

Das Hirnblutungsrisiko bei Neugeborenen

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Martin Jäger
aus Siegen

Gießen, 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Diagnostische Radiologie

Leiter: Prof. Dr. med. W.S. Rau

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. V. Klingmüller

Gutachter: Prof. Dr. med. L. Gortner

Tag der Disputation: 09.08.2001

Des vielen Büchermachens ist kein
Ende...

Prediger 12,12

Meinen Eltern gewidmet.

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	8
2.1	<u>SCHÄDELSONOGRAPHIE</u>	8
2.1.1	SCHÄDELSONOGRAPHISCHE NORMALBEFUNDE	17
2.2	<u>UNTERSUCHUNGSZEITRAUM</u>	18
2.3	<u>KATEGORISIERUNG DER HIRNBLUTUNGEN</u>	19
2.4	<u>BEURTEILUNG DER HIRN SONOGRAMME</u>	22
2.5	<u>DATENERHEBUNG</u>	23
2.6	<u>UNTERSUCHUNGSGUT</u>	26
2.7	<u>GEBURTSHILFLICHE RISIKOFAKTOREN</u>	28
2.8	<u>DATENANALYSE</u>	31
3	<u>FRAGESTELLUNG</u>	34
4	<u>ERGEBNISSE</u>	35
4.1	<u>DIE INZIDENZ VON HIRNBLUTUNGEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS DER JAHRE 1985-1994 IN DER FRAUENKLINIK GIEBEN</u>	35
4.1.1	HIRNBLUTUNGSHÄUFIGKEIT BEI VERLEGTEN KINDERN	35
4.2	<u>MÖGLICHE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN GEBURTSHILFLICHEN RISIKEN UND HIRNBLUTUNGEN</u>	38
4.2.1	SCHWANGERSCHAFTSDAUER	38
4.2.2	GEBURTSGEWICHT	41
4.2.3	KÖRPERLÄNGE	43
4.2.4	KOPFUMFANG	43
4.2.5	APGAR-INDEX NACH 1, 5 UND 10 MINUTEN	44
4.2.6	SÄURE-BASEN-STATUS	51
4.2.7	VORZEITIGER BLASENSPRUNG	56
4.2.8	PATHOLOGISCHES KARDIOTOKOGRAMM (CTG) ANTE /SUB PARTU(M)	58
4.2.9	VORZEITIGE WEHEN	61

4.2.10	PROTRAHIERTER GEBURTSVERLAUF	63
4.2.11	HYPERTONIE/ SCHWERE HYPOTONIE DER MUTTER IN DER GRAVIDITÄT	64
4.2.12	GESTOSE	65
4.2.13	INTRAUTERINE WACHSTUMSRETARDIERUNG	68
4.2.14	MIBBILDUNGEN DES NEUGEBORENEN	72
4.2.15	FRUCHTWASSERABNORMALITÄTEN	73
4.2.16	INFEKTIONEN	76
4.2.17	ZUSTAND NACH MEHR ALS ZWEI VORANGEGANGENEN ABORTEN	84
4.2.18	VAGINALE BLUTUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	86
4.2.19	GESTATIONSDIABETES / ODER DIABETES MELLITUS DER MUTTER	88
4.2.20	ZERVIXINSUFFIZIENZ	89
4.2.21	UTERUSABNORMALITÄTEN	93
4.2.22	AMNIOZENTESE	94
4.2.23	RHESUSINKOMPATIBILITÄT	95
4.2.24	GEBURTSEINLEITUNG	96
4.2.25	MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN	97
4.2.26	FAMILIÄRE HÄUFUNG	102
4.3	GEBURTSMODUS	104
4.3.1	SCHÄDELLAGE	104
4.3.2	BECKENENDLAGE	105
4.3.3	QUERLAGE	107
4.3.4	GEGENÜBERSTELLUNG DER EINZELNEN GEBURTSMODI	108
4.3.5	EPISIOTOMIE	110
4.4	VERGLEICH DER HIRNBLUTUNGSINZIDENZ DER EINZELNEN JAHRGÄNGE	111
4.5	MIT HIRNBLUTUNGEN KOMBINIERT AUFTRETENDE SCHÄDELSONOGRAPHISCHE BEFUNDE	113
4.5.1	SEITENVENTRIKELASYMMETRIE	114
4.5.2	SEITENVENTRIKELERWEITERUNGEN	115
4.5.3	ERWEITERTER SUBDURALRAUM	116
4.5.4	POSTHÄMORRHAGISCHER HYDROCEPHALUS	117
4.5.5	PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE (PVL)	118

4.5.6	SUBDURALBLUTUNG	119
4.5.7	VERLAGERUNG DES INTERHEMISPHÄRENSPALTES	119
4.5.8	SUBARACHNOIDALBLUTUNG	120
4.5.9	ZYSTEN	121
4.5.10	PORENZEPHALIE	122
4.5.11	ATROPHIE DES GEHIRNS	123
4.5.12	HIRNÖDEM	125
4.6	ZUSÄTZLICH UNTERSUCHTE PARAMETER	126
4.6.1	ANZAHL DER ANTE PARTUM STATIONÄR GELEGENEN TAGE DER MUTTER	126
4.6.2	GEBURTSTUNDE DES KINDES	127
4.6.3	GEBURTSMONAT	127
4.6.4	GESCHLECHT DES KINDES	128
4.6.5	ÜBERWACHUNG MIT CTG UND/ODER ECG	129
4.6.6	PLAZENTA PRAEVIA	130
4.6.7	VORZEITIGE PLAZENTALÖSUNG	130
4.6.8	STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG DER MUTTER	131
4.6.9	ÜBERSICHT ÜBER SONSTIGE UNTERSUCHTE PARAMETER	132
4.6.10	EINFLUß DES UNTERSUCHERS	134
5	DISKUSSION	135
5.1	DIE BEDEUTUNG DER SCHÄDELSONOGRAPHIE IN DER PERINATALZEIT	136
5.2	ZEITPUNKT DES SONOGRAPHISCHEN SCREENINGS	137
5.3	EINTEILUNG DER BLUTUNGSGRAD E	138
5.4	UNREIFE ALS WESENTLICHES HIRNBLUTUNGSRSIKO	142
5.4.1	GESTATIONSALTER	142
5.4.2	GEBURTSGEWICHT	143
5.4.3	KÖRPERLÄNGE	145
5.4.4	KOPFUMFANG	145
5.4.5	INTRAUTERINE WACHSTUMSRETARDIERUNG	146
5.5	PERINATALE ASPHYXIE — EIN ENTSCHEIDENDER FAKTOR IN DER PATHO- GENESE VON INTRAKRANIELLEN BLUTUNGEN	147
5.5.1	PATHOMECHANISMUS	147

5.5.2	SÄURE-BASEN-HAUSHALT	149
5.6	DER APGAR-SCORE — EIN ZUVERLÄSSIGER PROGNOSEINDEX	151
5.7	KARDIOTOKOGRAPHIE — EIN FRAGLICHES INSTRUMENT ZUR ABSCHÄTZUNG DES HIRNBLUTUNGSRISIKOS	154
5.8	PRÄNATALE ÜBERWACHUNG ANHAND ELEKTROKARDIOGRAPHIE (ECG) — EINE VERBESSERTE PROGNOTISCHE METHODE BEZÜGLICH DES BLUTUNGSRISIKOS ?	155
5.9	MÜTTERLICHE INFEKTIONEN — FIEBER SUB PARTU UND AMNION- INFEKTIONSSYNDROM ALS RISIKOFAKTOR FÜR FRÜHGEBORENE	156
5.9.1	FIEBER SUB PARTU	156
5.9.2	AMNIONINFEKTIONSSYNDROM	157
5.10	VORZEITIGER BLASENSPRUNG ALS HÄUFIGSTES GEBURTSRISIKO DES GESAMTKOLLEKTIVS	159
5.11	VORZEITIGE WEHEN — EIN NICHT ZU UNTERSCHÄTZENDER RISIKOFAKTOR	159
5.12	GEBURTSMODUS UND HIRNBLUTUNGSRISIKO	160
5.12.1	SCHÄDELLAGE	162
5.12.2	BECKENENDLAGE	162
5.12.3	QUERLAGE	163
5.12.4	PROTRAHIERTER GEBURTSVERLAUF	164
5.12.5	GEBURTSEINLEITUNG	164
5.13	MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN	165
5.14	SONOGRAPHISCHES SCREENING DES GEHIRNS — EIN GERECHTFERTIGTER AUFWAND ?	167
6	ZUSAMMENFASSUNG	170
7	LITERATURVERZEICHNIS	173
8	DANKSAGUNG	199
9	LEBENS LAUF	200

1 Einleitung

Die erfolgreiche Senkung der perinatalen Mortalität in die Nähe des erreichbaren Optimums hat zur Folge, daß die Mortalität als Maßstab für die Qualität der Geburtshilfe immer mehr an Bedeutung verliert [74]. Die Senkung der Mortalität auf 6/1000 (Hessische Perinatalerhebung 1996) kommt besonders durch intensive Bemühungen und Verbesserungen des Standards der Betreuung der Schwangeren und der kleinen Frühgeborenen zustande. Der allgemeine gesundheitliche Standard der Bevölkerung und somit auch die Qualität der medizinischen Versorgung spiegeln sich deutlich in der perinatalen Mortalität und in der Säuglingsterblichkeit wider. So verbesserte sich die Säuglingssterblichkeit in Deutschland von 24,3‰ im letzten Jahrhundert (1885) auf 10,9‰ (1982) und schließlich auf 7,6‰ (1989) [80].

Mit zunehmender Verbesserung der Überlebensrate stellt sich aber auch die Frage der Überlebensqualität. Sie muß nun stärker an der kindlichen Morbidität, am klinischen Zustand post partum, an der späteren neurologischen und geistig-seelischen Entwicklung in Kindheit und Adoleszenz gemessen werden. In den Vordergrund rücken heute zunehmend die neurologischen Schäden als Folge von perinatalen Hirnläsionen. In der Bundesrepublik Deutschland werden bei 5 bis 10% aller Säuglinge in den ersten vier Lebensmonaten neurologische Auffälligkeiten aus zum Teil unauffälligen Schwangerschaften diagnostiziert [151]. In systematischen Untersuchungen von *Ratner* fanden sich bei 8 bis 10% aller Neugeborenen schwere neurologische Schädigungen und bei 27% mittelschwere neuropathologische Phänomene [124]. Für diese recht hohe Inzidenz werden vorrangig die perinatale Asphyxie, hypoxisch-ischämische Hirnläsionen, intrakranielle Hirnblutungen und die periventrikuläre Leukomalazie verantwortlich gemacht [2,4,24,42,47,52,62,73,74,79,82,84,98,111,123,124,149,159,160,167,172]. *Dubowitz* et al. [39] diagnostizierten innerhalb der ersten neun Lebensmonate bei 25 bis 80% aller Kinder nach subependymaler bzw. intraventrikulärer Blutung neurologische Auffälligkeiten. Schon im Jahre 1979 veröffentlichten *Papile* et al. [115] eine Studie über Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1501 g und stellten in 28% der Fälle schwere neurologische Störungen bereits innerhalb der ersten neun Lebensmonate fest. Weitere Autoren wie *Resch* et al. [126] konnten bei Frühgeborenen mit intra-/

periventrikulären Hirnblutungen nach dem ersten Lebensjahr bei 35% leichte neurologische Störungen, bei 32,5% mittlere mentale Retardierungen und bei 17,5% aller Kinder schwere neurologische Schäden nachweisen. *Kalpathy et al.* [84] beschreiben pathologisch neurologische Befunde aufgrund von Hirnblutungen innerhalb der ersten 18 Lebensmonate in bis zu 53,9% aller Fälle und schließlich fand *Eken et al.*[42] bei Risikokindern mit periventrikulärer Leukomalazie (PVL) sogar eine Inzidenz von zerebral bedingten Lähmungen von 91,7%. Des Weiteren konnte ein signifikant gehäuftes Erscheinen von neurologischen Schäden bis zu einem Alter von zwei Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern ohne Hirnblutungen von *de Bor et al.* [31] bei Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen mit Hirnblutungen I. und II. Grades nach *Papile* nachgewiesen werden. Verschiedene Autoren betonen ferner direkte Zusammenhänge zwischen der Mortalitätsrate bzw. der Häufigkeit und Schwere der neurologischen Befunde einerseits und dem Ausmaß der Hirnblutung andererseits [14,48,60,79,91,142,152,160].

Letztendlich sind perinatal erworbene neurologische Schäden in ihrem ganzem Ausmaß bislang in keinem Land endgültig erkannt, so daß systematische Kontrollen zur rechtzeitigen Diagnose von intrakraniellen Hirnblutungen, besonders in den ersten Lebenstagen post partum von großer Bedeutung sind [121]. Durch Fortschritte der Technik bildgebender Verfahren, z.B. der Sonographie, können heute die meisten morphologischen Veränderungen der Hirnstrukturen schon in der frühen Säuglingszeit erkannt und somit Folgeschäden auf ein Minimum reduziert werden.

Die genaue Pathogenese von intrakraniellen Hirnblutungen bei Neugeborenen ist äußerst komplex und bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Studien, in denen sich Autoren um die Aufklärung des Pathomechanismus bemühten, ergaben zunächst zwei Hauptrisikofaktoren, nämlich perinatale Asphyxie und Unreife des Neugeborenen.

Das Risiko der Unreife besteht in dem Vorhandensein einer strukturellen Gegebenheit, die sich zum Zeitpunkt der Geburt normalerweise fast gänzlich zurückgebildet hat, der gerinalen Matrix („Keimschicht“). Von dieser subependymalen Matrix der Seitenventrikel gehen die für das Frühgeborene typischen intrazerebralen Blutungen aus [35,79,94,95,117,139,165]. Die Blutung kann auf das Keimlager beschränkt

bleiben, in die Seitenventrikel einbrechen und/oder weitere Bereiche des Hirnparenchyms betreffen.

Die Vulnerabilität der germinalen Matrix, aus der sich während der embryologischen Entwicklung die graue Substanz des Gehirns, die *nervösen* (Neuroblasten) und *glösen* Elemente (Astrozyten, Oligodendroglia usw.) entwickeln [108], ist begründet in ihrer lockeren Organisation, die kaum mechanischen Schutz für die in ihr laufenden fragilen Gefäße bietet [94,165]. Zudem ist die germinale Matrix die am reichsten vaskularisierte Region [94]. Sie wird, wie beim Erwachsenen, von Ästen der *Arteria cerebri media*, der *Heubner'schen* Arterie und von der *Arteria chorioidea anterior* versorgt. Der Unterschied der Blutversorgung des Erwachsenen liegt lediglich in dem relativen Längenunterschied, welcher eine relative Mengenzunahme des Blutdurchflusses bedingt [58].

Wie schon erwähnt, ist die germinale Matrix zum Zeitpunkt der Geburt in der Regel fast vollständig zurückgebildet. Entsprechend dem Entwicklungsstand der Matrix verändert sich der topographische Ursprungsort der Blutung. Somit ist vor der 32. Schwangerschaftswoche eine subependymale Blutung über dem Corpus des *Nucleus caudatus* lokalisiert und nach der 32. Schwangerschaftswoche hauptsächlich vom *Plexus chorioideus* ausgehend [3].

Eine weitere grundlegende Ursache für intrakranielle Hirnblutungen in der Perinatalzeit ist die morphologische Unreife des subependymalen Gefäßbettes, das den durch die frühe Geburt hervorgerufenen hämodynamischen Belastungen nicht gewachsen ist [79,100]. Wie dopplersonographische Studien zeigen, kommen jedoch auch postpartal erhebliche Fluktuationen der intrazerebralen Blutflüsse vor [72,127]. Dabei werden Schwankungen der Blutströme hauptsächlich durch die noch fehlende Autoregulation (Konstanz der Durchblutung bei systemischen Blutdruckschwankungen) besonders beim Frühgeborenen im Vergleich zum reifen Neugeborenen oder Erwachsenen [5,9,79,93,94,95,111] verursacht. Als Grund für die fehlende Konstanz der Hirndurchblutung verweisen Autoren in der Literatur auf die noch fehlende Gefäßmuskulatur und eventuell nicht ausgereifter Baro- und Chemorezeptorensysteme [64].

Eine zusätzliche maßgebliche Ursache liegt in den Schwankungen des $p\text{CO}_2$ des Neugeborenen [158], welche trotz derzeitigen geburtshilflichen Qualitätsstandards

nicht vermeidbar sind. Bei einer Änderung des $p\text{CO}_2$ von nur einem mmHg kommt es zur Änderung der Hirndurchblutung von etwa 5% [79]. Des Weiteren wird der hirnvenöse Abfluß und der damit verbundene schwankende Druck des Kapillarnetzes durch Beatmung und Kopfdrehungen aufgrund geburtshilflicher und pflegerischer Maßnahmen beeinflusst. Dabei lösen letztendlich hauptsächlich arterielle Blutdruckspitzen die Blutungen aus [79], besonders wenn sie auf schon durch Hypoxie und Hyperknapie maximal dilatierte Gefäße (Hyperperfusion) treffen.

Aber auch Phasen der Minderdurchblutung mit daraus resultierenden Schädigungen an Endothelzellen sind nicht minder bedeutsam. So machten *Jensen et al.* die Beobachtung, daß der normalerweise stark durchblutete *Plexus chorioideus* auf akute Asphyxie des Feten mit einer starken Vasokonstriktion und Durchblutungsminderung reagiert [75]. Dies kann zu ischämischen Endothelläsionen führen, aufgrund derer es bei erhöhter Reperfusion nach der Asphyxiephase zu Plexus- bzw. intraventrikulären Blutungen kommt [154].

Autoren, die sich um die genauere Aufklärung des Pathomechanismus von hypoxischen Endothelzellenschädigung bemühten, fanden, daß diese Schädigungen hauptsächlich durch freie Radikale und vasoaktive Substanzen wie z.B. NO, Lactat, Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) hervorgerufen werden [43,45,100,112,128,131, 158]. Diese Stoffe schädigen nicht nur die Endothelzellen nach einer Hypoxie-Phase, sondern sind unter anderem auch für die Aufhebung der schützenden Vasokonstriktion der Arteriolen verantwortlich. Als neuester Ansatz der Pathogenese der intra-/periventrikulären Hirnblutungen wird heute die Theorie einer Schädigung des Endothels durch Eisen-katalysierte Lipidperoxidation während der Reoxygenation des Hirnes nach einer perinatalen Asphyxie untersucht [10,85,110].

Die hypoxische Endothelzellenschädigung findet zunehmend eine besondere Beachtung in der Perinatalogie, da in den parenchymatösen zerebralen Gefäßen eines Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 30 Wochen glatte Muskulatur, Kollagen und Elastin weitgehendst fehlen [64]. Ohne Muskulatur können sich die Gefäße jedoch nicht konstringieren. Allein das Fehlen von Kollagen und Elastin bedeutet für diese Gefäße schon ein grundsätzlich erhöhtes Risiko zu ruptieren, so daß es bei vorhandener Endothelzellenschädigung noch leichter zur Blutung kommen [9] kann.

Als Prädiktionsstelle der hypoxischen Endothelzellenschädigung gelten wiederum die Gefäße der periventrikulären Region, da sich hier der Übergang der ventrikulofugalen zur ventrikulopetalen Gefäßversorgung befindet [53,95]. Hier sorgt die Richtungs-umkehr des Blutflusses für einen sehr niedrigen Blutdruck und macht diese Region für eine Ischämie besonders anfällig [140].

Dem Auftreten einer Hirnblutung folgt häufig ein Blutdruckabfall, eine reflektorische Vasokonstriktion (Vasospastik) und eine venöse Stase mit zusätzlichen sekundären regionalen oder generalisierten Minderdurchblutungen des Gehirns. Dies führt häufig zu weiteren massiven Schädigungen des Gehirns. Daraus erklärt sich die Koinzidenz mit dem Auftreten der periventrikulären Leukomalazie, welche für die prognostische Einschätzung letztlich sogar von größerer Bedeutung als der Schweregrad der zugrunde liegenden Blutung ist [79].

Die vorstehend erwähnten Hypothesen sollten ein wenig die Komplexität der Pathogenese von intrakraniellen Hirnblutungen bei Neugeborenen zusammenfassen, welche als wesentliche Ansatzpunkte für die Untersuchungen der zugrunde liegenden Studie galten.

In den Jahren 1985-1994 wurde an der Justus-Liebig-Universität Gießen ein hirnsonographisches Neugeborenencreening durchgeführt, dessen Ergebnisse mit Schwangerschafts-, Geburts- und Neonatalrisiken sowie mit geburtshilflichen Daten und Verfahrensweisen in Beziehung gesetzt werden, um Risikogruppen herauszufinden, die für Hirnblutungen prädestiniert sind. Basierend auf der zentralen Bedeutung von Reife und Unreife für die Entstehung von intrakraniellen Blutungen bei Neugeborenen werden insbesondere Frühgeborene mit Reifgeborenen verglichen. In vorliegender Studie über 11887 Neugeborene handelt es sich um das weltweit bisher größte diesbezüglich untersuchte Kollektiv.

Die nachfolgende Tabelle bietet eine Übersicht über die schon beschriebenen Häufigkeiten von intra-/periventrikulären Blutungen bei Neugeborenen (Tabelle 1):

Tabelle 1				
Bisher gefundene Häufigkeiten intra- und periventrikulärer Hirnblutungen				
<i>(nach Anzahl der Fälle aufsteigend sortiert)</i>				
<i>N</i>	<i>Diagnostik</i>	<i>Bedingungen an das Kollektiv</i>	<i>%</i>	<i>Autoren</i>
50	US/CT	Frühgeborene \leq 34. SSW	30	McDonald et al. [104]
84	US	Frühgeborene der 24.-27. Woche	41	Mentzel H. [107]
91	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	52,7	Corzo-Pineda et al. [28]
98	CT	Frühgeborene \leq 36. SSW	38	Lazzara et al. [87]
98	US	Asphyktische Neugeborene	32	Lackmann et al. [86]
100	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	32	Bada et al. [9]
100	CT	Geburtsgewicht \leq 1500 g	44	Burstein et al. [22]
117	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	41	Ferrari et al. [46]
146	US	Frühgeborene \leq 35. SSW	36	Levene et al. [90]
225	US	Geburtsgewicht \leq 1250 g	30	Perlman et al. [117]
273	US	Unauffällige Neugeborene	2,7 ¹	Jensen et al. [76]
291	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	19,9	Hesser et al. [68]
459	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	21,1	Hanigan et al. [60]
459	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g und/ oder \leq 32. Woche	15 ²	Chess et al. [24]
463	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g	28,2	Strand et al. [150]
476	CT	Asphyktische Neugeborene	41 ¹	Flodmark et al. [48]
476	CT	Asphyktische Neugeborene	36 ³	Flodmark et al. [48]
505	US	Unauffällige Neugeborene \geq 38. Gestationswoche	3,7 ¹	Hayden et al. [65]
859	US	Geburtsgewicht \leq 1500 g und/ oder \leq 32. Woche	38	Bösche et al. [20]
1000	US	Unauffällige Neugeborene	3,5	Heibel et al. [67]

¹ nur Hirnblutungen Grad 1 nach Papile (Blutungen der germinalen Matrix)

² nur Hirnblutungen 3./4. Grades nach Papile

³ nur intraventrikuläre Blutungen

<i>Fortsetzung Tabelle 1</i>				
2781	US	Keine Bedingungen	5,2	<i>Jensen et al. [74]</i>
3392	US	Unauffällige Neugeborene	2,5	<i>Leonhardi et al. [88]</i>
4795	US	Geburtsgewicht ≤ 1500 g	44	<i>Shankaran et al. [141]</i>
5286	US	Keine Bedingungen	3,6	<i>Berger et al. [15]</i>
7582	US	Keine Bedingungen	0,3	<i>Jojart et al. [78]</i>

- CT = Computertomographie
- US = Ultraschall

2 Material und Methoden

Basierend auf einer prospektiven hirnsonographischen Pilotstudie von *Jensen* und *Schuhmacher* [77] aus den Jahren 1981/82 und einer prospektiven Studie von *Sefkow* [140] aus den Jahren 1984 bis 1986 analysierten wir retrospektiv die Jahrgänge 1985 bis 1994 einer hirnsonographischen Reihenuntersuchung von 11887 Kindern, die in der Frauenklinik der Universität Gießen entbunden wurden.

Dieses Neugeborenencreening betraf nicht nur das Gehirn, sondern auch Hüften und Nieren. Die vorliegende Analyse der Daten bezieht sich jedoch ausschließlich auf die Ultraschalluntersuchungen des Gehirns.

2.1 Schädelsonographie

Wegen ihrer Risikolosigkeit, ihrer breiten Anwendungsmöglichkeit und hohen diagnostischen Aussagekraft wurde die Sonographie für den neonatologischen Patienten zum bildgebenden Untersuchungsinstrument der ersten Wahl.

Während Linearschallköpfe nur für die Nahfelddarstellung (z.B. Sinus sagittalis, Subduralraum, Interhemisphärenspalt, kalottennahe Hämatome) bei hirnsonographischen Untersuchungen benutzt werden, sind hochfrequente Sektorschallköpfe apparative Voraussetzung für eine suffiziente Darstellung der Hirnstrukturen. Sie sind aufgrund ihrer Bildgeometrie geeigneter als Linearschallköpfe, da bei der Untersuchung durch die große Fontanelle nur ein kleines Schalleintrittsfenster zur Verfügung steht. Bei Frühgeborenen benutzt man Sektor-Schallköpfe mit einer Frequenz von 5 bis 7,5 MHz. Dagegen werden beim reifen Neugeborenen und Säugling Schallköpfe mit Frequenzen zwischen 3,5 bis 7,5 MHz vorgezogen [40].

In der zugrundeliegenden Studie kamen zwei Geräte des Herstellers Siemens und ein Modell der Firma Acuson zum Einsatz:

- a) Siemens Sonoline SL, Baujahr 1984 mit einem 5 MHz Sektor- und Linearschallkopf,
- b) Siemens RA-1, Baujahr 1980 mit einem 7,5 MHz Small Part Schallkopf (mechanischer Sektorschallkopf) und
- c) Acuson 128 mit einem 5 MHz Linear-Schallkopf.

Die Ultraschalluntersuchung des Gehirns durch die große Fontanelle wird in koronarer und sagittaler Schichtführung durchgeführt. Im einzelnen gelten folgende Schnittebenen als Standardebenen:

a) Sagittaler Schnittebenensektor: (Abb.1)

- linke Parasagittalebene (3)
- Sagittalebene (1)
- rechte Parasagittalebene (2)

b) Koronarer Schnittebenensektor: (Abb.2)

- vordere Koronarebene (4)
- mittlere Koronarebene (5)
- hintere Koronarebene (6)

c) Axialer Schnittebenensektor (seitliche Fontanelle)

d) Nahfelddiagnostik

Abb.1)

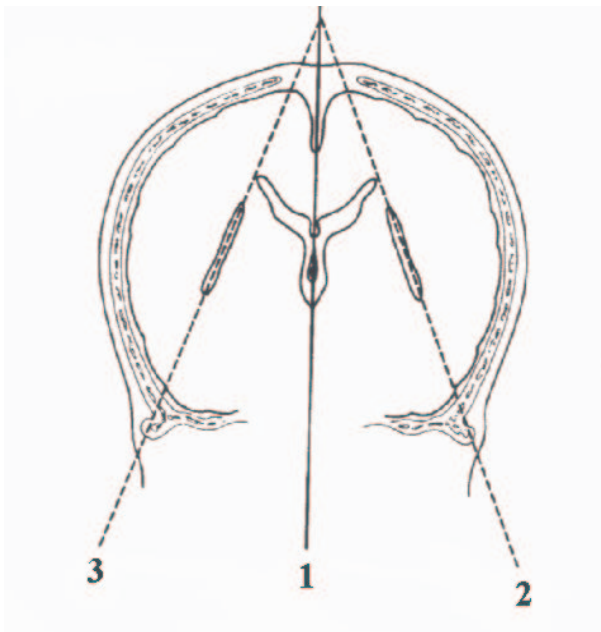
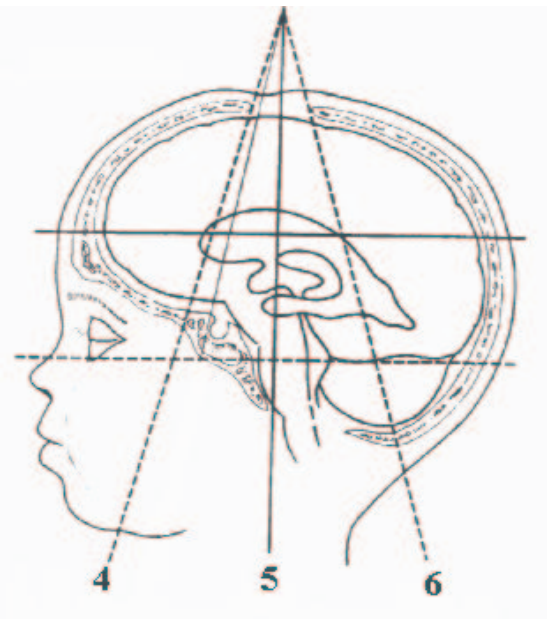


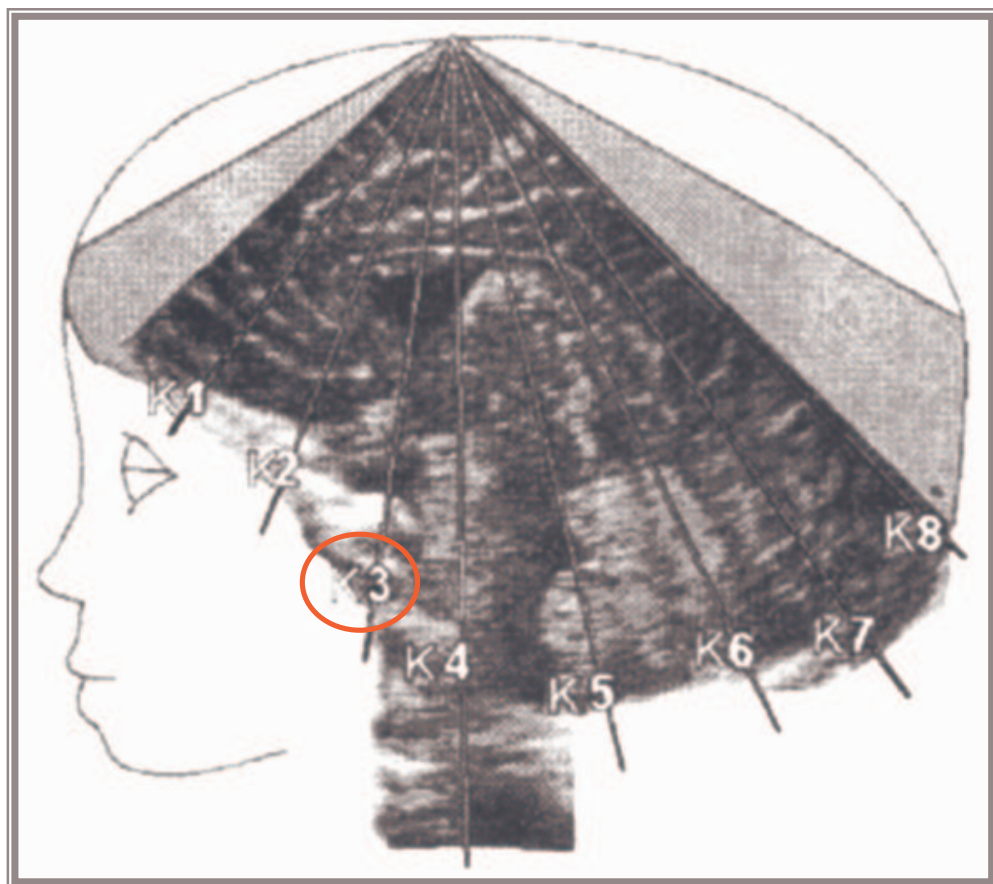
Abb.2)



In den koronaren Ebenen kommen die Querschnitte des Gehirns zur Darstellung, während bei den sagittalen Richtungen die Bildebene parallel zur Längsachse steht. Bei Einstellung der koronaren Schnittebene können Störungen der sich normalerweise symmetrisch darstellenden Hemisphären schnell erkannt werden. Die Schnittführung verläuft hierbei zumeist durch die Seitenventrikel und den dritten Ventrikel in Höhe der *Foramina interventricularia*, so daß asymmetrische Befunde, wie sie im Falle von einseitigen Seitenventrikelerweiterungen mit oder ohne Verlagerung des Interhemisphärenspaltes vorliegen, leicht diagnostiziert werden können [140].

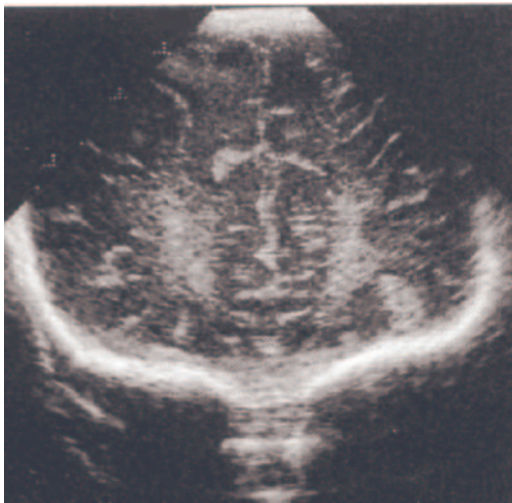
Da die koronaren und sagittalen Schnittebenen von besonderer Aussagekraft sind, sollen im folgenden diese Schnittrichtungen einzeln detaillierter dargestellt werden.

Abb. 3) **Koronare Schnittebenen**



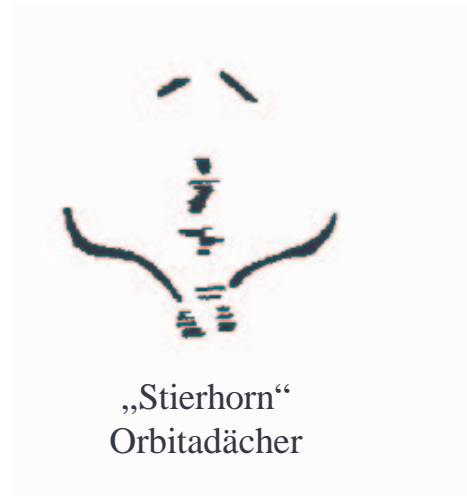
Nachfolgend sind die koronaren Standardschnittebenen K1-7/(8) dargestellt, wie sie in den gängigen Lehrbüchern heute beschrieben werden. Rechts neben dem Ultraschallbild sind für sonographische Anfänger als Orientierung nach *Dr. Weigel* bewährte Engramme angeführt, welche in etwa den Ultraschallbildern entsprechen (Bilder und Engramme aus „Der Blick durch die Fontanelle“; Zürich, Oktober 1998 [153]).

Abb. 4)

Schnittebene K 1

vorderer Koronarschnitt durch die Orbitadächer mit dem Frontalhirn

Abb. 5)

Engramm K 1

„Stierhorn“
Orbitadächer

Abb. 6)

Schnittebene K 2

vorderer Koronarschnitt auf Höhe der Keilbeinflügel

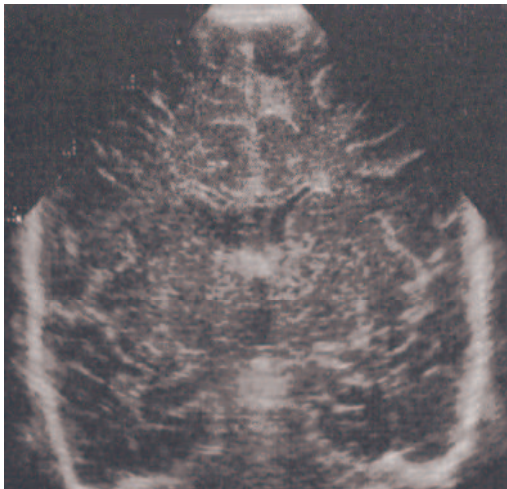
Abb. 7)

Engramm K 2

„Amboß“
vorderes planum sphenoidale

Abb. 8)

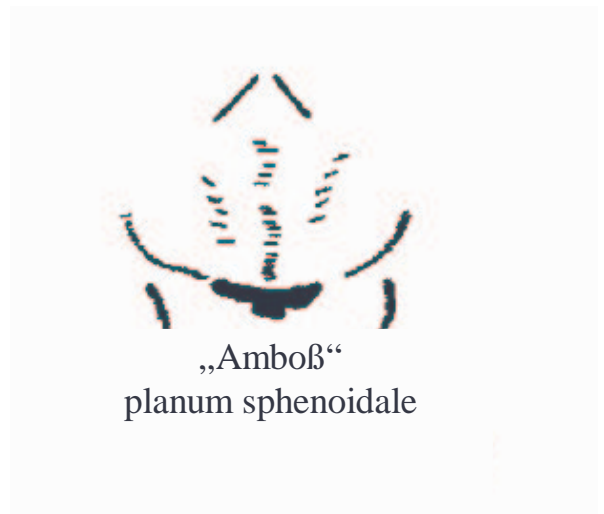
Schnittebene K 3 (wichtigster Schnitt)



mittlerer Koronarschnitt auf Höhe der Foramina Monroi mit III. Ventrikel, Fornix, Stammganglien, Sylvi-Furche

Abb. 9)

Engramm K 3



„Amboß“
planum sphenoidale

Abb. 10)

Schnittebene K 4



mittlerer Koronarschnitt durch pedunculi cerebri, links gekippt

Abb.11)

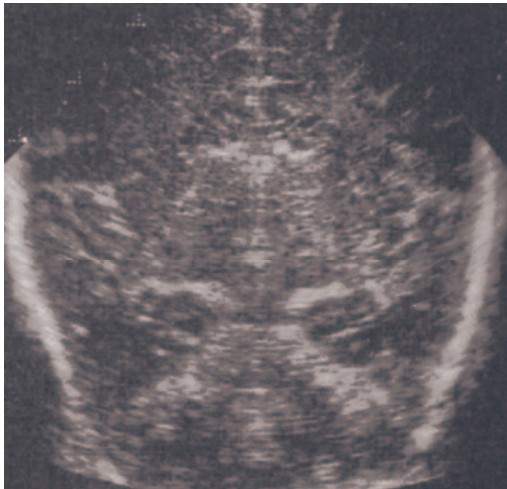
Engramm K 4



„Brille“
arteria cerebri media

Abb.11)

Schnittebene K 5



hinterer Koronarschnitt durch den IV. Ventrikel

Abb. 12)

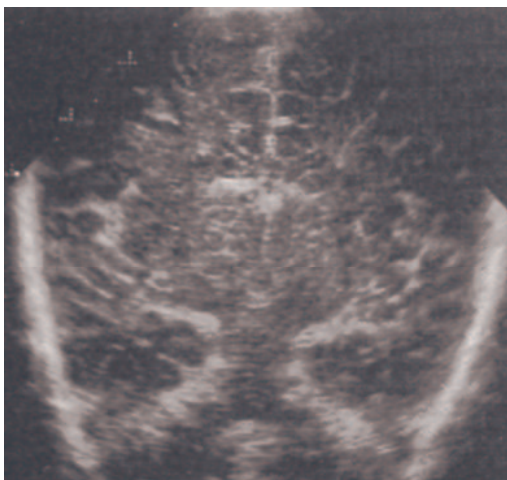
Engramm K 5



„Ammonit“
gyrus hippocampi

Abb. 13)

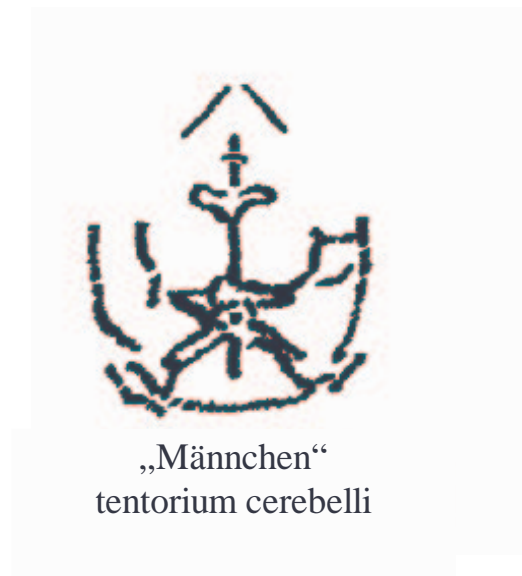
Schnittebene K 6



hinterer Koronarschnitt durch den Kleinhirnwurm / Tentorium

Abb. 14)

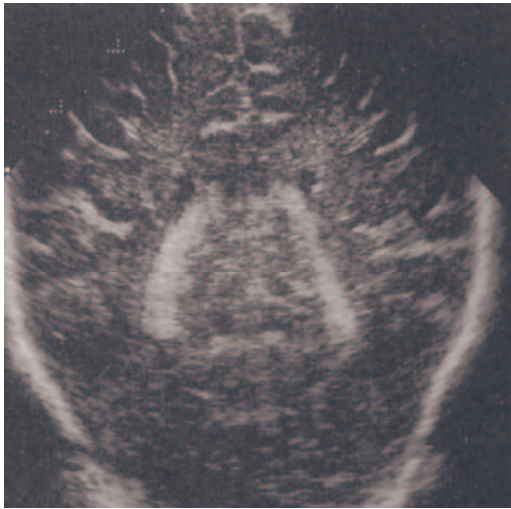
Engramm K 6



„Männchen“
tentorium cerebelli

Abb. 15)

Schnittebene K 7



hinterer Koronarschnitt durch die Hinterhörner der Seitenventrikel und des Plexus chorioideus

Abb. 16)

Engramm K 7



*„Keulen“
Plexus der Seitenventrikel*

Abb. 17)

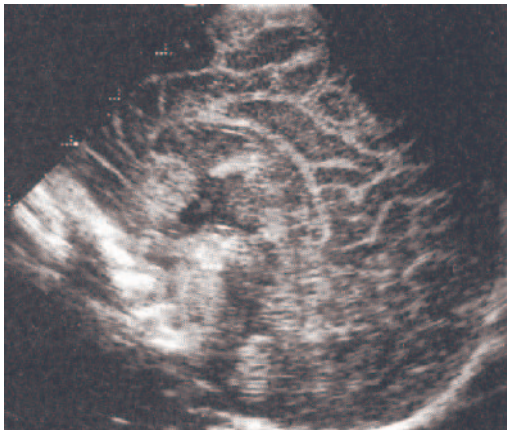
Schnittebene K 8



hinterer Koronarschnitt durch den Okzipitalpol

Die parasagittalen Schnittführungen ermöglichen die vollständige Darstellung der Seitenventrikel einschließlich des kontinuierlichen Übergangs zum Hinterhorn, bzw. Temporalhorns. Der Plexus chorioideus hebt sich durch dichte, intensive Echotextur am Boden der Seitenventrikel und am Dach des dritten Ventrikels ab. Form und Größe der Plexus lassen sich am leichtesten in der parasagittalen Schnittführung beurteilen. Folgende Abbildungen geben einen Überblick über diese Schnittebenen:

Abb. 18)

Sagittale Schnittebene S 1

*Mediansagittalebene
(rechts: Vergrößerung mit III. Ventrikel)*

Abb. 19)

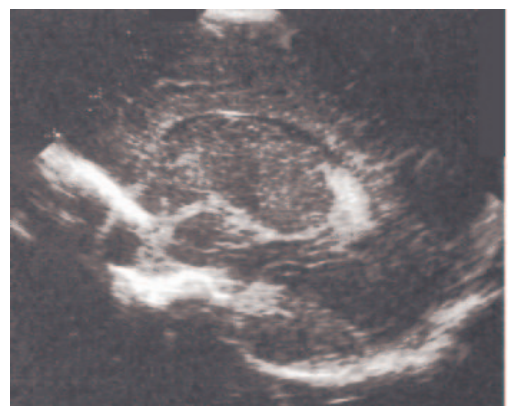
Schnittebene S 1 (vergrößert)

Abb. 20)

Parasagittalebene S 2

Parasagittalebene durch den Hippocampus, C.nucl.caud., Thalamus und Seitenventrikel

Abb. 21)

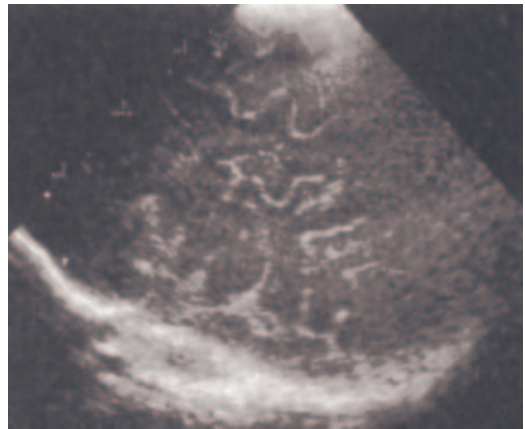
Parasagittalebene S 3

Parasagittalebene durch den Seitenventrikel, Plexus chor., Hippocampus und Kleinhirnhemisphäre

Abb. 22)

Parasagittalebene S 4*Parasagittalebene durch die Insula*

Abb. 23)

Parasagittalebene S 5*Parasagittalebene durch den parietalen und temporalen Kortex*

Die Hirnblutungen selbst stellen sich sonographisch als umschriebene, ortsfremde, sehr echoreiche Formationen dar [77].

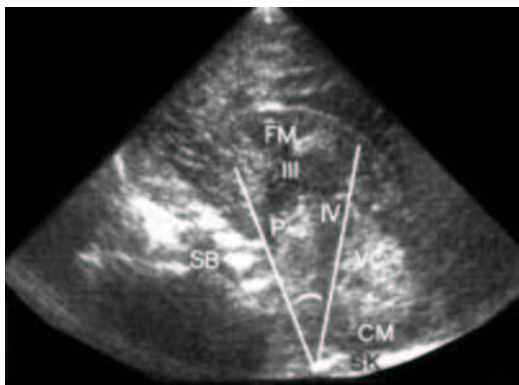
Abb. 24)

subependymale Hirnblutung (echoreiche Formation)

2.1.1 Schädelsonographische Normalbefunde

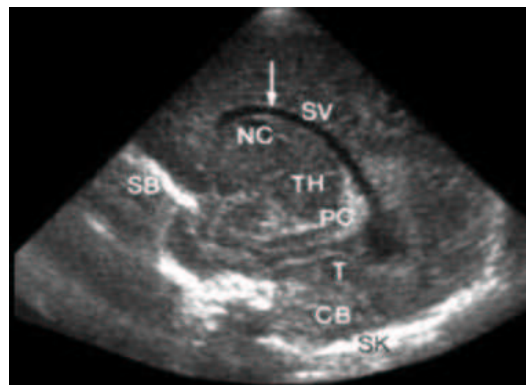
Die nun folgenden Abbildungen beschreiben die morphologischen Gegebenheiten eines hirnsonographischen Normalbefundes, durch die große Fontanelle im medianen Sagittalschnitt (Abb.25), paramedianen Sagittalschnitt (Abb.26), Koronarschnitt in Höhe des 3. Ventrikels (Abb.27) und nach okzipital geneigt (Abb.28) geschallt:

Abb.25)



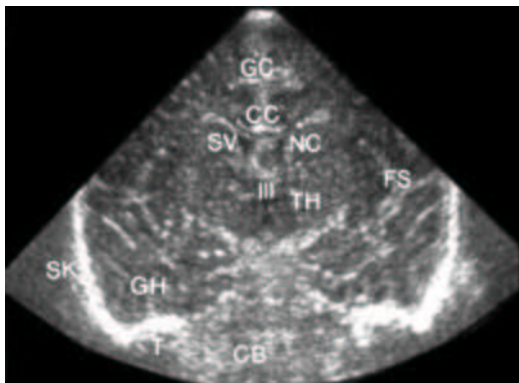
Medianer Sagittalschnitt

Abb.26)



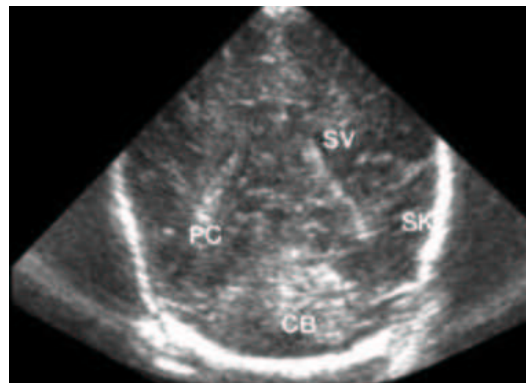
Paramedianer Sagittalschnitt

Abb.27)



Koronarschnitt in Höhe des 3.Ventrikels

Abb.28)



Koronarschnitt, okzipital geneigt

CB	= Zerebellum	SK	= Schädelkalotte	FS	= Fissura Silvii
FM	= Foramen Monroi	GC	= Gyrus cinguli	CC	= Corpus callosum
III	= 3. Ventrikel	NC	= Nucleus caudatus	Winkel	= Clivuswinkel
IV	= 4. Ventrikel	Th	= Thalamus	Pfeil	= physikalisch bed. Echoverstärkung am Seitenventrikel
VC	= Kleinhirnwurm	PC	= Plexus chor.		
CM	= Cysterna magna	SV	= Seitenventrikel		
SB	= Schädelbasis	P	= Pons		

2.2 Untersuchungszeitraum

Im Rahmen des sonographischen Neugeborenencreening wurde die Ultraschalluntersuchung des Gehirns routinemäßig während des Aufenthaltes von Mutter und Kind in der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen oder am Entlassungstag (in die U2-Untersuchung integriert) in der kinderradiologischen Abteilung der Universitätsklinik durchgeführt. Bei Kindern, die direkt post partum in die Kinderklinik verlegt werden mußten, wurde die Ultraschalluntersuchung von der Neugeborenenstation veranlaßt. Da über 90% aller Hirnblutungen bei Neugeborenen in den ersten 4 Lebenstagen auftreten [18,26,33,35,72,73,79,81,117,128] wurden nur solche Befunde, die innerhalb der ersten 10 Tage post partum erhoben wurden, berücksichtigt. Damit konnte der Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung standardisiert werden, um der Definition des Neugeborenencreenings gerecht zu werden. Insgesamt wurden die Untersuchungsergebnisse von 11887 Kinder der Jahrgänge 1985-1994 statistisch dargestellt.

2.3 Kategorisierung der Hirnblutungen

Sonographisch diagnostizierte Hirnblutungen überwogen deutlich gegenüber anderen pathologischen Befunden, die eher selten nachgewiesen wurden. Die befundeten Blutungen wurden von dem jeweiligen Untersucher photodokumentiert und nach ihrem Ausmaß einem der vier Grade nach *Lou Ann Papile* zugeteilt. In vorausgegangenen prospektiven Studien an unserer Universität [76,140] wurde dagegen die Einteilung in drei Schweregrade bevorzugt (Grad I und II zusammengefaßt). Doch findet man in der internationalen Literatur zunehmend die Bevorzugung der vier Schweregrade nach *Papile/Burstein*, über die die folgende Tabelle (Tabelle 2) eine Übersicht gibt:

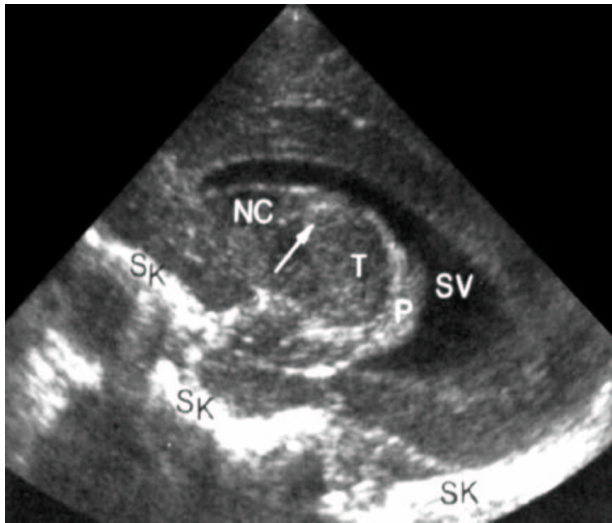
Tabelle 2	
Schweregradeinteilung der Hirnblutung nach <i>Papile/Burstein</i>	
Stadium	Anatomisch-pathologisches Substrat
Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	Partieller Einbruch ins Ventrikelsystem
Grad III	Ventrikeltamponade mit Erweiterung
Grad IV	(Zusätzliche) parenchymale Blutung

Klinische Beurteilung der vier Schweregrade (Tabelle 3):

Tabelle 3	
Beurteilung der Schweregrade von Hirnblutungen	
<i>(≅ Einteilung in drei Schweregrade)</i>	
Hirnblutung Grad I / Grad II	leichte Hirnblutung
Hirnblutung Grad III	Mittelschwere Hirnblutung
Hirnblutung Grad IV	schwere Hirnblutung

Abb.29)

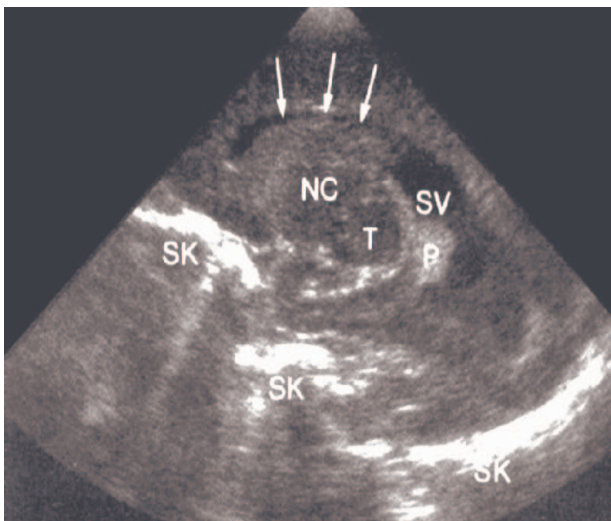
Erstgradige Hirnblutung:



- P* = *Plexus chorioideus*
- SK* = *Schädelknochen*
- SV* = *linker Ventrikel*
- T* = *Thalamus*
- NC* = *Nucleus caudatus*
- Pfeil* = *Blutung Grad 1 an typischer Stelle*

Abb.30)

Zweitgradige Hirnblutung:

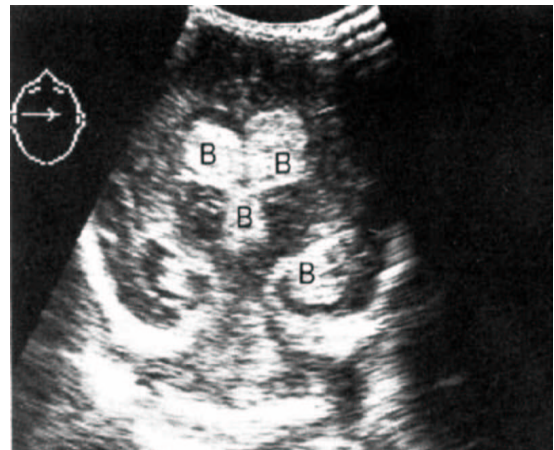
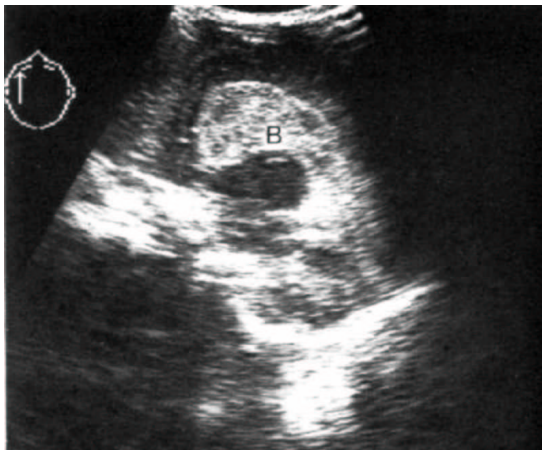


- P* = *Plexus chorioideus*
- SK* = *Schädelknochen*
- SV* = *linker Ventrikel*
- T* = *Thalamus*
- NC* = *Nucleus caudatus*
- Pfeile* = *Blutung Grad 2 mit Einbruch in den Seitenventrikel*

Abb.31)

Abb.32)

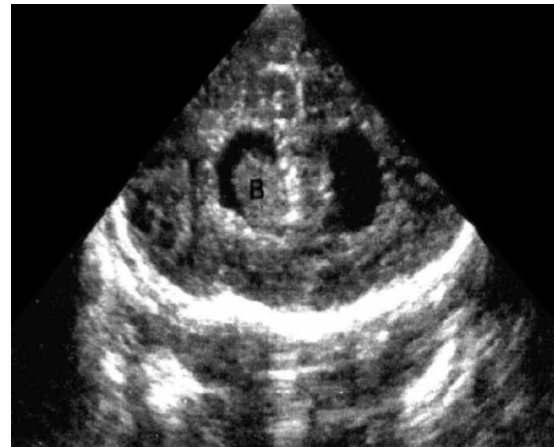
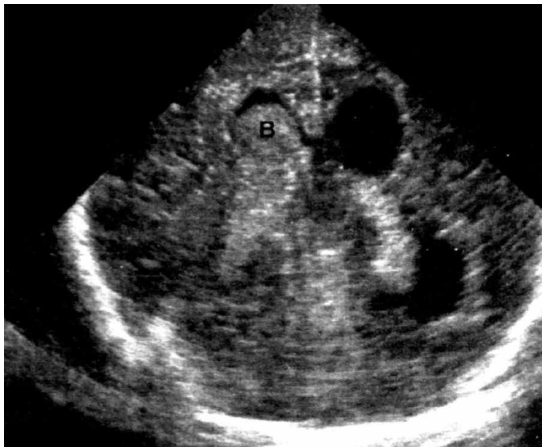
Drittgradige Hirnblutung:



Drittgradige Hirnblutung mit Tamponade und Erweiterung der Seitenventrikel

Abb.33)

Abb.34)

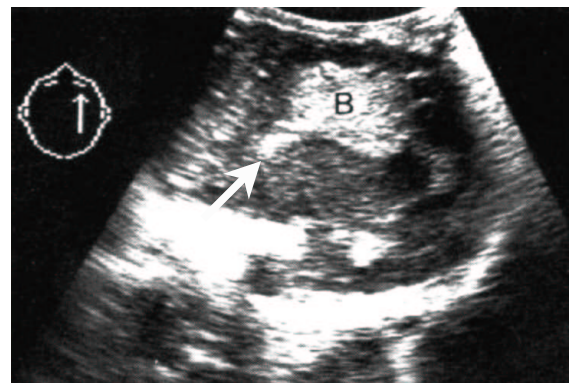
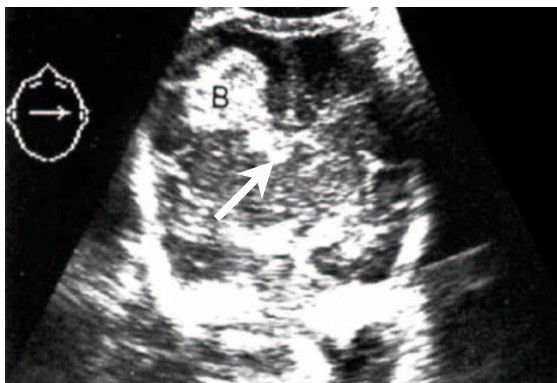


Drittgradige Hirnblutung mit deutlicher Einblutung in die Seitenventrikel

Abb.35)

Abb.36)

Viertgradige Hirnblutung:



Hirnblutung Grad IV in der rechten Hemisphäre mit Ventrikelblutung / schlechte Gyrierung der Hirnoberfläche als Zeichen der Unreife dieses Frühgeborenen

Außer den Hirnblutungen wurden folgende Befunde als pathologisch eingestuft und gingen so in zusätzlichen Berechnungen mit ein (Tabelle 4):

Tabelle 4	
Zusätzliche pathologische hirnsontographische Befunde	
	Seitenventrikelasymmetrie
	Seitenventrikelerweiterung
	Verlagerung des Interhemisphärenspaltes
	Konnataler Hydrocephalus
	Posthämorrhagischer Hydrocephalus
	Periventrikuläre Leukomalazie
	Porencephalie
	Zysten (Plexus usw.)
	Subarachnoidalblutung
	Subduralblutung
	Subduralerguß
	Hirnatrophie
	lokales Hirnödem
	Verkalkungen <i>(als Folge einer konnatalen Hirninfektion)</i>

2.4 Beurteilung der Hirnsontogramme

Um eine möglichst objektive Beurteilung der schädelsonographischen Befunde von ca. 50 Untersuchern zu bekommen, wurden über 95% der Hirnsontogramme, die laut Befund eine Hirnblutung bzw. den Verdacht darauf zeigten, von einem einzigen erfahrenen Untersucher nachbefundet. Diese Aufgabe fiel Herrn PD. Dr. med. V. Klingmüller aus der radiologischen Abteilung der Kinderklinik zu.

2.5 Datenerhebung

Um die hirsonographischen Befunde mit geburtshilflichen und persönlichen Daten der Patienten in Beziehung zu setzen, wurden alle Angaben der Geburtenbücher aus den Jahren 1985 bis 1994 entnommen, in eine vom Autor speziell entwickelte Eingabemaske einer Datenbank eingegeben, kodiert und danach auf mögliche Fehler überprüft. Hierbei arbeiteten wir mit dem Programm Excel[®] für Windows 95 (Version 7.0) von Microsoft. Als Eingabegerät wurde ein Laptop (IBM Thinkpad 345C) und ein Pentium-Rechner (200MMX, Fa. Dell) benutzt.

Anhand der Daten aus den Geburtenregistern konnten nun die Befunde der sonographierten Neugeborenen zunächst aus Befundsordnern des Zentralarchivs erhoben werden. Danach wurden alle zu den untersuchten Jahrgängen gehörigen chronologisch geordneten Röntgentüten der Kinderklinik durchgesehen. Zusätzlich wurden alle Risikoneugeborenen, deren Befunde und darüberhinaus alle pathologischen Hirnsonogramme nochmals kontrolliert, so daß auch hier eine möglichst genaue Datenerhebung gewährleistet war.

Die dann in dem Programm Excel[®] entstandene Datei wurde vom Autor in das Programm SPSS[®] der Firma SPSS Inc. importiert und ausgewertet. Hierbei handelte es sich um die deutsche Programmversion 7.5.2G. Dafür kam nur ein besonders leistungsfähiger Rechner (200 MHz, 128 MB Arbeitsspeicher) in Betracht, da sonst eine solche Datenmenge (12691 Datensätze) nicht zu bewältigen gewesen wäre.

