

Lokalisation und Ausdehnung von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen als Einflußfaktoren auf den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
aus

Martin Moser
St. Georgen

Giessen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung Diagnostische Radiologie
Leiter Prof. Dr. W. S. Rau
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: PD Dr. Klingmüller
Gutachter: Prof. Dr. Neuhäuser

Tag der Disputation: 21. Juni 1999

Diese Arbeit ist meinen beiden Kindern,
dem ungeborenen
und dem geborenen
gewidmet.

Im Vertrauen auf ihre Zukunft

1. Einleitung.....	7
1.1. Epidemiologie.....	7
1.2. Neuropathologie und Pathogenese.....	7
1.3. Klinik.....	8
1.4. Diagnosestellung.....	9
1.5. Nachteile der existierenden Klassifikationen.....	9
1.6. Prognose intrakranieller Blutungen.....	11
1.7. Studienziel.....	11
1.8. Fragestellungen.....	12
2. Patienten und Methode.....	13
2.1. Patienten.....	13
2.2. Hirnsonographische Untersuchungstechnik.....	14
2.3. Neubeurteilung der Hirnsonogramme.....	14
2.4. Methoden zur Bestimmung des Schweregrades einer Hirnblutung.....	15
2.4.1. Die Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt.....	17
2.4.2. Die Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße.....	17
2.4.3. Das anhand anatomischer Landmarken lokalisierte Blutungsareal im Parasagittalschnitt.....	19
2.4.4. Die Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt.....	20
2.4.5. Parenchymbeteiligung.....	20
2.4.6. Ventrikeleinbruch.....	21
2.4.7. Veränderung der Ventrikelwand.....	21
2.5. Posthämorrhagische Ventrikeldilatation.....	21
2.5.1. Meßmethode zur Bestimmung der Ventrikelgröße.....	21
2.5.2. Eingruppierung des Patientenkollektivs.....	22
2.6. Seitenvergleich.....	23
2.6.1. Hirnblutung.....	23
2.6.2. Verlauf der Ventrikeldilatation.....	24
2.7. Reifegrad und Blutungsausdehnung.....	24
2.8. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf.....	25
2.9. Meßfehler.....	25
2.10. Datenauswertung und statistische Methoden.....	25
2.10.1. Datenaufbereitung.....	26
2.10.2. Testmethoden.....	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Die prognostische Relevanz des Parameters "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt".....	28
3.2. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt".....	29
3.3. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt".....	30
3.4. Die prognostische Relevanz des Parameters "Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal im Parasagittalschnitt".....	32
3.4.1. Die Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen.....	32
3.4.2. Die Lokalisation des Blutungsareals.....	33

3.5. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt"	35
3.6. Vergleich der prognostischen Relevanz der stetigen Parameter.....	37
3.7. Die prognostische Relevanz des Faktors "Parenchymbeteiligung"	38
3.8. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelbruch"	38
3.9. Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand	39
3.9.1. Ventrikelbruch und Ventrikelwandveränderung.....	40
3.9.2. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelwandveränderung"	41
3.10. Seitenvergleich.....	42
3.10.1. Unilateral lokalisierte Hirnblutungen.....	42
3.10.2. Bilateral lokalisierte Hirnblutungen.....	43
3.10.3. Unilaterale Ventrikeldilatationen	43
3.10.4. Bilaterale Ventrikeldilatationen.....	43
3.10.5. Hirnblutungen und Ventrikeldilatationen	44
3.11. Reifegrad und Blutungsausdehnung	44
3.11.1. Gestationsalter und Blutungsausdehnung	44
3.11.2. Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung	45
3.12. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf.....	45
3.12.1. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnblutung	45
3.12.2. Nachweis der Ventrikelwandveränderung.....	46
3.12.3. Verlauf der Ventrikeldilatation	47
4. Diskussion	49
4.1. Die prognostische Relevanz des Parameters "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt"	49
4.2. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt"	50
4.3. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt"	50
4.4. Die prognostische Relevanz des Parameters "Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal im Parasagittalschnitt"	52
4.4.1. Die Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen.....	52
4.4.2. Die Lokalisation des Blutungsareals	53
4.5. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt"	54
4.6. Vergleich der prognostischen Relevanz der stetigen Parameter.....	55
4.7. Die prognostische Relevanz des Faktors "Parenchymbeteiligung"	56
4.8. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelbruch"	56
4.9. Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand	57
4.9.1. Ventrikelbruch und Ventrikelwandveränderung.....	57
4.9.2. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelwandveränderung"	58
4.10. Seitenvergleich.....	58
4.10.1. Hirnblutungen.....	58
4.10.2. Verlauf der Ventrikeldilatation	60
4.11. Reifegrad und Blutungsausdehnung	60
4.11.1. Gestationsalter und Blutungsausdehnung	61
4.11.2. Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung	61
4.12. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf.....	62
4.12.1. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnblutung	62

4.12.2. Nachweis der Ventrikelwandveränderung.....	63
4.12.3. Verlauf der Ventrikeldilatation	64
5. Zusammenfassung	65
6. Literaturverzeichnis.....	67
Danksagung	74
Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

In der Frühphase der regelmäßigen Screeninguntersuchungen bei Frühgeborenen Anfang der 80er Jahre wurde für die Gruppe der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sowie einem Gestationsalter von weniger als 35 Wochen noch eine Inzidenz intrakranieller Blutungen von bis zu 58 % beschrieben [30].

Obwohl die Inzidenz der Blutungen in den 80er Jahren abgenommen hat [49,61], ist die höhere Hirnblutungsrate bei besonders unreifen Frühgeborenen [14,40,68] in Zusammenhang mit der verbesserten Überlebensrate dieser Altersgruppe Ursache dafür, daß die intrakranielle Blutung, ihre Prophylaxe und die Therapie ihrer Folgen eines der Hauptprobleme der Intensivmedizin bei Neugeborenen geworden ist.

1.2. Neuropathologie und Pathogenese

Hirnblutungen bei Frühgeborenen nehmen im subependymalen Gewebe latero-kaudal der Seitenventrikel zwischen Thalamus und Nucleus caudatus wenig okzipital des Foramen interventriculare Monroi ihren Ausgang. Die reich vaskularisierte Region liegt im Endstromgebiet der Heubnerschen Arterie (einem Ast der A. cerebri anterior), der lateralen Aae. striatae sowie der A. choroidea anterior [21]. Diese Tatsache, wie auch der hohe aerobe Stoffwechsel der an Mitochondrien reichen Gefäßendothelzellen, bedingt eine geringe Ischämietoleranz der subependymalen Matrix [64]. Die unreifen Gefäße dieser Matrix, histologisch weder Arteriolen noch Venolen entsprechend, besitzen keine durchgehende Basalmembran [59]; zusätzlich bietet die bis zur 32. Schwangerschaftswoche sehr lockere perivaskuläre Gewebstruktur für die Gefäße einen nur geringen Schutz. Die genannten auf die Unreife der Frühgeborenen zurückzuführenden Faktoren erhöhen für diese Altersgruppe das Risiko einer Ruptur der intrakraniellen Gefäße. In einem weitgehend akzeptierten pathogenetischen Erklärungsmodell für die Entstehung von Hirnblutungen bei Frühgeborenen wird eine Beeinträchtigung der Autoregulation der Hirngefäße durch eine Hypoxie, zum Beispiel aufgrund einer peripartalen Asphyxie, für die erhöhte Blutungsbereitschaft verantwortlich gemacht. Veränderungen des intrazerebralen Blutflusses können so leicht eine Schädigung des wegen seiner anatomischen Besonderheiten für Durchblutungsstörungen besonders empfindlichen Gebietes bewirken [37,62]. Von anderen Autoren wird zusätzlich die Rolle einer Druckerhöhung in den venösen Hirngefäßen bei der Entstehung von Hirnblutungen betont [44].

Zahlreiche Risikofaktoren begünstigen über die beschriebenen Pathomechanismen das Auftreten einer intrakraniellen Blutung [20,35,65,66], besonders seien hier Blutdruckspitzen mit einem erhöhten intrakraniellen Blutfluß sowie Schwankungen des venösen Drucks bei beatmeten Frühgeborenen genannt.

Ein Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem geht häufig mit einer Dilatation der Hirnventrikel einher. Bei einer progredienten Ventrikeldilatation, dem posthämorrhagischen Hydrocephalus, besteht die Gefahr einer Druckschädigung des Hirnparenchyms. In den meisten Fällen ist die Ursache der Ventrikeldilatation ein Ungleichgewicht zwischen Liquorproduktion und Liquorresorption, welches beim akuten Hydrocephalus auf eine Liquorresorptionsstörung aufgrund einer Blockierung der Mikrovilli der Arachnoidea durch Blutbestandteile [23] und beim subakuten Hydrocephalus auf eine sekundäre Arachnoiditis in der Fossa posterior zurückgeführt wird [65]. Als eine weitere Ursache für die Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus wird für einen geringeren Anteil der Fälle eine Obstruktion des Aquäduktus cerebri, der Verbindung zwischen drittem und viertem Hirnventrikel, durch abgestorbene Zellen oder Blutbestandteile beschrieben [2].

Im Gegensatz zu der früher von vielen Autoren geäußerten Ansicht ist die bei 15 bis 20 % der Blutungen zu beobachtende Parenchymbeteiligung nicht Folge einer Ausbreitung der subependymalen Blutung ins Hirnparenchym, sondern vielmehr auf einen verminderten venösen Abfluß und somit eine hämorrhagische Infarzierung zurückzuführen [17].

1.3. Klinik

Sowohl die Blutung selbst [5,26,33] wie auch die posthämorrhagische Ventrikeldilatation [25] bleiben oft zunächst symptomlos und sind anhand der Klinik nicht ausreichend sicher vorhersagbar. Abhängig vom Schweregrad reichen die neurologischen Symptome der Blutung wie auch die des posthämorrhagischen Hydrocephalus von verminderten Pupillenreflexen und Paresen der Extremitäten über Krampfanfälle bis hin zum Koma. Bei zunehmendem Hirndruck treten Bradyarrhythmien, Blutdruckabfälle sowie Apnoephasen auf [25].

1.4. Diagnosestellung

Seit 1978 hat die Hirnsonographie zunehmend die Computertomographie als Untersuchungsmethode des Neugeborenenengehirns verdrängt, nachdem für sie eine ähnliche Wertigkeit in der Diagnostik von Hirnblutungen nachgewiesen worden war [18,54]. Mit dem Vorteil der mobilen Geräte und der kürzeren Untersuchungsdauer stellt sie eine geringere Belastung für die Neugeborenen und zudem eine kostengünstige Alternative dar. Die Kernspintomographie bietet im Vergleich zur Hirnsonographie zwar hinsichtlich der Entdeckung von ischämischen Ereignissen Vorteile, ist jedoch bei der Diagnostik von intrakraniellen Blutungen der Sonographie nicht überlegen [41].

Im Hirnsonogramm zeigen sich Hirnblutungen aufgrund ihres hohen Fibringehalts als stark echoreiche Bezirke [56]. Die "kaudothalamische Grube" als Ursprungsgebiet der Blutungen ist sonographisch zwischen dem stärker echogenen Caput nuclei caudati und dem weniger echogenen Thalamus gut identifizierbar [4,27] und kann wie auch das Foramen interventriculare als anatomische Landmarke für die Lokalisation einer Hirnblutung genutzt werden.

Da eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation sonographisch wesentlich früher nachweisbar ist als eine Zunahme des Kopfumfangs des Neugeborenen [24], ist die Hirnsonographie auch bei Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der Ventrikeldilatation die Untersuchungsmethode der Wahl.

Tage bis Wochen nach abgelaufener Hirnblutung ist die Wand der Hirnventrikel sonographisch häufig verbreitert und mit erhöhter Echogenität darstellbar [19,54]. Die Ursache für dieses Phänomen wurde zwar kontrovers diskutiert [15,16,53], seine Bedeutung als Einflußfaktor auf den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation jedoch bisher nicht ausreichend untersucht.

1.5. Nachteile der existierenden Klassifikationen

Die erste Stadieneinteilung von Hirnblutungen bei Frühgeborenen wurde von Papile et al. Ende der 70er Jahre entwickelt und beruhte auf computertomographischen Untersuchungen [46]. Sowohl in dieser wie auch in vielen späteren auf sonographischen Befunden beruhenden Klassifikationen wurde das Auftreten oder Fehlen einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation als Kriterium für die Einteilung von Hirnblutungen in verschiedene Schweregrade benutzt. In einigen Einteilungen wurde versucht, zwischen subependymalen und Ventrikeleinbruchsblutungen zu unterscheiden [12-14,42,48,51,67]. In anderen Einteilungen wurde bei Ventrikelein-

bruchsblutungen versucht, die Menge des Blutes in den Ventrikeln zu quantifizieren [10,32,33,39,65]. Die Parenchymb Blutungen mit ihrer wesentlich schlechteren Prognose und ihrem eigenen pathophysiologischen Entstehungsmechanismus wurden von fast allen Autoren einem separaten Schweregrad zugeordnet.

Obwohl schon früh die Notwendigkeit einer zusätzlichen seitengetrenten Untersuchung von intrakraniellen Blutungen gefordert wurde [32], existieren bis heute hierzu nur wenige Studien [9,42], ohne daß allerdings in diesen die Häufigkeit einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation seitengetrent gesondert untersucht worden wäre.

Die bisher existierenden Klassifikationssysteme sind aus verschiedenen Gründen insuffizient: Erstens wird bei den Einteilungen, die das Auftreten einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation als Unterscheidungskriterium zwischen verschiedenen Schweregraden einer Blutung benutzen, nicht zwischen Ursache und möglicher Konsequenz unterschieden. Bei diesen Einteilungen ist eine Untersuchung der Frage, ob eine höhergradige Blutung häufiger mit einem ungünstigeren Verlauf der Ventrikeldilatation einhergeht, per se nicht sinnvoll.

Zweitens sind, wie von mehreren Autoren gezeigt werden konnte [7,45,50], kleinere Ventrikeleinbruchsblutungen häufig nicht sicher von rein subependymal lokalisierten Blutungen zu unterscheiden. Ein Klassifikationssystem, das sich auf dieses Kriterium stützt, arbeitet somit mit ungenügend praktikablen Unterscheidungskriterien.

Drittens wird bei den Einteilungen, die versuchen, das Ausmaß eines Ventrikeleinbruchs zu quantifizieren, lediglich eine grobe Abschätzung der Menge des intraventrikulär lokalisierten Blutes (mit der 50-Prozent-Marke der Ventrikelfläche im Parasagittalschnitt als Wasserscheide zwischen kleinen und großen Hirnblutungen) vorgenommen. Inwieweit eine exaktere Bestimmung des Ausmaßes des Ventrikeleinbruchs im Hinblick auf eine Einschätzung der Prognose von Vorteil ist, wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

In allen genannten Klassifikationen wird der Schweregrad einer Blutung anhand von ortsunabhängigen Faktoren ermittelt. Lokalisation oder Ausdehnung der Hirnblutung an einem genau definierten Ort werden bei diesen Einteilungen nicht bestimmt. Die einzige Autorengruppe, die in ihren Klassifikationen die Lokalisation von Hirnblutungen berücksichtigt, hat in ihren Studien den möglichen Zusammenhang zwischen Blutungsausdehnung und Verlauf der Ventrikeldilatation nicht untersucht [34,35].

1.6. Prognose intrakranieller Blutungen

Eine vergleichende Untersuchung von verschiedenen Klassifikationen hinsichtlich ihrer Möglichkeit, mit Hilfe des Blutungsgrades eine differenzierte Aussage über die Kurzzeitprognose, d. h., den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation in den ersten Lebenswochen zu machen, wurde bisher nicht durchgeführt. Die Aussagen der einzelnen mit unterschiedlichen Einteilungen arbeitenden Studien hinsichtlich der Kurzzeitprognose intrakranieller Blutungen sind uneinheitlich: Tendenziell neigen zwar große Ventrikeleinbruchsblutungen häufiger zu einer Ventrikeldilatation [1,51,65] und ebenfalls zu einer erhöhten Mortalität [29], jedoch wurde von mehreren Autoren auch für kleine Blutungen eine progrediente Ventrikeldilatation in bis zu 30 % der Fälle nachgewiesen [11,54]. Kinder mit intrakraniellen Blutungen ohne persistierende Ventrikelerweiterung haben (unter Ausschluß der Fälle mit Parenchymbeteiligung) keine schlechtere Prognose hinsichtlich neurologischer Spätschäden (Einschränkungen der Motorik, Hör- oder Sehverlust, Krampfanfälle) als Kinder ohne Hirnblutungen. Neugeborene mit einer persistierenden Ventrikeldilatation zeigen jedoch eine ungünstigere Langzeitprognose [38,60,68]. Aus diesem Grund wird versucht, mit intermittierenden Lumbalpunktionen oder Punktionen einer implantierten Ventrikeldrainage (zu einem späteren Zeitpunkt auch mit einer Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts) eine Verringerung der Liquormenge und eine Senkung des intraventrikulären Drucks zu erreichen.

1.7. Studienziel

Angesichts der Vielzahl der bereits existierenden und aus genannten Gründen insuffizienten Einteilungen von Hirnblutungen bei Frühgeborenen ist eine einheitliche Methode, die leicht reproduzierbar den Blutungsgrad bestimmt, dringend erforderlich. Mit dieser sollte im Hinblick auf die therapeutische Option eine Aussage über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation gemacht werden können. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, verschiedene sich an anatomischen Leitstrukturen orientierende Parameter zur Bestimmung des Blutungsgrades von Hirnblutungen zu entwickeln. Im Vergleich mit den existierenden Methoden anderer Klassifikationssysteme soll ihre Fähigkeit zu einer Differenzierung des Verlaufs der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation an einem Patientenkollektiv überprüft werden.

1.8. Fragestellungen

Bei welcher der untersuchten Methoden zur Bestimmung der Ausdehnung einer intrakraniellen Blutung korreliert das Ausmaß einer Blutung im direkten Vergleich an unserem Patientenkollektiv am besten mit dem Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation und der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention?

Sind die diskreten Faktoren "Ventrikeleinbruch", "Parenchyembeteiligung" oder bei den Verlaufskontrollen diagnostizierte "Echogenitätsvermehrung und Verbreiterung der Ventrikelwand" hinreichende prognostische Kriterien für eine Aussage über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation oder ist hierzu eine exakte Bestimmung der Ausdehnung der Blutung erforderlich?

Ist bei unserem Patientenkollektiv eine der beiden Hirnhemisphären bevorzugt von Hirnblutungen betroffen und folgt auf eine ausgedehntere Blutung auf einer Seite eine stärkere Dilatation des zur Blutung ipsilateral gelegenen Seitenventrikels?

Läßt sich bei unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Reifegrad der Frühgeborenen und der anhand verschiedener Parameter quantifizierten Blutungsausdehnung nachweisen?

Analyse des zeitlichen Verlaufs einer Hirnblutung und ihrer Folgen:

- Zu welchem Zeitpunkt kann bei unseren Patienten erstmalig eine intrakranielle Blutung nachgewiesen werden?
- Wann kann erstmalig nach der Geburt eine Echogenitätsvermehrung und Verbreiterung der Ventrikelwand nachgewiesen werden und wie lang persistiert diese Wandveränderung?
- Ab welchem Zeitpunkt nach der Geburt ist bei den Kindern mit einer intrakraniellen Blutung eine Erweiterung der Seitenventrikel nachweisbar und wann erreicht diese ihr Maximum?

2. Patienten und Methode

In unserer retrospektiv angelegten Studie wurden die in der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität in Giessen angefertigten Hirnsonogramme von frühgeborenen Kindern aus den Jahren 1990 und 1991 einer erneuten Beurteilung unterzogen.

2.1. Patienten

In der Zeit vom 01.01.1990 bis 31.12.1991 wurden auf der Früh- und Neugeborenenstation der Kinderklinik 133 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm sowie einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 35 Wochen behandelt. Aus dieser Gruppe wurden nach den in Tabelle 2.1. aufgeführten Auswahlkriterien 29 Kinder in die Studie eingeschlossen.

Tab. 2.1.: Einschlußkriterien

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Geburt vor vollendeter 35. Schwangerschaftswoche• Geburtsgewicht unter 1500 Gramm• Patient nicht während des Krankenhausaufenthalts verstorben• Nachweis einer Hirnblutung in mindestens zwei sonographischen Untersuchungen |
|---|

15 der 133 Frühgeborenen (11 %) verstarben während ihres Krankenhausaufenthalts. Neun dieser 15 Kinder hatten eine Hirnblutung erlitten, sechs Kinder starben, ohne daß eine Hirnblutung nachgewiesen worden war, aus anderen Gründen (Sepsis, Atemnotsyndrom, Lungenhypoplasie). Alle Todesfälle in der Gruppe der Kinder mit sonographisch nachgewiesener Hirnblutung ereigneten sich bereits innerhalb der ersten Lebenswoche. Da die primären Zielgrößen unserer Studie ("Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation" und "therapeutische Intervention") bei diesen Kindern aufgrund des frühen Todeszeitpunkts nicht untersucht werden konnten, wurde diese Gruppe aus der Studie ausgeschlossen. Von den insgesamt 29 Frühgeborenen in dieser Studie waren 15 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts. Bei einem Teil der Frühgeborenen wurde bei einer progredienten posthämorrhagischen Ventrikeldilatation mittels Lumbalpunktionen oder Punktionen eines Ventrikeldrainagesystems therapeutisch interveniert. In den Fällen, in denen die Ventrikelweite unter Therapie noch zunahm, wurde durch Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts versucht, eine kontinuierliche Liquorableitung zu gewährleisten.

2.2. Hirnsonographische Untersuchungstechnik

Um eine einheitliche Untersuchungstechnik zu gewährleisten, wurden alle hirnsonographischen Untersuchungen von einer Person durchgeführt. Die nicht transportfähigen Kinder wurden auf der Station im Inkubator, die transportfähigen Kinder in der radiologischen Abteilung der Kinderklinik sonographiert. Als Untersuchungsgerät diente das Sonographiegerät "Accuson 128" mit einem 5-MHz-Schallkopf. Die Untersuchung des Hirnparenchyms, der Liquorräume sowie der Ventrikelwände erfolgte in standardisierten und gegebenenfalls befundadaptierten Schnittebenen durch die große Fontanelle. Bei jedem Untersuchungsgang wurde mindestens ein Querschnitt (mittlerer Koronarschnitt) sowie jeweils ein Parasagittalschnitt auf der linken und rechten Seite angefertigt und die Befunde auf Röntgenfilm dokumentiert.

2.3. Neubeurteilung der Hirnsonogramme

Aus der Gesamtzahl der bei jedem Kind durchgeführten Hirnsonogramme wurde eine Auswahl nach dem in Tabelle 2.3. aufgeführten Schema in die Auswertung dieser Studie einbezogen.

Tab. 2.3.: Bei der Auswertung berücksichtigte Hirnsonogramme

- Sonogramm, in dem die Blutung erstmalig diagnostiziert wurde
- Sonogramm, in dem die Blutung ihre maximale Ausdehnung zeigte
- Wöchentliche Kontrollsonogramme in den ersten vier Wochen nach Erstdiagnose bis zur Entlassung aus der Klinik oder bis zur Implantation eines Shunts
- Kontrollsonogramme in 14tägigem Abstand ab der fünften Woche nach Erstdiagnose bis zur Entlassung aus der Klinik oder bis zur Implantation eines Shunts
- ambulant angefertigtes Kontrollsonogramm des Residualzustands der Hirnblutung

Bei der Auswahl der Kontrollsonogramme wurde auf einen gleichmäßigen (wöchentlichen bzw. 14tägigen) Abstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten geachtet. Da bei der Durchführung der sonographischen Untersuchungen nicht immer nach dem in Tabelle 2.3. skizzierten Schema vorgegangen worden war, kam es zu Lücken im Datenmaterial. Dies behinderte jedoch nicht die Eingruppierung der Kinder in eine Verlaufsgruppe (vergleiche Kapitel 2.5.2.) und hatte somit auf die Ergebnisse dieser Studie keinen Einfluß. Sämtliche Hirnsonogramme der in die Studie

eingeschlossenen Kinder wurden vom Verfasser dieser Arbeit erneut befundet, wodurch eine einheitliche Beurteilung der Sonogramme gewährleistet war.

2.4. Methoden zur Bestimmung des Schweregrades einer Hirnblutung

Der Schweregrad einer Hirnblutung wurde entweder in der mittleren Koronarebene oder in den beiden parasagittalen Schnittebenen bestimmt. Im Parasagittalschnitt verläuft die Schnittebene durch die Seitenventrikel in ihrer maximalen Ausdehnung. Das typische sonographische Bild einer Hirnblutung in den genannten Schnittebenen ist schematisch in den auf der nächsten Seite folgenden Abbildungen 2.4.0.1. und 2.4.0.2. dargestellt.

