

Diplomarbeit

Diagnostik und Verlauf des neonatalen Hirninfarktes

eingereicht von

Anna Schober

Mat.Nr.: 0533509

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Friedrich Reiterer

Ort, Datum

(Unterschrift)

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

Unterschrift

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit und im gesamten Studium unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Reiterer für die Bereitstellung des höchst interessanten Themas und die Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinem Freund ganz besonders bedanken, da sie mich im Verlauf meines Studiums stets unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Anton Rief für die Unterstützung bei der Anfertigung des MS Access Eingebeformulars, meiner Cousine Barbara Aung für die Korrektur des Abstract und Herrn Thomas Pilgerstorfer für die Beantwortung zahlreicher Fragen.

Zusammenfassung

Einleitung: Aufgrund der Seltenheit des neonatalen Hirninfarktes sollte ein Überblick über diese Erkrankung geschaffen, und die an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz aufgetretenen Fälle aufgearbeitet und mit bisherigen Publikationsergebnissen verglichen werden.

Methoden: Die Krankenakten aller Patienten mit der Diagnose SI08 (ischämischer Hirninfarkt), SI09 (hämorrhagischer Hirninfarkt) und GF04 (Sinusvenenthrombose) der letzten 15 Jahre wurden hinsichtlich epidemiologischer, klinischer und diagnostischer Daten untersucht, die Therapie sowie die regelmäßigen Nachkontrollen wurden in die Analyse miteinbezogen.

Ergebnisse: Epidemiologisch zeigte sich eine Inzidenz von 40,4/100.000/Jahr sowie ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Der häufigste Infarkttyp war mit 52,2% der hämorrhagische Infarkt, insgesamt zeigte sich eine Häufung der A. cerebri media Infarkte (60%) und ein Überwiegen der linken Seite (60%). Bei 87% der Kinder konnten ein bis mehrere Risikofaktoren identifiziert werden. Klinisch präsentierten sich die meisten Kinder durch neurologische Auffälligkeiten (78,4%), ein geringerer Anteil wurde aufgrund von Krampfanfällen diagnostiziert (26,1%), ein asymptomatischer Verlauf zeigte sich bei 17,4% der Kinder. In der Diagnostik zeigte sich die Wichtigkeit der craniellen Sonographie, 86,9% der Infarkte wurden sonographisch diagnostiziert, bei 43,5% wurde die Diagnose durch ein MR bestätigt, 8,7% wurden primär mittels MR diagnostiziert. Die häufigsten sonographischen Auffälligkeiten waren eine Echogenitätserhöhung sowie eine Zystenbildung im Verlauf des Infarktes. Im Langzeitverlauf zeigten sich bei 41% keine Auffälligkeiten, 50% entwickelten Folgeschäden, die Mortalität betrug 9%. 30% der Kinder entwickelten motorische Folgeschäden, 40% zeigten einen psychomotorischen Entwicklungsrückstand, eine Epilepsie trat bei 5% der Fälle auf. In der akuten Phase wurden 91,3% der Kinder auf der Intensivstation betreut, 82,6% erhielten eine Physiotherapie, 56,5% eine antikonvulsive Therapie.

Diskussion: In den meisten Bereichen konnte eine Übereinstimmung mit bisher publizierten Daten gefunden werden, die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl jedoch wie bereits im Vorfeld abschätzbar nur eingeschränkt beurteilbar.

Abstract

Introduction: Due to the rare occurrence of neonatal stroke the aim of this study was to gain a better understanding of this disease and to analyse the cases recorded at the Department of Neonatology at the University Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine Graz and compare these to previously published results.

Methods: The medical records of all patients with the diagnosis SI08 (ischemic stroke), SI09 (hemorrhagic stroke) and GF04 (cerebral sinus venous thrombosis) of the last 15 years were reviewed systematically for demographic, clinical and diagnostic data. The treatment and the periodical check-ups were also included in the analysis.

Results: We found an incidence rate of 40,4 per 100.000 live births per year and a predominance of the male. The hemorrhagic stroke was the most common type (52,2%), of which the majority affected the middle cerebral artery (60%) and occurred on the left side (60%). In 87% of the cases we found at least one previously identified risk factor. Clinically most of the children presented with neurological symptoms (78,4%), less children were diagnosed because of neonatal seizures (26.1%), 17,4% were asymptomatic. We showed the importance of cranial sonography, 86,9% were diagnosed sonographically, in 43,5% the diagnoses was verified by MRI, only 8,6% were primary diagnosed by MRI. The most common sonographic features were increased echogenicity and the development of cysts. Long term 50% developed some kind of secondary damage, 41% showed none. The mortality rate was 9%. 30% of the children showed some kind of motor impairment, cognitive abnormality was diagnosed in 40% and 5% had epilepsy. During the acute phase of the stroke 91,3% of the children were treated in an intensive care unit, 82,6% had physical therapy, 56,5% received anticonvulsive medication.

Conclusion: As expected the study confirmed previously published data in most areas. However due to the small sample size we cannot draw a full conclusion from this analysis alone and further research is required.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	6
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 Definition	11
1.2 Epidemiologie.....	12
1.3 Klinik	13
1.4 Lokalisation	14
1.5 Risikofaktoren	15
1.5.1 Kardiale Auffälligkeiten	16
1.5.2 Gerinnung.....	16
1.5.3 Schwangerschaft und Geburt.....	17
1.5.4 Infektionen	18
1.5.5 Pathologien der Plazenta	18
1.5.6 Sonstiges	18
1.6 Diagnostik	19
1.6.1 Sonographie.....	19
1.6.2 CT	21
1.6.3 MR	22
1.6.4 EEG.....	24
1.7 Verlauf	24
1.7.1 Motorische Folgeschäden.....	25
1.7.2 Kognitive Defizite	25
1.7.3 Epilepsie.....	25
1.7.4 Mortalität und Rezidivrate	25
1.7.5 Prognostische Faktoren.....	26
1.8 Therapie.....	26
1.8.1 Therapie der Cerebralparese.....	27
2. Methoden	28
2.1 Patientenselektion	28
2.2 Erhobene Daten	29
2.2.1 Patientendaten.....	29
2.2.2 Schwangerschaftsverlauf.....	29
2.2.3 Geburt	29
2.2.4 Klinische Daten	29
2.2.5 Diagnostische Daten	29
2.2.6 Risikofaktoren	29
2.2.7 Gerinnungsstatus	29
2.2.8 Verlaufsdaten.....	30

2.2.9	Durchgeführte Therapie	30
2.2.10	MS Access Eingabeformular	30
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	Epidemiologie.....	31
3.1.1	Häufigkeit.....	31
3.1.2	Geschlechtsverteilung	32
3.1.3	Fallverteilung.....	32
3.1.4	Geburtsorte	33
3.1.5	Dauer des stationären Aufenthaltes	33
3.2	Diagnose.....	35
3.2.1	Betroffene Gefäße.....	35
3.3	Schwangerschaftsverlauf.....	38
3.4	Geburt.....	39
3.4.1	APGAR Werte.....	40
3.5	Risikofaktoren	41
3.5.1	Kardiale Auffälligkeiten	42
3.5.2	Gerinnung.....	43
3.6	Klinik	45
3.6.1	Krampfanfälle.....	48
3.6.2	Neurologische Auffälligkeiten	49
3.7	Diagnostik	50
3.7.1	Sonographie.....	52
3.7.2	MR	53
3.7.3	CT	54
3.7.4	EEG.....	54
3.7.5	Alter bei Diagnosestellung	55
3.8	Verlauf	56
3.8.1	Dauer der Verlaufskontrollen.....	58
3.8.2	Langzeitverlauf nach klinischer Präsentation durch Krampfanfall	59
3.8.3	Klinische Präsentation bei unauffälligem Verlauf	59
3.8.4	Zusammenhang zwischen Verlauf und Infarktlokalisierung	59
3.8.5	Prognostische Faktoren.....	60
3.9	Therapie.....	62
4.	Diskussion.....	64
4.1	Epidemiologie.....	64
4.2	Diagnose und Lokalisation	64
4.3	Klinik	65
4.4	Risikofaktoren	66
4.5	Diagnostik	67
4.6	Verlauf	68
4.7	Therapie.....	70
4.8	Schlussfolgerung.....	70
Anhang	73	
zusammenfassende Daten	73	
Kasuistiken	74	
Literaturverzeichnis.....	79	

Glossar und Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACCP	American College of Chest Physicians
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATIII	Antithrombin III
bds	beidseits
CP	Cerebralparese
CT	Computertomographie/ Computertomogramm
CTA	CT Angiographie
CTG	Cardiotokogramm
DD	Differentialdiagnose
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DW MRI	difussionsgewichtete Magnetresonanztomographie
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalogramm
FFP	fresh frozen plasma
FG	Frühgeburt/Frühgeborenes
FVL	Faktor V Leiden
IVH	intraventrikuläre Blutung
IUGR	intrauterine Wachstumsverzögerung
LMWH	niedermolekularem Heparin
LT	Lebenstag
MR/MRT	Magnetresonanztomogramm/ Magnetresonanztomographie
MRA	MR Angiographie
MRV	MR Venographie
MTHFR Mutation	Methylentetrahydrofolatreduktase Mutation
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO	persistierendes Foramen ovale
PPIS	presumed perinatal ischemic stroke
PVH	periventrikuläre Blutung
RF	Risikofaktoren
RG	Reifgeborenes
RI	Resistance Index
SEB	subependymale Blutung
SSW	Schwangerschaftswoche
SVT	Sinusvenenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Teilinfarkt der ACM (entnommen aus [43]).....	23
Abbildung 2: Sinusvenenthrombose (entnommen aus [15]).....	23
Abbildung 3: MS Access Eingabeformular.....	30
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung.....	32
Abbildung 5: Fallverteilung 1995-2009.....	32
Abbildung 6: Geburtsorte.....	33
Abbildung 7: Dauer des stationären Aufenthaltes.....	34
Abbildung 8: Diagnosen.....	35
Abbildung 9: betroffene Gefäße.....	36
Abbildung 10: Infarktlokalisierung.....	36
Abbildung 11: betroffene Gefäße + Lokalisation.....	37
Abbildung 12: Geburtsmodus.....	Error! Bookmark not defined.
Abbildung 13: Gestationsalter.....	Error! Bookmark not defined.
Abbildung 14: Gestationsalter/Geburtsmodus.....	40
Abbildung 15: APGAR Werte.....	41
Abbildung 16: Anzahl der RF.....	42
Abbildung 17: kardiale Auffälligkeiten.....	43
Abbildung 18: Gerinnungsstatus.....	44
Abbildung 19: klinische Präsentation.....	46
Abbildung 20: sonstige Symptome.....	46
Abbildung 21: klinische Präsentation II.....	47
Abbildung 22: Zeitpunkt des ersten Krampfanfalls.....	48
Abbildung 23: Lokalisation der Krampfanfälle.....	48
Abbildung 24: Indikation für bildgebende Verfahren.....	50
Abbildung 25: durchgeführte Diagnostik I.....	51
Abbildung 26: durchgeführte Diagnostik II.....	51
Abbildung 27: primäre Diagnosestellung.....	52
Abbildung 28: EEG.....	55
Abbildung 29: Verlauf.....	56
Abbildung 30: Verlauf II.....	57
Abbildung 31: Therapie.....	63

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Diagnosen ischämischer Infarkt</i>	37
<i>Tabelle 2: Diagnosen Sinusvenenthrombose</i>	37
<i>Tabelle 3: Diagnosen hämorrhagischer Infarkt</i>	38
<i>Tabelle 4: Gerinnungsbefunde</i>	45
<i>Tabelle 5: zusammenfassende Daten</i>	73

1. Einleitung

Der neonatale Hirninfarkt ist nicht nur eine seltene, sondern vor allem eine selten diagnostizierte Erkrankung, da sie in der Neonatalperiode asymptomatisch verlaufen kann und sich erst im späteren Verlauf durch eventuelle Folgeschäden der Verdacht darauf ergibt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, einen Überblick über die klinische Präsentation, die Diagnostik, eventuelle Therapie, mögliche auslösende Faktoren sowie den Langzeitverlauf dieser seltenen Erkrankung zu schaffen. Zum einen sollte diese Arbeit die verschiedenen Möglichkeiten der klinischen Präsentation eines Hirninfarktes in der Neonatalperiode zeigen sowie die Möglichkeiten der Diagnostik dieser Erkrankung erläutern, um eine möglichst rasche und adäquate Diagnosestellung zu gewährleisten. Zum anderen sollen die Ergebnisse der Studie dabei helfen den Eltern betroffener Kinder den Verlauf dieser Erkrankung näherzubringen, und eine individuelle Prognose abgeben zu können.

1.1 Definition

In der Literatur finden sich viele unterschiedliche Definitionen des neonatalen Hirninfarktes.

Allgemein wird der Hirninfarkt beim Neugeborenen in 3 Untergruppen unterteilt [1, 2, 5]:

- ischämischer Hirninfarkt
- hämorrhagischer Hirninfarkt
- Sinusvenenthrombose

Im August 2006 organisierten das National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) und das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) einen Workshop mit dem Ziel gemeinsame Richtlinien für die Terminologie und Klassifikation des neonatalen/perinatalen Hirninfarktes herauszugeben.

Der Begriff ischämischer perinataler Hirninfarkt (ischemic perinatal stroke, IPS) wurde definiert als „eine Gruppe unterschiedlicher Zustände, wobei es zu einer fokalen Unterbrechung des cerebralen Blutflusses aufgrund einer arteriellen oder cerebralvenösen

Thrombose oder Embolie zwischen der 20. Fetalwoche und dem 28. postnatalen Lebenstag (LT) gekommen ist, und welche durch neuroradiologische oder neuropathologische Untersuchungen bestätigt wurde“. [1, 2] Bei der neuroradiologischen Untersuchung wird entweder der komplette oder teilweise Verschluss eines Gefäßes oder aber eine Läsion welche nur durch den Verschluss eines definierten cerebralen Gefäßes erklärt werden kann, dokumentiert. [3, 4]

Da der Zeitpunkt des vaskulären Ereignisses nicht immer exakt festgestellt werden kann, wurde eine Unterteilung des Hirninfarktes beim Neugeborenen in Bezug auf das Alter bei der Diagnosestellung entwickelt:

- **fetaler Hirninfarkt:** pränatal diagnostizierter Hirninfarkt oder neuropathologische Diagnose im Rahmen der Obduktion einer Totgeburt.
- **neonataler Hirninfarkt:** postnatal diagnostizierter Infarkt vor dem 28.LT.
- **mutmaßlicher perinataler Hirninfarkt** (presumed perinatal ischemic stroke, PPIS): Diagnosestellung eines Hirninfarktes nach dem 28.LT, wahrscheinlicher Zeitpunkt des Infarktgeschehens zwischen der 20. Fetalwoche und dem 28. postnatalen LT. [1, 2, 3]

Die neonatale Sinusvenenthrombose kann definiert werden als das Vorhandensein eines Thrombus in einem cerebralen Sinus, einer tiefen cerebralen Vene oder einer kleineren kortikalen Vene mit partiellem oder vollständigem Verschluss. [4]

Der hämorrhagische Hirninfarkt entsteht durch die Zerreißung eines normalen oder abnormalen craniellen Gefäßes, wodurch es zu einer Einblutung in das umgebende Hirnparenchym kommt. Diese Erkrankung ist schwer von einer sekundären hämorrhagischen Konversion eines ischämischen Infarktes zu unterscheiden. [3]

1.2 Epidemiologie

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen, der variablen klinischen Präsentation und des möglichen asymptomatischen Verlaufes in der Neonatalperiode kann die Häufigkeit dieser Erkrankung nur schwer bestimmt werden.

Der neonatale Hirninfarkt wird am häufigsten bei Reifgeborenen diagnostiziert, kommt aber auch bei Frühgeborenen vor. [5] In der Literatur wird von einem Überwiegen des männlichen Geschlechtes berichtet (67% männlich, 33% weiblich). [3, 6]

Im Bericht des Workshops des National Institute of Neurological Disorders and Stroke wurde die Prävalenz des neonatalen Hirninfarktes mit 24,7/100.000 angegeben [5], in der National Hospital Discharge Survey von 1980 bis 1998 betrug die Anzahl der neonatalen Hirninfarkte 26,4/100.000, der Anteil des hämorrhagischen Infarktes betrug 6,7/100.000, der Anteil des ischämischen Infarktes 17,8/100.000 Lebendgeburten pro Jahr. Diese Zahlen sprechen dafür, dass ca. bei einem von 4000 Neugeborenen pro Jahr ein neonataler Hirninfarkt diagnostiziert wird. [7]

In neueren Studien werden auch retrospektiv diagnostizierte Fälle in die Berechnungen inkludiert. In einer amerikanischen Studie, welche nicht nur den ischämischen, sondern auch den hämorrhagischen und den retrospektiv diagnostizierten neonatalen Hirninfarkt in die Berechnungen aufnahm, wurde eine Prävalenz von 20/100.000 publiziert [8], in einer ähnlichen Studie in Estland wurde von einer viel höheren Rate (63/100.000) berichtet. [9]

Die Inzidenz der Sinusvenenthrombose in der Kindheit wird in der Literatur mit 0,6/100.000 pro Jahr angegeben, in etwa die Hälfte der Betroffenen sind Neugeborene. [10]

1.3 Klinik

Wie bereits anfangs beschrieben kann sich der neonatale Hirninfarkt sowohl mit akuter Symptomatik in der Neonatalperiode, als auch erst im Alter von einigen Monaten aufgrund von aufgetretenen Folgeschäden präsentieren. [11]

Besonders bei Frühgeborenen, welche im Vergleich zu Reifgeborenen oft einen asymptomatischen Verlauf oder nur unspezifische neurologische Symptome zeigen, wird die Diagnose häufig im Rahmen der routinemäßig durchgeführten craniellen Sonographie gestellt. [12]

Das häufigste Symptom welches bei Reifgeborenen zur Diagnostik eines neonatalen Hirninfarktes führt, ist ein Krampfanfall. [2, 13]

Fokale Krampfanfälle werden häufiger als Erstsymptom beobachtet als generalisierte, ein halbseitiger Anfall kann sowohl auf einen Infarkt der Arteria cerebri media (ACM) als auch der Arteria cerebri posterior (ACP) hinweisen. Das Auftreten von fokalen Krampfanfällen im Bereich des Gesichtes und eines Armes weist auf eine Beteiligung der Arteria cerebri anterior (ACA) hin, während bei isolierten Anfällen in einem Bein an einen Infarkt im Bereich des vorderen Mediaversorgungsgebietes gedacht werden sollte. Typischerweise treten fokale Anfälle auf der contralateralen Seite des Infarktes auf. [13]

Zwischen den Anfällen präsentieren sich die meisten Kinder in einem guten Allgemeinzustand, nur selten zeigen sich Ernährungsschwierigkeiten oder Lethargie. [14]

Als weitere klinische Symptome können sich Zeichen einer Enzephalopathie wie generalisierte Hypotonie, Lethargie, Ernährungsschwierigkeiten oder Apnoen zeigen. [2, 7, 13, 15, 16] Auch eine Temperaturinstabilität, Hypertonie oder Hypotonie können auf ein mögliches Infarktgeschehen hinweisen. [13]

Die retrospektive Diagnose eines neonatalen Hirninfarktes wird meist im Alter von einigen Monaten gestellt. Typischerweise präsentieren sich diese Kinder mit fokaler Schwäche, Asymmetrie, der frühen Bevorzugung einer Hand, verzögerter statomotorischer Entwicklung oder Epilepsie. [2, 9, 11, 15]

Die Sinusvenenthrombose ohne begleitenden Infarkt verläuft asymptomatisch und wird daher nur im Rahmen der Routinediagnostik (z.B. bei der Abklärung einer Thrombozytopenie) gestellt. [13]

1.4 Lokalisation

Typischerweise betrifft der neonatale Hirninfarkt vor allem die Arteria cerebri media (ACM). Dabei fällt auf, dass die linke Seite (53%) deutlich häufiger betroffen ist als die rechte Seite (35%). Der bilaterale Infarkt wird lediglich in 13% der Fälle diagnostiziert. [8, 18] Ein möglicher Erklärungsansatz für die Bevorzugung der linken Seite ist der geradere Abgang der linken Arteria carotis communis, welcher somit den Weg des

geringeren Widerstandes für arterielle Thromben darstellt. [19] Bei Frühgeborenen ist die Präferenz der linken Seite sogar noch stärker ausgeprägt, was auf die hämodynamischen Unterschiede bei einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) zurückgeführt wird. [12]

Über 50% der Infarkte betreffen die Arteria cerebri media, wobei es hier am häufigsten zu einem Mediatotalinfarkt oder einem Infarkt des hinteren Astes der ACM kommt. Danach sind die am häufigsten betroffenen Arterien in absteigender Reihenfolge die Arteria carotis interna (ACI), die Arteria cerebri anterior (ACA), die Arteria cerebri posterior (ACP), die Arteria communicans posterior sowie die Arteria choroidea anterior. Im Rahmen einer Meningitis, einer arteriellen Embolie oder einer Thrombophilie können mehrere Arterien zugleich betroffen sein. [4]

1.5 Risikofaktoren

Es gibt viele Risikofaktoren, welche einen neonatalen Hirninfarkt auslösen oder begünstigen können. Häufig finden sich bei einem Patienten mehrere davon, wodurch das Risiko der Entwicklung eines Infarktes steigt. [8]

In einer 2009 durchgeführten retrospektiven Studie mit einer Kohorte von 134 Neugeborenen wurde publiziert, dass die häufigsten Hirninfarkte in der Neonatalperiode durch Embolie (25%), Trauma (10%) und Infektion (8%) verursacht werden. Andere Faktoren wie Asphyxie, akuter Blutverlust, extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder Gerinnungsstörungen wurden in lediglich 5% der Fälle als Auslöser erkannt. Bei den meisten Fällen (34%) konnte man allerdings keine Ursache identifizieren. [20]

In anderen Studien wurden folgende weitere Risikofaktoren publiziert: kardiale Auffälligkeiten, perinatale Probleme, Schwangerschaftskomplikationen, mütterliche Erkrankungen, Herz- bzw. Lungenversagen. [2, 5, 8, 16] In einer Studie die ausschließlich Frühgeborene mit neonatalem Hirninfarkt untersuchte fanden sich zusätzlich das fetofetale Transfusionssyndrom (TTTS), abnorme Herzratenvariabilität sowie eine Hypoglykaemie als Risikofaktoren. [12]

Die häufigsten Auslöser einer Sinusvenenthrombose (SVT) sind Infektion, Trauma, Venopathie und primäre Thrombose. [20] Meist entwickelt sich eine Sinusvenenthrombose bei Vorhandensein von mütterlichen Risikofaktoren oder einer akuten Erkrankung des Neugeborenen, des Weiteren gibt es auch hier viele unklassifizierbare Fälle. Auch kardiale Erkrankungen, Komplikationen bei der Geburt, ECMO oder Gerinnungsstörungen können eine SVT begünstigen. [16, 21]

1.5.1 Kardiale Auffälligkeiten

Kardiale Erkrankungen sind ein bekannter Risikofaktor für einen Hirninfarkt sowohl in der Neonatalperiode als auch in der Kindheit. Sie begünstigen die Entstehung von kardialen Thromben, welche dann in das Gehirn embolisieren können. Daher haben Neugeborene mit einer angeborenen Herzerkrankung sowohl vor als auch nach chirurgischer Sanierung ein erhöhtes Infarktrisiko. [2, 16]

Sowohl die diagnostischen Maßnahmen im Rahmen einer kongenitalen Herzerkrankung als auch die Korrekturoperation an sich steigern das Risiko. [22, 23] Des Weiteren kann es auch aufgrund einer Herzoperation zu einem asymptomatischen Infarkt kommen, welcher mittels Magnetresonanztomographie (MR) nachgewiesen werden kann. [8, 24] Neben angeborenen Herzerkrankungen spielen auch ein persistierender Ductus arteriosus Botalli sowie eine Pulmonalklappenatresie eine wichtige Rolle als Risikofaktoren für einen neonatalen Infarkt. [2]

1.5.2 Gerinnung

Die Rolle der Gerinnung im Rahmen der Entstehung eines neonatalen Hirninfarktes wird in der Literatur sehr ausführlich diskutiert. Die Ergebnisse einiger Studien deuten sehr deutlich darauf hin, dass prothrombotische Erkrankungen zu einem neonatalen Hirninfarkt führen können. [12, 16] Hierbei spielen vor allem folgende Gerinnungsstörungen eine Rolle: Faktor V Leiden Mutation (FVL), Protein C Mangel, Protein S Mangel, Prothrombin 20210 Mutation, erhöhte Homocysteinspiegel, erhöhte Faktor VIII Spiegel, erhöhtes Lipoprotein a, Antiphospholipid Antikörper, Polyzythämie und disseminierte intravasale Gerinnung. [2] Besonders wichtig ist es natürlich, dass die Werte dieser

