

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Plazentapathologien auf die Qualität der
neonatalen Spontanbewegungen (General Movements)
bei moderaten Frühgeborenen**

eingereicht von

Bernadette Sandra Windisch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neonatologie
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Bernhard Resch

Dr.ⁱⁿ med.univ. Anna Scheuchenegger

Graz, 4.5.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 4.5.2016

Bernadette Sandra Windisch eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern, Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch und Dr.ⁱⁿ Anna Scheuchenegger, von der klinischen Abteilung für Neonatologie bedanken.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch möchte ich für seine fachliche Betreuung, die raschen Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge danken, die diese Arbeit positiv geprägt haben.

Bei Frau Dr.ⁱⁿ Anna Scheuchenegger bedanke ich mich für die Unterstützung und kompetente Betreuung bei Recherche und Schreiben dieser Arbeit. Vielen Dank für Zeit und Mühen, die in diese Arbeit investiert wurden!

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem Univ.-Prof. Dr. Berndt Urlesberger, der mir diese Diplomarbeit vermittelt hat und Dr.ⁱⁿ Jasmin Pansy für ihr konstruktives Feedback.

Durch diese Arbeit konnte ich mein bestehendes Interesse im Bereich der Neonatologie vertiefen.

Da die Fertigstellung der Diplomarbeit dem finalen Schritt des Studiums gleichkommt, möchte ich mich vor allem bei allen Personen bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, deren Liebe und Unterstützung mir stets die Möglichkeiten gegeben haben, meine Träume zu verwirklichen. Ihnen widme ich diese Diplomarbeit.

Ein großer Dank gilt meinem Freund Sebastian, der mir während des Studiums und beim Erstellen der Diplomarbeit stets mit Rat und Tat zur Seite.

Meinen Freunden möchte ich für eine unvergessliche Studienzeit danken.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Plazenta spielt eine zentrale Rolle in der Schwangerschaft, da sie für Wachstum und Entwicklung des Feten verantwortlich ist. Pathologien der Plazenta können für neurologische Langzeitkomplikationen verantwortlich sein. Ziel dieser Studie ist es, zu beurteilen, ob es einen Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und dem neurologischen Kurzzeit-Outcome, gemessen anhand der Qualität der neonatalen Spontanbewegungen von moderaten Frühgeborenen (32^{0/7} bis 33^{6/7} Gestationswochen), gibt.

Material und Methoden: Eingeschlossen wurden insgesamt 73 moderate Frühgeborene (Einlinge, Zwillinge und Drillinge), die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe zwischen April 2013 und April 2014 geboren wurden und von denen eine Videoaufnahme und Analyse der Spontanbewegungen nach Prechtl im Neugeborenenalter vorliegt.

Im Rahmen dieser Studie wurden auch maternale, kindliche und klinische Parameter als mögliche Einflussfaktoren mitanalysiert.

Ergebnisse: Die makro- und histopathologische Untersuchung der Plazenten zeigte bei 62 davon pathologische Veränderungen. Die General Movements waren in 52% pathologisch. Die globale Analyse der General Movements ergab Normal (n=28), Normal Suboptimal (n=7), Poor Repertoire (n=35), Cramped-Synchronized (n=2) und Chaotic (n=1). Der GMOS ergab im Mittel 31,8 von 42 möglichen Punkten (Min.: 12 und Max.: 42 Punkte).

Bei den moderaten Frühgeborenen unserer Studienkohorte konnte kein Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und der Qualität der Spontanbewegungen global (General Movement Analyse nach Prechtl) bzw. dem General Movement Optimality Score nachgewiesen werden ($p=0,404$ bzw. $p=0,467$).

Bei den mitanalysierten Nebenparametern konnte zwischen Mehrlingsschwangerschaften und pathologischen GM ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p=0,026$).

Conclusio: Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und Qualität der neonatalen Spontanbewegungen bei den untersuchten moderaten Frühgeborenen gefunden werden.

Abstract

Introduction: The placenta plays an essential role in the growth and development of the fetus during pregnancy. Placental pathologies may cause long-term neurological complications. The aim of our study was to assess, if there is an association between placental pathology and short-term neurological outcome in moderate preterm infants (32^{0/7} to 33^{6/7} weeks' gestation), measured by the quality of general movements (GM) of the newborn.

Methods: 73 moderate preterm infants (singletons, twins and triplets) born between April 2013 and April 2014 at the Department of Obstetrics and Gynaecology of the University Hospital Graz, who had undergone video recording and analysis of the spontaneous movements at newborn age were included to the study. Maternal, infant and clinical parameters were analysed as possible influencing factors.

Results: The macro- and histopathologic examination showed pathologies in 62 placentas. The quality of GM was pathologic in 52%. The global assessment of the GM showed normal (n=28), normal suboptimal (n=7), poor repertoire (n=35), cramped-synchronized (n= 2) and chaotic (n=1). The mean of the GMOS was 31.8 of 42 possible points (min.: 12 and max.: 42 points).

There were no significant associations between the placental pathologies and the quality of the GM or the GMOS ($p=0,404$ and $p=0,467$) of the included moderate preterm infants.

In the analysis of additional parameters, a significant correlation between multiple pregnancies and pathological GM was found ($p = 0.026$).

Discussion: In summary there were no significant associations between the placental pathologies and quality of spontaneous movements at newborn age of the included moderate preterms.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Danksagungen | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract | iv |
| Inhaltsverzeichnis | v |
| Glossar und Abkürzungen | x |
| Abbildungsverzeichnis | xii |
| Tabellenverzeichnis | xiii |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Frühgeburtlichkeit | 1 |
| 1.1.1 Terminologie | 1 |
| 1.1.2 Ätiologie | 3 |
| 1.1.3 Spontane Frühgeburt | 4 |
| 1.1.4 Iatrogene Frühgeburt | 4 |
| 1.1.5 Folgen der Frühgeburtlichkeit | 5 |
| 1.2 Die Plazenta | 5 |
| 1.2.1 Bau der Plazenta | 5 |
| 1.2.2 Histologischer Aufbau | 5 |
| 1.2.3 Plazentakreislauf | 6 |
| 1.2.4 Plazentaschranke | 6 |
| 1.2.5 Plazentasitz | 7 |
| 1.2.6 Nabelschnur | 7 |
| 1.2.7 Aufgaben der Plazenta | 7 |
| 1.2.8 Pathologische Untersuchung der Plazenta | 8 |
| 1.2.9 Makroskopische Untersuchung | 8 |
| 1.2.10 Das Plazentagewicht | 8 |

| | | |
|--------|---|----|
| 1.2.11 | Mikroskopische Untersuchung | 9 |
| 1.2.12 | Untersuchung der Nabelschnur und der Eihaut..... | 9 |
| 1.3 | Diagnostizierte Plazentapathologien | 9 |
| 1.4 | Makroskopische Pathologien der Plazenta | 9 |
| 1.4.1 | Materno-plazentare Durchblutungsstörungen..... | 9 |
| 1.4.2 | Amnioninfektionssyndrom..... | 11 |
| 1.5 | Plazentasitz am falschen Ort..... | 13 |
| 1.5.1 | Plazenta praevia | 13 |
| 1.6 | Pathologie der Nabelschnur | 14 |
| 1.6.1 | Anomalien des Nabelschnuransatzes..... | 14 |
| 1.6.2 | Solitäre Nabelschnurarterie | 16 |
| 1.7 | Mikroskopische Plazentapathologien | 16 |
| 1.7.1 | Chorangiose | 16 |
| 1.7.2 | Fetale thrombotische Vaskulopathie (Fetale Thrombose) | 16 |
| 1.7.3 | Vilitis | 17 |
| 1.7.4 | Zottenfrühreife | 17 |
| 1.8 | Mögliche Folgen von Plazentapathologien..... | 17 |
| 1.9 | General Movements | 17 |
| 1.9.1 | Historisches | 17 |
| 1.9.2 | Allgemeines über General Movements..... | 18 |
| 1.9.3 | Die Entwicklung der General Movements..... | 18 |
| 1.10 | Physiologische General Movements..... | 19 |
| 1.10.1 | Writhing Movements..... | 19 |
| 1.10.2 | Fidgety Movements | 19 |
| 1.11 | Pathologische General Movements | 20 |
| 1.12 | Pathologische Writhing Movements..... | 20 |
| 1.12.1 | Cramped – Synchronized GM | 20 |
| 1.12.2 | Poor Repertoire GM | 20 |

| | | |
|--------|--|----|
| 1.12.3 | Chaotic GM | 20 |
| 1.12.4 | Hypokinetic GM | 21 |
| 1.13 | Pathologische Fidgety Movements | 21 |
| 1.13.1 | Abnormale Fidgety Movements | 21 |
| 1.13.2 | Fehlende Fidgety Movements | 21 |
| 1.13.3 | General Movements als neurologischer Parameter | 21 |
| 2 | Material und Methoden..... | 23 |
| 2.1 | Studiendesign | 23 |
| 2.1.1 | Ethikvotum | 23 |
| 2.2 | PatientInnenkollektiv | 23 |
| 2.2.1 | Einschlusskriterien | 23 |
| 2.2.2 | Ausschlusskriterien:..... | 24 |
| 2.3 | Literaturrecherche | 24 |
| 2.4 | Datenerhebung | 24 |
| 2.5 | Plazentapathologien..... | 26 |
| 2.5.1 | Untersuchung auf Plazentapathologien | 26 |
| 2.5.2 | Klassifikation der Plazentaläsionen | 26 |
| 2.6 | General Movements | 26 |
| 2.6.1 | Videoaufnahme der Spontanbewegungen..... | 26 |
| 2.6.2 | Auswertung der General Movements | 27 |
| 2.7 | Analyse | 28 |
| 2.8 | Zielsetzung..... | 28 |
| 2.8.1 | Zielgrößen | 28 |
| 2.9 | Statistische Auswertung | 28 |
| 2.10 | Hypothese..... | 29 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | PatientInnenenerhebung | 30 |
| 3.2 | Studienpopulation..... | 30 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.2.1 | Geschlechterverteilung | 30 |
| 3.2.2 | Gestationsalter..... | 30 |
| 3.2.3 | Körpermaße..... | 30 |
| 3.2.4 | SGA ‚small for gestational age‘ | 30 |
| 3.2.5 | Einlinge – Mehrlinge | 31 |
| 3.3 | Schwangerschaft und Geburt..... | 32 |
| 3.3.1 | Alter bei Geburt..... | 32 |
| 3.3.2 | Gravidität und Parität | 32 |
| 3.3.3 | Lungenreifung..... | 33 |
| 3.3.4 | Tokolyse | 33 |
| 3.3.5 | Erkrankungen während der Schwangerschaft..... | 33 |
| 3.3.6 | Ätiologie der Frühgeburt | 34 |
| 3.3.7 | Die Geburt | 35 |
| 3.3.8 | Die ersten Lebensminuten | 35 |
| 3.3.9 | Plazenta und Nabelschnur..... | 36 |
| 3.4 | Krankenhausaufenthaltsdauer | 38 |
| 3.5 | Respiratorische Morbiditäten..... | 38 |
| 3.5.1 | Nicht-invasive und invasive Beatmung | 38 |
| 3.6 | Gastrointestinale Morbiditäten..... | 38 |
| 3.7 | Infektionen..... | 39 |
| 3.8 | Weitere Morbiditäten | 39 |
| 3.9 | Plazentopathologien..... | 40 |
| 3.10 | General Movements..... | 40 |
| 3.10.1 | Analyse der General Movements | 40 |
| 3.10.2 | Globale GM Analyse..... | 41 |
| 3.10.3 | General Movement Optimality Score..... | 41 |
| 3.11 | Zusammenhang Plazentopathologien und General Movements..... | 42 |
| 3.12 | Mögliche Einflussfaktoren auf die General Movements | 43 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.12.1 | Kindliche Morbiditäten | 43 |
| 3.12.2 | Infektionen..... | 43 |
| 3.13 | Maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft | 44 |
| 3.14 | Gestationsalter..... | 44 |
| 3.15 | Perinatale Daten | 44 |
| 3.16 | Alter der Mutter bei der Geburt | 44 |
| 3.17 | Mehrlingsschwangerschaft..... | 44 |
| 3.18 | Plazentopathologien und ihr Einfluss | 45 |
| 4 | Diskussion..... | 46 |
| 4.1 | Allgemeines..... | 46 |
| 4.2 | Plazentopathologien und ihr Einfluss auf die Neurologie | 47 |
| 4.3 | General Movements..... | 48 |
| 4.4 | Mehrlinge und ihr Einfluss auf die GM..... | 49 |
| 4.5 | Hyperbilirubinämie und Ernährung und deren Einfluss auf GM..... | 50 |
| 4.6 | Vergleich mit Roescher et al. | 51 |
| 4.7 | Limitationen | 52 |
| 4.8 | Ausblick..... | 53 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 54 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-----------------|-------------------------------------|
| a | annus (Jahr) |
| Aa. | Arteriae |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BPD | Bronchopulmonale Dysplasie |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CP | Zerebralparese |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure |
| CPR | Cardiopulmonary resuscitation |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CTG | Kardiotokographie |
| DCDA | dichorial-diamniot |
| ELBW | extremely low birthweight |
| ERC | European Resuscitation Council |
| GM | General Movements |
| GMOS | General Movement Optimality Score |
| GÖR | Gastroösophagealer Reflux |
| Grav | Gravidität |
| InSurE | Intubation-Surfactant-Extubation |
| IRDS | Atemnotsyndrom des Frühgeborenen |
| IVH | Intraventricular haemorrhage |
| MAS | Mekoniumaspirationssyndrom |
| MCDA | monochorial-diamniot |
| NEC | Nekrotisierende Enterokolitis |
| NICU | Neonatal intensive care unit |
| O ₂ | Sauerstoff |
| p.c. | post conceptionem |
| p.m. | post menstruationem |
| Para | Parität |
| PEEP | Positive endexpiratory pressure |
| PPROM | premature rupture of the membranes |
| PVL | Periventriculäre Leukomalazie |
| RDS | Resperatory Distress Syndrome |
| ROP | Retinopathy of prematurity |

| | |
|------|------------------------------------|
| SGA | small for gestational age |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TTN | Transient tachypnea of the newborn |
| v.a. | vor allem |
| VBS | vorzeitiger Blasensprung |
| VWT | vorzeitige Wehentätigkeit |
| WHO | World Health Organisation |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Gestationswochen bei Frühgeborenen | 2 |
| Abbildung 2: Ursachen der Frühgeburtlichkeit..... | 3 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung der Plazenta..... | 6 |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Differentialdiagnose makroskopisch nachweisbarer Durchblutungsstörung..... | 10 |
| Abbildung 5: Plazentasitz am falschen Ort..... | 14 |
| Abbildung 6: Schema der unterschiedlichen Formen des Nabelschnuransatzes. | 15 |
| Abbildung 7: Die Entwicklung der (Spontan)bewegung im zeitlichen Verlauf..... | 19 |
| Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeiten zwischen Einlingen und Mehrlingen | 31 |
| Abbildung 9: Altersverteilung der Mütter | 32 |
| Abbildung 10: Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft und ihre Häufigkeit | 33 |
| Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung des Plazentagewichts der Studienkohorte .. | 36 |
| Abbildung 12: Vorkommende Plazentapathologien in unserer Studienkohorte.... | 40 |
| Abbildung 13: Auswertung der globalen GM Analysen unserer Studienkohorte .. | 41 |
| Abbildung 14: Auswertung der GMOS der Studienkohorte | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit | 4 |
| Tabelle 2: Daten zur Studienpopulation | 31 |
| Tabelle 3: Ätiologie der Frühgeburten | 35 |
| Tabelle 4: Daten zur Schwangerschaft und Geburt..... | 37 |
| Tabelle 5: Morbiditäten der Studienkohorte..... | 39 |
| Tabelle 6: Kreuztabelle Plazentapathologien - General Movements | 42 |
| Tabelle 7: Kreuztabelle Gestationsalter - General Movements | 44 |
| Tabelle 8: Kreuztabelle Einling/Mehrling - General Movements | 45 |

1 Einleitung

Weltweit wird mehr als eines von zehn Babys zu früh geboren.¹ In Österreich kam 2014 etwa jedes 13. Lebendgeborene zu früh auf die Welt, damit lag die Frühgeburtenrate bei rund 8%.²

Die WHO definiert Frühgeburtslichkeit als Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (37+0) bzw. weniger als 259 Tage post menstruationem.³ In den entwickelten Ländern ist die Frühgeburtslichkeit der Hauptgrund für perinatale Morbidität und Mortalität.⁴ Die perinatale Sterblichkeit ist in rund 75% Folge der Frühgeburtslichkeit.⁵ Die Geburt findet zu einem verfrühten Zeitpunkt statt, an dem die Organentwicklung noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Vor allem Gehirn und Lunge sind davon betroffen und daher hauptverantwortlich für das Risiko der Langzeit-Morbidität von Frühgeborenen. Bei Frühgeborenen zeigt sich im Vergleich mit Reifgeborenen ein häufigeres Vorkommen von Temperaturinstabilität, RDS, Apnoen, Hypoglykämien, Krampfanfällen, Ikterus bzw. Kernikterus, Fütterungsproblemen, PVL und Rehospitalisationen.⁶

Bei moderaten Frühgeborenen (32^{0/7} bis 33^{6/7}SSW) handelt es sich um eine Gruppe von Frühgeborenen, deren Morbidität deutlich höher ist als bei Reifgeborenen. Trotzdem ist aufgrund fehlender Verlaufsuntersuchungen in dieser Altersgruppe wenig über das neurologische Outcome bekannt.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, zu untersuchen, ob Plazentapathologien einen Einfluss auf die frühe neurologische Entwicklung von moderaten Frühgeborenen haben.

In der Einleitung wird auf Allgemeines zur Frühgeburtslichkeit, mit ihren Risiken, Ursachen und Folgen, Plazentapathologien, die im Rahmen unserer Studie bei den Patientinnen und Patienten gefunden wurden und auf die Analyse der neurologischen Kurzzeit-Outcomes als theoretische Grundlage eingegangen.