Die Ermittlung des Schweregrades einer Hirnblutung erfolgte mit Hilfe der in Tabelle 2.4.0. zusammengefaßten Parameter und Faktoren anhand des Sonogramms, in dem die Blutung ihre maximale Ausdehnung zeigte.

Die im Rahmen dieser Studie neu entwickelten Parameter sind in der Tabelle unterstrichen, die im Folgenden als "stetige Parameter" bezeichneten Größen kursiv dargestellt. Die stetigen Parameter wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz direkt miteinander verglichen, die Untersuchung der drei letztgenannten Faktoren erfolgte separat.

Tab. 2.4.0.: Parameter und Faktoren, die hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht wurden

- Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt
- Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt
- Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt
- Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal im Parasagittalschnitt
- Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt
- Ventrikeleinbruch
- Parenchymbeteiligung
- Ventrikelwandveränderung

In den folgenden Unterkapiteln erfolgt eine ausführliche und teilweise graphische Darstellung aller in Tabelle 2.4.0. aufgeführten Parameter und Faktoren.

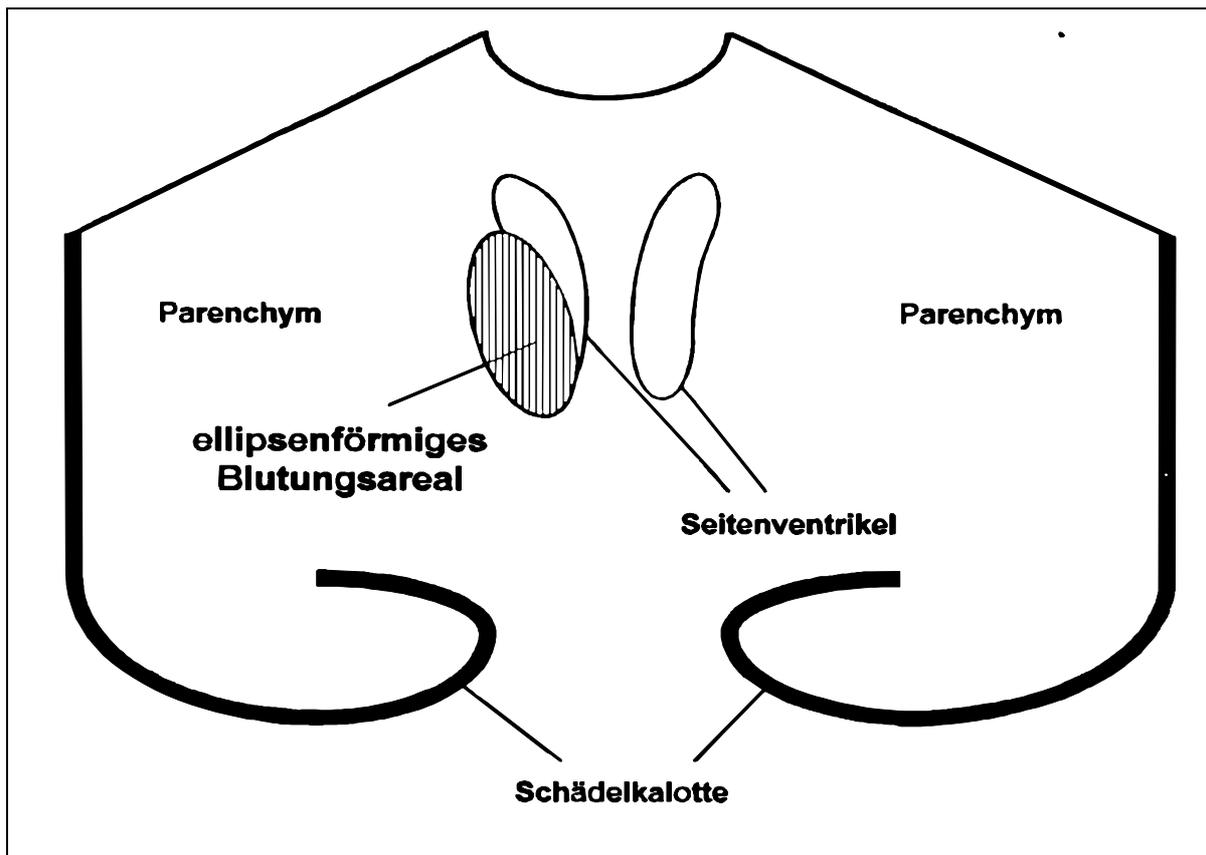


Abb. 2.4.0.1.: Das Bild einer Hirnblutung im Koronarschnitt. Schematische Darstellung des sonographischen Untersuchungsbefundes

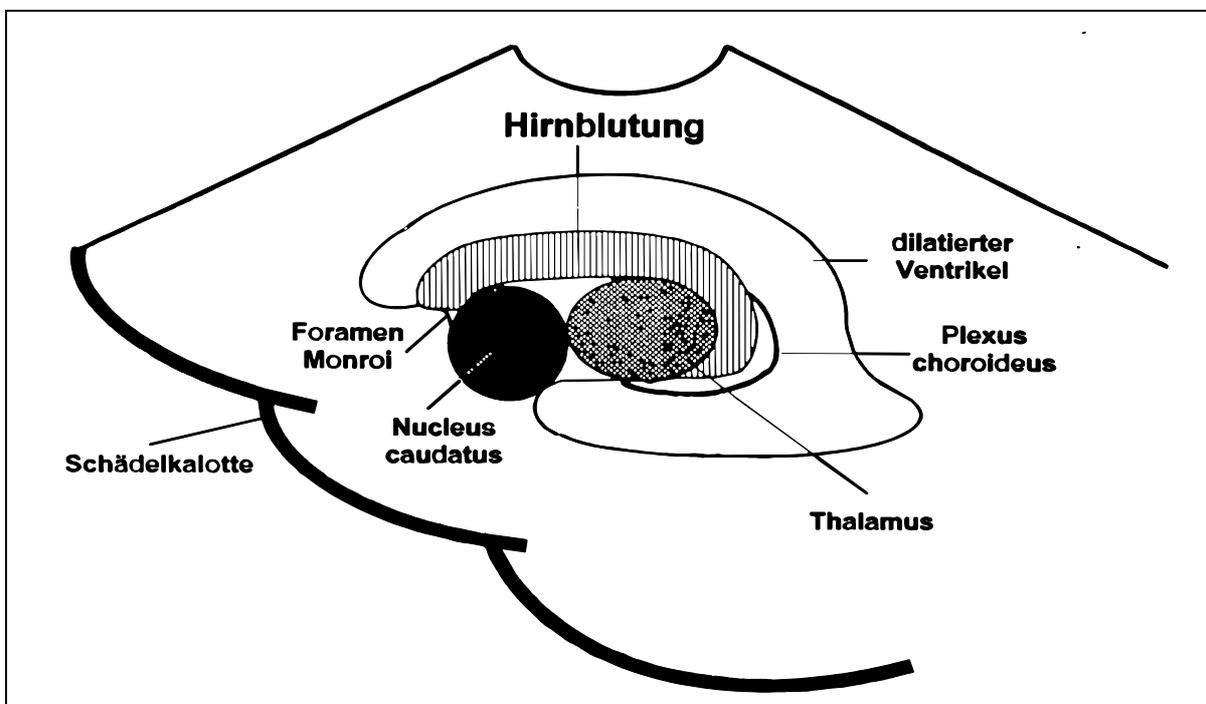


Abb. 2.4.0.2.: Das Bild einer Hirnblutung im Parasagittalschnitt. Schematische Darstellung des sonographischen Untersuchungsbefundes

2.4.1. Die Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt

Eine Hirnblutung stellt sich im mittleren Koronarschnitt annähernd ellipsenförmig dar. Die Fläche des von der Blutung betroffenen Gebiets kann somit nach der Formel $A = \frac{\pi}{4} a b$ mit a als Quer- und b als Längsdurchmesser berechnet werden. Eine Darstellung dieser beiden Meßgrößen folgt in Abbildung 2.4.1..

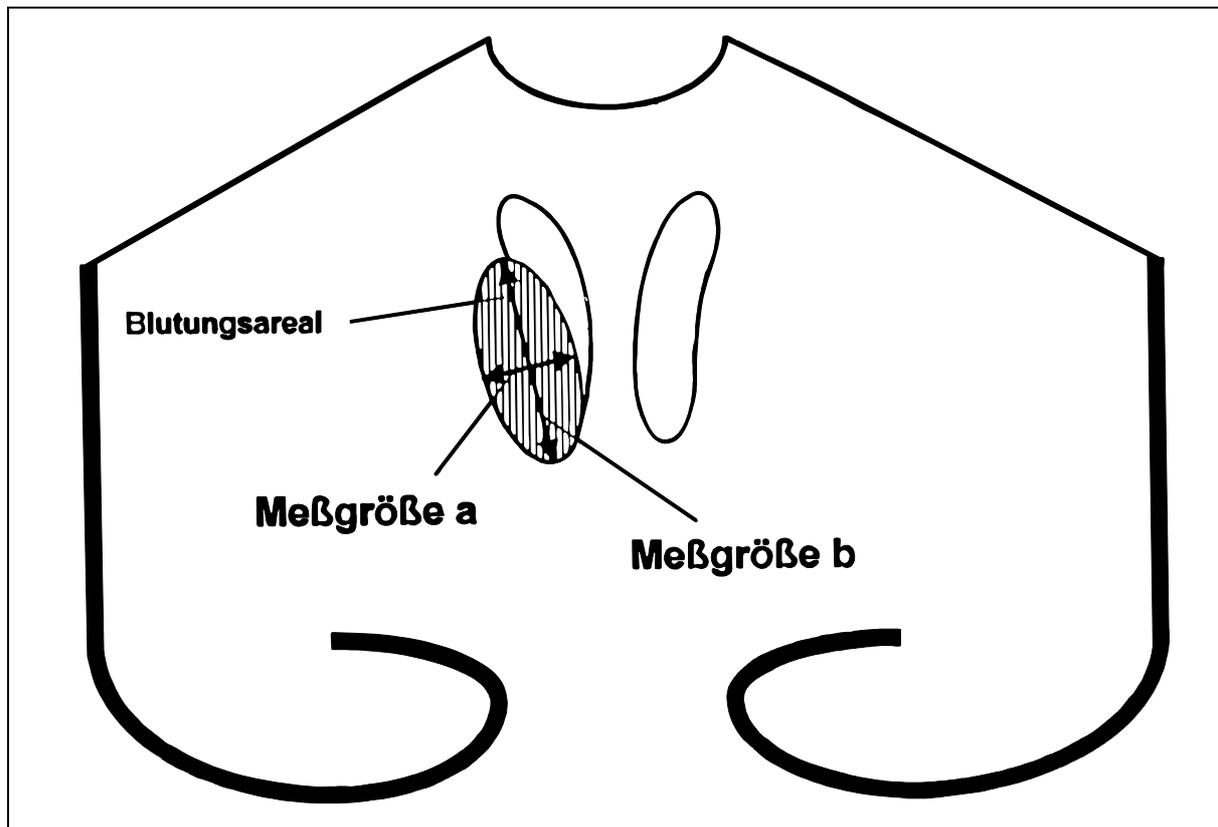


Abb. 2.4.1.: Die Meßgrößen zur Berechnung der Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt

2.4.2. Die Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße

Zur Ermittlung der relativen Ausdehnung der Hirnblutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße wurde sowohl in der koronaren wie auch in den beiden parasagittalen Schnittebenen die von der Blutung betroffene Fläche zur Seitenventrikelfläche in Bezug gesetzt. Da eine subependymale Blutung oft nicht von einer Ventrikeleinblutung abgrenzbar ist, wurde als Bezugsgröße für die Ventrikelfläche die Fläche gewählt, die sowohl das von der Blutung betroffene Areal als auch das freie Ventrikellumen umfaßte (siehe Abbildungen 2.4.2.1. und 2.4.2.2.). Die Abschätzung dieser relativen Größe erfolgte in zehnpromzentigen Abständen.

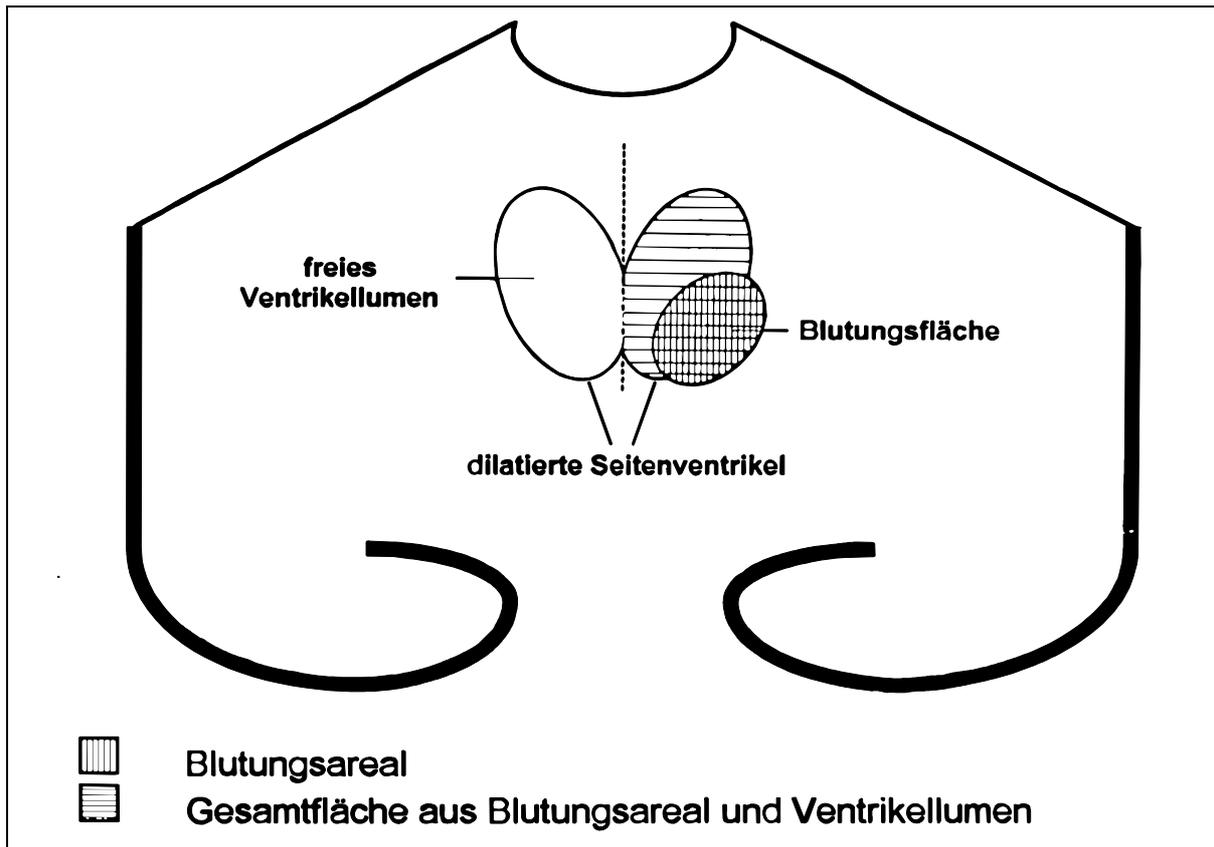


Abb. 2.4.2.1.: Die Ausdehnung der Hirnblutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im mittleren Koronarschnitt

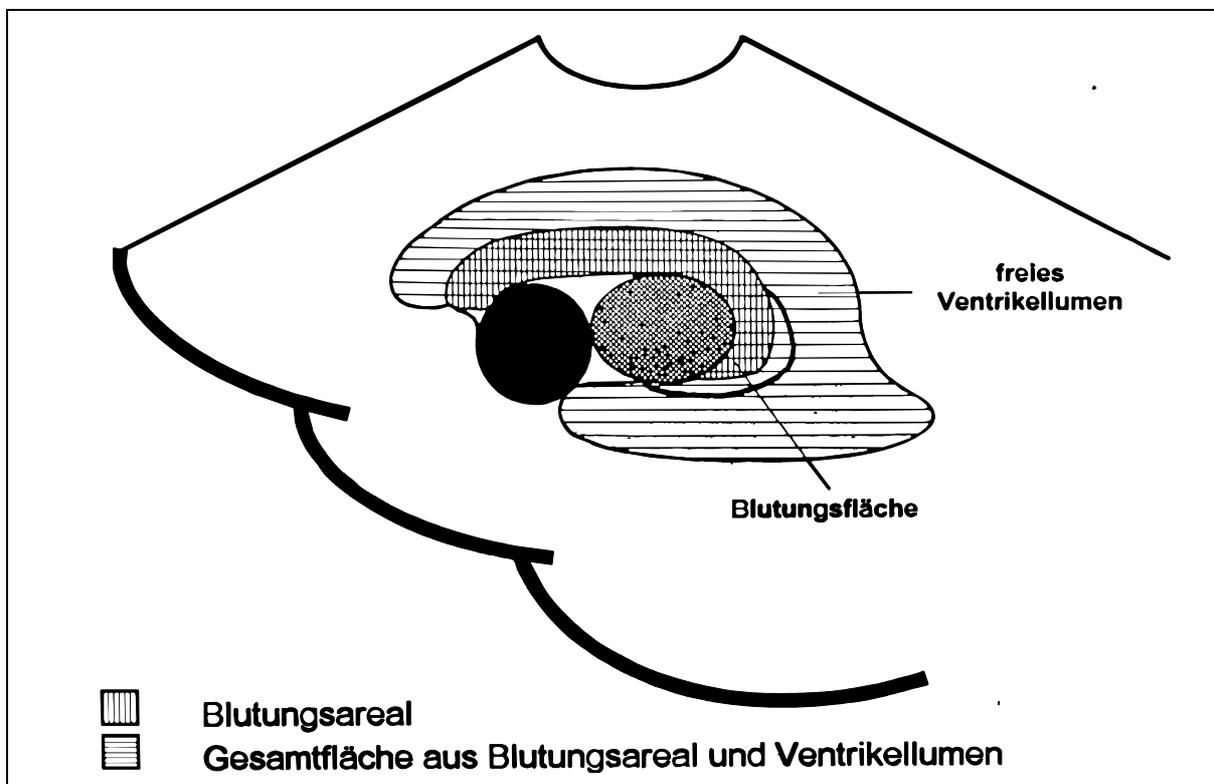


Abb. 2.4.2.2.: Die Ausdehnung der Hirnblutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt

2.4.3. Das anhand anatomischer Landmarken lokalisierte Blutungsareal im Parasagittalschnitt

Bei diesem Parameter wurde die Lokalisation einer Hirnblutung in der parasagittalen Schnittebene anhand von anatomischen Leitstrukturen bestimmt. Hierzu wurde die Innenkurve der Seitenventrikelbegrenzung in fünf Regionen unterteilt (siehe Abbildung 2.4.3.). Die Summe der auf beiden Seiten von einer Blutung betroffenen Regionen wurde als Parameter zur Bestimmung des Schweregrades einer Hirnblutung genutzt. In einem zusätzlichen Untersuchungsteil wurde festgestellt, wie häufig jede einzelne Region von der Blutung betroffen war und die prognostisch ungünstigste Blutungslokalisierung ermittelt.

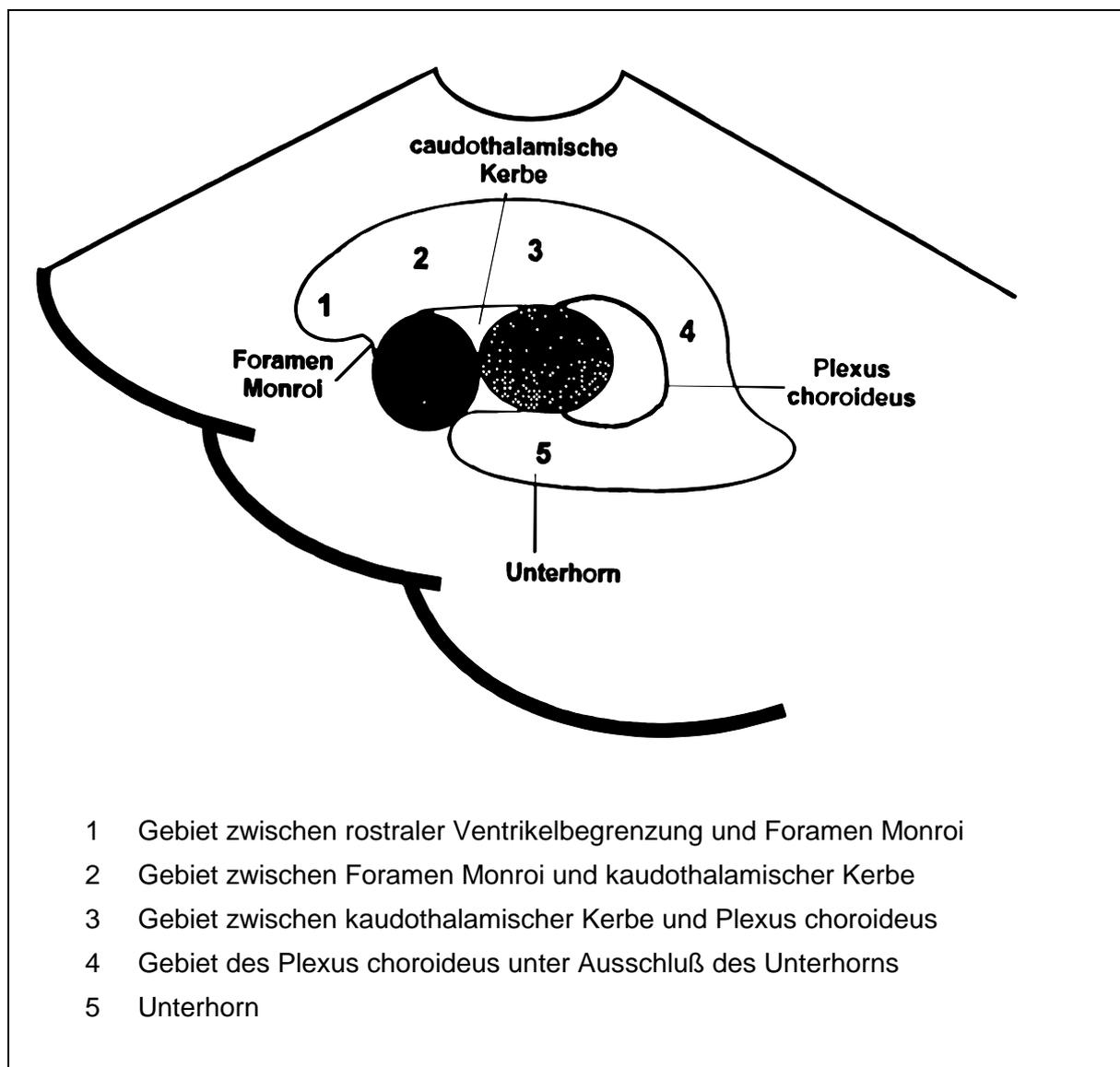


Abb. 2.4.3.: Das anhand anatomischer Landmarken lokalisierte Blutungsareal im Parasagittalschnitt

2.4.4. Die Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt

Zur Bestimmung der Ausdehnung der Hirnblutung in kranio-kaudaler Richtung wurde wie bei dem im vorangehenden Kapitel definierten Parameter die Ausdehnung der Blutung unter Einbeziehung anatomischer Leitstrukturen bestimmt. Die Messung der Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung erfolgte im Parasagittalschnitt in der in Kapitel 2.4.3. definierten Region 2 auf der Hälfte der Strecke zwischen Foramen interventriculare Monroi und caudothalamischer Kerbe. Eine schematische Darstellung der Meßgröße ist aus Abbildung 2.4.4. ersichtlich.