Screeninguntersuchungen mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen werden. [16]

Im Rahmen der Schwangerschaft und vor allem der Geburt kommt es physiologischerweise zu einer Aktivierung der Gerinnung und somit zu einer Hyperkoaguabilität, was wahrscheinlich auf einen evolutionären Prozess zur Verhinderung von Blutungen sowohl in der Schwangerschaft als auch bei der Geburt zurückzuführen ist. Dieser Mechanismus erklärt auch, warum sowohl das Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt als auch das für extracerebrale Thrombosen zu diesem Zeitpunkt für Mutter und Kind erhöht ist. [11, 25, 26]

In einer 2009 publizierten Studie wurde bei bis zu 65% der untersuchten Kinder und bis zu 70% der Mütter eine abnorme Gerinnung festgestellt. Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Studie durchgeführt: Faktor V Leiden Mutation (FVL), PT20210A Mutation, Methylentetrahydrofolatreduktase Mutation (MTHFR-Mutation), Protein C, Protein S, Antithrombin, FVIII, Antiphospholipidantikörper. Zusätzlich fand man im Rahmen dieser Studie heraus, dass das Vorkommen einer FVL Mutation und erhöhte Antiphospholipidantikörper bei der Mutter das Risiko eines Hirninfarktes beim Neugeborenen mehrfach erhöhen. [27] Der Infarkt beim Neugeborenen kann der Diagnose eines Antiphospholipidsyndromes bei der Mutter eventuell schon um Jahre vorausgehen. [8]

Ob prothrombotische Erkrankungen bei der Entstehung einer Sinusvenenthrombose nur mitwirken oder diese sogar verursachen können ist noch nicht vollständig geklärt. [10, 15, 28]

1.5.3 Schwangerschaft und Geburt

Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt werden bei Neugeborenen mit neonatalem Hirninfarkt häufig gefunden. [2, 12, 29] Folgende Komplikationen wurden in verschiedenen Studien publiziert: Infertilitätsbehandlung, mütterlicher Diabetes mellitus, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR), Chorioamnionitis, vorzeitiger Blasensprung, Oligohydramnion, antenatales Trauma, verminderte

Kindsbewegungen, abnorme fetale Herzaktion, Notfallssectio, Apgar 5 < 7, postpartale Reanimation. [2, 8, 12, 16, 30]

Zu den seltener publizierten Risikofaktoren gehört der mütterliche Kokainabusus in der Schwangerschaft, welcher aufgrund einer extensiven Vasokonstriktion zu kortikalen Infarkten führen kann. [31] Die peripartale Asphyxie wurde früher als Risikofaktor genannt, in neueren Studien konnte allerdings kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit Kontrollgruppen gefunden werden. [2, 11]

1.5.4 Infektionen

Schwere Infektionen können aufgrund der Zerstörung von Protein C und Antithrombin III zu einer Hyperkoaguabilität führen, daher zählen sie zu den Risikofaktoren für den neonatalen Hirninfarkt. Arterielle und venöse cerebrale Thrombosen können als Komplikation einer Meningitis [7, 32, 33], Sepsis oder im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung auftreten. [2, 8, 11]

1.5.5 Pathologien der Plazenta

Pathologien der Plazenta können zu einer Entstehung von Thromben und einer Embolisation dieser in das fetale Gehirn führen. Da die Plazenta allerdings nur in sehr wenigen Fällen primär histologisch untersucht wird, und zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen meist nicht mehr verfügbar ist, gibt es dazu nur eine sehr geringe Anzahl von Daten. [8, 11] Allerdings wurde ein Zusammenhang zwischen Pathologien der Plazenta und cerebraler Ischämie in zwei auf Autopsien von Totgeburten basierenden Studien publiziert. [34, 35]

1.5.6 Sonstiges

Weitere Risikofaktoren betreffen zum Beispiel invasive Maßnahmen wie arterielle und venöse Katheter (Nabelarterienkatheter, Nabelvenenkatheter, invasive Blutdruckmessung), extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder operative Eingriffe. [16, 34, 35] Weiters können auch ein Trauma oder Dehydratation zur Entstehung eines neonatalen Hirninfarktes beitragen. [2, 36]

1.6 Diagnostik

Ein neonataler Hirninfarkt kann mittels Sonographie, Magnetresonanztomographie (MR) oder Computertomographie (CT) diagnostiziert werden. Die erste und meist einfachste Methode ist die cranielle Sonographie. Aufgrund der starken Benutzerabhängigkeit wird die Sonographie oft als zu wenig spezifisch und sensitiv zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des neonatalen Hirninfarktes angesehen. [39]

Der derzeitige Goldstandard zur Diagnostik des Hirninfarktes beim Neugeborenen ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW MRI), da diese Methode in den frühen Stadien des Infarktes, welche oft mit anderen bildgebenden Verfahren nicht entdeckt werden können, besonders sensitiv ist. [8, 11, 40]

Zur genaueren Abklärung des Neugeborenen ist zudem eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung notwendig. Mütterliche Erkrankungen, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie zum Beispiel Präeklampsie, Infertilitätsbehandlung, Zustand nach Abortus, Blutungen in der Schwangerschaft oder vorzeitige Plazentalösung sollten erfragt werden. Des Weiteren empfiehlt sich eine genaue Familienanamnese bezüglich neurologischer, vaskulärer und hämatologischer Erkrankungen. [11]

1.6.1 Sonographie

Die Rolle der Sonographie in der Diagnostik des neonatalen Hirninfarktes wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. In einer 1997 durchgeführten Studie wurden bei neun von zwölf Kindern welche sich mit Krampfanfällen als Symptom präsentierten keine Pathologien in der Sonographie gefunden, bei allen zwölf Kindern konnten allerdings in der nachfolgenden Computertomographie Läsionen im Gehirn dargestellt werden. [7, 8]

Ein großer Vorteil der Sonographie ist natürlich die breite Verfügbarkeit, vor allem auch bei kritisch kranken Neugeborenen oder kleinen Frühgeborenen sowie die fehlende Notwendigkeit eines Transportes oder einer Sedierung. Daher ist die Sonographie oft die diagnostische Methode der ersten Wahl. Kortikale Läsionen und solche im Bereich der Arteria cerebri posterior können jedoch sonographisch leicht übersehen werden. [19]

In einer neueren Studie aus dem Jahr 2006 wurde die cranielle Sonographie bei reif geborenen Säuglingen als äußerst exakt und sensitiv, allerdings wenig spezifisch in der Erkennung von cerebralen Läsionen beschrieben. [41] In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2005 fand man bei 68% der reif geborenen Kinder, welche sich mit einem Krampfanfall präsentierten sonographische Auffälligkeiten bereits kurz nach dem Beginn der Symptomatik. Bei einer Kontrollsonographie drei Tage nach Symptombeginn wurde bereits in 87% der Fälle ein auffälliger Befund beschrieben. [42]

Die Sensitivität des Ultraschalls kann durch die zusätzliche Durchführung eines Dopplergefäßstatus der craniellen Gefäße verbessert werden. Um neu einsprossende Gefäße oder den Verschluss eines Gefäßes darstellen zu können, sind allerdings ein sehr erfahrener Untersucher sowie adäquates Equipment von Nöten. Eine uni - oder bilaterale Erniedrigung des Resistance Index (RI), ungleiche Flussgeschwindigkeiten im Seitenvergleich, oder das Fehlen von Gefäßen können auf einen abgelaufenen Infarkt hindeuten. [43]

Wie bereits weiter oben beschrieben, kann die Sonographie in den ersten Tagen nach dem Infarkt unauffällig sein. Allmählich entwickelt sich im geschädigten Bereich aufgrund einer Gliose und dystrophen Kalzifikation eine zunehmende Hyperechogenität, welche sich im Verlauf einiger Tage oft noch verstärkt und deutlicher zum umgebenden Gewebe abgrenzbar wird. Es kann auch zu einem Verlust der Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz sowie zu einer Mittellinienverschiebung kommen. [11, 19, 42, 44]

Bei einem periventrikulären hämorrhagischen Infarkt findet sich ebenfalls eine Echogenitätserhöhung, auf der ipsilateralen Seite findet man immer eine intraventrikuläre Blutung. Die meisten Infarkte werden in den ersten 4 Lebenstagen erkannt. [45]

Im Verlauf entwickeln sich nach durchschnittlich sieben Tagen eine bis mehrere Zysten im geschädigten Bereich. Am häufigsten entwickelt sich eine singuläre Zyste mit oder ohne Kommunikation mit dem Seitenventrikel. Seltener kommt es zur Bildung von mehreren kleinen Zysten kombiniert mit einer großen, oder nur multiplen kleiner Zysten. [45, 46] Des Weiteren kann es im Verlauf zu einer Ventrikulomegalie, verursacht durch periventrikulären Gewebsverlust oder veränderte Liquorflussdynamik, mit erhöhtem intraventrikulärem Druck kommen. [45, 47]

Bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht wird der neonatale Hirninfarkt häufig im Rahmen der Routinesonographie diagnostiziert, da sie häufiger als reif geborene Kinder asymptomatisch bleiben. [12]

Bei der Diagnostik einer Sinusvenenthrombose sind die Ziele der Bildgebung die Darstellung des Thrombus sowie begleitender cerebraler Läsionen wie eine durch den venösen Infarkt verursachte Blutung. Im Falle einer ungeklärten intraventrikulären Blutung bei einem reif geborenen Kind, oder einer späten intraventrikulären Blutung bei einem grenzwertig Frühgeborenen sollte man auf jeden Fall an eine Sinusvenenthrombose denken. [15, 48] Eine SVT beim Frühgeborenen kann sonographisch wie eine Leukomalazie imponieren. [49]

Auch bei der Diagnostik der Sinusvenenthrombose ist eine Doppleruntersuchung hilfreich, um die Thrombose im Sinus sagittalis oder Sinus transversus darstellen zu können. Die fehlende Darstellbarkeit einer Vene mit dem Farbdoppler sollte an eine Sinusvenenthrombose denken lassen, da ein Thrombus nur schwer zu identifizieren ist. [15]

1.6.2CT

Die Vorteile der Computertomographie gegenüber der Magnetresonanztomographie sind die höhere Verfügbarkeit, die kürzere Untersuchungsdauer, sowie das geringere Maß der notwendigen Sedierung. Die Nachteile sind die hohe Strahlenbelastung sowie die geringe Sensitivität in frühen Infarktstadien, bei infratentoriellen oder kleinen Infarktarealen. Daher wird das MR (sofern verfügbar) dem CT in der Diagnostik des neonatalen Hirninfarktes vorgezogen. [16, 39]

Beim reifen Neugeborenen wird im Rahmen eines Infarktes oft die graue Substanz geschädigt, eine Auslöschung dieser Substanzstrukturen kann eventuell von einem erfahrenen Radiologen als Frühzeichen erkannt werden. Ungefähr 24 Stunden nach dem Infarkt werden hypodense Areale im Infarktbezirk sichtbar. [43, 50]

Die computertomographische Diagnostik einer Sinusvenenthrombose ist schwierig zu stellen und benötigt die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels. So kann ein

Füllungsdefekt eines Sinus, ein „empty delta sign“ (von Kontrastmittel umflossener Thrombus) oder „cord sign“ (hyperdense Darstellung der thrombosierte Vene) als Zeichen einer Sinusvenenthrombose gefunden werden. Mittels einer CT Venographie (CTV) können die venösen Sinus genauer untersucht werden. [15, 51, 52] Selten kann ein Thrombus durch Kalzifizierung auch im Nativ CT sichtbar werden. [15]

1.6.3 MR

Wie bereits beschrieben ist die Magnetresonanztomographie (T1 gewichtete, T2 gewichtete sowie diffusionsgewichtete Aufnahmen) Mittel der Wahl zur Diagnostik eines neonatalen Hirninfarktes. Die Vorteile sind vor allem die hohe Sensitivität besonders im Frühstadium, sowie die fehlende Strahlenbelastung. Allerdings sind eine tiefe Sedierung und MR geeignete Narkose- und Monitoringgeräte notwendig. [11, 39, 43]

Mittels einer diffusionsgewichteten Sequenz ist es möglich Ödemzonen innerhalb des ersten Tages nach dem akuten Ereignis darzustellen. [43, 53] Das konventionelle MR kann in den frühen Stadien eines Infarktes noch unauffällig sein. [16] Das entstehende vasogene und zytotoxische Ödem kann schon in den ersten 24 bis 48 Stunden zu einer verlängerten T2 Relaxationszeit führen. [39] Innerhalb der ersten Woche nach dem Hirninfarkt zeigt sich in den T2 gewichteten Aufnahmen im betroffenen Areal eine Hyperintensität.

Die primäre MR Untersuchung bei Verdacht auf einen neonatalen Hirninfarkt sollte durch eine MR Angiographie (MRA) und/oder MR Venographie (MRV) der großen Gefäße von Hals und Kopf ergänzt werden um genaue anatomische sowie hämodynamische Informationen zu erhalten. Dadurch können ein Gefäßverschluss, verminderte Durchblutung oder anatomische Varianten diagnostiziert werden. [11, 39]

Um eine Sinusvenenthrombose zu diagnostizieren ist die MR Venographie eine exzellente diagnostische Methode, allerdings ist darauf zu achten, dass ein slow-flow Signal nicht mit einem Gefäßverschluss verwechselt wird. [54, 55] In der konventionellen Magnetresonanztomographie kann der Thrombus als verstärkte Signalintensität in T1 gewichteten Bildern und verminderte Signalintensität in T2 gewichteten Bildern sichtbar werden. [15]

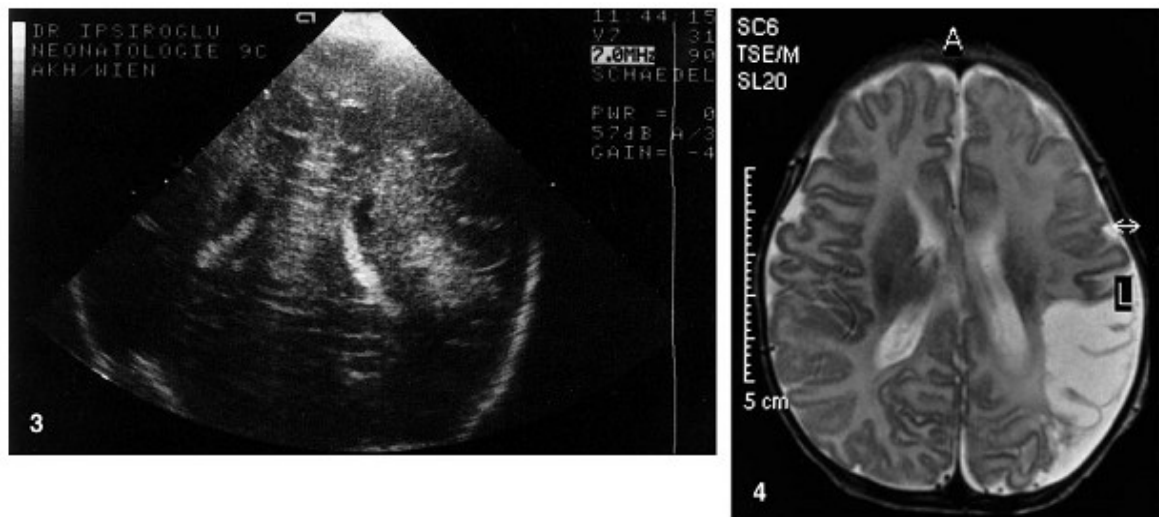


Abbildung 1: Teilinfarkt der ACM (entnommen aus [43])

links: cranielle Sonographie 4. Lebenstag hinterer Koronarschnitt: umschriebene Echogenität im linken Temporallappen

rechts: MR des Schädels am 19.Lebenstag, axiales T2-gewichtetes Bild: links parietookzipital hyperintenser Defekt mit vaskulärem Verteilungsmuster.



Abbildung 2: Sinusvenenthrombose (entnommen aus [15])

sagittales T1 gewichtetes MR: Hyperintensität in einer thrombosierten Vene im Bereich der Capsula interna

1.6.4 EEG

Monitoring mittels Elektroencephalogramm (EEG) kann vor allem die Diagnostik eines neonatalen Hirninfarktes bei beatmeten und sedierten Kindern erleichtern, auch subklinische Krampfanfälle können aufgezeichnet werden. Der Fokus einer epileptischen Erregung entspricht meist dem Infarktareal. [13, 56, 57] Des Weiteren können mittels EEG prognostische Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung getroffen werden. [58]

1.7 Verlauf

Der Verlauf des neonatalen Hirninfarktes wird aufgrund der verschiedenen untersuchten Populationen, Infarkttypen und der Dauer der Verlaufskontrolle sehr unterschiedlich beurteilt. [5] Ein Hirninfarkt in der Neonatalperiode kann zahlreiche Folgeschäden nach sich ziehen. Dazu zählen eine motorische Beeinträchtigung im Sinne einer Cerebralparese (Hemi- oder Tetraparese), kognitive Entwicklungsstörungen, Epilepsie, sensorische Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten. Die Rezidiv- und Mortalitätsrate eines neonatalen Hirninfarktes ist gering, ein großer Teil der betroffenen Kinder zeigt keine Folgeschäden. [2, 59] Die Folgeschäden können allerdings auch erst einige Jahre nach dem Infarkt augenscheinlich werden.

Eine zusammenfassende Studie der Ergebnisse von 30 Jahren zeigte, dass 40% der betroffenen Kinder als neurologisch unauffällig beurteilt wurden, 57% zeigten motorische und/oder kognitive Defizite, 3% starben. [60] In einigen Studien bei Kindern mit einer Sinusvenenthrombose wurden Folgeschäden bei bis zu 80% der Kinder festgestellt, die Rate der motorischen Funktionsstörungen lag bei 70%, 60% der Kinder zeigten kognitive Defizite, 40% entwickelten eine Epilepsie. [15] In einer Kanadischen Kohortenstudie lag die Mortalitätsrate nach einer Sinusvenenthrombose bei 8%, in einer nachfolgenden Studie präsentierten sich 77% der überlebenden Kinder ohne neurologische Folgeschäden. [16]

Eine Studie über 54 Kinder mit periventrikulärem hämorrhagischen Infarkt zeigte ein schlechteres Outcome: 30% der Kinder starben, 66% der überlebenden entwickelten eine Cerebralparese (CP), 34% zeigten keine Auffälligkeiten. [61]

1.7.1 Motorische Folgeschäden

Der neonatale Hirninfarkt ist eine relativ häufige Ursache der kongenitalen Hemiparese. Ein motorisches Defizit als Folgeschaden eines Infarktes kann von der milden Schwäche einer Hand bis zu einer ausgeprägten Tetraparese reichen. Obwohl die Häufigkeit einer motorischen Beeinträchtigung bei 50 bis 60% liegt, entwickeln die meisten Kinder nach einem neonatalen Hirninfarkt die Fähigkeit des freien Ganges innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. [2, 45, 62-64]

1.7.2 Kognitive Defizite

Die Häufigkeit von kognitiven Defiziten als Folgeschaden eines Infarktes wird in verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben (18-41%). Die meisten Kinder zeigen nach einem Infarkt der Arteria cerebri media Intelligenzwerte im Normbereich, bei Kindern welche bereits andere Folgeschäden wie zum Beispiel Epilepsie oder Hemiparese zeigen, sind kognitive Defizite häufiger. Selten können zusätzlich Verhaltensstörungen auftreten. [8, 59, 65]

1.7.3 Epilepsie

Obwohl sich Neugeborene mit einem neonatalen Hirninfarkt häufig durch Krampfanfälle in den ersten Lebenstagen präsentieren, entwickelt der Großteil dieser Kinder keine Epilepsie in den darauf folgenden Jahren. (2) Die Häufigkeit einer Epilepsie als Folgeschaden eines Hirninfarktes wird mit ungefähr 30-40% angegeben. [9, 66]

1.7.4 Mortalität und Rezidivrate

Wie bereits oben beschrieben liegt die Mortalität des neonatalen Hirninfarktes bei ca. 3% (60), in einigen Studien wurde aber eine Sterblichkeit von 13-40% angegeben. [2, 3, 61] Eine höhere Mortalitätsrate ist meist mit Comorbiditäten wie schweren Gerinnungsstörungen, ECMO, Sepsis, Meningitis oder komplexen angeborenen Herzfehlern assoziiert. [33, 67-68]

Die Rezidivrate eines Infarktes ist sehr gering und liegt bei in etwa 1,8%. Mit einem erneuten thromboembolischen Event ist bei ungefähr 3,3% der Kinder zu rechnen. [2, 69]

1.7.5 Prognostische Faktoren

In einigen Studien wurde mit sehr unterschiedlichen Resultaten versucht prognostisch relevante Faktoren im Rahmen eines neonatalen Hirninfarktes zu finden, um den Langzeitverlauf dieser Erkrankung besser vorhersagen zu können. Ein Infarkt im Bereich der Capsula interna, prothrombotische Erkrankungen, neonatale Enzephalopathie, männliches Geschlecht sowie abnorme Hintergrundaktivität im EEG können auf ein schlechteres motorisches Outcome im Sinne eines erhöhten Risikos der Entwicklung einer Hemiparese hinweisen. [58, 59, 64, 70-72] Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer auffälligen neurologischen Untersuchung in der Neonatalperiode und der Entwicklung von motorischen Folgeschäden gefunden werden. [58]

Ungünstige Prognostische Faktoren bei einem hämorrhagischen Hirninfarkt sind: niedriges Gestationsalter, Notfallssectio, niedrige Apgarwerte, Notwendigkeit einer Atemunterstützung, Pneumothorax, Lungenblutung, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli und neonatale Krampfanfälle. [61]

Die Progression einer Sinusvenenthrombose zu einem Infarkt birgt ein erhöhtes Risiko für chronische Folgeschäden inklusive einer kindlichen Epilepsie. [21, 59]

1.8 Therapie

Die Anzahl der Studien über die Therapie des neonatalen Hirninfarktes ist gering, der Großteil der Therapieempfehlungen basiert auf Fallstudien und Expertenmeinungen. In der akuten Phase wird eine supportive Therapie mit ausreichender Hydratation, Antikonvulsiva und Antibiotika empfohlen. [11, 73]

In einigen Zentren wird der Hirninfarkt beim Neugeborenen ähnlich wie beim Erwachsenen unter dem Leitsatz „time is brain“ behandelt. Nach einer raschen Diagnostik erfolgen: „minimal handling“ (Sedierung, Analgesie bis Relaxierung), Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Stoffwechsels (eher kühle Umgebungstemperatur, Blutzuckerwerte in der Norm, Eukapnie), sowie die Aufrechterhaltung des cerebralen Perfusionsdruckes

durch gezieltes Blutdruckmanagement. [43] Die Entwicklung einer posthämorrhagischen Ventrikulomegalie kann eine Ventrikeldrainage oder eine permanente Shuntableitung erfordern. [61]

Die Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) aus dem Jahr 2008 empfehlen für Neugeborene mit einer kardialen Emboliequelle eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) aber keine Antikoagulantientherapie bei extrakardialer Embolie. Bei einer Sinusvenenthrombose ohne signifikante intrakranielle Blutung wird eine initiale Therapie mit UFH oder LMWH empfohlen, darauf folgend eine Therapie mit LMWH oder Vitamin K Antagonisten für eine Dauer von zumindest 3 Monaten. [74]

In den Richtlinien der American Heart Association wird von einer Thrombolyse bei neonatalem Hirninfarkt wegen unbekannter Risiken und nicht nachgewiesener Effektivität abgeraten. Antikoagulantien können bei schwerer Thrombophilie, multiplen cerebralen oder systemischen Embolien sowie klinischer oder radiologischer Evidenz einer fortschreitenden Sinusvenenthrombose zusätzlich zur supportiven Therapie erwogen werden. [75]

1.8.1 Therapie der Cerebralparese

Das Ziel der Behandlung einer Hemi- oder Tetraparese als Folgeerscheinung eines neonatalen Hirninfarktes ist die Minimierung der Spastizität sowie eine Maximierung der Beweglichkeit und Funktion. Um dies zu erreichen werden regelmäßige Ergo- und Physiotherapieeinheiten, welche eine Kombination aus Bewegungs- und Dehnungsübungen beinhalten, durchgeführt. [76] Eine Injektion von Botulinumtoxin in spastische Muskeln sowie serielles Gipsen, Lagerungsschienen und orthopädische Operationen können zusätzlich zu einer besseren Funktion der betroffenen Extremitäten verhelfen. [59]

2. Methoden

Als Basis dieser retrospektiven Studie wurde in der elektronischen Patientendatenbank der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz nach Kindern gesucht, bei welchen die Diagnose neonataler Hirninfarkt gestellt wurde.

