

Diplomarbeit

**Beeinflussung der zerebralen Perfusion durch
Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen
bei Früh- und Neugeborenen-
Pilotstudie am LKH Leoben/Eisenerz**

eingereicht von

Lisa Schmidt

Mat.Nr.: 0433421

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kinder und Jugendliche, LKH Leoben/ Eisenerz

unter der Anleitung von

Prim. Univ. Prof. Dr. med. univ. Reinhold Kerbl

und Zweitbetreuer

Dr. med. univ. Gerolf Schweintzger

Graz, am

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

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Gerolf Schweintzger für sein Verständnis, seine Zeit für meine Fragen und Anliegen, die Möglichkeit diese Studie betreuen zu dürfen und sein Vertrauen mich selbstständig arbeiten zu lassen sehr herzlich bedanken. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl danke ich für die Betreuung meiner Arbeit und seine schier unerschöpfliche Begeisterung für die Kinderheilkunde. Danke dass ich während meines Aufenthaltes am LKH Leoben/Eisenerz daran teilhaben durfte.

Ein großes Lob gebührt dem Schwestern- und Pflegeteam, die mir immer hilfsbereit und engagiert bei all meinen Fragen zur Seite standen und viel ihrer wertvollen Zeit für mich aufbrachten.

Mit Abschluss dieser Arbeit beende ich mein Studium. Das wäre ohne die Unterstützung meiner Familie, besonders meiner lieben Eltern, die mir stets helfend beiseite standen und es mir ermöglichten mich voll und ganz auf mein Studium zu konzentrieren, nicht möglich gewesen.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Freunden und Studienkollegen herzlichst bedanken, die in den vergangenen Jahren immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir mit Rat und Tat beiseite standen.

Vielen Dank,

Lisa Schmidt

Zusammenfassung

Einleitung

Mekoniumtransportstörungen sind häufige Komplikationen bei Früh- und Neugeborenen, die mitunter akute abdominelle Notfälle sowie eine nekrotisierende Enterokolitis zur Folge haben können. Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen werden daher vielfach therapeutisch, als auch prophylaktisch eingesetzt. Die möglichen Nebenwirkungen sind bisher allerdings kaum untersucht, vor allem im Hinblick auf Änderungen der zerebralen Perfusion und ein möglicherweise damit verbundenes Risiko für Gehirnblutungen. Ziel dieser Studie ist es, den eventuellen Zusammenhang zwischen Veränderungen der zerebralen Perfusion und Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen zu erläutern.

Material und Methoden

Es wurden transfontanelläre dopplersonographische Flussmessungen an Früh- und Neugeborenen vor, während und nach den Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen in der A. pericallosa am LKH Leoben/Eisenerz durchgeführt. Für die Berechnungen wurde der Resistance- Index nach Pourcelot (RI) verwendet.

Ergebnisse

Bei allen Studienteilnehmern zeigten sich verstärkt fluktuierende Flussmuster während der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme. Die deutlichste Veränderung der Resistance- Indices zeigten Frühgeborene in den ersten Lebenstagen.

Schlussfolgerung

Die Studie basiert auf einer kleinen Anzahl an Studienteilnehmern. Jedoch zeigt sich bei allen Studienteilnehmern eine Veränderung der Resistance- Indices. Bei allen Teilnehmern lässt sich ein fluktuierendes Flussmuster während der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme feststellen. Der verstärkt fluktuierende Blutfluss in den Hirngefäßen während der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen könnte mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen besonders vor der 32. Gestationswoche einhergehen.

Abstract

Introduction

Meconium obstruction in preterm and term neonates is a common problem in Neonatal Intensive Care Units (NICU). In some cases it can lead to abdominal emergencies or necrotizing enterocolitis. Meconium- mobilizing- procedures are often used either therapeutically or prophylactically. The complications or side effects related to this method are rarely known, especially those pertaining to cerebral perfusion and intraventricular hemorrhage. The purpose of this study was to investigate the possible correlation between changes in cerebral blood flow velocities due to the procedure and risk of intraventricular hemorrhage.

Material and Methods

The cerebral blood flow velocities were studied in preterm and term infants before, during and after meconium- mobilizing- procedures, using transfontanel dopplersonography. The resistive- index (RI) value was calculated with the pericallosal artery.

Results

There was a change in cerebral blood flow velocities in the study group during the procedure. The resistive- indices showed notable fluctuations, when measured in first days of life.

Conclusion

The study is based on a small study group. However, the entire study group has shown variations of the resistive- indices during meconium- mobilizing- procedures. All study objects showed fluctuating cerebral blood flow velocities throughout the meconium- mobilizing- procedure. Fluctuating cerebral blood flow in the cerebral vessels may increase the risk of developing intraventricular hemorrhage, especially in preterm infants less than 32 weeks of gestation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Das Früh- und Neugeborene	2
1.2 Mekonium	3
1.3 Der verzögerte Mekoniumabgang	4
1.4 Physiologie und Entwicklung des Gastrointestinaltrakts	5
1.4.1 Motilität.....	6
1.5 Der unreife Gastrointestinaltrakt	10
1.6 Mekoniumtransportstörungen.....	11
1.6.1 Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen	11
1.7 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	18
1.7.1 Epidemiologie und Pathogenese der NEC	18
1.7.2 Klinik, Diagnose und Therapie	21
1.8 Zerebrale Perfusion und Autoregulation bei Früh- und Neugeborenen ...	29
1.8.1 Zerebrale Autoregulation	29
1.9 Hirnblutungen des Frühgeborenen.....	34
1.9.1 Anatomisch- funktionelle Besonderheiten.....	35
1.9.2 Intrakranielle Hirnblutungen, Germinalmatrix- Intraventrikuläre Blutungen (IVH)	38
1.9.3 Subdurale, epidurale, subarachnoidale und intrazerebelläre Blutungen des Früh- und Neugeborenen.....	48
1.9.4 Intraventrikuläre Blutungen des reifen Neugeborenen	50
1.10 Ultraschall	51
1.10.2 Ultraschallerzeugung und Ultraschallaussendung	53
1.10.3 Dopplerverfahren	56
1.10.4 Dopplersonographische Geräte.....	58

1.11	Sonographie des Gehirns in der Pädiatrie	67
1.11.1	Untersuchungstechnik.....	67
1.11.2	Zerebrale Dopplersonographie	67
1.11.3	Flussmessungen	70
2	Material und Methode	93
2.1.1	Hypothese	93
2.1.2	Patienten und Methode	93
2.1.3	Einschränkungen	96
2.1.4	Auswertung	96
3	Ergebnisse	97
3.1	Gruppe 1	98
3.2	Gruppe 2	99
3.3	Gruppe 3	100
3.4	Ergebnisse der einzelnen Studienteilnehmer	101
4	Diskussion.....	105
5	Literaturverzeichnis.....	109
	Anhang – Studienteilnehmer Datenblatt.....	122
	Anhang – Messungen Datenblatt	123

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria cerebri interna
ACM	Arteria cerebri media
AO	Arteria ophthalmica
ATP	Adenosintriphosphat
C_aO_2	Arterieller Sauerstoffgehalt
cm	Zentimeter
CMRO ₂	zerebraler Sauerstoffverbrauch
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CW	continuous wave
ENS	enterische Nervensystem
f_{mean}	mittlere Dopplerfrequenz
g	Gramm
GA	Gestationsalter
h	Stunde
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
ICA	Arteria carotis interna
IVH	Intraventrikuläre Blutung
K	Kalium
Kcal	Kilokalorien
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck

mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
MMC	migrating motor complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mOsmol	Milliosmol
N _{BL}	Anzahl der aktiven Bildlinien
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDA	Offener Ductus arteriosus Botalli
pH- Wert	Maß für die saure oder alkalische Reaktion einer wässrigen Lösung
PI	Pulsatilitätsindex
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PW	pulsed wave
RDS	respiratory distress syndrome
REM	rapid eye movement
RI	Resistance- Index
RI _{mean}	Mittlerer Resistance- Index
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Sample Time
TAMX	time average maximum velocity
TAV	time average velocity
V _{mean}	mittlere Flussgeschwindigkeit
V.	Vena
V _{endd}	enddiastolische Flussgeschwindigkeit
V _{es}	endsystolische Flussgeschwindigkeit
V _{maxendd}	maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit
V _{maxsyst}	maximale systolische Flussgeschwindigkeit
V _{syst}	systolische Flussgeschwindigkeit
Vv.	Venae
µg	Mikrogramm

Diagrammverzeichnis

<i>Diagramm 1</i> Mögliche Ursachen der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen. _____	12
<i>Diagramm 2</i> Vermeintliche pathogenetische Faktoren der NEC. _____	21
<i>Diagramm 3</i> 24.- 31. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag. _____	75
<i>Diagramm 4</i> 32.- 36. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag. _____	75
<i>Diagramm 5</i> 37.- 41. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag. _____	76
<i>Diagramm 6</i> Flussgeschwindigkeiten in der ACA in Abhängigkeit vom Gestationsalter (99). ____	79
<i>Diagramm 7</i> Flussgeschwindigkeiten in der ACA in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (99). ____	80
<i>Diagramm 8</i> Flussgeschwindigkeiten in der ACA bei Früh-, Reifgeborenen und Säuglingen (95). ____	81
<i>Diagramm 9</i> Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 1 vor, während und nach den Spülungen. ____	98
<i>Diagramm 10</i> Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 2 vor, während und nach den Spülungen. ____	99
<i>Diagramm 11</i> Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 3 vor, während und nach den Spülungen. _____	100
<i>Diagramm 12</i> Boxplot. Resistance- Indices von S vor, während und nach den Spülungen. ____	101
<i>Diagramm 13</i> Boxplot. Resistance- Indices von L vor, während und nach den Spülungen. ____	102
<i>Diagramm 14</i> Boxplot. Resistance- Indices von N vor, während und nach den Spülungen. ____	103
<i>Diagramm 15</i> Boxplot. Resistance- Indices von T vor, während und nach den Spülungen. ____	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mekonium eines 12 Stunden alten Neugeborenen (12). _____	3
Abbildung 2 Ontogenese des funktionellen und strukturellen Gastrointestinaltrakts (24). _____	6
Abbildung 3 Natives Abdomenübersichtsröntgen mit dilatierten Darmschlingen (36). _____	13
Abbildung 4 Die Kontrastmittelaufnahme zeigt eine Mekoniumobstruktion (Pfeile) im Colon ascendens. Kleine Mengen von Mekonium sind über das gesamte Kolon verteilt (36). _____	14
Abbildung 5 Die Kontrastmittelaufnahme zeigt ein Mikrokolon (weißer Pfeil) und Mekonium im terminalen Ileum und Kolon (schwarzer Pfeil) (44) _____	14
Abbildung 6 Fortgeschrittene NEC mit ausladendem Abdomen und Erythem (http://med.brown.edu/pedisurg/Brown/IBImages/NEC/abdominal_wall_erythema.html). _____	22
Abbildung 7 NEC mit Perforation bei einem Frühgeborenen (33. SSW) mit Bell Stadium IIB (65). _____	22
Abbildung 8 Diffuse NEC mit Nekrosearealen (66). _____	23
Abbildung 9 Das native Abdomenübersichtsröntgen zeigt Luft in der Portal Vene, Luft in der Darmwand und ein Pneumoperitoneum (freie Luft unter dem Diaphragma und perihepatisch), Rigler- Zeichen (blauer Pfeil), triangle sign (grüner Pfeil) und Ligamentum Falciforme (roter Pfeil) _____	24
Abbildung 10 Hyperämische Darmschlingen bei einer NEC. Die Schlingen erscheinen dicker und haben ihre Echogenität verloren (67). _____	25
Abbildung 11 Beeinflussung des zerebralen Blutflusses durch physiologische Parameter. _____	30
Abbildung 12 Arterielle Versorgung der supependymalen Germinalmatrix in der 29. SSW (84). _____	36
Abbildung 13 Venöse Anatomie der Germinalmatrix. Veins of the Galenic System (84). _____	36
Abbildung 14 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad I (51). _____	43
Abbildung 15 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad III (51). _____	44
Abbildung 16 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad III IVH und PVH (51). _____	46
Abbildung 17 Grafische Darstellung der Ultraschallparameter (91). _____	53
Abbildung 18 Linear-, Sektor- und Konvexschallköpfe (http://www.kup.at/kup/images/browser/1901.jpg) _____	55
Abbildung 19 Resistance- Index (http://www.radiology.co.uk/srs-x/tutors/renaltx/ren2.htm). _____	71
Abbildung 20 Normales dopplersonographisches Flussspektrum in den Hirnarterien (83). _____	71
Abbildung 21 Dopplersonographische Flussmessungen in der A. cerebri anterior im medianen Sagittalschnitt. _____	71
Abbildung 22 Beeinflussung des zerebralen Blutfluss nach Dexamethasongabe (122). _____	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Richtlinien bei der Diagnose von Mekoniumobstruktionen bei Frühgeborenen (42). ____	13
Tabelle 2 Behandlung der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen am LKH Leoben/Eisenerz. _	16
Tabelle 3 Modified Bell's Staging Criteria für Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). _____	28
Tabelle 4 Mögliche Risikofaktoren die zu einer Hirnblutung prädisponieren (83)._____	37
Tabelle 5 Häufigkeit der Germinalmatrix Blutung in Abhängigkeit von Wehentätigkeit und Geburtsweg (73). _____	39
Tabelle 6 Klassifikation nach Papile (1978) _____	42
Tabelle 7 DEGUM- Klassifikation (1998) _____	42
Tabelle 8 Stadieneinteilung der hämorrhagischen Infarzierung des Hirnparenchyms (83). _____	45
Tabelle 9 Symptome bei peri- und intraventrikulärer Blutung (2) (73). _____	47
Tabelle 10 Folgen der peri- und intraventrikulären Blutung bei Frühgeborenen (2). _____	48
Tabelle 11 Vorteile der CW- und PW- Dopplersonographie (92). _____	58
Tabelle 12 Wichtige Charakteristika verschiedener Dopplerverfahren (94). _____	60
Tabelle 13 Auf das Gestationsalter bezogene Normwerte für V_{maxyst} , $V_{maxendd}$ und V_{mean} in der A. cerebri anterior am 1., 2., 3. und 5. Lebenstag (72). Mittelwert \pm 2SD = Mittelwert plus zweifache Standardabweichung. _____	74
Tabelle 14 Blutflussgeschwindigkeiten in der ACA von gesunden reifen Neugeborenen (96). ____	76
Tabelle 15 Normalwerte des Resistance- Index und Pulsatilitätsindex (83) (76). _____	77
Tabelle 16 Zusammenfassung der Medikamente und deren Beeinflussung auf die zerebralen Blutflussparameter (72). _____	89
Tabelle 17 Studienteilnehmer. _____	93
Tabelle 18 Anzahl der Studienteilnehmer mit N- CPAP, Koffeinzitrat und PDA. _____	94
Tabelle 19 Einteilung der Gruppen. _____	95
Tabelle 20 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 1. _____	98
Tabelle 21 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 2. _____	99
Tabelle 22 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 3. _____	100
Tabelle 23 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von S. _____	101
Tabelle 24 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von L. _____	102
Tabelle 25 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von N. _____	103
Tabelle 26 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von T. _____	104

1 Einleitung

Eine der großen Herausforderungen der Kinderheilkunde sind die besonderen Ansprüche von Früh- und Neugeborenen. Ein wesentliches Problem bei Frühgeborenen ist die Mekoniumtransportstörung. Diese führt nicht selten zu akuten abdominellen Notfällen, wie die fokale intestinale Perforation und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen werden daher vielfach therapeutisch als auch prophylaktisch eingesetzt. Die möglichen Nebenwirkungen dieser Maßnahmen sind bisher allerdings kaum untersucht, vor allem im Hinblick auf Änderungen der zerebralen Perfusion und ein möglicherweise damit verbundenes Risiko für Gehirnblutungen.

1.1 Das Früh- und Neugeborene

Ein Neugeborenes gilt dann als frühgeboren, wenn es vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW), Gestationsalter unter 259 Tagen, auf die Welt kommt. Als reifes Neugeborenes wird es bezeichnet, wenn es zwischen der 37. und der 42. SSW, Gestationsalter zwischen 259 und 293 Tagen, geboren wird. Alles darüber hinaus gilt als übertragenes Neugeborenes. 2009 waren 7,1 Prozent der Geburten in Österreich Frühgeburten (1).

Zusätzlich können Neugeborene, ohne Berücksichtigung der Reife, nach Geburtsgewicht eingeteilt werden in:

- Untergewichtige Neugeborene (LBW, low birth weight infant),
Geburtsgewicht von weniger als 2500 Gramm
- Sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW, very low birth weight),
Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm
- Extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW, extrem low birth weight),
Geburtsgewicht von weniger als 1000 Gramm

sowie nach dem Verhältnis zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter:

- Eutroph: Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile
- Hypotroph (SGA, small for gestational age): Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile
- Hypertroph (LGA, large for gestational age): Kinder mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile (2)

1.2 Mekonium

Mekonium stammt von dem griechischen Wort μήκων „Mekonion“ ab und bedeutet Mohnsaft bzw. Opium. Aristoteles ist der berühmte Namensgeber, er dachte dass es den Fetus im Uterus schlafend hielt (3) (4) (5). Im deutschsprachigen Raum wird Mekonium auch Kindspech genannt. Mekonium ist der erste Stuhl des Neugeborenen und enthält Material das der Fetus während seiner Zeit im Uterus zu sich nimmt. Mekonium besteht zu etwa 72 Prozent aus Wasser und 80 Prozent seines Trockengewichts sind Mukopolysaccharide (4). Weitere Bestandteile sind intestinale Sekrete und Zellen, lösliche und zelluläre Fruchtwasserbestandteile (6), Lanugohaare, abgeschilfertes Epithel der Schleimhäute, Hautschuppen, eingedickte Galle, konjugiertes Bilirubin, Pankreas- und Leberenzyme, Mineralien, freie Fettsäuren, Porphyrine, Cholesterin, Glykoproteine, Interleukin-8, Phospholipase A2, Plasmaproteine, Fruchtwasser und Käseschmiere (3) (4) (7). Seine grün- schwärzliche Farbe erhält das Mekonium durch den hohen Biliverdinhalt (8). Die Konzentration der Pankreas- und Leberenzyme variiert mit dem Gestationsalter (9), ebenso wie der Mineraliengehalt (10). Mekonium ist im Vergleich zu späteren Ausscheidungsprodukten eine annähernd sterile (11), zähflüssige, eingedickte, Teer- ähnliche, klebrige und geruchlose Substanz. Bereits zwischen der 10. und 16. SSW tritt Mekonium im fetalen Gastrointestinaltrakt auf (6) (3), zuerst im terminalen Ileum, später im gesamten Ileum (4) und ab der 16. SSW auch im Kolon (3). Im Verlauf der ersten Lebenstage sollte das Mekonium zur Gänze ausgeschieden werden und nimmt allmählich durch die Aufnahme von Muttermilch eine gelbliche Farbe an.



Abbildung 1 Mekonium eines 12 Stunden alten Neugeborenen (12).

1.3 Der verzögerte Mekoniumabgang

Der Mekoniumabgang sollte innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach der Geburt erfolgen. Alles darüber hinaus wird als verzögerter Mekoniumabgang bezeichnet und sollte weiter abgeklärt werden. Mehr als 99 Prozent der reifen Neugeborenen scheiden ihren ersten Stuhl innerhalb der ersten 48 Stunden und 90 Prozent der reifgeborenen bzw. 100 Prozent der übertragenden Neugeborenen sogar innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt aus (13). Frühgeborene zeigen im Vergleich zu Reifgeborenen einen verzögerten Mekoniumabgang. Nur 70 Prozent der Frühgeborenen scheiden das erste Mal innerhalb der ersten 24 Stunden aus und 90 Prozent erst nach 48 Stunden (13). Ein verzögerter Mekoniumabgang korreliert mit dem niedrigen Gestationsalter (13) (14) (15) bzw. Geburtsgewicht (14) und resultiert aus der Unreife des Gastrointestinaltrakts und der intestinalen Hypomotilität (14) (16).

Robel- Tillig et al. fanden als weiteren Grund für einen verzögerten Mekoniumabgang bei Frühgeborenen mit abdominellen Problemen eine pathologische intrauterine Perfusion (17). Ein verzögerter Mekoniumabgang mit intestinaler Obstruktion kann zu einer mechanischen oder ischämischen Darmwandschädigung führen und begünstigt Infektionen sowie Perforationen (16).

1.4 Physiologie und Entwicklung des Gastrointestinaltrakts

Die Oberfläche des Gastrointestinaltrakts ist die größte Grenzfläche innerhalb des menschlichen Körpers. Er dient nicht nur als Verdauungsorgan, sondern ist auch das größte Immunorgan des Körpers, spielt eine wichtige Rolle als endokrines und exokrines Organ und ist umgeben von Nervengewebe, ähnlich dem des Rückenmarks (18). Die anatomische Entwicklung des Gastrointestinaltrakts beginnt ab der vierten SSW. Die funktionelle Entwicklung fängt mit Abschluss der anatomischen Entwicklung im Verlauf des dritten Trimenon an und kann bis zum vierten Lebensjahr andauern (19). Während der gesamten Entwicklung findet ein enormer Größen- und Längenzuwachs statt (18).

Der Großteil der neuromuskulären Entwicklung des Gastrointestinaltrakts findet während des ersten Trimenon statt (15). Der fetale Gastrointestinaltrakt entwickelt sich aus Endoderm und Mesoderm etwa zwischen dem 14. und 22. Tag nach Befruchtung (20) (4). Ab der siebten SSW treten intestinale Villi auf und zwischen 10. und 12. SSW beginnt die aktive Absorption von Glucose und Aminosäuren (3) (4). Erste zirkuläre und longitudinale Muskelstrukturen finden sich im Dünndarm ab der achten SSW und im Dickdarm ab der 10. SSW. Das Zökum bildet sich in der fünften SSW, Taeniae coli und Haustrae bilden sich erst in der 12. SSW aus. Die Vorläuferzellen des enterischen Nervensystems (ENS) stammen aus der Neuralleiste und besiedeln den Darm zwischen der fünften bis 12. Embryonalwoche. Zunächst wird der Plexus myentericus (Auerbach) gebildet, bevor durch Vordringen der Nervenzellen durch die innere Muskelschicht der Plexus submucosus (Meissner) geformt wird (21) (3) (15) (4) (22). Die Peyer-Plaques des lymphatischen Systems bilden sich erst in der 20. SSW aus (4).

Die Funktion des Analsphinkters entwickelt sich zwischen der 20. und 22. SSW. Eine erste motorische Aktivität ist im Dünndarm ab der 26. SSW als kurze, ziellose und zufällige Kontraktion nachweisbar. Zu diesem Zeitpunkt entspricht der kontraktile Druck im fetalen Gastrointestinaltrakt etwa zu zwei Drittel dem Druck eines reifen Neugeborenen. Die motorische Aktivität geht ab der 30. SSW in sich wiederholende, reguläre Kontraktionen über, die sich ab der 33. SSW verlängern

und sich schlussendlich peristaltisch wandernd darstellen. Simultan tritt ein koordiniertes Saugen und Schlucken auf (3) (4) (18), obwohl der Fetus schon ab der 17. SSW schlucken kann (19) und ab der 20. SSW ein nicht- nutritives Saugen beobachtet wird (19). McLain zeigte anhand einer Studie, dass die Darmmotilität beim Fetus im Verlauf der Schwangerschaft zunimmt. Die Kontrastmittelpassage vom Mund bis zum Kolon in utero dauerte in der 32. SSW neun Stunden, jedoch nur noch zwischen viereinhalb und sieben Stunden bei reifen Neugeborenen (23).

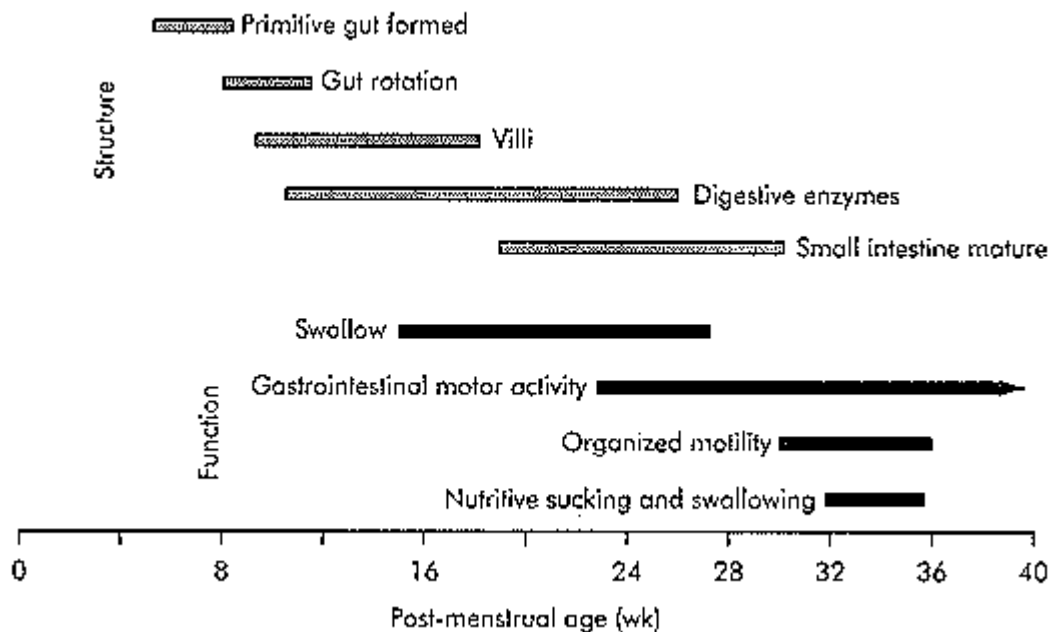


Abbildung 2 Ontogenese des funktionellen und strukturellen Gastrointestinaltrakts (24).

1.4.1 Motilität

Die gastrointestinale Motilität ist das Ergebnis einer gerichteten Aktivität der glatten Muskulatur im Magen- Darm- Trakt. Sie ist für den Transport von Nahrung und Flüssigkeit zuständig und die Voraussetzung für eine adäquate Verdauungsleistung. Eine gerichtete Peristaltik ist zum einen für die Durchmischung der Speisen mit den Verdauungsenzymen notwendig und zum anderen für eine entsprechende Transportgeschwindigkeit, damit die Absorptionsleistung der Darmschleimhaut nicht überfordert wird (22). Die Funktionen des Darms unterliegen komplexen myogenen, neurogenen, hormonalen und immunologischen Regulationen, die stark miteinander

interagieren. Um ein Neugeborenes ausreichend zu ernähren müssen folgende Funktionen vorhanden sein: koordiniertes Saugen und Schlucken, adäquate Magenentleerung, koordinierte Kontraktionen zur Fortbewegung und Durchmischung der Nahrung im Dünndarm und eine ausreichende Entleerung im Kolon (19). Bei Störungen einer dieser Funktionen ist eine normale Verdauungsleistung oft nicht mehr gewährleistet.

1.4.1.1 Neuromuskuläre Komponente der gastrointestinalen Motilität

Enterisches Nervensystem (ENS)

Das enterische Nervensystem (ENS) kontrolliert die Funktionen des Gastrointestinaltrakts. Der Gastrointestinaltrakt ist das nervenreichste Organ des Körpers außerhalb des zentralen Nervensystems. Das ENS ist seine intrinsische Innervation, es besteht aus Neuronen und Gliazellen die sich zu Plexus verbinden, die in der Darmwand lokalisiert sind (25). Zum einen gibt es den Plexus myentericus (Auerbach), der vorwiegend für die Motilität zuständig ist und zum anderen den Plexus submucosus (Meissner), der die Sekretion und Absorption beeinflusst. Durch in sich geschlossene Regelkreise besitzt das ENS eine gewisse Autonomie vom zentralen Nervensystem. Wichtige Funktionen wie zum Beispiel die Peristaltik laufen auch am denervierten Darm ab. Zusätzlich wird das ENS noch durch extrinsische Einflüsse über vagale und sympathische Nerven moduliert (22) (26).

Gastrointestinale Muskulatur

Der Darmtrakt ist ein Muskelschlauch, bestehend aus einer internen und einer externen Muskelschicht, die sich jeweils aus einer inneren zirkulären und einer äußeren longitudinalen Schicht zusammensetzt. Eine Besonderheit der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt ist die phasische Dauerkontraktion, die im Dünndarm dominiert (22).

Gastrointestinale Hormone

Die Motilität und Sekretion wird über zahlreiche Hormone, die in den enteroendokrinen Zellen gebildet werden, reguliert. Cholezystokinin fördert die Sekretion von Galle und Pankreassaft in das Duodenum und verlangsamt die

Magenentleerung im Rahmen eines Rückkoppelungsmechanismus um die Verdauungskapazität nicht zu überschreiten. Motilin hingegen wird bei längeren Nüchternphasen sezerniert und beendet dadurch die digestive Phase der Darmmotilität und initiiert das interdigestive Muster des migrierenden Motorkomplexes (22) (26).

Normale Motilität

Es gibt drei verschiedenen Arten von gastrointestinaler Kontraktion mit jeweils unterschiedlichen Funktionen. Die tonische, phasische und ultrapropulsive Kontraktion:

- Tonische Kontraktionen dauern Minuten bis Stunden an und kommen zum Beispiel in den Sphinkteren vor, wie etwa im inneren Analsphinkter, der nur über kurze Phasen während des Schlafs und am Tag relaxiert.
- Phasische Kontraktionen kommen vorwiegend im Dünndarm vor. Es handelt sich um kurze Kontraktionen mit propulsivem Charakter, um den Chymus anterograd oder auch retrograd zu transportieren oder um ungerichtete, sog. segmentale Kontraktionen, die unter anderem postprandial den Darminhalt mischen und eine maximale Kontaktzeit des Chymus mit der Darmwand ermöglichen.
- Ultrapropulsive Kontraktionen sind kräftige, hochamplitudige Bewegungen, die eine Massenbewegung auslösen, wie etwa die Ösophaguskontraktion, um den Speisebolus in den Magen zu befördern oder die Riesenkontraktionen im Dickdarm um den Stuhl mehrmals täglich Richtung Anus zu transportieren (22) (26).

Im Dünndarm wird zwischen zwei Motilitätsmustern unterschieden, einem postprandialen Muster und einem interdigestiven Muster, das in Phasen längerer Nahrungskarenz den Darm von Speiseresten und abgeschilferten Darmepithel reinigt und so eine bakterielle Überwucherung verhindert (26).

Die interdigestive Motilität läuft in 3 Phasen ab, die als migrierender Motorkomplex (migrating motor complex, MMC) bezeichnet wird (22). Die erste Phase des MMC dauert in etwa 10 bis 15 Minuten und ist durch eine fast vollständige motorische Ruhe gekennzeichnet. Die zweite Phase dauert zwischen 50 und 80 Minuten und besteht aus irregulären, meist nichtpropagierenden, segmentalen Kontraktionen. In der dritten Phase findet die Reinigung statt, durch propulsive, hochamplitudige Kontraktionen, die im Magen oder im Duodenum beginnend sich mit einer Geschwindigkeit von drei bis 10 cm/min ins Ileum fortsetzen. Die entscheidende dritte Phase setzt ein funktionierendes ENS voraus und wird durch die Motilinsekretion angeregt. Beim Erwachsenen wiederholt sich dieser Vorgang alle 60 bis 90 Minuten. Nach der Nahrungsaufnahme wird der MMC innerhalb weniger Minuten unterbrochen und durch die irregulären Kontraktionen der digestiven Peristaltik ersetzt (27) (22).

Der für die Funktion der Verdauung wichtige MMC, die Motilinsekretion und die Motilin Rezeptoren sind bei Frühgeborenen unter der 32. SSW noch nicht vorhanden und resultieren in einer verlängerten gastro- analen Passagezeit (28) (26).

1.5 Der unreife Gastrointestinaltrakt

Aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltrakts bei Frühgeborenen kommt es zu einer Reihe von gastrointestinalen Problemen.

Die verzögerte Magenentleerung (29) und die unkoordinierte Darmmotilität, die vor der 32. SSW aufgrund des unausgereiften MMC vorhanden sind, führt zu einer verlängerten Passagezeit mit unzureichender Reinigung des Darms und einer dadurch vermehrten Ansiedelung von Bakterien (30) (28) (26). Bei Frühgeborenen unter der 32. SSW wird selten ein interdigestives Muster beobachtet, stattdessen kommt es zu einer Anhäufung von Kontraktionen mit anschließenden Ruhephasen (27). Zusätzlich ist die Saug- und Schluckkoordination erst ab der 34. SSW vollkommen ausgereift. Der Druck im unteren Ösophagussphinkter ist vor der 30. SSW vermindert. Dies führt vermehrt zu einem gastro-ösophagealen Reflux (31). Die unausgereifte Hormonsekretion verändert die Konsistenz und Zusammensetzung des Mekoniums (13) (10) (14). Die Ausscheidung wird zusätzlich erschwert, da der Dickdarm sich aufgrund der verminderten Sekretion von Motilin vor der 32. SSW nicht adäquat entleeren kann (28) (26). Das ist auch der Grund dafür, dass vor der 32. SSW selten ein intrauteriner Mekoniumabgang beobachtet wird (3).