1.1 Frühgeburtslichkeit

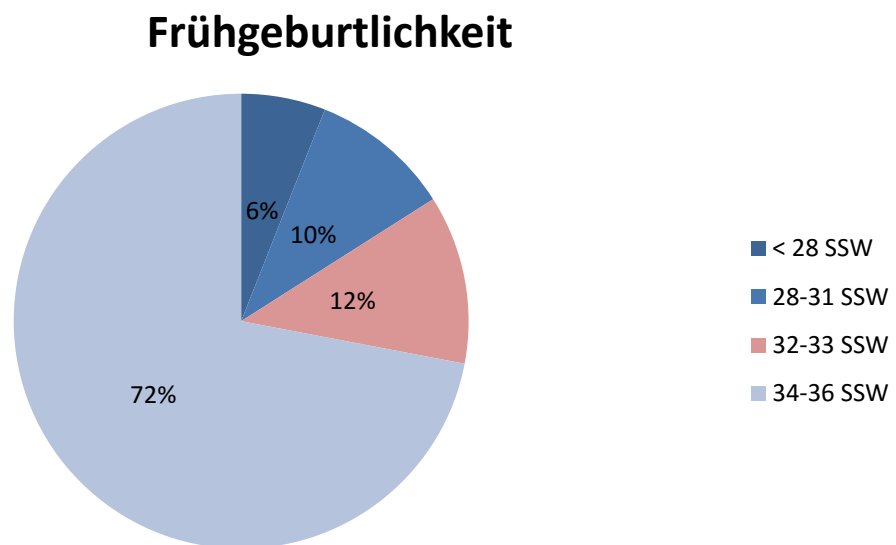
1.1.1 Terminologie

Schwangerschaftsdauer: Die Gestationsdauer kann auf zwei verschiedene Arten angegeben werden: post menstruationem (p.m.) und post conceptionem (p.c.)⁷

- Schwangerschaftsdauer post menstruationem:
Dauer der Schwangerschaft vom ersten Tag der letzten Menstruationsblutung bis zur Geburt des Kindes (normal: 281 Tage = 40 Wochen). Diese Art der Angabe ist die übliche.^{7,8}
- Schwangerschaftsdauer post conceptionem:
Dabei wird ab dem Tag der Empfängnis gezählt (normal: 266 Tage = 38 Wochen).⁷

Abhängig vom Gestationsalter lässt sich die Frühgeburtlichkeit genauer unterteilen in „extremely preterm“ (extreme Frühgeborene), ‚very preterm‘ (frühe Frühgeborene), ‚moderate preterm‘ (moderate Frühgeborene) und ‚late preterm‘ (späte Frühgeborene).³

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Gestationswochen bei Frühgeborenen



Die Hauptgruppe der Frühgeborenen bilden mit etwa 70% die ‚late preterms‘, Frühgeborene die zwischen 34 und 36 SSW ($34^{0/7}$ bis $36^{6/7}$) auf die Welt kommen. Knapp 15% werden mit 32 und 33 SSW geboren ($32^{0/7}$ bis $33^{6/7}$) und werden als ‚moderate preterm‘ bezeichnet, 10% der Frühgeborenen, die ‚very preterms‘, mit 28 bis 31 SSW ($28^{0/7}$ bis $31^{6/7}$). Mit rund 5% bilden die ‚extreme preterms‘ (<28 SSW) die kleinste Gruppe der Frühgeborenen.^{2,9} Obwohl ‚moderate‘ und ‚late preterms‘ verhältnismäßig die beiden größten Gruppen bilden,

sind die Folgen für Frühgeborene, die zwischen 32 und 36 SSW geboren werden, nicht gut erforscht.⁶

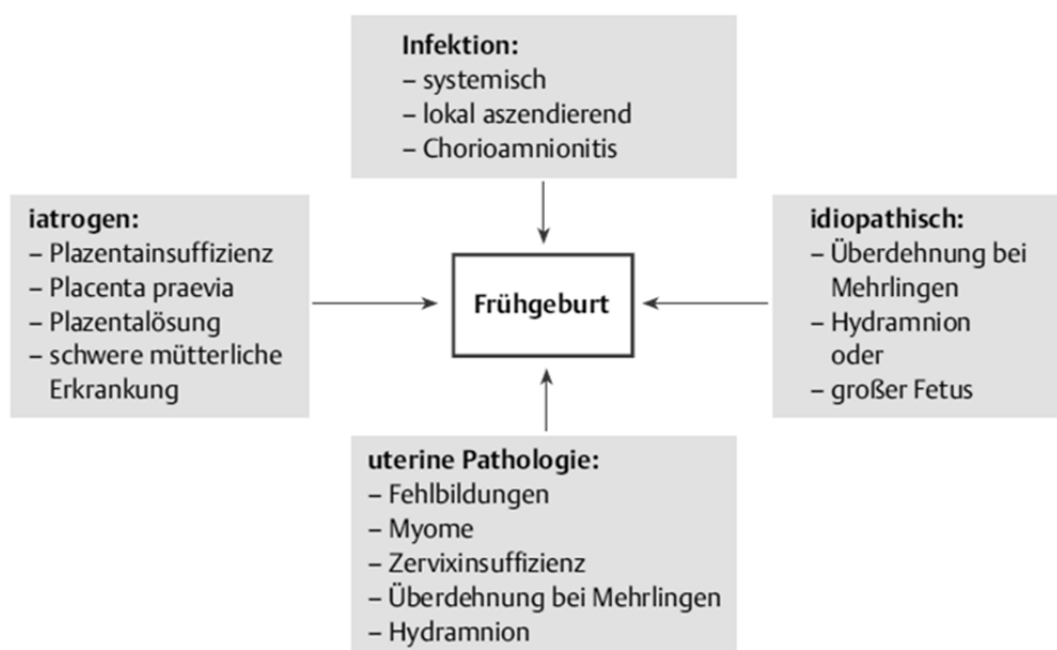
1.1.2 Ätiologie

Die Gründe, weshalb es zu einer Frühgeburt kommt, sind variabel. Insgesamt kann man die Ursachen in drei Gruppen unterteilen: (1) idiopathische Frühgeburt, (2) vorzeitiger Blasensprung (PPROM ‚preterm premature rupture of the membranes‘) und (3) medizinisch-induzierte Geburt aufgrund von fetaler oder maternaler Indikation.^{3,4} Idiopathische Frühgeburten und vorzeitiger Blasensprung werden als spontane Frühgeburten zusammengefasst und sind für rund 2/3 der Frühgeburten verantwortlich, das übrige Drittel entfällt auf medizinisch-induzierte Frühgeburten.^{4,10}

Gründe und Risiken für eine Frühgeburt sind multifaktoriell.⁷ Oft sind mehrere Risikofaktoren gegeben, dennoch bleibt in über der Hälfte der Fälle der Auslöser, durch den es vor Vollendung der 37. SSW zu einer Geburt kommt, unbekannt.^{4,7}

Multiple Mechanismen führen zu einer Frühgeburt, wobei vor allem Infektion, Inflammation, uterine Pathologien, Überdehnung des Uterus und Pathologien der Plazenta als Hauptursachen zu definieren sind.⁸

Abbildung 2: Ursachen der Frühgeburtslichkeit⁸



1.1.3 Spontane Frühgeburt

Die Vielzahl an Risikofaktoren hat für den individuellen Fall meist nur eine geringe Erhöhung des Risikos zur Folge, dennoch sind die Risikofaktoren vor allem aus epidemiologischer Sicht von großer Wichtigkeit.⁸ Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Risikofaktoren zusammen.^{3,4,7,8,10,11}

Tabelle 1: Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit

| Maternale Risikofaktoren | Sozioökonomische Risikofaktoren: | Komplikationen der Schwangerschaft: |
|---|---|---|
| Vorangegangene Frühgeburt bzw. Abort | sehr junges bzw. höheres mütterliches Alter (<18a und >35a) | Plazentapathologien |
| kurzer Abstand zwischen Schwangerschaften | niedriger sozioökonomischer Status | Infektionen: aufsteigend, systemisch, Chorioamnionitis |
| Ethnische Herkunft | Mehrlingsschwangerschaft | Zervixinsuffizienz, Überdehnung des Uterus, Uteruspathologien |
| | Substanzabusus | fetale Anomalien mit Polyhydramnion |
| | Niedriger BMI vor der Schwangerschaft | |
| | Stress | |

Aus klinischer Sicht äußern sich diese angeführten Schwangerschaftskomplikationen als Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, vaginale Blutung, Zervixinsuffizienz oder körperliche Beschwerden der Mutter.¹¹

1.1.4 Iatrogene Frühgeburt

Die Gründe, eine Schwangerschaft frühzeitig zu beenden und eine (Früh)geburt einzuleiten, sind entweder maternale oder fetale Gefährdung.³ Maternale

Konditionen, die dazu führen, dass die Schwangerschaft medizinisch und verfrüht beendet wird, sind vor allem Präeklampsie, HELLP-Syndrom und Plazentainsuffizienz.^{7,8,11} Fetale Ursachen hingegen sind zum Beispiel intrauterine Wachstumsrestriktion, fetaler Distress und Mehrlingsschwangerschaft.^{3,11,12}

1.1.5 Folgen der Frühgeburtlichkeit

Erfreulicherweise konnte die perinatale Mortalität in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden¹¹, dennoch bleibt Frühgeburtlichkeit der Hauptgrund für perinatalen Morbidität und Mortalität, insbesondere bei einer Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche.^{4,10} Gestationsalter und Morbidität verhalten sich gegensätzlich zueinander: Je früher ein Kind geboren wird, desto höher ist das Risiko zu erkranken.⁵ Komplikationen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem, den Respirationstrakt und den Gastrointestinaltrakt.⁴

Bei Säuglingen die zwischen 32 – 39 SSW geboren werden, wird eine Verlängerung der Schwangerschaft um eine Woche mit einer Verbesserung des Outcomes von bis zu 23% beschrieben.¹³

1.2 Die Plazenta

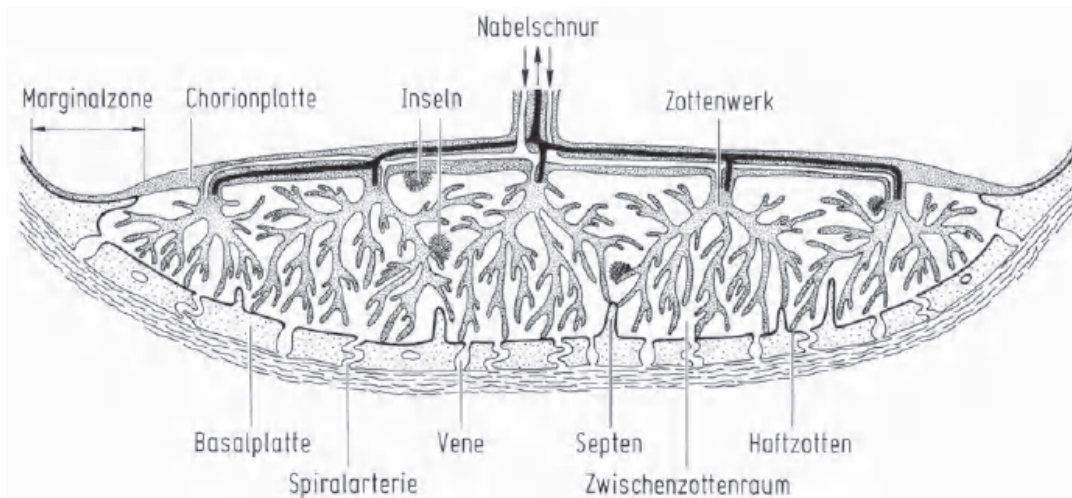
1.2.1 Bau der Plazenta

Eine reife Plazenta (38. bis 40.SSW) ist scheibenförmig, wiegt durchschnittlich 500g, hat einen Durchmesser von rund 20cm und ist in der Mitte ca. 2cm dick.^{14,15}

1.2.2 Histologischer Aufbau

Die Plazenta besteht aus 3 Anteilen: Chorionplatte, Plazentaparenchym und Basalplatte.¹⁶ Die fetale Chorionplatte (Chorion frondosum) ist von Amnion überzogen. Meist befindet sich in der Mitte die Insertion der Nabelschnur.^{15,16} Die Basalplatte (Decidua basalis) befindet sich auf der maternalen Seite, von ihr gehen die Deziaduasepten aus. Zwischen den beiden Anteilen befindet sich das Plazentaparenchym, das aus fetalem Zottenwerk und dem Zottenzwischenraum aufgebaut ist.¹⁶ Durch die Deziaduasepten wird der Zwischenzottenraum in 40-70 intervillöse Räume unterteilt, die mit mütterlichem Blut gefüllt sind.^{7,16} Von der fetalen Seite ragen in die intervillösen Räume Zottenstämme, die die Austauschfläche zwischen fetaler und maternaler Blutbahn bilden^{7,16} (siehe nachfolgende Abbildung).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Plazenta¹⁷



1.2.3 Plazentakreislauf

Die Plazenta besteht aus einem fetalen (Chorion frondosum) und aus einem maternalen (Decidua basalis/Endometrium) Anteil. Zwischen den beiden Anteilen befindet sich der intervillöse Raum, der mit mütterlichem Blut gefüllt ist.^{7,18} Die maternale Seite der Plazenta wird über die Aa. uterinae und die uteroplazentaren Spiralarterien versorgt, die ihr Blut in den intervillösen Raum abgeben.¹⁵ Dies geschieht unter hohem Druck, um einen intensiveren Stoff- und Gasaustausch mit dem fetalen Blut zu ermöglichen.¹⁸ In der Zeit, in der sich das Blut im intervillösen Spalt befindet, findet der Austausch von O₂- und CO₂ statt. Nährstoffe gehen vom maternalen zum fetalen Blut über und die Abbauprodukte werden durch das maternale Blut aufgenommen.⁷ Über Venen in der Dezidua fließt das venöse Blut wieder zurück. Rund alle 20 Sekunden findet ein kompletter Blutaustausch statt.¹⁸

1.2.4 Plazentaschranke

Der Blutkreislauf von Mutter und Kind ist stets getrennt.¹⁹ Über die Plazentaschranke werden Abbauprodukte vom Fetus an die Mutter abgegeben und die Versorgung des Fetus mit Sauerstoff und Nahrungsprodukten gewährleistet. Ab dem 4. Monat wird im Zuge der Plazentareifung der Abstand zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf kleiner. Zwischen mütterlichem Blut in den intervillösen Räumen und dem Fetalkreislauf befindet sich ab diesem Zeitpunkt nur noch eine 2-4 µm dicke Trennschicht aus Choriongewebe, die

synzytiokapilläre Membran genannt wird. Dadurch kommt es zur Intensivierung des Gas- und Stoffaustauschs zwischen Mutter und Kind.¹⁸

1.2.5 Plazentasitz

Die physiologische Lage der Plazenta ist nahe des Fundus uteri, entweder an der Vorderwand oder an der Hinterwand.¹⁶

1.2.6 Nabelschnur

Die Nabelschnur enthält normalerweise drei Gefäße: zwei Arterien (Aa. umbilicales) und eine Vene (V. umbilicalis), die den Fetus mit dem fetalen Plazentaanteil verbinden.^{7,19} Die Umbilicalvene verläuft von der Plazenta zum Fetus und transportiert Sauerstoff und Nährstoffe zu ihm, die Umbilicalarterien sind für den Abtransport der Abbauprodukte verantwortlich.²⁰ Umgeben werden die Nabelschnurgefäße von einer gelatinösen Substanz, die als Wharton-Sulze bezeichnet wird.¹⁶

1.2.6.1 Nabelschnur pH-Wert

Die Grenze für einen kritischen pH-Wert des arteriellen Nabelschnurbluts wurde in mehreren Studien mit <7 festgelegt und bestätigt, da erst beim Unterschreiten dieses Wertes Asphyxiemerkmale gehäuft vorkommen.²⁰

1.2.7 Aufgaben der Plazenta

Die Funktionen der Plazenta lassen sich in drei verschiedene Bereiche gliedern:^{7,18,19}

- Die Plazenta als Austauschorgan
- Die Plazenta als endokrines Organ
- Die Plazenta als immunologische Barriere

1.2.7.1 Die Plazenta als Austauschorgan

Die Hauptaufgabe der Plazenta ist der Austausch.¹⁸ Blutgase (O_2 und CO_2), Nährstoffe (Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren, Vitamine, Elektrolyte), Abbauprodukte, aber auch Blutzellen, Makromoleküle und Immunglobuline werden ausgetauscht. Der Stofftransport erfolgt über die Plazentaschranke, abhängig von der Art der Substanz entweder auf aktivem oder passivem Weg.^{7,18}

1.2.7.2 Die Plazenta als endokrines Organ

Der maternale und fetale Anteil der Plazenta produzieren zusammen, als maternofetoplazentare Einheit, Hormone.¹⁶ Die Plazenta ist für die Synthese folgender Hormone verantwortlich:⁷

- Proteohormone: HCG (humanes Choriongonadotropin), HPL (humanes Plazentalaktogen), HCT (humanes Chorionthyreotropin)
- Steroidhormone: Östrogene und Gestagene

Um die Steroidhormone produzieren zu können, werden Präkursoren benötigt, die von Mutter oder dem Feten vorab bereitgestellt werden müssen.¹⁸ Die Proteohormone hingegen entstehen direkt in der Plazenta.⁷

1.2.7.3 Die Plazenta als immunologische Barriere

Antikörper der Immunglobulinklasse G (IgG) werden von der Mutter über die Plazentabarriere auf den Fetus übertragen. Dieser Schutz dient als Leihimmunität gegenüber Erregern, gegen die maternale Antikörper vorliegen.^{21,22}

1.2.8 Pathologische Untersuchung der Plazenta

Nach einer Risikoschwangerschaft bzw. Risikogeburt ist es sinnvoll die Plazenta und ihre Anhänge makroskopisch und histologisch zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können Hinweise auf Störungen bzw. Erkrankungen während der Schwangerschaft geben, und infolgedessen mögliche Auswirkungen auf das Neugeborene aufzeigen. Solche Informationen sind für die Betreuung von weiteren Schwangerschaften von Wichtigkeit.^{17,21} Laut Untersuchungen von Prof. Vogel sind bei rund 80% der Risikoschwangerschaften pathologische Veränderungen zu finden.¹⁷

1.2.9 Makroskopische Untersuchung

Diese Untersuchung besteht neben der Inspektion der Plazenta und ihrer Anhänge (Nabelschnur und Eihaut) auch aus der Bestimmung von Gewicht und Größe der Plazenta.¹⁷

1.2.10 Das Plazentagewicht

Von Bedeutung ist dabei das Reingewicht der Plazenta und nicht das gesamte Nachgeburtsgewicht. Um das Reingewicht zu bestimmen, wird die Nabelschnur

abgesetzt und die Eihäute abgetrennt.¹⁷ Das Wachstum und somit das Gewicht der Plazenta und des Fetus, stehen physiologischerweise miteinander in Zusammenhang. Störungen des Plazentagewichts können negative Auswirkungen auf den Feten haben.²¹

1.2.11 Mikroskopische Untersuchung

Plazenta, Nabelschnur und Eihaut werden histologisch untersucht. Für die histologische Untersuchung der Plazenta werden zuerst aus unauffälligen Anteilen Proben genommen, sollten makroskopische Auffälligkeiten bestehen, werden diese zusätzlich für die Untersuchung entnommen. Die histologische Färbung wird standardmäßig durchgeführt, gegebenenfalls können weitere Untersuchungsschritte durchgeführt werden.¹⁷

1.2.12 Untersuchung der Nabelschnur und der Eihaut

Beide Enden, sowohl das kindsnahe, als auch das plazentanahe Ende der Nabelschnur, werden histologisch und nach Färbung untersucht.¹⁷

Auch für die Untersuchung der Eihaut wird eine Färbung benötigt, die, wie bei der histologischen Untersuchung der Nabelschnur, mit Hämatoxylin-Eosin durchgeführt wird.¹⁷

1.3 Diagnostizierte Plazentapathologien

Bei unserer Studienkohorte wurden einige Plazentapathologien bereits bei der makroskopischen Untersuchung der Plazenta entdeckt, andere Pathologien wurden mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchung diagnostiziert.