Dazu wurde die Datenbank mittels der Filterfunktion nach den codierten Diagnosen SI08 (ischämischer Hirninfarkt), SI09 (hämorrhagischer Hirninfarkt) und GF04 (Sinusvenenthrombose) durchsucht. Für diese Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

2.1 Patientenselektion

Primär wurden Patienten mit einem Geburtsjahr zwischen 1990 und 2009 gesucht, im Nachhinein wurde die Studie aufgrund fehlender Daten zwischen 1990 und 1995 auf die Geburtsjahre 1995 bis 2009 beschränkt.

Einschlusskriterium in die Studie war ein mittels Sonographie, MR oder CT diagnostizierter Hirninfarkt, welcher entweder bereits in der Neonatalperiode diagnostiziert wurde, oder später anhand der Folgeschäden beziehungsweise der Bildgebung als retrospektiv diagnostizierter neonataler Hirninfarkt erkannt wurde. Eine Patientin wurde im Verlauf der Studie ausgeschlossen, da zwar sonographisch ein hämorrhagischer Hirninfarkt diagnostiziert worden war, jedoch zu einem späteren Zeitpunkt ein Infarkt mittels MR ausgeschlossen und eine primäre Hirnblutung angenommen wurde.

Bei dieser retrospektiven Datenerhebung wurden insgesamt 23 Patienten gefunden, welche den Einschlusskriterien entsprachen. Als nächster Schritt wurden über das Computersystem MEDOCS die Krankengeschichten und Arztbriefe sowohl von stationären Aufenthalten, als auch von ambulanten Konsultationen gesucht. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Arztbriefe und Dekurse des stationären Aufenthaltes gelegt, in dessen Rahmen der Infarkt diagnostiziert wurde, sowie auf die ambulanten Entwicklungskontrollen, welche in regelmäßigen Abständen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Abteilung für Neonatologie durchgeführt wurden.

2.2 Erhobene Daten

Ein MS Access Eingabeformular wurde erstellt, danach wurden folgende Daten aus den Patientenakten erhoben und in die Datenbank eingetragen:

2.2.1 Patientendaten

Geschlecht, Geburtsdatum, Dauer des stationären Aufenthaltes, Geburtsort, Typ des Infarktes (ischämisch, hämorrhagisch, Sinusvenenthrombose), betroffenes Gefäß, zusätzliche Diagnosen

2.2.2 Schwangerschaftsverlauf

unauffällig, vaginale Blutung während der Schwangerschaft, mütterliche Erkrankung, Zwillingsschwangerschaft, vorzeitige Wehentätigkeit, sonstiges (z.B.: Streptokokken B positiv, pathologisches CTG)

2.2.3 Geburt

Geburtsmodus (spontan/Sectio), Gestationsalter (FG/RG), SSW, Geburtsgewicht, Intubation, Geburtsgewicht, Apgarwerte

2.2.4 Klinische Daten

unauffällig, Krampfanfall, neurologische Auffälligkeiten, sonstige klinische Auffälligkeiten

2.2.5 Diagnostische Daten

durchgeführte Diagnostik (CT, MR, Sonographie, EEG), Befund der Bildgebung, Datum der Diagnosestellung, Alter bei Diagnosestellung

2.2.6 Risikofaktoren

kardiale Auffälligkeiten, Plazentaauffälligkeiten, Amnioninfektionssyndrom, intrauterine/peripartale Asphyxie, Gerinnungsstörung, Sepsis, missfarbiges Fruchtwasser, vorzeitiger Blasensprung, ECMO, mütterliche Erkrankung während der Schwangerschaft, sonstiges (invasive Katheter, Operation)

2.2.7 Gerinnungsstatus

auffällig, unauffällig, nicht getestet

2.2.8 Verlaufsdaten

unauffällig, Hemiparese, Entwicklungsrückstand, Exitus letalis, erneuter Infarkt, Epilepsie, Hydrocephalus, unbekannt, sonstiges, letzte Verlaufskontrolle

2.2.9 Durchgeführte Therapie

Intensivtherapie, Antikonvulsiva, Physiotherapie, orthopädische Schienen- oder Gipsbehandlung, orthopädische Operation, sonstiges (serielle Lumbalpunktionen, Gerinnungssubstitution, Ergotherapie, Frühförderung, Logopädie)

2.2.10 MS Access Eingabeformular

Diplomarbeit Anna Schober

Patientendaten
Name:
Geschlecht: Geboren am:
Stat. Aufenthalt von: bis:

Diagnosen
Hauptdiagnose:
Zusätzliche Diagnosen:

Schwangerschaftsverlauf
unauffällig Zwillingschwangerschaft
Blutung vorzeitige Wehentätigkeit
mütterliche Erkrankung sonstiges

Geburt:
Geburtsmodus: Reanimation
Gestationsalter: SSW:
Appar: 1 5 0 10 0

Klinik
 unauffällig
 Krampfanfall
 Neurologische Auffälligkeiten
 Sonstiges

Diagnostik
Diagnostiziert am: Alter:
 Sonographie CT MR EEG
Durchgef. wegen:
Befund:

Risikofaktoren:
 Plazentauffälligkeiten intrauterine Asphyxie vorz. Blasensprung
 Kard. Auffälligkeiten Gerinnungsstörung ECOM
 Infektion Sepsis Mütterliche Erkrankung
 Sonstiges misfarbiges FW

Gerinnung
 unauffällig auffällig nicht getestet

Verlauf/Folgeschäden
 Unauffällig Hemiparese Epilepsie
 Entwicklungsrückstand Exitus letalis Hydrocephalus
 erneuter Infarkt Unbekannt Sonstiger Verlauf

letzte Kontrolle:

Therapie:
 supportive Therapie Physiotherapie Antikonvulsiva
 Botulinumtoxin Schiene/Gips orthopädische OP
 sonstige

Datensatz: 25 von 25

Abbildung 3: MS Access Eingabeformular

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde die Häufigkeit des neonatalen Hirninfarktes, die Geschlechterverteilung, die Diagnose, die Fallverteilung über den beobachteten Zeitraum, die die Dauer des stationären Aufenthaltes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Geburtsorte der betroffenen Kinder, sowie weitere Diagnosen der betroffenen Neugeborenen ermittelt.

3.1.1 Häufigkeit

In Graz-Stadt wurden zwischen 1995 und 2008 32.289 Kinder geboren. [77] In diesem Zeitraum wurden an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz 22 Kinder mit der Diagnose neonataler Hirninfarkt behandelt. Von diesen 22 Kindern wurden 14 in Graz-Stadt geboren, die Geburt eines dieser Kinder sollte in Feldbach stattfinden, aufgrund von Komplikationen wurde die Mutter jedoch nach Graz transferiert.

Somit erlitten 13 der 32.289 in Graz-Stadt geborenen Kinder einen neonatalen Hirninfarkt was 1 von 2484 Neugeborenen entspricht. Dies ergibt wiederum eine Häufigkeit von einem betroffenen Neugeborenen pro 2484 Geburten pro Jahr, was einer Inzidenz von 40,4/100.000/Jahr entsprechen würde. Von diesen 13 Kindern wurde bei 8 ein hämorrhagischer und bei 2 ein ischämischer Hirninfarkt diagnostiziert, die verbleibenden 3 Kinder erlitten eine Sinusvenenthrombose. Somit ergibt sich die Häufigkeit des hämorrhagischen Hirninfarktes in Graz-Stadt mit 1 von 4036 Neugeborenen, des ischämischen Hirninfarktes mit 1 von 16.144 Neugeborenen und die der SVT mit 1 von 10.736 Neugeborenen.

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Unter den 23 Kindern, welche in die Studie aufgenommen wurden befanden sich 13 männliche (56,5%) und 10 weibliche Neugeborene (43,5%).

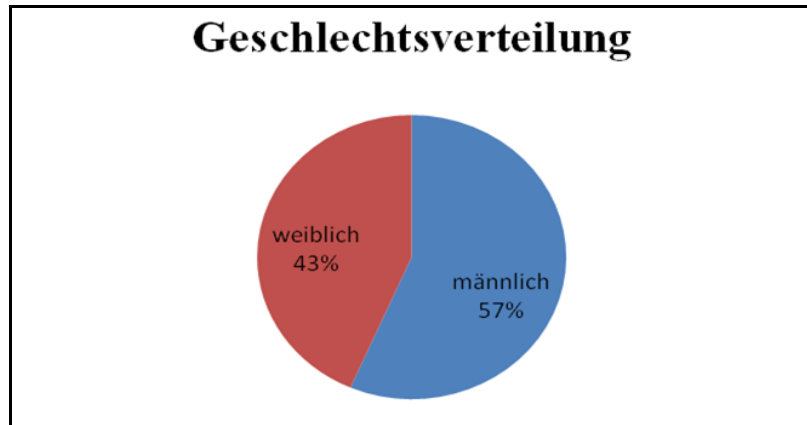


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung

3.1.3 Fallverteilung

Im beobachteten Zeitraum wurden zwischen 0 und 4 Neugeborenen pro Jahr wegen eines neonatalen Hirninfarktes behandelt. In den Jahren 2002 und 2005 traten je 4 Fälle auf, in den Jahren 2000, 2004 und 2007 wurde bei keinem Neugeborenen ein neonataler Hirninfarkt diagnostiziert.

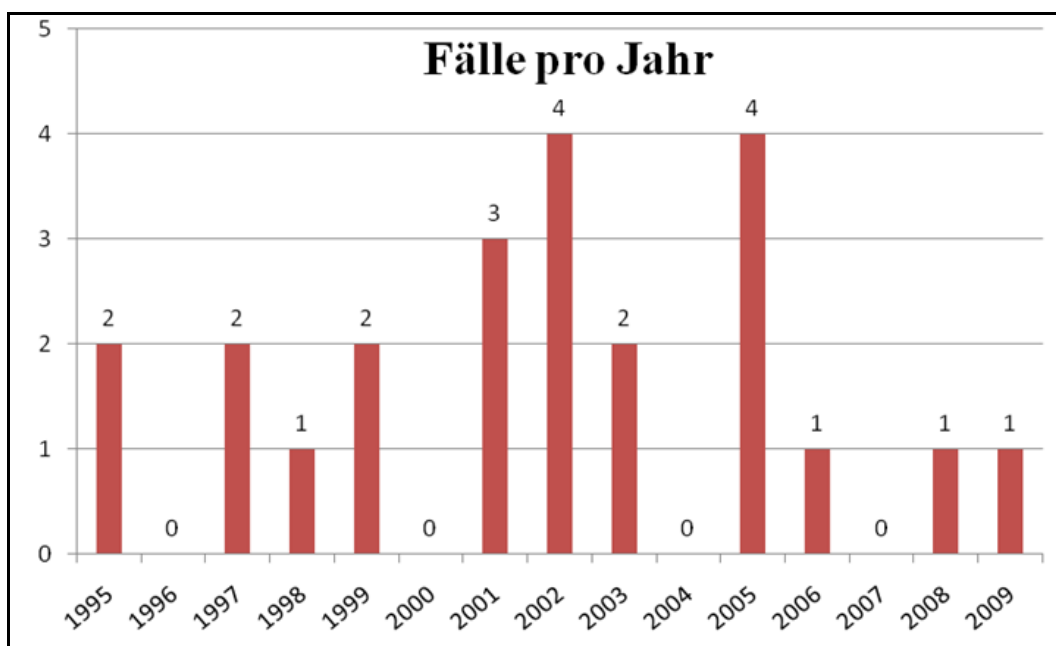


Abbildung 5: Fallverteilung 1995-2009

3.1.4 Geburtsorte

Von den 23 betroffenen Kindern wurden 20 in der Steiermark geboren (14 im LKH Graz, 2 im LKH Voitsberg und je 1 Kind im LKH Hartberg, Deutschlandsberg, Feldbach sowie im Sanatorium St. Leonhard), von den 3 anderen Kindern wurde eines im Kinderspital Schwarzach, das zweite im LKH Oberwart und das dritte in Ulm geboren.

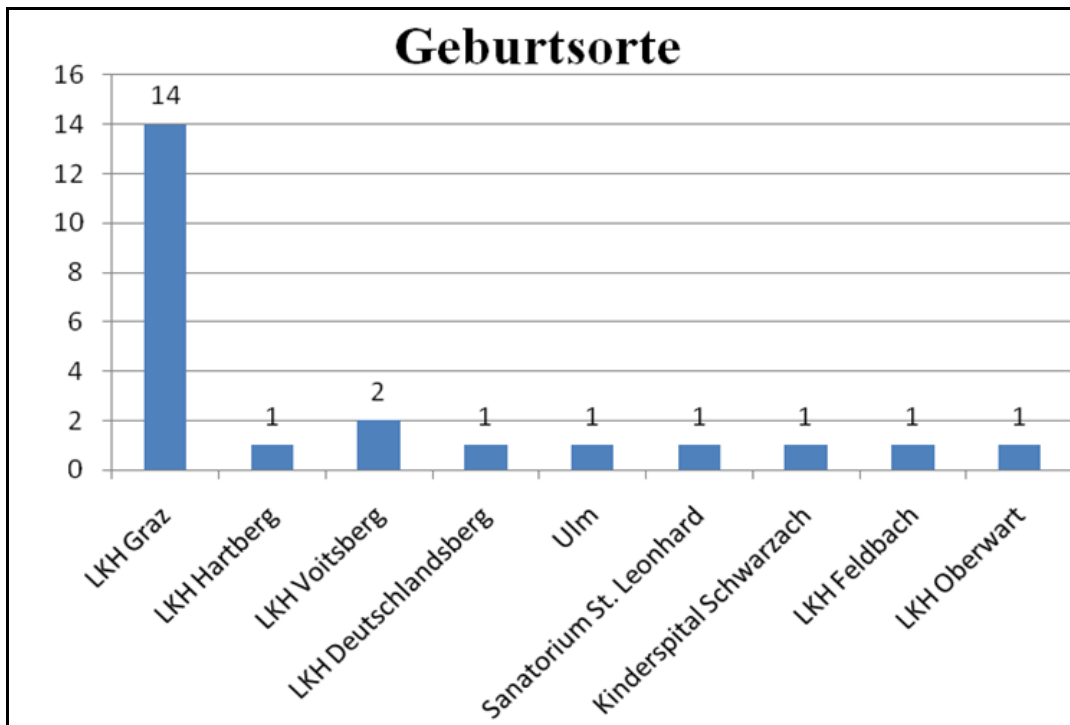


Abbildung 6: Anzahl der Fälle pro Geburtsort

3.1.5 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes variierte zwischen einem Tag und maximal 131 Tagen. Von den 2 Kindern, bei denen der stationäre Aufenthalt nur einen Tag dauerte verstarb eines am ersten Tag des Aufenthaltes, bei dem anderen Kind handelte es sich um einen retrospektiv diagnostizierten Infarkt. Dieses Kind wurde nur zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie stationär aufgenommen. Bei 2 Kindern dauerte der stationäre Aufenthalt über 100 Tage: beide Kinder waren Frühgeborene (26. und 27. SSW) mit der Diagnose eines hämorrhagischen Hirninfarktes. Die mittlere Aufenthaltsdauer aller Kinder betrug 31 Tage.

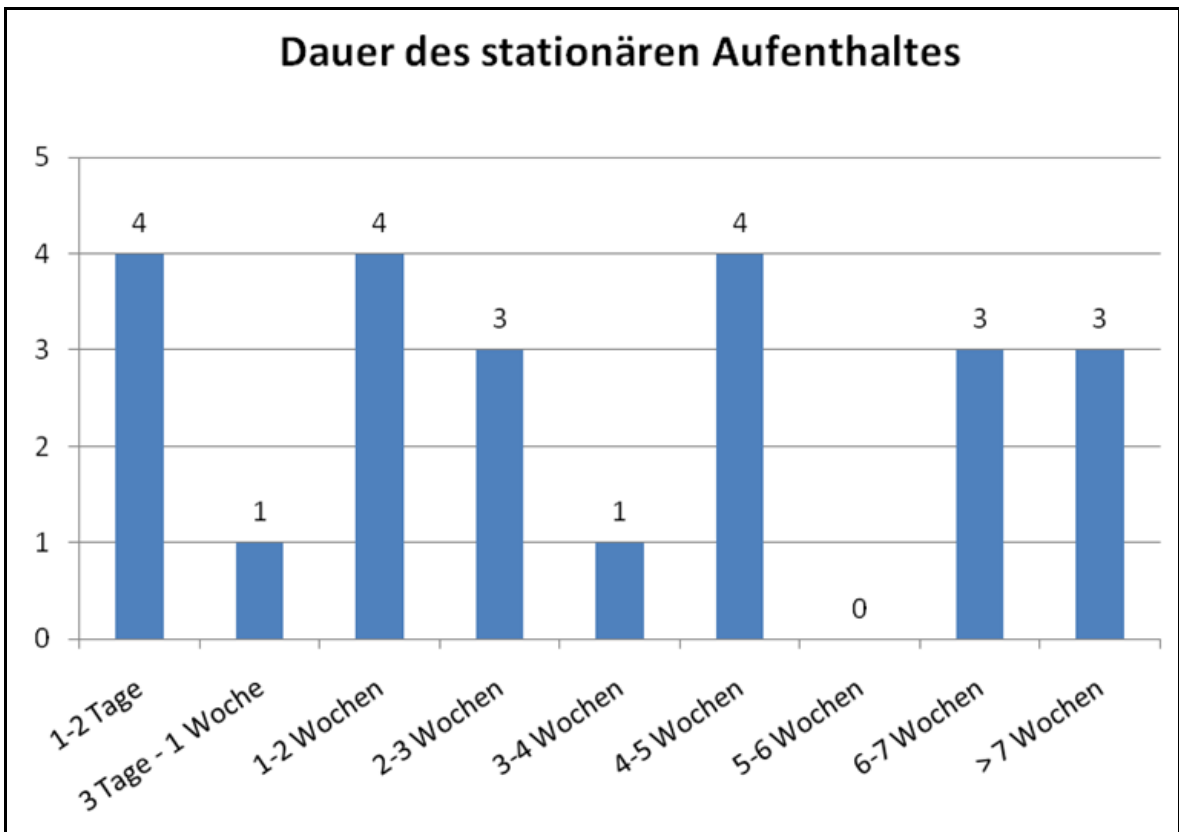


Abbildung 7: Anzahl der Kinder bezogen auf die Dauer des stationären Aufenthaltes

3.2 Diagnose

Wie bereits in Kapitel 2 beschrieben, wurde die Datenbank nach den Diagnosen ischämischer Hirninfarkt (SI08), hämorrhagischer Hirninfarkt (SI09) und Sinusvenenthrombose (GF04) durchsucht. Von den 23 gefundenen Patienten entfielen 12 (52,2%) auf die Diagnose SI09, 7 (30,4%) auf die Diagnose SI08, 3 (13%) auf die Diagnose GF04 und 1 (4,3%) auf die Diagnose SI08 und SI09.

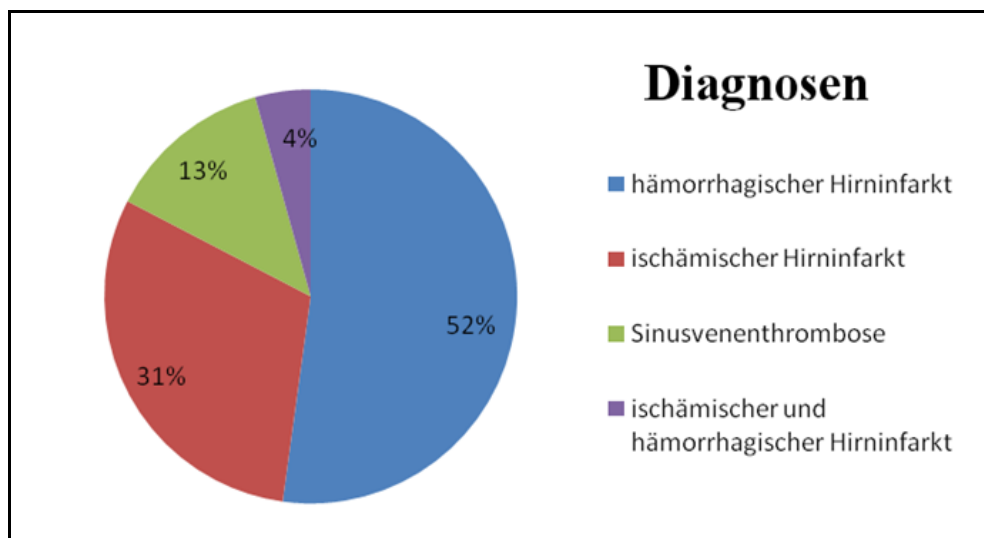


Abbildung 8: Diagnosen

Wie bereits in Kapitel 1.1 genauer beschrieben, unterteilt man die verschiedenen Arten des Hirninfarktes nach dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den fetalen, neonatalen und mutmaßlich perinatalen Hirninfarkt. Von den 23 Kindern der Studie können 22 Fälle (95,7%) als neonataler Hirninfarkt und 1 Fall (4,3%) als mutmaßlich perinataler Hirninfarkt klassifiziert werden.

3.2.1 Betroffene Gefäße

12 der 20 ischämischen und hämorrhagischen Infarkte betrafen die Arteria cerebri media (60%), je 1 Infarkt (5%) betraf die Arteria cerebri anterior, die Arteria cerebri posterior, sowie die Arteria cerebri anterior und posterior. Bei den restlichen 5 Fällen wurde der Infarkt keinem genauen Gefäßgebiet zugeordnet (25%).

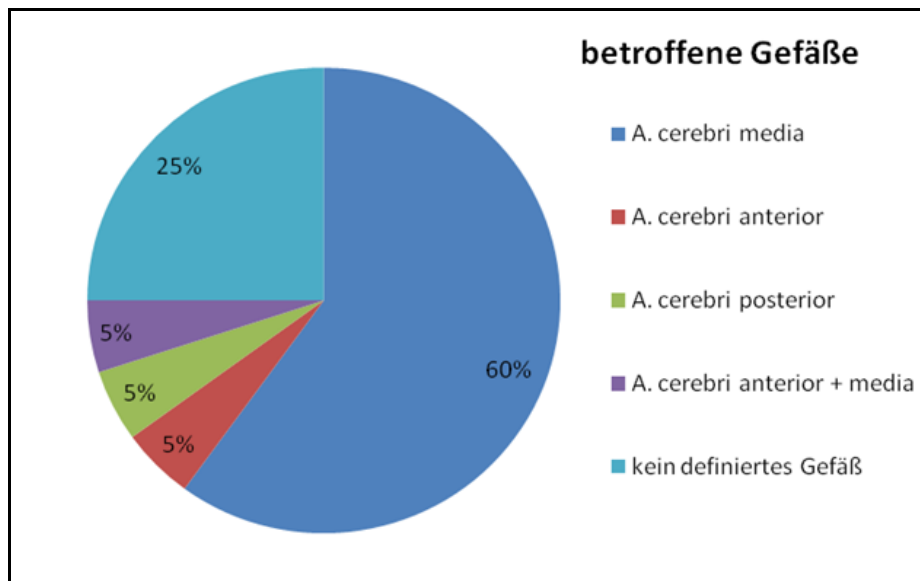


Abbildung 9: betroffene Gefäße

Von den 17 unilateralen Infarkten (85%) betrafen 12 die linke Seite (60%), 5 die rechte (25%), 3 Infarkte waren bilateral (15%).

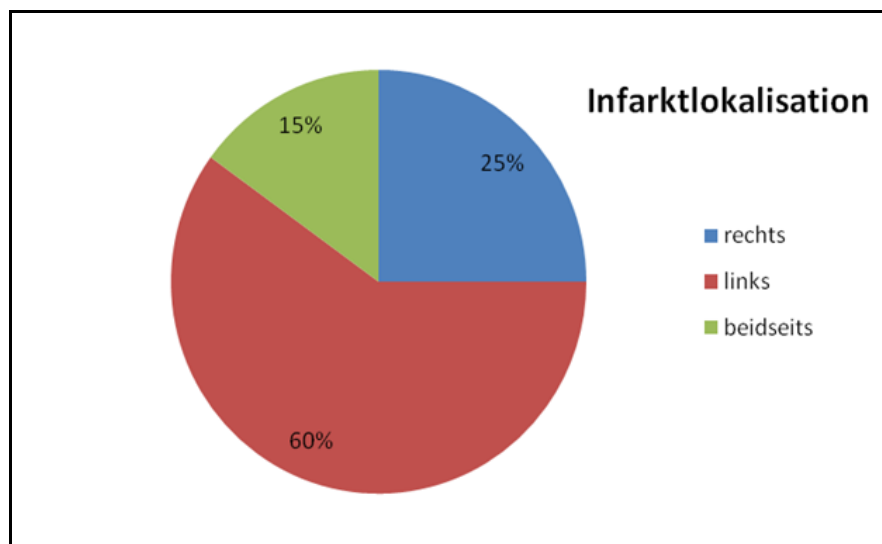


Abbildung 10: Infarktlokalisierung

Von den 12 ACM Infarkten betrafen 7 die linke Seite, 4 die rechte, einer war bilateral. Der ACP sowie der ACA Infarkt betraf die linke Seite, der Infarkt der Arteria cerebri anterior und media betraf die rechte Seite. Von den Infarkten welche keinem Gefäßgebiet zugeordnet wurden fanden sich 2 auf der linken Seite, einer rechts und 2 bilateral.