In den neunziger Jahren wurden Frühgeborene meist parenteral ernährt. Das hatte eine Verminderung der Verdauungshormone Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin und Enteroglukagon zur Folge, da diese durch die enterale Nahrungsaufnahme stimuliert werden.

Die Kombination aus einem unreifen Gastrointestinaltrakt, einem unreifen intestinalen Immunsystem und der noch nicht ausgereiften Barrierefunktion der Darmwand begünstigt die Ansiedelung von Bakterien und Toxinen und kann bis zur Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis führen (32).

1.6 Mekoniumtransportstörungen

Clathwarty et al. beschrieben das Mekonium- Plug- Syndrom erstmals 1956 als „eine intestinale Obstruktion aufgrund der Unfähigkeit des Kolons sich vom Mekonium zu befreien“ (33).

Die Mekoniumtransportstörungen umfassen ein weites Spektrum an Krankheitsbildern, hierzu gehören das Mekonium- Plug- Syndrom, der Mekoniumileus und die Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen. Das Mekonium- Plug- Syndrom tritt bei reifen Neugeborenen auf. Es ist durch eine unzureichende Mekoniumausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt gekennzeichnet und durch einfache rektale Stimulation behandelbar (34). Der Mekoniumileus ist eine intraluminale intestinale Obstruktion ausgelöst durch eingedicktes Mekonium und tritt zu 90 Prozent im Zusammenhang mit zystischer Fibrose auf (19). Die Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen ist ein eigenes Krankheitsbild, das sich bei Frühgeborenen unter 1500 Gramm einige Tage nach der Geburt und nach initialem Mekoniumabgang entwickelt (35) (36).

1.6.1 Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen

Die Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen ist eine klinisch gut umschriebene Situation, welche durch den fehlenden oder unzureichenden Mekoniumabgang in den ersten beiden Lebenswochen, insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen, verursacht wird. Klinisch imponieren „stehende“ Darmschlingen mit sichtbarer Mekoniumfüllung, ein verzögerter enteraler Nahrungsaufbau und in weiterer Folge Zeichen eines tiefen mechanischen Ileus (22).

1.6.1.1 Pathogenese

Als pränatale und perinatale Risikofaktoren werden intrauterine Wachstumsretardierung, intestinale Hypoperfusion, Hypermagnesiämie, mütterlicher Gestationsdiabetes und fetale Hyperglykämie sowie weitere Faktoren die zu einer Störung der Motilität führen diskutiert (36) (16) (37) (38).

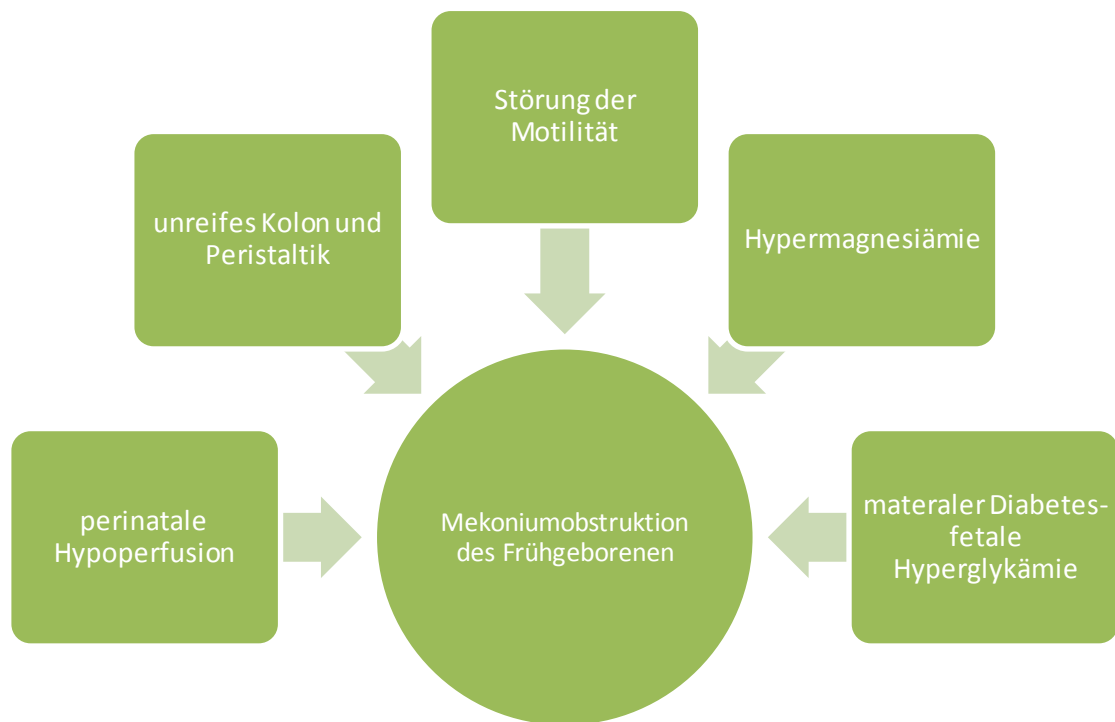


Diagramm 1 Mögliche Ursachen der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen.

1.6.1.2 Klinik

Die ersten Symptome treten meist zwischen Ende der ersten und der dritten Lebenswoche auf (36). In der Mehrzahl der Fälle wird ein initialer unregelmäßiger und unzureichender Mekoniumabgang beobachtet, häufig nur nach rektaler Stimulation oder nach Gabe von Glycerin Suppositorien. Die klinischen Symptome sind Mekoniumretention nach initialem Mekoniumabgang, ein ausladendes Abdomen mit Erythem am Unterbauch, galliges Erbrechen sowie „stehende“ Darmschlingen mit tastbarer Mekoniumfüllung (36).

Mekoniumobstruktionen können zu einem verzögerten Nahrungsaufbau führen und die Entwicklung des Gastrointestinaltrakts beeinträchtigen (39) (40). Die häufigste und schwerwiegendste Komplikation ist die Perforation mit Peritonitis, Aszites sowie septischen Multiorganversagen. Die meisten Komplikationen entstehen aufgrund einer verspäteten Diagnosestellung sowie bei unzureichender Therapie (36).

1.6.1.3 Diagnose

Die Diagnose der Mekoniumobstruktion wird durch die klinische Untersuchung, ein natives Abdomenübersichtsröntgen und Ultraschall gestellt. CT und MRT werden nur selten benötigt (41). Tabelle 1 listet die wichtigsten Kriterien der Diagnose auf.

Richtlinien bei der Diagnose der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen

- extrem Frühgeborenes und niedriges Geburtsgewicht
- Vorkommen von mindestens einem Risikofaktor
 - Risikoschwangerschaft
 - Sectio
 - mütterliche $MgSO_4$ Einnahme
- geringgradige Obstruktion
- keine systemischen oder abdominalen Auffälligkeiten
- erweiterte Darmschlingen ohne Luftspiegel

Tabelle 1 Richtlinien bei der Diagnose von Mekoniumobstruktionen bei Frühgeborenen (42).

1.6.1.3.1 *Bildgebung*

Die Abdomenübersichtsaufnahme zeigt bei der Mekoniumobstruktion multiple stehende und dilatierte Dünndarmschlingen, anfangs ohne Spiegelbildung, mit von Luftbläschen durchsetztem retiniertem Mekonium. Das kleine Becken ist meist luftleer (43). Die Darmwand ist nicht verdickt.



Abbildung 3 Natives Abdomenübersichtsröntgen mit dilatierten Darmschlingen (36).

Die Verwendung von Kolonkontrastmitteleinläufen ist umstritten. Garza- Cox et al. empfehlen den Einsatz von Kolonkontrastmitteleinläufen mit Gastrografin sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen (36). Emil et al. hingegen nur, wenn auch ein therapeutischer Nutzen vorliegt (42). Der Vorteil der Anwendung von Kolonkontrastmitteleinläufen bei der Diagnostik ist die bessere Darstellung der erweiterten Darmschlingen mit der Unterscheidung zwischen einer allgemeinen Erweiterung oder einer Erweiterung durch Obstruktion, die Darstellung des Darminhalts sowie eines Mikrokolons.

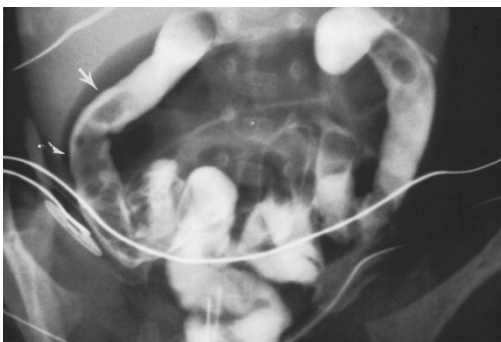


Abbildung 4 Die Kontrastmittelaufnahme zeigt eine Mekoniumobstruktion (Pfeile) im Colon ascendens. Kleine Mengen von Mekonium sind über das gesamte Kolon verteilt (36).

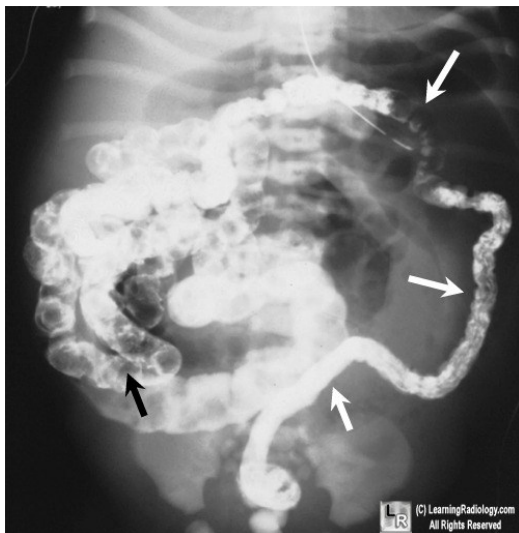


Abbildung 5 Die Kontrastmittelaufnahme zeigt ein Mikrokolon (weißer Pfeil) und Mekonium im terminalen Ileum und Kolon (schwarzer Pfeil) (44)

1.6.1.3.2 Labor- chemische Untersuchungen

Frühe labor- chemische Untersuchungen zeigen noch keine Veränderungen bei Kindern mit Mekoniumobstruktion. Im zeitlichen Verlauf kann es jedoch zu Elektrolytschwankungen kommen.

1.6.1.4 Therapie

Durch Fehlinterpretation der ersten klinischen Anzeichen der Mekoniumobstruktion kann es bei Frühgeborenen zu einer verspäteten Diagnosestellung sowie Therapiebeginn kommen.

Die Mekoniumobstruktion wird primär wie eine intestinale Obstruktion behandelt. Dazu gehört Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung, Monitoring der Vitalparameter, Magendekompression, Nahrungskarenz, prophylaktische antibiotische Behandlung, unterstützende respiratorische, kardiovaskuläre und hämatologische Maßnahmen. In manchen Zentren wird eine frühe chirurgische Evaluation angestrebt.

Zusätzlich haben sich die folgenden Maßnahmen bewährt:

- vorsichtige Bauchmassagen
- rektal applizierte Darmspülungen
- orale Applikation von Acetylcystein (45) (42)
- die Gabe von Glycerin Suppositorien (40)
- rektale Applikation von wasserlöslichen Kontrastmitteln (u.a. Gastrografin) (46)

Der Einsatz von wasserlöslichen Kontrastmitteln führt zu einer höheren Komplikationsrate (47), vor allem in Bezug auf Perforationen (48) und sollte daher immer gut überlegt sein. Aufgrund der hohen Osmolarität von etwa 2000 osmol/l von Gastrografin darf es nicht unverdünnt appliziert werden und gegebenenfalls muss der entstehende enterale Flüssigkeitsverlust parenteral ausgeglichen werden.

Behandlung der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen

- Darmspülung mit Microklist (Rektiole á 5 ml)
 - Frühgeborene < 1000g: 0,5 ml + 4,5 ml Ringerlösung
 - Frühgeborene > 1000g: 1ml + 9 ml Ringerlösung
- fraktionierte Magen- Darm- Passage mit Gastrografin (Jod 370 mg/100 ml)
 - Frühgeborene < 1000g: 2,5 ml + 2,5 ml Aqua destillata per Sonde
 - Frühgeborene > 1000g: 5 ml + 5 ml Aqua destillata per Sonde
- rektale Applikation von Gastrografin (Jod 370 mg/100 ml)
 - Frühgeborene < 1000g: 2,5 ml + 2,5 ml Aqua destillata per Sonde
 - Frühgeborene > 1000g: 5 ml + 5 ml Aqua destillata per Sonde
 - bei Hyperkaliämie wird anstatt Ringerlösung NaCl 0,9% verwendet
- Applikation mit Ernährungssonde (bei Frühgeborenen unter 1000 Gramm Charrier 5- 6).

Tabelle 2 Behandlung der Mekoniumobstruktion bei Frühgeborenen am LKH Leoben/Eisenerz.

Besteht der klinische Verdacht einer anatomischen Wegsamkeitsstörung wird zuerst ein natives Abdomenübersichtsröntgen gemacht, dann folgt eine orale Applikation von Gastrografin mit anschließender Röntgenkontrolle nach 40 Minuten, vier und 12 Stunden sowie eine erneute rektale Applikation von Gastrografin, nach erfolgter Passage der oralen Applikation von Gastrografin durch den Dünndarm. Besteht die Mekoniumobstruktion weiterhin oder zeichnen sich klinische Symptome eines Ileus ab folgen weitere diagnostische Maßnahmen. Dazu gehören ein erneutes Abdomenübersichtsröntgen, eine Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der Peristaltik und zum Ausschluss von Rotationsanomalien sowie eine Stuhluntersuchung auf Blut und ein Blutbild mit Differenzialblutbild, CRP, Procalcitonin, LDH, Natrium, Kalium und Calcium um eine nekrotisierende Enterokolitis abzuklären.

Bei folgenden Komplikationen kann eine operative Intervention notwendig werden:

- persistierende oder zunehmende Dilatation des Abdomen
- anhaltende intestinale Obstruktion
- Zunahme der Mekoniumfüllung
- Perforation
- intestinale Nekrose
- Mekoniumzysten mit Perforation

Das primäre Ziel einer operativen Intervention ist den Darm vom Mekonium zu befreien und die maximale Länge zu erhalten (49). Zu den chirurgischen Verfahren gehören Ileostomie mit Irrigation, Resektion mit Anastomose und Resektion mit Ileostomie (50).

1.6.1.5 Differenzialdiagnosen

Die häufigsten Differenzialdiagnosen der Mekoniumobstruktion sind nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Mekoniumileus, Morbus Hirschsprung und intestinale Atresie.

1.7 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine akut auftretende inflammatorische Erkrankung des Dün- und Dickdarms, welche im Verlauf zu einem septischen Krankheitsbild mit ischämischen, hämorrhagischen Nekrosen der gesamten Darmwand mit eventueller Perforation führt. Die Ursache ist multifaktoriell (51) (52). Aller Fortschritte zum Trotz bleibt die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) in der Neonatologie eine der häufigsten Ursachen gastrointestinaler Notfälle bei Neugeborenen (53).

1.7.1 Epidemiologie und Pathogenese der NEC

Obwohl die genaue Ätiologie unbekannt ist, tritt NEC primär bei Frühgeborenen auf. 90 bis 95 Prozent der Fälle kommen bei Frühgeborenen unter der 36. SSW vor, mit der höchsten Inzidenz bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 Gramm (19) (53). Ein bis fünf Prozent aller Patienten auf einer Neonatologischen Intensivstation und etwa fünf bis zehn Prozent der Frühgeborenen unter 1500 Gramm erleiden eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (54) (53). Das Risiko eine NEC zu entwickeln sinkt mit Zunahme des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters.

Es wurde eine Vielzahl von pathogenetischen Faktoren identifiziert unter anderem hypoxisch- ischämische Faktoren und fetal inflammatory response syndrome (FIRS), unreifer Gastrointestinaltrakt und die Veränderung der physiologischen Darmflora.

1.7.1.1 Hypoxisch- Ischämische Faktoren

Ischämische Verletzungen am Gastrointestinaltrakt üben einen großen Einfluss auf die Pathogenese der NEC aus. Alle Veränderungen die mit einer Hypoperfusion und zeitweiligen Hypoxie des Gastrointestinaltrakts einhergehen, sind prädisponierend für die Entwicklung einer NEC bei Frühgeborenen. Hierzu zählen unter anderem FIRS, Sepsis, PDA, Polyglobulie, peri- und postnatale Asphyxie, RDS, kongenitale Herzerkrankungen, Nabelgefäßkatheter sowie Transfusionen (54) (53). Bei dem fetal inflammatory response syndrome kommt es

zu einer Reaktion auf eine bereits ablaufende Entzündung die freie Sauerstoffradikale freisetzt. Die Hypothese der „free oxygen radical disease of the newborn“ von Thompson et al. (53) sagt aus, dass durch die anschließende Reperfusion die Darmwand geschädigt und eine proinflammatorische Kaskade ausgelöst wird. Dadurch wird die Barrierefunktion der Mukosa zerstört und eine An- und Absiedelung von Bakterien begünstigt (53). Die Relevanz dieser Hypothese ist jedoch nicht eindeutig, denn die meisten Neugeborenen mit hypoxisch- ischämischen Geschehen entwickeln keine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (53) (54).

1.7.1.2 Unreifer Gastrointestinaltrakt

Die Unreife des Gastrointestinaltrakts ist eine Erklärung für die hohe Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) bei Frühgeborenen. Anand et al. fanden drei Veränderungen der intestinalen Barrierefunktion bei Frühgeborenen die zu Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) beitragen können: erstens die Instabilität des epithelialen Zellverbands (tight junctions), zweitens die gestörte Peristaltik und drittens eine reduzierte Schleimhaut Barrierefunktion (55).

Die tight junctions des epithelialen Zellverband schaffen ein Barriere gegenüber Flüssigkeiten und Molekülen. Eine Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen nach Reperfusion kann eine Störung der tight junctions mit intestinaler Hyperpermeabilität zur Folge haben und eine bakterielle Besiedelung und Streuung begünstigen (53).

Die gestörte Peristaltik führt durch die verlängerte Passagezeit im Darm zu einer gesteigerten bakteriellen Vermehrung und Bakterienadhäsion.

Die intestinale Abwehr gegenüber pathogenen Erregern ist bei Frühgeborenen beeinträchtigt. Die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts stellt eine wichtige Barrierefunktion gegenüber pathogenen Erregern dar. Der sekretorische IgA-Mangel, die geringe Menge an intestinalen T-Lymphozyten und ein relativ hoher pH- Wert der Magensäure bei Frühgeborenen erleichtert die Passage und die Kolonisation pathogener Erreger im Magen-Darm-Trakt.

Eine Vielzahl weiterer Entzündungsmediatoren begünstigen die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), wie die verminderte Produktion des epidermal growth factor (EGF) (56), das vermehrte Vorkommen des platelet

activating factor (PAF) (57) und von Stickstoffmonoxid (56), das Auftreten des TNF α sowie verschiedener Interleukine (IL-1,IL-6, IL-8, IL-10; IL-12 und IL-18) (58).

1.7.1.3 Veränderte Darmflora und enterale Ernährung

Aufgrund des gehäuft epidemischen Auftretens der NEC besteht die Vermutung eines gemeinsamen pathogenen Erregers (52) (53). Die Besiedelung des unreifen Gastrointestinaltrakts mit pathogenen Keimen kann die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) begünstigen. Frühgeborenen werden häufig mit Breitspektrum- Antibiotika behandelt, die zu einer Veränderung der physiologischen Darmflora beitragen. Im Gastrointestinaltrakt reifgeborener Kinder dominieren Bifidobakterien, hingegen im Gastrointestinaltrakt Frühgeborener Staphylokokken, Enterobakter, Enterokokkus und Clostridien (59). Die orale Ernährung ist ein weiterer pathogenetischer Faktor. Eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) tritt nahezu nur bei enteral ernährten Neugeborenen mit Vollmilchnahrung auf. 90 Prozent der Frühgeborenen wurden vor Ausbruch der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) enteral ernährt (53) (54). Eine zu rasche Steigerung der Nahrung (>20 kcal/kgKG/Tag) kann bei der bestehenden Unreife des Gastrointestinaltrakts aufgrund der gestörten Peristaltik zu einer Verbesserung der Wachstumsbedingungen von Bakterien mit nachfolgender bakterieller Überwucherung führen (60). Muttermilch hingegen hat eine protektive Wirkung (61) (62). Des Weiteren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Volumen, Häufigkeit, Menge, Zusammensetzung der Nahrung und Dauer der Fütterung und der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) (63) (53) (52). Zusätzlich dienen die Kohlenhydrate der enteralen Ernährung als Nährboden für physiologische sowie pathogene Erreger um zu wachsen und sich zu vermehren (64).

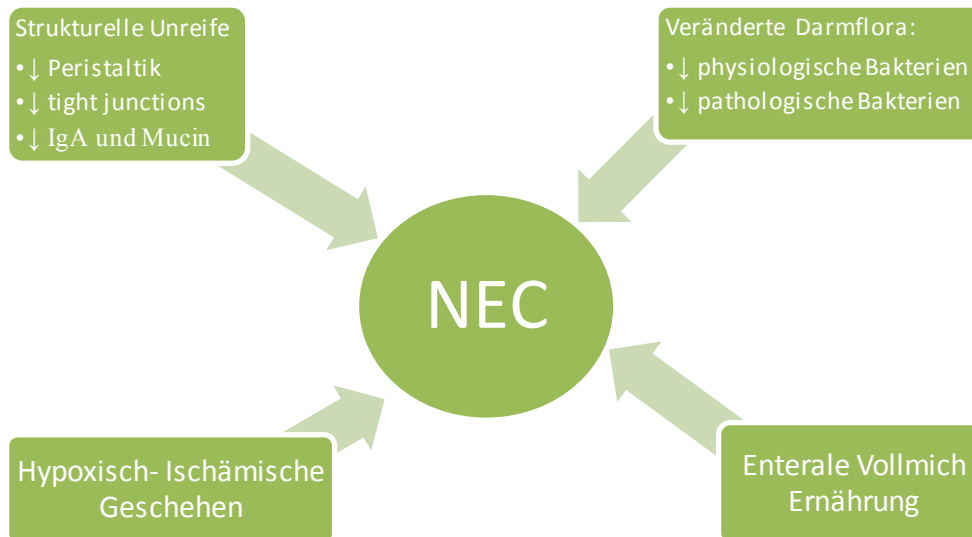


Diagramm 2 Vermeintliche pathogenetische Faktoren der NEC.

1.7.2 Klinik, Diagnose und Therapie

Der Beginn der Erkrankung ist indirekt proportional zum Gestationsalter. Bei reifgeborenen Kindern tritt die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) meist innerhalb der ersten Lebenstage auf, Frühgeborene entwickeln eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oft erst einige Wochen nach der Geburt (52). Das klinische Bild der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) variiert zwischen unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden und einem fulminanten septischen Krankheitsbild.

Zu den häufigsten Symptomen bei Kindern mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC) gehören:

- Erbrechen oder Nahrungs- und Sekretrückstau im Magen
- ein geblähtes, meist druckschmerzhaftes Abdomen
- das Absetzen blutiger Stühle
- eine häufig im Abdomen lokalisierte palpable Resistenz
- die darüber liegende Bauchhaut kann livide oder rötlich verfärbt sein
- Fehlen von Darmgeräuschen
- bei fortschreitender Erkrankung mit diffuser Peritonitis ist die gesamte Bauchhaut glänzend und ödematös

Zusätzlich zeigen die Säuglinge Symptome einer systemischen Infektion mit:

- Temperaturinstabilität
- Apnoen
- Sättigungsabfall
- Bradykardie
- Muskelhypotonie
- sowie Hypomotorik bis Lethargie

Bei schweren Verläufen kommt es zu einer Sepsis mit Hypotension, Azidose und disseminierter intravasaler Gerinnung mit Thrombopenie (51).



Abbildung 6 Fortgeschrittene NEC mit ausladendem Abdomen und Erythem (http://med.brown.edu/pedisurg/Brown/IBImages/NEC/abdominal_wall_erythema.html).



Abbildung 7 NEC mit Perforation bei einem Frühgeborenen (33. SSW) mit Bell Stadium IIB (65).



Abbildung 8 Diffuse NEC mit Nekrosearealen (66).

Labor- chemische Untersuchungen zeigen:

- Leukopenie
- Leukozytose mit neutrophilen Granulozyten
- Hyponatriämie
- erhöhtes CRP
- sowie Blutzuckerschwankungen (53)

1.7.2.1 Bildgebung

Bei Verdacht einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) sollte auf jeden Fall eine radiologische Untersuchung stattfinden.

Das konventionelle Abdomenübersichtsröntgen ist Standard bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC). Im Abdomenübersichtsröntgen zeigen sich in den frühen Stadien der Erkrankung eine lokalisierte oder generalisierte Dilatation von Darmschlingen sowie eine Verdickung der Darmwand. Das Auftreten einer Pneumatosis intestinalis bei Frühgeborenen mit perlchnurartigen Ansammlungen von Gasblasen in der Darmwand, ist hochsensitiv für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Auch bei Morbus Hirschsprung sowie intestinaler Obstruktion kann intramurales Gas auftreten. Bei Extension dieser Gasansammlung über die Mesenterialgefäße in die Lebervenen lässt sich intrahepatische Luft nachweisen. Eine Perforation des Darms führt zum Auftreten freier Luft im Abdomen. Das Pneumoperitoneum

imponiert in Rückenlage oft als rundliche strahlentransparente Figur in der Bauchmitte, die Perforation lässt sich meist besser bei einer Aufnahme in Linksseitenlage als sichelartige Luftdarstellung über der Leber nachweisen (51). Das Pneumoperitoneum ist die einzige sichere Operationsindikation, wobei es nicht bei allen Neugeborenen mit Darmnekrosen und –perforationen auftritt. Die radiologischen Anzeichen einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) sind unspezifisch.

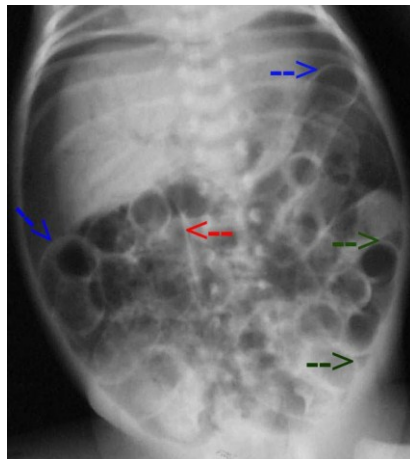


Abbildung 9 Das native Abdomenübersichtsröntgen zeigt Luft in der Portal Vene, Luft in der Darmwand und ein Pneumoperitoneum (freie Luft unter dem Diaphragma und perihepatisch), Rigler- Zeichen (blauer Pfeil), triangle sign (grüner Pfeil) und Ligamentum Falciforme (roter Pfeil) (www.medicine.cmu.ac.th/.../necperforateans2.jpg).

Zusätzlich zu dem konventionellen Röntgen wird auch der abdominale Ultraschall angewendet. Faingold et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Farbdopplersonographie eine genauere Einschätzung und Diagnose der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) bei Früh- und Neugeborenen zulässt als die klinische Untersuchung und das Abdomenübersichtsröntgen (65).

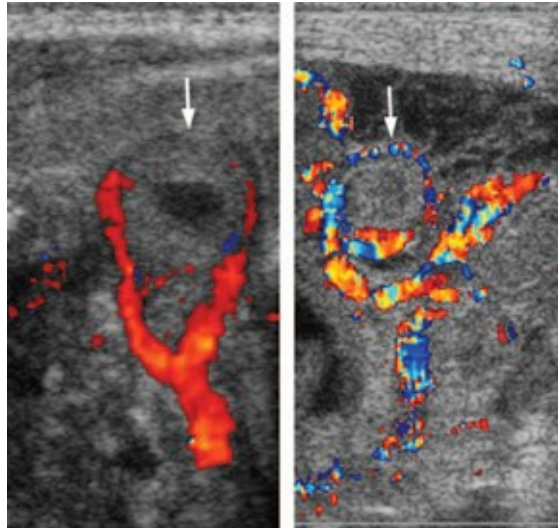


Abbildung 10 Hyperämische Darmschlingen bei einer NEC. Die Schlingen erscheinen dicker und haben ihre Echogenität verloren (67).

1.7.2.2 Therapie

Die Einteilung in Stadien nach Bell (siehe Tabelle 3) erleichtert die Entscheidung zwischen einer konservativen oder operativen Behandlung. Ziel der Behandlung ist eine Entlastung des Gastrointestinaltrakts, Kontrolle der Infektion, eine metabolische Entgleisung zu verhindern bzw. zu behandeln und das Neugeborene dabei in einem guten Allgemeinzustand zu belassen (68).

Konservative Therapie

Im Stadium 1 nach Bell erfolgt eine konservative Behandlung mit Nahrungskarenz und parenteraler Ernährung, Magenablaufsonde, breiter antibiotischer Therapie und engmaschiger Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Kinder im Stadium II zeigen Symptome einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) mit eindeutigen gastrointestinalen Beschwerden. Beim Stadium IB oder bei Ileussyndromatik ist unbedingt eine Mitbeurteilung des klinischen Befundes durch einen Kinderchirurgen notwendig, um eine rechtzeitige Indikation zu operativem Vorgehen stellen zu können.

Operative Therapie

Bei ausbleibender Besserung des Zustands unter konservativer Therapie über einige Tage sowie Anzeichen einer Perforation, Peritonitis oder eines Pneumoperitoneum bzw. Verschlechterung ist eine Operation zu erwägen. 20 bis 60 Prozent der Neugeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC) benötigen einen operativen Eingriff (53). Die Entscheidung ob eine Operation durchgeführt wird hängt vom Allgemeinzustand, Größe und Gewicht des Neugeborenen ab sowie der Akzeptanz gegenüber der Operation und einer Narkose. Die Mortalitätsrate liegt bei Früh- und Neugeborenen bei 20 Prozent und um die 50 Prozent bei extrem untergewichtigen Neugeborenen unter 1000 Gramm (69) (70) (71). Drei chirurgische Verfahren stehen hierbei zur Auswahl. Enterostomie mit oder ohne Darmresektion, Resektion und primäre Anastomose sowie als Alternative zur Operation eine Peritonealdrainage (53).

1.7.2.3 Differenzialdiagnosen

Als Differenzialdiagnose kommen aufgrund des Manifestationsalters nur wenige Erkrankungen in der Frühphase der NEC infrage:

- Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen
- neonatale Sepsis
- intestinaler Volvulus
- frühmanifestester Morbus Hirschsprung

1.7.2.4 Komplikationen

Etwa 70 bis 90 Prozent der Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC) überleben und die Hälfte davon leidet unter länger währenden Komplikationen (22). Die Mortalitätsrate ist bei Frühgeborenen unter der 28. SSW und einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 Gramm höher. Zusätzlich sprechen ein ausgeprägtes Stadium mit Bakteriämie, disseminierte intravasale Gerinnung und Aszites für ein schlechteres Outcome (68). Die häufigsten Komplikationen nach nekrotisierender Enterokolitis (NEC) sind intestinale Strikturen und Kurzdarmsyndrom.

Strikturen treten bei 25 Prozent der Fälle auf. Sie entstehen unabhängig von Darmperforationen und sind vorwiegend im Colon descendens, Sigma und Colon transversum lokalisiert. Klinisch fallen die Kinder durch einen gestörten, volumenreduzierten Aufbau der enteralen Ernährung und die Zeichen einer intestinalen Obstruktion wie intermittierendes Erbrechen und gespanntes Abdomen auf. Diese Symptomatik tritt meist zwei bis drei Wochen nach dem akuten NEC- Ereignis ein. Die topographische Zuordnung der Strikturen erfolgt radiologisch durch eine Kontrastmitteldarstellung des Darms, sodass die operative Resektion der jeweiligen Strikturen gezielt durchgeführt werden kann (22).

Stadium	Systemische Zeichen	Abdominale Zeichen	Radiologische Zeichen	Therapie
IA Verdacht einer NEC	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardie, Lethargie	Vermehrte Magenreste, leichte abdominale Distension, Erbrechen,	Unauffällig bis leichte Ileuszeichen	NPO, Antibiotika für 3 Tage
IB Verdacht einer NEC	Wie IA	positiver Hämokult wie IA , zusätzlich heller, roter Stuhl	Wie IA	Wie IA
IIA Gesichert, wenig krank	Wie IA	wie IB, zusätzlich fehlende Darmgeräusche mit oder ohne Abwehrspannung	Intestinale Dilatation, Ileus, Pneumatosis intestinalis	NPO, Antibiotika x 7 bis 10 Tage
IIB Gesichert, mäßig krank, systemische Toxizität	wie IA , zusätzlich milde metabolische Azidose und Thrombozytopenie	wie IIA, zusätzlich sichere Abwehrspannung	wie IIA, zusätzlich positives Pneumopogramm und ev. Aszites	NPO, Antibiotika x 14 Tage
IIIA Fortgeschritten, sehr krank, drohende Perforation	wie IIB, zusätzlich Hypotension, schwere Apnoen, kombinierte respiratorische und metabolische Azidose, DIC und Neutropenie	wie IIB, zusätzlich Zeichen einer generalisierten Peritonitis, wie deutliche Abwehrspannung und distendiertem Abdomen	wie IIB, zusätzlich sicherer Aszites	NPO, Antibiotika x 14 Tage, Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr, Kardiovaskuläre Unterstützung, Beatmung, Parazentese
IIIB Fortgeschritten, sehr krank, gesicherte Perforation	wie IIIA	wie IIIA	wie IIIA , zusätzlich sichere Perforation	wie IIIA , Operation

Tabelle 3 Modified Bell's Staging Criteria für Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).