Folgende Größen gingen in die Berechnungen mit ein (Tabelle 5):

Tabelle 5	
Geburtshilfliche Parameter	
Entbindungsmodus	Spontanpartus Sectio caesarea Vakuumentextraktion bzw. Forceps Spiegelentbindung Vaginale Beckenendlagenentbindung
Kindslage bei Geburt	Schädellage Beckenendlage Querlage

Fortsetzung der Tabelle 5	
Säure-Basen-Status	pH
	pO ₂
	pCO ₂
	BE (Base Excess)
Alter der Mutter	
Parität	
Angabe der Schwangerschaftsdauer in Wochen	
Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten	
Anzahl vorausgegangener Aborte	
Anzahl vorausgegangener Totgeburten	
Kopfumfang	
Geschlecht	
Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten	
Geburt mit oder ohne Einleitung	
Geburtsgewicht und –länge	

Des Weiteren wurden bestimmte geburtshilfliche Risikofaktoren mit in die Berechnung einbezogen. Ihre Auswahl fand in Anlehnung an den perinatologischen Erhebungsbogen (Hessische Perinatalerhebung) statt. Über sie gibt die auf der nächsten Seite folgende Tabelle eine Übersicht (Tabelle 6):

Tabelle 6		
Geburtshilfliche Risikofaktoren		
Vorzeitiger Blasensprung	Oligohydramnion	Polyhydramnion
Wachstumsretardierung		Mißbildungen des Kindes
EPH – Gestose		Hellp – Syndrom
Diabetes mellitus der Mutter		Gestationsdiabetes der Mutter
Mehrlingsschwangerschaft		
Blutungen vor / bzw. nach der 28. Schwangerschaftswoche		
Vorzeitige Wehen		
Amnioninfektionssyndrom		
Sonstige Infektionen der Mutter		
Fieber sub partu		
Hyper- bzw. Hypotonie der Mutter		
Grünes Fruchtwasser (mekoniumhaltiges Fruchtwasser)		
Protrahierter Geburtsverlauf / Geburtsstillstand		
Rh – Inkompatibilität		
Pathologisches Kardiotokogramm ante partum / sub partu		

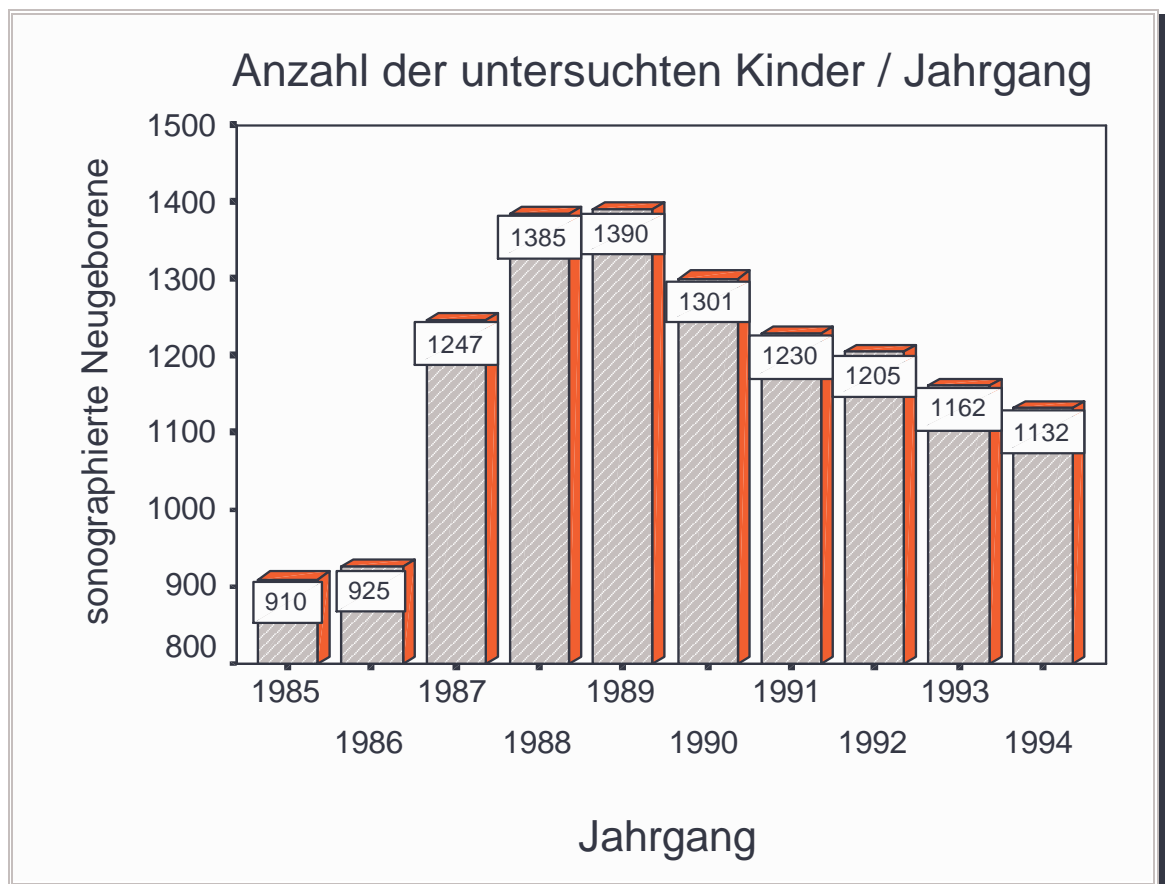
Zusätzlich wurde eine große Anzahl verschiedenster Parameter bezüglich der Erhöhung des Hirnblutungsrisikos untersucht, welche wegen des großen Umfangs an dieser Stelle nicht angeführt, jedoch in Tabelle 22 (Seite 132) näher dargestellt werden.

2.6 Untersuchungsgut

In dem Zeitraum von 1985 bis 1994 fanden in der Universitätsfrauenklinik 12691 Geburten statt. Der Anteil der Lebendgeborenen betrug 12571 Kinder. Davon nahmen 11887 Neugeborene an der sonographischen Reihenuntersuchung teil, entsprechend einem Prozentsatz von 94,6%. Alle folgenden Angaben der vorliegenden Studie beziehen sich ausschließlich auf dieses untersuchte Kollektiv (n=11887).

Der Anteil der Frühgeborenen, d.h. derjenigen Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden (Definition nach WHO), betrug 18,9% (n=2238). Davon kam ein großer Anteil, nämlich 22,2% (n=496) bereits vor Ablauf der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt.

Abb.37) Die Anzahl aller sonographierten Neugeborenen in Relation zu den Jahrgängen wird in folgendem Diagramm vorgestellt:



Die Schwangerschaftsdauer betrug durchschnittlich $38,97 \pm 0,025$ Wochen, jedoch mindestens 24 und maximal 45 abgeschlossene Schwangerschaftswochen. Der Median lag bei der 40. Woche. Das Geburtsgewicht war mit mindestens 350 g und höchstens 5600 g angegeben; im Mittel waren die Neugeborenen $3191 \pm 6,6$ g schwer. Die Körperlänge betrug bei der Geburt zwischen 25 bis 63 cm, im Durchschnitt $50,9 \pm 0,03$ cm. Der Kopfumfang der Neugeborenen lag zwischen 21 und 42,5 cm; der Mittelwert betrug $34,5 \pm 0,017$ cm. Zwischen 6,59 und 7,54 wurde der pH-Wert des Nabelschnurarterienblutes angegeben; der Durchschnitt lag hier bei $7,29 \pm 0,0006$.

Die Gravität lag mit ihren Werten zwischen 1 und 14. Hierbei betrug der Mittelwert $2,12 \pm 0,012$. Bei der Parität ergab sich ein Mittelwert von $1,81 \pm 0,010$. Das Minimum betrug 0, das Maximum 13. Es kamen maximal 8 Aborte in der Anamnese vor. Der Mittelwert lag jedoch nur bei $0,043 \pm 0,003$. Die Mütter waren zwischen 14,4 und 48,4 Jahre alt; es ergab sich ein Mittelwert von $28,6 \pm 0,05$ Jahren.

Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entbindungsmodi stellt sich wie folgt dar (Tabelle 7):

Tabelle 7		
Häufigkeiten der Geburtsmodi		
<i>Geburtsmodus</i>	%	<i>N</i>
Spontanpartus	73,6	8754
Sectio caesarea	17,2	2044
Vakuumextraktion	7,8	930
Forceps	0,2	19
Spiegelentbindung	1,1	134
Vaginale Beckenendlagenentbindung	2,9	349

Betreffend der Kindslage bei der Geburt lag in 10814 Fällen (=91%) eine Schädel-, in 8,2% (n=976) eine Beckenend- und in 0,8% (n=91) eine Querlage vor. Bei 6 Entbindungen waren keine Angaben zur Kindslage bei der Geburt gemacht worden.

Es wurden insgesamt 11054 (=93%) Einlinge, 771 (=6,5%) Zwillinge und 62 Drillinge (=0,5%) sonographiert.

2.7 Geburtshilfliche Risikofaktoren

Die Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren sind in folgender Tabelle dargestellt (nach absteigender Häufigkeit sortiert, Tabelle 8):

Tabelle 8		
Geburtshilfliche Risikofaktoren		
<i>(Mehrfachnennungen)</i>		
<i>Risikovariablen</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Vorzeitiger Blasensprung	15,7	1866
Vorzeitige Wehen	13,7	1631
Pathologisches CTG ante/sub partu(m)	10,7	1267
Protrahierter Geburtsverlauf / Stillstand	9,0	1072
Hypertonie der Mutter	8,4	996
EPH – Gestose	6,8	803
Wachstumsretardierung	5,7	675
Grünes Fruchtwasser	3,8	452
Mehrlingschwangerschaft	3,5	418
Blutungen vor der 28. SSW	1,8	218
Gestationsdiabetes der Mutter	1,6	194
Spezielle virale/bakterielle Infektionen der Mutter in der Gravida (Röteln, usw.)	1,6	189
Oligohydramnion	1,3	145
Diabetes mellitus der Mutter	1,1	130
Fieber sub partu	0,8	94
Mißbildungen des Feten	0,6	70
Polyhydramnion	0,5	55
Blutungen nach der 28. SSW	0,4	47
β-hämolisierende Streptokokken	0,3	41
Amnioninfektssyndrom	0,2	26
Rhesusinkompatibilität	0,2	19
Hypotonie der Mutter	0,1	14

Bei weiteren erhobenen Parametern ergaben sich folgende Häufigkeiten (Tabelle 9):

Tabelle 9		
Häufigkeiten von weiteren Risikovariablen		
<i>Parameter</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Amniozentese	5,9	699
Zervixinsuffizienz	4,4	521
Nabelschnurumwicklung	2,4	289
Cerclage	1,9	227
Totaler Muttermundverschluß	1	113
IVF (In-vitro-Fertilisation)	0,7	81
Placenta praevia	0,5	61
Vorzeitige Plazentalösungen	0,4	42
Epilepsie der Mutter	0,3	39
Uterusmißbildungen (Duplex usw.)	0,2	29
Plazentainsuffizienz	0,2	27
Nabelschurvorfal	0,2	26
Nabelschnurknoten	0,2	25

Von allen sonographierten Neugeborenen wurden 1107 (=9,3%) post partum in die Universitätskinderklinik verlegt. Davon verstarben noch nach der Ultraschalluntersuchung des Gehirns 32 Kinder (=0,3%).

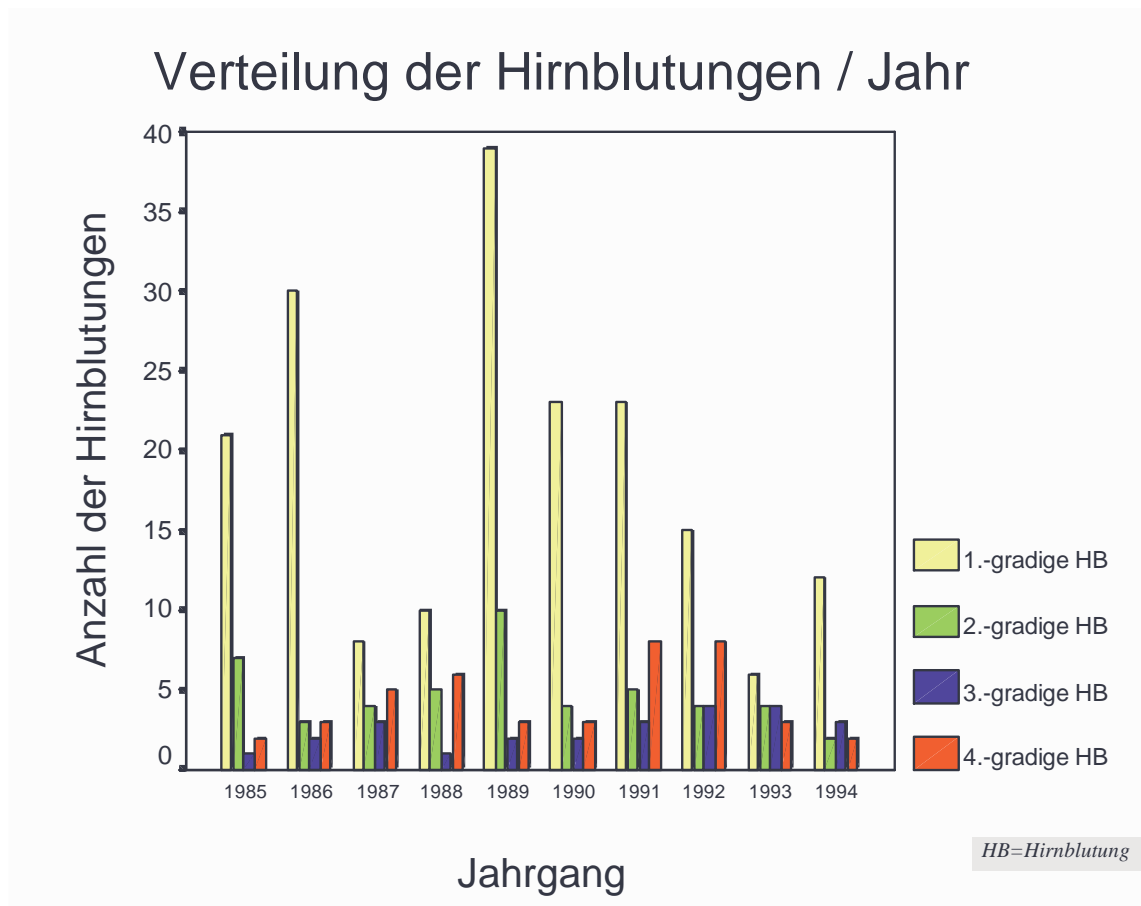
Die Verteilung der Geschlechter des Kollektivs war nahezu gleichmäßig. Es wurden 6088 (=51,2%) männliche und 5796 (=48,8%) weibliche Neugeborene entbunden. Bei 3 (= 0,025%) Neugeborenen konnte das Geschlecht nach der Geburt zunächst nicht definiert werden.

Bei den 11887 sonographierten Neugeborenen ergab sich in 653 (=5,5%) Fällen ein pathologischer Befund. Eine Hirnblutung wurde bei 303 Neugeborenen entsprechend 2,5% diagnostiziert. Dabei handelte es sich in 187 (=1,6%) Fällen um eine erstgradige, in 48 (=0,4%) um eine zweitgradige, in 25 (=0,2%) um eine drittgradige und in 43 Fällen (=0,4%) um eine viertgradige Hirnblutung.

Der folgenden Tabelle (Tabelle 10) sind die pathologischen hirnsonographischen Befunde zu entnehmen. Dabei handelt es sich z.T. um Mehrfachnennungen, die auch in Kombination mit einer Hirnblutung auftraten. Bei den Hirnblutungen handelt es sich aber stets um Einfachnennungen.

Tabelle 10		
Pathologische hirnsonographische Befunde bei 11887 Neugeborenen		
<i>(absteigend sortiert)</i>		
<i>Befund</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Hirnblutungen insgesamt	2,5	303
Hirnblutungen Grad I	1,6	187
Hirnblutungen Grad II	0,4	48
Hirnblutungen Grad III	0,2	25
Hirnblutungen Grad IV	0,4	43
Seitenventrikelasymmetrie	1,9	223
Seitenventrikelerweiterung	1,5	181
Zysten	0,9	104
Erweiterter Subduralraum	0,5	54
Verlagerung des Interhemisphärenspalts	0,3	37
Posthämorrhagischer Hydrocephalus	0,2	27
Periventrikuläre Leukomalazie	0,2	22
Hirnatrophie	0,2	21
Porenzephalie	0,1	14
Subduralblutung	0,1	13
Lokales Hirnödem	0,1	11
Konnatale Hirninfektion	0,1	10
Konnataler Hydrocephalus	0,1	10
Subduralerguß	0,1	8
Balkenagenesie (partiell/total)	0,04	5
Subarachnoidalblutung	0,025	3

Folgende Graphik gibt eine Übersicht über die Verteilung der Hirnblutungen der Jahre 1985-1994 (Abb.38):



2.8 Datenanalyse

Die gesammelten Daten wurden, wie auf Seite 22 angeführt, in eine Datenbank eingegeben und mit dem Programm SPSS[®] (Version 7.5.2G) der Firma SPSS Inc. statistisch ausgewertet. Hierzu wurden teilweise Verschlüsselungen benötigt. Jedem Datensatz war ein bestimmter Code zuzuordnen, um spätere Rückschlüsse auf Einzelfälle zu erlauben. Besondere Beachtung fanden die Zielvariablen — die Hirnblutungsgrade — bei der Auswertung.

Verschiedene quantitative Merkmale, wie in Tabelle 11 ersichtlich, wurden deskriptiv untersucht:

Tabelle 11
Quantitative Merkmale
Alter der Mutter
Anzahl der in der Klinik gelegenen Tage vor Entbindung
Anzahl der Gravida / Para
Anzahl der Schwangerschaftswochen
Anzahl vorausgegangener Aborte
Anzahl vorausgegangener Totgeburten
Geburtsstunde
Säure-Basen-Status (pH, pCO ₂ , pO ₂ , BE)
Apgar-Werte nach 1, 5, 10 Minuten
Gewicht des Neugeborenen
Länge des Neugeborenen
Kopfumfang des Neugeborenen

Es wurde jeweils Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler (Standardabweichung des Mittelwertes) berechnet. Bivariate Korrelationen zwischen zwei parametrischen Variablen wurden anhand des *Spearman'schen* Korrelationskoeffizienten angegeben. Für weitere Berechnungen mußten die quantitativen Merkmale in Klassen unterteilt werden, welche mit den qualitativen Merkmalen anhand des *Pearson-Chi-Quadrat*-Tests für Kontingenztafeln auf ihre gegenseitige Abhängigkeit geprüft wurden. Er gilt als eine Meßmethode für die Anpassungsgüte des gewählten Modells an die Daten. Ein niedriges Signifikanzniveau deutet darauf hin, daß die erwarteten Werte selbst bei korrigierter Größe zu weit von den beobachteten Werten entfernt sind.

In grenzwertigen Fällen wurde die Kontinuitätskorrektur^a nach *Yates* und der *Likelihood-Quotient* mit berücksichtigt. Der *Likelihood-Quotient* liefert eine Statistik für die Anpassungsgüte, ähnlich dem *Pearson-Chi-Quadrat*. Für große Stichproben

sind die beiden Statistiken identisch. Der Vorteil des *Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat* besteht in der Möglichkeit der Unterteilung in auswertbare Teile mit anschließender Summierung für das Gesamtergebnis. Die Kontinuitätskorrektur^a nach *Yates* wird manchmal bei der Berechnung der *Chi-Quadrat*-Statistik für 2x2-Tabellen zur Verbesserung der Approximation zur Korrektur angewendet. Die korrigierten Werte für die *Chi-Quadrat*-Statistik sind immer kleiner als die unkorrigierten Werte. Bei mehr als 20% der Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit < 5 diente der „Exakte Test nach *Fisher*“ zur Auswertung. Dieser ist ein Test auf Unabhängigkeit in einer 2x2-Kreuztabelle und basiert auf der hypergeometrischen Verteilung. Er ist dann am geeignetsten, wenn die Größe der gesamten Stichprobe und die erwarteten Werte klein sind. Es wird die exakte Wahrscheinlichkeit berechnet, einen Beobachtungsbefund wie den vorliegenden oder einen noch extremeren zu erhalten, unter der Annahme, daß die beiden Variablen unabhängig und die Randverteilungen fest vorgegeben sind. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p=0,05$ festgelegt. Den Einfluß mehrerer Parameter auf ein Merkmal prüften wir mit Hilfe eines loglinearen Modells. Durch Erstellen definierter Bedingungen an das Gesamtkollektiv entstanden wiederum selektive Stichproben, die zu weiteren Differenzierungen der Ergebnisse führten. Dabei ergaben sich unterschiedliche Grundgesamtheiten, welche sich durch das teilweise Fehlen von Angaben erklären.

Der t-Test diente zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben mit normalverteilten Merkmalen. Dabei wurde zunächst der *Levene*-Test zur Differenzierung zwischen den verschiedenen t-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt. Der *Levene*-Test ist ein Test auf Homogenität der Varianzen, der weniger von der Normalverteilungsannahme abhängt als die meisten anderen Tests. Für jeden Fall wird der Absolutbetrag der Differenz zwischen dem Wert dieses Falls und dessen Zellenmittelwert berechnet und eine einfaktorielle ANOVA für diese Differenzen durchgeführt. Fiel der *Levene*-Test signifikant aus, wurde der t-Test nach *Welch* (Test (Test bei ungleichen Varianzen) benutzt. Sonst kam der *Student*-t-Test (bei gleichen Varianzen der Stichproben) zur Anwendung.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, bestand eine wesentliche Abhängigkeit von den Angaben und der Dokumentationsorgfalt der Ärzte und Hebammen.

3 Fragestellung

In der vorliegenden Studie sollten vorsätzlich folgende Fragen untersucht und beantwortet werden:

- Wie groß ist das Auftreten von Hirnblutungen im Patientenkollektiv der Universitäts-Frauenklinik in den Jahren 1985 bis 1994 ?
- Welche möglichen Beziehungen bestehen zwischen geburtshilflichen Risiken und dem Auftreten von Hirnblutungen ?
- Welche bestimmten Neugeborenenengruppen sind für eine Hirnblutung prädisponiert ?
- Welchen Einfluß hat die Wahl des geburtshilflichen Vorgehens auf die Entstehung von Hirnblutungen ?
- Ist eine Abnahme der Inzidenz von Hirnblutungen in diesen Jahrgängen zu verzeichnen ?
- Ist der Aufwand eines Neugeborenscreenings des Gehirns gerechtfertigt ?

4 Ergebnisse

4.1 Die Inzidenz von Hirnblutungen des Patientenkollektivs der Jahre 1985 bis 1994 in der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen

In dem Zeitraum von 1985 bis 1994 fanden in der Universitätsfrauenklinik 12691 Geburten statt. Der Anteil der Lebendgeborenen betrug 12571 Kinder. Davon nahmen 11887 Neugeborene an der sonographischen Reihenuntersuchung teil, entsprechend einem Prozentsatz von 94,6%. Bei 303 Neugeborenen, entsprechend 2,5% der Fälle, wurde eine Hirnblutung diagnostiziert. Dabei handelte es sich in 187 Fällen (=1,6%) um eine erstgradige, in 48 Fällen (=0,4%) um eine zweitgradige, in 25 Fällen (=0,2%) um eine drittgradige und in 43 Fällen (=0,4%) um eine viertgradige Hirnblutung. Insgesamt konnte bei 653 (=5,5%) Fällen ein pathologischer Sonographiebefund erhoben werden. Außer den Hirnblutungen wurden auch Befunde wie Seitenventrikelasymmetrie, Seitenventrikelerweiterung, vorhandene Zysten, erweiterter Subduralraum, Verlagerung des Interhemisphärenspaltes, posthämorrhagischer Hydrocephalus, konnataler Hydrocephalus, Hirnatrophie, Subduralblutungen, Subduralergüsse, periventrikuläre Leukomalazie, Porenzephalie, Verkalkungen im Bereich der Corpus striatum (als Zeichen einer konnatalen Hirninfektion), lokale Hirnödeme, Balkenagenesie / andere Mißbildungen sowie Subarachnoidalblutungen berücksichtigt.

Insgesamt wurden nur Befunde aufgenommen, die in den ersten 10 (max.) Lebenstagen erhoben wurden.

4.1.1 Hirnblutungshäufigkeit bei verlegten Kindern

Von den 11887 untersuchten Neugeborenen wurden 1107 Kinder (=9,3%) post partum in die Kinderklinik verlegt. Gründe hierfür waren Ateminsuffizienz bzw. Atemnotsyndrom, Amnioninfektionssyndrom, Sepsis, niedrige Apgar-Werte u.v.m.. Von den post partum verlegten Kindern wiesen 151 (=13,6%) eine Hirnblutung auf.

Davon waren 144 Kinder (=95,4%) Frühgeborene, d.h. sie wurden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbunden. Die übrigen verlegten 7 Kinder mit Hirnblutungen wiesen aufgrund ihrer Schwangerschafts- und Geburtsrisiken folgende Anamnese auf (Tabelle 12):

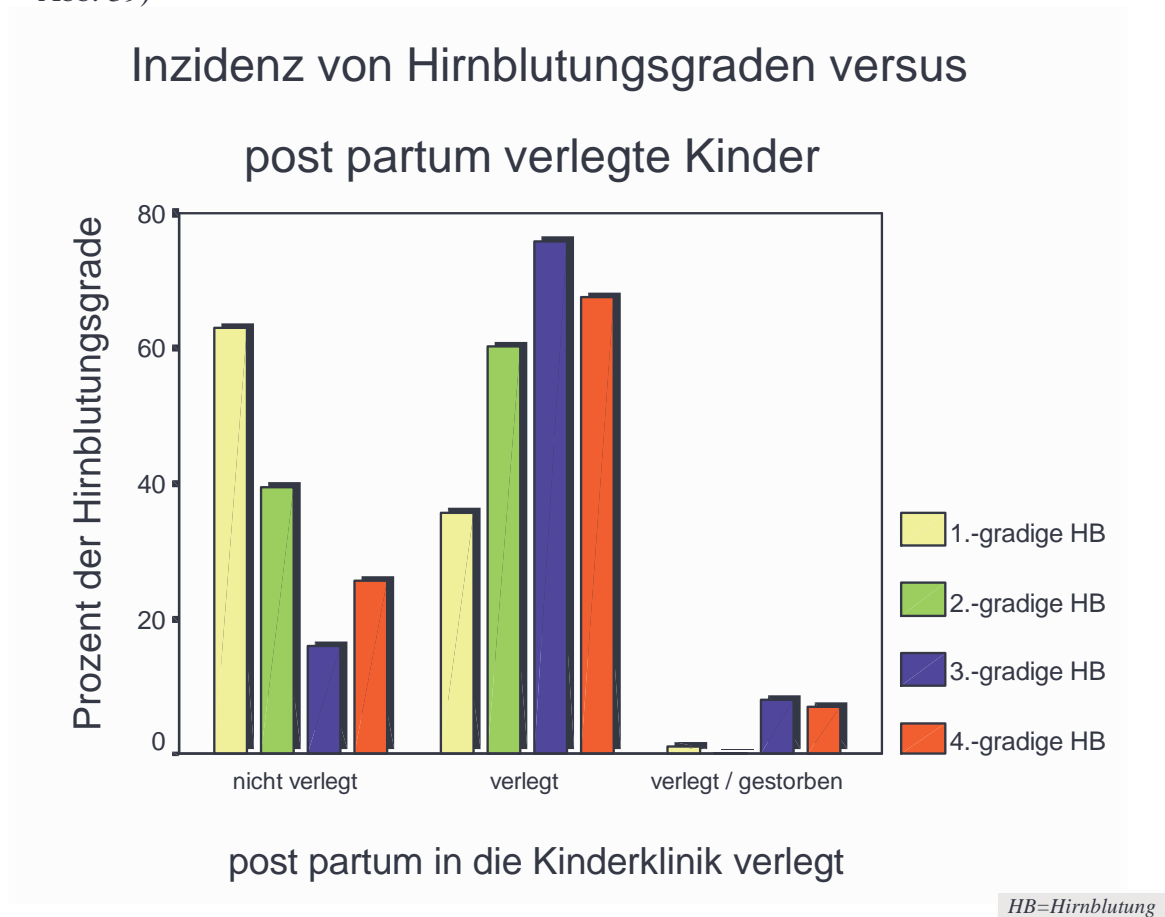
Tabelle 12	
Geburtshilfliche Anamnese bei reifen Neugeborenen mit Hirnblutungen, die post partum in die Universitätskinderklinik verlegt wurden	
Fall 1:	41. SSW; EPH-Gestose; Hypertonie; Spontanpartus aus Schädellage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min: 3,6,8; BE= -12,7; Hirnblutung Grad II
Fall 2:	40. SSW; Spontanpartus aus Schädellage; Apgar nach 1,5 und 10 Min.: 9,9,10; pCO ₂ = 54,0; BE= -9,8; Zysten am Seitenventrikel, Hirnblutung Grad I
Fall 3:	38. SSW; Z.n. Amniozentese; Polyhydramnion; Sectio caesarea bei Beckenendlage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min.: 7,4,9; Subduralblutung + Hirnblutung Grad I
Fall 4:	41. SSW; protrahierter Geburtsverlauf; Vakuumentraktion aus Schädellage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min.: 7,9,10; BE=-9,3; Hirnblutung Grad II
Fall 5:	41. SSW; Spontangeburt aus Schädellage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min.: 9,10,10; Hirnblutung III
Fall 6:	40. SSW; 47 Tage präpartale Liegedauer in der Frauenklinik; Diabetes mellitus; Zervixinsuffizienz; vorzeitige Wehen; Geburtstillstand; Vakuumentraktion aus Schädellage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min.: 9,10,10; Hirnblutung Grad I
Fall 7:	38. SSW; Wachstumsretardierung; Spontanpartus aus Schädellage; Apgar nach 1, 5 und 10 Min.: 9,10,10; Hirnblutung Grad I

Von 303 Kindern mit Hirnblutungen wurden insgesamt nur 151 (=49,8%) post partum in die Kinderklinik verlegt. Dies zeigt, daß sehr viele Neugeborene mit intra-/periventriculären Blutungen häufig keine Symptome bei oder kurz nach der Geburt zeigen, und so oft erst nach Feststellung der Diagnose durch die Ultraschalluntersuchung in die Kinderklinik bzw. neonatologische Abteilung verlegt werden, wie auch andere Untersuchungen [140] ergaben.

Dabei sollte man berücksichtigen, daß 95,4% (n=144) aller post partum verlegten Kinder mit Hirnblutungen Frühgeborene waren, d.h. vor Abschluß der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, so daß zu vermuten ist, daß ein Großteil dieser Kinder allein aufgrund der Frühgeburtslichkeit in die Kinderklinik verlegt wurde.

So wurden zunächst nur 36,9% (n=69) aller erstgradigen, 60,4% (n=29) aller zweitgradigen, 84% (n=21) aller drittgradigen und 74,4% (n=32) aller viertgradigen Hirnblutungen verlegt, worüber folgendes Diagramm eine Übersicht gibt (Abb.39):

Abb. 39)



Somit wird anhand dieser Ergebnisse die Notwendigkeit eines konsequent durchgeführten hirsonographischen Neugeborenen Screenings unterstrichen, da auch schwerstgradige Hirnblutungen beim post partum unauffälligen Neugeborenen auftreten.

4.2 Mögliche Beziehungen zwischen geburtshilflichen Risiken und Hirnblutungen

Bei der Auswahl der Risikofaktoren wurde sich zunächst an schon in der Literatur beschriebene mögliche Beziehungen zwischen geburtshilflichen Risikofaktoren und Hirnblutungen gehalten. Zu erwähnen sind hier die Autoren *Volpe* [165], *Luo* [94,95], *Allan* [3], *Shankaran et al.* [141], *deVries et al.* [33] und *Hesser et al.*[68]. Dabei wurden zuerst diejenigen Parameter mit dem Auftreten der Hirnblutungen in Beziehung gesetzt, die an unserer Universität an einem bedeutend kleineren Kollektiv untersucht wurden [74,88,140].

4.2.1 Schwangerschaftsdauer

Da als wesentlicher Faktor für die Entstehung von Hirnblutungen die Unreife des Neugeborenen verantwortlich ist, wird der Schwangerschaftsdauer eine besondere Bedeutung beigemessen. Somit wird sie als erste mögliche Einflußgröße untersucht. Um genauere Angaben in Bezug auf Reif- und Frühgeborene zu erlangen, wurde die Schwangerschaftsdauer in fünf Gruppen unterteilt, nämlich 24.-30. SSW, 31.-34. SSW, 35.-37. SSW, 38.-41. SSW und schließlich 42.-45. SSW.

Abb.40)

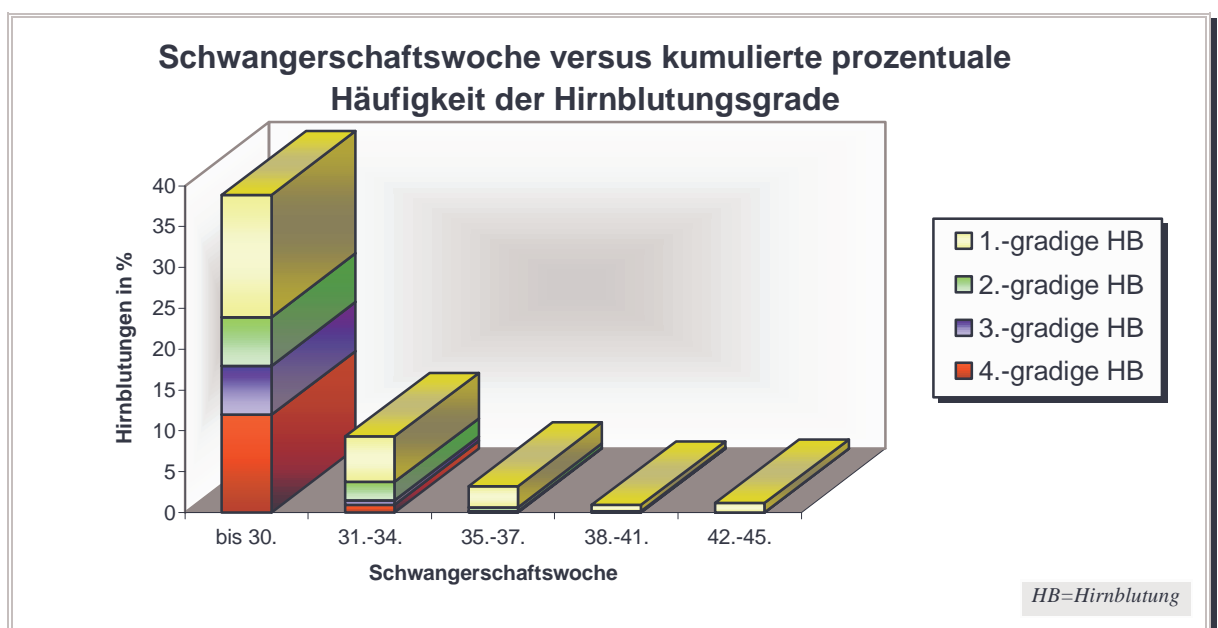
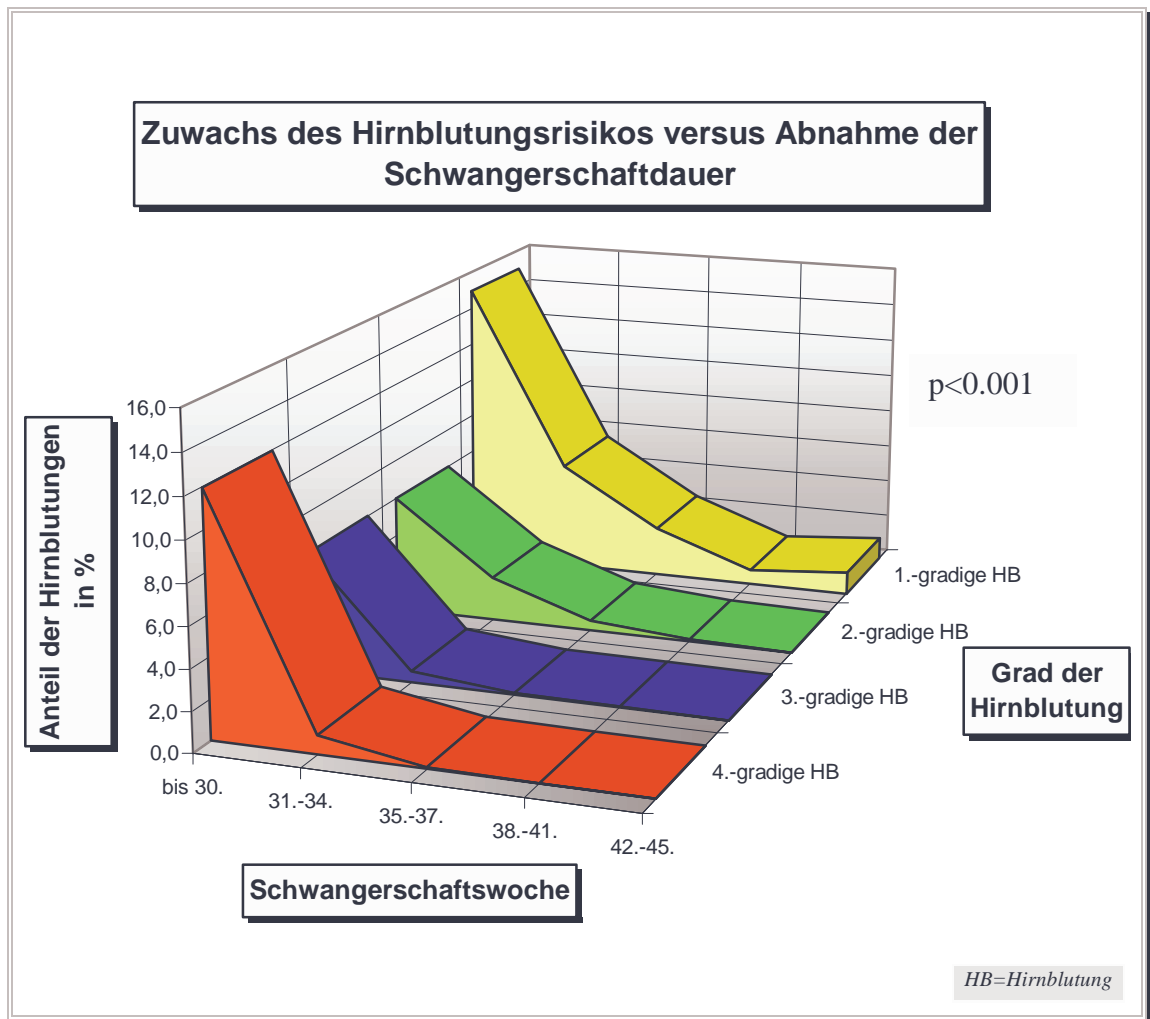


Abb.41)



Sehr auffallend ist das steigende Hirnblutungsrisiko mit Abnahme der Schwangerschaftsdauer (Abb.40/41). Am deutlichsten wird dieses bei den extrem frühgeborenen Kindern ≤ 30 . Woche. Hier ist das Hirnblutungsrisiko stark signifikant gegenüber den Reifgeborenen erhöht ($p \ll 0,001$). Innerhalb der Gruppe ≤ 30 . SSW ($n=301$) erlitten 38,9% ($n=117$) Hirnblutungen. Besonders nimmt hier die Inzidenz der schwerstgradigen Hirnblutungen zu. 83,7% ($n=36$) aller viertgradigen, 72% ($n=18$) aller drittgradigen im Gegensatz zu 38,3% ($n=18$) aller zweitgradigen und 24,2% ($n=45$) aller erstgradigen Hirnblutungen traten in dieser Altersgruppe auf.

Das Hirnblutungsrisiko bei diesen Frühgeborenen betrug für eine erstgradige 15%, eine zweitgradige 6%, eine drittgradige 6% und für eine viertgradige Hirnblutung 12%.

Der Anteil der in diesen Gruppen insgesamt auftretenden schweren und mittelschweren Hirnblutungen beträgt im Bereich der 24.-30. Schwangerschaftswoche 46,2%, in der 31.-34. Schwangerschaftswoche 16,0%, im Bereich der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche 4,4%, in der 38.-41. Woche 5,0% und in der 42.-45. Schwangerschaftswoche 0%. Bei der Verteilung der leichten Hirnblutungen ergab sich in der 24.-30. Schwangerschaftswoche ein anteilmäßiges Auftreten von 53,8%, in der 31.-34. Woche von 84,0%, in der 35.-37. Woche von 95,6%, in der 38.-41. Woche von 95,0% und in der 41.-42. Schwangerschaftswoche von 100%.

Nach Aufteilung der Gruppen in die einzelnen Gestationswochen zeigt sich, daß die Hirnblutungsrate in der 39. Schwangerschaftswoche mit 0,4% am geringsten war und danach wieder auf 0,8% in der 40. Woche und auf 1,2% in der 42. Schwangerschaftswoche anstieg.

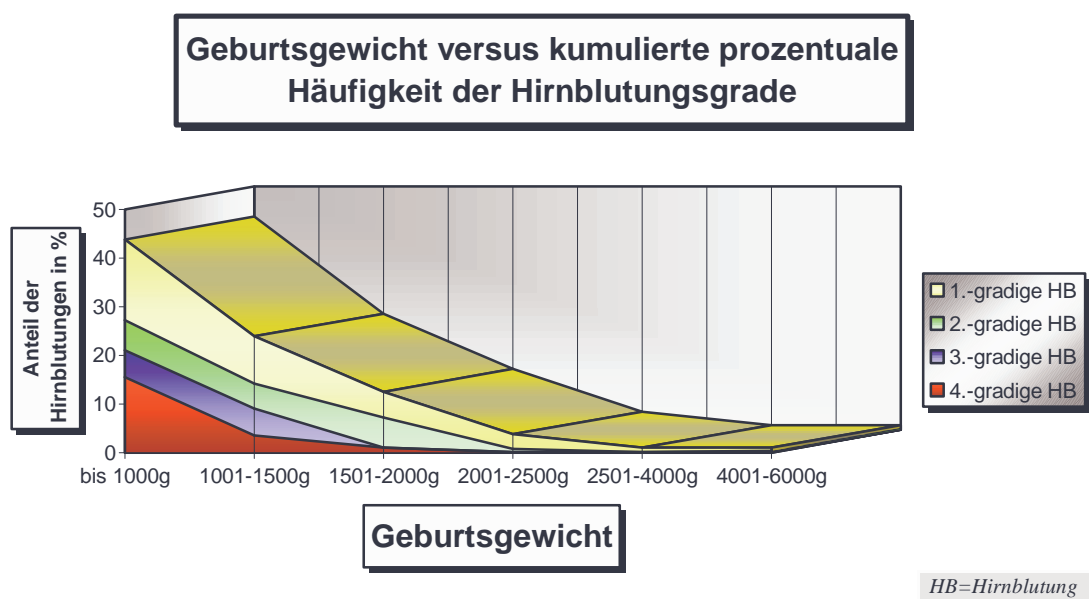
Bei den 37 (=0,3%) Neugeborenen, die zwischen der 43. und 45. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, traten keine Hirnblutungen auf. In dieser Gruppe wurden auch keine weiteren pathologischen sonographischen Hirnbefunde diagnostiziert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nicht nur die Häufigkeit von Hirnblutungen bei den jungen Frühgeborenen stark erhöht ist, sondern auch die Schwere der Befunde stark invers mit dem Gestationsalter korreliert ($r=-0,213$; $p\leq 0,01$). Besonders hervortretend sind hier die dritt- und viertgradigen Hirnblutungen. In der 39. Schwangerschaftswoche ließ sich dagegen das niedrigste Hirnblutungsrisiko aufzeigen, welches dann mit zunehmender Schwangerschaftsdauer wieder anstieg.

4.2.2 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht wurde ähnlich wie das Gestationsalter ausgewertet. Das Geburtsgewicht wurde zwischen 350 g und 5600 g angegeben. Der Mittelwert lag bei $3191 \pm 6,6$ g. Es wurden fünf Gruppen gebildet, nämlich Neugeborene bis 1000g, 1001-1500g, 1501-2000g, 2001-2500g, 2501-4000g und schließlich 4001-6000g, welche in Beziehung zur Hirnblutungshäufigkeit gesetzt wurden (Abb.42).

Abb.42)



Wie in dem angeführten Diagramm ersichtlich, ergab sich ein hochsignifikantes ($p < 0,001$) prozentuales Ansteigen der Hirnblutungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht. Dabei wurde die Gewichtsgruppe von 2501g bis 4000g als normalgewichtig betrachtet. Ähnlich wie bei der Verteilung der Hirnblutungen bezüglich der Schwangerschaftswochen traten hier schwere Hirnblutungen bei den sehr leichten Neugeborenen deutlich häufiger ($p < 0,001$) als bei den Normalgewichtigen auf.

Das Risiko einer schwerstgradigen Hirnblutung betrug bei einem Geburtsgewicht von bis zu 1000g 15,4% und nahm mit steigendem Geburtsgewicht bis auf 0,1% ab. Dagegen zeigte sich bei den mittelschweren Hirnblutungen nur ein Risiko von 5,6%,

welches bei den Normalgewichtigen dann auf 0,2% absank. Ein ähnlicher Verlauf ergab sich auch bei den niedergradigen Hirnblutungen.

In der Gruppe der übergewichtigen Kinder traten nur eine viertgradige (0,1%), eine drittgradige (0,1%), zwei zweitgradige (0,2%) und 6 erstgradige Hirnblutungen (0,6%) auf.

Allgemein fanden sich in den Gewichtsgruppen folgende Häufigkeiten von intra-/periventrikulären Hirnblutungen (Tabelle 13):

Tabelle 13
Hirnblutung ja/nein versus Geburtsgewicht

			Geburtsgewicht / Gruppen						Gesamt
			bis 1000g	1001-1500g	1501-2000g	2001-2500g	2501-4000g	4001-6000g	
Hirnblutung ja/nein	nein	Anzahl	91	197	362	843	9013	1005	11511
	ja	Anzahl	71	59	33	33	91	10	297
		% von Geburtsgewicht / Gruppen	43,8%	23,0%	8,4%	3,8%	1,0%	1,0%	2,5%
Gesamt		Anzahl	162	256	395	876	9104	1015	11808

Insgesamt läßt sich sagen, daß sich das Hirnblutungsrisiko signifikant invers ($p < 0,001$) zum Geburtsgewicht verhielt. Dabei fiel es von 43,8% bei den bis zu 1000g schweren Neugeborenen auf 1% bei den Normalgewichtigen ab. Es ergab sich eine Korrelation der Hirnblutungsgrade bezüglich des Geburtsgewichts von $r = -0,214$ ($p < 0,001$). Da ein sehr niedriges Geburtsgewicht und eine kurze Schwangerschaftsdauer als Indikator für die Unreife des Neugeborenen gelten, konnte erwartungsgemäß eine deutliche Abhängigkeit des Risikos einer intrakraniellen Blutung nachgewiesen werden.

4.2.3 Körperlänge

Da die Körperlänge sehr stark mit dem Geburtsgewicht korreliert ($r=0,833$, $p<0,001$) soll dieser Faktor an dieser Stelle nur kurz analysiert werden. Dabei betrug die Gesamtkörperlänge des kleinsten Neugeborenen 25 cm, während das größte Kind mit 63 cm angegeben wurde. Der Mittelwert lag bei $50,9 \pm 3,29$ cm. In vier Gruppen (25,0-35,0 cm; 35,1-45,0 cm; 45,1-55,0 cm; 55,1-65,0 cm) unterteilt, erreichten 85,1% ($n=10116$) aller Neugeborenen eine Größe zwischen 45,1-55,0 cm. In der Gruppe der Kinder mit einer Länge von 25,0-35,0 cm fanden sich 35 Fälle (=0,3%), in der Gruppe 35,1-45,0 cm 579 (=4,9%) Kinder und zwischen 55,1 und 65,0 cm maßen 559 (=4,7%) Neugeborene. Die Auswertung des Blutungsrisikos ergab erwartungsgemäß eine Korrelation der Blutungsgrade bezüglich der Körperlänge. Nach der Einteilung in die einzelnen Gestationsalterklassen ließ sich jedoch kein Zusammenhang ($p<0,05$) sichern, so daß auch hier die Unreife bzw. Frühgeburtlichkeit des Neugeborenen, welche gezwungenermaßen eine niedrigere Körperlänge post partum bedingt, maßgeblich das Risiko einer intra-/periventrikulären Blutung, bestimmt.

4.2.4 Kopfumfang

Auch der Kopfumfang soll ähnlich wie die Körperlänge kurz dargestellt werden. Das Minimum wurde hier mit 21,0 cm angegeben, das Maximum mit 42,5 cm; der Mittelwert lag bei $34,5 \pm 1,85$ cm Kopfumfang. In fünf Klassen unterteilt (21,0-25,0 cm; 25,1-30,0 cm; 30,1-35,0 cm; 35,1-40,0 cm; 40,1-45,0 cm) fanden sich in der ersten Gruppe 0,3% ($n=35$), in der Klasse von 25,1-30,0 cm 2,0% ($n=238$), bei 30,1-35,0 cm 62,5% ($n=7430$), bei 35,1-40,0 cm 29,7% ($n=3526$) und bei den Neugeborenen mit einem Kopfumfang von >40 cm 0,03% ($n=3$) aller Fälle. Es bestand eine starke Korrelation zur Frühgeburtlichkeit, zum Geburtsgewicht und zur Körperlänge. Unter Berücksichtigung des Gestationsalters fand sich ein statistisch bedeutender Einfluß des Kopfumfanges nur bei Neugeborenen zwischen der 38.-41. Schwangerschaftswoche bezüglich des Blutungsrisikos. Dieses stieg hier mit abnehmendem Kopfumfang von 0,7% auf 5,9% signifikant ($p<0,05$) an.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Kopfumfang, isoliert betrachtet, keinerlei Aussagewert hinsichtlich des Blutungsrisikos hat.

4.2.5 Apgar-Index nach 1, 5 und 10 Minuten

Als ein wichtiger diagnostisch und prognostischer Faktor in Bezug auf das Auftreten von intra-/periventriculären Hirnblutungen wurde der Apgar-Index untersucht. Nach der Anästhesistin *Virginia Apgar* (1948) benannt, ist er heute, vor allem bei Frühgeborenen, als zuverlässiger Prognoseindex zu bewerten. Er dient zur Vitalitätsbeurteilung unmittelbar nach der Geburt und seine Bewertungskriterien haben sich international durchgesetzt. Den Apgar-Score kennzeichnet eine signifikante Beziehung zwischen den 1- und 5- Minuten-Werten einerseits und der neonatalen Morbidität und Mortalität andererseits [66].

Atmung, Muskeltonus, Reaktion auf Absaugen sowie Hautkolorit werden 1 min, 5 min und 10 min nach der Geburt mit 0 bis 2 Punkten bewertet, worüber folgende Tabelle eine Übersicht gibt (Tabelle 14):

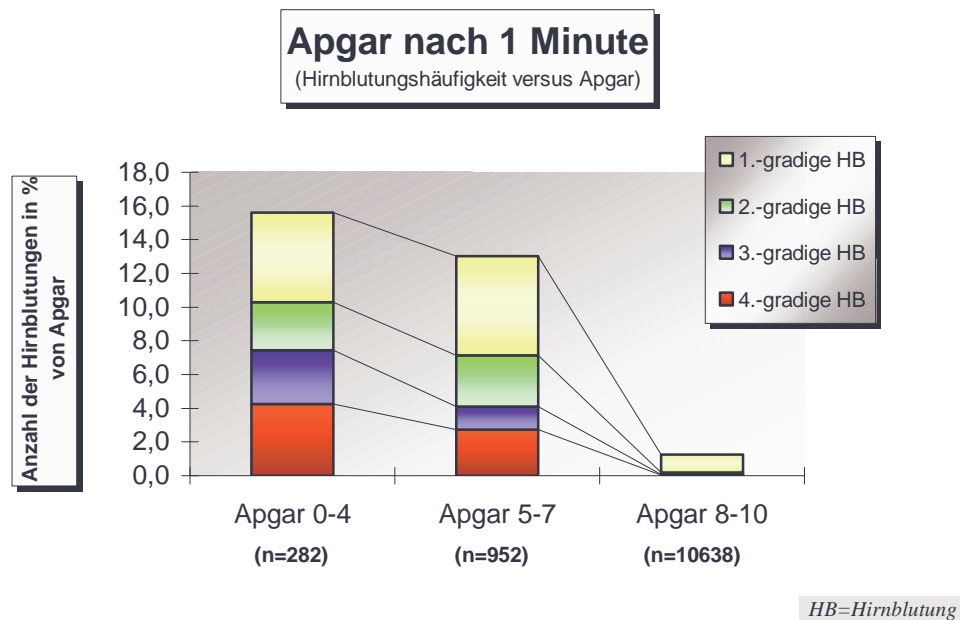
Tabelle 14					
Apgar-Index					
Beurteilung	A Aussehen	P Puls (Herzfrequenz)	G Gesichtsbewegungen (Reflexerregbarkeit)	A Aktivität	R Respiration
0	Blau/blaß	Fehlt	Keine Reaktion	Schlaff	Fehlt
1	Körper rosig, Extremitäten blau	< 100/min	Schwache Reaktion, u.a. Grimassieren	Träge, Flexionsbewegungen	Schnappend, unregelmäßig
2	Alles rosig	> 100/min	lebhaftes Reaktion, z.B. Schreien	Gute Eigenaktivität	Regelmäßig, ca. 40/min

Insgesamt weisen 9 bis 10 Punkte das Neugeborene als normal (sog. „Lebensfrische“) aus, 5 bis 8 Punkte als „gefährdet“ und ein Apgar-Wert unter 5 Punkte als „lebensbedrohlich“; es liegt eine schwere Beeinträchtigung des Zustandes eines Neugeborenen vor.

4.2.5.1 Apgar-Wert nach 1 Minute

Nach Einteilung in die genannten Gruppen ergab sich eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,001$) des Apgar-Wertes nach 1 min und dem Auftreten von Hirnblutungen. Ein besonders deutlicher Zuwachs war bei schwereren Hirnblutungen und niedriger Apgar-Punkte-Anzahl zu verzeichnen, wie folgendes Diagramm verdeutlicht (Abb. 43):

Abb.43)



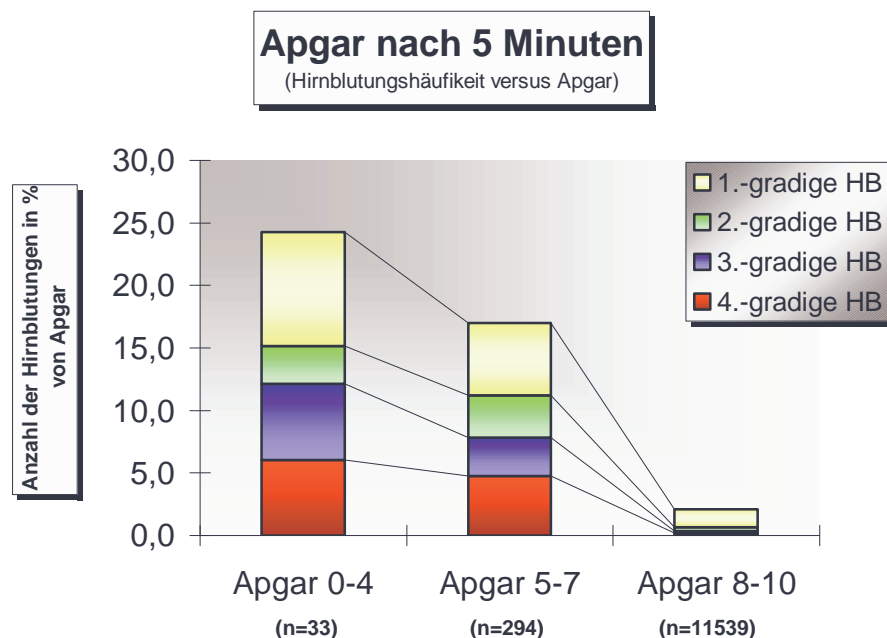
Stellt man die Gruppe der lebensfrischen denen der schwerst beeinträchtigten Neugeborenen gegenüber, so findet man ein Risiko für eine schwere Hirnblutung bei den Lebensfrischen von 0,05% im Gegensatz zu 4,3% bei den Schwerstbeeinträchtigten. Für eine mittelschwere Hirnblutung ergibt sich ein Risiko von 0,03% versus 3,2%. Bei den leichtgradigen Hirnblutungen (Grad I und II) findet man ein Verhältnis von 1,2% bei den Lebensfrischen im Gegensatz zu 8,2%.

Nicht zu vernachlässigen ist auch die Gruppe der gefährdeten Neugeborenen, mit einem Apgar-Wert von 5 bis 7 Punkte. Auch hier läßt sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) gegenüber den lebensfrischen Kindern aufzeigen. Das Risiko einer Hirnblutung allgemein betrug hier 13%, für eine schwere 2,7%, für eine mittelschwere 1,4% und für eine leichte Hirnblutung 8,9%.

Der Apgar-Wert nach 1 Minute korreliert nicht nur invers mit der Zunahme von Hirnblutungen, sondern auch insbesondere signifikant mit den Hirnblutungsgraden ($r=-0,242$; $p<0,001$).

Somit ist der diagnostische und prognostische Wert des Apgar-Wertes in Bezug auf das Auftreten intrakranieller Hirnblutungen nach 1 Minute post partum zu unterstreichen.

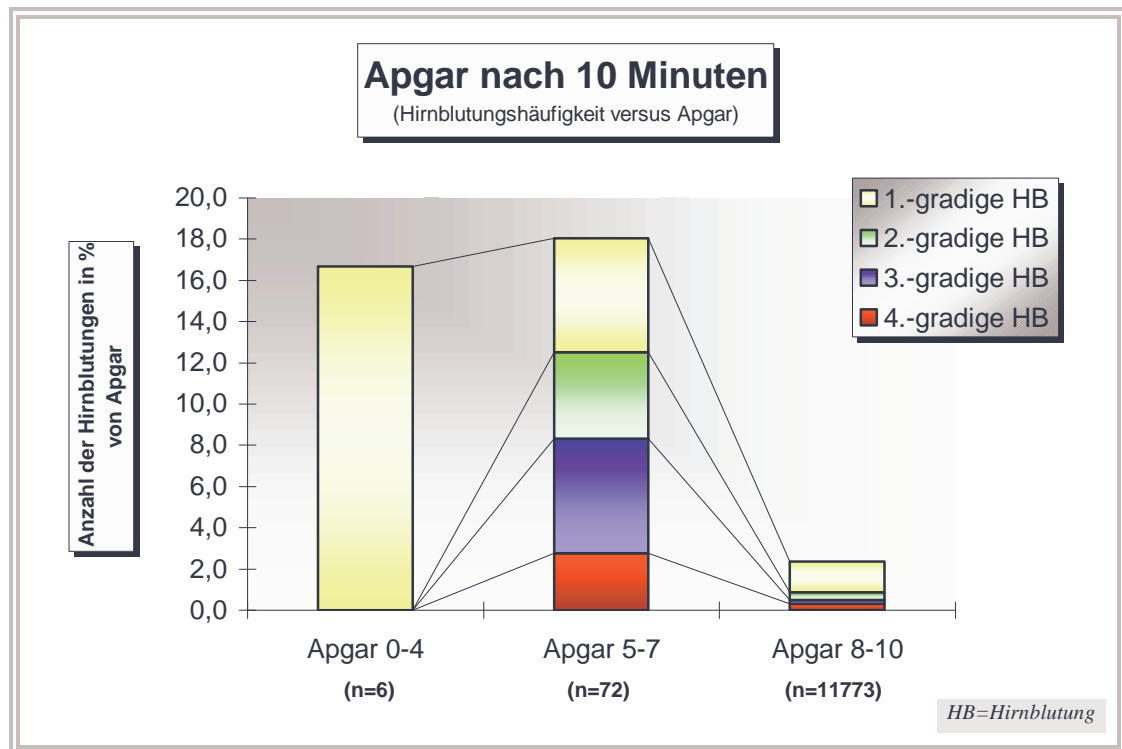
4.2.5.2 Apgar-Wert nach 5 Minuten (Abb.44)



HB=Hirnblutung

Auch hier läßt sich ein statistisch bedeutender Anstieg ($p<0,001$) der Hirnblutungshäufigkeit mit Abnahme der Apgar-Werte aufzeigen. Im Vergleich zu dem Apgar-Score nach 1- oder 10-min stellt man fest, daß bei dem 5-min-Wert in den Gruppen 0-4 und 5-7 Punkte die prozentuale Häufigkeit von Hirnblutungen wesentlich höher ist. Dagegen scheint bei allen drei Apgar-Werten (1-, 5-, 10-min) das prozentuale Auftreten von Hirnblutungen verglichen mit den lebensfrischen Neugeborenen annähernd identisch zu sein. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt fand sich bei der Auswertung des Apgar-Scores nach 10 Minuten (Abb.45):

4.2.5.3 Apgar-Wert nach 10 Minuten (Abb.45)



Hier zeigte sich eine Verschiebung der schwerst beeinträchtigtsten Gruppe von 5 min post partum zu der 5-7 Punkte Gruppe bei den 10-min-Apgar-Werten. Man sieht beim Vergleich, daß je länger ein niedriger Apgar-Wert besteht, umso mehr die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Hirnblutung sich zu manifestieren scheint.

Untersucht man den Zusammenhang von den 1-, 5- und 10-min Apgar-Werten in Bezug auf die Hirnblutungsgrade, so läßt sich erkennen, daß der 1-min-Apgar-Wert am deutlichsten mit $r = -0,242$ korreliert, gefolgt vom 5-min-Wert mit $r = -0,165$ und schließlich mit $r = -0,082$ für den 10 min-Wert (für alle $p \leq 0,001$).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der 1-min-Apgar-Wert am stärksten mit dem Auftreten der Hirnblutungsgrade korreliert, jedoch aufgrund der klinischen Aussagekraft der 5-min-Apgar-Score zu bevorzugen ist. Mit abnehmenden Apgar-Punkten stieg das Hirnblutungsrisiko bei den 1-min- und 5-min-Apgar-Werten stark signifikant an, wobei statistisch betrachtet das häufigste prozentuale Auftreten von Blutungen in der Gruppe der Kinder mit einem Apgar-Wert von 5-7 Punkte nach 10 Minuten post partum lag.

4.2.5.4 Apgar-Werte im Vergleich Früh- versus Reifgeborenen

Da aufgrund der Pathogenese von Hirnblutungen, wie schon erwähnt, dem Gestationsalter eine kardinale Bedeutung zugewiesen wird, wurde der Apgar-Score bei früh- und reifgeborenen Kindern verglichen und im Folgenden dargestellt.