1.4 Makroskopische Pathologien der Plazenta

Die nachfolgenden Plazentapathologien wurden im Rahmen unserer Studie bereits makroskopisch diagnostiziert, sie werden im Folgenden genauer erläutert.

1.4.1 Materno-plazentare Durchblutungsstörungen

Definition, Klassifikation und Häufigkeit

Diese Durchblutungsstörungen betreffen den nutritorischen, also den maternalen Anteil des Plazentakreislaufs. Innerhalb der Plazenta kommt es entweder zu Störungen der Blutzufuhr in die Plazenta oder des Blutabflusses aus der Plazenta.²¹ Laut Prof. Vogel lassen sich die materno-plazentaren

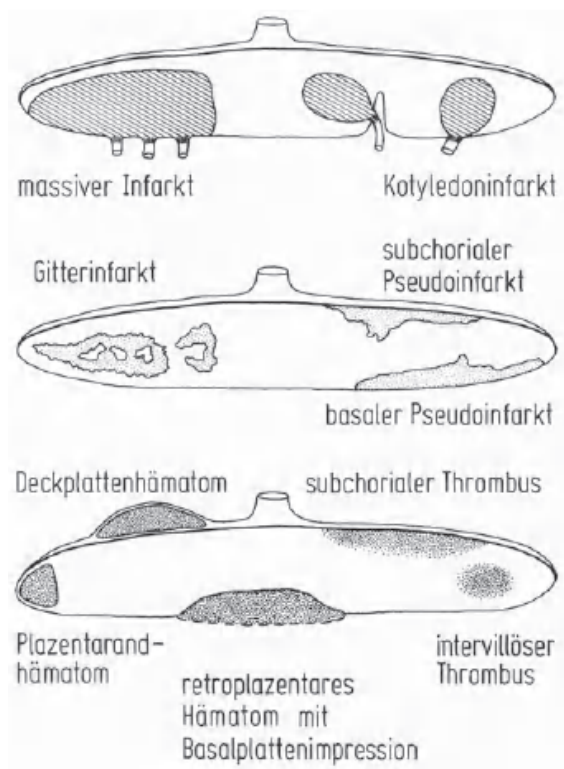
Durchblutungsstörungen weiter in Plazentainfarkte, Gitterinfarkte, intervillöse Thromben, Hämatome und Pseudoinfarkte unterteilen, die allesamt bereits makroskopisch sichtbar sind.

Die Häufigkeit von materno-plazentaren Durchblutungsstörungen wird in der Literatur bei Risikofällen mit rund 70%, bei Plazenten ohne Risikofaktoren mit rund 50% angegeben.²¹

Klinik und Risiko

Mögliche Auswirkungen auf den Fetus sind abhängig von Größe und Entstehungszeit der Durchblutungsstörung, aber auch davon ob die Plazenta strukturell vorgeschädigt ist.²¹ Da die Plazenta über eine große Kompensationsfähigkeit verfügt, ist erst ab einer Ausdehnung der Verödungsherde von rund einem Drittel der Plazenta von einer Mangelentwicklung des Kindes auszugehen.¹⁶ Typischerweise werden große, chronische Durchblutungsstörungen vor allem bei intrauteriner Wachstumsretardierung beobachtet.²¹

Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Differentialdiagnose makroskopisch nachweisbarer Durchblutungsstörung¹⁷



1.4.1.1 Gitterinfarkte

Definition und Häufigkeit

Gitterinfarkte sind die am häufigsten vorkommenden materno-plazentären Durchblutungsstörungen.²¹ Histologisch ist im intervillösen Raum eine Ablagerung von fibrinoidem Material ersichtlich, die zu einer Ummauerung der Zotten führt. Dadurch werden Perfusion und Sauerstoffaustausch eingeschränkt.¹⁶

Pathogenese

Aufgrund von andauernder uteroplazentärer Minderdurchblutung entstehen Mikrofibrinablagerungen (inter- und perivillös), daher sind Gitterinfarkte Leitbefunde für eine chronische Ischämie der Plazenta.²¹

Eine maternale Komplikation, bei der Gitterinfarkte gehäuft auftreten, ist vor allem die Präeklampsie. Weitere in der Literatur genannte Komplikationen sind chronischer Hypertonus und Nierenerkrankungen.²¹

1.4.2 Amnioninfektionssyndrom

Definition

Darunter werden Entzündungen vom Amniontyp verstanden, die meist von neutrophilen Granulozyten, seltener von Gewebsnekrosen beherrscht werden und im Bereich von Amnion, Chorionplatte oder der Nabelschnur vorkommen.^{17,21}

Häufigkeit

In der Literatur werden in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter der untersuchten Kohorte, verschiedene Häufigkeiten angegeben. Durchschnittlich ist in rund einem Fünftel der Geburten mit einer aufsteigenden Infektion vom Amniontyp zu rechnen.²¹

Morphologie

Aufgrund des Exsudates, das vor allem aus Granulozyten besteht, ist diese Plazentapathologie bereits anhand der Trübung der Chorionplatte und der Eihaut makroskopisch erkennbar.¹⁷

Pathogenese

Aufsteigende Infektionen sind meist bakteriellen Ursprungs, häufige Erreger sind gram-positive Bakterien wie beispielsweise β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, Staphylokokken, anaerobe Kokken und Lactobazillen, aber auch gram-negative Bakterien wie E.coli, Klebsiellen und Aerobacter können Verursacher einer Chorioamnionitis sein.^{7,18,21,23} Der häufigste Grund (rund 2/3 der Fälle) für eine aufsteigende intrauterine Infektion ist eine eröffnete Fruchtblase, dies geschieht meist auf natürlichem Weg durch einen vorzeitigen Blasensprung, seltener durch instrumentelle Eröffnung der Blase oder durch eine lange Geburtsdauer. Von der Fruchthöhle aus erreichen die Mikroorganismen die Amnionoberfläche.¹⁷ Bei dem übrigen Drittel der Schwangeren, das von einer Amnioninfektion betroffen ist, erfolgt die Erregeraszension jedoch bei geschlossenem Muttermund.²¹

Klinik^{17,21}

- Mütterliche Temperatur über 37,5°C
- persistierende fetale Tachykardie (>160/min)
- CRP-Anstieg
- Leukozytose vor der Geburt

Mittels Klinik lassen sich verschiedene Phasen der Entzündung unterscheiden.²³ In den früheren Phasen kommt es durch die Entzündung zu einer maternalen Reaktion, in den späteren Phasen reagiert der Fetus.²¹

Diagnostik

Tägliche Messung der Körpertemperatur, Verlaufskontrolle von Blutbild und Differentialblutbild und Überwachung des Feten mittels CTG sind für die Diagnostik eines Verdachts auf Amnioninfektionssyndrom unabdingbar.⁷

Therapie

Abhängig von der Schwere des Amnioninfektionssyndroms unterscheidet sich die Therapie. Bei leichter Ausprägung, ohne Fieber der Mutter, wird mit einer Antibiotikagabe (meist Penicillin oder Cephalosporine) begonnen, die über eine Woche erfolgen soll.¹⁸ Bei einem schweren Amnioninfektionssyndrom muss die Geburt unverzüglich eingeleitet werden, da der Fetus gefährdet ist.⁷

Risiken

Faktoren, die das Risiko beeinflussen, sind Gestationsalter, Erreger, sowie Größe und Intensität der Ausbreitung der Mikroorganismen. Am gefährdetsten sind Frühgeborene: während sich bei einem Vollbild eines Amnionsinfektionssyndroms bei Reifgeborenen nur bei rund 5% eine Infektion (vor allem Pneumonien, Sepsis und Meningitis) des Kindes entwickelt, ist es bei Frühgeborenen bei über der Hälfte der Betroffenen der Fall.²¹

Maternale Risiken, die sich durch eine aufsteigende Infektion vom Amniontyp ergeben, sind neben Störungen des Gerinnungssystems, auch Endotoxinschock und Sepsis.¹⁸

1.5 Plazentasitz am falschen Ort

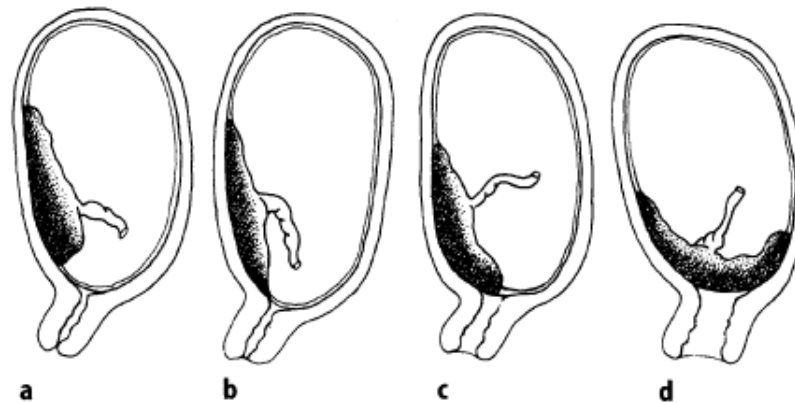
1.5.1 Plazenta praevia

Definition und Klassifikation

Physiologisch liegt die Plazenta im Fundus uteri, daher kommt es erst zur Lösung der Plazenta wenn das Kind geboren ist. Bei einer Plazenta praevia liegt die Plazenta vor dem vorangegangenen Teil des Kindes und verlegt daher den Weg nach außen.⁷ Durch die atypische Lokalisation der Plazenta, wird die Innenwand des unteren Uterinsegments von Plazenta bedeckt, die daher zum inneren Muttermund Kontakt hat.^{7,21} Abhängig vom Überdeckungsgrad des Muttermundes werden vier verschiedene Grade unterschieden (siehe nachfolgende Abbildung):

- Tiefsitzende Plazenta
- Placenta praevia marginalis
- Placenta praevia partialis
- Placenta praevia totalis

Abbildung 5: Plazentasitz am falschen Ort²¹



(a) tiefsitzende Plazenta; (b) Placenta praevia marginalis; (c) Placenta praevia partialis; (d) Placenta praevia totalis

Vorkommen

Das Vorkommen einer Plazenta praevia ist bei Mehr- Spät- und Vielgebärenden im Vergleich zu Erstgebärenden erhöht. Bei kurzen Abständen zwischen den Schwangerschaften zeigt sich auch ein höheres Vorkommen.⁷

Klinik und Risiko

Die größten Gefahren einer Plazenta praevia sind die Ablösung und Blutungen, die typischerweise am Übergang zwischen 1. und 2. Trimenon, bzw. am Ende der Schwangerschaft auftreten können.²¹

Wichtig ist eine möglichst frühe Diagnose, um weitere Schritte wie Lungenreifungsinduktion, Transfer in ein Perinatalzentrum und Entbindung per Sectio durchführen zu können.²⁴

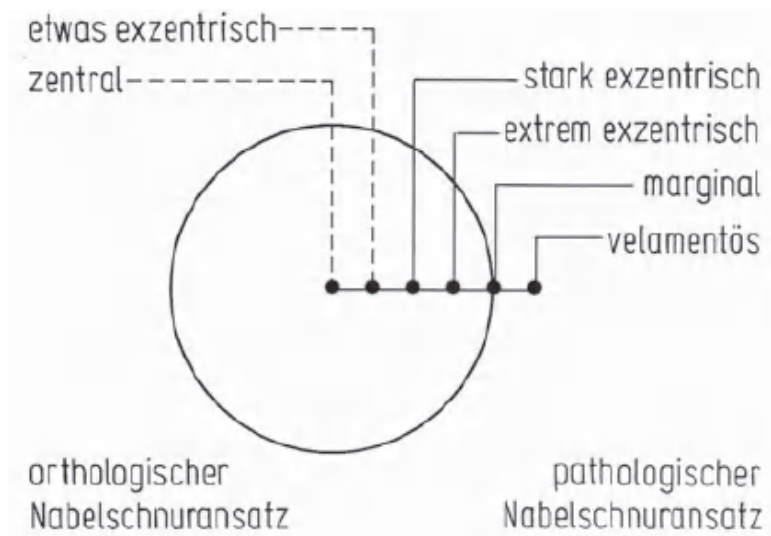
1.6 Pathologie der Nabelschnur

1.6.1 Anomalien des Nabelschnuransatzes

Definition und Häufigkeit

Physiologischerweise befindet sich der Ansatz der Nabelschnur im inneren Halbkreis der Plazenta, zentral oder etwas exzentrisch gelegen.¹⁷

Abbildung 6: Schema der unterschiedlichen Formen des Nabelschnuransatzes ¹⁷



Bei einigen wenigen Plazenten unserer Studienkohorte, wurde ein velamentöser Nabelschnuransatz gefunden, dabei ist der Nabelschnuransatz in der freien Eihaut, die Gefäße verlaufen daher ungeschützt. Die Häufigkeit dieser Pathologie wird mit 1-2,5% der Plazenten angegeben, bei Spontanaborten ist der Prozentsatz höher.^{17,21}

Ätiologie und Pathogenese

Als prädisponierender Faktor für die Ausbildung eines pathologischen Nabelschnuransatzes gilt eine Wachstumsasymmetrie der Trophoblasten, die durch Störungen im Implantationsbett bedingt sind.^{17,21}

Klinik und Risiko

Da die Gefäße ungeschützt in der Eihaut verlaufen, besteht das Risiko diese abzuknicken oder zu verdrehen, aber auch das Thromboserisiko ist erhöht. Durch Verletzung oder Ruptur dieser Gefäße besteht für das Kind die Gefahr eines „hämorrhagischen Schocks, intrauterinen Fruchttodes, niedriger Apgarwerte und „fetalen distress“ mit und ohne zerebraler Schäden.“²¹

1.6.2 Solitäre Nabelschnurarterie

Definition und Häufigkeit

In dieser Pathologie verläuft statt zwei Arterien nur eine in der Nabelschnur. Mit einer Häufigkeit von 0,5%, die in der Literatur angegeben wird, ist diese Pathologie selten.^{17,21}

Pathogenese

Die Ätiologie ist unbekannt, sowohl Agenesie als auch Atrophie des Gefäßes werden als Ursache diskutiert.^{17,21}

Risiko

Ein gemeinsames Vorkommen mit Fehlbildungen wird bei 7-30% der Fälle angegeben. Laut Studien von Prof. Vogel ist die Häufigkeit von Fehlbildungen bei Lebendgeborenen seltener, verglichen mit perinatalen Todesfällen.²¹

1.7 Mikroskopische Plazentopathologien

Die im Folgenden beschriebenen Pathologien wurden bei unserer Studienkohorte bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden:

1.7.1 Chorangiome

Eine Chorangiome wird definiert als Zottenreifungsstörung mit einer vermehrten Kapillarisation der Zotten, die Folge dieser Störung ist eine Verlängerung der Diffusionstrecke. Unterschieden werden Chorangiome Typ I und II.^{16,21}

Ätiologie

Ursächlich für diese Pathologie ist oft ein Kompensationsversuch der Plazenta beispielsweise primär bei Organhypotrophie oder sekundär nach vorangegangenen ausgedehnten Plazentainfarkten.¹⁶ Als weitere Ursachen werden von Prof. Vogel „Blutgruppenunverträglichkeit, nichtimmunologische hämolytische Anämie, Hydrops des Fetus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit Vaskulopathie und zyanotisches Vitium cordis“ genannt.¹⁷

1.7.2 Fetale thrombotische Vaskulopathie (Fetale Thrombose)

Durch einen Thrombus kommt es zu einer Einengung bzw. zu einem Verschluss eines arteriellen oder venösen Gefäßes.²¹ Die Gefahr für den Fetus ist dabei

abhängig von Größe der Durchblutungsstörung und dem zeitlichen Verlauf der Entstehung.²⁵

1.7.3 Vilitis

Dabei gelangen über transplazentaren oder diaplazentaren Weg Erreger in den fetalen Blutkreislauf, bevor sie im Zuge einer Streuung zu den Zotten der Plazenta gelangen.²⁶

1.7.4 Zottenfrühreife

Zottenfrühreife wird als Kompensationsversuch gesehen, der durch eine chronische Perfusionsstörung bedingt ist.¹⁷

1.8 Mögliche Folgen von Plazentapathologien

Die Plazenta spielt eine zentrale Rolle in der Schwangerschaft, da sie für Wachstum und Entwicklung des Feten verantwortlich ist.²⁶ In der Literatur wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und neurologischen Dysfunktionen diskutiert.^{27,28} *Roescher et al.* belegen in ihrer Studie, dass einige Pathologien der Plazenta einen negativen Einfluss auf die Morbidität und das Outcome von Frühgeborenen <28 SSW haben; in unserer Studie werden die möglichen Einflüsse von Plazentapathologien bei moderaten Frühgeborenen untersucht.²⁹

Zur Messung des neurologischen Kurzzeitoutcomes weist die Analyse der General Movements nach Prechtl die größte Spezifität und Sensitivität auf, weshalb diese Methode in unserer Studie angewandt wird.