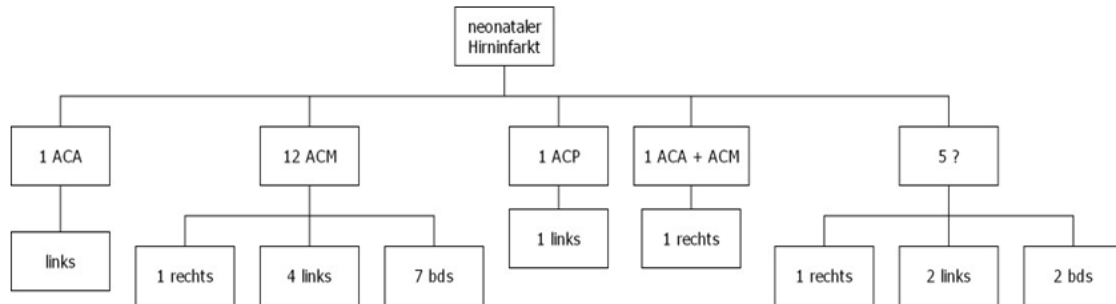


Abbildung 11: betroffene GefäÙe + Lokalisation

Die folgenden Tabellen zeigen die genauen Diagnosen der 23 Kinder unterteilt in die drei Diagnosen.

Ischämischer Hirninfarkt

A. cerebri media Infarkt links, sekundäre hämorrhagische Infarzierung
 Teilinfarkt der A. cerebri media links
 A. cerebri media Infarkt rechts (2)
 A. cerebri media Infarkt bds.
 A. cerebri media Infarkt rechts (dorsaler Anteil)
 A. cerebri anterior und media Infarkt rechts mit sekundärer Einblutung
 Hirninfarkt links frontal mit solitärer Zyste

Tabelle 1: Diagnosen ischämischer Infarkt

Sinusvenenthrombose

Thrombose des Sinus sagittalis superior (2)
 rekanalisierte Sinusvenenthrombose

Tabelle 2: Diagnosen Sinusvenenthrombose

Hämorrhagischer Infarkt

hämorrhagischer Infarkt der A. cerebri media links (2)

A. cerebri media Infarkt links mit konsekutiver Zystenbildung,
Infarzierung der gesamten linken Hemisphäre

A. cerebri media Infarkt links mit sekundärer multicystischer PVL
partieller Infarkt der A. cerebri media links

Infarkt der A. cerebri posterior links mit porencephaler Zyste occipital

hämorrhagischer Infarkt der A. cerebri anterior links (2)

kleiner Infarkt rechts frontal

Temporallappeninfarkt links

hämorrhagische Infarzierung des Nucleus caudatus bds

PVH beidseits

Tabelle 3: Diagnosen hämorrhagischer Infarkt

3.3 Schwangerschaftsverlauf

Bei 12 der 23 betroffenen Neugeborenen (52,2%) zeigten sich in der Schwangerschaft keine Auffälligkeiten. Es gab 3 Zwillingsschwangerschaften (13%), bei 5 Müttern (21,7%) trat während der Schwangerschaft eine vaginale Blutung auf. Eine der Blutungen war auf einen Abortus imminens zurückzuführen, eine wurde durch eine Plazenta prävia verursacht. Eine Schwangerschaft (4,3%) kam durch IVF (in vitro Fertilisation) zustande, bei einer Mutter (4,3%) fand sich in der Anamnese der Zustand nach einmaligem Abortus.

Im Rahmen der Ultraschallkontrollen zeigte sich bei 3 Schwangeren (13%) ein Anhydramnion, bei einer ein Polyhydramnion (4,3%), bei einer Untersuchung (4,3%) fand man eine pathologische Durchblutung der Nabelschnur mittels Dopplersonographie und bei 2 (8,7%) wurde eine fetale Retardierung festgestellt. In 11 Fällen (47,8%) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, bei 2 Schwangeren (8,7%) kam es zur vorzeitigen Wehentätigkeit.

Bei 7 Müttern (30,4%) wurde eine Erkrankung während der Schwangerschaft festgestellt: 3 Mütter (13%) entwickelten eine Präeklampsie, 2 (8,7%) eine Hypertonie, 2 (8,7%) einen schwangerschaftsinduzierten Diabetes mellitus, eine Schwangere (4,3%) entwickelte ein HELLP Syndrom. Bei einer Schwangeren wurde bereits vor der Schwangerschaft die

Diagnose einer Hypothyreose aufgrund einer partiellen Hypophyseninsuffizienz gestellt. Bei 2 Müttern (8,7%) wurde eine Thrombose in der Anamnese gefunden (eine Oberschenkelvenenthrombose, eine perianale Phlebothrombose). Eine Schwangere zeigte unmittelbar vor der Geburt Infektionszeichen.

Bei je einer Schwangeren kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung und zu einer drohenden Uterusruptur, bei 5 Fällen (21,7%) wurde ein pathologisches CTG abgeleitet. Bei 4 Kindern (17,4%) kam es zu einer Nabelschnurumschlingung.

3.4 Geburt

Unter den 23 betroffenen Kindern waren 12 Reifgeborene (52,2%) und 11 Frühgeborene (47,8%), 11 Kinder (47,8%) wurden spontan entbunden, 12 (52,2%) per Sectio, bei keinem der Kinder wurde eine Zangen- oder Vakuumextraktion durchgeführt, eine Geburt wurde als partus celer definiert. Bei 3 der 12 Kinder, welche per Sectionem entbunden wurden, war diese im Vorhinein geplant (Indikationen: Präeklampsie, Schädelbeckenmissverhältnis, Plazenta prävia), bei den anderen 8 Kindern ergab sich durch Untersuchungsbefunde eine dringliche Indikation zur sofortigen Sectio (Anhydramnion, reversed flow im Doppler, fetale Bradycardie, pathologisches CTG, drohende Uterusruptur), bei einem Kind wurde die Indikation nicht dokumentiert.

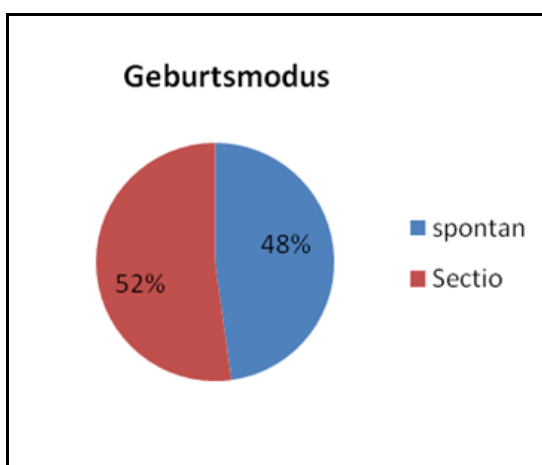


Abbildung 12: Geburtsmodus

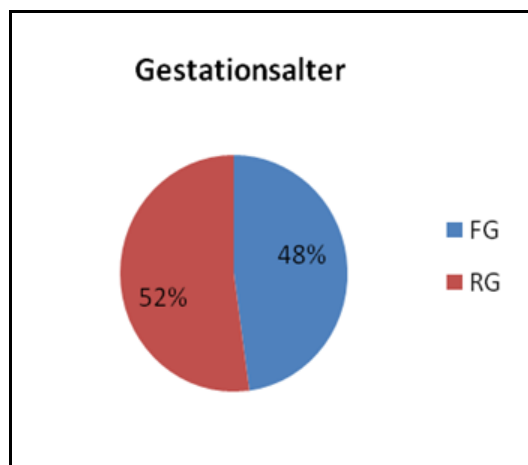


Abbildung 13: Gestationsalter

3 Frühgeborene (13%) wurden spontan entbunden, 8 per Sectio (34,8%), 8 reifgeborene Kinder (34,8%) wurden spontan entbunden, 4 per Sectio (17,4%).

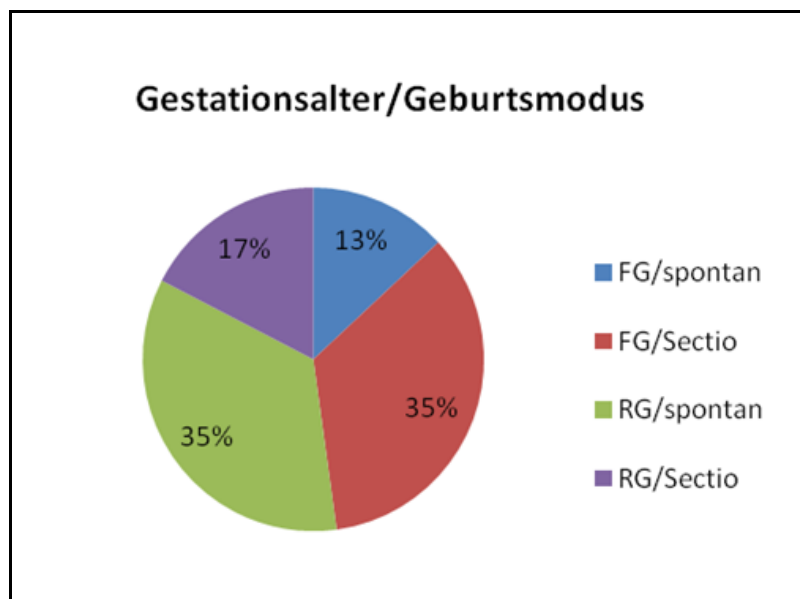


Abbildung 14: Gestationsalter/Geburtsmodus

Je 1 Kind (4,3%) wurde in der 26., 27., und 28.Schwangerschaftswoche (SSW) geboren, 3 Kinder (13%) wurden zwischen der 31. und 32.SSW geboren, 5 (21,7%) zwischen der 35. und 37.SSW. Das Geburtsgewicht variierte zwischen 610g (27.SSW) und 4550g (40.SSW). Von den 23 Kindern wurden 10 (43,5%) in der Neonatalperiode intubiert.

3.4.1 APGAR Werte

Die APGAR 1 Werte variierten zwischen 0 und 9. Die Werte 0, 2, 4 und 6 wurden einmal vergeben (je 4,3%), 3 Kinder (13%) wurden nach einer Minute mit einem APGAR Wert von 5 eingestuft, 9 Kinder (39,1%) erhielten den Wert 8, 6 Kinder (26,1%) den Wert 9.

Die APGAR 5 Werte variierten zwischen 5 und 10. Der Wert 5 wurde an 2 Kinder (8,7%) vergeben, der Wert 6 an 1 Kind (4,3%). 4 Kinder (17,4%) erhielten nach 5 Minuten den APGAR Wert 8, 9 (39,1%) den Wert 9 und 6 (26,1%) den Wert 10.

Die APGAR 10 Werte variierten zwischen 6 und 10. Die Werte 6 und 7 wurden je einmal vergeben (4,3%), 2 Kinder (8,7%) erhielten den Wert 8 nach 10 Minuten, je 9 Kinder (39,1%) erhielten den Wert 9 und 10. Bei einem Kind wurden keine APGAR Werte dokumentiert.

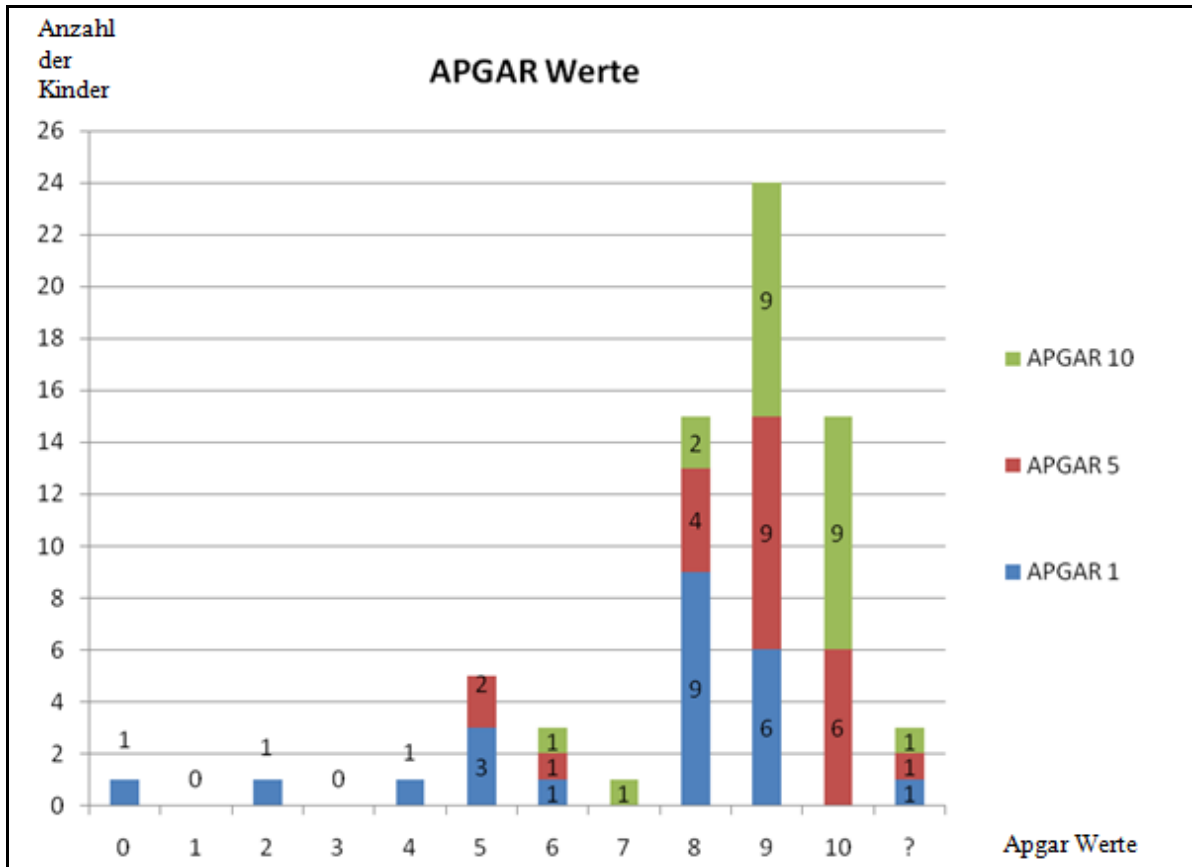


Abbildung 15: Anzahl der Kinder mit entsprechenden APGAR Werten

3.5 Risikofaktoren

Bei 3 der 23 Kinder (13%) welche in die Studie aufgenommen wurden, konnten anhand der vorliegenden Arztbriefe keine Risikofaktoren (RF) für einen neonatalen Hirninfarkt gefunden werden. Bei den anderen 20 Kindern (87%) konnten ein oder mehrere Risikofaktoren identifiziert werden. Bei 6 Kindern (26,1%) wurde nur ein RF gefunden, bei je 4 Kindern (17,4%) wurden 2 beziehungsweise 4 RF identifiziert, bei je 2 Kindern (8,7%) 3 oder 5. Bei je einem Kind (4,3%) wurden 6 beziehungsweise 7 RF dokumentiert.

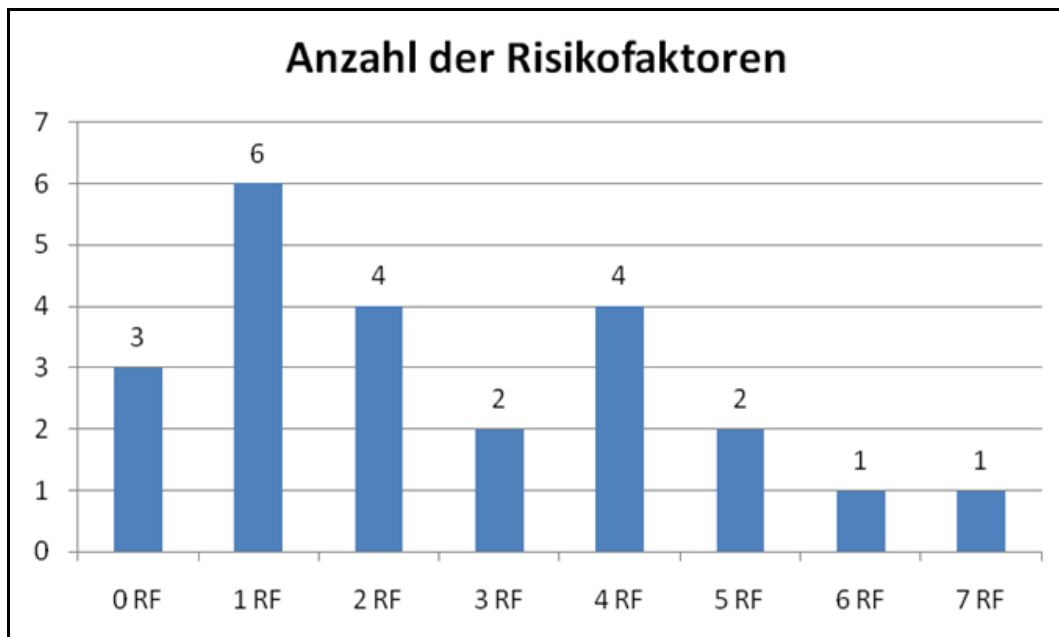


Abbildung 16: Anzahl der Kinder mit einer bestimmten Anzahl an Risikofaktoren

Bei 11 Kindern (47,8%) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, bei je 8 Kindern (34,8%) zeigte sich mißfärbiges Fruchtwasser, kardiale Auffälligkeiten, oder eine Gerinnungsstörung. Wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben wurde bei 7 Müttern (30,4%) in der Schwangerschaft eine Erkrankung festgestellt. 6 Kinder (26,1%) entwickelten in der Neonatalperiode eine Sepsis. Bei 3 Kindern (13%) trat eine intrauterine oder peripartale Asphyxie auf, bei ebenfalls 3 Fällen (13%) wurde eine Pathologie der Plazenta dokumentiert (einmal diffuse Zottenreifungsretardierung sowie kleinherdige Zottenreifungsretardierung, eine Plazenta zeigte Fettkalkinfarkte und eine Plazenta wog nur 180g). Bei je 2 Kindern (8,7%) wurden folgende Risikofaktoren gefunden: ECMO (aufgrund einer kongenitalen Zwerchfellhernie mit Lungenhypoplasie beziehungsweise aufgrund eines Mekoniumaspirationssyndroms), Amnioninfektionssyndrom, Nabelarterien und/oder Nabelvenenkatheter. Bei einem Kind (4,3%) wurde eine Operation in der Neonatalperiode durchgeführt.

3.5.1 Kardiale Auffälligkeiten

Bei 8 der 23 Kinder (34,8%) wurden in der Echokardiographie eine oder mehrere kardiale Auffälligkeiten diagnostiziert. Bei 4 Kindern (17,4%) fand man einen persistierenden Ductus Arteriosus Botalli (PDA), bei je 3 Kindern (13%) wurde ein persistierendes Foramen ovale (PFO) beziehungsweise ein Vorhofseptumdefekt (ASD) diagnostiziert. Bei

2 Kindern (8,7%) wurde eine Pulmonalarterienstenose entdeckt, bei einem Kind (4,3%) eine Mitralinsuffizienz. Bei einem Kind (4,3%) konnte ein PFO nicht sicher von einem ASD unterschieden werden.

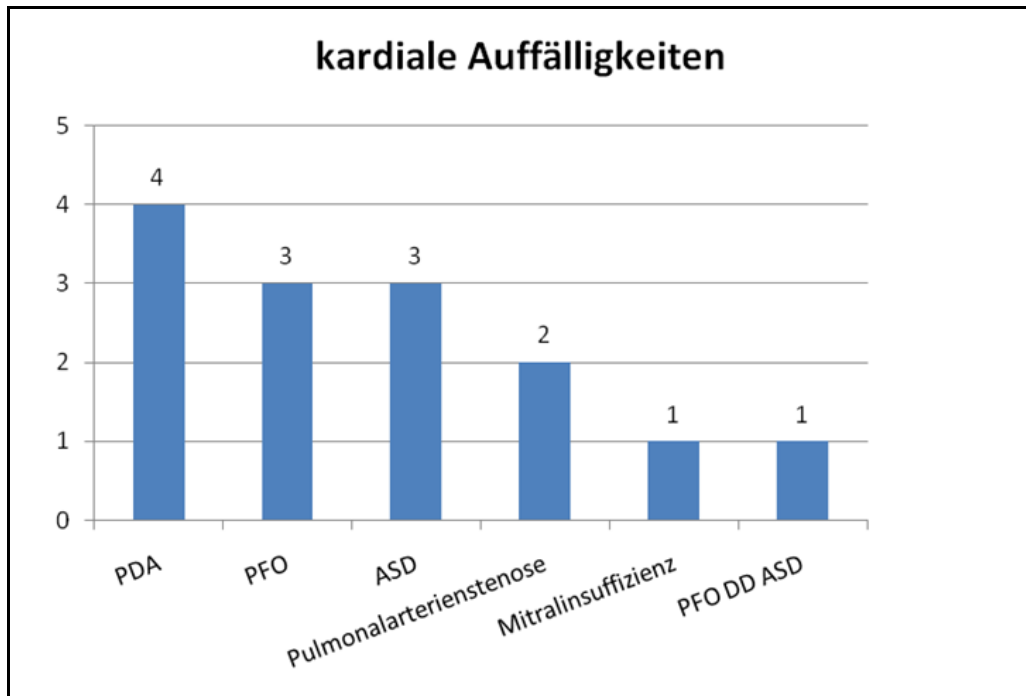


Abbildung 17: Anzahl der Kinder mit bestimmten kardialen Auffälligkeiten

3.5.2 Gerinnung

Von den 23 Kindern wurde bei 16 (69,6%) ein Gerinnungsstatus durchgeführt, bei 7 Kindern (30,4%) wurde in der Krankengeschichte keine Information über die Durchführung von Gerinnungstests gefunden. Bei 6 der 16 Kinder (37,5% der getesteten bzw. 26,1% aller Kinder) war der Gerinnungsstatus unauffällig, bei 9 Kindern (56,3% der getesteten bzw. 39,1% aller Kinder) zeigten sich Auffälligkeiten der Gerinnung. Bei einem Kind (6,2% bzw. 4,3%) zeigte sich ein unauffälliger Befund, es wurde jedoch kein kompletter Gerinnungsstatus durchgeführt.

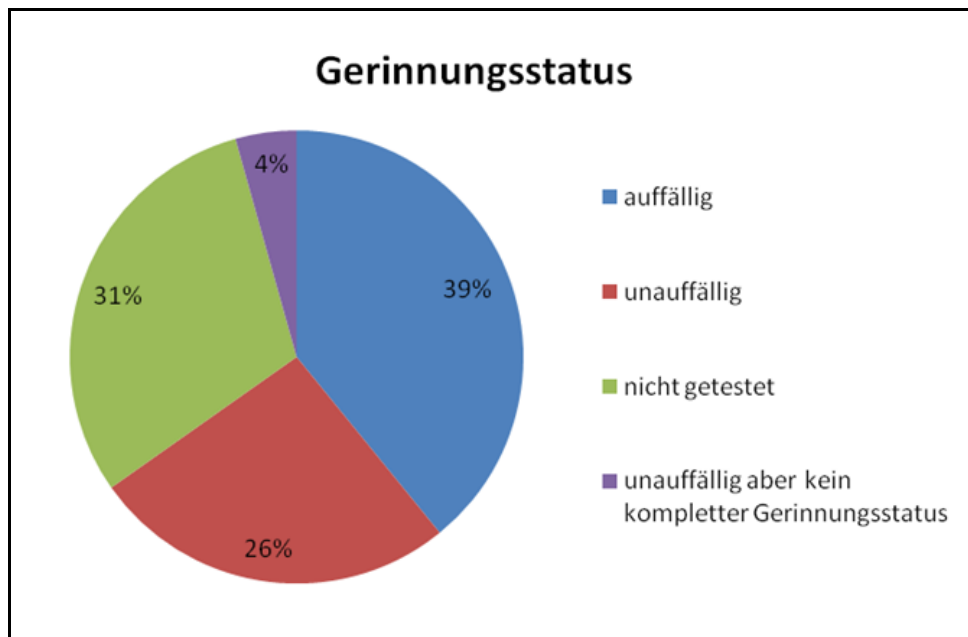


Abbildung 18: Gerinnungsstatus

Bei 3 Kindern (18,7% der getesteten bzw. 13% aller Kinder) wurde ein erniedrigtes Protein C diagnostiziert, die Werte lagen dabei zwischen 19 und 37%. In der Literatur findet man allerdings einen sehr weit gestreuten Normbereich für das Protein C beim reifen Neugeborenen (14- 46%; 24-46% am 1.LT; 31-53% im Alter von 5 Tagen). [78, 79]

Bei je einem Neugeborenen (6,25% bzw. 4,3%) wurde eine APC Resistenz Erniedrigung beziehungsweise eine heterozygote MTHFR Mutation diagnostiziert, diese Gerinnungsstörungen wurden jedoch nicht als Ursache für den Infarkt in Betracht gezogen. Bei 2 Kindern (12,5% bzw. 8,7%) kam es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), ein Kind (6,25% bzw. 4,3%) entwickelte eine postasphyktische hepatogene Koagulopathie, ein Kind (6,25% bzw. 4,3%) zeigte eine isolierte Thrombozytopenie. Tabelle 4 listet die dokumentierten Gerinnungsbefunde jener Kinder auf, bei denen eine Auffälligkeit gefunden wurde.