4.2.5.4.1 Apgar nach 1 Minute

Abbildung 46 und 47 zeigen den prozentualen Anteil intrakranieller Blutungen in den jeweiligen Apgar-Gruppen in Abhängigkeit vom Gestationsalter:

Abb.46)

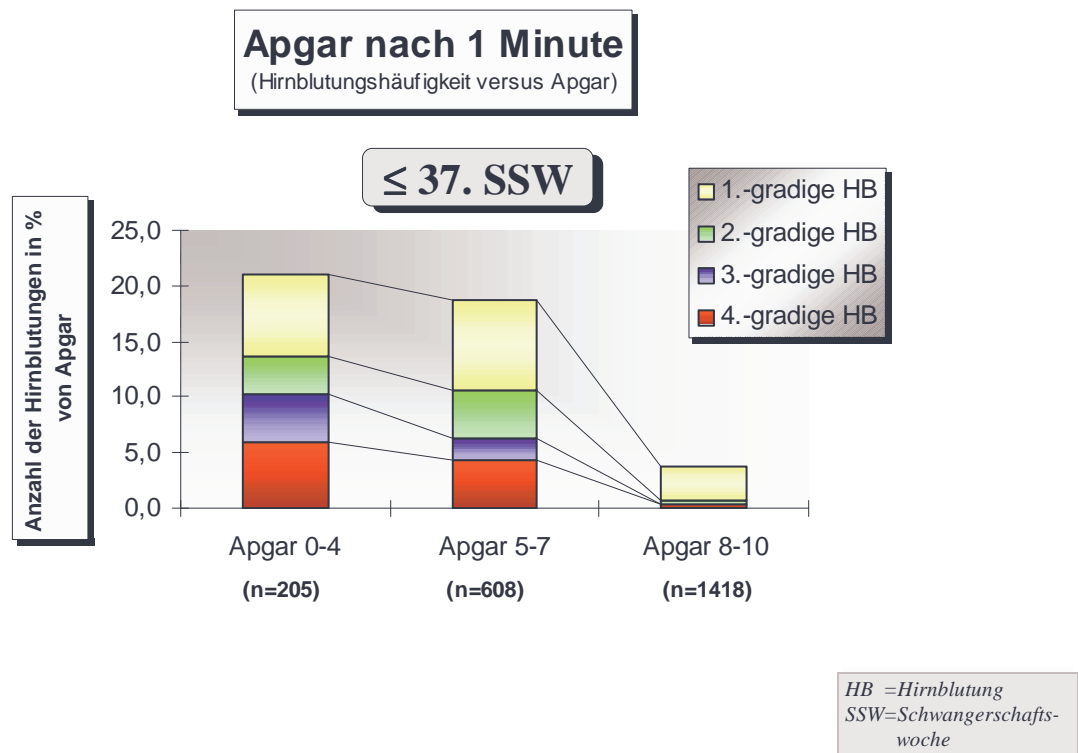
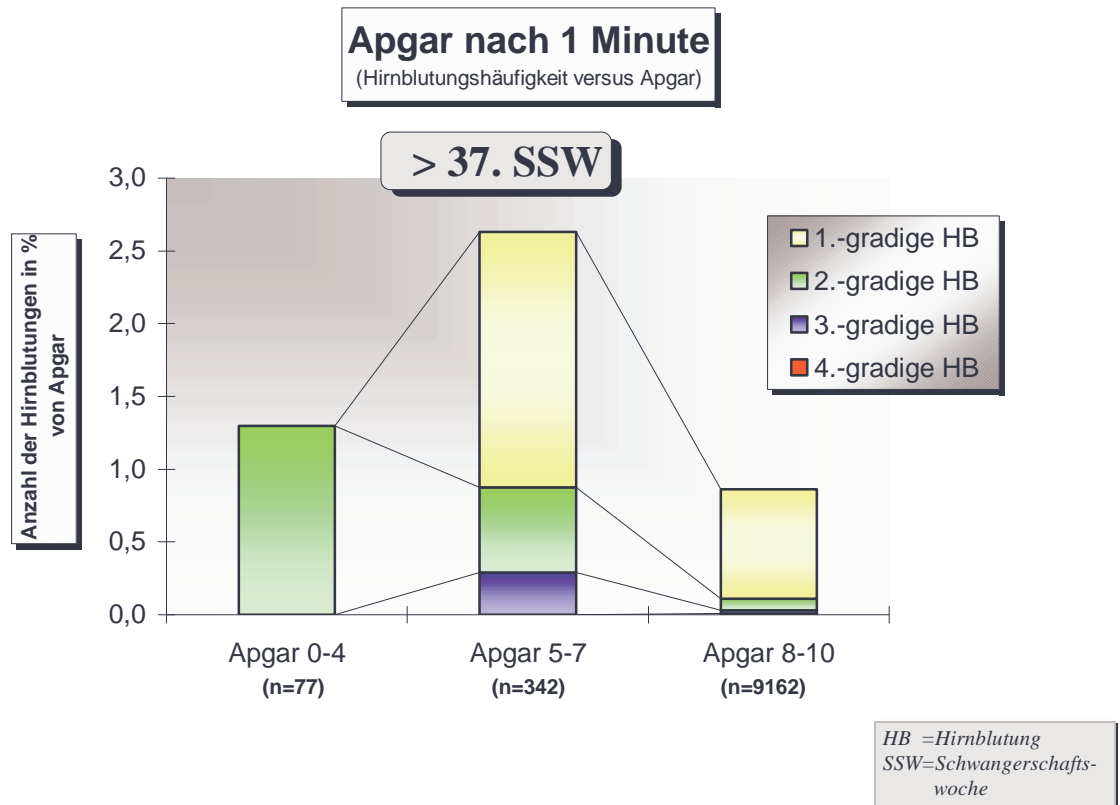


Abb.47)



Analysiert man das Auftreten von Hirnblutungen unter Berücksichtigung der Apgar-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter, so findet sich ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko ($p < 0,001$) bei allen Apgarwert-Gruppen der Frühgeborenen im Vergleich mit den Reifgeborenen (s. Abb.46).

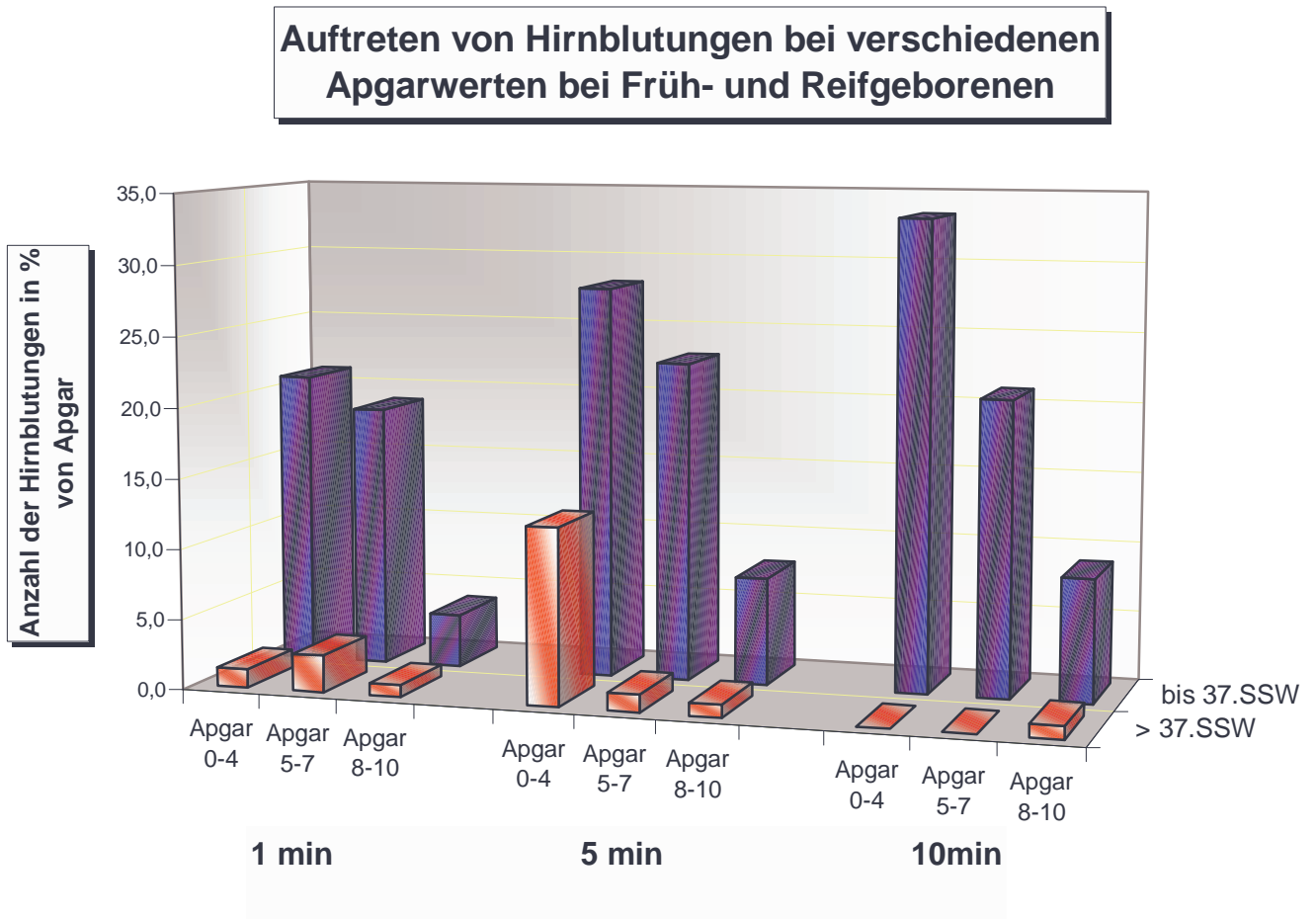
Bei den Reifgeborenen hingegen bestand nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Hirnblutungsgraden insgesamt in dem Apgar-Wert-Gruppen nach 1 Minute. Bemerkenswerterweise fand sich bei reifen Neugeborenen mit Apgar-Werten zwischen 0 bis 4 und 5 bis 7 Punkten nach 1, 5 und 10 Minuten keine viertgradige Hirnblutung. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Hirnblutungsgraden und den Apgarwerten konnte bei Reifgeborenen nur bei den zweitgradigen Blutungen beim Apgar-Wert ($p < 0,05$, *Likelihood-Quotient*) nach 1 Minute festgestellt werden.

Die Ergebnisse beim Vergleich von Früh- und Reifgeborenen lassen hinsichtlich des Auftretens von Hirnblutungen die eminente Bedeutung der Schwangerschaftsdauer und der mit dieser korrelierenden Reife erkennen.

Die nachstehende Graphik (Abb.48) zeigt in dieser Gesamtgegenüberstellung von

Apgar- Index und dem Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen die Abhängigkeit von der Gestationsreife.

Abb.48)



SSW=Schwangerschaftswoche

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Apgar-Index einen wichtigen prognostischen Aussagewert hinsichtlich der Hirnblutungshäufigkeit und der Hirnblutungsgrade besitzt. Dabei sind bei Neugeborenen bis zur 37. Schwangerschaftswoche die Zusammenhänge zwischen den Apgar-Werten und den Hirnblutungsgraden, vor allem der Apgar-Wert nach 1 und 5 Minuten, besonders auffällig. Bei Reifgeborenen, also Neugeborenen ab der 38. Schwangerschaftswoche, ist hinsichtlich der Apgar-Werte ein stark vermindertes Auftreten von Hirnblutungen im Vergleich mit den Frühgeborenen erkennbar. Es fand sich keine viertgradige Hirnblutung in den unteren Apgar-Gruppen. Keinerlei ($p=1$) Zusammenhang konnte nachgewiesen werden zwischen den Hirnblutungsgraden und den Apgar-Werten nach 10 Minuten bei den reifen Neugeborenen >37. SSW.

4.2.6 Säure-Basen-Status

Ein zusätzliches objektives Bewertungskriterium des postpartalen Zustands liefert die Auswertung des Säure-Basen-Haushalts des Neugeborenen. Dieser gilt als ein wichtiger Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes einer perinatalen Asphyxie [80,97] und wird beschrieben durch die Messung des pH-Werts, des $p\text{CO}_2$, des $p\text{O}_2$ und des Basenüberschusses-/defizits im Nabelarterienblut. Wie bereits mehrere Autoren [4,9,16,31,41,48,59,74,79,80,82,88,92,94,96,97,141] erklärt haben, ist die perinatale Asphyxie in einem direkten pathogenetischem Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirnblutungen zu sehen. Dieser Zusammenhang konnte, im Gegensatz zu früheren Studien an unserer Universität [15,74,140], bestätigt werden.

Folgend werden die Ergebnisse des pH-Wertes, des $p\text{CO}_2$, des $p\text{O}_2$ und des Basenüberschusses (BE) mit dem Auftreten der Hirnblutungshäufigkeit und deren Schweregrad verglichen.

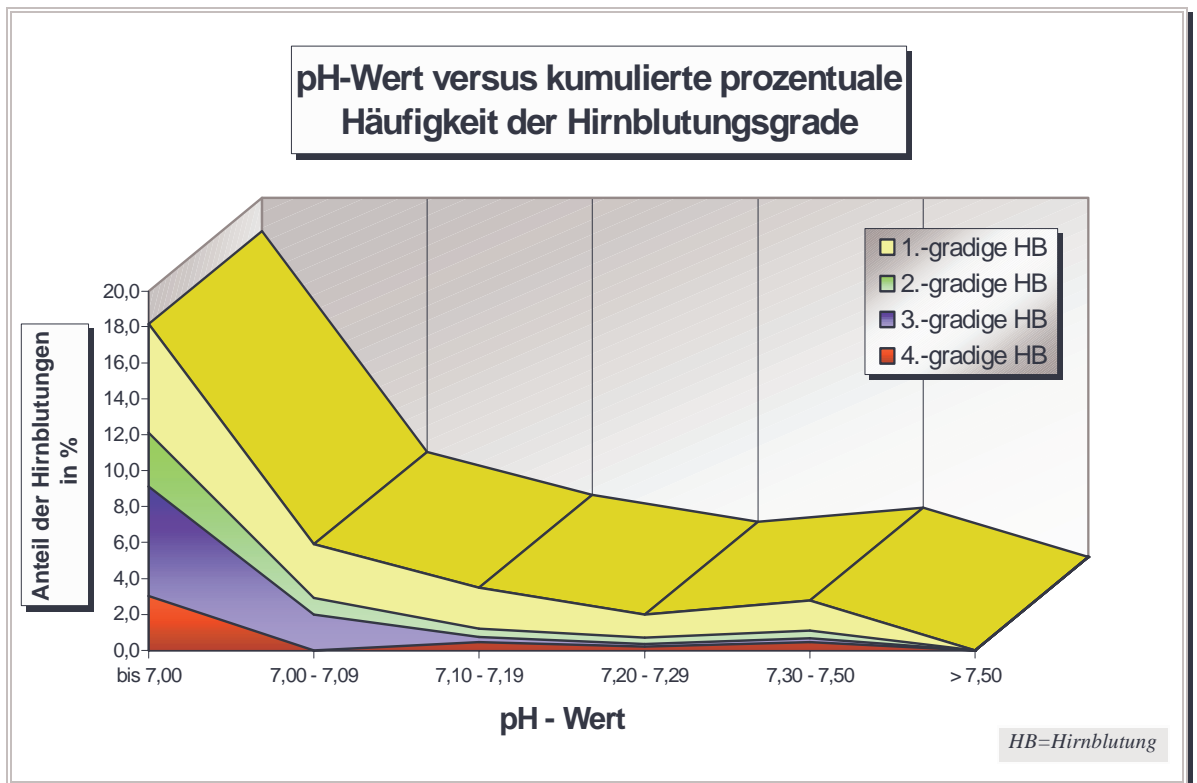
4.2.6.1 pH-Wert

Als ein quantitatives objektives Bewertungskriterium des postpartalen Zustandes ermöglicht der pH-Wert des Nabelarterienblutes eine Beurteilung der Gefährdung eines Neugeborenen nach dem Ausmaß der Azidität. Die auf der nächsten Seite folgende Tabelle (Tabelle 15) gibt eine Übersicht über die Einteilung der Azidose aufgrund des pH-Wertes (nach *Sahling und Wulf*).

Tabelle 15 Beurteilung des Ausmaßes der Azidität anhand des pH-Wertes <i>(nach Sahling und Wulf)</i>	
pH-Wert	Bezeichnung
pH \geq 7,30	Normoazidität
7,20 - 7,29	Gering bis mittelgradig erhöhte Azidität
7,10 - 7,19	Leichte bis mittelgradige Azidose
7,00 - 7,09	Fortgeschrittene Azidose
pH $<$ 7,00	Schwere Azidose

Anhand dieser Einteilung wurden die pH-Werte des Kollektivs in 6 Gruppen eingeteilt. Die sechste Gruppe stellt den Anteil der Neugeborenen mit einem pH-Wert von $>7,50$ dar. Vergleicht man nun die prozentuale Verteilung der Hirnblutungen in Bezug auf den pH-Wert, so ergibt sich folgende Graphik (Abb.49):

Abb.49)



Wie in Abbildung 49 ersichtlich, fand sich ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,001$) des Hirnblutungsrisikos mit zunehmender Azidität. Dabei stieg das Hirnblutungsrisiko bei den Neugeborenen mit Normoazidität ($\text{pH} = 7,30$ bis $7,50$) von 2,8% auf 3,5% bei den Neugeborenen mit einer leichten bis mittelgradigen Azidose ($\text{pH} = 7,10$ bis $7,19$), auf 5,9% bei fortgeschrittener ($\text{pH} = 7,00$ bis $7,09$) und schließlich auf 18,2% bei den Kindern mit einer schweren Azidose ($\text{pH} < 7,00$). Dabei ist bemerkenswert, daß das Blutungsrisiko bei allen Schweregraden in der Gruppe der Neugeborenen mit einer geringen bis mittelgradigen Azidität ($\text{pH} = 7,20$ bis $7,29$) am geringsten war. Hier betrug es bei einer erstgradigen Hirnblutung 1,3%, einer zweitgradigen 0,4%, einer drittgradigen 0,1% und bei einer viertgradigen 0,2%. Im Gegensatz dazu

bestand bei den Kindern mit einer schweren Azidose ($\text{pH} < 7,00$) für eine erstgradige Hirnblutung ein Risiko von 6,1%, für eine zweitgradige 3,0%, für eine drittgradige 6,1% und für eine viertgradige Hirnblutung von 3,0%.

Analysiert man die einzelnen Blutungsgrade hinsichtlich des pH-Wertes, so zeigt sich bei zweitgradigen intra-/periventriculären Blutungen kein statistisch relevanter Zusammenhang ($p > 0,05$).

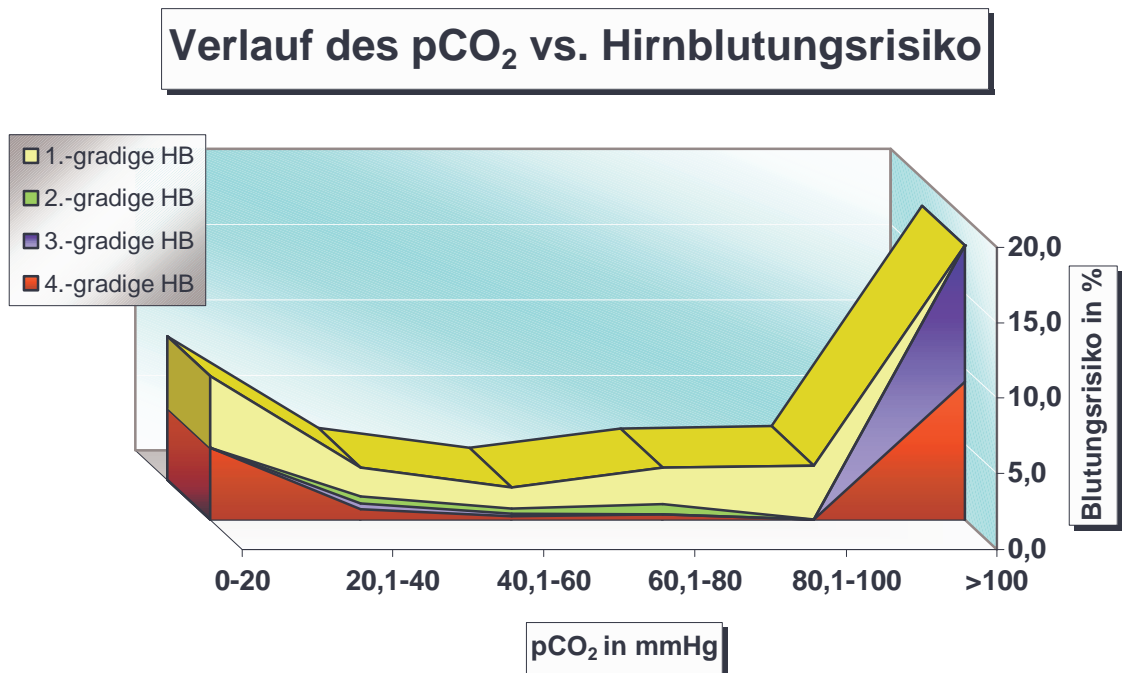
Insgesamt konnte ein hochsignifikanter Anstieg ($p \leq 0,001$) des Hirnblutungsrisikos bei zunehmender Azidität bzw. bei abfallenden im Nabelarterienblut gemessenen pH-Werten nachgewiesen werden.

4.2.6.2 pCO_2

Bei der Auswertung des pCO_2 wurde, ähnlich wie beim pH-Wert, eine bemerkenswerte Korrelation ($p < 0,001$) mit dem Auftreten von Hirnblutungen insgesamt nachgewiesen, jedoch korrelierte der pCO_2 invers mit dem Auftreten von Hirnblutungen ($r = -0,030$, $p = 0,001$). Bei der Betrachtung der einzelnen Hirnblutungsgrade zeigte sich nur ein signifikanter Zusammenhang bei den dritt- ($p < 0,05$) und viertgradigen Hirnblutungen ($p \leq 0,001$) hinsichtlich des pCO_2 .

Erstaunlicherweise war bei allen Hirnblutungsgraden auch ein Anstieg des Blutungsrisikos bei fallenden pCO_2 zu verzeichnen. Am niedrigsten war die Inzidenz der intrakraniellen Hirnblutungen bei Normoknapnie. Bei Hyperknapnie stieg das Hirnblutungsrisiko von 2,1% bei den normoknapen Neugeborenen auf bis zu 18,2% (Abb. 50) an. Dagegen fand sich ein Anstieg des Hirnblutungsrisikos auf 3,5% bei den Kindern mit einem pCO_2 kleiner als 40 mmHg. Hierfür dürften wohl die aus den pCO_2 -Schwankungen resultierenden starken Veränderungen des Blutflusses verantwortlich sein, da eine Veränderung von nur einem mmHg zu einer Änderung der Hirndurchblutung von etwa 5% führen kann [79].

Abb. 50)



4.2.6.3 Basenüberschuß (Base Excess [BE])

Bei der Auswertung des Basenüberschusses ließ sich eine signifikante Kausalität ($p < 0,001$) in Bezug auf das Auftreten von intrakraniellen Hirnblutungen insgesamt erkennen. Mit fallendem BE stieg das Hirnblutungsrisiko an und zwar von 2,3% bei den Neugeborenen mit einem BE von -8 bis 0 mmol/l über 6,3% (BE -17 bis -13 mmol/l) auf schließlich 9,4% bei den Kinder mit einem BE von < -17 mmol/l.

4.2.6.4 pO₂

Bei der Analyse des pO₂ konnte kein signifikanter Anstieg des Hirnblutungsrisikos insgesamt als auch der einzelnen Hirnblutungsgrade bezüglich fallendem pO₂ dokumentiert werden.

4.2.6.5 Säure-Basen-Status im Vergleich bei Früh- und Reifgeborenen

Anhand des t-Testes für unabhängige Stichproben ließ sich bei den Frühgeborenen vor Abschluß der 37. Schwangerschaftswoche ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des im Nabelschnurarterienblutes gemessenen BE ($p < 0,001$) und pO_2 ($p = 0,016$) bei Kindern mit einer Hirnblutung im Gegensatz zu Kindern ohne Hirnblutung belegen. Beim BE ergab sich ein Mittelwert bei den Frühgeborenen mit Hirnblutung von $-5,8 \pm 0,37$ mmol/l ($n = 208$) im Gegensatz zu $-4,4 \pm 0,1$ mmol/l ($n = 1983$) bei solchen ohne Blutung. Der pCO_2 unterschied sich bei den unreifen Kindern mit einem Mittelwert von $44,4 \pm 12,8$ mmol/l bei vorliegender Blutung gegenüber einem Wert von $45,2 \pm 10,3$ mmol/l in der Kontrollgruppe. Beim pO_2 zeigte sich interessanterweise ein Verhältnis von $19,2 \pm 0,72$ mmHg bei den Frühgeborenen mit Hirnblutung versus $17,4 \pm 0,16$ mmHg bei den unreifen Kindern ohne Hirnblutung. Die Mittelwerte des pH-Wertes erwiesen sich mit $7,28 \pm 0,007$ ($n = 209$) bei Frühgeborenen mit einer Hirnblutung tendenziös verschieden ($p = 0,094$) im Gegensatz zu einem pH- Wert von $7,30 \pm 0,002$ ($n = 2011$) bei den frühgeborenen Kindern ohne Blutung.

Reifgeborene ab der 38. Schwangerschaftswoche zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der pH-Werte ($p > 0,05$), des pCO_2 , des pO_2 , und des Basenüberschusses bei Kindern mit und ohne intrakranielle Blutung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein signifikanter Anstieg des Hirnblutungsrisikos bei abnehmenden BE (Neugeborene ≤ 37 .SSW) gefunden wurde, jedoch die Analyse des Säure-Basen-Haushaltes nur in Kombination mit dem Gestationsalter eine Aussagekraft bezüglich der Hirnblutungen insgesamt und auch über die einzelnen Hirnblutungsgrade besitzt. So signalisiert ein niedriger pH-Wert oder ein hohes Basendefizit bei Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko.

4.2.7 Vorzeitiger Blasensprung

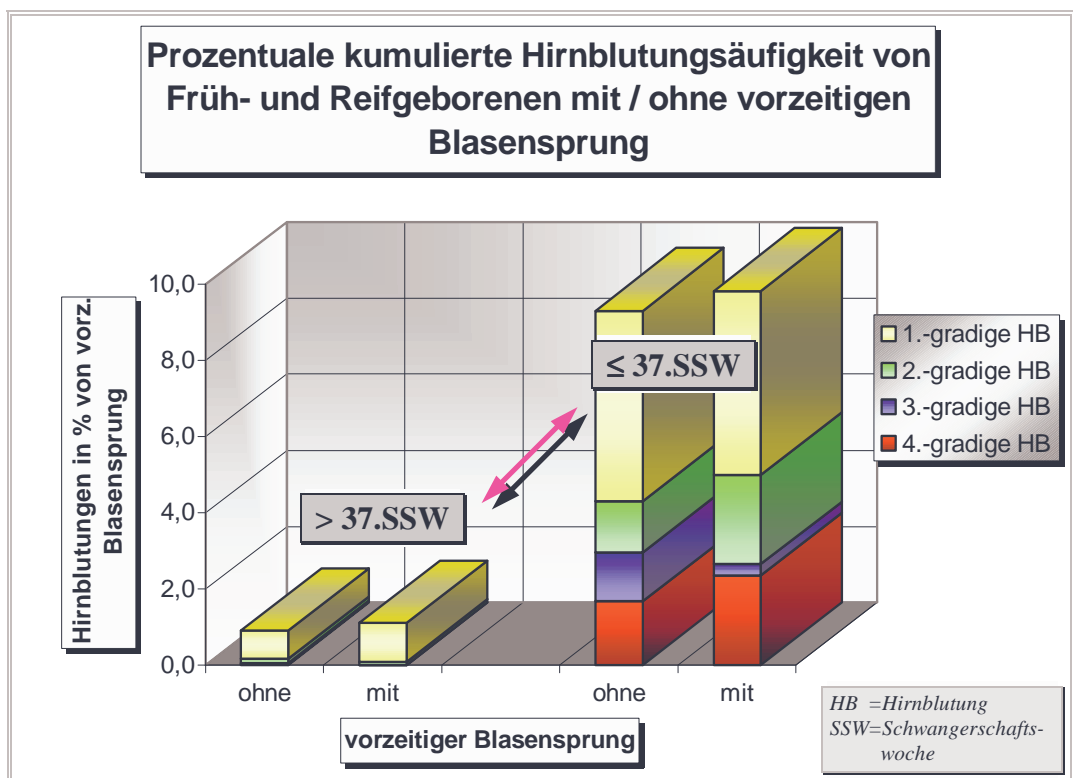
Als häufigstes Geburtsrisiko innerhalb des Gesamtkollektivs fand sich der vorzeitige Blasensprung. Er konnte in 15,7% (n=1866) aller Fälle beobachtet werden.

Wie weitere Auswertungen ergaben, zeigte sich zunächst ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p \ll 0,001$) zwischen dem Auftreten von vorzeitigem Blasensprünge einerseits und dem Auftreten von Hirnblutungen insgesamt andererseits, ungeachtet des Gestationsalters.

4.2.7.1 Vorzeitiger Blasensprung bei Früh- und Reifgeborenen

Der vorzeitige Blasensprung, häufig hauptverantwortlich für eine Frühgeburt, trat bei Entbindungen vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche 2,5 mal so häufig auf wie bei Entbindungen zwischen der 38. bis 45. SSW. So wurde in 30,4% ein vorzeitiger Blasensprung bei Frühgeburten vor Abschluß der 37. Schwangerschaftswoche ermittelt, im Gegensatz zu 12,3% bei den termingerechten Geburten. In Kombination mit intra-/periventrikulären Blutungen trat der vorzeitige Blasensprung 3,14 mal so häufig bei den Früh- gegenüber den Reifgeborenen auf.

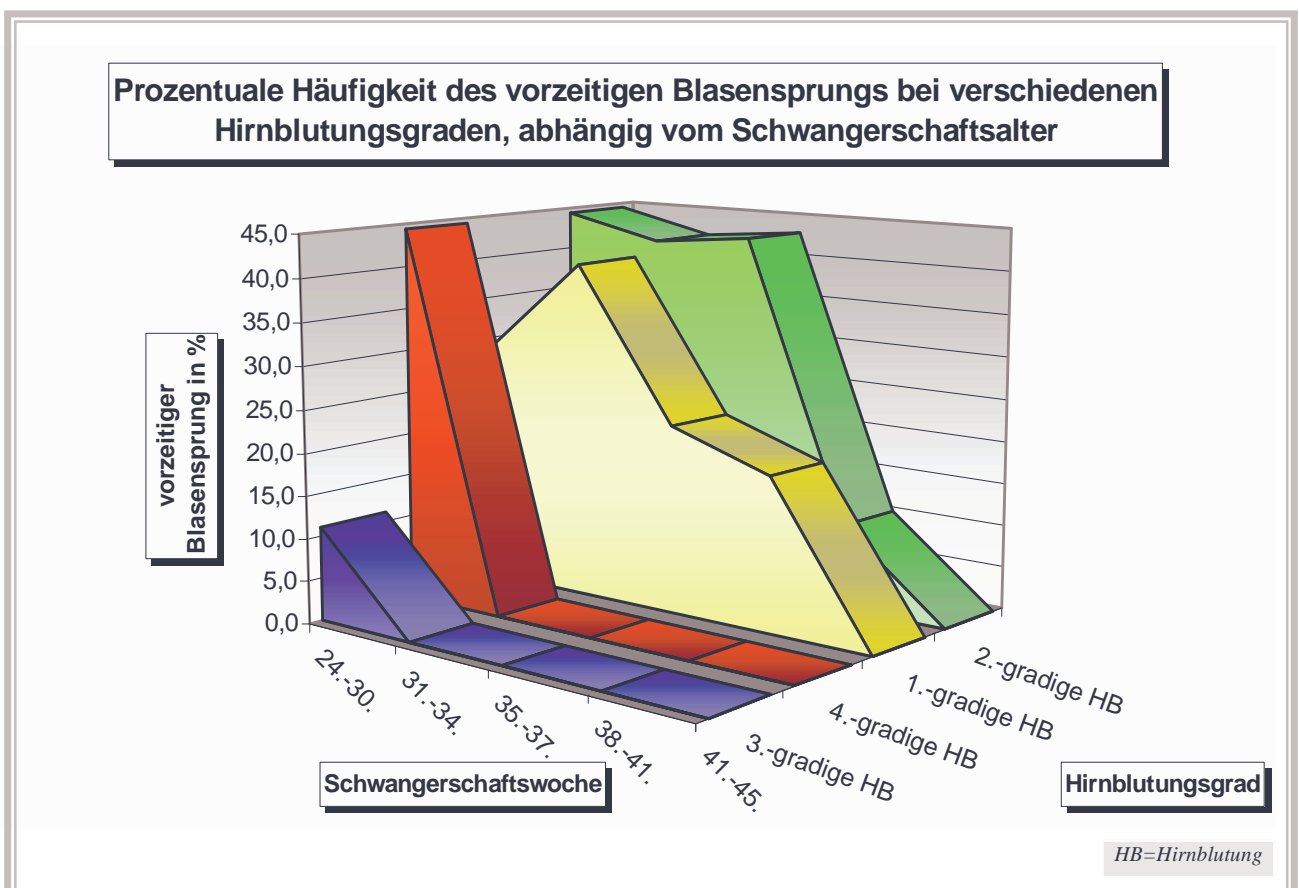
Abb.51)



Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen, und vorzeitigem Blasensprung gezeigt werden. Dabei soll der Einfluß von Früh- und Reifgeburtlichkeit berücksichtigt.

Wie in Abbildung 52 ersichtlich, stieg das Hirnblutungsrisiko in allen Schweregraden an. Statistisch signifikant war jedoch nur die Zunahme des Hirnblutungsrisikos insgesamt bei vorzeitigem Blasensprung in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Bei einer Aufteilung in Reif- und Frühgeborene, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit vorzeitigem Blasensprung und der Kontrollgruppe ohne vorzeitigen Blasensprung. Lediglich die Differenz der Inzidenz der Hirnblutungen bei vorzeitigem Blasensprung zwischen den Früh- und Reifgeburten war signifikant mit $p \leq 0,001$ (s.Abb.52).

Abb.52)



Die Unreife des Neugeborenen (abhängig vom Gestationsalter), bedingt in hohem Maße das Auftreten von Hirnblutungen, wohingegen der vorzeitige Blasensprung, isoliert betrachtet, als Risikofaktor für intrakranielle Blutungen nur bedingte Relevanz aufweist.

4.2.8 Pathologisches Kardiotokogramm (CTG) ante partum / sub partu

Das Kardiotokogramm (CTG) dient der simultanen Ableitung von Wehentätigkeit und fetaler Herzfrequenz. Es ist die bedeutendste Methode zur Erkennung einer fetalen Hypoxie ante partum / sub partu.

Als dritthäufigster geburtshilflicher Risikofaktor wurde beim vorliegenden Kollektiv ein pathologisches Kardiotokogramm ante partum / sub partu aufgezeichnet. In 10,7% (n=1267) der Fälle war es in den Geburtenbüchern als Risikofaktor vermerkt.

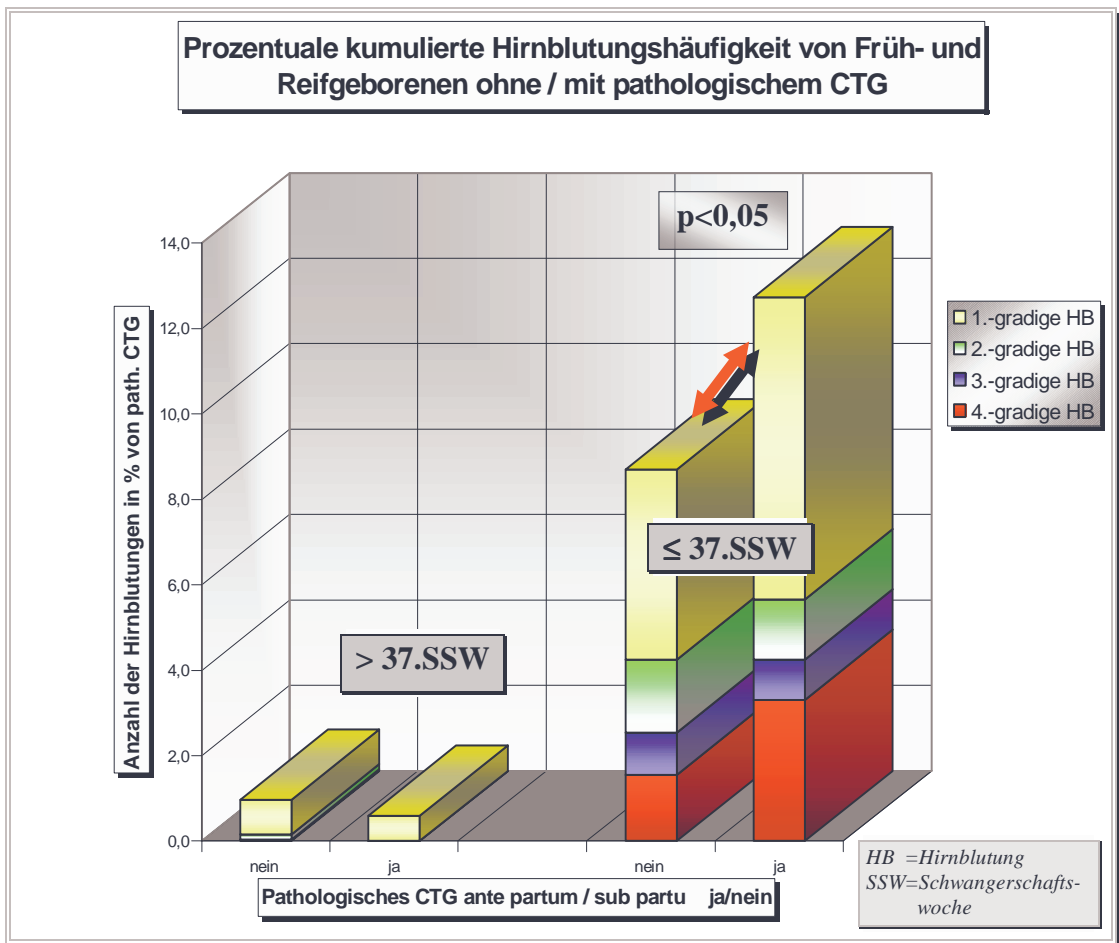
Es fand sich ein deutlich vermehrtes Auftreten ($p < 0,001$) von Hirnblutungen bei Kindern ohne pathologischen Kardiotogrammen ante partum / sub partum von 2,3% (n=244) auf 4,7% (n=59) mit pathologischem Kardiotokogramm.

4.2.8.1 Pathologisches CTG bei Früh- versus Reifgeborenen

Differenziert man jedoch die Gruppen nach Früh- und Reifgeborenen (s. Abb. 53), so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang von intra-/periventrikulären Blutungen und dem im Kardiotokogramm ante partum / sub partu ermittelten pathologischen Gegebenheiten bei den unreifen Neugeborenen bis zur 37. Schwangerschaftswoche ($p = 0,011$).

Bei den Reifgeborenen ab der 37. Schwangerschaftswoche hingegen konnte keine signifikante Abhängigkeit von Blutungsrisiko und pathologischem Kardiotokogramm ante partum nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Abb.53)

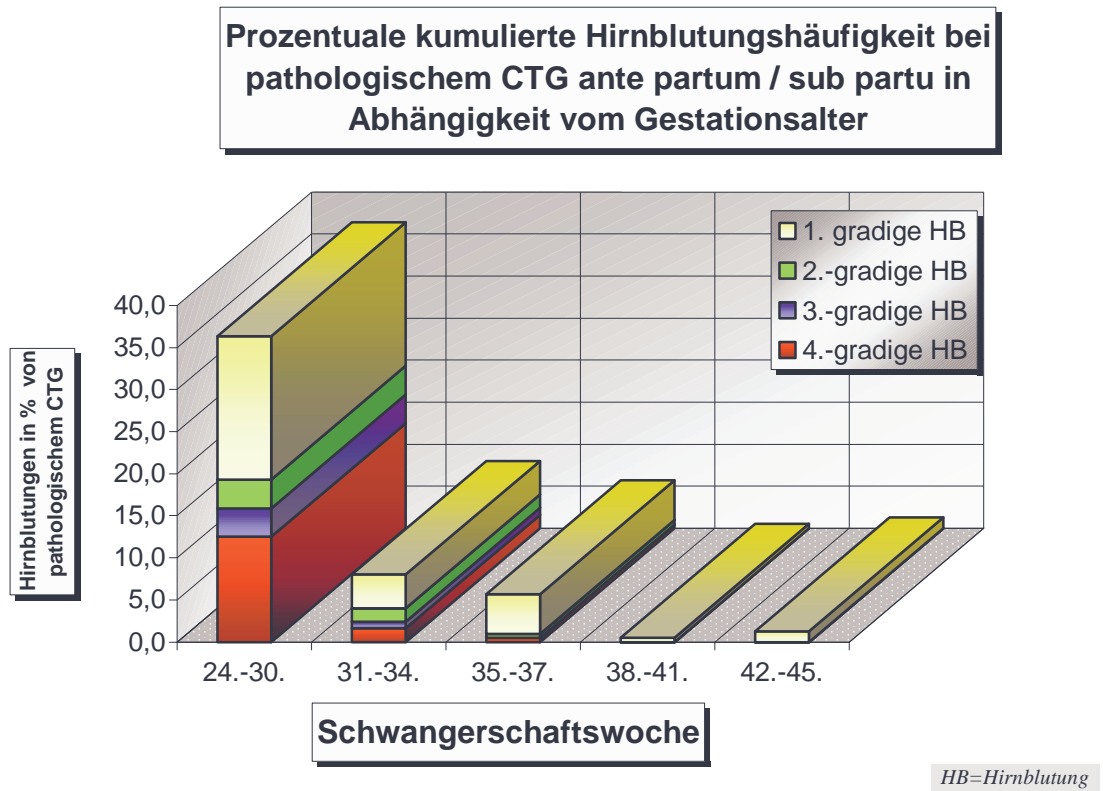


Bei näherer Analyse durch Aufteilung des Gestationsalters in 5 Gruppen ergab sich eine ähnliche Tendenz (s. Abb.54, folgende Seite). Dabei wird deutlich, daß das gemeinsame Auftreten der beiden Ereignisse Hirnblutung und pathologisches Kardiotokogramm mit zunehmender Schwangerschaftsdauer immer mehr abnahm.

Es zeigte sich eine höchstsignifikante Abhängigkeit ($p < 0,001$) von pathologischem Kardiotokogramm ante partum und dem Schwangerschaftsalter. Vergleicht man Abb. 54 mit Abb. 40, so wird dieser Zusammenhang auch sehr deutlich. Da nicht nur das pathologische Kardiotokogramm ante partum / sub partu mit abnehmendem Gestationsalter verstärkt auftritt, sondern auch die Hirnblutungshäufigkeit hier stark ansteigt, ist der prognostische Aussagewert eines pathologischen CTGs im Hinblick auf eine intrakranielle Blutung nur begrenzt zu verwerten. Dies bedeutet nicht, daß die Kardiotokographie zur Überwachung des Kindes unter der Geburt nicht geeignet

ist, stellt sie doch zur Zeit die immer noch beste Methode zur Erkennung von akuten und chronischen Mangelzuständen dar.

Abb.54)



Zusammenfassend ist festzuhalten: Bei Vorliegen eines pathologischem Kardiotokogramms ante partum / sub partu besteht bei unreifen Neugeborenen ein höheres Hirnblutungsrisiko. Abgesehen von Fällen extremer Herzfrequenzveränderungen bietet das CTG kaum eine aussagekräftige Indikation für ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko.

4.2.9 Vorzeitige Wehen

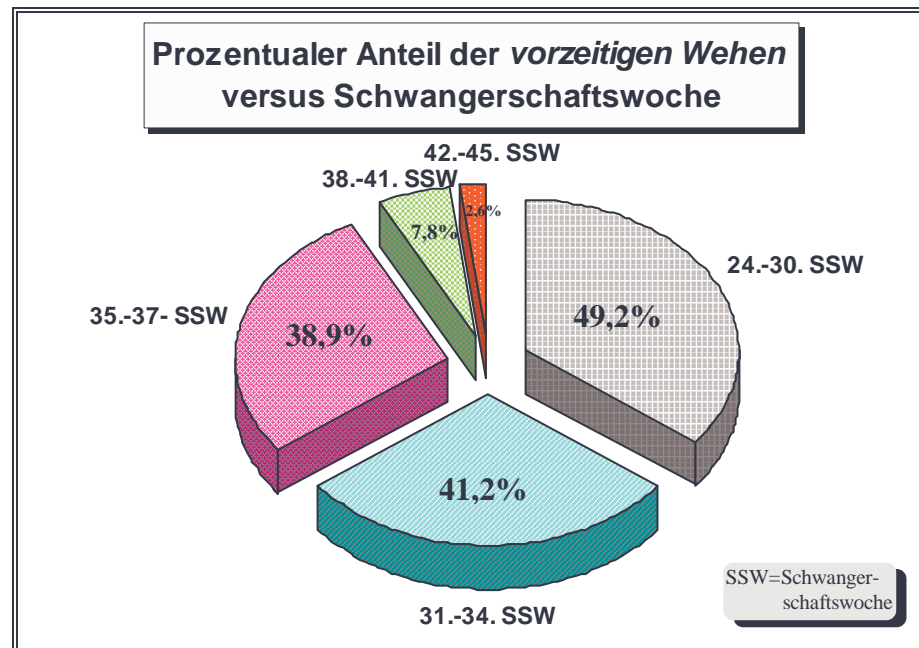
Vorzeitige Wehen, d.h. drei oder mehr Kontraktionen pro Stunde vor der 38. Schwangerschaftswoche traten in 1631 Fällen (13,7% des Gesamtkollektivs) als zweithäufigster geburtshilflicher Risikofaktor auf.

Weitere Untersuchungen ergaben einen statistisch signifikanten Anstieg des Hirnblutungsrisikos ($p < 0,001$) bei vorzeitigen Wehen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnblutung betrug bei Kindern von Frauen ohne vorzeitige Wehen 1,8% ($n=183$). Andererseits geht mit diesem Risikofaktor eine Zunahme der Häufigkeit von intra-/periventrikulären Blutungen von 7,4% ($n=120$) einher. Das bedeutet, daß 39,6% aller Hirnblutungen ($n=303$) des Gesamtkollektivs mit diesem geburtshilflichen Risikofaktor kombiniert auftraten. Dieser Sachverhalt unterstreicht die Bedeutsamkeit dieses Parameters und rechtfertigt eine detaillierte Analyse.

Bei der Betrachtung der einzelnen Hirnblutungsgrade konnte bei jedem der Hirnblutungsgrade eine extrem signifikante Erhöhung ($p < 0,0001$) des Blutungsrisikos gesichert werden. So stieg die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer erstgradigen Hirnblutung von 1,2% ($n=125$) bei Fällen ohne vorzeitigen Wehen auf 3,8% ($n=62$) bei solchen mit vorzeitigen Wehen, für eine zweitgradige Hirnblutung von 0,3% ($n=27$) auf 1,3% ($n=21$), für eine drittgradige von 0,1% ($n=9$) auf 1% ($n=16$) und schließlich für eine viertgradige Hirnblutung von 0,2% ($n=22$) auf 1,2% ($n=21$). Auf das Gesamtkollektiv bezogen bedeutet das, daß bei vorzeitigen Wehen 33,2% aller erstgradigen, 43,8% aller zweitgradigen, 64% aller drittgradigen und 48,8% aller viertgradigen Hirnblutungen auftraten.

Um diese Zahlen richtig zu verstehen, darf man nicht den engen Zusammenhang ($p < 0,001$) von Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten von *vorzeitigen Wehen* aus den Augen verlieren (Abb.55). So bestanden bei Müttern, deren Kinder in der 24. bis 30. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, in 49,2% ($n=148$), in der 31. bis 34. Gestationswoche 41,2% ($n=221$), in der 35. bis 37. Woche 38,9% ($n=545$), in der 38. bis 41. Woche 7,8% ($n=687$) und in der 42. bis 45. Schwangerschaftswoche 2,6% ($n=20$) der Fälle vorzeitige Wehen.

Abb.55)



4.2.9.1 Vorzeitige Wehen bei Früh- und Reifgeborenen

Ein weiteres Mal konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) von Hirnblutungen und vorzeitigen Wehen in Abhängigkeit vom Gestationsalter nachgewiesen werden. So erlitten von allen Frühgeborenen mit vorzeitigen Wehen 11,6% ($n=106$) eine Hirnblutung gegenüber 8,0% ($n=106$) solcher ohne vorzeitige Wehen. Dabei ist zu bemerken, daß 50% aller Blutungen bei Kindern auftraten, die vor der 37. Schwangerschaftswoche von Müttern mit vorzeitigen Wehen entbunden wurden.

Bei den Reifgeborenen zeigte sich ein ähnlich signifikantes Ergebnis ($p < 0,01$). Die prozentuale Hirnblutungshäufigkeit stieg hier von 0,8% ($n=75$) auf 2% ($n=14$) gegenüber der Kontrollgruppe an.

Zusammengefaßt: Bei Neugeborenen von Müttern mit vorzeitigen Wehen besteht eine signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos.

4.2.10 Protrahierter Geburtsverlauf

Als vierthäufigstes Geburtsrisiko wurde ein protrahierter Geburtsverlauf in 1072 Fällen angegeben; dieses entspricht einem Anteil von 9,0% des Gesamtkollektivs.

Interessanterweise stellte sich bei der statistischen Auswertung ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko ($p < 0,01$) bei den Neugeborenen ohne protrahierten Geburtsverlauf heraus. Hier zeigt sich ein Blutungsrisiko bei Kindern mit Geburtsstillstand ($n=1072$) von 1,2% ($n=13$), bei solchen ohne protrahierten Geburtsverlauf ($n=10815$) aber von 2,7% ($n=290$).

4.2.10.1 Protrahierter Geburtsverlauf bei Früh- und Reifgeborenen

Bei den Frühgeborenen zeigt sich auch ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Kindern ohne Geburtsstillstand, jedoch nicht statistisch signifikant. Dagegen war das prozentuale Auftreten von intrakraniellen Blutungen bei den Reifgeborenen mit 0,9% in der Kontrollgruppe genau gleich hoch wie das bei den Kindern mit protrahiertem Geburtsverlauf.

Auch unter dem Aspekt Blutungsgrade zeigte sich keine statistisch bedeutende ($p > 0,05$) Erhöhung bei den Neugeborenen mit protrahiertem Geburtsverlauf. Sowohl dritt- als auch viertgradige Hirnblutungen waren in der Gruppe der Kinder mit protrahiertem Geburtsverlauf nicht vertreten. Auch bei der Auswertung der einzelnen Schwangerschaftswochen (bzw. Gruppen) zeigte sich keine wesentliche Erhöhung des Hirnblutungsrisikos bezüglich der Kontrollgruppe (Kinder ohne Geburtsstillstand). Somit ließ sich dem protrahiertem Geburtsverlauf in dieser Studie keine Erhöhung des Hirnblutungsrisikos zuschreiben.

Da ein protrahierter Geburtsverlauf häufig zur sekundären *Sectio caesarea* führt (in diesem Kollektiv 41,2% ($n=442$) bei den Kindern mit- versus 14,8% ($n=1600$) ohne solchen), wird bei den Kindern ohne protrahierten Geburtsverlauf dieser Geburtsmodus schon an dieser Stelle mit berücksichtigt. Als Ergebnis kann festgestellt

werden, daß ungeachtet des Geburtsverlaufs eine durchgeführte sekundäre *Sectio caesarea* nicht signifikant mit erhöhtem Risiko einer Hirnblutung behaftet ist.

Da der Geburtsstillstand aufgrund Wehenschwäche häufig durch eine Periduralanästhesie hervorgerufen [54] wird, wurde dieser Zusammenhang mit analysiert. Dabei zeigte sich ein hochsignifikant ($p < 0,001$) erhöhtes Auftreten eines Geburtsstillstandes bei Anwendung einer Periduralanästhesie. Man führte in 29,1% ($n=3143$) aller Fälle ohne protrahierten Geburtsverlauf ($n=10815$) eine solche Anästhesie durch, während bei solchen mit protrahiertem Geburtsverlauf ($n=1072$) in 77,4% ($n=830$) eine Periduralanästhesie angewendet wurde.

Wider Erwarten ist also kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Kindern mit protrahiertem Geburtsverlauf festzustellen. Protrahierter Geburtsverlauf scheint, hinsichtlich Hirnblutungen nicht mit bedeutsamem Risiko behaftet zu sein.

4.2.11 Hypertonie / schwere Hypotonie der Mutter in der Gravidität

Die Hypertonie in der Schwangerschaft, ein ernster Risikofaktor für Feten, wurde in 996 Fällen (=8,4%) im Geburtenbuch festgehalten. In der Schwangerschaft spricht man ab Blutdruckwerten oberhalb 140/90 mmHg von einer Hypertonie. Dabei kann es sich um eine vorbestehende Hypertonie handeln, die erst in der Gravidität diagnostiziert wird, oder um eine sogenannte *Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)*. Bei weiteren Krankheitsbildern wie die später abgehandelte EPH-Gestose tritt häufig die Hypertonie als Begleitsymptom auf. Somit überschneidet sich die Stichprobe der hypertoniiekranken Frauen mit dem der z.B. EPH-Gestose erkrankten Mütter. Dieses Krankheitsbild soll jedoch im Anschluß getrennt behandelt werden.

Bei der Analyse des Faktors „Hypertonie in der Schwangerschaft“ zeigte sich zunächst ein statistisch erhöhtes Hirnblutungsrisiko ($p < 0,05$). Es betrug in der Kontrollgruppe 2,5% versus 3,6% bei den Kindern von hypertonen Müttern. Bei der Aufteilung nach Früh- und Reifgeborenen konnte kein deutlicher Zusammenhang mehr gesichert werden. Es ließ sich lediglich tendenziell feststellen, daß sich

Hypertonie in der Schwangerschaft als Risikofaktor für eine intrakranielle Blutung bei den Reifgeborenen zu manifestieren scheint, da hier das Hirnblutungsrisiko gegenüber den Frühgeborenen erhöht war. Dieses könnte durch die längere Exposition des Feten gegenüber bei der Mutter bestehenden Hypertonie bedingt sein.

4.2.11.1 Schwere Hypotonie in der Schwangerschaft

Da es durch eine Hypotonie des mütterlichen Kreislaufes eventuell zu einer Minderperfusion des fetalen Systems kommen kann, wurde auch dieser Faktor mit berücksichtigt. Statistisch ließ sich jedoch weder bei der allgemeinen noch bei der nach Früh- und Reifgeborenen getrennten Analyse ein signifikanter Zusammenhang finden. Dies scheint hauptsächlich durch die niedrige Anzahl der notierten Fälle (n=14) bedingt zu sein. Bemerkenswert ist jedoch, daß sich bei Hypotonie in der Schwangerschaft überhaupt keine Hirnblutung fand.

4.2.12 Gestose

Als ein weiterer nicht zu vernachlässigender Schwangerschaftsrisikofaktor soll nun die Spät- oder EPH-Gestose (EPH = **E**dema, **P**roteinuria, **H**ypertension) einschließlich der Präeklampsie betrachtet werden.

Sie konnte in 803 Fällen (entsprechend 6,8% des Kollektivs) beobachtet werden. Dabei wurden alle diejenigen Patientinnen erfaßt, die stationär antihypertensiv behandelt wurden. Da genauere Angaben zum Schweregrad des Krankheitsbildes nicht vorhanden waren, wurden lediglich die bekannten Schwangerschaften mit Vorliegen eines HELLP-Syndroms, eine Sonderform der schweren Gestose, zusätzlich genauer analysiert.

Wiederum konnte zunächst ein statistisch aussagekräftiger Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen dem Auftreten des Risikofaktors Gestose und dem Auftreten von Hirnblutungen nachgewiesen werden. Das Hirnblutungsrisiko stieg von 2,4% bei den Schwangerschaften ohne Gestose auf 4,0% bei solchen mit Gestose. Dabei ließ sich

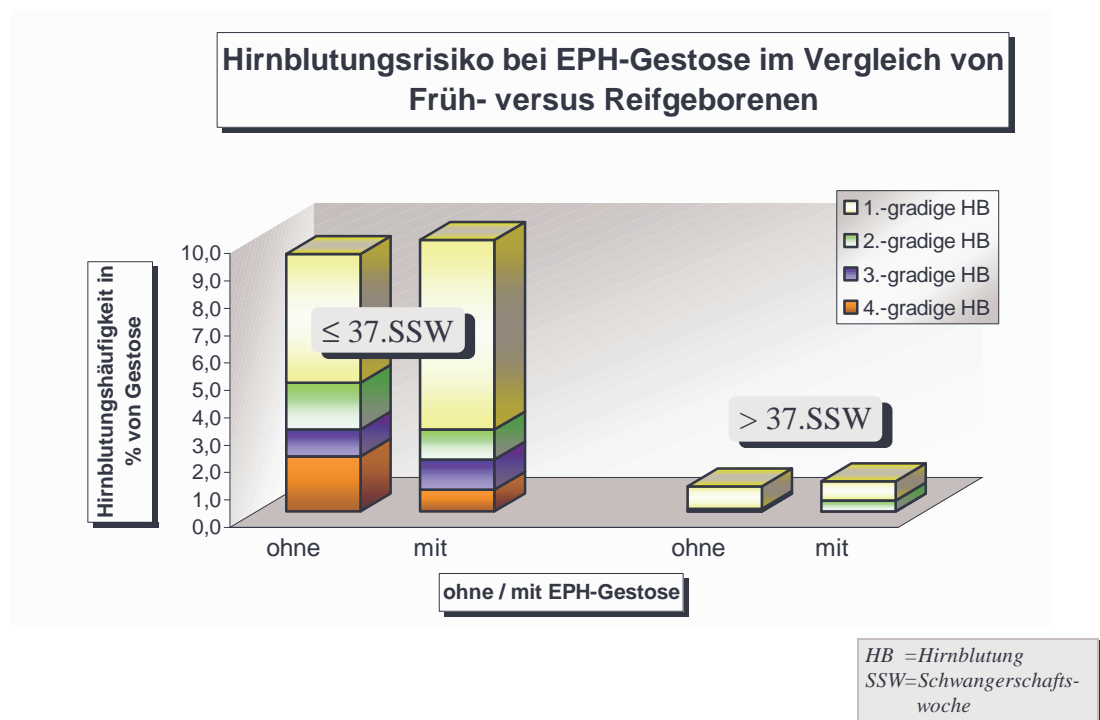
jedoch eine hochsignifikante Abhängigkeit ($p \ll 0,001$) des Risikofaktors Gestose in Bezug auf das Schwangerschaftsalter erkennen. 11,7% ($n=261$) der Frühgeborenen waren mit diesem Risikofaktor behaftet im Vergleich zu 5,7% ($n=542$) bei den Kindern nach der 37. Schwangerschaftswoche.

Dieser Zusammenhang mag teilweise darin begründet liegen, daß die therapeutische Konsequenz einer EPH-Gestose nicht selten in einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung bzw. Geburtseinleitung besteht. Die daraus resultierende Frühgeburtlichkeit kann somit schon für sich allein ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko beinhalten. Deswegen soll dieser Parameter nachfolgend näher untersucht werden.

4.2.12.1 Gestose bei Früh- und Reifgeborenen

Bei der gesonderten Betrachtung der Frühgeborenen bis zur 37. Schwangerschaftswoche stellt sich die Hirnblutungshäufigkeit in Abhängigkeit von einer EPH-Gestose wie in folgender Graphik ersichtlich dar (Abb.56):

Abb.55)



Weder bei den vor der 38. Schwangerschaftswoche entbunden Kindern, noch bei den Reifgeborenen ist das perinatale Hirnblutungsrisiko von Kindern, deren Mütter an einer Gestose litten, im Gegensatz zu Neugeborenen nicht gestosekranker Mütter statistisch signifikant erhöht. Bei den Reifgeborenen kam es im Falle einer Gestose in 4 Fällen (=0,74%) zu einer erstgradigen und in 2 Fällen (=0,37%) zu einer zweitgradigen Hirnblutung. Dritt- und viertgradige Blutungen bei bestehender Gestose waren nicht vorhanden. Im Kontrollkollektiv der Reifgeborenen ohne Gestose kam es bei 0,79% (n=71) der Kinder zu einer erstgradigen, in 0,09% (n=8) zu einer zweitgradigen, in 0,03% (n=3) zur einer drittgradigen und in 0,01% (n=1) zu einer viertgradigen Hirnblutung.

Dem gegenübergestellt lag bei den Frühgeborenen eine wesentlich erhöhte Hirnblutungsinzidenz (s.Abb.56) vor, sowohl in der Risikogruppe als auch bei der Kontrollgruppe. Hier wurde in der Risikogruppe mit Gestose eine Hirnblutungshäufigkeit von 10% (n=26) im Vergleich zu 9,4% (n=186) bei der Kontrollgruppe beobachtet.

Somit legen diese Ergebnisse wieder den Grundsatz nahe, daß die zuerst festgestellte signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos bei vorhandener Gestose hauptsächlich durch die Frühgeburtlichkeit der Kinder bestimmt ist. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang von EPH-Gestose und Hirnblutungshäufigkeit unter Berücksichtigung des Gestationsalters nachgewiesen werden.

4.2.12.2 *Hellp-Syndrom*

Das *Hellp*-Syndrom (**H**emolysis, **e**levates **l**iver **e**nzymes, **l**ow **p**latelets), eine Sonderform der schweren Gestose, wurde in 48 Fällen (0,4%) diagnostiziert.

Ohne Berücksichtigung des Gestationsalters ergab sich ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko insgesamt. Es stieg von 2,5% in der Kontrollgruppe auf 10,4% bei den Neugeborenen von Müttern mit *Hellp*-Syndrom. Aufgeteilt in die einzelnen Hirnblutungsgrade fand sich nur eine statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0,05$) in der Risikogruppe versus der Kontrollgruppe bei den dritt- und viertgradigen Hirnblutungen. Bei sowohl Früh- als auch Reifgeborenen ließ sich kein

Zusammenhang von Hirnblutungsrisiko und Hellp-Syndrom erkennen, so daß auch hier die Vermutung nahe liegt, daß das *Hellp*-Syndrom hauptsächlich durch die damit verbundene Frühgeburtlichkeit das Blutungsrisiko erhöht (das *Hellp*-Syndrom trat bei Müttern von frühgeburtlichen Kindern 13 mal so häufig auf wie bei Müttern von Reifgeborenen).

Zusammengefaßt: Bei der Auswertung der Risikofaktoren Hypertonie, EPH-Gestose und/oder *Hellp*-Syndrom zeigt sich, daß nicht das Auftreten dieser Faktoren maßgeblich bzw. signifikant das Hirnblutungsrisiko erhöht, sondern immer die häufig damit verbundene Frühgeburtlichkeit bzw. kausal die Unreife des Neugeborenen. Ein aussagekräftiges Ergebnis konnte bei vorliegender schwerer Hypotonie der Mutter in Bezug auf das Hirnblutungsrisiko aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ermittelt werden.