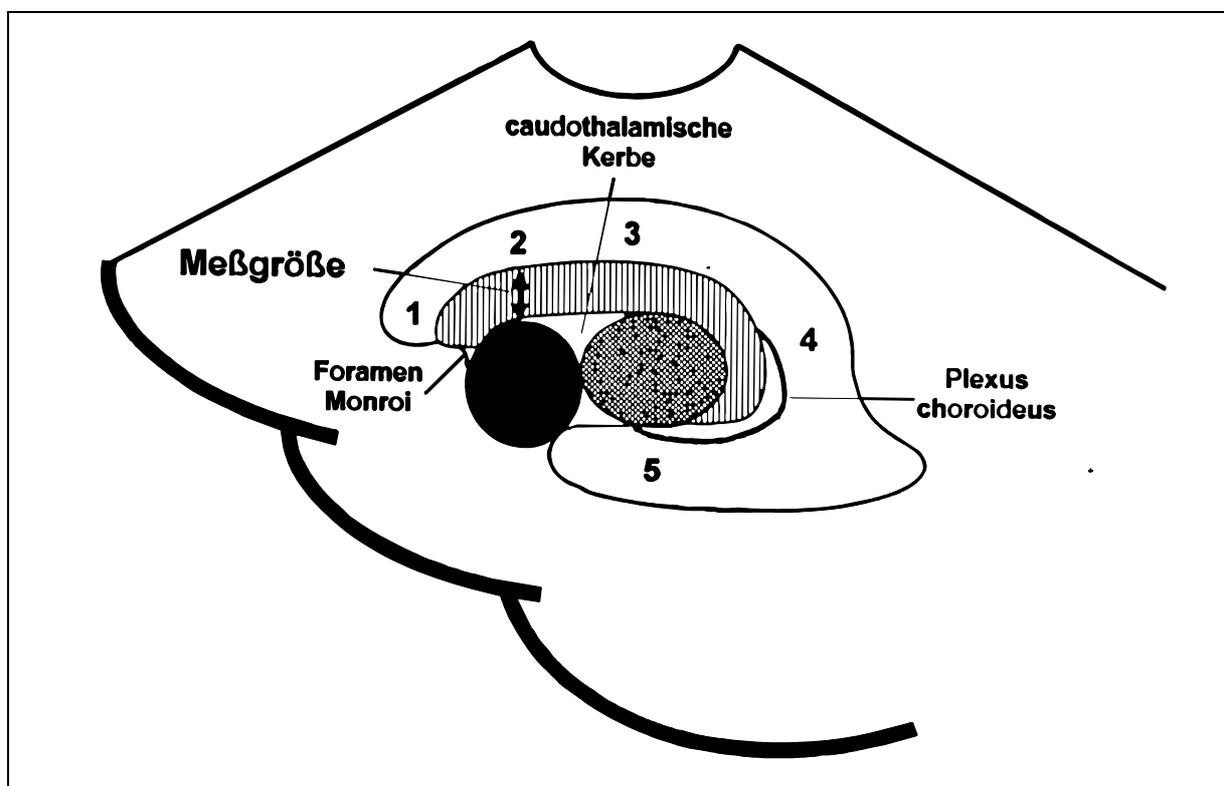


Abb. 2.4.4.: Die Meßgröße der Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt

2.4.5. Parenchymbeteiligung

Diagnostisches Kriterium für eine Parenchymbeteiligung war der mindestens zweimalige sonographische Nachweis eines echoreichen halbmond- oder fächerförmigen Areals kranial-lateral der Seitenventrikel in mindestens einer Schnittebene.

Die Ausdehnung der Parenchymblutungen wurde in unserer Untersuchung nicht quantifiziert. Es wurde untersucht, ob Parenchymblutungen eine ungünstigere Prognose hatten als Blutungen ohne Beteiligung des Hirnparenchyms.

2.4.6. Ventrikelinbruch

Eine Blutung wurde in dieser Studie nur dann als intraventrikuläre Hirnblutung bezeichnet, wenn bei den sonographischen Verlaufskontrollen Blutkoagel isoliert von der Ventrikelwand nachweisbar waren. Die Koagel stellen sich ähnlich wie die Blutung selbst als stark echogene Bezirke dar, die sich bei passiver Bewegung des Kopfes des Neugeborenen leicht verlagern lassen. Es wurde untersucht, ob ein Ventrikelinbruch einen für den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation ungünstigen Faktor darstellte.

2.4.7. Veränderung der Ventrikelwand

Bei allen in die Studie einbezogenen Sonogrammen wurde untersucht, ob die Wand der Hirnventrikel eine erhöhte Echogenität zeigte und sich sonographisch verbreitert darstellte. Dieses Phänomen wird im Folgenden "Ventrikelwandveränderung" genannt werden. Es wurde untersucht, ob bei Ventrikelinbruchsblutungen gehäuft eine Ventrikelwandveränderung nachgewiesen werden konnte und ob eine in mindestens einer sonographischen Untersuchung diagnostizierte Ventrikelwandveränderung mit einem ungünstigeren Verlauf der Ventrikeldilatation einherging.

2.5. Posthämorrhagische Ventrikeldilatation

2.5.1. Meßmethode zur Bestimmung der Ventrikelgröße

Grundlage für die Verlaufsbeurteilung der Ventrikelgröße war die Bestimmung des Seitenventrikelquerdurchmessers im mittleren Koronarschnitt nach Sauerbrei et al. [54]. Der Ventrikelquerdurchmesser wurde senkrecht zur Längsachse der Seitenventrikel an der Stelle bestimmt, an der der Ventrikel seine breiteste Ausdehnung hat (siehe Abbildung 2.5.1.). Sauerbrei et al. geben Normwerte für den Seitenventrikelquerdurchmesser von bis zu vier Millimetern an.

Der Verlauf der Größe der Seitenventrikel diente als Grundlage für die Eingruppierung des Patientenkollektivs in unterschiedliche Verlaufsgruppen.

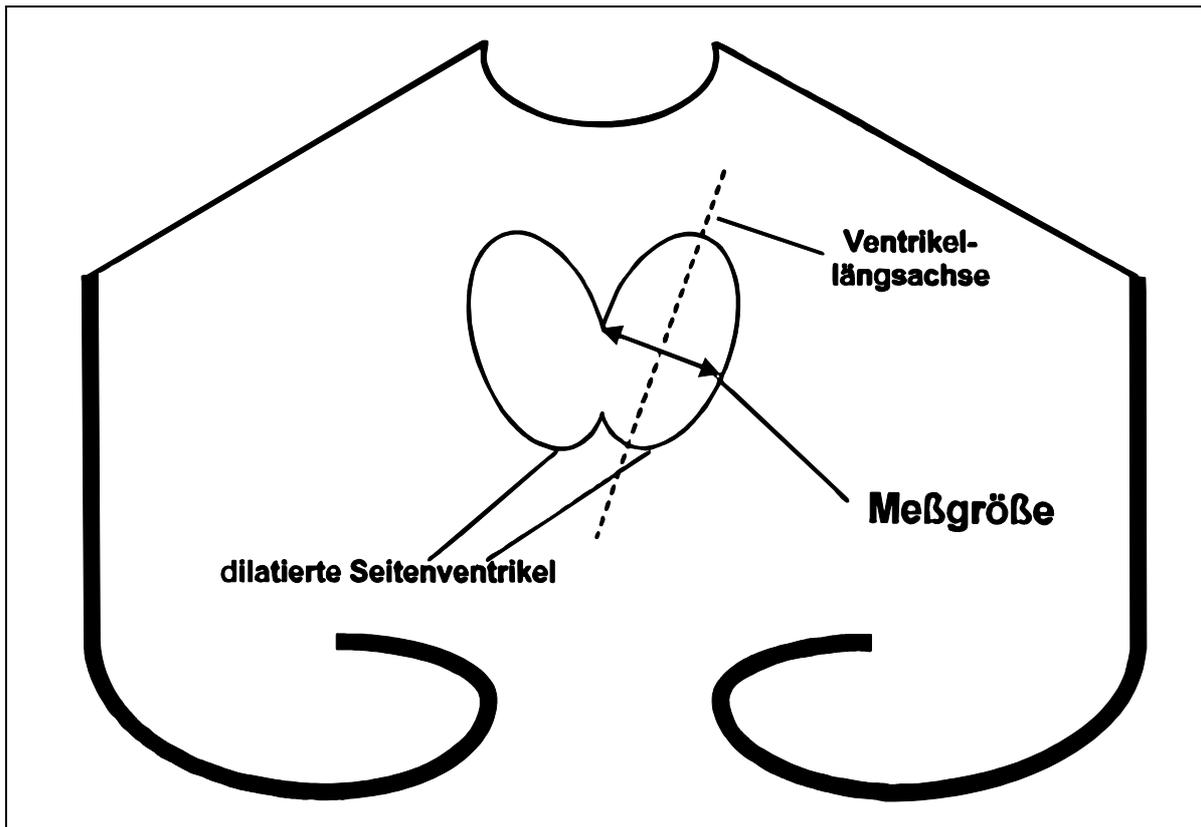


Abb. 2.5.1.: Die Meßgröße des Ventrikelquerdurchmessers als Parameter zur Bestimmung der Ventrikelgröße

2.5.2. Eingruppierung des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden nach Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation und dem Kriterium, ob bei ihnen therapeutisch interveniert worden war, einer von vier Gruppen zugeordnet und das Kriterium der Gruppenzugehörigkeit (im Folgenden "Verlaufsgruppe" genannt) für den Vergleich der prognostischen Relevanz der untersuchten Parameter und Faktoren genutzt. Die Gruppenmerkmale und die Verteilung des Patientenkollektivs auf diese Gruppen sind in Tabelle 2.5.2. aufgeführt.

Tab. 2.5.2.: Der Verlauf der Ventrikeldilatation: Eingruppierung des Patientenkollektivs in Verlaufsgruppen

Gruppe 1	Rückgang der Ventrikelgröße auf Normalwerte	7 Kinder
Gruppe 2	stabile Ventrikeldilatation, keine therapeutische Intervention	9 Kinder
Gruppe 3	bei zunehmender Ventrikeldilatation Liquorpunktionen durchgeführt	4 Kinder
Gruppe 4	zusätzlich zu den Liquorpunktionen Implantation eines Shunts	8 Kinder

Der Verlaufsgruppe 1 wurden die Fälle zugeordnet, in denen bei Entlassung aus dem Krankenhaus ohne therapeutische Intervention ein spontaner Rückgang der Ventrikelweite auf Normalwerte beobachtet werden konnte. Hierbei wurde eine durchschnittliche Ventrikelweite beider Seitenventrikel von weniger als vier Millimetern als "normal groß" bezeichnet. Den Gruppen 2 bis 4 wurden die Kinder zugeordnet, bei denen die Ventrikelweite bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nicht auf Normwerte zurückgegangen war: In Verlaufsgruppe 2 wurden die Fälle zusammengefaßt, bei denen kein therapeutischer Eingriff zur Reduktion der Ventrikelweite vorgenommen worden war. In Gruppe 3 wurden die Kinder zusammengefaßt, bei denen im Verlauf des Krankenhausaufenthalts mindestens einmal eine therapeutische Lumbal- oder Ventrikelpunktion durchgeführt, jedoch kein Shunt implantiert worden war. In Gruppe 4 befanden sich die Fälle, bei denen zusätzlich zu den Liquorpunktionen ein ventrikuloperitonealer Shunt implantiert worden war.

Ein Kind (Nr. 29) konnte keiner der genannten Gruppen zugeordnet werden. Es war, nachdem weder klinisch noch sonographisch Zeichen einer progredienten post-hämorrhagischen Ventrikeldilatation bestanden hatten, aus dem Krankenhaus entlassen worden. Monate später mußte nach einer zunächst unauffälligen Entwicklung bei klinischen Zeichen einer Hirndruckerhöhung sowie sonographisch zunehmender Ventrikelweite eine Shuntoperation durchgeführt werden. Angesichts der zunächst rückgängigen, dann jedoch wesentlich später wieder zunehmenden Ventrikelweite handelt es sich bei dem Kind um den Sonderfall eines Hydrocephalus ohne direkten zeitlichen Zusammenhang zum Blutungsereignis. Da bei diesem Kind nicht direkt nach der Blutung eine Lumbal- oder Ventrikelpunktion durchgeführt worden war, konnte es nicht nach den in Tabelle 2.5.2. beschriebenen Kriterien in eine Verlaufsgruppe eingeteilt werden. Somit wurde dieser Fall beim Vergleich der prognostischen Relevanz der erfaßten Blutungsparameter nicht mit berücksichtigt und lediglich in die vergleichende Untersuchung der Blutungsausdehnung einbezogen.

2.6. Seitenvergleich

2.6.1. Hirnblutung

In einem separaten Studienteil wurde untersucht, welche der beiden Hirnhemisphären bei unserem Patientenkollektiv stärker von einer Hirnblutung betroffen war. Zunächst wurde bei den unilateral lokalisierten Blutungen die Häufigkeit bestimmt, in der jede einzelne Seite von einer Blutung betroffen war. Bei der Untersuchung der

Fälle mit bilateral lokalisierten Hirnblutungen wurde mit Hilfe der in Tabelle 2.4.0. aufgeführten stetigen Parameter die Blutungsausdehnung zunächst seitengetrent bestimmt. Aus den ermittelten Werten wurde der Quotient aus dem linksseitigen Blutungsanteil und der Summe aus links- und rechtsseitigen Blutungsanteilen berechnet. Eine Seitenpräferenz der linken Seite wurde so definiert, daß dieser Quotient bei *allen* Parametern größer oder gleich 50 % zu sein hatte. Entsprechende Bedingungen galten für die rechte Seite mit einem Wert des Quotienten bei *allen* Parametern von weniger oder gleich 50 %. In den Fällen, in denen der oben definierte Quotient unter Anwendung eines Parameters zur Bestimmung der Blutungsausdehnung über und unter Berücksichtigung eines anderen Parameters unter 50 % lag, konnte keine Seitenpräferenz diagnostiziert werden.

Daraufhin wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob bei den Blutungen, die nach den beschriebenen Kriterien eine Seitenpräferenz aufwiesen, der zur Blutung ipsilateral gelegene Seitenventrikel im Verlauf ausschließlich oder zumindest stärker dilatiert war als der zur Blutung kontralateral gelegene Seitenventrikel.

2.6.2. Verlauf der Ventrikeldilatation

Bei der seitengetrenten Untersuchung des Verlaufs der Ventrikeldilatation wurde ähnlich wie bei dem der Blutung verfahren. Zunächst wurde bei allen in die Studie einbezogenen Sonogrammen der Ventrikelquerdurchmesser auf der linken und rechten Seite einzeln vermessen. Danach wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt der Quotient aus dem linksseitigen und der Summe aus dem links- und rechtsseitigem Wert des Ventrikelquerdurchmessers berechnet. Der Mittelwert dieser Quotienten diente als Grundlage für die Beurteilung, ob eine Seitenpräferenz der Ventrikeldilatation vorlag. Falls dieser Mittelwert über 50 % lag, wurde dies als bevorzugt auf der linken Seite lokalisierte Ventrikeldilatation definiert, falls er unter 50 % lag, galt dies als Ventrikeldilatation, die im Seitenvergleich stärker auf der rechten Seite nachweisbar war. Darüber hinaus wurde untersucht, ob es Fälle gab, in denen der Ventrikelquerdurchmesser an jedem Untersuchungszeitpunkt auf der einen Seite unterhalb und auf der anderen oberhalb der Norm von vier Millimetern lag.

2.7. Reifegrad und Blutungsausdehnung

Der Reifegrad der Frühgeborenen wurde sowohl mit Hilfe des aus den Krankenakten ermittelten Gestationsalters wie auch des direkt nach der Geburt gemessenen Geburtsgewichts quantifiziert. Für beide Größen wurde gesondert überprüft, ob ein

statistisch signifikanter reziproker Zusammenhang zur Blutungsausdehnung nachweisbar war. Die Bestimmung der Blutungsausdehnung erfolgte anhand aller in Tabelle 2.4.0. aufgeführten stetigen Parameter sowie diskreten Faktoren.

2.8. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf

Bei allen Kindern wurde der Zeitpunkt der sonographischen Diagnosestellung der Hirnblutung ermittelt. Zusätzlich wurde überprüft, bei wie vielen Kindern während der Verlaufskontrollen im Vergleich zum Erstbefund eine Zunahme der Blutungsausdehnung festgestellt werden konnte. In den Fällen, in denen nach einer Blutung eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand diagnostiziert worden war, wurde ein zeitliches Profil mit Beginn und Ende der Ventrikelwandveränderung erstellt. Darüber hinaus wurde für die ersten drei Lebenswochen die durchschnittliche Ventrikelgröße aller Frühgeborenen bestimmt und der Verlauf der Ventrikeldilatation der Gruppe der therapierten Kinder dem Verlauf der Ventrikeldilatation der nicht therapierten Kinder gegenübergestellt. Aufgrund der Tatsache, daß ab einem bestimmten Zeitpunkt nach der Geburt nicht mehr ausreichend viele Kontrollsonographien durchgeführt worden waren, wurde der Verlauf der Gruppe der nicht therapierten Frühgeborenen nur bis zur achten Lebenswoche und der der therapierten Kindern nur bis zur zwölften Lebenswoche dargestellt.

2.9. Meßfehler

Die Messung aller in dieser Studie ermittelten Strecken (Quer- und Längsdurchmesser der Blutung, Seitenventrikelquerdurchmesser, Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung) ist mit einem zufälligen Meßfehler von ± 1 mm behaftet. Bei der Abschätzung der Größe "Ausdehnung der Hirnblutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße" liegt der Fehler in einem Größenbereich von ± 10 %.

2.10. Datenauswertung und statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik der Universität Giessen.

Alle Meßwerte zur Bestimmung der Blutungsausdehnung wie auch der Größe der Seitenventrikel wurden zunächst für die linke und rechte Seite seitengetreunt

erhoben und erst nach Abschluß der seitengetrennten Auswertung zu einem Durchschnittswert zusammengefaßt. Je nach Eigenschaft der Parameter wurde bei stetigen Merkmalen der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (s) oder der Median (\tilde{x}) und die Spannweite (R) bestimmt. Bei den diskreten Merkmalen wurde die absolute und relative Häufigkeit der Merkmalsausprägung ermittelt.

2.10.1. Datenaufbereitung

Die persönlichen Daten der Patienten (Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht) sowie Informationen über Art und Zeitpunkt einer therapeutischen Intervention wurden aus den Krankenakten erhoben. Sie wurden zusammen mit den aus den Auswertungen der Hirnsonogramme gewonnenen Daten auf einheitlichen Erhebungsbögen gesammelt und mit Hilfe des PC-Tabellenkalkulationsprogramms Excel 4.0[®] zusammengefaßt und aufbereitet.

2.10.2. Testmethoden

Aufgrund des heterogenen Datenmaterials mußte bei der Überprüfung auf statistisch signifikante Korrelationen in einem ersten Testdurchgang eine Vielzahl statistischer Methoden angewendet werden (siehe Tabelle 2.10.2.). Bei diesen Tests wurde ein Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen als statistisch signifikant bezeichnet, wenn mit einer Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art von weniger als fünf Prozent ($p < 0,05$) die Hypothese eines Unterschieds bezüglich der Lage der Verteilung der verglichenen Merkmale abgelehnt werden konnte. In einem zweiten Testdurchgang wurde mit einer multifaktoriellen Varianzanalyse eine Rangfolge der stetigen Blutungsparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit ermittelt. Darüber hinaus wurde ebenfalls mit einer multifaktoriellen Varianzanalyse für den Parameter "Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal" die Region bestimmt, die für eine Aussage über den Verlauf der Ventrikeldilatation am relevantesten war. Um die Testvoraussetzungen zu erfüllen, mußten sowohl bei der multifaktoriellen Varianzanalyse wie auch schon beim Test nach Fisher-Yates im ersten Testdurchgang die Kinder aus Verlaufsgruppe 1 und 2 sowie 3 und 4 zu jeweils einer Gruppe zusammengefaßt werden.

Tab. 2.10.2.: Angewandte Testmethoden zur Überprüfung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen

Merkmal 1	Merkmal 2	Testmethode
stetige Parameter	Verlaufsgruppe	Test nach Kruskal-Wallis
Ventrikelinbruch	Verlaufsgruppe	Fisher-Yates-Test
Parenchymbeteiligung	Verlaufsgruppe	Fisher-Yates-Test
Wandveränderung	Verlaufsgruppe	Fisher-Yates-Test
Gestationsalter	stetige Parameter	Lineare Regression
Gestationsalter	Ventrikelinbruch	U-Test von Mann-Whitney
Gestationsalter	Parenchymbeteiligung	U-Test von Mann-Whitney
Geburtsgewicht	stetige Parameter	Lineare Regression
Geburtsgewicht	Ventrikelinbruch	U-Test von Mann-Whitney
Geburtsgewicht	Parenchymbeteiligung	U-Test von Mann-Whitney
Ventrikelinbruch	Wandveränderung	Fisher-Yates-Test

Aus testtheoretischen Gründen konnte die multifaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der prognostischen Aussagefähigkeit der stetigen Blutungsparameter nur mit maximal vier Größen durchgeführt werden. Für die "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt" war nach dem ersten Testdurchgang die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art im Vergleich zu den anderen stetigen Parametern am größten. Somit war die Bedeutung dieses Parameters als Prädiktor einer ungünstigen Verlaufsprognose als vergleichsweise gering einzustufen und deshalb wurde gerade dieser Parameter bei der Varianzanalyse nicht mit berücksichtigt.

Aus den in Kapitel 2.5.2. beschriebenen Gründen konnte bei den Tests zur prognostischen Relevanz der Blutungsparameter Kind Nr. 29 nicht berücksichtigt werden, wodurch sich die Anzahl der verglichenen Fälle bei diesen Tests auf 28 Fälle reduzierte.

3. Ergebnisse

3.1. Die prognostische Relevanz des Parameters "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt"

Bei unserem Patientenkollektiv betrug die Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt im Mittel (\bar{x}) 127 mm² (s = 68 mm²). Bei der kleinsten Blutung war eine Fläche von 35 mm², bei der größten eine Fläche von 257 mm² von der Blutung betroffen.

Die Größe der Blutungsfläche stand in einem signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation (p < 0,002, siehe Tabelle 3.1.).

Tab. 3.1.: Die Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Blutungsfläche [mm ²]	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
[0 - 50]	3	2	0	0	5
]50 - 100]	4	2	1	0	7
]100 - 150]	0	4	0	3	7
]150 - 200]	0	1	1	2	4
]200 - 250]	0	0	1	3	4
> 250	0	0	1	0	1
gesamt	7	9	4	8	28

Bei 11 von 12 Kindern (92 %) mit einer Blutungsfläche von höchstens 100 mm² wurde nicht therapeutisch interveniert, bei einem Kind wurden vorübergehend Lumbal- oder Ventrikelpunktionen durchgeführt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei acht von neun Kindern (89 %) mit einer Blutungsausdehnung von mehr als 150 mm² und bei allen fünf Kindern mit einer Blutungsausdehnung von mehr als 200 mm² ein ungünstiger Verlauf der Ventrikeldilatation und es mußte therapeutisch eingegriffen werden. Alle Kinder, bei denen die Ventrikelgröße bis zur Entlassung auf Normwerte zurückgegangen war, wiesen eine Blutungsfläche von maximal 100 mm² im mittleren Koronarschnitt auf. Der Zusammenhang zwischen Blutungsfläche und Verlauf der Ventrikeldilatation ist in Abbildung 3.1. graphisch dargestellt.

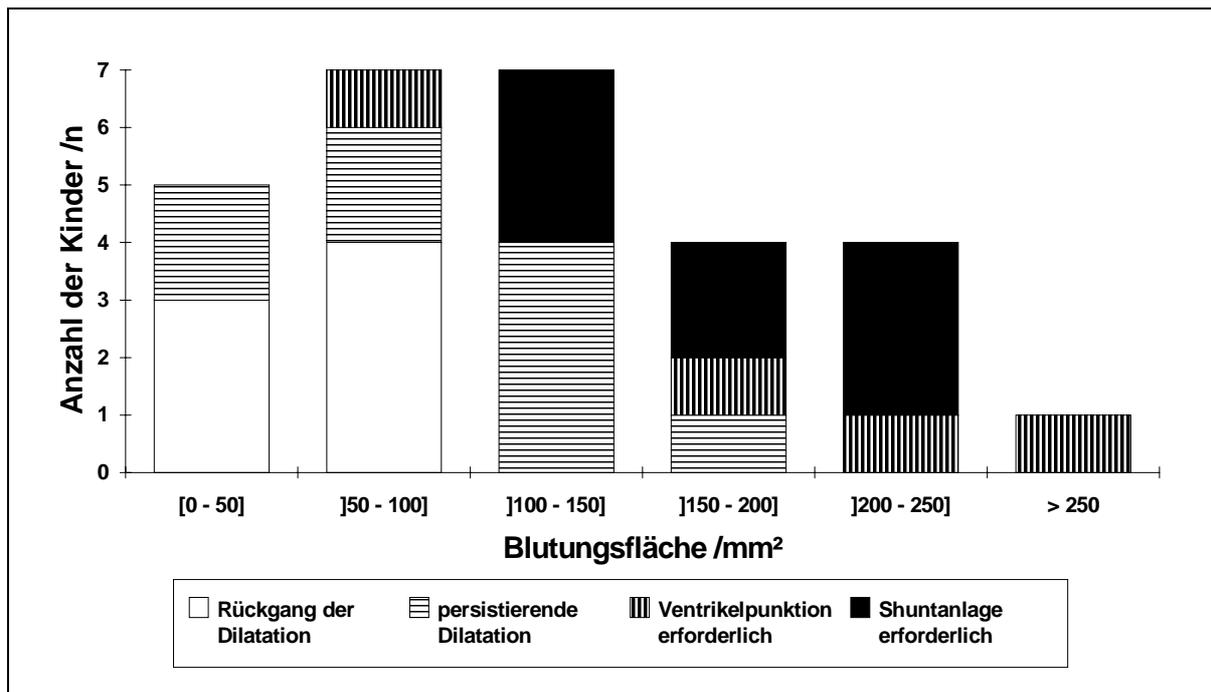


Abb. 3.1.: Die Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.2. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt"

Bei unserem Patientenkollektiv lag der Anteil der Blutungsfläche an der Gesamtfläche aus Blutung und freiem Ventrikellumen im mittleren Koronarschnitt zwischen 15 % bei der kleinsten und 90 % bei der größten Blutung ($\bar{x} = 62 \%$, $s = 21,9 \%$). Die Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt stand in einem signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der Ventrikeldilatation ($p < 0,005$, siehe Tabelle 3.2. und Abbildung 3.2.).