DIC: disseminierte intravasale Gerinnung, NPO: "nil per os" oder Nichts oral.

1.8 Zerebrale Perfusion und Autoregulation bei Früh- und Neugeborenen

Das Verstehen der zerebralen Perfusion und ihrer Veränderungen sind die Voraussetzungen für die Behandlung und Prophylaxe neurologischer Störungen und ihrer Konsequenzen. Dazu zählen vor allem Hämorrhagien und hypoxisch-ischämische Insulte. Ein wichtiger Begriff in Bezug auf die zerebrale Perfusion ist die zerebrale Autoregulation.

1.8.1 Zerebrale Autoregulation

Die zerebrale Autoregulation ist zuständig für die Aufrechterhaltung eines konstanten zerebralen Blutflusses trotz Veränderung des zerebralen Perfusionsdruckes (72). Für die Autoregulation bestehen bestimmte Ober- und Untergrenzen in denen der Blutfluss konstant gehalten werden kann. Der Autoregulationsbereich liegt bei Erwachsenen zwischen einem mittleren arteriellen Blutdruck von 50 bis 170 mmHg und einer Antwortzeit von drei bis 15 Sekunden (72) (73) (74) (75). Blutdruckschwankungen innerhalb des Autoregulationsbereichs führen zu minimalen Veränderungen in der zerebralen Perfusion. Fällt oder steigt der Blutdruck jedoch über bzw. unter diesen Bereich kommt es schlussendlich zu einer linearen Beziehung zwischen Blutdruckabfall- bzw. anstieg und zu einer Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Hirndurchblutung (74). Dies wird durch die Änderung des Gefäßquerschnitts im Bereich der Arteriolen gewährleistet. Ein Abfall des Blutdrucks wird durch eine Durchmesserzunahme der Arteriolen kompensiert. Bei einem Blutdruckanstieg kommt es hingegen zu einer Abnahme des Gefäßquerschnitts. Bei sehr niedrigem und sehr hohem Blutdruck entsteht durch die bereits maximal weit bzw. eng gestellten Arteriolen eine blutdruckpassive Hirndurchblutung. Ein weiterer Abfall des Blutdrucks hat einen Abfall der Hirndurchblutung und damit ischämische Parenchymläsionen zur Folge (76). Im Tierversuch wurde bei Schaffeten jedoch festgestellt, dass die Grenzen für die Aufhebung der zerebralen Autoregulation nur fünf bis 10 mmHg jenseits der Normwerte für den mittleren arteriellen Systemdruck liegen. Damit sind besonders sehr unreife Frühgeborene extrem gefährdet Störungen des zerebralen Blutflusses zu erleiden (72).

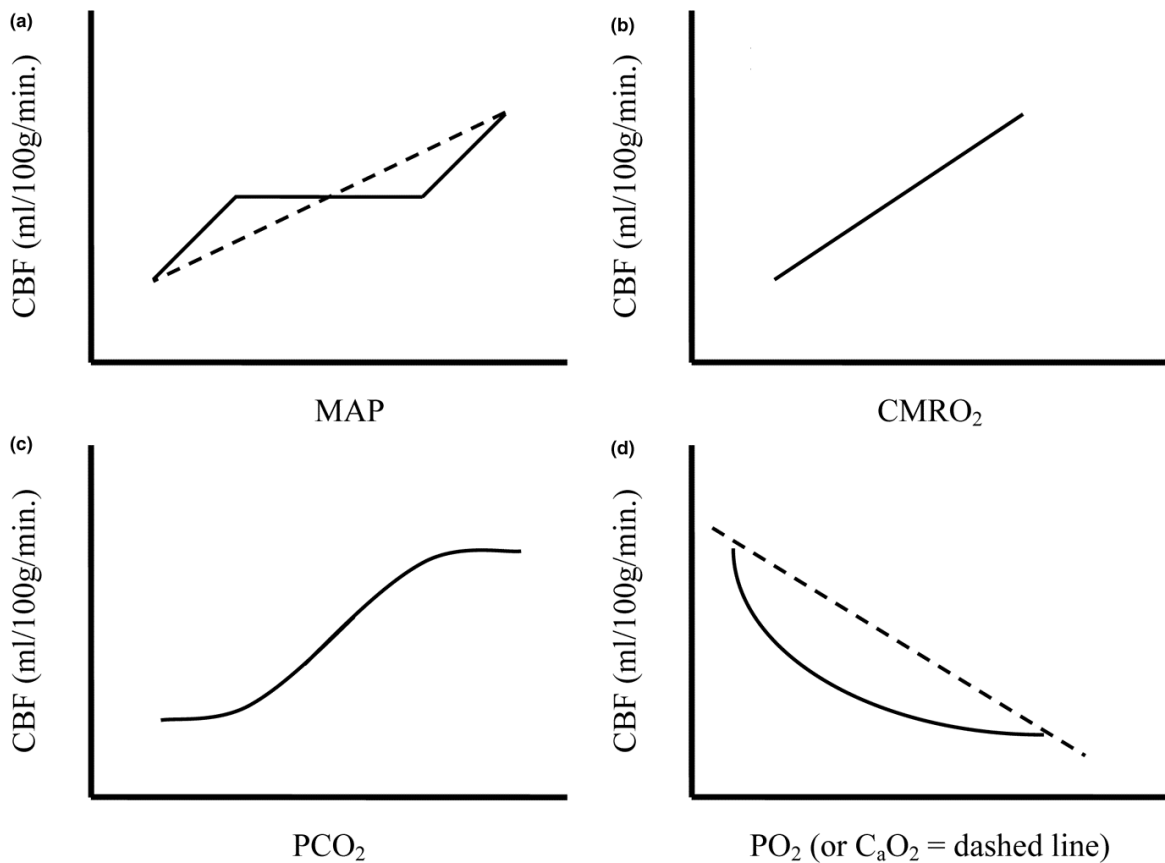


Abbildung 11 Beeinflussung des zerebralen Blutflusses durch physiologische Parameter.

(a) Einfluss des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (durchgehende Linie = normale Autoregulation; strichlierte Linie = gestörte Autoregulation), (b) zerebraler Sauerstoffverbrauch (CMRO₂), (c) Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO₂), (d) Sauerstoffpartialdruck (PO₂) und arterieller Sauerstoffgehalt (C_aO₂) (durchgehende Linie = PO₂; strichlierte Linie = C_aO₂). CBF = zerebraler Blutfluss (77) (<http://ccforum.com/content/13/3/R89/figure/F1>).

1.8.1.1 Physiologie der zerebralen Autoregulation

Es werden verschiedene Mechanismen der zerebralen Autoregulation diskutiert, wobei die meisten Daten hierzu aus Tierversuchen bzw. aus Studien an Erwachsenen stammen. Daraus lassen sich dennoch Rückschlüsse auf die zerebrale Autoregulation bei Früh- und Neugeborenen ziehen (73).

1.8.1.1.1 Zerebraler Gefäßwiderstand

Die Hirndurchblutung resultiert aus dem Gradienten zwischen arteriellem und venösem Blutdruck, dem Perfusionsdruck. Der Perfusionsdruck im Gehirn und in den anderen Organen ist normalerweise gleich, wobei Unterschiede aufgrund des orthostatischen Perfusionsdruckabfalls und eines Anstiegs des intrakraniellen Drucks bestehen können. Der Blutfluss wird durch den Gefäßwiderstand beeinflusst, der durch den Gefäßdurchmesser und die Blutviskosität bestimmt wird. Der Blutfluss wird durch die Anpassung des arteriellen Durchmessers gesteuert indem der Tonus der glatten Muskulatur in der Arterienwand verändert wird. Zusätzliche Faktoren die den zerebralen Gefäßwiderstand beeinflussen können sind Blutdruck sowie biochemische ($p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$), metabolische und neurogene Komponenten.

1.8.1.1.2 Statische und dynamische Autoregulation

Die statische Antwort hängt vom Ausgangswert der Wandspannung ab, die dynamische Antwort von der zeitlichen Änderung der Gefäßwandspannung (74). Die statische Antwort auf einen Dehnungsreiz läuft relativ langsam und mit geringerer Ausprägung ab. Sie ermöglicht die erneute Einstellung konstanter Gefäßwandbedingungen und trägt nur in geringerem Ausmaß zur Kontrolle des zerebralen Blutflusses bei. Jedoch verringert sie bei Druckerhöhungen eine überschießende Gefäßerweiterung und sichert somit einen mehr oder weniger rigiden Tonus des Gefäßrohres (74). Die dynamische Antwort ist etwa zehnmal ausgeprägter als die statische. Bei Druckerhöhungen verursacht sie eine kurze aber intensive Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur. Dadurch dämpft die dynamische Antwort bei plötzlichen Blutdruckerhöhungen, zum Beispiel bei einem Hustenstoß oder auch bei schnellen systolischen Blutdruckerhöhungen, die Übertragung der Blutdruckveränderung auf die Gefäßwand und damit eine Beeinflussung der Hirndurchblutung (74).

1.8.1.1.3 Einfluss von pO₂ und pCO₂ auf die Autoregulation

Der Muskeltonus der glatten Muskelzellen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Ein sehr potenter Vasodilatator ist die Hypoxie. Bei Hypoxie wird durch Öffnung der Calcium²⁺ aktivierten K⁺-Kanälen oder durch ATP-sensitive K⁺-Kanäle in der Zellmembran das Membranpotential der glatten Muskelzellen angehoben. Das geschieht immer im gleichen Ausmaß unabhängig von dem intravaskulären Druck. Dadurch kommt es bei einem niedrigen Blutdruck durch weitere Hyperpolarisation nur zu einer geringen Vasodilatation. Aus diesem Grund kann eine Hypoxie bei niedrigem Blutdruck nicht durch einen erhöhten Blutfluss kompensiert werden (75).

Der Zusammenhang zwischen pCO₂ und zerebralem Blutfluss ist annähernd linear. Pro mmHg steigt bzw. fällt der Blutfluss um vier Prozent (75). Die Grenzbereiche zerebraler Autoregulation werden unter dem Einfluss von Kohlenstoffdioxid deutlich verschoben. Ein Anstieg der CO₂-Konzentration im Blut vermehrt die zerebrale Durchblutung über eine Tonusänderung kleiner Arterien, während Arterien mit einem Durchmesser von mehr als einem Millimeter kaum von Erhöhungen des CO₂-Spiegels beeinflusst werden. Die Verringerung des Gefäßtonus unter Hyperkapnie verschiebt den Bereich der zerebralen Autoregulation nach links zu niedrigeren Blutdruckwerten. Umgekehrt führt eine Hypokapnie zu einer Rechtsverschiebung des Autoregulationsbereiches hin zu höheren Blutdruckwerten (74) (75). Siehe auch Kapitel 1.11.3.2.1.

1.8.1.2 Zerebraler Blutfluss bei Neugeborenen

Unmittelbar nach der Geburt kommt es zu einem starken Abfall des zerebralen Blutflusses der bis zu drei Stunden andauern kann. Danach ist der Blutfluss relativ stabil (73). Die Gründe für diesen Abfall sind unklar, es werden jedoch Zusammenhänge mit dem steigenden pCO₂ Spiegel, eine vagale Reflexkomponente durch die Lungenentfaltung und ein Anstieg des arteriellen O₂ Gehalts diskutiert (73). In den ersten drei Lebenstagen steigt der Blutfluss fast auf das Doppelte an und erreicht sein Maximum um das sechste Lebensjahr. Siehe Kapitel 1.11.3.1 Normalwerte für Blutflussgeschwindigkeiten und Indizes.

1.8.1.3 Autoregulation des unreifen Gehirns

Über die Autoregulation bei Frühgeborenen gibt es wenige sichere Daten. Es scheint jedoch, dass die Autoregulation sowohl bei Frühgeborenen, als auch bei reifen Neugeborenen vorhanden ist, wobei der Grenzbereich für die Autoregulation nicht mit Sicherheit festgelegt werden kann. Dieser liegt ungefähr bei einem mittleren Blutdruck zwischen 25 bis 40 mmHg (73) (75) (78) (79). Die Grenzen variieren sehr mit Gestations- und Lebensalter. Dass die Autoregulation bei dem reifen sowie erwachsenen Gehirn durch Faktoren inaktiviert werden kann, ist bekannt und wird auch bei dem unreifen Gehirn vermutet. Diese Faktoren ziehen eine verstärkte Vasodilatation mit sich, wie zum Beispiel Hyperkapnie, Hypoxie, hypoglykämische Krämpfe und Asphyxie (73). Untersuchungen an Schaffeten zeigten, dass bei einer fetalen Entwicklung von 60 Prozent die Autoregulation nicht vorhanden ist, jedoch bei einer fetalen Entwicklung von 90 Prozent. Die untere Grenze des Autoregulationsbereichs entspricht nahezu den normalen Blutdruckwerten, somit besteht eine geringere Möglichkeit zum Ausgleich niedriger Blutdruckwerte. Die Autoregulation konnte nach einer 20-minütigen Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung um die 50 Prozent für vier bis sieben Stunden inaktiviert werden (75). Auch bei unreifen Frühgeborenen wurde dieses Phänomen beobachtet (73). Aufgrund der mangelhaften bzw. fehlenden Autoregulation werden Blutdruckschwankungen ungehindert an das unreife Gehirn weitergegeben und können dort zu Ischämien und Gefäßrupturen führen. Solche Blutdruckschwankungen können zum Beispiel beim Absaugen, Atmen gegen das Beatmungsgerät, Husten usw. auftreten. Die fehlende Autoregulation der Hirndurchblutung spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Hirnblutungen. Besonders Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter der 28. SSW und einem Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm sind unfähig zur Autoregulation und dadurch besonders gefährdet eine Hirnblutung zu entwickeln.

1.9 Hirnblutungen des Frühgeborenen

Hirnblutungen treten häufiger bei unreifen Frühgeborenen als bei reifen Neugeborenen auf (80) (81). Ein erhöhtes Risiko eine Hirnblutung zu erleiden besteht für Frühgeborene bis zu einem Gestationsalter von weniger als 32. SSW. Das Risiko nimmt mit dem Schweregrad der Unreife zu. In der 25. SSW besteht ein Risiko von 50 Prozent, in der 26. SSW von 38 Prozent und in der 28. SSW von 20 Prozent (82). Bei reifen Neugeborenen stehen geburtstraumatische bzw. hypoxische Ursachen im Vordergrund, bei Frühgeborenen hingegen die speziellen anatomischen und pathophysiologischen Bedingungen. Hirnblutungen des Frühgeborenen treten in der Regel innerhalb der ersten drei Lebenstage auf, 90 Prozent werden innerhalb der ersten 72 Lebensstunden festgestellt, davon treten 50 Prozent am ersten Lebenstag, 25 Prozent am zweiten und weitere 15 Prozent am dritten Lebenstag auf (83).

Im Wesentlichen werden die Hirnblutungen in vier Kategorien eingeteilt:

- Subdurale und epidurale Blutungen
- Subarachnoidale Blutungen
- Intraventrikuläre und periventrikuläre Blutungen (Intrakranielle Blutungen)
- Intrazerebelläre Blutungen

Bei Frühgeborenen überwiegen intrakranielle Blutungen, die intraventrikulär oder periventrikulär lokalisiert sind. Intrakranielle Blutungen bei Reifgeborenen sind selten. Diese werden vor allem nach protrahierter traumatischer Geburt, bei Gerinnungsstörungen oder Gefäßanomalien sowie nach schwerer perinataler Asphyxie beobachtet (76). Subdurale und epidurale Blutungen kommen bei Frühgeborenen selten vor, hingegen vermehrt bei älteren Säuglingen als Folge von Schädel- Hirn- Traumen. Subarachnoidale Blutungen werden vor allem postasphyktisch, gelegentlich auch nach Schädel- Hirn- Traumen oder bei disseminierter intravasaler Gerinnung sowie anderen Störungen der Hämostase beobachtet (76).

1.9.1 Anatomisch- funktionelle Besonderheiten

Bei Frühgeborenen sind die Unreife des Gewebes, die gestörte Autoregulation der zerebralen Durchblutung sowie eine erhöhte Fragilität der Gefäße von Bedeutung.

1.9.1.1 Germinalmatrix

Eine Ursache der hohen Inzidenz von Hirnblutungen ist die Germinalmatrix, die bei Frühgeborenen zwischen der 22. und 32. SSW sehr ausgeprägt vorhanden ist. Die Germinalmatrix ist eine unreife, metabolisch aktive Schicht von reich metabolisierten neuroepithelialen Zellen. Genauer handelt es sich dabei um eine proliferierende neuroektodermale Schicht die sich an der lateralen Wand der Seitenventrikel, hinter den Foramina Monroi, lateral des Plexus choroideus zwischen dem sich entwickelnden Nucleus- caudatus- Kopf und dem Thalamus befindet. Aufgrund der hohen metabolischen Aktivität sind die versorgenden Gefäße der periventrikulären Keimlager zwischen der 22. und 32. SSW sehr kaliberstark (83). Der Großteil der Hirndurchblutung des Frühgeborenen ist auf die periventrikulären Keimlager beschränkt. Der zerebrale Blutfluss wird überwiegend dem sich schnell entwickelnden Großhirn zur Verfügung gestellt. Zwischen der 32. und 36. SSW bildet sich die Germinalmatrix wieder zurück, mit zunehmenden Reifegrad nimmt die Bedeutung der Germinalmatrix als Blutungsquelle für intraventrikuläre Blutungen ab und die der Plexus choroidei zu (82). Ein weiteres Merkmal der Germinalmatrix ist, dass die Arteriolen direkt und ohne Zwischenschaltung von Kapillaren in Venolen übergehen. Dieses unreife vaskuläre Netzwerk besitzt nur eine einzige Endothelschicht. Die arterielle Versorgung erhält die Region aus der A. cerebri anterior (Heubner'sche Arterie) sowie Ästen aus der A. cerebri media (Striatumäste) und der A. carotis interna (über A. chorioidalis anterior). Die Region stellt daher ebenfalls ein Grenzgebiet der vaskulären Versorgung verschiedener Hirnarterien dar und ist somit ein Prädilektionsort für ischämische Läsionen (51). Die venöse Anatomie der Germinalmatrix zeigt die Besonderheit, dass in der subependymalen Region im Bereich des Foramen Monroi sich die Flussrichtung der tiefen Venen um 180° ändert. Hier fließen die medullären, thalamostriatalen und choroidalen Venen zur Vena terminalis und zur Vena cerebri interna zusammen welche dann in die Vena

cerebri magna (Vena galeni) übergeht. An dieser Stelle treten die meisten Blutungen in der Germinalmatrix auf.

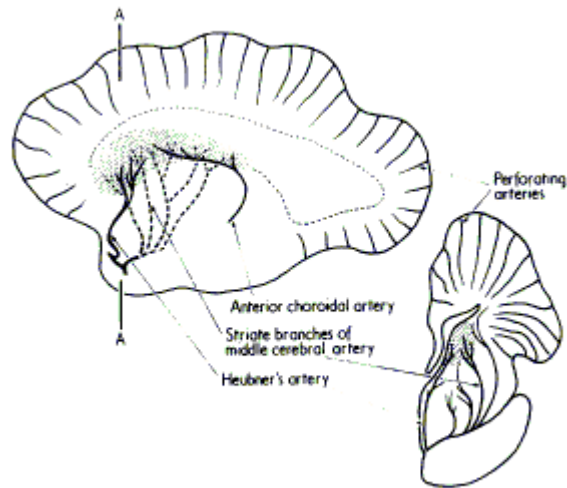


Abbildung 12 Arterielle Versorgung der supependymalen Germinalmatrix in der 29. SSW (84).

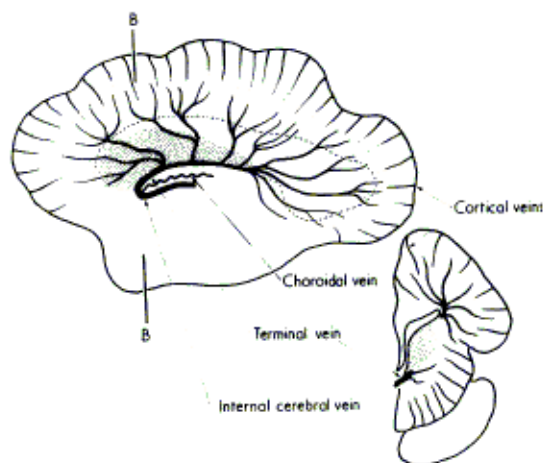


Abbildung 13 Venöse Anatomie der Germinalmatrix. Veins of the Galenic System (84).

In Tabelle 4 sind die möglichen Risikofaktoren die zu einer Hirnblutung führen können zusammengefasst.

-
- Frühgeburtlichkeit (≤ 32 Wochen)
 - Niedriges Geburtsgewicht (≤ 1000 g)
 - Unreifes Gefäßbett der periventrikulären Keimlager
 - Asphyxie/ Hypoxie
 - Hypokapnie
 - Fehlende Autoregulation der Hirndurchblutung (blutdruckpassive Zirkulation)
 - Erniedrigte Hirndurchblutung:
 - Hoher Blutdruck
 - Rasche Volumensubstitution (vor allem NaHCO_3)
 - Austauschtransfusion
 - Offener Ductus arteriosus Botalli
 - Hyperkapnie
 - Pneumothorax (pCO_2 - Anstieg, Anstieg des Venendruckes)
 - Endotracheales Absaugen
 - Zerebrale Krampfanfälle
 - Länger dauernde Manipulation am Patienten
 - Erhöhter Venendruck:
 - Schwierige vaginale Geburt aus Beckenlage
 - Pneumothorax
 - Beatmungsprobleme (Tubusobstruktion, erhöhter PEEP)
 - Asphyxie
 - Gerinnungsprobleme
 - Fluktuierende Flussmuster in den Hirnarterien (fluktuierende Hirndurchblutung)
 - Atmung gegen das Beatmungsgerät
-

Tabelle 4 Mögliche Risikofaktoren die zu einer Hirnblutung prädisponieren (83).

1.9.2 Intrakranielle Hirnblutungen, Germinalmatrix- Intraventrikuläre Blutungen (IVH)

1.9.2.1 Pathogenese

Die Pathogenese der IVH lässt sich am besten durch intravaskuläre, vaskuläre und extravaskuläre Faktoren erklären, wobei die Genese multifaktorielle ist und die einzelnen Faktoren kombiniert auftreten können.

1.9.2.1.1 Intravaskuläre Faktoren

Intravaskuläre Faktoren sind direkt auf den Blutfluss, den Blutdruck und das Blutvolumen zurückzuführen. Diese sind fluktuierende Flussmuster, ein Anstieg des venösen Blutflusses und Gerinnungsstörungen (73).

Fluktuierende Flussmuster

Es gibt zwei verschiedene Typen von Flussmustern in den ersten Lebenstagen, ein stabiles und ein fluktuierendes Flussmuster (85).

Das stabile Flussmuster ist charakterisiert durch konstante systolische und diastolische Amplituden. Im Gegenteil dazu ist das fluktuierende Flussmuster gekennzeichnet durch sich ständig ändernde systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten.

Kinder mit fluktuierenden Flussmustern haben eine höhere Wahrscheinlichkeit eine IVH zu entwickeln als Kinder mit stabilen Flussmustern (73) (85). Ein Grund für die fluktuierenden Flussmuster sind starke intrathorakale Druckschwankungen, etwa bei maschineller Beatmung (76).

Anstieg der Hirnperfusion

Für die Zunahme der Hirnperfusion gibt es verschiedene Gründe unter anderem systemische Hypertension, rasche Volumengabe, Hyperkapnie, niedrige Hämatokritwerte und Hypoglykämie.

Kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, werden bei Frühgeborenen aufgrund der verminderten Autoregulation die Blutdruckspitzen uneingeschränkt auf die Gefäße und das unreifen Gewebe übertragen. Gründe für den Anstieg des arteriellen Blutdrucks bei Neugeborenen können physiologisch

sein, wie etwa der Anstieg des arteriellen Druckes unmittelbar nach der Geburt und während der REM- Phasen. Weitere Ursachen sind eine rasche Volumengabe, Verschluss eines patenten Ductus arteriosus Botalli, systemische Komplikationen sowie pflegerische Maßnahmen (76) (73) (72). Einige Studien zeigten Zusammenhänge zwischen niedrigen Hämatokritwerten und einer Zunahme der Hirnperfusion (73). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass sich bei Hypoglykämien die Hirnperfusion verdreifachen kann (73).

Anstieg des venösen Blutflusses

Durch einen Druckanstieg im venösen System kann eine Ruptur der venösen Gefäße auftreten und es kommt zu einer IVH im Sinne einer hämorrhagischen Infarzierung. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Wehen und Geburt, Asphyxie und respiratorische Komplikationen (73).

Betreffend Wehen und Geburt ist das Risiko für eine IVH abhängig von der Dauer der Wehentätigkeit und des Entbindungsmodus. Je atraumatischer die Geburt verläuft und je kürzer die Wehentätigkeit war, desto besser ist das Outcome.

Wehentätigkeit	Geburtsweg	
	Vaginale Geburt	Sectio
Keine	-	6,1 %
< 6 h	23,2%	14,7%
6- 12h	22,5%	18,5%
> 12h	32,1%	25,0%

Tabelle 5 Häufigkeit der Germinalmatrix Blutung in Abhängigkeit von Wehentätigkeit und Geburtsweg (73).

Abfall der Hirnperfusion

Es kann perinatal sowie postnatal zu einem Abfall der Hirnperfusion kommen. Die unmittelbaren Konsequenzen einer erniedrigten Flussgeschwindigkeit sind ischämische Parenchymläsionen in den periventriculären Keimlagern und die Ruptur der Gefäße in der Germinalmatrix aufgrund der auftretenden Reperfusion. Eine Hypotension führt durch die eingeschränkte Autoregulation bei

Frühgeborenen zu einer Erniedrigung der Flussgeschwindigkeiten. Ein typisches Ereignis mit systemischem Blutdruck Abfall ist die peripartale Asphyxie.

Gerinnungsstörungen

Gerinnungsfaktoren sind nicht plazentagängig, sondern werden vom Fetus selbst gebildet. Bei reifen Neugeborenen sind bei der Geburt die Faktoren des Vitamin-K-abhängigen Prothrombinkomplexes (II, VII, IX und X) sowie die Kontaktfaktoren XI und XII auf etwa 50 Prozent des Erwachsenen- Normalwertes reduziert. Die Faktoren V, VIII, XIII und Fibrinogen dagegen liegen in ähnlicher Konzentration wie beim Erwachsenen vor. Die antikoagulatorischen Proteine wie Antithrombin, Protein C und Protein S sind signifikant erniedrigt. Plasminogen ist um etwa 50 Prozent erniedrigt. Die Zahl der Thrombozyten liegt im Erwachsenen-Normalbereich, diese sind jedoch hyporeaktiv. Die Konzentration des von-Willibrand-Faktors ist erhöht (86) (87) (88). 40 Prozent der Frühgeborenen unter 1500 Gramm haben weniger als 100,000/ μ l Thrombozyten. Die Häufigkeit von IVH bei Frühgeborenen unter 1000 Gramm mit Thrombozytopenie im Vergleich zu jenen mit physiologischen Thrombozytenwerten ist 78 Prozent zu 48 Prozent (73). Allerdings ist die Thrombozytopenie allein schon ein pathologischer Faktor der das Auftreten von IVH verstärkt. Die Ätiologie lässt sich häufig nicht klären. Zwischen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen bestehen Unterschiede in Bezug auf die Gerinnungsfaktoren, jedoch ist die weitere Entwicklung ähnlich. Mit dem sechsten Lebensmonat erreichen sie Erwachsenen- Normalwerte, bis auf wenige antikoagulatorische Proteine und Inhibitoren die erst im Laufe der Kindheit Erwachsenen- Normalwerte erreichen (86) (87). Die erhöhte Thrombozyten-Adhäsion während den ersten Lebenstagen kann durch die verminderte endogene Thrombozytenaktivierung bei gesunden Neugeborenen kompensiert werden, bei kranken Neugeborenen könnte dadurch ein erhöhtes Risiko für Blutungen bestehen (88).

1.9.2.1.2 Vaskuläre Faktoren

Sie beziehen sich zum einen auf das unreife vaskuläre Netzwerk der Germinalmatrix und zum anderen auf die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber hypoxisch- ischämischen Schädigungen.

Unreifes vaskuläres Netzwerk

Das unreife vaskuläre Netzwerk ist besonders anfällig für die Entwicklung einer IVH. Erstens wird es im Verlauf der Schwangerschaft zurückbildet bzw. umgestaltet und zweitens besitzen die Gefäße der Germinalmatrix keine Basallamina, sie bestehen aus einer einzigen Endothelschicht, ohne Muskel oder Typ IV Kollagen. Zusätzlich ist der Durchmesser zwischen der 25. und 33. SSW bis zu vierfach größer als in der 37. SSW.

Hypoxisch- ischämische Schädigungen

IVH treten meist in den vaskulären Grenzgebieten der striatalen und thalamostriatalen Gefäße auf. Diese Region wird besonders leicht durch Ischämie geschädigt und bei anschließender Reperfusion kommt es zu Einblutungen. Zusätzlich haben die Gefäße der Germinalmatrix einen höheren oxidativen Metabolismus und reagieren empfindlicher auf hypoxisch- ischämische Zustände.

1.9.2.1.3 Extravaskulär Faktoren

Hierzu zählen alle Faktoren die auf das Gewebe, das die Gefäße der Germinalmatrix umgibt, einwirken.

Unreifes Gefäßbett

Die Germinalmatrix ist eine gelatinöse und brüchige Struktur, welche die teils sehr großen und unreifen Gefäße nur ungenügend einbettet und dadurch die Entwicklung einer IVH begünstigt.

Fibrinolytische Aktivität

Die Germinalmatrix und die periventriculären Keimlager weisen eine hohe fibrinolytische Aktivität auf. Die hohe fibrinolytische Aktivität ist ein Hinweis auf die proteolytische Aktivität des Plasmin- Aktivator- Systems, das für die Involution der Germinalmatrix zuständig ist und kann ein Grund dafür sein, dass kleine Kapillarblutungen zu IVH werden (73).

Postnataler Druckabfall auf das extravaskuläre Gewebe

Studien an Welpen haben gezeigt, dass es aufgrund eines Druckabfalls nach der Geburt zu einem Abfall des intravaskulären- extravaskulären Druckgradienten kommt und dadurch Blutungen auftreten können. Eine diesbezügliche Relevanz bei Frühgeborenen konnte jedoch nicht festgestellt werden (73).

1.9.2.2 Einteilung der intrakraniellen Hirnblutungen

Die Klassifikation nach Papile ist die gängigste Einteilung der Hirnblutungen. Sie bezieht sich auf computertomographische Untersuchungen.

Hirnblutung Grad I	Subependymale Blutung
Hirnblutung Grad II	Ventrikel einbruchblutung ohne Ventrikelerweiterung
Hirnblutung Grad III	Ventrikel einbruchblutung mit Ventrikelerweiterung
Hirnblutung Grad IV	Grad I–III mit Blutung ins Hirnparenchym

Tabelle 6 Klassifikation nach Papile (1978)

Eine weitere Klassifikation ist die DEGUM- Klassifikation. Sie berücksichtigt sonographische Untersuchungstechniken und pathophysiologische Erkenntnisse.

Hirnblutung Grad I	Subependymale Blutung im Bereich der Germinalmatrix
Hirnblutung Grad II	Ventrikel einbruchblutung die < 50% des Lumens ausfüllt
Hirnblutung Grad III	Ventrikel einbruchblutung die >50% des Lumens ausfüllt
Parenchymläsionen	(Großhirn, Kleinhirn, Basalganglien und Hirnstamm) werden getrennt beschrieben (Lokalisation und Größe)

Tabelle 7 DEGUM- Klassifikation (1998)

Hirnblutung Grad I

Grad I –Blutungen sind subependymale Blutungen, die von der Germinalmatrix ausgehen und auf die periventrikulären Keimlager beschränkt bleiben (83). Innerhalb von mehreren Wochen lösen sich die Blutkoagel auf, es kommt vereinzelt zu einer Ausbildung von ependymaler Zysten, die sich über Monate zurückbilden können.

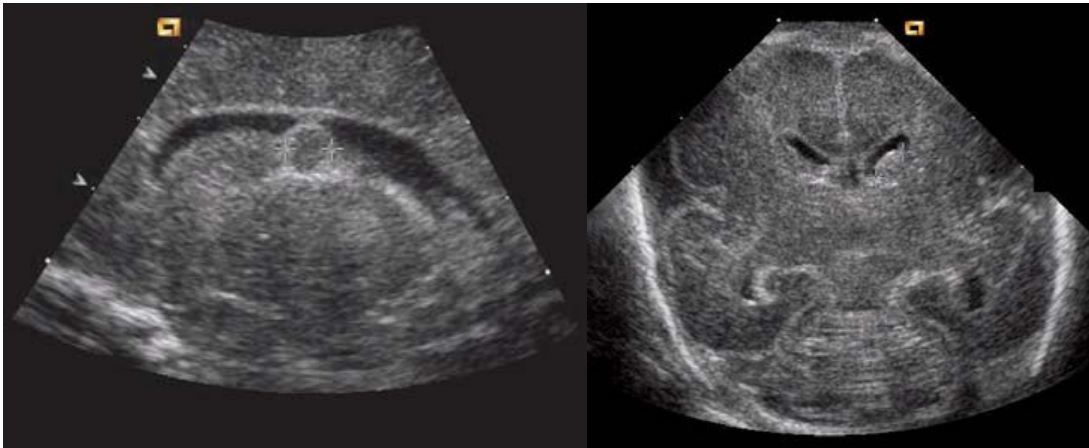


Abbildung 14 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad I (51).