1.9 General Movements

1.9.1 Historisches

Seit mehr als 20 Jahren wird die Qualität der neonatalen Spontanbewegungen analysiert, um neonatale Funktionen und Dysfunktionen zu beurteilen und damit das neurologische Outcome des Säuglings zu prognostizieren.^{30,31}

In den frühen 1980er Jahren, als die Ultraschallgeräte noch nicht weit genug fortgeschritten waren, um die Bewegungen des Kindes in utero beurteilen zu können, hat Prof. Prechtl mit Beobachtungen neonataler Spontanbewegungen an Reifgeborenen und low-risk Frühgeborenen begonnen.³¹ In diesen

Beobachtungsstudien zeigten sich verschiedene spontane Bewegungsmuster, wobei sich die GM als komplex, variabel, häufig vorkommend und lang genug andauernd, um für Analysen genutzt zu werden, zeigten.^{30,31}

1.9.2 Allgemeines über General Movements

Während der General Movements ist der ganze kindliche Körper in Bewegung: Extremitäten, Nacken und Rumpf bewegen sich komplex und unabhängig voneinander in verschiedene Richtungen, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, Amplitude und Intensität. Flexion, Extension und Rotation von Armen und Beinen lösen einander ab. Die General Movements beginnen und enden fließend, kommen häufig vor und dauern zwischen Sekunden und Minuten an.³⁰

Aus neurophysiologischer Sicht sind General Movements endogen generierte Bewegungen, die, im Gegensatz zur Willkürmotorik, vollkommen unabhängig von äußerlichen Stimuli generiert werden und sowohl bei Termin- als auch bei Frühgeburten vorkommen.^{30,32}

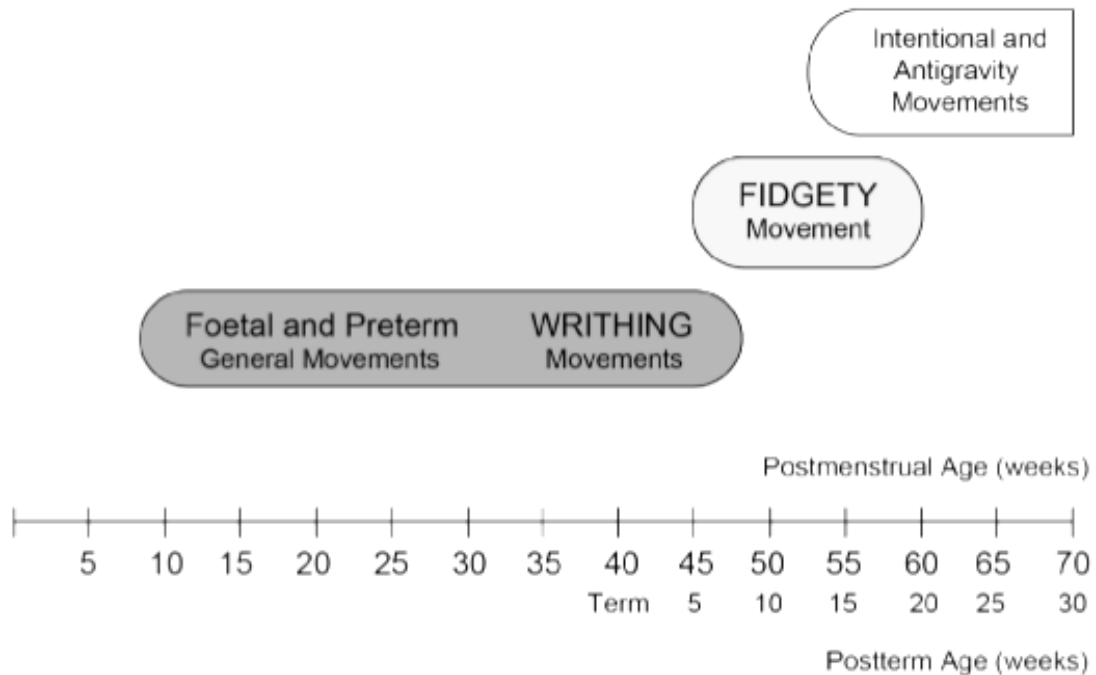
1.9.3 Die Entwicklung der General Movements

Bereits pränatal, ab 9 SSW, bis zum Zeitpunkt der Geburt, kann man die General Movements während Ultraschalluntersuchungen beobachten. Diese pränatalen GM werden Foetal bzw. Preterm GM genannt.³³

Nach der Geburt, abhängig vom Alter des Säuglings und des Bewegungsmusters, lassen sich die General Movements noch weiter in Subkategorien unterteilen. Von der Geburt bis zum Ende des zweiten Lebensmonats werden die General Movements als Writhing Movements bezeichnet. Trotz der Geburt und dem damit verbundenen Einfluss der Schwerkraft entspricht das Bewegungsmuster der Writhing Movements dem der Foetal bzw. Preterm GM.³⁰

Ab dem zweiten Lebensmonat verändert sich das Bewegungsmuster. Die Writhing Movements, wie sie in der Zeit um die Geburt heißen, werden von den sogenannten Fidgety Movements abgelöst.³⁰

Abbildung 7: Die Entwicklung der (Spontan)bewegung im zeitlichen Verlauf ³³



1.10 Physiologische General Movements

1.10.1 Writhing Movements

General Movements werden von der Geburt bis zum Ende des zweiten Lebensmonats als Writhing Movements bezeichnet.^{30,33} Die Bewegungen der Writhing Movements dauern zwischen Sekunden und Minuten an, haben meist eine elliptische Form und sind von kleiner bis mittelgroßer Amplitude und Geschwindigkeit gekennzeichnet. Große Bewegungen gehen meist von den Armen aus, dennoch ist stets der ganze Körper in Bewegung.^{31,33}

1.10.2 Fidgety Movements

Writhing Movements beginnen zwischen 6. und 9. Lebenswoche immer mehr zu verschwinden, gleichzeitig werden Fidgety Movements immer ausgeprägter. Die Bewegungen werden zirkulärer, Amplitude und Geschwindigkeit verkleinern sich, gleich bleibt, dass dabei der gesamte Körper in Bewegung ist.³³ Ihre volle Ausprägung haben sie zwischen dem 3. und 4. Lebensmonat, zu beobachten sind

sie bis zum Ende des 5. Lebensmonats, sowohl bei Termingeborenen als auch bei Frühgeborenen korrigierten Alters.^{31,34}

Fidgety Movements, wie auch Writhing Movements, sind bei wachen und aktiven Säuglingen, die nicht unruhig sind oder weinen, zu beobachten.^{31,35}

1.11 Pathologische General Movements

Aufgrund von Läsionen des Gehirns bzw. des Nervensystems kann es zur Veränderung der Qualität der GM kommen: die GM werden monotoner, die Bewegungen werden seltener und bewegungsärmer.^{30,33,36}

Abhängig von ihrem zeitlichen Auftreten, unterscheidet man pathologische Writhing Movements und pathologische Fidgety Movements voneinander.

1.12 Pathologische Writhing Movements

1.12.1 Cramped – Synchronized GM

Die Bewegungen wirken starr und der fließende Charakter der Writhing Movements scheint abhandengekommen zu sein. Die Muskulatur der Extremitäten und des Rumpfes scheint gleichzeitig zu kontrahieren und zu relaxieren.^{30,34}

Werden Cramped-Synchronized GM über mehrere Wochen hinweg beobachtet, sind sie ein erster Hinweis für eine mögliche spastische Cerebralparese.³³

1.12.2 Poor Repertoire GM

Im Gegensatz zu normalen GM sind die Bewegungen monotoner und weniger komplex.^{30,31}

Poor repertoire GM besitzen noch wenig Aussagekraft, da sie sich im Laufe der ersten Lebensmonate entweder zu normalen, abnormalen oder fehlenden Fidgety Movements entwickeln können.³³

1.12.3 Chaotic GM

Diese Form der pathologischen GM ist relativ selten. Aufgrund von vermindertem und abruptem Bewegungsfluss wirkt das Bewegungsmuster chaotischer als die physiologische Ausprägung der GM. Chaotic GM sind oft Vorläufer von Cramped-Synchronized GM, die sich nach einigen Wochen entwickeln können.³³

1.12.4 Hypokinetic GM

Falls im Laufe der Videoaufnahme nur isolierte Bewegungen der Extremitäten und keine GM bzw. nur sehr kurze (<3 Sekunden) zu beobachten sind, spricht man von Hypokinetic GM.^{26,37}

1.13 Pathologische Fidgety Movements

Die Qualität der Fidgety Movements wird ab dem 3. Lebensmonat als pathologisch klassifiziert, wenn sie, trotz mehrmaliger Videoaufnahmen, einen abnormalen Bewegungscharakter haben oder ganz fehlen.³⁰

1.13.1 Abnormale Fidgety Movements

Es kommen zwar Fidgety Movements vor, dennoch wirken diese im Vergleich zu physiologischen ruckartiger, da Geschwindigkeit und Amplitude der Bewegungen, im Vergleich zu den physiologischen, überspitzt sind.^{33,35}

Die Aussagekraft von abnormalen Fidgety Movements ist gering.³³

1.13.2 Fehlende Fidgety Movements

Diese Pathologie herrscht vor, wenn zwischen 6. und 20. Woche postpartal keine GM zu beobachten sind.³⁴

Spätere neurologische Beeinträchtigungen, allen voran die Cerebralparese, können mit Prechtl's GM Analyse oft schon im Säuglingsalter durch die Abwesenheit von Fidgety Movements detektiert werden.

Bei einer Studie von Prechtl et al. wurde bei der GM Analyse der Fidgety Movements bei insgesamt 130 Kindern eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 95% erreicht, somit lag die Validität der Untersuchung höher als die der Sonographie des Gehirns, die zum Vergleich gemacht wurde.³⁴

1.13.3 General Movements als neurologischer Parameter

Mit der Analyse der General Movements lassen sich schon pränatal, mittels Videoaufnahme der Ultraschalluntersuchung oder postnatal, einige Tage nach der Geburt, mögliche Hirnläsionen und daraus resultierende Beeinträchtigungen, vorhersagen.³⁰ Die Spezifität als auch die Sensitivität der Analyse der General Movements liegen bei 95% und sind daher höher als die des Kopfultraschalls.³¹ Die Methode ist nicht-invasiv, kostengünstig, leicht zu erlernen und nicht störend

für den Säugling und kann daher auch auf einer Intensivstation angewandt werden.^{30,31}

Mit dieser Analyse lassen sich verschiedene Bewegungsstörungen frühzeitig erkennen und klassifizieren, um möglichst früh mit Therapien beginnen zu können.³⁰

Aufgrund der positiven Aspekte haben wir die GM Analyse gewählt, um die Kurzzeitmorbidity der moderaten Frühgeborenen zu untersuchen. Mit Hilfe dieser Untersuchung soll geklärt werden, ob Plazentapathologien einen Einfluss auf die Spontanbewegungen von moderaten Frühgeborenen haben.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung dieser Studie wurde im retrospektiven Design angelegt und zwischen April 2013 und April 2014 als monozentrische Studie am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde und am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz durchgeführt.

2.1.1 Ethikvotum

Für diese Studie wurde ein Ethikvotum der Medizinischen Universität Graz eingeholt, welches positiv beurteilt wurde (EK-Nummer 27-360 ex 14/15).

2.2 PatientInnenkollektiv

Es wurden die Daten von unserer Studienkohorte, die aus insgesamt 73 moderaten Frühgeborenen, die zwischen April 2013 und April 2014 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz geboren wurden, evaluiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Datenanalyse eingeschlossen wurden alle moderaten Frühgeborenen (32^{0/7} bis 33^{6/7} Gestationswochen), die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz zwischen April 2013 und April 2014 geboren wurden und von denen eine Videoaufnahme und Analyse nach Prechtl der Spontanbewegungen im Neugeborenenalter vorliegt. (Die Videos und ihre Analysen wurden im Rahmen der Dissertation von Dr.ⁱⁿ Anna Scheuchenegger nach Aufklärung und Einverständnis der Eltern aufgenommen.)

Das weitere Einschlusskriterium war eine vorliegende Untersuchung der Plazenta auf mögliche Pathologien. Die makro- und histopathologische Untersuchung der Plazenten wird am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz bei Frühgeborenen unter 33 Schwangerschaftswochen und bei Risikoschwangerschaften routinemäßig durchgeführt und erfolgte am Institut für Pathologie.

2.2.2 Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Neugeborene mit kongenitalen Fehlbildungen und chromosomalen Anomalien.

2.3 Literaturrecherche

Als Literaturgrundlage der Arbeit dienten neben Büchern, auch Artikel aus diversen medizinischen Fachzeitschriften, internationale Studien und Publikationen. Für die Literaturrecherche wurde auf verschiedene elektronische Datenbanken wie *PubMed*, *Google Scholar* oder *ScienceDirect* zurückgegriffen.

Die Bücher „*Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*“ von M. Dietel und G. Klöppel und der „*Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik*“ von Professor Dr. M. Vogel stellen für das grundlegende Verständnis der Plazentapathologien eine wichtige Basis dar.

Um mir Wissen für die Thematik der General Movements anzueignen, war mir das Buch „*Prechtl's method on the qualitative assessment of General Movements in preterm, term and young infants*“ von C. Einspieler, H.F.R. Prechtl, A.F. Bos, F. Ferrari und G. Cioni eine große Hilfe.

2.4 Datenerhebung

Für diese Diplomarbeit wurde eine Datenbank erstellt, die, neben genauen Angaben zu General Movements und Plazentapathologien, auch Angaben zu pränatalen, perinatalen, klinischen und mütterlichen Daten der Studienkohorte enthält. Die benötigten Parameter wurden mittels der medizinisch-elektronischen Dokumentationsdatenbank *openMedocs* und *PIA*, einem elektronischen Geburtendokumentationssystem, herausgesucht, in einem Arbeitsblatt des Programms *Microsoft Excel* zusammengetragen und auf einem zugriffsbeschränkten Ordner, welcher nur den an der Studie beteiligten PrüfärztInnen lesenden und schreibenden Zugriff erlaubt, hinterlegt. Die nachfolgende Tabelle listet die erhobenen Parameter auf.

| Demographische Daten | Erkrankungen während der Schwangerschaft | Angaben zur Geburt | Plazenta und Anhänge | Postpartale Krankheitsbilder | Diagnostik und Therapie |
|---|--|--|---|---|---|
| Neugeborenes: Geschlecht Gestationswoche Körpermaße SGA Dauer des KH/ NICU-Aufenthalts Schwangerschaft: Alter der Mutter Gravitätät/Parität Vorzeitige Schwangerschaften Hospitalisation Lungenreifung Tokolyse Mehrlings-schwangerschaften | HELLP/Präeklampsie Vorzeitiger Blasensprung Vorzeitige Plazentalösung Infektion/Fieber Diabetes Oligohydramnion Zervixinsuffizienz Plazentainsuffizienz | Geburtsmodus Geburtsbeginn Fruchtwasser klar Apgar (1/5/10min) Atmung Herzfrequenz CPR | Dauer der Plazentaablösung Plazentagewicht Plazentapathologie Nabelschnur-abnormalität Nabenschnur-pH | Infektion NEC IVH PVL Krampfanfälle ROP TTN/wet lung Respiratorische Anpassungsstörung Apnoen IRDS Pneumonie BPD MAS Hyperbilirubinämie GÖR Mekoniumtransportst. | Blutkultur Surfactant Antibiotika O2-Gabe CPAP Respirator Coffeincitrat Nahrungssonde parenterale Ernährung |

2.5 Plazentapathologien

2.5.1 Untersuchung auf Plazentapathologien

Nach der Geburt wurden die mütterlichen Plazenten unserer Studienkohorte routinemäßig auf das Institut für Pathologie des Landeskrankenhaus-Universitätsklinikums Graz eingesandt, um marko- und histopathologisch untersucht zu werden. Die Diagnosen der vorkommenden Plazentapathologien wurden in Gruppen zusammengefasst, die weitgehend den *Amsterdam international consensus criteria for placental diagnosis* aus 2014 entsprechen. Unterschiede dahingehend sind vor allem auf den zeitlichen Aspekt der Studie und somit auch der pathologischen Untersuchung und Diagnosestellung dieser Studie zurückzuführen, da sie vor dem Beschluss des Internationalen Konsensus beendet wurde.

2.5.2 Klassifikation der Plazentaläsionen

Folgende fünf Kategorisierungen werden für diese Studie verwendet:³⁸

- Durchblutungsstörungen der Mutter (Gitterinfarkte, Fibrinablagerungen und intervillöse Thromben)
- Hinweise auf kindliche Hypoxie aus placentärer Sicht (Zeichen intrauteriner Asphyxie und Zottenfrühreife)
- Zottenreifungsstörung – eingeschränkte Diffusionskapazität (Zottenreifungsstörungen und Chorangiome)
- Infektionen (Infektionen vom Amniontyp und Villitis)
- Anomalien der Nabelschnur (falscher Ansatz der Nabelschnur und solitäre Nabelschnurarterie)

2.6 General Movements

2.6.1 Videoaufnahme der Spontanbewegungen

Bei jedem der Frühgeborenen unserer Studienkohorte wurde im Säuglingsalter ein Video der Spontanbewegungen aufgezeichnet. Die Videos wurden im Rahmen der Dissertation meiner Co-Diplomarbeitsbetreuerin Dr.ⁱⁿ Anna Scheuchenegger nach Aufklärung und Einverständnis der Eltern aufgenommen und danach von zwei unabhängigen BefunderInnen analysiert.