Tab. 3.2.: Die Blutungsfläche im Verhältnis zur Ventrikelgröße im mittleren Koronarschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Flächenanteil [%]	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
[0 - 25]	1	0	0	0	1
]25 - 50]	4	4	1	0	9
]50 - 75]	2	5	0	2	9
]75 - 100]	0	0	3	6	9
gesamt	7	9	4	8	28

16 der 19 Kinder (84 %) mit einem Flächenanteil der Blutung von weniger als 75 % hatten eine günstige Prognose, lediglich bei drei Kindern wurde therapeutisch interveniert. In der Gruppe der Kinder mit einem Flächenanteil der Blutung von unter 50 % lag der Anteil der Fälle, bei denen auf eine Therapie verzichtet werden konnte, sogar bei 90 %. Im Gegensatz dazu mußte bei allen Kindern, bei denen der Anteil der Blutungsfläche an der Gesamtfläche aus Blutung und freiem Ventrikellumen im Koronarschnitt über 75 % lag, therapeutisch eingegriffen werden.

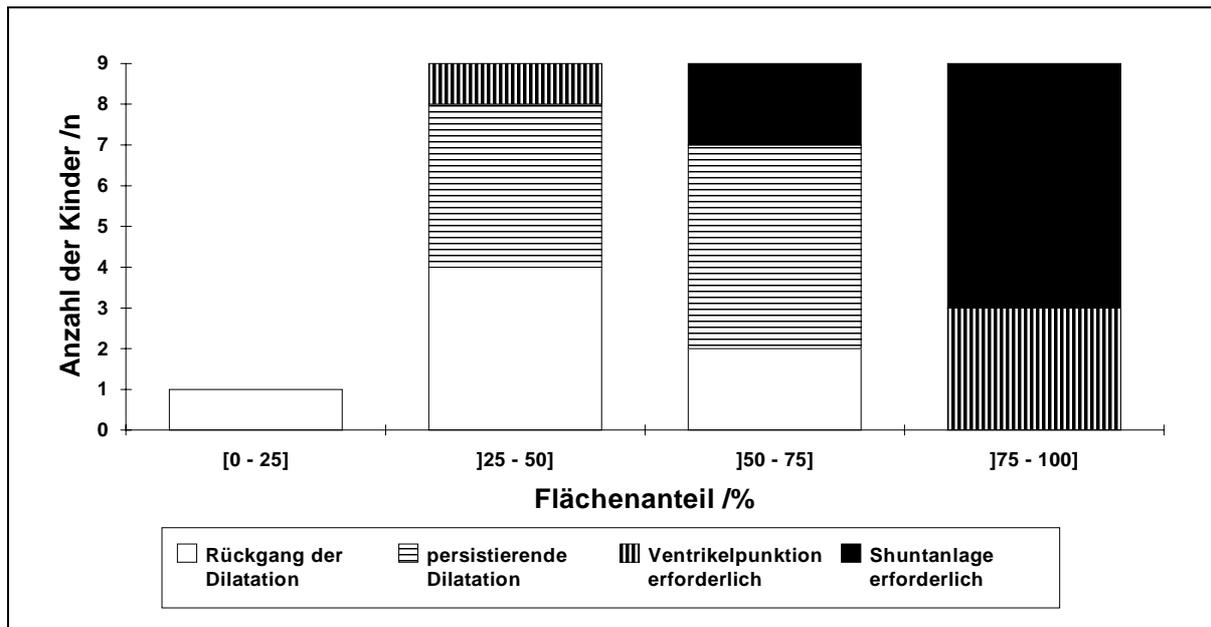


Abb. 3.2.: Die Blutungsfläche im Verhältnis zur Ventrikelgröße im mittleren Koronarschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.3. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt"

Im Mittel (\bar{x}) lag bei unserem Patientenkollektiv der Anteil der Blutungsfläche an der Gesamtfläche aus Blutung und freiem Ventrikellumen im Parasagittalschnitt bei 54 % ($s = 27,4$ %). Bei der kleinsten Blutung war zehn Prozent der Fläche, bei der größten die gesamte Fläche von der Blutung ausgefüllt. Die Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt stand in einem signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der Ventrikeldilatation ($p < 0,0005$, vergleiche Tabelle 3.3.). In der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Flächenanteil der Blutung von maximal 60 % zeigte sich bei 15 von 16 Kindern ein günstiger Verlauf und es mußte lediglich bei einem Kind therapeutisch interveniert werden. Bei nur einem von 12 Kindern, bei denen der Anteil der Blutungsfläche über 60 % lag, konnte von einer

therapeutischen Intervention abgesehen werden. In der Gruppe der Kinder, bei denen maximal 30 % der Fläche von der Blutung betroffen war, waren in sechs von sieben Fällen (86 %) die Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert, bei acht von neun Kindern mit einem Flächenanteil zwischen 30 und 60 % persistierte die Ventrikeldilatation bis zur Entlassung (siehe auch Abbildung 3.3.).

Tab. 3.3.: Die Blutungsfläche im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Flächenanteil [%]	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
[0 - 10]	3	0	0	0	3
]10 - 20]	2	1	0	0	3
]20 - 30]	1	0	0	0	1
]30 - 40]	0	3	0	0	3
]40 - 50]	0	2	0	0	2
]50 - 60]	1	2	0	1	4
]60 - 70]	0	0	1	2	3
]70 - 80]	0	1	2	3	6
]80 - 90]	0	0	1	1	2
]90 - 100]	0	0	0	1	1
gesamt	7	9	4	8	28

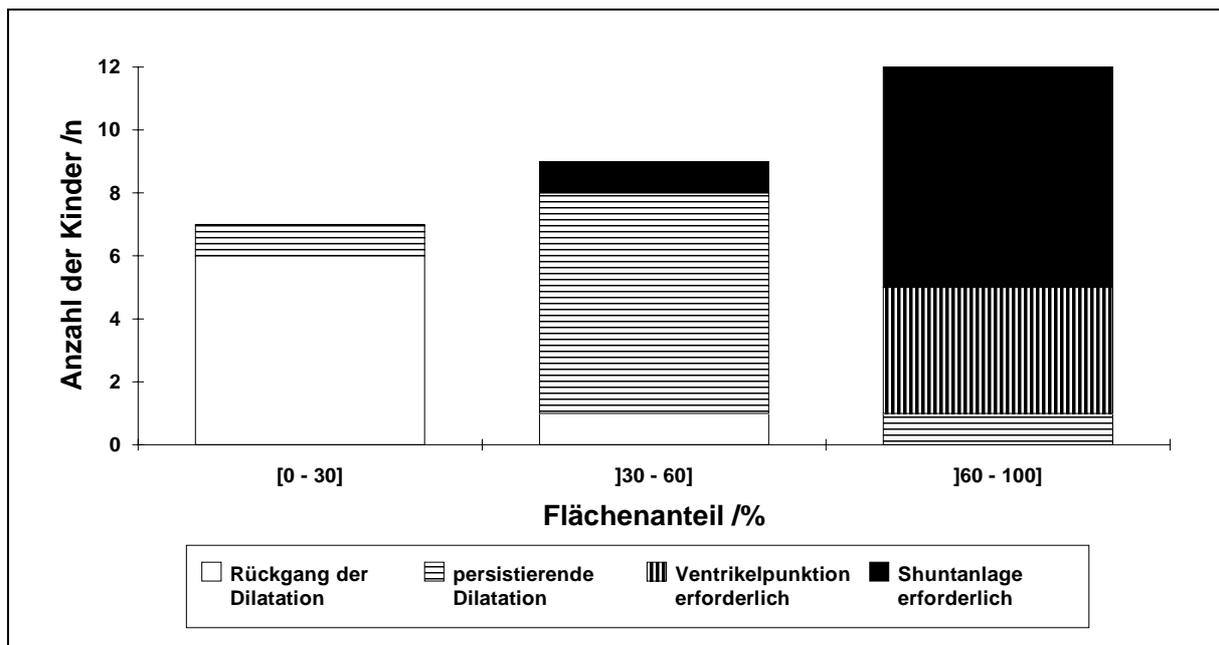


Abb. 3.3.: Blutungsfläche im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.4. Die prognostische Relevanz des Parameters "Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal im Parasagittalschnitt"

3.4.1. Die Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen

Im Median (\bar{x}) waren bei unserem Patientenkollektiv sieben Regionen von der Hirnblutung betroffen (Spannweite zwei bis zehn Regionen). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen und dem Verlauf der Ventrikeldilatation ($p < 0,002$, siehe Tabelle 3.4.1. und Abbildung 3.4.1.).

Tab. 3.4.1.: Die Anzahl der von der Hirnblutung betroffenen Regionen als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
1 Region	0	0	0	0	0
2 Regionen	4	0	0	0	4
3 Regionen	2	1	0	0	3
4 Regionen	0	2	0	0	2
5 Regionen	0	1	0	0	1
6 Regionen	0	0	0	0	0
7 Regionen	0	4	2	1	7
8 Regionen	1	0	0	1	2
9 Regionen	0	0	0	3	3
10 Regionen	0	1	2	3	6
gesamt	7	9	4	8	28

Aus der Gruppe der neun Frühgeborenen mit kleineren Hirnblutungen (zwei bis vier Regionen von der Blutung betroffen) mußte sich kein Kind einer therapeutischen Intervention unterziehen. In den Fällen mit Blutungen mittlerer Ausdehnung (fünf bis sieben Regionen von der Blutung betroffen) wurde bei 38 % der Patienten (drei von acht Kindern) therapeutisch interveniert, bei ausgeprägten Blutungen (mehr als sieben Regionen betroffen) wurde in 82 % der Fälle therapeutisch eingegriffen (neun von 11 Kindern). Bei 14 von 16 Kindern, bei denen auf eine therapeutische Intervention verzichtet werden konnte, waren maximal sieben Regionen von der Blutung betroffen. Umgekehrt waren in der Gruppe der Kinder, bei denen therapeutisch eingegriffen worden war, bei neun von 12 Kindern mehr als sieben Regionen von der Blutung betroffen.

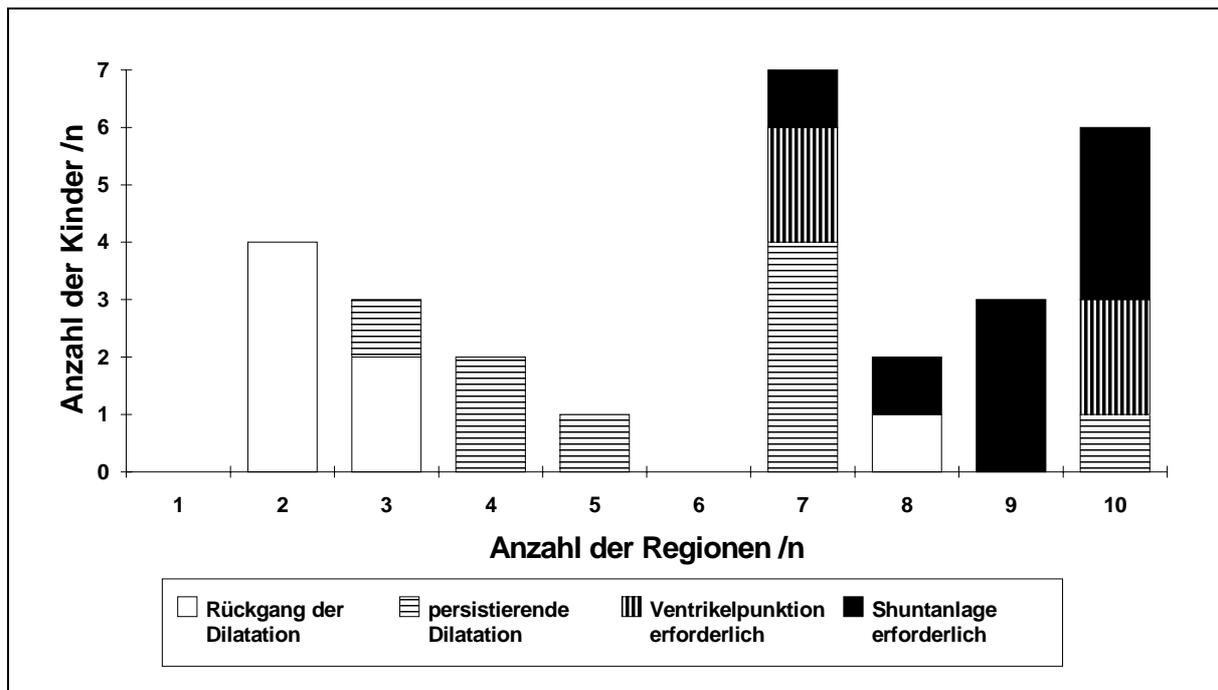


Abb. 3.4.1.: Die Anzahl der von der Hirnblutung betroffenen Regionen als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.4.2. Die Lokalisation des Blutungsareals

In Kapitel 3.4.1. wurde für den Parameter "Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen im Parasagittalschnitt" eine prognostische Relevanz nachgewiesen. Im vorliegenden Kapitel wird untersucht, wie häufig jede einzelne Region von der Blutung betroffen war und mit Hilfe einer multifaktoriellen Varianzanalyse die prognostisch ungünstigste Blutungslokalisierung bestimmt. Bei der Untersuchung der Frage, welche *einzelne* der fünf Regionen für die Verlaufsprognose am bedeutsamsten war, zeigte sich zunächst, daß bei unserem Patientenkollektiv die Häufigkeit, in der die unterschiedlichen Regionen von einer Blutung betroffen waren, stark differierte. In Abbildung 3.4.2.1. ist die Häufigkeitsverteilung der Blutungslokalisierung auf die fünf verglichenen Regionen graphisch dargestellt.

Während die Region 2 zwischen Foramen interventriculare Monroi und kaudothalamischer Kerbe sowie die Region 3 zwischen kaudothalamischer Kerbe und Plexus choroideus fast immer von der Blutung betroffen waren (89 % bzw. 98 % aller Blutungen waren in Region 2 bzw. 3 lokalisiert), dehnte sich diese wesentlich seltener in das Gebiet rostral des Foramen Monroi (Region 1, 56 %), die Plexusregion (Region 4, 65 %) oder das Unterhorn (Region 5, 56 %) aus.

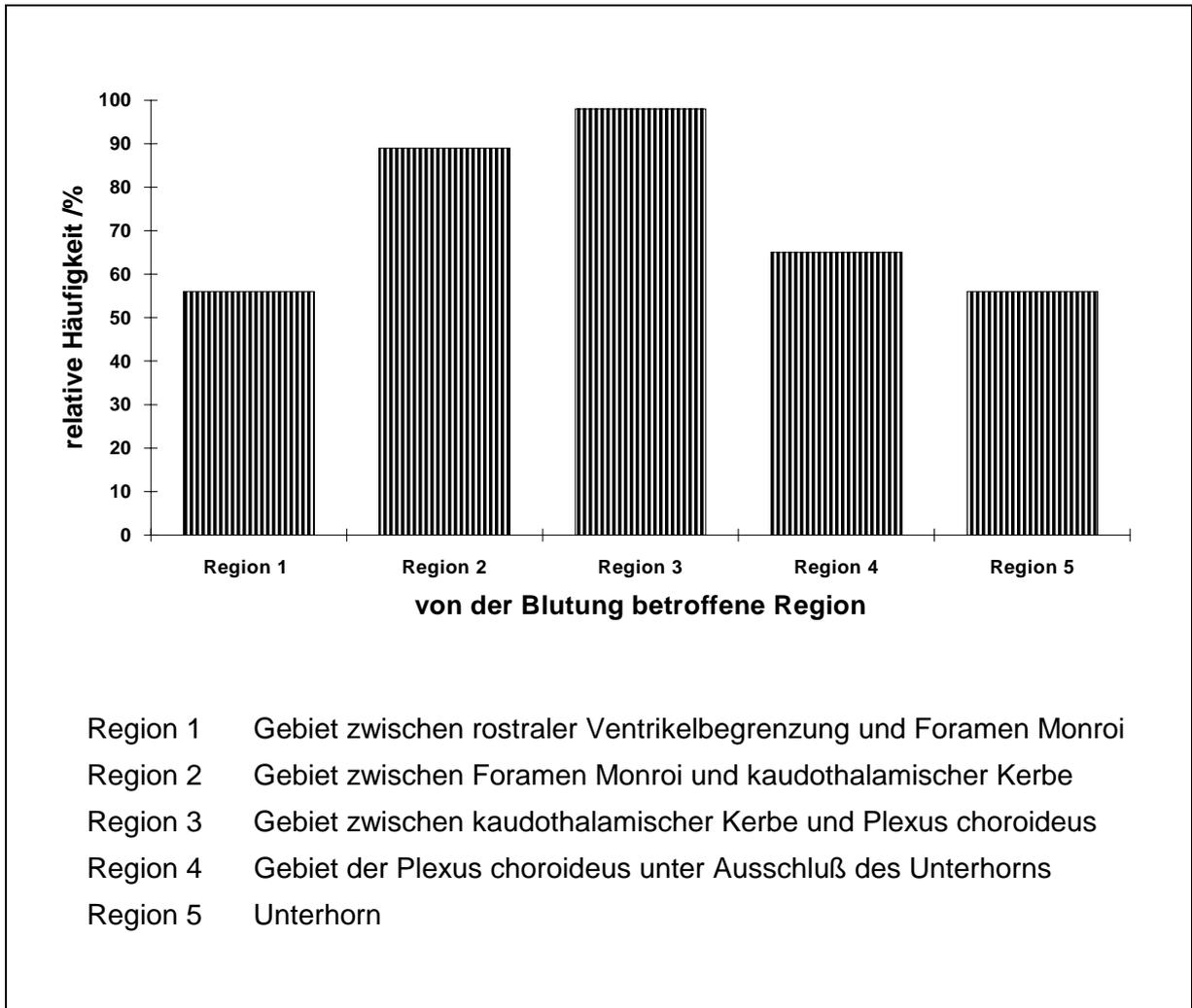


Abb. 3.4.2.1.: Das Blutungsareal im Parasagittalschnitt: Häufigkeit der Blutungslokalisation in den einzelnen Regionen

Nach Ausschluß der nahezu immer von einer Hirnblutung betroffenen Regionen 2 und 3 ergab die für die weniger häufig betroffenen Regionen durchgeführte multifaktorielle Varianzanalyse folgende Rangfolge ihrer prognostischen Relevanz (aufgeführt in absteigender Wichtigkeit):

- Region 1 rostral vom Foramen interventriculare von der Blutung betroffen
- Region 4 im Bereich des Plexus choroideus von der Blutung betroffen
- Region 5 im Bereich des Unterhorns von der Blutung betroffen

Der im Vergleich ungünstigere Verlauf der Ventrikeldilatation in den Fällen, in denen die Region rostral vom Foramen interventriculare von einer Blutung betroffen war, ist in Tabelle 3.4.2. und Abbildung 3.4.2.2. dargestellt. Bei sieben der 19 Kinder (37 %) aus der Gruppe der Frühgeborenen, bei denen Region 1 von der Blutung betroffen war, konnte auf eine Therapie verzichtet werden, bei 12 Kindern (63 %) wurde

therapeutisch interveniert. In allen neun Fällen, in denen das Gebiet rostral vom Foramen interventriculare nicht von der Blutung betroffen war, wurde nicht therapeutisch eingegriffen.

Tab. 3.4.2.: Die Lokalisation der Hirnblutung rostral vom Foramen Monroi als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Gebiet rostral vom Foramen Monroi von der Blutung betroffen	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
nein	4	5	0	0	9
ja	3	4	4	8	19
gesamt	7	9	4	8	28

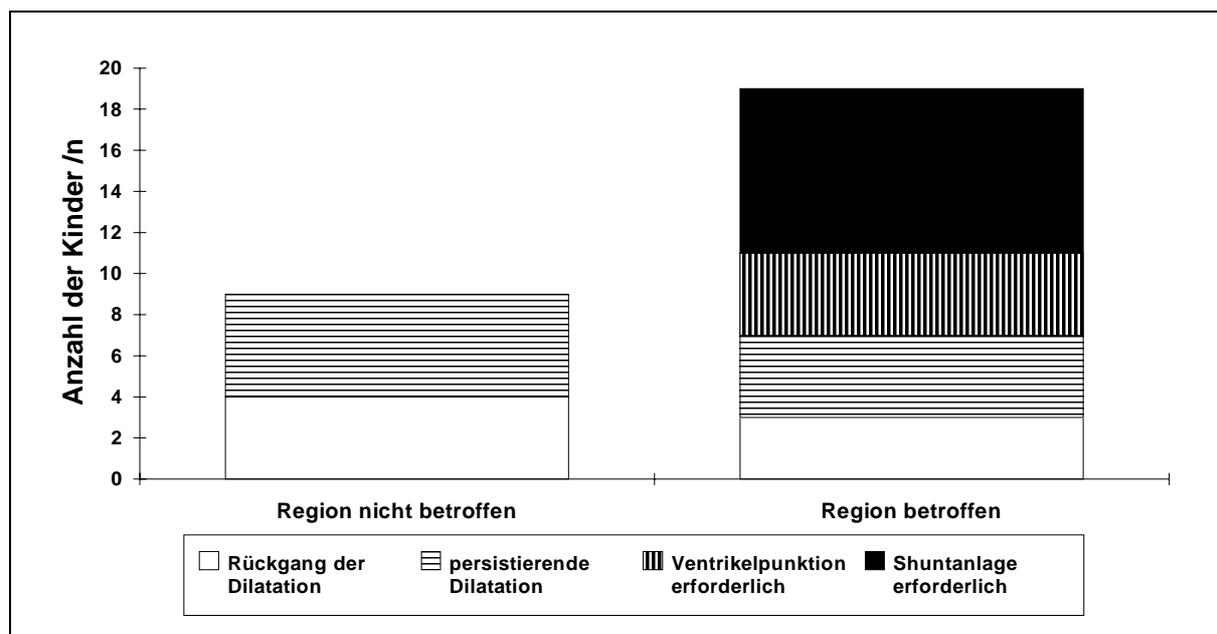


Abb. 3.4.2.2.: Die Lokalisation der Hirnblutung in der Region rostral vom Foramen Monroi als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.5. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt"

Bei unserem Patientenkollektiv dehnten sich die Hirnblutungen im Mittel (\bar{x}) 7,4 mm in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt aus ($s = 2,4$ mm). Die kleinste Blutung zeigte eine Ausdehnung von 3 mm, die größte von 11 mm. Die Ausdehnung

der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt stand in einem signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der Ventrikeldilatation ($p < 0,0003$, siehe Tabelle 3.5. und Abbildung 3.5.).