Ventrikelinbruchblutungen (Hirnblutungen Grad II und Grad III)

Abhängig davon wie viel Blut ins Ventrikelsystem gelangt, wird von einer leichten (Grad II) oder einer schweren (Grad III) Ventrikelinbruchblutung gesprochen. 50 Prozent der Ventrikelinbruchblutungen entstehen durch eine transependymale Ruptur einer primär auf die Germinalmatrix beschränkten Blutung. Ventrikelinbruchblutungen können symmetrisch in beiden Seitenventrikeln oder asymmetrisch auftreten sowie über die Foramina Monroi in den III. Ventrikel gelangen.

Hirnblutungen Grad II

So bezeichnet man Ventrikelinbruchblutungen, die weniger als 50 Prozent des Ventrikellumens ausfüllen. In Abhängigkeit von dem Blutvolumen das sich in das Ventrikelsystem ergossen hat, kann es zu einem passageren Ungleichgewicht zwischen Liquorproduktion und –resorption kommen, was eine vorübergehende Ventrikelerweiterung zur Folge hat. Ein progredienter therapiebedürftiger

posthämorrhagischer Hydrozephalus entwickelt sich jedoch nach einer Grad- II-Blutung in der Regel nicht (83).

Hirnblutungen Grad III

Darunter versteht man Ventrikeleinbruchblutungen, die mehr als 50 Prozent des Ventrikellumens ausfüllen. Die Blutkoagel breiten sich entlang der Liquor ableitenden Wege aus und können durch Blockade der Foramina Monroi und des Aquädukts eine passagere Abflussbehinderung hervorrufen (83). Daraus ergibt sich ein asymmetrischer Hydrozephalus mit Erweiterung der entsprechenden Seitenventrikel. Ein posthämorrhagischer Hydrozephalus kann sich auch ohne Blockade der physiologischen Engstellen des Ventrikelsystems ausbilden. Die anfallenden Blutkoagel gelangen über die Foramina Luschkae und Magendii in den Subarachnoidalraum der hinteren Schädelgrube, wo das Blut einen dicken Film um die Schädelbasis bildet (83).

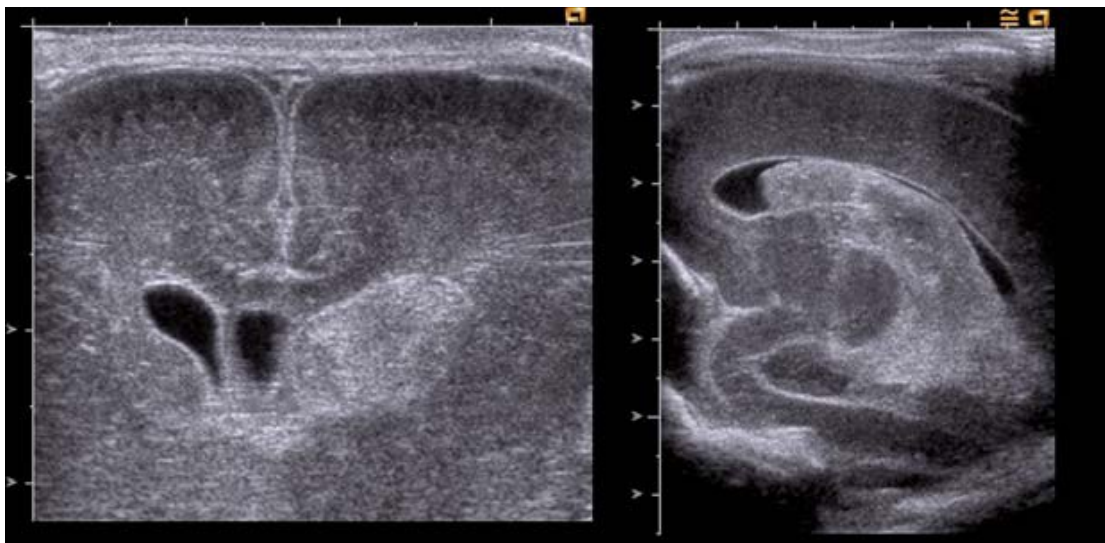


Abbildung 15 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad III (51).

Ventrikelerweiterung

Die Ventrikelerweiterung stellt eine unmittelbare Konsequenz der Ventrikeleinblutung dar. Die Erweiterung der Ventrikel tritt erst Tage oder Wochen nach der Blutung auf. Sie steht jedoch in direktem Zusammenhang mit dem Blutungsausmaß und tritt umso schneller auf je größer die Blutung war.

Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms, PVH (periventrikuläre Hämorrhagie) (Früher Grad IV)

Wenn der Abfluss aus den medullären Venen durch eine Obstruktion der Vena terminalis aufgrund von Ventrikelblutungen behindert wird, kommt es zu einer hämorrhagischen Infarzierung. Mit zunehmender Kompression und schlussendlich kompletter Verlegung des venösen Abstroms, tritt eine Ruptur der medullären Venen und hämorrhagischen Infarzierung des umliegenden Gebiets auf. Es handelt sich hierbei nicht um den Austritt von Blut aus den Ventrikeln in das benachbarte Parenchym. Der begleitende Infarkt ist normalerweise auf der Seite der ausgeprägteren Blutung zu finden, wobei zusätzlich ein Mittellinienshift vorkommen kann. Die Folge hämorrhagischer Infarzierungen sind porenzephalen Zysten, die abhängig vom dem Ausmaß der Blutung kleiner oder größer sein können.

Stadium I	Blutung initial echoreich mit homogenen Binnenreflexmuster und unregelmäßigen Konturen
Stadium II	Nach 10- 14 Tagen zunehmende Auflösung vom Zentrum her, das echoärmer erscheint, während sich die Randpartien echogen darstellen.
Stadium III	Nach 3- 4 Wochen Retraktion der Blutkoagel, die sich am Boden einer sich entwickelnden porenzephalen Zyste sedimentieren
Stadium IV	Nach 8- 10 Wochen vollständige Auflösung des Koagels mit Ausbildung einer porenzephalen Zyste, deren Größe der initialen Blutung entspricht

Tabelle 8 Stadieneinteilung der hämorrhagischen Infarzierung des Hirnparenchyms (83).

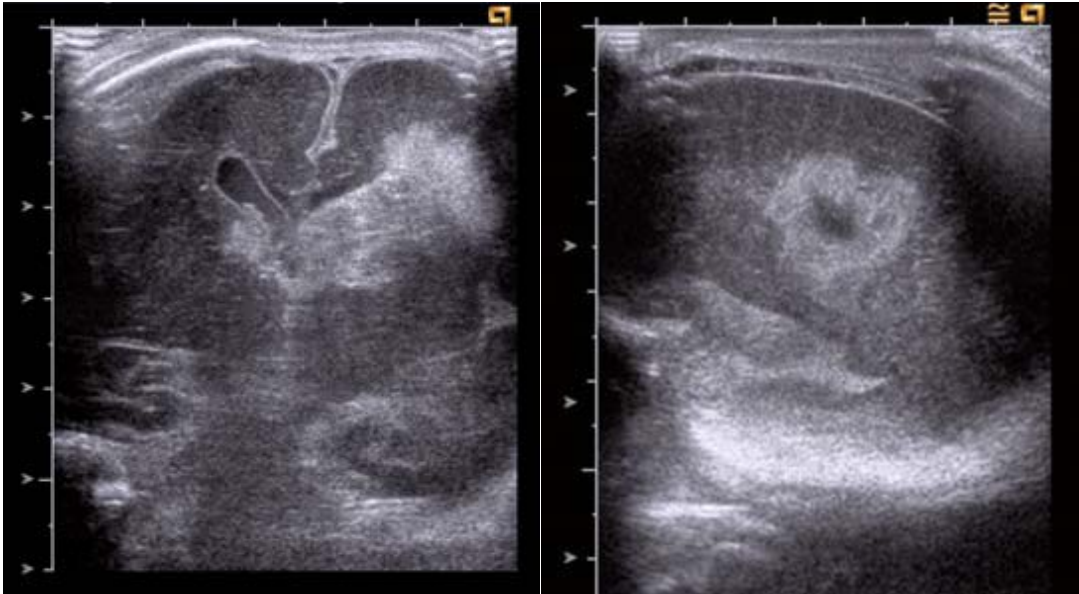


Abbildung 16 Sonographische Darstellung von Hirnblutungen Frühgeborener: Grad III IVH und PVH (51).

1.9.2.3 Klinik

Hirnblutungen Grad I und Grad II sind meist symptomlos. Ausgeprägtere Blutungen wie Grad III und IVH/ PVH können hingegen zu einer vielfältigen und teils schwerwiegenden Klinik führen. Es werden drei Verlaufsformen beschrieben, der akute Verlauf, der subakute Verlauf und der klinisch stille Verlauf. Der akute Verlauf ist gekennzeichnet durch Blutungen die sich innerhalb von Minuten oder Stunden ausbreiten. Diese Verlaufsform ist klinisch eindrucksvoll und verläuft meist letal. Der subakute bzw. saltatorische Verlauf zeigt ein milderer klinisches Bild, das sich mit temporärer Besserung und erneuter Verschlechterung über Stunden und Tage entwickelt. Die dritte Verlaufsform ist durch fehlende klinische Symptomatik gekennzeichnet und kommt bei etwa 25 bis 50 Prozent aller IVH vor (2) (73).

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Symptome des akuten und subakuten Verlaufs.

Akuter Verlauf	Subakuter Verlauf
Lethargie, Koma	veränderte Bewusstseinslage
Generalisierte tonische Krämpfe	reduzierte Spontanbewegungen
fehlende Pupillenreaktion	Muskelhypotonie
Hämatokritabfall	unvollständige Kniestreckung
Atemstörungen (Apnoen)	abnormale Augenposition und Bewegung
Schlaffe Tetraparese	Hämatokritabfall
vorgewölbte Fontanelle	selten respiratorische Störungen
Blutdruckabfall	
Temperaturstörungen	
Metabolische Azidose	

Tabelle 9 Symptome bei peri- und intraventrikulärer Blutung (2) (73).

1.9.2.4 Prognose

Die Kurzzeitprognose bezieht sich auf die Mortalitätsrate sowie auf die fortschreitende Ventrikeldilatation. Die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen mit kleinen Germinalmatrix Blutungen oder geringen Mengen an intraventrikulären Blut ist vergleichbar mit der von Frühgeborenen ohne Blutungen. Mit Größenzunahme der Blutung bzw. der Ventrikelerweiterung steigt diese an.

Die Langzeitprognose ist abhängig von der Entwicklung eines Hydrozephalus, auftretenden Parenchymläsionen, hypoxischer Schäden und dem damit verbundenen neurologischen Langzeitfolgen. Diese sind erheblich durch periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung, posthämorrhagischen Hydrozephalus oder periventrikuläre Leukomalazie beeinflusst. Im Einzelfall ist die Prognose jedoch schwer vorhersehbar, da auch Kinder mit geringgradigen Blutungen erhebliche Störungen und Behinderungen aufweisen können (73) (2).

Schweregrad der Blutung	Letalität	Progressive Ventrikelerweiterung	Größere neurologische Auffälligkeiten
Grad I	15%	5%	15%
Grad II	20%	25%	30%
Grad III	40%	55%	40%
IVH/PVH	60%	80%	90%

Tabelle 10 Folgen der peri- und intraventrikulären Blutung bei Frühgeborenen (2).

1.9.3 Subdurale, epidurale, subarachnoidale und intrazerebelläre Blutungen des Früh- und Neugeborenen

Bei Frühgeborenen kommt es genauso wie bei Reifgeborenen zu subduralen, epiduralen und subarachnoidalen Blutungen, sowie zu Hirnmassenblutungen die nicht von den periventrikulären Keimlagern ausgehen. Zu den Risikofaktoren zählen Geburtstraumata, Gerinnungsstörungen und vaskuläre Malformationen.

Subdurale Blutungen

Subduralen Blutungen entstehen durch einen Abriss der Brückenvenen, vorzugsweise im Bereich des Sinus sagittalis superior. Sie treten normalerweise bei großen Kindern nach komplizierten Geburtsverläufen als Folge eines Geburtstraumas auf. Glücklicherweise sind sie selten. Bei leichten Blutungen im Bereich der Hemisphären treten meist keine akuten Symptome auf. Zwischen dem zweiten und dritten Lebenstag können fokale Symptome wie Krämpfe und Hemiparesen auftreten. Zusätzlich können bei diesen Kindern häufig ausgeprägte Kephalthämatome oder subgaleale Hämatome bestehen.

Epidurale Blutungen

Epidurale Blutungen sind bei Neugeborenen eine Rarität. Sie gehen von Ästen der A. menigea media oder des großen Sinus aus. Sie treten typischerweise bei Frakturen auf, welche die Schädelnähte kreuzen. Dabei sind sie zwischen Schädelkalotte und Dura mater lokalisiert. Sie führen zu einer raschen klinischen

Verschlechterung mit Bewusstseinsverlust und Anisokorie. Zusätzlich sind epidurale Blutungen häufig mit einem Hirnödem assoziiert, sodass es zu einem schnellen Anstieg des intrakraniellen Druckes kommt und dadurch zu einem pathologischen Flussmuster. In Abhängigkeit von der Dauer und Ausmaß der pathologischen Hirnperfusion können schwere ischämische Parenchymläsionen auftreten.

Subarachnoidale Blutungen

Subarachnoidale Blutungen entstehen vorrangig durch hypoxische Ereignisse, können aber auch durch Gerinnungsstörungen bzw. durch Schädel- Hirn-Traumata hervorgerufen werden. Sie entstehen durch Abriss oder Ruptur der feinen leptomeningealen Gefäße sowie von Brückenvenen. Sie können in jedem Alter auftreten d.h. sowohl Frühgeborene, als auch Reifgeborene sowie Säuglinge und ältere Kinder können betroffen sein. In der Neonatalperiode treten Subarachnoidalblutungen häufiger bei Reifgeborenen als bei Frühgeborenen auf (83). Zerebrale Krampfanfälle am zweiten Lebenstag bei einem ansonsten unauffälligen Kind sind das Leitsymptom in der Neonatalperiode. Neurologische Spätfolgen sind selten, jedoch ist die Entwicklung eines Hydrozephalus oder Subarachnoidalzysten möglich. Bei massiven Blutungen kommt es vereinzelt auch zu Todesfällen.

Intrazerebelläre Blutungen

Kleinhirnblutungen haben eine Prävalenz von drei bis 19 Prozent bei Frühgeborenen unter 1500 Gramm (89). Meist werden sie aufgrund unzureichender sonographischer Untersuchungen übersehen (90). Die neurologische Langzeitprognose ist infaust. Risikofaktoren sind ähnlich denen bei intrakraniellen Blutungen von Frühgeborenen. Zusätzlich können Gewalteinwirkungen auf die okzipitale Schädelkalotte mit Verschiebung der Schädelknochen während der Geburt, zum Beispiel durch Forceps oder bei maschineller Beatmung, Kleinhirnblutungen verursachen.

1.9.4 Intraventrikuläre Blutungen des reifen Neugeborenen

Intraventrikuläre Blutungen bei reifen Neugeborenen sind meist die Folge von Traumen und Hypoxie, besonders die perinatale Asphyxie, wobei Traumen dabei eine wesentlich größere Rolle spielen. Blutungsquelle ist meist der Plexus choroideus, seltener die subependymale Keimschicht. In Ausnahmefällen sind Gefäßfehlbildungen, hämorrhagische Infarzierungen oder Vitamin- K- Mangel eine Ursache. Die Symptome sind ähnlich denen bei Frühgeborenen Lethargie, Krämpfe, Apnoen, Erbrechen und pralle Fontanellen. In etwa 30 Prozent der Fälle kommt es zur Ausbildung eines Hydrozephalus und 40 Prozent der Überlebenden zeigen neurologische Auffälligkeiten (2).

1.10 Ultraschall

Um ein besseres Verständnis des Dopplerultraschalls zu erhalten, ist es empfehlenswert sich mit den physikalischen und technischen Grundlagen des Verfahrens zu befassen.

1.10.1.1 Definition und Anwendung

Schall im Frequenzbereich über 16.000 Hz (16kHz) wird als Ultraschall bezeichnet. Im medizinisch- diagnostischen Bereich werden Ultraschallfrequenzen zwischen ein und 20 MHz verwendet. In der Medizin können mit Hilfe von Ultraschall Gewebe, Gefäße, innere Organe und ihre Bewegungen für diagnostische Zwecke bildhaft dargestellt werden. Der Dopplereffekt ermöglicht die akustische Darstellung des Blutflusses sowie mittels Farbdopplersonographie die visuelle Darstellung. Durch die dadurch gewonnenen visuellen und akustischen Informationen kann sich der Untersucher ein Bild vom Inneren des Körpers machen.

1.10.1.2 Grundbegriffe

1.10.1.2.1 Schallausbreitung

Ursache eines jeden Schalls ist eine mechanische Schwingung, die longitudinal in Ausbreitungsrichtung der Welle Energie transportiert.

Schallwellen werden durch folgende Parameter gekennzeichnet:

Schwingungsdauer oder **Periode T** ist die Zeit die für eine volle Schwingung benötigt wird. Sie beschreibt die zeitliche Periodizität der Welle, gemessen wird sie in Sekunden (s) bzw. Mikrosekunden (1ms = 0,000001s).

Wellenlänge (λ) ist ein Maß für die räumliche Periodizität der Welle. Angegeben wird die Wellenlänge in Meter (m) oder Millimeter (mm).

Frequenz (f) beschreibt die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde. Ihre Einheit ist $1/s = 1 \text{ Hz}$.

Ausbreitungsgeschwindigkeit (c) ist ein Maß für die Geschwindigkeit mit der sich die Welle entlang der Ausbreitungsrichtung fortpflanzt. Sie ist abhängig von dem Medium in dem sie sich bewegt und wird in m/s oder mm/ms gemessen.

Impedanz (Z) bezeichnet den Widerstand den die Welle bei ihrer Ausbreitung erfährt.

Amplitude ist die maximale Auslenkung der Materieteilchen aus der Ruhelage.

Akustische Energie ist die mechanische Energie die bei der Wellenausbreitung transportiert wird. Ihre Einheit ist Joule (J).

Akustische Leistung ist die pro Zeiteinheit transportierte akustische Energie. Sie wird in Watt (W) ausgedrückt.

Intensität entspricht der akustischen Leistung, die pro Flächeneinheit transportiert wird. Sie wird als Energiestromdichte definiert.

Akustische Abschwächung ist die Amplituden- und Intensitätabnahme beim Durchtritt durch ein Medium. Sie ist bedingt durch Absorption, Reflexion und Streuung. Die Einheit der Abschwächung ist Dezibel (dB).

Abschwächungskoeffizient ist die Abschwächung pro Längeneinheit.

Absorption ist die durch Reibungsverluste erzeugte Dämpfung der Schallwelle.

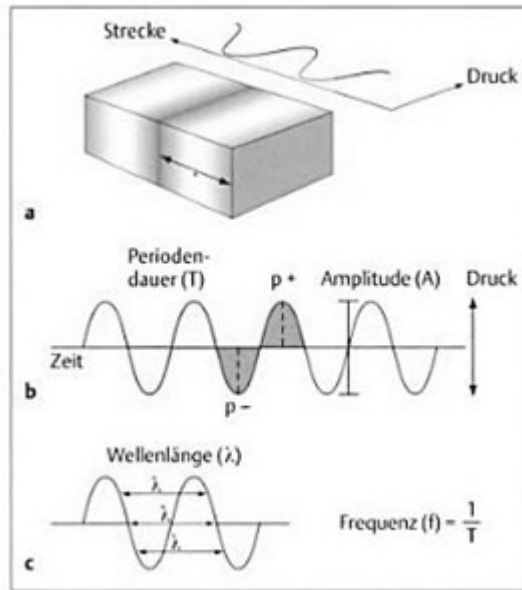


Abbildung 17 Grafische Darstellung der Ultraschallparameter (91).

1.10.1.2.2 Schallreflexion und Schallstreuung

Die diagnostische Fähigkeit des Ultraschalls beruht auf dessen Reflexion und Streuung im heterogenen Gewebe. Wenn eine Schallwelle auf eine Grenzfläche zwischen Geweben mit unterschiedlichen akustischen Eigenschaften trifft, wird sie teilweise als Echo wieder zurückgeworfen, dieser Vorgang nennt sich Reflexion. Ändert sie dabei ihre Ausbreitungsrichtung, wird das als Brechung bezeichnet. Beides hängt davon ab, wie sehr sich die Schallleitungsfähigkeit der beiden Gewebe unterscheidet. Eine Streuung kommt dann zustande wenn Schallwellen auf Strukturen treffen, die kleiner sind als ihre Wellenlänge.

1.10.2 Ultraschallerzeugung und Ultraschallaussendung

Grundlage für die Aussendung und den Empfang von Ultraschallwellen ist der piezoelektrische Effekt. Dabei wird durch Anlegen von elektrischer Wechselspannung an piezoelektrische Kristalle eine mechanische Schwingung erzeugt. Die piezoelektrischen Elemente werden als Transducerelemente bezeichnet und befinden sich zusammen mit dämpfenden Materialien im Schallkopf. Abhängig von der Form des Schallkopfes sind sie scheibenförmig oder rechteckig.

Es gibt zwei Arten von Transducer, Transducer mit kontinuierlicher Schallemission und solche mit gepulster Schallemission.

Transducer mit kontinuierlicher Schallemission (continuous wave, CW) werden kontinuierlich angeregt. Ihre Operationsfrequenz hängt von der Dicke und Beschaffenheit des Materials ab. Der Durchmesser des Kristalls ist vorwiegend verantwortlich für die abgestrahlte Leistung. Um kontinuierlich aussenden und empfangen zu können, benötigen diese Transducer getrennte Sende- und Empfängerelemente. Kontinuierliche Emission wird bei der Dopplersonographie verwendet.

Transducer mit gepulster Schallemission (pulsed wave, PW) benötigen nur ein Element für Sendung und Empfang. Gepulste Emission wird bei der A- Mode und der B- Mode- Sonographie sowie bei der gepulsten Dopplersonographie verwendet (92).

Das **Puls- Echo- Prinzip** ist für eine präzise Ortskodierung notwendig, die Abfolge des Puls- Echo- Zyklus (Impulsaussendung, Reflexion, Empfang) muss daher abgewartet werden.

1.10.2.1 Darstellungsverfahren der reflektierten Echos

A- Mode (Amplitudenbild). Die Amplituden werden nach kurzen Schallimpulsen auf einer Zeitachse aufgetragen.

B- Mode (Brightness mode). Die Echos werden zusätzlich zur Amplitude den Grauwerten zugeteilt. Es stehen für gewöhnlich 64 bis 256 Graustufen zur Verfügung.

M- Mode (Motion mode). Darstellung von dynamischen Prozessen. Die Echos werden zusätzlich auf eine Zeitachse aufgetragen.

1.10.2.2 Schallwandler

Hierbei wird zwischen Linear-, Sektor- und Konvexscannern unterschieden.

Linearscanner. Hier sind mehrere Piezokristalle nebeneinander, sprich linear, angeordnet. Die Abtastung des Gewebes erfolgt einzeln oder in Gruppen. Es entsteht ein rechteckiges Schnittbild.

Sektorscanner, Phased- Array- Schallkopf. Es wird hauptsächlich die elektronische Variante des Sektorschallwandlers verwendet. Er besteht aus einer Vielzahl nebeneinander angeordneter Kristalle, die durch eine zeitlich unterschiedliche Ansteuerung eine beliebige Auslenkung des diagnostischen Schallstrahls erzielen und dadurch ein sektorförmiges Bild erzeugen. Dieses Schnittbild ermöglicht bei kleiner Auflagefläche einen großen Bildausschnitt.

Konvexscanner. Ähnlich dem Linearscanner, doch hier sind die Piezokristalle auf einer konvexen Auflagefläche angeordnet. Der Konvexscanner kombiniert das gute Auflösungsvermögen des Linearscanners mit dem weiten Schallfeld des Sektorscanners.

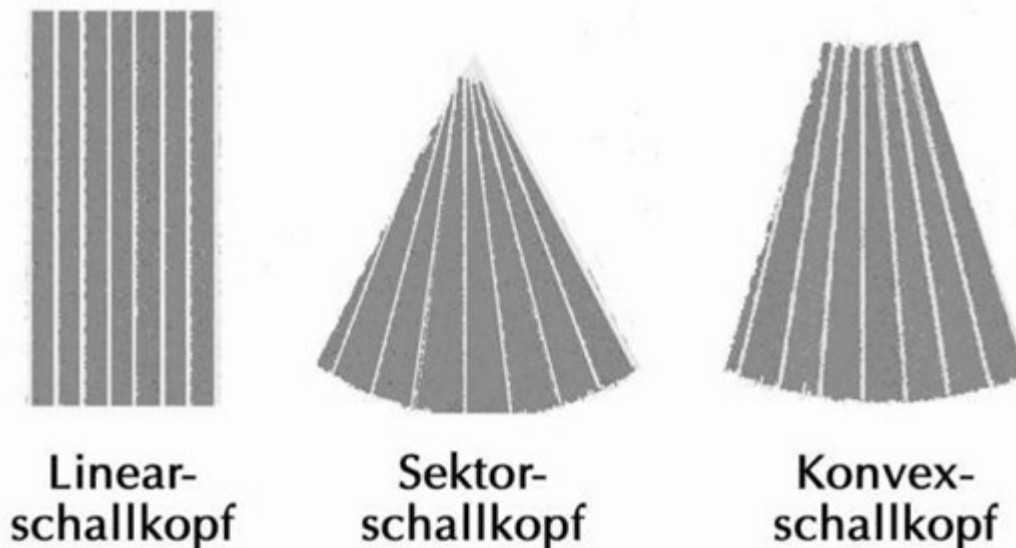


Abbildung 18 Linear-, Sektor- und Konvexschallköpfe (<http://www.kup.at/kup/images/browser/1901.jpg>)

1.10.2.3 Auflösungsvermögen

Es wird zwischen dem axialen und dem lateralen Auflösungsvermögen unterschieden.

Unter dem **axialen Auflösungsvermögen** versteht man den kleinsten Abstand zweier noch getrennt darstellbarer Grenzflächen in Schallausbreitungsrichtung. Der Abstand hängt nur von der Wellenlänge ab. Je kleiner die axiale Auflösung, desto detaillierter ist die Darstellung bzw. besser die Diskriminierung zweier Reflektoren. Durch eine Reduktion der Pulslänge, das durch bessere Dämpfung des Transducers oder Reduktion der Wellenlänge durch Erhöhung der Frequenz gelingt, lässt sich die axiale Auflösung verbessern. Steigt die Frequenz wird die axiale Auflösung besser, allerdings nimmt dadurch auch die Tiefe der halben Intensität ab. Daraus ergibt sich, dass eine bessere axiale Auflösung auf Kosten der Untersuchungstiefe erzielt wird.

Das **laterale Auflösungsvermögen** ist der kleinste Abstand zweier noch getrennt abgebildeter Strukturen, die waagrecht zur Schallausbreitungsrichtung liegen. Es ist stets schlechter als das axiale Auflösungsvermögen. Im Gegensatz zum axialen Auflösungsvermögen wird es von der Wellenlänge und der Schallfeldbreite beeinflusst. Es ist abhängig von der Geometrie des Schallkopfes und nimmt mit zunehmender Eindringtiefe ab.

1.10.3 Dopplerverfahren

Werden mechanische oder elektromagnetische Wellen von einer bewegten Struktur reflektiert, entsteht eine Differenz zwischen Sendefrequenz und Empfangsfrequenz. Diesen Effekt nennt man Frequenzverschiebung bzw. Doppler-Shift.

Dopplergleichung:

$$\Delta f = 2 \frac{f_0 \times v \times \cos \alpha}{c}$$

Die Dopplergleichung beschreibt die Abhängigkeit der Frequenzverschiebung Δf von der Sendefrequenz f_0 , der Strömungsgeschwindigkeit v der Erythrozyten, der Schallausbreitungsgeschwindigkeit c sowie vom Cosinus des Winkels, mit dem der Schallstrahl auf das Blutgefäß trifft (93).

Ein Dopplereffekt entsteht, wenn bei stabiler Schallquelle die Reflektoren (z. B. fließende Erythrozyten) sich auf die Schallquelle zu oder von ihr weg bewegen. Je größer die Fließgeschwindigkeit der Reflektoren, desto größer ist die Frequenzverschiebung.

1.10.3.1 Beschallungswinkel

Der Einfallswinkel sollte prinzipiell möglichst klein sein, da ein Cosinus von 0° 1 und ein Cosinus von 90° 0 ergibt. Eine hundertprozentige Messung der Strömungsgeschwindigkeit ist nur dann möglich, wenn die Bewegung des Reflektors und die Ausbreitungsrichtung der Schallwellen gleich gerichtet sind. Bei einem Beschallungswinkel von 90° können keine Messungen durchgeführt werden. Für klinische Messungen muss von einem erheblichen Fehler bei der Beurteilung der Strömungsgeschwindigkeit mit Beschallungswinkeln von mehr als 60° ausgegangen werden (92). Somit kommt in der Gefäßdiagnostik der optimale Beschallungswinkel von annähernd 0° nur dann zustande, wenn ein Gefäß wegen seiner Krümmung oder Schlingenbildung einen Verlauf in Richtung Hautoberfläche oder von ihr weg nimmt.

Daraus ergeben sich folgende Punkte im Zusammenhang mit der dopplersonographischen Geschwindigkeitsmessung:

- Die Dopplerfrequenz ist abhängig vom Cosinus des Beschallungswinkels.
- Messfehler sind umso geringer, je mehr sich der Beschallungswinkel 0° nähert.
- Entscheidend für den Beschallungswinkel ist nicht der Gefäßverlauf, sondern die Richtung der Strömung.
- Man erhält reproduzierbare Ergebnisse (Verlauf, Seitendifferenz, Maximalfrequenz), wenn jeweils die höchstmögliche Dopplerfrequenz abgeleitet wird (92).

1.10.4 Dopplersonographische Geräte

Zwei Arten von dopplersonographischen Geräten können unterschieden werden: kontinuierlich sendende Geräte (CW) und gepulst sendende Geräte (PW).

Vorteile der kontinuierlich sendenden Geräte (CW)

- Leichteres Auffinden der Gefäße.
- Stabilere Ableitung durch Beschallung des gesamten Gefäßes.

Vorteil der gepulst sendenden Geräte (PW)

- Ortsgenaue Messung in einem Gefäß ohne Überlagerung.
- Die den Strömungsgeschwindigkeiten entsprechenden Dopplerfrequenzen können in Form einer Pulskurve oder als Frequenzspektrum registriert werden.
- Die Signale sind gleichzeitig als Audiosignal verfügbar.

Tabelle 11 Vorteile der CW- und PW- Dopplersonographie (92).

1.10.4.1 Continuous- Wave- Dopplersonographie

Die Continuous- Wave- Dopplersonographie oder CW- Dopplersonographie ist ein einkanaliges, fortwährend sendendes und empfangendes Ultraschallsystem, d.h. sie erzeugen nur einen Schallstrahl. Die Frequenzauswertung der reflektierten Echos erfolgt ohne räumliche Zuordnung. Sie wird entweder durch einen Frequenzanalysator amplitudengewichtet oder in einem Nulldurchgangszähler mittelwertbildend vorgenommen (94). Die Frequenzen können akustisch oder graphisch in Bezug auf die Zeit dargestellt werden. Mithilfe des mathematischen Verfahrens der Fast- Fourier- Transformation werden die einzelnen Frequenzen des Dopplerfrequenzgemisches und deren Häufigkeit rekonstruiert. Für die graphische Abbildung des Analyseergebnisses stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung, entweder als Frequenz- Dichte- Spektrum, Analogkurve oder als Frequenz- Zeit- Spektrum bzw. Spektralkurve. Die CW- Dopplersonographie stellt eine rein funktionelle Untersuchungsmethode dar (94). Nachteil der CW- Dopplersonographie ist das einzelne Strömungssignale aus verschiedenen Gefäßen nicht im Schallstrahl differenziert werden können, d.h. keine Ortsauflösung ermöglicht.