Gerinnungsbefunde

Protein C auffällig niedrig (27%) **kein sicherer Befund**

heterozygot für MTHFR-Mutation, APTT mehrfach auf 43,7 erhöht (Norm 30-42) **keine**

Ursache für den Infarkt

geringe APC Resistenz Erniedrigung, **keine Konsequenz**

DIC (2)

Thrombozytopenie ansonsten unauffällig

relativ niedrige Protein C Aktivität (19%) wahrscheinlich heterozygoter Protein C Mangel

postasphyktische hepatogene Koagulopathie

Protein C Aktivität erscheint mit 37%, Protein S Akt mit 20% erniedrigt; Befunde der

Mutter: Protein S Aktivität mit 47% (60-140) leicht erniedrigt

Tabelle 4: Gerinnungsbefunde

3.6 Klinik

4 der 23 Kinder (17,4%) zeigten einen vollkommen asymptomatischen Verlauf ohne neurologische Auffälligkeiten oder sonstige Zeichen eines Infarktes. 6 Kinder (26,1%) präsentierten sich durch einen Krampfanfall, bei 18 Kindern (78,4%) wurden neurologische Auffälligkeiten entweder vor oder nach der Diagnosestellung des Infarktes festgestellt. Bei 8 Kindern wurden sonstige Auffälligkeiten dokumentiert (4 Kinder (17,4%) mit rezidivierenden Apnoen, je 1 Kind (4,3%) zeigte häufiges Würgen, Zyanoseanfälle beziehungsweise Blutdruckschwankungen und Tachy-Bradyarrhythmien). Bei 2 Kindern (8,7%) war die neurologische Beurteilbarkeit aufgrund der Sedoanalgesie nur eingeschränkt beurteilbar.

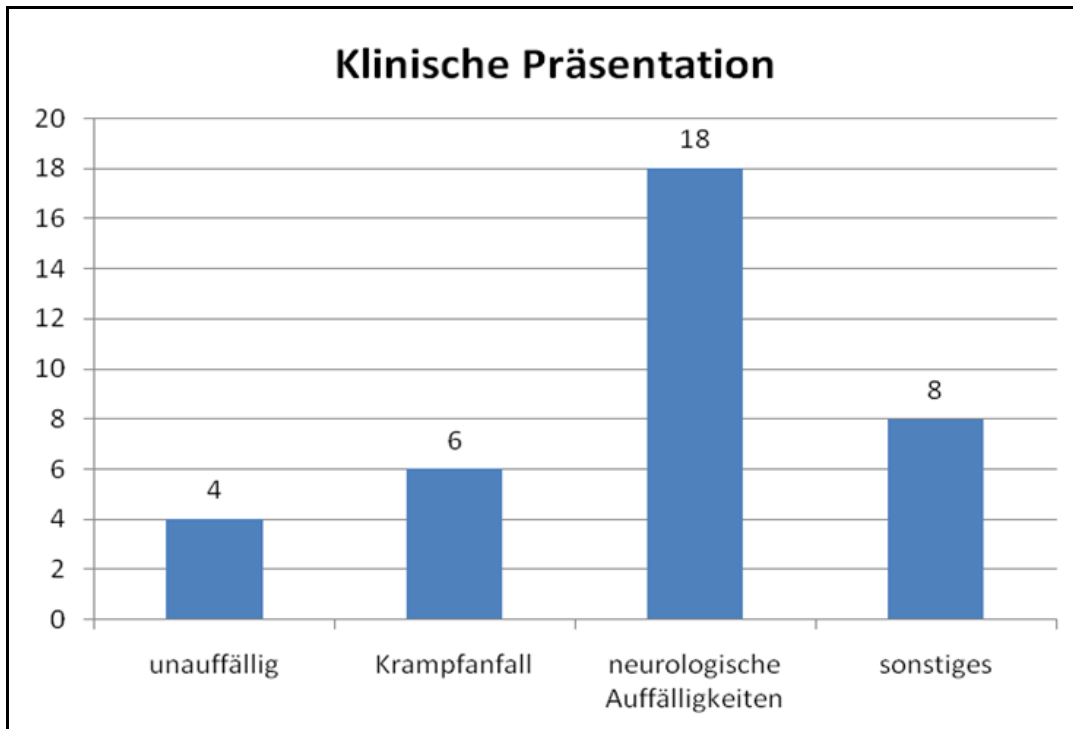


Abbildung 19: Anzahl der Kinder bezogen auf die klinische Präsentation

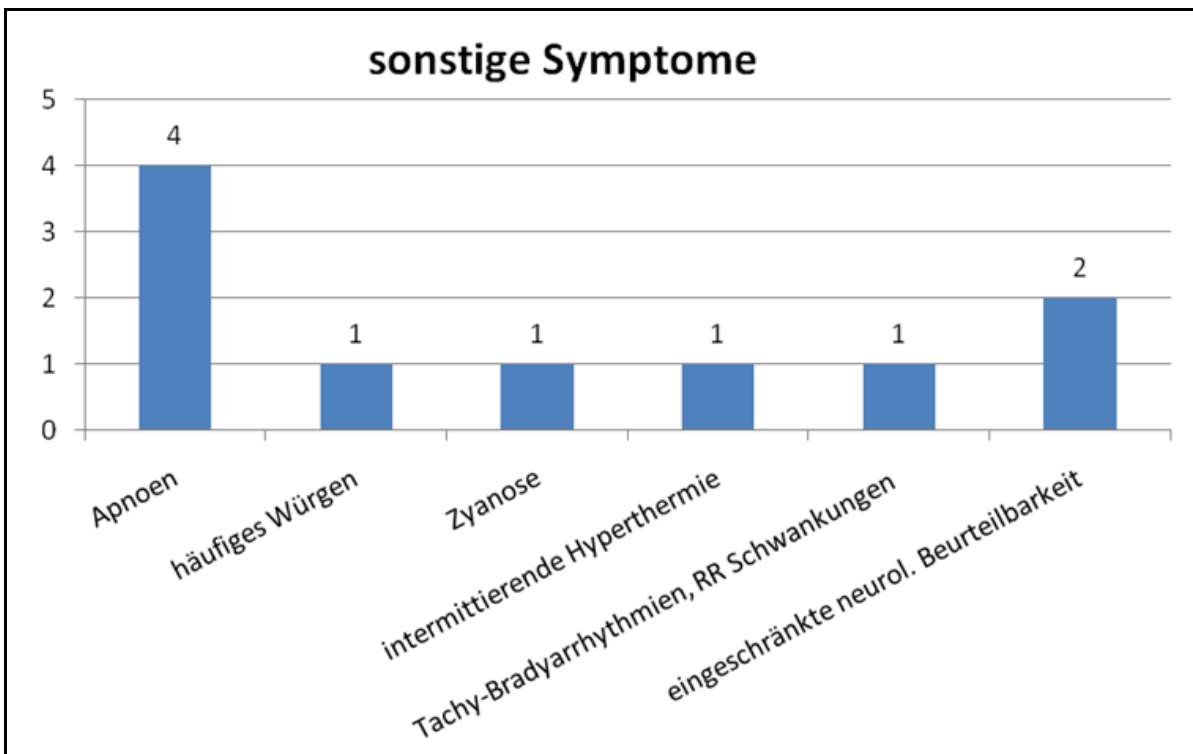


Abbildung 20: Anzahl der Kinder mit bestimmten sonstigen Symptomen

6 Kinder (26,1%) präsentierten sich ausschließlich durch unterschiedliche neurologische Auffälligkeiten, kein Kind (0%) fiel durch einen Krampfanfall ohne sonstige Symptome auf. 5 Kinder (21,7%) zeigten sowohl einen oder mehrere Krampfanfälle als auch neurologische Auffälligkeiten. Weitere 5 Kinder (21,7%) präsentierten sich mit neurologischen Auffälligkeiten und sonstigen Symptomen. 1 Kind (4,3%) zeigte Krampfanfälle, neurologische Auffälligkeiten sowie häufiges Würgen, 1 Kind (4,3%) zeigte ausschließlich rezidivierende Apnoen. Von den 5 Kindern (21,7%) bei welchen ein asymptomatischer Verlauf dokumentiert wurde, war die neurologische Beurteilbarkeit bei 2 Kindern durch eine durchgeführte Sedoanalgesie eingeschränkt, 1 Kind (4,3%) zeigte bis zur Diagnosestellung einen vollkommen asymptomatischen Verlauf, bei der Entlassung wurden allerdings diskrete neurologische Auffälligkeiten beschrieben.

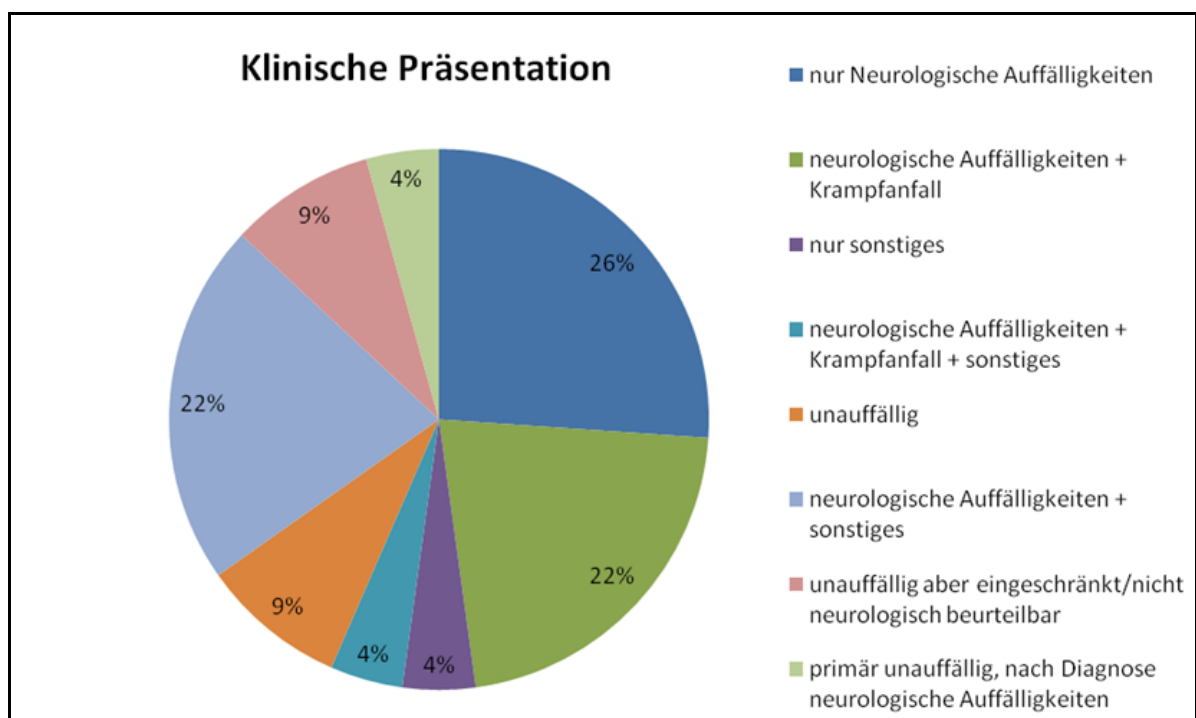


Abbildung 21: klinische Präsentation II

3.6.1 Krampfanfälle

Wie bereits in Kapitel 3.6 beschrieben zeigten 6 der 23 Kinder (26,1%) einen oder mehrere Krampfanfälle. Bei 5 der 6 Kinder trat der erste Krampfanfall am 2. Lebenstag auf, bei einem Kind trat der erste Krampfanfall am 3. Lebenstag auf.

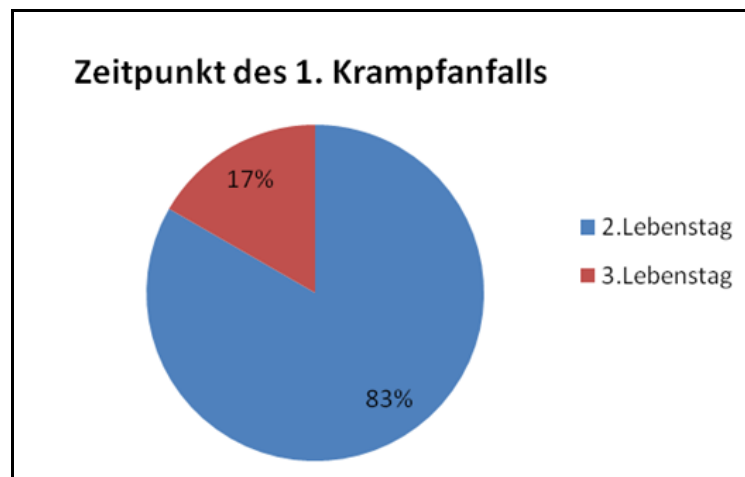


Abbildung 22: Zeitpunkt des ersten Krampfanfalls

Bei 4 Kindern (17,4% aller Kinder bzw. 66% der Kinder mit Krampfanfall) traten fokale Krampfanfälle auf (2 rechts fokal, 2 links fokal), bei einem Kind (4,3% bzw. 17%) trat ein generalisierter Anfall auf, bei einem Kind (4,3% bzw. 17%) wurde nur ein Krampfanfall dokumentiert aber in der Krankenakte nicht genauer charakterisiert.

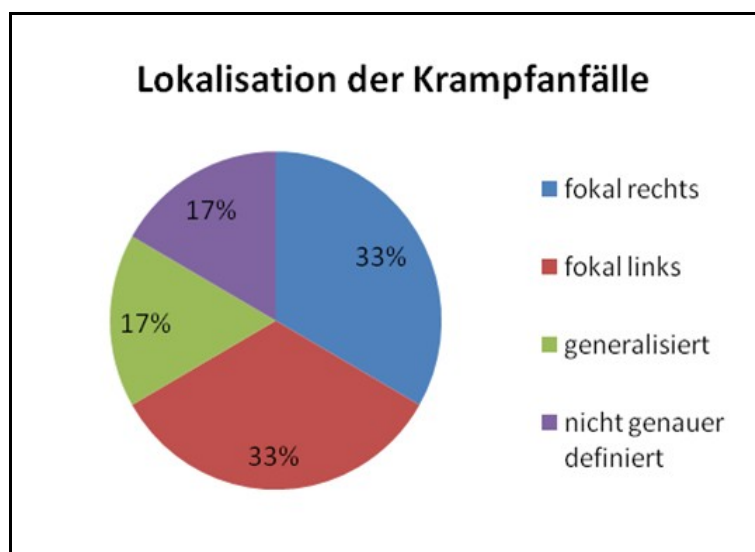


Abbildung 23: Lokalisation der Krampfanfälle

3.6.2 Neurologische Auffälligkeiten

Wie bereits in Kapitel 3.6 beschrieben zeigten 18 der 23 Kinder (78,4%) neurologische Auffälligkeiten. Bei der Analyse der beschriebenen Auffälligkeiten fiel auf, dass es am häufigsten zu einer Hypertonie der Muskulatur kam. 8 der 18 Kinder (44,4% der Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten beziehungsweise 34,8% aller Kinder) zeigten einen gesteigerten Muskeltonus, bei 2 Kindern (11,1% der neurologisch auffälligen bzw. 8,7% aller Kinder) zeigte sich ein verminderter Muskeltonus, 4 Kinder (22,2% bzw. 17,4%) präsentierten sich mit wechselndem Tonus. Bei 4 Kindern (22,2% bzw. 17,4%) wurde ein unauffälliger Muskeltonus beschrieben.

Bei 7 Kindern (38,8% der neurologisch auffälligen bzw. 30,4% aller Kinder) wurden Auffälligkeiten wie Daumeneinschlagen, Zehenspreizen oder Zehenkrallen beschrieben, bei 4 Kindern (22,2% bzw. 17,4%) fielen orale Automatismen beziehungsweise ein Grimmassieren auf. Je 5 Kinder (27,8% bzw. 21,7%) zeigten eine Überstreckung oder Strecktendenzen, eine ausgeprägte Manipulationsempfindlichkeit, Unruhe oder Übererregbarkeit beziehungsweise eine Asymmetrie. Bei 6 Kindern (33,3% bzw. 26,1%) fiel eine verminderte Spontanmotorik auf, je 4 Kinder (22,2% bzw. 17,4%) fielen durch eine Opisthotonushaltung, eine bevorzugte Kopfhaltung oder durch Klonismen auf.

Bei je 2 Kindern (11,1% bzw. 8,7%) zeigten sich ruckartige Bewegungen, eine auffällige Zitterigkeit, eine Froschstellung, eine einseitige Bewegungsstörung beziehungsweise ein Spontanbabinsky. Bei je einem Kind (5,5% bzw. 4,3%) fiel eine Ptosis und Anisometropie, eine einseitige Schwäche, rudernde Bewegungen, symmetrische Bewegungen, eine Blickwendung in eine Richtung, ein fehlender Zehengreifreflex beziehungsweise eine gespannte Fontanelle auf.

3.7 Diagnostik

Bei allen 23 Kindern wurde eine cranielle Sonographie als primäre diagnostische Maßnahme durchgeführt. Bei 13 Kindern (56,5%) wurde die Sonographie aufgrund der klinischen Präsentation des Kindes durchgeführt, bei 9 Kindern (39,1%) wurde die Sonographie im Rahmen der Routineuntersuchungen auf der neonatologischen Intensivstation durchgeführt. Bei einem Kind (4,3%) wurde die bildgebende Diagnostik aufgrund einer bereits präpartal mittels MR diagnostizierten cerebralen Malformation durchgeführt.

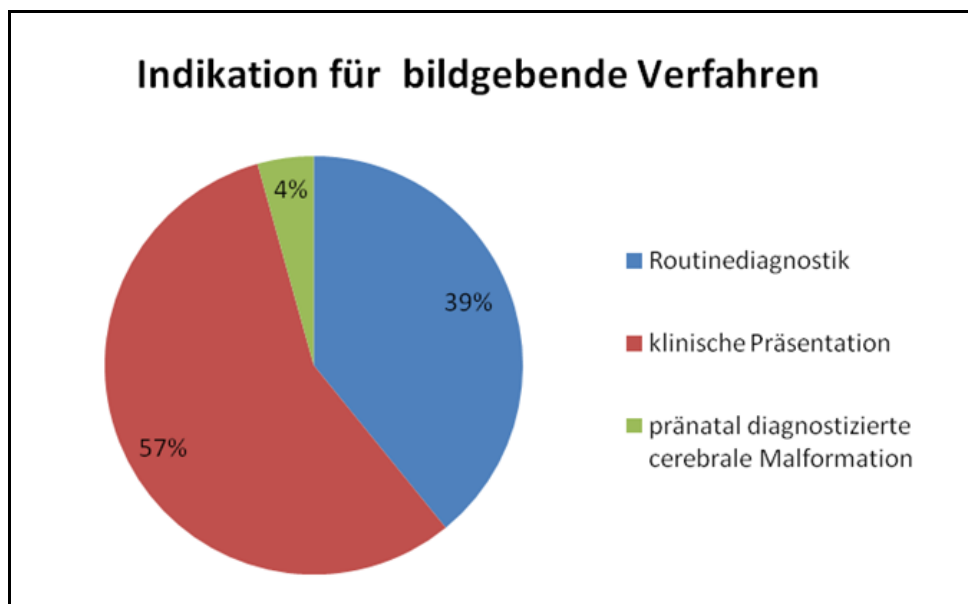


Abbildung 24: Indikation für bildgebende Verfahren

Bei 12 Kindern (53,3%) wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, bei 2 Kindern (8,7%) wurde eine Computertomographie durchgeführt. Bei 10 der 23 Kinder (43,5%) wurde zusätzlich zu den bildgebenden Verfahren ein Elektroenzephalogramm (EEG) durchgeführt.

Bei 7 Kindern (30,4%) wurde der Hirninfarkt ausschließlich mittels Sonographie diagnostiziert, bei 5 Kindern (21,7%) wurde zusätzlich zur Sonographie ein MR durchgeführt. Bei 7 Kindern (30,4%) wurde sowohl eine Sonographie, eine Magnetresonanztomographie als auch ein EEG zur Diagnostik durchgeführt. Bei 2 Kindern

(8,7%) wurde eine Sonographie und ein EEG durchgeführt, aber kein MR oder CT. Bei einem Kind (4,3%) wurde zusätzlich zur Sonographie ein CT sowie ein MR durchgeführt, bei einem Kind (4,3%) wurde zusätzlich zur Sonographie ein CT und ein EEG durchgeführt.

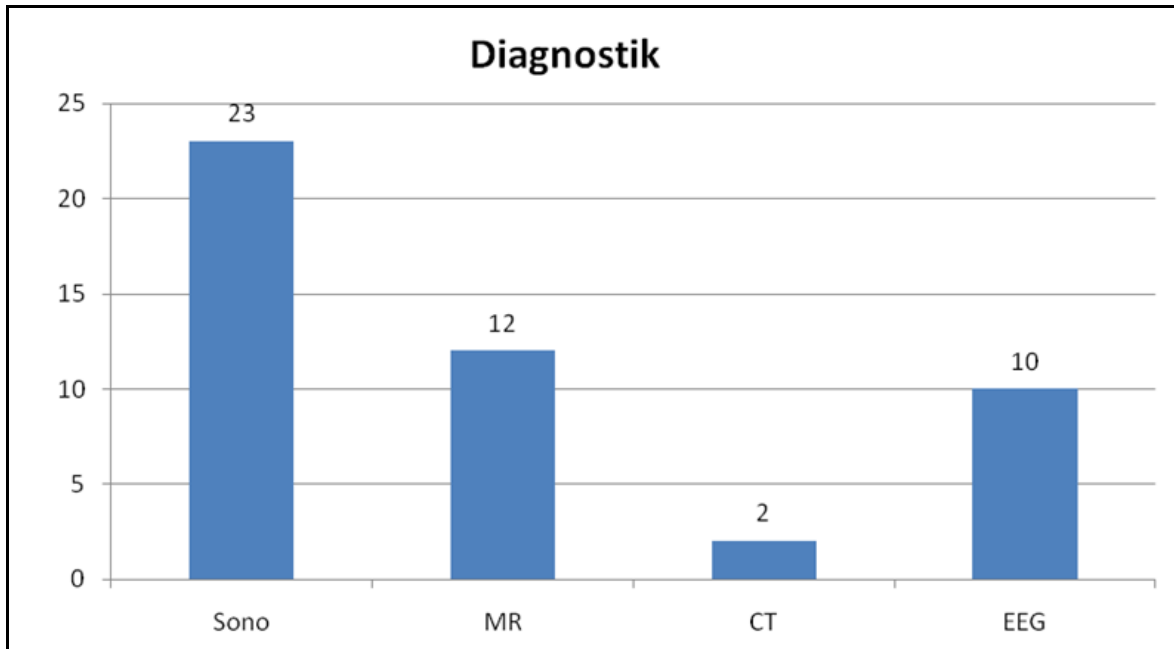


Abbildung 25: Anzahl der Kinder bei denen eine bestimmte Diagnostik durchgeführt wurde

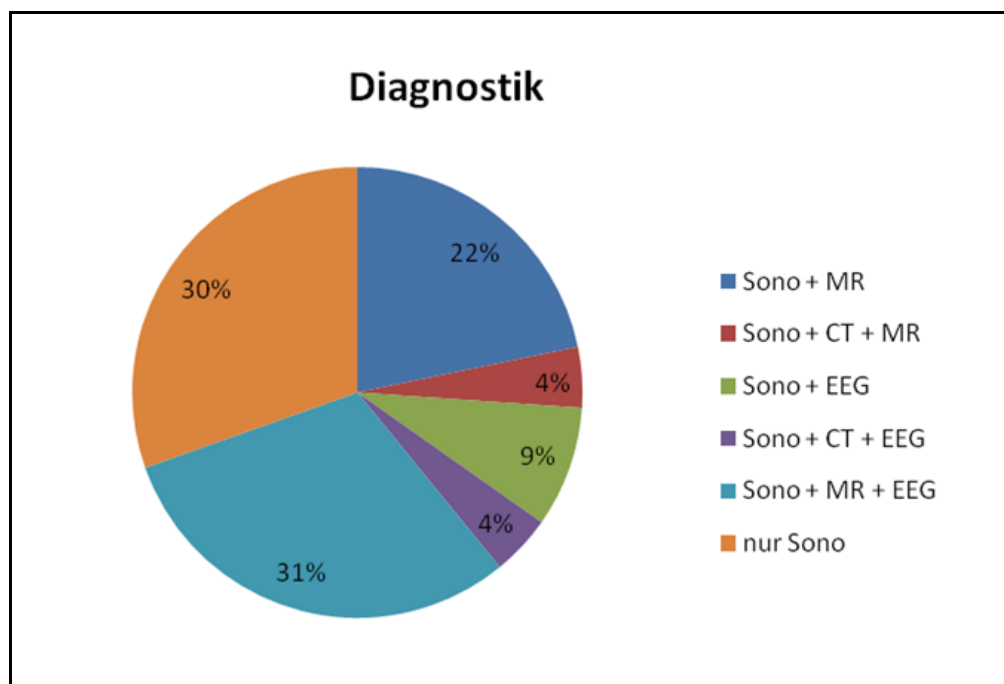


Abbildung 26: durchgeführte Diagnostik II

20 Kinder (86,9%) wurden primär durch die cranielle Sonographie diagnostiziert, bei 10 Kindern (43,5%) wurde die Diagnose daraufhin mittels MR bestätigt, beziehungsweise der Infarkttyp genauer identifiziert. Bei 2 Kindern (8,7%) wurde die Diagnose primär mittels MR gestellt. Bei einem dieser Kinder handelte es sich um einen retrospektiv diagnostizierten Hirninfarkt, bei welchem in der primären Sonographie lediglich eine paraventriculäre Zyste im Bereich des rechten Vorderhorns sichtbar war. Bei dem anderen primär mittels MR diagnostizierten Infarkt handelte es sich um eine Sinusvenenthrombose. Hier ergaben sich bereits in der durchgeführten Sonographie Auffälligkeiten im Sinne einer Ventrikelausweitung, im daraufhin durchgeführten CT zeigten sich zusätzlich zur Ventrikelerweiterung auch alte Blutspiegel in den Ventrikeln. Mittels MR wurde dann die definitive Diagnose gestellt.