Tab. 3.5.: Die Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Blutungsausdehnung nach kaudal [mm]	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
]3 - 5]	6	1	0	0	7
]5 - 7]	1	5	0	1	7
]7 - 9]	0	3	2	3	8
]9 - 11]	0	0	2	4	6
gesamt	7	9	4	8	28

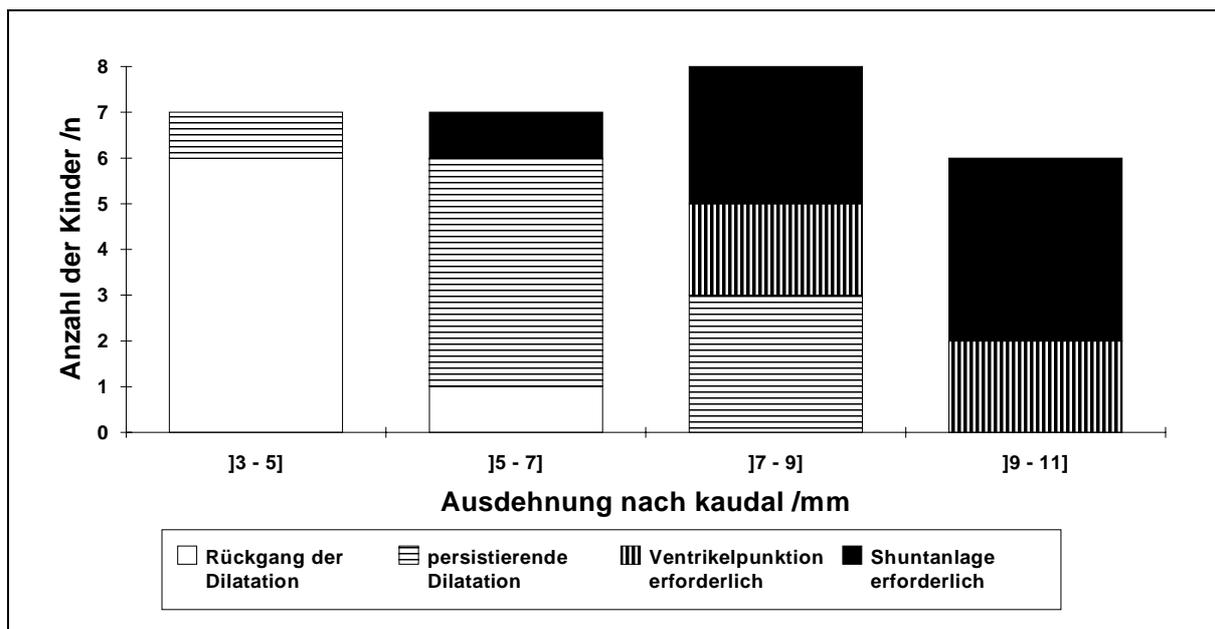


Abb. 3.5.: Die Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt als Einflußgröße auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Bei 13 der 14 Kinder (93 %) mit einer Blutungsausdehnung von bis zu sieben Millimetern wurde nicht therapeutisch interveniert. In drei der 14 Fälle (21 %), in denen die Blutung sich mehr als sieben Millimeter nach kaudal ausgedehnt hatte, wurde nicht, bei 11 Kindern (79 %) dieser Gruppe wurde therapeutisch interveniert. 13 der 16 Kinder, bei denen nicht therapeutisch eingegriffen wurde, wiesen eine Blutungs-

ausdehnung von bis zu sieben Millimetern auf. Bei 11 der 12 Kinder, bei denen therapeutisch interveniert worden war, wurde eine Ausdehnung der Blutung in kraneo-kaudaler Richtung von mehr als sieben Millimetern diagnostiziert.

3.6. Vergleich der prognostischen Relevanz der stetigen Parameter

In den Kapiteln 3.1. bis 3.5. ist gezeigt worden, daß für alle untersuchten stetigen Parameter ein unterschiedlich signifikanter Zusammenhang zum Verlauf der post-hämorrhagischen Ventrikeldilatation bestand. Im direkten Vergleich mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse wurde folgende Rangfolge ihrer prognostischen Relevanz ermittelt (aufgeführt in absteigender Wertigkeit):

- Ausdehnung der Blutung in kraneo-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt
- Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt
- Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt
- Anzahl anhand anatomischer Landmarken lokalisierter Blutungsareale im Parasagittalschnitt

Der Parameter "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt" war von nur wenig geringerer prognostischer Relevanz wie die "Ausdehnung der Blutung in kraneo-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt". Die Parameter "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt" und "Anzahl anhand anatomischer Landmarken lokalisierter Blutungsareale im Parasagittalschnitt" zeigten im Vergleich zu den beiden erstgenannten Parametern eine deutlich geringere Relevanz für den Verlauf der Ventrikeldilatation.

Sensitivität, Spezifität, positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit hinsichtlich der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention wurden beim erstplatzierten Parameter "Blutungsausdehnung in kraneo-kaudaler Richtung" für einen Grenzwert von sieben Millimetern bestimmt. In Tabelle 3.6. sind die genannten Größen einschließlich ihrer Konfidenzintervalle aufgeführt.

Tab. 3.6.: Die prognostische Validität des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kraneo-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt"

Sensitivität/Konfidenzintervall	92 %/64,7 - 98,6 %
Spezifität/Konfidenzintervall	81 %/56,5 - 93,3 %
positive Vorhersagewahrscheinlichkeit/Konfidenzintervall	79 %/52,6 - 92,7 %
negative Vorhersagewahrscheinlichkeit/Konfidenzintervall	93 %/68,4 - 98,8 %

Bei 92 % der Kinder, bei denen therapeutisch eingegriffen worden war, dehnte sich eine Blutung mehr als sieben Millimeter in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt aus (Sensitivität). Bei 81 % der Fälle, in denen nicht therapeutisch eingegriffen worden war, dehnte sich eine Blutung weniger oder gleich sieben Millimeter aus (Spezifität). Bei einer Blutungsausdehnung nach kaudal von mehr als sieben Millimetern mußte mit einer Wahrscheinlichkeit von 79 % therapeutisch interveniert werden (positive Vorhersagewahrscheinlichkeit). Bei einer Ausdehnung von sieben Millimetern oder weniger konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 93 % von einer Intervention abgesehen werden (negative Vorhersagewahrscheinlichkeit).

3.7. Die prognostische Relevanz des Faktors "Parenchymbeteiligung"

Bei sieben von 29 Kindern mit einer Hirnblutung (24 %) wurde eine Beteiligung des Hirnparenchyms nachgewiesen. Diese Gruppe hatte im Vergleich zu der Gruppe von Kindern ohne Parenchymlutung hinsichtlich des Verlaufs der Ventrikeldilatation keine signifikant ungünstigere Prognose ($p = 0,06$, siehe Tabelle 3.7.).

Tab. 3.7.: Parenchymbeteiligung als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Parenchymbeteiligung	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
nein	7	8	2	5	22
ja	0	1	2	3	6
gesamt	7	9	4	8	28

3.8. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikeleinbruch"

In unserer Studie wurde bei 25 von 29 Kindern (86 %) mit einer Hirnblutung ein Ventrikeleinbruch diagnostiziert. Die Diagnose "Ventrikeleinbruchsblutung" ging mit einem signifikant ungünstigeren Verlauf der Ventrikeldilatation einher ($p < 0,001$, siehe Tabelle 3.8. und Abbildung 3.8.). Bei allen vier Kindern, bei denen die Blutung nicht ins Ventrikelsystem eingebrochen war, ging die Ventrikelweite ohne therapeutische Intervention innerhalb des Beobachtungszeitraums auf Normwerte zurück. Dies war in der Gruppe der Frühgeborenen, bei denen ein Ventrikeleinbruch

diagnostiziert worden war, nur in drei von 24 Fällen gegeben. Bei 12 von 24 Kindern (50 %) mit Ventrikeleinbruchsblutungen wurden regelmäßig Lumbal- oder Ventrikelpunktionen durchgeführt, bei ebenfalls 12 Kindern (50 %) wurde nicht therapeutisch eingegriffen.

Tab. 3.8.: Ventrikeleinbruch als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

Ventrikel- einbruch	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunk- tion durchge- führt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implan- tation eines ventrikuloperi- tonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
nein	4	0	0	0	4
ja	3	9	4	8	24
gesamt	7	9	4	8	28

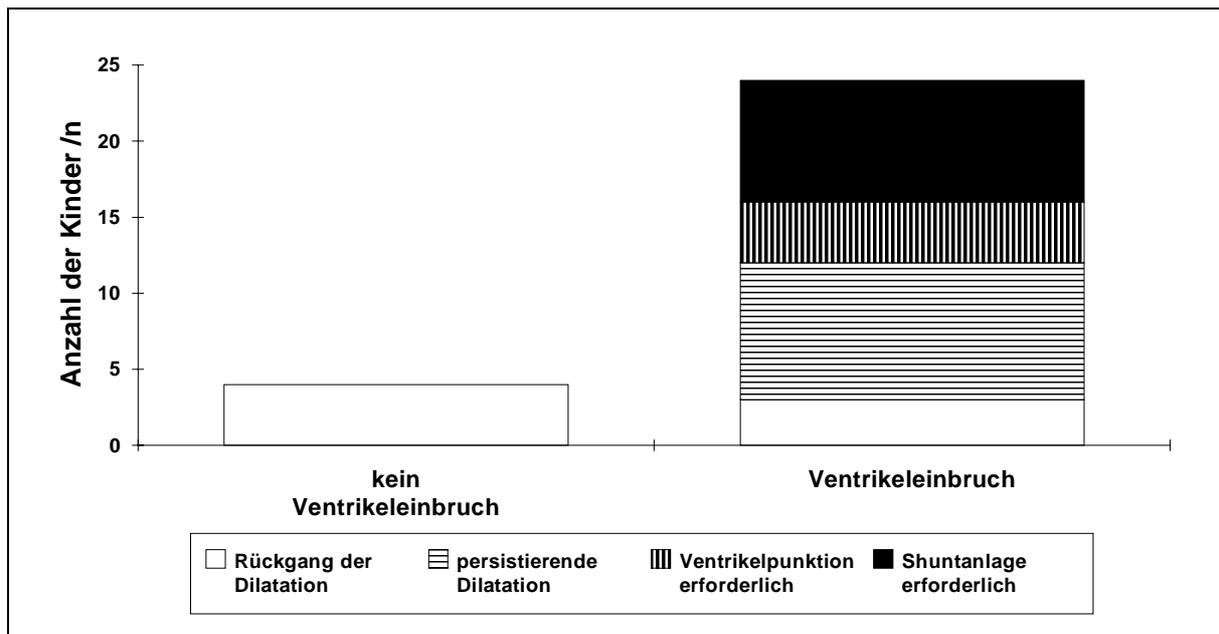


Abb. 3.8.: Ventrikeleinbruch als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.9. Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand

Bei 22 der 29 Kinder mit einer intrakraniellen Blutung (76 %) wurde an mindestens einem Untersuchungstermin eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand festgestellt. Bei sieben Kindern konnte diese Wandveränderung nicht nachgewiesen werden.

3.9.1. Ventrikelbruch und Ventrikelwandveränderung

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor "Ventrikelbruch" und dem Faktor "Ventrikelwandveränderung" ($p < 0,007$, siehe Tabelle 3.9.1. und Abbildung 3.9.1.).

Tab. 3.9.1.: Zusammenhang zwischen den Faktoren "Ventrikelbruch" und "Ventrikelwandveränderung"

Ventrikelbruch	keine Wandveränderung [Anzahl der Kinder]	Wandveränderung [Anzahl der Kinder]	gesamt [Anzahl der Kinder]
nein	3	1	4
ja	4	21	25
gesamt	7	22	29

Bei 21 von 25 Kindern mit Ventrikelbruchblutungen (84 %) war bei den sonographischen Verlaufskontrollen mindestens einmal eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand nachweisbar. Entsprechende Wandveränderungen konnten lediglich in einem von vier Fällen, bei denen kein Ventrikelbruch nachweisbar gewesen war, diagnostiziert werden.

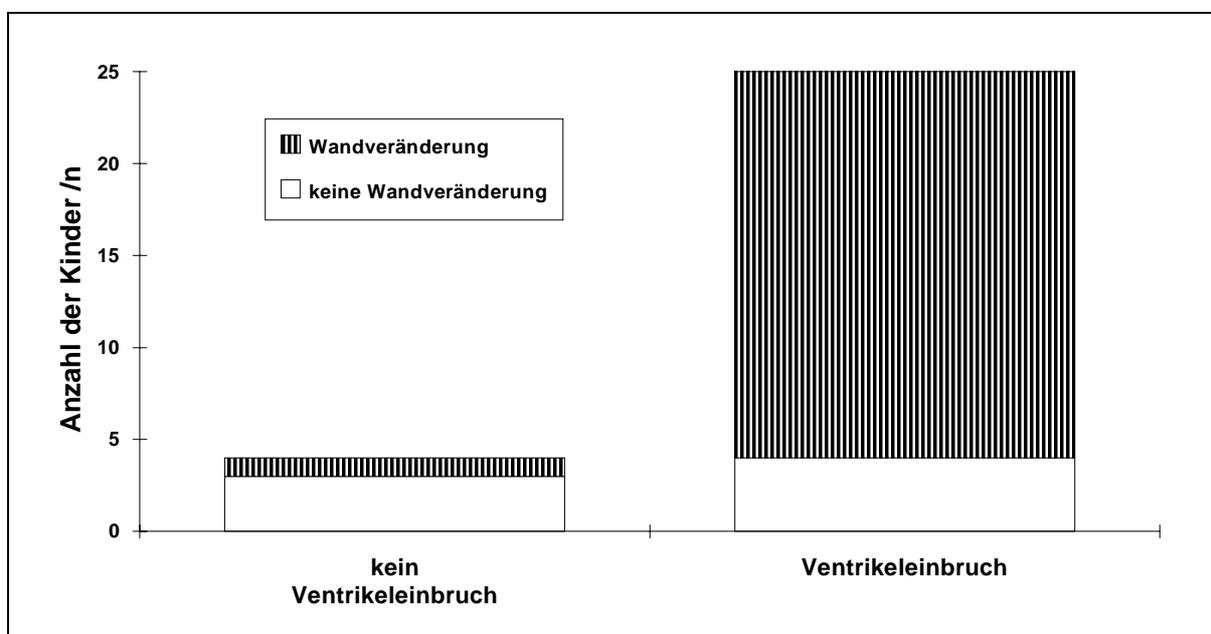


Abb. 3.9.1.: Zusammenhang zwischen den Faktoren "Ventrikelbruch" und "Ventrikelwandveränderung"

3.9.2. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelwandveränderung"

Das Auftreten bzw. Fehlen einer nach einer Hirnblutung nachweisbaren Echogenitätsvermehrung der Ventrikelwand korrelierte signifikant mit dem Kriterium, ob eine therapeutische Intervention durchgeführt worden war ($p < 0,01$). Aus der Gruppe der sieben Kinder ohne Ventrikelwandveränderung mußte sich keines einer Lumbal- oder Ventrikelpunktion unterziehen. Bei neun der 21 Kinder (43 %), bei denen sich die Ventrikelwand bei mindestens einer sonographischen Untersuchung verbreitert und von erhöhter Echogenität gezeigt hatte, wurde nicht, bei 12 Kindern (57 %) wurde therapeutisch interveniert (siehe Tabelle 3.9.2. und Abbildung 3.9.2.).

Tab. 3.9.2.: Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

erhöhte Echogenität der Ventrikelwand	Seitenventrikel bei Entlassung nicht mehr dilatiert [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, keine therapeutische Intervention [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bei Entlassung dilatiert, vorher Ventrikelpunktion durchgeführt [Anzahl der Kinder]	Seitenventrikel bis zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts dilatiert [Anzahl der Kinder]	gesamt
nein	5	2	0	0	7
ja	2	7	4	8	21
gesamt	7	9	4	8	28

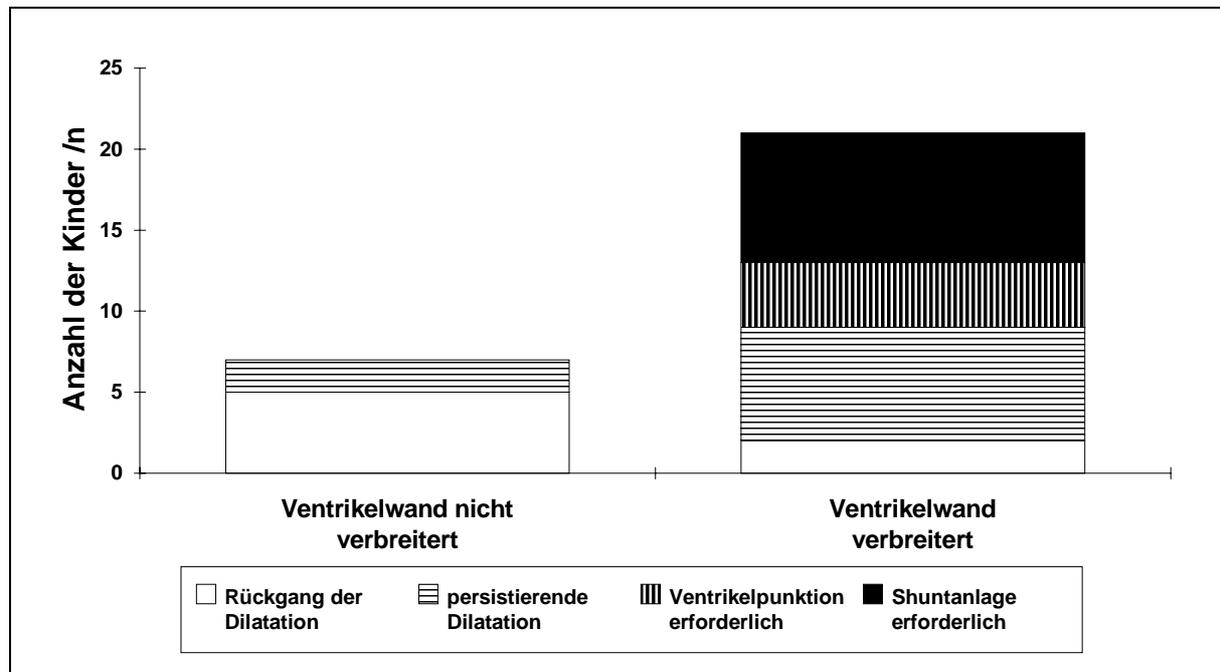


Abb. 3.9.2.: Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand als Einflußfaktor auf den Verlauf der Ventrikeldilatation

3.10. Seitenvergleich

3.10.1. Unilateral lokalisierte Hirnblutungen

In sechs von 29 Fällen war die Hirnblutung lediglich in einer Hirnhälfte, in den restlichen 23 Fällen (79 %) bilateral lokalisiert. Bei fünf der sechs Kinder mit unilateral lokalisierten Hirnblutungen war ausschließlich die linke, bei einem Kind ausschließlich die rechte Hirnhälfte von der Blutung betroffen (siehe Tabelle 3.10.1. und Abbildung 3.10.1.).

Tab. 3.10.1.: Seitenvergleich bei einseitig lokalisierten Blutungen

Blutungslokalisierung	Ventrikel einbruch [Anzahl der Kinder]	Parenchymbeteiligung [Anzahl der Kinder]	alle Blutungen [Anzahl der Kinder]
linksseitig	4	5	5
rechtsseitig	1	2	1
beidseitig	19	0	23
auf keiner Seite	5	22	0
gesamt	29	29	29

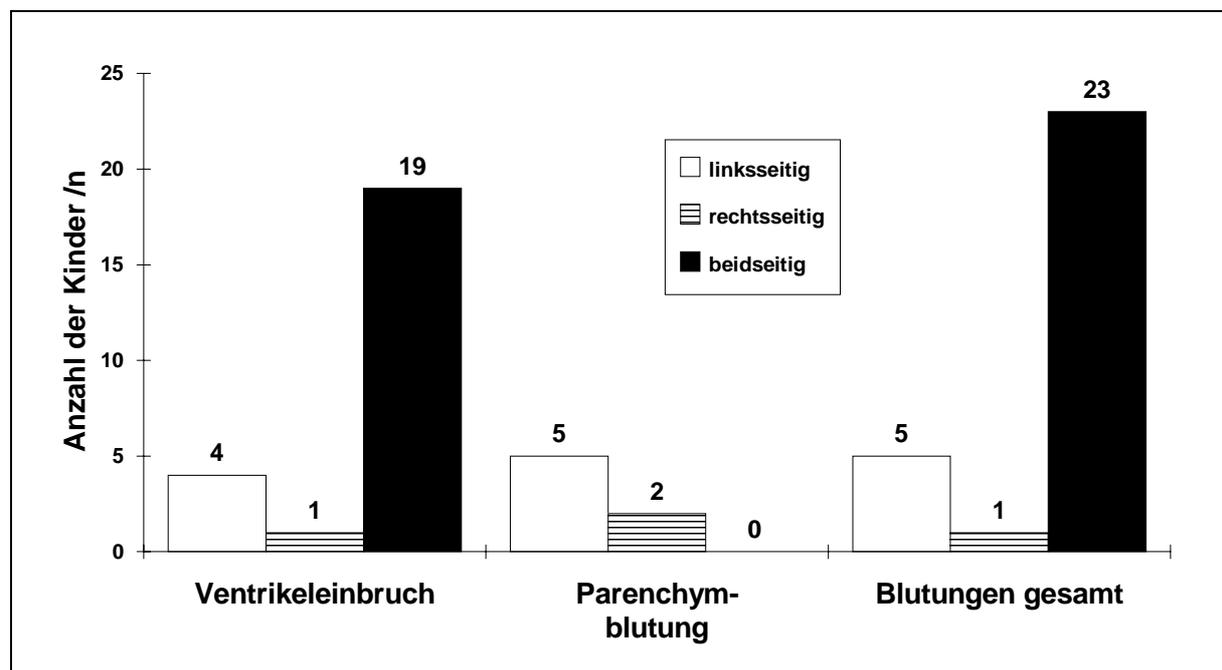


Abb. 3.10.1.: Seitenvergleich bei einseitig lokalisierten Blutungen

Auch für die Untergruppen "Ventrikel einbruchsbloodungen" und "Blutungen mit Parenchymbeteiligung" konnte nachgewiesen werden, daß die linke Hirnhälfte häufiger als die rechte von einem Blutungsereignis betroffen war: Von fünf Kindern der ersten

Gruppe wiesen vier einen ausschließlichen Befall der linken und nur eines der rechten Seite auf; in fünf von sieben Fällen mit Parenchymbeteiligung war ausschließlich die linke und in nur zwei Fällen die rechte Seite betroffen.

3.10.2. Bilateral lokalisierte Hirnblutungen

In der Gruppe der Frühgeborenen mit bilateral lokalisierten Hirnblutungen war die linke Hirnhälfte häufiger in stärkerem Ausmaß als die rechte von einer Blutung betroffen. Nach den in Kapitel 2.6.1. beschriebenen Kriterien wiesen 11 Kinder eine ausgedehntere Hirnblutung auf der linken und vier Kinder auf der rechten Seite auf. Bei acht Kindern zeigte sich keine Seitenpräferenz.

Unter Einberechnung der Fälle mit ausschließlich unilateral lokalisierten Blutungen zeigte sich somit in 21 von 29 Fällen (72 %) eine Seitenpräferenz; in 16 Fällen war die linke und in fünf Fällen die rechte Hirnhälfte in stärkerem Ausmaß von der Hirnblutung betroffen.

3.10.3. Unilaterale Ventrikeldilatationen

Eine an allen Untersuchungszeitpunkten lediglich bei einem Seitenventrikel nachweisbare Ventrikeldilatation war selten: In drei Fällen lagen alle während der sonographischen Verlaufskontrollen gemessenen Werte für den Ventrikelquerdurchmesser auf der linken Seite über und auf der rechten Seite unter dem Grenzwert von vier Millimetern. Für die rechte Seite gab es keinen entsprechenden Verlauf.

3.10.4. Bilaterale Ventrikeldilatationen

In 18 von 25 Fällen mit einer posthämorrhagischen Dilatation beider Seitenventrikel zeigte sich bei den sonographischen Verlaufskontrollen, daß der linke Ventrikel nach den in Kapitel 2.6.2. definierten Kriterien stärker als der rechte dilatiert war. In sechs Fällen war der rechte Seitenventrikel stärker als der linke dilatiert, in einem Fall zeigte sich keine Seitenpräferenz.

3.10.5. Hirnblutungen und Ventrikeldilatationen

In den Kapiteln 3.10.1. und 3.10.2. konnte in 21 von 29 Fällen nachgewiesen werden, daß eine der beiden Hirnhemisphären stärker als die andere Seite von Blutungen betroffen war. Nach Ausschluß von Kind Nr. 29 zeigte sich, daß bei drei der verbliebenen 20 Frühgeborenen mit einer Seitenpräferenz (drei links, keines rechts) bei den sonographischen Verlaufskontrollen *ausschließlich* der zur Blutung ipsilateral gelegene Ventrikel von einer Dilatation betroffen war. Bei 13 Kindern (zehn links, drei rechts) mit einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation beider Seitenventrikel war im Verlauf der zur Blutung ipsilateral gelegene Seitenventrikel stärker als der kontralaterale Seitenventrikel dilatiert. Bei vier Kindern war der zur Blutung kontralateral gelegene Seitenventrikel in stärkerem Ausmaß betroffen. Zusammenfassend zeigte sich in 16 von 20 Fällen mit einer Seitenpräferenz, daß im Verlauf der zur Blutung ipsilaterale Seitenventrikel stärker als der kontralaterale Ventrikel dilatiert war.

3.11. Reifegrad und Blutungsausdehnung

3.11.1. Gestationsalter und Blutungsausdehnung

Die Schwangerschaft dauerte beim jüngsten Kind unseres Kollektivs 25, beim ältesten 32 vollendete Wochen (\bar{x} = 28 Wochen). Wenn die Blutungsausdehnung mit den Parametern "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt" und "Anzahl anhand anatomischer Landmarken lokalisierter Regionen im Parasagittalschnitt" quantifiziert wurde, konnte ein signifikanter reziproker Zusammenhang zum Gestationsalter nachgewiesen werden ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,03$). Ein entsprechender Zusammenhang konnte unter Anwendung der anderen Parameter oder Faktoren nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.11.1.).