1.10.4.2 Pulsed- Wave- Dopplersonographie

Die Pulsed- Wave- Dopplersonographie oder PW- Dopplersonographie ist ein einkanaliges, abwechselnd sendendes und empfangendes Ultraschallsystem. Die Frequenzauswertung erfolgt durch eine amplitudengewichtete Frequenzanalyse aus einer ausgesuchten Messprobe entlang des Schallstrahls gestreuten oder reflektierten Echos. Im Gegensatz zur CW- Dopplersonographie ermöglicht die PW- Dopplersonographie eine räumliche Zuordnung des Dopplersignals zu einem Gefäßquerschnitt. Die verarbeiteten Dopplerfrequenzen können akustisch und graphisch in Form eines Frequenz- Zeit- Spektrums bzw. einer Spektralkurve dargestellt werden. Die PW- Sonographie wird hauptsächlich in Kombination mit B- Bild- Sonographie als Duplexsonographie eingesetzt. Durch die Platzierung des sogenannten Sample Volume ist eine Messung an definierten Stellen möglich, wie etwa die isolierte Beurteilung von einzelnen Gefäßen. Es besteht jedoch wegen des Zeit/ Messfensters eine Obergrenze für die messbaren Geschwindigkeiten,

die Nyquist- Grenze. Sie gibt die maximal messbare Geschwindigkeit für die jeweilige Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) vor. Geschwindigkeiten die über dem Grenzwert liegen verursachen ein Aliasing- Phänomen. Aliasing kommt dann vor, wenn die PRF mindestens doppelt so hoch ist wie die maximal zu messende Dopplerfrequenz (Nyquist- Frequenz). Die PRF wird durch die Messtiefe bestimmt. Je tiefer das zu messende Gefäß liegt, desto länger ist die Laufzeit im Gewebe und desto niedriger sind die PRF und die maximal messbare Geschwindigkeit.

Charakteristikum	CW- Doppler	PW- Doppler
<input type="checkbox"/> Anzahl der Sendeelemente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Sendebetrieb	<input type="checkbox"/> kontinuierlich	<input type="checkbox"/> gepulst
<input type="checkbox"/> Räumliche Auflösung	<input type="checkbox"/> keine räumliche Zuordnung	<input type="checkbox"/> räumliche Zuordnung möglich (Gefäßquerschnitt)
<input type="checkbox"/> Räumlicher Umfang der Information	<input type="checkbox"/> gesamte Eindringtiefe des Schallstrahls	<input type="checkbox"/> Sample Volume
<input type="checkbox"/> Anzahl der Auswertekanäle	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Signalauswertung	<input type="checkbox"/> Nulldurchgangszähler, Frequenzanalyse	<input type="checkbox"/> Frequenzanalyse
<input type="checkbox"/> Informationsgehalt	<input type="checkbox"/> Mittelwert, statistischer Überblick	<input type="checkbox"/> statistischer Überblick
<input type="checkbox"/> Darstellung der Ergebnisse	<input type="checkbox"/> Audiosignal, Analogkurve, Frequenz- Zeit- Spektrum	<input type="checkbox"/> Audiosignal, Frequenz- Dichte- Spektrum, Frequenz- Zeit- Spektrum

Tabelle 12 Wichtige Charakteristika verschiedener Dopplerverfahren (94).

1.10.4.3 Duplexsonographie

Die Kombination von einkanlig gepulsten Dopplersystemen mit der B- Bild- Sonographie ergibt die Duplexsonographie. Dadurch kann gleichzeitig die Gefäßmorphologie sowie die Strömung beurteilt werden.

Duplexgeräte verbinden ein Puls- Echo- Teil (B-Mode) mit einem Dopplerteil innerhalb einer Geräteeinheit. Es werden Echtzeit- Geräte verwendet und prinzipiell können alle Arten von Schallköpfen eingesetzt werden.

Bei älteren Geräten werden B- Bild und Doppler in jeweils getrennten Sende- und Empfangseinheiten erzeugt. Bei modernen Geräten übernimmt eine bestimmte Kristallgruppe intermittierend zum B- Bild die Dopplerfunktion, somit ist das

Dopplersystem voll eingegliedert. Ein weiterer Unterschied zwischen älteren und moderneren Geräte ist, dass bei älteren Modellen die Dopplerfunktion nur bei eingefrorenem Bild möglich ist. Moderne Geräte ermöglichen eine Verwendung der Dopplerfunktion auch im bewegten Bild, indem die Dopplerfunktion immer wieder kurz durch die „update“- Funktion unterbrochen wird um das Bild zu aktualisieren. Dadurch wird die Bildwiederholungsfrequenz nicht verändert und eine ausreichende morphologische Orientierung zur Korrektur der Lage und Größe des Sample Volume und der Optimierung des Beschallungswinkels bleibt erhalten.

Die Auslotrichtung des Dopplerschallstrahls ist grafisch als Linie im B- Bild eingeblendet und dadurch kann an jeder Stelle des Schnittbilds dopplersonographisch gemessen werden. Bei Linearschallköpfen können Winkel zwischen $\pm 70^\circ$ und $\pm 60^\circ$ erzeugt werden. Das Sample Volume wird durch zwei Markierungen am Schallstrahl dargestellt und kann entlang des Schallstrahls frei bewegt und verändert werden.

Das Frequenz- Zeit- Spektrum wird üblicherweise unterhalb des B- Bildes dargestellt. Somit erfolgt eine Dokumentation von Ort und Umfang der Probenentnahme des Beschallungswinkels und der zugehörigen Spektralkurve. Für die Bilddokumentation sollten Beschallungswinkel, Untersuchungstiefe und Pulsrepetitionsfrequenz der Messung aufgezeichnet werden.

1.10.4.4 Farbdopplersonographie

Aus der Weiterentwicklung der Duplexsonographie entstand die farbkodierte Duplexsonographie. Darunter versteht man ein vielkanaliges gepulstes Dopplersystem in Verbindung mit der B- Bild- Sonographie. Ähnlich wie bei der Duplexsonographie werden bei der Farbdopplersonographie die morphologische und funktionelle Diagnostik in einem Untersuchungsvorgang ausgerichtet. Im Gegensatz zur Duplexsonographie, bei der Doppler- und B- Bild- Sonographie intermittierend arbeiten, werden bei der Farbdopplersonographie aus ein- und demselben zurücklaufenden Signal sowohl die Information für Aufbau des B- Bildes, als auch für die Bestimmung der Dopplerfrequenzen gewonnen (94). Aus den Signalen ohne Dopplerverschiebung wird ein herkömmliches B- Bild aufgebaut, jedoch aus Signalen bei denen es zu einer Dopplerverschiebung

kommt werden anhand eines speziellen Auswerteverfahrens, der sogenannten Autokorrelation, eine momentane mittlere Dopplerfrequenz für jede Messprobe errechnet. Die errechnete Dopplerfrequenz wird im B- Bild als Farbwert am Ort der Messung in Echtzeit wiedergegeben. Anhand der Auswertung mehrerer axialer und lateraler Messproben entsteht eine flächenhafte Information über das vorliegende Strömungsverhalten.

Der Vorteil der Farbdopplersonographie ist die Möglichkeit verschiedene Flüssigkeitsschichten mit unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten innerhalb eines Gefäßquerschnittes oder –längsschnittes differenziert darzustellen. Die gute räumliche Auflösung führt zu einer Verschlechterung der Frequenzauflösung. D.h. es werden nur gemittelte Geschwindigkeiten gemessen und keine maximalen, respektive ein Dopplerspektrum. Das Hauptaugenmerk der Farbdopplersonographie ist somit die ortstreue Zuordnung der hämodynamischen Strömung im Gefäß und nicht wie bei der Duplexsonographie die differenzierte Analyse aller im Gefäßquerschnitt vorkommender Strömungsgeschwindigkeiten.

1.10.4.4.1 Senden

Die Pulsdauer bei der Farbdopplersonographie ist kürzer als die bei der einkanalig gepulsten Dopplersonographie, dadurch wird eine bessere räumliche Auflösung erzielt. Durch die Verwendung kürzerer und daher auch breitbandigerer Pulse kommt es zu einer Verschlechterung der Frequenzauflösung, verglichen mit der einkanaligen gepulsten Dopplersonographie. Die bessere räumliche Auflösung der Farbdopplersonographie ermöglicht die Darstellung einzelner Flüssigkeitsschichten eines Gefäßquerschnitts, somit können aus diesen Flüssigkeitsschichten jeweils getrennte Messproben entnommen werden.

1.10.4.4.2 Bildlinien und Farbfenster

Der Messvorgang erfolgt nacheinander in einer ganzen Serie benachbarter Gefäßquer- oder Längsschnitte, sodass eine flächenhafte Information entsteht (94). Die einzelnen Gefäßquer- und Längsschnitte werden als Bildlinien bezeichnet. Der Bereich in dem Dopplereffekte gemessen werden, wird als Farbfenster bezeichnet. Er setzt sich aus einer Vielzahl von Messproben

zusammen. Die Form des Farbfensters wird durch den Schallkopf bestimmt. Bei Linearschallköpfen ist die Form des Farbfensters rechteckig bzw. hat die Form eines Parallelogramms. Bei Sektor-, Vektor- sowie Konvexschallköpfen ist die Form entweder ein Kreissektor oder ein Abschnitt eines Kreisrings. Der Beschallungswinkel kann, wie bei Linearschallköpfen vorgegeben sein oder frei zwischen $\pm 60^\circ$ und $\pm 70^\circ$ verändert werden, oder wie bei Sektor-, Vektor- und Konvexschallköpfen frei um einen fiktiven Kreismittelpunkt im Schallkopf rotiert werden. Die Lage und Größe des Farbfensters lässt sich vom Untersucher individuell verändern. Die Bildlinien innerhalb eines Farbfensters werden nacheinander wiederholt beschallt, d.h. es werden mehrere Puls- Echo- Zyklen durchgeführt um eine verwendbare Messung der Dopplerfrequenz zu erhalten. Die Anzahl der Puls- Echo- Zyklen ist vom Gerätetyp abhängig und kann durch die Funktion „Zeitliche Auflösung“ vom Untersucher eingestellt werden. Die Anpassung der Pulsrepetitionsfrequenz erfolgt automatisch und orientiert sich an der unteren Begrenzung des Farbfensters, die in diesem Fall die maximal nötige Eindringtiefe und nicht unbedingt die maximal mögliche Eindringtiefe darstellt. Die Beziehung zwischen der Pulsrepetitionsfrequenz und der höchst darzustellenden Dopplerfrequenz ist die Nyquist- Grenze.

1.10.4.4.3 Signalempfang, -verarbeitung und -auswertung

Empfangsvorgang und Signalverarbeitung, bestehend aus Modulation, Demodulation und Phasendetektion, ist bei der Farbdopplersonographie gleich wie bei der einkanalig gepulsten Dopplersonographie. Die demodulierte Information aus den verschiedenen Sample Volumes einer Bildlinie wird als digitalisiertes Signal über eine Torschaltung den verschiedenen Auswertekanälen zugeführt (94). Grundlegende Unterschiede zwischen der Farbkodierten Dopplersonographie und der herkömmlichen Dopplersonographie bestehen in der Auswertung des Dopplersignals. Sie erfolgt nach dem Autokorrelationsverfahren, welches die Dopplerfrequenzen aus dem Phasenvergleich der rücklaufenden Schallwellen errechnet (94). Dafür werden die Informationen aus bis zu 30 Puls- Echo- Zyklen pro Bildlinie gewonnen. Aus der Phasenverschiebung zweier zeitlich aufeinander folgender Puls- Echo- Zyklen einer Bildlinie wird für jede Messprobe die zugehörige Frequenzänderung ermittelt. Daraus wird dann die mittlere

Dopplerfrequenz f_{mean} errechnet, welche umso genauer ist, je mehr Puls- Echo-Zyklen verwendet wurden. Das Autokorrelationsverfahren verwendet deutlich weniger Information zur Signalauswertung als die Frequenzanalyse mithilfe der Fast-Fourier-Transformation, die bei der CW- und PW-Dopplersonographie verwendet wird. Der bereits beschriebene Messprozess muss nacheinander an jeder Bildlinie durchgeführt werden, dadurch verlangsamt sich der Bildaufbau. Jedoch lässt eine detaillierte Frequenzanalyse aufgrund der langen Messzeiten, keine Wiedergabe der Messergebnisse in Echtzeit zu. Aus diesem Grund ist das Autokorrelationsverfahren, mit Ermittlung der mittleren Dopplerfrequenz, eine Kompromisslösung, die es bei zeitlich vertretbarem Messaufwand ermöglicht, Informationen über das Strömungsverhalten mehrerer Bildlinien flächenhaft zu gewinnen und die Ergebnisse in Echtzeit darzustellen.

1.10.4.4 Strömungsrichtung, Strömungsgeschwindigkeit und Geschwindigkeitsverteilung in der Farbdopplersonographie

Die Strömungsrichtung, Strömungsgeschwindigkeit sowie die Geschwindigkeitsverteilung sind die Grundinformationen der Dopplersonographie und werden farbkodiert dargestellt.

Die Strömungsrichtung wird vorwiegend nach dem BART Prinzip, „blue away, red towards“ kodiert. Vereinbarungsgemäß bedeutet „Rot“, dass sich die Strömung auf den Schallkopf zu bewegt und „Blau“ vom Schallkopf weg.

Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten werden durch einen Farbton oder eine weitere Farbe gekennzeichnet. Hellrot bedeutet zum Beispiel, dass die Geschwindigkeit der Strömung auf den Schallkopf zu schneller ist, als jene Bereiche in Dunkelrot. Analog dazu verhält sich Hellblau zu Dunkelblau.

Bei gestörten Strömungen, d.h. wenn die Differenz zwischen der ermittelten maximalen und minimalen Dopplerfrequenz innerhalb eines Messzyklus für ein Sample Volume einen vorgegebenen Wert überschreitet, wird zusätzlich eine Varianzanalyse der Dopplerfrequenzen verwendet. Die Wiedergabe erfolgt durch eine eigene Farbkodierung, beispielsweise Grün.

Wenn die benötigte Untersuchungstiefe angepasst an die Pulsrepetitionsfrequenz im Vergleich zu der zu messenden Dopplerfrequenz zu niedrig ist, kommt es zu Aliasing. Bei der Farbdopplersonographie wird das dadurch bemerkbar, dass Farbtöne die eine schnelle Strömungsgeschwindigkeit von ortho- und retrograder Strömung anzeigen, ineinander fließen. Treten tatsächlich ortho- und retrograde Strömungen in einem Strömungsgebiet auf, werden diese anhand einer schwarzen Trennlinie gekennzeichnet, um sie so leicht von Aliasing zu unterscheiden.

1.10.4.4.5 Schein und Wirklichkeit des Farbdopplerbildes

1.10.4.4.5.1 Bildaufbau, Bildlinien und Bildwiederholfrequenz

Jedes Ultraschallbild abhängig von der Bildfeldbreite und der Sendefrequenz hat eine bestimmte Anzahl von Bildlinien aus denen es sich zusammensetzt. Die Qualität der Echtzeitwiedergabe ist maßgeblich von der Anzahl der Bildlinien bzw. der Bildwiederholfrequenz abhängig. Die Bildwiederholfrequenz setzt sich aus der Laufzeit der Echos, aus dem Bereich der benötigten maximalen Eindringtiefe und der Anzahl der Bildlinien zusammen. Zur Verbesserung der Bildqualität kann die Liniendichte erhöht werden. Zwischen zwei Bildlinien sollte jedoch der Mindestabstand von drei bis vier Wellenlängen nicht unterschritten werden.

Ist die Anzahl der verwendeten Bildlinien festgelegt, nimmt die Bildwiederholfrequenz bei zunehmender Untersuchungstiefe, d.h. einer längeren Laufzeit der Signale, ab.

1.10.4.4.5.2 Bildaufbau und zeitliche Auflösung bei der Farbdopplersonographie

Die für den Aufbau des Farbfensters benötigte Zeit ist abhängig von der Anzahl der Puls- Echo- Zyklen pro Bildlinie, um eine akzeptable Frequenzinformation zu erhalten. Daher ergibt sich die Zeit, die für den Bildaufbau benötigt wird, aus der Sample Time T , welche die zeitliche Auflösung einer Bildlinie darstellt, multipliziert mit der Anzahl der aktiven Bildlinien N_{BL} des Farbfensters. Somit ist die Zeit für die

Erfassung eines dynamischen Vorganges im gesamten Farbfenster, $T \cdot N_{BL}$ und ihr Kehrwert $1/(T \cdot N_{BL})$ ist die Bildwiederholfrequenz (94).

Die zeitliche Auflösung in der Farbdopplersonographie ist bestimmt durch die Pulsrepetitionsfrequenz. Die Pulsrepetitionsfrequenz ist abhängig von der maximalen Dopplerfrequenz, der Untersuchungstiefe, der Anzahl der Puls- Echo- Zyklen sowie von den Bildlinien die für das Farbfenster verwendet werden. Die Anzahl der Puls- Echo- Zyklen und die der Bildlinien können vom Untersucher festgelegt werden.

Eine möglichst gute zeitliche Auflösung lässt sich durch örtliche Einschränkung des Farbfensters auf das Untersuchungsgebiet und die Minimierung der lateralen Ausdehnung erreichen. Die Untersuchungstiefe sollte möglichst nicht überschritten werden, da sonst die Pulsrepetitionsfrequenz verkleinert wird und somit eine Verschlechterung der zeitlichen Auflösung erzielt wird.

1.11 Sonographie des Gehirns in der Pädiatrie

Die offenen Fontanellen und Schädelnähte des Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglings können als akustisches Fenster für die sonographische Untersuchung des Säuglingsgehirns benutzt werden (83). Das Gehirn bzw. die intrakranielle Anatomie des Säuglings kann über die vordere und hintere Fontanelle sowie über die vordere und hintere Seitenfontanelle sonographisch beurteilt werden. Die vordere Fontanelle schließt sich üblicherweise zwischen dem neunten und 30. Lebensmonat, die hintere Fontanelle bereits um den sechsten Lebensmonat.

Dadurch besteht die Möglichkeit mit der zweidimensionalen Ultraschalldiagnostik intrakranielle Strukturen, mit der farbkodierten Dopplersonographie Hirngefäße und mit der gepulsten Dopplersonographie Blutströmungen darzustellen.

1.11.1 Untersuchungstechnik

Schallköpfe mit kleinerer Ankoppelungsfläche auf der Haut, wie beispielsweise bei den Fontanellen, die einen großen Bildausschnitt in der Tiefe zulassen, werden bevorzugt. Unter Umständen lassen sich auch hoch auflösende Linearschallköpfe anwenden, wenn die Fontanelle weit geöffnet ist. Vorteil der Linearschallköpfe ist die gute Darstellung von Strukturen im Nahbereich.

Zur Untersuchung des Gehirns von Frühgeborenen und Neugeborenen eignen sich am besten möglichst hochauflösende Schallköpfe, das sind 8 bis 10 MHz Schallköpfe und darüber. Mit zunehmender Größe des Gehirns, sprich zunehmender Eindringtiefe verwendet man niedrigere Frequenzen, bei älteren Säuglingen bereits 5 oder 3,5 MHz Schallköpfe.

Die Untersuchung erfolgt routinemäßig durch die offenen Fontanellen in Sagittal- und Koronarschnittebene.

1.11.2 Zerebrale Dopplersonographie

Wie bereits in Kapitel 1.10.3 besprochen, basiert die Dopplersonographie auf dem Dopplereffekt. Dieser besagt, dass Schallwellen wenn sie von bewegten Teilen, in unserem Fall Erythrozyten, reflektiert werden eine Frequenzverschiebung

erfahren. Die Geschwindigkeit der bewegten Teilchen steht in einem direkt proportionalen Verhältnis zur Frequenzverschiebung und kann somit ermittelt werden.

1.11.2.1 Normale Gefäßanatomie

Das Gehirn wird von drei großen Arterien versorgt, der A. basilaris und den beiden Aa. carotides internae. Die A. basilaris entsteht aus der Vereinigung der beiden Arteriae vertebrales an der Grenze zwischen Medulla oblongata und Pons. Die Aa. carotides internae entstehen durch die Aufspaltung der Aa. carotides communis, die auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus und auf der linken Seite direkt aus dem Aortenbogen entspringt. Zusammen bilden diese den Circulus arteriosus Willisii. Von der A. basilaris gehen die Aa. cerebri posteriores ab und die Aa. carotides internae teilt sich in Aa. cerebri mediae und Aa. cerebri anteriores.

Durch die große Fontanelle sind alle der genannten Arterien, bis auf die Aa. cerebri mediae, im Sagittal- oder Koronarschnitt darstellbar. Die Aa. cerebri mediae sind in axialer Schnittebene besser darstellbar.

1.11.2.1.1 Sagittalschnitte

Der mediane Sagittalschnitt ermöglicht die Darstellung von A. basilaris und Aa. cerebri anteriores. In beiden Gefäßen ist die Blutströmung auf den Schallkopf zugerichtet. Der Einfallswinkel zwischen dem Dopplerstrahl und der Gefäßachse ist annähernd null, wodurch auf eine Winkelkorrektur verzichtet werden kann. Die Aa. cerebri anteriores sind paramedian lokalisiert. Die genaue Abgrenzung ist nicht immer möglich, da sie oft sehr nahe beieinander liegen. Die A. cerebri anterior schlingt sich nach vorne und dann in einem nach rostral konvexen Bogen um das Balkenknie, von hier setzt sie sich als A. pericallosa* nach okzipital fort. Während sie sich vor dem III. Ventrikel auf das Balkenknie zubewegt, ist der

* *A. pericallosa*. Verlauf und Aufteilung des Gefäßes variiert. Die Bezeichnung wird unterschiedlich gebraucht. Anatomisch: Abschnitt der A. cerebri anterior vom Abgang der A. callosomarginalis entlang des Sulcus corporis callosi bis zum Splenium. Angiographisch: Abschnitt der A. cerebri anterior distal vom Abgang der A. communicans anterior entlang der Balkenabschnitte bis zum Splenium (144).

Einfallswinkel zwischen Dopplerstrahl und Gefäßachse vernachlässigbar, sodass zuverlässige Messungen vorgenommen werden können.

Wird der Schallkopf leicht nach lateral gekippt, können beide Aa. carotides internae auch im Sagittalschnitt mit der farbkodierten Dopplersonographie abgebildet werden. Hierbei kann der gesamte Verlauf der A. carotis interna dargestellt werden (83).

Weiter lassen sich durch laterales Kippen des Schallkopfes die Endaufzweigungen der A. thalamostriata und V. thalamostriata und die Inselregion mit peripheren Aufzweigungen der A. cerebri media darstellen.

1.11.2.1.2 Koronarschnitte

Im Koronarschnitt können bis auf die A. cerebri media alle anderen intrakraniellen Arterien gut dopplersonographisch erfasst werden (83). Die A. carotis interna ist in ihrem kompletten Verlauf (Pars petrosa, Pars cavernosa, Pars cerebialis) mittels farbkodierter Dopplersonographie darstellbar.

Die Aa. cerebri anteriores sind bei einem leicht nach vorne gekippten Schallkopf in der Mittellinie unterhalb des Balkens darstellbar sowie bei hoher lateraler Auflösung voneinander abgrenzbar.

Die A. basilaris ist ebenfalls in der Mittellinie darstellbar, wenn der Schallkopf leicht nach okzipital gekippt wird.

Weiter lassen sich im mittleren Koronarschnitt auch die Aa. und Vv. thalamostriatae und die Inseläste der A. cerebri media darstellen und dopplersonographisch erfassen.

1.11.2.1.3 Axiale Schnittebenen

Die A. cerebri media lässt sich nur in axialer Schnittebene exakt messen. Um eine axiale Schnittebene zu erzeugen, wird der Schallkopf im Bereich der temporalen Schädelkalotte angelegt und die ipsilaterale oder kontralaterale A. cerebri media beurteilt. In dieser Schnittebe besteht kein nennenswerter Einfallswinkel, sodass optimale Flussmessungen möglich sind (83).

1.11.3 Flussmessungen

In den Hirnarterien lässt sich ein pulsatile Vorwärtsfluss während der Systole und Diastole nachweisen. Der systolische Vorwärtsfluss ist Ausdruck der Kontraktionskraft des linken Ventrikels, der diastolische Vorwärtsfluss kommt einerseits durch die Windkesselfunktion der Aorta und andererseits durch den niedrigen peripheren Gefäßwiderstand im Bereich der Hirnarterien zustande (83). Aus dem dopplersonographischen Flussprofil können die maximale systolische Flussgeschwindigkeit V_{maxsyst} , die endsystolische Flussgeschwindigkeit V_{endsyst} und die maximal enddiastolische Flussgeschwindigkeit V_{maxendd} bestimmt werden. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit entspricht dem Gipfel der Kurve des Flussprofils, die endsystolische Geschwindigkeit der Schulter im absteigenden Schenkel und die maximal enddiastolische Geschwindigkeit gibt das Ende eines Pulszyklus an. Darüber hinaus lassen sich der Resistance- Index und der Pulsatilitäts- Index erfassen.

Der Resistance- Index RI nach Pourcelot lässt sich folgendermaßen herleiten,

$$RI = \frac{V_{\text{maxsyst}} - V_{\text{maxendd}}}{V_{\text{maxsyst}}}$$

Der Pulsatilitätsindex PI nach Gosling ist wie folgt definiert,

$$PI = \frac{V_{\text{maxsyst}} - V_{\text{maxendd}}}{TAMX^\dagger}$$

[†] TAMX (time average maximum velocity)

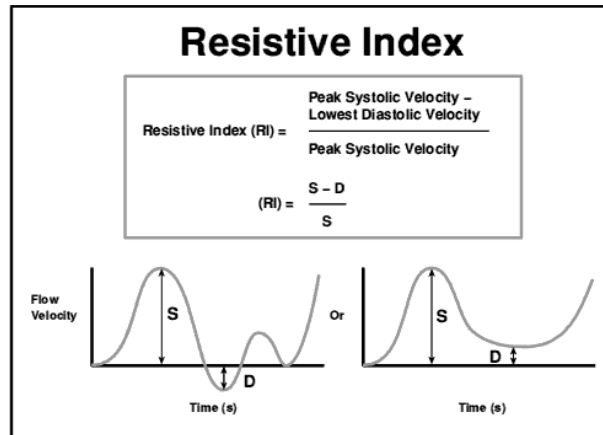


Abbildung 19 Resistance- Index (<http://www.radiology.co.uk/srs-x/tutors/renaltx/ren2.htm>).

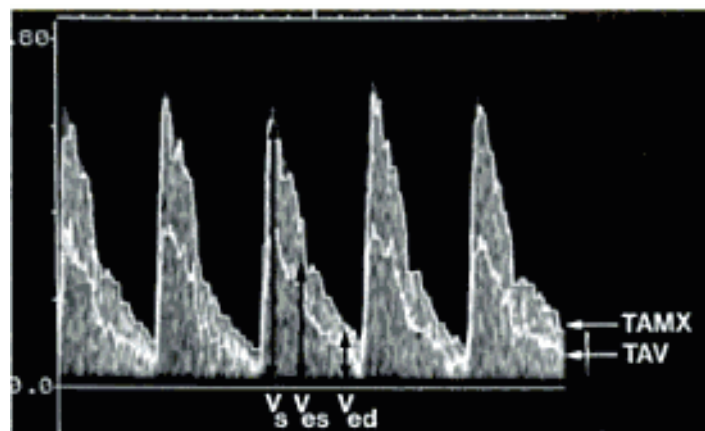


Abbildung 20 Normales dopplersonographisches Flusspektrum in den Hirnarterien (83).

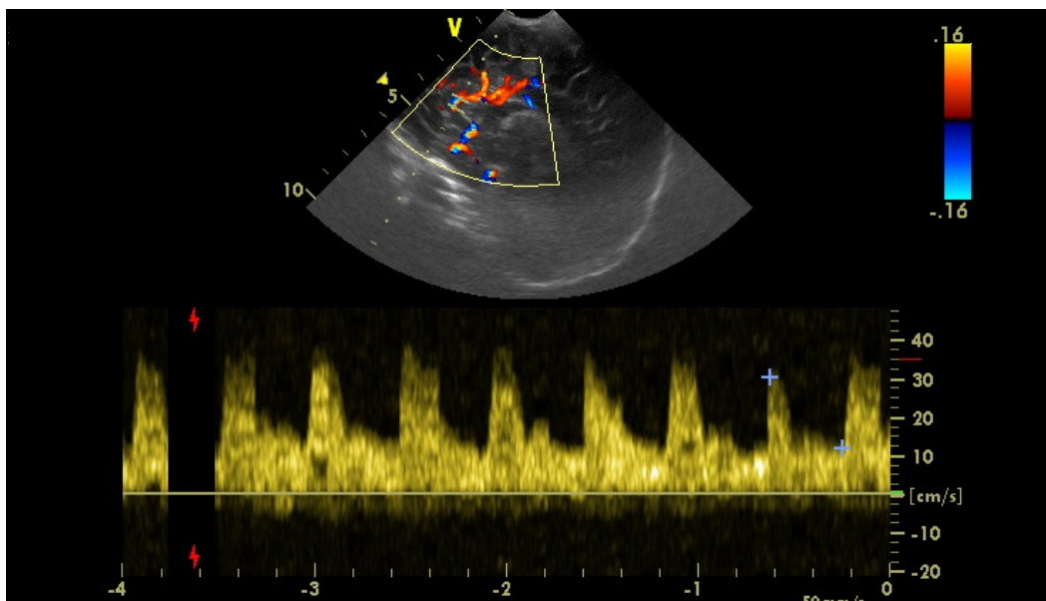


Abbildung 21 Dopplersonographische Flussmessungen in der A. cerebri anterior im medianen Sagittalschnitt.

Dabei handelt es sich um dimensionslose Verhältniszahlen die unabhängig vom Einfallswinkel sind und eignen sich daher gut für Publikationen.

Der Resistance- Index ist die Differenz zwischen maximaler systolischer Geschwindigkeit $V_{\max\text{sys}t}$ und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit $V_{\max\text{end}d}$. Die Differenz ist die Pulsatilität. Bei einer Zunahme des peripheren Widerstands nimmt die maximale enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit stärker als die maximale systolische Geschwindigkeit ab, die Pulsatilität steigt und der Resistance- Index nimmt zu. Bei abnehmendem peripherem Widerstand nimmt die maximale enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit mehr als die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit zu. Die Pulsatilität sinkt und der Resistance- Index nimmt ab. Somit ist der Resistance- Index bei hohem peripheren Widerstand und großer Differenz der Referenzgeschwindigkeiten im Vergleich zur maximalen systolischen Geschwindigkeit groß, bei niedrigen peripheren Widerstand und geringer Differenz der Strömungsgeschwindigkeiten klein. Würde die maximale enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit null ergeben wäre der Resistance- Index somit Eins. Würden hingegen die maximale systolische und die maximale enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit zusammen null ergeben wäre der Resistance- Index ebenfalls null. Der Resistance- Index eignet sich zur Beurteilung von monophasischen Strömungsgeschwindigkeitspulsen, wie etwa im Gehirn vorzufinden (94).

Der Pulsatilitätsindex vergleicht die Differenz zwischen maximalen und minimalen Strömungsgeschwindigkeit eines Herzzyklus mit der über die Zeit gemittelten Geschwindigkeit. Er eignet sich zur Beurteilung von monophasischen und triphasischen Strömungsgeschwindigkeitspulsen (94).

Normalwerte für den Resistance- Index und Pulsatilitätsindex sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Um optimale Ergebnisse zu erlangen sollten mindestens fünf Herzzyklen erfasst werden. Dabei ist die maximal zu erreichende systolische Geschwindigkeit als Grundlage für die Auswahl des optimalen Messzyklus anzusehen. Besonders bei

kleinen Frühgeborenen ist es wichtig, den Schallkopf nur leicht auf die Fontanelle aufzusetzen, da bereits geringer Druck zu Veränderungen besonders der diastolischen Geschwindigkeit und damit auch der Indizes führen kann. Um eine korrekte Aussage über die Hirnperfusion treffen zu können, ist es wesentlich alle gemessenen Blutflussparameter, sprich Geschwindigkeiten und Indizes, zu bewerten. In Fällen wo ausschließlich die Indizes in die Bewertung eingehen, können Störungen, die symmetrisch sowohl die systolische, als auch die diastolische Geschwindigkeit betreffen, übersehen werden (72).

1.11.3.1 Normalwerte für Blutflussgeschwindigkeiten und Indizes

Die Blutflussgeschwindigkeiten der zerebralen Arterien wurden bereits in diversen Studien gemessen und mit Kreislaufparametern oder anderen Faktoren, wie die postnatale Adaption, verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten in Abhängigkeit mit steigendem Gestations- und Lebensalter (72) (95). Der wesentliche Anstieg der Flussparameter findet dabei zwischen dem ersten und zweiten Lebenstag statt, während die Resistance-Indices erst abfallen und dann mehr oder weniger konstant bleiben (72) (73). Nach dem ersten postnatalen Tag steigen die Blutflussgeschwindigkeiten an, danach nur noch allmählich. Die Ursache dafür ist nicht vollkommen geklärt. Diskutiert werden der postnatale Anstieg des Blutdrucks, die Reifung des zerebralen Kapillarsystems, der Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, der Anstieg des zerebralen Metabolismus und des Blutfluss (73). Diagramm 3, Diagramm 4 und Diagramm 5 veranschaulichen den Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten während der ersten fünf Lebenstage. In Tabelle 13 sind die Normalwerte der Blutflussgeschwindigkeiten aufgelistet. Dabei werden die maximale systolische Geschwindigkeit $V_{\max\text{sys}}$, die maximale enddiastolische Geschwindigkeit $V_{\max\text{end}}$ und die mittlere Strömungsgeschwindigkeit V_{mean} in der ACA während des 1., 2., 3., und 5. Lebenstages bei Frühgeborenen zwischen 24. und 31. SSW, 32. und 36. SSW und Reifgeborene zwischen der 37. und 41. SSW gemessen. Die miteinbezogenen Kinder hatten keinen hämodynamisch wirksamen Duktus arteriosus Botalli, erhielten keine Katecholamine oder Volumentherapie während des Untersuchungszeitraums. Es bestanden keine zu diesem Zeitpunkt nachweisbaren intrazerebralen Blutungen sowie keine Hinweise auf ischämische

Läsionen. Die postnatale Adaption war durch regelrechte Nabelarterien- pH-Werte und normale Apgar- Scores gekennzeichnet. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen die CO₂- Werte im Normbereich (72).