4.2.13 Intrauterine Wachstumsretardierung

Definitionsgemäß wurden als wachstumsretardiert alle jene Kinder bezeichnet, deren Geburtsgewicht, bezogen auf das Konzeptionsalter, unter der 10. Perzentile lag.

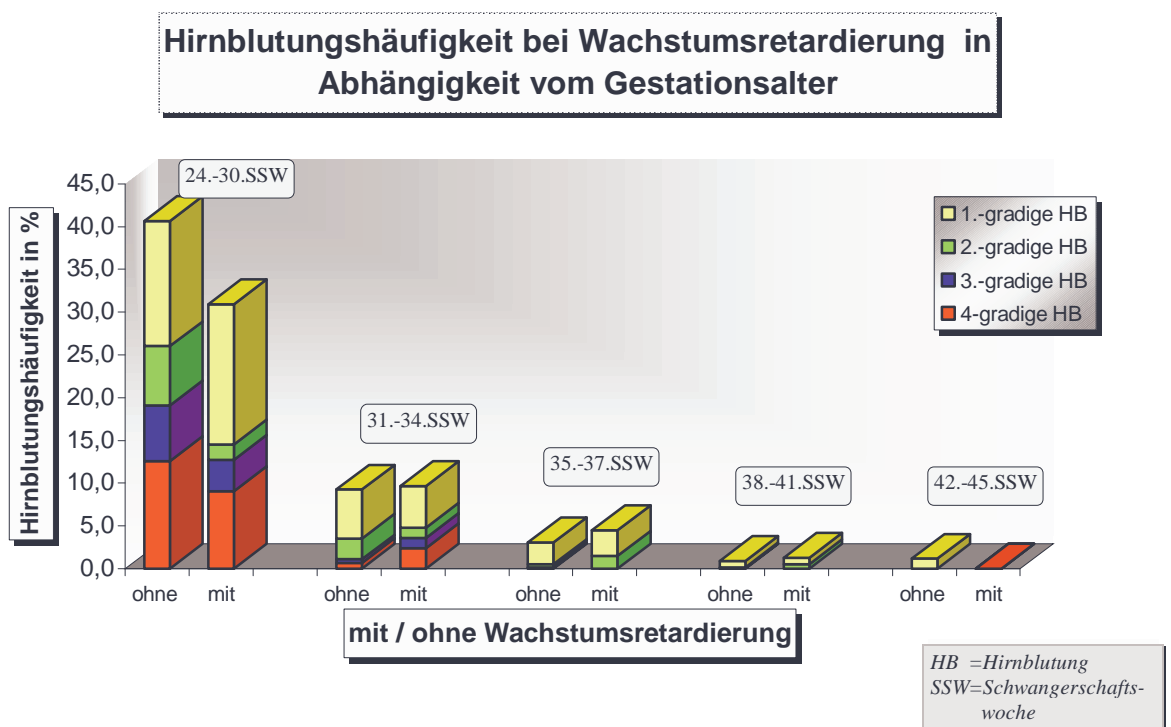
Eine intrauterine Wachstumsretardierung, häufig als Folge von verschiedenen Schwangerschaftsrisiken, konnte bei 5,7% (n=675) aller Neugeborenen des Kollektivs nachgewiesen werden. Es fand sich eine deutliche Erhöhung ($p < 0,001$) des Hirnblutungsrisikos von 2,4% (n=267) bei den Kindern ohne diese Behinderung versus 5,3% (n=36) bei den Neugeborenen mit Wachstumsretardierung. Der Anteil unter den Frühgeburten von wachstumsretardierten Kindern ist mit 12,2% auch wesentlich höher als bei den Reifgeborenen, unter denen nur 4,2% hypotrophe Neugeborene zu finden waren.

Somit ist eine getrennte statistische Auswertung dieser Kovariaten von großer Bedeutung.

4.2.13.1 Intrauterine Wachstumsretardierung bei Früh- und Reifgeborenen

Wie auch aus Abbildung 57 ersichtlich, zeigte sich bei der statistischen Analyse der hypothrophen Kinder in Abhängigkeit vom Gestationsalter keine signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Wachstumsretardierung. So bestätigt sich auch hier die Vermutung, daß hauptsächlich das niedrige Gestationsalter maßgeblich die Häufigkeit von intra-/periventrikulären Blutungen bei Neugeborenen erhöht.

Abb.57)



Das Auftreten einer Wachstumsretardierung ist statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$) abhängig von dem Gestationsalter, wie aus der vorstehenden Graphik zu ersehen ist. Es bestand ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei isoliertem Auftreten der Wachstumsretardierung hauptsächlich in Verbindung mit niedriger Schwangerschaftsdauer.

4.2.13.2 Intrauterine Wachstumsretardierung unter Berücksichtigung des pH-Wertes im Nabelarterienblut

Nicht ausreichende placentare Versorgung des Feten mit Nährstoffen bzw. ungenügende placentare Sauerstoffversorgung führt bei nicht sofortiger adäquater Therapie unweigerlich zu einer intrauterinen Mangelentwicklung. Deshalb wurde ein möglicher Einfluß des pH-Wertes im Nabelarterienblut im Zusammenhang mit einer Wachstumsretardierung hinsichtlich Hirnblutung untersucht.

Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) von Hypothrophie bei Neugeborenen und fallendem pH-Wert. Die Rate der wachstumsretardierten Kinder stieg von 5,2% bei den Neugeborenen mit einem pH-Wert von 7,30 bis 7,50 auf 15,2% in der Gruppe der hochazidotischen Kindern mit einem pH-Wert von $\leq 6,99$. Bei den hypothrophen Kindern stieg das Hirnblutungsrisiko bei einem pH-Wert $> 7,30$ von 4,8% ($n=15$) auf 20% ($n=1$, $pH \leq 6,99$) an.

Abb.58)

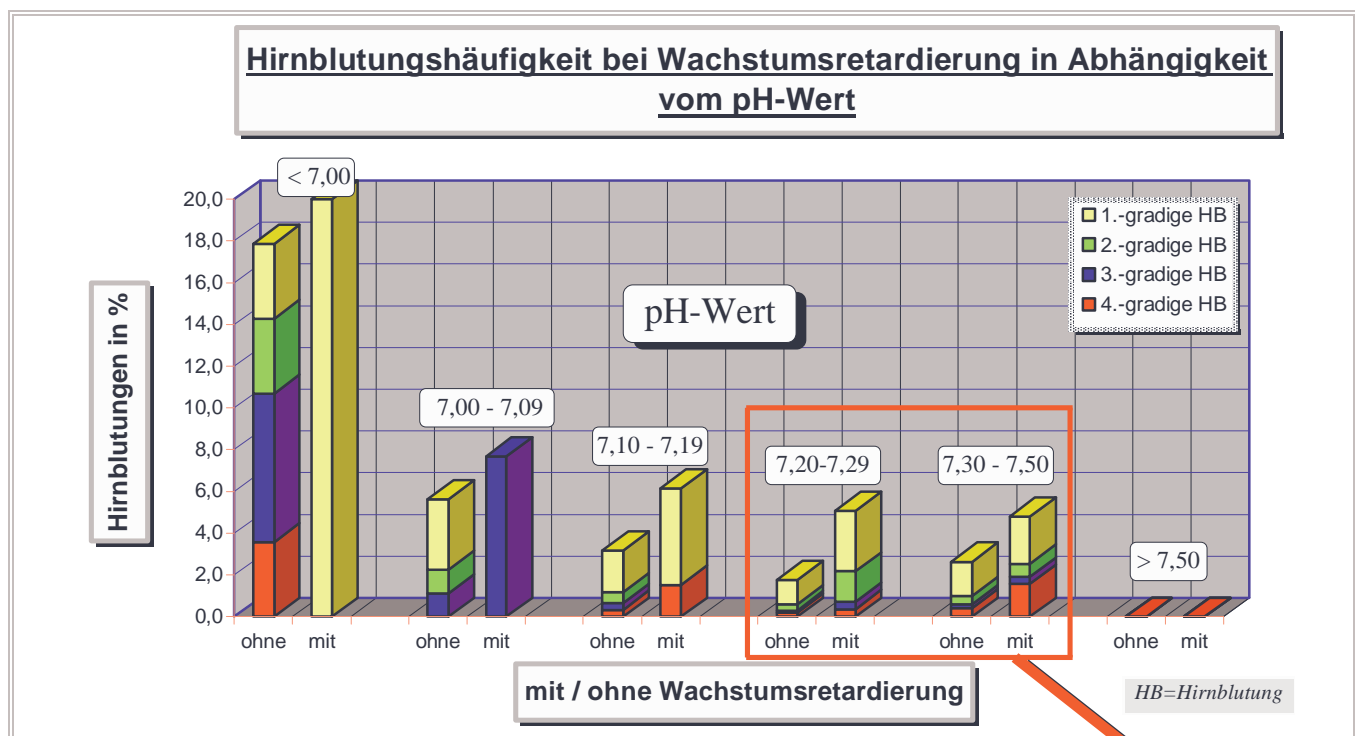
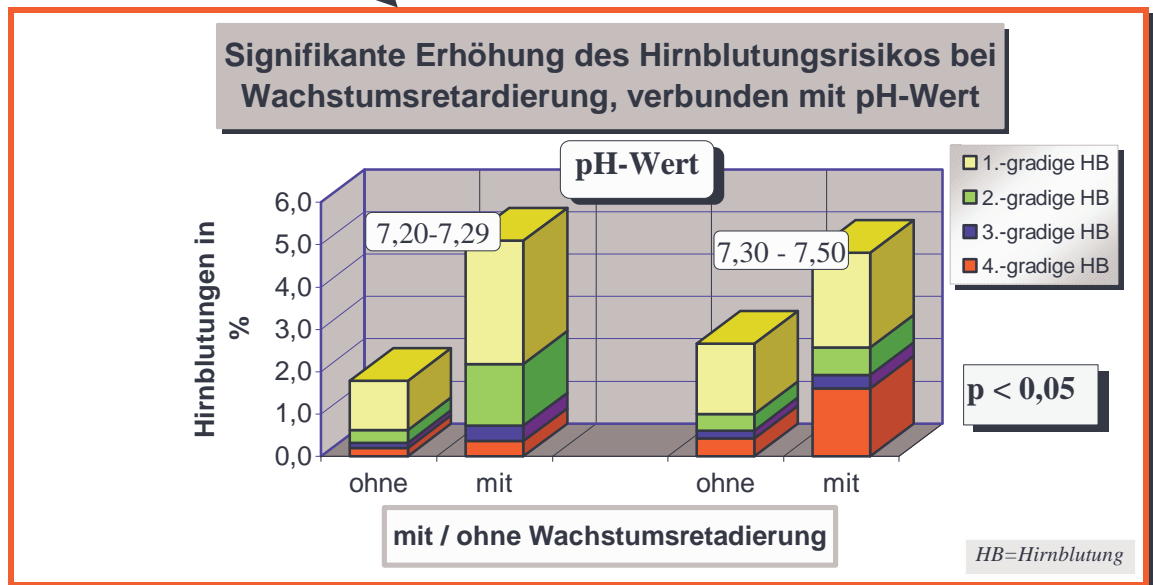


Abb.59)



Bei der gesonderten Auswertung der einzelnen pH-Gruppen ergab sich eine statistische Steigerung des Hirnblutungsrisikos bei vorhandener Wachstumsretardierung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hypothrophie nur in zwei pH-Gruppen (s. Abb. 58/59), nämlich bei den Kindern mit gering- bis mittelgradiger Azidität und Normoazidität (7,20 bis 7,29 und $\geq 7,30$). Selbst bei genauerer Analyse unter Berücksichtigung des Gestationsalters fand sich in diesen beiden pH-Wert-Gruppen ein signifikant ($p < 0,05$) erhöhtes Hirnblutungsrisiko. Da die Inzidenz von intrakraniellen Hirnblutungen genau in diesen beiden pH-Gruppen am niedrigsten war (s. Auswertung der pH-Werte versus Hirnblutungsrisiko, S. 51/52/55), kann man grundsätzlich davon ausgehen, daß bei diesen Gruppen ein pH-Wert von 7,20 bis 7,50 und gleichzeitige Wachstumsretardierung gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für das Neugeborene darstellt.

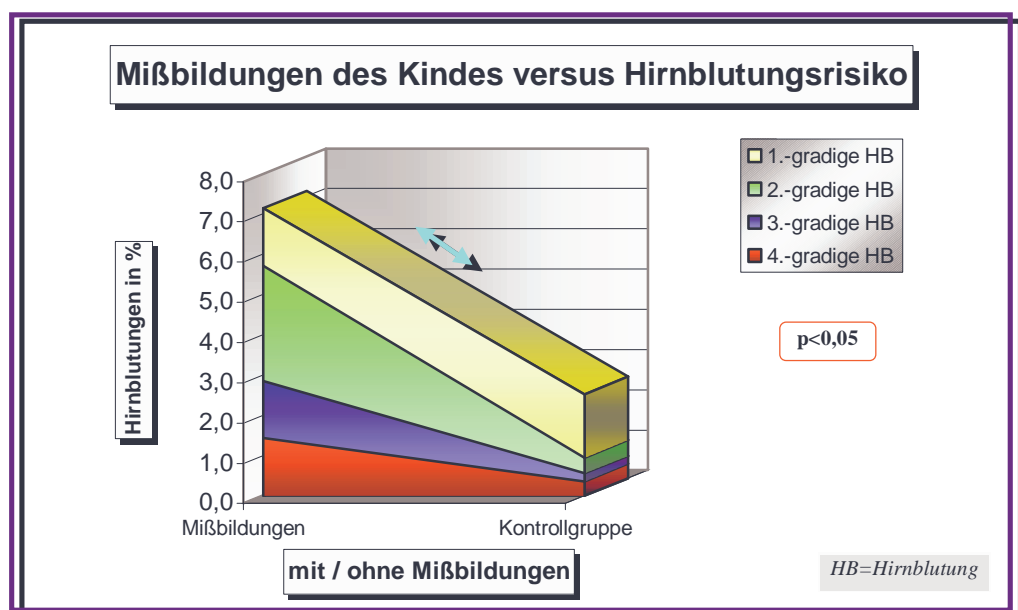
Warum gerade in diesen beiden pH-Wert-Gruppen eine erhöhte Hirnblutungshäufigkeit in Verbindung mit Wachstumsretardierung besteht, ist durch das prozentual geringere Auftreten von protrahierten Geburtsverläufen in diesen Gruppen zu erklären. Es liegt eine inverse Korrelation mit dem pH-Wert und eine invers hochsignifikante Abhängigkeit ($p = 0,001$) vom Auftreten einer intrauterinen

Wachstumsretardierung vor. Bei wachstumsretardierten Kindern ergaben sich signifikant ($p < 0,01$) weniger Geburtsstillstände. Somit ist bezüglich Hirnblutung eine Abhängigkeit von Wachstumsretardierung nur bei den Neugeborenen mit Normoazidität bzw. leicht- bis mittelgradig erhöhter Azidität (s.Tab. 15) zu erwarten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei Wachstumsretardierung und gleichzeitigem pH-Wert zwischen 7,20 bis 7,50 — unabhängig vom Schwangerschaftsalter, ohne den Nachweis einer eindeutigen Kausalität — ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko für das Neugeborene besteht.

4.2.14 Mißbildungen des Neugeborenen

Unter Mißbildungen wurden alle pathologischen Abnormalitäten wie z.B. *Lippen-Kiefer-Gaumenspalte*, *Spina bifida* usw. zusammengefaßt. Insgesamt wurden 70 mißgebildete Neugeborene dokumentiert, was einem Anteil von 0,6% des Gesamtkollektivs entspricht. In Relation zu dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen gesetzt, ergab sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) des Hirnblutungsrisikos (Abb.60):



Wie aus der Graphik ersichtlich, traten Hirnblutungen bei nicht mißgebildeten Kindern in 2,5% der Fälle auf, bei Mißgebildeten aber in einer Rate von 7,1%.

4.2.14.1 Mißbildungen bei Früh- und Reifgeborenen

Weder bei den reifen noch bei den unreifen Kindern mit einem Gestationsalter von ≤ 37 .SSW wurde eine statistisch signifikante Risikoerhöhung ermittelt. Vermehrtes Auftreten von Mißbildungen bei Neugeborenen korrelierte stark ($p \ll 0,001$) mit Frühgeburtlichkeit. Insgesamt zeigte sich eine eindeutige Interdependenz bezüglich intrakranieller Blutungen. Bei den Frühgeborenen stieg das Hirnblutungsrisiko von 9,4% ($n=208$) in der Kontrollgruppe auf 15,4% ($n=4$) bei Kindern mit Mißbildungen. Reifgeborene hingegen wiesen einen Anstieg von 0,9% ($n=88$) versus 2,3% ($n=1$) auf.

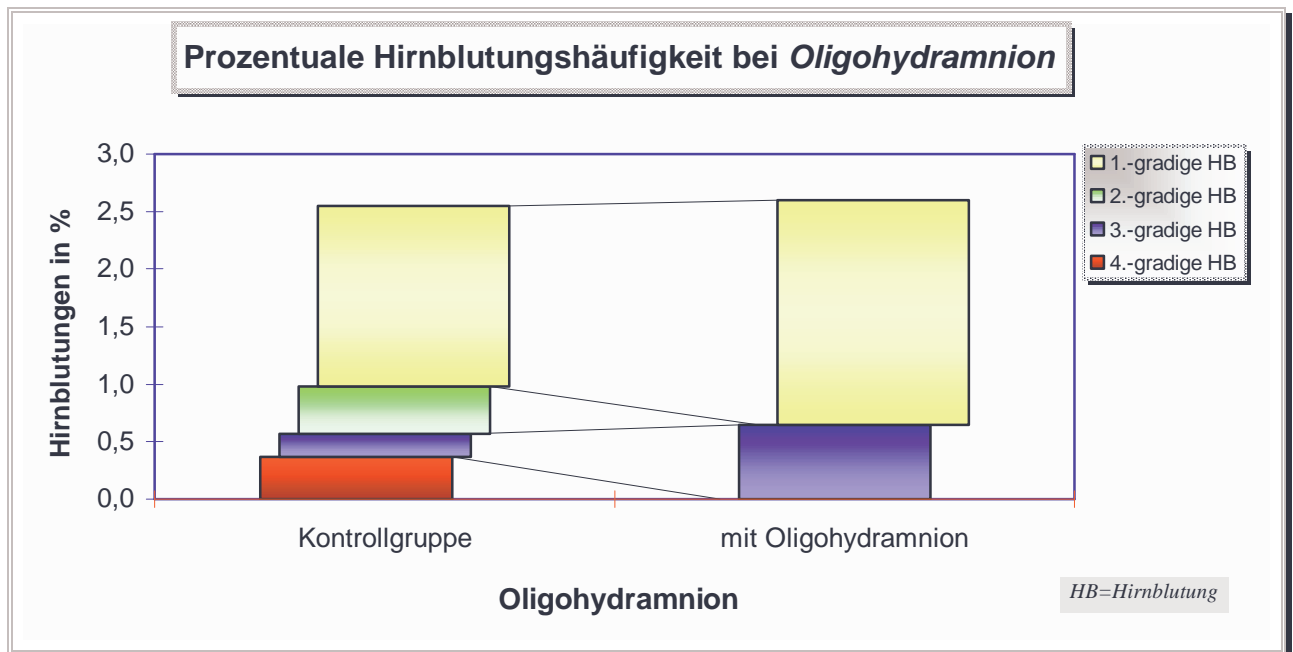
Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß das vermehrte Auftreten von Hirnblutungen bei Kindern mit Mißbildungen hauptsächlich durch die Kopplung an die Frühgeburtlichkeit und die damit verbundene Unreife zu erklären ist. Es ist zu folgern, daß der Faktor *Mißbildungen* isoliert in keiner Weise einen Einfluß auf das Auftreten von intra-/periventrikulären Hirnblutungen beim Neugeborenen hat und somit für dieses Screening nicht von Bedeutung ist.

4.2.15 Fruchtwasserabnormalitäten

4.2.15.1 Oligohydramnion

Als *Oligohydramnion* bezeichnet man eine Fruchtwassermenge < 100 ml. Besonders gehäuft tritt diese Erscheinung bei fetalen Mißbildungen des Urogenitaltraktes auf : in einer parallel laufenden Dissertation einer Kollegin werden sie gesondert untersucht. Die Extremform ist das *Ahydramnion*, das differentialdiagnostisch vom vorzeitigen Blasensprung abzugrenzen ist. Da das Fruchtwasser eine Schutzfunktion des Feten vor Austrocknung und mechanischen Schäden wahrnimmt und zusätzlich auch dem Transport von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten dient, wurde die pathologische Variante *Oligohydramnion* statistisch hinsichtlich eines Einflusses auf das Hirnblutungsrisiko untersucht. Insgesamt konnte dieser Risikofaktor 154 mal (=1,3%)

registriert werden. Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko ($p > 0,5$; s. Abb.61), bzw. es war überhaupt keine Kausalität für Hirnblutung erkennbar. (Abb.61)



4.2.15.2 *Polyhydramnion*

Polyhydramnion (Fruchtwassermenge > 2000 ml) tritt hauptsächlich bei fetalen Mißbildungen (vor allem am Gehirn (Anenzephalus usw.) [54]), mütterlichen Stoffwechselerkrankungen, Infektionen und Blutgruppenunverträglichkeiten auf. Es wurde in 55 Fällen (0,5 % des Kollektivs) beobachtet.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$; Exakter Test nach Fisher) von Vorhandensein eines *Polyhydramnions* und dem Auftreten von Hirnblutungen. Das Hirnblutungsrisiko stieg hier von 2,5% bei den Kindern ohne *Polyhydramnion* auf 10,9% bei den Neugeborenen mit solchem an.

4.2.15.2.1 *Polyhydramnion bei Früh- und Reifgeborenen*

Weder bei den Kindern, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden noch bei den Reifgeborenen war unter dem angesprochenem Aspekt ein Zusammenhang erkennbar. Es zeigten sich nur signifikante Abhängigkeiten ($p < 0,05$) von erhöhtem Auftreten von Hirnblutungen und *Polyhydramnion* bei Frühgeborenen mit drittgradigen Blutungen. Das Risiko eine Hirnblutung dritten Grades zu erleiden, stieg hier von 0,9% ($n=20$) auf 6,1% ($n=2$).

Auch unter Berücksichtigung des Gestationsalters wurde insgesamt kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Kinder mit *Polyhydramnion* festgestellt.

4.2.15.3 *Grünes Fruchtwasser (mekoniumhaltiges Fruchtwasser)*

Grünes Fruchtwasser wurde in 452 (=3,8%) Fällen nachgewiesen, doch ließ sich bei diesem geburtshilflichen Risikofaktor kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) mit dem Auftreten von Hirnblutungen erkennen. Eine Erhöhung des Hirnblutungsrisikos zeigte sich tendenziell eher bei den Kindern mit normalem Fruchtwasser. Somit indiziert das Auftreten von mekoniumhaltigem Fruchtwasser kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Fruchtwasserabnormalitäten: Keine Zusammenhänge bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen bei Neugeborenen wurde bei den Faktoren *Oligohydramnion* und *mekoniumhaltigem Fruchtwasser* (grünes Fruchtwasser) gefunden. Der zunächst ermittelte Zusammenhang von Vorhandensein von *Polyhydramnion* und Auftreten von Hirnblutungen war einzig auf den numerischen Anteil der Frühgeburten in dieser Stichprobe zurückzuführen. Dieses Ergebnis unterstreicht ein weiteres Mal die gravierende Bedeutung der Unreife eines Neugeborenen unter dem Aspekt intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen.

4.2.16 Infektionen

4.2.16.1 Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten stellen vor allem bei placentaren Übertritt für den Feten ein äußerst hohes Risiko dar. Je nach Erreger kommt es zum Abort oder zu schweren Mißbildungen, vor allem an dem so empfindlichen Organ Gehirn. Kongenitale Infektionen des Gehirns sind sonographisch häufig durch Auffälligkeiten gekennzeichnet. Man unterscheidet, je nach Erreger differenziert, 6 nahezu spezifische Erscheinungsbilder von kongenitalen Hirninfektionen:

1. *Cytomegalie-Virus* (CMV, Betaherpesviren)

- Verkalkungen (periventrikulär, cortical)
- Corticale Mißbildungen (Polymikrogyrie, Lissencephalie)
- Ventrikulomegalie (bei Mikrocephalie)
- Substanzdefekte
- echogene Blutgefäße (Thalamus, Basalganglien)

2. *Toxoplasmose* (*Toxoplasma gondii*, Protozoen)

- Verkalkungen diffus verteilt
- Ventrikulomegalie
- echogene Blutgefäße (Thalamus, Basalganglien)

3. *Herpes simplex* (HSV 2)

- Hirnödem
- multizystische Encephalopathie (Hydronecephalie)

4. *HIV* (Retroviren)

- Verkalkungen (Basalganglien)
- Hirnatrophie

5. Röteln (Rubiviren)

- echogene Blutgefäße

6. Lues (Treponema pallidum, Spirochäten)

- Ventrikulomegalie

Sonographischer Befund:

Abb.62)

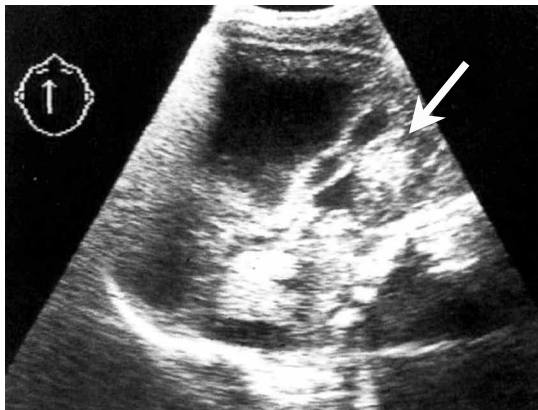
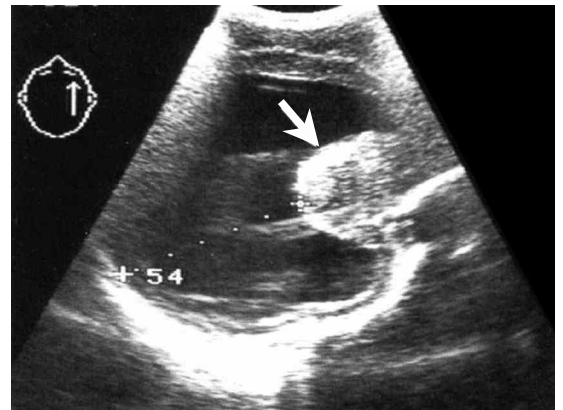
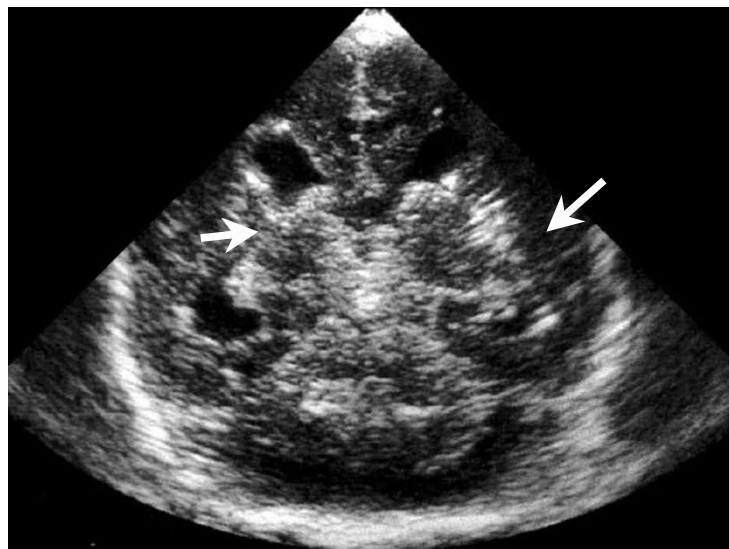


Abb.63)



Toxoplasmose eines Neugeborenen: Periventrikuläre Verkalkungen bei exzessiven Hydrozephalus

Abb.64)



Periventrikuläre Verkalkungen bei Cytomegalie-Infektion

Wegen der niedrigen Fallzahlen bei Infektionskrankheiten der Mutter wurden verschiedene Infektionen für eine möglichst sinnvolle statistische Analyse zusammengefaßt. Dabei wurden nur frische Infektionen oder Krankheitsausbrüche in der Schwangerschaft mit folgenden Häufigkeiten berücksichtigt (Tabelle 16):

Tabelle 16		
Häufigkeiten der einzelnen Infektionskrankheiten		
<i>(erfaßt aus den Geburtenbüchern 1985-1994)</i>		
<i>Erreger</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Toxoplasmose	0,261	31
Hepatitis B (HBV)	0,084	10
Hepatitis C (HCV)	0,067	8
Cytomegalie (CMV)	0,050	6
Listeriose	0,042	5
Hepatitis A (HAV)	0,034	4
Parvo B19 – Virus	0,017	2
Luis	0,017	2
Malaria	0,017	2
Röteln	0,017	2
Miliar – Tuberkulose	0,017	2
HIV	0,017	2
Borelliose	0,008	1
Masern während Geburt	0,008	1
Varizella zoster	0,008	1
HHV II	0,008	1
HTLV	0,008	1
Sonstige	0,909	108
<i>Gesamt</i>	<i>1,6</i>	<i>189</i>

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich zunächst ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p \ll 0,0001$) von sonographisch ermittelten Verkalkungen des Gehirns ($n=10$) und bestehender Infektionskrankheit der Mutter. Alle 10 konnatalen Hirninfektionen waren Folge dieser Infekte. Bezüglich des Hirnblutungsrisikos wurde eine statistisch bedeutende Erhöhung bei Kindern von Müttern mit Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft gefunden ($p=0,03$, Fisher Test). Das Risiko, eine Hirnblutung zu erleiden, stieg von 2,5% auf 5,3% ($n=10$). Bei der Differenzierung der einzelnen Infektionen konnte aufgrund der kleinen Stichproben nur bei dem akutem Befall der Mutter mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* ein signifikant erhöhtes ($p=0,018$; Fisher-Test) Auftreten von intrakraniellen Blutungen bei Reifgeborenen nachgewiesen werden. Es ergab sich ein drastischer Anstieg des Hirnblutungsrisikos von 2,5% auf 50%.

Bei Betrachtung der Infektionsinzidenzen insgesamt war unter Berücksichtigung des Gestationsalters kein wesentlich erhöhtes Risiko nachweisbar, jedoch dürfte mit zunehmendem Gestationsalter die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung durch eine Infektionskrankheit steigen, und sich somit tendenziell auch die Hirnblutungswahrscheinlichkeit erhöhen.

Insgesamt kann man angesichts der niedrigen Fallzahlen im vorliegenden Kollektiv und häufig fehlender Angaben bzw. schlechter Dokumentation über Infektionen der Mutter keine statistisch gültige Aussage aus den vorangegangenen Auswertungen bezüglich des Hirnblutungsrisikos treffen.

4.2.16.2 **Amnioninfektionssyndrom**

Das Amnioninfektionssyndrom (*AIS*) bezeichnet prä- oder intrapartal erworbene intrauterine Infektionen, die Fruchtwasser, Plazenta, Eihäute und/oder die Frucht betreffen können. Zumeist entsteht diese Infektion ascendierend, jedoch sind auch lymphogene oder hämatogene Wege möglich. Hauptursache jedoch ist der vorzeitige Blasensprung, wie auch beim vorliegenden Kollektiv nachgewiesen werden konnte. So lag bei 53,8% (n=14) aller Amnioninfektionssyndrome ein vorzeitiger Blasensprung vor. Als Folgen für das Neugeborene treten häufig schwere lokale Infektionen oder auch eine Sepsis mit einer Infektionsletalität über 10% auf.

Bei der Untersuchung dieses so schwerwiegenden Risikofaktors, welcher in 26 (=0,2%) Fällen vorlag, fand sich eine hochsignifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos ($p < 0,001$) bei den Kindern mit Amnioninfektionssyndrom. Hier stieg das Risiko einer intra-/periventrikulären Blutung, von 2,5% (n=295) auf 30,8% (n=8)! Bei der Analyse der einzelnen Hirnblutungsgrade fand sich der signifikanteste Anstieg ($p < 0,001$, Exakter Test nach *Fisher*) bei vorliegendem *AIS* in der Gruppe der Kinder mit den schwerstgradigen (viertgradigen) Blutungen. Dort nahm das Risiko einer viertgradigen Hirnblutung von 0,3% (n=40) auf 11,5% (n=3) zu. Da über 80% der Neugeborenen mit einem *AIS* vor der 38. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, soll nachfolgend dieser Risikofaktor in Abhängigkeit vom Gestationsalter untersucht werden.

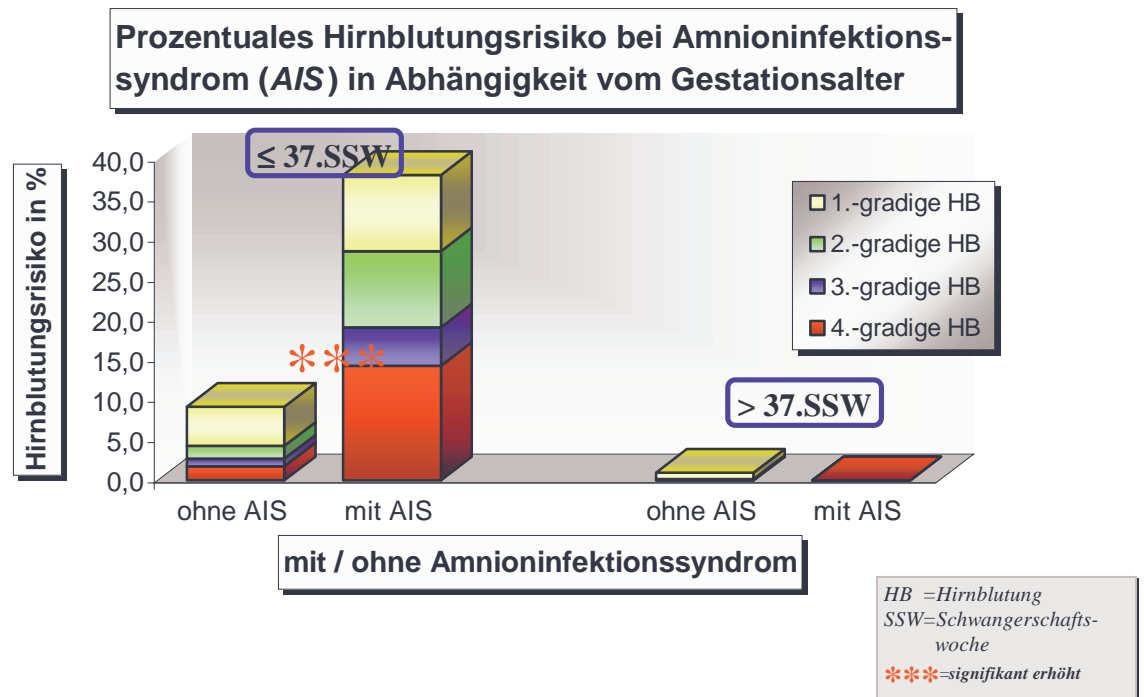
4.2.16.2.1 **Amnioninfektionssyndrom bei Früh- und Reifgeborenen**

Bei der getrennten Auswertung von Früh- und Reifgeborenen zeigte sich eine markante Abhängigkeit ($p < 0,001$, Exakter Test nach *Fisher*) des Hirnblutungsrisikos vom Auftreten des Amnioninfektionssyndrom in Kombination mit Frühgeburtlichkeit. Insgesamt stieg das Risiko einer Hirnblutung bei den Frühgeborenen ohne *AIS* von 9,2% auf 38,1% bei solchen mit diesem Risikofaktor an. Betrachtet man die einzelnen Blutungsgrade getrennt, so zeigen sich signifikante Erhöhungen des Blutungsrisikos nur bei den zweit- ($p = 0,046$) und viertgradigen ($p = 0,006$) Schweregraden. Besonders

deutlich stieg die Häufigkeit der schwerstgradigen Hirnblutungen (von 1,8% auf 14,3%, Abb.65) an.

Bei den Reifgeborenen hingegen war keine statistisch signifikante Erhöhung nachweisbar, da in der Gruppe dieser Kinder mit AIS keines eine Hirnblutung erlitt.

Abb.65)

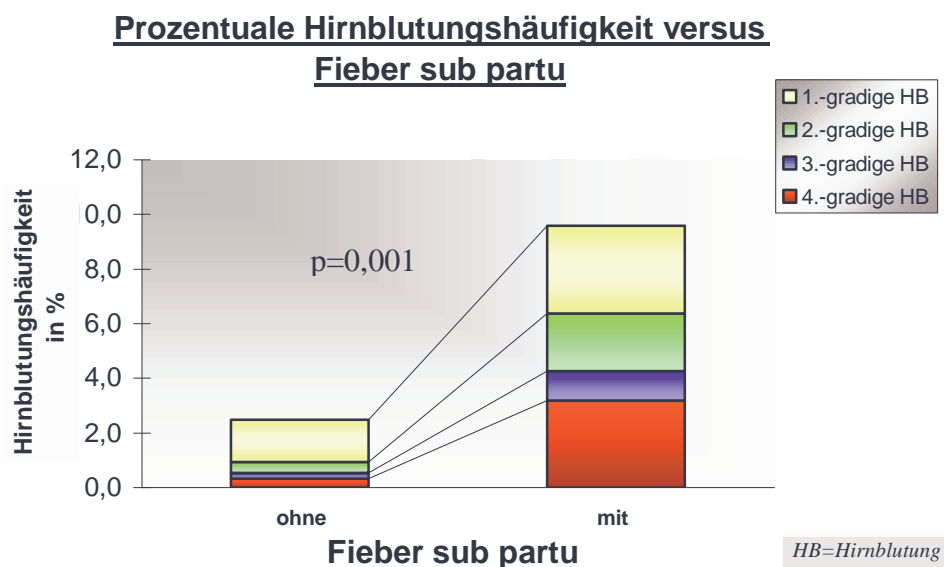


Zusammenfassend ist festzustellen, daß ein signifikanter Zusammenhang von Auftreten von Hirnblutungen und dem Amnioninfektionssyndrom, verbunden mit Frühgeburtlichkeit, besteht. Dabei steigt das Hirnblutungsrisiko besonders bei den schwerstgradigen Blutungen wesentlich an. Folglich ist das Auftreten des AIS besonders bei Neugeborenen, die vor der 38. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, ein äußerst ungünstiger prognostischer Faktor bezüglich des fetalen *Outcomes* bzw. der späteren Entwicklung des zentral-nervösen Systems. Dabei ist wiederum die Wichtigkeit der Reife und der Ausdifferenzierung der zerebralen Schutzmechanismen eines Neugeborenen zu betonen, da bei den Reifgeborenen des vorliegenden Kollektivs mit einem AIS keine intrakraniellen Blutungen auftraten.

4.2.16.3 Fieber sub partu

Fieber sub partu, also eine Temperaturerhöhung der Körperkerntemperatur der Mutter unter Geburt über 38,0 C°, wurde in 94 (=0,8%) Fällen als Risikofaktor im Geburtenbuch aufgezeichnet. Es fand sich bei der statistischen Analyse ein signifikant ($p=0,001$) erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei diesem geburtshilflichen Risikofaktor. Dieser Anstieg des Blutungsrisikos erklärt sich hauptsächlich durch den markanten Anstieg der viertgradigen Blutungen ($p=0,005$, Abb.66).

Abb.66)

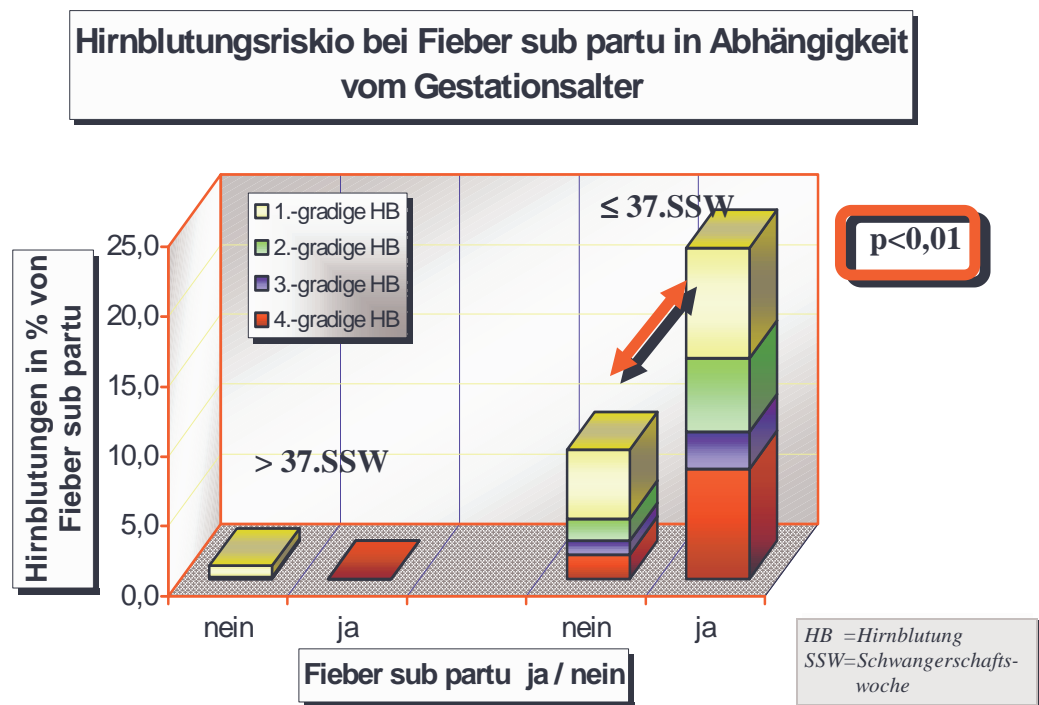


Von den Kindern, deren Mütter Fieber unter der Geburt zeigten, wurden 49,5% ($n=46$) in der 38.-41. Schwangerschaftswoche entbunden. Von den übrigen Neugeborenen bei vorliegendem Fieber sub partu der Mutter kamen 9,7% ($n=9$) in der 42.-45. Gestationswoche, 40,8% ($n=38$) der Kinder vor der 38. SSW, und insgesamt 25,4% vor der 30.SSW zur Welt.

4.2.16.3.1 Fieber sub partu bei Früh- und Reifgeborenen

Betrachtet man nun Früh- und Reifgeborene getrennt, so zeigt sich folgende Verteilung der Hirnblutungshäufigkeiten bei Fieber sub partu im Vergleich zur Kontrollgruppe:

Abb.67)



Wie aus Abbildung 67 ersichtlich, findet sich bei getrennter statistischer Analyse (Exakter Test nach *Fisher*) von Früh- und Reifgeborenen ein signifikant erhöhtes ($p < 0,01$) Hirnblutungsrisiko nur bei den Neugeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 37 . Woche. Bei den reifen Kindern ließ sich dagegen kein Zusammenhang erkennen. Bei Aufteilung in die einzelnen Hirnblutungsgrade ergibt sich bei den Frühgeborenen wiederum lediglich ein statistisch bedeutender Anstieg bei den viertgradigen Blutungen ($p = 0,033$). Hier stieg das Hirnblutungsrisiko von 1,8% ($n = 39$) in der Kontrollgruppe auf 7,9% ($n = 3$) bei den Kindern mit diesem geburtshilflichen Risikofaktor. Bei den reifgeborenen Kindern, deren Mütter Fieber unter der Geburt zeigten, wurde keine Hirnblutung festgestellt.

Insgesamt wurde somit das Ergebnis früherer Studien [15,140] bestätigt, daß Fieber unter der Geburt als Zeichen einer Infektion nur in Kombination mit Frühgeburtlichkeit das Hirnblutungsrisiko für das Neugeborene erhöht.

4.2.17 Zustand nach mehr als zwei vorangegangenen Aborten

Vorausgegangene(r) Abort(e), ein weiterer geburtshilflicher Risikofaktor, soll im Folgenden auf seine Auswirkungen bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen untersucht werden.

In 217 Fällen (=1,8%) des Kollektivs wurden ein oder mehrere vorausgegangene Aborte aufgezeichnet. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der von den Müttern erfahrenen Aborte (Tabelle 17):

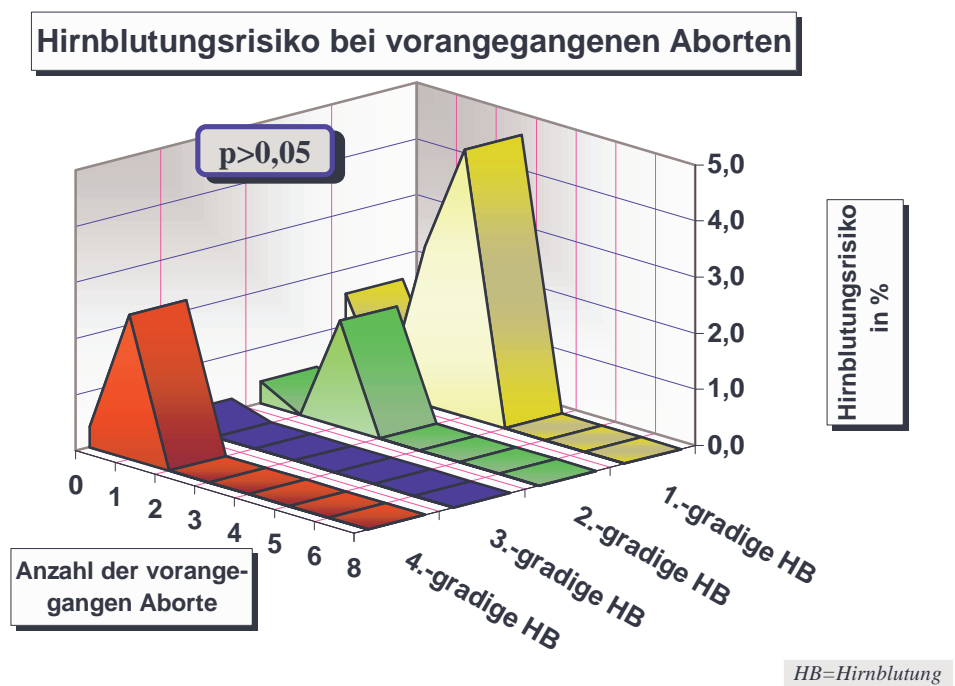
Tabelle 17

Häufigkeitstabelle für vorausgegangene Aborte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Anzahl der vorausgegangenen Aborte	0	<i>11670</i>	<i>98,2</i>	<i>98,2</i>
	1	<i>39</i>	<i>,3</i>	<i>,3</i>
	2	<i>106</i>	<i>,9</i>	<i>,9</i>
	3	<i>42</i>	<i>,4</i>	<i>,4</i>
	4	<i>19</i>	<i>,2</i>	<i>,2</i>
	5	<i>7</i>	<i>,1</i>	<i>,1</i>
	6	<i>3</i>	<i>,0</i>	<i>,0</i>
	8	<i>1</i>	<i>,0</i>	<i>,0</i>
	Gesamt	<i>11887</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0</i>
Gesamt	<i>11887</i>	<i>100,0</i>		

Bei der statistischen Auswertung konnte weder ein Zusammenhang zwischen vorangegangenen Aborten allgemein noch eine Abhängigkeit zwischen wiederholt vorkommenden Aborten nachgewiesen werden. Zwar stieg das Hirnblutungsrisiko von 2,5% bei den Frauen ohne Aborte auf 4,8% (mit drei vorangegangenen Aborten) an, jedoch war dieser Anstieg nicht statistisch bedeutend ($p=0,82$). Bei mehr als drei vorangegangenen Aborten fanden sich keine Hirnblutungen, so daß man sicher behaupten kann, daß dieser Schwangerschaftsrisikofaktor in keiner Weise das Hirnblutungsrisiko beeinflusst.

Abb.68)



Insgesamt zeigten sich keine Abhängigkeiten zwischen vorangegangenen Aborten und Hirnblutungsrisiko (s.Abb.68), weder bei Reif- noch bei Frühgeborenen. Dieser Faktor besitzt somit keinerlei Bedeutung für das Auftreten von Hirnblutungen bei Neugeborenen.

4.2.18 Vaginale Blutungen in der Schwangerschaft

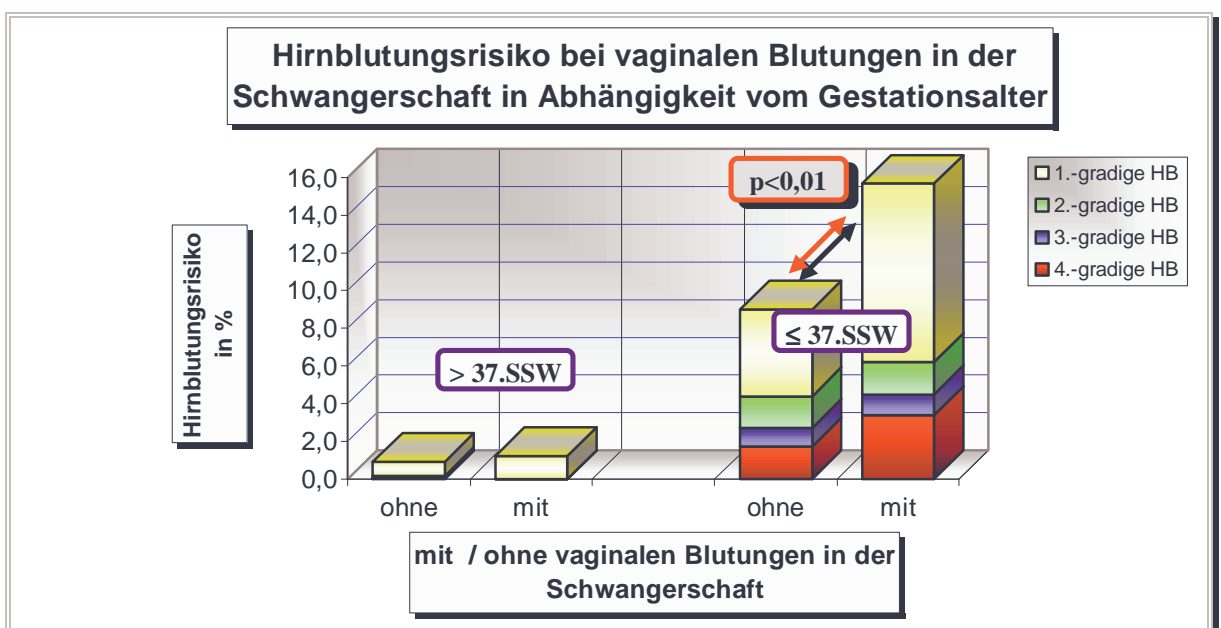
Als einen weiteren nicht zu vernachlässigenden Faktor sollen nun vaginale Blutungen in der Schwangerschaft untersucht werden. Sie signalisieren in der Regel immer eine für den Feten gefährliche Situation. Untersucht man nun den Einfluß von vaginalen Blutungen in der Schwangerschaft, so ergibt sich ein hochsignifikanter Anstieg ($p < 0,001$) des Hirnblutungsrisikos insgesamt. Es stieg von 2,3% ($n=272$) bei den Neugeborenen von Müttern ohne vaginale Blutungen innerhalb der Schwangerschaft auf 7,3% ($n=31$) bei solchen mit dieser Erscheinung.

Betrachtet man die einzelnen Hirnblutungsgrade differenziert, so zeigt sich ein statistisch bedeutender Anstieg nur bei den viert- ($p=0,004$) und erstgradigen Hirnblutungen ($p < 0,001$).

4.2.18.1 Vaginale Blutungen in der Schwangerschaft bei Früh- und Reifgeborenen

Da zusätzlich eine deutliche Abhängigkeit ($p < 0,001$) zwischen Blutungen *ex utero* in der Schwangerschaft und der daraus häufig resultierenden Frühgeburtlichkeit bestand, wurden vaginale Blutungen in der Schwangerschaft in Kombination mit dem Gestationsalter in Bezug auf das Hirnblutungsrisiko untersucht (Abb.69).

Abb.69)



Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Hirnblutungsrisikos bei den Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe, während bei den reifen Kindern keine erhöhte Blutungshäufigkeit infolge vaginaler Blutungen bzw. Blutungen *ex utero* bestand.

Insgesamt läßt sich sagen, daß vaginale Blutungen der Mutter in der Schwangerschaft in Kombination mit Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko für das Neugeborene bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen bedeuten.

4.2.18.2 Vaginale Blutungen vor der 28. SSW

In 218 Fällen (1,8%) wurde dieser Risikofaktor im Geburtenbuch festgehalten. Diese Blutungen in der Frühschwangerschaft sind für den Feten oft mit einer lebensbedrohenden Situation (z.B. *Abortus imminens*) verbunden. So ist es interessant, diesen Faktor getrennt in Beziehung zu dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen zu setzen. Es fand sich zunächst eine Erhöhung ($p < 0,05$) des Hirnblutungsrisikos von 2,5% der Kinder von Müttern ohne vaginalen Blutungen vor der 28. Schwangerschaftswoche, versus 5% bei den Kindern der Mütter mit solchen. Bei der Differenzierung nach Früh- und Reifgeborenen konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang gesichert werden.

Insgesamt kann man also davon ausgehen, daß der Faktor „*vaginale Blutungen in der Schwangerschaft vor der 28. SSW*“ keinen Einfluß auf das Auftreten von Hirnblutungen hat. Der zuerst gefundene Anstieg des Hirnblutungsrisikos erklärt sich durch die Abhängigkeit ($p \ll 0,001$) der vaginalen Blutungen vor der 28. SSW mit dem Auftreten der daraus häufig resultierenden Frühgeburtlichkeit. Somit ist die Bedeutsamkeit des Risikofaktors *Unreife* wiederum hervorzuheben.

4.2.18.3 *Vaginale Blutungen nach der 28. SSW*

Betrachtet man nun die Blutungen nach der 28. Schwangerschaftswoche, so zeigt sich ein Anstieg des Hirnblutungsrisikos bei den Kinder in der Kontrollgruppe von 2,5% (n=301) auf 4,3% (n=2) bei der Gruppe der Kinder von Müttern mit vaginalen Blutungen nach der 28. SSW. Allerdings war dieser Anstieg der Hirnblutungshäufigkeit nicht von statistischer Bedeutung ($p > 0,05$).

4.2.19 *Gestationsdiabetes / Diabetes mellitus der Mutter*

Ein Gestationsdiabetes wurde in 194 Fällen (1,6% des Kollektivs) vermerkt. Die Auswertung dieses Schwangerschaftsrisikofaktors ließ jedoch keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen erkennen. Tendenziell ließ sich eher eine Abnahme des Hirnblutungsrisikos (2,5% versus 0,5%; $p=0,066$, Exakter Test nach *Fisher*) bei den Kindern, deren Mütter einen Gestationsdiabetes aufwiesen, feststellen.

Ein ähnliches Resultat ergab sich bei der Analyse des Faktors Diabetes mellitus. In 130 Fällen (=1,1%) aufgezeichnet, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Tendenziell zeigte sich sogar eher ein vermindertes Hirnblutungsrisiko bei Vorhandensein dieses Risikofaktors (2,6% versus 1,5%; $p=0,077$, Exakter Test nach *Fisher*).

Insgesamt resultiert aus der statistischen Analyse dieser beiden geburtshilflichen Risikofaktoren, daß die Erkrankung der Mutter an Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus bzw. einem erhöhten Blutzucker in der Schwangerschaft (Auswertung hier nicht erwähnt) kaum einen gültigen Aussagewert bezüglich des Hirnblutungsrisikos eines neugeborenen Kindes besitzt.

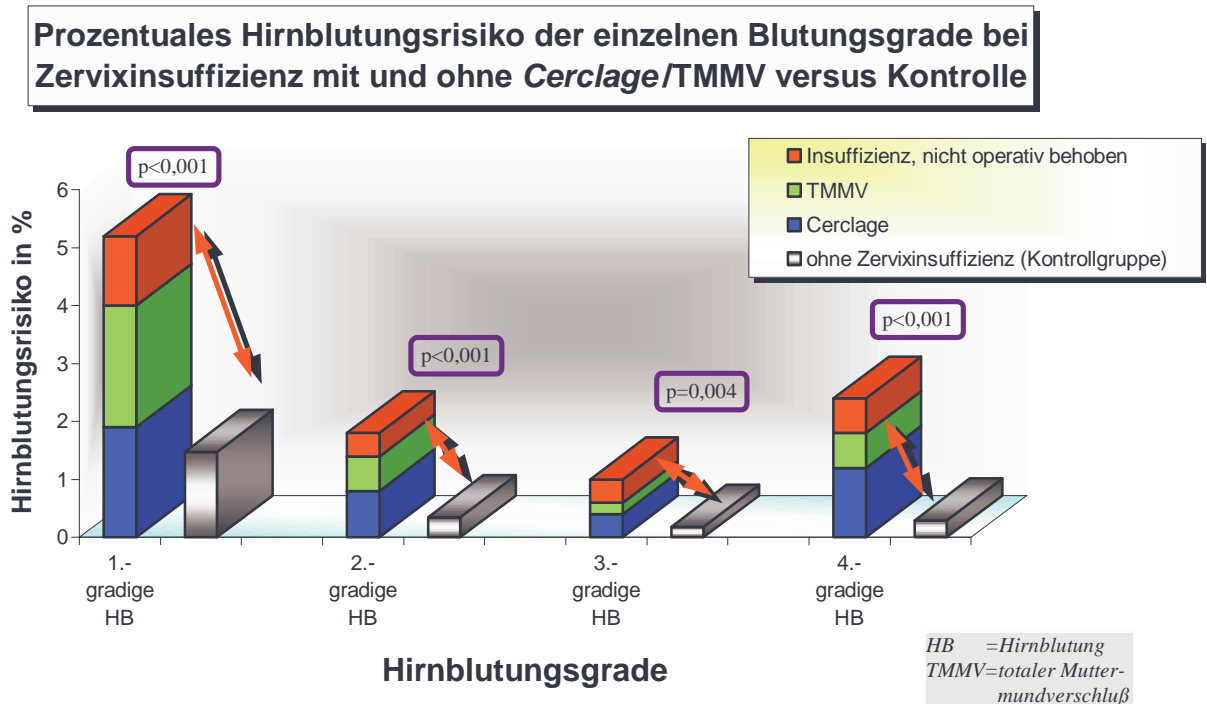
4.2.20 Zervixinsuffizienz (incl. Cerclage und totalem Muttermundverschluß)

Ein weiteres Schwangerschaftsrisiko, das im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirnblutungen zu stehen scheint, ist die Zervixinsuffizienz (Verkürzung der Zervix am wehenlosen Uterus). Sie wurde in 4,4% (n=521) der Fälle des Kollektivs diagnostiziert. 340 dieser Mütter (=65,3%) unterzogen sich einer operativen Behandlung (*Cerclage* oder *totaler Muttermundverschluß (TMMV)*), entsprechend 2,9% des Gesamtkollektivs. Hochsignifikant ($p < 0,001$) stieg das Hirnblutungsrisiko von 2,2% (n=250) auf 10,2% (n=53) bei den Kindern von Müttern mit Zervixinsuffizienz an. Selbst die durchgeführte *Cerclage* führte zu keiner Minderung des Hirnblutungsrisikos. Hier stieg es von 2,4% (Kontrollgruppe) auf 9,7% ($p < 0,001$) an. 41,5% aller Hirnblutungen bei Zervixinsuffizienz traten in der Konstellation *Zervixinsuffizienz + Cerclage* auf.

Die Anwendung des *totalen Muttermundverschlusses* (totaler operativer Verschluß des Zervix) zeigte ein ähnliches Resultat. In 113 Fällen (1% des Gesamtkollektivs, 21,7% der Zervixinsuffizienzen) registriert, fand sich ein deutlicher Anstieg ($p < 0,001$) des Hirnblutungsrisikos insgesamt. Es stieg hier sogar von 2,4% (n=285) (Kontrollgruppe) auf 15,9% (n=18) an. Somit stellt der *totale Muttermundverschluß*, der auch als operativ invasiverer Eingriff im Vergleich zur *Cerclage* gilt, ein noch höheres Risiko dar, als die Zervixinsuffizienz isoliert oder mit *Cerclage* behandelt. Vergleicht man die Hirnblutungshäufigkeit bei den unbehandelten Zervixinsuffizienzen mit denen der operativ versorgten, so erhöht sich das Hirnblutungsrisiko von 7,2% (n=13) signifikant auf 11,8% (n=40). Demzufolge scheint ein operativer Eingriff im Bereich der Zervix mit einem vermehrten Hirnblutungsrisiko behaftet zu sein. Wie auf Abbildung 70 (folgende Seite) zu erkennen ist, war der Anstieg des Blutungsrisikos auch bei Betrachtung der einzelnen Hirnblutungsgrade, äußerst signifikant.

Insgesamt besteht bei vorliegender Zervixinsuffizienz der Mutter ein ernstzunehmendes hohes Hirnblutungsrisiko, selbst innerhalb der einzelnen Grade. Operativer Eingriff (*Cerclage* oder *totaler Muttermundverschluß*) verbessert nicht, sondern verschlechtert eher diese Situation für das Neugeborene.

Abb.70)



4.2.20.1 Zervixinsuffizienz bei Früh- und Reifgeborenen

Zu den Symptomen bzw. Ursachen einer drohenden Frühgeburt gehört auch die Zervixinsuffizienz. Bis zur 32. Schwangerschaftswoche wurde als Therapie vorrangig die Cerclage (operativer Muttermundverschluss) bevorzugt, welche heute aufgrund erhöhter Infektionsgefahr des Feten (der Zervix als Infektionsschiene!) immer mehr in den Hintergrund tritt. Auch der totale Muttermundverschluss stellt ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Feten dar, da eventuell mit eingeschlossene Keime hier beste Lebensbedingungen vorfinden. Deswegen wird auch auf den Vergleich der Früh- und Reifgeborenen mit/ohne *Cerclage* oder *totalem Muttermundverschluss (TMMV)* bei Zervixinsuffizienz ein besonderes Augenmerk gerichtet.