Bei einem Kind (4,3%) wurde die Diagnose bei primär unauffälliger Sonographie mittels Computertomographie gestellt.

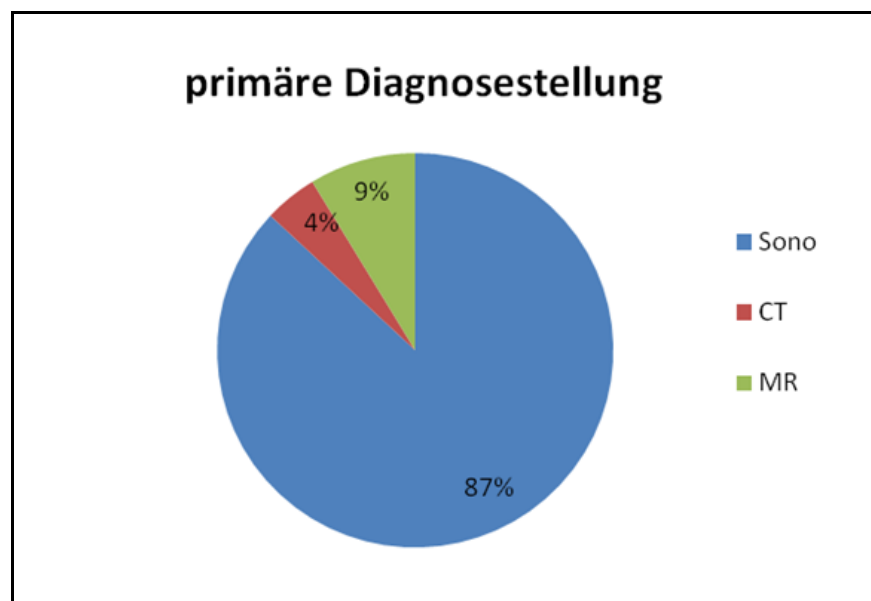


Abbildung 27: primäre Diagnosestellung

3.7.1 Sonographie

Wie bereits beschrieben wurde bei allen 23 Kindern eine cranielle Sonographie durchgeführt. Bei 22 Kindern (95,7%) wurden Auffälligkeiten in der Sonographie beschrieben, bei einem Kind (4,3%) war die Sonographie vollkommen unauffällig. Bei 5

Kindern (21,7%) war die primäre Sonographie unauffällig, in den Verlaufskontrollen zeigten sich jedoch Auffälligkeiten.

Bei 16 Kindern (69,6%) fiel in der Sonographie eine Echogenitätserhöhung auf, bei 13 Kindern (56,5%) zeigte sich entweder primär oder im Rahmen der Verlaufskontrollen eine Zystenbildung. Bei 9 Kindern (39,1%) zeigte sich eine Ventrikelausweitung, bei 3 Kindern (13%) zeigten sich enge Ventrikel, bei 2 Kindern (8,7%) fiel eine Ventrikelasymmetrie auf, bei einem (4,3%) eine Ventrikelkompression. Bei 4 Kindern (17,4%) zeigte sich ein erniedrigter RI, bei 3 (13%) war der RI erhöht. Bei 5 Kindern (21,7%) wurde eine Lyse beziehungsweise eine Demarkierung im Infarktgebiet beschrieben. Bei je 4 Kindern (17,4%) wurde eine subependymale Blutung (SEB) beziehungsweise eine intraventrikuläre Blutung (IVH) festgestellt, bei 3 Kindern (13%) fiel eine periventrikuläre Blutung (PVH) auf. Bei je 2 Kindern (8,7%) zeigten sich ein Mittellinienshift, subdurale beziehungsweise subarachnoidale Effusionen oder eine verminderte Perfusion der Hirnarterien. Bei je einem Kind (4,3%) zeigte sich eine cerebrale Atrophie, ein Hirnödem, ein verschmälertes Balken, ein inhomogener Plexus beziehungsweise ein verwaschenes Parenchym.

3.7.2 MR

Bei 12 Kindern wurde ein cranielles MR zur Diagnosestellung oder Diagnosesicherung durchgeführt. Bei je 6 Kindern (50%) wurde eine Ventrikelausweitung oder Ventrikelausziehung beziehungsweise eine Einblutung oder Blutungsresiduen beschrieben. Bei 5 Kindern (41,7%) zeigte sich ein zystisch abgeräumter Substanzdefekt. Bei 3 Kindern (25%) zeigte sich eine intraventrikuläre Blutung, bei 2 (16,7%) eine subarachnoidale Blutung. Bei je 2 Kindern (16,7%) zeigte sich ein ausgedünnter Balken beziehungsweise eine Atrophie des Crus cerebri.

Bei 3 Kindern (25%) wurde die Durchführung einer MR Angiographie dokumentiert. Bei einem Kind zeigte sich in der MR Angiographie eine kaliberschwächere Arteria cerebri media, bei 2 Kindern (16,7%) wurde eine unauffällige MR Angiographie beschrieben.

Bei nur einem Kind (8,33%) wurde ein diffusionspositives Areal dokumentiert. Bei je einem Kind (8,33%) zeigte sich ein hypoplastisches Kleinhirn, ein perifokales Ödem, eine Kompression des Hirnparenchyms beziehungsweise eine Erweiterung der extracerebralen Liquorräume. Bei einem Kind wurde am 8. Lebenstag ein kleiner hämorrhagischer Hirninfarkt in der Sonographie diagnostiziert, im Alter von 2 ½ Jahren wurde aufgrund eines Schädel-Hirn Traumas ein MR durchgeführt welches einen unauffälligen Befund zeigte.

Von den 3 Kindern bei denen eine Sinusvenenthrombose diagnostiziert wurde konnte bei 2 (66,6%) ein Thrombus nachgewiesen werden, bei dem dritten Kind zeigte sich ein abnormes Strömungsprofil im Sinus Sagittalis superior, Sinus rectus, Sinus transversus und Sinus sigmoideus was auf eine rekanalisierte Sinusvenenthrombose hindeutete.

3.7.3 CT

Wie bereits beschrieben wurde bei 2 der 23 Kinder (8,7%) eine Computertomographie durchgeführt. Bei einem Kind wurde aufgrund einer deutlich hypodensen Läsion im Bereich der Arteria cerebri media ein ischämischer Infarkt diagnostiziert. Im CT des zweiten Kindes zeigten sich eine Ventrikelausweitung sowie eine intraventrikuläre Blutung, die Diagnose einer Sinusvenenthrombose wurde erst durch die darauffolgend durchgeführte MR Untersuchung gestellt.

3.7.4 EEG

Bei 10 Kindern (43,5%) wurde zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik ein EEG durchgeführt. Bei 6 der 10 Kinder (60%) zeigte sich ein unauffälliger Befund. In 2 der 4 auffälligen EEGs (50%) zeigte sich eine unauffällige Grundaktivität. Bei 2 Kindern (8,7%) zeigten sich spike waves, bei je einem Kind (4,3%) zeigten sich diffuse Allgemeinveränderungen, ein Herdbefund ohne Zeichen einer Aktivitätserhöhung, Zeichen erhöhter cerebraler Erregbarkeit, ein Herdbefund mit Zeichen erhöhter Aktivität sowie burst suppression beziehungsweise anfallsverdächtige Muster.

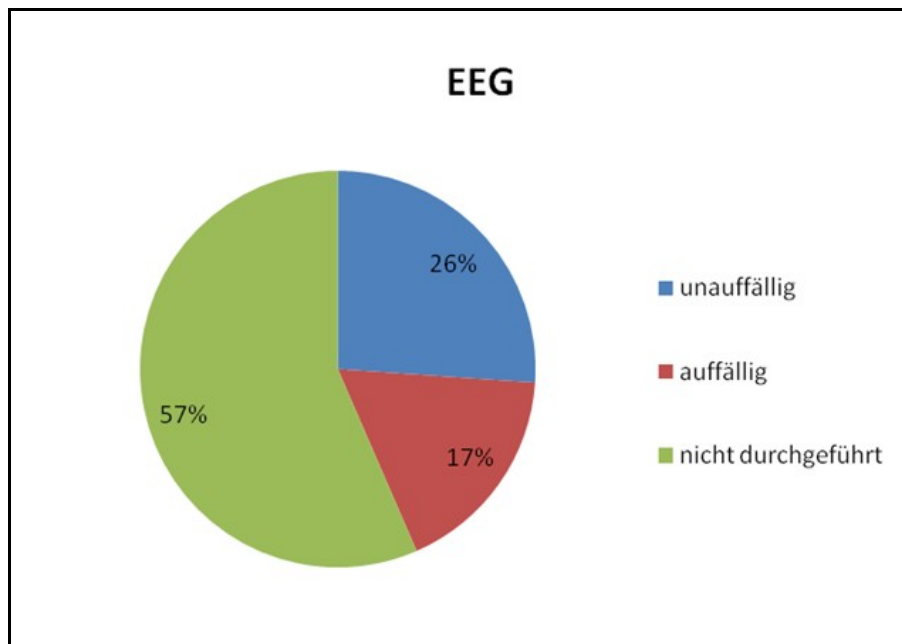


Abbildung 28: EEG

3.7.5 Alter bei Diagnosestellung

Bei 20 der 23 Kinder (86,9%) wurde ein genaues Datum der Erstdiagnosestellung dokumentiert. Wie bereits beschrieben handelte es sich bei einem Kind um einen retrospektiv diagnostizierten Hirninfarkt im Alter von 6 Monaten. Bei 2 Kindern (10%) wurde der Hirninfarkt bereits am ersten Lebenstag diagnostiziert, bei 7 weiteren Kindern (35%) innerhalb der ersten Lebenswoche. Bei 7 Kindern (35%) erfolgte die Erstdiagnosestellung in der zweiten Lebenswoche. Bei den verbleibenden 3 Kindern (15%) wurde der Infarkt erstmals zwischen der dritten und fünften Lebenswoche diagnostiziert.

Im Durchschnitt wurde die Diagnose nach 8,9 Tagen gestellt (diese Berechnung erfolgte unter Ausschluß des retrospektiv diagnostizierten Falles).

3.8 Verlauf

Bei 20 der 21 überlebenden Kinder (95,2%) wurden nach dem stationären Aufenthalt, in dessen Rahmen die Diagnose gestellt wurde, weitere Verlaufskontrollen durchgeführt. Bei einem Kind (4,3%) fanden sich keine weiteren Daten im Archiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Graz. Im Rahmen der Nachkontrollen zeigten 9 Kinder (41%) einen unauffälligen Verlauf, 11 (50%) entwickelten Folgeschäden, 2 Kinder (9%) verstarben in der akuten Phase des Infarktes.

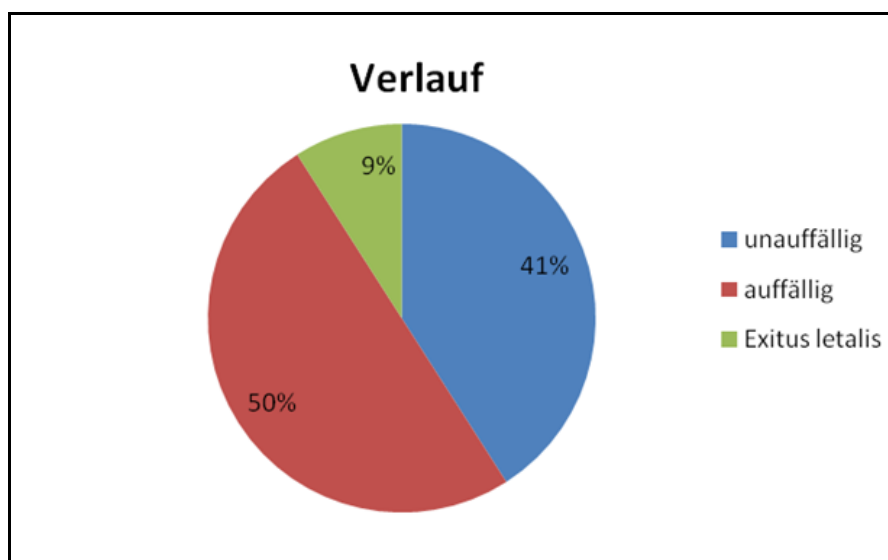


Abbildung 29: Verlauf

Bei 8 der 20 Kinder (40%) bei denen eine Verlaufskontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich ein psychomotorischer Entwicklungsrückstand, 5 Kinder (25%) entwickelten im Verlauf eine Hemiparese, 1 Kind (5%) entwickelte eine spastische Tetraparese. 3 der 5 Kinder, bei denen eine Hemiparese diagnostiziert wurde erlernten den freien Gang, die beiden anderen Kinder waren bei der letzten durchgeführten Kontrolle noch unter einem Jahr alt. Bei 4 Kindern (20%) zeigte sich eine Dystrophie, bei je 3 Kindern (15%) wurde ein Hydrocephalus beziehungsweise ein Mikrocephalus diagnostiziert.

2 Kinder (10%) entwickelten im Verlauf eine Epilepsie, wobei hier nur bei einem Kind (5%) die Epilepsie als Folgeschaden des neonatalen Hirninfarktes angenommen wurde. Bei dem zweiten Kind wurde die Epilepsie als primär definiert, da man durch die Lokalisation

beziehungsweise das vorliegende EEG auf keinen Zusammenhang mit dem stattgehabten Infarkt rückschließen konnte.

2 Kinder (8,7%) verstarben im Rahmen des akuten Hirninfarktes. Bei einem dieser Kinder handelte es sich um ein Zwillingsfrühgeborenes der 26.SSW mit IVH III beidseits, ausgedehnter periventrikulärer Hämorrhagie links und frontaler periventrikulärer Hämorrhagie rechts. Zusätzlich dazu bestanden ein persistierender fetaler Kreislauf sowie ein Amnioninfektionssyndrom. Das Frühgeborene verstarb am zweiten Lebenstag.

Bei dem zweiten Kind handelte es sich um ein Reifgeborenes der 39.SSW mit kongenitaler, bereits präpartal bekannter Zwerchfellhernie und Lungenhypoplasie. Im Rahmen der ECMO fiel in der Sonographie ein riesiger, fast die gesamte Hemisphäre einnehmender Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri media mit sekundärer Einblutung unter DIC Bedingungen auf. Aufgrund der massiven Blutungskomplikationen wurde die Therapie des Kindes eingestellt. Das Neugeborene verstarb daraufhin im Alter von 9 Tagen.

Bei keinem Kind (0%) kam es zu einem erneuten Infarkt. Bei je einem Kind (5%) fiel im Verlauf eine muskuläre Hypotonie, eine Dystonie, beziehungsweise und Hypakusis auf.

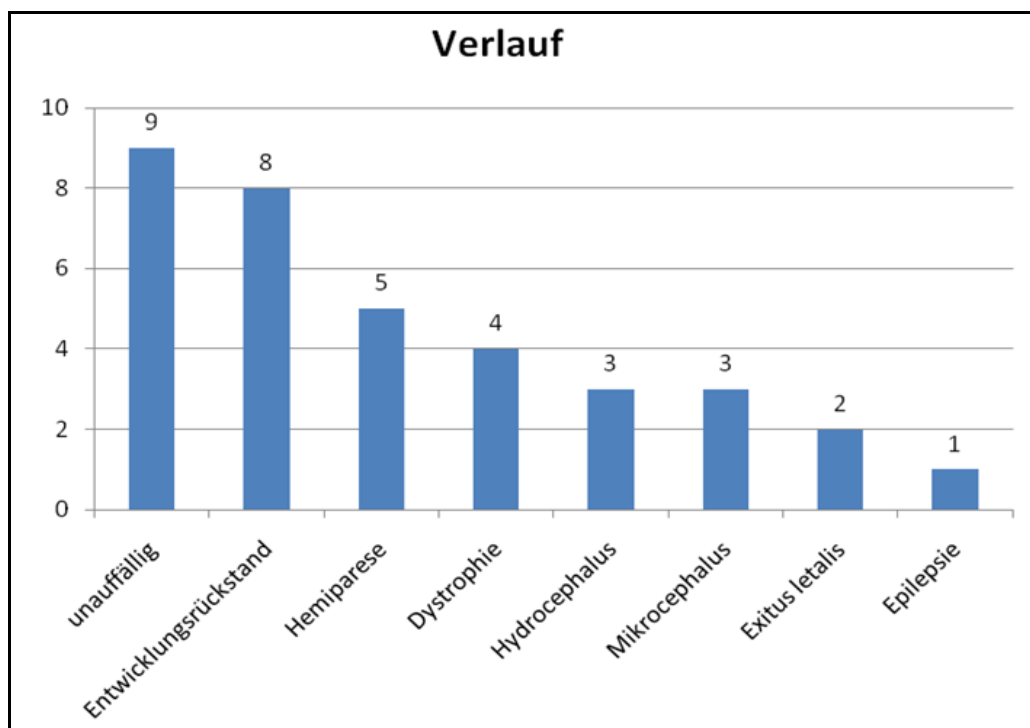


Abbildung 30: Anzahl der Kinder mit einem bestimmten Verlauf

3 der 5 Kinder, welche im Verlauf eine Hemiparese entwickelten zeigten einen ansonsten unauffälligen Verlauf. Bei den beiden anderen Kindern fiel zusätzlich zur Hemiparese ein Entwicklungsrückstand auf, bei einem Kind wurde zusätzlich ein Mikrocephalus diagnostiziert.

Von den 8 Kindern bei denen ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert wurde, traten bei 7 Kindern weitere Folgeschäden auf. Alle Kinder, bei denen ein Hydrocephalus diagnostiziert wurde, zeigten auch einen Entwicklungsrückstand. Von den 4 Kindern mit unauffälliger Klinik zeigten 3 einen unauffälligen Entwicklungsverlauf, ein Kind zeigte im Alter von 6 Monaten eine beginnende Hemiparese.

3.8.1 Dauer der Verlaufskontrollen

Von den 21 Kindern, welche den akuten Infarkt überlebten, wurden bei 20 (95,3%) eine oder mehrere Verlaufskontrollen durchgeführt. Bei 3 (15%) Kindern wurde die letzte Kontrolle innerhalb des ersten Lebensjahres durchgeführt, bei 2 (10%) innerhalb des zweiten, bei 4 (20%) innerhalb des dritten Lebensjahres. Bei je einem Kind (5%) fand die letzte Kontrolluntersuchung innerhalb des vierten, fünften, oder sechsten Lebensjahres statt. Bei den verbleibenden 7 Kindern (35%) fand die letzte Kontrolle nach dem sechsten Geburtstag statt.

Im Durchschnitt wurden die Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von 48 Monaten, entsprechend 4 Jahren, durchgeführt. Hier muß allerdings erwähnt werden, dass bei einigen jüngeren Kindern die Kontrolluntersuchungen noch nicht abgeschlossen sind.

8 der 9 Kinder (88,9%), welche keine Folgeschäden entwickelten wurden nach über zweieinhalb Jahren entwicklungsdiagnostisch untersucht, 5 dieser Kinder (55,6%) waren zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle bereits älter als 5 Jahre. 3 der 6 Kinder mit motorischen Folgeschäden (50%) waren zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung unter 18 Monate alt, die 3 anderen (50%) waren bereits im Schulalter. Die letzten Kontrollen der psychomotorisch retardierten Kinder fanden bei einem Kind (16,7%) in einem Alter von 1,5 Jahren statt, bei 2 Kindern (33,3%) in einem Alter von 3 Jahren, 3 Kinder (50%) waren bereits im Schulalter.

3.8.2 Langzeitverlauf nach klinischer Präsentation durch Krampfanfall

Von den 6 Kindern, welche sich mit einem Krampfanfall als klinische Symptomatik präsentierten, zeigten 4 (66,7%) einen vollkommen unauffälligen Entwicklungsverlauf ohne Folgeschäden. Eines der Kinder entwickelte als Folgezustand des Hirninfarktes eine Hemiparese, zusätzlich fiel auch ein Entwicklungsrückstand auf. Ein Kind, welches sich mit Krampfanfällen präsentierte, verstarb im Rahmen des akuten Infarktes.

3.8.3 Klinische Präsentation bei unauffälligem Verlauf

Von den 9 Kindern welche im Langzeitverlauf der Erkrankung keine Folgeschäden entwickelten zeigten 3 keine klinischen Symptome. Bei diesen 3 Kindern wurde der Infarkt im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Sonographie auf der Intensivstation entdeckt. Eines dieser Kinder war allerdings aufgrund der Sedoanalgesie in den ersten beiden Lebenswochen nur eingeschränkt beurteilbar.

Ein Kind fiel in den ersten Lebenstagen durch Phasen deutlicher Unruhe sowie durch eine Manipulationsempfindlichkeit auf, im weiteren Verlauf kam es jedoch zu keinerlei neurologischen Auffälligkeiten oder anderen Symptomen eines Infarktes. 4 Kinder präsentierten sich mit Krampfanfällen, 3 dieser Kinder zeigte zusätzlich neurologische Auffälligkeiten im Sinne von Opisthotonushaltung, oralen Automatismen, Zehenspreizen sowie erhöhtem Muskeltonus. Ein Kind präsentierte sich ausschließlich mit hypotonem Muskeltonus sowie rudernden Bewegungen der unteren Extremitäten.

3.8.4 Zusammenhang zwischen Verlauf und Infarktlokalisierung

Das Kind mit dem Infarkt der Arteria cerebri anterior zeigte einen unauffälligen Verlauf, 2 Kinder bei denen der Infarkt frontal lokalisiert war zeigten ebenfalls einen günstigen Verlauf, ein Kind zeigte einen mäßigen Entwicklungsrückstand, das zweite Kind entwickelte sich altersgemäß. Auch das Kind mit dem kombinierten ACA und ACM Infarkt zeigte bei den Entwicklungskontrollen keine Auffälligkeiten.

Von den 11 Kindern mit Arteria cerebri media Infarkt entwickelten 5 (45,4%) eine spastische Hemiparese und eines eine spastische Tetraparese. 3 dieser Kinder (27,3%) zeigten im Rahmen der Kontrollen einen psychomotorischen Entwicklungsrückstand, ein Kind (9%) entwickelte eine Epilepsie, ein Kind (9%) verstarb in der akuten Phase des Infarktes. 4 Kinder (36,4%) entwickelten keine Folgeschäden, bei 3 dieser Kinder wurde ein Teilinfarkt der ACM diagnostiziert.

Das Kind mit dem Arteria cerebri posterior Infarkt zeigte ausgeprägte Folgeschäden (Entwicklungsrückstand, Hydrocephalus, ausgeprägte Dystrophie), allerdings fanden sich bei diesem Kind zahlreiche Comorbiditäten welche zusätzlich Einfluß auf den Langzeitverlauf nehmen.