Tab. 3.11.1.: Schwangerschaftsdauer und Ausdehnung der Hirnblutung: Wahrscheinlichkeit eines reziproken Zusammenhangs

Parameter/Faktor	Irrtumswahrscheinlichkeit
Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt	$p < 0,05$
Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt	$p > 0,1$
Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt	$p = 0,051$
Blutungsareal im Parasagittalschnitt anhand anatomischer Landmarken	$p < 0,03$
Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt	$p > 0,25$
Parenchymbeteiligung	$p > 0,1$
Ventrikeleinbruch	$p > 0,75$

3.11.2. Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung

Bei unserem Patientenkollektiv lag das Geburtsgewicht bei einem Mittelwert (\bar{x}) von 1056 g (s = 244 g) zwischen 630 g und 1445 g. Es konnte für keinen die Ausdehnung der Hirnblutung quantifizierenden Parameter ein signifikanter reziproker Zusammenhang zum Geburtsgewicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.11.2.).

Tab. 3.11.2.: Geburtsgewicht und Ausdehnung der Hirnblutung: Wahrscheinlichkeit eines reziproken Zusammenhangs

Parameter/Faktor	Irrtumswahrscheinlichkeit
Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt	p > 0,6
Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt	p > 0,08
Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt	p > 0,5
Blutungsareal im Parasagittalschnitt anhand anatomischer Landmarken	p > 0,25
Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt	p > 0,95
Parenchyhbeteiligung	p > 0,6
Ventrikel einbruch	p > 0,15

3.12. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf

3.12.1. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnblutung

Bei 14 Kindern (48 % unseres Kollektivs) konnte die Diagnose einer Hirnblutung bis zum dritten Lebensstag gestellt werden (siehe Abbildung 3.12.1.).

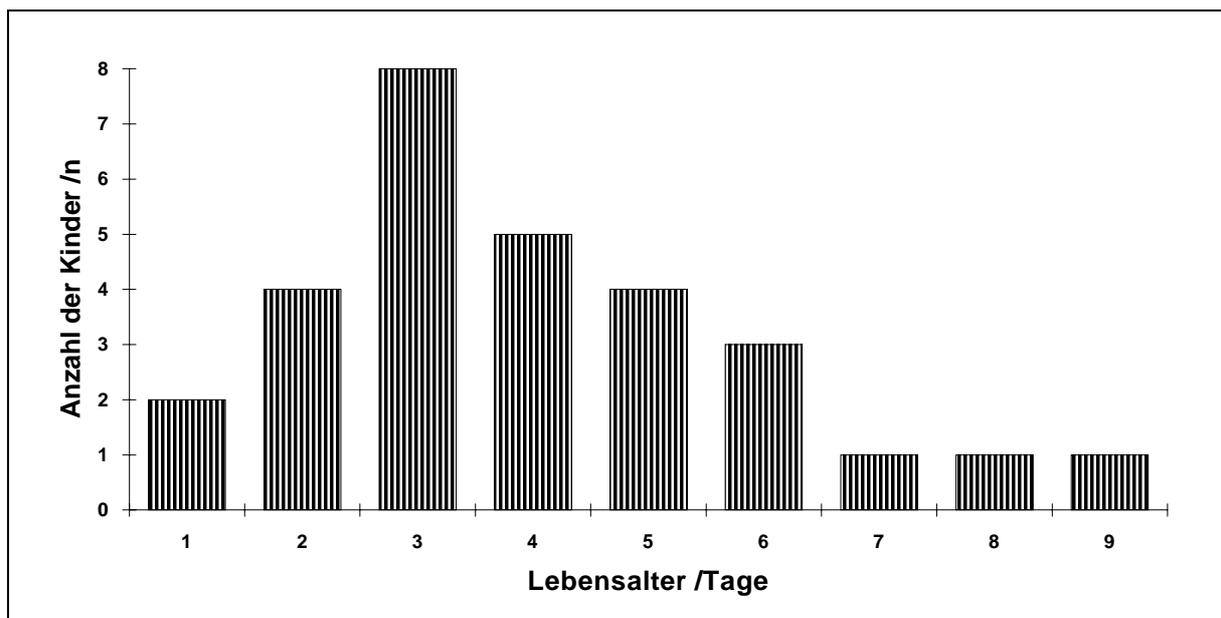


Abb. 3.12.1.: Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnblutung

Bei 27 der 29 Frühgeborenen erfolgte die Diagnosestellung bis zum siebten, in den beiden restlichen Fällen am achten bzw. neunten Lebenstag.

Im Vergleich zum sonographischen Erstbefund wurde während der Verlaufskontrollen bei sieben der 29 Kinder (24 %) eine Vergrößerung des von der Blutung betroffenen Areals festgestellt.

3.12.2. Nachweis der Ventrikelwandveränderung

Bei den sonographischen Verlaufskontrollen wurde bei 13 Kindern zum ersten Mal in der ersten Lebenswoche und bei sieben Kindern erstmalig in der zweiten Lebenswoche eine Verbreiterung und Echogenitätsvermehrung der Wand der Hirnventrikel diagnostiziert. Bei sieben Kindern wurde bei den sonographischen Verlaufskontrollen nie eine Wandveränderung festgestellt, bei zwei Kindern konnte der Zeitpunkt des Beginns der Wandveränderung nicht exakt bestimmt werden, da in der ersten Lebenswoche keine sonographische Untersuchung durchgeführt worden war (siehe Abbildung 3.12.2.).

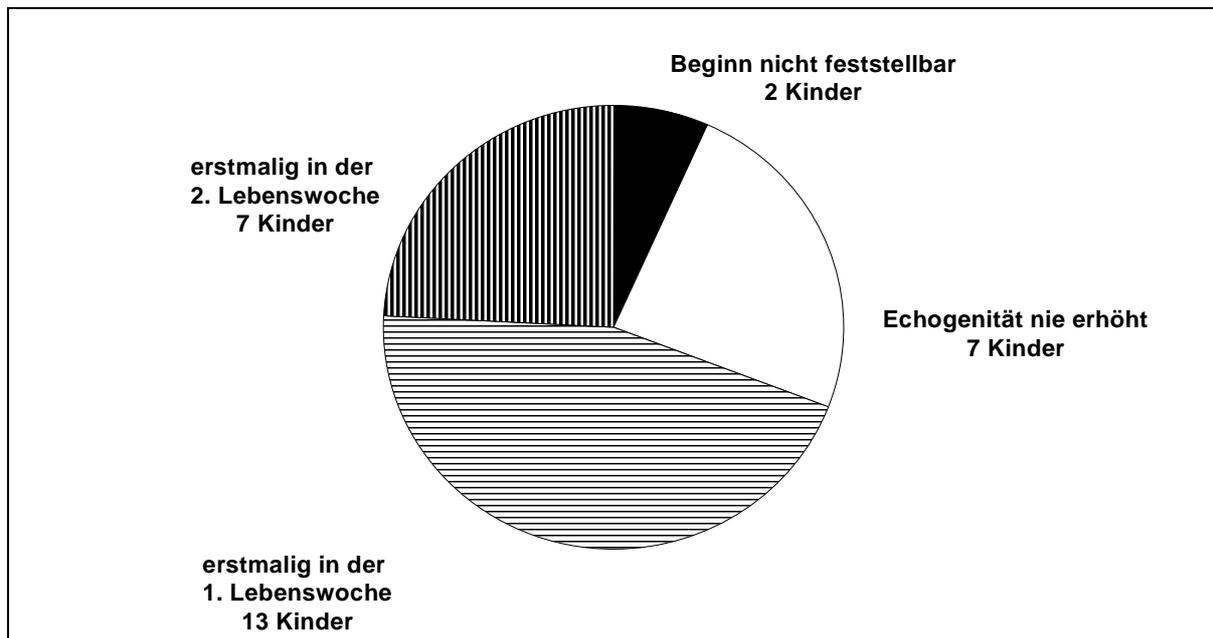


Abb. 3.12.2.: Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand: Häufigkeit und Zeitpunkt der Erstdiagnose

In den 12 Fällen, in denen eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand nur über einen begrenzten Zeitraum nachweisbar war, lag der Zeitpunkt, an dem letztmalig eine Ventrikelwandveränderung diagnostiziert wurde, zwischen der

dritten und zehnten Lebenswoche (siehe Tabelle 3.12.2.). Bei zehn Kindern konnte das Ende der Wandveränderung nicht bestimmt werden. Bei diesen Frühgeborenen waren zu wenig Beobachtungswerte vorhanden (sieben Kinder) oder die Wandveränderung war bis zur Implantation eines Shunts und somit über den Beobachtungszeitraum hinaus nachweisbar.

Tab. 3.12.2.: Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand: Rückgang der Wandveränderung

letztmalig erhöhte Echogenität [Lebenswoche] ⇒	1	2	3	4	5/6	7/8	9/10	> 10
Anzahl der Kinder	0	0	3	2	1	5	1	0

3.12.3. Verlauf der Ventrikeldilatation

Im Verlauf der ersten drei Lebenswochen nahm bei unserem Patientenkollektiv die durchschnittliche Ventrikelgröße zu: In der ersten Woche lag der Mittelwert des Seitenventrikelquerdurchmessers aller Frühgeborenen bei 8 mm, in der zweiten Woche bei 10,1 mm und in der dritten Woche bei 11 mm. Mittelwert, Maxima, Minima und Standardabweichung des Ventrikelquerdurchmessers für die ersten drei Wochen sind in Tabelle 3.12.3.1. aufgeführt.

Tab. 3.12.3.1.: Die durchschnittliche Größe des Seitenventrikelquerdurchmessers aller Patienten im Verlauf der ersten drei Lebenswochen

Lebenswoche	Mittelwert [mm]	Minimum [mm]	Maximum [mm]	Standardabweichung [mm]
1	8	2	14	3
2	10,1	4	17	3,9
3	11	3,5	18	4,3

Nach der dritten Lebenswoche wurde bei den meisten Kindern, bei denen therapeutisch eingegriffen worden war, mit der Therapie begonnen, so daß die zu einem späteren Zeitpunkt gemessenen Ventrikeldurchmesser untereinander nicht mehr vergleichbar waren. In den folgenden Tabellen 3.12.3.2. und 3.12.3.3. wird der Verlauf der Ventrikeldilatation der Fälle ohne therapeutische Intervention denen mit therapeutischer Intervention gegenübergestellt.

Tab. 3.12.3.2.: Die durchschnittliche Größe des Seitenventrikelquerdurchmessers der Patienten ohne therapeutische Intervention im Verlauf der ersten acht Lebenswochen

Lebenswoche	Mittelwert [mm]	Minimum [mm]	Maximum [mm]	Standardabweichung [mm]
1	6,2	2	9,5	2,2
2	7,1	4	13	2,7
3	7,2	3,5	12	2,6
4	6,6	3,5	12	2,8
5/6	5,7	3	11,5	2,5
7/8	4,8	2,5	9,5	2,4

Es zeigte sich, daß in der erstgenannten Gruppe der durchschnittliche Ventrikelquerdurchmesser bis zur dritten Lebenswoche bis auf ein Maximum von 7,2 mm anstieg und danach wieder deutlich bis auf Werte knapp oberhalb der Norm von 4 mm rückgängig war. In der Gruppe der Kinder, bei denen therapeutisch interveniert worden war, stieg der Ventrikeldurchmesser von einem im Vergleich höheren Ausgangswert von durchschnittlich 10,1 mm bis ebenfalls zur dritten Lebenswoche an und stabilisierte sich unter Therapie in den folgenden Wochen auf Werte zwischen 13 und 15,1 mm.

Tab. 3.12.3.3.: Die durchschnittliche Größe des Seitenventrikelquerdurchmessers der Patienten mit therapeutischer Intervention im Verlauf der ersten 12 Lebenswochen

Lebenswoche	Mittelwert [mm]	Minimum [mm]	Maximum [mm]	Standardabweichung [mm]
1	10,1	5,5	14	2,3
2	12,8	7	17	2,5
3	14,2	8	18	2,8
4	14,3	8,5	19	3,1
5/6	13,1	4,5	18,5	4
7/8	15,1	8	22,5	5,2
9/10	14,5	5	20,5	5,1
11/12	14,5	8,5	19	3,6

4. Diskussion

Seit der ersten auf computertomographischen Befunden beruhenden Stadieneinteilung von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen, die von Papile et al. entwickelt worden war [46], sind nach Einführung der Hirnsonographie als Screeningmethode viele Vorschläge zur Klassifikation von Hirnblutungen bei Frühgeborenen gemacht worden [1,13,31-35,39,57,65]. Eine Untersuchung, die unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Blutungsgrades hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation an einem Patientenkollektiv vergleicht, ist uns nicht bekannt. Die in unserer Studie neu entwickelten Parameter bestimmen die Blutungsausdehnung gut reproduzierbar entweder im mittleren Koronarschnitt oder quantifizieren sie unter Bezugnahme auf anatomische Leitstrukturen im Parasagittalschnitt. Bei der Entwicklung der Parameter wurden die von anderen Autoren benutzten Methoden zur Bestimmung des Blutungsgrades mit dem Ziel einer besseren Reproduzierbarkeit in modifizierter Form berücksichtigt. Aus den verglichenen diskreten Faktoren und stetigen Parametern wurde diejenige Methode ermittelt, die am aussagefähigsten für den Verlauf der Ventrikeldilatation war.

4.1. Die prognostische Relevanz des Parameters "Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt"

Uns ist lediglich eine Stadieneinteilung von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen bekannt [35], bei der primär die Blutungsausdehnung im mittleren Koronarschnitt und nicht die im Parasagittalschnitt zur Bestimmung des Schweregrades von Hirnblutungen beurteilt wurde. In dieser Einteilung wurde das Kriterium einer Ausbreitung der Blutung in die Basalganglien zur Unterscheidung zwischen Schweregrad eins und zwei herangezogen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde jedoch weder die Ausdehnung der Blutung im Koronarschnitt vermessen, noch wurde der Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation untersucht. In unserer Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Flächenausdehnung der Blutung im Koronarschnitt und dem Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation. In allen Fällen mit einer Blutungsausdehnung von mehr als 200 mm² und in nahezu allen Fällen (89 %) mit einer Blutungsausdehnung von mehr als 150 mm² zeigte sich ein ungünstiger Verlauf der Ventrikeldilatation und es mußte therapeutisch interveniert werden. Eine Einengung des Foramen interventriculare im Sinne einer Zirkulationsbehinderung des Liquors ist für die Gruppe der sehr großen Blutungen als eine mögliche Ursache für den ungünstigen Verlauf in dieser

Subgruppe zu betrachten. Wir empfehlen aus diesem Grund, bei im mittleren Koronarschnitt sehr ausgedehnten Blutungen ein besonderes Augenmerk auf eine mögliche Obstruktion des Foramen interventriculare zu richten.

4.2. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Koronarschnitt"

Der Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im mittleren Koronarschnitt und dem Verlauf der Ventrikeldilatation ist in den uns bekannten Arbeiten noch nie untersucht worden. In unserer Studie hatten alle Kinder unseres Patientenkollektivs, bei denen mehr als 75 % der Fläche im Koronarschnitt von der Blutung betroffen war, eine ungünstige Prognose und es mußte therapeutisch interveniert werden. Umgekehrt konnte in 84 % der Fälle, bei denen die Blutung weniger als 75 % der Fläche betraf, von einer therapeutischen Intervention abgesehen werden. Auf eine mögliche Ursache der ungünstigen Prognose der im mittleren Koronarschnitt sehr ausgedehnten Blutungen ist bereits im vorangehenden Kapitel eingegangen worden.

4.3. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt"

Bei nahezu allen bis heute entwickelten Klassifikationen von intrakraniellen Blutungen bei frühgeborenen Kindern ist der Schweregrad einer Blutung anhand des sonographischen Untersuchungsbefundes in der parasagittalen und nicht in der koronaren Schnittebene bestimmt worden. Bei den sich auf die Einteilung von Papile et al. [46] beziehenden Klassifikationen wurde versucht, zwischen subependymalen Blutungen und Ventrikeleinbruchsblutungen zu unterscheiden und das Auftreten oder Fehlen einer Ventrikeldilatation als Unterscheidungskriterium zwischen verschiedenen Blutungsgraden zu nutzen. Nachteil dieser Methode ist, daß nicht zwischen Ursache (der Hirnblutung selbst) und möglicher Folge (der Ventrikeldilatation) unterschieden wird; die Zuordnung einer Blutung zu einem bestimmten Schweregrad kann also erst nach dem Auftreten ihrer Folge retrospektiv erfolgen. Eine Untersuchung, ob ein höherer Blutungsgrad mit einem ungünstigeren Verlauf der Ventrikeldilatation einhergeht, ist bei diesen Einteilungen per se nicht sinnvoll. Die Ausdehnung der Blutung selbst wurde in den genannten Klassifikationen nicht quantifiziert. Ein solcher Versuch wurde jedoch von den Autoren unternommen, die die Blutungsausdehnung relativ zur Ventrikelgröße als Parameter zur Bestimmung

des Blutungsgrades benutzten. Diese Autoren untersuchten zumeist, ob mehr oder weniger als 50 % der Ventrikelfläche im Parasagittalschnitt von der Blutung betroffen war und versuchten, einen Zusammenhang zwischen Blutungsgrad und Verlauf der Ventrikeldilatation nachzuweisen. Laut den Ergebnissen der bisher vorliegenden Studien, die die Prognose in Abhängigkeit vom Blutungsgrad untersucht haben, neigen Blutungen, bei denen im Parasagittalschnitt mehr als 50 % der Fläche von der Blutung betroffen sind, häufiger zu einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation als Blutungen mit einem Flächenanteil unter 50 % [1,39,51,60,65]. Ebenfalls konnte für die Fälle, in denen mehr als 50 % der Fläche im Parasagittalschnitt von der Blutung betroffen war, ein im Vergleich häufigeres Auftreten eines posthämorrhagischen Hydrocephalus, der ein therapeutisches Eingreifen erforderlich machte, nachgewiesen werden [1,39,51,57,60,63].

Aufgrund der Tatsache, daß subependymale Blutungen sonographisch nicht sicher genug von Ventrikeleinbruchsblutungen zu unterscheiden sind [7,45,50], wurden in mehreren der bisher entwickelten Klassifikationen kleine Ventrikeleinbruchsblutungen und subependymale Blutungen zusammengefaßt [8,31,39,57,60,65]. Aus dem genannten Grund wurde in unserer Untersuchung bei der Bestimmung der Blutungsausdehnung im Verhältnis zur Ventrikelgröße der Quotient aus der von der Blutung betroffenen Fläche (unabhängig davon, ob es sich um eine subependymale Blutung oder um eine in die Ventrikel eingebrochene Blutung handelte) und Summe aus Blutungsfläche und freier Ventrikelfläche berechnet. Bei diesem Vorgehen ist eine Differenzierung zwischen subependymaler Blutung und Ventrikeleinbruchsblutung nicht erforderlich und der Befund somit leichter reproduzierbar. Die Bestimmung des Flächenanteils erfolgte in zehnpromzentigen Intervallschritten und damit wesentlich detaillierter als in den bisher existierenden Klassifikationen.

In unserer Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutungsausdehnung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt und dem Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation nachgewiesen werden. Bei diesem Parameter ist in unserer Studie eine Ausdehnung von mehr oder weniger als 60 % der Ventrikelfläche als "Wasserscheide" zwischen der Gruppe der Blutungen mit einer ungünstigen bzw. einer günstigen Prognose ermittelt worden. Dieser Wert liegt um zehn Prozent höher als der von den meisten Klassifikationen bisher benutzte Wert von 50 %. Übereinstimmend mit den bisher vorliegenden Studien stellten wir mit steigender Blutungsausdehnung einen zunehmend ungünstigen Verlauf der Ventrikeldilatation fest: In den Fällen, in denen mehr als 60 % der Fläche im Parasagittalschnitt von der Blutung betroffen war, wurde bei 11 von 12 Neugeborenen eine therapeutische Intervention mittels Lumbal- oder Ventrikelpunktionen durchgeführt. In den Fällen, in denen weniger als 60 % der Fläche im Para-

sagittalschnitt von der Blutung betroffen war, zeigte sich eine günstige Prognose, und es mußte lediglich bei einem von 16 Kindern therapeutisch interveniert werden. Wurde, wie bereits vor Jahren gefordert worden war [32], die Prognose für einzelne Subgruppen gesondert untersucht, so zeigte sich, daß in der Gruppe der Kinder mit einem Flächenanteil der Blutung von bis zu 30 % in sechs von sieben Fällen bis zur Entlassung ein Rückgang der Ventrikelweite auf Normalwerte festgestellt werden konnte, ohne daß bei einem einzigen Fall ein therapeutisches Eingreifen erforderlich gewesen war. Bei sieben der acht Frühgeborenen mit einem Flächenanteil der Blutung zwischen 30 und 60 % persistierte die Ventrikeldilatation bis zur Entlassung. In unserer Untersuchung hatte also eine weitere Unterteilung der Gruppe der kleineren Blutungen mit einem Flächenanteil von weniger als 60 % bei der Untersuchung der Frage nach der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention keinen Vorteil, allerdings wurde hierdurch eine Differenzierung des Verlaufs der Ventrikeldilatation für die Gruppe der Kinder ohne Therapie ermöglicht. Eine exaktere Bestimmung der Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt über das in den bisherigen Einteilungen praktizierte Maß hinaus ist somit durchaus sinnvoll.

4.4. Die prognostische Relevanz des Parameters "Anhand anatomischer Landmarken lokalisiertes Blutungsareal im Parasagittalschnitt"

4.4.1. Die Anzahl der von der Blutung betroffenen Regionen

Zwar wurde von Levene et al. bei der Stadieneinteilung von intrakraniellen Blutungen versucht, die Blutungsausdehnung unter Bezugnahme auf anatomische Leitstrukturen zu quantifizieren, der Verlauf der Ventrikeldilatation in Abhängigkeit von der Blutungsausdehnung wurde jedoch nicht untersucht [34,35]. Ein Vergleich der von diesen Autoren benutzten Parameter mit denen unserer Studie hinsichtlich ihrer Validität für die Zielgröße der Kurzzeitprognose ist somit nicht möglich. Es existiert jedoch eine Methode, die versucht, Hirnblutungen bei Frühgeborenen mittels einer Meßgröße im Parasagittalschnitt einzuteilen, die mit der von uns benutzten zumindest vergleichbar ist [10,33]. Bei dieser Methode wird die rostral-okzipitale Ausdehnung der Blutungen in Bezug auf die Länge der Seitenventrikel in 25prozentigen Intervallschritten bestimmt. Enzmann et al., die den Verlauf der Ventrikeldilatation in Abhängigkeit von der Blutungsausdehnung untersuchten, konnten für die Blutungen mittlerer Größe (25 bis 50 % der Ventrikellänge von der Blutung betroffen) eine im Vergleich zu den kleineren Blutungen (weniger als 25 % der Ventrikellänge von der Blutung betroffen) deutlich höhere Rate von posthämor-

rhagischen Ventrikeldilatationen nachweisen [10]. Es zeigte sich jedoch, daß bei ausgedehnten Blutungen (mehr als 50 % der Ventrikellänge von der Blutung betroffen) die Häufigkeit von posthämorrhagischen Ventrikeldilatationen geringer war als bei den Blutungen mittlerer Größe. Somit bot die Bestimmung der Ausdehnung von Hirnblutungen in der genannten Weise kein geeignetes Kriterium für eine Aussage über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation. Eine zusätzliche Untersuchung, welche Region für die Prognose von besonderer Bedeutung war, erfolgte in der Studie von Enzmann et al. nicht.

In unserer Untersuchung wurde die Innenkurve der Ventrikelbegrenzung im Parasagittalschnitt unter Bezugnahme auf sonographisch leicht reproduzierbare Leitstrukturen in fünf Regionen unterteilt. Hierbei dienten das Foramen interventriculare Monroi, die kaudothalamische Kerbe und der Plexus choroideus als Orientierungsmarken. Im Gegensatz zur zitierten Untersuchung konnte in unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der von einer Blutung betroffenen Regionen und dem Verlauf der Ventrikeldilatation nachgewiesen werden.

Obwohl die Ergebnisse unserer Arbeit mit denen von Enzmann et al. aufgrund der methodischen Unterschiede nur eingeschränkt vergleichbar sind, scheint eine Klassifikation, die nicht (wie bei den meisten Einteilungen) eine Fläche, sondern einen "eindimensionalen" Parameter zur Einteilung von Hirnblutungen in verschiedene Schweregrade benutzt, lediglich unter Bezugnahme auf anatomische Landmarken ausreichend valide für eine Aussage über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation zu sein.