Von jedem Frühgeborenen unserer Studienkohorte wurde kurz vor der Entlassung ein Video der Spontanbewegungen aufgenommen. Frühgeborene, die gemeinsam mit der Mutter auf der Gebärstation aufgenommen waren, wurden für die Videoaufnahmen in ein Untersuchungszimmer gebracht, wo die Aufnahmen unter einer eingeschalteten Wärmelampe gemacht wurden. Frühgeborene, die stationär auf der Neonatologischen Abteilung aufgenommen waren, wurden entweder im Wärmebett oder im Inkubator gefilmt.

Zur Analyse werden Videoausschnitte herangezogen, in denen die Kinder in einem zur Analyse geeigneten ‚behavioral state‘ sind. Die Kinder befinden sich demnach entweder in einer „aktiven Schlafphase“, welche durch geschlossene Augen, unregelmäßige Atmung, „kleinere“ Bewegungen und nur gelegentlich durch „größere“ Bewegungen gekennzeichnet ist oder in einem „aktiven (zufriedenen) Wachzustand“, welcher durch geöffnete Augen, ebenfalls unregelmäßige Atmung und durchgehend „große“ Bewegungen gekennzeichnet ist. Die Kinder dürfen in der analysierten Sequenz keinen Schluckauf haben und auch keinen Schnuller tragen.³³

Jedes Frühgeborene wurde auf dem Rücken liegend rund 15 Minuten lang von einem Stativ aus gefilmt; es wurde dabei darauf geachtet, dass ihre Extremitäten gut sichtbar und Bewegungen frei möglich sind, um die Bewegungsanalyse gut durchführen zu können. Während dieser Zeit konnten genug spontane Bewegungsabläufe aufgezeichnet werden, um sie nach Prechtl's General Movement Analyse zu beurteilen.

2.6.2 Auswertung der General Movements

Zuerst wurden die Videos der Spontanbewegungen global ausgewertet. Die Bewegungsmuster der Frühgeborenen wurden differenziert in *normal* und *abnormal*, wobei die abnormalen Bewegungen wieder in drei Unterkategorien unterteilt wurden: *Poor Repertoire*, *Cramped-Synchronized* und *Chaotic*.^{33,37} Nach der globalen Analyse erfolgte die Berechnung des GM Optimality Scores, einer detaillierten Bewertung der einzelnen Bewegungskomponenten, von Nacken, Stamm und Extremitäten, wobei das Hauptaugenmerk auf den Bewegungen der Extremitäten liegt.³⁷ Betreffend Plazentapathologien hatten die AuswerterInnen der Videos keine Informationen.

2.7 Analyse

Die gesammelten Daten der Studienkohorte wurden deskriptiv mittels Microsoft Excel 2010 und explorativ mittels IBM SPSS Statistics 22 ausgewertet.

2.8 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und dem neurologischen (Kurzzeit)-Outcome, gemessen anhand der General Movements Analyse nach Prechtl, besteht.

2.8.1 Zielgrößen

2.8.1.1 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße ist der Zusammenhang zwischen der Plazentapathologie (histologischer Befund durch die/den Pathologin/en) und der Qualität der neonatalen Spontanbewegungen (Analyse der General Movements nach Prechtl).

2.8.1.2 Nebenzielgröße

- Perinatale Daten: Apgar-Score, Nabelschnur-pH, Geburtsmodus
- kindliche Morbidität während des Krankenhauseraufenthalts: respiratorische Morbidität, gastrointestinale Morbidität und Infektionen
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Alter der Mutter bei Geburt
- Mehrlingsschwangerschaft
- Risikofaktoren der Mutter
- Familienanamnese
- Erkrankungen in der Schwangerschaft

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS 22 durchgeführt. Zuerst erfolgte die Überprüfung einer möglichen Normalverteilung der Daten. Kategorische Daten wurden mittels *t-Test*, metrische Daten mittels *Mann-Whitney-U-Test* ausgewertet. Mögliche Korrelationen wurden mittels Korrelationskoeffizienten berechnet.

2.10 Hypothese

Bei moderaten Frühgeborenen besteht ein Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und erhöhter neonataler Morbidität bzw. einem ungünstigeren neurologischen Kurzzeit-Outcome. Die neurologische Auswertung erfolgt über eine Videoanalyse der Spontanbewegungen (General Movements Analyse nach Prechtl).

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnenerhebung

Zwischen 1.4.2013 und 30.3.2014 wurden 104 moderate Frühgeborene, 39 mit 32 SSW und 65 mit 33 SSW, am Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz geboren. Insgesamt 73 moderate Frühgeborene erfüllten die geforderten Einschlusskriterien und konnten somit in die Studie eingeschlossen und retrospektiv evaluiert werden.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Geschlechterverteilung

In die Studie wurden 73 moderate Frühgeborene eingeschlossen: 34 weibliche und 39 männliche.

3.2.2 Gestationsalter

Das Gestationsalter betrug im Median 33,1 Wochen. Über die Hälfte der Frühgeborenen wurden mit 33 Schwangerschaftswochen geboren (61,6%).

3.2.3 Körpermaße

Das Geburtsgewicht lag im Median bei 1949g (1747-2191g), die Körperlänge bei 44,0cm (40,0-56,0cm) und der Kopfumfang bei 30,5cm (27-35cm). Damit lagen die erhobenen Körpermaße im Median an der 50. Perzentile.

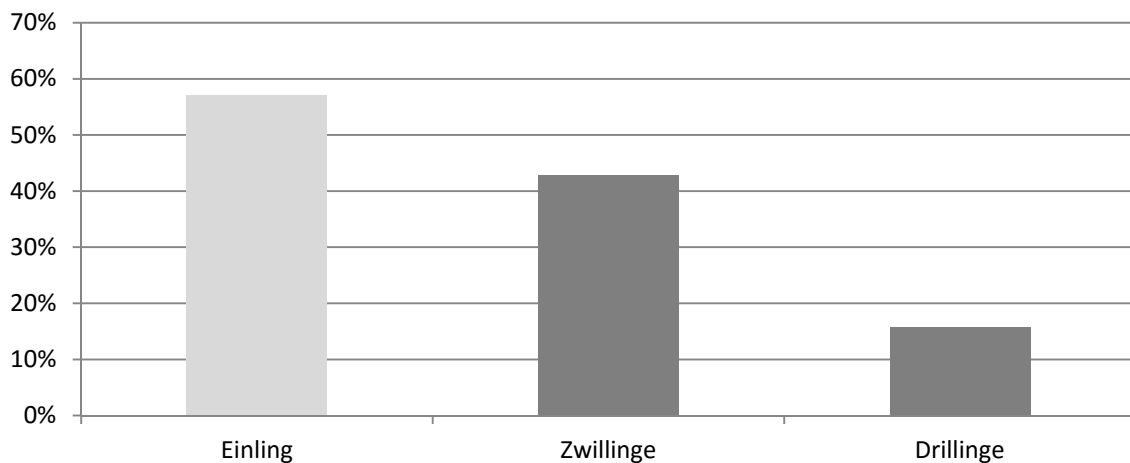
3.2.4 SGA ‚small for gestational age‘

Laut Definition liegt SGA vor, wenn das Gewicht unter der 10. Perzentile liegt.³⁹ In unserer Gesamtstudienpopulation wurden acht der moderaten Säuglinge (11%) untergewichtig geboren.

3.2.5 Einlinge – Mehrlinge

Eine Mehrlingsschwangerschaft ist ein Faktor, der eine erhöhte Rate an Frühgeburten mit sich bringt.¹¹ Die Anzahl an Mehrlingen in unserer Studie war knapp höher als die der Einlinge. In Summe konnten 36 Einlinge und 37 Mehrlinge (27 Zwillinge und 10 Drillinge) in die Studie eingeschlossen werden.

Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeiten zwischen Einlingen und Mehrlingen



3.2.5.1 MCDA und DCDA

Insgesamt konnten acht Monochoriale-Diamniote Zwillinge (sechs Zwillingspaare und zwei Zwillinge) und neun Dichoriale-Diamniote Zwillinge (acht Zwillingspaare und ein Zwilling) in die Studie eingeschlossen werden

Tabelle 2: Daten zur Studienpopulation

Studienpopulation n=73

| | |
|-------------------------------|---------------------|
| männlich/weiblich | 39/34 [53%/47%] |
| Gestationsalter (Wochen) | 33,1 [32,6-33,7] |
| Gestationsalter : 32/33.Woche | 28/45 [38,4%/61,4%] |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 1949 [1747-2191] |
| Körpergröße (cm) | 44 [42-46] |
| Kopfumfang (cm) | 30,5 [30-31,9] |
| SGA | 8 [11%] |
| Einlinge/Zwillinge/Drillinge | 36/27/10 |

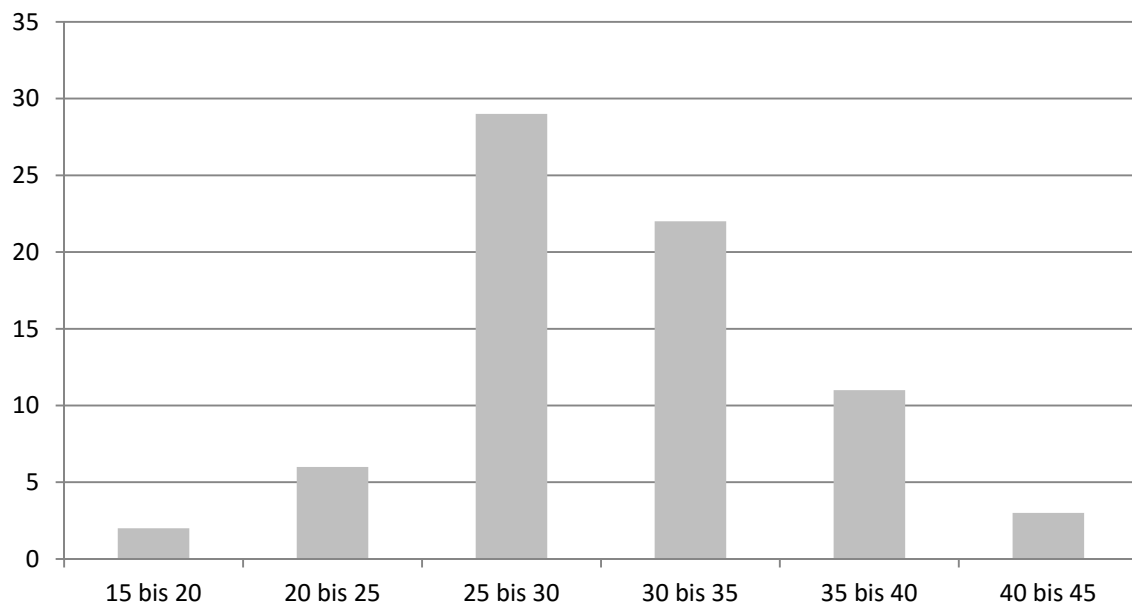
Angabe der Daten als Anzahl oder als Median [1./3.Quartile]

3.3 Schwangerschaft und Geburt

3.3.1 Alter bei Geburt

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt lag bei 30,4 Jahren. Die jüngste Mutter war 16,3 und die älteste 44,7 Jahre alt. Die Standardabweichung liegt bei $\pm 5,4$ Jahren.

Abbildung 9: Altersverteilung der Mütter (bezogen auf die Anzahl der Kinder)



3.3.2 Gravidität und Parität

Bei 41 Frauen (56%) war es die erste Schwangerschaft und die erste Geburt. Bei 16 Frauen (22%) gab es keine Auffälligkeiten in den Vorschwangerschaften (13 Grav2/Para2, 2 Grav3/Para3 und 1 Grav4/Para4). Bei drei Müttern gab es einen Abort in der Anamnese, vier Frauen hatten sogar zwei Aborte. Drei Mütter hatten bereits eine extrauterine Schwangerschaft. Insgesamt gab es daher bei zehn Müttern (15%) Auffälligkeiten bei einer oder mehreren vorangegangenen Schwangerschaften. Bei einer Mutter (1%) unserer Studienkohorte kam es im 4. Schwangerschaftsmonat zur Ausstoßung eines Zwillings, der andere Zwilling konnte aber zwei Monate später spontan geboren werden. Bei vier Frauen (5%) stimmen Anzahl der Schwangerschaften und Geburten nicht überein, die Ursache dafür konnte in der Patientinnengeschichte aber nicht gefunden werden.

3.3.3 Lungenreifung

Im Fall einer drohenden Frühgeburt (24+0 bis 34+0 SSW) ist es notwendig die Surfactantsynthese des Feten mittels Kortikoidgabe zu steigern, da zu diesem Zeitpunkt die physiologische Lungenreifung noch nicht abgeschlossen ist. Dafür werden der Mutter zwei Mal, mit einem Abstand von 24 Stunden, Kortikoide intramuskulär appliziert.⁷ Bei 69 (94,5%) der Frühgeborenen unserer Studienkohorte wurde dies auch durchgeführt.

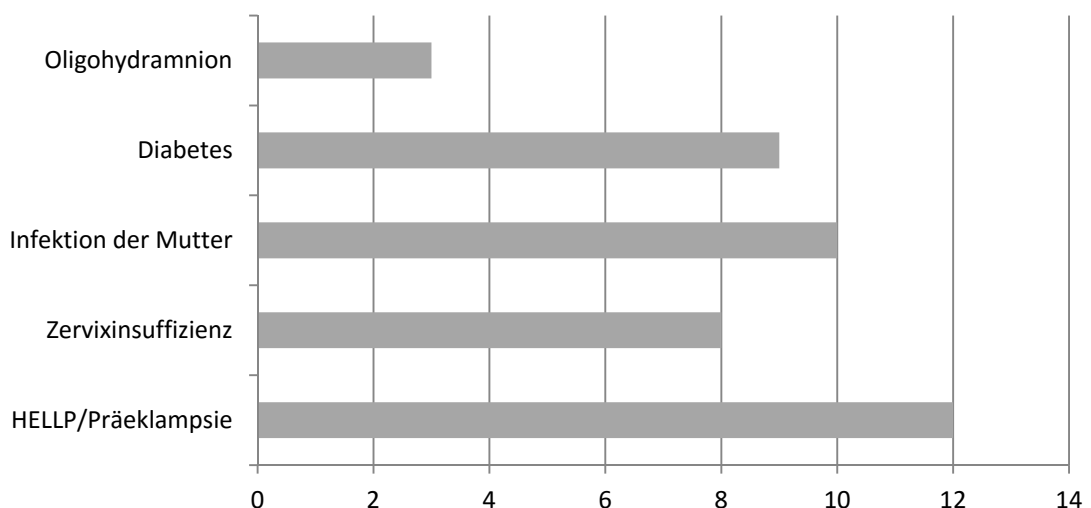
3.3.4 Tokolyse

Eine Hemmung der Wehentätigkeit wurde bei 35 Gebärenden (48%) induziert, bei 35 (48%) wurde keine Tokolyse durchgeführt, bei drei Frauen (4%) konnten dazu keine Daten gefunden werden.

3.3.5 Erkrankungen während der Schwangerschaft

Da es bei einigen Schwangeren zu Komplikationen während der Schwangerschaft gekommen ist, haben wir die in dieser Studie vorkommenden Erkrankungen, die mit einer Frühgeburt einhergehen können bzw. Auslöser für eine sein könnten, genauer betrachtet. (Siehe dazu auch Abbildung 2)

Abbildung 10: Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft und ihre Häufigkeit



3.3.6 Ätiologie der Frühgeburt

Im Zuge der Studie haben wir auch die auslösenden Faktoren der Frühgeburten analysiert. Insgesamt 55 Kinder (75%) wurden aufgrund von vorzeitiger Wehentätigkeit (n=30) bzw. vorzeitigem Blasensprung (n=25) zu früh geboren. Bei elf (15%) war der Grund eine Präeklampsie (n=6) bzw. Verdacht auf ein HELLP-Syndrom (n=5). Der Faktor Mehrlingsschwangerschaft war bei sechs Zwillingen und zwei Drillingen, in Summe acht Frühgeborenen (11%) der Grund der Frühgeburt, wobei bedacht werden sollte, dass insgesamt 38 Mehrlinge zu der Studienkohorte zählen und somit 21% der Zwillinge und Drillinge aufgrund der Mehrlingsschwangerschaft zu früh auf die Welt kamen. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) war bei sieben (10%) der Grund. Zervixinsuffizienz und pathologischer Doppler waren in jeweils fünf Fällen (je 7%) der auslösende Faktor. Blutungen als Ursache für die Frühgeburt wurden bei insgesamt fünf Frühgeborenen (7%) beobachtet, wobei vaginale Blutungen (n=3), Blutung bei Verdacht auf Uterusruptur (n=1) und akute Blutungen bei Plazenta praevia (n=1) in der Studienpopulation zu unterscheiden sind. Weitere Ursachen mit einer Häufigkeit von zwei Fällen waren Schwangerschaftscholestaten, Plazenta praevia und Oligohydramnion, jeweils einmal waren ein Amnioninfektionssyndrom und ein Verdacht auf eine diabetische Fetopathie der Grund der Frühgeburt aus geburtshilflicher Sicht.

Fasst man vorzeitige Wehentätigkeit und vorzeitigen Blasensprung als spontane Ursachen einer Frühgeburt zusammen, kommt man auf 75% ‚spontaner Frühgeburten‘, damit liegt die Rate etwas höher als der in der Literatur beschriebene 2/3-Anteil an spontanen Frühgeburten.^{3,4,11}

Tabelle 3: Ätiologie der Frühgeburten (sortiert nach Häufigkeit in der Studienkohorte)

| Ätiologie der Frühgeburt | n |
|--------------------------------------|----------|
| VWT | 30 |
| VBS | 25 |
| Präeklampsie bzw. v.a. HELLP-Syndrom | 11 |
| Mehrlingsschwangerschaft | 8 |
| IUGR | 7 |
| Zervixinsuffizienz | 5 |
| pathologischer Doppler | 5 |
| vaginale Blutung | 5 |
| Plazenta praevia | 2 |
| Oligohydramnion | 2 |
| Schwangerschaftscholestase | 2 |
| Amnionsinfektionssyndrom | 1 |
| v.a. diabetische Fetopathie | 1 |

(Da bei einigen Frauen mehrere Ätiologien der Frühgeburt genannt wurden, korreliert die Anzahl nicht mit der Gesamtzahl der Studienpopulation.)