Tabelle 15 listet die Normalwerte des Resistance- Index und des Pulsatilitätsindex in der A. cerebri anterior, A. basilaris und A. carotis interna auf.

	24.- 31. SSW	32.- 36. SSW	37.- 41. SSW
	Mittelwert ± 2SD	Mittelwert ± 2SD	Mittelwert ± 2SD
V_{maxsyst} [cm/s]			
1. Lebenstag	24,7 ± 8,9	31,62 ± 9,4	34,91 ± 10
2. Lebenstag	29,04 ± 9,7	35,77 ± 11,9	39,59 ± 9,8
3. Lebenstag	33,02 ± 10,7	37,50 ± 10,5	42,95 ± 11
5. Lebenstag	34,31 ± 10,5	39,37 ± 11,1	45,91 ± 9,8
V_{maxendd} [cm/s]			
1. Lebenstag	4,36 ± 2,1	4,76 ± 2,8	8,81 ± 3
2. Lebenstag	6,82 ± 2,6	7,42 ± 3,2	10,58 ± 4,5
3. Lebenstag	6,91 ± 3,1	7,65 ± 3,9	11,79 ± 5,2
5. Lebenstag	7 ± 2,6	8,40 ± 3,2	12,76 ± 5
V_{mean}			
1. Lebenstag	11,45 ± 5,7	16,08 ± 5	18,97 ± 7,2
2. Lebenstag	15,58 ± 4,8	18,03 ± 6,8	21,90 ± 6,9
3. Lebenstag	16,7 ± 5,1	17,90 ± 7	23,91 ± 7,4
5. Lebenstag	17,15 ± 6,1	19,36 ± 6,9	25,92 ± 8,1

Tabelle 13 Auf das Gestationsalter bezogene Normwerte für V_{maxsyst}, V_{maxendd} und V_{mean} in der A. cerebri anterior am 1., 2., 3. und 5. Lebenstag (72). Mittelwert ± 2SD = Mittelwert plus zweifache Standardabweichung.

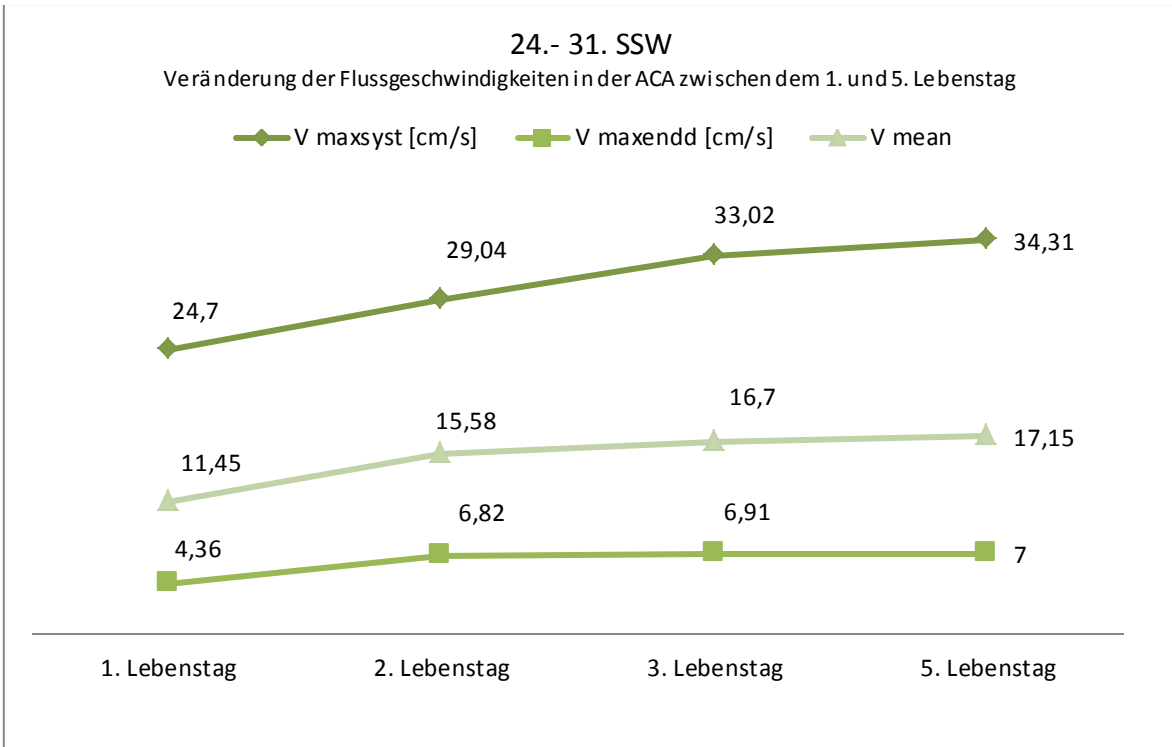


Diagramm 3 24.- 31. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag.

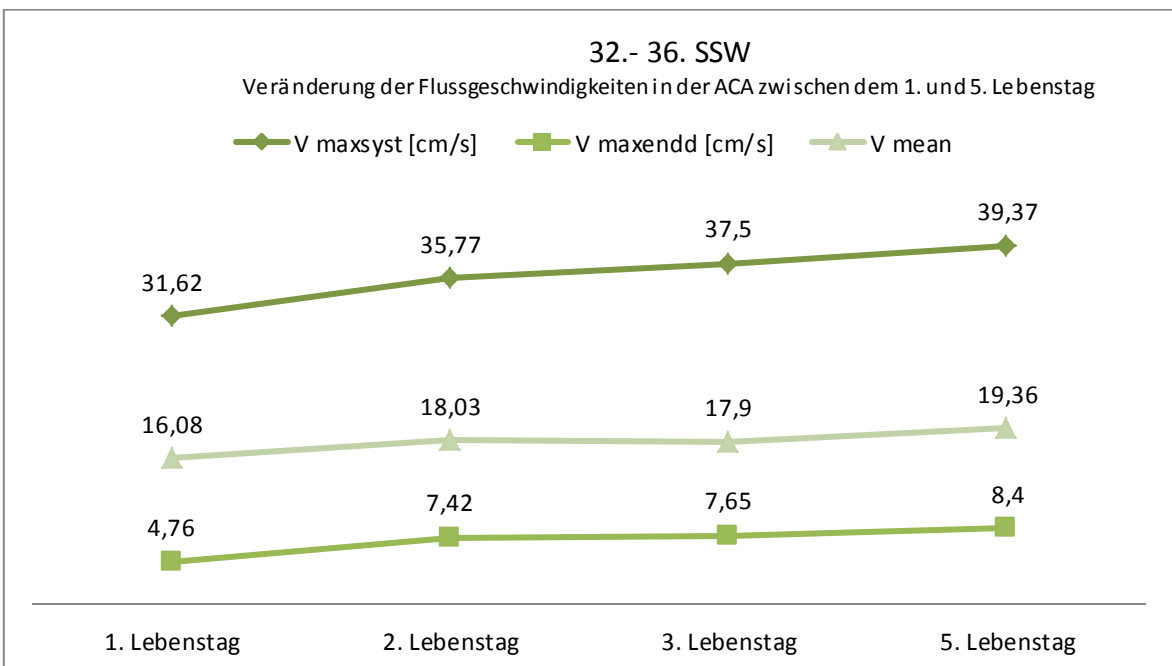


Diagramm 4 32.- 36. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag.

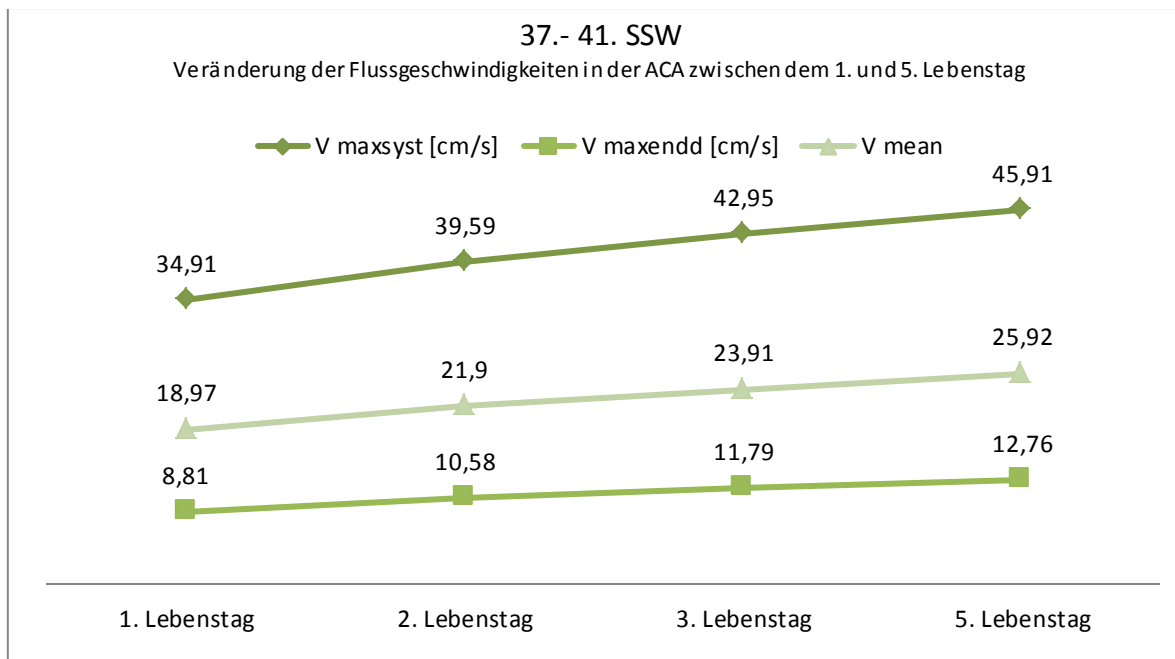


Diagramm 5 37.- 41. SSW. Veränderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACA zwischen dem 1. und 5. Lebenstag.

Eine vergleichbare Studie von Iives et al. untersuchte die Entwicklung der Blutflussgeschwindigkeiten ($V_{\max\text{syst}}$, $V_{\max\text{endd}}$, TAMX, TAV, RI) in der ACA von gesunden reifen Neugeborenen nach der Geburt bis zum sechsten Lebensmonat.

CBFV [cm/s]	Zeit nach der Geburt							
	2-11.9h	12-23.9h	24-35.9h	36-71.9h	72-120h	21-59d	60-149d	150-240d
$V_{\max\text{syst}}$	30,6	34	32,9	34,4	38,1	64,5	67,9	74,6
$V_{\max\text{endd}}$	8,4	11,1	10,8	10,2	10,8	19,1	23,9	27,3
TAMX	16,1	19	18,7	18,5	20,5	34,9	39,7	43,6
TAV	9	10,8	10,7	10,2	11,4	22,4	26,3	30
RI	0,73	0,67	0,67	0,70	0,72	0,70	0,65	0,63

Tabelle 14 Blutflussgeschwindigkeiten in der ACA von gesunden reifen Neugeborenen (96).

Für den Resistance- Index nach Pourcelot und den Pulsatilitätsindex nach Gosling kann von folgenden Normalwerten in den ersten Lebensmonaten ausgegangen werden.

	Resistance- Index	Pulsatilitätsindex
A. cerebri anterior	0,73 ± 0,08	2,7 ± 0,9
A. basilaris	0,72 ± 0,09	2,7 ± 0,7
A. carotis interna	0,77 ± 0,08	3,0 ± 0,8

Tabelle 15 Normalwerte des Resistance- Index und Pulsatilitätsindex (83) (76).

Allison et al. untersuchten den Resistance- Index der ICA, ACA und MCA an 40 reifen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden nach Geburt. Dabei wurde ein durchschnittlicher RI_{mean} von $0,726 \pm 0,057$ erzielt. Nach dem Verschluss der Fontanellen sinkt der Resistance- Index nach Pourcelot auf einen RI_{mean} zwischen 0,5 und 0,6 (97). Bei Frühgeborenen wird ein höherer Resistance- Index erwartet (97).

1.11.3.2 Einflussgrößen auf die Flussparameter in den Hirnarterien

Die Flussgeschwindigkeiten in den Hirnarterien sind abhängig von physiologischen und pathologischen Faktoren, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen (83).

Während der ersten sechs Lebensjahre kommt es zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten, der in der Neonatalperiode am stärksten ausgeprägt ist und danach wieder leicht abfällt. Aus diesem Grund wurden Perzentilenkurven für die Neonatalperiode erstellt, die eine bessere Beurteilung der Flussgeschwindigkeiten erlauben (83).

1.11.3.2.1 Kohlenstoffdioxidpartialdruck, pCO₂

Die zerebrale Flussgeschwindigkeit wird stark durch den CO₂ Partialdruck (pCO₂) beeinflusst. Der pCO₂ ist bei gesunden Neugeborenen geringfügig niedriger als bei Erwachsenen. Der arterielle pCO₂ beträgt beim Neugeborenen 33mmHg 24 Stunden nach der Geburt und 35 mmHg mit einem Alter von fünf Tagen (2). Ein verminderter pCO₂ führt zu einer Konstriktion der Hirngefäße, wodurch eine Minderperfusion entsteht. Hirndurchblutung und Kohlenstoffdioxidpartialdruck stehen in linearer Beziehung zueinander, folglich kommt es bei einem Abfall bzw. Anstieg des pCO₂, zu einem Abfall bzw. Anstieg der Flussgeschwindigkeit. Fällt der pCO₂ unter 20 bis 25mmHg, trifft die lineare Beziehung nicht mehr zu und die Hirndurchblutung wird nur noch geringfügig durch den pCO₂ verändert. Die durchschnittliche Zunahme der mittleren Flussgeschwindigkeit betrug in der A. cerebri anterior 6,5 Prozent und in der A. carotis interna und Arteria basilaris 5,6 Prozent pro mmHg pCO₂- Änderung (98). Der Zusammenhang zwischen pCO₂ und Hirndurchblutung muss bei der Beurteilung von pathologischen Flussgeschwindigkeiten stets beachtet werden.

1.11.3.2.2 Vigilanzzustand

Die Flussgeschwindigkeiten werden ebenfalls durch den Wachzustand des Kindes beeinflusst. Im Vergleich zu wachen Kindern werden bei schlafenden Kindern niedrigere Flussgeschwindigkeiten gemessen. Zusätzlich zeigen sich Unterschiede zwischen Non- REM- Phasen und REM- Phasen. Eine Beschränkung der Untersuchung auf schlafende Kinder ist jedoch meist nicht durchführbar. Schreien sollte wenn möglich vermieden werden, da es zu einem Blutdruckanstieg mit erhöhtem intrathorakalen Druck kommt und eine erhebliche Steigerung der Flussgeschwindigkeiten auftritt. Eine dopplersonographische Untersuchung im ruhigen Allgemeinzustand ist somit von Vorteil.

1.11.3.2.3 Gestationsalter

Die Flussgeschwindigkeiten verändern sich im Verlauf der interuterinen Entwicklung und steigen mit zunehmenden Gestationsalter an (99) (72). Aus diesem Grund müssen bei der Beurteilung der pathologischen Durchblutungsverhältnisse immer das Gestationsalter und das Lebensalter miteinbezogen werden.

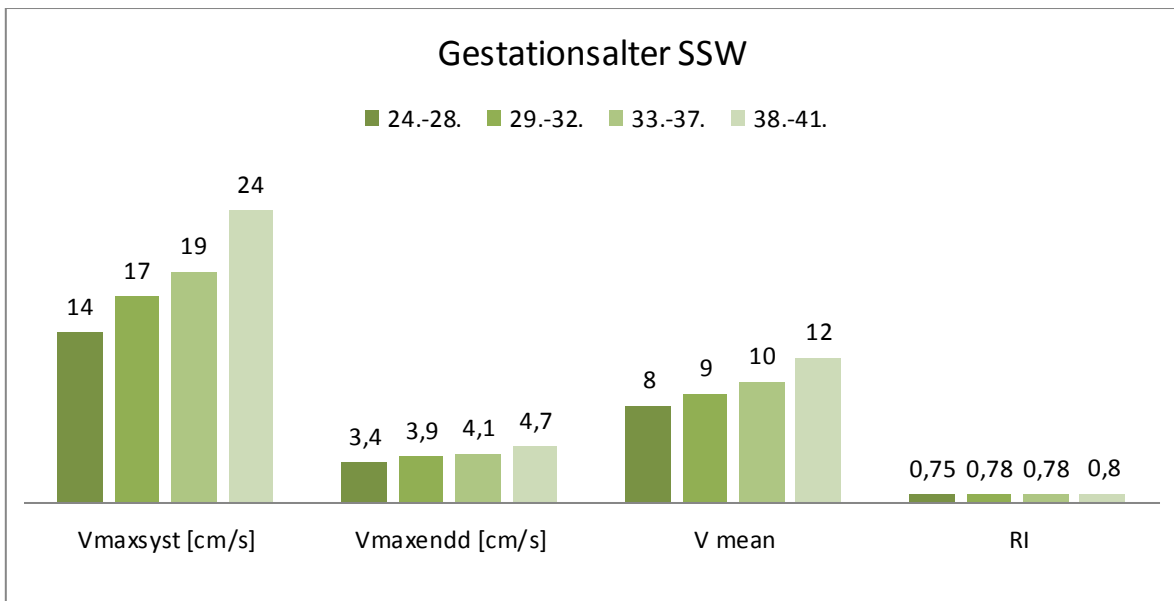


Diagramm 6 Flussgeschwindigkeiten in der ACA in Abhängigkeit vom Gestationsalter (99).

1.11.3.2.4 Gewicht

Das Gewicht hat ebenfalls einen Einfluss auf die zerebrale Flussgeschwindigkeit. Mit zunehmendem Gewicht kommt es zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten (76) (99), wobei die Gewichtszunahme mit dem steigenden Gestationsalter und Lebensalter korreliert.

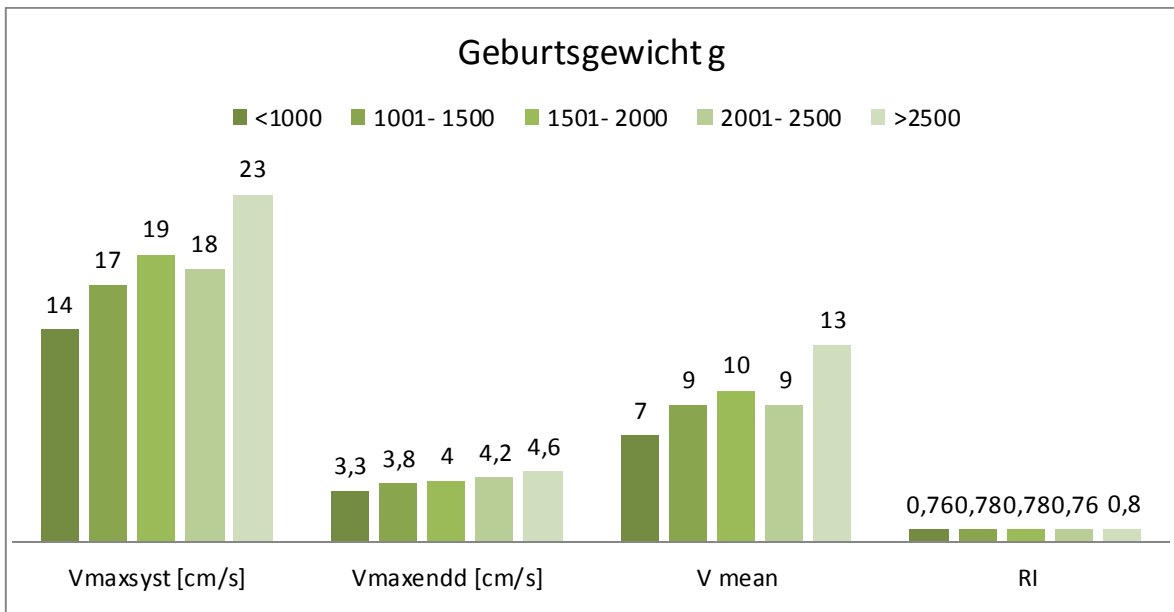


Diagramm 7 Flussgeschwindigkeiten in der ACA in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (99).

1.11.3.2.5 Lebensalter

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einer Steigerung der Hirndurchblutung, die in den ersten Lebensmonaten annähernd linear verläuft und anschließend langsam abflacht. Wie bereits erwähnt wird das Maximum der Flussgeschwindigkeit um das sechste Lebensjahr herum erreicht, danach kommt es zu einem Abfall auf ungefähr 70 Prozent der Maximalwerte. Mit zunehmendem Alter fallen die Flussgeschwindigkeiten weiter ab (76). Der lineare Anstieg der Flussgeschwindigkeiten in der Neonatalperiode ist im Wesentlichen durch den Anstieg des Herzminutenvolumens bedingt. Das Herzzeitminutenvolumen nimmt dabei bis zur 10. Lebenswoche schnell zu, danach kommt es zu einem langsameren Anstieg. Dopplersonographische Untersuchungen ergaben innerhalb des ersten Lebensmonats eine Verdoppelung der Flussgeschwindigkeiten (76). Der wesentlichste Anstieg findet dabei zwischen dem ersten und zweiten Lebenstag statt (72).

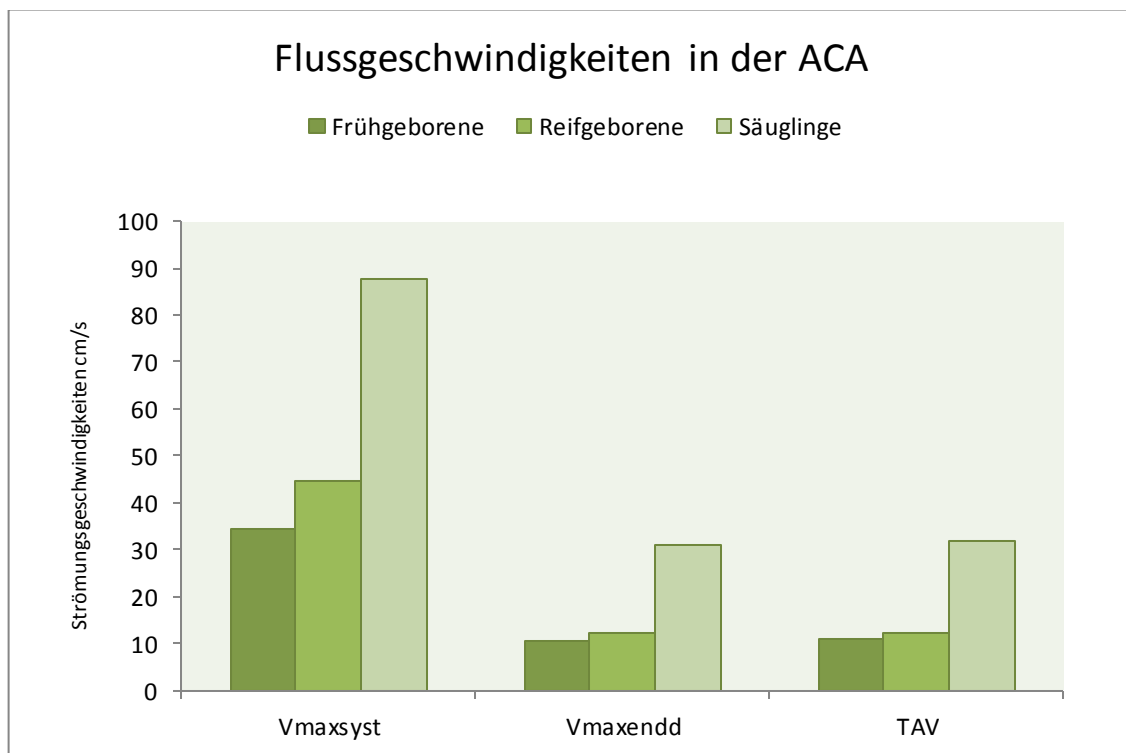


Diagramm 8 Flussgeschwindigkeiten in der ACA bei Früh-, Reifgeborenen und Säuglingen (95).

1.11.3.2.6 Abhängigkeiten des Pulsatilitätsindex und des Resistance-Index

Weder der Pulsatilitätsindex, noch der Resistance- Index zeigen eine nennenswerte Alters- und Gewichtsabhängigkeit. Da die maximale systolische, die maximale enddiastolische sowie die mittlere Flussgeschwindigkeit gleichsinnig ansteigen, kommt es zu keiner nennenswerten Änderung des Quotienten aus diesen Größen (76). Beide Indizes sind ein Maß für den peripheren Gefäßwiderstand im Gehirn.

1.11.3.2.7 Zerebrale Erkrankungen

Zerebrale Erkrankungen die mit einem gesteigerten Schädelinnendruck einhergehen, können das Flussprofil und die Flussgeschwindigkeiten beeinflussen (83).

Der Perfusionsdruck des Gehirns ist die Differenz aus dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem intrakraniellen Druck. Bei normalem intrakraniellen Druck herrscht ein normaler systolisch- diastolischer Vorwärtsfluss. Steigt der intrakranielle Druck an, fällt der Perfusionsdruck ab. Der Anstieg des intrakraniellen Druckes wird zunächst durch den Abfall der diastolischen Amplitude mit Erniedrigung der endsystolischen und enddiastolischen Flussgeschwindigkeit sichtbar. Erreicht der intrakranielle Druck den enddiastolischen Blutdruck fällt der Perfusionsdruck enddiastolisch auf null und es kommt zu einem enddiastolischen Perfusionsstillstand. Bei weiterem Anstieg des intrakraniellen Druckes kann dieser vor allem in der Diastole den Blutdruck überschreiten und es kommt zu einem diastolischen Rückfluss. Ein weiterer Anstieg des intrakraniellen Druckes führt zu einer Erniedrigung der systolischen Amplitude und einem intrakraniellen Perfusionsstillstand (83). Ein gesteigerter intrakranieller Druck kann unter anderem bei raumfordernden intrakraniellen Blutungen, einem Hydrozephalus, hypoxämisch- ischämischen Parenchymerkrankungen sowie bei Hirnödemen und Hirntumoren vorkommen.

1.11.3.2.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Wird die Blutströmung in der Aorta ascendens durch kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst, kommt es auch zu einer Veränderung der Flusskurven der Hirnarterien.

Unterschieden wird zwischen zwei Gruppen von kardiovaskulären Erkrankungen:

- Herzfehler mit einem Windkessel- Leck der Aorta:
 - offener Ductus arteriosus Botalli
 - Aortopulmonaler Shunt
 - Truncus arteriosus communis
 - Aortopulmonales Fenster
 - Aorteninsuffizienz
 - Aortofemorale Tunnel

Die Größe des Defekts ist relevant für den Abfall der endsystolischen und enddiastolischen Flussgeschwindigkeit. Von einem hämodynamisch wirksamen Duktus arteriosus Botalli oder Windkessel- Leck der Aorta kann ausgegangen werden, wenn die enddiastolische Flussgeschwindigkeit auf null abgefallen ist oder eine retrograde Blutströmung vorliegt (83).

- Herzfehler mit Linksobstruktion:
 - hochgradige Aortenstenose
 - hypoplastisches Linksherzsyndrom
 - Aortenisthmusstenose
 - unterbrochener Aortenbogen

Niedrige Flussgeschwindigkeiten und ein abgeflachtes Flussprofil in den Hirnarterien entstehen bei kritischen Aortenstenosen sowie beim hypoplastischen Linksherzsyndrom. Hochgradige Aortenstenosen sowie Aortenisthmusstenosen in Kombination mit einem Herzfehler führen zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten in den Hirnarterien, die Flussgeschwindigkeiten im Truncus coeliacus sind hingegen aufgrund ihrer poststenotischen Lage erniedrigt.

1.11.3.2.9 Medikamentöse Beeinflussung der Flussparameter

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Einflussgrößen können Medikamente die zerebralen Perfluationsparameter beeinflussen.

Katecholamine

Um die systemische Hämodynamik und die Organperfusion zu gewährleisten, werden positiv inotrope Substanzen verwendet. Die am häufigsten verwendeten Substanzen sind Katecholamine (72).

Dobutamin hat eine positiv inotrope, bathmotrope und chronotrope Wirkung. Dopplersonographische Messungen zeigten nach 8 Stunden Therapie, bei einer Dosierung von 8- 10 µg/kg/min, eine signifikante Erhöhung der systolischen Geschwindigkeit und eine Erniedrigung des Pulsatilitätsindex in der A. cerebri anterior (72).

Die Wirkung von Dopamin ist dosisabhängig. Dosierungen zwischen 5- 10 µg/kg/min wirken positiv inotrop, bathmotrop, chronotrop und senken den systemischen Gefäßwiderstand. Höhere Dosierungen zwischen 10- 20 µg/kg/min führen zu einer Erhöhung des gesamten Gefäßwiderstandes (82). Bei einer Dosierung von 3- 5 µg/kg/min wurde eine Erhöhung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten gemessen, die ermittelten Geschwindigkeiten überschreiten jedoch nicht gestationsabhängige Normwerte. Die Pulsatilitätsindizes wurden bei niedrigen Dosierungen, aber auch bei einer Therapie von 6- 10 µg/kg/min nicht beeinflusst (100).

Unter Epinephrin und einer niedrigen Dosierung von 0,125 µg/kg/min wurden ebenfalls leichte Erhöhungen der Blutflussgeschwindigkeiten gemessen (100) (72).

Surfactant- Therapie

Dopplersonographische Untersuchungen während und nach der Verabreichung von Surfactant zeigten eine Erniedrigung der systolischen Geschwindigkeiten von 36 bis 76 Prozent der Ausgangswerte. Die niedrigsten Werte wurden 15 Minuten nach der Verabreichung des Surfactant gemessen. Normalwerte stellten sich etwa 30 bis 60 Minuten nach der Verabreichung wieder ein (101) (72).

Analgetika, Sedativa, Muskelrelaxanzien

Die Analgosedierung ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von unreifen Frühgeborenen und kranken Neugeborenen.

Das Sedativum Phenobarbital kommt hauptsächlich bei der antikonvulsiven Therapie zum Einsatz. Bei einer Startdosis von 20 mg/kg wurden keine Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten oder der Pulsatilitätsindices festgestellt (102) (103). Daher kann davon ausgegangen werden, dass keine negative Beeinflussung der zerebralen Perfusion stattfindet. Vielfach eingesetzt in der Schmerztherapie von Frühgeborenen sind die Opiate Morphin und Fentanyl. Die Gabe von Analgetika ist bei starkem Akutschmerz, starken postoperativen Schmerzen sowie präfinalen Zuständen indiziert. Der Einsatz von Opioiden zeigt keine Vorteile hinsichtlich Mortalität, Beatmung und neurologischer Entwicklung. Es kommt zu einem verzögerten enteralen Nahrungsaufbau, führt vermehrt zu einer arteriellen Hypotonie und birgt somit ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen (104). Von Alfen- van der Velden et al. stellten keine Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit nach Morphin Bolusgabe von 0,05 mg/kg und anschließender Morphin Erhaltungsdosis von 0,01 mg/kg/h fest (105). Für Fentanyl wurden ähnliche Ergebnisse erzielt (106). Der Vorteil von Fentanyl gegenüber Morphin sind die geringeren hämodynamischen Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Histaminausschüttung. Die Atemdepression und Thoraxwandrigidität sind jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen von Fentanyl (107) (108). Fahnenstich et al. beobachteten das Auftreten der Thoraxwandrigidität bei Neugeborenen nach einer Dosis von 3- 6 µg/kg/KG Fentanyl (108). Midazolam wird ebenfalls als Sedativum in der Neonatologie verwendet. Studien ergaben einen Abfall der Blutflussgeschwindigkeit, des arteriellen Blutdruckes und der Sauerstoffsättigung durch die Gabe von Midazolam (105). Die Gabe von Muskelrelaxanzien bei beatmeten Frühgeborenen mit fluktuierenden Flussmustern hat einen positiven Einfluss auf die Inzidenz von Hirnblutungen. Jedoch muss der häufig gleichzeitig auftretende Blutdruckabfall und der damit verbundene Abfall der Flussgeschwindigkeiten in den Hirnarterien beachtet werden (76) (109).

Prostaglandinsynthesehemmer (Indomethacin/Ibuprofen)

Prostaglandinsynthesehemmer werden in der Therapie des persistierenden Ductus arteriosus Botalli eingesetzt. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese wird der gefäßerweiternde Effekt von Prostaglandin E₂ antagonisiert (51).