4.4.2. Die Lokalisation des Blutungsareals

Hirnblutungen bei Frühgeborenen nehmen in einem Gebiet laterokaudal der Seitenventrikel, das bei extrem unreifen Neugeborenen im Bereich des Caput nuclei caudati und bei reiferen Frühgeborenen zwischen Nucleus caudatus und Thalamus lokalisiert ist, ihren Ausgang. Eine Untersuchung mit der Fragestellung, welche Regionen über das Ursprungsgebiet hinaus besonders häufig von einer Hirnblutung betroffen sind, ist uns genauso wenig bekannt, wie eine Arbeit, die untersucht, welche Region prognostisch von besonderer Bedeutung ist. Bei unserem Patientenkollektiv waren die Region 2 zwischen Foramen interventriculare und kaudothalamischer Kerbe und die Region 3 zwischen kaudothalamischer Kerbe und Plexus choroideus als Ursprungsgebiet der Blutungen in 89 bzw. 98 % der Fälle am häufigsten von einer Blutung betroffen. In absteigender Häufigkeit folgten Region 4 (Gebiet im Bereich des Plexus choroideus), Region 5 (Unterhorn) sowie Region 1 (Gebiet rostral des Foramen interventriculare). Im direkten Vergleich wurde für

Region 1 die höchste prognostische Relevanz ermittelt. Mit dem (diskreten) Kriterium, ob die Region rostral des Foramen interventriculare von der Blutung betroffen war, konnte jedoch keine ausreichend differenzierende Aussage über den Verlauf der Ventrikeldilatation gemacht werden: Zwar konnte in allen neun Fällen, in denen diese Region nicht von der Blutung betroffen war, auf eine therapeutische Intervention verzichtet werden, in den restlichen Fällen war die Prognose jedoch uneinheitlich. Bei 12 der 19 Kinder (63 %) bei denen die Blutung im Bereich rostral des Foramen Monroi lokalisiert war, wurde therapeutisch eingegriffen und bei sieben Kindern (37 %) aus dieser Gruppe konnte auf eine Therapie verzichtet werden. Somit war eine Differenzierung des Verlaufs der Ventrikeldilatation mit dem Kriterium, in welcher der von uns definierten Regionen eine Hirnblutung lokalisiert war, nicht möglich.

4.5. Die prognostische Relevanz des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt"

In keiner der uns bekannten Klassifikationen von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen ist bisher die exakt bestimmte Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung als Kriterium zur Einteilung von intrakraniellen Blutungen benutzt worden. In unserer Untersuchung konnte für diese auf Höhe des Nucleus caudatus vermessene Größe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutungsausdehnung und dem Verlauf der Ventrikeldilatation nachgewiesen werden. Über die Ursache der Bedeutung des Einflusses der Blutungsausdehnung an diesem Ort auf die Prognose kann aufgrund der Tatsache, daß pathophysiologische Zusammenhänge nicht Gegenstand unserer Untersuchung waren, nur spekuliert werden: Möglicherweise führt eine blutungsbedingte Kompression der im Gebiet wenig okzipital des Foramen interventriculare verlaufenden, den Abfluß von Blut aus dem Plexus choroideus drainierenden Venen, über ein bei steigendem intravaskulärem Druck sowie steigendem Filtrationsdruck zunehmendes Ungleichgewicht von Liquorresorption und Liquorproduktion zu einer Progredienz der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation.

4.6. Vergleich der prognostischen Relevanz der stetigen Parameter

Eine Untersuchung, die verschiedene Methoden zur Bestimmung der Ausdehnung von intrakraniellen Blutungen bei frühgeborenen Kindern hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation an einem Patientenkollektiv vergleicht, ist uns nicht bekannt. In unserer Studie konnte für alle fünf untersuchten stetigen Parameter, mit denen die Blutungsausdehnung quantifiziert worden war, ein signifikanter Zusammenhang zum Verlauf der Ventrikeldilatation nachgewiesen werden. Der direkte Vergleich mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse zeigte die höchste prognostische Wertigkeit des in unserer Studie neu entwickelten Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt".

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 93 % konnte bei einer Blutungsausdehnung in kranio-kaudaler Richtung von weniger als sieben Millimetern auf eine therapeutische Intervention verzichtet werden (negative Prädiktion). Ein etwas geringerer, jedoch noch befriedigender Wert von 79 % ergab sich für die positive Prädiktion, d. h., diejenige Wahrscheinlichkeit, mit der bei einer Blutungsausdehnung von mehr als sieben Millimetern interveniert wurde. Die zugehörigen Konfidenzintervalle waren allerdings breit, es zeigte sich beispielsweise, daß die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit beim Parameter "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung" mit einer fünfprozentigen Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 68,8 % und 98,8 % lag. Ursache für diese große Spannbreite war zum einen der geringe Stichprobenumfang unserer Studie und zum anderen die Tatsache, daß unsere Stichprobe zweimal, d. h., sowohl bei der Durchführung der Varianzanalyse, wie auch zur Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten benutzt wurde. In einer zukünftigen Studie, in der die erhobenen Daten nicht zweimal zur Auswertung herangezogen würden, könnte bei einem engeren Konfidenzintervall die Größe von positiver und negativer Prädiktion exakter bestimmt werden.

Mit den genannten Einschränkungen kann mit Hilfe des Parameters "Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt", der die Blutungsausdehnung leicht reproduzierbar an einem definierten Ort bestimmt, mit einer zufriedenstellenden positiven und exakten negativen Vorhersagewahrscheinlichkeit eine Aussage über den Verlauf der Ventrikeldilatation gemacht werden. Diese könnte in Zukunft Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage geben, ob bei einem Frühgeborenen mit Hirnblutung therapeutisch interveniert werden oder ob zunächst auf eine therapeutische Intervention verzichtet werden soll.

4.7. Die prognostische Relevanz des Faktors "Parenchyembeteiligung"

Bei den von uns untersuchten Kindern mit einer Hirnblutung konnte in sieben von 29 Fällen eine Beteiligung des Hirnparenchyms festgestellt werden, was mit einem Anteil von 24 % einem etwas höheren Prozentsatz als dem von Volpe [64] angegebenen Anteil von 15 % entspricht.

In unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Blutung im Bereich des Hirnparenchyms und dem Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation nicht nachgewiesen werden. Von den meisten Autoren wird eine Abflußbehinderung der venösen Gefäße und daraus folgend eine hämorrhagische Infarzierung [17,65] oder eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung [55] als Ursache für Blutungen im Bereich des Hirnparenchyms verantwortlich gemacht. Somit besteht für diese Blutungen allenfalls indirekt über die Tatsache, daß sie meist in Zusammenhang mit besonders ausgedehnten subependymalen oder intraventrikulären Hirnblutungen auftreten, die häufiger den Abfluß aus den venösen Gefäßen und/oder die Liquorresorption behindern, ein Zusammenhang zu einer Progredienz der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation. Dies mag den in unserer Studie fehlenden Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Parenchymlutung per se und der Prognose erklären. Unterstützt wird diese These durch die Beobachtung von Rademaker et al., daß in einer Gruppe von Kindern mit Parenchymlutungen die Fälle mit ausgedehnten Ventrikeleinbruchsblutungen einen ungünstigeren Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation aufwiesen als die mit kleineren Ventrikeleinbruchsblutungen [51]. Für eine entsprechende Untersuchung der Gruppe der Kinder mit Parenchymlutungen war unser Patientenkollektiv jedoch zu klein.

4.8. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikeleinbruch"

Da eine Unterscheidung von subependymal lokalisierten Blutungen und Ventrikeleinbruchsblutungen oft unmöglich ist [7,45,50], wurde eine Blutung in unserer Studie nur dann als Ventrikeleinbruchsblutung klassifiziert, wenn nach Bewegung des Kopfes des Neugeborenen eine Verlagerung von Blutbestandteilen in den Hirnventrikeln sonographisch nachweisbar war. In unserer Untersuchung konnte nach diesem Kriterium in 86 % der Fälle ein Ventrikeleinbruch diagnostiziert werden. Bei den vier Kindern ohne sonographische Zeichen eines Ventrikeleinbruchs war die Prognose generell günstig und es mußte bei keinem dieser Neugeborenen therapeutisch interveniert werden. In der Gruppe der Kinder mit Ventrikeleinbruchsblu-

tungen zeigte sich ein uneinheitlicher Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation: Während in 50 % der Fälle auf eine therapeutische Intervention verzichtet werden konnte, mußte in der anderen Hälfte der Fälle mittels Liquorpunktionen oder Implantation eines Shunts therapeutisch eingegriffen werden.

Das Kriterium, ob eine Blutung ins Ventrikelsystem eingebrochen ist oder nicht, ermöglichte bei unserem Patientenkollektiv somit nicht eine ausreichende Differenzierung des Verlaufs der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation: Zwar ging das Fehlen eines Ventrikeleinbruchs fast immer mit einem günstigen Verlauf der Ventrikeldilatation einher, für die große Gruppe der Ventrikeleinbruchsblutungen konnte jedoch keine differenzierte Aussage über den Verlauf der Ventrikeldilatation gemacht werden.

4.9. Erhöhte Echogenität der Ventrikelwand

4.9.1. Ventrikeleinbruch und Ventrikelwandveränderung

Bei den sonographischen Verlaufskontrollen nach intrakraniellen Blutungen kann häufig eine Verbreiterung und Echogenitätsvermehrung der Ventrikelwand diagnostiziert werden. Dieses Phänomen ist bisher nur in wenigen Studien genauer untersucht worden. In diesen konnte gezeigt werden, daß die Ventrikelwandveränderung in nahezu allen Fällen in Zusammenhang mit einem Einbruch der Blutung ins Ventrikelsystem auftrat: Gaisie et al. beschrieben bei 41 von 42 überlebenden Frühgeborenen mit Ventrikeleinbruchsblutungen eine erhöhte Echogenität der Ventrikelwand [16], Rypens et al. konnten in allen Fällen von Hirnblutungen mit Ventrikeleinbruch eine entsprechende Wandveränderung nachweisen [53]. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor "Ventrikeleinbruch" und dem Faktor "Ventrikelwandveränderung". Während bei 21 von 25 Neugeborenen mit einer Ventrikeleinbruchsblutung eine Veränderung der Ventrikelwand nachgewiesen werden konnte, war dies bei den Hirnblutungen ohne Ventrikeleinbruch lediglich in einem von vier Fällen möglich. Die von uns ermittelte große Häufigkeit von Wandveränderungen bei intraventrikulären Blutungen unterstützt die These eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Ablagerung von Blut im Ventrikelsystem und einer in Folge nachweisbaren Verbreiterung und Echogenitätsvermehrung des Ependyms. Auf eine mögliche histopathologische Ursache für die sonographisch nachweisbaren Ventrikelwandveränderungen wird an anderer Stelle eingegangen werden (vgl. Kapitel 4.12.2.).

4.9.2. Die prognostische Relevanz des Faktors "Ventrikelwandveränderung"

Einzig in der bereits im vorangehenden Kapitel 4.9.1. zitierten Studie von Rypens et al. ist bisher die Prognose von Blutungen, bei denen nach dem Blutungsereignis eine Echogenitätsvermehrung der Ventrikelwand nachweisbar gewesen war, untersucht worden [53]: Bei neun von 21 Frühgeborenen mit Ventrikelwandveränderung war im Verlauf eine Ventrikeldilatation nachweisbar, in drei Fällen mußte chirurgisch interveniert werden. Über den Verlauf der Ventrikeldilatation der Fälle ohne Wandveränderung wurde keine Aussage gemacht. In unserer Studie hatten alle sieben Fälle, bei denen im Verlauf keine Ventrikelwandveränderung nachweisbar gewesen war, eine günstige Prognose. Im Vergleich dazu hatte mit dem Faktor "Ventrikeleinbruch" lediglich für insgesamt vier Fälle ohne sonographische Zeichen eines Ventrikeleinbruchs mit Hilfe dieses Kriteriums eine günstige Prognose hinsichtlich der Durchführung einer therapeutischen Intervention nachgewiesen werden können (vergleiche Kapitel 3.8. und Kapitel 4.8.). Somit ist das Fehlen einer posthämorrhagischen Ventrikelwandveränderung möglicherweise ein besseres prognostisches Kriterium als der fehlende Nachweis von intraventrikulär abgelagerten Blutbestandteilen. Zukünftige Studien an einer größeren Anzahl von Fällen ohne Ventrikeleinbruch und ohne posthämorrhagische Wandveränderung müßten dieses klären.

Die Fälle, bei denen eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand diagnostiziert worden war, hatten eine uneinheitliche Prognose: In neun von 21 Fällen brauchte nicht therapeutisch interveniert werden, in 12 Fällen wurde mittels Liquorpunktionen oder Shuntimplantation therapeutisch eingegriffen. Der Faktor "Ventrikelwandveränderung" ist bei seiner im Vergleich zum Faktor "Ventrikeleinbruch" zwar größeren, jedoch nicht ausreichend hohen Sensitivität und positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit somit ebenfalls nicht als ausreichend valider Parameter für eine Differenzierung des Verlaufs der Ventrikeldilatation einzustufen.

4.10. Seitenvergleich

4.10.1. Hirnblutungen

In der Mehrzahl der Studien, die Hirnblutungen bei Frühgeborenen an einem größeren Patientenkollektiv seitengetrennt untersucht haben, wurde nachgewiesen, daß bei einseitigen Hirnblutungen die linke Hemisphäre häufiger von einer Blutung betroffen war als die rechte [9,42]. In einer weiteren großen Studie waren beide Hirnhälften gleich häufig von einer Blutung betroffen [10], lediglich in einer Studie, die

selektiv Frühgeborene mit Parenchymblutungen untersuchte, zeigte sich, daß Blutungen in der rechten Hemisphäre häufiger als in der linken nachweisbar waren [51]. In unserer Studie an einem unselektierten Kollektiv von Frühgeborenen mit Hirnblutungen bestätigte sich die oben genannte Tendenz: Bei fünf Kindern war ausschließlich die linke und bei lediglich einem Kind ausschließlich die rechte Seite von der Blutung betroffen. Angesichts der kleinen Anzahl von ausschließlich unilateral lokalisierten Hirnblutungen wurde in unserer Studie zusätzlich untersucht, inwieweit bei dem wesentlich größeren Anteil von Kindern mit bilateral lokalisierten Hirnblutungen (79 %) das linksseitige Blutungsareal größer als das rechtsseitige war. Monset-Couchard et al. konnten bei bilateral lokalisierten Blutungen häufiger einen höheren Blutungsgrad des linksseitigen Anteils nachweisen [42]. In ihrer Untersuchung wurde der Schweregrad einer Blutung nach der Einteilung von Papile et al. bestimmt, welche die Blutungsausdehnung selbst nicht quantifiziert, sondern den Blutungsgrad mit Hilfe der diskreten Faktoren "Ventrikel einbruch" und "Auftreten einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation" bestimmt. Im Gegensatz zu dieser Methode wurde in unserer Untersuchung beim Seitenvergleich die Ausdehnung der Blutung selbst mit Hilfe unterschiedlicher Parameter quantifiziert. Auch bei diesem Vorgehen konnte gezeigt werden, daß die linke Hirnhälfte bei bilateralen Hirnblutungen in größerem Ausmaß als die rechte von Hirnblutungen betroffen war: Bei 11 Kindern zeigte sich eine Seitenpräferenz der linken und bei vier Kindern der rechten Seite, bei acht Kindern konnte keine Seitenpräferenz festgestellt werden. Eine Ursache für die mehrheitlich auf der linken Seite auftretenden Hirnblutungen ist eventuell die anatomische Besonderheit des Verlaufs der extrakraniellen Hirngefäße: Auf der linken Seite entspringt die A. carotis communis direkt aus der Aorta, auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus. Somit können Blutdruckschwankungen, die als eine Hauptursache für Hirnblutungen bei Frühgeborenen angegeben werden [20], leichter eine Blutung auf der linken Seite verursachen. Eine andere Erklärung wurde bereits von anderen Autoren für die bei persistierendem Ductus arteriosus botalli häufiger auftretenden Blutungen angegeben: Über ein Steal-Phänomen wird in diesen Fällen der Blutfluß in der A. cerebri anterior reduziert und somit die Vulnerabilität für intrakranielle Blutungen erhöht. Aufgrund der Tatsache, daß seine Einmündung in die Aorta häufig in Nähe des Ursprungs der linken A. carotis liegt, ist in diesen Fällen ebenfalls bevorzugt die linke Seite von Blutungen betroffen [9].

4.10.2. Verlauf der Ventrikeldilatation

Es ist uns keine Studie bekannt, die untersucht hat, welcher der beiden Seitenventrikel nach einer intrakraniellen Blutung bei Frühgeborenen häufiger von einer Ventrikeldilatation betroffen oder stärker dilatiert ist. Von Liao et al. wurde zwar bei Frühgeborenen nicht selten eine Ventrikelasymmetrie, und diese (allerdings nicht statistisch signifikant) häufiger zugunsten der linken Seite beschrieben, diese Studie untersuchte jedoch nicht selektiv Kinder mit einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation [36].

In unserer ausschließlich an Frühgeborenen mit intrakraniellen Blutungen durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, daß bei einseitigen Ventrikeldilatationen häufiger die linke Seite betroffen und daß in den Fällen mit einer Dilatation beider Ventrikel der linke Seitenventrikel stärker erweitert war. Diese Tatsache ist am ehesten darauf zurückzuführen, daß der größere Blutungsanteil häufiger auf der linken Seite lokalisiert war (siehe vorangehendes Kapitel 4.10.1.) und daß bei 80 % der Fälle der zum größeren Blutungsanteil ipsilateral gelegene Ventrikel (und somit in den meisten Fällen der linke Seitenventrikel) im Verlauf stärker dilatiert war als der auf der Gegenseite.

In den Fällen, in denen eine Blutung in einen Ventrikel einbricht (86 % der Neugeborenen unseres Patientenkollektivs) kommt es durch die Raumforderung des intraventrikulär abgelagerten Blutes zu einer Erweiterung der Seitenventrikel. Dies gilt wegen der auf der linken Seite größeren Blutungsausdehnung insbesondere für die linke Hirnhemisphäre. Nach Resorption des Blutes ist bei freier Liquorzirkulation zwischen den Seitenventrikeln aufgrund des Laplaceschen Gesetzes im Verlauf kein Rückgang der einmal aufgetretenen Seitendifferenz der Ventrikelgröße zu erwarten.

4.11. Reifegrad und Blutungsausdehnung

In unserer Studie wurde der Reifegrad der Frühgeborenen mit Hilfe der geburts-hilfflichen Angaben des Gestationsalters wie auch des Geburtsgewichts quantifiziert und für beide Parameter getrennt untersucht, ob bei unserem Patientenkollektiv mit zunehmender Reife weniger ausgedehnte Hirnblutungen auftraten.

Die meisten Untersuchungen, in denen der Einfluß von Gestationsalter oder Geburtsgewicht auf Häufigkeit oder Schweregrad von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen untersucht worden ist, haben mit der Einteilung von Papile et al., bei der Blutungen mit einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation einem höheren Blutungsgrad zugeordnet werden, gearbeitet [3,22,28,61,68]. Bei unseren Para-

metern, die entweder die absolute Blutungsausdehnung oder die relative Ausdehnung im Verhältnis zur Ventrikelgröße zur Ermittlung des Schweregrades einer Blutung bestimmen, ist der Blutungsgrad entweder nicht von der Ventrikelgröße abhängig oder ist bei zunehmender Ventrikeldilatation und gleichbleibender Blutungsausdehnung sogar geringer. Insofern sind die Ergebnisse unserer Studie lediglich mit den Resultaten der Arbeiten vergleichbar, bei denen die Blutungsausdehnung anhand ähnlicher Parameter quantifiziert wird. Die meisten Autoren, die nicht die Einteilung von Papile et al. benutzten, unterschieden zwischen Blutungen, bei denen mehr oder weniger als 50 % der Ventrikelfläche im Parasagittalschnitt von der Blutung betroffen war und gruppieren die Blutungen mit Parenchymbeteiligung in eine gesonderte Gruppe ein [6,12,14].

4.11.1. Gestationsalter und Blutungsausdehnung

In allen genannten Studien, deren Ergebnisse aufgrund ähnlicher Methoden mit denen unserer Arbeit vergleichbar sind, zeigte sich, daß höhergradige Blutungen häufiger bei sehr unreifen als bei reiferen Frühgeborenen auftraten, in keiner Untersuchung war dieser Unterschied allerdings statistisch signifikant. Wir stellten bei unserem Patientenkollektiv lediglich für zwei der untersuchten Parameter ("Flächenausdehnung der Hirnblutung im Koronarschnitt" sowie "Anzahl anhand anatomischer Landmarken lokalisierter Blutungsareale im Parasagittalschnitt") einen signifikanten reziproken Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Blutungsausdehnung fest. Für den Parameter "Ausdehnung der Hirnblutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt" war wie in den genannten Studien der Zusammenhang knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,051$). Möglicherweise erklärt die Beobachtung, daß bei extrem früh geborenen Kindern die Blutung weiter rostral, bei später geborenen Kindern weiter okzipital lokalisiert ist [68], die Tatsache, daß gerade für die zwei genannten Parameter, bei denen die Blutungsausdehnung auf Höhe des Foramen interventriculare vermessen bzw. die Region weiter rostral besonders berücksichtigt wird, ein signifikanter Zusammenhang zum Verlauf der Ventrikeldilatation nachgewiesen werden konnte.

4.11.2. Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung

Die Ergebnisse der Studien mit der Fragestellung nach einem gehäuftem Auftreten von höhergradigen Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit einem geringerem Geburtsgewicht sind uneinheitlich. In zwei der drei Arbeiten, die einen ähnlichen

Parameter wie unsere Untersuchung zur Quantifizierung von Hirnblutungen benutzten [6,12,14], bestand eine (allerdings nicht statistisch signifikante) Tendenz zu höhergradigen Blutungen bei Kindern mit einem niedrigeren Geburtsgewicht. In der dritten Arbeit war diese Tendenz nicht nachweisbar [6].

In unserer Untersuchung ließ sich für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter reziproker Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung nachweisen.

Zusammenfassend korrelierte somit bei unserem Patientenkollektiv das Gestationsalter als Parameter für den Reifezustand der Frühgeborenen besser mit der Ausdehnung der Hirnblutungen als das Geburtsgewicht, obwohl nicht für alle Parameter zur Quantifizierung der Blutungsausdehnung ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war. Da der Reifezustand des Neugeborenengehirns nicht allein vom Gestationsalter abhängt, sondern bei einer Wachstumsretardierung sogar oft weiter fortgeschritten ist, hätte eine getrennte Untersuchung der Subgruppen mit bzw. ohne Wachstumsretardierung innerhalb einer Altersgruppe möglicherweise dennoch einen zusätzlichen Einfluß des Geburtsgewichts auf die Blutungsausdehnung nachweisen können. Es ist nämlich gezeigt worden, daß bei Frühgeborenen, bei denen das Geburtsgewicht geringer war, als das des Durchschnitts ihrer Altersgruppe ("small for gestational age"), Hirnblutungen weniger häufig und tendenziell auch weniger ausgeprägt waren als bei den Frühgeborenen, bei denen das Geburtsgewicht dem Gestationsalter entsprach [28]. Für eine Untersuchung dieser Fragestellung war unser Patientenkollektiv jedoch zu klein.

4.12. Die Blutung und ihre Folgen im zeitlichen Verlauf

4.12.1. Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hirnblutung

Der Zeitpunkt, an dem intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen auftreten, wird für 62 bis 86 % der Fälle bis zum dritten Lebenstag [14,35,52,68] und für 97 bis 100 % der Fälle innerhalb der ersten Lebenswoche angegeben [14,47,52]. Die Ursache dafür, daß in unserer Untersuchung lediglich in 48 % der Fälle die Diagnose bis zum dritten Lebenstag gestellt werden konnte, liegt darin, daß in unserer retrospektiven Studie lediglich auf bereits vorliegende Sonogramme zurückgegriffen werden konnte und somit der Zeitpunkt der Blutung häufig vor dem der Diagnosestellung lag. Jedoch konnte übereinstimmend mit den genannten Studien auch bei unserem Kollektiv in nahezu allen Fällen (27 von 29 Kindern) die Blutung innerhalb der ersten Lebenswoche diagnostiziert werden.

Wir empfehlen, eine hirnsonographische Screeninguntersuchung bei Frühgeborenen erst am Ende der ersten Lebenswoche durchzuführen, um die häufig erst Tage nach dem Geburtstermin auftretenden Blutungen noch diagnostizieren zu können. Kann bei dieser Untersuchung keine Blutung festgestellt werden, so ist, wie auch von anderen Autoren empfohlen wurde [27], ohne entsprechende klinische Hinweise keine weitere sonographische Kontrolluntersuchung erforderlich. Falls bei der Erstuntersuchung eine Blutung nachgewiesen wird, sollte eine Kontrolluntersuchung am Ende der zweiten Lebenswoche erfolgen, um die endgültige Blutungsausdehnung zu ermitteln, da bis zu diesem Zeitpunkt die Ausdehnung des Blutungsareals häufig zunimmt. Ab der dritten Lebenswoche ist einmal wöchentlich bei Auftreten einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation eine Verlaufskontrolle durchzuführen, solange bis bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein Rückgang der Ventrikelweite auf Normwerte nachgewiesen werden kann. Ohne posthämorrhagische Ventrikeldilatation kann ab der vierten Lebenswoche auf eine routinemäßige Verlaufskontrolle verzichtet werden. Bei klinischem Verdacht auf eine Zunahme des Schweregrades der Blutung ist von diesem Schema abzuweichen. Vor Entlassung der Frühgeborenen aus dem Krankenhaus sollte auf jeden Fall eine sonographische Abschlußkontrolle erfolgen, da sich ein Hydrocephalus auch in größerem zeitlichen Abstand von dem Blutungsereignis entwickeln kann [11,25,48]. Das beschriebene Schema wurde an der Kinderklinik der Universität Giessen nach Abschluß des praktischen Teils dieser Studie neu etabliert.