3.3.7 Die Geburt

Spontan wurden 18 Kinder (25%) der Studienpopulation geboren. Mittels Sectio caesarea wurden 54 Kinder (75%) auf die Welt gebracht, wobei 32 primäre und 22 sekundäre Sectiones durchgeführt wurden.

Das Fruchtwasser war bei insgesamt 70 (96%) Kindern klar und somit unauffällig. Bei drei Kindern zeigte es Auffälligkeiten: ein Zwillingsspaar hatte grünlich verfärbtes Fruchtwasser, was durch einen Mekoniumabgang in utero bedingt sein wird⁷, das Fruchtwasser eines weiteren Säuglings war olfaktorisch auffällig, da das Fruchtwasser als fötide riechend beschrieben wurde.

3.3.8 Die ersten Lebensminuten

Laut ERC Guidelines 2015 sind die wichtigsten Parameter zur Evaluierung des Neugeborenen in den ersten Lebensminuten Herzfrequenz, Atmung und Muskeltonus.⁴⁰ Bei 65 Neugeborenen (89%) lag die Herzfrequenz in der ersten Lebensminute über 100 Schläge pro Minute, bei acht Säuglingen (11%) lag sie unter 100. 70% der Neugeborenen unserer Studienkohorte benötigten in der Adaptationsphase Atemunterstützung: 40 Neugeborene wurden mittels PEEP (positiv endexpiratory pressure) in ihrer Eigenatmung unterstützt, acht wurden

mittels IPPV (intermittent positive pressure ventilation) beatmet und bei drei Neugeborenen wurde noch am Reanimationstisch das InSurE- Manöver (Intubation – Surfactant – Extubation) durchgeführt. 22 Neugeborene (30%) benötigten keine Unterstützung. Bei keinem Säugling musste eine Reanimation mittels Thoraxkompressionen durchgeführt werden.

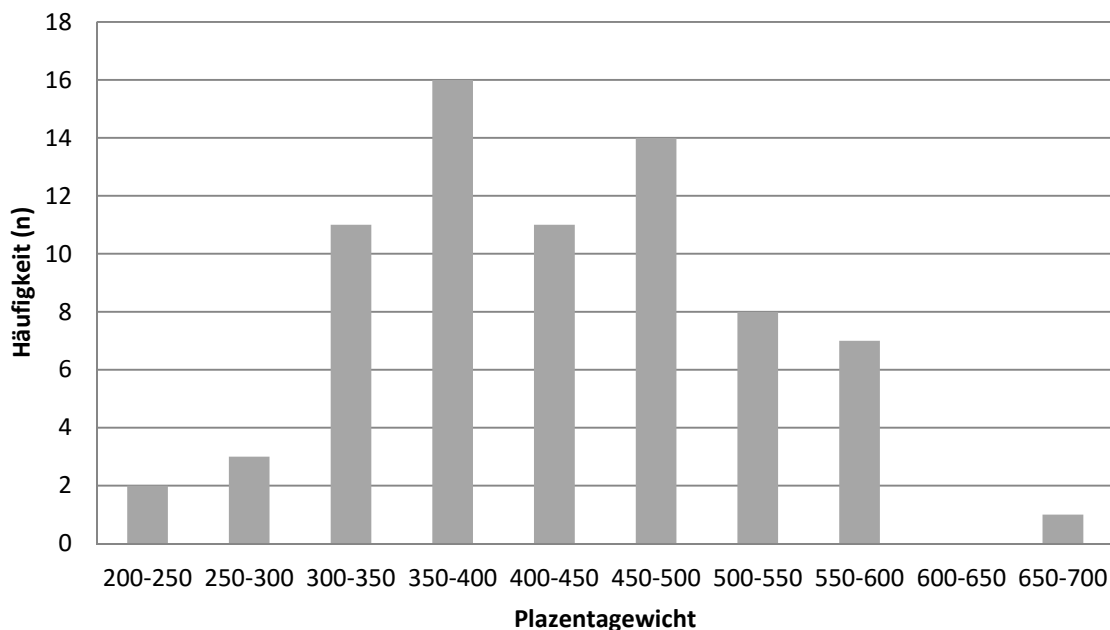
Postnatal wird mittels Apgar-Score der Vitalitätsindex des Kindes in Lebensminute 1, 5 und 10 ermittelt. Dabei werden insgesamt fünf Parameter beurteilt: Atmungsfrequenz, Puls, Muskeltonus, Hautfarbe und Grundtonus. Die mögliche Punktezahl ist bei jedem Parameter 0,1 oder maximal 2 daher ergibt sich die Maximalpunktezahl von 10.⁴¹

Die Apgar-Werte wurden im Median berechnet. Der Median von Apgar 1 beträgt 8 von Apgar in der 5. Lebensminute 9 und von Apgar in der 10. Lebensminute 9.

3.3.9 Plazenta und Nabelschnur

Das Gewicht der Plazenten war im Mittelwert 429g (Median: 420g) und im Mittel daher auf der 50. Perzentile. Die leichteste Plazenta wog 270g und die schwerste 690g. Die Standardabweichung beträgt $\pm 86,5g$.

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung des Plazentagewichts der Studienkohorte



Physiologischerweise sollte die Ablösung der Plazenta unter 30 Minuten dauern, da, falls diese Zeit überschritten wird, die Gefahr einer postpartalen Blutung besteht.⁴² In 64 Fällen (88%) lösten sich die Plazenten innerhalb dieser Zeit, drei Plazenten (4%) lösten sich nicht in dieser Zeit und zu sechs Plazenten (8%) wurde keine Angabe dazu gemacht.

Bei zwei Kindern (3%) war der Nabelschnuransatz pathologisch, da sie anstatt in der Mitte der Plazenta, im ungeschützten Bereich der freien Eihaut inserierte.¹⁷

Als Marker einer möglichen kindlichen Asphyxie, also einer Sauerstoffminderversorgung von lebenswichtigen Organen, wird bei jeder Geburt der Nabelschnur-pH-Wert aus der Nabelschnurarterie mitbestimmt. Ein pH-Wert von ≤ 7 wird als schwere Azidose definiert.⁴³ Der Median der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte unserer Gesamtkohorte betrug 7,31 (7,29 – 7,34), kein gemessener pH-Wert unterschritt dabei die Untergrenze von 7,0.

Tabelle 4: Daten zur Schwangerschaft und Geburt

| Schwangerschaft und Geburt | |
|---|------------------|
| Alter der Mutter (in Jahren) | 29,9 [27,6-32,8] |
| Hospitalisierung der Mutter während der Schwangerschaft | 76,6% |
| Tokolyse | 48% |
| Lungenreifung | 94,5% |
| Geburtsmodus | |
| • Spontan | 25% |
| • Primäre Sectio caesarea | 45% |
| • Sekundäre Sectio caesarea | 30% |
| Apgar 1 | 8 [8-9] |
| Apgar 5 | 9 [9-10] |
| Apgar 10 | 10 [9-10] |
| Plazentagewicht (in Gramm) | 420 [359-483] |
| Nabelschnur-pH | 7,31 [7,29-7,34] |
| Plazentaablösung > 30min | 4% |

Angabe der Daten als Prozentsatz oder als Median [1./3.Quartile]

3.4 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug zwischen 9 und 40 Tage und lag im Median bei 22 Tagen, wobei zwischen 1 und 28 Tage (Median = 10 Tage) auf der neonatalen Intensivstation verbracht werden mussten.

3.5 Respiratorische Morbiditäten

Mehr als die Hälfte (n=43) des Gesamtkollektivs musste beatmet werden, 31 (43%) wurden non-invasiv beatmet, zwölf (16%) mussten invasiv beatmet werden. Bei rund einem Drittel (n=26) entwickelte sich ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS: ‚infant respiratory distress syndrom‘): Sechs Kinder hatten IRDS Grad I, 13 IRDS Grad II und fünf IRDS Grad IV; bei zwei weiteren wurde IRDS diagnostiziert aber keine Angabe zum Grad der Erkrankung gemacht. Aufgrund der Unreife der Frühgeborenen mangelt es an Surfactant, einer oberflächenaktiven Substanz, die physiologischerweise ab 35 SSW in ausreichenden Mengen synthetisiert wird, und die verhindert, dass die Alveolen bei der Ausatmung kollabieren.⁴⁴ Bei knapp 10% unserer Studienkohorte musste daher postpartal Surfactant appliziert werden.

Bei knapp 18% entwickelte sich eine transitorische Tachypnoe des Neugeborenen. Pathophysiologisch lässt sich das durch eine verzögerte Resorption von Fruchtwasser erklären.³⁹

3.5.1 Nicht-invasive und invasive Beatmung

Im Mittel erfolgte die nicht-invasive Beatmung (CPAP) über 1,2 Tage (Standardabweichung: ± 2 Tage), die invasive Beatmung über 0,4 Tage (Standardabweichung: $\pm 1,5$ Tage).

3.6 Gastrointestinale Morbiditäten

Im Zuge des stationären Aufenthaltes wurden fast 90% der Säuglinge mittels Nahrungssonde ernährt, dabei lag der Median bei zehn Tagen. Fast genauso viele (86,3%) mussten parenteral ernährt werden. Der Median lag dabei bei 3,5 Tagen.

Liegt das Gesamtbilirubin des Früh- bzw. Neugeborenen über der 97. Perzentile, spricht man von einer Hyperbilirubinämie.⁴⁵ Diese wurde bei knapp 29% unserer Gesamtkohorte diagnostiziert und mittels Phototherapie behandelt.

3.7 Infektionen

War eine Antibiotikagabe von mindestens fünf Tagen notwendig, wurde retrospektiv eine Infektion angenommen und nicht mehr eine prophylaktische Gabe. Im Median erfolgte die Antibiotikagabe über zwei Tage; bei elf Säuglingen musste mindestens über fünf Tage Antibiotika verabreicht werden.

3.8 Weitere Morbiditäten

Bei keinem/r der StudienteilnehmerInnen konnten folgende Erkrankungen diagnostiziert werden: NEC, IVH, PVL, ROP, BPD oder MAS. Auch hatte keine/r der Frühgeborenen einen Krampfanfall erlitten.

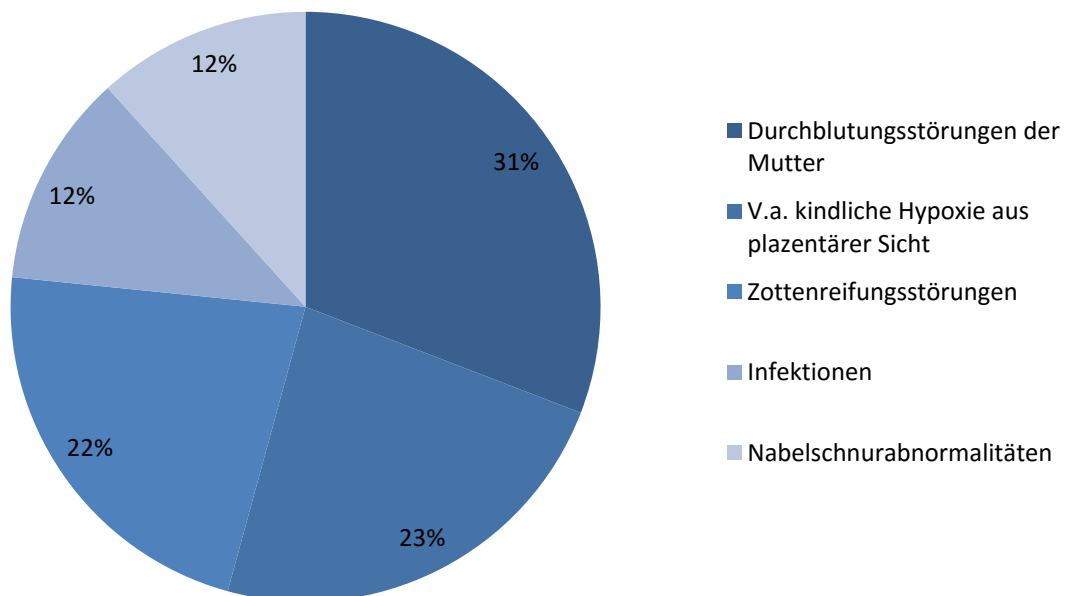
Tabelle 5: Morbiditäten der Studienkohorte

| Morbidität | n | % |
|--|-----------|------------|
| Respiratorisch | | |
| Beatmung | 43 | 58,9% |
| nicht-invasiv | 31 | 42,5% |
| invasiv | 12 | 16,4% |
| Surfactantgabe | 7 | 9,6% |
| IRDS | 26 | 35,6% |
| TTN/wet lung | 13 | 17,8% |
| Gastrointestinal | | |
| Nahrungssonde | 65 | 89% |
| Median: 10 Tage | | |
| parenterale Ernährung | 63 | 86,3% |
| Median: 3,5 Tage | | |
| Hyperbilirubinämie | 21 | 28,8% |
| Infektion (=Antibiotikagabe über min. 5 Tage) | 11 | 15% |

3.9 Plazentapathologien

Bei insgesamt 85% der Plazenten (n=62) wurden Pathologien diagnostiziert. Am häufigsten (n=29) wurden *Durchblutungsstörungen der Mutter* diagnostiziert, *Verdacht auf kindliche Hypoxie aus plazentärer Sicht* bei 22 Plazenten, *Zottenreifungsstörungen* bei 21 Plazenten, *Infektionen* bei elf Plazenten. und *Nabelschnurabnormalitäten* bei elf Plazenten. Bei 26 Plazenten (43%) konnten zwei Plazentapathologien und bei drei Plazenten (4%) sogar drei Pathologien identifiziert werden.

Abbildung 12: Vorkommende Plazentapathologien in unserer Studienkohorte gereiht nach ihrer Häufigkeit



3.10 General Movements

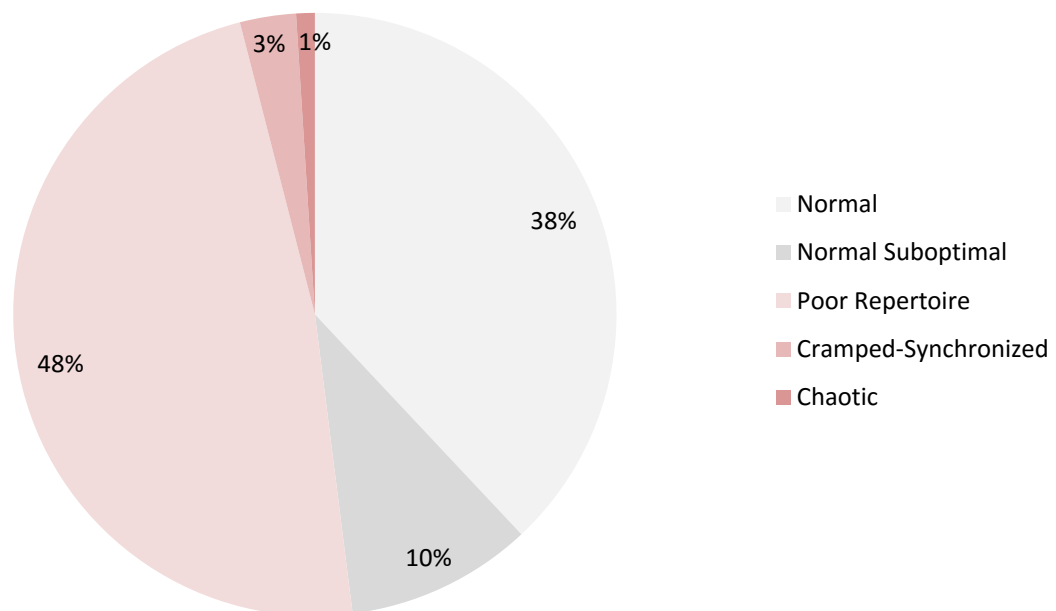
3.10.1 Analyse der General Movements

Die General Movement Aufnahmen wurden global und mittels General Movement Optimality Score (GMOS) ausgewertet. Die Videoaufnahmen der GM wurden im Mittel am 8. Lebenstag gefilmt, am frühesten am 4. Lebenstag am spätesten am 26. Lebenstag, wobei die Standardabweichung $\pm 5,2$ Tage beträgt.

3.10.2 Globale GM Analyse

Die globale Auswertung zeigte in 48% der Fälle physiologische und in 52% pathologische General Movements. Unter physiologische Writhing Movements wurden *Normale* (38,4%) aber auch *Normal Suboptimale* GM (9,6%) zusammengefasst. Als pathologische GM konnten *Poor Repertoire*, *Cramped-Synchronized* und *Chaotic* GM beobachtet werden, *Hypokinetic* GM konnten in dieser Studienkohorte nicht beobachtet werden.

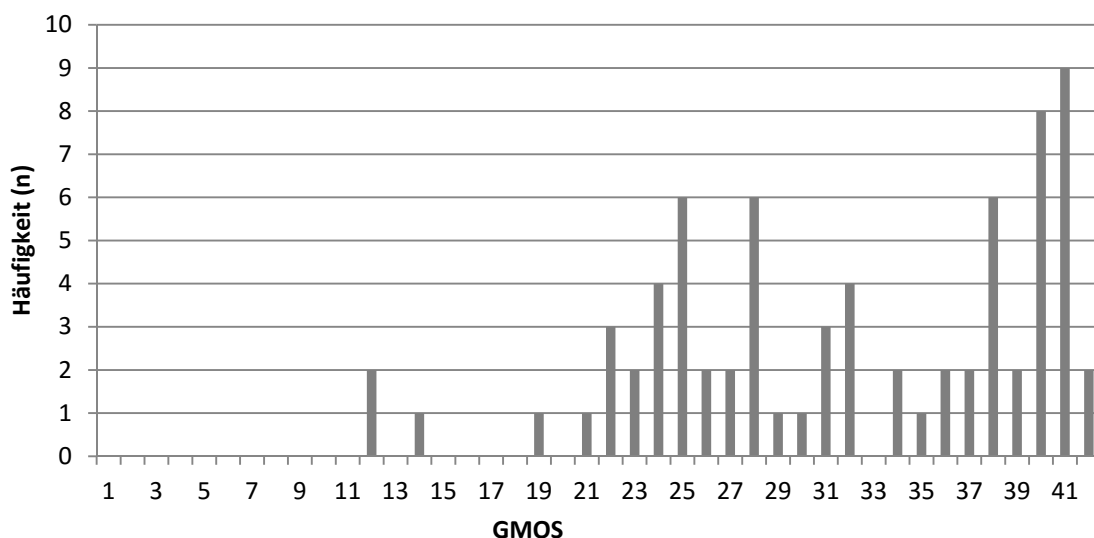
Abbildung 13: Auswertung der globalen GM Analysen unserer Studienkohorte



3.10.3 General Movement Optimality Score

Nach der globalen Analyse erfolgte die Bestimmung des GMOS. Dabei werden die unterschiedlichen Bewegungskomponenten genau betrachtet und evaluiert, es erfolgt eine detaillierte Beurteilung der Bewegungen des Nackens, des Stammes und der Extremitäten der Säuglinge. Die maximal erreichbare Punkteanzahl ist 42, wobei das Hauptaugenmerk auf den Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten liegt.³⁷ Die GMOS Auswertung lag im Median bei 31,8 Punkten (Min.: 12 und Max.: 42 Punkte).