Zunächst zeigte sich eine hochsignifikante Abhängigkeit ($p \ll 0,001$) zwischen dem Auftreten der Zervixinsuffizienz und der häufig resultierenden Frühgeburtlichkeit in diesem Kollektiv. Es wurden 2,6% ($n=247$) der reifgeborenen Kinder von Müttern mit Zervixinsuffizienz entbunden im Gegensatz zu 12,0% ($n=269$) von Frühgeborenen aus

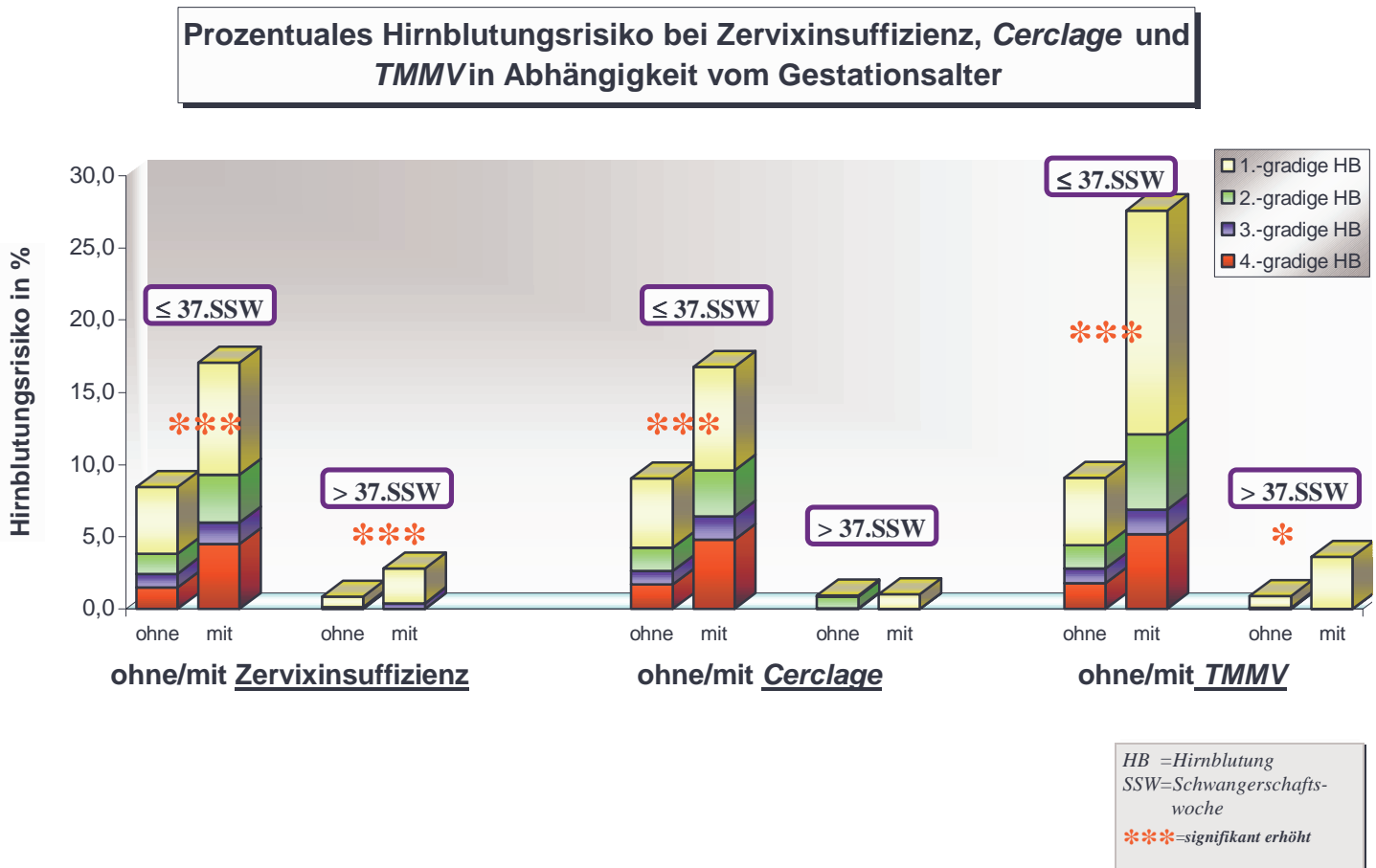
solchen Risikoschwangerschaften. Analysiert man jedoch die Gestationsaltersgruppen (≤ 30 . SSW; 31.-34. SSW; 35.-37. SSW; 38.-41. SSW; 42.-45. SSW) einzeln, so ergibt sich wie erwartet ein stetes Ansteigen ($p < 0,001$) des Auftretens von Zervixinsuffizienzen mit abnehmender Schwangerschaftsdauer.

Berücksichtigt man nun zusätzlich das Hirnblutungsrisiko, so findet sich ein signifikantes höheres ($p < 0,05$) Erscheinen von Hirnblutungen kombiniert mit Zervixinsuffizienz bei den reif- und frühgeborenen Kindern (Abb.71). In Zahlen ausgedrückt ergab sich bei den Frühgeborenen ein Anstieg ($p < 0,001$, *Chi-Quadrat*) des Blutungsrisikos von 8,4% ($n=166$) auf 17,1% ($n=46$) bei Zervixinsuffizienz, während bei den Reifgeborenen ein signifikante Erhöhung ($p=0,008$; *Fisher-Test*) von 0,9% ($n=82$) auf 2,8% ($n=7$) vorlag.

Bei den Zervixinsuffizienzen mit *Cerclage* zeichnete sich ein deutliche Zunahme ($p=0,004$) des Hirnblutungsrisikos bei den Frühgeborenen ab, während es bei den Reifgeborenen mit und ohne *Cerclage* gleich zu bleiben schien. Weitere Analysen ergaben, daß eine *Cerclage* das Risiko einer Frühgeburt ($p < 0,001$) und zusätzlich das Auftreten von Hirnblutungen in dieser Gruppe wesentlich ($p=0,001$) erhöht. Diese Erscheinungen schienen beim *totalen Muttermundverschluß* (*TMMV*) noch verstärkter aufzutreten. Die Hirnblutungshäufigkeit betrug bei der Kombination von *TMMV* und Frühgeburtslichkeit 27,6% (bei *Cerclage* „nur“ 16,8%) versus 8,4% der Kontrollgruppe (Frühgeborene). War dieser Anstieg noch statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$), konnte bei den Reifgeborenen keine wesentliche Erhöhung ($p=0,092$) bei *TMMV* gesichert werden. Aufgrund der Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art ($p=0,092$ versus $p=0,05$) ließ sich eine tendenzielle Erhöhung des Hirnblutungsrisikos jedoch nicht abstreiten. Deswegen kann man annehmen, daß auch bei den Reifgeborenen der *totale Muttermundverschluß* einen größeren Einfluß auf das Hirnblutungsrisiko besitzt als eine *Cerclage*.

Als Gesamtergebnis kann man eine signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos bei vorliegender Zervixinsuffizienz feststellen. Dabei ist das Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden, sowohl bei den Frühgeborenen als auch bei den reifen Kindern erhöht, so daß ein Einfluß der Zervixinsuffizienz bezüglich Hirnblutungen als gesichert angesehen werden kann. Somit stellt dieser Faktor für das Kind ein wesentliches nicht zu vernachlässigendes Risiko in Bezug auf das Auftreten von Hirnblutungen dar.

Abb.71)



Es zeigte sich ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko nur bei den unreifen Neugeborenen bei deren Mütter eine Cerclage vorgenommen worden war, woraus folgt, daß die Kombination von Frühgeburtlichkeit und *Cerclage* ein Risiko in dieser Hinsicht darstellt. Der *TMMV* dagegen stellte sowohl bei den Frühgeborenen als auch bei den Reifgeborenen einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von Hirnblutungen dar. Dabei war jedoch nur die Abhängigkeit zwischen *TMMV* in Kombination mit Frühgeburtlichkeit bezüglich des Hirnblutungsrisikos statistisch signifikant, während bei den Reifgeborenen ein deutlicher Trend zu verzeichnen war ($p=0,092$).

Alles in allem sollten die vorstehenden Faktoren, die bei Hirnblutungen eine Rolle spielen nicht unterschätzt werden, da sie ein wesentliches Risiko für das Neugeborene bezüglich intrakranieller Blutungen und somit für sein späteres *Outcome* beherbergen.

4.2.21 Uterusabnormalitäten

Da Fehlanlagen, Mißbildungen und Erkrankungen des Uterus häufig an resultierende Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretardierung und Mangelversorgung des Feten gekoppelt sind, sollen im Folgenden diese Parameter bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen näher untersucht werden.

4.2.21.1 *Uterus duplex/bicornis*

Bei 29 registrierten Fällen (=0,2%) ergab sich kein signifikanter Anstieg des Hirnblutungsrisikos insgesamt. Es fand sich in dieser Gruppe nur eine erstgradige Blutung, sodaß dieser Faktor für eine statistische Auswertung aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht zu verwerthen ist.

4.2.21.2 *Uterus myomatosus*

Ein *Uterus myomatosus* wurde in nur 24 Fällen (= ein Anteil von 0,2%) des Gesamtkollektivs angegeben. Trotzdem war ein signifikanter ($p=0,022$; Exakter Test nach Fisher) Anstieg von 2,5% ($n=300$) auf 12,5% ($n=3$) aufzuzeigen. Dabei handelte es sich um eine erst-, eine zweit- und eine viertgradige Hirnblutung.

Alle Hirnblutungen bei Vorliegen eines *Uterus myomatosus* wurden bei Frühgeborenen gefunden, und zwar war das Ergebnis auch unter dieser Berücksichtigung signifikant ($p=0,046$). 50% aller Neugeborenen von Müttern mit dieser pathologischen Uterusveränderung erlitten eine Hirnblutung. Somit besteht ein Einfluß des *Uterus myomatosus* auf das Auftreten von Hirnblutungen beim Frühgeborenen.

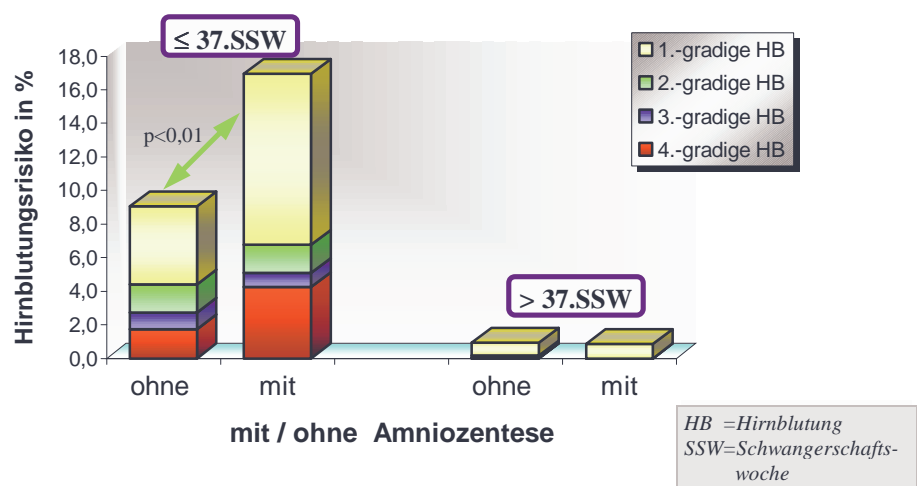
Während sich insgesamt nur bei morphologischen Veränderungen der Gebärmutter wie beim *Uterus myomatosus* signifikante Zusammenhänge bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen sichern ließen, konnte keine Abhängigkeit von Uterusfehlangelegenheiten / Mißbildungen insgesamt nachgewiesen werden.

4.2.22 Amniozentese

Als ultraschallgestützte transabdominale Punktion des Fruchtwassers, nach der 16. SSW durchgeführt, wurde sie in 699 Fällen (5,9%) im Geburtenbuch vermerkt. Diese Diagnostik dient in erster Linie zur Überprüfung von genetischen Anlagen, Stoffwechselkrankheiten oder der Bestimmung des α -Fetoproteins. Eine Erhöhung des α -Fetoproteins kann u.a. auf Neuralrohrdefekte (*Anenzephalus*, *Spina bifida*, *Omphalozele* usw.) hindeuten. Da sie häufig aufgrund von Vermutungen von Abnormalitäten durchgeführt wird, wurde diese invasive Methode zunächst rein verdachtsmäßig (explorativ) ausgewertet. Dabei fanden sich auffällige Resultate, so daß dieser diagnostischer Eingriff bezüglich des Hirnblutungsrisikos näher statistisch untersucht wurde. Ohne Berücksichtigung des Gestationsalters ergab sich zunächst eine *fast* statistisch signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos ($p=0,076$) von 2,5% ($n=278$) in der Kontrollgruppe auf 3,6% ($n=25$) bei den Kindern von Müttern mit Amniozentese. Eine deutliche Erhöhung des Hirnblutungsrisikos ($p=0,006$) zeigte sich nach durchgeführter Amniozentese, wenn Frühgeburtlichkeit vorlag. Es fand sich kein Unterschied der prozentualen Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei den Reifgeborenen, ungeachtet der Durchführung oder Nichtdurchführung der Amniozentese bei den Müttern (Abb.72).

Abb.72)

Hirnblutungsrisiko versus Amniozentese in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter



Insgesamt zeigte sich ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Durchführung einer Amniozentese, wenn Frühgeburtlichkeit vorlag. Weitere Studien werden benötigt, um dieses Ergebnis und seine Ursachen näher zu untersuchen. Die Vermutung, daß das Alter der Mutter vielleicht eine Kovariate in diesem Zusammenhang darstellt, konnte in zusätzlichen statistischen Untersuchungen nicht bestätigt werden.

4.2.23 Rhesusinkompatibilität

Eine Rhesusinkompatibilität wurde in 19 Fällen (=0,2%) im Geburtenbuch festgehalten. Dabei sind die Fälle nicht mit eingeschlossen, die zu einem späteren Zeitpunkt als direkt post partum erfaßt wurden. Bei einem der Rhesusinkompatibilitätsfälle lag ein *Morbus haemolyticus* vor, kombiniert mit einer erstgradigen Hirnblutung. Als statistisch unbedeutend ($p=0,083$) erwies sich der Anstieg des Hirnblutungsrisikos von 2,5% ($n=301$) in der Kontrollgruppe auf 10,5% ($n=2$) der Risikoneugeborenen mit vorliegender Rhesusinkompatibilität, auch nach Aufteilung in Früh- und Reifgeborene.

Insgesamt kann man also davon ausgehen, daß das Vorliegen einer Rhesusinkompatibilität keinen Einfluß auf das Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen hat. Tritt die Rhesusinkompatibilität in Form eines *Morbus haemolyticus* auf, so ist mit einem grenzwertig erhöhtem Hirnblutungsrisiko ($p=0,05$) zu rechnen, da 50% der Kinder mit einem *Morbus haemolyticus* eine Hirnblutung erlitten.

4.2.24 Geburtseinleitung

Indikation zur Geburtseinleitung ist jede ernsthafte Gefährdung des Kindes und/oder der Mutter vor Beginn der Wehentätigkeit, z.B. bei Übertragung, pathologischem CTG und vorzeitigem Blasensprung. In der Regel geschieht die Einleitung durch intravaginale/zervikale Einlage von *Prostaglandin-E₂*-Tabletten/Gel oder durch die intravenöse Gabe einer *Oxytocin*-Lösung.

Bei der Datenerfassung des vorliegenden Kollektivs wurden aufgrund ihrer definierten Wirksamkeit nur die intravenösen Gaben von geburtseinleitenden Wirkstoffen berücksichtigt. In 2773 Fällen (=23,3% des Gesamtkollektivs) führte man eine Geburtseinleitung durch. Dabei stieg die Häufigkeit der Geburtseinleitungen signifikant proportional mit steigendem Gestationsalter an.

Bei der statistischen Auswertung der Geburtseinleitungen zeigte sich zunächst eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Abnahme des Hirnblutungsrisikos bei der Geburtseinleitung. Hier fiel die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnblutung von 2,9% ($n=263$) bei den Neugeborenen ohne Geburtseinleitung auf 1,4% ($n=40$) bei solchen mit Geburtseinleitung. Ohne Betrachtung der Abhängigkeit der geburtseinleitenden Maßnahmen vom Gestationsalter könnte man somit von einem günstigen Effekt einer eingeleiteten Geburt auf das Hirnblutungsrisiko ausgehen.

4.2.24.1 Geburtseinleitung bei Früh- und Reifgeborenen

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$) zwischen dem Auftreten von peri-/intraventrikulären Blutungen nur in der Gruppe der Neugeborenen, die vor der 38. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Hier war eine Reduzierung des Hirnblutungsrisikos von 10,2% bei den Kindern ohne Geburtseinleitung auf 5,5% bei solchen mit Geburtseinleitung zu verzeichnen. Bei den Reifgeborenen hingegen zeigte sich in der Kontrollgruppe ein genau identisches Risiko einer Hirnblutung (0,9%), wie bei solchen mit Geburtseinleitung.

Betrachtet man die Verteilung der Geburtseinleitungen auf die Gestationswochen detaillierter (getrennte Auswertung der Wochen: 24.-30. SSW, 31.-34. SSW, 35.-37.

SSW, 38.-41. SSW und schließlich 42.-45. SSW.), so kann keine Abhängigkeit des Hirnblutungsrisikos bei Geburtseinleitung festgestellt werden.

Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und dem Auftreten von Hirnblutungen. Auch konnte die zuerst registrierte Abnahme des Hirnblutungsrisikos bei Einleitung der Geburt nicht bestätigt werden. Daraus folgt, daß der zuerst gefundene Zusammenhang nur auf die Verteilung der Einleitungen über die Schwangerschaftsdauer zurückzuführen ist. Damit wird ein weiteres Mal die Bedeutung der Reife des Neugeborenen als protektiver Faktor gegenüber dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen ersichtlich.

4.2.25 Mehrlingsschwangerschaften

Von insgesamt 11887 Neugeborenen gingen 833 (=7,0%) aus Mehrlingschwangerschaften (n=418) hervor. Dabei handelte es sich um 771 Zwillinge und 62 Drillinge, welche beim sonographischen Screening erfaßt wurden. Zu diesen 833 Mehrlingen kam es in 80 Fällen (= 9,6%) zu einer Hirnblutung. Darunter fanden sich 40 erst- (4,8%), 13 zweit- (1,6%), 7 dritt- (0,8%) und 20 viertgradige (2,4%) intrakranielle Blutungen. Die Hirnblutungswahrscheinlichkeit der Mehrlinge war gegenüber den Einlingen höchstsignifikant erhöht (9,6% versus 2,0%; $p < 0,001$). Auch innerhalb der einzelnen Blutungsgrade waren die Mehrlinge stets signifikant häufiger von Hirnblutungen betroffen als die Einlinge ($p \leq 0,001$). So fanden sich 21,3% aller erst-, 27,1% aller zweit-, 28% aller dritt- und schließlich 46,5% aller viertgradigen Blutungen in dieser Stichprobe.

Zwischen dem Schwangerschaftsalter und dem Auftreten von Mehrlingsgeburten zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit ($p < 0,001$). So waren 25,6% (n=574) aller Frühgeborenen Mehrlinge, versus 2,6 (n=253) bei den reifen Neugeborenen. Vor Abschluß der 30. Schwangerschaftswoche wurden 26,2% (n=79) aller Neugeborenen als Mehrlinge geboren. Zwischen der 31. bis 34. Schwangerschaftswoche betrug der Anteil der Mehrlinge 25,7% (n=138) und im Bereich der 35. bis 37. Woche waren

25,5% (n=357) aller Neugeborenen Mehrlinge; in der 38. bis 41. Schwangerschaftswoche konnten nur noch 2,9% (n=253) aller Kinder als Mehrlinge gefunden werden. Nach Abschluß der 41. Schwangerschaftswoche wurden keine Mehrlingsgeburten mehr registriert.

Von den 753 Mehrlingen, die post partum keine Hirnblutung aufwiesen, wurden 501 (=66,5%) vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche entbunden, davon 39 (=7,8%) vor Ende der 30. SSW. Insgesamt kamen 68,9% (n=574) der Mehrlinge vor Abschluß der 37. Woche zur Welt. So muß im Hinblick auf das erhöhte Hirnblutungsrisiko der Mehrlinge der Faktor der Frühgeburtlichkeit mit berücksichtigt werden. Dennoch konnte anhand statistischer Testverfahren ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den frühgeborenen Mehrlingen versus Einlingen nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Das Hirnblutungsrisiko bei frühgeborenen Einlingen betrug 8,4% versus 12,7% bei den Mehrlingen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Stichprobe der Reifgeborenen (0,9% versus 2,4%, $p = 0,03$).

Weitere Untersuchungen zeigten, daß 31 der 80 Mehrlinge (38,8%) mit einer Hirnblutung aus einer pathologischen Kindslage geboren wurden. In 20 Fällen lag eine Beckenendlage, in 11 Fällen eine Querlage vor. Insgesamt wurden 52 aller Mehrlinge mit Hirnblutungen (65%) per *Sectio caesarea* entbunden. Davon wiesen 14 Kinder ein pathologisches Kardiotokogramm auf, bevor es zur operativen Entbindung kam, und in 5 Fällen führte ein protrahierter Geburtsverlauf zur Schnittentbindung.

In 20 Fällen einer Geminischwangerschaft waren beide Kinder von einer Hirnblutung betroffen. Davon wiesen 8 Zwillingspaare eine Hirnblutung gleichen Ausmaßes auf, während sich in 5 Fällen jeweils beim zweiten Zwilling die höhergradige Läsion zeigte. Dagegen erlitt in 6 Fällen der erstgeborene Zwilling die höhergradige Hirnblutung. In 14 weiteren Fällen war jeweils nur der erstgeborene Zwilling von einer Hirnblutung betroffen, in 13 Fällen nur der zweitgeborene. Bei einer Drillingschwangerschaft erlitten alle drei Kinder eine Hirnblutung, bei einer weiteren Drillingsgravidität zwei der Neugeborenen.

4.2.25.1 Zwilling versus Drilling

Bei eingehenden statistischen Untersuchungen fand sich insgesamt sowohl bei den Zwillingen, als auch bei den Drillings ein signifikanter Anstieg der Hirnblutungs-wahrscheinlichkeit ($p < 0,001$). Betrachtet man die Blutungsgrade bei Zwillingen und Drillings getrennt, so ergibt sich — außer bei den erst- und viertgradigen Blutungen der Drillings — ebenso ein deutlicher Zusammenhang ($p < 0,05$, Abb.73/74):

Abb.73)

Prozentualer Anstieg des Hirnblutungsrisikos Einling versus Geminus

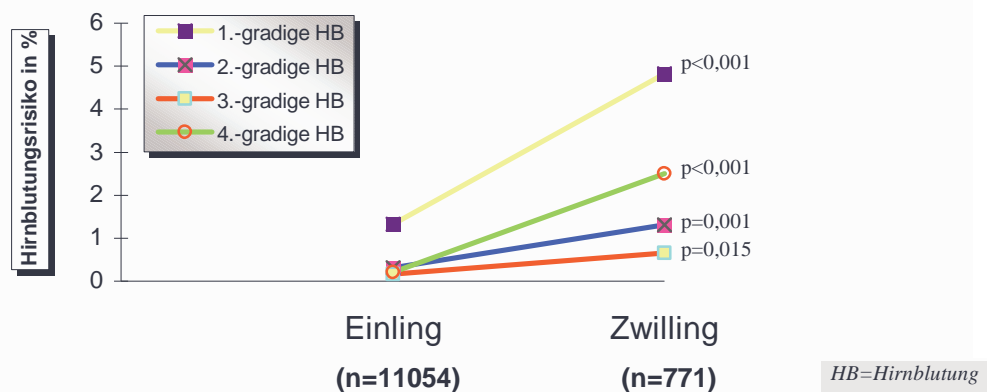
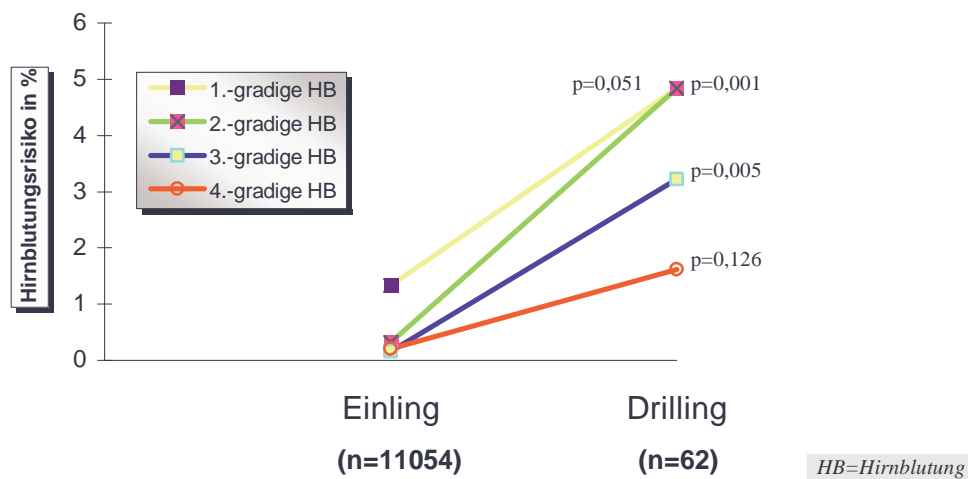


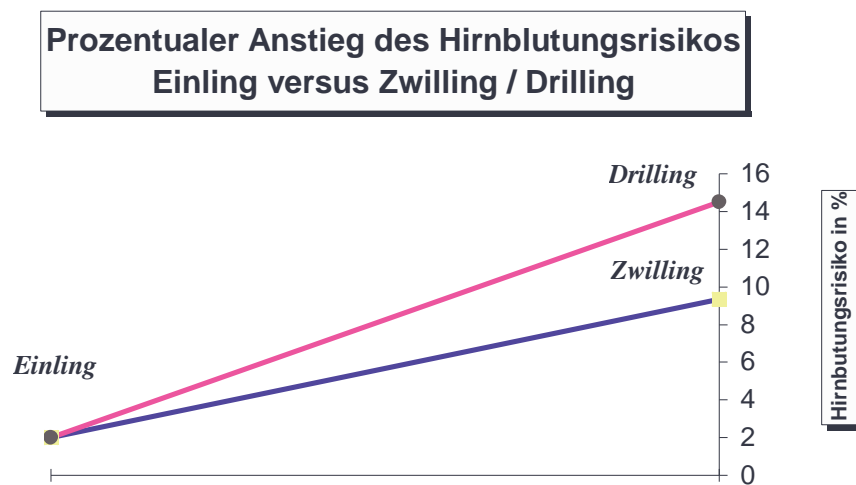
Abb.74)

Prozentualer Anstieg des Hirnblutungsrisikos Einling versus Drilling



Vergleicht man nun das Blutungsrisiko insgesamt bei Zwillingen versus Drillingen (Abb.75), so zeigt sich, daß der Anstieg der Hirnblutungswahrscheinlichkeit bei einem Drilling steiler verläuft. Bei einem Geminus erhöht sich gegenüber dem Einling das Blutungsrisiko von 2,0% auf 9,2%, während es beim Drilling von 2,0% auf 14,5% ansteigt. Statistisch ist dieser unterschiedliche Anstieg jedoch nicht aussagekräftig ($p=0,172$).

Abb.75)



4.2.25.2 Früh- und reifgeborene Zwillinge / Drillinge

Wie schon erwähnt zeigt sich sowohl bei Früh- sowie Reifgeborenen ein deutlicher Anstieg des Hirnblutungsrisikos ($p<0,05$). Dieser signifikante Anstieg konnte auch für die früh- ($n=512$) und reifgeborenen ($n=253$) Zwillingen bestätigt werden. Drillings-Geburten traten nur in Verbindung mit Frühgeburtlichkeit auf. Dabei zeigt sich kein statistisch eindeutiger Unterschied ($p=0,089$) bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit gegenüber den frühgeborenen Einlingen.

4.2.25.3 Vergleich von erst- und zweitgeborenem Zwilling

Als weiterer wichtiger Parameter bezüglich des Blutungsrisikos soll das Geburtsintervall der Zwillingspaare untersucht werden. Wie schon in der Literatur [123] beschrieben, scheint dieses auf das *fetal outcome* des zweitgeborenen Zwillings keinen Einfluß zu haben. Bei der statistischen Analyse konnte diese Hypothese im Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit, eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden, bestätigt werden. Es ergab sich ein Blutungsrisiko für den erstgeborenen Zwilling von 9,8% (n=39) und für den folgenden von 8,6% (n=32). Dieses scheinbar sogar seltenere Auftreten von Hirnblutungen beim zweitgeborenen Zwilling erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant (p=0,54). Auch die Auswertung der einzelnen Blutungsschweregrade und das Berücksichtigen des eventuell unterschiedlichen geburtshilflichen Vorgehens ergab keinen Unterschied zwischen den erst- und zweitgeborenen Zwillingen. Somit hat das Geburtsintervall keinen Einfluß auf das Auftreten von intrakraniellen Blutungen.

4.2.25.4 Vergleich von erst-/zweit- und drittgeborenem Drilling

Wie bei den Zwillingen konnte auch bei den Drillingen kein Einfluß des Geburtsintervalls hinsichtlich Blutungsrisiko gefunden werden. Die Wahrscheinlichkeit eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden betrug für den ersten der Drillinge 3,6% (n=7), für den zweitgeborenen 2,6% (n=5) und für den drittgeborenen 4,3% (n=8). In Bezug auf die Blutungsgrade ließ sich ein signifikanter Anstieg der Hirnblutungswahrscheinlichkeit nur bei den zweitgradigen Blutungen nachweisen (p<0,5). Während hier bei dem erstgeborenen Drilling keine Blutungen festgestellt wurden, stieg das Risiko beim zweiten auf 1% (n=2) und beim zuletzt entbundenen auf 2,7% (n=5) an. Insgesamt kann man jedoch davon ausgehen, daß auch hier das Geburtsintervall keinen Einfluß auf das Auftreten von Hirnblutungen hatte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei einer Mehrlingsschwangerschaft ein deutlich erhöhtes Hirnblutungsrisiko gegeben ist, unabhängig von den Geburtsintervallen zwischen den Mehrlingen.

4.2.26 Familiäre Häufung

Durch komplizierte Kodierungen und Verknüpfungen der Namen, Geburtsdaten und der Anzahl der Schwangerschaften der Mütter konnten Geschwister aus dem vorliegenden Kollektiv selektiert werden. Dabei wurden Mehrlingsschwangerschaften, soweit sie die einzigen Kinder der Mutter in dem Kollektiv waren, nicht berücksichtigt. Insgesamt fanden sich nach diesen Kriterien 2971 Geschwister im Kollektiv, was einem Anteil von 25% entspricht. Dieses spricht einerseits für die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Universitätsfrauenklinik, andererseits können nun auch Aussagen über vorhergegangene Geburten und Verläufe des Hirnblutungsrisikos gemacht werden.

Zuerst sollen Gravidität und Parität betrachtet werden, um einen eventuellen Verlauf der Hirnblutungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von diesen Variablen aufzuzeigen. Dabei finden sich keine Änderungen des Hirnblutungsrisikos bei der unterschiedlichen Anzahl der Graviditäten (eingetretene Schwangerschaften, unabhängig vom Austragen!). Bei der ersten bis zweiten Schwangerschaft betrug das Blutungsrisiko 2,5%, bei dritten bis vierten Gravidität traten in 2,6% der Fälle Hirnblutungen auf, bei der 5. bis 6. Schwangerschaft in 3,1% der Fälle und bei Kindern, die aus der 7. (oder weiteren) Schwangerschaft der Mutter entbunden wurden, fand sich ein Hirnblutungsrisiko von 2,7%.

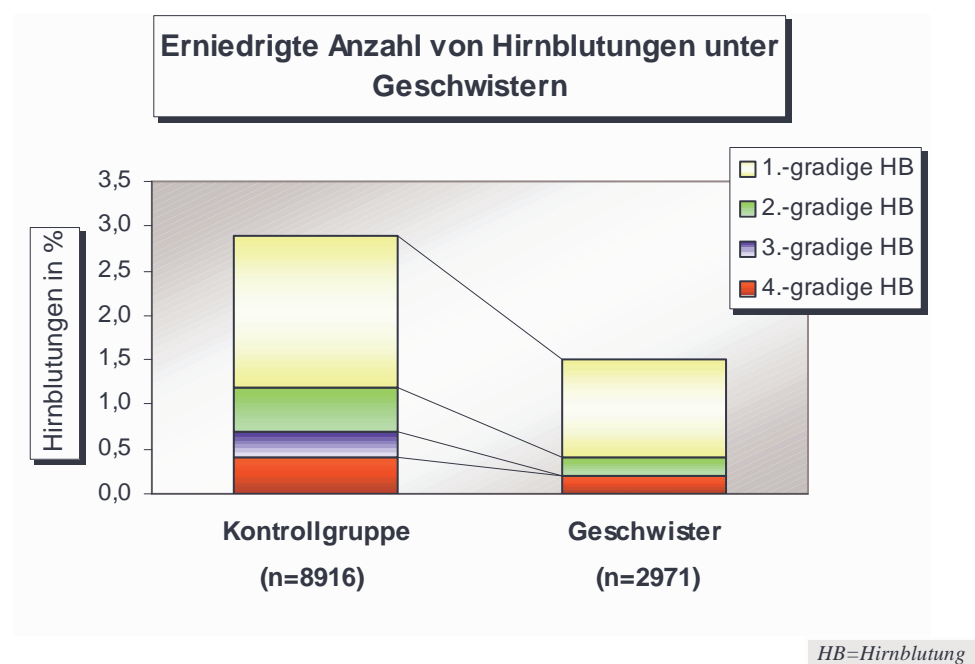
Bei der Analyse der Paritäten (Anzahl der Geburten) hingegen fand sich eine deutliche Abnahme bei zunehmender Anzahl der Entbindungen. Mit zunehmenden Geburten bei der Mutter erniedrigte sich die Hirnblutungshäufigkeit der Neugeborenen von 2,7% auf 1,2% signifikant ($p < 0,05$). Begründet ist dieses Ergebnis durch das eindeutig ($p \leq 0,001$) niedrigere Auftreten von Frühgeburtlichkeit bei Mehrgebärenden. Somit kann man davon ausgehen, daß für ein Kind einer Mehr- / Vielgebärenden das Risiko eine intra / periventriculäre Blutung zu erleiden, wesentlich niedriger ist. Dabei kann man das Alter der Mutter vernachlässigen, denn es konnte kein Nachweis über einen Zusammenhang des Alters bezüglich des Hirnblutungsrisikos gefunden werden.

Vergleicht man auf diesem Hintergrund das Auftreten von Hirnblutungen bei Geschwistern versus Nichtgeschwistern, so ist ein deutlich ($p < 0,001$) geringeres Auftreten von Hirnblutungen bei den Geschwistern festzustellen. Es zeigte sich ein Blutungsrisiko von 1,5% ($n=44$) unter Geschwistern versus 2,9% ($n=259$) in der

Kontrollgruppe (Nichtgeschwister). Sicher kommt hier der erwähnte Einfluß einer Mehr-/Vielgebärenden zusätzlich zur Geltung. Nur in einem Fall wurde in zwei aufeinanderfolgenden Geburten bei den Geschwistern eine Hirnblutung diagnostiziert. Bei dem ersten der Geschwisterkinder handelte es sich um eine Frühgeburt in der 29. SSW einer 36. jährigen Drittpara mit schon vorausgegangener *Sectio caesarea*. In der Schwangerschaft wurde eine Amniozentese durchgeführt, es kam zum vorzeitigen Blasensprung, zur Zervixinsuffizienz mit totalem Muttermundverschluß und schließlich vorzeitigen Wehen und *Sectio caesarea* - Entbindung. Dieses Kind erlitt eine viertgradige Hirnblutung. Drei Jahre später entband diese Patientin ein weiteres Kind in der 39. SSW (in dieser Woche ist das Hirnblutungsrisiko am geringsten, s. Kapitel 4.2.1) mit einer erstgradigen Hirnblutung. Dieses Kind wurde nach vorzeitigen Wehen wieder per *Sectio caesarea* entbunden. Auch diesmal wurde aufgrund des Alters der Mutter eine Amniozentese durchgeführt.

Wegen der multiplen Risikofaktoren der Schwangerschaften dieses Fallbeispielen kann man davon ausgehen, daß zwischen diesen beiden Hirnblutungen der Geschwister kein Zusammenhang zu sehen ist und so das ursprüngliche Ergebnis der niedrigeren Hirnblutungswahrscheinlichkeit unter Geschwistern als gesichert gelten kann.

Abb.76)



4.3 Geburtsmodus

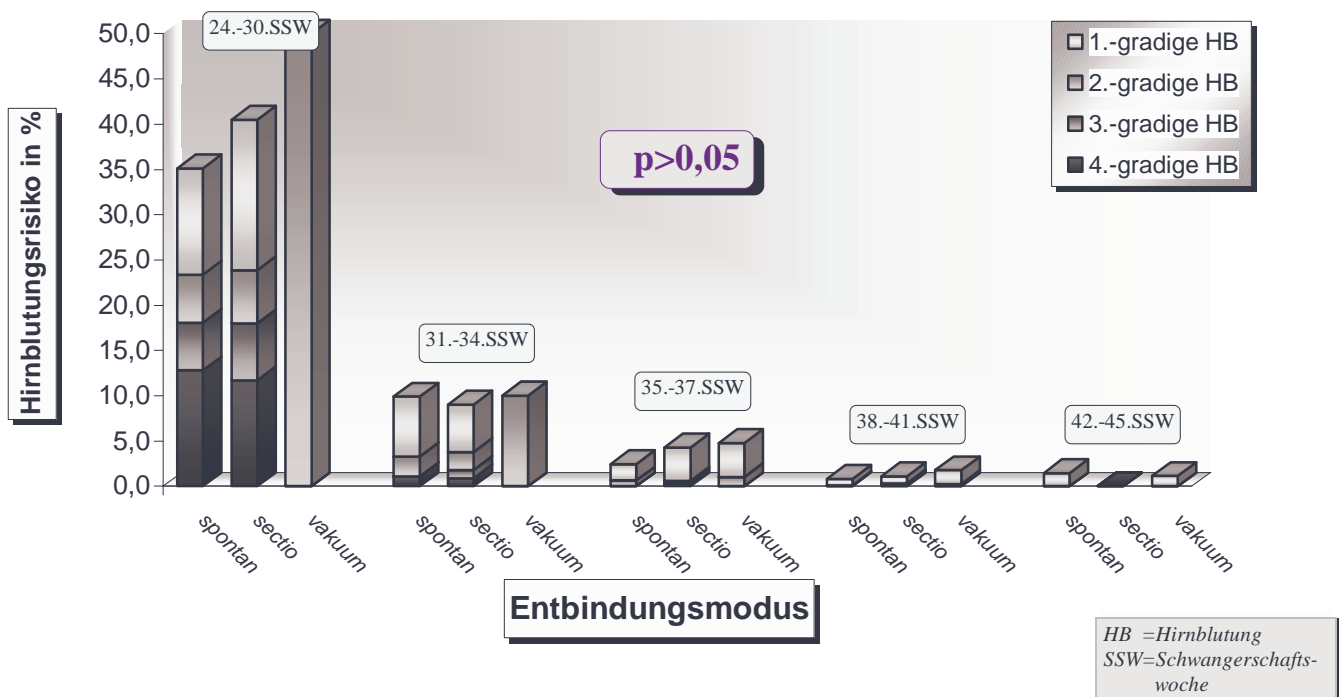
Auch das geburtshilfliche Vorgehen wurde auf seinen möglichen Einfluß bezüglich der Entstehung von Hirnblutungen untersucht. Hierbei vorab die Analyse der einzelnen Geburtslagen.

4.3.1 Schädellage

Die Mehrheit aller Kinder, nämlich 91,0% (n=10814), wurden aus der Schädellage entbunden. Anhand dieser Fälle sollen zunächst die verschiedenen Entbindungsmodi gegenübergestellt werden. Um die Abhängigkeit der Schädellage vom Gestationsalter aufzuzeigen, wurden die einzelnen Schwangerschaftsgruppen getrennt dargestellt (Abb.76). Dabei soll festgestellt werden, inwieweit das geburtshilfliche Vorgehen einen Einfluß auf die Hirnblutungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer ausübt.

Abb.76)

Prozentuales Hirnblutungsrisiko bei Schädellage in Abhängigkeit von Geburtsmodus und Gestationsalter



Bei den Untersuchungen des geburtshilflichen Vorgehens bei Schädellage konnte kein wesentlicher Unterschied (s. Abb.76) zwischen den einzelnen Entbindungsmodi bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Auch bei einer *Sectio caesarea* konnte im Gegensatz zu früheren Studien [15,140] kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko insgesamt gefunden werden. Lediglich die schwerstgradigen Hirnblutungen traten in der Gruppe der Frühgeborenen mit *Sectio caesarea* deutlich häufiger auf als bei den anderen Geburtsmodi. Bei den reifen Kindern konnten diesbezüglich überhaupt keine Hinweise gefunden werden.

Bei den Kindern, die aus der Schädellage vor der 38. SSW entbunden wurden zeigte sich ein prozentuales Auftreten von Hirnblutungen von 8,1% (n=143) versus 0,9% (n=83) bei den Reifgeborenen. Vergleicht man die Geburten aus Schädellage, Beckenendlage und Querlage miteinander, so ergibt sich ein signifikant steigendes Risiko nur bei Frühgeborenen in folgender Reihenfolge: Schädellage (8,1%) => Beckenendlage (13,0%) => Querlage (22,5%). Somit besteht bei einer Schädellage vor der 38. SSW das geringste Risiko bezüglich des Auftretens von intrakraniellen Blutungen.

Insgesamt zeigte sich, daß die Schädellage bei Geburt, besonders bei den frühgeborenen Kindern, kein Risiko bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit in sich birgt, sondern das niedrigste Risiko im Vergleich zu anderen Geburtslagen aufweist. Der Einfluß des Entbindungsmodus schien hier keine wesentliche Bedeutung zu haben.

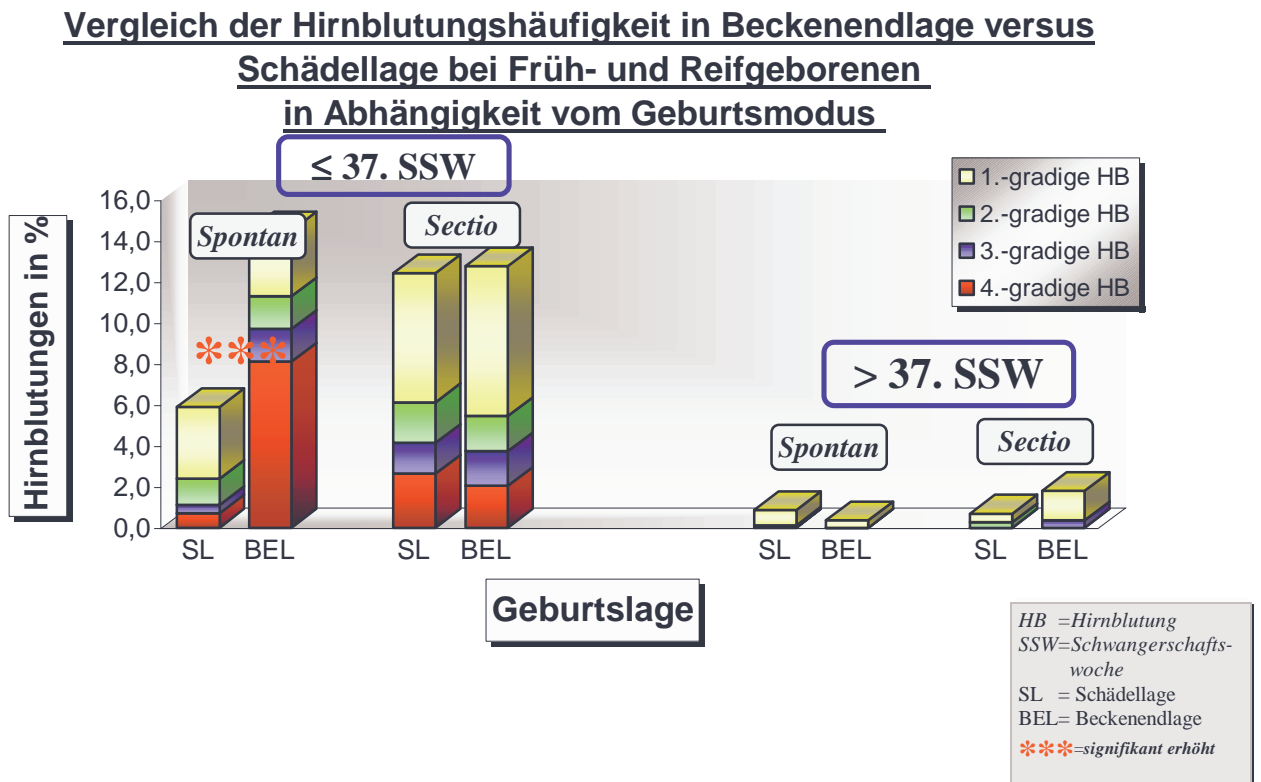
4.3.2 Beckenendlage

In den folgenden Darstellungen soll nun auch die Beckenendlage als regelwidrige Geburtslage Berücksichtigung finden. Dabei soll als Referenz immer die Schädellage in Betracht gezogen werden.

In dem zugrundeliegenden Gesamtkollektiv wurden 976 Kinder (=8,2%) aus Beckenendlagen entbunden. Davon wurde in 349 Fällen eine vaginale Beckenendlagentbindung durchgeführt. Wiederum sollen die Neugeborenen abhängig vom

Gestationsalter gegenübergestellt werden, insbesondere aufgeteilt in Früh- und Reifgeborene (Abb.77).

Abb.77)



Bei der statistischen Auswertung konnte in den Fällen der Beckenendlage insgesamt kein erhöhtes Hirnblutungsrisiko beim Vergleich mit den Neugeborenen, die aus der Schädelldage entbunden wurden, gefunden werden ($p > 0,05$). Dies nicht auch nach der Aufteilung in Früh- und Reifgeborene. Hinsichtlich der Geburtsmodi, zeigte sich eine statistisch bedeutende Steigerung ($p = 0,014$, Exakter Test nach Fisher) der Blutungswahrscheinlichkeit bei spontanen vaginalen Beckenendlagenentbindungen. Untersucht man die einzelnen Hirnblutungsgrade getrennt, so zeigte sich nur bei den schwerstgradigen Hirnblutungen ein eindeutiger Zusammenhang von Beckenendlage in Kombination mit Frühgeburtlichkeit gegenüber Entbindungen in Schädelldage. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit, eine viertgradige Blutung zu erleiden, beim Spontanpartus von 0,8% (Kinder aus Schädelldage) auf 8,1% bei den Neugeborenen, die aus Beckenendlage entbunden wurden ($p \leq 0,001$).

Vergleicht man nun die Entbindungsmodi bei vorliegender Beckenendlage aufgeteilt in vaginale (*Spontangeburt*) und operative Entbindungen (*Sectio caesarea*), so kann bei Berücksichtigung des Gestationsalters kein signifikant unterschiedliches Hirnblutungsrisiko bei operativen und vaginalen Entbindungen erkannt werden.

Also stellt die Beckenendlage beim Vergleich mit der Schädellage nur ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei den schwerstgradigen Hirnblutungen dar, während das Gesamtblutungsrisiko nahezu unverändert zu bleiben scheint.

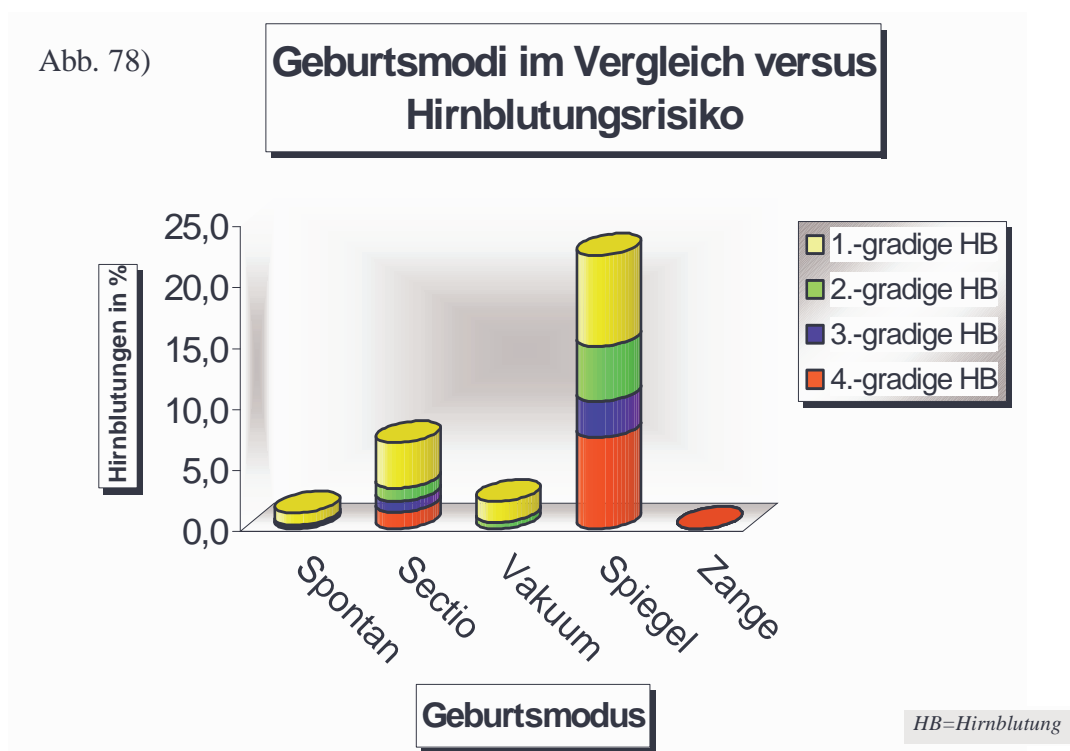
4.3.3 Querlage

Ähnlich wie die Beckenendlagen sollen nun die Querlagen untersucht werden. In 91 (=0,8%) Fällen wurde diese pathologische Kindslage vermerkt. In 74 Fällen (=82,2%) wurde eine Schnittentbindung durchgeführt, bei weiteren 15 Kindern (=16,7%) handelte es sich um eine Spontangeburt und bei einem Fall (=1,1%) kam es zur Spiegelentbindung. In einem weiteren Fall erfolgte keine Angabe des Geburtsmodus. Insgesamt trat bei den aus Querlage entbundenen Kindern in 16 Fällen (=17,6%) eine Hirnblutung auf. Dies entspricht einem deutlich vermehrten Auftreten von Hirnblutungen bei Querlage im Vergleich zur Schädellage (Hirnblutungsrisiko 2,1%). Es zeigte sich eine deutliche Zunahme ($p < 0,001$) von Querlagen (0,2% in der 38.-41.SSW \leftrightarrow 11,4% in der 24.-30.SSW) bei abnehmenden Gestationsalters. Zu erkennen war ein deutlich höheres Hirnblutungsrisiko bei den aus Querlage entbundenen Frühgeborenen (22,5%) gegenüber den reifen Neugeborenen. Bei letzteren traten keine Hirnblutungen auf. Im Vergleich zur Schädellage war aber nur ein statistisch bedeutender Unterschied ($p < 0,001$) bei den Frühgeborenen nachzuweisen. Hier kam es bei 8,1% der Neugeborenen aus Schädellage und 22,5% der Kinder, die aus einer Querlage geboren wurden, zu einer intra-/periventrikulären Blutung. Dieser Anstieg der Hirnblutungshäufigkeit wird maßgeblich durch das vermehrte Auftreten der viertgradigen Hirnblutungen bestimmt. Diese schwerstgradigen Hirnblutungen traten in Kombination mit Frühgeburtslichkeit bei aus

Querlage entbundenen Neugeborenen deutlich häufiger auf ($p=0,006$) als bei aus Schädellage geborenen Kindern. Dabei zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang bezüglich des durchgeführten geburtshilflichen Vorgehens (Geburtsmodus). Die höchste Blutungswahrscheinlichkeit fand sich nach durchgeführter *Sectio caesarea* in Kombination mit Frühgeburtlichkeit (Hirnblutungsrisiko 25,9%).

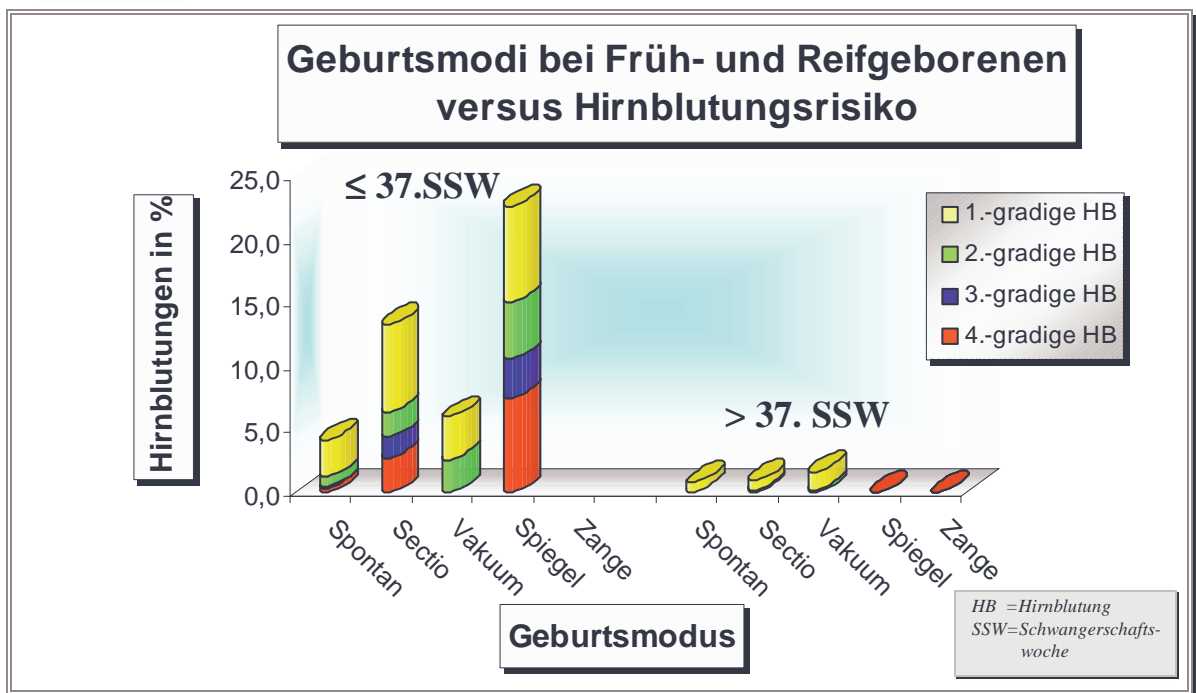
Insgesamt besteht für ein aus Querlage geborenes Kind ein deutlich erhöhtes Hirnblutungsrisiko, wenn Frühgeburtlichkeit vorliegt, wobei die Unreife des Kindes der ausschlaggebende Faktor ist. Hier ist wie auch bei Beckenendlagenentbindung besonders der Anstieg der viertgradigen Blutungen von Bedeutung, so daß diese Faktorenkombination eine ungünstige Voraussetzung für die spätere neurogene Entwicklung des Kindes darstellt.

4.3.4 Gegenüberstellung der einzelnen Geburtsmodi



Ohne Berücksichtigung der Geburtslage soll nun das geburtshilfliche Vorgehen (Entbindung) bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen untersucht werden. Dabei wird nicht nur nach den drei Klassen *Spontangeburt*, *Vakuumentzug* und *Sectio caesarea* unterschieden, sondern auch zusätzlich nach *Zangen-* und *Spiegelentbindung* differenziert. Unter diesen Betrachtungskriterien ergaben sich 8754 Spontangeburt (=73,6%, ohne Spiegelentbindungen), 2044 Schnittentbindungen (=17,2%), 930 Vakuumentzugen (=7,8%, ohne Forceps), 134 Spiegelentbindungen (=1,1%) und 19 Zangenentbindungen (=0,2%). Es fanden sich im Vergleich zu den Spontangeburt signifikant erhöhte Hirnblutungsrisiken bei Schnittentbindungen und Spiegelentbindungen. Im Falle einer Spontangeburt betrug die Blutungswahrscheinlichkeit 1,2 % (n=108), bei einer Schnittentbindung 7,0% (n=144), bei einer Vakuumentzug 2,3% (n=21), und bei Vorliegen einer Spiegelgeburt stieg das Risiko auf 22,4% (n=30, s. Abb.79). Bei der zusätzlichen Auswertung, die das Gestationsalter berücksichtigte, ließ sich nach Unterteilung in die einzelnen Gruppen (24.-30.SSW, 31.-34.SSW, 35.-37.SSW, 38.-41.SSW, ≥ 42 .SSW) kein statistisch wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Geburtsmodi feststellen.

Abb.79)



4.3.5 Episiotomie

Die Episiotomie wird zur Entlastung des Dammes und zum Schutz des Beckenbodens durchgeführt. Dadurch wird eine Überdehnung und das Zerreißen der tiefen Beckenbodenmuskulatur, besonders des Levatorschenkels vermieden [54]. Die Indikation wird bei zu straffen Weichteilen, drohendem Dammriß, Frühgeburtlichkeit (Reduzierung des Druckes auf den vulnerablen kindlichen Kopf), ungünstigen Durchtrittsebenen (Deflexionslagen), Beckenendlagenentbindungen, Abkürzungen der Preßperiode bei hypoxieverdächtigen CTG oder bei einer vaginal operativen Entbindung (Vakuum, Forceps) gestellt.

Man unterteilt die Formen des Dammschnittes nach seiner anatomischen Lage. Man unterscheidet zwischen einer medianen, mediolateralen und lateralen Episiotomie.

Da einige der indikationstellenden Faktoren auch in Zusammenhang mit dem Hirnblutungsrisiko stehen, wurde an dieser Stelle der fragliche protektive Einfluß der Episiotomie auf das Auftreten der intra-/periventrikulären Blutungen untersucht.

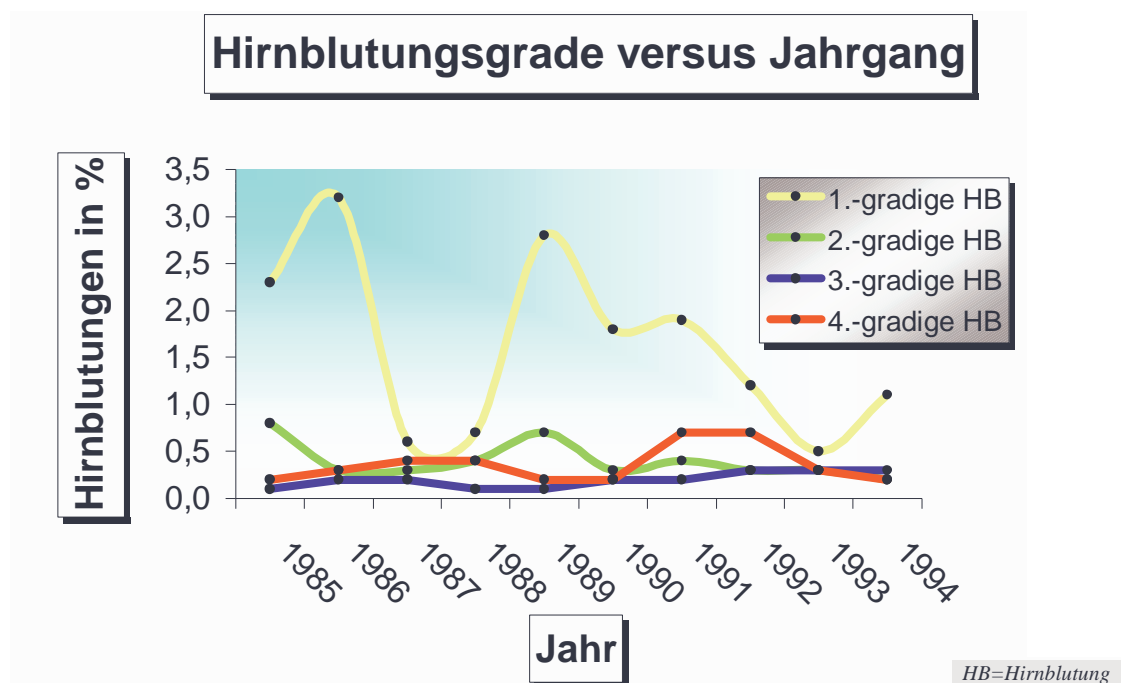
Von insgesamt 11887 untersuchten Geburten wurden 9843 Fälle (=82,8%) vaginal entbunden. Bei diesen führte man bei 8514 Müttern (=86,5%) eine Episiotomie durch. Die statistische Auswertung bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen zeigte keinen Zusammenhang.

Insgesamt stellt die Episiotomie zwar einen wichtigen Eingriff zur Entlastung des Dammes dar, hat aber bezüglich der Hirnblutungen und somit des neurologischen Outcomes des Neugeborenen keinerlei protektiven Einfluß.

4.4 Vergleich der Hirnblutungsinzidenz der einzelnen Jahrgänge

Im Folgenden wird nun die Verteilung der Inzidenz von Hirnblutungen der Jahrgänge des Kollektivs unter der Fragestellung der Häufigkeit des Auftretens von intrakraniellen Blutungen untersucht. Dabei soll insbesondere nicht nur der Verlauf des Blutungsrisikos aufgezeigt, sondern diesem auch der Verlauf der Frühgeborenenrate gegenübergestellt werden, wie in folgenden Abbildungen (80/81) zu sehen ist.

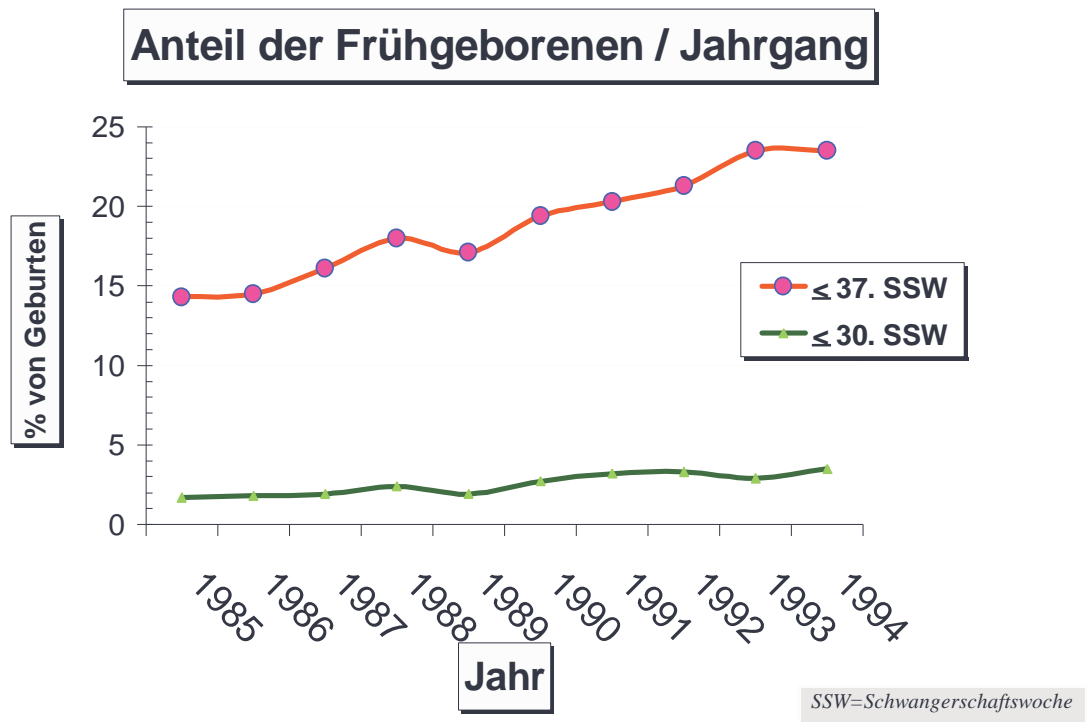
Abb.80)



Wie aus Abbildung 80 zu erkennen ist, fand sich weder eine Abnahme des Hirnblutungsrisikos insgesamt noch eine Reduzierung der einzelnen Schweregrade, insbesondere der mittel- bis schwerstgradigen Hirnblutungen. Durch bestimmte Trendanalysen konnte nur ein nicht signifikant abnehmendes Hirnblutungsrisiko tendenziell in den letzten vier Jahrgängen bei erst-, zweit- und viertgradigen Hirnblutungen verzeichnet werden. Wenn man die Darstellung des Blutungsrisikos dem Verlauf der Frühgeborenenrate (insbesondere der extremen Frühgeborenen ≤ 30 . SSW, Abb.81) gegenüberstellt, so zeigt sich, daß der Anteil dieser Frühgeborenen

über die Jahre hin signifikant ansteigt. Vergleicht man diesen Tatbestand mit dem einhergehenden Blutungsrisiko, so läßt sich eine statistisch nicht bedeutende Abnahme insbesondere der schwerstgradigen Hirnblutungen trotz ansteigender Frühgeborenenrate nachweisen.