Von den 3 Kindern mit Sinusvenenthrombose zeigten 2 (66,6%) einen Entwicklungsrückstand und einen Hydrocephalus, das dritte Kind (33,3%) entwickelte keine Folgeschäden.

Bei 3 Kindern wurde ein beidseitiger Infarkt diagnostiziert, eines dieser Kinder (33,3%) starb in der akuten Phase des Infarktes, eines (33,3%) entwickelte eine spastische Tetraparese, einen Entwicklungsrückstand sowie eine Dystrophie und Epilepsie, bei dem dritten Kind fielen ein Entwicklungsrückstand, eine Dystrophie, ein Mikrocephalus sowie eine Dystonie in den Verlaufskontrollen auf.

2 der 7 Kinder (28,6%) bei denen ein ischämischer Infarkt diagnostiziert wurde zeigten eine altersgemäße Entwicklung, bei 5 (71,4%) traten Folgeschäden auf. 5 der 11 Kinder (45,3%) mit hämorrhagischem Infarkt zeigten einen unauffälligen Verlauf, 6 (54,7%) entwickelten Folgeschäden.

3.8.5 Prognostische Faktoren

In Kapitel 1.7.5 wurden die Faktoren, welche auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Hemiparese hinweisen, beschrieben. Die Häufung des männlichen Geschlechts konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, bei keinem Kind das später eine

Hemiparese entwickelte konnte eine abnorme Hintergrundaktivität im EEG festgestellt werden.

Allerdings fiel auch in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen prothrombotischen Erkrankungen und der Entwicklung eines motorischen Folgeschadens auf. 5 der 6 Kinder mit motorischen Folgeschäden zeigten einen auffälligen Gerinnungsstatus, bei einem Kind wurde kein Gerinnungsstatus durchgeführt. Eines der Kinder wurde heterozygot für MTHFR-Mutation getestet, bei einem Kind zeigte sich eine geringe APC Resistenz Erniedrigung, ein Kind zeigte eine verminderte Protein C Aktivität, eines eine verminderte Protein C und Protein S Aktivität, die Mutter dieses Kindes zeigte ebenfalls eine verminderte Protein S Aktivität, ein Kind entwickelte eine DIC.

Von den ebenfalls in Kapitel 1.7.5. beschriebenen ungünstigen prognostischen Faktoren für den hämorrhagischen Infarkt trafen bei einem verstorbenen Neugeborenen folgende zu: niedriges Gestationsalter (26.SSW), niedrige Apgarwerte (5/8/9), die Notwendigkeit einer Atemunterstützung, neonatale Krampfanfälle. Bei dem zweiten Neugeborenen trafen folgende Faktoren zu: niedrige Apgarwerte (5/9/10), die Notwendigkeit einer Atemunterstützung, Lungenblutung sowie ein persistierender Ductus arteriosus Botalli. Somit konnten bei den beiden verstorbenen Kindern in unserer Studie alle erwähnten prognostisch ungünstigen Faktoren mit Ausnahme der Notfallssectio sowie des Pneumothorax beobachtet werden.

3.9 Therapie

21 der 23 Kinder (91,3%) wurden auf der Intensivstation betreut. Von den beiden Kindern (8,7%) welche auf der Normalstation betreut wurden handelte es sich bei einem Kind um einen retrospektiv diagnostizierten Hirninfarkt, bei dem zweiten Kind handelte es sich um eine Sinusvenenthrombose. Bei diesem Kind war bereits pränatal eine cerebrale Malformation mittels MR diagnostiziert worden.

Bei 19 Kindern (82,6%) wurde eine Physiotherapie durchgeführt. Unter den 4 Kindern (17,4%), bei denen keine Physiotherapie durchgeführt wurde befanden sich die beiden Kinder, welche im Verlauf der Erkrankung aufgrund einer ausgeprägten hämorrhagischer Infarzierung verstarben. Bei den beiden anderen Kindern (8,7%) handelte es sich um ein Kind mit Sinusvenenthrombose und eines mit hämorrhagischem Infarkt der Arteria cerebri anterior.

13 Kinder (56,5%) erhielten eine antikonvulsive Therapie, darunter alle 6 Kinder (26,1%) welche sich mit Krampfanfällen präsentierten. Bei 4 Kindern (17,4%) wurden serielle Lumbalpunktionen durchgeführt, 2 Kinder (8,7%) erhielten eine Ventrikeldrainage beziehungsweise einen ventrikuloperitonealen Shunt. Bei 4 Kindern (8,7%) wurde eine Gerinnungssubstitution mittels fresh frozen plasma (FFP), Hämocompletan, Thrombozytenkonzentraten, aktiviertem Protein C, Antithrombin III (AT III) oder Oktaplas durchgeführt.

Nach dem stationären Aufenthalt wurde zusätzlich zu der Physiotherapie bei 6 Kindern (26,1%) eine Ergotherapie durchgeführt, 5 Kinder (21,7%) erhielten eine Logopädie, 3 Kinder (13%) nahmen an einer Hippotherapie (Physiotherapie am Pferd) oder am heilpädagogischen Voltigieren (Durchführung von gymnastischen Übungen sowie Geschicklichkeitsspielen am Pferd) teil. 3 Kinder (13%) erhielten eine Frühförderung, eines (4,3%) eine Sehfrühförderung. Für ein Kind (4,3%) wurde eine integrative Zusatzbetreuung im Kindergarten beantragt, ein Kind (4,3%) wurde aufgrund einer Hypakusis mit Hörgeräten versorgt.

4 der 5 Kinder welche eine Hemiparese als Folgeschaden des Infarktes erlitten sowie das Kind, welches eine Tetraparese entwickelte wurden mittels orthopädischer Gips- oder

Schienenversorgung behandelt. Bei keinem der Kinder wurde eine orthopädische Operation zur Verbesserung des Gangbildes durchgeführt, 3 Kinder erhielten mehrfache Botulinumtoxininjektionen zur Verminderung des erhöhten Muskeltonus.

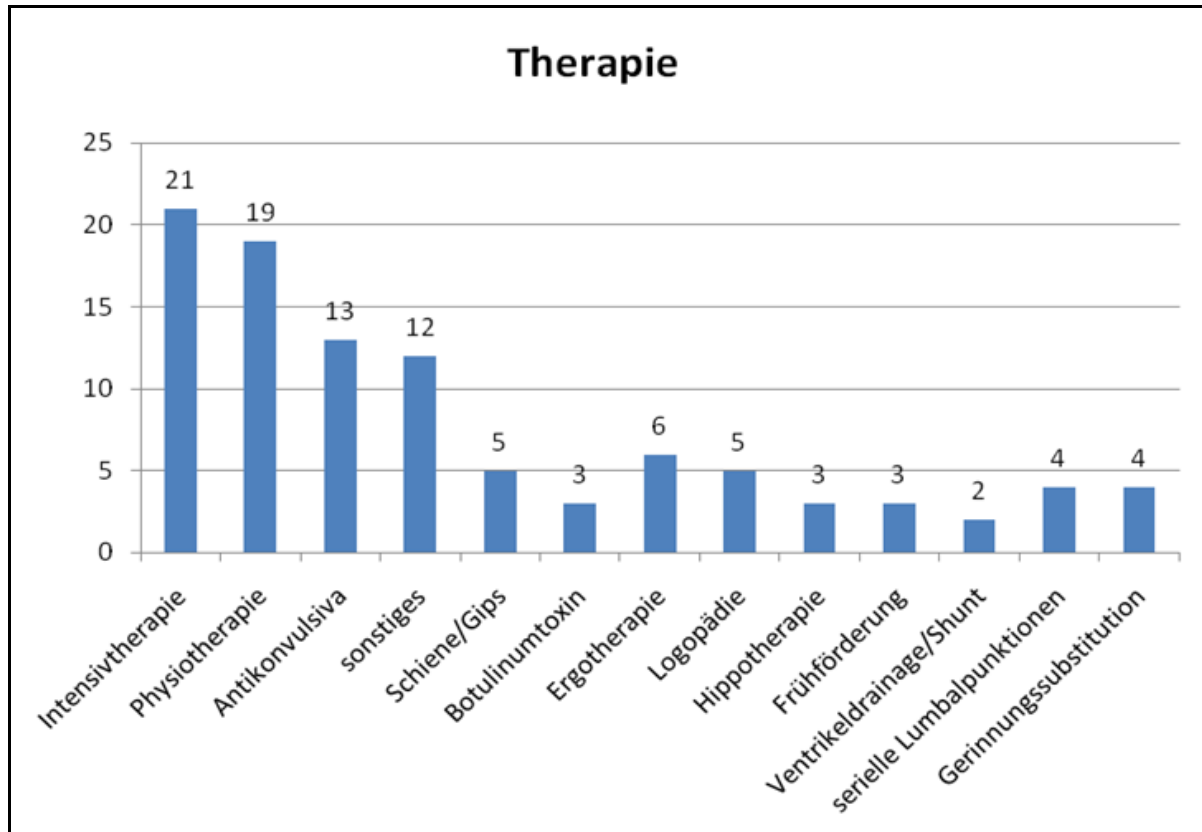


Abbildung 31: Anzahl der Kinder bei denen eine bestimmte Therapie durchgeführt wurde

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie

Die Häufigkeit des neonatalen Hirninfarktes wird in verschiedenen publizierten Studien mit 1 betroffenen Neugeborenen pro 4000 Geburten pro Jahr, beziehungsweise einer Inzidenz zwischen 24,7 und 63/100.000/Jahr angegeben. [5, 7-9]

In dieser Studie konnte aufgrund des nicht genau definierbaren Einzugsgebietes der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde in Graz nur die Häufigkeit des neonatalen Hirninfarktes der in Graz geborenen Kinder berechnet werden, da es in der Steiermark (LKH Leoben) eine zweite neonatologische Abteilung gibt. Durch diese Berechnungen ergab sich die Häufigkeit von 1 betroffenen Neugeborenen pro 2484 Geburten pro Jahr, beziehungsweise eine Inzidenz von 40,3/100.000/Jahr. Dies entspricht somit den bisher publizierten Häufigkeitsangaben.

In der Literatur wird eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes beschrieben: 67% der betroffenen Neugeborenen seien männlich, 33% weiblich. [3, 6] Auch diese Aussage konnte bestätigt werden, unter den 23 betroffenen Kindern waren 13 männliche (56,5%) und 10 weibliche Neugeborene (43,5%). Des Weiteren wird laut Literatur der neonatale Hirninfarkt häufiger bei Reifgeborenen als bei Frühgeborenen diagnostiziert. [5] Bei der Auswertung der in Graz behandelten Neugeborenen zeigte sich die Anzahl der Betroffenen mit 12 Reifgeborenen und 11 Frühgeborenen relativ ausgeglichen.

4.2 Diagnose und Lokalisation

Laut der National Hospital Discharge Survey von 1980 bis 1998 zeigte sich ein deutliches Überwiegen der ischämischen Infarkte, welche ungefähr 70% aller Hirninfarkte in der Neonatalperiode ausmachen. Der Anteil der hämorrhagischen Infarkte beträgt knapp unter 30%, die durch eine Sinusvenenthrombose ausgelösten Infarkte machen nur wenige Prozentpunkte aus. [5, 7, 10]

In unserer Studie zeigte sich ein Überwiegen des hämorrhagischen Hirninfarktes mit 52,2% der Fälle, darauf folgten der ischämische Infarkt mit 30,4% und die Sinusvenenthrombose mit 13%. Ein Fall (4,3%) wurde als ischämischer und hämorrhagischer Infarkt klassifiziert. Zu diesen Ergebnissen ist allerdings noch einmal zu erwähnen, dass der hämorrhagische Infarkt oft gar nicht, oder nur schwer, von einer sekundären hämorrhagischen Konversion eines ischämischen Infarktes zu unterscheiden ist. [3]

Als am häufigsten betroffenes Gefäß wird in der Literatur mit über 50% die Arteria cerebri media angegeben. Seltener sind die Arteria carotis interna sowie die A. cerebri anterior und posterior betroffen. [4] Die Prädominanz der A. cerebri media Infarkte konnte bestätigt werden, 12 der 23 Fälle (60%) betrafen die ACM. Je 5% betrafen die ACA oder die ACP beziehungsweise die ACA und ACP. 20% der Infarkte wurden nicht genauer definiert. Die in anderen Studien beschriebene Häufung der Infarktlokalisierung auf der linken Seite (53% links, 35% rechts, 13% bilateral [8, 18]) konnte ebenfalls bestätigt werden, 60% betrafen die linke Seite, 25% die rechte und 15% waren bilateral.

4.3 Klinik

In der Literatur wird der Krampfanfall in der Neonatalperiode als häufigstes Symptom eines Infarktes beim Reifgeborenen beschrieben [2, 13], bei Frühgeborenen führen oft unspezifische neurologische Symptome oder die routinemäßig durchgeführte Sonographie zur Diagnosestellung [12]. In unserer Studie präsentierten sich die meisten Kinder durch neurologische Auffälligkeiten (78,4%). 26,1% erlitten einen oder mehrere Krampfanfälle, 17,4% der Kinder zeigten keinerlei Symptome und wurden im Rahmen der Routinesonographie diagnostiziert. Wie in der Literatur beschrieben [13], traten häufiger fokale als generalisierte Krampfanfälle auf. Auch die in verschiedenen Studien beschriebenen weiteren Symptome wie Apnoen, Temperatur- oder Blutdruckschwankungen konnten bei einigen Kindern beobachtet werden.

In den letzten 15 Jahren trat in Graz nur ein Fall eines retrospektiv diagnostizierten Hirninfarktes auf. Das betroffene Mädchen präsentierte sich mit typischen, bereits in einigen publizierten Studien [2, 9, 11, 15] beschriebenen Symptomen wie Asymmetrie, einseitiger Bewegungsstörung sowie halbseitiger Schwäche.

4.4 Risikofaktoren

Bei 87% der in unserer Studie untersuchten Kinder konnten in der Krankengeschichte ein bis mehrere Risikofaktoren gefunden werden. Bei wiederum 50% dieser Kinder konnten 3 oder mehr RF identifiziert werden, was die Aussage unterstützt, dass mit einer Häufung von RF das Infarkttrisiko steigt. [8]

In der Echokardiographie fanden sich bei 34,8% der Kinder Auffälligkeiten, bei 50% dieser Kinder wurde ein PDA diagnostiziert, welcher auch in der Literatur als RF des neonatalen Hirninfarktes beschrieben wird. [2] Bei keinem Kind wurden kardiale Thromben als mögliche Emboliequelle entdeckt. Bei 30,7% der Kinder fand man entweder ein PFO oder einen ASD, kein Kind musste aufgrund eines Herzfehlers operativ behandelt werden. Somit wurde bei keinem Kind eine kardiale Ursache als Auslöser des Infarktes identifiziert.

In einer erst kürzlich publizierten Studie [27] konnten bei bis zu 65% der untersuchten Kinder Gerinnungsauffälligkeiten diagnostiziert werden, in unserer Studie wurde nur bei 69,6% der Kinder ein Gerinnungsstatus durchgeführt, bei 56,3% der getesteten Kinder ergab diese Untersuchung pathologische Befunde. (siehe Kapitel 3.5.3 sowie Tabelle 4) Bei einem Kind kam es zu einer postasphyktisch hepatogenen Asphyxie, in deren Rahmen es neben dem hämorrhagischen Hirninfarkt auch zu einer Lungenblutung kam, daher kann in diesem Fall wohl die intrauterine Asphyxie mit nachfolgender Koagulopathie als Auslöser des Infarktes angesehen werden. Bei 2 Kindern kam es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung, bei einem dieser Kinder im Rahmen von massiven Komplikationen der ECMO mit Capillary leak syndrome und Purpura fulminans sowie darauffolgendem riesigen Infarkt der ACM links. Bei dem zweiten Neugeborenen trat die DIC zum gleichen Zeitpunkt auf wie die ersten Auffälligkeiten in der Sonographie, welche nachher zur Diagnostik des ischämischen ACM Infarktes beidseits führten. Bei den 3 Kindern, bei welchen die Gerinnungsstörung als Ursache des Infarktes angenommen werden kann, wurden zusätzlich noch multiple andere Risikofaktoren in der Krankengeschichte gefunden.

Abgesehen von diesen 3 Fällen konnte bei keinem weiteren Kind ein Auslöser des Infarktes identifiziert werden. Jedoch wurden bei einem Großteil der Kinder weitere RF

identifiziert: bei 47,8% der Kinder bestanden bereits in der Schwangerschaft Auffälligkeiten, 13% Kinder erhielten einen APGAR 5 Wert unter 7, bei ebenfalls 13% wurden Pathologien der Plazenta festgestellt. Allerdings wurde auch bei unseren Probanden, wie aus bereits in einigen Studien [8, 11] beschrieben, die Plazenta nur sehr sporadisch untersucht. 26,1 % der Kinder entwickelten eine Sepsis in der Neonatalperiode, bei 13% der Kinder wurden invasive Maßnahmen notwendig (ECMO, Nabelvenenkatheter, Nabelarterienkatheter, Operation).

Wie bereits in der Literatur beschrieben [20], gab es auch in unserer Studie vorwiegend unklassifizierbare Fälle. Es konnten zwar bei einem Großteil der Kinder Risikofaktoren identifiziert werden, allerdings gab es nur bei einem sehr kleinen Prozentsatz der betroffenen (13%) eine Ursache, welche in Kombination mit anderen Risikofaktoren, als Auslöser des Infarktes angesehen werden kann.

4.5 Diagnostik

In unserer Studie wurde der Großteil der Kinder (86,9%) primär mittels cranieller Sonographie diagnostiziert. Bei 95,7% der Kinder zeigten sich sonographische Auffälligkeiten, bei 74% bereits primär, bei 21,7% der betroffenen Neugeborenen zeigten sich in den Verlaufskontrollen innerhalb weniger Tage Pathologien in der Sonographie. Nur ein Kind (4,3%) zeigte ein vollkommen unauffälliges sonographisches Bild. Dies spricht für die hohe Sensitivität der Sonographie, auch wenn diese in der Literatur kontrovers diskutiert wird. [7-8, 19, 39, 41-42] Wie bereits in einigen Publikationen beschrieben, fielen auch in unserer Studie die meisten Kinder sonographisch durch eine Echogenitätserhöhung des Parenchyms beziehungsweise eine primäre oder im Verlauf auffällende Zystenbildung auf. Zusätzlich zeigte sich relativ häufig eine Anomalie im Bereich der Ventrikel im Sinne von Ausweitung, Verengung oder Asymmetrie beziehungsweise einer intraventrikulären Blutung. Auch der Dopplergefäßstatus der craniellen Gefäße zur Erhöhung der Sensitivität wurde wie in der Literatur empfohlen durchgeführt. [43]

In unserer Studie wurde nur bei 2 Kindern (8,7%), welche beide 1995 geboren wurden, ein CT durchgeführt, eines davon im LKH Oberwart, das zweite in Graz. In Graz mußte die Diagnostik durch ein MR ergänzt werden, um die Sinusvenenthrombose zu

diagnostizieren. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung, sowie der Verfügbarkeit eines MR in Graz, wurden im Rahmen der Studie keine weiteren CT Untersuchungen zur Diagnosestellung des neonatalen Hirninfarktes veranlaßt.

Die Magnetresonanztomographie ist Mittel der Wahl zur Diagnosestellung des neonatalen Hirninfarktes, [8, 11, 40] in unserer Studie wurde allerdings nur bei 53,3% der Kinder ein MR durchgeführt. Allerdings fällt auf, dass seit dem Jahr 2005 bei allen Kindern mit Ausnahme des 2009 geborenen Kindes (bei welchem die Eltern das MR ablehnten) eine MR Untersuchung stattfand.

Die in der Literatur empfohlene Durchführung einer MR Angiographie [11,39] wurde nur bei 13% der Kinder in der Krankengeschichte dokumentiert und zeigte bei 2 der 3 Kinder Auffälligkeiten. Eine diffusionsgewichtete Aufnahme, welche den Goldstandard in der Diagnostik darstellt [8, 11, 40], wurde nur bei einem Kind dokumentiert.

Bei 43,5% der Kinder wurde ein EEG durchgeführt, bei 40% (4 der 10 Kinder) ergab dieses einen pathologischen Befund. Im Verlauf entwickelte nur ein Kind eine Epilepsie, im EEG zeigte sich hier bereits im Alter von einer Woche ein höchst pathologischer Befund mit burst-suppression Aktivität und häufigen anfallsverdächtigen Mustern. In der Literatur wird das EEG vor allem zur Erleichterung der Diagnostik bei beatmeten und sedierten Kindern zu Aufzeichnung von subklinischen Krampfanfällen empfohlen. [13, 56, 57]

4.6 Verlauf

In einer großen zusammenfassenden Studie zeigten 40% der Kinder einen unauffälligen entwicklungsdiagnostischen Verlauf, 57% erlitten Folgeschäden, die Mortalitätsrate betrug 3%. Das durchschnittliche Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Auswertung der Ergebnisse wurde allerdings nicht angegeben. [60] In einigen Studien wurde jedoch eine höhere Mortalitätsrate von 13-40% angegeben. [2, 3, 61] In unserer Studie zeigten 41% einen unauffälligen Verlauf, 50% entwickelten Folgeschäden, die Mortalitätsrate betrug 9%. Es zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate (welche mit einer hohen Comorbidität einherging) und dadurch ein geringerer Prozentsatz der Kinder mit Folgeschäden, der Anteil der

Kinder mit unauffälligem Verlauf deckte sich sehr gut mit den Ergebnissen der Literaturrecherche.

30% der Kinder in unserer Studie entwickelten motorische Folgeschäden, in bisher publizierten Studien liegt die Rate bei 50-60%. Wie in bisherigen Untersuchungen gezeigt erreichten auch hier die meisten Kinder die Fähigkeit des freien Ganges. [2, 45, 62-64]

Die Häufigkeit von kognitiven Defiziten beträgt laut Literatur 18-41%, in unserer Studie wurde der psychomotorische Entwicklungsrückstand untersucht, bei 40% der Kinder wurde ein solcher diagnostiziert. Von den 8 Kindern bei denen ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert wurde, traten bei 7 weitere Folgeschäden auf, dies unterstützt die Aussage dass bei Kindern mit anderen Folgeschäden auch häufiger kognitive Defizite vorkommen. [8, 59, 65]

Die Häufigkeit einer Epilepsie als Folgeschaden eines Hirninfarktes wird mit ungefähr 30-40% angegeben, [9, 66] in unserer Studie entwickelte nur 1 Kind (4,3%) eine Epilepsie. Die Rezidivrate liegt bei 1,8% [2], in Graz wurde in den letzten 15 Jahren bei keinem Kind ein Rezidivinfarkt diagnostiziert.

Bezüglich der beschriebenen prognostischen Faktoren für die Entwicklung einer Hemiparese ergab sich auch in unserer Studie ein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen prothrombotischen Erkrankungen und der Entwicklung einer Hemiparese. [70] Allerdings zeigten die Auffälligkeiten der Gerinnung bei diesen Patienten nur grenzwertige Befunde. Dieser Zusammenhang sollte auf jeden Fall zukünftig weiter untersucht werden. Die publizierten ungünstigen prognostischen Faktoren für den hämorrhagischen Infarkt konnten auch bei den beiden Neugeborenen beobachtet werden, welche im Verlauf des akuten Infarktes verstarben. [61]

Bezüglich der Lokalisation des Infarktes zeigten die frontal lokalisierten Infarkte in unserer Studie einen günstigen Langzeitverlauf, von den Kindern mit einem Infarkt der ACM entwickelten 63,6% Folgeschäden. Bei den Kindern mit beidseitigem Infarkt zeigten sich ausgeprägtere Folgeschäden. Der Prozentsatz der Kinder mit unauffälligem Verlauf war bei den hämorrhagischen Infarkten höher (45,3%) als bei den ischämischen (28,6%).

4.7 Therapie

Alle Kinder welche im akuten Infarktstadium diagnostiziert wurden erhielten eine supportive Therapie mit ausreichender Hydratation, Optimierung des Stoffwechsels, des Blutdrucks, der Ventilation und Oxygenierung, minimal handling sowie falls notwendig Antikonvulsiva und Antibiotika. Zusätzlich wurden bei Entwicklung eines Hydrocephalus Lumbalpunktionen, eine Ventrikeldrainage oder eine permanente Shuntableitung wie in der Literatur empfohlen, durchgeführt. [11, 43, 61, 73]

Kein Kind erhielt eine Antikoagulation, diese wird laut aktueller Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) nur für Neugeborene mit kardialer Emboliequelle oder im Rahmen einer Sinusvenenthrombose ohne signifikante intraventrikuläre Blutung empfohlen.