Abbildung 14: Auswertung der GMOS der Studienkohorte



3.11 Zusammenhang Plazentapathologien und General Movements

Ziel dieser Studie war es, Plazentapathologien als mögliche Einflussfaktoren auf die General Movements (Writhing Movements) in den ersten Lebenstagen zu detektieren. Dafür wurde das Vorkommen von Plazentapathologien mit der Qualität der General Movements als Parameter für das neurologische Kurzzeitoutcome in den ersten Lebenstagen bei den moderaten Frühgeborenen unserer Studienkohorte verglichen. Mittels statistischer Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p\text{-Wert}=0,404$) zwischen Plazentapathologien und GM gezeigt werden.

Tabelle 6: Kreuztabelle Plazentapathologien - General Movements

| | | Plazentapathologie | | Gesamtsumme |
|------------------|------|--------------------|----|-------------|
| | | nein | ja | |
| Pathologische GM | nein | 4 | 31 | 35 |
| | ja | 7 | 31 | 38 |
| Gesamtsumme | | 11 | 62 | 73 |

Auch bei einem Korrelationsvergleich zwischen GMOS und Plazentapathologien ergab sich keine Signifikanz ($p=0,467$).

3.12 Mögliche Einflussfaktoren auf die General Movements

Im Rahmen dieser Studie wurden auch andere mögliche Einflussfaktoren auf die GM analysiert: maternale, kindliche bzw. klinische Parameter in den ersten Lebenstagen.

3.12.1 Kindliche Morbiditäten

Da alle moderaten Frühgeborenen aufgrund ihrer Unreife stationär aufgenommen wurden, konnten wir mögliche kindliche Morbiditäten, die einen Einfluss auf die GM haben, untersuchen.

3.12.1.1 Respiratorische Morbiditäten

Keine der erhobenen respiratorischen Morbiditäten (IRDS) bzw. keiner der möglichen Einflussfaktoren (Surfactant, O₂-Gabe oder Respiator) hatte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Ergebnis der GM Analyse.

3.12.1.2 Gastrointestinale Morbiditäten

Die Hyperbilirubinämie hat sich statistisch als Einflussfaktor auf die GM (globale Analyse und GMOS) bestätigt ($p=0,042$ bzw. $0,035$).

Frühgeborene, die mittels Nahrungssonde ernährt werden mussten, hatten schlechtere Ergebnisse bei der GM Analyse ($p=0,018$), jedoch zeigte eine längere Liegedauer der Nahrungssonde im Vergleich zu einer kürzeren keinen Unterschied in der GM Analyse ($p=0,088$).

Zwischen parenteraler Ernährung und GM konnte kein Zusammenhang gefunden werden ($p=0,925$). Auch die Dauer der parenteralen Ernährung zeigte keinen Einfluss ($p=0,114$).

3.12.2 Infektionen

Eine Infektion während des stationären Aufenthaltes hatte auch keinen Einfluss auf die GM ($p=0,404$).

3.13 Maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft

Keine der vorkommenden Erkrankungen in der Schwangerschaft (Oligohydramnion, Diabetes, Infektion der Mutter, Zervixinsuffizienz oder Präeklampsie bzw. HELLP-Syndrom) hatte einen Einfluss auf das neurologische Kurzzeitoutcome der Studienkohorte.

3.14 Gestationsalter

Tabelle 7: Kreuztabelle Gestationsalter - General Movements

| | Pathologische GM | | Gesamtsumme |
|--------------|------------------|----|-------------|
| | nein | ja | |
| GA 32 Wochen | 14 | 14 | 28 |
| GA 33 Wochen | 21 | 24 | 45 |
| Gesamtsumme | 35 | 38 | 73 |

Die GM und das Gestationsalter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang. (p=0,78)

3.15 Perinatale Daten

Weder Apgar-Score in der 1. Minute (p=0,624),, noch Nabelschnur-pH (p=0,293), Geburtsmodus (p=0,084) und Gewicht der Plazenta (p=0,078) zeigten einen Zusammenhang mit den GM.

3.16 Alter der Mutter bei der Geburt

Zwischen dem Alter der Mutter bei der Geburt und den GM gab es auch keinen Zusammenhang (p=0,92).

3.17 Mehrlingsschwangerschaft

Zwischen Mehrlingen und pathologischen GM konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (p=0,026). Mehrlinge hatten häufiger pathologische GM.

Tabelle 8: Kreuztabelle Einling/Mehrling - General Movements

| | | Einling | Mehrling | Gesamtsumme |
|---------------------|------|---------|----------|-------------|
| Pathologische GM | nein | 22 | 13 | 35 |
| | ja | 14 | 24 | 38 |
| Gesamtsumme | | 36 | 37 | 73 |

3.18 Plazentapathologien und ihr Einfluss

Vergleicht man Plazentapathologien und perinatale Daten, konnte zwischen den Plazentapathologien und der Atmung in der 1. Lebensminute ein Zusammenhang gefunden werden ($p=0,018$). Bei Frühgeborenen, die eine Atemunterstützung in der 1. Lebensminute brauchten, wurde häufiger eine Plazentapathologie diagnostiziert.

Auch zwischen Plazentapathologien und dem Geburtsgewicht konnte ein Zusammenhang gefunden werden ($p=0,025$). Bei Frühgeborenen mit einem niedrigeren Geburtsgewicht, konnten bei der pathologischen Untersuchung der Plazenta gehäuft Pathologien diagnostiziert werden.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Daten von insgesamt 73 moderaten Frühgeborenen, die zwischen April 2013 und April 2014 am Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Geburtshilfe geboren und auf der Klinischen Abteilung für Neonatologie behandelt wurden, evaluiert. Die Hauptfragestellung war, ob Plazentopathologien, die im Zuge der, in diesem Gestationsalter obligatorischen makro- und histopathologischen Untersuchung der Plazenten, die am Institut für Pathologie durchgeführt wurde, einen Einfluss auf das neurologische Kurzzeit-Outcome, gemessen mittels General Movements Analyse nach Prechtl (global und GM Optimality Score) haben. Zwar konnten bei dieser Arbeit bei 52% der Studienkohorte abnormale GM und bei 85% Pathologien der Plazenta diagnostiziert werden, dennoch ergab die statistische Auswertung keinen Zusammenhang zwischen Plazentopathologien und General Movements. Bei einer Unterteilung der vorkommenden Pathologien nach den Diagnosen in definierte Gruppen, die 2014 in Amsterdam beschlossen wurden³⁸, konnte ebenfalls bei keiner Untergruppe ein signifikanter Zusammenhang mit der Analyse der Spontanbewegungen zur Messung des neurologischen Kurzzeitoutcomes gefunden werden. Plazenten die mehr als eine Pathologie aufwiesen (n=61), zeigten auch keinen Zusammenhang mit pathologischen GM.

Da im Zuge dieser Studie auch Daten zur Mutter, zur Geburt und zum stationären Aufenthalt des Kindes als Nebenparameter beachtet wurden, konnten diese mitanalysiert werden.

Die Mehrlinge unserer Studienkohorte hatten im Vergleich zu Einlingen häufiger ein pathologisches Ergebnis bei der globalen GM Analyse der Writhing Movements, der berechnete Zusammenhang erwies sich als signifikant ($p=0,026$). Die moderaten Frühgeborenen, die im Laufe des stationären Aufenthaltes eine Nahrungssonde benötigten, hatten häufiger pathologische GM ($p=0,018$). Zwischen Hyperbilirubinämie und pathologischen GM konnte auch ein Zusammenhang gefunden werden ($p=0,042$).

Keinen Einfluss auf die GM hatten maternale Daten (Alter der Mutter bzw. positive Erkrankungsanamnese während der Schwangerschaft), respiratorische Morbiditäten (non-invasive bzw. invasive Beatmung, Surfactantgabe, IRDS bzw.

O₂-Gabe), Infektion des Frühgeborenen, perinatale Daten (Apgar-Score, Nabelschnur-pH, Plazentagewicht bzw. Geburtsmodus) und das Gestationsalter. Da auch der Grund der Frühgeburt als Parameter miterhoben wurde, konnten die Häufigkeiten der Ätiologien, mit den in der Literatur vorkommenden Zahlen verglichen werden. Bei rund 75% der Studienkohorte kam es zu einer spontanen Frühgeburt (VBS bzw. VWT). Damit liegt die Häufigkeit von Frühgeburten aufgrund von medizinischer Indikation, mit rund 25%, deutlich unter der in der Literatur beschriebenen von 30-35%.^{1,4,11}

4.2 Plazentapathologien und ihr Einfluss auf die Neurologie

Während der Schwangerschaft stellt die Plazenta die Verbindung zwischen Fetus und Mutter dar und ist für die Versorgung des Fetus und sein Wachstum verantwortlich.⁴⁶ Die Plazenta spiegelt das intrauterine Leben wider.^{13,47} Dysfunktionen und Störungen können bei einer pathologischen Untersuchung diagnostiziert werden und Hinweise auf eine mögliche Erkrankung des Kindes geben.⁴⁶ Blickt man in die Literatur, kann man, in vorangegangenen Studien, Zusammenhänge zwischen Plazentapathologien und dem neurologischen Langzeitoutcome finden.²⁷⁻²⁹ In einer Studie von *Redline*²⁸ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen schwereren vaskulären Pathologien der Plazenta und neurologischen Beeinträchtigungen bzw. zerebralen Lähmungen gefunden werden.²⁸ Ein Review von *Roescher et al.*⁴⁶ konnte Zusammenhänge zwischen neurologischer Morbidität mit aufsteigenden intrauterinen Infektionen mit kindlicher Reaktion und fetaler thrombotischer Vaskulopathie zeigen.²⁶ Eine Studie von *Roescher et al.*²⁹ zeigte auch den Zusammenhang zwischen Infektionen der Plazenta und neurologischen Beeinträchtigungen. Bei ELBW (extremely low birth weights) Kindern die unter 1000 g Geburtsgewicht haben, konnte gezeigt werden, dass maternale Durchblutungsstörungen- die in unserer Studie am häufigsten vorkommende Pathologie- das Risiko einer CP mit sich bringen können.⁴⁸

Trotz der Studien, die den Einfluss von Plazentapathologien auf neurologische Morbiditäten zeigen, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass nicht jede vorkommende Plazentapathologie eine pathologische Veränderung der Klinik des Kindes mit sich bringt und nicht jede neurologische Beeinträchtigung durch eine Pathologie der Plazenta erklärt werden kann. Es gibt Fälle, bei denen bei der pathologischen Untersuchung der Plazenta schwerwiegende Pathologien

gefunden wurden, die Klinik des Kindes jedoch komplett unauffällig ist und keine neurologischen Beeinträchtigungen bestehen. Andererseits gibt es auch Fälle, die trotz schwerwiegender neurologischer Beeinträchtigung eine blande Plazentauntersuchung zeigen.⁴⁹ Diese Tatsache ist eine der möglichen Begründungen, weshalb die angenommene Hypothese, dass Plazentapathologien einen Einfluss auf das neurologische Kurzzeitoutcome haben, nicht zutrifft.

Ein weiterer Grund lässt sich durch die Veränderungen vom intrauterinen zum extrauterinen Leben erklären. Nach der Geburt kommt es zu vielen physiologischen Anpassungen.^{50,51} Da die Veränderungen, die vor allem biochemischen und klinischen Ursprungs sind, einen größeren Einfluss auf das Gehirn des Kindes in den ersten Lebenstagen haben, als mögliche Plazentapathologien, geht man davon aus, dass die GM kurz nach der Geburt kaum durch mögliche Plazentapathologien widergespiegelt werden.^{26,46}

Das Vorkommen von zwei oder mehr Pathologien gleichzeitig, zeigte im Review von *Redline* ein schlechteres Outcome⁵² - dies konnte in unserer Studie aber nicht bestätigt werden.

4.3 General Movements

General Movements sind endogen generierte Bewegungen, die bereits pränatal, ab 9 SSW bis zum 6. Lebensmonat bestehen.^{30,50} Findet man statt der physiologischen GM abweichende Bewegungsmuster, die, im Vergleich dazu, monotoner und bewegungsärmer sind, ist dies meist ein erster Hinweis auf eine mögliche Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung.^{37,50} Die General Movements Analyse erfolgte global und mittels GM Optimality Score. Die globale Analyse zeigte bei 52% der moderaten Frühgeborenen abnormale GM. Die Auswertung des GMOS lag im Median bei 32 Punkten von maximal 42 erreichbaren Punkten.

Im Zuge der Arbeit wurden die GM Ergebnisse mit unterschiedlichen Studien verglichen. Vergleicht man die GM Ergebnisse dieser Arbeit mit einer Studie von *Ploegstra et al.*, die sich mit der GM Analyse von gesunden Reifgeborenen beschäftigte,⁵⁰ zeigt sich ein unterschiedliches Ergebnis. Diese Studie analysierte die GM von insgesamt 33 gesunden Reifgeborenen, wobei durchschnittlich 3,5 Videos pro Kind gemacht wurden (zwischen Tag 0 und Tag 7). Bei einem Vergleich der GM Analysen von Tag 5-7 (n=16) mit unseren, die zur gleichen Zeit

aufgenommen wurden (n=24), hatten alle StudienteilnehmerInnen von *Ploegstra et al.*, normale GM, bei unserer Studienkohorte hatten 2/3 abnorme GM (n=16). Die wahrscheinliche Begründung dafür liegt in der Unreife der Kinder unserer Studienkohorte, die eine höhere Anzahl an abnormen GM mit sich bringt.³² *De Vries et al.* beschäftigten sich in ihrer Studie mit den GM bei ELBW (extremely low birth weight) Kindern 19 Kinder wurden zwischen dem 2. und 14. Lebenstag bis zu fünf Mal gefilmt und ihre GM analysiert⁵³. An den ersten Lebenstagen waren die GM bei allen Kindern abnormal - am häufigsten wurden, so wie bei unserer Studie, *Poor Repertoire GM* beobachtet. Im Verlauf der Tage verbesserten sich bei insgesamt fünf Kindern die GM zu *normalen GM*. Dies bestätigt die Annahme, dass bei Frühgeborenen die GM häufiger abnormal sind als bei Reifgeborenen.³² Die Spezifität und Sensitivität der GM Analyse wird in der Literatur mit über 95% angegeben und liegt daher höher als Untersuchungsmethoden wie die Sonographie des Kopfes oder die neurologische Untersuchung.^{30,37,54} Dennoch sollte beachtet werden, dass die Analyse der Fidgety Movements ab dem 3. Lebensmonat verlässlicher ist, als die der Writhing Movements, die wir für diese Studie gewählt haben, da aufgrund von neuen Anpassungen des Kindes postpartal, die GM in den ersten Lebenstagen schlechter ausfallen, als Tage und vor allem Wochen später.^{32,50,55}

Studien, die den GMOS als detaillierteren Parameter verwenden, findet man kaum. Eine Studie von *Einspieler et al.*³⁷ analysierte den GMOS anhand von 783 Videos von 233 Kindern; 168 Videos sind aus der Periode der „moderate preterm“. Anders als in unserer Studie wurde der Median des GMOS für jede Untergruppe extra angeführt: Bei *normalen GM* lag er im Median bei 40, bei *Poor Repertoire* bei 27 und bei *Cramped-Synchronized* bei 12 Punkten.

4.4 Mehrlinge und ihr Einfluss auf die GM

Im Rahmen dieser Studie, untersuchten wir, neben dem Einfluss der Plazentapathologien, auch mögliche Nebenparameter, die einen Einfluss auf die GM haben. Dabei konnte zwischen Mehrlingen und pathologischen GM in den ersten Lebenstagen ein Zusammenhang gefunden werden.

Bisherige Studien fanden Zusammenhänge zwischen Mehrlingsschwangerschaft und erhöhter Morbidität⁵⁶⁻⁶⁰, aber in den Publikationen lässt sich bisher keine

Studie finden, die den Zusammenhang zwischen Mehrlingsschwangerschaft und pathologischen GM zeigt.

Seit den 1980er Jahren hat sich vor allem aufgrund der Fortschritte der Reproduktionsmedizin und dem Anstieg des maternalen Alters, die Anzahl der Zwillingsgeburten erhöht.⁵⁹ Zwillinge haben eine rund fünffach höhere perinatale Morbidität.^{57,58} Die Ätiologien dafür liegen beim höheren Risiko einer Frühgeburt und einer Hypotrophie des Kindes.^{56,57}

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass MCDA Zwillinge ein erhöhtes Risiko gegenüber DCDA Zwillingen zeigen.^{57,58} Die Pathogenese dahinter ist vor allem durch das Auftreten eines fetofetalen Transfusionssyndroms bestimmt.⁵⁹ Bei keinem unserer Zwillingspaare kam es zu dieser Schwangerschaftskomplikation. Eine andere Studie bestätigt die Annahme, dass MCDA Zwillinge ein höheres Risiko haben, nicht⁶⁰, sondern zeigt, wie auch unsere Studie, dass kein Unterschied zwischen MCDA und DCDA Zwillingen besteht.