Abb.81)



Insgesamt konnte keine wesentliche Reduktion der Inzidenz von intra- / periventrikulären Hirnblutungen bei stetigem Anstieg der Frühgeborenenrate trotz Weiterentwicklung des Standards der perinatalen Versorgung und Betreuung der Neugeborenen bzw. auch deren Mütter festgestellt werden. Eine Besserung des Blutungsrisikos erscheint also nicht in Aussicht.

4.5 Mit Hirnblutungen kombiniert auftretende schädelsonographische Befunde in der Perinatalzeit

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die mit Hirnblutungen kombiniert auftretenden schädelsonographischen Zusatzbefunde (Tabelle 18):

Tabelle 18			
Zusätzliche sonographische Hirnbefunde, kombiniert mit intrakraniellen Blutungen			
<i>Befund</i>	<i>N (Gesamt)</i>	<i>N kombiniert mit Hirnblutungen</i>	<i>% von N (Gesamt)</i>
Seitenventrikelasymmetrie	223	74	33,2
Seitenventrikelerweiterung	181	74	40,9
Zysten	104	52	50,0
Erweiterter Subduralraum	54	14	25,9
Verlagerung des Interhemisphärenspaltes	37	12	32,4
Posthämorrhagischer Hydrocephalus	27	27	100,0
Periventrikuläre Leukomalazie	22	16	72,7
Hirnatrophie	21	2	9,5
Subduralblutung	13	7	53,8
Porencephalie	14	11	78,6
Lokales Hirnödem	11	4	36,4
Koninatale Hirninfektion	10	2	20,0
Subduralerguß	8	3	37,5
Subarachnoidalblutung	3	2	66,7

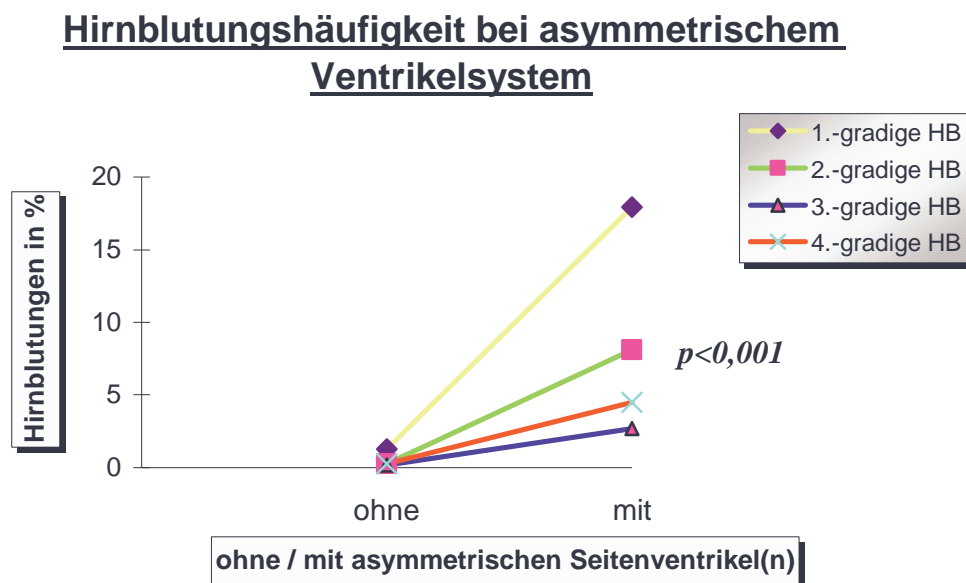
Da die zusätzlichen hirnschulographischen Befunde weniger zum Thema der vorliegenden Dissertation gehören und in künftigen Publikationen getrennt abgehandelt werden sollen, wird jeder zusätzliche Befund nachstehend nur kurz in Bezug zu den Hirnblutungsgraden gesetzt.

4.5.1 Seitenventrikelasymmetrie

Seitenventrikelasymmetrie, ein nicht pathologisch zu bezeichnender Befund, wurde insgesamt in 223 Fällen (=1,9%) festgestellt. Kombiniert mit diesem Befund traten bei 74 Kindern Hirnblutungen auf. Bei allen Hirnblutungsgraden (Abb.82) fand sich ein hochsignifikant häufigeres Auftreten bei asymmetrischen Ventrikeln ($p \ll 0,001$). Hier stieg die Blutungshäufigkeit bei einer erstgradigen Blutung von 1,3% bei Kindern ohne asymmetrisches Ventrikelsystem auf 17,9%, bei einer zweitgradigen von 0,3% auf 8,1%, bei einer drittgradigen von 0,2 auf 2,7% und bei einer viertgradigen Hirnblutung von 0,3% auf 4,5%.

Insgesamt traten bei Früh- wie bei Reifgeborenen asymmetrische Ventrikel deutlich gehäuft bei Hirnblutungen auf, gleichgültig ob intra- oder periventrikulär.

Abb. 82)

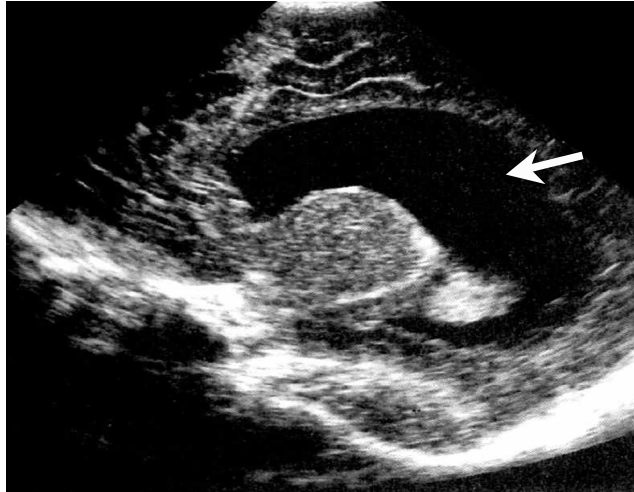


HB=Hirnblutung

4.5.2 Seitenventrikelerweiterungen

Über das Normalmaß erweiterte Ventrikel traten in 181 Fällen, (=1,5%) des Gesamtkollektivs auf.

Abb.83)

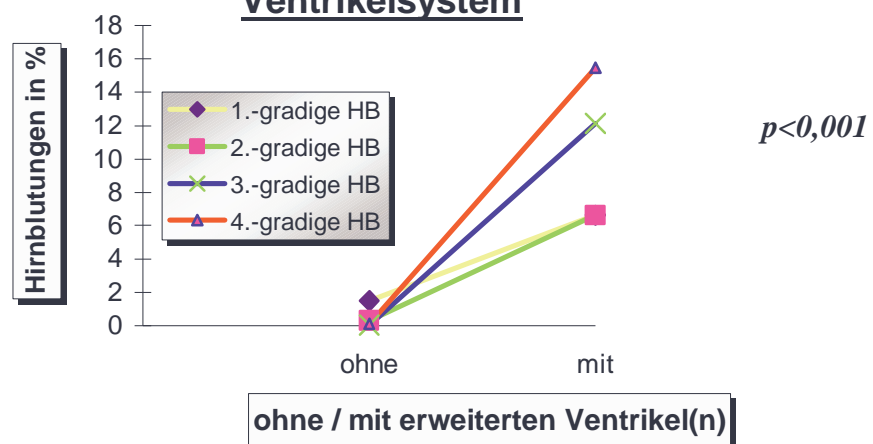


Erweiterter Seitenventrikel mit großem Plexus

Bei allen Hirnblutungsgraden ließ sich ein statistischer Zusammenhang zwischen erweiterten Seitenventrikeln und dem Auftreten von Blutungen nachweisen ($p < 0,001$). Besonders auffallend trat dies bei den mittel- und schwerstgradigen (dritt- und viertgradigen) Hirnblutungen zutage. Bei einer drittgradigen Blutung stieg die Häufigkeit von 0,025% ($n=3$) bei Kindern ohne erweiterte Seitenventrikel auf 12,2% ($n=22$) bei den Neugeborenen mit solchen und bei Vorliegen einer viertgradigen Hirnblutung zeigte sich ein Anstieg von 0,1% ($n=15$) auf 15,5% ($n=28$).

Abb.84)

Hirnblutungshäufigkeit bei erweitertem Ventrikelsystem



HB=Hirnblutung

4.5.3 Erweiterter Subduralraum

Bei 54 der 11887 Neugeborenen (=0,5%) konnte sonographisch ein erweiterter Subduralraum festgestellt werden. Dieser ist stark mit dem Auftreten von Subduralergüssen und Hirnatrophien korreliert. In 14 Fällen (=25,9%) wurde zusätzlich eine intrakranielle Blutung festgestellt.

Abb.85)

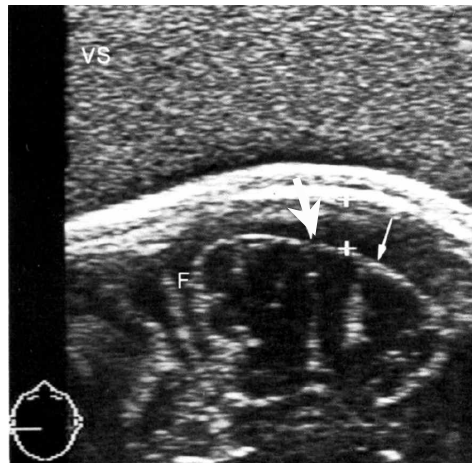
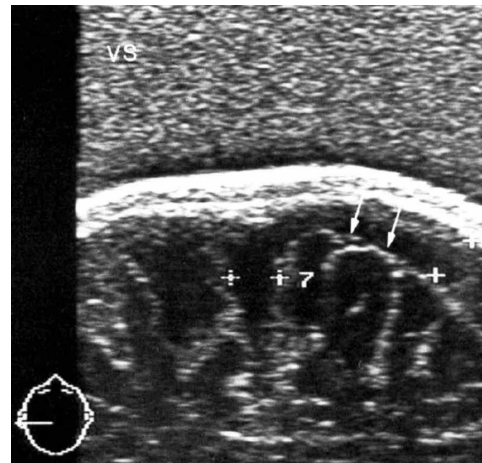


Abb.86)

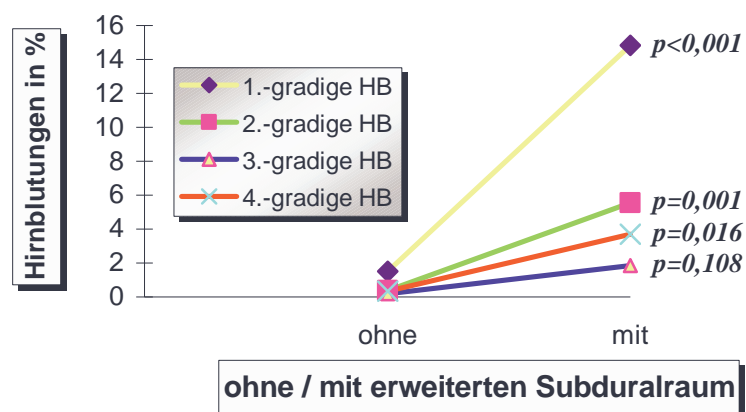


Erweiterter Subduralraum mit Erguß

Auch bei diesen konnte zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen insgesamt und einem erweiterten Subduralraum eine deutliche Abhängigkeit festgestellt werden ($p < 0,001$). Statistisch signifikant stellten sich die erst-, zweit- und viertgradigen Hirnblutungen bezüglich des erweiterten Subduralraums dar (Abb.87).

Abb.87)

Hirnblutungshäufigkeit bei erweitertem Subduralraum



HB=Hirnblutung

4.5.4 Posthämorrhagischer Hydrocephalus

Ein Hydrocephalus, eine massive Erweiterung der inneren Liquorräume, ist häufig Folge einer intraventrikulären Blutung. Das in den Ventrikeln lokalisierte Blut führt zunächst zu einer Ventrikelerweiterung, die alle Ventrikel betreffen kann, meist jedoch in den Seitenventrikeln und im 3. Ventrikel lokalisiert ist. Selbst nach Resorption bleibt die Ventrikelerweiterung oft bestehen. In diesem Falle spricht man von einem posthämorrhagischen Hydrocephalus. Dieser wird häufig durch eine Verklebung des *Aquaeductus cerebri* verursacht.

Abb.88)

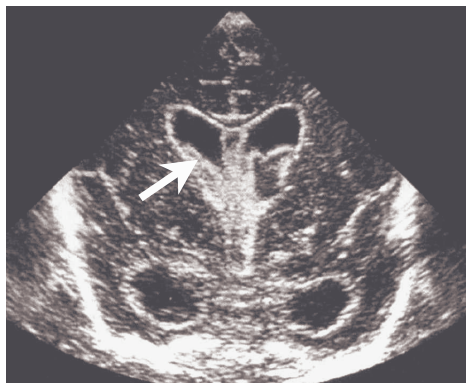
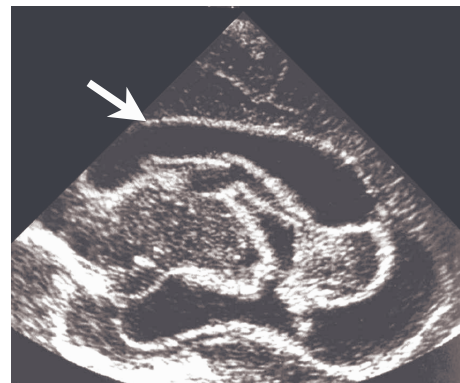


Abb.89)



Posthämorrhagischer Hydrocephalus mit Blutkoageln

Im vorliegenden Kollektiv wurde der posthämorrhagische Hydrocephalus bei 27 Neugeborenen registriert. Als Folge von intraventrikulären Blutungen trat er in 4 Fällen bei zweit- (=8,3% aller zweitgradigen), in 12 Fällen bei dritt- (=48,0% aller drittgradigen) und in 11 Fällen aller viertgradigen (=25,6%) Hirnblutungen auf. Es zeigt sich somit, daß bei drittgradigen Blutungen (Ventrikeltamponade mit Erweiterung) die Wahrscheinlichkeit eines daraus resultierenden Hydrocephalus am größten ist. Bei erstgradigen Hirnblutungen fand sich kein posthämorrhagischer Hydrocephalus, was sich schon durch die Definition dieses Blutungsgrades erklärt.

4.5.5 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Die periventrikuläre Leukomalazie, erstmals von *Virchow* 1867 beschrieben, stellt eine neuronale Nekrose der weißen Substanz, vor allem um die Hinterhörner der Seitenventrikel und um das *Foramen Monroi* [153] dar. Dabei werden häufig die vaskulären Endstrombahnen der *Aa. cerebri mediae* sowie die Seh- und Hörbahnen mit eingeschlossen. Als eine neuronale Nekrose sind sie eine Folge von parenchymalen Blutungen und ischämischen Ereignissen, immer mit einem bleibenden neurogenen Defizit verbunden. Dabei ist zu bemerken, daß der Ultraschall diagnostisch hier nicht das Mittel der Wahl für eine frühe Erkennung darstellt (Screening !), da 25-60% der frühen *PLV's* sonographisch nicht nachweisbar sind [40]. Mittels der Sonographie lassen sich erst periventrikuläre Echogenitätsvermehrungen im fortgeschrittenen Frühstadium der *PVL* nachweisen.

Abb.90)



Periventrikuläre Echogenitätsvermehrung bei PVL

Im vorliegenden Kollektiv wurde eine *PVL* bei 22 Neugeborenen diagnostiziert. Davon lag in 16 Fällen (=72,8%) eine Kombination mit einer Hirnblutung vor. Bei der statistischen Untersuchung fand sich mit zunehmendem Hirnblutungsgrad ein wachsendes Risiko einer *PVL* (3,7% ⇔ 14,0%). Daraus wird wieder deutlich, daß eine viertgradige (parenchymale) Blutung eine äußerst schlechte Ausgangslage für die neurologische Entwicklung eines Kindes darstellt.

4.5.6 Subduralblutung

In 13 Fällen (=0,1%) des Kollektivs, wurde eine Subduralblutung sonographisch nachgewiesen. Davon waren 53,8% (= 7 Fälle) zusätzlich von einer intra- / periventrikulären Blutung betroffen.

Die subdurale Blutung ist venösen Ursprungs und entsteht zwischen dem äußeren Blatt der *Arachnoidea* und der *Dura* durch Zerreißung von Brückenvenen, häufig verursacht von den bei der Geburt einwirkenden Scherkräfte. Dabei nimmt die intrakranielle Druckerhöhung nur langsam zu.

In 1,1% (n=2) lag bei erstgradigen Hirnblutungen eine subdurale Blutung vor, bei 6,3% (n=3) fand sich bei den zweitgradigen eine solche und bei 8,0% (n=2) konnte bei drittgradigen intra-/periventrikulären Blutungen dieser Zusatzbefund festgestellt werden. Bei viertgradigen Hirnblutungen zeigte sich keine zusätzliche Subduralblutung.

4.5.7 Verlagerung des Interhemisphärenspaltes

Die Mittellinienverlagerung ist häufig das Anzeichen für eine intrazerebrale Raumforderung. Somit sollte ein verlagertes Interhemisphrenspalt bezüglich gleichzeitigem Auftreten von Hirnblutungen untersucht werden. Bei 12 Neugeborenen der vorliegenden Jahrgänge wurde zusätzlich zu einer Hirnblutung eine Mittellinienverlagerung festgestellt. Es zeigte sich, daß mit zunehmendem Hirnblutungsgrad die Wahrscheinlichkeit einer Verlagerung des Interhemisphärenspaltes stieg. So fand sich bei einer viertgradigen Blutung eine Verlagerung 4x häufiger als bei einer dritt-, 3x häufiger als einer zweit- und 33x häufiger als bei einer erstgradigen Hirnblutung. Hierdurch bestätigt sich wiederum, daß die Wahrscheinlichkeit eines zusätzlichen sonographischen Hirnbefundes stark mit dem Ausmaß der intra- / periventrikulären Blutung korreliert.

4.5.8 Subarachnoidalblutung

Diese schwerwiegende Blutungsart umfaßt den gesamten Liquorraum und entsteht meist durch oberflächennahe oder der Ventrikelwand anliegende hämorrhagische Kontusionen.

Im vorliegenden Kollektiv trat sie in Kombination mit intrazerebralen Blutungen nur bei parenchymalen Hirnblutungen auf. 4,5% (n=2) dieser Blutungen waren mit einem solchen schwerwiegenden Zusatzbefund kombiniert. Diese Fälle sollen nun kurz in nachstehender Tabelle vorgestellt werden (Tabelle 19):

Tabelle 19	
Geburtshilfliche Anamnese bei Neugeborenen mit Subarachnoidalblutung in Kombination mit einer viertgradigen Hirnblutung	
<i>Fall 1:</i>	31. SSW; 40 jährige Mutter; Infektion der Mutter während der SS (s. 4.2.14); placenta praevia totalis; vorzeitige Wehen; Schnittentbindung aus Querlage; Geburtsgewicht 1850g; Apgar nach 1,5 und 10 Min.: 7,10,10; pH=7,29; pCO ₂ = 38,7; BE=-9,8; <u>Sonographischer Befund:</u> schwere Subarachnoidalblutung + viertgradige Hirnblutung + erweitertes Ventrikelsystem
<i>Fall 2:</i>	28. SSW; alte Totgeburt in der Anamnese der Mutter; pathologisches CTG ante partum / sub partu; Schnittentbindung aus Schädellage; Geburtsgewicht 690g; Apgar nach 1,5 und 10 Min.: 4,8,8; pH=7,15; pCO ₂ = 71,1; BE= -6,5; <u>Sonographischer Befund:</u> Subarachnoidalblutung + viertgradige Hirnblutung + asymmetrisches Ventrikelsystem mit kollabiertem Ventrikel

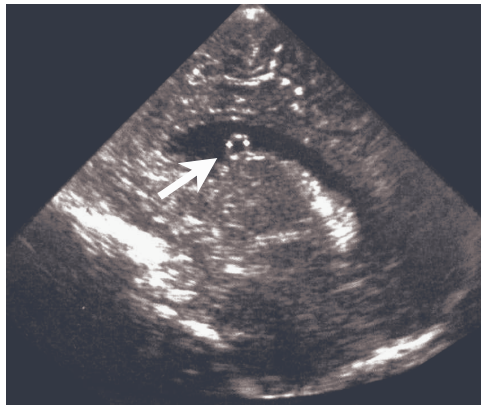
Anhand der Fallbeispiele läßt sich erkennen, daß die für das Neugeborene äußerst ungünstige Situation einer viertgradigen Hirnblutung kombiniert mit einer Subarachnoidalblutung nur bei Summierung von bedeutenden Risikofaktoren auftritt.

4.5.9 Zysten

Während physiologische, zystische Formationen in der Regel streng in der Medianebene liegen (so auch die nicht krankhaften Plexuszysten, s. Abb. 91/92), finden sich die pathologischen Zysten überwiegend paramedian. Sie entstehen häufig aus Defektheilungen nach leukomalazischen Umwandlungen oder abgeschlossenen Hirnblutungen.

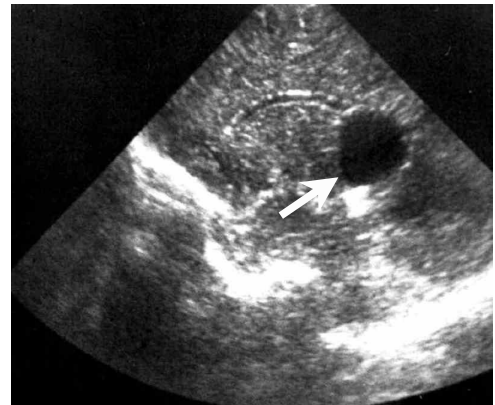
Physiologische zystische Formationen

Abb.91)



Kleine Plexuszyste

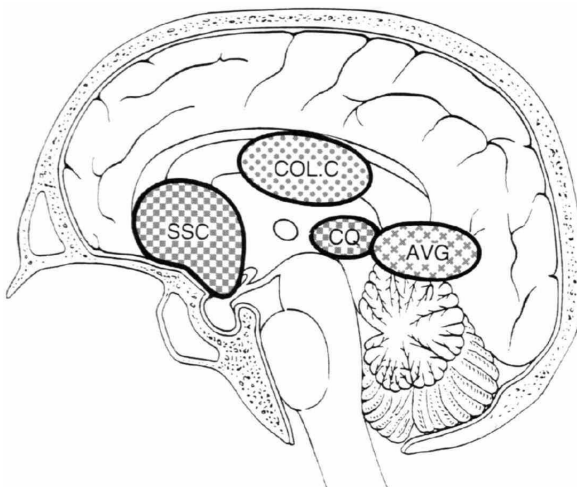
Abb.92)



Größere Plexuszyste

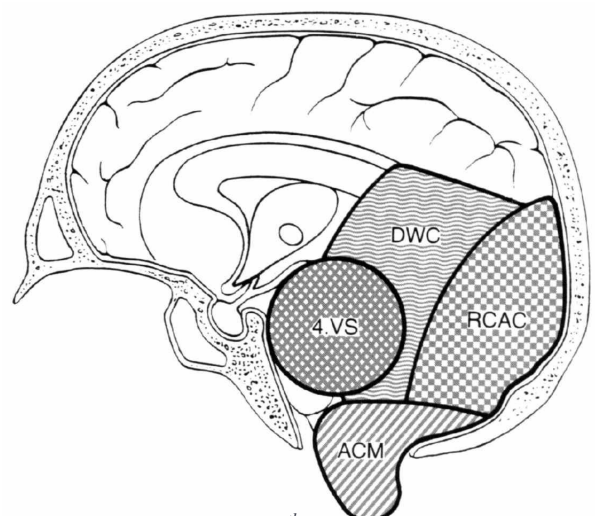
Pathologische zystische Mittellinienstrukturen

Abb.93)



SSC = supraselläre Zyste
 COL.C = Kolloidzyste des 3. Ventrikels
 CQ = Zyste der Lamina quadrigemina
 AVG = Aneurysma der V. Galeni

Abb.94)



4. VS = „trapped IVth ventricle syndrome“
 DWC = Dandy-Walker-Zyste
 RCAC = retrozerebellare Zyste
 ACM = Arnold-Chiari-Malformation des
 Kleinhirnwurmes, NICHT ZYSTISCH

Es fand sich bei 104 Fällen sonographisch aufgezeichneter Zysten in 50% eine noch bestehende Hirnblutung. Davon waren 80,8% (n=42) mit einer subependymalen (erstgradigen) Blutung, 9,6% (n=5) mit einer zweit-, 1,9% (n=1) mit einer dritt- und 7,7% (n=4) mit einer viertgradigen Hirnblutung kombiniert.

4.5.10 Porencephalie

Echoarme, verschieden große, oft ventrikelnah im Parenchym gelegene oder sogar in Verbindung mit dem Ventrikel befindliche zystische Umwandlungen zählen zu dem sonographischen Korrelat einer Porencephalie. Diese entstehen durch hypoxisch-ischämische Veränderungen oder durch Umwandlung zunächst leukomalazischer echodichter Gewebsbezirke.

Insgesamt lassen sich unter dem Überbegriff Porencephalie folgende zerebrale Pathomorphologien zusammenfassen:

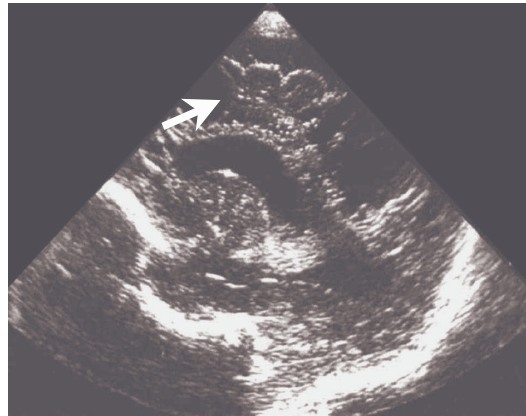
- Schizencephalie: Es handelt sich um eine sehr frühe embryofetale neuronale Migrationsstörung
- Porencephalien im Gefolge einer peri- / intraventrikulären Blutung
- Paraventrikuläre Porencephalien nach vaskulären Infarkten
- Multizystische Enzephalopathie: nach fetaler Asphyxie, fetaler oder neonataler Enzephalitis, Abszessen

Da es sich bei der Porencephalie um ein schwerwiegendes sonographisch und klinisches Krankheitsbild handelt, muß es streng von einzelnen Zysten (s. 4.5.9) unterschieden werden. Bei der Porencephalie handelte es sich immer um mehrere im Parenchym gelegene Zysten, umgeben von eventuell narbigen Einziehungen des Gewebes oder kraterförmigen Veränderungen der Gehirnoberfläche [122].

Abb.95)



Abb.96)



Schwere Porencephalie nach PVL

In 14 Fällen lag bei der vorliegenden Studie eine Porencephalie vor, davon 78,6% (n=11) kombiniert mit einer Hirnblutung. Bei allen Blutungsgraden ließ sich eine signifikante ($p < 0,05$) Abhängigkeit von Porencephalie und Hirnblutung nachweisen. Es fand sich bei 50% (n=7) aller Kinder mit porencephalischen Veränderungen eine erst-, in 14,3% (n=2) eine zweit- und jeweils in 7,1% (n=1) eine dritt- und viertgradige Hirnblutung. Hier zeigt sich wieder ein deutliches Übergewicht der leichtgradigen Hirnblutungen. Dabei ist zu beachten, daß 72,7% aller Neugeborenen mit Porencephalie und Hirnblutungen Frühgeborene waren, sodaß der Faktor Unreife hier nicht unwesentlich für das Auftreten der Hirnblutungen verantwortlich war.

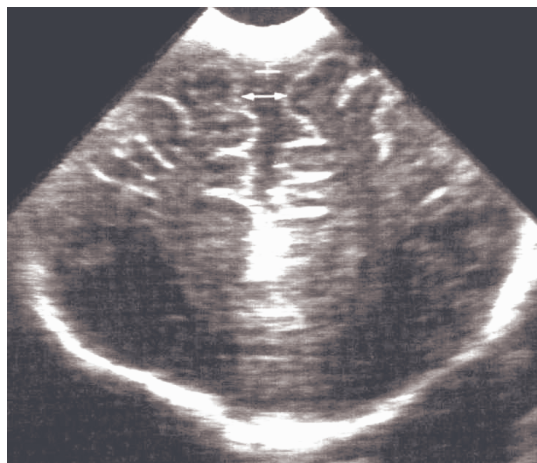
4.5.11 Atrophie des Gehirns

In 21 Fällen (=0,2%) des Gesamtkollektives konnte dieser Befund sonographisch dokumentiert werden. Die Atrophie des Gehirns, ein Kennzeichen für die extreme Unreife des Gehirns des Neugeborenen, ist gekennzeichnet durch die mangelnde Gyrierung des Gehirns und Vergrößerung der intra-/extraventrikulären Liquorräumen. Kombiniert mit einer Hirnblutung trat sie lediglich in 2 Fällen (=9,5% aller Atrophien) auf. Beide Fälle waren gekennzeichnet durch extreme Frühgeburtlichkeit:

Tabelle 20	
Geburtshilfliche Anamnese bei Neugeborenen mit Hirnatrophie, kombiniert mit einer Hirnblutung	
<i>Fall 1:</i>	24. SSW; Vorzeitige Wehen; Geburtseinleitung mit Spontangeburt aus Schädellage; post partum in die Kinderklinik verlegt; Geburtsgewicht 610g; Apgar nach 1,5 und 10 Min.: 6,8,8; pH=7,32; pCO ₂ =45,2; BE=-2,2; <u>Sonographischer Befund:</u> deutliche Atrophie des Gehirnes + erstgradige Hirnblutung
<i>Fall 2:</i>	32. SSW; EPH-Gestose der Mutter mit Hypertonie und Thrombozytopenie; Zervixinsuffizienz; durchgeführte Cerclage; Vorzeitige Wehen; Entbindung per <i>sectio caesarea</i> aus Schädellage; post partum Verlegung in die Kinderklinik; Schnittenbindung aus Schädellage; Geburtsgewicht 1180g; Apgar nach 1,5 und 10 Min.: 6,7,7; pH=7,17; pCO ₂ =37,3; BE= -14,6; <u>Sonographischer Befund:</u> deutlich erweitertes Ventrikelsystem + erweiterter Subduralraum + Atrophie des Gehirnes + 3.-gradige Hirnblutung + periventrikuläre Leukomalazie

Insgesamt zeigt sich, daß im vorliegenden Kollektiv das Auftreten von Hirnatrophien kombiniert mit intrakraniellen Blutungen deutlich durch das Gestationsalter und die geburtshilfliche Anamnese bestimmt wurde.

Abb.97)



Atrophie bei einem Frühgeborenen mit verminderter Gyrierung und erweiterten Abständen der Gyries

4.5.12 Hirnödem

Sonographisch ist das Ödem des Gehirnes beim Neugeborenen durch eine generalisierte Verstreichung der Hirnkanten, eine verminderte bis eingeschränkte Pulsation der Gefäße, kleine Ventrikel und durch Echoverdichtungen um die vordere und/oder hintere Gefäßscheide gekennzeichnet. Dabei wird im allgemeinen als häufigste Ursache die perinatale Asphyxie für das Auftreten eines Hirnödems verantwortlich gemacht [32,40]. Zusätzlich tritt es oft als Folge von peri-/intraventrikulären Blutungen auf. Im vorliegenden Kollektiv konnte in 11 Fällen (=0,1%) ein Hirnödem nachgewiesen werden. Hier wurde streng die Definition des Neugeborenen Screenings eingehalten, nämlich daß nur solche Befunde berücksichtigt wurden, welche in den ersten 10 Tagen post partum auftraten. Alle Ödeme, die sich zu einem späteren Zeitpunkt aus z.B. einer intrakraniellen Blutung entwickelten, fanden keine Beachtung.

Bei den diagnostizierten Hirnödemen wurde in 5 Fällen (=45,5%) vor der 30.SSW entbunden. Kombiniert mit einer Hirnblutung traten Hirnödeme in 4 Fällen auf (=36,4%). Es fanden sich drei erst- und eine zweitgradige Hirnblutung. Diese Kinder wurden alle ausschließlich vor der 37.SSW geboren, drei dieser Fälle (=75%) sogar vor der 30.SSW (1x 27.SSW, 1x 28.SSW, 1x 29.SSW, 1x 32.SSW). Es zeigt sich also ein deutlicher Anstieg des Auftretens von Ödemen bei den extrem Frühgeborenen ($p \leq 0,001$).

Abb.98)

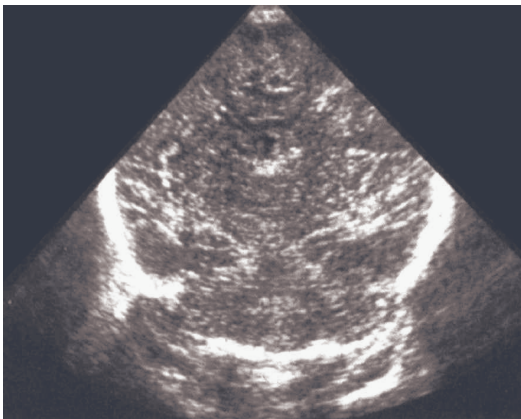
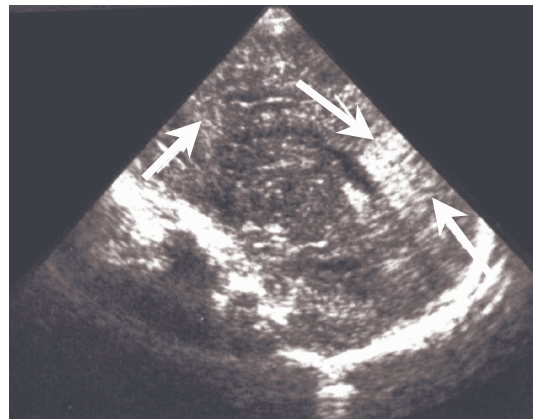


Abb.99)



Hirnödem mit angehobener Echogenität des Hirnparenchyms + Ventrikelkompression im Koronarschnitt mit homogener Echoverdichtung der hinteren und vorderen Gefäßscheide (Pfeile) im paramedianen Sagittalschnitt bei einem Frühgeborenen

4.6 Zusätzlich untersuchte Parameter

Für die vorliegende Dissertation wurden insgesamt 233 Parameter bezüglich der Thematik ausgewertet. Dargestellt und näher analysiert wurden jedoch nur die Parameter, welche in der explorativen Datenanalyse zunächst Auffälligkeiten zeigten und nähere Zusammenhänge vermuten ließen. Weitere auffällige, nicht zu den geburtshilflichen Risikofaktoren zählende Faktoren sollen nun zusätzlich kurz untersucht werden. Die danach folgende Tabelle (Kapitel 4.6.8) gibt eine Übersicht über die Variablen, welche in der Datenanalyse unauffällig erschienen, jedoch im Rahmen der Dissertation erfaßt wurden.

4.6.1 Anzahl der *ante partum* stationär gelegenen Tage der Mutter

Die Anzahl der Tage, welche die werdende Mutter in der Klinik *ante partum* stationär aufgenommen verbrachte, spricht für die Schwere der Risikofaktoren einer Schwangerschaft einerseits, andererseits kann man von einer verbesserten Überwachung des Kindes ausgehen. Aufgrund dieser Überlegung wurde dieser Parameter bezüglich des Blutungsrisikos untersucht. Die Anzahl der Tage zwischen stationärer Aufnahme und Geburt wurde als Minimum mit 0 und als Maximum mit 183 Tagen angegeben. Als Mittelwert ergab sich ein Tagemittel von 3,47. Die Häufigkeitsverteilung stellt sich wie folgt dar (Tabelle 21):

Tabelle 21) Häufigkeitstabelle für Liegetage

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 2 Tage	9623	81,0	81,3	81,3
	2.-5.	819	6,9	6,9	88,3
	6.-10.	461	3,9	3,9	92,1
	11.-15.	210	1,8	1,8	93,9
	16.-20.	151	1,3	1,3	95,2
	21.-25.	106	,9	,9	96,1
	26.-30.	86	,7	,7	96,8
	31.-40.	143	1,2	1,2	98,0
	41.-60.	139	1,2	1,2	99,2
	61.-100.	81	,7	,7	99,9
	> 100 Tage	13	,1	,1	100,0
	Gesamt	11832	99,5	100,0	
	Fehlend	Systemdefiniert fehlend	55	,5	
Gesamt		55	,5		
Gesamt		11887	100,0		

Es fand sich eine deutliche Erhöhung ($p < 0,001$) des Blutungsrisikos mit zunehmender Anzahl der stationär aufgenommenen Tage bis zur Geburt. So stieg die Wahrscheinlichkeit, einer intra-/periventrikulären Blutung von 1,8% (bis 2 Liegetage) auf über 11% (16-20 Liegetage) an. Nach Aufteilung in Früh- und Reifgeborene zeigte sich ein Anstieg des Blutungsrisikos mit zunehmender Liegedauer jedoch nur bei den Frühgeborenen ($p = 0,002$).

Zusammenfassend ist die Dauer zwischen stationärer Aufnahme und Geburt ein Maß für die Schwere einer Risikoschwangerschaft und korreliert signifikant mit dem Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen.

4.6.2 Geburtsstunde des Kindes

Ein weitere interessante Untersuchung bezüglich des Blutungsrisikos bestand in der Analyse der Geburtsstunde. Dabei wurde der Geburtszeitpunkt immer auf die volle Stunde ab- bzw. aufgerundet. In verschiedene Gruppen aufgeteilt (0-5 Uhr, 6-9 Uhr, 10-13 Uhr, 14-17 Uhr, 18-21 Uhr) ergab sich eine gleichmäßige Verteilung der Geburten auf die Tagesstunden. Bezüglich des Hirnblutungsrisikos zeigte sich ein statistisch bedeutender Unterschied bei den Kindern, die von 10-13 Uhr entbunden wurden. Während in den Morgenstunden das Risiko einer intra-/periventrikulären Blutung 1,9% betrug, stieg es hier auf 3,4% deutlich an. Das höchste Blutungsrisiko zeigte sich in der Mittagszeit (13. Stunde). Hier betrug es 4,4% ($n = 26$). Dieser Anstieg kam jedoch hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von erstgradigen Blutungen zustande.

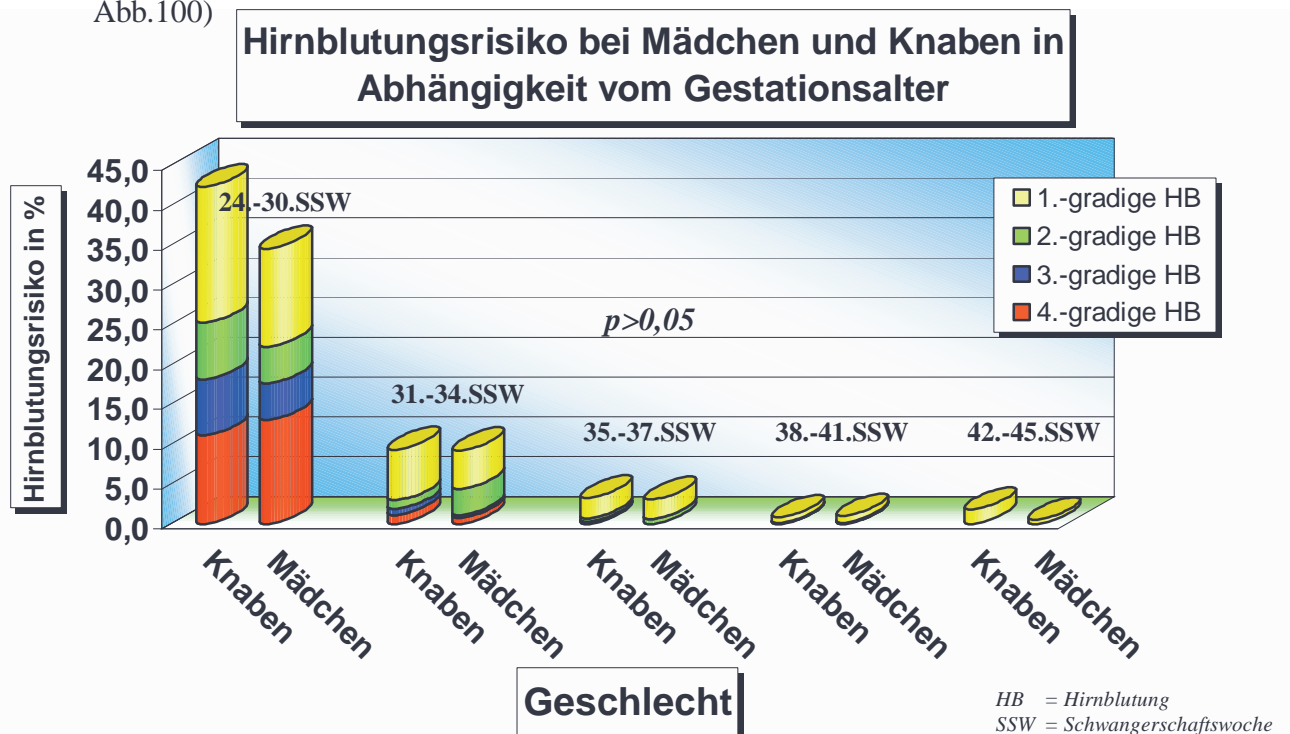
4.6.3 Geburtsmonat

Eine weitere Auswertung betraf das Auftreten von intrakraniellen Blutungen in Abhängigkeit von der Jahreszeit. Bei Gleichverteilung der Geburten auf die Monate fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) des Blutungsrisiko in den ersten drei Monaten des Jahres, mit Maximum im März. Hier betrug das Risiko einer intra-/periventrikulären Blutung 4,5% ($n = 45$).

4.6.4 Geschlecht des Kindes

Aufgrund mehrfacher Beschreibung [27,88,141] von signifikant erhöhtem Auftreten zerebraler Schäden und intrakranieller Blutungen bei Knaben im Vergleich zu Mädchen wurde auch das Geschlecht des Kindes an dieser Stelle bezüglich des Auftretens von intrakraniellen Blutungen statistisch analysiert. Das vorliegende Kollektiv setzte sich aus 6088 Knaben (=51,2%) und 5796 Mädchen (=48,8%) zusammen. Bei 3 Neugeborenen konnte direkt nach der Geburt das Geschlecht nicht sicher festgelegt werden. Aufgeteilt in früh- und reifgeborene Kinder war der Anteil der Frühgeborenen bei den Knaben mit 19,7% (n=1194) nicht bedeutend höher ($p>0,05$) als bei den weiblichen Kindern (18,1%; n=1043). Eine detailliertere Differenzierung durch Einteilung der Gestationswochen in Gruppen (24.-30.SSW, 31.-34.SSW, 35.-37.SSW, 38.-41.SSW und ≥ 42 .SSW) ergab eine ähnliche Verteilung. Es zeigte sich im Gegensatz zu den Angaben der einschlägigen Literatur keine Abhängigkeit des Hirnblutungsrisikos insgesamt und der einzelnen Blutungsgrade vom Geschlecht, auch nicht unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters. Von den Knaben erlitten insgesamt 2,7% (n=166) eine intra-/periventrikuläre Blutung im Gegensatz zu 2,4% (n=137) bei den Mädchen ($p\sim 0,4$). Insgesamt zeigt also das Geschlecht des Neugeborenen keinerlei Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirnblutungen.

Abb.100)



4.6.5 Überwachung mit CTG und/oder ECG

Das CTG (Cardiotocogramm) dient zur simultanen Ableitung von Wehentätigkeit und fetaler Herzfrequenz. Dabei werden normalerweise durch einen Druckmesser auf der Bauchdecke der Mutter die uterinen Kontraktionen aufgezeichnet. Die kindlichen Herztöne werden per Ultraschall von der mütterlichen Bauchdecke abgeleitet. Wegen des Höhenstandes des schwangeren Uterus´ ist eine Aufzeichnung der Wehentätigkeit erst ab der 16. SSW sinnvoll. Die Ableitung der fetalen Herztöne erfolgt erst ab der 28.SSW. Kriterien der Beurteilung sind Basalfrequenz, Oszillationstypen und Schwankungen der fetalen Herzfrequenz.

Das ECG (Elektrocardiographie) kommt bei der pränatalen Ableitung und Analyse der Herzaktionen zum Einsatz. Dabei wird es oft mit dem CTG kombiniert. Pathologische Erscheinungen und ihr Zusammenhang bezüglich des Blutungsrisikos wurden schon in Kapitel 4.2.8 dargestellt. Nun soll untersucht werden, ob bei CTG/ECG überwachten Kinder das Risiko einer intra-/periventrikulärer Blutung geringer ist, da ja für das Ungeborene eine eventuell bedrohliche Situation schneller erkannt und behandelt werden könnte. Von insgesamt 11887 ausgewerteten Geburten wurde bei 11771 (=99% des Gesamtkollektives) ein CTG, bei 10147 (=85,4%) Kindern ein ECG und bei 10064 (=84,7%) Fällen ein CTG kombiniert mit einem ECG durchgeführt.

Bei der statistischen Analyse bezüglich des Blutungsrisikos ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko ($p < 0,001$) einer intra-/periventrikulären Blutung bei unterlassenenem ECG. Hier stieg das Blutungsrisiko von 1,4% auf 9,4% deutlich an. Wurde jedoch die CTG-Überwachung nicht durchgeführt, so zeigte sich kein Unterschied (2,5% vs. 2,6%) bezüglich der Blutungswahrscheinlichkeit.

Nach Aufteilung in Früh- und Reifgeborene zeigte sich die Erhöhung des Blutungsrisikos bei unterlassenenem ECG nur noch bei den Kindern, die ≤ 37 .SSW entbunden wurden.

Das ECG zur Wiedergabe der intrauterinen Situation des Ungeborenen scheint ein geeigneter Spiegel zu sein, jedoch sollten detailliertere Analysen durchgeführt werden, um daraus Schlüsse bezüglich des Auftretens von intrakraniellen Blutungen zu ziehen.

4.6.6 Plazenta praevia

Bei ca. 0,4% aller Schwangerschaften inseriert die Plazenta nicht im oberen oder mittleren Korpusanteil, sondern reicht bis in die Zervix herunter [54]. Diese Erscheinung tritt häufiger bei Mehr- und Vielgebärenden, besonders aber bei schnell aufeinanderfolgenden Schwangerschaften auf. Man unterscheidet hier zwischen einem tiefen Sitz der Plazenta, einer *Placenta praevia marginalis*, *Placenta praevia partialis* und einer *Placenta praevia totalis*, je nach Bedeckung des inneren Muttermundes. Kommt es nun gegen Ende der Schwangerschaft zur physiologischen Ausdehnung des unteren Uterinsegmentes oder zur Eröffnung des Muttermundes, lösen sich partielle Plazentaanteile ab. Dieses führt stets vor dem Blasensprung zu einer schmerzlosen mütterlichen Blutung und gilt als eine lebensbedrohliche Situation für Mutter und Kind. Im vorliegenden Kollektiv befanden sich insgesamt 61 (=0,5%) Mütter mit einer Plazenta praevia. Von den von diesen Müttern entbundenen Kindern erlitten 7 (=11,5%) eine Hirnblutung. Auf die Blutungsgrade aufgeteilt ergaben sich 5 erst-, eine dritt- und eine viertgradige Blutung. Dies stellt eine deutliche Zunahme ($p=0,004$) der Blutungswahrscheinlichkeit gegenüber der Kontrollgruppe (Blutungsrisiko 2,5%) dar. Dabei ist jedoch zu beachten, daß alle Neugeborenen von Müttern mit Plazenta praevia, die eine Hirnblutung erlitten vor der Vollendung der 37.SSW entbunden wurden und somit der Faktor der Unreife des Kindes berücksichtigt werden sollte. Es ist zu bilanzieren, daß bei vorliegender Plazenta praevia kein statistisch erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

4.6.7 Vorzeitige Plazentalösung

Bei der vorzeitigen Plazentalösung löst sich im Gegensatz zur *Plazenta praevia* die normalsitzende Plazenta teilweise oder vollständig vor oder unter der Geburt von ihrer Haftfläche und ist somit von der *Plazenta praevia* streng zu unterscheiden. Es kommt zu Blutungen aus mütterlichen und/oder kindlichen Gefäßen. Die Lösung ist immer ein akutes Ereignis, welche oft erst bei Lösung von mehr als 1/3 der Haftfläche symptomatisch wird und in schwerer Ausprägung in ca. 0,4%, in leichten Formen in 0,8% aller Schwangerschaften auftritt [54]. Die mütterliche Mortalität liegt bei ca.

1%, während die kindliche mit über 10% angegeben wird. Aufgrund dieser Tatsache wurde auch das Auftreten von vorzeitigen Plazentalösungen bezüglich des Hirnblutungsrisikos untersucht. Im vorliegenden Kollektiv fanden sich 42 (=0,4%) Fälle mit diesem geburtshilflichen Risikofaktor. Bei den Neugeborenen dieser Mütter konnte in 5 Fällen (=11,9%) eine intra-/periventrikuläre Blutung festgestellt werden (Kontrollgruppe: 2,5%). Bei den vorliegenden Blutungsfällen nach vorzeitiger Plazentalösung fanden sich jedoch hauptsächlich leichtgradige Hirnblutungen und es handelte sich, ähnlich wie bei vorliegender Plazenta praevia, ausschließlich um frühgeborene Kinder.

Insgesamt kann man auch bei diesem Risikofaktor davon ausgehen, daß die mit einer hohen Mortalität behaftete vorzeitige Plazentalösung das Hirnblutungsrisiko und damit das Auftreten von eventuellen neurologischen Spätschäden durch eine vorzeitige Entbindung nur erhöht.

4.6.8 Störungen der Blutgerinnung der Mutter

Als ein weiterer relevanter Faktor bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit beim Neugeborenen wurden angeborene oder erworbene Blutgerinnungsstörungen der Mutter analysiert. Dabei wurden verschiedene Krankheitsbilder wie z.B. *Thrombozytopenie*, *Wille-Jürgens-Syndrom*, *Morbus Bernhard-Soulier*, *Morbus Moschcowitz*, *Hämophilie*, *Faktor 7 Mangel* usw. summiert. Insgesamt befanden sich 81 Fälle (=0,7%) von Blutgerinnungsstörungen der Mütter im untersuchten Kollektiv. Die statistische Analyse bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen beim Neugeborenen ergab eine signifikante Erhöhung ($p=0,001$, Exakter Test nach Fisher) des Blutungsrisikos bei Kindern von Müttern, bei denen Blutgerinnungsstörungen in der Schwangerschaft auftraten. Hier stieg die Wahrscheinlichkeit einer intra-/periventrikulären Blutung von 2,5% ($n=295$) auf 9,9% ($n=8$) an. Unter diesen 8 Kindern fanden sich 4 erst-, eine zweit-, zwei dritt- und eine viertgradige Hirnblutung.

Blutgerinnungsstörungen der Mutter haben offensichtlich einen wesentlichen Einfluß auf das Neugeborene bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen und bedürfen daher einer besonderen Beachtung.

4.6.9 Übersicht über sonstige untersuchte Parameter

Folgende Tabelle (Tabelle 22) gibt eine Übersicht über die bisher nicht angesprochenen, aber untersuchten Parametern. Sie zeigten sich nicht als statistisch auffällig und wurden daher nicht näher betrachtet.

Tabelle 22		
Weitere untersuchte Parameter und deren Häufigkeiten		
<i>(nach Häufigkeiten absteigend sortiert)</i>		
<i>Parameter</i>	<i>% vom Gesamtkollektiv</i>	<i>N</i>
Rhesusfaktor Positiv	81,3	9659
Negativ	18,1	2146
Lokalanästhesie der Mutter sub partu	47,0	5585
Periduralanästhesie der Mutter sub partu	33,4	3973
Vorangegangene Frühgeburt	21,8	2588
Intubationsnarkose der Mutter sub partu	14,0	1667
Vorangegangene <i>Sectio caesarea</i>	7	808
Alter der Mutter bis 20 J.	4,3	505
20,1-25,0 J.	21,1	2500
25,1-30,0 J.	36,0	4274
30,1-35,0 J.	26,5	3147
35,1-40,0 J.	10,4	1229
älter als 40 J.	1,7	206
Plazentagewicht 100-199 gr.	0,4	48
200-299 gr.	1,6	188
300-399 gr.	4,9	562
400-499 gr.	19,0	2171
500-599 gr.	32,4	3700
600-699 gr.	25,6	2921
700-799 gr.	9,8	1114
800-899 gr.	3,3	382
900-999 gr.	1,4	163
>1000 gr.	1,4	161
Nabelschnurumwicklung	2,4	289
Wehenschwäche	1,8	214
Vorangegangene Totgeburten	1,0	122
In vitro Fertilisation	0,7	83
Vorangegangene Sterilitätsbehandlung	0,5	62
Zervizitis in der SS	0,5	62
Vorangegangene IFT's	0,4	48

<i>Fortsetzung Tabelle 22</i>		
β-hämolisierende Streptokokken im zervikalen Abstrich der Mutter in der SS	0,3	41
Epilepsie der Mutter	0,3	39
Zottenbiopsie während der SS	0,3	30
Placentainsuffizienz	0,2	27
Nabelschnurvorfall	0,2	26
Nabelschnurknoten	0,2	25
Krampfanfall der Mutter in der aktuellen SS	0,1	17
Fetaler Hydrozephalus	0,1	13
Abdominale OP's in der SS	0,1	11
Fetale Ascitis	0,1	11
Heroinabhängigkeit der Mutter in der SS	0,1	11
Maligne Tumoren der Mutter in der SS	0,1	10
Insertio velamentosa	0,1	9
Übermäßiger AFP-Anstieg in der SS	0,1	8
Fetaler Hydrothorax	0,1	7
Fetaler Mikrozephalus	0,1	7
Thalasämia major der Mutter	0,1	7
Heterogene Insemination	0,04	5
Hydrops fetalis	0,04	5
Spina bifida der Mutter	0,03	4
Morbus Crohn der Mutter	0,025	3
Morbus Hodgkin der Mutter	0,025	3
Mukoviszidose der Mutter	0,025	3
Starke Hyperthyreose der Mutter	0,025	3
Trisomie 21 / Kind	0,025	3
Z.n. Aneenzephalus-Geburt	0,025	3
Bekannter Ventrikelseptumdefekt der Mutter	0,017	2
Colitis ulcerosa der Mutter	0,017	2
Diabetes insipidus der Mutter	0,017	2
Fallotsche Tetralogie / Neugeborenes	0,017	2
Fetaler AV-Block	0,017	2
Lupus erythematosus der Mutter	0,017	2
Mysthenia gravis	0,017	2
Omphalozele / Kind	0,017	2
Placenta accreta	0,017	2
Thalasämie minor der Mutter	0,017	2
TIA der Mutter in der SS	0,017	2
Trisomie 18 / Kind	0,017	2
Turner-Syndrom / Kind	0,017	2
Zervixmyom der Mutter	0,017	2
Adrenogenitale Syndrom / Kind	0,008	1

<i>Fortsetzung Tabelle 22</i>		
Starke Endometriose der Mutter	0,008	1
Enzephalozele / Kind	0,008	1
Gastroschisis / Kind	0,008	1
Morbus Wilson der Mutter	0,008	1
Sichelzellanämie der Mutter	0,008	1
Starke Alkoholabhängigkeit der Mutter mit Embryopathie des Neugeborenen	0,008	1
Starke Hypothyreose der Mutter	0,008	1

4.6.10 Einfluß des Untersuchers

Da für die Interpretation und Einteilung von Befunden der schädelsonographischen Untersuchung viel Erfahrung und Geschick notwendig ist, wurde in der vorliegenden Arbeit auch auf eine eventuelle Abhängigkeit der Befundung vom Untersucher bzw. eine eventuelle „Lernkurve“ hin untersucht. Da über 95% aller Kinder von einem einzigen erfahrenen Untersucher nachbefundet wurden, war es notwendig, alle insgesamt 46 Untersucher getrennt zu erfassen und auszuwerten. Um eine Aussage treffen zu können, wurden die Untersucher dann nach der Anzahl der von ihnen durchgeführten Untersuchungen in vier Gruppen (bis 100, 500, 1000 und >1000 Untersuchungen) zusammengefaßt. Es zeigte sich, daß mit der Erfahrung der Untersucher auch die Anzahl der Hirnblutungsbefunde stieg. So fanden Untersucher welche nur bis zu 100 Untersuchungen durchführten in 0,8%, bei bis zu 500 in 2,5%, bei bis zu 1000 und über 1000 Untersuchungen in 3,4% aller Fälle eine Hirnblutung ($p=0,001$). Betrachtet man die einzelnen Blutungsgrade getrennt, so diagnostizierten erfahrene Untersucher nur eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Befunden bei den erstgradigen subependymalen Blutungen ($p=0,002$). Ähnliches zeigte sich auch bei der Analyse der einzelnen Untersucher über die Jahrgänge, wobei aus statistischen Gründen nur die berücksichtigt wurden, welche eine Anzahl von über 1000 Untersuchungen aufzuweisen hatten. Mit zunehmender Erfahrung nahm bei den einzelnen Untersuchern der prozentuale Anteil der diagnostizierten Blutungen deutlich zu. Um jedoch aus diesen Ergebnissen gültige Schlüsse ziehen zu können, wären detailliertere Analysen nötig, welche aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich waren.

5 Diskussion

Das in dieser Dissertation beschriebene hirnsonographische Screening von 11887 Neugeborenen, welche während der Jahre 1985 bis 1994 in der Universitäts-Frauenklinik Gießen entbunden wurden, ist die bisher umfassendste sonographische Reihenuntersuchung des Gehirnes beim Neugeborenen, die in der Literatur beschrieben ist. Dabei schließt sich die Studie einer Reihe von Publikationen an, die sich mit sonographischen Neugeborenenuntersuchungen des Gehirns beschäftigen [7,15,18,20,24,27,36,39,46,60,67,68,74,76,78,83,86,87,88,104,107,116,117,121,143,45,148,150,171]. Aufgrund des großen Kollektivs und der umfassenden Auswertung verschiedenster Risikofaktoren konnten gegenüber vorhergehenden kleineren Studien [15,76,140] an unserer Universität zuverlässigere Aussagen und wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden.

5.1 Die Bedeutung der Schädelsonographie in der Perinatalzeit

Wegen ihrer Risikolosigkeit, breiten Anwendungsmöglichkeit und hohen diagnostischen Aussagekraft wurde die Sonographie für den neonatologischen Patienten zum bildgebenden Untersuchungsinstrument der ersten Wahl [35]. Als weitere bedeutende Untersuchungsmethoden des Gehirns beim Neugeborenen hat sich die Computertomographie (CT) und insbesondere die Kernspintomographie (MRT) unter bestimmten Fragestellungen etabliert, um zusätzliche Informationen zu liefern [146]. Nach *Sonigo et al.* [146] liegen die Vorteile der Kernspintomographie besonders in der Darstellung von Anomalien neuronaler Migrationsstörungen, ischämischen Läsionen und Defekten der weißen Substanz, welche aufgrund der technischen Gegebenheiten von Ultraschallgeräten bildlich nicht auflösbar sind. Die Nachteile der Schädelsonographie gegenüber den angeführten bildgebenden Instrumenten bestehen insbesondere im Rahmen der Diagnose der frühen periventrikulären Leukomalazie (PVL) und ischämischen Hirninfarkten [44]. *Hope et al.* [71] beschreiben, daß die Sonographie nur 28% aller histologisch gesicherten PVL's nachweist. *Leth et al.* [89] fanden in ihrer Studie über Neugeborene mit

Krampfanfällen in der Perinatalzeit, daß die Sonographie nur 10% der mit dem MRT nachgewiesenen frühen zerebralen Läsionen aufdecken konnte. In einem Vergleich aller drei führenden Verfahren (CT, MRT, Sonographie) zeigen *Blankenberg et al.* [17] daß die Sensitivität der MRT und der CT — ausgenommen bei der Diagnose von intra-/periventrikulären Blutungen — einer schädelsonographischen Untersuchung signifikant überlegen ist. Dabei fordern *Gassner et al.* [49] die standardmäßige Durchführung einer sonographischen Voruntersuchung zur Indikationsstellung einer Computertomographie oder MRT, um diese teuren und für das Neugeborene häufig belastenden Untersuchungsmethoden möglichst sinnvoll einzusetzen. Zusätzlich sollte man beachten, daß die CT und MRT während einer Intensivbehandlung schon wegen der damit verbundenen Transportbelastung ausscheiden [79]. Die Ultraschalluntersuchung kann statt dessen mittels fahrbarer Geräte auf z.B. neonatologischen Intensivstationen durchgeführt werden, ohne daß die frühen Neugeborenen den Inkubator verlassen müssen. Auch *Bode* [19] unterstreicht in diesem Zusammenhang als besonderen Vorteil der Schädelsonographie im Säuglingsalter die schnelle Verfügbarkeit der technischen Apparatur und die praktisch wegfallende Belastung des Kindes. Vor allem die fehlende Strahlenbelastung macht z.B. für die reifen und gesund Neugeborenen, die nur im Rahmen einer Screeninguntersuchung einer Ultraschalldiagnostik unterzogen werden, die Sonographie als Untersuchungsinstrument interessant. Aufgrund dieser praktischen Vorteile der Sonographie wird nun immer häufiger für die Ultraschalldiagnostik plädiert [37,69,134,135,136,137,138,157,169]. Wegen ihres technisch hohen Standes verdrängt die zweidimensionale Sonographie so zunehmend insbesondere die Computertomographie [12,105,113]. Durch den zunehmenden Einsatz hochfrequenter Schallköpfe (zukünftig ≥ 10 MHz) sowie computergestützten Bildaufbau und hard-/ softwaregesteuerte Bildanalyse hat sich das Auflösungsvermögen enorm verbessert. So sehen *Weitzel et al.* [168] die Sonographie neben der Röntgen-Nativ-Diagnostik als die aussagefähigste bildgebende Untersuchungsmethode beim Neugeborenen an. Mit keinem anderen Untersuchungsverfahren seien Gehirn, Herz, Abdomen und Hüfte in einem Untersuchungsgang beurteilbar. Dabei könne das sonographische Screening bei einem entsprechenden ausgebildeten Pädiater ohne weiteres in die Neugeborenenbasisuntersuchung (U2) integriert werden. Durch die Darstellung der morphologischen Strukturen wären so Organfehlbildungen frühzeitig und sicher

diagnostizierbar. Insgesamt hat sich die Schädelsonographie aufgrund ihrer Risikolosigkeit, leichter Handhabung und breiter Anwendungsmöglichkeit als Mittel der Wahl zum Screening des Gehirns durchgesetzt [35,55,79,88,105,109,116,126,149,153,168]; deswegen wurde sie in der vorliegenden Studie als bildgebendes Verfahren zum Screening von Hirnblutungen bevorzugt.