Christmann et al. stellte fest, dass es nach insgesamt dreimaliger intravenöser Bolusgabe, mit einer Initialdosis von 0,2 mg/kg und zwei weiteren Dosen 12 und 36 Stunden später von 0,1 mg/kg Indomethacin, zu einem Abfall der V_{mean} innerhalb von 10 Minuten kam. Dieser hielt für eine Dauer von 2 Stunden an. Im Gegensatz hierzu zeigten sich bei einer kontinuierlichen Gabe von 0,011 mg/kg/h über 36 Stunden keine Veränderungen der V_{mean} innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 48 Stunden (110).

Ibuprofen ist gegenüber Indomethacin hinsichtlich seiner Wirkung auf die Blutflussparameter im Vorteil (72). Es wurden weder bei einer Dosis von 10 mg/kg noch bei einer Dosis von 20 mg/kg Veränderungen der zerebralen Perfusionsparameter festgestellt (111) (112).

Atemstimulanzien (Aminophyllin, Koffein)

Alle Substanzen werden zur Stimulation der Atmung bei der Frühgeborenen-Apnoe eingesetzt und beeinflussen im unterschiedlichen Ausmaß die zerebrale Perfusion.

Nach Gabe von Aminophyllin mit einer Dosis von 6,5 mg/kg i.v. über 20 Minuten, kam es zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses von 15,9 ml/100g/min auf 11,2 ml/100g/min (113). Dieser Effekt lässt sich durch die antagonistische Wirkung von Aminophyllin auf die Adenosinrezeptoren erklären (114) (113). Dadurch kommt es zu einer Vasokonstriktion an den arteriolären zerebralen Widerstandsgefäßen und zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses. Zusätzlich, jedoch weit weniger relevant, führt Aminophyllin noch zu einer Reduktion des $p\text{CO}_2$ und dadurch ebenfalls zu einer Reduktion der Perfusion (114) (72) (113). Bei einer Dosis von 6 mg/kgKG nehmen die Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri interna und der V. jugularis interna um ca. 25 Prozent ab (76) (115). Der Abfall der Flussgeschwindigkeit ist dabei dosisabhängig. Ähnliche Effekte mit Erniedrigung der systolischen

Geschwindigkeiten und Erhöhung des Pulsatilitätsindex werden auch in intestinalen Flussgebieten nach Aminophyllin beobachtet (72).

Im Gegensatz dazu konnte bei einer Gabe von 20 mg/kg Koffeinzitrat keine Änderung der Flussgeschwindigkeiten sowie des Resistance- und Pulsatilitätsindex nachgewiesen werden (114) (76). Unter kontinuierlicher Koffein-Therapie kommt es zu einer deutlichen Reduktion der bronchopulmonalen Dysplasie (116) sowie zu einer signifikanten Verbesserung des neurologischen Outcome mit einer Verringerung der Rate an Zerebralpareesen (117). Durch die Gabe von hohen Koffein Dosen von 25 mg/kg kann die Komplikationsrate bei der Extubation gesenkt werden. Darüber hinaus zeigen 72 Prozent der Apnoen eine Verbesserung, im Vergleich dazu nur 25 Prozent bei einer Dosis von 12,5 mg/kg (118). Jedoch werden die zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (V_{sys} , V_{maxendd} und V_{mean}) in der ICA um etwa 15 Prozent eine Stunde nach Verabreichung und um etwa 20 Prozent zwei Stunden nach Verabreichung gesenkt (118). Versuche die Gesamtdosis von 25 mg/kg zweizeitig zu jeweils 12,5 mg/kg zu verabreichen, ergaben ebenfalls eine Erniedrigung der Blutflussgeschwindigkeiten in der ICA um 17 Prozent und in der ACA um 19 Prozent eine Stunde nach Verabreichung (119).

Kortikosteroide

Kortikosteroide werden zur frühzeitigen Lungenreifung bei einer drohenden Frühgeburt, bei klinisch schwerwiegender Hypotension, um die Extubation zu beschleunigen und bei der Behandlung von bronchopulmonaler Dysplasie eingesetzt.

Eine Behandlung mit Dexamethason ist jedoch kritisch zu betrachten. Langzeitstudien ergaben eine deutliche Verschlechterung des neurologischen Outcome bei Kindern nach hochdosierter Therapie mit Dexamethason (116). Cabañas et al. behandelten extrem unreife Frühgeborene mit beginnender bronchopulmonaler Dysplasie mit 5 Mal 0,25 mg Dexamethason über 10 Stunden. Dabei wurden die Blutflussgeschwindigkeiten, der Pulsatilitäts- und Resistanceindex in der ACI, ACA und AO gemessen. Die Flussgeschwindigkeiten stiegen mit jeder Dosis signifikant an und die Indices nahmen signifikant ab. Zwischen der 1. und 5. Dosis kam es zu einer Erhöhung der

Flussgeschwindigkeiten um 72 Prozent in der ICA und um 102 Prozent in der ACA (120). Ohlsson et al. erzielten vergleichbare Ergebnisse (121).

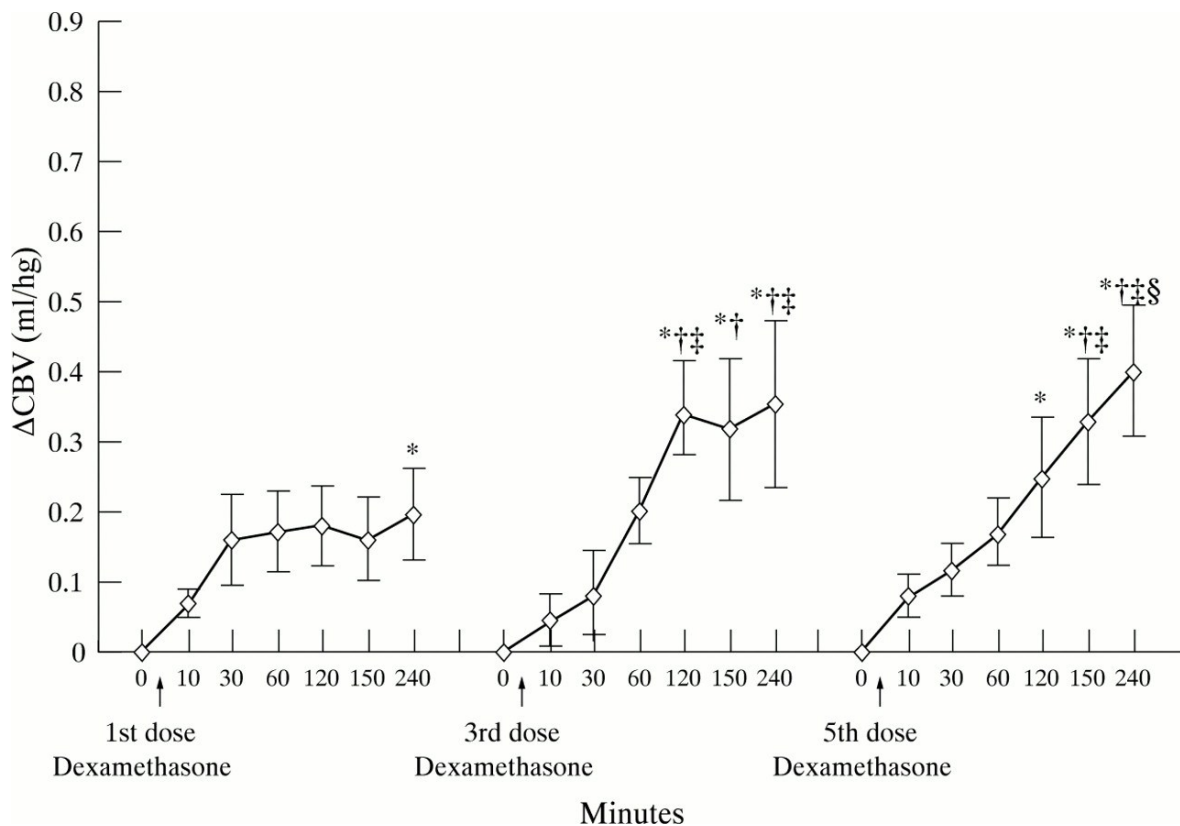


Abbildung 22 Beeinflussung des zerebralen Blutfluss nach Dexamethasongabe (122).

Stickstoffmonoxid (NO)

Inhalatives NO wird bei der Therapie der pulmonalen Hypertension eingesetzt. NO führt dabei zu einer Vasodilatation in der Lunge und senkt dadurch den pulmonalen Widerstand. Demzufolge verbessert sich die Oxygenierung. Day untersuchte den Einfluss von NO auf die zerebralen Blutflussparameter. Ergebnis der Studie war eine signifikante Reduktion der Blutflussparameter bei Neugeborenen, bei denen eine Erhöhung der Oxygenierung von 10 mmHg erreicht wurde (123).

	V_{maxyst}	V_{maxendd}	V_{mean}	PI/RI
Aminophyllin	Erniedrigt	Erniedrigt	Erniedrigt	Erhöht
Indomethacin	Erniedrigt	Erniedrigt	Unbeeinflusst	Erhöht
Dexamethason	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Erniedrigt
Midazolam	Erniedrigt	Unbeeinflusst	Gering Erniedrigt	Unbeeinflusst
Pancuronium	Erniedrigt	Unbeeinflusst	Erniedrigt	Unbeeinflusst
NO	Erniedrigt	Erniedrigt	Erniedrigt	Unbeeinflusst

Tabelle 16 Zusammenfassung der Medikamente und deren Beeinflussung auf die zerebralen Blutflussparameter (72).

1.11.3.2.10 Beeinflussung durch therapeutische Interventionen

Verschiedene therapeutische und pflegerische Maßnahmen können einen Einfluss auf die Blutflussparameter haben.

Endotracheales Absaugen

Das endotracheale Absaugen ist eine notwendige und dadurch häufig durchgeführte Manipulation an Frühgeborenen. Der dadurch ausgelöste Vagusreiz führt zu regelmäßig beobachteten einsetzenden Bradykardien und Sättigungsabfällen. Rieger et al. untersuchte die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit während des Absaugens. Dabei kam es zu einer Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM und ACA um 24 Prozent. Nach Beendigung der Manipulation stiegen die Blutflussparameter auf 73 Prozent der ursprünglichen Werte an und kehrten schließlich zu den Ausgangswerten zurück (124). Unterschiede zwischen offenen oder geschlossenen Absaugsystem konnten nicht festgestellt werden (124). Ähnlich Ergebnisse wurden von anderen Autoren erzielt (125) (126).

Sondierung

Die Nahrungsgabe variiert zwischen den verschiedenen neonatologischen Abteilungen in Bezug auf Art, Anzahl und Dauer der einzelnen Mahlzeiten.

Bei einer Verabreichung der Nahrung in Bolusform über 5 bis 10 Minuten ließ sich eine Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten in der ACA feststellen. Die V_{mean} fiel in etwa von 37 cm/s vor der Nahrungsgabe auf etwa 33 cm/s. 17 Minuten nach der Nahrungsaufnahme normalisierten sich die Blutflussparameter wieder (127). Durch langsame Sondierung konnte der Abfall der Blutflussgeschwindigkeiten reduziert werden (128).

Bluttransfusionen

Liem et al. untersuchten den Einfluss von Bluttransfusionen auf die zerebralen Blutflussparameter nach einer Transfusion von durchschnittlich 18,8 ml/kgKG Erythrozytenkonzentrat an 13 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Hämatokrit von 0,33. Dabei zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der mittleren und systolischen Blutflussgeschwindigkeiten in der ACA und der ACI (129). Andere Autoren stellten ebenfalls eine Erniedrigung der Blutflussgeschwindigkeiten sowie eine Erhöhung des Resistance- und des Pulsatilitätsindex fest (130) (72).

Korrelierende Ergebnisse hierzu wurden bei der Hämodilution erzielt. Nach der Hämodilution bei einem Hämatokrit größer als 0,65 ließ sich eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeiten und eine Senkung des Pulsatilitätsindex nachweisen (129).

Phototherapie

Die Phototherapie wird routinemäßig zur Behandlung der metabolischen Hyperbilirubinämie eingesetzt. Verschiedene Studien haben den Einfluss der Phototherapie auf die Hämodynamik bei Frühgeborenen untersucht. Im Allgemeinen ließ sich eine Erhöhung der systolischen Blutflussgeschwindigkeiten während der Phototherapie bis etwa 30 Minuten nach Ende der Therapie feststellen. Die diastolischen Blutflussparameter und die Indizes blieben unbeeinflusst. In den meisten Studien erlangten die Blutflussgeschwindigkeiten nach Abschluss der Therapie wieder ihre Ausgangswerte (131) (132). In einer

Studie wurden die Normalwerte nach Abschluss der Therapie nur bei gesunden Frühgeborenen wieder erreicht, bei beatmeten Kindern wurde erst 2 Stunden nach Ende der Therapie die Reduktion der systolischen Geschwindigkeiten beobachtet (133). Zu stabilen Blutflussgeschwindigkeiten kam es unter Einsatz von LED-Strahlern bei der Phototherapie (134). Unter Einsatz der Bili- Bed- Methode konnten im Gegensatz zur typischen Overhead- Bestrahlung keine Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten festgestellt werden (135).

Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV)

Die HFOV wird bei der Beatmung Frühgeborener mit schweren pulmonalen Veränderungen mit Überblähung oder multiplen Atelektasen und unzureichender Oxygenierung eingesetzt. Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien in Bezug auf die Blutflussgeschwindigkeiten sind kontrovers. Schlösser et al. beschrieb keine Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten und der Indizes während der Oszillation (136). Cambonie et al. stellte eine Erniedrigung der enddiastolischen Geschwindigkeit und eine Erhöhung des Pulsatilitätsindex fest (137). Nelle et al. beschrieb eine Erhöhung der mittleren Geschwindigkeit in der ACA um 65 Prozent während der Oszillation bei Frühgeborenen mit deutlicher pulmonaler Überblähung (138). Aufgrund der verschiedenen Ergebnisse ist eine klare Aussage in Bezug auf die Beeinflussung der Blutflussparameter schwierig, eine genaue Untersuchung der zerebralen Hirnperfusion unter Einsatz von HFOV wird jedoch empfohlen (72).

1.11.3.2.11 Zusammenhang zwischen intraabdominellem Druck und intrakranialen Druck

Wird der intraabdominelle Druck erhöht, kommt es dabei zu einer Anhebung des Zwerchfells und somit zum Anstieg des intrathorakalen Druckes. Dieser wiederum führt zu einer Verminderung des venösen Rückflusses und in Folge dessen zu einer Obstruktion des zerebral venösen Sinussystems. Dadurch steigt der intrakranialen Druck an. Bloomfield et al. führte eine Studie über den Zusammenhang zwischen intraabdominellem, intrathorakalem und intrakranialen Druck durch und zeigte anhand von Tierversuchen, dass eine Erhöhung des intraabdominalem Druck um 25 mmHg vom Ausgangswert, eine signifikante Erhöhung des intrakranialen Druckes von $7,3 \pm 0,6$ mmHg auf $16,4 \pm 1,9$ mmHg zur Folge hatte. Eine Erhöhung des intraabdominalen Druckes von 10 mmHg führte zu einer signifikanten intrakraniellen Druckerhöhung. Die Erhöhung des intrakranialen Druckes führt zu einer signifikanten Verminderung des zerebralen Perfusionsdruckes von $75,6 \pm 3,6$ mmHg auf $62 \pm 6,8$ mmHg bei einem intraabdominalen Druck von 25 mmHg über dem Ausgangswert (139). Dadurch zeigt Bloomfield et al. den schädlichen Effekt, den die Erhöhung des intraabdominalen Druckes auf den zerebralen Perfusionsdruck hat. Weitere signifikante Daten aus klinischen Studien haben unter anderem folgende Zusammenhänge zwischen einer Erhöhung des intraabdominalen Druckes und dem Anstieg des intrazerebralen Druckes gezeigt: Husten, Defäkation und Erbrechen führen erstens zu einer Erhöhung des intraabdominalem und des intrathorakalem Druckes und dadurch zu einem Anstieg des intrazerebralen Druckes. Zweitens führt die Kompression der V. jugularis interna zu einem Anstieg des Liquordruckes und dadurch zu einer akuten Obstruktion des zerebralen venösen Abflusses. Drittens führt die Obstruktion des Sinus parietalis bei Mastoiditis zu einem Anstieg des intrakranialen Druckes.

All diese Mechanismen zeigen, dass ein Anstieg des intraabdominalen Druckes eine Erhöhung des intrazerebralen Druckes zur Folge hat, der sich auf die zerebrale Perfusion auswirkt.

2 Material und Methode

Die vorliegende Studie wurde an der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation der Abteilung für Kinder und Jugendliche am LKH Leoben/Eisenerz durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurde die Auswirkung von Mekonium-mobilisierenden- Maßnahmen bei Früh- und Neugeborenen auf die zerebrale Perfusion untersucht. Dazu wurde mithilfe dopplersonographischer Flussmessungen der Resistance- Index nach Pourcelot (RI) ermittelt. Beide Methoden, sowohl die Mekonium- mobilisierende- Maßnahme als auch die transfontanelle Dopplersonographie, sind Routinemethoden einer neonatologischen Intensivstation.

2.1.1 Hypothese

Das Ergebnis hinsichtlich der Veränderung des Resistance- Index nach Pourcelot durch Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen ist offen.

2.1.2 Patienten und Methode

Die Studie ist eine Pilotstudie an der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation der Abteilung für Kinder und Jugendliche am LKH Leoben/Eisenerz.

Es wurden vier Kinder (2 Mädchen, 2 Jungen) untersucht. Alle vier waren Frühgeborene zwischen der 24. und 33. SSW. Die jeweiligen Kinder waren zum Zeitpunkt der Messung 12 Stunden, drei Tage, vier Monate und fünfeinhalb Monate alt.

ID	Geschlecht	Gestationsalter SSW	Geburtsgewicht g	Lebensalter zum Zeitpunkt der Messung
N	männlich	29+1	1045	3 Tage
T	männlich	23+5	740	5 ½ Monate
L	weiblich	28+4	790	4 Monate
S	weiblich	32+1	1600	12 Stunden

Tabelle 17 Studienteilnehmer.

Ein Kind erlitt eine schwere postpartale Asphyxie und zeigte Anzeichen einer schweren zerebralen Beeinträchtigung. Drei Kinder haben zum Zeitpunkt der Untersuchung Koffeinzitrat erhalten. Zwei Kinder wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Nasen- CPAP beatmet und zwei Kinder erhielten Sauerstoff über eine Nasenbrille. Keines der Kinder hatte zum Zeitpunkt der Messung einen patenten Ductus arteriosus Botalli(PDA).

	Anzahl der Kinder
N- CPAP	2
Koffeinzitrat 2 %	3
PDA	0
Postpartale Asphyxie	1

Tabelle 18 Anzahl der Studienteilnehmer mit N- CPAP, Koffeinzitrat und PDA.

Die Untersuchungen erfolgten mit dem Ultraschallgerät Vivid q von der Firma GE-healthcare mit einem 3,3 bis 8,0 MHz Konvexschallkopf (Curved Array Transducer) (GE 8C-RS). Die dopplersonographischen Flussmessungen wurden an der A. pericallosa über die vordere Fontanelle in der Sagittalachse durchgeführt. Aus dem Flussprofil wurde der Resistance- Index nach Pourcelot (RI) ermittelt. Bei allen vier Kindern wurde vor Beginn der Messreihe zur Bestimmung des pCO₂ eine kapillare Blutgasanalyse durchgeführt. Es erfolgten mehrere Messungen hintereinander im Ruhezustand vor der Mekonium-mobilisierenden- Maßnahme, während des gesamten Zeitraums der Mekonium-mobilisierenden- Maßnahme und im Ruhezustand nach der Mekonium-mobilisierenden- Maßnahme. Alle Messungen wurden von derselben Person durchgeführt.

Die verwendeten Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen waren retrograde Darmspülungen mit Microklist und Ringerlösung. Applikation mit Ernährungssonde (Frühgeborenen unter 1000 Gramm Charrier 5- 6). Die Ernährungssonde wird über die Kohlrausch'sche Falte vorgeschoben und der Inhalt wird vorsichtig in das

Darmlumen appliziert. Dadurch kommt es zur Füllung des Colon descendens und im Idealfall zur Lösung von Mekonium.

Frühgeborenen unter 1000 Gramm erhalten 0,5 ml Microklist und 4,5 ml Ringerlösung, Frühgeborene über 1000 Gramm erhalten 1 ml Microklist und 9 ml Ringerlösung.

Die Mekonium-mobilisierende-Maßnahme wurde während der dopplersonographischen Messung von einer Diplomkrankenschwester der neonatologischen Intensivstation verabreicht.

Untersucht wurde, ob die intrabdominelle Volumenzunahme durch diese Maßnahme zu einer Veränderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten führt.

Für die Berechnung der Ergebnisse wurden die Studienteilnehmer in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 enthält alle Studienteilnehmer ohne Ausschlusskriterien. Gruppe 2 und Gruppe 3 enthalten Studienteilnehmer unter Einbeziehung von Ausschlusskriterien. Gruppe 2 enthält alle Studienteilnehmer ohne postpartaler Asphyxie und Gruppe 3 enthält alle Studienteilnehmer mit einem Lebensalter zum Zeitpunkt der Messung unter einer Woche.

	Studienteilnehmer	Ausschlusskriterien
Gruppe 1	4	Keine
Gruppe 2	3	schwere postpartale Asphyxie
Gruppe 3	2	Lebensalter < 1 Woche

Tabelle 19 Einteilung der Gruppen.

2.1.3 Einschränkungen

Aufgrund der geringen Anzahl an Fällen während des Beobachtungszeitraums von Jänner 2010 bis November 2010 umfasst die Studie nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern. Zusätzlich erschwert die Heterogenität der Studiengruppe die Interpretation der Ergebnisse.

2.1.4 Auswertung

Alle Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistik 19.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Alle Berechnungen und die Erstellung der Diagramme wurden mit IBM SPSS Statistics 19 durchgeführt.

Es wurde der Resistance- Index nach Pourcelot (RI) als Maß für die Berechnung der Beeinflussung von Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen auf die zerebrale Perfusion ausgewählt. Der Resistance- Index eignet sich für Studien dieser Art, da er eine dimensionslose Verhältniszahl und unabhängig vom Einfallswinkel ist.

Mithilfe einer deskriptiven Analyse wurden der Mittelwert, der Minimal- und Maximalwert und die Standardabweichung ermittelt.

Es wurde ein Boxplot- Diagramm gewählt um die Streuung der Resistance- Indices graphisch darzustellen.

Die Daten der einzelnen Gruppen (1, 2 und 3) wurden getrennt voneinander analysiert sowie die Daten der einzelnen Studienteilnehmer (S, L, N, T).

3.1 Gruppe 1

Tabelle 20 zeigt den Mittelwert, den Minimal- und Maximalwert sowie die Standardabweichung der Resistance- Indices der Gruppe 1 vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung für die Resistance- Indices der Gruppe 1 ist während der Spülung am größten. Die Spannweite zwischen dem Minimal- und Maximalwert ist ebenfalls während der Spülung am größten.

	vor Beginn der Spülung	während der Spülung	nach der Spülung
Mittelwert	0,6867	0,6972	0,67
Minimum	0,65	0,53	0,56
Maximum	0,74	0,81	0,78
Standardabweichung	0,03106	0,06878	0,06403

Tabelle 20 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 1.

Das Boxplot Diagramm 9 zeigt die Veränderung der Resistance- Indices vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung der Resistance- Indices ist vor Beginn der Spülung am geringsten, während der Spülung am größten und nimmt nach der Spülung wieder ab.

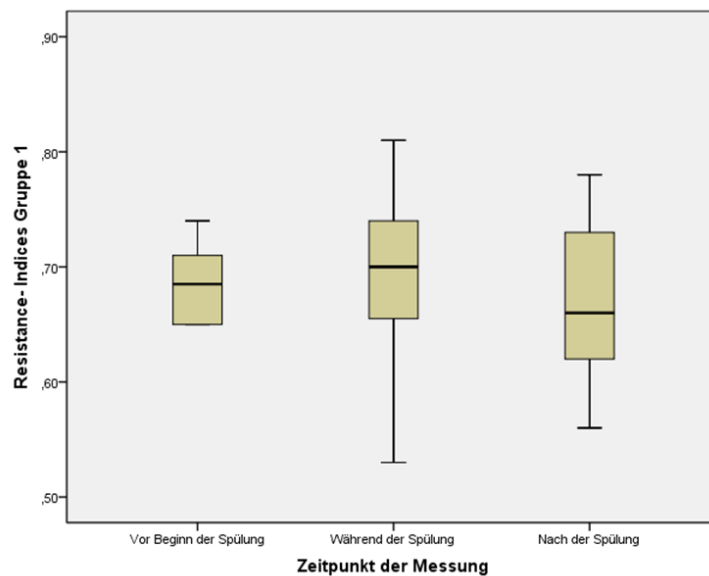


Diagramm 9 Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 1 vor, während und nach den Spülungen.

3.2 Gruppe 2

Tabelle 21 zeigt den Mittelwert, den Minimal- und Maximalwert sowie die Standardabweichung der Resistance- Indices der Gruppe 2 vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung für die Resistance- Indices der Gruppe 2 ist genauso wie bei der Gruppe 1 während der Spülung am größten. Die Spannweite zwischen dem Minimal- und Maximalwert ist während der Spülung am größten.

	vor Beginn der Spülung	während der Spülung	nach der Spülung
Mittelwert	0,6758	0,6897	0,6807
Minimum	0,65	0,53	0,56
Maximum	0,74	0,81	0,78
Standardabweichung	0,03059	0,07194	0,0658

Tabelle 21 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 2.

Das Boxplot Diagramm 10 zeigt die Veränderung der Resistance- Indices vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung der Resistance- Indices ist vor Beginn der Spülung am geringsten, während der Spülung am größten und nimmt nach der Spülung wieder ab.

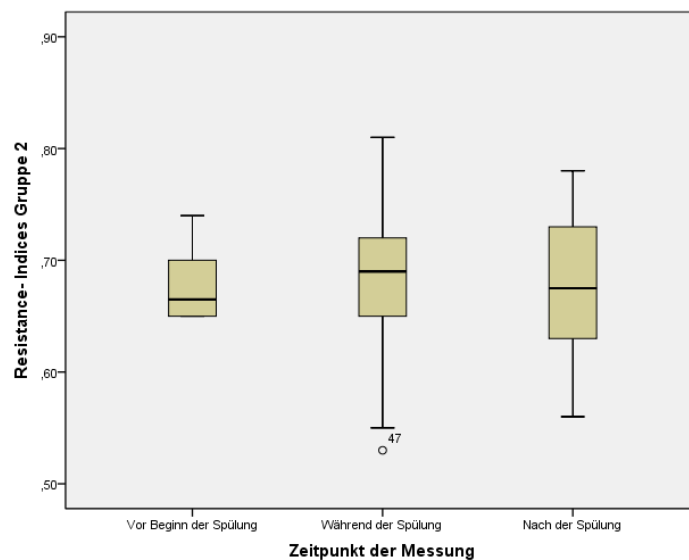


Diagramm 10 Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 2 vor, während und nach den Spülungen.

3.3 Gruppe 3

Tabelle 22 zeigt den Mittelwert, den Minimal- und Maximalwert sowie die Standardabweichung der Resistance- Indices der Gruppe 3 vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung für die Resistance- Indices der Gruppe 3 ist wie bereits bei der Gruppe 1 und 2 während der Spülung am größten. Die Spannweite zwischen dem Minimal- und Maximalwert ist nach der Spülung am größten.

	vor Beginn der Spülung	während der Spülung	nach der Spülung
Mittelwert	0,6733	0,725	0,7138
Minimum	0,65	0,67	0,63
Maximum	0,74	0,81	0,78
Standardabweichung	0,03317	0,04211	0,05012

Tabelle 22 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI der Gruppe 3.

Das Boxplot Diagramm 11 zeigt die Veränderung der Resistance- Indices der Gruppe 3 vor Beginn, während und nach der Spülung. Die Standardabweichung der Resistance- Indices ist im Gegensatz zur Gruppe 1 und 2 nach der Spülung am größten. Die Standardabweichung vor der Spülung ist genauso wie bei der Gruppe 1 und 2 am geringsten.

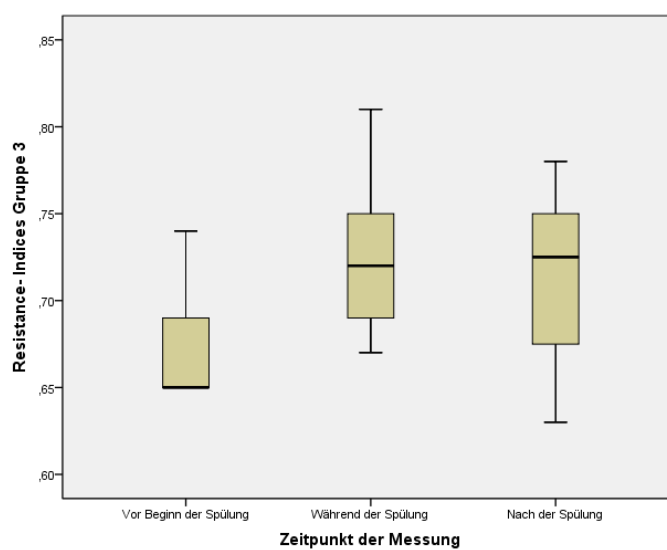


Diagramm 11 Boxplot. Resistance- Indices der Gruppe 3 vor, während und nach den Spülungen.

3.4 Ergebnisse der einzelnen Studienteilnehmer

Studienteilnehmer S

S ist ein weibliches Frühgeborenes, Gestationsalter 32 SSW und ein Tag, mit einem Geburtsgewicht von 1600 Gramm. Die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten fand am ersten Lebenstag statt.

Das Boxplot Diagramm 12 zeigt die Resistance- Indices von S vor, während und nach der Spülung. Tabelle 23 listet den Mittelwert, den Minimum- und Maximalwert und die Standardabweichung der RI von S vor, während und nach der Spülung auf.

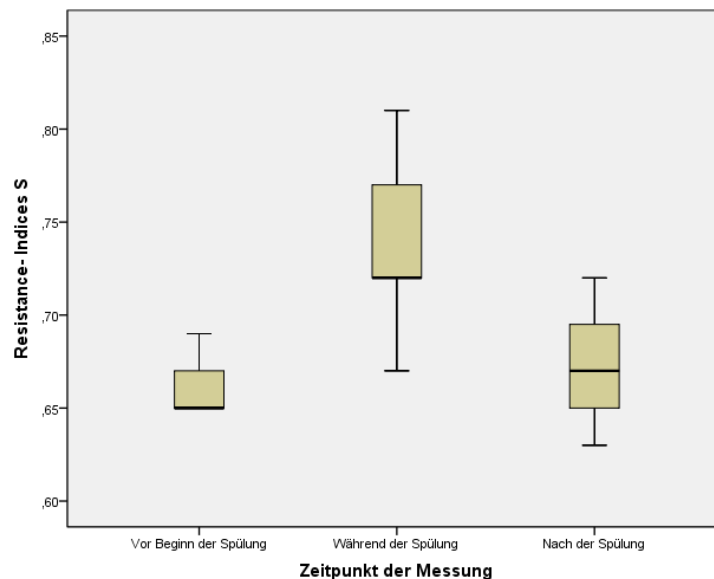


Diagramm 12 Boxplot. Resistance- Indices von S vor, während und nach den Spülungen.

Resistance- Indices S				
Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Vor Beginn der Spülung	0,66	0,01673	0,69	0,65
Während der Spülung	0,7356	0,04275	0,81	0,67
Nach der Spülung	0,6733	0,04509	0,72	0,63

Tabelle 23 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von S.

Studienteilnehmer L

L ist ein weibliches Frühgeborenes, Gestationsalter 28 SSW und vier Tage, mit einem Geburtsgewicht von 790 Gramm. Die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten fand in Lebensalter von vier Monaten statt.

Das Boxplot Diagramm 13 zeigt die Resistance- Indices von S vor, während und nach der Spülung. L erlitt eine schwere postpartale Asphyxie und zeigt Anzeichen einer schweren zerebralen Schädigung. Tabelle 24 listet den Mittelwert, den Minimum- und Maximalwert und die Standardabweichung der RI von L vor, während und nach der Spülung auf.

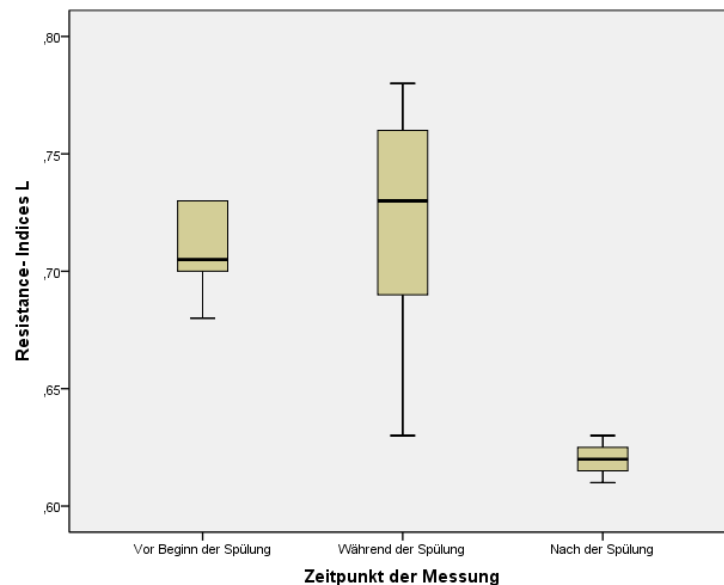


Diagramm 13 Boxplot. Resistance- Indices von L vor, während und nach den Spülungen.