4.5 Hyperbilirubinämie und Ernährung und deren Einfluss auf GM

Bei zwei vorkommenden Morbiditäten konnte eine Korrelation mit pathologischen GM gefunden werden: zwischen dem Vorkommen einer behandlungsbedürftigen Hyperbilirubinämie und pathologischen GM zeigte sich ein Zusammenhang. In einer Studie aus dem Jahr 2014 wurden bei insgesamt 1157 Kindern, die möglichen Einflussfaktoren auf pathologische GM untersucht. Eine Hyperbilirubinämie erwies sich dabei, wie auch bei unserer Studie, als signifikanter Risikofaktor.⁶¹ Eine weitere Studie, die die Spontanbewegungen von insgesamt 45 Frühgeborenen untersuchte, fand diesen Zusammenhang auch.³² Um die Korrelation zu spezifizieren, wäre es notwendig, den genauen Messwert des Bilirubins der Frühgeborenen bei der Videoaufnahme zu kennen und somit die exakte Korrelation statistisch berechnen zu können.

Frühgeborene, die mittels Nahrungssonde ernährt werden musste, zeigte häufiger pathologische GM, wobei die Liegedauer der Sonde, nicht im Zusammenhang mit schlechteren GMOS Werten steht.

4.6 Vergleich mit Roescher et al.

*Roescher et al.*²⁶ untersuchten in ihrer Studie ‚*Placental pathology and neurological morbidity in preterm infants during the first two weeks after birth*‘ den Einfluss von Plazentapathologien auf die GM bei insgesamt 52 Frühgeborenen die zwischen 25 und 31 SSW geboren wurden. Diese Studie diente gleichzeitig als Vorlage für unsere Studie. Wie auch bei unserer Studie, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Plazentapathologien und General Movements in den ersten Lebenstagen nachgewiesen werden. Die Anzahl der diagnostizierten Plazentapathologien ist mit 92% aller Plazenten höher als die unserer Studienkohorte (83%). Die wahrscheinlichste Begründung dafür, ist die Tatsache, dass Plazentapathologien Risikofaktoren für eine Frühgeburt sind und daher auch oft die Pathogenese der Frühgeburt bedingen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl an pathologischen Plazentabefunden bei sehr frühen Frühgeborenen häufiger ist als bei moderaten oder späten Frühgeborenen.^{8,29} Auch das Vorkommen der unterschiedlichen Pathologien der Plazenten unterscheidet sich: während bei der Studie von *Roescher et al.* maternale Durchblutungsstörungen (55%) und aufsteigende Infektionen (36%) die am häufigsten vorkommenden Plazentapathologien sind, ist die maternale Durchblutungsstörung zwar auch in unserer Studie die am häufigsten vorkommende Pathologie (40%), aber Infektionen konnten nur in zwölf Fällen (16%) diagnostiziert werden. Laut der Studie ‚*Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term and term births*‘ bei der insgesamt 4617 Schwangerschaften inkludiert wurden, konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeiten der verschiedenen Plazentapathologien im Laufe der Schwangerschaft variieren.¹³ Auch das Auftreten von zwei oder mehreren Plazentapathologien ist bei Plazenten von Frühgeborenen < 31 SSW mit 58% höher als bei unserer Studienkohorte mit 46%. Bei der Studie von *Roescher et al.* wurden von jedem Frühgeborenen, anders als bei unserer Studie, mehrere Videos der Spontanbewegungen an verschiedenen Lebenstagen gedreht und analysiert. Dabei ist auch eine Verbesserung der GM mit zunehmendem Alter zu beobachten. Abhängig vom Lebensalter des Frühgeborenen unterscheiden sich die vorkommenden GM. Am 5. Lebenstag wurden *Hypokinetic, Poor Repertoire* und *Normale* GM, am 8. Lebenstag *Hypokinetic, Chaotic, Poor Repertoire* und *Normale* GM und am 15. Lebenstag *Cramped-Synchronized, Poor Repertoire* und

Normale GM analysiert. Bei unserer Studie konnten *Normale*, *Cramped-Synchronized*, *Chaotic* und *Poor Repertoire* GM beobachtet werden, jedoch keine Hypokinetic.

Bei *Roescher et al.* wurden, wie bei unserer Studie, auch potenzielle Nebenparameter untersucht, die einen möglichen Einfluss auf die GM haben. Einzig das Plazentagewicht konnte als signifikanter Einflussfaktor eruiert werden; dies konnte in unserer Studie aber nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz dazu, konnten bei unserer Studie gastrointestinale Parameter eruiert werden, die einen Einfluss zeigen. Frühgeborene, die im Laufe des stationären Aufenthaltes über eine Nahrungssonde ernährt wurden, zeigten einen Zusammenhang mit pathologischen GM; die Liegedauer der Nahrungssonde hatte aber keinen Einfluss.

4.7 Limitationen

Eine Limitation unserer Studie ist, dass von allen Frühgeborenen unserer Studienkohorte nur ein Video in der Zeit der Writhing Movements gedreht wurde, dadurch ist in diesem Zeitraum leider keine Verlaufskontrolle der GM möglich. Auch das Alter der Frühgeborenen bei den Videoaufnahmen war unterschiedlich: Zwar wurden sie im Median am 8. Lebenstag gedreht- die frühesten Videoaufnahmen wurden, wie von *Einspieler et al.* empfohlen erst ab dem 3. Lebenstag⁶², nämlich am 4. Lebenstag gemacht, dennoch könnten die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte einen Einfluss auf die GM haben. In unterschiedlichen Studien lässt sich eine Verbesserung der GM im Verlauf der Lebensstage aufzeigen.^{26,53}

Eine weitere Limitation ist die unterschiedliche Bezeichnung der Plazentapathologien in der Literatur; um genauere Untersuchungen der einzelnen Plazentaläsionen vornehmen zu können, genügt nicht nur eine Differenzierung in physiologisch oder pathologisch, sondern sollte eine, möglichst internationale Übereinstimmung der Diagnosekriterien getroffen werden.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist der Evidence Based Medicine Level niedriger, verglichen mit prospektiven Studien. Die Sammlung und Auswertung der erhobenen Daten wurde jedoch mit großer Sorgfalt durchgeführt: Nach Fertigstellung der Datenbank wurden die erhobenen Informationen und Parameter zu jedem Kind nochmals auf ihre Richtigkeit hin überprüft, trotzdem

können einzelne Fehler in der Dokumentation, Sammlung und Auswertung nie vollständig ausgeschlossen werden. Für eine sehr gute klinische Dokumentation spricht, dass von 100% der eingeschlossenen Kinder alle erforderlichen Daten verfügbar waren.

4.8 Ausblick

Im Zuge der Dissertation von Dr.ⁱⁿ Scheuchenegger wurden die StudienteilnehmerInnen in der Zeit der Fidgety Movements (2.-6.Lebensmonat) erneut gefilmt. Da die Aussagekraft von Fidgety Movements höher ist, als die der Writhing Movements^{32,50} sollte evaluiert werden, ob die Qualität der kindlichen Bewegungen im Fidgety Alter und die Plazentapathologien einen signifikanten Zusammenhang zeigen.

Da zwischen Mehrlingsschwangerschaft und den Writhing Movements erstmals ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte, sollte auch dies in der Zeit der Fidgety Movements erneut überprüft werden.

Obwohl sich die Hypothese nicht bestätigt hat und die vorkommenden Plazentapathologien keinen Einfluss auf das neurologische Kurzzeit-Outcome gezeigt haben, sollten NeonatologInnen dennoch über das Ergebnis der pathologischen Untersuchung der Plazenta in Kenntnis gesetzt werden, da mögliche Erkrankungen der Kinder durch Auffälligkeiten der Plazenten bereits früher diagnostizierbar sind.⁵² Es wird in der Literatur postuliert, dass durch die Untersuchung der Plazenten, bereits frühestmöglich Interventionen und Therapien gesetzt werden können.^{46,49}

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012.
2. Statistik Austria. Frühgeborene. http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/fruehgeborene/index.html. Updated 2015. Accessed 12/27, 2015.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
4. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Preterm birth 1: Epidemiology and causes of preterm birth. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2009;29(1):6-7.
5. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *The Lancet*. 2002;360(9344):1489-1497.
6. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-269.
7. Dudenhausen JW, Pschyrembel W, Obladen M, Grab D. *Praktische Geburtshilfe: mit geburtshilflichen Operationen*. De Gruyter; 2011.
8. Rath W, Gembruch U, Schmidt S. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung*. Georg Thieme Verlag; 2010.
9. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Pediatrics*. 2012;129(3):120-125.
10. Vetter G, Seidenfuss A, Hösli I, Lapaire O. Screening auf Frühgeburtslichkeit und Präeklampsie. *Der Gynäkologe*. 2015;48(10):711-716.
11. Beinder PDE. Drohende Frühgeburt. *Der Gynäkologe*. 2006;39(4):299-310.
12. Henrich W, Dudenhausen J. Betreuungsbedarf für Mehrlingsschwangere. *Der Gynäkologe*. 2008;41(10):772-780.

13. Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Obstet Gynecol.* 2014;210(3):234. e1-234. e6.
14. Schwegler JS, Lucius R. *Der Mensch-Anatomie und Physiologie.* Georg Thieme Verlag; 2011.
15. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag; 2007.
16. Bahlmann F, Schmidt W. *Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag; 2000.
17. Vogel M. *Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik.* Springer-Verlag; 2013.
18. Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag; 2013.
19. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. *Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band.* De Gruyter; 2012.
20. Schneider H, Husslein P, Schneider KM. *Die Geburtshilfe.* Springer-Verlag; 2013.
21. Dietel M, Klöppel G. *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen.* . 2013.
22. Hick C, Hick A. *Kurzlehrbuch Physiologie.* Elsevier Health Sciences; 2013.
23. Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag; 2007.
24. Rath W, Vetter K. Blutungen in der Spätschwangerschaft. *Der Gynäkologe.* 2004;37(10):943-954.
25. Remmele W. *Pathologie 4: Weibliches Genitale - Mamma - Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen - Infektionskrankheiten*

des Fetus und des Neugeborenen - Tumoren des Kindesalters - Endokrine Organe.; 1997.

26. Roescher AM, Timmer A, Hitzert MM, et al. Placental pathology and neurological morbidity in preterm infants during the first two weeks after birth. *Early Hum Dev.* 2014;90(1):21-25.

27. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(12):1785.

28. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Obstet Gynecol.* 2005;192(2):452-457.

29. Roescher AM, Hitzert MM, Timmer A, Verhagen EA, Erwich JJH, Bos AF. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth. *Early Hum Dev.* 2011;87(4):315-319.

30. Einspieler C, Marschik PB, Prechtel HF. Was erzählen uns frühkindliche Bewegungen?. *Kinderkrankenschwester.* 2010;29(9):389.

31. Prechtel HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: New paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2001;43(12):836-842.

32. De Vries N, Bos A. The quality of general movements in the first ten days of life in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(4):225-229.

33. Einspieler C, Bos A, Ferrari F, Cioni G. Prechtel's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants.

34. Prechtel HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *The Lancet.* 1997;349(9062):1361-1363.

35. Einspieler C, Marschik PB, Milioti S, Nakajima Y, Bos AF, Prechtel HF. Are abnormal fidgety movements an early marker for complex minor neurological dysfunction at puberty? *Early Hum Dev.* 2007;83(8):521-525.

36. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(1):61-67.
37. Einspieler C, Marschik PB, Pansy J, et al. The general movement optimality score: a detailed assessment of general movements during preterm and term age. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2015.
38. Redline RW. Classification of placental lesions. *Obstet Gynecol.* 2015;213(4):S21-S28.
39. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H. *Checkliste Neonatologie.* Georg Thieme Verlag; 2010.
40. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth.* 2015.
41. Upledger JE. *Die Entwicklung des menschlichen Gehirns und ZNS: A Brain is Born; Grundlagen zur Craniosacralen Therapie beim Kind.* Georg Thieme Verlag; 2003.
42. Wacker J, Bastert G. *Geburtshilfe unter einfachen Bedingungen.* Springer-Verlag; 2013.
43. Flemmer A, Maier R, Hummler H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *Klinische Pädiatrie.* 2013;45(01):29-37.
44. Speer CP. Neonatales Atemnotsyndrom. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* Springer; 2014:11-14.
45. Ehlen M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.* Georg Thieme Verlag; 2014.
46. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJH, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: A systematic review. *PloS one.* 2014;9(2):e89419.

47. Redline R. Placental pathology: A systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. 2008;29:86-91.
48. Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (< 1 kg). *Pediatric and Developmental Pathology*. 2007;10(4):282-292.
49. Redline RW. Correlation of placental pathology with perinatal brain injury. *Surgical Pathology Clinics*. 2013;6(1):153-180.
50. Ploegstra WM, Bos AF, de Vries NK. General movements in healthy full term infants during the first week after birth. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):55-60.
51. Klinke R, Baumann R. *Physiologie*. Thieme; 2010.
52. Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. 2015;39(1):2-8.
53. De Vries N, Erwich J, Bos A. General movements in the first fourteen days of life in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Early Hum Dev*. 2008;84(11):763-768.
54. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(5):418-426.
55. Brogna C, Romeo DM, Cervesi C, et al. Prognostic value of the qualitative assessments of general movements in late-preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):1063-1066.
56. Pharoah P. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol*. 2002;7(3):223-230.
57. Fortin A, Rajguru M, Madelenat P, Mahieu-Caputo D. Neurological outcome of children from twin pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(9):563-569.

58. Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1247-1253.
59. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(4):557-576.
60. Hack KE, Koopman-Esseboom C, Derks JB, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PloS one*. 2009;4(8):e6815.
61. Ma L, Meng LD, Zheng CH, Zhao FQ, Cao AH. High-risk factors for quality of general movements in infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(9):887-891.
62. Einspieler C, Prechtl HF, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants—review of the methodology. *Early Hum Dev*. 1997;50(1):47-60.

Anhang

General Movements Optimality Score ³⁷

Detailed Assessment of General Movements (GMs) During Preterm and Term Age



| | |
|--|---|
| Name | Date of Birth |
| Recording Date | Postmenstrual Age weeks |
| Behavioural State (Coincidence) | <input type="checkbox"/> State 2 (Active Sleep) <input type="checkbox"/> State 4 (Active Wakefulness) |

| | | | |
|---|--|----------|---|
| Global Assessment | <input type="checkbox"/> Normal | Sequence | <input type="checkbox"/> 2 variable |
| | <input type="checkbox"/> Poor Repertoire | | <input type="checkbox"/> 1 monotonous and/or broken |
| <input type="checkbox"/> Cramped-Synchronised | <input type="checkbox"/> 0 synchronised | | |
| <input type="checkbox"/> Hypokinetic | <input type="checkbox"/> Chaotic | | <input type="checkbox"/> 0 disorganised |

Detailed Scoring

| | Neck | Trunk |
|--|--|--|
| | <input type="checkbox"/> 2 involved in the sequence <input type="checkbox"/> 1 hardly or not involved | <input type="checkbox"/> 2 fluent and elegant rotations <input type="checkbox"/> 1 just a few rotations <input type="checkbox"/> 0 almost no rotations |
| | Upper Extremities | Lower Extremities |
| Amplitude | <input type="checkbox"/> 2 variable, full range <input type="checkbox"/> 1 predominantly small range <input type="checkbox"/> 1 predominantly large range <input type="checkbox"/> 1 neither small nor large but monotonous | <input type="checkbox"/> 2 variable, full range <input type="checkbox"/> 1 predominantly small range <input type="checkbox"/> 1 predominantly large range <input type="checkbox"/> 1 neither small nor large but monotonous |
| Speed | <input type="checkbox"/> 2 variable <input type="checkbox"/> 1 monotonously slow <input type="checkbox"/> 1 monotonously fast <input type="checkbox"/> 1 neither small nor fast but monotonous | <input type="checkbox"/> 2 variable <input type="checkbox"/> 1 monotonously slow <input type="checkbox"/> 1 monotonously fast <input type="checkbox"/> 1 neither small nor fast but monotonous |
| Spatial range | <input type="checkbox"/> 2 full space variably used <input type="checkbox"/> 1 limited space <input type="checkbox"/> 0 in one plane only | <input type="checkbox"/> 2 full space variably used <input type="checkbox"/> 1 limited space <input type="checkbox"/> 0 lifted-released |
| Proximal rotatory components | <input type="checkbox"/> 2 present, fluent and elegant <input type="checkbox"/> 1 just a few rotations <input type="checkbox"/> 0 almost no rotations | <input type="checkbox"/> 2 present, fluent and elegant <input type="checkbox"/> 1 just a few rotations <input type="checkbox"/> 0 almost no rotations |
| Distal rotatory components | <input type="checkbox"/> 2 present, fluent and elegant <input type="checkbox"/> 1 just a few rotations <input type="checkbox"/> 0 almost no rotations | <input type="checkbox"/> 2 present, fluent and elegant <input type="checkbox"/> 1 just a few rotations <input type="checkbox"/> 0 almost no rotations |
| Onset | <input type="checkbox"/> 2 smooth and fluctuating <input type="checkbox"/> 1 minimal fluctuations <input type="checkbox"/> 0 predominantly abrupt | <input type="checkbox"/> 2 smooth and fluctuating <input type="checkbox"/> 1 minimal fluctuations <input type="checkbox"/> 0 predominantly abrupt |
| Offset | <input type="checkbox"/> 2 smooth and fluctuating <input type="checkbox"/> 1 minimal fluctuations <input type="checkbox"/> 0 predominantly sudden release | <input type="checkbox"/> 2 smooth and fluctuating <input type="checkbox"/> 1 minimal fluctuations <input type="checkbox"/> 0 predominantly sudden release |
| Tremulous movements | <input type="checkbox"/> 2 absent <input type="checkbox"/> 1 unilaterally present <input type="checkbox"/> 0 bilaterally present | <input type="checkbox"/> 2 absent <input type="checkbox"/> 1 unilaterally present <input type="checkbox"/> 0 bilaterally present |
| Cramped components | <input type="checkbox"/> 2 absent <input type="checkbox"/> 1 occasionally present <input type="checkbox"/> 0 predominantly present | <input type="checkbox"/> 2 absent <input type="checkbox"/> 1 occasionally present <input type="checkbox"/> 0 predominantly present |
| Optimality subscores | Upper extremities (max 18) <input type="text"/> | Lower extremities (max 18) <input type="text"/> |
| | Neck and Trunk (max 4) <input type="text"/> | Sequence (max 2) <input type="text"/> |
| GM Optimality Score (max. 42) <input type="text"/> | | <input type="text"/> |