5.2 Zeitpunkt des sonographischen Screenings

Perinatale intra-/periventrikuläre Hirnblutungen treten hauptsächlich in den ersten Lebenstagen auf [26,33,72,79]. Die in der Literatur beschriebenen Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Blutungen unterscheiden sich nicht wesentlich. Als Blutungszeitpunkt fixieren *Slovis* et al. [144] über 50% aller Hirnblutungen auf die ersten 24 Lebensstunden und insgesamt 95% aller intra-/periventrikulären Blutungen auf die ersten 3 Lebenstage. Ähnliche Ergebnisse führt *Anand* [5] an. Er geht davon aus, daß über 50% in den ersten 24 Stunden und über 95% aller Blutungen sich in den ersten 5 Tagen entwickeln, wie auch andere Autoren in annähernder Größenordnung beschreiben [18,26,35,73,79,81,117,128]. *Anderson* et al. [6] untersuchten den Einfluß der *Sectio caesarea* bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen und ermittelten, daß bei diesen Kindern 26,6% aller Blutungen innerhalb der ersten Lebensstunde auftraten, 46,6% in den ersten 24, 48% nach 48 Stunden und 93,3% aller Blutungen innerhalb von 3 Tagen post partum. Zahlreiche Publikationen [18,26,35,72,73,89,106,130] empfehlen somit eine schädelsonographische Untersuchung innerhalb der ersten Lebenstage bzw. -Woche. Um intrauterin entstandene Blutungen von postnatalen zu unterscheiden, ist es nach *Deeg* et al. [35] hilfreich, eine Ultraschalluntersuchung schon am ersten Lebenstag durchzuführen. Nach der pädiatrischen Sektion der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) sollten insbesondere Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 32 .SSW und Kinder mit einem Gewicht ≤ 1500 g innerhalb der ersten 3 Lebenstage sonographisch untersucht werden [35].

Alle in dem vorliegenden Kollektiv untersuchten Kinder wurden innerhalb der ersten 10 Tage bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen schädelsonographiert. Da eine Progredierung der Blutungsgrade vorliegen kann [62], gewährleistet der Zeitraum

von bis zu 10 Tagen eine möglichst umfassende und genaue Erfassung der Befunde. Spätere darüber hinaus erhobene Untersuchungsergebnisse wurden im Rahmen der Standardisierung des Screeningszeitpunktes in dieser Dissertation nicht berücksichtigt, weil man davon ausgehen kann, daß spätere intrakranielle Blutungen nicht mehr in einem direkten Zusammenhang mit geburtshilflichen bzw. geburts-traumatischen Ereignissen stehen.

5.3 Einteilung der Blutungsgrade

Die Stadieneinteilung in die *vier* Schweregrade nach *Papile* und *Burstein* [22] hat sich mittlerweile als internationaler Standard in der Beurteilung der intra-/periventrikulären Hirnblutungen beim Neugeborenen durchgesetzt [35,79]. Zahlreiche Autoren [2,4,5,6,8,9,18,25,26,38,51,60,61,73,79,81,84,126,127,130,141,150,152 u.v.m] verwenden diese Klassifizierung, die auch in der vorliegenden Studie von den Kinderradiologen der Gießener Universitätsklinik angewandt wurde. Dabei ist zu bemerken, daß in früheren Studien über schädelsonographische Neugeborenen-Reihenuntersuchungen [15,76,140] an unserer Universität die Einteilung in *drei* Schweregrade bevorzugt verwendet wurde. Heute wird sie nur noch in wenigen Studien benutzt [47,68,160]. Dagegen schlägt die pädiatrische Sektion der DEGUM [35] neuerdings eine verbesserte Klassifikation der Hirnblutungsgrade vor, die eine genauere Beschreibung des Ausmaßes und der Lokalisation der Blutung zum Ziel hat. Im Folgenden sollen nun diese drei Einteilungen kurz verglichen werden.

Die zur Zeit gebräuchlichste Klassifikation der Neugeborenen geht auf *Lou Ann Papile* [114] zurück und war eigentlich nur für CT-Untersuchungen gedacht. Dabei werden folgende Schweregrade unterschieden (Tabelle 23, folgende Seite):

Tabelle 23	
Schweregradeinteilung der Hirnblutung nach <i>Papile/Burstein</i>	
Stadium	Anatomisch-pathologisches Substrat
Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	Partieller Einbruch ins Ventrikelsystem
Grad III	Ventrikeltamponade mit Erweiterung
Grad IV	(Zusätzliche) parenchymale Blutung

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, wird bei der Einteilung in die *vier* Schweregrade eine subependymale, eine subependymale mit Einbruch in das Ventrikelsystem, eine Blutung mit Ventrikeldilatation und letztendlich eine parenchymale Blutung unterschieden. Im Vergleich zu diesen differenziert die Einteilung in die *drei* Grade nicht die ersten zwei Schwerestufen. Sie gibt eher die klinische Aussage der einzelnen Grade wieder, nämlich die Unterteilung in eine leichte, mittelschwere und schwere intra-/periventrikuläre Blutung. *Jensen / Sefkow* et al. [74,140] sind der Meinung, daß das Grading in *drei* Klassen aufgrund der Darstellung der klinischen Situation bzw. der Prognose für die Weiterentwicklung (dabei sollen Grad I und Grad II bei der Unterscheidung der *vier* Schweregrade nicht bedeutend differieren) der Neugeborenen vorzuziehen ist. Auch andere Autoren wie *Vergani* et al. [160] sind dieser Ansicht. Jedoch sollte man dabei bedenken, daß gerade die Unterscheidung zwischen einer isolierten subependymalen Blutung und einer Blutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem wichtig ist. Die Gefahr jeder Blutung, die mit einem Einbruch in die Ventrikel einhergeht, ist schon imminently durch im Liquor befindliche kleinste Blutkoagel, welche Liquorabflußstörungen und in der Folge einen Hydrozephalus bewirken können. Deswegen empfiehlt sich die Einteilung in die *vier* Schweregrade, auch wenn die Differenzierung zwischen erst- und zweitgradiger Blutung bei einem nur winzigen Einbruch in die Ventrikel nicht immer ganz einfach ist [140]. Aber auch die zur Zeit noch gängige Differenzierung in *vier* Grade ist laut der DEGUM mittlerweile dringend zu überdenken. Dabei bewegen insbesondere folgende Gründe die pädiatrische Sektion der DEGUM auf ihrer Jahrestagung in Magdeburg 1998 eine verbesserte Klassifikation vorzuschlagen (aus: „Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen“; Ultraschall in der Medizin/1999 [35]):

1. Die Einteilung von *Papile* und *Burstein* beruht auf CT-Untersuchungen, und ist nicht auf die Sonographie abgestimmt. Wegen der Strahlenbelastung wurden keine routinemäßige Kontrolluntersuchungen beim Neugeborenen durchgeführt.
2. Durch diese Vorgehensweisen konnten morphologische Veränderungen, die durch die Blutung selbst ausgelöst waren bzw. pathophysiologische Veränderungen als Folge (wie z.B. die posthämorrhagische Ventrikelerweiterung oder eine hämorrhagische Infarzierung des Parenchyms) nicht voneinander abgegrenzt werden. So können z.B. Blutkoagel im Vorderhorn die *vena terminalis*, in die die medullären Venen drainieren, komprimieren. Im weiteren Verlauf kann es dann zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Hirnparenchyms kommen. Diese These wird durch die Darstellung anhand der farbkodierten Dopplersonographie unterstrichen. So ist diese neue Erkenntnis, daß die viertgradige Hirnblutung nicht eine Ausdehnung der intraventrikulären Blutung ins Parenchym, sondern eine eigene Entität ist [162,163,164], ein bedeutender Grund zur Überarbeitung der alten Differenzierung.
3. Die Klassifikation in die *vier* Grade enthält keine Seiten- und Größenangabe bei z.B. hämorrhagischer Infarzierung des Hirnparenchyms.
4. Isolierte oder zusätzlich auftretende Blutungen in die Basalganglien, ins Kleinhirn oder in den Hirnstamm werden nicht differenziert.

In der verbesserten Klassifikation, welche sich in ihren Grundzügen auch auf die von *Volpe* [162,163,164] vorgeschlagene Einteilung stützt, wurden folgende Änderungen empfohlen:

1. Die posthämorrhagische Ventrikelerweiterung sollte getrennt außerhalb der initialen Graduierung angeführt werden, weil sie eine Folge der Blutung ist. Sie ist abhängig von dem Ausmaß der Blutmenge, die in den Ventrikel gelangt, und entsteht durch Verstopfung der liquorableitenden Wege durch Blutkoagel.
2. Es empfiehlt sich eine Differenzierung nach der in das Ventrikelsystem gelangten Blutmenge. Dabei muß diese Klassifizierung klarer zwischen intraventrikulärer Blutung und hämorrhagischer Infarzierung des Hirnparenchyms differenzieren. Auch soll die verbesserte Einteilung nur die Blutungen, welche die germinale Matrix betreffen, behandeln und andere getrennt aufführen.
3. Echogenitätsvermehrungen im Hirnparenchym und Blutungen in anderen Hirnregionen sind einzeln zu betrachten.

In der vorliegenden Studie konnte auf die in Tabelle 24 dargestellten „neuen“ Klassifikation bei der Befundung der sonographischen Untersuchungen keine Rücksicht genommen werden, weil jene zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war. Es bleibt abzuwarten, ob sich die aktualisierte Einteilung der intrakraniellen Blutungen etablieren wird. Insbesondere die Aussagekraft der neuen Blutungsgrade bezüglich des *Outcomes* des Neugeborenen sollte überprüft werden, wobei man aber annehmen kann, daß sie sich diesbezüglich nicht wesentlich von der Klassifikation in die *vier* Schweregrade unterscheidet, da diese Differenzierungen in ihren Grundzügen immer noch sehr ähnlich sind. Die „neue“ Klassifikation nach DEGUM ist somit eine verbesserte Beschreibung des intrakraniellen Geschehens, insbesondere der Lokalisation, und keine „neue“ Einteilung der nun gängigen *vier* Schweregrade im eigentlichen Sinne.

Die folgende Tabelle stellt zusammenfassend die überarbeitete Einteilung der Blutungsgrade nach der pädiatrischen Sektion der DEGUM vor (Tabelle 24):

Tabelle 24 „neue“ Klassifikation nach DEGUM	
Stadium	Anatomisch-pathologisches Substrat
Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	Leichte bis mäßige Ventrikeleinbruchsblutung <50% des Ventrikellumens
Grad III	Schwere Ventrikeleinbruchsblutung >50% des Ventrikellumens
Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms	<ul style="list-style-type: none"> - Größe: klein(≤1cm)/ mittel(1-2cm)/ groß(>2cm) - Lokalisation frontal/parietal/okzipital - Seitenangabe li/re
Blutung in andere Hirnareale	<ul style="list-style-type: none"> - Basalganglien li / re - Kleinhirn li/ re - Hirnstamm
Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung	<ul style="list-style-type: none"> - Permanenter Hydrozephalus, Shuntpflichtigkeit - Passagere Ventrikelerweiterung - Erweiterung Seitenventrikel li/re <ul style="list-style-type: none"> - 3. Ventrikel - 4.Ventrikel

5.4 Unreife als wesentliches Hirnblutungsrisiko

5.4.1 Gestationsalter

Der Risikofaktor, der bisher in der Literatur am häufigsten in Zusammenhang mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen beschrieben wurde, ist die Unreife des Neugeborenen [5,9,15,20,24,29,30,36,68,79,82,83,99,106,111,141,144,147]. Diese Erscheinung wurde hauptsächlich erklärt [35,79,94,95,117,139,165] mit dem noch Vorhandensein der germinalen Matrix („Keimschicht“) — einer strukturellen Gegebenheit, die zum Zeitpunkt der Geburt normalerweise fast gänzlich zurückgebildet und um die Seitenventrikel gelegen ist. Diese germinale Matrix ist der Ausgangspunkt der typischen intrazerebralen Blutungen beim Neugeborenen. Dabei wird die Unreife des subependymalen Gefäßbettes [106], das den durch die frühe Geburt hervorgerufenen hämodynamischen Belastungen nicht gewachsen ist, betont [79,99]. Bedingt sind diese Schwankungen der Blutströme hauptsächlich durch die bei den unreifen Neugeborenen fehlende Autoregulation [5,9,79,93,94,95,111], das durch die noch nicht vorhandene oder schlecht ausgebildete Gefäßmuskulatur [64] und das Fehlen ausgereifter Barorezeptoren [103] verursacht wird. Somit ist beim Frühgeborenen die zerebrale Durchblutung direkt vom systemischen Blutdruck abhängig. *Lackmann* et al. [85] halten zusätzlich eine Schädigung des unreifen Gefäßendothels durch Radikale, insbesondere beim Frühgeborenen, für bedeutend. Bei diesen morphologischen Gegebenheiten können z.B. durch die Geburt bedingte Blutdruckschwankungen und Asphyxie verheerende Folgen haben [119]. Insbesondere Schwankungen des $p\text{CO}_2$ werden in diesem Zusammenhang beim unreifen Neugeborenen für die schädigenden Blutdruckschwankungen verantwortlich gemacht [158]. Nach *Jorch* [79] soll schon eine Änderung des $p\text{CO}_2$ von 1 mmHg eine Änderung der Hirndurchblutung von etwa 5% bewirken. Solche Größenordnungen sind jedoch ansonsten in der Literatur nicht beschrieben.

Ungeachtet dieser pathophysiologischen Mechanismen, die insbesondere bei den unreifen Neugeborenen vorliegen, konnte in der vorliegenden Studie über 11887 untersuchte Kinder die Hypothese bestätigt werden, daß vor allem die Unreife des Neugeborenen einen wesentlichen Einfluß auf das Entstehen von intra-/periventrikulären Blutungen hat. Nach differenzierten Auswertungen kamen wir aufgrund der Ergebnisse zu dem Schluß, daß die Unreife *der* bedeutendste Faktor bezüglich des Auftreten von Hirnblutungen ist, insbesondere in Kombination mit

anderen geburtshilflichen Risikofaktoren, die beim reifen Neugeborenen kaum einen statistisch signifikanten Einfluß haben. So fand sich in dem untersuchten Kollektiv eine deutliche Zunahme der Hirnblutungshäufigkeit mit abnehmendem Gestationsalter. Dieses wurde am deutlichsten bei den extrem unreifen Frühgeborenen ≤ 30 .SSW. Hier stieg das Hirnblutungsrisiko insgesamt bis auf 38,9% an. Insbesondere nahm die Schwere der Blutungsgrade mit abnehmendem Gestationsalter deutlich zu. Besonders hervortretend sind hier die 3.- und 4.-gradigen Hirnblutungen. Auch *Dittrich* et al. [36] heben hervor, daß je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto höher sein Risiko einer intrakraniellen Blutung veranschlagt werden muß. *Shankaran* et al. [141] untersuchten 4795 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und fanden Ergebnisse ähnlicher Größenordnung. Hier stieg der Anteil der schwerstgradigen Blutungen mit abnehmenden Gestationsalter bis auf 34%. *Mentzel* [107] fand bei einer Reihenuntersuchung an Frühgeborenen der Jahre 1982-86 unterhalb der 34. Schwangerschaftswoche eine Blutungsinzidenz von 41% und *Levene* et al. [90] verzeichnete bei 64 Frühgeborenen unterhalb der 31. Gestationswoche sogar in 50% aller Fälle eine Hirnblutung. So kommen wie auch *Jensen* [74], *Sefkow* [140] und *Berger* et al. [15] in vorherigen Studien an unserer Universität verschiedene Autoren zu der Schlußfolgerung, daß insbesondere das Gestationsalter und der damit verbundene Reifegrad des Neugeborenen einer der wesentlichen ursächlichen Faktoren einer postpartalen Hirnblutung und somit ein zuverlässiger Parameter zur Abschätzung des Blutungsrisikos beim Neugeborenen, insbesondere beim Frühgeborenen, ist. Die vorliegende Studie mit dem bisher größten untersuchten Kollektiv im Rahmen eines schädelsonographischen Neugeborenen Screenings bestätigt die schon zuvor beschriebenen Häufigkeiten von intrakraniellen Blutungen beim Neugeborenen und unterstreicht, wie auch die genannten Autoren, die Wichtigkeit der Reife des geborenen Kindes bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen und sieht diesen Parameter als den bedeutendsten Faktor überhaupt an.

5.4.2 Geburtsgewicht

Wie das Gestationsalter beschreibt auch das Geburtsgewicht die Reife des Neugeborenen und korreliert identisch mit dem Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen. Auch in der vorliegenden Studie konnte die Bedeutung des Geburtsgewichts bezüglich des erhöhten Blutungsrisikos bestätigt werden. Hier

wurde bei Kindern mit einem Geburtsgewicht $\leq 2000\text{g}$ in 20% und $\leq 1500\text{g}$ in 31,1% aller Fälle ($n=418$) eine Hirnblutung diagnostiziert. Sank das Gewicht des Neugeborenen unter 1000g konnte sogar ein Auftreten von intrakraniellen Blutungen in 43,8% aller Fälle verzeichnet werden. In vorhergehenden Studien beschrieben *Jensen et al.* [74] ein Blutungsrisiko von 51,6% bei Kindern mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$. Diesen Ergebnissen stehen einige andere in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten gegenüber. *Wille et al.* [169] diagnostizierten bei Kindern $\leq 1500\text{g}$ Geburtsgewicht sogar bei 82% der Fälle eine intrakranielle Blutung. Dagegen fanden *Burstein et al.* [22] mit Hilfe der kranialen Computertomographie eine Inzidenz von 44% bei Kindern unter 1500g Geburtsgewicht und bestätigen somit die in dem hier untersuchten Kollektiv gefundenen Häufigkeiten. Da noch einige weitere Autoren das Geburtsgewicht in Bezug zum Auftreten von Hirnblutungen beim Neugeborenen setzen, soll folgende Tabelle eine kurze Übersicht über die außer im Text beschriebenen Häufigkeiten bei der Abhängigkeit der Hirnblutungen vom Geburtsgewicht geben (Tabelle 25):

Tabelle 25				
Weitere beschriebene Häufigkeiten von intra-/periventrikulären Blutungen in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht				
<i>(nach prozentualem Auftreten absteigend sortiert)</i>				
<i>N</i>	<i>Diagnostik</i>	<i>Bedingungen an das Kollektiv</i>	<i>%</i>	<i>Autoren</i>
91	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	52,7	<i>Corzo-Pineda et al.</i> [28]
4795	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	44	<i>Shankaran et al.</i> [141]
117	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	41	<i>Ferrari et al.</i> [46]
859	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$ und/ oder $\leq 32.$ Woche	38	<i>Bösche et al.</i> [20]
100	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	32	<i>Bada et al.</i> [9]
225	US	Geburtsgewicht $\leq 1250\text{ g}$	30	<i>Perlman et al.</i> [117]
463	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	28,2	<i>Strand et al.</i> [150]
459	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	21,1	<i>Hanigan et al.</i> [60]
291	US	Geburtsgewicht $\leq 1500\text{ g}$	19,9	<i>Hesser et al.</i> [68]

US=Ultraschall

Die schon in der Literatur von namhaften Autoren wie *Burstein et al.* [22] ermittelten Ergebnisse bezüglich des Geburtsgewichts werden durch die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Dissertation bestätigt, der ein wesentlich umfangreicheres Kollektiv zugrunde lag. Diskrepanzen in den beschriebenen Häufigkeiten sind begründet in den unterschiedlich großen Kollektiven, in unterschiedlicher Risikozusammensetzung der untersuchten Gruppen, in unterschiedlichem Untersuchungszeitpunkt, und u.a. der Benutzung verschiedener Ultraschallgeräte mit unterschiedlichem Auflösungsvermögen bzw. dem Einsatz der Computertomographie.

Insgesamt jedoch bestätigen alle erwähnten Studien vollauf das Ergebnis, daß Frühgeborene, insbesondere die sehr kleinen Frühgeborenen, die vor Abschluß der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden, bzw. deren Geburtsgewicht weniger als 1500g betrug, von einem extrem hohen Hirnblutungsrisiko bedroht sind. Schlußfolgernd sollte man also bedenken, daß vor allem extrem leichte Neugeborene möglichst in einer Frauenklinik entbunden werden, die einer neonatologischen Station oder Klinik angegliedert ist, damit Belastungen des eventuellen Transportes und somit weitere intrakranielle Blutungen vermieden werden können [156].

5.4.3 Körperlänge

Da verständlicherweise die Körperlänge sehr stark mit dem Geburtsgewicht korreliert ($r=0,833$, $p<0,001$), ergab die Auswertung des Blutungsrisikos erwartungsgemäß einen Zusammenhang der Blutungsgrade bezüglich der Körperlänge. Multifaktorielle Datenanalysen der Körperlänge unter Berücksichtigung des Gestationsalter zeigten jedoch, daß die Körperlänge des Neugeborenen wiederum sehr stark an das Schwangerschaftsalter gekoppelt und davon getrennt kaum aussagekräftig ist.

5.4.4 Kopfumfang

Zu ähnlichem Ergebnis führte die Untersuchung des Kopfumfanges bei Geburt. Auch hier bestand eine starke Korrelation zu Frühgeburtslichkeit, zu Geburtsgewicht und zu Körperlänge. Unter Berücksichtigung des Gestationsalters fand sich ein statistisch aussagekräftiger Einfluß des Kopfumfanges in Zusammenhang auf das Blutungsrisiko nur bei Reifgeborenen zwischen der 38.-41. SSW. Mit abnehmendem Kopfumfang der reifgeborenen Kinder stieg das Blutungsrisiko in dieser Gruppe von 0,7% bis auf 5,9% deutlich an. Bedenkt man die „traumatische Einwirkung“ der Geburt auf den

kindlichen Schädel, würde man eher erwarten, daß Kinder mit einem kleineren Kopfumfang die bessere Ausgangssituation bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen besitzen. Da sich jedoch beim kleineren Kopfumfang des Reifgeborenen ein höheres Blutungsrisiko ergibt, stellt sich die Frage, wie der größere Schädel und somit der größere intrakranielle Raum beim Neugeborenen einen protektiven Einfluß auf die Entstehung von Hirnblutungen besitzt. Ähnliche Ergebnisse fanden auch *Behnke* et al. [11]. Sie beobachteten in einer prospektiven Studie 308 Schwangerschaften und verglichen pathologische schädelsonographisch diagnostizierte Befunde mit eventuellen Risikofaktoren. Dabei fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnormalem Ultraschallbefund und dem durchschnittlichen Kopfumfang. Neugeborene mit morphologisch intrakraniellen Veränderungen kennzeichneten sich durch einen statistisch bedeutend niedrigeren Kopfumfang, im Gegensatz zu den schädelsonographisch unauffälligen Kindern. *Bendersky* et al. [13] untersuchten den Zusammenhang zwischen Kopfumfang bei Geburt, intra-/periventrikulären Hirnblutungen und dem *Outcome* des Neugeborenen nach einem Jahr post partum. Sie stellten fest, daß das neurologische *Outcome* für ein Kind mit einem geringeren Kopfumfang bei Geburt und gleichzeitigem Auftreten einer intrakraniellen Blutung wesentlich schlechter ist als bei Neugeborenen mit größerem Kopfumfang. Auch hier stellt sich die Frage, ob nicht der größere Kopfumfang für günstigere Druckverhältnisse innerhalb des Schädels steht und somit einen protektiven Einfluß auf das empfindliche Gehirn hat. Da es bezüglich des Kopfumfanges bei Geburt und dem Auftreten von perinatalen intrakraniellen Schäden in der Literatur keine wesentlichen Aussagen gibt und die in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnisse bisher nicht bekannt waren, scheint der Kopfumfang isoliert betrachtet insgesamt nur einen fraglichen Aussagewert hinsichtlich Blutungsrisiko zu haben.

5.4.5 Intrauterine Wachstumsretardierung

Als wachstumsretardiert werden alle jene Kinder bezeichnet, deren bezogenes Geburtsgewicht auf das Konzeptionsalter, unter der 10. Perzentile liegen. Pathophysiologisch ist die Kreislaufregulation des wachstumsretardierten Feten verschieden von der bei den eutrophen. So ist z.B. die Herzfrequenzreaktion deutlich geringer ausgeprägt [74]. Kommt es nun unter Sauerstoffmangel zu starken Beeinträchtigungen dieses Regelmechanismus', ist das wachstumsretardierte Kind

nicht oder nur ungenügend in der Lage entsprechend zu kompensieren. Die Kombination von Azidämie und fetaler Wachstumsretardierung könnte so zu einem erhöhtem Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen führen.

Die Hypothese wurde zunächst bestätigt. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung, dem Gestationsalter und, wie auch schon von *Jensen* et al. [74] beschrieben, ein deutlicher Anstieg des Blutungsrisikos der retardierten Kinder bei fallendem pH-Wert. Die statistische Auswertung zeigte jedoch, daß eine fetale Wachstumsretardierung keinen Einfluß auf das Risikos einer intra-/periventrikulären Blutung hat. Um diesbezüglich definitive Aussagen machen zu können, sollten weitere prospektive Studien durchgeführt werden, die anhand der genaueren Auswahl von Risikoparametern detailliertere Untersuchungen und Aussagen erlauben.

5.5 Perinatale Asphyxie — ein entscheidender Faktor in der Pathogenese von intrakraniellen Blutungen

Die perinatale Asphyxie ist nach Ansicht vieler namhafter Autoren wie *Beverly* [16], *Flodmark* [48], *Jensen* [74,75], *Lou* [94,95], *Klaus* [82], *Jorch* [79], *Shankaran* [141], *Low* [59,96,97], *Edwards* [41] und *Amin* et al. [4] ein wesentlicher Kausalfaktor für die Entstehung intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen. Sie stellt beim unreifen Neugeborenen die häufigste Todesursache sub partu / post partum dar [30,97].

5.5.1 Pathomechanismus

Als Prädiktionsstelle für eine hypoxische Schädigung unter Asphyxie gelten die Gefäße der periventrikulären Region, da sich hier der Übergang der ventrikulofugalen zur ventrikulopetalen Gefäßversorgung befindet [53,95]. *Sefkow* erwähnt in ihrer Dissertation [140], daß in dieser Region insbesondere die Richtungsumkehr des Blutflusses unter Asphyxie für eine Ischämie prädisponierten. *Haruda* und *Blanc* [64] erklären in diesem Zusammenhang, daß speziell die hypoxische Endothelzellenschädigung für die extrem frühgeborenen Kinder von Bedeutung sind, da bei einem Gestationsalter unter 30 Wochen glatte Muskulatur, Kollagen und Elastin

weitgehendst fehlen. Ohne diese Muskulatur können sich diese Gefäße nicht konstringieren, wobei das Fehlen von Kollagen und Elastin ohnehin schon ein erhöhtes Risiko für eine Gefäßruptur bedeutet.

Kommt es nun noch zu einer Endothelzellenschädigung durch ischämisch bedingte Prozesse, ist ein Defekt in der Kapillarwand unausweichlich. Verursacht wird diese Schädigung hauptsächlich durch den Sauerstoffmangel, freiwerdende Radikale und vasoaktive Substanzen wie z.B. NO, Lactat sowie vor allem die Aminosäuren Glutamat und Aspartat, wie *Lackmann, Deonna et al.* [85,100] und weitere Autoren erklären [34,43,45,112,128,131].

Dabei zeigen dopplersonographische Studien von *Bada, Jensen, Perlman, et al.* [9,75,118] und *Deeg* [34], daß unter Asphyxie erhebliche Fluktuationen der intrazerebralen Blutströmung entstehen (wie schon unter dem Faktor „Unreife“ diskutiert, hier besonders bei unreifen Frühgeborenen mit mangelnder Autoregulation des intrakraniellen Blutdruckes). Diese Fluktuationen, die von *Robel-Tillig et al.* [127] bei den sehr frühen Neugeborenen für das Auftreten von Blutungen verantwortlich gemacht werden, beruhen u.a. maßgeblich auf den selbst beim derzeitigen Standard der Intensivmedizin nicht vermeidbaren pCO₂-Schwankungen. Wie schon im vorausgehenden Kapitel beschrieben, bewirkt eine pCO₂-Veränderung von nur 1 mmHg eine Änderung der Hirndurchblutung von 5 % [79]. *Jensen* [75] konnte nachweisen, daß die akute Asphyxie eine Umverteilung der zerebralen Durchblutung im Sinne einer Zentralisation verursacht. Dies führt infolge reflexartiger Konstriktion des *Plexus choroideus* zu einer Minderdurchblutung, der ischämische Endothelläsionen mit kapillären Lecks folgen können.

Kommt es nun im Anschluß an eine Asphyxie zu einer starken Reperfusion und trifft eine Durchblutungsspitze, die ja letztendlich die Blutungen auslöst, auf die hypoxiegeschädigten Gefäße, führt dies zwangsläufig zu einer Ruptur. Es erfolgt eine Gegenregulation mit Blutdruckabfall, reflektorischer Vasokonstriktion (soweit von der Reife der muskulären Schicht der Kapillaren möglich) und venöser Stase. Diese führt wiederum sekundär zur regionalen oder generalisierten Minderdurchblutung und somit zum Sauerstoffmangel der Neuronen.

Dabei greifen die frei werdenden Metaboliten nicht nur das Endothel der Gefäße an, sondern auch die Membranen der Neuronen und wirken so neurotoxisch [82]. *Espinoza et al.* [43] untersuchten eingehend den Pathomechanismus von Schädigungen des Gehirns infolge perinataler Asphyxie und die damit verbundene

Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention. Sie kamen wie *Vanucci et al.* [158] zu dem Schluß, daß hypoxische Schäden des Gehirns vor allem durch das Ausfallen *Adenosin 5'-Triphosphat*-abhängiger Funktionen (Verbrauch des ATP's durch anaerobe Glykolyse), die für das ionische Gleichgewicht der Nervenzelle sorgen, bedingt sind.

Kommt es zu einem Funktionsverlust *ATP*-abhängiger Ionenpumpen aufgrund des Sauerstoffmangels, folgt ein K^+ -Austritt und Na^+ -Einstrom in die Nervenzelle [118]: Es resultiert eine Depolarisation der Zellmembran mit anschließendem Ca^{2+} -Einstrom. Dabei wird die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration durch einen zusätzlichen Austritt von Ca^{2+} aus den Mitochondrien und dem sarkoplasmatischen Retikulum erhöht. Dieser hohe intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel bewirkt durch die Aktivierung der Phospholipase A und C einen kompletten funktionellen Zusammenbruch der Zellmembranen, führt zu einem intrazellulärem Ödem mit Freisetzung und Hydrolyse von Fettsäuren, freien Radikalen, zur eisenkatalysierten Lipidperoxidation [84] und letztendlich programmierten Neuronen- und Zelluntergang (Apoptose) [158]. Desgleichen bewirkt dieser durch die Asphyxie bedingte hohe intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel eine Ausschüttung von erregenden Neurotransmittern, so daß Krampfanfälle und weitere hypoxische Läsionen des Gehirns folgen können.

Kommt es unter Asphyxie zur Schäden des Endothels und so zur Blutung, folgt eine katastrophale Folge von unkontrollierten enzymatischen und oxidativen Abläufen, welche die kaum ausgereiften Schutzmechanismen des Gehirns schnell überwinden, zu deren vollständigen Zusammenbruch führen und fatale Auswirkungen auf die spätere Entwicklung des Neugeborenen haben können [32].

5.5.2 Säure-Basen-Haushalt

Die Beschreibung des Säure-Basen-Haushaltes gilt als objektives Bewertungskriterium des postpartalen Zustandes. Er ist ein wesentlicher Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der perinatalen Asphyxie [80,97] und wird durch die Messung des pH-Werts, des pO_2 , des pCO_2 und des Basenüberschusses-/defizits im Nabelarterienblut beschrieben. *Low et al.* [97] verglichen den Säure-Basen-Haushalt und die Blutgase von Kindern mit bzw. ohne Sauerstoffmangel unter Geburt und kamen zu dem Resultat, daß bedeutende Differenzen zwischen pH-Wert, pCO_2 , pO_2 und BE bei den Neugeborenen mit Asphyxie im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen. Bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen

untersuchten *Jensen* et al. [74] in einer prospektiven hirnsongraphischen Reihenuntersuchung 2781 Neugeborene und stellten nur einen schwachen Zusammenhang zwischen pH-Wert und $p\text{CO}_2$ fest.

Zwischen Basendefizit und Hirnblutung konnten sie, wie auch *Berger* et al. [15] keine Abhängigkeit sichern. Sie fanden bei Frühgeborenen mit einer intrakraniellen Blutung einen signifikant niedrigeren pH-Wert im Gegensatz zu Frühgeborenen ohne Blutung. Bei Reifgeborenen sicherten sie jedoch nur einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen bei einem pH-Wert unter 7,00. Eine Studie von *Beverly* et al. [16] an 150 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unterhalb der 35. Schwangerschaftswoche ließ auch keine wesentlichen Unterschiede des Säure-Basen-Haushaltes bei Kindern mit und ohne einer Hirnblutung erkennen. Dabei wurden jeweils der pH-Wert, $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, Base Excess und das Bicarbonat untersucht. Trotz dieses engen Zusammenhangs des Säure-Basen-Status' schließen die verschiedenen Autoren, daß der Säure-Basen-Haushalt allein betrachtet nur einen geringen prognostischen Aussagewert hinsichtlich des Hirnblutungsrisikos besitzt. Auch bezüglich des späteren neurologischen *Outcomes* von Neugeborenen mit einer Azidämie konnten *Handley-Derry* et al. [59] keine wesentlichen Veränderungen in der Entwicklung dieser Kinder erkennen, sofern es sich bei ihnen nicht um eine schwere Azidose handelte.

In dem in dieser Dissertation untersuchten Kollektiv wurden die schon beschriebenen Ergebnisse bestätigt. Es zeigte sich nämlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen und dem *Base Excess* ($p < 0,001$), $p\text{O}_2$, und tendenziell dem pH-Wert beim Frühgeborenen, während bei Reifgeborenen ab der 38. Schwangerschaftswoche kein statistisch bedeutender Unterschied zwischen den Mittelwerten der pH-Werte, des $p\text{CO}_2$, des $p\text{O}_2$ und des Basenüberschusses bei Kindern mit und ohne Hirnblutung bestand. Auch die Analyse der Mittelwerte des $p\text{CO}_2$ bei Neugeborenen, die vor 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Es stellt sich die Frage, wieso trotz enger Zusammenhänge zwischen Asphyxie und Säure-Basen-Haushalt kein eindeutiger Einfluß auf das Hirnblutungsrisiko besteht. Eine Erklärung könnte darin gesehen werden, daß es zum einen keiner wesentlichen Azidämie bedarf, um in dem unreifen Gehirn des Frühgeborenen eine Blutung zu induzieren, andererseits aber auch viele der unreifen Neugeborenen per *Section caesarea* entbunden werden, um dem geburtstraumatisch wesentlich anfälligerem

Kind einen möglichst schonenden Geburtsweg zu ermöglichen. Dabei wäre es insbesondere bei einer sekundären Sectio denkbar, daß bis zur Schnittentbindung eine zuvor bestehende Azidämie bereits ausgeglichen ist.

Diese These wird durch die gefundenen Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen und einem Basendefizit maniert. Das Ergebnis bei den termingerecht entbundenen Kindern dagegen unterstreicht wiederum die Bedeutung der Reife des Neugeborenen und die damit verbundene ausdifferenzierte Funktionalität der Schutzmechanismen des Gehirns.

Durch die Untersuchung der 11887 Kinder konnte, wie zuvor in der einschlägigen Literatur beschrieben, insgesamt nachgewiesen werden, daß ein signifikanter Anstieg des Hirnblutungsrisikos mit abnehmenden BE bei Frühgeborenen ≤ 37 . Schwangerschaftswoche besteht, jedoch der Säure-Basen-Haushalt isoliert betrachtet kaum eine wesentliche Aussagekraft bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen besitzt.

5.6 Der Apgar-Score — ein zuverlässiger Prognoseindex

Der Apgar-Score hat sich als standardisiertes klinisches Bewertungskriterium zur Vitalitätsbeurteilung des Neugeborenen post partum international bewährt. Ihn kennzeichnen nach *Hegyí* et al. [66] signifikante Beziehungen zwischen den 1- und 5- Minuten-Werten einerseits, der neonatalen Morbidität und Mortalität andererseits. Dabei wird ein niedriger Apgar-Score häufig mit schwerem Kreislaufchock unter Asphyxie gleichgesetzt [32,74,154]. So konnte *Lou* [94] in einer Studie nachweisen, daß der Umfang der perinatalen Asphyxie, gemessen am Apgar-Wert nach 1 Minute, ein Indikator für eine gestörte Autoregulation der zerebralen Durchblutung darstellt und somit für das Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen von Bedeutung ist. Nach *Jensen* et al. [74], die eine sonographische Reihenuntersuchung an 2781 Neugeborenen durchführten, korrelierte der Apgar-Wert nach 1, 5 und 10 Minuten von allen untersuchten Parametern am besten mit der Hirnblutungshäufigkeit. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in den Gegebenheiten bei Früh- und Reifgeborenen. Während bei Frühgeborenen das Blutungsrisiko in allen Schweregraden mit abnehmendem 1-Minuten-Apgar-Wert linear anstieg, fand sich bei den reifen Kindern mit eine auf 5 bis 7 Punkte reduzierter Punkteanzahl nach 1 Minute kein

statistisch erhöhtes Hirnblutungsrisiko, gegenüber den „lebensfrischen“ Neugeborenen mit einem Wert von 8-10 Punkte. Fiel jedoch der Apgar-Wert unter 4 Punkte, stieg auch beim Reifgeborenen das Blutungsrisiko signifikant an. So kommen die Autoren zu dem Schluß, daß insbesondere die Reife des Neugeborenen bei der Beurteilung des Apgar-Scores berücksichtigt werden sollte, da ein Reifgeborener trotz eines niedrigen Apgar-Wertes eine höhere Asphyxie-Toleranz zu besitzen scheint, sich klinisch schneller erholt und somit einem deutlich niedrigerem Blutungsrisiko ausgesetzt ist. Die Ergebnisse von *Jensen* und *Berger et al.* [15,74] belegen, daß es besonders die Kombination von Frühgeburtlichkeit und Asphyxie mit Kreislaufchock ist, die mit einem extrem hohen Blutungsrisiko einhergeht. Nach der Meinung der genannten Autoren ist es von Bedeutung, daß speziell der Apgar-Wert nach 1 Minute statistisch am engsten mit dem Auftreten von Hirnblutungen in Beziehung steht. Dabei betonen sie, daß dieser ein sensiblerer Parameter mit höherem diagnostischen Wert ist als der in der älteren Literatur empfohlene 5-Minuten-Wert [30]. Man begründet dies durch die optimierte Geburtsleitung und Neonatalversorgung, aus der ein selteneres Auftreten eines stark erniedrigten 5-Minuten-Apgar-Scores bei Kindern resultiert. Deswegen empfehlen die genannten Autoren die Bestrebungen, den 1-Minuten-Apgar-Wert aus Neonatalerhebungen zu streichen, nochmals zu überdenken.

Unter Berücksichtigung des Geburtsmodus´ konnten *Thomas et al.* [155] in einer Studie bei Kindern ≤ 2000 g Geburtsgewicht, die mit Vakuumextraktion entbunden wurden, eine signifikante Zunahme des Hirnblutungsrisikos mit abnehmendem Apgar-Wert nach 1 und 5 Minuten im Vergleich zu spontan entbundenen Neugeborenen feststellen und beschreiben. Sie heben die Bedeutung des Apgar-Scores bei allen geburtshilflichen Vorgehensweisen hervor.

In der einschlägigen Literatur sind sich die Autoren darüber einig, daß beim Neugeborenen ermittelte 1- und 5-Minuten-Wert, besonders beim Frühgeborenen eine diagnostische Aussagekraft bezüglich intrakranieller Blutungen besitzt, während der 10-Minuten-Apgar-Wert als Indikator für eine Hirnblutung nur bedingt geeignet ist.

Dieses Ergebnis konnte in unserer Studie bestätigt werden. Es fand sich eine deutliche Korrelation zwischen Apgar-Score und dem sonographischen Befund einer Hirnblutung. Dabei konnten wir feststellen, daß bei dem 5-Minuten-Wert in den Gruppen 0-4 und 5-7 Punkte die prozentuale Häufigkeit von intrakraniellen

Blutungen wesentlich höher ist, verglichen mit denen nach 1 und 10 Minuten. Dagegen scheint bei allen drei Apgar-Werten (1-, 5-, und 10 min) der Anteil der Blutungen bei den lebensfrischen Kindern annähernd gleich zu sein.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ergab sich bei der Auswertung des Apgar-Scores nach 10 Minuten: Es zeigte sich eine deutliche Verschiebung der schwerst gefährdeten Kindern (Apgar 0-4 Punkte) nach 5 Minuten zur 5-7 Punkte Gruppe nach 10 Minuten. Man sieht also, daß selbst schwerstasphyktische Kinder sich schon deutlich nach 10 Minuten post partum erholt haben, so daß aus dem Apgar-Score nach 10 Minuten bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen trotz statistisch signifikanter Korrelation keine Rückschlüsse gezogen werden können.

Dieses wird besonders bei Berücksichtigung des Gestationsalters unterstrichen. Auch hier zeigt sich ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen und niedrigem Apgar-Wert nach 1, 5 und 10 Minuten. Unter den Reifgeborenen hingegen bestand nur ein statistisch erhöhtes Risiko nach 1 Minute, während der 5- und 10-Minuten-Wert hier keinerlei Aussagekraft bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen hat. Bemerkenswerterweise fand sich bei reifen Neugeborenen mit Apgar-Werten zwischen 0-4 und 5-7 Punkten nach 1, 5 und 10 Minuten keine viertgradige Blutung. Hieraus erhellt die Bedeutung des Gestationsalters bei der Beurteilung des Blutungsrisikos anhand des Apgar-Scores.

Letztendlich läßt sich sagen, daß der Apgar-Score einen gewichtigen prognostischen Aussagewert hinsichtlich der Hirnblutungshäufigkeit besitzt, hier insbesondere der 1- und 5-Minuten-Wert, während der Apgar-Score nach 10 Minuten diesbezüglich praktisch keinerlei Bedeutung hat. Dabei empfiehlt es sich entgegen der Meinung von *Jensen* und *Berger* et al. [15,74], den Apgar-Wert nach 5 Minuten besonders zu berücksichtigen, weil dieser statistisch und klinisch genauer die Situation des Kindes post partum und somit das Risiko einer intra-/periventriculären Blutung, widerspiegelt.

5.7 Kardiotokographie — ein fragliches Instrument zur Abschätzung des Hirnblutungsrisikos

Das Kardiotokogramm (CTG) dient zur simultanen Ableitung der Wehentätigkeit unter gleichzeitiger Aufzeichnung der Herzfrequenz. Im Gegensatz zum Apgar-Score wird es ante partum als diagnostisches Mittel zur Abschätzung der intrauterinen Situation und zur rechtzeitigen Erkennung einer fetalen Hypoxie des ungeborenen Kindes eingesetzt.

Beim vorliegenden Kollektiv konnte ein pathologisches CTG als dritthäufigster geburtshilflicher Risikofaktor ermittelt werden. Es war in 10,7% (=1267 Kinder) in den Geburtenbüchern vermerkt. Obgleich sich eine deutliche Korrelation zwischen erniedrigten pH-Werten im Nabelschnurarterienblut und einem pathologischen Kardiotokogramm ergab, zeigte sich differenziert in Früh- und Reifgeborene, nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem pathologischem CTG und dem Auftreten von Hirnblutungen bei Kindern unterhalb der 37. Schwangerschaftswoche. Vergleicht man die Wahrscheinlichkeit einer intra-/periventrikulären Blutung bei mit und ohne CTG ante partum überwachten Neugeborenen, so läßt sich keine Differenz zwischen diesen beiden Gruppen feststellen. Ein pathologisches Kardiotokogramm erweist sich somit als prognostisch wenig aussagekräftig im Hinblick auf das zu erwartende Blutungsrisiko.

Damit wird das Ergebnis von *Jensen* und *Berger* et al. [15,74] aus früheren Studien bestätigt. Auch sie bezweifelten die Aussagekraft des CTG bezüglich des Auftretens von intrakraniellen Blutungen, ohne deshalb die Kardiotokographie an sich in Frage zu stellen. *Hesser* et al. [68] sind die einzigen Autoren, welche signifikante Zusammenhänge zwischen pathologischem CTG ante partum und intrakraniellen Echogenitätsvermehrungen beschreiben, aber auch keine Zusammenhänge bezüglich des Auftretens von intra-/periventrikulären Blutungen fanden. *Casey* et al. [23] analysierten die fetale Herzfrequenz bei 84 Neugeborenen mit Geburtsgewichten zwischen 700g und 1500g und kamen zu dem Resultat, daß man aus selbst deutlichen Abnormalitäten des Kardiotokogramms ante partum beim sehr leichten und damit unreifen Kind keine wesentliche Schlußfolgerung bezüglich des Risikos, eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden, ziehen kann.

Wie schon an anderer Stelle erwähnt, entsteht eine Hirnblutung beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen durch intrakranielle Blutdruckschwankungen, bedingt

durch mangelnde Reife der Autoregulation der Durchblutung des Gehirns und Schädigung des Gefäßendothels durch hypoxische Schäden, so daß es nun anhand des statistischen Ergebnisses fraglich ist, ob das Kardiotokogramm ante partum wirklich keinen Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Hirnblutungsrisiko bietet, da es zuverlässig eine fetale Hypoxie bzw. Streßreaktion nachweist, oder ob es nicht einer anderen besser ausgewichteten Auswertung unterzogen werden sollte, um eine genauere Prognose treffen zu können. Vielleicht wäre es unter diesen Umständen sinnvoller, anstatt der durchschnittlichen Dauer und Tiefe der Dezelerationen besser die Flächen unter der Dezelerationskurve bzw. die jeweils größte Dezelerationsfläche zu bestimmen. *Sefkow* [140] schlägt in diesem Kontext vor, daß zusätzlich die uterinen Kontraktionen und der zeitliche Zusammenhang zwischen Dezeleration und Wehe berücksichtigt werden sollten. Auch seien ebenso die Variabilität der fetalen Herzfrequenz während einer Dezeleration sowie mögliche Akzelerationen im Anschluß an eine Dezeleration von besonderem Interesse.

Insgesamt sollte die Kardiotokographie in ihrer Bewertung bezüglich des Blutungsrisikos zurückhaltend und nur in Verbindung mit dem Gestationsalter, dem Grad der Azidose und weiteren geburtshilflichen Risikofaktoren als prognostischer Index benutzt werden. Unbestritten bleibt bestehen, daß das CTG weiterhin die zur Zeit beste zur Verfügung stehende Methode zur Erkennung akuter und chronischer fetaler Mangelzustände ante partum ist.

5.8 Pränatale Überwachung anhand Elektrokardiographie (ECG) — eine verbesserte prognostische Methode bezüglich des Blutungsrisikos ?

Die Elektrokardiographie (ECG) kommt bei der pränatalen Ableitung und genaueren Analyse der kindlichen Herzaktionen zum Einsatz. Dabei wird es oft mit dem CTG kombiniert. In dem untersuchten Kollektiv wurde bei insgesamt 11887 ausgewerteten Geburten in 10147 (=85,4%) Fällen ein ECG durchgeführt. Gemeinsam mit dem CTG wurde es bei 10063 Kindern angewendet. Bei der statistischen Auswertung bezüglich des Blutungsrisikos fand sich ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko ($p < 0,001$), eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden,

bei unterlassenem ECG. Hier stieg das Blutungsrisiko von 1,4% auf 9,4% deutlich an, während im Vergleich bei einer unterlassenen CTG-Überwachung kein Unterschied (2,5% vs. 2,5%) nachgewiesen werden konnte. In Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigt sich dieser Unterschied nur noch bei frühgeborenen Kindern.

Obwohl genauere Analysen des Blutungsrisikos in Verbindung mit einem ECG in der Literatur nicht beschrieben und aufgrund der uns zu Verfügung stehenden Informationen nicht möglich sind, ist schlußfolgernd eine pränatale Überwachung des ungeborenen Kindes mit der Elektrokardiographie zu empfehlen, weil diese, vor allem in Kombination mit einem durchgeführten CTG, eine genauere Wiedergabe der intrauterinen Situation darstellt, somit ein schnelleres rechtzeitiges geburtshilfliches Eingreifen ermöglicht und dadurch die Häufigkeiten von intrakraniellen Blutungen in der Perinatalzeit senkt.

5.9 Mütterliche Infektionen — Fieber sub partu und Amnioninfektionssyndrom als Risikofaktor für Frühgeborene

Infektionskrankheiten der Mutter stellen vor allem beim plazentaren Übertritt für den Feten ein äußerst hohes Risiko dar. Je nach Erreger kommt es zum Abort oder zu schweren Mißbildungen, vor allem an dem so empfindlichen Organ Gehirn. Kongenitale Infektionen des Gehirns sind sonographisch häufig durch Auffälligkeiten gekennzeichnet.

5.9.1 Fieber sub partu

Nach Auffassung von *Lou* [94] führen Infektionen der Mutter, vor allem symptomatisch beschrieben durch Fieber sub partu, zur perinatalen Asphyxie und prädestinieren zu intra-/periventrikulären Blutungen. In Kalifornien wurden zwischen den Jahren 1983 und 1985 normalgewichtige Neugeborene mit einem Geburtsgewicht $\geq 2500\text{g}$ bezüglich des Auftretens von zerebralen Lähmungen, welche u.a. häufig ein Resultat von intrakraniellen Blutungen sind, beobachtet. Die Autoren *Grether* und *Nelson* [57] fanden dabei ein deutlich gehäuftes Auftreten bei Kindern von Müttern, die an Fieber sub partu litten. Eine intrauterine Exposition des

Kindes mit einer mütterlichen Infektion führte also zu vermehrtem Auftreten von zerebralen Lähmungen. *Staneva* et al. [149] untersuchten in einer Studie verschiedene Risikofaktoren, die zu einer schwerwiegenden Schädigung des Hirns (der periventrikulären Leukomalazie (PVL)) führen. Dabei fanden sie signifikant häufigere mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft, besonders vaginale- und Harntraktinfektionen der Mütter von Neugeborenen mit einem schädelsonographisch pathologischem Befund.

Zu gleichem Ergebnis kamen auch die Autoren *Zupan* et al. [171]. Auch sie werteten Risikofaktoren einer PVL aus und konnten ein extrem gehäuftes Auftreten bei intrauterinen Infektionen des Neugeborenen finden. Bezüglich des Hirnblutungsrisikos betrachten namhafte Autoren wie *Levene* et al. [90] infektiöse Erkrankungen der Mutter als Risikofaktor für die Entstehung von Hirnblutungen bei Frühgeborenen, ohne jedoch jemals einen statistischen Zusammenhang zwischen mütterlicher Infektion und erhöhtem Blutungsrisiko nachzuweisen. Dagegen konnten *Hesser* et al. [68] in ihrer Studie über 291 Kinder mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ keine Abhängigkeit zwischen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hirnblutung und einer mütterlichen Infektion aufzeigen.

In der zugrundeliegenden Studie trat Fieber unter der Geburt bei 0,8% aller Mütter auf, darunter bei ca. 50% der Fälle der Graviditäten in einem Gestationsalter zwischen der 38. und 41. Schwangerschaftswoche. Wie auch schon in vorherigen Studien an unserer Universität bestätigt [15,74,140], konnte ein statistisch signifikanter Unterschied des Blutungsrisikos nur bei Frühgeborenen von Müttern mit Fieber unter der Geburt beschrieben werden. Hier stieg die Wahrscheinlichkeit eine intra-/periventrikuläre Blutung zu diagnostizieren, von 9,3% auf 23,7% deutlich an.

5.9.2 Amnioninfektionssyndrom

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) bezeichnet prä- oder intrapartal erworbene intrauterine Infektionen, die Fruchtwasser, Plazenta, Eihäute und/oder die Frucht betreffen können. Zumeist entsteht diese Infektion ascendierend, jedoch sind auch lymphogene oder hämatogene Wege möglich. Hauptursache ist der vorzeitige Blasensprung, wie auch im vorliegenden Kollektiv nachgewiesen werden konnte. So lag bei 54% aller Amnioninfektionssyndrome ein vorzeitiger Blasensprung vor.

Als Folgen dieser Infektion für das Neugeborene treten häufig schwere lokale Infektionen oder auch eine Sepsis mit einer Infektionsletalität von über 10% auf. Mit der Amnioninfektion geht ein sehr hohes Hirnblutungsrisiko einher. Der zur Schädigung führende Pathomechanismus ist unschwer einzusehen. Verursacht wird es in der Regel durch gramnegative Keime [74], welche oft Endotoxinbildner sind. Wie in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, wirken die aus Lipopolysacchariden (*LPS*) bestehenden Wände der Bakterien lähmend auf die Kreislaufregulation des Kindes und verhindern weitgehend die Kreislaufzentralisation bei Asphyxie. Dadurch kommt es bei Endotoxinämie des Feten zu einer Abnahme der Hirndurchblutung, ohne daß notwendigerweise ein Sauerstoffmangel bestehen muß. Tritt dieser dann zusätzlich ein, ist eine Zentralisation des fetalen Kreislaufes so ungenügend, daß ein zerebraler Sauerstoffmangel mit allen seinen Konsequenzen, wie u.a. einer Hirnblutung, die Folge ist.

Eine Studie von *Salafia et al.* [130], die sich mit maternalen, plazentaren und neonatalen Risikofaktoren von Hirnblutungen bei extrem Frühgeborenen ≤ 32 . SSW befaßt, ergab ein statistisch bedeutend erhöhtes Risiko der sogenannten „frühen“ Hirnblutungen, d.h. ein erhöhtes Risiko von intra-/periventrikulären Blutungen in den ersten Lebenstagen, bei Vorliegen einer Amnioninfektion. Dabei sprechen die Autoren auch die Rolle der Tokolyse an und sind der Meinung, daß eine zu großzügig gestellte Indikation zur Tokolyse das Auftreten von Amnioninfekten wesentlich vermehrt.

In dem für diese Studie untersuchtem Kollektiv fand sich bei der statistischen Auswertung ein drastischer Anstieg von intrakraniellen Blutungen beim Frühgeborenen in Kombination mit einem Amnioninfektionssyndrom, während ein Reifgeborener trotz dieses schwerwiegenden Risikofaktors keinem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt war. Insbesondere das Risiko schwerstgradiger Blutungen stieg bei den unreifen Kindern bis auf 38% an. Diese erschreckende Tatsache verlangt konsequentes geburtshilfliches Handeln. So sind ursächliche Faktoren eines Amnioninfektes wie z.B. vaginale Infektionen, vorzeitige Wehen, Tokolyse und vorzeitiger Blasensprung mit aufsteigender Infektion zu kontrollieren und, wenn möglich, durch eine rechtzeitige Behandlung zu vermeiden.

Insgesamt stellt also das Amnioninfektionssyndrom für einen Frühgeborenen ein ernstzunehmendes Risiko besonders in Bezug auf das Auftreten intra-/peri-

ventrikulärer Blutungen dar und bedarf somit einer besonderen geburtshilflichen und neonatalen Aufmerksamkeit.

5.10 Vorzeitiger Blasensprung als häufigstes Geburtsrisiko des Gesamtkollektivs

Der Blasensprung wurde als häufigster geburtshilflicher Risikofaktor in 15,7% (n=1866) aller Fälle beobachtet. Wie schon im Kapitel 5.9 im Zusammenhang mit pränatalen Infektionen des Kindes erwähnt, ist der vorzeitige Blasensprung häufig hauptverantwortlich für eine Frühgeburt. Bei Entbindungen vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche trat er im vorliegenden Kollektiv 2,5-mal so häufig auf wie bei Entbindungen zwischen der 38.– 45. Schwangerschaftswoche. So fand sich bei 30% aller Frühgeburten ein vorzeitiger Blasensprung, im Gegensatz zu 12% bei termingerechten Geburten. Verbunden mit dem Auftreten von Hirnblutungen trat der vorzeitige Blasensprung über 3 mal so häufig bei den Frühgeborenen wie bei den Reifgeborenen auf. Wie auch in vorherigen Studien von den Autoren *Jensen et al.* [74] gezeigt werden konnte, ließ sich weder bei Früh- noch bei Reifgeborenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung und dem Auftreten von Hirnblutungen nachweisen.

5.11 Vorzeitige Wehen — ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor

Vorzeitige Wehen sind definiert als drei oder mehr Kontraktionen pro Stunde vor der 38. Schwangerschaftswoche. Sie traten in der vorliegenden Studie mit einer Häufigkeit von fast 14% als zweithäufigster geburtshilflicher Risikofaktor auf. Dabei häufen sich in den letzten Jahren die Hinweise auf kausale Zusammenhänge zwischen stiller intrauteriner Infektion und der Auslösung vorzeitiger Wehen [102,170]. Daher wurde auch dieser geburtshilfliche Risikofaktor bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit untersucht. Wie erwartet ergab sich zunächst ein

deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vorzeitigen Wehen und Frühgeburtlichkeit. Es konnte ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko sowohl bei Früh- als auch bei Reifgeborenen mit diesem Risikofaktor nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung von vorzeitigen Wehen; daher sollten die Möglichkeiten einer Prophylaxe in der Schwangerschaftsvorsorge berücksichtigt werden. So besitzt die zerviko-vaginale Infektsuche sowohl im Rahmen der Prophylaxe als auch der Therapie Priorität bei der Behandlung der drohenden Frühgeburt und dem damit verbundenen erhöhten Blutungsrisiko [111]. Dabei werden die Zervixabstriche mittels etablierter Verfahren auf aerobe bzw. anaerobe, und mikroaerophile Bakterien, Sproßpilze, sowie mittels direkter Immunfluoreszenz auf *Clamidia trachomatis* untersucht. Im Anschluß an die Abstriche sollte die sofortige Behandlung anhand einer Scheidendesinfektion folgen und zusätzlich bei pathologischer Zervixbesiedlung eine gezielte lokale und systemische antibiotische Therapie durchgeführt werden. Durch eine effektive Therapie kann auf diese Weise das Auftreten von vorzeitigen Wehen grundlegend vermindert und somit ein Rückgang der Frühgeburten erzielt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Hirnblutung kann so durch das Unterbinden einer intrauterinen Infektion markant vermindert werden. Gleichzeitig wird dadurch die Frühgeborenenrate deutlich gesenkt. Interessanterweise zeigte sich auch bei termingerecht entbundenen Kindern bei vorzeitigem auftretenden Wehen in der Schwangerschaft ein statistisch signifikant erhöhtes Auftreten von intrakraniellen Blutungen. Unter dem Gesichtspunkt einer kausalen intrauterinen Infektion läßt sich auch diese Abhängigkeit erklären.

Zusammengefaßt: Beim Auftreten vorzeitiger Wehen besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko sowohl beim Früh- als auch beim Reifgeborenen, so daß diesem Risikofaktor mehr Beachtung geschenkt werden sollte, insbesondere durch präventive Maßnahmen.

5.12 Geburtsmodus und Hirnblutungsrisiko

Untersuchungen zur Häufigkeit perinataler Hirnblutungen und deren Abhängigkeit vom Geburtsverlauf wurden an unserer Universität schon zuvor von *Jensen, Sefkow*

und *Berger et al.* [15,74,140] beschrieben. Davor konnten bereits im Jahre 1981 von *Brockerhoff et al.* [21] erste Ergebnisse betreffs des Zusammenhangs zwischen perinatalen intrakraniellen Blutungen und dem Geburtsmodus beschrieben werden. In jener Studie untersuchten die Autoren 80 reifgeborene Kinder zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr anhand kranialer Computertomographie und fanden keine Abhängigkeit zwischen der Hirnblutungswahrscheinlichkeit und dem Geburtsmodus. Andere Autoren wie *Greisen et al.* [56] prüften den Einfluß des Geburtsmodus bei ca. 120 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g im Hinblick auf die Entstehung von intra-/periventrikulären Blutungen und dem Auftreten bleibender neurologischer Schäden. Sie konnten gleichfalls keinen statistisch bedeutenden Zusammenhang aufzeigen, während im Vergleich dazu *Shankaran et al.* [141] bei 4795 Neugeborenen, auch mit einem Geburtsgewicht unterhalb 1500g, eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz der schwerstgradigen Blutungen bei vaginaler Entbindung gegenüber der Schnittentbindung beschrieben. Auch andere Autoren wie *Hansen* [63], *Corzo-Pineda* [28] und *Philip* [120] et al. bestätigen eine erhöhte Anzahl von intrakraniellen Blutungen bei vaginal entbundenen Kindern. Dabei weisen sie nicht nur auf die vermehrten traumatischen Einwirkungen auf den kindlichen Schädel hin, sondern betonen insbesondere die erhöhte Infektionsrate bei vaginal entbundenen Kindern, vor allem bei unreifen Neugeborenen.

Ob nun traumatische Ereignisse auf den Schädel des Neugeborenen bei vaginaler Entbindung einen Einfluß bezüglich des Blutungsrisikos haben, bleibt jedoch offen. *Thomas et al.* [155] untersuchten in diesem Zusammenhang den Einfluß der Vakuumentextraktion auf das Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen und konnten aber keinen Anstieg des Blutungsrisikos eruieren.