4.12.2. Nachweis der Ventrikelwandveränderung

An anderer Stelle ist bereits auf die erhöhte Häufigkeit einer sonographisch nachweisbaren Ventrikelwandveränderung bei Ventrikeleinbruchsblutungen eingegangen worden (siehe Kapitel 4.9.1.). Diese Wandveränderung ist in den meisten Fällen erst verzögert nach dem Auftreten einer Blutung nachweisbar. Bei einem von Gaisie et al. untersuchten Patientenkollektiv war ab dem siebten Tag bis zur sechsten Woche nach Diagnosestellung einer Hirnblutung eine erhöhte Echogenität und Verbreiterung der Ventrikelwand nachweisbar [16]. In der Studie von Rypens et al. [53] konnte die Wandveränderung im Mittel drei Tage nach Diagnosestellung nachgewiesen werden und persistierte nach Rückgang anderer Zeichen eines Ventrikeleinbruchs über mindestens zwei Monate.

Diese Beobachtungen decken sich mit dem Ergebnis unserer Studie, in der bei 13 von 20 Kindern in der ersten Lebenswoche und zusätzlich bei sieben Kindern in der zweiten Lebenswoche eine erhöhte Echogenität der Ventrikelwand hatte festgestellt werden können. Der verzögerte Beginn der Echogenitätsvermehrung ohne direkten

zeitlichen Zusammenhang zum Blutungsereignis schließt eine Ablagerung von Blutbestandteilen als Ursache für erhöhte Echogenität der Ventrikelwand nahezu aus. Obwohl histopathologische Fragestellungen nicht Gegenstand unserer Untersuchung waren, stützen unsere Ergebnisse die von Gaisie und seiner Arbeitsgruppe [15,16] formulierte Hypothese, daß die direkte Ursache der posthämorrhagischen Echogenitätsvermehrung nicht, wie von Rypens et al. [53] vermutet worden ist, intraventrikulär abgelagerte Blutbestandteile oder hämosiderinbeladene Makrophagen sind, sondern vielmehr auf eine im Verlauf zunehmende Gliaproliferation zurückzuführen ist. Diese histologisch nachweisbare Gliazellschicht kleidet gemäß den Ergebnissen von Gaisie et al. die Ventrikelwand aus und ist erst Tage bis Wochen nach dem Blutungsereignis nachweisbar.

4.12.3. Verlauf der Ventrikeldilatation

Eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation beginnt laut den Ergebnissen einiger Studien bereits in der ersten Lebenswoche [1,43]. Andere Untersuchungen geben den Beginn erst im Verlauf der zweiten Lebenswoche an [1,10,12]. In den Fällen, in denen eine Ventrikeldilatation nur vorübergehend nachweisbar ist, zeigen die Hirnventrikel zwischen Ende der zweiten und dritten Lebenswoche ihre maximale Ausdehnung [10,43,58].

Bei unserem Patientenkollektiv waren übereinstimmend mit den Ergebnissen der erstgenannten Studien die Seitenventrikel bereits in der ersten Lebenswoche mit einem Ventrikelquerdurchmesser von durchschnittlich 8 mm deutlich erweitert. Die Ventrikelweite nahm in den folgenden zwei Lebenswochen bis zu einem Durchschnittswert von 11 mm in der dritten Lebenswoche noch zu. Ebenfalls übereinstimmend mit den Ergebnissen der oben angegebenen Untersuchungen ging die Ventrikelweite bei den Kindern, bei denen nicht therapeutisch interveniert werden mußte, nach ihrem Maximum in der dritten Lebenswoche kontinuierlich bis auf durchschnittliche Werte nur wenig oberhalb des Normwerts zurück. In einem Fall aus unserem Patientenkollektiv kam es Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus trotz intermittierenden Rückgangs der Ventrikelweite zur Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus, der die Implantation eines Shunts erforderlich machte. Falls klinische Symptome auch Monate nach dem Blutungsereignis auf eine erneute Ventrikeldilatation hinweisen, sollte somit eine Kontrollsonographie durchgeführt werden, um die Indikation zur rechtzeitigen Implantation einer Drainage zur Liquorableitung nicht zu verpassen.

5. Zusammenfassung

Kontext: In den bis heute entwickelten Klassifikationen von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen wird die Lokalisation einer Hirnblutung nur in Einzelfällen berücksichtigt und ihre Ausdehnung entweder nicht bestimmt oder lediglich in groben Intervallen abgeschätzt. Ein direkter Vergleich verschiedener Klassifikationen hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit über den Verlauf der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation in den ersten Lebenswochen ist bisher nicht durchgeführt worden.

Fragestellung: Welche der zum Teil neu entwickelten und zum Teil mit dem Ziel einer besseren Reproduzierbarkeit des Untersuchungsbefundes modifizierten Methoden zur Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung einer Hirnblutung ermöglicht im direkten Vergleich an einem Patientenkollektiv die präziseste Aussage über den Verlauf der Ventrikeldilatation und die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention?

Design: Retrospektive Studie aus der Universität Giessen, in der die auf Röntgenfilm dokumentierten Sonogramme aller in den Jahren 1990 und 1991 in der Kinderklinik hospitalisierten Frühgeborenen erneut befundet wurden.

Patienten: Von 133 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 35 vollendeten Wochen und einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm wurden alle 29 Frühgeborenen, bei denen eine Hirnblutung sonographisch diagnostiziert worden war und die nicht während des Krankenhausaufenthalts verstorben waren, in die Studie eingeschlossen.

Methoden zur Bestimmung des Schweregrades einer Blutung: Ermittlung der Blutungsausdehnung mit fünf stetigen Parametern: Flächenausdehnung der Blutung im mittleren Koronarschnitt (A), Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im mittleren Koronarschnitt (B), Ausdehnung der Blutung im Verhältnis zur Ventrikelgröße im Parasagittalschnitt (C, bereits von anderen Autoren in ähnlicher Form benutzter Parameter), Anzahl anhand anatomischer Landmarken lokalisierter Blutungsareale im Parasagittalschnitt (D), Ausdehnung der Blutung in kranio-kaudaler Richtung im Parasagittalschnitt (E). Getrennte Beurteilung der diskreten Faktoren "Ventrikelriss" (a), "Parenchyembeteiligung" (b) und bei den sonographischen Verlaufskontrollen nachgewiesene "Echogenitätsvermehrung und Verbreiterung der Ventrikelwand" (c).

Zielgröße: Die genannten Methoden wurden hinsichtlich der Korrelation zwischen Blutungsausmaß und Prognose, d. h., dem Verlauf der Ventrikeldilatation während des Beobachtungszeitraums verglichen. Zur Differenzierung des Verlaufs der Ventrikeldilatation wurde das Patientenkollektiv in vier Gruppen eingeteilt: Rückgang

der Ventrikelgröße auf Normalwerte (1), bei stabiler Ventrikeldilatation keine therapeutische Intervention (2), bei zunehmender Ventrikeldilatation Liquorpunktionen durchgeführt (3), zusätzlich zu den Liquorpunktionen Implantation eines Shunts (4).

Hauptergebnisse: Für alle stetigen Parameter wie auch die Faktoren a und c, nicht jedoch für den Faktor b bestand ein signifikanter Zusammenhang zur Prognose (bei allen Parametern und Faktoren $p < 0,01$). Die prognostische Relevanz der direkt mit einer multifaktoriellen Varianzanalyse verglichenen stetigen Parameter nahm in der Reihenfolge der Parameter $E > C > D > A$ ab. Bei dem prognostisch relevantesten Parameter E wurde im Hinblick auf die Durchführung einer therapeutischen Intervention eine Sensitivität von 92 %, eine Spezifität von 81 %, eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit von 79 % und eine negative Vorhersagewahrscheinlichkeit von 93 % erreicht. Die Faktoren a und c wiesen im Vergleich zu Parameter E eine deutlich geringere Spezifität und positive Vorhersagewahrscheinlichkeit auf.

Zusätzliche Ergebnisse: Bei bilateralen Hirnblutungen war der größere Blutungsanteil häufiger auf der linken Seite lokalisiert, bei unilateralen Blutungen war die linke Seite häufiger als die rechte von der Blutung betroffen. Im Verlauf war der zum größeren Blutungsanteil ipsilateral gelegene Seitenventrikel stärker dilatiert. Gestationsalter und Blutungsausdehnung standen in einem signifikanten Zusammenhang, wenn letztere mit Parameter A oder D quantifiziert wurde. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutungsausdehnung wurde nicht nachgewiesen. In 93 % der Fälle wurde die Hirnblutung vor dem siebten Lebensstag diagnostiziert. Eine erhöhte Echogenität der Ventrikelwand war in 65 % der Fälle mit Wandveränderung in der ersten, in den restlichen Fällen in der zweiten Lebenswoche erstmalig nachweisbar. Die posthämorrhagische Ventrikeldilatation erreichte bei den nicht therapierten Kindern in der dritten Lebenswoche ihr Maximum.

Schlußfolgerung: Bei der Einteilung von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen ist bisher der Lokalisation wie auch der Bestimmung der exakten Ausdehnung der Hirnblutungen zu wenig Bedeutung beigemessen worden. Diese sollte unter Bezugnahme auf sonographisch leicht reproduzierbare Leitstrukturen erfolgen. Der in unserer Studie für die Prognose relevanteste Parameter ermöglichte bei einem Grenzwert von 7 mm Blutungsausdehnung in kranio-kaudaler Richtung eine einfache Differenzierung des Verlaufs der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation zwischen therapiebedürftigen Fällen und Fällen, in denen nicht therapeutisch eingegriffen wurde.

6. Literaturverzeichnis

- [1] ALLAN WC, HOLT PJ, SAWYER LR, TITO AM, MEADE SK. Ventricular dilation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. Natural history and therapeutic implications. *Am J Dis Child* 1982;136(7):589-593.
- [2] AMATO M, HOWALD H, VON-MURALT G. Obstructive ventriculomegaly. *Pädiatr u. Pädol* 1986;21(2):135-139.
- [3] AMATO M, HÜPPI P, KONRAD D, DONATI F. Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *Eur Neurol* 1993;33(4):299-303.
- [4] BOWERMAN RA, DONN SM, SILVER TM, JAFFE MH. Natural history of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage and its complications: sonographic observations. *AJR* 1984;143(5):1041-1052.
- [5] BURSTEIN J, PAPILE LA, BURSTEIN R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR* 1979;132(4):631-635.
- [6] CLARIS O, BESNIER S, LAPILLONNE A, PICAUD JC, SALLE BL. Incidence of ischemic-hemorrhagic cerebral lesions in premature infants of gestational age ≤ 28 weeks: a prospective ultrasound study. *Biol Neonate* 1996;70(1):29-34.
- [7] CORBETT SS, ROSENFELD CR, LAPTOOK AR, RISSER R, MARAVILLA AM, DOWLING S, LASKY R. Intraobserver and interobserver reliability in assessment of neonatal cranial ultrasounds. *Early Hum Dev* 1991;27(1-2):9-17.
- [8] DITTRICH M, DINKEL E, PETERS H. Sonographische Diagnostik am Zentralnervensystem bei Neugeborenen und Säuglingen - Pathomorphologie, Indikation und Stellenwert. *Ultraschall Med* 1983;4(3):174-181.
- [9] DONN SM, BOWERMAN RA. Unilateral germinal matrix hemorrhage in the newborn. *J Ultrasound Med* 1985;4(5):251-253.
- [10] ENZMANN D, MURPHY-IRWIN K, STEVENSON D, ARIAGNO R, BARTON J, SUNSHINE P. The natural history of subependymal germinal matrix hemorrhage. *Am J Perinatol* 1985;2(2):123-133.

- [11] FISHMAN MA, DUTTON RV, OKUMURA S. Progressive ventriculomegaly following minor intracranial hemorrhage in premature infants. *Dev Med Child Neurol* 1984;26(6):725-731.
- [12] FLEISCHER AC, HUTCHISON AA, BUNDY AL, MACHIN JE, THIEME GA, STAHLMAN MT, JAMES AE Jr. Serial sonography of posthemorrhagic ventricular dilatation and porencephaly after intracranial hemorrhage in the preterm neonate. *AJR* 1983;141(3):451-455.
- [13] FLODMARK O, FITZ CR, HARWOOD-NASH DC. CT diagnosis and short-term prognosis of intracranial hemorrhage and hypoxic/ischemic brain damage in neonates. *J Comput Assist Tomogr* 1980;4(6):775-787.
- [14] FOK TF, DAVIES DP, NG HK. A study of periventricular haemorrhage, post-haemorrhagic ventricular dilatation and periventricular leucomalacia in Chinese preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1990;26(5):271-275.
- [15] GAISIE G. Hyperechoic ependyma in the neonate. *Pediatr Radiol* 1995;25(6):490.
- [16] GAISIE G, ROBERTS MS, BOULDIN TW, SCATLIFF JH. The echogenic ependymal wall in intraventricular hemorrhage: sonographic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol* 1990;20:297-300.
- [17] GOULD SJ, HOWARD S, HOPE PL, REYNOLDS EO. Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction. *J Pathol* 1987;151(3):197-202.
- [18] GRANT EG, BORTS FT, SCHELLINGER D, MCCULLOUGH DC, SIVASUBRAMANIAN KN, SMITH Y. Real-time ultrasonography of neonatal intraventricular hemorrhage and comparison with computed tomography. *Radiology* 1981;139(3):687-691.
- [19] GRANT EG, WHITE EM, SCHELLINGER D, ROSENBAACH D. Low-level echogenicity in intraventricular hemorrhage versus ventriculitis. *Radiology* 1987;165(2):471-474.

- [20] GRONLUND JU, KORVENRANTA H, KERO P, JALONEN J, VALIMAKI IA. Elevated arterial blood pressure is associated with peri-intraventricular haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1994;153(11):836-841.
- [21] HAMBLETON G, WIGGLESWORTH JS. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976;51:651-659.
- [22] HESSER U, KATH-SALAMON M, FLODMARK O, FORSSBERG H. Diagnosis of intracranial lesions in very-low-birthweight infants by ultrasound: incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:16-26.
- [23] HILL A, SHACKELFORD GD, VOLPE JJ. A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics* 1984;73(1):19-21.
- [24] HORBAR JD, WALTERS CL, PHILIP AG, LUCEY JF. Ultrasound detection of changing ventricular size in posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatrics* 1980;66(5):674-678.
- [25] JAMES HE, BEJAR R, MERRITT A, GLUCK L, COEN R, MANNINO F. Management of hydrocephalus secondary to intracranial hemorrhage in the high risk newborn. *Neurosurgery* 1984;14(5):612-618.
- [26] JENSEN A, KLINGMÜLLER V, SEWKOW S. Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen: eine prospektive sonographische Untersuchung an 2781 Neugeborenen. *Berichte Gynäkologie Geburtshilfe* 1988;125:583.
- [27] KIRKS DR, BOWIE JD. Cranial ultrasonography of neonatal periventricular/intraventricular hemorrhage: who, how, why and when? *Pediatr Radiol* 1986;16(2):114-119.
- [28] KONRAD D, AMATO M. Neurosonographische Befunde von Frühgeborenen und Frühmangelgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. *Klin Padiatr* 1992;204(5):362-367.
- [29] KOPP W, TOLLY E, KAULFERSCH W, FRITSCH G, SCHNEIDER GH. Intrakranielle Blutungen bei reifen und unreifen Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986;134(2):84-88.

- [30] KOSMETATOS N, DINTER C, WILLIAMS ML, LOURIE H, BERNE AS. Intracranial hemorrhage in the premature. Its predictive features and outcome. *Am J Dis Child* 1980;134(9):855-859.
- [31] KRISHNAMOORTHY KS, SHANNON DC, DELONG GR, TODRES ID, DAVIS KR. Neurologic sequelae in the survivors of neonatal intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1979;64(2):233-237.
- [32] KUBAN K, TEELE RL. Rationale for grading intracranial hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1984;74(3):358-363.
- [33] LAZZARA A, AHMANN P, DYKES F, BRANN AW Jr, SCHWARTZ J. Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 1980;65(1):30-34.
- [34] LEVENE MI, DE-CRESPIGNY LC. Classification of intraventricular hemorrhage. *Lancet* 1983;1(8325):643.
- [35] LEVENE MI, FAWER CL, LAMONT RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57(6):410-417.
- [36] LIAO MF, CHAOU WT, TSAO LY, NISHIDA H, SAKANOUÉ M. Ultrasound measurement of the ventricular size in newborn infants. *Brain Dev* 1986;8(3):262-268.
- [37] LOU HC. On the pathogenesis of germinal layer hemorrhage in the neonate. *APMIS Suppl* 1993;40:97-102.
- [38] LOW JA, GALBRAITH RS, SAUERBREI EE, MUIR DW, KILLEN HL, PATER E, KARCHMAR EJ. Motor and cognitive development of infants with intraventricular hemorrhage, ventriculomegaly, or periventricular parenchymal lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(4):750-756.
- [39] MANTOVANI JF, PASTERNAK JF, MATHEW OP, ALLAN WC, MILLS MT, CASPER J, VOLPE JJ. Failure of daily lumbar punctures to prevent the development of hydrocephalus following intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1980;97(2):278-281.

- [40] MENT LR, OH W, PHILIP AG, EHRENKRANZ RA, DUNCAN CC, ALLAN W, TAYLOR KJ, SCHNEIDER K, KATZ KH, MAKUCH RW. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):776-783.
- [41] MERCURI E, COWAN F, RUTHERFORD M, ACOLET D, PENNOCK J, DUBOWITZ L. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(2):67-74.
- [42] MONSET-COUCHARD M, DE-BETHMANN O, BROUARD-ORZECZOWSKI C, RELIER JP. Cotation des hémorragies péri-intraventriculaires (HPIV) du nouveau-né avec prise en compte de la latéralité et de la localisation parenchymateuse. *J Radiol* 1987;68(3):159-166.
- [43] MONSET-COUCHARD M, SZWALKIEWICZ-WAROWICKA E, DE-BETHMANN O. Chronologie de l'évolution échographique des hémorragies intraventriculaires néonatales de stade III. *Pediatric Bucur* 1993;48(1):69-75.
- [44] NAKAMURA Y, OKUDERA T, FUKUDA S, HASHIMOTO T. Germinal matrix hemorrhage of venous origin in preterm neonates. *Hum Pathol* 1990;21(10):1059-1062.
- [45] O'SHEA TM, VOLBERG F, DILLARD RG. Reliability of interpretation of cranial ultrasound examinations of very low-birthweight neonates. *Dev Med Child Neurol* 1993;35(2):97-101.
- [46] PAPILE LA, BURSTEIN J, BURSTEIN R, KOFFLER H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-534.
- [47] PARTRIDGE JC, BABCOCK DS, STEICHEN JJ, HAN BK. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. *J Pediatr* 1983;102(2):281-287.
- [48] PERLMAN JM, LYNCH B, VOLPE JJ. Late hydrocephalus after arrest and resolution of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(8):725-729.
- [49] PHILIP AG, ALLAN WC, TITO AM, WHEELER LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989;84(5):797-801.

- [50] PINTO-MARTIN J, PANETH N, WITOMSKI T, STEIN I, SCHONFELD S, ROSENFELD D, ROSE W, KAZAM E, KAIRAM R, KATSIKIOTIS V, ET AL. The central New Jersey neonatal brain haemorrhage study: design of the study and reliability of ultrasound diagnosis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6(2):273-284.
- [51] RADEMAKER KJ, GROENENDAAL F, JANSEN GH, EKEN P, DE-VRIES LS. Unilateral haemorrhagic parenchymal lesions in the preterm infant: shape, site and prognosis. *Acta Paediatr* 1994;83(6):602-608.
- [52] RUMACK CM, MANCO-JOHNSON ML, MANCO-JOHNSON MJ, KOOPS BL, HATHAWAY WE, APPARETI K. Timing and course of neonatal intracranial hemorrhage using real-time ultrasound. *Radiology* 1985;154(1):101-105.
- [53] RYPENS E, AVNI EF, DUSSAUSOIS L, DAVID P, VERMEYLEN D, VAN-BOGAERT P, MATOS C. Hyperechoic thickened ependyma: sonographic demonstration and significance in neonates. *Pediatr Radiol* 1994;24(8):550-553.
- [54] SAUERBREI EE, DIGNEY M, HARRISON PB, COOPERBERG PL. Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications. *Radiology* 1981;139(3):677-685.
- [55] SCHELLINGER D, GRANT EG, MANZ HJ, PATRONAS NJ. Intraparenchymal hemorrhage in preterm neonates: a broadening spectrum. *AJR* 1988;150(5):1109-1115.
- [56] SHACKELFORD GD, VOLPE JJ. Cranial ultrasonography in the evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications. *J Perinat Med* 1985;13(6):293-304.
- [57] SHANKARAN S, SLOVIS TL, BEDARD MP, POLAND RL. Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J Pediatr* 1982;100(3):469-475.
- [58] SLABAUGH RD, SMITH JA, LEMONS J, SCHREINER R, MACDONALD N, COHEN MD. Neonatal intracranial hemorrhage and complicating hydrocephalus. *J Clin Ultrasound* 1984;12(5):261-266.

- [59] SOTREL A, LORENZO AV. Ultrastructure of blood vessels in the ganglionic eminence of premature rabbits with spontaneous germinal matrix hemorrhages. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48(4):462-482.
- [60] STEWART AL, THORBURN RJ, HOPE PL, GOLDSMITH M, LIPSCOMB AP, REYNOLDS EO. Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age. *Arch Dis Child* 1983;58(8):598-604.
- [61] 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 Hum Dev* 1990;23(2):117-128.
- [62] VAN-BEL F, VAN-DE-BOR M, STIJNEN T, BAAN J, RUYS JH. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study. *Eur J Pediatr* 1987;146(5):461-467.
- [63] VOLPE JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clin Perinatol* 1989;16(2):387-411.
- [64] VOLPE JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. *Clin Perinatol* 1989;16(2):361-386.
- [65] VOLPE JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix - intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: MARKOWITZ M, ed. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. v. Major problems in clinical pediatrics. Philadelphia - London-Toronto - Mexico City - Rio de Janeiro - Sydney - Tokyo - Hong Kong: W. B. Saunders, 1994:403-463.
- [66] WALLIN LA, ROSENFELD CR, LAPTOOK AR, MARAVILLA AM, STRAND C, CAMPBELL N, DOWLING S, LASKY RE. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum Dev* 1990;23(2):129-137.
- [67] WEINDLING AM, WILKINSON AR. Classification of periventricular haemorrhage. *Lancet* 1983;1(8329):878.
- [68] WILLE L, KELLER U, DILLENZ M, STENZEL K. Zur Frühprognose der intracranialen Blutung bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986;134(7):422-427.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. V. Klingmüller für die Überlassung des Themas und die immer freundliche und engagierte Betreuung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich

Frau R. Hediger für die große Unterstützung bei der graphischen Aufbereitung

Herrn Diplompsychologen J. Rothbauer sowie Herrn Dr. A. Exadactylos für die Durchsicht des Manuskripts

Herrn Dr. R. - H. Boedeker und seinen Mitarbeitern am Institut für Medizinische Informatik für die Beratung in statistischen Fragen

den Röntgenassistentinnen der Kinderklinik

herzlich danken.

Lebenslauf

6.7.62	geboren in St. Georgen/Schwarzwald
1968 - 1972	Besuch der Grundschule in Paderborn
1972 - 1981	Besuch des Goerdeler Gymnasiums in Paderborn
1981 - 1982	Wehrdienst im Aufklärungsbataillon Augustdorf
1983 - 1984	Studium der Fächer Mathematik und Philosophie (Lehramt an Gymnasien) an der Gesamthochschule Paderborn
1984 - 1987	Ausbildung zum Krankenpfleger am Städtischen Klinikum Nürnberg
1987 - 1994	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig- Universität Giessen, Ärztliche Prüfung am 25.4.94
1995 - 1996	Assistenzarzt auf der inneren Abteilung am Kantonalen Spital Uznach/Schweiz
1996 - 1997	Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung am Kantonalen Spital Uznach/Schweiz
seit 1.1.1998	Assistenzarzt im Kurhaus Ländli in Oberägeri/Schweiz