Die Kinder welche eine Hemiparese als Folgeschaden entwickelten, wurden wie in der Literatur empfohlen mit Physio- sowie Ergotherapie, Botulinumtoxininjektionen sowie seriellem Gipsen und Nachtlagerungsschienen behandelt. [59, 76] Zusätzlich wurde bei einigen Kindern Hippotherapie oder heilpädagogisches Voltigieren sowie Frühförderung und Logopädie durchgeführt.

4.8 Schlussfolgerung

Wie bereits im Vorfeld abschätzbar, ergab sich mit nur 23 Betroffenen in den letzten 15 Jahren eine sehr kleine Fallzahl. Aufgrund dessen können die Ergebnisse natürlich nur eingeschränkt beurteilt werden. Deshalb bestand auch die Zielsetzung der Studie primär darin einen Überblick über diese seltene Erkrankung zu schaffen, die Fälle der letzten 15 Jahre aufzuarbeiten und die Ergebnisse dieser Auswertung dann mit den bisher publizierten Studienergebnissen zu vergleichen.

Im Bereich der Epidemiologie und Lokalisation konnten die bisher publizierten Daten bestätigt werden, im Bereich der klinischen Präsentation ergaben sich Abweichungen im Sinne von einem Überwiegen der primären Präsentation durch neurologische Auffälligkeiten ohne begleitenden Krampfanfall. Diese Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit einer ausführlichen und strukturierten neurologischen Untersuchung in der

Neonatalperiode. 26% der Betroffenen präsentieren sich durch Krampfanfälle in der Neonatalperiode, daher sollte beim Auftreten solcher immer auch an einen Hirninfarkt gedacht werden. Des Weiteren sollte bei Kindern, welche nach einer unauffälligen Neonatalperiode im Alter von einigen Monaten neurologische Auffälligkeiten im Sinne einer Asymmetrie oder einseitigen Bewegungsstörung zeigen, immer die Möglichkeit eines mutmaßlich perinatalen Hirninfarktes in Betracht gezogen werden.

Um die Risikofaktoren für einen neonatalen Hirninfarkt abschätzen zu können, sollte eine genaue Anamnese bezüglich der Schwangerschaft und Geburt sowie bisheriger mütterlicher Erkrankungen durchgeführt werden, auch auf invasive Maßnahmen in der Neonatalperiode sollte geachtet werden. Des Weiteren sollten mittels Echokardiographie kardiologische Auffälligkeiten ausgeschlossen werden, auch eine histologische Untersuchung der Plazenta kann eine Hilfestellung bei der Suche nach möglichen auslösenden Faktoren bringen. Des Weiteren sollten Infektionen sowie prothrombotische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Bei jedem betroffenen Neugeborenen sollte nach den aktuellen Leitlinien der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde ein Thrombophiliescreening mit folgenden Parametern durchgeführt werden:

Gerinnungsstatus: D-Dimer, TT/Plasma, APC Resistenz, Protein C, Protein S, Antiphospholipidantikörper, Cardiolipin Antikörper, Faktor VIII, Fibrinogen, AT III, Homocystein, Lipoprotein a

Molekulargenetik: Faktor V Leiden (FVL), PT20210A Mutation, Methylentetrahydrofolatreduktase Mutation (MTHFR-Mutation)

Für eine definitive Aussage sollten die Befunde nach 3-6 Monaten kontrolliert werden. Auf Wunsch kann dieses Screening auch bei beiden Elternteilen durchgeführt werden. In dieser Studie zeigte sich auch wie bereits in der Literatur beschrieben eine mögliche prognostische Aussage prothrombotischer Erkrankungen im Hinblick auf die Entwicklung motorischer Folgeschäden. [70] Diese mögliche prognostische Relevanz von prothrombotischen Erkrankungen sollte auf jeden Fall in einer weiteren Studie untersucht werden, da sich bei den Kindern unserer Studie nur grenzwertige Befunde ergaben, und die

empfohlenen Kontrolluntersuchungen nach 3-6 Monaten großteils nicht durchgeführt wurden.

Im Bereich der Diagnostik zeigte sich der hohe Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik des neonatalen Hirninfarktes. Da allerdings die Sonographie zwar eine hohe Sensitivität, aber eine geringere Spezifität aufweist, [41] sollte der sonographische Verdacht auf einen Infarkt durch eine difusionsgewichtete Magnetresonanztomographie, welche den Goldstandard in der Diagnostik des neonatalen Hirninfarktes darstellt, bestätigt werden. [8, 11, 40]

Die Ergebnisse bezüglich des Langzeitverlaufes der Erkrankung deckten sich mit bisherigen Studienergebnissen. Somit kann man die Eltern betroffener Kinder darüber aufklären, dass im Allgemeinen ca. 40% der Kinder einen vollkommen unauffälligen Entwicklungsverlauf zeigen und das Risiko für einen erneuten Infarkt sehr gering ist. Beim hämorrhagischen Infarkt kann durch die Analyse der Risikofaktoren eventuell eine individuelle prognostische Aussage getroffen werden. Die Prognose wird außerdem durch die Art und Lage des Infarktes mitbestimmt.

Im Rahmen von regelmäßigen Nachkontrollen sollte vor allem auf motorische sowie kognitive Defizite geachtet werden, des Weiteren sollte auf die mögliche Entwicklung einer Epilepsie nicht vergessen und bei Verdacht darauf ein EEG durchgeführt werden.

Anhang

zusammenfassende Daten

Anzahl der Patienten	23
Inzidenz	40,4/100.000/Jahr
Geschlechtsverteilung	56,5% männlich 43,5% weiblich
Infarkttyp	52,2% hämorrhagisch 30,4% ischämisch 13% Sinusvenenthrombose 4,3% ischämisch und hämorrhagisch
betroffenes Gefäß	60% ACM 5% ACA 5% ACP 5% ACA + ACP
Infarktlokalisierung	60% links 25% rechts 15% beidseits
Klinische Präsentation	78,4% Neurologische Auffälligkeiten 26,1% Krampfanfall 17,4% asymptomatisch
Auslösende Ursache für den Infarkt	13% bekannt 87% unbekannt
pathologische Gerinnung	56,3% der getesteten Kinder
primäre Diagnosestellung	86,9% Sonographie 8,7% MR 4,3% CT
Verlauf	41% unauffällig 50% auffällig 9% Exitus letalis
Folgeschäden	30% motorisch 40% psychomotorisch 5% Epilepsie

Tabelle 5: zusammenfassende Daten

Kasuistiken

Kasuistik 3 - hämorrhagischer Hirninfarkt

Das männliche Neugeborene wurde in der 40.SSW aufgrund eines Schädel-Beckenmissverhältnisses per Sectionem im LKH Feldbach entbunden. Aufgrund einer Präeklampsie wurde die Mutter bereits eine Woche vor der Geburt stationär aufgenommen, weiters fiel ein Polyhydramnion auf. Postpartal zeigte sich das grenzwertig large for date Neugeborene unauffällig.

Am ersten postpartalen Tag kam es zum Auftreten von Apnoen mit O₂ Sättigungsabfällen auf bis zu 60%, wobei innerhalb von einer Stunde 4 Apnoen auftraten und das Kind mit dem Ambubeutel reanimiert werden musste. Daraufhin wurde ein Hubschraubertransport ins Universitätsklinikum Graz angefordert. Aufgrund einer weiteren Apnoe während des Transportes wurde das Kind sediert und nasotracheal intubiert.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich das Kind agitiert mit mäßig erhöhtem Muskeltonus, aufgrund des stabilen respiratorischen Zustandes erfolgte die Extubation, allerdings musste das Kind aufgrund weiterer Apnoen erneut intubiert werden. Die erste cranielle Sonographie am dritten Lebenstag war nur eingeschränkt beurteilbar, der RI war mit 0,65 erniedrigt. Am darauffolgenden Tag zeigte sich in der Sonographie ein deutlich echogener unscharf begrenzter Bezirk links paraventriculär im Inselbereich, in einer Größe von 1x1,5 cm. Dieser Befund ergab den Verdacht auf einen hämorrhagischen Infarkt der A. cerebri media links. Im Alter von einer Woche zeigte sich in der Sonographie eine scharf begrenzte homogene Echogenitätserhöhung der im Parenchym, sowohl im rostralen und occipitalen Teil des Nucleus lentiformis im Bereich der Capsula externa und des Claustrums, sich ausdehnend bis in das periventriculäre Marklager parietal links, sowie eine passagere Perfusionsstörung im Inselbereich links. In weiterer Folge präsentierte sich die Echogenität zentral abnehmend mit beginnender Zystenbildung.

Neurologisch bestanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bis auf einen fehlenden Zehengreifreflex rechts keine Auffälligkeiten. Ein durchgeführtes EEG zeigte einen unauffälligen Befund. Die durchgeführte Echocardiographie ergab ein PFO (DD: ASD II) sowie einen kleinen PDA.

Bei der Gerinnungsanalyse zeigte sich die Protein C Aktivität mit 37% sowie die Protein S Aktivität mit 20% erniedrigt, die Protein S Aktivität der Kindesmutter war mit 47% (Normwert 60-140%) ebenfalls leicht erniedrigt.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen fiel bereits im Alter von 11 Wochen eine beginnende Hemiparese rechts auf, welche sich auch in nachfolgenden Untersuchungen zeigte. Das Gangbild imponierte etwas steif, die rechte obere Extremität wurde als Hilfshand eingesetzt.

Eine Physiotherapie wird in regelmäßigen Abständen durchgeführt, seit dem Alter von 3 Jahren wird der Bub auch an der Klinischen Abteilung für Kinderorthopädie mittels Botulinumtoxininjektionen, Gipsen, Nachtlagerungsschienen und orthopädischer Schuhzurichtung behandelt.

Kasuistik 2 – ischämischer Hirninfarkt

Das männliche Neugeborene wurde nach unauffälliger Schwangerschaft in der 40.SSW im LKH Voitsberg aufgrund einer drohenden Uterusruptur per Sectio caesarea entbunden. Postpartal zeigte das Kind eine gute Adaptation (Apgar 9/10/10), bei der Erstuntersuchung zeigten sich außer einer Uvulahypoplasie keine Auffälligkeiten. Am zweiten postpartalen Tag kam es innerhalb kurzer Zeit zu zwei tonisch-klonischen rechtsseitigen Krampfanfällen mit Zyanose. Daraufhin erfolgte die Entscheidung zum Transfer an die Klinische Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Graz. Im Zuge des Transports kam es zu einem neuerlichen tonisch-klonischen Krampfanfall der rechten Körperhälfte ohne Zyanose, welcher auf die Gabe von Luminal iv. sistierte.

Bei der klinischen Untersuchung fiel eine unruhige Spontanmotorik, Opisthotonusneigung, gelegentliches Zehenspreizen, sowie eine muskuläre Hypertonie auf. Aufgrund der niedrigen Entzündungsparameter und des negativen Liquorbefundes konnte eine Infektion ausgeschlossen werden, ein am zweiten Lebenstag durchgeführtes EEG zeigte einen unauffälligen Befund. In der craniellen Sonographie zeigten sich zunächst Schlitzventrikel beidseits, eine kleine Plexuszyste rechts sowie geringgradige PVEs links frontal, der RI befand sich immer im Normbereich. Im Zuge der Kontrollsonographie wurde ein ischämischer Infarkt der Arteria cerebri media links diagnostiziert.

Zunächst erfolgte eine antikonvulsive Therapie mit Luminal und Rivotril, Luminal wurde in ausschleichender Dosierung über insgesamt 3 Tage verabreicht. Das Kind zeigte über den gesamten stationären Aufenthalt keine weiteren Krampfanfälle und präsentierte sich cardiorespiratorisch stabil.

Eine Physiotherapie wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes eingeleitet und nach der Entlassung weitergeführt. Im Alter von 2 Wochen konnte das Kind in häusliche Pflege entlassen werden, bei der abschließenden neurologische Untersuchung zeigte sich eine bevorzugte Kopfhaltung nach rechts, eine gelegentlich angedeutete Opisthotonushaltung sowie eine muskuläre Hypotonie bei seitengleich alternierender Spontanmotorik.

Im Alter von einem Monat zeigte die Sonographiekontrolle einen scharf markierter echoreichen Bezirk links parietofrontal im Inselbereich mit kleinzystischen vermutlich regressiven Veränderungen zentral. Die im Alter von 8 Wochen durchgeführte MRT zeigt einen maximal 2,4cm im Durchmesser großen, zystisch/narbig abgeräumten Substanzdefekt im Bereich der vorderen Mediadivision links sowie eine minimale Weitenasymmetrie des Ventrikelsystems.

Die durchgeführte Gerinnungsanalyse ergab zunächst einen möglichen heterozygoten Protein S Mangel, auch bei der Gerinnungsanalyse der Mutter zeigte sich ein leichter Protein S Mangel. Bei einer erneuten Gerinnungsanalyse im Alter von 4 ½ Monaten zeigten sich altersgemäße Befunde.

Im Zuge der regelmäßig durchgeführten Entwicklungskontrollen zeigte sich ein sehr erfreulicher Verlauf. Im Alter von 4 ½ Monaten fiel noch eine unvollständige Öffnung der rechten Hand auf, auch der Unterarmstütz erfolgte rechts auf die gefaustete Hand.

In den darauf folgenden Kontrollen zeigte sich eine altersgemäße statomotorische Entwicklung.

Im Alter von 16 ½ Monaten fiel noch eine Sprachentwicklungsverzögerung auf, im Alter von 5 Jahren ergab die sprachliche Überprüfung einen altersgemäßen Wortschatz.

Kasuistik 3 – retrospektiv diagnostizierter Hirninfarkt

Der weibliche Säugling wurde im Alter von 6 Monaten an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz vorgestellt. Im Alter von 3 Monaten waren bei dem Säugling eine Sehschwäche sowie eine Bewegungsarmut der linken Seite aufgefallen. Durch die regelmäßigen Augenuntersuchungen wurde eine Anisometropie festgestellt. In der Sonographie zeigte sich im Alter von knapp 6 Monaten eine paraventrikuläre Zyste im Bereich des rechten Vorderhornes sowie eine Ventrikulomegalie, aufgrund der kleinen großen Fontanelle war eine genauere Beurteilung nicht möglich.

Klinisch zeigten sich zu diesem Zeitpunkt eine verminderte Bewegung des linken Armes sowie des linken Beines, sowie eine Fäustelung der linken Hand. Es bestand eine gute Kopfkontrolle, freies Sitzen war noch nicht möglich. Insgesamt zeigte sich ein asymmetrisches Bewegungsmuster.

Anamnestisch zeigte sich eine unauffällige Schwangerschaft (4. Gravidität, 2. Kind) und darauffolgende komplikationslose Spontangeburt nach vorzeitigem Blasensprung bei mißfärbigem Fruchtwasser in der 41.SSW. Die APGAR Werte betragen 9/10/10, das Geburtsgewicht 3920g. Bei der Mutter besteht eine maternale Inversion des Chromosom 5.

Zur genaueren Diagnostik wurde daraufhin ein cranielles MR durchgeführt. Dieses ergab einen alten zystisch abgeräumten Mediainfarkt rechts mit kompensatorisch erweitertem rechten Seitenventrikel sowie e-vacuo Erweiterung der extracerebralen Liquorräume rechts, verschmälertem Balken und volumsreduziertem Crus cerebri rechts. In der MRA zeigte sich im Seitenvergleich eine deutlich kaliberschächere ACM rechts im ersten und zweiten Segment, sowie deutlich rarefizierte Mediaäste rechts.

Der durchgeführte Gerinnungsstatus zeigte eine mehrfache APTT Erhöhung auf 43,7sec (Norm 30-42) sowie eine heterozygote MTHFR-Mutation. Die restlichen Parameter (Fibrinogen, ATIII, akt. Protein C, akt. Protein S, Faktor VIII) waren im Normbereich. Eine FVL Mutation konnte ausgeschlossen werden. Diese Befunde ergaben keine Ursache für den Infarkt.

Eine Physio- und Ergotherapie wurde eingeleitet, dadurch machte die Patientin sehr gute Fortschritte. Im weiteren Verlauf wurde die Patientin an der Abteilung für Kinderorthopädie betreut, es wurde eine Nachtlagerungsschiene für den Unterarm beziehungsweise die linke Hand angefertigt. Die letzte Kontrolle fand im Alter von einem Jahr statt.

Literaturverzeichnis

1. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):609-16.
2. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;14(5):245-9.
3. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, de Vries L, Deveber G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatr*. 2009 Oct;98(10):1556-67.
4. Govaert P. Sonographic stroke templates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;14(5):284-98.
5. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):116-23.
6. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, deVeber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol*. 2004 Jul;19(7):493-7.
7. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Mar;76(2):F88-93.
8. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the newborn. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):723-9.
9. Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrop M, Varendi H, Talvik T. Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke: A Population-Based Study. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2234-40. Epub 2007 Jun 21.
10. deVeber G, Andrew M, Adams C et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001 Aug 9;345(6):417-23.
11. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. 2004 Mar;3(3):150-8. Review.
12. Benders MJ, Groenendaal F, De Vries LS. Preterm arterial ischemic stroke. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;14(5):272-7. Epub 2009 Aug 4. Review.

13. Govaert P, Smith L, Dudink J. Diagnostic management of neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct;14(5):323-8.
14. Roodhooft AM, Parizel PM, Van Acker KJ, Deprettere AJ, Van Reempts PJ. Idiopathic cerebral arterial infarction with paucity of symptoms in the full-term neonate. *Pediatrics.* 1987 Sep;80(3):381-5.
15. Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, Bassi L, Mosca F. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct;14(5):278-83. Review.
16. Chalmers EA. Perinatal stroke - risk factors and management. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(3):333-43.
17. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke.* 2007 Feb;38(2 Suppl):742-5. Review.
18. Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Semin Neurol.* 2005 Dec;25(4):424-34.
19. Yikilmaz A, Taylor GA. Cranial sonography in term and near-term infants. *Pediatr Radiol.* 2008 Jun;38(6):605-16;
20. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, Dudink J, Lequin M. Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes. *Acta Paediatr.* 2009 Nov;98(11):1720-6.
21. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol.* 2006 Mar;63(3):405-9.
22. Kirkham FJ. Recognition and prevention of neurological complications in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 1998 Jul-Aug;19(4):331-45.
23. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 1995 Nov-Dec;16(6):270-5.
24. Miller G, Mamourian AC, Tesman JR, Baylen BG, Myers JL. Long-term MRI changes in brain after pediatric open heart surgery. *J Child Neurol.* 1994 Oct;9(4):390-7.
25. Lao TT, Yin JA, Yuen PM. Coagulation and anticoagulation systems in newborns-- correlation with their mothers at delivery. Lower levels of anticoagulants and fibrinolytic activity in the newborn. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;29(3):181-4.
26. Delorme MA, Burrows RF, Ofosu FA, Andrew M. Thrombin regulation in mother and fetus during pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 1992 Jan;18(1):81-90.
27. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009 Jan;40(1):65-70. Epub 2008 Oct 16.
28. Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Sep;33(6):582-7.

29. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol.* 2007 Aug;37(2):99-107.
30. Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):612-9.
31. Dominguez R, Aguirre Vila-Coro A, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. *Am J Dis Child.* 1991 Jun;145(6):688-95.
32. Ment LR, Ehrenkranz RA, Duncan CC. Bacterial meningitis as an etiology of perinatal cerebral infarction. *Pediatr Neurol.* 1986 Sep-Oct;2(5):276-9.
33. Fitzgerald KC, Golomb MR. Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *J Child Neurol.* 2007 Jul;22(7):818-22.
34. Burke CJ, Tannenbergs AE. Prenatal brain damage and placental infarction-an autopsy study. *Dev Med Child Neurol.* 1995 Jun;37(6):555-62.
35. Burke CJ, Tannenbergs AE, Payton DJ. Ischaemic cerebral injury, intrauterine growth retardation, and placental infarction. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Nov;39(11):726-30.
36. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1274-82.
37. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995 Nov;96(5 Pt 1):939-43.
38. Roessmann U, Miller RT. Thrombosis of the middle cerebral artery associated with birth trauma. *Neurology.* 1980 Aug;30(8):889-92.
39. Lequin MH, Dudink J, Tong KA, Obenaus A. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Oct;14(5):299-310.
40. Venkataraman A et. al. Newborn brain infarction: clinical aspects and magnetic resonance imaging. *CNS Spectr.* 2004 Jun;9(6):436-44
41. Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin JR. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatr Radiol.* 2006 Jul;36(7):636-46.
42. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, Bassi L, Ricci D, Rutherford M, de Vries L. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 May;90(3):F252-6.
43. Kuhle S, Ipsiroglu O, Puig S, Weninger M, Prayer D. Bildgebende Diagnostik des Neonatal stroke *Radiologe.* 2000 Jan;40(1):28-34.

44. Hernanz-Schulman M, Cohen W, Genieser NB. Sonography of cerebral infarction in infancy. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Apr;150(4):897-902.
45. Bassan H et.al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2111-8.
46. Blackman JA, McGuinness GA, Bale JF Jr, Smith WL Jr. Large postnatally acquired porencephalic cysts: unexpected developmental outcomes. *J Child Neurol.* 1991 Jan;6(1):58-64.
47. Murphy BP, Inder TE et.al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 Jul;87(1):F37-41.
48. Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, Haward MF, Lai MC, Callen PW, Barkovich AJ, Ferriero DM. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol.* 2003 Jul;54(1):123-6.
49. Ramenghi LA, Gill BJ, Tanner SF, Martinez D, Arthur R, Levene MI. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with factor V (Leiden) mutation. *Neuropediatrics.* 2002 Apr;33(2):97-9.
50. Silverstein AM, Alexander JA. Acute postictal cerebral imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Sep;19(8):1485-8.
51. Tang PH, Chai J, Chan YH, Chng SM, Lim CC. Superior sagittal sinus thrombosis: subtle signs on neuroimaging. *Ann Acad Med Singapore.* 2008 May;37(5):397-401.
52. Buonanno FS, Moody DM, Ball MR, Laster DW. Computed cranial tomographic findings in cerebral sinovenous occlusion. *J Comput Assist Tomogr.* 1978 Jul;2(3):281-90.
53. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Nov-Dec;18(10):1816-20.
54. Connor SE, Jarosz JM. Magnetic resonance imaging of cerebral venous sinus thrombosis. *Clin Radiol.* 2002 Jun;57(6):449-61.
55. Jonas Kimchi T, Lee SK, Agid R, Shroff M, Ter Brugge KG. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007 May;17(2):239-44.
56. Jan MM, Camfield PR. Outcome of neonatal stroke in full-term infants without significant birth asphyxia. *Eur J Pediatr.* 1998 Oct;157(10):846-8.

57. Koelfen W, Freund M, Varnholt V. Neonatal stroke involving the middle cerebral artery in term infants: clinical presentation, EEG and imaging studies, and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1995 Mar;37(3):204-12.
58. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F et. al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):39-46.
59. Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;14(5):318-22.
60. Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Dec;13(6):499-505
61. Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG, ter Horst HJ, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e46-52. Epub 2008 Jun 9.
62. Golomb MR, deVeber GA, MacGregor DL, Domi T, Whyte H, Stephens D, Dick PT. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol*. 2003 Aug;18(8):530-6.
63. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr*. 2000 Sep;137(3):351-5.
64. Mercuri E, Barnett A, Rutherford M, et al. Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):95-100.
65. Trauner DA, Chase C, Walker P, Wulfeck B. Neurologic profiles of infants and children after perinatal stroke. *Pediatr Neurol*. 1993 Sep-Oct;9(5):383-6.
66. Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol*. 2005 Aug;58(2):303-8.
67. Jordan LC, van Beek JG, Gottesman RF, Kossoff EH, Johnston MV. Ischemic stroke in children with critical illness: a poor prognostic sign. *Pediatr Neurol*. 2007 Apr;36(4):244-6.
68. Jarjour IT, Ahdab-Barmada M. Cerebrovascular lesions in infants and children dying after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Neurol*. 1994 Feb;10(1):13-9.
69. Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U; Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2887-92.

70. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1400-4.
71. Ramaswamy V, Miller SP, Barkovich AJ, Partridge JC, Ferriero DM. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2088-91.
72. Golomb MR, Garg BP, Saha C, Azzouz F, Williams LS. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke. *J Child Neurol*. 2008 Mar;23(3):279-86.
73. Cnossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Oct;14(5):311-7.
74. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
75. Roach ES, Golomb MR, Adams R et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2644-91.
76. Woo R. Spasticity: orthopedic perspective. *J Child Neurol*. 2001 Jan;16(1):47-53.
77. http://www.verwaltung.steiermark.at/cms/dokumente/10002714_98002/624156f2/Lebengeborene-08.pdf 06.05.2010
78. F. J. Kretz. *Anästhesie u. Intensivmedizin bei Kindern*. 2. Auflage, Thieme 2007
79. Kraemer R., Schöni MH. *Berner Datenbuch der Pädiatrie*. 7. Auflage, Huber 2007