Demgegenüber weisen die Untersuchungen der vorliegenden Studie über 11887 Neugeborene nach differenzierten Analysen betreffs des Blutungsrisikos keinen Einfluß des geburtshilflichen Vorgehens (Entbindung) ungeachtet von der Geburtslage nach. Es wurden nicht nur die drei Klassen *Spontangeburt*, *Vakuumentextraktion* und *Sectio caesarea* unterschieden, sondern auch zusätzlich nach *Zangen-* und *Spiegelentbindung* differenziert. Es lagen vor: 8754 Spontangeburt (=73,6%, ohne Spiegelentbindungen), 2044 Schnittentbindungen (=17,2%), 930 Vakuumentextraktionen (=7,8%, ohne Forceps), 134 Spiegelentbindungen (=1,1%) und 19 Zangengeburt (=0,2%). Im Vergleich zu den Spontangeburt zeigten sich signifikant erhöhte Hirnblutungsrisiken bei Schnittentbindungen und Spiegel-

entbindungen. Hierbei gilt es jedoch die einzelnen Risikogruppen innerhalb diesen Gruppen zu berücksichtigen. Im Falle der Spontangeburt betrug die Blutungswahrscheinlichkeit 1,2 % (n=108), bei der Schnittentbindung 7,0% (n=144), bei einer Vakuumextraktion 2,3% (n=21) und bei Vorliegen einer Spiegelgeburt stieg das Risiko auf 22,4% (n=30). Hinsichtlich des Gestationsalters läßt sich, wie schon erwähnt, nach Unterteilung in die einzelnen Gruppen (24.-30.SSW, 31.-34.SSW, 35.-37.SSW, 38.-41.SSW, >42.SSW) kein statistischer Unterschied zwischen den Geburtsmodi feststellen. Auch eine Episiotomie zur Entlastung des Dammes, zum Schutz des Beckenbodens, aber auch zur Reduzierung des Druckes auf den vulnerablen kindlichen Kopf hatte keinen Einfluß auf das Blutungsrisiko.

5.12.1 Schädellage

Die Mehrheit aller Kinder, nämlich 91,0% (n=10814), wurden aus Schädellage entbunden. Die Auswertung des geburtshilflichen Vorgehens bei Schädellage ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Entbindungsmodi bezüglich der Hirnblutungswahrscheinlichkeit. Auch bei einer durchgeführten *Sectio caesarea* konnte im Gegensatz zu früheren Studien [15,74,140] kein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden. Lediglich die schwerstgradigen intra-/periventrikulären Blutungen traten in der Gruppe der Frühgeborenen, die via Schnittentbindung entbunden wurden, häufiger auf. Bei reifen Kindern dagegen fand sich diesbezüglich kein Hinweis. Zusammenfassend kann man betonen, daß die Schädellage bei Geburt betreffs der Hirnblutungswahrscheinlichkeit sich nicht negativ auswirkt, sondern als regelrechte Kindlage das niedrigste Risiko im Vergleich zu anderen Geburtslagen darstellt. Dabei scheint der Entbindungsmodus keine wesentliche Bedeutung zu haben.

5.12.2 Beckenendlage

In den folgenden Darstellungen soll die Beckenendlage als regelwidrige Geburtslage Berücksichtigung finden. Als Referenz dient hier immer die Schädellage. Im vorliegenden Kollektiv wurden 976 Kinder (=8,2%) aus Beckenendlagen geboren, wovon 35,8% vaginal entbunden wurden. Ohne Beachtung des geburtshilflichen Vorgehens konnte bei aus Beckenendlage entbundenen Kindern keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung, gefunden werden. Differenziert in die einzelnen Geburtsmodis und in Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigte sich

dagegen ein deutlicher Anstieg des Hirnblutungsrisikos in den Fällen *spontaner* vaginaler Beckenendlagenentbindungen und gleichzeitig vorliegender Frühgeburtlichkeit. Die Häufigkeit der viertgradigen Hirnblutungen nahm hier besonders drastisch zu. Erschreckend stiegen diese parenchymalen Blutungen bei den unreifen Kindern, die aus Beckenendlagen vaginal entbunden wurden, von 0,8% auf 8,1% an ($p \leq 0,001$). Auch *Shankaran* et al. [141] bestätigen diese Ergebnisse. Sie fanden nur ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko der schwerstgradigen Blutungen bei Beckenendlage (im Vergleich zur Schädellage bei vaginalem Geburtsweg) verbunden mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht. So scheint die *Sectio caesarea* sich markant protektiv bei unreifen Neugeborenen in Beckenendlage auszuwirken. Obgleich *Anderson* et al. [6] in ihrer Studie über Frühgeborene auch einen deutlichen Einfluß der *Sectio caesarea* auf die schwerstgradigen Blutungen feststellen, folgern sie dennoch, daß eine vermehrte Anwendung der Schnittentbindung bei unreifen Neugeborenen nicht als protektive Methode zum Vermeiden von intra-/periventrikulären Blutungen geeignet ist.

Dagegen können die deutlichen Ergebnisse der vorliegenden Dissertation bezüglich des Risikos, eine schwerstgradige intra-/periventrikulären Blutung nach vaginaler Beckenendlagenentbindung zu erleiden, die Durchführung einer rechtzeitigen Schnittentbindung bei Frühgeburtlichkeit nur empfehlen.

Zusammenfassend ist die Forderung zu formulieren, die schon in früheren Studien an unserer Universität erhoben wurde [15,74,140], nämlich bei Frühgeborenen in Beckenendlage das Geburtstrauma und die Belastungen des kindlichen Kreislaufes so gering wie möglich zu halten und sich hier für eine operative Entbindung durch die primäre *Sectio* zu entscheiden.

5.12.3 Querlage

Da sich in der einschlägigen Literatur keinerlei Angaben dieser pathologischen Kindslage bei Geburt vorfinden, sollen an dieser Stelle nur die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs kurz vorgestellt werden. In 91 (=0,8%) Fällen lag eine Querlage vor. Dabei wurde in 74 Fällen (=82,2%) eine Schnittentbindung durchgeführt, bei weiteren 15 Kindern (=16,7%) handelte es sich um eine Spontangeburt, und im Fall (=1,1%) kam es zur Spiegelentbindung (ein Fall ohne Angabe).

Insgesamt fand sich bei den aus Querlage entbundenen Kindern in 16 Fällen (=17,6%) eine Hirnblutung. Dies entspricht einem deutlich vermehrten Auftreten von Hirnblutungen bei vorliegender Querlage gegenüber der Schädellage. Bei der Schädellage war ein statistisch bedeutender Unterschied ($p \ll 0,001$) nur bei den Frühgeborenen nachzuweisen. In 8,1% der Schädellagen und bei 22,5% der Kinder, die aus einer Querlage geboren wurden kam es zu einer intra-/periventrikulären Blutung. Ähnlich wie bei den aus Beckenendlage entbundenen Kindern wurde dieser Anstieg der Hirnblutungshäufigkeit maßgeblich durch das vermehrte Auftreten der viertgradigen Hirnblutungen bestimmt. Diese schwerstgradigen Hirnblutungen traten in Kombination mit Frühgeburtlichkeit bei aus Querlage entbundenen Neugeborenen deutlich häufiger auf. Dabei zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang bezüglich des durchgeführten geburtshilflichen Vorgehens. Die höchste Blutungswahrscheinlichkeit fand sich im Gegensatz zur Beckenendlage bei Durchführung vorwiegend sekundärer *Sectio caesarea* in Kombination mit Frühgeburtlichkeit.

Insgesamt besteht für ein aus Querlage frühgeborenes Kind ein wesentlich erhöhtes Risiko, eine schwerstgradige intrakranielle Blutung zu erleiden, unabhängig vom geburtshilflichen Vorgehen.

5.12.4 Protrahierter Geburtsverlauf

Die Auswertung des vorliegenden Kollektivs von 11887 Kindern ergab überraschenderweise keine wesentliche Erkenntnisse bezüglich der Inzidenz von intrakraniellen Blutungen. *Jensen et al.* [74] beschrieben im Jahre 1992 nur ein vermehrtes Auftreten von intra-/periventrikulären Blutungen bei protrahiertem Geburtsverlauf und folgender sekundärer *Sectio* und stellten so die Frage, ob ex posteriori nicht in einem Teil dieser Fälle durch früheres operatives Eingreifen eine Hirnblutung hätte vermieden werden können. Diese Frage bleibt trotz detaillierten Auswertungen und der vorliegenden Untersuchung des bisher größten Kollektivs, an dem eine schädelsonographische Reihenuntersuchung durchgeführt wurde, offen.

5.12.5 Geburtseinleitung

Indikation zur Geburtseinleitung ist jede ernsthafte Gefährdung des Kindes und/oder der Mutter vor Beginn der Wehentätigkeit, z.B. bei Übertragung, pathologischem CTG und vorzeitigem Blasensprung. In der Regel geschieht die Einleitung durch

intravaginale/zervikale Einlage von *Prostaglandin-E₂*-Tabletten/Gel oder durch die intravenöse Gabe einer *Oxytocin*-Lösung.

Bei der Datenerfassung des vorliegenden Kollektivs wurden aufgrund ihrer Wirksamkeit nur die intravenösen Gaben von geburtseinleitenden Wirkstoffen berücksichtigt. Die Untersuchung über Zusammenhänge zwischen Geburtseinleitung und dem Auftreten intrakranieller Blutungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter ergab nicht den Befund einer Reduktion des Blutungsrisikos. Somit scheint ein positiver Einfluß der Geburtseinleitung und der damit beabsichtigten Vermeidung gefährlicher fetaler Situationen bezüglich intra-/periventrikulärer Hirnblutungen fraglich.

5.13 Mehrlingsschwangerschaften

Mehrlingsschwangerschaften und Hirnblutungsrisiko — vor allem der Unterschied zwischen dem erst- und zweitgeborenen Zwilling — ist ein kontrovers diskutierter Themenkomplex in der Literatur [123]. So betonen *Perlman et al.* [117] das hohe Blutungsrisiko von frühgeborenen Zwillingen in den ersten Lebenstagen, während *Corzo-Pineda et al.* [28] die Mehrlingsschwangerschaft an sich als einen der am relevantesten Risikofaktoren ansehen. *Donovan et al.* [38] verglichen extrem leichte, bzw. frühgeburtliche Zwillinge mit entsprechenden Einlingen und konnten keinen Unterschied nachweisen. So wird immer wieder die Frage gestellt, ob denn nicht die kürzere Schwangerschaftsdauer, die deutlich häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften auftritt, der maßgebliche Parameter bei Differenzen des Blutungsrisikos zwischen Einlingen und Mehrlingen ist.

In der zugrundeliegenden Studie gingen von insgesamt 11887 Neugeborenen 833 (=7%) Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften hervor. Dabei handelt es sich um 771 Zwillinge und 62 Drillinge. Wie im Kapitel 4.2.25 beschrieben, fand sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden, bei Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen, auch unter Berücksichtigung des Gestationsalters und der einzelnen Blutungsgrade. Differenziert in Zwillinge und Drillinge zeigte sich dieser Zusammenhang nur bei den Gemini, während Drillinge mit intrakraniellen Blutungen sich bei gleichem Gestationsalter nicht von den

Einlingen unterschieden. Dabei ist anzumerken, daß alle Drillinge vor der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Ein Grund für die erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit der Mehrlinge mag in dem häufigeren Auftreten von pathologischen Kindslagen in Kombination mit Frühgeburtlichkeit liegen. Weitere Untersuchungen zeigten, daß 31 der 80 Mehrlinge (38,8%) mit einer Hirnblutung aus einer pathologischen Kindslage geboren wurden. In 20 Fällen lag eine Beckenendlage, in 11 Fällen eine Querlage vor. Insgesamt wurden 52 aller Mehrlinge mit Hirnblutungen (65%) per *Sectio caesarea* entbunden. Davon wiesen 14 Kinder ein pathologisches Kardiotokogramm auf, bevor es zur operativen Entbindung kam, und in 5 Fällen führte ein protrahierter Geburtsverlauf zur Schnittentbindung. Dies dokumentiert das erhöhte Auftreten von Risikoparametern unter Mehrlingen, so daß man davon ausgehen kann, daß das erhöhte Risiko, eine intra-/periventrikuläre Blutung zu erleiden, nicht unbedingt mit dem Faktor „Mehrlingsschwangerschaft“ an sich zusammenhängt.

Im Vergleich zu früheren Studien an unserer Universität wurden Abhängigkeiten von Mehrlingen und dem Auftreten intrakranieller Blutungen nur bei frühgeborenen Mehrlingen beschrieben [15,74,140], wobei auch schon auf die höhere Anzahl von Risikovariablen bei diesen Kindern hingewiesen wurde. Von besonderem Interesse ist sicher der Vergleich zwischen erst- und zweitgeborenen Gemini. Nachdem bisher davon ausgegangen wurde, daß das Geburtsintervall möglichst kurz gefaßt werden sollte [70,101,132,133,166], hat sich in den letzten Jahren immer mehr die Auffassung durchgesetzt, daß ein unbedingtes Abkürzen des Entbindungsintervalls zwischen den Zwillingen nicht grundsätzlich mit einem besseren fetalen Outcome und einer niedrigeren Hirnblutungsrate verbunden ist [1,125,129]. So untersuchten *Queck et Berle* [123] an 371 Zwillingspaaren den Einfluß des Geburtsintervalls auf die Sectorate am zweiten Zwilling nach vaginaler Geburt des führenden Zwillinges und schlußfolgern, daß unbedingtes Abkürzen des Entbindungsintervalls keine wesentliche Vorteile für den zweiten Zwilling mit sich bringt. Dabei sei ein abwartendes Verhalten, insbesondere bei regelwidrigen Geburtslagen, nicht von Nachteil und führe auch nicht zu schlechterem fetalen Outcome. Jedoch sollte die Schnittentbindung des 2. Zwillinges als Möglichkeit in die Leitung einer Zwillingengeburt miteinbezogen werden. *Gibson et al.* [51] analysierten das Hirnblutungsrisiko bei Zwillingen und konnten ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen erst- und zweitgeborenem Kind darstellen.

In der vorliegenden Studie über 11887 Neugeborene waren in 20 von 771 Fällen einer Geminischwangerschaft beide Kinder von einer Hirnblutung betroffen. Davon wiesen 8 Zwillingspaare eine Hirnblutung gleichen Ausmaßes auf, während sich in 5 Fällen jeweils beim zweiten Zwilling die höhergradige Läsion zeigte. Dagegen erlitt in 6 Fällen der erstgeborene Zwilling die schwerere Hirnblutung. In 14 weiteren Fällen war jeweils nur der erstgeborene Zwilling von einer intrakraniellen Blutung betroffen, in 13 Fällen nur der zweitgeborene. Bei einer Drillingschwangerschaft erlitten alle drei Kinder eine Hirnblutung, bei einer weiteren Drillingsgravidität zwei der Neugeborenen. Die statistische Analyse ergab keine diesbezüglich relevanten Unterschiede zwischen erst- und zweitgeborenem Zwilling. Dieses Ergebnis konnte auch für die Drillingschwangerschaften bestätigt werden.

Somit bestätigt die vorliegende Studie die bisher vermutete Annahme, daß der Entbindungsintervall zwischen Mehrlingen keinen wesentlichen Einfluß auf die Häufigkeit von intra-/periventrikulären Blutungen hat.

5.14 Sonographisches Screening des Gehirns — ein gerechtfertigter Aufwand ?

Es stellt sich immer mehr die Frage, in welchen Risikogruppen eventuell grundsätzlich eine schädelsonographische Untersuchung durchgeführt werden sollte. Wie in der vorliegenden Arbeit in Kapitel 4.1.1 beschrieben, wurde im untersuchten Kollektiv zunächst ein großer Teil der Kinder mit einer Hirnblutung als unauffällig eingestuft und nicht in die Kinderklinik verlegt, so daß es sich häufig um Überraschungsbefunde handelte. So konnten 63,1% aller erst- (118 Fälle), 39,6% aller zweit- (19 Fälle), 16% aller dritt- (4 Fälle) und 25,6% aller viertgradigen (11 Fälle) Hirnblutungen nur durch das durchgeführte schädelsonographische Screening aufgedeckt werden. Besonders bedenklich ist, daß selbst ein großer Anteil der Kinder mit schwerstgradigen Blutungen erst nach dem Hirnsonogramm am ca. 5. bis 10. Lebensstag in die Kinderklinik verlegt wurden. Diese Sachlage unterstreicht die Wichtigkeit des hirnsonographischen Screenings auch bei klinisch unauffälligen Neugeborenen, da nur auf diesem Wege die betroffenen Kinder einer frühzeitigen Therapie zugeführt werden können. Betrachtet man ferner den Anteil der

Frühgeborenen, so stellt man fest, daß die zuvor in die Kinderklinik verlegten Kinder sich zum größten Teil (>92%) aus Kindern mit einem Gestationsalter ≤ 37 . SSW rekrutieren. Man kann also davon ausgehen, daß ein wesentlicher Teil der post partum in die Kinderklinik eingewiesenen Neugeborenen allein aufgrund ihrer Unreife verlegt wurden. Zur gleichen Schlußfolgerung kamen in diesem Zusammenhang auch *Jensen et al.* [74]. Sie empfehlen deswegen eine hirnschallsonographische Reihenuntersuchung von allen Neugeborenen zur Risikoabschätzung und Qualitätssicherung des geburtshilflichen Handelns im eigenen Krankengut. Wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation nahelegen, weisen *Paul et al.* [116], bezüglich der Bestimmung spezieller Risikofaktoren als Filter für ein schädelsonographisches Screening darauf hin, daß ein substantieller Teil von Kindern mit einem pathologischen sonographischen Befund zur Zeit noch übergangen werden, und so der Aufwand eines generellen Screenings gerechtfertigt ist. *Jojart et Nagy* [78] führten ein sonographisches Neugeborenen-Screening an 7582 Neugeborene durch und konnten diesen Tatbestand nur nachdrücklich bestätigen. Zur verbesserten Frühdiagnose kongenitaler Schäden und die dadurch mögliche frühzeitigere therapeutische Intervention sollte nach *Weitzel et al.* [168] das sonographische Neugeborenen-Screening zu einem festen Bestandteil des Früherkennungsprogramms bei Kindern werden. Abschätzungen über Kosten / Nutzen-Relationen weisen sie dagegen zurück, da ohne eine genaue Kenntnis der Inzidenz und Art der Schäden diese nicht sinnvoll wären.

Eine Hürde bei der Einführung eines generellen sonographischen Screenings ist die mangelnde Ausbildung und Erfahrung der Pädiater auf diesem Gebiet [168]. In der vorliegenden Untersuchung wurde durch die Analyse der Abhängigkeit vom Untersucher auf diesen Aspekt kurz eingegangen. Dabei fand sich, daß vor allem bei der sicheren Diagnose und Einstufung der intrakraniellen Blutung ein gewisser Grad von schädelsonographischer Erfahrung von Bedeutung ist. Es zeigte sich, daß mit der Erfahrung der Untersucher auch die Anzahl der Hirnblutungsbefunde stieg. Betrachtet man die einzelnen Blutungsgrade getrennt, so diagnostizierten erfahrenere Untersucher eine signifikant höhere Anzahl von Befunden bei den erstgradigen subependymalen Blutungen, die manchmal aufgrund ihres minimalen Befundes nur schwer zu objektivieren sind. Ähnliches fand sich auch bei der Analyse der einzelnen Untersucher über die Jahre hin. Mit zunehmender Erfahrung bei den einzelnen

Untersuchern nahm der prozentuale Anteil der diagnostizierten Blutungen deutlich zu.

Bezüglich der Einführung einer generellen sonographischen Reihenuntersuchung fordern *Leonhardi et Reither* [88] dagegen noch weitere prospektive Studien, um die Bedeutung eines hirnsonographischen Screenings weiter zu präzisieren, während *Dittrich et al.* [36] ein Screening des Gehirns nur bei Früh- und Neugeborenen unter Intensivtherapie (wie beispielsweise bei maschineller Beatmung) gerechtfertigt sehen. *Jakobi et al.* [73] schränken die Anwendung der schädelsonographischen Untersuchung noch weiter ein. Sie schlußfolgern aus ihrer Studie mit einem relativ kleinen Kollektiv, daß selbst Frühgeborene, die in den ersten 48 Stunden ihres Lebens unauffällig erscheinen, keiner weiteren Abklärung durch eine Ultraschalluntersuchung bedürfen. Daß dieses gerade nicht der Fall ist, konnten wir in unseren Untersuchungen durch den großen Anteil von post partum trotz vorliegender intrakranieller Blutung unauffälligen Kindern nachdrücklich nachweisen. Vor allem zeigte der Verlauf der Blutungsinzidenz (beschrieben in Kapitel 4.4), über 10 Jahre betrachtet, keine Besserung dieser Situation. Trotz deutlicher Verbesserung des geburtshilflichen Standards ließen sich keine eindeutigen Fortschritte bei der Vermeidung von intra-/periventrikulären Blutungen beim Neugeborenen erzielen.

Abschließend ist festzustellen: Die Durchführung einer konsequenten schädelsonographischen Reihenuntersuchung bei jedem Neugeborenen ist das Gebot der Stunde. Insbesondere bei allen Frühgeborenen sollte die Indikation zum Screening großzügig gestellt werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Ergebnisse eines über 10 Jahre konsequent homogen durchgeführten schädelsonographischen Screenings an 11887 Neugeborenen in Zusammenarbeit der Universitätsfrauenklinik mit der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen vorgestellt. Von den 12691 entbundenen Kindern der Jahrgänge 1985 - 1994 nahmen 11887 Neugeborene am 3. bis 10. Lebenstag an der sonographischen Reihenuntersuchung teil, welche außer dem Gehirn auch Hüften und Nieren betraf. Dabei wurden die hirnsongraphischen Befunde zu verschiedenen geburtshilflichen Variablen und Risikofaktoren in Beziehung gesetzt. Im Vergleich zu früheren Studien konnten bekannte Sachverhalte bestätigt und durch das bisher größte diesbezüglich untersuchte Kollektiv neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Mit einer Inzidenz von 303 Fällen, entsprechend 2,5% des Gesamtkollektivs überwogen intra-/periventrikuläre Blutungen deutlich gegenüber anderen pathologischen Befunden, die eher selten auftraten (<0,2%).

Ein Großteil der Kinder war *post partum als unauffällig* eingestuft worden und sie konnten nur durch die sonographische Untersuchung einer adäquaten Behandlung zugeführt werden.

Die *Unreife* des Neugeborenen war mit Abstand der bedeutenste Risikofaktor für die Entstehung einer intrakraniellen Blutung beim Neugeborenen. *Gestationsdauer*, *Geburtsgewicht* und *Körperlänge* korrelierten invers zur Hirnblutungshäufigkeit und zum Schweregrad der Blutung.

Als prognostischer Aussageindex bezüglich des Auftretens intra-/periventrikulärer Blutungen eignete sich vor allem der *Apgar-Score* nach 1 und 5 Minuten unter Berücksichtigung des Gestationsalters, während der 10-Minuten-Wert sich als relativ bedeutungslos erwies. Entgegen den Vermutungen konnte bei *Kardiotokographie* in Kombination mit Frühgeburtslichkeit nur eine schwache Aussagekraft nachgewiesen werden, obwohl diese Überwachungsmethode als Standard zur Erkennung von akuten und chronischen Sauerstoffmangelzuständen ante partum / sub partu gilt. Dagegen zeigte die Kontrolle des Feten mittels *Elektrokardiographie* deutlichere Ergebnisse als die mittels eines CTGs.

Bei *perinataler Asphyxie*, gemessen am *pH-Wert* des Nabelarterienblutes, bestanden entgegen allen Erwartungen nur schwache Zusammenhänge bezüglich des Blutungsrisikos, wobei vor allem Reifgeborene eine große Asphyxietoleranz aufwiesen.

Kindliche Infektionen durch die Mutter, vor allem das *Amnioninfektionssyndrom* und *Fieber sub partu* als Zeichen einer mütterlichen Infektion, stellten ein extrem hohes Risiko für das Kind dar. *Vorzeitige Wehen*, häufig die Folge einer Zervixinfektion, erhöhten signifikant die Blutungswahrscheinlichkeit, sowohl beim Früh- wie auch Reifgeborenen.

Der in früheren Studien gefundene Einfluß eines *prothrahierten Geburtsverlaufs* auf das Hirnblutungsrisiko konnte nicht nachgewiesen werden. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Wahl des *Entbindungsmodus* und dem Auftreten intra-/periventrikulärer Blutungen, lediglich bei den *Geburtslagen* erhöhte die *Spontan- geburt* im Vergleich zur *Sectio caesarea* aus *Beckenendlage* signifikant das Blutungsrisiko beim Frühgeborenen, weswegen sich eine frühzeitige Indikation zur Sektio als schonenderes Entbindungsverfahren beim unreifen Kind empfiehlt.

Mehrlingsschwangerschaften zeigten sich überdurchschnittlich an Frühgeburtlichkeit gekoppelt. Unabhängig von der damit verbundenen Unreife waren jedoch speziell die frühgeborenen Zwillinge einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt als die frühgeborenen Einlinge. Das *Geburtsintervall* zwischen erst- und zweitgeborenem Zwilling schien dabei keine Rolle zu spielen.

Vaginale Blutungen in der Spätschwangerschaft und *Zervixinsuffizienz* stellten ein Risiko in Verbindung mit gleichzeitiger Frühgeburtlichkeit dar. Dagegen bedeuten Schwangerschaftsrisiken, wie *Gestose*, *Hellp-Syndrom*, *intrauterine Wachstumsretardierung*, *Mißbildungen*, Zustand nach *mehr als 2 Aborten*, *vorzeitiger Blasensprung*, *Uterus-* (ausgenommen *Uterus myomatosus*), *Plazenta-* und *Fruchtwasserabnormalitäten* für die Kinder kein über das durch Unreife bedingte hinausgehendes Hirnblutungsrisiko.

Bezüglich der *Blutungsgrade* konnte gezeigt werden, daß besonders die schwerstgradigen Blutungen häufig mit weiteren schwerwiegenden sonographischen Befunden vergesellschaftet sind. Vor allem bei den drittgradigen Blutungen fand sich in fast 50% der Fälle ein *posthämorrhagischer Hydrocephalus*. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, daß vor allem die leichtgradigen Blutungen einer gewissen

Untersucherabhängigkeit unterliegen. So diagnostizierten erfahrene Untersucher eine wesentlich höhere Anzahl von Befunden.

Beim *Verlauf der Blutungsinzidenz* über einen Zeitraum von 10 Jahren hin ergaben sich trotz der Fortschritte des geburtshilflichen Standards keine deutlichen Verbesserungen des Hirnblutungsrisikos in der Perinatalzeit.

Insgesamt hat sich die hirnsonographische Reihenuntersuchung von Neugeborenen zur Risikoabschätzung des Krankenguts außerordentlich bewährt und dient damit der Qualitätssicherung des geburtshilflichen Handelns, der Verbesserung des neurologischen Outcomes von Neugeborenen und damit der späteren Lebensqualität.

Die Quintessenz der vorliegenden Studie: Die Durchführung eines flächendeckenden schädelsonographischen Screenings in der Perinatalzeit ist bei allen Kindern, vor allem aber bei jedem Frühgeborenen, nachdrücklich zu empfehlen.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Acker D., Liebermann M., Holbrook H.
Delivery of the second twin.
Obstetrics and Gynecology 1982; 59: 710

- 2 Allan WC., Vohr B., Makuch RW., Katz KH., Ment LR.
Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage.
Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1997; 151: 580-585

- 3 Allan WC., Volpe JJ.
Periventricular hemorrhage.
Pediatric Clinics of North America 1986; 36: 47-63

- 4 Amin H., Singhal N., Sauve RS.
Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants.
Acta Paediatrica 1997; 86: 306-314

- 5 Anand KJS.
Clinical importance of pain and stress in preterm neonates.
Biology of the Neonate 1998; 73: 1-9

- 6 Anderson GD., Bada HS., Shaver DC., Harvey CJ., Korones SB., Wong SP., Arheart KL., Magill HL.
The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1992; 166: 1091-1101

- 7 Anderson N., Allan R., Darlow B., Malpas T.
Diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn: value of sonography via the posterior fontanelle.
American Journal of Radiology 1994; 163: 893-896
- 8 Bada HS., Korones SB., Perry EH., Arheart KL., Pourcyrous M., Runyan JW., Anderson GD., Magill HL., Fitch CW., Somes GW.
Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage.
The Journal of Pediatrics 1990; 117: 126-131
- 9 Bada HS., Korones SB., Perry EH., Arheart KL., Ray JD., Pourcyrous M., Magill HL., Runyan W., Somes GW., Clark FC., Tullis KV.
Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage.
The Journal of Pediatrics 1990; 117: 607-614
- 10 Beckman JS., Beckman TW., Chen J. et al.
Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.
Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 1990; 87: 1620-1624
- 11 Behnke M., Eyler FD., Garvan CW., Tenholder MJ., Wobie K., Woods NS., Conlon M., Cumming W.
Cranial ultrasound abnormalities identified at birth: their relationship to perinatal risk and neurobehavioral outcome.
Pediatrics 1999; 103: E411-E416
- 12 Bejar R., Curbelo V., Coen RW. et al.
Diagnosis and followup of intraventricular and intracerebral hemorrhage by ultrasound studies of infants brain through the fontanel and sutures.
Pediatrics 1980; 66: 661

- 13 Bendersky M., Koons A., Lewis M., Hegyi T.
Development implications of head growth following intracranial hemorrhage.
Clinical Pediatrics Phila. 1998; 37: 467-476

- 14 Bendersky M., Lewis M.
Effects of intraventricular hemorrhage and other medical and environmental risks on multiple outcomes at age three years.
Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 1995; 16: 89-96

- 15 Berger R., Bender S., Sefkow S., Klingmüller V., Künzel W., Jensen A.
Peri/intraventricular hemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates.
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1997; 75: 191-203

- 16 Berverly DW., Chance G.
Cord blood gases, birth asphyxia, and intracranial hemorrhage.
Archives of Disease in Childhood 1984; 59: 884-886

- 17 Blankenberg FG., Norbash AM., Lane B., Stevenson DK., Bracci PM., Enzmann DR.
Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: diagnosis with US, CT, and MR imaging.
Radiology 1996; 199: 253-259

- 18 Boal DKB., Watterberg KL., Miles S., Gifford KL.
Optimal cost-effective timing of cranial ultrasound screening in low-birth-weight infants.
Pediatric Radiology 1995; 25: 425-428

- 19 Bode H.
Bildgebende Diagnostik in der Neuropädiatrie.
Der Kinderarzt 1990; 11: 1545-1546

- 20 Bösche C., Genzel-Boroviczény O., Hepp H., Knitza R., Versmold H., Roos R.
Mortalität, Geburtsmodus, Pneumothorax und intrakranielle Blutungen bei 859 extrem Frühgeborenen zwischen 1984-1992.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1996; 56: 322-327
- 21 Brockerhoff P., Brand M., Ludwig B.
Untersuchungen zur Häufigkeit perinataler Blutungen und deren Abhängigkeit vom Geburtsverlauf mit Hilfe der cranialen Computertomographie.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1981; 41: 597-600
- 22 Burstein J., Papile L., Burstein R.
Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT.
American Journal of Roentgenology 1979; 132: 632-635
- 23 Casey BM., Nathan L., Leveno KJ., Perlmann JM., Sherman ML.
Intraventricular hemorrhage and fetal heart rate in very low birth weight infants.
Journal of Perinatology 1997; 17: 208-212
- 24 Chess PR., Chess MA., Manuli MA., Guillet R.
Screening head ultrasound to detect intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Pediatric Radiology 1997; 27: 305-308
- 25 Cheung PY., Barrington KJ., Finer NN., Robertson CMT.
Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea.
Pediatric Pulmonology 1999; 27: 14-20

- 26 Cohen HL., Haller JO.
Advances in perinatal Neurosonography.
American Journal of Radiology 1994; 163: 801-810
- 27 Cooke RW.
Trends in preterm survival and incidence of cerebral hemorrhage 1980-1989.
Archives of Disease in Childhood 1992; 67: 352-353
- 28 Corco-Pineda JA., Jurado-Hernandez VH., Acosta-Rosales A.
Factores de riesgo perinatal y correlacion con la incidencia de hemorragia peri-/intraventricular temprana en neonatos con peso menor de 1500g.
(*Perinatal risk factors and correlation with the incidence of early peri- and intraventricular hemorrhage in neonates with a birthweight under 1500 g.*)
Ginecologia Y Obstetrica de Mexico 1997; 65: 465-469
- 29 Crawford MA., Doyle W., Leaf A., Leighfield M., Ghebremeskel K., Phylactos A.
Nutrition and neurodevelopment disorders.
Nutrition and Health 1993; 9: 81-97
- 30 Crosse VM.
The preterm Baby and other babies with low birth weight.
Churchill Livingstone Edinburgh, London and New York 1975, Eight edition;
23,153,154,229,249,252,259
- 31 de Bor MV., Verloove-Vanhorick SP., Baerts W., Brand R., Ruys JH.
Outcome of periventricular-intraventricular hemorrhage at 2 years of age in 484 very preterm infants admitted to 6 neonatal intensive care units in the Netherlands.
Neuropediatrics 1988; 19: 183-185

- 32 de Gonzalez J., Moya M.
Asfixia perinatal, encefalopatía hipoxico-isquémica y secuelas neurológicas en recién nacidos a término. II: Descripción e interrelaciones.
(*Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns. II: Descriptions and interrelaciones.*)
Revista de Neurología 1996; 24: 969-976
- 33 de Vries LS., Eken P., Groenendaal F., Rademaker KJ., Hoogervorst B., Bruinse HW.
Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables.
Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 1998;
78: F51-F56
- 34 Deeg KH.
Sonographische und dopplersonographische Diagnose hypoxämischer Enzephalopathien des reifen Neugeborenen.
Pädiatrische Praxis 1998; 54: 407-425
- 35 Deeg KH., Staudt F., von Rohden L.
Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen.
Ultraschall in der Medizin 1999; 20: 165-170
- 36 Dittrich M., Dinkel E., Peters H.
Sonographische Diagnostik am Zentralnervensystem bei Neugeborenen und Säuglingen — Pathomorphologie, Indikation und Stellenwert.
Ultraschall 1983; 4: 174-181
- 37 Dittrich M., Dinkel E., Peters H.
Sonographische Klassifikation und Verlaufsbeobachtung der Hirnblutung bei Risikoneugeborenen.
Diagnostik intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen, (Hrsg.: Haller U., Wille L.) Springer Verlag 1983: 95-104

- 38 Donovan EF., Ehrenkranz RA., Shankaran S., Stevenson DK., Wright LL., Younes N., Fanaroff AA., Korones SB., Stoll BJ., Tyson JE., Bauer CR., Lemons JA., Oh W., Papile LA.
Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1998; 179: 742-749
- 39 Dubowitz LMS., Levene MI., Morante A., Palma P., Dubowitz V.
Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage: A correlation with realtime ultrasound.
The Journal of Pediatrics 1981; 99: 127-133
- 40 Ebel KD., Willich E., Richter E.
Differentialdiagnostik in der Pädiatrischen Radiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995; 1. Auflage, 1. Band: 1-89
- 41 Edwards AD., Wyatt JS., Thoresen M.
Treatment of hypoxic-ischaemic brain damage by moderate hypothermia.
Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 1998;
78: F85-F91
- 42 Eken P., de Vries LS., van der Graaf Y., Meiners LC., van Nieuwenhuizen O.
Haemorrhagic-ischaemic lesions of the neonatal brain: correlation between cerebral visual impairment, neurodevelopmental outcome and MRI in infancy.
Developmental Medicine & Child Neurology 1995; 37: 41-55
- 43 Espinoza MI., Parer JT.
Mechanisms of asphyxial brain damage, and possible pharmacologic interventions, in the fetus.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991; 164: 1582-1591

- 44 Estan J., Hope P.
Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants.
Archives of Disease in Childhood 1997; 76: F88-F93
- 45 Fellman V., Raivio KO.
Reperfusion injury as the mechanisms of the brain damage after perinatal asphyxia.
Pediatric Research 1997; 41: 599-606
- 46 Ferrari B., Tonni G., Luzietti R., Ciarlini G., Vadora E., Merialdi A.
Neonatal complications and risk of intraventricular-periventricular hemorrhage.
Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology. 1992; 19: 253-258
- 47 Fletscher JM., Landry SH., Bohan TP., Davidson KC., Brookshire BL., Lachar D., Kramer LA., Francis DJ.
Effects of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus on the long-term neurobehavioral development of preterm very-low-birthweight infants.
Developmental Medicine & Child Neurology 1997; 39: 596-606
- 48 Flodmark O., Fitz CR., Harwood-Nash DC.
CT diagnosis and short-term prognosis of intracranial hemorrhage and hypoxic/ischemic brain damage in neonates.
Journal of Computer Assisted Tomography 1980; 4: 775-787
- 49 Gassner I., Unsinn KM., Geley T., Sinzig M.
Sonographie des Zentralen Nervensystems bei Früh- und Reifgeborenen.
Der Radiologe 2000; 40: 35-42
- 50 Gibbs JM., Weindling AM.
Neonatal intracranial lesions following placental abruption.
European Journal of Pediatrics 1994; 153: 195-197

- 51 Gibson JY., Graves GR., Rawson TW., LeBlanc MH., Meydrech EF.
Effect of birth order in incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage in very low birth weight twins.
Southern Medical Journal 1996; 89: 1156-1158
- 52 Glass P., Bulas DI., Wagner AE., Rajasingham SR., Civitello LA., Papero PH., Coffmann CE., Short BL.
Severity of brain injury following neonatal extracorporeal membrane oxygenation and outcome at age 5 years.
Developmental Medicine & Child Neurology 1997; 39: 441-448
- 53 Goddard J., Lewis RM., Armstrong DL., Zeller RS.
Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle.
The Journal of Pediatrics 1980; 96: 1057-1060
- 54 Goerke K., Valet A.
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Jungjohann-Verlag Lübeck 1995; 1. Auflage: 116/123
- 55 Govaert O., Pauwels W., Vanhaesebrouck P., de Praeter C., Afschrift M.
Ultrasound measurement of the subarachnoid space in infants.
European Journal of Pediatrics 1989; 148: 412-413
- 56 Greisen G., Petersen MB., Petersen SA. Baekgaard P.
Status at two years in 121 very low birth weight survivors related to neonatal intraventricular haemorrhage and mode of delivery.
Acta Paediatrica Scandinavica 1986; 75: 24-30
- 57 Grether JK., Nelson KB.
Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight.
The Journal of the American Medical Association 1997; 278: 207-211

- 58 Hambleton G., Wigglesworth JS.
Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant.
Archives of Disease in Childhood 1976; 51: 651-659
- 59 Handley-Derry M., Low JA., Burke SO., Waurick M., Killen H., Derrick EJ.
Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to 8-year-old children.
Developmental Medicine & Child Neurology 1997; 39: 508-514
- 60 Hanigan WC., Morgan AM., Anderson RJ., Bradle P., Cohen HS., Cusack TJ., Thomas-McCauley T., Miller TC.
Incidence and neurodevelopmental outcome of periventricular hemorrhage and hydrocephalus in a regional population of very low birth weight infants.
Neurosurgery 1991; 29: 701-706
- 61 Hanigan WC., Powell FC., Miller TC., Wright RM.
Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants.
Childs Nervous System 1995; 11: 698-707
- 62 Hanlo PW., Gooskens RJHM., van Schooneveld M., Tulleken CAF., van der Knaap MS., Faber JAJ., Willemsse J.
The effect of intracranial pressure on myelination and the relationship with neurodevelopment in infantile hydrocephalus.
Developmental Medicine & Child Neurology 1997; 39: 286-291
- 63 Hansen A., Leviton A.
Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 181: 997-1006

- 64 Haruda F., Blanc WA.
The structure of intracranial arteries in premature infants and the autoregulation of cerebral blood flow.
Annals of Neurology 1981; 10: 303
- 65 Hayden CK., Shattuck KE., Richardson CJ., Ahrendt DK., House R., Swischuk LE.
Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates.
Pediatrics 1985; 75: 714-718
- 66 Hegyi T., Carbone T., Anwar M., Ostfeld B., Hiatt M., Koons A., Pinto-Martin J., Paneth N.
The apgar score and its components in the preterm infant.
Pediatrics 1998; 101: 77-81
- 67 Heibel M., Heber R., Bechinger D., Kornhuber HH.
Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborn by ultrasound of the brain.
Neuroradiology 1993; 35: 85-91
- 68 Hesser U., Katz-Salamon M., Mortensson W., Flodmark O., Forsberg H.
Diagnosis of intracranial lesions in very-low-birthweight infants by ultrasound: incidence and association with potential risk factors.
Acta Paediatrica Suppl. 1997; 419: 16-26
- 69 Hill A., Melson GL., Clark B., Volpe JJ.
Hemorrhagic periventricular leukomalacia: Diagnosis by real time ultrasound with autopsy findings.
Pediatrics 1982; 3: 282-284

- 70 Hohlweg-Majert P., Frey TH.
Die Zwillingschwangerschaft — eine retrospektive Studie über 211
Zwillingsgeburten.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1981; 41: 284
- 71 Hope PL, Gould SJ., Howard S. et al.
Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the
brains of very preterm infants.
Developmental Medicine & Child Neurology 1998; 30: 457-471
- 72 Ilves P., Talvik R., Talvik P.
Changes in doppler ultrasonography in asphyxiated term infants with hypoxic-
ischaemic encephalopathy.
Acta Paediatrica 1998; 87: 680-684
- 73 Jakobi P., Weissman A., Zimmer EZ., Blazer S.
Survival and long-term morbidity in preterm infants with and without a
clinical diagnosis of periventricular, intraventricular hemorrhage.
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
1992; 46: 73-77
- 74 Jensen A., Klingmüller V., Künzel W., Sefko S.
Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1992; 52: 6-20
- 75 Jensen A., Künzel W., Hohmann M.
Die Dynamik der Kreislaufzentralisation des fetalen Gehirns und des Plexus
choroideus im hypoxischen Schock.
Perinatale Medizin, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York 1984, Dudenhausen
JW., Saling E., (Hrsg.); Band 10: 270-271

- 76 Jensen A., Künzel W., Schuhmacher R., Ringel MR., Reither M.
Analyse hirnschallgraphischer Befunde bei klinisch unauffälligen Neugeborenen unter Berücksichtigung von Geburtsmodus, Kardiotokographie, Säure-Basenstatus und klinisch neurologischer Untersuchung.
Perinatale Medizin, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York 1984, Dudenhausen JW., Saling E., (Hrsg.); Band 10: 320-321
- 77 Jensen A., Schuhmacher R.
Intrakranielle Blutungen: Ursache, Diagnostik und Bedeutung.
Gynäkologie 1987; 20: 52-64
- 78 Jojart G., Nagy G.
Ujszülöttek ultrahang szűrovizsgálata.
(*Ultrasonic screening of neonates*)
Orvosi Hetilap 1996; 137: 623-627
- 79 Jorch G.
Hirnblutungen bei Frühgeborenen.
Monatszeitschrift Kinderheilkunde 1992; 140: F99- F106
- 80 K.-H. Niessen (Hrsg.)
Pädiatrie.
Chapman & Hall Weinheim 1993, 3. Auflage: 40
- 81 Khan AM., Shabarek FM., Zwischenberger JB., Warner BW., Cheu HW., Jaksic T., Goretsky MJ., Meyer TA., Doski J., Lally KP.
Utility of daily head ultrasonography for infants on extracorporeal membrane oxygenation.
Journal of Pediatric Surgery 1998; 33: 1228-1232
- 82 Klaus MH., Fanaroff AA.
Das Risiko-Neugeborene: Diagnostik und Therapie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1978; S. 3,4,286-288

- 83 Konrad D., Amato M.
Neurosonographische Befunde von Frühgeborenen und Frühmangelgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm.
Klinische Pädiatrie 1992; 204: 362-367
- 84 Krishnamoorthy KS., Kuban KCK., Leviton A., Brown ER., Sullivan KF., Allred EN.
Periventricular-intraventricular hemorrhage sonographic localisation, phenobarbital and motor abnormalities in low birth weight infants.
Pediatrics 1990; 85: 1027-1033
- 85 Lackmann GM., Hesse L., Tollner U.
Reduced iron-associated antioxidants in premature newborns suffering intracerebral hemorrhage.
Free Radical Biology and Medicine 1996; 20: 407-409
- 86 Lackmann GM., Tollner U.
The predictive value of elevation in specific serum enzymes for subsequent development of hypoxic-ischemic encephalopathy or intraventricular hemorrhage in full-term and premature asphyxiated newborns.
Neuropediatrics 1995; 26: 192-198
- 87 Lazzara A., Ahman P., Dykes P., Brann AW. Schwartz J.
Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Pediatrics 1980; 65: 30-34
- 88 Leonhardi A., Reither M.
Ultraschall-Screening für Neugeborene.
Klinische Pädiatrie 1993; 205: 383-388

- 89 Leth H., Toft PB., Herning M., Peitersen B., Lou HC.
Neonatal seizures associated with cerebral lesions shown by magnetic resonance imaging.
Archives of Disease in Childhood 1997; 77: F105-F110
- 90 Levene MI., Fawer CL., Lamont RF.
Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate.
Archives of Disease in Childhood 1982; 57: 410-417
- 91 Lipp-Zwahlen AE., Deonna T., Micheli JL., Calame A.
Prognostic value of neonatal CT scans in asphyxiated term babies: Low density score compared with neonatal neurological signs.
Neuropediatrics 1985; 16: 209-217
- 92 Lo XP., Liu WJ.
Brain damage in asphyxiated newborn infants: early diagnosis. A follow-up study.
Chung-Hua I Hsueh Tsa Chih (Chinese Medical Journal) 1992;
72: 556-558, 574-575
- 93 Lou HC.
Autoregulation of cerebral blood flow and brain lesions in newborn infants.
The Lancet 1998; 352: 1410
- 94 Lou HC.
Perinatal hypoxic-ischemic brain damage and intraventricular hemorrhage.
Archives of Neurology 1980; 37: 585-587
- 95 Lou HC., Lassen NA., Friis-Hansen H.
Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant.
The Journal of Pediatrics 1979; 94: 118-121

- 96 Low JA., Froese AF., Galbraith RS., Sauerbrei EE., McKinven JP., Karchmar EJ.
The association of fetal and newborn metabolic acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm newborn.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1990; 162: 977-982
- 97 Low JA., Wood SL., Killen HL., Pater EA., Karchmar EJ.
Intrapartum asphyxia in the preterm fetus <2000 gm.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1990; 162: 378-382
- 98 Lucey JF.
Neuroprotection and perinatal brain care: the field of the future, currently going nowhere !? (*Commentaries*)
Pediatrics 1997; ISSN 0031 4005: 1030
- 99 Maill-Allen VM., de Vries LS., Dubowitz LMS., Whitelaw AGL.
Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks gestation.
Pediatrics 1989; 83: 657-661
- 100 Marks KA., Mallard EC., Roberts I., Williams CE., Gluckman PD., Edwards AD.
Nitric oxide synthase inhibition attenuates delayed vasodilatation and increases injury after cerebral ischemia in fetal sheep.
Pediatric Research 1996; 40: 185-191
- 101 Martius G., Look K., Goeschen K.
Mehrlingsschwangerschaft.
Gynäkol. Prax. 1981; 5: 229

- 102 Martius J.
Die aufsteigende Infektion in der Schwangerschaft als Ursache der Frühgeburt.
Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie 1989; 193: 1-5
- 103 McCrabb GJ., Harding R.
Cerebral oxygen delivery is reduced during the acidaemia associated with prolonged hypoxaemia in the immature ovine fetus.
Biology of the Neonate 1997; 71: 385-394
- 104 McDonald MM., Koops BL., Johnson ML., Guggenheim MA., Rumack CM., Mitchell SA., Hathaway WE.
Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn.
Pediatrics 1984; 74: 32-36
- 105 Meidell R., Marinelli PV., Randall V., Pettett G.
Intracranial parenchymal hemorrhage in a full-term infant.
Clinical Pediatrics 1983; 22: 780-783
- 106 Ment LR., Stewart WB., Ardito TA., Madri JA.
Germinal matrix microvascular maturation correlates inversely with the risk
Period for neonatal intraventricular hemorrhage.
Brain Research. Developmental Brain. 1995; 84: 149-149
- 107 Mentzel H.
Das sehr unreife Frühgeborene.
Gynäkologie 1987; 20: 48-51
- 108 Moore KL.
Embryologie.
Schattauer-Verlag 1990; 3. Auflage: 420-463

- 109 Mullaart RA., Thijssen JM., Rotteveel JJ., Valckx FM., van Geemen AJ.
Quantitative ultrasonography of the periventricular white and grey matter of the developing brain.
Ultrasound in Medicine and Biology 1997; 25: 527-530
- 110 Nelson CW., Wie EP., Povlishock JT. et al.
Oxygen radicals in cerebral ischemia.
American Journal of Physiology 1992; 263: H1356-H1362
- 111 Ohde A., Uhlemann M., Bolz M., Briese V., Plath Chr., Westphal BC.
Perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität bei Neugeborenen bis 1000g.
Zentralblatt für Gynäkologie 1995; 117: 358-363
- 112 Palmer C., Vannucci RC.
Potential new therapies for perinatal cerebral hypoxia-ischemia.
Clinics of Perinatology 1993; 20: 411-432
- 113 Pape KE., Cusic C., Houang MTW. et al.
Ultrasound detection of brain damage in preterm infants.
The Lancet 1979; 1: 1261
- 114 Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffer H.
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weight less than 1500 grams.
The Journal of Pediatrics 1978; 92: 529-534
- 115 Papile LA., Munsick G., Weaver N., Pecha S.
Cerebral intraventricular hemorrhage in infants <1500 gm: developmental follow-up at one year.
Pediatric Research 1983; 13: 528

- 116 Paul DA., Pearlman SA., Finkelstein MS., Stefano JL.
Cranial sonography in very low-birth-weight infants: Do all infants need to be screened ?
Clinical Pediatrics 1999; 38: 503-509
- 117 Perlman JM., Broyles RS., Rogers CG.
Neonatal neurologic characteristics of preterm twin infants <1,250 gm birth weight.
Paediatric Neurology 1997; 17: 322-326
- 118 Perlman JM., McMenamain JB., Volpe JJ.
Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome.
New England Journal of Medicine 1983; 309: 204-209
- 119 Perry EH., Bada HS., Ray JD., Korones SB., Arheart K., Magill HL.
Blood pressure increases, birth weight-dependent stability boundary, and intraventricular hemorrhage.
Pediatrics 1990; 86: 1006-1007
- 120 Philip AG., Allan WC.
Does cesarean section protect against intraventricular hemorrhage in preterm infants ?
Journal of Perinatology 1991; 11: 3-9
- 121 Preut D., Reiter HL., Klingmüller V., Kühl G.
Auffällige Befunde bei der Neugeborenenbasisuntersuchung.
Monatszeitschrift Kinderheilkunde 1996; 144: 1092-1097
- 122 Pschyrembel
Klinisches Wörterbuch.
Walter de Gruyter Berlin 1994, 257. Auflage, Digitale Version (CD)

- 123 Queck M., Berle P.
Einfluß des Geburtsintervalls auf die Sektiorate am zweiten Zwilling nach vaginaler Geburt des führenden Zwillings.
Zentralblatt für Gynäkologie 1993; 115: 366-369
- 124 Ratner AJ.
Zur perinatalen Schädigung des zentralen Nervensystems.
Der Kinderarzt 1991; 2: 205
- 125 Rayburn WF., Lavin JP., Miodovik M., Varner MW.
Multiple gestation: Time interval between delivery of the first and second twins.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1984; 63: 502
- 126 Resch B., Gedermann A., Maurer U., Ritschl E., Müller W.
Neurodevelopmental outcome of hydrocephalus following intra-/periventricular hemorrhage in preterm infants: short- and long-term results.
Childs Nervous System 1996; 12: 27-33
- 127 Robel-Tillig E., Mockel A., Vogtmann C.
Gestörte postnatale cerebrale Perfusion nach pränataler Zentralisation — erhöhtes Risiko einer neonatalen Gefährdung ?
Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 1997; 201: 263-269
- 128 Rosenberg AA., Murdaugh E., White CW.
The role of oxygen free radicals in postasphyxia cerebral hypoperfusion in newborn lambs.
Pediatric Research 1989; 26: 215-219
- 129 Russel KL., Dattel BJ.
Management of twin pregnancy: The vaginal route is still save.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1988; 158: 1330

- 130 Salafia CM., Minior VK., Rosenkrantz TS., Pezzullo JC. Popek EJ., Cusick W., Vintzileos AM.
Maternal, placental, and neonatal associations with early germinal matrix/ intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks gestation.
American Journal of Perinatology 1995; 12: 429-436
- 131 Saugstad OD.
Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease.
Acta Paediatrica 1996; 85: 1-5
- 132 Scholtes G.
Überwachung und Betreuung der Mehrlingsschwangerschaften.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1977; 37: 747
- 133 Scholtes G., Steinert W.
Betreuung der Zwillingschwangerschaften unter heutigen Aspekten — eine prospektive Untersuchung.
Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatalogie 1984; 188: 178
- 134 Schuhmacher R.
Hirnschonographie durch die große Fontanelle — Ventrikelerweiterungen.
Der Kinderarzt 1984; 15: 927-932
- 135 Schuhmacher R., Reither M., Ringel M., Jensen A.
Ergebnisse der Hirnschonographie als Screeningmethode bei Neugeborenen.
Diagnostik intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen, (Hrsg.: Haller U., Wille L.) Springer Verlag 1983: 118-129
- 136 Schumacher R.
Hirnschonographie durch die große Fontanelle — Normalanatomie.
Der Kinderarzt 1984; 15: 497-502

- 137 Schumacher R.
Hirnschallsonographie durch die große Fontanelle — Hirnblutungen.
Der Kinderarzt 1984; 15: 653-656
- 138 Schumacher R.
Hirnschallsonographie durch die große Fontanelle — Anforderungen an die Ultraschallgerätetechnik.
Der Kinderarzt 1982; 13: 33-40
- 139 Schuster W., Färber D.
Kinderradiologie 1
Springer-Verlag 1990; 2.Auflage: 1-10, 415-515
- 140 Sefkow S.
Das Hirnblutungsrisiko bei Neugeborenen.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1991
- 141 Shankaran S., Bauer CR., Bain R., Wright LL., Zachary J.
Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage.
Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1996; 150: 491-497
- 142 Shankaran S., Slovis TL., Bedard MP., Poland RL.
Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome.
The Journal of Pediatrics 1982; 100: 469-475
- 143 Sheth RD.
Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage.
Journal of Child Neurology 1998; 13: 261-264

- 144 Slovis TL., Shankaran S.
Ultrasound in the evaluation of hypoxic-ischemic injury and intracranial hemorrhage in neonates: the state of art.
Pediatric Radiology 1984; 14: 67-75
- 145 Soni JP., Gupta BD., Dabi DR., Nema KR.
Ultrasonic diagnosis of intracranial hemorrhage in high risk neonates.
Indian Pediatrics 1995; 32: 453-460
- 146 Sonigo PC., Rypens FF., Carteret M., Delezoide AL., Brunelle FO.
MR imaging of fetal cerebral anomalies.
Pediatric Radiology 1998; 28: 212-222
- 147 `Souca SWD., Rivlin E., Cadman J., Richards B., Buck P., Liebermann BA.
Children conceived by in vitro fertilisation after fresh embryo transfer.
Archives of Disease in Childhood 1997; 76: F70-F74
- 148 Spinillo A., Ometto A., Bottino R., Piazzini G., Iasci A., Rondini G.
Antenatal risk factors for germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage in preterm infants.
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1995; 60: 13-19
- 149 Staneva KS., Müller M., Plath Chr., Bartolomeus G., Uhlemann M.
Sonographische und klinische Untersuchungen zur periventriculären Leukomalazie bei Risikoneugeborenen: II. Perinatale Risikofaktoren.
Zentralblatt für Gynäkologie 1997; 119: 100-105
- 150 Strand C., Laptook AR., Dowling S., Campbell N., Lasky RE., Wallin LA., Maravilla AM., Rosenfeld CR.
Neonatal intracranial hemorrhage: I. Changing pattern in inborn low-birth-weight infants.
Early Human Development 1990; 23: 117-128

- 151 Straßburg HM.
Schädigung und Plastizität des kindlichen Gehirns.
Der Kinderarzt 1989; 11: 1583-1584
- 152 Strober JB., Bienkowski RS., Maytal J.
The incidence of acute and remote seizures in children with intraventricular hemorrhage.
Clinical Pediatrics 1997; 36: 643-647
- 153 SVUUP / ASEPA / ASEPP
Der Blick durch die Fontanelle.
Verlag Praxispädiatrie GmbH 1998 / Ausgabe für das 22. Dreiländertreffen der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Ultraschall in der Medizin, Oktober 1998 in Zürich
- 154 The International Classification of Diseases. 9th rev. Bethesda, Maryland: Department of Health and Human Services, United States Public Health Service, Health Care Financing Administration 1980; 1: 691
- 155 Thomas SJ., Morgan MA., Asrat T., Weeks JW.
The risk of periventricular-intraventricular hemorrhage with vacuum extraction of neonates weighing 2000 grams or less.
Journal of Perinatology 1997; 17: 37-41
- 156 Towers CV., Bonebrake R., Padilla G., Rumney P.
The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 95: 291-295
- 157 Trefz FK., Kühl G., Oppermann HC., Wille L.
Ultrasonographische Befunde bei Frühgeborenen mit zerebraler Blutung.
Diagnostik intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen, (Hrsg.: Haller U., Wille L.) Springer Verlag 1983: 25-32

- 158 Vannucci RC., Perlman JM.
Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy.
Pediatrics 1997; 100: 1004-1013
- 159 Vannucci RC., Rossini A., Towfighi J., Vannucci SJ.
Measurement the accentuation of the brain damage that arises from perinatal cerebral hypoxia-ischemia.
Biology of the Neonate 1997; 72: 187-191
- 160 Vergani P., Strobelt N., Locatelli A., Paterlini G., Tagliabue P., Parravicini E., Ghidini A.
Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1996; 175: 536-543
- 161 Vexler ZS., Ayus JC., Roberts TP., Fraser CL., Kucharczyk J., Arieff AI.
Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals.
Journal of Clinical Investigation 1994; 93: 256-264
- 162 Volpe JJ.
Intracranial hemorrhage: Germinal matrix — intraventricular hemorrhage of the premature infant.
Neurology of the Newborn 1995; W.B. Saunders, 3. Auflage: 403-463
- 163 Volpe JJ.
Brain injury in the premature infant: Current concepts.
Biology of the Neonate 1996; 69: 165-212
- 164 Volpe JJ.
Brain injury in the premature infant — from pathogenesis to prevention.
Brain & Development 1997; 19: 519-534

- 165 Volpe JJ.
Neonatal periventricular hemorrhage: Past, present, future.
The Journal of Pediatrics 1978; 92: 693-696
- 166 Weidenbach A., Klose BJ.
Geburtsleitung und Überlebenschance des 2. Zwillings.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1970; 30: 795
- 167 Weisglas-Kuperus N., Uleman-Vleeschdrager M., Baerts W.
Ventricular haemorrhage and hypoxic-ischaemic lesions in preterm infants:
neurodevelopmental outcome at 3-5 years.
Developmental Medicine & Child Neurology 1987; 29: 623-629
- 168 Weitzel D., Peters H., Humburg C.
Sonographisches Neugeborenen-Screening.
Ultraschall 1984; 5: 277-280
- 169 Wille L., Keller U., Dillenz M., Stenzel K.
Zur Frühprognose der intrakraniellen Blutung bei Frühgeborenen.
Monatsschrift Kinderheilkunde 1986; 134: 422-427
- 170 Winkler M., Gellings R., Pütz J., Kaufhold A.
Wochenbettverlauf nach drohender Frühgeburt — Auswirkungen eines
Infektionsscreenings in der Schwangerschaft.
Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatalogie 1994; 198: 72-76
- 171 Zupan V., Gonzalez P., Lacaze-Masmonteil T., Boithas C., d'Allest AM.,
Dehan M., Gabilan JC.
Periventricular Leukomalacia: risk factors revisited.
Developmental Medicine & Child Neurology 1996; 38: 1061-1067

8 Danksagung

Herrn PD Dr. V. Klingmüller möchte ich für die Vergabe des Dissertationsthemas, für alle guten Ratschläge bei der Erfassung des Datenmaterials und für die Unterstützung während der Abfassung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Frau Dr. S. Grüßner gilt mein Dank für ihre unverzichtbare Beratung in geburts-hilfflichen Sachverhalten. Sie hat ebenso dafür gesorgt, daß jederzeit optimale Bedingungen für die Datenerfassung in der Universitätsfrauenklinik gegeben waren.

Herrn Prof. Dr. G. Alzen danke ich für seine Unterstützung während der Erfassung der hirnsongraphischen Befunde im Archiv der Universitätskinderklinik.

Bei Herrn Dr. M. Hollenhorst bedanke ich mich für die bereitwillige und ausgiebige Beratung in statistischen Fragen.

Auch Herrn Oberstud. H. Ditthard möchte ich für seine detaillierten Korrekturen bei der sprachlichen Durchsicht der Arbeit von Herzen danken.

Ein weiterer besonderer Dank gilt meiner Studienkollegin Frau cand. med. K. Klein, welche den nierensonographischen Teil dieser Studie bearbeitet. Durch ihre Ausdauer, Fleiß und Genauigkeit war sie bei der Erfassung und Kontrolle der Daten eine zuverlässige Hilfe.

Desweiteren danke ich Frau cand. med. D. Euterneck für die Mithilfe bei der Erfassung des Datenmaterials. Sie bearbeitet den hüftsonographischen Abschnitt des Neugeborenen Screenings.

Letztendlich gilt mein herzlicher Dank meinen Eltern, Frau Hannelore und Herrn Siegfried Jäger, die mir durch ihre immerwährende Förderung dieses Studium und somit das Durchführen der vorliegenden Dissertationsarbeit ermöglicht haben.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Martin Jäger
Wohnort: Hosrain 13
35708 Haiger
Geburtstag und -ort: 14.02.1974 in Siegen

Schulbildung

1980-1984 Grundschule Haiger-Allendorf
1984-1986 Förderstufe der Johann-Textor-Schule Haiger
1986-1993 Wilhelm-von-Oranien-Gymnasium Dillenburg
13.6.1993 Abitur

Zivildienst

1993-1994 Ausbildung zum Rettungshelfer im Rahmen des Zivildienstes beim DRK-Dillenburg

Berufsausbildung

Okt.1994-Sept.1996 Vorklinisches Studium, Justus Liebig Universität Gießen
Okt.1996-Sept.1999 Klinisches Studium, Justus Liebig Universität Gießen
Okt.1999-Sept.2000 Praktisches Jahr (Abteilung für Diagnostische Radiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen; Abteilung für Allgemein- und Unfallchirurgie des St. Vincenz-Krankenhaus in Limburg a.d. Lahn; Abteilung für Innere Medizin am kantonalen Spital Wil (Schweiz))
27.11.2000 Ärztliche Prüfung

Studienbegleitende Nebentätigkeiten

Seit 1990 Aushilfsanstellung als Fahrradmechaniker/verkäufer in einem Fachgeschäft (Fahrradladen Weiß GbR, Haiger)