Resistance- Indices L

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Vor Beginn der Spülung	0,7083	0,01941	0,73	0,68
Während der Spülung	0,7222	0,05286	0,78	0,63
Nach der Spülung	0,62	0,01	0,63	0,61

Tabelle 24 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von L.

Studienteilnehmer N

N ist ein männliches Frühgeborenes, Gestationsalter 29 SSW und ein Tag, mit einem Geburtsgewicht von 1045 Gramm. Die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten fand am dritten Lebenstag statt.

Das Boxplot Diagramm 14 zeigt die Resistance- Indices von N vor, während und nach der Spülung. Tabelle 25 listet den Mittelwert, den Minimum- und Maximalwert und die Standardabweichung der RI von N vor, während und nach der Spülung auf.

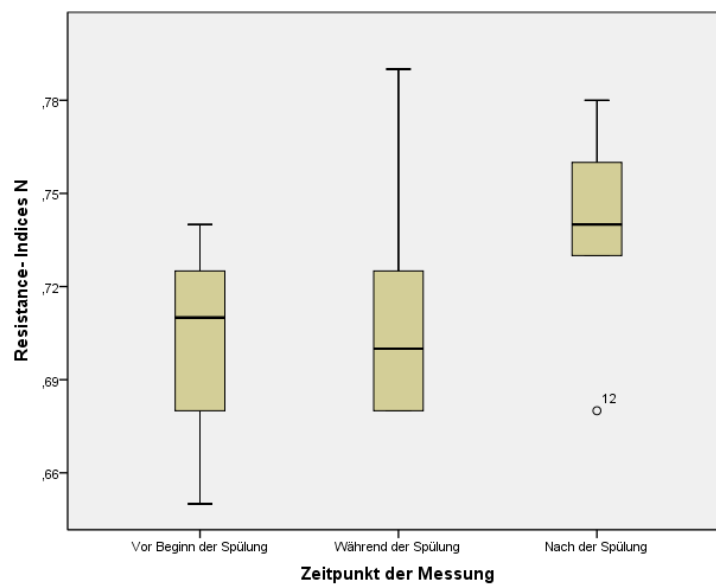


Diagramm 14 Boxplot. Resistance- Indices von N vor, während und nach den Spülungen.

Resistance- Indices N				
Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Vor Beginn der Spülung	0,7	0,04583	0,74	0,65
Während der Spülung	0,7114	0,04018	0,79	0,68
Nach der Spülung	0,738	0,03768	0,78	0,68

Tabelle 25 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von N.

Studienteilnehmer T

T ist ein männliches Frühgeborenes, Gestationsalter 23 SSW und fünf Tage, mit einem Geburtsgewicht von 740 Gramm. Die Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten fand im Lebensalter von 5 Monaten statt.

Das Boxplot Diagramm 14 zeigt die Resistance- Indices von N vor, während und nach der Spülung. Diagramm 15 listet den Mittelwert, den Minimum- und Maximalwert und die Standardabweichung der RI von T vor, während und nach der Spülung auf.

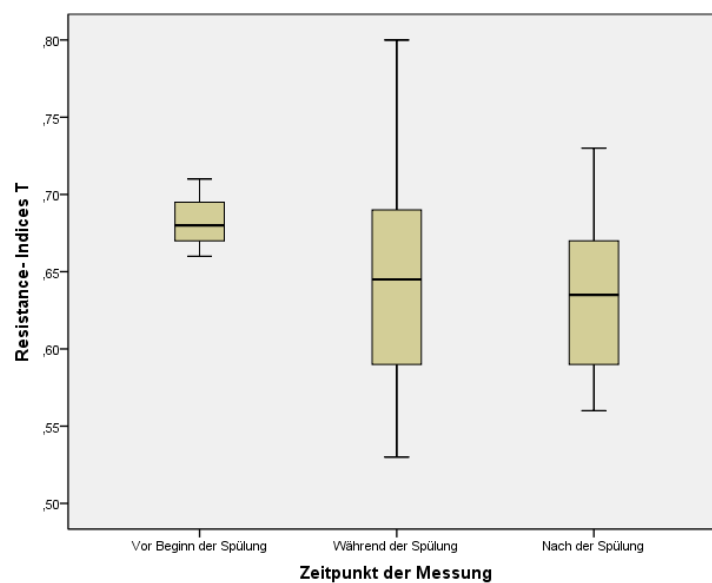


Diagramm 15 Boxplot. Resistance- Indices von T vor, während und nach den Spülungen.

Resistance- Indices T

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
Vor Beginn der Spülung	0,6833	0,02517	0,71	0,66
Während der Spülung	0,6493	0,07879	0,8	0,53
Nach der Spülung	0,6367	0,06055	0,73	0,56

Tabelle 26 Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der RI von T.

4 Diskussion

Durch die Weiterentwicklung der Pränataldiagnostik und der neonatalen Intensivmedizin ist die Mortalität von Frühgeborenen deutlich gesunken (140). Eine Frühgeburt stellt einen Risikofaktor für eine Vielzahl an Erkrankungen dar. Eine wichtige neurologische Konsequenz ist das steigende Risiko eine Intraventrikuläre Blutung zu entwickeln (141). Die Inzidenz und der Schweregrad der IVH wird durch ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht beeinflusst (73). Die Wahrscheinlichkeit eine IVH zu entwickeln ist bei Frühgeborenen unter der 32. SSW aufgrund der vorhandenen Germinalmatrix größer. Die verbesserte Überlebensrate von Frühgeborenen führt dazu, dass ein größeres Augenmerk auf das neurologische Langzeitergebnis dieser Kinder gelegt wird. Das neurologische Outcome wird vor allem durch das Auftreten einer IVH beeinflusst und verschlechtert sich mit dem Schweregrad der Hirnblutung (142).

Die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten ist aufgrund der Unreife des Gewebes, der gestörten Autoregulation der zerebralen Durchblutung sowie der erhöhten Fragilität der Gefäße eine der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer IVH bei Frühgeborenen (73). Weitere mögliche Risikofaktoren sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Es ist bekannt, dass die Flussgeschwindigkeiten in den Hirnarterien durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Wie etwa $p\text{CO}_2$, Vigilanzzustand, Gestationsalter, Gewicht, Lebensalter, zerebrale und kardiale Erkrankungen, verschiedene Medikamente sowie durch therapeutische und pflegerische Interventionen (76) (72) (83). Hierzu zählen unter anderem endotracheales Absaugen (125) (126) (124), Sondierung (127) (128), Phototherapie (133) (132), Bluttransfusion (130) (129) und Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV) (136) (137) (138).

Derzeit liegen noch keine Studien vor, die untersuchten, ob es durch Mekoniummobilisierende- Maßnahmen zu einer Beeinflussung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten kommt.

Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen zählen zur täglichen Routine einer neonatalen Intensivstation und werden vielfach bei Früh- und Neugeborenen prophylaktisch und therapeutisch bei Mekoniumtransportstörungen eingesetzt. Die Mekoniumtransportstörung kann bei Frühgeborenen zu akuten abdominellen Notfällen, wie die fokale intestinale Perforation und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) führen.

Die vorliegende Studie untersucht die Beeinflussung der zerebralen Perfusion durch Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen anhand von dopplersonographischen Flussmessungen. Dabei wurde der Resistance- Index nach Pourcelot (RI) ermittelt. Die Resistance- Indices werden im Ruhezustand vor der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme, während und im Ruhezustand danach gemessen.

Die Messungen der Gruppe 1 zeigen eine Veränderung der Resistance- Indices bei allen vier Studienteilnehmern. Die Streuung der Resistance-Indices ist während der Spülung am größten. Die Resistance- Indices nach der Spülung unterscheiden sich von den Resistance- Indices vor der Spülung durch eine größere Streuung (siehe Diagramm 9). Das deutet daraufhin, dass auch im Ruhezustand nach der Mekonium- mobilisierenden- Messung eine verstärkte Fluktuation der Flussgeschwindigkeiten stattfindet. Die Messungen der Gruppe 2 zeigen ähnliche Ergebnisse (siehe Diagramm 10). Gruppe 3 zeigt die signifikanteste Veränderung der Resistance- Indices während der Spülung (siehe Diagramm 11). Daraus lässt sich schließen, dass bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen die Beeinflussung durch Mekonium- mobilisierende- Maßnahmen am stärksten ist. Herausstechend ist auch der Unterschied des Flussmusters nach der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme bei dem Säugling mit schwerer postnataler Asphyxie im Vergleich zu den anderen. Die zerebralen Flussgeschwindigkeiten waren bei L nach der Spülung eindeutig niedriger als vor der Spülung. Das könnte ein Hinweis auf die geschädigte zerebrale Autoregulation sein.

Die Veränderungen der Resistance- Indices durch die Mekonium-mobilisierenden- Maßnahmen sind als ein fluktuierendes Flussmuster in der A. pericallosa zu interpretieren. Ein fluktuierendes Flussmuster ist 15 Minuten nach der Spülung immer noch nachweisbar. Minimal- und Maximalwerte der Resistance- Indices zeigen während der Spülung die insgesamt niedrigsten bzw. größten Werte. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer IVH ist bei fluktuierenden Flussmustern höher als bei stabilen Flussmustern (73) (85).

Mögliche Ursachen für die Veränderung der zerebralen Blutflussparameter während der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme ist zum einem die direkte Manipulation am Patienten (72). Welche das Frühgeborene in eine Stresssituation versetzt, die zu einer Veränderung der zerebralen Flussgeschwindigkeiten führen kann. Eine andere Hypothese geht davon aus, dass die Erhöhung des intraabdominalen Druckes durch die Spülung Einfluss auf die zerebrale Perfusion hat und so zu einer Veränderung der zerebralen Flussgeschwindigkeiten führt (139). Die verwendeten Volumina sind womöglich zu gering, 5 ml bei Frühgeborenen unter 1000 Gramm und 10 ml bei Frühgeborenen über 1000 Gramm, um zu einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes zu führen. Die Flüssigkeit die durch die Mekonium- mobilisierenden- Maßnahme in den Darm gelangt hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss (143), kann allerdings nicht mit Sicherheit als Ursache ausgeschlossen werden.

Die Studie basiert auf einer kleinen Anzahl an Studienteilnehmern, zusätzlich erschwert die Heterogenität der Studienteilnehmer die Interpretation der Ergebnisse. Jedoch zeigen sich bei allen Studienteilnehmern eine Veränderung der Resistance- Indices. Ein verstärkt fluktuierendes Flussmuster ist bei allen Teilnehmern während der Spülung feststellbar. 15 Minuten nach der Spülung zeigen sich immer noch Veränderungen der Resistance- Indices im Vergleich zu den Flussmustern vor der Spülung. Den größten Einfluss haben Mekonium-mobilisierende- Maßnahme auf die Veränderung der Resistance- Indices bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen.

Die Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen werden besonders bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen eingesetzt. 90 Prozent aller IVH entwickeln sich in den ersten 72 Stunden (83). In diesen ersten Lebenstagen braucht das Frühgeborene meist die intensivste Betreuung, daher sollte jede Manipulation gut überlegt werden. Nach dem Leitsatz, so wenig wie möglich, so viel wie notwendig.

Inwieweit die Manipulation am Patienten alleine während der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen und die Dilatation des Anus die Blutflussgeschwindigkeiten beeinflusst, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht und sollte Thema zukünftiger Studien sein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie fluktuierende Flussmuster in der A. pericallosa, ausgelöst durch Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen besonders bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen. Der verstärkt fluktuierende Blutfluss in den Hirnarterien während und nach der Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen könnte bei vorbestehendem Risiko für eine IVH bei Frühgeborenen besonders unter der 32. Gestationswoche eine zusätzliche Erhöhung des Risikos darstellen (85) (73).

Um weitere Rückschlüsse auf den Einfluss von Mekonium- mobilisierenden- Maßnahmen auf die zerebrale Perfusion und die damit verbundenen Risiken in Bezug auf die Entwicklung einer IVH ziehen zu können, sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Gruppe an Studienteilnehmern erforderlich.

5 Literaturverzeichnis

1. Geborene seit 1999 nach ausgewählten demografischen und medizinischen Merkmalen. STATISTIK-AUSTRIA; 2010.
2. Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
3. Ahanya SN, Lakshmanan J, Morgan BL, Ross MG. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2005: p. 45-56.
4. Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. Development of the human gastrointestinal tract. A review. *Gastroenterology.* 1976: p. 790-810.
5. Emery JL. Abnormalities in meconium of the foetus and newborn. *Arch Dis Child.* 1957: p. 17-21.
6. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, J. S. Pädiatrie. 2nd ed. Berlin- Heidelberg: Springer Verlag; 2003.
7. Horak AS. Impact of oral application of Gastrografin on the meconium evacuation in very low birth weight infants- Retrospective analysis and a pilot study to determine a prospective randomized controlled double- blinded trial. 2009..
8. de Gruyter. Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 262nd ed. Berlin/ New York: Walter de Gruyter; 2010.
9. Tsang RC, Uauy R, Kolentzko B, Zlotkin SH. Nutrition of the Preterm Infant- Scientific Basis and Practical Guidelines. 2nd ed.: Digital Educational Publishing; 2005.
10. Haram-Mourabet S, Harper RG, Wapnir RA. Mineral Composition of Meconium: Effect of Prematurity. *Journal of the American College of Nutrition.* 1998: p. 356–360.
11. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008: p. 187-193.
12. Wikimedia Commons. [Online].; 2010 [cited 2010 Oktober 4. Available from: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meconium.jpg>.

13. Wang PA, Huang FY. Time of the first defaecation and urination in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*. 1994: p. 279-283.
14. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L. Duration of meconium passage in preterm and term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008: p. F376-F379.
15. Weaver LT, Lucas A. Development of bowel habit in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1993: p. 317-320.
16. Greenholz SK, Perez C, Wesley JR, Marr CC. Meconium Obstruktion in the Markedly Premature Infant. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996: p. 117-120.
17. Robel- Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C. Blood flow parameters of the superior mesenteric artery as an early predictor of the intestinal dysmotility in preterm infants. *Pediatr Radiol*. 2004: p. 958- 962.
18. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr*. 2007: p. 629S-634S.
19. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
20. Harding R, Bocking AD. *Fetal growth and development* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
21. Pace JL. The age of appearance of the haustra of the human colon. *J Anat*. 1971: p. 75-80.
22. Rodeck B, Zimmer KP. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Heidelberg: Springer Verlag; 2008.
23. McLain CRJ. Amniography studies of the gastrointestinal motility of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1963: p. 1079-1087.
24. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clinics in Perinatology*. 2000: p. 221-234.
25. Burns AJ, Thapar N. Advances in ontogeny of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2006: p. 876-887.
26. Berseth CL. Gastrointestinal Motility in the Neonate. *Clinics in Perinatology*. 1996 Juni: p. 179-189.
27. Berseth CL. Gut Motility and the Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in*

- Perinatology. 1994: p. 263-269.
28. Jadcherla SR, Klee G, Berseth CL. Regulation of Migrating Motor Complexes by Motilin and Pancreatic Polypeptide in Human Infants. *Pediatric Research*. 1997: p. 365-369.
 29. Anderson CA, Berseth CL. Neither motor response nor gastric emptying differ in response to formula temperature in preterm infants. *Biol Neonate*. 1996: p. 265.
 30. Neu J. Functional development of the fetal gastrointestinal tract. *Seminars in Perinatology*. 1989: p. 224-235.
 31. Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1989: p. 780-786.
 32. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatric clinics of North America*. 1996: p. 409-432.
 33. Clathworthy WH, Howard WHR, Lloyd J. The Meconium Plug Syndrome. *Surgery*. 1956: p. 131-141.
 34. Mikity VG, Hodgman JE, Paciulli J. Meconium Blockage syndrome. *Radiology*. 1967: p. 740-744.
 35. Siegel MJ, Shackelford GD, McAlister WH. Neonatal meconium blockage in the ileum and proximal colon. *Radiology*. 1979: p. 79-82.
 36. Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium Obstruction in the Very Low Birth Weight Premature Infant. *Pediatrics*. 2004: p. 285-290.
 37. Berdon WE, Slovie TL, Campbell JB, Baker DH, Haller JO. Neonatal Small Left Colon Syndrom: Its Relationship to Agangliosis and Meconium Plug Syndrom. *Radiology*. 1977: p. 457-462.
 38. Robel- Tillig E, Vogtmann C, Bennek J. Prenatal Hemodynamics Disturbances- Pathophysiological Background of Intestinal Motility Disturbances in Small for Gestational Age Infants. *Eur J Pediatr Surg*. 2002: p. 175-179.
 39. Dimmitt RA, Moss RL. Meconium diseases in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg*. 2000: p. 79-83.

40. Shim SY, Kim HS, Kim DH, Kim EK, Son DW, Kim BI, et al. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2007: p. 67-72.
41. Riccabona M, Schimpl G, Fötter R. Gastrointestinaler Notfall im Neugeborenenalter. *Der Radiologe*. 2000: p. 63-71.
42. Emil S, Nguyen T, Sills J, Padilla G. Meconium Obstruktion in Extremely Low-Birth- Weight Neonates: Guidelines for Diagnosis and Management. *Journal of Pediatrics Surgery*. 2004: p. 731-737.
43. Brzenzinska R. Inestinale Notfälle bei Neugeborenen. *Radiologe*. 1997: p. 432-438.
44. Hekmatnia A, McHugh K, Hiorns M. *LearningRadiology.com*. [Online].; 2010 [cited 2010 Oktober 14. Available from: <http://www.learningradiology.com/caseofweek/caseoftheweekpix2008-2/cow320-2lg.jpg>.
45. Shinohara T, Tsuda M, Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2007: p. 641-644.
46. Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg*. 1969: p. 190-197.
47. Caniano DA, Beaver BL. meconium ileus: A fifteen-year experience with forty-two neonates. *Surgery*. 1987: p. 699-703.
48. Murshed R, Spitz L, Kiely E, Drake D. Meconium ileus: A Ten-Year Review of Thirty- Six Patients. *Eur J Pediatr Surg*. 1995: p. 275-277.
49. Irish MB, Bovet PM. *emedicine*. [Online].; 2006. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/939603-overview>.
50. Del Pin CA, Czyrko C, Ziegler MM, Scanlin TF, Bishop HC. Management and survival of meconium ileus. A 30-year review. *Ann Surg*. 1992: p. 179-185.
51. Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag ; 2009.
52. Altschuler SM, Liacouras CA. *Clinical Pediatric Gastroenterology* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998.
53. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns:

- pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008: p. 1227-12238.
54. Kliegmann RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatrics*. 1990: p. S2- S5.
 55. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2007: p. 124-133.
 56. Warner BW, Warner BB. Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2005: p. 175- 180.
 57. Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S, Leblanc P, Valencia G, Kornecki E. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2001: p. 81-86.
 58. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006: p. 1271-1283.
 59. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003: p. F354-F358.
 60. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003: p. 529-534.
 61. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007: p. 1-186.
 62. Kramer MS. "Breast is best": The evidence. *Early Human Development*. 2010: p. 729-732.
 63. Zabielski PB, Groh- Wargo SL, Moore JJ. Necrotizing Enterocolitis: feeding in Endemic and Epidemic Periods. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1989: p. 520-524.
 64. Panigrahi P. Necrotizing enterocolitis: a practical guide to its prevention and management. *Paediatr Drugs*. 2006: p. 151-165.
 65. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology*. 2005: p. 587-594.
 66. Hunter CJ, Chokshi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical

- management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *Journal of Perinatology*. 2008: p. S14-S17.
67. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007: p. 285-305.
 68. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In Rennie JM, Robertson N. *Textbook of Neonatology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 744-764.
 69. de Souza JC, Fraga JC. Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg*. 2009: p. 1534-1539.
 70. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative Outcomes of Extremely Low Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation. *Annals of Surgery*. 2005: p. 984-994.
 71. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987: p. 213-288.
 72. Robel- Tillig E. *Dopplersonographie in der Neonatologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
 73. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
 74. Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundörfer B. Mechanismus der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transkraneller Doppler- Sonographie. *Fortschr Neurol Psychiat*. 2000: p. 398-412.
 75. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Human Development*. 2005: p. 423-428.
 76. Deeg KH, Dudwiesus H, Rupprecht T. *Zerebrale Dopplersonographie im Kindesalter*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1989.
 77. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009: p. R89.
 78. Fenton AC, Woods KL, Evans DH, Levene MI. Cerebrovascular carbon dioxid

- reactivity and failure of autoregulation in preterm infants. *Archives of Diseases in Childhood*. 1992: p. 835-839.
79. Verma PK, Panerai PB, Rennie JM, Evans DH. Grading of Cerebral Autoregulation in Preterm and Term Neonates. *Pediatric Neurology*. 2000: p. 236-242.
 80. Duncan CC, Ment LR. Intraventricular hemorrhage and prematurity. *Neurosurg Clin North Am*. 1993: p. 727-734.
 81. Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 1998: p. 261-264.
 82. Roos R, Genzel- Boroviczény O, Proquitté H. *Checkliste Neonatologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2008.
 83. Hoffmann V, Deeg KH, Hoyer PF. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
 84. Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child*. 1979: p. 651-659.
 85. Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory- distress syndrom. *New England Journal of Medicine*. 1983: p. 204-209.
 86. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding- a mini review. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008: p. 385-395.
 87. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen D, et al. Development of the Human Coagulation System in Healthy Premature Infant. *Blood*. 1988: p. 1651-1657.
 88. Israels SJ, Rand ML, Michelson AD. Neonatal Platelet Function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003: p. 363-371.
 89. Ecury-Goossen GM, Dudink J, Lequin M, Feijen-Roon M, Horsch S, Govaert P. The clinical presentation of preterm cerebellar haemorrhage. *Eur J Pediatr*. 2010: p. 1249-53.
 90. Müller H, Beedgen B, Schenk JP, Tröger J, Linderkamp O. Intracerebellar hemorrhage in premature infants: sonographic detection and outcome. *J*

- Perinat Med. 2007: p. 67-70.
91. Kaps M, von Reutern GM, Stolz E, von Büdingen HJ. Ultraschall in der Neurologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
 92. von Reutern GM, Kaps M, von Büdingen HJ. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
 93. Kopp H, Ludwig M. Checkliste Doppler- und Duplexsonographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999.
 94. Huck K. Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
 95. Deeg KH, Wolf A. Dopplersonographische Diagnose eines erhöhten intrakraniellen Druckes durch Vergleich der Flussgeschwindigkeiten im extra- und intrakraniellen Anteil der Arteria carotis interna. Ultraschall in Med. 2000: p. 259-264.
 96. Ilves P, Lintrop M, Talvik I, Muug K, Asser K, Veinla M. Development Changes in Cerebral and Visceral Blood Flow Velocity in Healthy Neonates and Infants. J Ultrasound Med. 2008: p. 199-207.
 97. Allison JW, Faddis LA, Kinder DL, Roberson PK, Glasier CM, Seibert JJ. Intracranial resistive index (RI) values in normal term infants during the first day of life. Pediatr Radiol. 2000: p. 618-620.
 98. Jorch G, Menge U. Die Bedeutung des pCO₂ für die Hirndurchblutung in der Neonatologie- Eine Dopplersonographische Untersuchung. Monatsschriften Kinderheilkunde. 1985: p. 38-42.
 99. Pezzati M, Dani C, Biadioli R, Filippi L, Biagotti R, Giani T, et al. Early postnatal Doppler assesment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. Development Medicine & Child Neurology. 2002: p. 745-752.
 100. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, et al. Cardiovascular Support for Low Birth Weight Infants and cerebral Hemodynamics: A Randomized, Blinded, Clinical Trial. Pediatrics. 2005 Juni: p. 1501-1512.
 101. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. Surfactant administration acutely affects

- cerebral and systemic hemodynamics and gas exchange in very-low-birth-weight infants. *The Journal of Pediatrics*. 2004 Juni: p. 809-814.
102. Andersen K, Jensen KA, Ebbesen F. The effect of phenobarbital on cerebral blood flow in newborn infants with foetal distress. *European Journal Pediatr*. 1994 August: p. 584-587.
103. Rabe H, Jorch G. Cerebral hemodynamics in perinatal pharmacology. *Dev Pharmacol Ther*. 1991: p. 128-132.
104. Simons SH, Roofthoof DW, van Dijk M, van Lingen RA, Duivenvoorden HJ, van den Anker JN, et al. Morphine in ventilated neonates: its effects on arterial blood pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006 Januar: p. 46-51.
105. van Alfen- van der Velden AAEM, Hopman JCW, Klaessens JHGM, Feuth T, Sengers RCA, Liem KD. Effects of Midazolam and Morphine on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics in Ventilated Premature Infants. *Biology of the Neonate*. 2006 Mai: p. 197-202.
106. Hamon I, Hascoët JM, Debiche A, Vert P. Effects of fentanyl administration on general and cerebral haemodynamics in sick newborn infants. *Acta Paediatr*. 1996 März: p. 361-365.
107. Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwell ES. Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal. *Journal of Perinatology*. 2010: p. 149-150.
108. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Critical Care Medicine*. 2000: p. 836-839.
109. Bada HS, Burnette TM, Arheart KL, Shull N, Mirro R, Korones SB. Pancuronium attenuates associated hemodynamic and transcutaneous oxygen tension changes during nursery procedures. *J Perinatol*. 1995 Mar-Apr: p. 119-123.
110. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr*. 2002: p. 440-446.
111. Jacqz- Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: Non- steroidal anti- inflammatory agents. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006: p. 251-259.

112. Pai VB, Sakadjian A, Puthoff TD. Ibuprofen lysine for the prevention and treatment of patent ductus arteriosus. *Pharmacotherapy*. 2008 Sept: p. 1162-1182.
113. McDonnell M, Ives NK, Hope PL. Intravenous aminophylline and cerebral blood flow in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1992: p. 416-418.
114. Dani C, Bertini G, Reali MF, Tronchin M, Wiechmann L, Martelli E, et al. Brain Hemodynamics Changes in Preterm Infants after Maintenance Dose Caffeine and Aminophylline Treatment. *Biology of the Neonate*. 2000: p. 27-32.
115. Jorch G, Terwey H, Michel E. Cerebrovascular circulation in premature infants in relation to theophylline therapy. *Klin Padiatr*. 1988 Jul-Aug: p. 294-298.
116. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology*. 2008 June: p. 284-287.
117. Lundstrøm KE, Larsen PB, Brendstrup L, Skov L, Greisen G. Cerebral blood flow and left ventricular output in spontaneously breathing, newborn preterm infants treated with caffeine or aminophylline. *Acta Paediatr*. 1995 Jan: p. 6-9.
118. Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, Beedgen B, Linderkamp O. Caffeine Impairs Cerebral and Intestinal Blood Flow Velocity in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2002 Mai: p. 784-787.
119. Hoecker C, Nelle M, Beedgen B, Rengelshausen J, Linderkamp O. Effects of a divided high loading dose of caffeine on circulatory variables in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal*. 2006: p. F61-F64.
120. Cabañas F, Pellicer A, Garcia- Alix A, Quero J, Stiris TA. Effect of dexamethason therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Neonatology*. 1997: p. 41-46.
121. Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Myhr T, Fong K. The effect of dexamethasone on time averaged mean velocity in the middle cerebral artery in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*. 1994 May: p. 363-366.

122. Pellicer A, Gayá F, Stiris TA, Quero J, Cabañas F. Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998: p. F123-8.
123. Day RW. Cerebral Blood Flow Velocity Acutely Decreases in newborn Who Respond to Inhaled Nitric Oxide. *American Journal of Perinatology.* 2001: p. 185-194.
124. Rieger H, Kuhle S, Ipsiroglu OS, Heinzl H, Popow CN. Effects of open vs. closed system endotracheal suctioning on cerebral blood flow velocities in mechanically ventilated extremely low birth weight infants. *J Perinat Med.* 2005: p. 435-441.
125. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. Tracheal suctioning is associated with prolonged disturbances of cerebral hemodynamics in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008 Jan: p. 34-41.
126. Stokowski LA. Endotracheal suctioning increases cerebral blood flow in the very low birth-weight infant. *Adv Neonatal Care.* 2008 April: p. 76-77.
127. Nelle M, Hoecker C, Linderkamp O. Effects of blus tube feeding on cerebral blood flow velocity in neonates. *Archives of Disease in Childhood.* 1997: p. F54-F56.
128. Haxhija EQ, Rosegger H. Effect of bolus tube feeding on cerebral blood flow velocity in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1998: p. F78-F90.
129. Liem KD, Hopman JCW, Oeseburg B, de Haan AFJ, Kollée LAA. The effects of blood transfusion and haemodilution on cerebral oxygenation and haemodynamics in newborn infants investigated by near infrared spectrophotometry. *Neonatology.* 1997: p. 305-310.
130. Dani C, Pezzati M, Martelli E, Prussi C, Bertini G, Rubaltelli FF. Effect of blood transfusion on cerebral haemodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2002: p. 938-941.
131. Benders MJNL, van Bel F, van de Bor M. Haemodynamic consequences of phototherapy in term infants. *Neonatology.* 1999: p. 323-328.
132. Dani C, Bertini G, Elena M, Pezzatti M, Filippi L, Prussi C, et al. Effect of phototherapy on cerebral haemodynamics in preterm infants: is fibre- optic

different from conventional phototherapy. *Developmental medicine & Child Neurology*. 2004: p. 114- 118.

133. Benders MJNL, van Bel F, van de Bor M. The effect of phototherapy on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998: p. 786-791.
134. Bertini G, Perugi S, Elia S, Pratesi S, Dani C, Rubaltelli FF. Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. *Eur J Pediatr*. 2008: p. 37-42.
135. Hammerman C, Kaplan M. Comparative Effects of Two Phototherapy Delivery Systems on Cerebral Blood Flow Velocity in Term Neonates. *Biology of the Neonate*. 2004: p. 254-258.
136. Schlösser RL, Voigt B, v. Loewenich V. Effects of high frequency oscillatory ventilation on cerebral hemodynamics in neonates. *Klin Pädiatr*. 2000: p. 308-311.
137. Cambonie G, Guillaumont S, Luc F, Vergnes C, Milesi , C. , et al. Haemodynamic features during high- frequency oscillatory ventilation in preterm. *Acta Paediatr*. 2003: p. 1068-1073.
138. Nelle M, Zilow EP, Linderkamp O. Effects of high-frequency oscillatory ventilation on circulation in neonates with pulmonary interstitial emphysema or RDS. *Intensive Care Med*. 1997: p. 671-676.
139. Bloomfield GLM, Ridings PCM, Blocher CRB, Marmarou AP, Sugerman HJM. A proposed relationship between increased intra- abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Critical Care Medicine*. 1997 March;(Volume 25(3)): p. pp496- 503.
140. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ*. 2008: p. 1221-1223.
141. Mancini MC, Barbosa NE, Banwart D, Silveira S, Guerpelli JL,LCR. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: associated risk factors and outcome in the neonatal period. *Rev Hosp Clin Fac Med Soa Paolo*. 1999: p. 151-154.

142. Vassilyadi M, Tataryn Z, Shamji MF, Ventureyra ECG. Functional Outcome among Premature Infants with Intraventricular Hemorrhage. *Pediatric Neurosurgery*. 2009: p. 247-255.
143. Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of Intestinal Blood Flow. *Journal of Surgical Research*. 2000: p. 182-196.
144. Dauber W. Feneis' Bild- Lexikon der Anatomie. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.

Anhang – Studienteilnehmer Datenblatt

DATUM:				FALL NR:
NAME:				Geburtsdatum: Uhrzeit:
Geschlecht:	m/w			Anamnese:
Geburtsgewicht (g):				
Geburtslänge (cm):				
Gestationsalter:				
SGA:	nein	ja		
APGAR(1/5/10min):	/	/		
Lungenreifung:	nein	ja	komplett/inkomplett	
PDA:	nein	ja	Therapie:	
IVH/PVH:	nein	ja	Grad:	
NEC:	nein	ja	Grad:	
BPD:	nein	ja	Therapie:	
Operationen:	nein	ja	Welche:	
Beatmung:	nein	ja	Konventionell HFOV N-CPAP	
Fototherapie:				
Medikamente:				
Ernährung	enteral	parenteral		
BGA	nein	ja		
Spülungen:	Datum/Uhrzeit	Art	Mekonium: nein / ja	
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				

(G1) Gastrografin 2,5ml + 2,5ml Aqua per Sonde dazu 10 ml Ringerlösung in 1/2 Stunde
 (G2) Gastrografin 2 ml+ 2 ml Aqua per Sonde dazu 10 ml Ringerlösung in 1/2 Stunde
 (M) Microklist 0,5 ml+4,5 ml Ringerlösung

Anhang – Messungen Datenblatt

DATUM:

FALL NR:

NAME:

GEBURTSTGEWICHT (g):

GEBURTSDATUM:

GESTATIONSDALTER:

ANAMNESE:

MESSUNG:

Schwester:

Uhrzeit:

Beginn der Messung:

Beginn der Spülung:

Art der Spülung:

Uhrzeit

Anzahl der Bilder

Messung 1:

Messung 2:

Messung 3:

Mekoniumabgang: