

**Perinatale und neonatale Risikofaktoren der
zystischen periventrikulären
Leukenzephalomalazie des Frühgeborenen**

eingereicht von

Katharina Neubauer

Mat.Nr.: 0433191

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Kinder-und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Bernhard Resch

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Um den Textfluss nicht zu beeinflussen, wurde in den Formulierungen das generische Maskulinum verwendet. Natürlich bezieht sich dieses auf beiderlei Geschlechter.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir die Freiheit gelassen hat, meine Arbeit nach eigenen Vorstellungen zu verwirklichen, für seine tatkräftige Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein Dank gilt außerdem Dr. Nora Hofer für die Durchführung der Multivarianzanalyse.

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie widmen, die mich während meines gesamten Studiums motiviert hat und immer ein offenes Ohr für mich hatte. Besonders meinen Eltern Hermann und Aloisia Neubauer, die mir meinen Berufswunsch ermöglicht und mir in allen Lebenslagen uneingeschränkten Zuspruch und Verständnis entgegengebracht haben.

Ich bedanke mich bei all meinen Freunden, die mich auf meinem Weg begleitet und bestärkt haben, besonders bei Tjaša, die sich viel Zeit für das Korrekturlesen genommen hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die zystische periventrikuläre Leukenzephalomalazie (zystische PVL) ist eine inflammationsassoziierte bzw. hypoxisch-ischämisch verursachte Schädigung der weißen Substanz mit typischer periventrikulärer Lokalisation, deren multiple Risikofaktoren häufig in Kombination auftreten. Ziel dieser Arbeit war es, die Risikofaktoren der zystischen PVL mit genauem Augenmerk auf die Rolle der Hypocarchie und ihrem Stellenwert in der Entwicklung der Erkrankung zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven Case-Control-Studie wurden die Daten aller Frühgeborenen mit der sonographisch bestätigten Diagnose zystische PVL, die in den Jahren von 1999 bis 2008 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Universitätsklinik in Graz hospitalisiert waren, untersucht. Es wurden prä-, peri und neonatale Risikofaktoren evaluiert und mit einer 1:2 gematchten (Geburtsjahr, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht) Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse: 47 Frühgeborene wurden mit 94 Kontrollkindern verglichen. In der univariaten Analyse zeigten folgende Faktoren eine signifikante Korrelation mit der zystischen PVL: niedriger Apgar Score nach 5 und 10 Minuten ($p=0.03$; $p=0.04$), neonatale Krampfanfälle ($p=0.01$), Early Onset Sepsis (EOS) ($p=0.02$), neonatale Steroide ($p=0.02$), idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS) mit Surfactant Therapie ($p=0.01$) und Hypocarchie ($p<0.002$). Beide Gruppen unterschieden sich jedoch weder hinsichtlich der durchschnittlichen pCO_2 -Werte noch hinsichtlich der Dauer der einzelnen Episoden, lediglich im zeitlich etwas späteren Auftreten der Hypocarchie in der PVL-Gruppe (im Mittel 25.7 vs. 15.4 Stunden post partum, $p=0.33$). In vitro Fertilisation (IVF), Sectio caesarea und Präeklampsie korrelierten negativ mit zystischer PVL. Bei der Multivarianzanalyse mittels logistischer Regression zeigte sich ein Zusammenhang von Early Onset Sepsis und Hypocarchie mit der zystischen PVL ($p=0.017$ und 0.001).

Zusammenfassung: Hypocarchie und Early Onset Sepsis wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer zystischen PVL identifiziert.

Schlagwörter: Hypocarchie; periventrikuläre Leukomalazie, Early Onset Sepsis

Abstract

Background: Cystic periventricular leukomalacia (cystic PVL) is an inflammation-associated or hypoxic-ischaemic caused necrosis of the white matter with typical periventricular location. There are multiple and often combined risk factors associated with cystic PVL. The aim of the study was to determine risk factors focussing especially on the role of hypocarbia being associated with the development of PVL in the preterm infant.

Methods: In this retrospective study we analyzed perinatal data of all preterm infants with diagnosis of cystic PVL documented by ultrasound scans admitted to the Division of Neonatology of the Department of Paediatrics of the University Hospital of Graz, Austria, between 1999 and 2008. Pre-, peri- and postnatal risk factors were evaluated and compared to matched case-controls (matched 1:2 for year of birth, gestational age, birth weight and gender).

Results: 47 preterm infants were compared to 94 controls. Significant risk factors associated with the development of cystic PVL by univariate analysis included: low Apgar scores after 5 und 10 minutes ($p=0.03$ and $p=0.04$, respectively), neonatal seizures ($p=0.01$), early onset sepsis (EOS) ($p=0.02$), neonatal steroids ($p=0.02$), idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS) with surfactant therapy ($p=0.01$) and hypocarbia ($p<0.002$). The duration of hypocarbia and mean $p\text{CO}_2$ -values did not differ between both groups, but hypocarbia occurred later in the PVL group compared to controls (mean 25.7 vs. 15.4 hours post partum). In vitro fertilization (IVF), Caesarean section and preeclampsia correlated negatively with cystic PVL. Multivariate analysis using a logistic regression model revealed a significant correlation between early onset sepsis and hypocarbia with cystic PVL (p 0.017 and 0.001).

Conclusion: Hypocarbia and early onset sepsis were identified as independent risk factors for the development of cystic PVL.

Key words: hypocarbia; periventricular leukomalacia; early-onset sepsis

Inhaltsverzeichnis

VORWORT.....	III
DANKSAGUNGEN.....	IV
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS.....	XI
1. EINLEITUNG.....	1
PERIVENTRIKULÄRE LEUKENZEPHALOMALAZIE.....	2
1.1. GESCHICHTLICHES	2
1.2. PATHOGENESE.....	2
1.2.1. <i>Hypoxisch- ischämische Schädigung</i>	3
1.2.1.1. Vaskuläre Faktoren.....	3
1.2.1.2. Zerebrale Autoregulation.....	4
1.2.1.3. Vulnerabilität der Oligodendrozyten.....	4
1.2.2. <i>Infektionshypothese</i>	5
1.3. KLINISCHE SYMPTOMATIK.....	8
1.4. FOLGEN.....	10
1.5. ZEREBRALPARESE	10
1.5.1. <i>Klinik</i>	11
1.5.2. <i>Komplikationen</i>	11
1.5.3. <i>Einteilung</i>	12
1.5.4. <i>Therapiekonzepte</i>	13
1.5.4.1. Krankengymnastik	14
1.5.4.2. Medikamentöse Therapie.....	14
1.5.4.3. Chirurgische Therapie.....	15
1.5.4.4. Zusätzliche Maßnahmen.....	15
1.6. DIAGNOSESTELLUNG DER ZYSTISCHEN PVL	16
1.6.1. <i>Sonographie</i>	16
1.6.1.1. Sensitivitätsproblematik	16
1.6.1.2. Spezifitätsproblematik.....	17
1.6.2. <i>Magnetresonanztomographie</i>	17
1.6.3. <i>Computertomographie</i>	19
1.6.4. <i>Elektroenzephalogramm</i>	19

1.7.	HISTOPATHOLOGISCHE KORRELATE DER PVL	19
1.7.1.	<i>Zystenbildung</i>	19
1.7.1.1.	Early cystic PVL und late cystic PVL	20
1.7.2.	<i>Lokalisation der Läsion</i>	20
1.7.3.	<i>Histopathologie und zerebrovaskuläre Architektur</i>	21
1.7.3.1.	Fokale PVL.....	21
1.7.3.2.	Diffuse PVL.....	22
1.8.	GRADUIERUNG DER PVL	23
1.9.	PRÄVENTION UND THERAPEUTISCHE STRATEGIEN	25
1.9.1.	<i>Allgemeinmaßnahmen</i>	25
1.9.2.	<i>Glukokortikoide</i>	26
1.9.3.	<i>Infektionsprävention</i>	26
1.9.4.	<i>Geburtsmodus</i>	26
1.9.5.	<i>Milde Hypothermie</i>	27
1.9.6.	<i>Pharmakologische Therapie</i>	27
1.9.6.1.	Flunarizin.....	28
1.9.6.2.	Magnesium	28
1.9.6.3.	Antioxidantien	28
1.9.6.4.	Erythropoietin	29
1.10.	RISIKOFAKTOREN	30
2.	PATIENTEN UND METHODEN.....	33
2.1.	STUDIENDESIGN	33
2.2.	DATENBANK	34
2.3.	AUSGEWERTETE FAKTOREN	35
2.4.	DEFINITION DER PARAMETER	36
2.5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	37
3.	ERGEBNISSE	38
4.	DISKUSSION	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	LEBENS LAUF.....	70

Glossar und Abkürzungen

PVL	periventrikuläre Leukenzephalomalazie
IL-1 β	Interleukin-1 beta
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
ICP	infantile Zerebralparese
DWI	diffusion weighted imaging
PV-IVH	periventrikuläre intraventrikuläre Hämorrhagie
PVE	periventrikulärer Hyperechodensität
DEHSI	diffuse excessive high signal intensity
RDS	respiratory distress syndrome
CPAP	continuous positive airway pressure
PROM	vorzeitiger Blasensprung
EOS	Early Onset Sepsis
VLBL	very low birth weight infants
EPO	Erythropoietin
CP	Cerebral Palsy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiolog. Mechanismen der inflammationsassoziierten perinatalen Hirnschädigung	6
Abbildung 2: Infektions-induzierter Schädigungsmechanismus der periventrikulären weißen Substanz	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der corticospinalen Bahnen und der Lokalisation der PVL	9
Abbildung 4: T2-gewichtete MR-Darstellung	18
Abbildung 5: Formen der PVL	23
Abbildung 6: Periventrikuläre Echodensitäten	24
Abbildung 7: Periventrikuläre Zystenbildung	24
Abbildung 8: Neuroprotektive Effekte von Erythropoetin	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung neurologischer Syndrome infantiler Zerebralparesen	12
Tabelle 2: Graduierung der PVL	23
Tabelle 3: Nachgewiesene Risikofaktoren der PVL	31
Tabelle 4: Perinatale Daten	38
Tabelle 5: Maternale Parameter	40
Tabelle 6: Neonatale Parameter	41

1. Einleitung

Die zystische periventriculäre Leukenzephalomalazie ist eine ischämisch-hypoxisch sowie durch intrauterine Infektionen verursachte Nekrose der weißen Hirnsubstanz,^{1,2,3,4,5} die bei etwa 3-4% aller Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auftritt.⁶ Die Inzidenz der zystischen PVL wird abhängig von der Art des Sonographiegerätes, der Frequenz der Ultraschalluntersuchungen und den Kriterien der Gruppenselektion mit 2,3% bis 17,8% angegeben.⁴

Trotz erheblich verbesserter klinischer Versorgung unreifer Frühgeborener ist die PVL nach wie vor eine Erkrankung mit häufig sehr schlechtem neurologischen Outcome und schwerwiegenden klinischen und sozio-ökonomischen Konsequenzen.^{7,2,8} Die frühen Symptome sind unspezifisch und klinisch schwer zu unterscheiden von anderen neonatalen Krankheitsbildern.² Sie sind abhängig von Ausdehnung und Lokalisation der Substanzdefekte und reichen von Muskelhypertonie, Tremor, Seh- und Hörstörung, mentaler Retardierung und Anfallsleiden bis hin zu Hemi-, Di- und Tetraplegie.^{5,9,10} Aus einer Vielzahl von Studien geht hervor, dass die zystische PVL die häufigste Ursache der infantilen Zerebralparese (ICP) beim Frühgeborenen unter 1500g darstellt^{11,12} und das Risiko für die Entwicklung der ICP 25- bis 30-mal höher ist als bei gesunden Reifgeborenen.^{5,13, 14}

Anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden multiple Risikofaktoren der zystischen PVL evaluiert und beurteilt. Als theoretische Grundlage dazu wird in der Einleitung auf die allgemeine Darstellung der PVL, die Erläuterung der Pathogenese, die Diagnostik mittels Ultraschall in den ersten Lebenstagen und die maternalen, perinatalen und neonatalen Risikofaktoren der zystischen PVL eingegangen.

Periventrikuläre Leukenzephalomalazie

1.1. Geschichtliches

Die periventrikuläre Leukenzephalomalazie wurde in der Literatur erstmals 1867 von Virchow als gelblich-weiße Areale in der periventrikulären weißen Substanz beschrieben und als „kongenitale interstitielle Enzephalitis“ bezeichnet.¹⁵ Die Pathogenese der Erkrankung war zu dieser Zeit weitgehend ungeklärt, Virchow vermutete allerdings schon damals einen Zusammenhang mit intrauterinen Infektionen.¹⁶ Schwartz erforschte 1961 die Rolle der venösen Stase in der Pathogenese der Erkrankung¹⁷. Banker und Larroche beschrieben die charakteristische Topographie der Läsion und die zelluläre Entwicklung, was auf den vaskulären Ursprung der Erkrankung schließen ließ. Sie führten außerdem die Bezeichnung „periventrikuläre Leukomalazie“ ein, die aus der Beobachtung von periventrikulären „white spots“ und einer Erweichung (malacia) der weißen Substanz (leukos) resultierte und definierten die Erkrankung als multifokale Nekrose der periventrikulären weißen Substanz.¹⁸ In den 70er Jahren erforschten von den Bergh und de Reuk die Entstehung der Läsionen und fanden als typische Lokalisation das Grenzgebiet zwischen ventrikulopedalen und ventrikulofugalen Arterien.^{19,20} Im Jahre 1978 wurde die PVL von Wigglesworth und Pape als „Areale zerebraler Nekrose, verursacht durch einen Abfall des Blutflusses beim hypoxischen Neugeborenen“, beschrieben.²¹ Die Diagnosestellung der zystischen PVL mittels Ultraschall gelang 1982 erstmals Hill und Melson.²²

1.2. Pathogenese

Die Pathogenese der periventrikulären Leukenzephalomalazie ist multifaktoriell und bis heute nicht gänzlich geklärt. Basierend auf einer Vielzahl von klinischen Studien und langjähriger medizinischer Forschung konnten sich 2 gut fundierte Theorien behaupten.¹⁵

1.2.1. Hypoxisch- ischämische Schädigung

Die erste Theorie, bereits vor Jahrzehnten von De Reuk, Rorke und Larroche vertreten, beruht auf der Tatsache, dass Frühgeborene aufgrund der nicht gänzlich ausgereiften Blutversorgung der weißen Substanz empfindlich auf eine Vielzahl von Schädigungen reagieren.^{6,19,23,24,25,26}

Es wird eine hypoxisch-ischämische Schädigung nach gestörter Mikroperfusion im Bereich der sogenannten „letzten Wiesen“, der vaskulären Grenzgebiete ventrikulopedaler und –fugaler Arterien, vermutet.¹⁵ Da ausreichende Reserven an O₂ und Glucose essentiell für die normale Funktion des Gehirns sind, führt die Reduktion der zerebralen Sauerstoffzufuhr innerhalb von wenigen Minuten zum Zusammenbruch des neuronalen Energiemetabolismus.^{27,28} Es kommt durch das Erschöpfen der Na⁺K⁺ Pumpe zum Kalzium-Overload von energieabhängigen Zellen, die Ca⁺⁺, Na⁺ und Cl⁻ aufnehmen. Dadurch werden Lipasen, Proteasen und Endonukleasen aktiviert, die durch Zerstörung des neuronalen Zellgerüsts zum Zelltod führen.^{27,29}

Die Prädilektion der weißen Substanz für eine derartige Schädigung lässt sich durch 3 Faktoren erklären:

1.2.1.1. Vaskuläre Faktoren

Das Gehirn wird von A. cerebri anterior, media und posterior und den entsprechenden Kollateralen versorgt. Die vaskulären Grenzgebiete ventrikulopedaler- und –fugaler Arterien reagieren aufgrund ihrer Gefäßanatomie besonders empfindlich auf die Verminderung von Perfusionsdruck und Perfusionsgeschwindigkeit. Dabei stellt der Zeitraum zwischen 7. und 10. Lunarmonat eine besonders vulnerable Phase in der Entwicklung des periventrikulären vaskulären Systems dar¹⁵ und die Unreife der sich entwickelnden fetalen zerebralen Gefäßversorgung erhöht das Risiko für eine ischämische Schädigung. Die Entwicklung penetrierender zerebraler Arterien, bestehend aus langen Ästen, die bis in die Tiefe der weißen Substanz reichen und kurzen Ästen,

die in der Subcorticalis enden, ist abhängig vom Gestationsalter.^{6,26} In der 24. bis 30. Gestationswoche verfügen diese Arterien über unausgeprägte Anastomosen und eine unzureichende Anzahl von Seitenästen. Ab der 32. Schwangerschaftswoche kommt es zur Zunahme der Gefäßlänge und zur vermehrten Anastomosierung zwischen den Gefäßen, was zur signifikanten Reduktion des Auftretens der Erkrankung beim reifgeborenen Säugling führt.⁶ Andere Gehirnregionen wie Medulla oblongata oder graue Substanz reagieren aufgrund ihrer ausgeprägten Gefäßversorgung weniger empfindlich und sind nahezu ausgenommen von derartigen Läsionen.^{30, 31,15}

1.2.1.2. Zerebrale Autoregulation

Besonders bei klinisch instabilen Frühgeborenen ist die Fähigkeit zur Autoregulation der zerebralen Durchblutung bei gleichzeitig auftretender Hypotonie aufgrund der inadäquat ausgeprägten Muskelfasern in den zerebralen Arterien stark eingeschränkt. Dadurch wird das Risiko einer ischämischen Schädigung signifikant erhöht.^{5,32,33,34} Die Abnahme des zerebralen Blutflusses kann auch sekundär als Folge von Hypotension, Azidose, Sepsis, Hypocarbonie, Apnoe, Bradykardie und persistierendem Ductus arteriosus Botalli auftreten, was zur Entwicklung der PVL beitragen kann.^{6,35,36,37}

1.2.1.3. Vulnerabilität der Oligodendrozyten

Die Myelinbildung erfolgt im fetalen Zerebrum durch Oligodendrozyten, die konzentrisch die Axone von Nervenzellen umhüllen.³⁸ Das Risiko für das Auftreten der PVL ist in der Phase der Embryonalentwicklung zwischen 28. und 32. Schwangerschaftswoche am größten, da noch keine aktive Myelinbildung erfolgt und die Vorläuferzellen der Oligodendrozyten, die sogenannten Prä-Oligodendrozyten, sich zu differenzieren beginnen.^{39,40} Prä-Oligodendrozyten bilden beim unreifen Feten die Hauptpopulation an Zellen der weißen Substanz, weshalb sie eine wichtige Rolle in der Entwicklung der PVL spielen.⁴¹ Diese sich früh differenzierende Oligodendroglia ist beim Frühgeborenen besonders

empfindlich gegenüber freien Radikalen, die bei der Reperfusion ischämisch geschädigter Gebiete auftreten.¹⁵ Die Vulnerabilität der Prä-Oligodendrozyten resultiert aus dem erhöhten Glucose- und Energiebedarf, der für die Lipidsynthese essentiell ist und der empfindlichen Reaktion auf verminderte Substratzufuhr.⁶

Neben diesen drei Hauptfaktoren stellt die beschränkte vasodilatatorische Kapazität der Gefäße beim unreifen Frühgeborenen gegenüber Kreislaufhypotension, Hypoxämie und Hypocarbie einen prädisponierenden Faktor für das Auftreten der periventrikulären Schädigung dar.¹⁵

1.2.2. Infektionshypothese

Die zweite unabhängige Hypothese stützt sich auf die Rolle der intrauterinen Infektionen, die nicht nur zu einer Aggravierung des zerebralen Schadens nach Ischämie führen, sondern auch initialer Mechanismus der Schädigung der weißen Substanz sein können.^{15,41,42,43} Sinha et al.⁴⁴ stellten bereits im Jahre 1985 fest, dass Frühgeborene mit intrauterinen Infektionen ein 3,4% höheres Risiko für die Entwicklung ischämischer Hirnläsionen aufweisen.

In der bereits beschriebenen kritischen Phase der Myelogenese, in der sich Oligodendrozyten-Vorläuferzellen zu reifen Oligodendrozyten entwickeln, wird zusätzlich zu deren intrinsischer Vulnerabilität häufig eine mikrobielle Invasion der Amnionhöhle beobachtet.^{15,45} Mikrobielle Produkte stimulieren zirkulierende mononukleäre Zellen zur Produktion von IL-1 β und TNF- α , welche die Permeabilität der noch unreifen Blut-Hirn-Schranke erhöhen. Dadurch können mikrobielle Produkte und durch intrauterine Infektionen freigesetzte Zytokine in das fetale Gehirn gelangen und dort toxische Schädigungen verursachen.^{6,15,46}

Sekundär werden wiederum fetale Mikroglia und Astrozyten durch Lipopolysaccharide, die sich in der Zellmembran von gram-negativen Bakterien befinden, zur Produktion inflammatorischer Zytokine angeregt, die in hohen Konzentrationen direkt toxischen Einfluss auf die Oligodendrozyten haben.^{1,47} Minimale Konzentrationen an Zytokinen sind notwendig für die Ausreifung der

Präoligodendrozyten zu reifen Oligodendrozyten, durch die vermehrte Ausschüttung wird deren Differenzierung allerdings inhibiert.⁴⁸ Aus der inflammationsvermittelten zytotoxischen Schädigung der unreifen Oligodendrozyten resultiert eine Störung der Myelinisierung des fetalen Gehirns, wodurch es zu den bei PVL häufig auftretenden motorischen Beeinträchtigungen kommt.⁴⁹ Außerdem stellen IL-1 β und TNF- α einen mitogenen Stimulus für Astrozyten dar und sind verantwortlich für die bei PLV auftretende Astrozytenhypertrophie. Hypertrophe Astrozyten schädigen durch NO-Produktion die weiße Substanz und können als pränekrotischer Marker verwendet werden, da sie im normalen neonatalen Zerebrum nicht nachweisbar sind. IL-1 β induziert zusätzlich in den Astrozyten eine weitere Zytokinausschüttung, wodurch die zerebrale Entzündungsreaktion unterhalten wird.¹⁵

Abbildung 1 und 2 zeigen einen Überblick über die Pathomechanismen der infektions-induzierten Schädigung der weißen Substanz.^{49,62}

Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der inflammationsassoziierten perinatalen Hirnschädigung⁴⁹

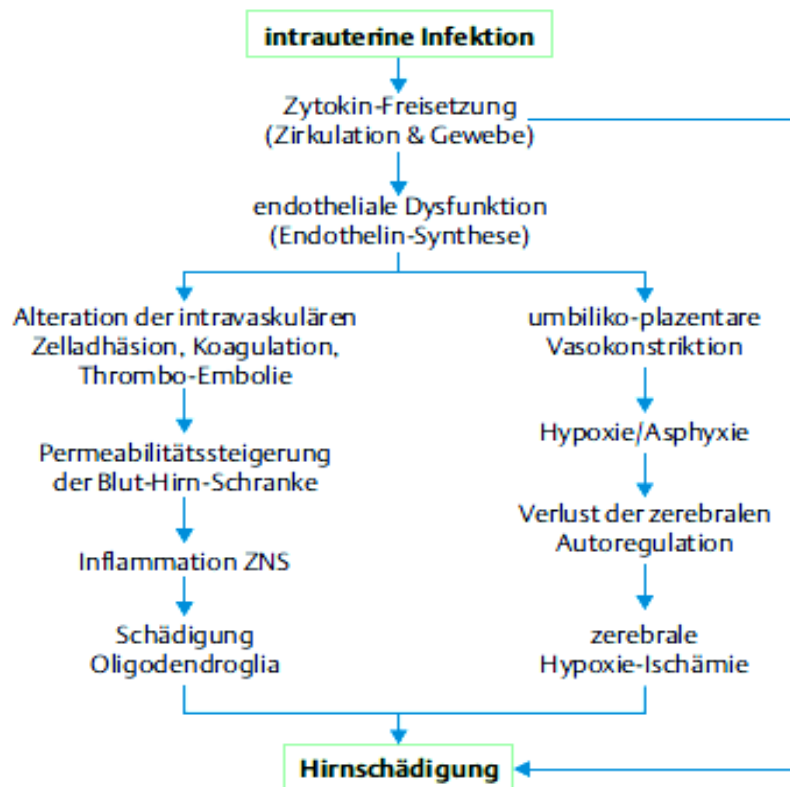
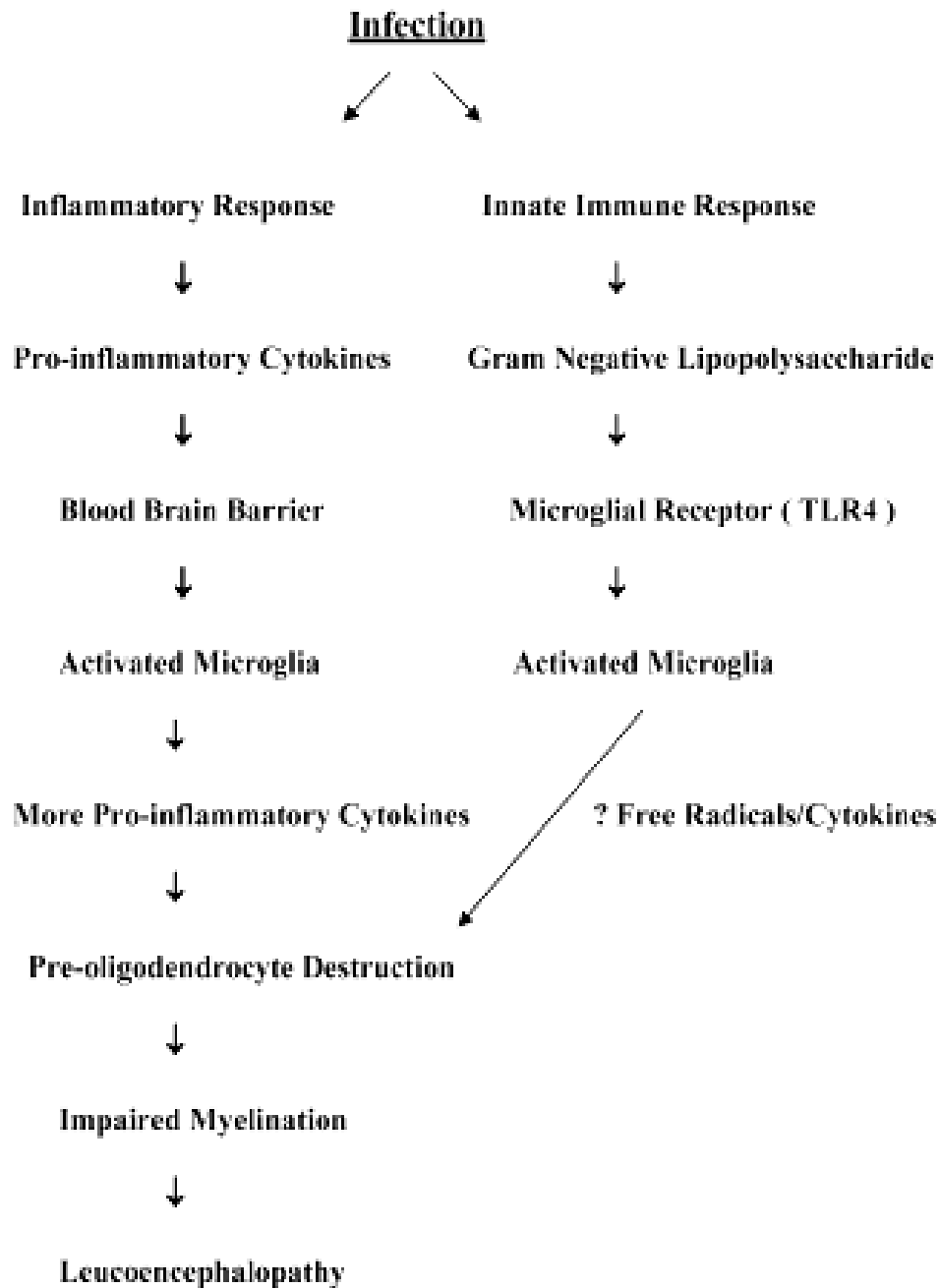


Abbildung 2: infektions-induzierter Schädigungsmechanismus der periventrikulären weißen Substanz nach Blumenthal ⁶²



1.3. Klinische Symptomatik

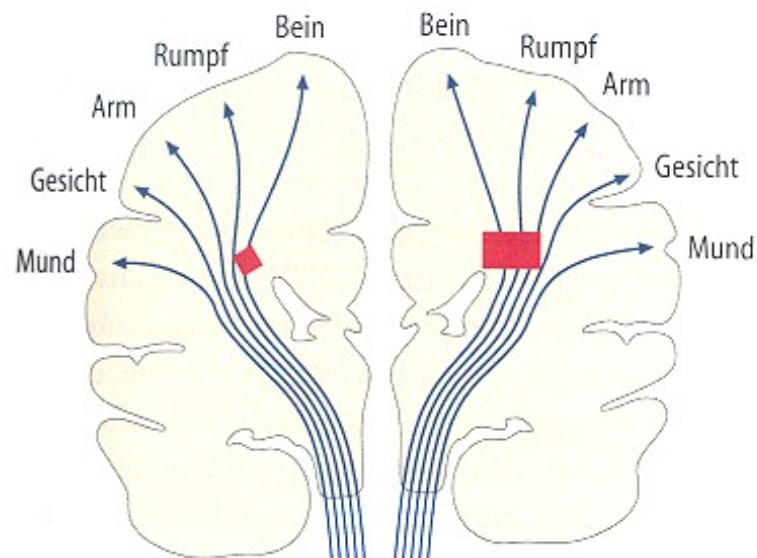
Die durch PVL induzierte Schädigung der weißen Substanz resultiert in einem maßgeblichen motorischen und neurologischen Entwicklungsdefizit der betroffenen Frühgeborenen.^{50,51,52,53} Die Identifizierung von neonatalen neurologischen und motorischen Ausfällen ist jedoch schwierig und anhand der klinischen Symptomatik allein nicht möglich.⁶ Die Problematik der klinischen Diagnose besteht darin, dass die genaue neurologische Untersuchung des kranken, labilen Frühgeborenen schwer durchführbar ist und die Erstsymptome der PVL subklinisch sind. Es existieren keine Symptome, die wegweisend für die Diagnosestellung sind, da Säuglinge wenig spezifische motorische Bewegungen durchführen können.^{41,54} Zwar werden bei Frühgeborenen im Laufe der Entwicklung der PVL häufig schwere und persistierende Episoden von Apnoen und Bradykardie beobachtet, allerdings ist unklar, ob diese Episoden als Konsequenz der Läsion auftreten oder zur Schädigung der weißen Substanz beitragen.⁵⁵

Subtile frühzeitige Symptome, die auf ein neurologisches Defizit bei betroffenen Frühgeborenen hinweisen sind beispielsweise eine Strecktendenz der unteren Extremitäten mit hypotoner Muskulatur und Opisthotonusneigung, Klonismen in den Armen und Beinen und häufiges Fäusteln. Außerdem kann durch Läsionen im parieto-okzipitalen Bereich die Fähigkeit zur Blickfixation eingeschränkt sein.⁵⁶ Die Schädigung der Sehstrahlung kann von visuellen Wahrnehmungsstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen bis hin zur zerebralen Blindheit führen.⁴¹

Neonatale Krampfanfälle oder abnorme Beinbewegungen im Alter von einigen Wochen, die sich in weiterer Folge als spastische Diplegie manifestieren können, sind weitere Symptome einer periventrikulären Schädigung.^{51,57} Die früh auftretenden aber schwer zu verifizierenden atypischen Beinbewegungen erklären sich aus der anatomischen Nähe der bei zystischer PVL auftretenden Läsionen zu den Seitenventrikeln und damit zu den corticospinalen Bahnen, die zu den unteren Gliedmaßen führen.⁵⁷ Volpe nimmt außerdem eine globale Schwäche der unteren Extremität bei betroffenen Frühgeborenen an.⁴¹

Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der corticospinalen Bahnen mit ihrem Verlauf vom motorischen Cortex bis zur Capsula interna. Die Lokalisation der Läsion (quadratische Markierung) lässt darauf schließen, dass die medial gelegenen absteigenden Bahnen für die untere Extremität bei zystischer PVL häufiger betroffen sind, als die weiter lateral verlaufenden Bahnen für die obere Extremität und das Gesicht.⁴¹

Abbildung 3: Schematische Darstellung der corticospinalen Bahnen und der Lokalisation der PVL (quadratische Markierung) nach Volpe⁴¹



1.4. Folgen

Die Ausprägung der neurologischen Symptomatik ist direkt von der Lokalisation und der Größe der Schädigung der weißen Substanz abhängig.^{9,41} Kleine Läsionen können asymptomatisch bleiben oder zu minimalen zerebralen Dysfunktionen und Entwicklungsrückständen führen, wohingegen ausgedehnte Defekte schwerwiegende Auswirkungen auf Motorik, Muskeltonus, visuelle und akustische Funktionen und geistige Entwicklung haben.⁵⁴ Es können komplexe Schädigungsmuster auftreten, das Vollbild der Schädigung beinhaltet Zerebralparese (Hemi-, Di-, Tetraplegie), mentale Retardierung, Anfallsleiden, Seh- und Hörbehinderung, sowie Minderentwicklung des Gehirns (Mikrozephalie).⁴¹

1.5. Zerebralparese

Die zystische PVL ist häufig mit sehr schlechtem neurologischen Outcome verbunden und stellt die häufigste Ursache der Zerebralparese beim Frühgeborenen unter 1500g dar.^{11,12}

Die auch als Little-Krankheit bezeichnete infantile Zerebralparese beschreibt nicht progrediente extrapyramidale Störungen der Haltung und Beweglichkeit mit kognitiven Einschränkungen, die als Folge von pränatal, perinatal oder postnatal entstandenen zerebralen Läsionen bei 2-4/ 1000 Neugeborenen auftreten.^{41,58,59,60} Die ICP beschreibt keine isolierte Störung einer bestimmten Körperregion, der Bewegungsapparat ist jedoch Hauptmanifestationsort der Behinderung und stellt Ausführungs- und Endorgan der zentralen Fehlsteuerung dar.⁶¹

Multiple klinische Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen inflammationsbedingter und hypoxisch-ischämisch verursachter Schädigung der weißen Substanz und der Zerebralparese,^{62,63,64,65,66,67} das Risiko für Kinder mit sonographisch verifizierter PVL eine Zerebralparese zu entwickeln liegt laut Resch et al.⁵ und Leviton et al.¹³ bei 60-100%. Trotz verbessertem intensivmedizinischen

Management unreifer Frühgeborener und der signifikanten Verminderung der neonatalen Mortalität konnte die Inzidenz der Zerebralparese in den letzten Jahrzehnten nicht gesenkt werden.^{68,69}

1.5.1. Klinik

Die Beeinträchtigung der zentralen motorischen Bahnen zieht unterschiedliche periphere Symptome nach sich.⁶¹ Der Schweregrad der klinischen Symptomatik ist abhängig von Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen, die zu zerebralen Dysfunktionen führen.^{9,58} Die Schädigung zeigt sich durch Veränderung des Muskeltonus, wobei die Betroffenen meist zu Spastik, seltener zu Rigor, Dystonie und Hypotonie neigen. Außerdem kommen unwillkürliche Bewegungsabläufe (Dyskinesien), abnorme Reflexmuster und Koordinationsstörungen (Ataxie) vor.⁶¹ Die ICP ist als Ausdruck einer manifesten zerebralen Dysfunktion oft mit anderen Störungen kombiniert und kann zu Intelligenzminderung, neonatalen Krampfanfällen, Teilleistungsschwächen, Verhaltensauffälligkeiten, Hör- und Sehstörungen und Perzeptionsstörungen führen.^{58,59}

1.5.2. Komplikationen

Als Folge der Störung kommt es zu Sekundärkomplikationen. Diese umfassen Veränderungen an Muskel, Knochen und Gelenken mit Verkürzung, Deformierung (häufig Spitzfußstellung), Kontrakturen, Luxationen (Hüftluxation aufgrund der Spastik in den Adduktoren, die zur Coxa-valga-Stellung führt) und Skoliose. Als Folge der zerebralen Dysfunktion werden häufig fokale oder sekundär generalisierte Krampfanfälle beobachtet. Perzeptionsstörungen und eingeschränkte kognitive Funktion als Ausdruck eines psychoorganischen Syndroms führen zu allgemeiner Leistungsschwäche, zu Schulschwierigkeiten und zu Problemen bei der sozialer Integration.^{58,70}

1.5.3. Einteilung

Die ICP kann in verschiedene neurologische Syndrome unterteilt werden, deren Abgrenzung oft schwierig ist, da die Ausprägung der Symptome von Entwicklung und Alter des Kindes abhängig ist.⁵⁸

Tabelle 1: Einteilung der infantilen Zerebralparese⁵⁸

Syndrom	Klinische Zeichen
spastische Tetraparese-Syndrome (bilaterale Hemiparese)	Spastische Paresen an den oberen Extremitäten ebenso oder stärker ausgeprägt als an den Beinen; häufig Beugekontrakturen; hochgradige geistige Retardierung, Epilepsie, schwere Sprachstörung (Pseudobulbärparalyse)
Spastische Diparese-Syndrome (beinbetonte Tetraparese)	Mehr oder weniger symmetrische spastische Paresen an den Extremitäten; Beine und Füße stärker betroffen als Arme und Hände. Bei bevorzugtem Befall der Beine (Paraparese) durch sorgfältige Untersuchung fast immer zusätzlich leichte Dysfunktion der Hände nachzuweisen. Mitunter hochgradige Behinderung an allen Extremitäten, Arme jedoch immer etwas weniger betroffen als Beine
Spastische Hemiparese-Syndrome	Spastische Halbseitenlähmung mit entsprechenden Symptomen; teilweise leicht dyskinetischer Charakter; nicht selten unterschiedlich starke Ausprägung an oberer und unterer Extremität
Hypotonie-Syndrome	Allgemeine Verminderung des Muskeltonus mit Überstreckbarkeit der Gelenke bei meist normalen oder gesteigerten Muskeleigenreflexen; statische Funktionen oft stark beeinträchtigt (atonisch-astatisches Syndrom Foerster); häufig geistige Behinderung, mitunter zerebrale Anfälle

Dyskinetische Syndrome (Syndrom des Tonuswechsels)	Schwere Tetraparese; motorische Entwicklung auf neonataler oder frühkindlicher Stufe; abnormer Wechsel des Muskeltonus (Dystonie oder veränderliche Rigidität); deutliche Persistenz neonataler oder frühkindlicher Reflexmuster und Reaktionen; athetotische Hyperkinesie, fallweise choreatische, dystone oder ballistische Bewegungsstörung; häufig keine abnormen Pyramidenbahnzeichen
Kongenitale Ataxie-Syndrome	Kongenitale zerebelläre Ataxie: Unfähigkeit, Willkürbewegungen zu koordinieren (Dyssynergie), Gangunsicherheit, Dysmetrie, Intentionstremor; verzögerte statomotorische Entwicklung; Muskelhypotonie; ataktische Diparese: Dyssynergie-Symptome hauptsächlich an den oberen Extremitäten, spastische Zeichen an den Beinen. Syndrome mit Gleichgewichtsstörung (Dysäquilibrium-Syndrome): Schwierigkeiten im Beibehalten der aufrechten Körperposition bei gestörter Lageempfindung des Körpers im Raum

1.5.4. Therapiekonzepte

Die Therapie von Patienten mit ICP bedarf eines interdisziplinären Vorgehens mit dem Ziel der Funktionalitätssteigerung, Verhinderung von Sekundärfolgen, kognitiven Entwicklungsförderung und sozialen Integration. Das Residualsyndrom ICP ist nur in begrenztem Ausmaß behandelbar, eine frühe Diagnosestellung und intensivmedizinisches mehrdimensionales Management sind essenziell, um ein zufriedenstellendes klinisches Outcome zu erreichen.^{58,59,71}

1.5.4.1. Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage (Methode nach Bobath oder Vojta)

Dabei wird versucht, durch spezifische Übungen abnorme Reflexe und Reaktionen zu hemmen und dadurch neue Bewegungsabläufe zu bahnen, die der Aufrichtung und Fortbewegung sowie dem unabhängigen Gebrauch der Hände dienen. Es werden wichtige propriozeptive Informationen vermittelt, die im Idealfall zur „Neuprogrammierung“ im Zentralnervensystem führen können.⁵⁸ In einem 2001 von der American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AACPDMD) veröffentlichten Evidence-Report wurde festgestellt, dass Patienten mit dieser Form der Bewegungsförderung zwar kurzfristig Verbesserungen in der dynamischen Bewegungsabfolge erzielen, die Therapie alleine jedoch unzureichende Langzeiterfolge im Bezug auf Kontrakturprävention und motorische Entwicklung gewährleistet.⁷²

1.5.4.2. Medikamentöse Therapie

Botulinum-Toxin (Botox) ist eine chemische Formulierung des Botulinum-Toxins Serotyp A, gewonnen aus Kulturen des Bakteriums *Clostridium botulinum*. Es produziert ein Protein, welches die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt hemmt und so zur Muskelrelaxation führt. Die Nervenveränderungen sind durch Aussprossen neuer Endplatten und durch proteolytische Inaktivierung des Toxins voll reversibel.^{59,73} Botox hat sich bei differenzierter Indikation und korrekter Injektionstechnik als wirksame Medikation im Behandlungskonzept bei ICP erwiesen. Aufgrund des zeitlich limitierten Effekts des Medikamentes (durchschnittlich 3-6 Monate) bietet die Mehretagenbehandlung (Multilevel-Treatment) in Kombination mit Gipsverbänden und Orthesen die besten Voraussetzungen für eine langanhaltend positive Beeinflussung der Funktionsstörungen.⁷⁴

Antispastisch wirkende Medikamente wie Benzodiazepine und Baclofen (Lioresal) werden ebenfalls in der Behandlung der spastischen ICP eingesetzt. Bei der Anwendung von Baclofen müssen allerdings die häufig auftretenden

Nebenwirkungen wie Somnolenz, Hypotonie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen in die Indikationsentscheidung mit einbezogen werden.^{58,59}

1.5.4.3. Chirurgische Therapie

Operative Verfahren können bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Hüftluxationen, die besonders schwerwiegende Komplikationen der ICP darstellen, kommen je nach Ausprägungsgrad und klinischer Manifestationsform der ICP bei 2,5-60 %^{58,75,76,77} der Patienten vor und erfordern operatives Management. Rekonstruktive Eingriffe werden in der Regel mit Weichteilrelease und einer offenen Reposition des Hüftgelenkes kombiniert. Die Art des Eingriffs orientiert sich nach dem pathologischen Zustandsbild und beinhaltet perikapsuläre Pfannendachplastik und/oder intertrochantäre Varisations-Derotationsosteotomie mit Verkürzung.⁷⁸ Weitere Operationsindikationen sind Sehnenverkürzung mit daraus resultierender Gehbehinderung (z.B.: Achillotenotomie) und die operative Korrektur der Skoliose.⁵⁸

1.5.4.4. Zusätzliche Maßnahmen

Andere Maßnahmen, die der Verbesserung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten dienen können, sind Heilpädagogische Frühförderung, orthopädische Maßnahmen (Schienen, Korsett, Gips) zur Kontrakturprävention und frühzeitige Verordnung von Brillen und Hörgeräten.⁵⁸

1.6. Diagnosestellung der zystischen PVL

1.6.1. Sonographie

Als Diagnosemittel der Wahl hat sich die zerebrale transfontanelle Sonographie bewährt, durch die die Frühdiagnose während der Neonatalperiode gestellt werden kann. Diese Methode ist in hohem Maße von der Durchführung der Untersuchung und dem Wissensstand des Untersuchers abhängig. Bei korrekter Durchführung bietet die Sonographie folgende Vorteile: non-invasive Untersuchung des Neugeborenen, keine Notwendigkeit der Sedierung, kein Auftreten von Strahlung, die zur zusätzlichen Schädigung des Säuglings führen kann und einfache Durchführbarkeit im Inkubator (bed-side).^{13,15,41} Die kraniale Ultraschalluntersuchung ermöglicht es, persistierende periventrikuläre Hyperechodensitäten, sogenannte „prolonged flares“, die über 2 Wochen bestehen bleiben und sich zur zystischen PVL entwickeln können, frühzeitig zu erkennen. Die Diagnosestellung kann etwa 10 Tage postnatal erfolgen, meist im Alter von 2-4 Wochen.^{13,79,80}

Sonographisch korrelieren folgende Befunde mit der zystischen PVL: in der frühen Phase ist das geschädigte Areal echoreich, daher nur schwer vom physiologischen Halo-Phänomen der Corona radiata zu unterscheiden⁸¹, in weiterer Folge zeigt sich eine bilaterale periventrikuläre Hyperechodensität mit charakteristischer Zystenbildung und dem Aussehen eines „Schweizerkäsemusters“ innerhalb von 7-21 Tagen. Innerhalb von 1 bis 3 Monaten kommt es zur Rückbildung der Zysten und zur Entwicklung einer Ventrikulomegalie als Spätfolge.^{6,41}

1.6.1.1. Sensitivitätsproblematik

Ein unauffälliger Ultraschallbefund schließt das Vorhandensein einer PVL nicht aus, da etwa 70% der ischämischen Läsionen der weißen Substanz, insbesondere sehr kleine fokale Nekroseherde <1mm, mittels Ultraschall nicht diagnostiziert

werden können. Bei der nicht zystischen Form der PVL (periventrikuläre Echodensitäten-PVE) stehen diffuse Gliose und Myelinverlust im Vordergrund, wodurch diese Form der Erkrankung in der Sonographie unauffällig erscheinen kann. In diesen Fällen kann die Persistenz von periventrikulärer Hyperechodensität (PVE) über 7 Tage ein prädiktiver Faktor für die Schädigung sein und die Diagnose mittels Magnetresonanztomographie gestellt werden.^{41,82}

1.6.1.2. Spezifitätsproblematik

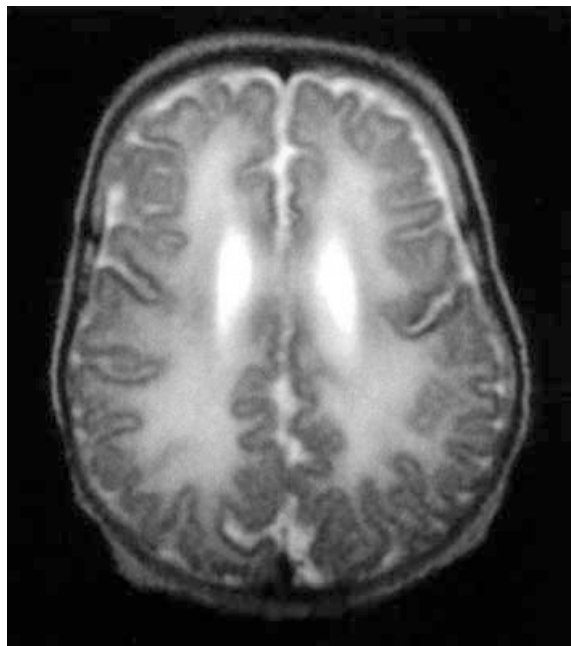
Eine weitere Einschränkung der sonographischen Diagnose ergibt sich aus der Tatsache, dass Echodensitätsveränderungen speziell in der posterior-parietal und parieto-okzipitalen Region beim unreifen Frühgeborenen häufig ohne neuropathologische Korrelate auftreten.⁴¹ Außerdem können sich PVE spontan rückbilden, ohne in zystische PVL überzugehen. Die Wahrscheinlichkeit der Progression zur zystischen PVL steigt proportional zur Dauer der Persistenz der Ultraschallabnormitäten.⁸³ Zur Unterscheidung von pathologischen und nicht-pathologischen PVE werden die Echodensitäten sonographisch mit dem Plexus choroideus verglichen. Wenn die Bezirke ähnliche Echodensität wie der Plexus aufweisen, werden sie als periventrikuläre Echodensitäten bezeichnet.¹⁵ Diese Methode ist subjektiv und von Wissensstand des Untersuchers und Qualität des Ultraschallgerätes abhängig.⁸⁴

1.6.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Nach dem Schluss der Fontanelle liefert die Magnetresonanztomographie die besten Ergebnisse bezüglich Diagnosestellung und weiterer Entwicklung von hypoxisch-ischämischen Hirnschäden.⁸⁵ Die neuroradiologischen Befunde der MRT lassen Rückschlüsse auf die motorische und kognitive Entwicklung des Frühgeborenen zu.^{41,86} In der Frühphase der Erkrankung weist ein vermindertes Signal in der T1-Gewichtung und eine erhöhte Signalintensität in T2-gewichteten Aufnahmen auf das Vorliegen von zystischer PVL hin. Außerdem zeigen sich periventrikuläre Hyperintensitäten und vergrößerte, oft unregelmäßig begrenzte,

Seitenventrikel.^{41,83} In weiterer Folge kommt es zu einer Abnahme der periventrikulären weißen Substanz im Bereich des Trigonums, zur kompensatorischen Erweiterung der Ventrikel und zur zunehmenden Signalintensivierung in der T2-Gewichtung.^{87,88,89} Besonders gute Ergebnisse in der Frühdiagnostik der diffusen PVL liefert das diffusionsgewichtete MRT (DWI-MRT), basierend auf der molekularen Diffusion von Wasser, das gegenüber dem konventionellen MRT nicht nur den Vorteil der früheren Diagnosestellung bietet, sondern auch eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Läsionen aufweist. Das DWI-MRT zeigt bei Schädigung der weißen Substanz ein verstärktes Signal, was auf verminderte Diffusion hinweist.⁴¹

Abbildung 4: T2-gewichtete MR-Darstellung eines 26-Wochen alten Kindes, das diffuse gesteigerte Signalintensität in der periventrikuläre weißen Substanz zeigt. Aus Blumenthal⁶²



1.6.3. Computertomographie (CT)

Die Computertomographie eignet sich nur beschränkt zur Diagnosestellung der PVL⁴¹ und ist diesbezüglich der kranialen Ultraschalluntersuchung und dem MRT unterlegen, da die Läsionen schlechter abgegrenzt und schwerer beurteilbar sind.⁸³ In der periventrikulären weißen Substanz und rund um das Zentrum semiovale zeigen sich Bereiche mit verminderter Dichte und unregelmäßige Außenbegrenzung der Seitenventrikel mit Ventrikulomegalie.⁹⁰ Zusätzlich kann es zum Auftreten von Kalzifikationen kommen.⁴¹

1.6.4. Elektroenzephalogramm (EEG)

Im EEG zeigen sich bereits früh Pathologien, die auf die Entwicklung der zystischen PVL hinweisen können.⁹¹ In 75-85% der Frühgeborenen mit Schädigung der periventrikulären weißen Substanz kommt es zum Auftreten von steil ansteigenden und abfallenden EEG-Linien, sogenannten „rolandic sharp waves“ und zu positiven Vertex-Wellen. Diese Pathologien können sich bereits vor dem Auftreten von Echodensitätsveränderungen im Ultraschall manifestieren.^{41,91,92,93} Die Spezifität des EEGs liegt bei nahezu 100% bei Frühgeborenen, die Sensitivität verändert sich abhängig vom Gestationsalter: Bei Frühgeborenen von 28 bis 32 Wochen erreicht sie bis zu 88%, bei jenen unter 28 Wochen nur noch 32%.^{41,91}

1.7. Histopathologische Korrelate der PVL

1.7.1. Zystenbildung

Innerhalb von 1-3 Wochen nach Schädigungsbeginn kann es zur Zystenbildung kommen, die allerdings in einigen Fällen ausbleibt.^{15,30} Zysten unterscheiden sich in Größe, Ausdehnung und Lokalisation und reichen von unilateralen Mikrozysten von 0,2-0,5 cm im Bereich des Frontallappens bis hin zu bilateralen Zysten von

einem Durchmesser über 0,5 cm in der Okzipitalregion, die mit der schlechtesten Prognose einhergehen.^{94,95} Ab einer Zystengröße von etwa 0,5 cm ist die Detektion mittels Sonographie möglich.⁶

Unter anderem beschrieben Resch et al.⁵ die Korrelation zwischen Lage und Größe der Zysten und dem Auftreten der Zerebralparese: Bilaterale Zysten, Zysten mit antero-parieto-okzipitaler und parieto-okzipitaler Lokalisation und einem Durchmesser von über 10mm gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ICP einher. Das durchschnittliche Auftreten von Zysten wurde in einer japanischen Studie 18 Tage postpartal festgelegt, reichend von 10-39 Tagen,⁹⁴ die Schädigung kann sich aber auch ohne verifizierbare Anzeichen (wie prolonged Flares, scharf begrenzte Echoverdichtung und Zysten) und zu einem späteren Zeitpunkt manifestieren.⁶

1.7.1.1. Early cystic PVL und late cystic PVL

Laut einer rezenten Studie von Kakita et al.⁹⁶ ist die sogenannte early cystic PVL, bei der es innerhalb von 10 Tagen zur Zystenbildung kommt, mit antenatalen und neonatalen Faktoren wie vorzeitigem Blasensprung, Chorioamnionitis, Hypocarbie und mütterlicher Hämorrhagie assoziiert. Als Ursachen der late cystic PVL, bei der periventrikuläre Zysten nach >10 Tagen auftreten, wurden von Kakita et al.⁹⁶ postnatale Risikofaktoren wie prolongierte mechanische Ventilation, Sauerstofftherapie und Apnoen angenommen.

Wenn die Zystenbildung bereits pränatal erfolgt, werden monozygote Zwillingsschwangerschaften, intrauterine Wachstumseinschränkungen, Oligohydramnion und kongenitale Infektionen als Hauptursachen vermutet.^{13,97}

1.7.2. Lokalisation der Läsion

Die Schädigung manifestiert sich typischerweise dorsal und lateral der Seitenventrikel (parieto-okzipital) und involviert insbesondere das Zentrum semiovale, die Summe der markhaltigen, markarmen und marklosen Fasern, die zur Hirnrinde gelangen oder von ihr ausgehen. Betroffen sind die Pyramidenbahnen, die Assoziations- oder Kommissurenbahnen

(Frontalhornbereich und Pars centralis), die Radiatio optica (Okzipitalhornbereich) und die Radiatio acustica (Temporalhornbereich),¹⁵ was die Folgeerkrankungen der PVL wie Hörstörungen, visuelle Beeinträchtigung und neuromotorische Defizite erklärt.

1.7.3. Histopathologie und zerebrovaskuläre Architektur

Histopathologisch zeigt die Erkrankung charakteristisches Aussehen, welches vom Zeitpunkt des Auftretens der Läsion abhängig ist.²¹ Es können 2 Arten von PVL differenziert werden: Die fokale periventrikuläre Nekrose und die diffuse Läsion der umgebenden weißen Substanz.^{6,41,98}

1.7.3.1. Fokale PVL

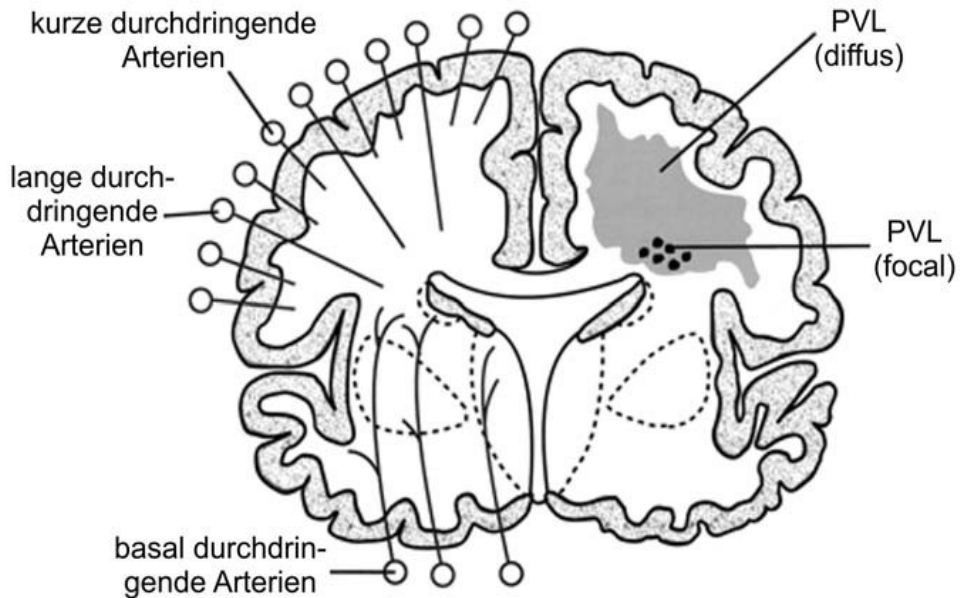
Der fokalen PVL liegt eine ischämiebedingte Nekrose aller zellulären Elemente zu Grunde. Die häufig bilateral und symmetrisch auftretende Läsion tritt in der Tiefe der weißen Substanz in den Endzonen der langen penetrierenden Arterien mit typischer Lokalisation in der Nähe des Trigonums der Seitenventrikel und des Foramen Monroi auf.^{41,98,99} Aufgrund des niedrigeren O_2 Bedarfs und der besser ausgeprägten Blutversorgung ist der Cortex von der Schädigung nicht betroffen.¹⁵ Bei dieser Form der PVL kommt es innerhalb von 6 bis 12 Stunden nach Auftreten der Schädigung zu einer Koagulationsnekrose und in weitere Folge nach 24 bis 48 Stunden zur mikroglialen Infiltration, Proliferation von hypertrophen Astrozyten und zur endothelialen Hyperplasie. Fünf Tage nach Schädigungsbeginn können Makrophagen am Entstehungsort beobachtet werden und innerhalb von 1 bis 3 Wochen kommt es häufig zur Zystenbildung, die allerdings in einigen Fällen ausbleibt.³⁰ Es kommt zu einer Volumsverminderung der weißen Substanz, einer Erweiterung des Subarachnoidalraums und zur unzureichenden Entwicklung der Gyri. Daraus resultiert als Spätfolge eine kompensatorische Ventrikulomegalie.^{100,101} Mit fortschreitender Gliose bilden sich die Zysten innerhalb von 1-3 Monaten zurück, sodass diese weder in Ultraschall noch in der Magnetresonanz nachweisbar sind.^{15,97}

1.7.3.2. Diffuse PVL

Die diffus auftretende Nekrose der weißen Substanz ist im Gegensatz zur fokalen Form zellspezifisch und schädigt Oligodendrozyten und deren Vorläuferzellen, die im Zerebrum des unreifen Fötus einen Hauptteil der Zellen ausmachen.¹⁰² Die Läsion ist im Bereich der Endzonen der kurzen penetrierenden Arterien und der langen penetrierenden Arterien lokalisiert. Die Schädigung kommt häufig bei unreiferen Frühgeborenen nach prolongierter Ventilationsbehandlung vor und geht seltener als die fokale PVL mit einer zystischen Degeneration einher. Außerdem ist die diffuse Form mit einer längeren postnatalen Überlebensrate und milderer neurologischer Folgesymptomatik assoziiert.¹⁰¹ Merkmale sind diffuser Verlust an Oligodendrozyten, Proliferation hypertropher Astrozyten und eine daraus resultierende Störung der Myelinisierung.^{103,104} Dies äußert sich in einer Rarefizierung der weißen Substanz und einer unterschiedlich ausgeprägten bilateralen Zunahme der Ventrikelgröße.¹⁵ Dieser morphologische Typus der Erkrankung bleibt aufgrund der fehlenden Zystenbildung im kranialen Ultraschall häufig unentdeckt.⁴¹

Abbildung 5 zeigt einen schematischen Koronarschnitt des Großhirns mit Lokalisation der fokalen und diffusen Komponente der PVL. Die Darstellung zeigt die tiefe, kleinflächige Lokalisation der fokalen PVL in der weißen Substanz im Bereich der Endzonen der langen penetrierenden Arterien und das Auftreten der diffuse Komponente in einem ausgedehnten, oberflächlichen Bereich im Bereich der Endzonen der kurzen penetrierenden Arterien und in den Gebieten zwischen den langen penetrierenden Arterien.⁴¹

Abbildung 5: Formen der PVL nach Volpe⁴¹



1.8. Graduierung der PVL

Abhängig von Ausdehnung der Läsion, Zystenvorkommen und Zystenpersistenz kann eine Einteilung nach de Vries in 4 Grade erfolgen:¹⁰⁵

Tabelle 2: Graduierung der PVL⁹⁴

Grad 1	Transiente periventriculäre Echodensitäten > 7 Tage (sogenannte „prolonged flares“) (siehe Abbildung 6)
Grad 2	Periventriculäre echodense Areale mit Entwicklung zu lokalisierten Zysten im Bereich des äußeren Winkels der Seitenventrikel
Grad 3	Periventriculäre echodense Areale mit Entwicklung zu ausgedehnten Zysten in der fronto-parieto-okzipitalen periventriculären weißen Substanz (siehe Abbildung 7)

Grad 4

Echodense Areale in der tiefen weißen Substanz mit Entwicklung zu Zysten bis in die subkortikale weiße Substanz

Abbildung 7: periventrikuläre Echodensitäten (Pfeile) entsprechend „prolonged flares“ bei subependymaler Blutung (>>>)

Quelle: Abteilung für Neonatologie Graz

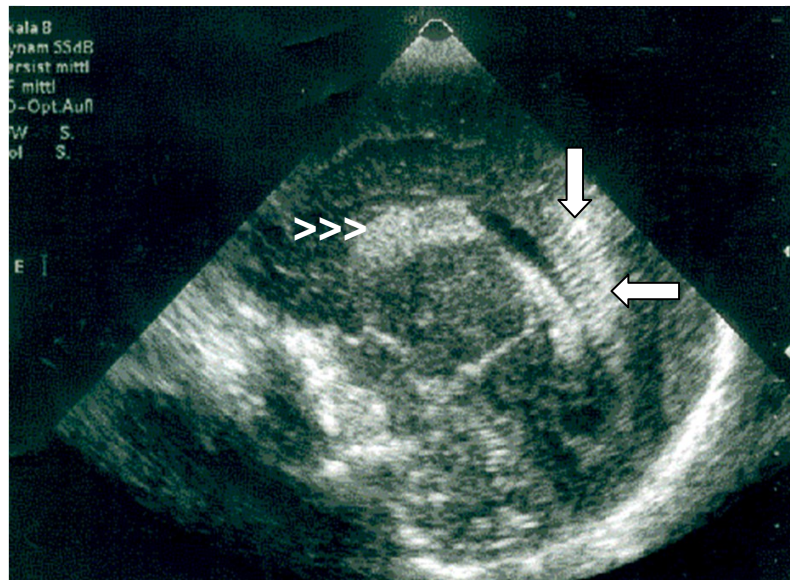
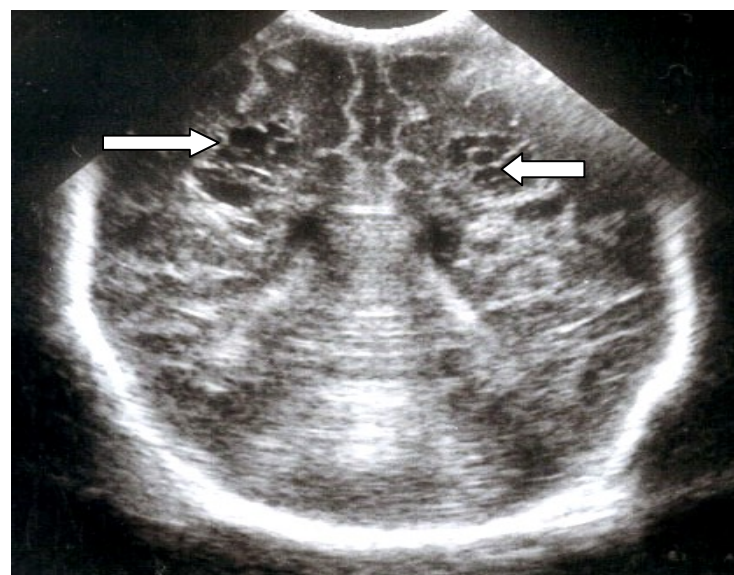


Abbildung 6: Periventrikuläre Zystenbildung (Pfeile) entsprechend PVL Grad 3-4

Quelle: Abteilung für Neonatologie Graz



1.9. Prävention und therapeutische Strategien

Trotz jahrzehntelanger medizinischer Forschung und des besseren Verständnisses der Pathogenese der PVL ist die Prävention der Schädigung nach wie vor nur begrenzt möglich. Es besteht keine Einigkeit über das optimale Management von hypoxisch-ischämischer Gehirnschädigung beim Säugling und bis dato existiert keine spezifische Therapie zur Behandlung des frühkindlichen Hirnschadens.¹⁰⁶ Es gibt jedoch einige vielversprechende therapeutische Konzepte, die bereits zur Neuroprotektion im Tiermodell geführt haben.¹⁰⁷

1.9.1. Allgemeinmaßnahmen

Die genaue Beobachtung des Feten durch regelmäßige sonographische Kontrolluntersuchungen während der intrauterinen Periode liefert Hinweise auf fetale Auffälligkeiten und ermöglicht die frühestmögliche adäquate Reaktion auf hypoxisch-ischämisch Gehirnschädigung. Das asphyxiegeschädigte Neugeborene benötigt engmaschige Überwachung und sofortige Behandlung zur Minimierung der postnatalen Schädigung.

Die Bereitstellung von adäquater Ventilation und Perfusion, die Aufrechterhaltung von normotonom Blutdruck und Normoglykämie, sowie die Kontrolle von neonatalen Krampfanfällen sind hierbei essenziell.^{98,106} Maßnahmen, die der Schädigung der weißen Substanz indirekt entgegenwirken können sind: Antibiotikagabe bei Müttern mit frühzeitiger Wehentätigkeit zur Vermeidung intrauteriner Infektionen, ausreichende Behandlung von Kindern mit arterieller Hypotonie durch Volumengabe, adäquater Einsatz von maschineller Beatmung zur Vermeidung von Hypocarbie und bisher nur experimentell erprobte antioxidative Therapie zur Hemmung von freien Radikalen, die in der Pathogenese der PVL eine Rolle spielen.^{36,37,108}

1.9.2. Glukokortikoide

Die antenatale Gabe des Glukokortikoids Betamethason soll nach Baud et al.¹⁰⁹ protektive Effekte haben und nachweislich das Risiko des Auftretens von zystischer PVL bei Frühgeborenen senken, wohingegen Dexamethason mit einem beträchtlich höheren Risiko verbunden ist. Ob die geringe Strukturdifferenz der beiden Medikamente für den neuroprotektiven Effekt verantwortlich ist, konnte nicht verifiziert werden.

Bei der Prävention nimmt auch die Behandlung der mit PVL vergesellschafteten periventrikulären-interventrikulären Hämorrhagie (PV-IVH) einen wichtigen Stellenwert ein. PV-IVH tritt bei etwa 10-15% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm auf. Zur Behandlung dieser Komplikation hat sich ebenfalls die antenatale Gabe von Glukokortikoiden und die postnatale Gabe von Indometacin bewährt.⁶

1.9.3. Infektionsprävention

Da ein gesicherter Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, intrauterinen Infektionen und dem Auftreten der zystischen PVL besteht, kommt dem Screening auf maternale genitale Infektionen eine wichtige Rolle in der Primärprävention zu, da beispielsweise Frauen mit histologisch gesicherter Chorioamnionitis im Durchschnitt 2 Wochen früher gebären, als jene ohne Infektionszeichen.^{110,111} Durch die Senkung der Frühgeburtlichkeit besteht die Möglichkeit das Auftreten der zystischen PVL zu reduzieren,¹¹² da nach der 32. Schwangerschaftswoche aufgrund der besser entwickelten Gefäßversorgung und Anastomosierung des fetalen Gehirns weniger Gefahr für eine Schädigung der periventrikulären weißen Substanz besteht.¹¹³

1.9.4. Geburtsmodus

Der Geburtsmodus kann Einfluss auf die Entwicklung der PVL haben: wenn das Gehirn durch fetale Inflammationsreaktion sensibler auf

Sauerstoffmangelzustände reagiert, erscheint es plausibel, dass die Vermeidung von Geburtswehen, die zu einem gewissen Grad fetale Hypoxie und Stress verursachen, neuroprotektiv wirken kann.¹¹⁴ Durch die Durchführung einer elektiven Sectio vor Wehenbeginn konnte einer Case-Control-Studie von Badawi et al.¹¹⁵ zufolge eine signifikante Reduktion der neonatalen Gehirnschädigung erreicht werden, wohingegen im Notfall durchgeführte Kaiserschnitte mit einem deutlich höheren Risiko assoziiert waren.

1.9.5. Milde Hypothermie

In den letzten Jahren wurde der neuroprotektive Effekt von milder Hypothermie auf ischämisch verursachte Gehirnläsionen festgestellt. Experimentelle Studien an Tieren zeigten, dass die Erniedrigung der Gehirntemperatur um 3-4 C° zum Zeitpunkt zerebraler Ischämie zur Reduktion des neuronalen Zelluntergangs führt.^{116,117} Außerdem konnte bei den behandelten Tieren eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungs- und Lernfähigkeit festgestellt werden. Um den maximalen neuroprotektiven Effekt zu erreichen, kommt es auf den Zeitpunkt der Anwendung von Hypothermie an: milde Hypothermie direkt nach der ischämischen Schädigung verbesserte im Tiermodell nachweislich das Outcome.¹¹⁸ Gun et al.¹¹⁹ konnten durch Verlängerung der hypothermischen Periode auf 72 Stunden auch 5,5 Stunden nach Ischämie eine signifikante Reduktion der zerebralen Schädigung nachweisen.

1.9.6. Pharmakologische Therapie

Durch das bessere Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge, die eine Rolle in der Entstehung der PVL spielen und der Mechanismen der neuronalen Degeneration und Protektion besteht die Möglichkeit pharmakologische Substanzen einzusetzen, die diesen entgegenwirken und so den weitgehenden Erhalt der normalen Hirnleistung gewährleisten sollen. Bis dato ist es noch nicht gelungen dieses Vorhaben zu verwirklichen, im Tiermodell konnten allerdings bereits Erfolge erzielt werden.¹⁰⁷

1.9.6.1. Flunarizin

Eine Therapieoption ist die Gabe von Flunarizin, dessen neuroprotektiver Effekt auf der antagonistischen Wirkung an den spannungsabhängigen Kalziumkanälen beruht.¹⁰⁷ Der „Calcium-Overload-Blocker“ Flunarizin bewirkt durch seine antivasokonstriktorischen Effekte eine erhöhte Verformbarkeit der Erythrozyten, was zu einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes führt. Im Tierversuch von Jensen et al.¹⁰⁷ wurde das Medikament eine Stunde vor einem künstlich hervorgerufenen ischämischen Insult bei Schafen in einer Konzentration von 1mg/kg Körpergewicht appliziert. Dabei wurde eine signifikante Reduktion der neuronalen Schädigung zum Zeitpunkt akuter Asphyxie durch Gewährleistung eines adäquaten zerebralen Blutflusses festgestellt.

1.9.6.2. Magnesium

Ein weiteres Medikament mit nachgewiesener neuroprotektiver Wirkung ist Magnesium. Retrospektiven Studien von Nelson et al.¹²⁰ und Schendel et al.¹²¹ zufolge wirkt es durch seine vasodilatatorischen und antikonvulsiven Eigenschaften der Entwicklung der Zerebralparese bei Frühgeborenen unter 1500g entgegen.¹²²

1.9.6.3. Antioxidantien

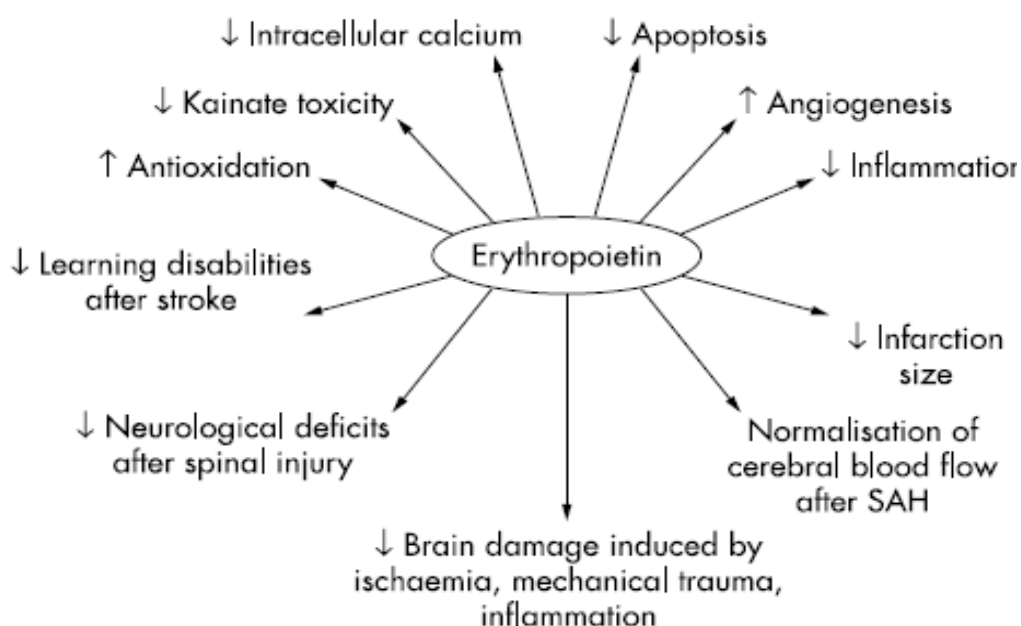
Ischämie führt zum axonalen und neuronalen Zelluntergang, wodurch Glutamat in den Extrazellularraum abgegeben wird. Freie Radikalfänger und Rezeptorblocker können in vitro die durch Glutamat induzierte Schädigung der Prä-Oligodendrozyten verhindern.^{62,123} Antioxidantien, wie der Xanthinoxidase-Inhibitor und Radikalfänger Allopurinol, die die Bildung von freien Radikalen verhindern, wirken sich laut Van Bel et al.¹²⁴ positiv auf das neurologische Outcome der betroffenen Frühgeborenen aus, wobei die Wirkung keine statistische Signifikanz erreichte.

Der Grund für die erhöhte Vulnerabilität der Prä-Oligodendrozyten ist nicht gänzlich geklärt, könnte aber mit der erhöhten lokalen Eisenkonzentration nach intraventrikulärer Hämorrhagie und der mangelnden antioxidativen Abwehrmechanismen in Zusammenhang stehen. Dem Antioxidans und Radikalfänger Vitamin E und dem selektiven Eisenchelator Desferoxamin werden ebenfalls eine protektive Wirkung auf die Prä-Oligodendrozyten zugeschrieben.²

1.9.6.4. Erythropoietin

Die Wirkung von rekombinantem Erythropoietin beruht auf der dosisabhängigen Reduktion des Glutamat und NO-induzierten Zelluntergangs. Außerdem kann freies Eisen, das nach hypoxisch-ischämischer Schädigung oxidativen Stress im neonatalen Zerebrum verursacht, durch gesteigerte Eisenutilisation gesenkt werden. Rekombinantes Erythropoietin wirkt apoptotischem Zelluntergang entgegen und führt zur Reduktion der inflammatorischen Reaktion. Weitere positive Effekte sind in Abbildung 8 dargestellt.^{125,126} Die neuroprotektive Potenz von rekombinantem EPO wurde in multiplen experimentellen Studien bestätigt und der Einsatz bei unreifen Frühgeborenen erscheint gerechtfertigt.¹²⁶

Abbildung 8: Im Tiermodell beobachtete neuroprotektive Effekte von Erythropoietin nach Strunk¹²⁶



1.10. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren der zystischen PVL sind multifaktoriell und treten häufig in Kombination auf, nicht immer kann ein isolierter Faktor für die Entstehung der Erkrankung identifiziert werden. Ein maßgeblicher Risikofaktor ist die Frühgeburtlichkeit per se, die mit einem Gipfel zwischen der 28. und 30. Schwangerschaftswoche eine „conditio sine qua non“ in der Genese der zystischen PVL darstellt.¹⁵ Den meisten Studien zufolge liegt das prädisponierende Gestationsalter unter 35 Wochen.^{5,12,16,30,91,95,127,128,129}

Neonatale und maternale Infektionen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der zystischen PVL. Vorzeitiger Blasensprung und Chorioamnionitis mit oder ohne Zeichen eines Amnioninfektionssyndroms sind, bei koinzidentiellem Auftreten und isoliert, konstant nachgewiesene Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung.^{42,43,130,131,132,133,134,135}

Zupan et al.¹³⁴ zeigten, dass Präeklampsie einen protektiven Faktor bei der Entstehung der zystischen PVL darstellt, was von Resch et al.⁵ für Frühgeborene unter 32 Gestationswochen bestätigt werden konnte, bei Kindern zwischen der 33. und 35. Gestationswoche war das Risiko in dieser Studie allerdings erhöht.

Einige Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen Mehrlingschwangerschaften und dem Auftreten der zystischen PVL.^{5,131,134,135,136} Der Geburtsmodus kann laut Baud et al.¹³³ und Yoon et al.¹³⁷ Einfluss auf die Entwicklung der PVL haben und die Inzidenz der Erkrankung durch die Durchführung einer elektiven Sectio gesenkt werden. Resch et al.⁵ bestätigten die Risikosenkung lediglich für Neugeborene vor der 29. Gestationswoche. Mechanische Beatmung ist konstant als Risikofaktor für zystische PVL nachgewiesen,^{129,130} kontroversiell diskutierte Risikofaktoren sind dagegen Asphyxie und das RDS,^{44,137} das eher mit der intraventrikulären Blutung als mit der zystischen PVL assoziiert ist.¹⁵ Mütterliche Hämorrhagie, arterieller Hypotonus^{44,127} und pathologisches Kardiotokogramm¹³⁸ wurden in einigen Studien als Risikofaktoren für die Erkrankung bestätigt, von anderen Autoren konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden.^{5,55,130}

Der Zustand des Kindes um die Geburt (Apgar Score und Blutgaswerte in der Nabelschnur) wird ebenfalls kontroversiell diskutiert.¹⁵ Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Hyperbilirubinämie während der Neonatalperiode und der zystischen PVL wurde von Trounce et al.¹³⁰ und Ikonen et al.¹³⁹ festgestellt, Van der Bor et al.¹⁴⁰ demonstrierten zusätzlich eine Korrelation mit dem Auftreten der infantilen Zerebralparese. Neonatale Krampfanfälle, die auf eine Schädigung der weißen Substanz hinweisen können, wurde von Yoon et al.¹³⁷ und Resch et al.⁵ in Zusammenhang mit zystischer PVL gebracht. Ein persistierender Ductus arteriosus wurde in einer Studie als zusätzlicher Risikofaktor identifiziert,¹²⁹ von den meisten Autoren wurde jedoch keine Korrelation gefunden.^{37,55,130,134,139} Weitere mit PVL assoziierte Faktoren sind die nekrotisierende Enterokolitis,¹²⁹ arterieller Hypotonus¹⁴¹ und Pneumothorax.^{44,129,130}

Der positive Nachweis von Hypocarchie als Risikofaktor erfolgte bereits in mehreren Studien,^{36,37,129,137} der genaue Zusammenhang zwischen PVL und Hypocarchie ist jedoch noch nicht gänzlich geklärt.

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten bestätigten sowie kontroversiell diskutierten Risikofaktoren. Die Literaturangaben beziehen sich ausschließlich auf den positiven Nachweis als Risikofaktor.

Tabelle 3: Nachgewiesene Risikofaktoren der PVL nach Resch¹⁵

Risikofaktor	Literaturnachweise
Maternale Faktoren	
Vorzeitiger Blasensprung (PPROM)	Alexander et al. ⁴² , Baud et al. ¹³³ , Perlman et al. ⁵⁵ , Resch et al. ⁵ , Zupan et al. ¹³⁴
Chorioamnionitis	Alexander et al. ⁴² , Baud et al. ¹³³ , Bejar et al. ¹³¹ , Verma et al. ¹³² , Perlman et al. ⁵⁵ , Damman et al. ⁴³ , Resch et al. ⁵ , Yoon et al. ¹³⁷ , Zupan et al. ¹³⁴
Vaginale Blutung (kontroversiell)	Calvert et al. ¹²⁷ , Sinha et al. ⁴⁴
Peripartale Faktoren	
Mehrlingsschwangerschaft	Bejar et al. ¹³¹ , Geva et al. ¹³⁵ , Goetz et al. ¹³⁶ , Resch et al. ⁵ , Zupan et al. ¹³⁴

Pathologisches Kardiotokogramm	Ito et al. ¹³⁸
Geburtsmodus (kontroversiell)	Baud et al. ¹³³ , de Vries et al. ¹²⁹ , Ikonen et al. ¹³⁹ , Resch et al. ⁵
Niedriger Apgar Score, schlechter Nabelarterien-pH	Calvert et al. ¹²⁷ , de Vries et al. ¹²⁹ , Sinha et al. ⁴⁴
Neonatale Faktoren	
Mechanische Beatmung	De Vries et al. ¹²⁹ , Sinha et al. ⁴⁴ , Trounce et al. ¹³⁰
Hyperkapnie	Trounce et al. ¹³⁰
Hypocarie	Calvert et al. ¹²⁷ , Fujimoto et al. ³⁶ , Iida et al. ¹⁴¹ , Ikonen et al. ¹³⁹ , Wiswell et al. ³⁷
Pneumothorax	De Vries et al. ¹²⁹ , Sinha et al. ⁴⁴ , Trounce et al. ¹³⁰
Bakterielle Infektion Septikämie	Sinha et al. ⁴⁴
Nekrotisierende Enterokolitis	De Vries et al. ¹²⁹
Arterieller Hypotonus	Iida et al. ¹⁴¹
Hyperbilirubinämie	Ikonen et al. ¹³⁹ , Resch et al. ⁵ , Trounce et al. ¹³⁰
Persistierender Ductus arteriosus	De Vries et al. ¹²⁹ , Sinha et al. ⁴⁴

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven Case-Control-Studie wurden zur Evaluierung perinataler und neonataler Risikofaktoren bei PVL die Daten aller Frühgeborenen mit der sonographisch bestätigten Diagnose zystische periventrikuläre Leukenzephalomalazie, die in den Jahren 1999 bis 2008 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz hospitalisiert waren, untersucht. Die PVL-Kinder wurden hinsichtlich Gestationsalter (+ / - 1 Schwangerschaftswoche), Geburtsgewicht (+ / - 200g), Geschlecht und Geburtsjahr mit jeweils 2 Kontrollkindern gematcht, in Ausnahmefällen konnte beim Matching auf das Geburtsjahr davor oder danach zugegriffen werden. Es wurde eine Datenbank mit pränatalen, perinatalen und neonatalen Risikofaktoren erstellt. Die Datenerhebung erfolgte aus Patientenkartekarten und archivierten Patientenakten der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz. Des Weiteren wurden Arztbriefe, Dekurse, Laborbefunde und die Nachbehandlung im Rahmen weiterer stationärer Aufenthalte untersucht und die gesammelten Daten in Microsoft Excel tabellarisch dokumentiert.

Eine gesonderte Untersuchung erfolgte für den Parameter Hypocarchie, wobei die CO₂-Werte vom 1.-4. Lebenstag sowie deren Verlauf in der Fall- und Kontrollgruppe von 2002 bis einschließlich 2008 untersucht wurden, da für den Zeitraum zwischen 1999 bis 2001 keine ausreichenden Daten archiviert waren. Frühgeborene, die eine Beatmungstherapie (mechanische Beatmung einschließlich CPAP-Beatmung) benötigen, werden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz zur Monitorisierung der Blutgase in der Regel mit einer arteriellen Leitung versorgt und die Werte und Details werden im sogenannten Beatmungsprotokoll innerhalb der Patientenakte dokumentiert und archiviert. Aus dem Beatmungsprotokoll wurden die pCO₂-Werte entnommen, festgestellt ob eine Hypocarchie (Wert < 35mmHg) vorlag (1) oder nicht (0), ob der Wert kapillär (c), arteriell (a) oder venös (v) gemessen worden war, der Zeitpunkt in Stunden post

partum, sowie die Minimalwerte des pCO₂, die Dauer der Hypocarbie in Stunden, erneut aufgetretene Episoden und die Gesamtzeit bis zur Normalisierung in Stunden festgehalten und infolge in einer Excel Tabelle eingetragen und ausgewertet. Nach Fertigstellung der Datenbank für diese Studie wurde sie auf Fehler überprüft.

Einschlusskriterien:

PVL-Gruppe: Eingeschlossen waren alle Frühgeborenen mit der sonographisch verifizierten Diagnose zystische PVL, die im Zeitraum von 1999 bis 2008 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz hospitalisiert waren.

Kontrollgruppe: 1:2 hinsichtlich Geburtsjahr, GA, GG, und Geschlecht gematchte Frühgeborene der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz.

2.2. Datenbank

Sonographische Kontrolluntersuchungen wurden routinemäßig bei allen Frühgeborenen am 1., 3., und 5. Tag post partum und bei Ultraschallabnormalitäten zusätzlich danach einmal wöchentlich durchgeführt. Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem handelsüblichen Sonographiegerät (Advanced Technology Laboratories Inc., Bothell, WA, USA) mit 7.5 oder 8.2 MHz Transducer durchgeführt. Durch die vordere Fontanelle wurden mehrere Bilder im Koronar- und Sagittalschnitt aufgenommen. Periventrikuläre Hyperechodensitäten wurden als konfluierende Areale mit erhöhter Echodensität, die ähnlich echogen wie der Plexus choroideus imponieren, festgelegt. Zur Diagnosestellung wurden pathologische Befunde sowohl im Koronar- als auch im Sagittalschnitt benötigt. Bei der Lagebeschreibung der Zysten wurde nach Fujimoto et al.³⁴ unterteilt in anterior (A): anterior zum Frontalhorn der Seitenventrikel, (P) parietal: lateral des Seitenventrikels und okzipital (O): seitlich angrenzend an das Hinterhorn des Seitenventrikels gelegene Zysten. Der maximale Durchmesser der größten Zysten wurde nach Resch et al.⁵ im Koronar- und Sagittalschnitt gemessen.

Zur Beurteilung des neurologischen Outcomes wurden die ehemaligen Frühgeborenen mit korrigiertem Alter von 4, 8, 12, 18 und 24 Monaten und danach

jährlich untersucht. Zur Bewertung wurden neurologischer Entwicklungstest nach Griffith¹⁴² für die ersten zwei Lebensjahre, nach Kaufmann¹⁴³ für die Folgejahre und neurologische Testverfahren von Amiel-Tison¹⁴⁴ und Touwen¹⁴⁵ verwendet. Die Klassifikation beinhaltet:

- a) mentales Outcomes: normale Entwicklung, Entwicklungsrückstand und leicht- bis hochgradige geistige Retardierung,
 - b) neurologisches Outcome: normale Entwicklung, geringgradige neurologische Auffälligkeiten (einschließlich Dystonie, Hypotonie und Asymmetrie), Hemiplegie (einseitig, Arme mehr betroffen als Beine), Diplegie (minimale Beeinträchtigung der oberen Extremität, Beine mehr betroffen) und Tetraplegie (schwerwiegende Beeinträchtigung aller Extremitäten, Beine mehr als Arme)
 - c) Sehstörungen: normale Sehfähigkeit, Strabismus, Myopie, schwere Sehstörung und Blindheit
 - d) Hörstörungen: Hördefizit und Taubheit
- Außerdem wurden Mikrozephalus und Dystrophie beurteilt.

2.3. Ausgewertete Faktoren

Gesammelt und statistisch ausgewertet wurden:

Pränatale Parameter: mütterliches Alter, Anzahl der Schwangerschaften, Mehrlingsschwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche, mütterliche Hämorrhagie, Präeklampsie/ Eklampsie, vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis, pathologisches Kardiotokogramm, Steißlage und Kaiserschnitt

Perinatale Parameter: mütterliche Steroide, mütterliche Antibiotikagabe, Apgar-Scores nach 1, 5 und 10 Minuten, Nabelarterien-pH, kapillärer pH innerhalb von 30 Minuten nach der Geburt, Geburtsgewicht, für das Gestationsalter zu kleine Neugeborene (Small for gestational age: SGA) und Geschlecht

Postnatale Parameter: Asphyxie, Early Onset Sepsis (EOS), Arterielle Hypotension, Hyperbilirubinämie, PV-IVH, posthämorrhagischer Hydrozephalus, RDS, mechanische Ventilation einschließlich CPAP-Beatmung, Hypocarchie, neonatale Krampfanfälle und Apnoen.

2.4. Definition der Parameter

PROM wurde definiert als Blasensprung vor dem Einsetzen der Geburtswehen. *Klinische Chorioamnionitis* wurde entsprechend der Definition von Baud et al. (1996) diagnostiziert. *Respiratory distress syndrome* wurde definiert als: Dyspnoe innerhalb der ersten 4-6 Stunden postpartal, zusätzliche Notwendigkeit von O₂ Gabe zur Zyanoseprävention und retikulogranuläre Areale im Thoraxröntgen. *Arterielle Hypotension* wurde nach Low et al. (1991) festgelegt als mittlerer arterieller Blutdruck gemessen mit Dinamap unter 95% des Normwerts, der medikamentös behandelt wurde. *Neonatale Krampfanfälle* wurden definiert als paroxysmale Alterationen der neurologischen Funktion, entweder subtil, tonisch, klonisch oder myoklonisch, einhergehend mit Veränderungen im autonomen Nervensystem. Abgegrenzt wurden diese vom symmetrisch auftretenden Tremor bei Angstzittern. *Hypocarchie* wurde als arterieller CO₂-Partialdruck unter 35 mmHg (<4.67 kPa) für mindestens eine Stunde innerhalb der ersten fünf Lebensstage festgelegt. Die Diagnose *Early Onset Sepsis* (EOS) wurde unterteilt in positive Blutkultur und klinisch bestätigte Sepsis. Blutkulturen wurden bei allen Kindern mit Verdacht auf EOS abgenommen, bevor die antibiotische Therapie begonnen wurde. Fälle, bei denen ein Wachstum mikrobieller Keime, oft durch Kontamination verursacht, festgestellt wurde, wurden nicht als manifeste Infektionen beurteilt. Für die klinische EOS mussten in den ersten 72 Lebensstunden mindestens drei von fünf klinischen Zeichen und entweder maternale Risikofaktoren und/oder ein positiver laborchemischer Sepsis Screen vorhanden sein und eine antibiotische Therapie über mindestens sieben Tage durchgeführt worden sein. Klinische Zeichen einer Sepsis waren:

- a) Respiratorische Symptome: (Apnoe, Tachypnoe >60/min, Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose, Atemnot)
- b) Kardiozirkulatorische Symptome (arterielle Hypotonie, Tachy- oder Bradykardie >180/min bzw. <100/min)
- c) Neurologische Symptome (Lethargie, Irritabilität, Krämpfe)
- d). Hypo- oder Hyperthermie (Körperkerntemperatur >38,5°C oder <36,0°C)

- e) Verlängerte Rekapillarierungszeit >2 Sekunden oder schlechtes Hautkolorit.

Maternale Risikofaktoren waren: vorzeitiger Blasensprung (bei Reifgeborenen >18 Stunden), Amnioninfektionssyndrom der Mutter und Fieber während der Wehen. Für einen positiven Sepsis Screen mussten mindestens zwei von vier laborchemischen Parametern positiv sein: CRP >8mg/L, Leukozyten <9000/ μ l oder >34000/ μ l, neutrophile Granulozyten <7000/ μ l (<2000/ μ l für die ersten 24 Stunden) oder >14400/ μ l, IT-Ratio >0,2.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Daten wurden mit Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, 2007, Redmond, USA) und SPSS 17 (SPSS Inc., 2008, Chicago, USA) aufbereitet und ausgewertet.

Die univariate Analyse wurde mit dem t-Test und dem Wilcoxon-Test für numerische Daten nach Prüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Die Multivarianzanalyse wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Kategoriale Daten wurden entsprechend mit dem Chi-Quadrat mit Yates-Korrektur und dem Fisher's exact Test getestet.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem p-Wert beschrieben. Statistische Signifikanz wurde erreicht ab $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

Zur Studienpopulation zählten 47 Frühgeborenen, bei denen während des Studienzeitraums von 1999 bis 2008 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz zystische PVL diagnostiziert wurde, mit einem medianen Gestationsalter von 30 Wochen und einem medianen Geburtsgewicht von 1450 g. Weitere perinatale Daten der Studienpopulation und der 94 gematchten Kontrollkinder sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Perinatale Daten der Studienpopulation und der Kontrollgruppe, univariate Analyse

Perinatale Parameter	PVL Gruppe n = 47	Gematchte Kontrollgruppe n = 94	p-Wert
Gestationsalter (in Wochen)	30.3 ± 2.3 (25-35)	30.4 ± 2.4 (24-36)	.430
Geburtsgewicht (in Gramm)	1450 ± 550 (618-2500)	1446 ± 358 (685-2510)	.476
Männliches Geschlecht	22 (47)	44 (47)	.500
SGA	2 (4.3)	9 (9.6)	.135
Beckenendlage	10 (21)	23 (25)	.374
Fetal distress *	20 (43)	32 (34)	.119
Sectio caesarea	29 (62)	72 (77)	.047
Nabelschnurarterien pH	7.30 ± 0.08	7.28 ± 0.09	.175
Apgar 1 Minute	6.7 ± 1.9	7.1 ± 2.1	.195
Apgar 5 Minuten	8.3 ± 1.4	8.8 ± 1.2	.036
Apgar 10 Minuten	8.8 ± 1.0	9.2 ± 1.0	.042
Kapillärer pH**	7.17 ± 0.09	7.23 ± 0.14	.060

Die Daten sind angegeben als Anzahl (%) oder als Median ± Standardabweichung

SGA: small for gestational age, *pathologisches Kardiotokogramm, missfärbiges Fruchtwasser,

**innerhalb von 30 Minuten post partum (nicht für alle Neugeborenen verfügbar)

Der mediane Zeitpunkt der Erstdiagnose von periventrikulären Hyperechodensitäten war zwei Tage postpartal, der mediane Zeitpunkt der Erstdiagnose von Zysten war 16 Tage postpartal reichend von 1 bis 64 Tage postpartal. Die mediane Latenzzeit zwischen der letzten Ultraschalluntersuchung und der ersten Diagnose von Zystenbildung war 7 Tage. Bei 31 Patienten (66%) wurde eine bilaterale zystische PVL diagnostiziert, bei 37 Patienten (77%) waren die Zysten okzipital, parieto-okzipital oder antero-parieto-okzipital lokalisiert. Der Maximaldurchmesser einzelner Zysten reichte von 1 bis 30 mm (Median: 7 mm).

Der mediane Follow-Up von 46 Monaten (reichend von 12 bis 114 Monate) zeigte 5 Patienten (11%) mit normaler Entwicklung, 4 (8%) mit Entwicklungsverzögerung oder mit geringgradigem neurologischen Defizit und 37 (78%) mit infantiler Zerebralparese. 1 Kind (2%) starb am 7. postpartalen Tag unmittelbar nach periventrikulärer Zystenbildung. Bei 8 Patienten (17 %) wurde geistige Retardierung, bei 16 (35%) Strabismus und bei 6 (13%) Sehstörungen diagnostiziert. Hörstörungen zeigten sich bei keinem der Patienten. 8 Kinder (17%) neigten zu Krampfanfällen und in 2 Fällen (4 %) wurde ein Mikrozephalus diagnostiziert.

In der univariaten Analyse zeigten folgende Faktoren eine signifikante Korrelation mit der zystischen PVL: niedriger Apgar-Score nach 5 und 10 Minuten ($p=0.03$; $p=0.04$), neonatale Krampfanfälle ($p=0.01$), Early Onset Sepsis (EOS) ($p=0.02$), neonatale Steroide ($p=0.02$), idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS) mit Surfactant Therapie ($p=0.01$) und Hypocarbie ($p<0.002$). In vitro Fertilisation (IVF), Sectio caesarea und Präeklampsie korrelierten negativ mit zystischer PVL. (Tabelle 4 und 5)

Tabelle 5: Maternale Parameter der Studienpopulation und der Kontrollgruppe, univariate Analyse

Perinatale Parameter	PVL-Gruppe n = 47	Gematchte Kontrollgruppe n = 94	p-Wert
mütterliches Alter	28.6 ± 6.2 (18 – 40)	29.8± 6.1 (16 – 45)	.143
Anzahl der Schwangerschaften	2.2 ± 1.2 (1 – 6)	2.2 ± 1.4 (1 – 6)	.438
Mehrlingsschwangerschaften	22 (36)	29 (31)	.264
Fehlgeburten	15 (32)	30 (32)	.434
In vitro Fertilisation	1 (2.1)	10 (11)	.043
mütterliche Hämorrhagie	6 (13)	12 (13)	.444
Präeklampsie	2 (4.3)	16 (17)	.019
PPROM	17 (36)	34 (36)	.464
Chorioamnionitis	14 (30)	25 (27)	.291
mütterliche Steroide	25 (53)	56 (60)	.438
mütterliche Antibiotika	22 (47)	53 (37)	.097

Die Daten sind angegeben als Anzahl (%) oder als Median ± Standardabweichung

PPROM: preterm premature rupture of the membranes, vorzeitiger Blasensprung

Tabelle 6 zeigt postpartale bzw. neonatale Parameter mit der Auswertung des Risikofaktors Hypocarchie, der im Detail von 2002 bis 2008 analysiert wurde. Hinsichtlich Dauer der einzelnen Episoden, Höhe der pCO₂-Werte und Zeitdauer bis zur Normalisierung der Hypocarchie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen, eine Differenz zeigte sich lediglich im zeitlich späteren Auftreten niedriger pCO₂-Werte in der PVL-Gruppe.

Tabelle 6: neonatale Parameter der Studienpopulation und der Kontrollgruppe, univariate Analyse

neonatale Risikofaktoren	PVL-Gruppe n = 47	Gematchte Kontrollgruppe n = 94	p-Wert
Asphyxie	4 (8.5)	9 (9.6)	.434
Apnoe	30 (64)	55 (59)	.297
arterielle Hypotension	11 (23)	25 (27)	.394
Hyperbilirubinämie*	17 (36)	27 (29)	.164
neonatale Krampfanfälle	4 (8.5)	1 (1.1)	.011
Early Onset Sepsis	11 (23)	10 (11)	.018
neonatale Antibiotika	33 (70)	65 (69)	.485
neonatale Steroide	10 (21)	9 (9.6)	.020
IVH I-III	13 (28)	17 (18)	.096
PDA*	12 (26)	29 (31)	.269
RDS	34 (72)	51 (54)	.013
mechanische Ventilation**	37 (79)	65 (69)	.080
Dauer der mechanischen Ventilation (Tage)**	12.8 ± 15.4 (0-66)	9.4 ± 13.6 (0-69)	.090
Hypocarbie***	21/31 (68)	22/62 (35)	<.002
niedrigster PaCO ₂ Wert	31.3 ± 2.9 (23.2 - 34.8)	30.9 ± 3.0 (24.6 - 34.9)	.327
Zeit des Auftretens von Hypocarbie (in Stunden post partum)	25.7 ± 23.3 (2.5 - 96)	15.4 ± 9.3 (1 - 38)	.033
Dauer der Hypocarbie (in Stunden)****	17.8 ± 23.4 (2 - 75)	15.3 ± 16.1 (2 - 48)	.346

Die Daten sind angegeben als Anzahl (%) oder als Median ± Standardabweichung

IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, PDA: persistierender Ductus arteriosus, CPAP: continuous positive airway pressure, RDS: respiratory distress syndrome mit Surfactanttherapie
* behandlungsbedürftig, ** einschließlich CPAP, *** PaCO₂ < 35 mmHg (< 4.67 kPa) innerhalb der ersten 5 Lebenstage, Studienzeitraum von 2002 bis 2008, **** einschließlich aller Episoden

Bei der Multivarianzanalyse mittels logistischer Regression erwiesen sich Early Onset Sepsis und Hypocarchie als unabhängige Risikofaktoren der zystischen PVL ($p=0.017$ und $p=0.001$). Neonatale Steroide waren bis zum letzten Analyseschritt signifikant ($p=0.027$).

4. Diskussion

Entsprechend den Ergebnissen anderer Autoren, bei denen das prädisponierende Gestationsalter für zystische PVL unter 35 Wochen lag,^{5,12,16,30,91,95,127,129,130} zeigte sich bei unserer Studie ein Auftreten der Erkrankung zwischen der 25. und der 35. Gestationswoche (Median: 30). Fujimoto et al.¹⁴⁶ berichten von Vorkommen von PVL bis zur 37. Gestationswoche.

Frühgeburtlichkeit per se stellt den wichtigsten Vulnerabilitätsfaktor in der Entstehung der zystischen PVL dar, da das unreife Frühgeborene empfindlicher auf schädigende Einflüsse reagiert, als das Reifgeborene. Die Prädisposition unreifer Frühgeborener für die Erkrankung ist auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen. Epidemiologischen Studien zufolge ist die Vaginalflora von Schwangeren, die frühzeitig entbinden, vermehrt mit Mikroorganismen wie Streptokokken der Gruppe B besiedelt, die durch intrauterine Inflammationsreaktion zum vorzeitigen Blasensprung führen und in weiterer Folge zur Entstehung von zystischer PVL beitragen können.¹³ Außerdem besteht vor der 30. Gestationswoche ein erhöhtes Risiko für periventrikuläre ischämische Schädigung, da die Gefäßversorgung und Anastomosierung penetrierender zerebraler Arterien noch unausgeprägt ist. Ab der 32. Schwangerschaftswoche kommt es zur Zunahme der Gefäßlänge und zur vermehrten Anastomosierung zwischen den Gefäßen, was zur signifikanten Risikoreduktion für das Auftreten zystischer PVL beim Reifgeborenen führt.⁶

Intrauterine und neonatale Infektionen in der Pathogenese der zystischen PVL sind in den letzten Jahrzehnten zunehmend in den Mittelpunkt der medizinischen Forschung gerückt.^{131,132} Bereits Ende des 19. Jahrhunderts vermutete man den Zusammenhang zwischen intrauterinen Infektion und dem vermehrten Auftreten der zystischen PVL beim Neugeborenen.¹⁶ Im Laufe der Jahrzehnte bestätigten mehrere Studien diese These und es besteht sowohl klinische als auch experimentelle Evidenz dafür, dass es einen engen Zusammenhang zwischen mütterlicher Infektion bzw. Inflammation des Chorions und Amnions und der Schädigung der weißen Substanz gibt.^{42,43,62,131,133} In einer Meta-Analyse von 30

Studien wurde Chorioamnionitis als wichtiger Risikofaktoren für die zystische PVL und die Entstehung der infantilen Zerebralparese bestätigt.¹⁵⁰

Chorioamnionitis bezeichnet eine bakterielle Infektion des Chorions und des Amnions und ist bei Frühgeborenen vor der 28. Schwangerschaftswoche epidemiologischen Studien zufolge in 50–60% der Fälle nachweisbar.¹⁴⁷ Dabei entwickelt die Schwangere selten Symptome einer systemischen Inflammationsreaktion, sodass die Entzündung häufig subtil und chronisch verläuft. Induziert die Chorioamnionitis eine systemische Entzündungsreaktion der Schwangeren, entwickelt sich eine klinisch fassbare Infektion mit mütterlichem Fieber, mütterlicher und fetaler Tachykardie und übel riechendem Fruchtwasser. Darüber hinaus kommt es zum Anstieg von Entzündungsproteinen (mütterliche Leukozytose mit Anstieg des C-reaktiven Proteins) und druckschmerzhaftem Uterus.^{148,149} Sowohl die manifeste als auch die subklinisch verlaufende Chorioamnionitis kann zur fetalen Entzündungsreaktion führen, die subsequent neonatale Hirnschädigung und Zerebralparese hervorrufen kann,^{134,150,151} zusätzlich wird die intrinsische Vulnerabilität des unreifen fetalen Gehirns gegenüber intrauterinen Sauerstoffmangelzuständen durch Koinzidenz von Chorioamnionitis signifikant erhöht.¹⁵² Die bei intrauterinen Infektionen freigesetzten bakteriellen Entzündungsmediatoren inhibieren die fetale zerebrale Integrität auf verschiedenen Ebenen: Neben dem direkt neurotoxischen Effekt von Endotoxinen und freigesetzten proinflammatorischen Zytokinen, kommt es zu einer inflammationsbedingten Schädigung der Prä- Oligodendrozyten, die für den Aufbau der fetalen weißen Substanz notwendig sind. Außerdem werden durch die Inflammationskaskade frühzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung ausgelöst bzw. getriggert.¹¹⁰

Histologisch kann die Chorioamnionitis durch Vorhandensein von polymorphkernigen Infiltraten in Plazenta und Eihäuten verifiziert werden.¹⁵³ Diese histologischen Zeichen können in über 50% der Schwangeren mit Frühgeburten detektiert werden.¹⁵⁰ Sind die Eihäute infiziert, kann die Infektion auf das Fruchtwasser übertreten und nach Aspiration durch den Feten eine systemische Infektion auslösen. Durch die Unreife des fetalen Immunsystems, ist das Frühgeborene meist nicht ausreichend gegen die Invasion von Keimen geschützt¹⁵⁴ und es kommt durch das Fortschreiten der Infektion zu einer fetalen systemischen Inflammationsreaktion (FIRS), die histologisch als Funisitis

nachweisbar ist.⁴⁹ Es muss jedoch nicht zwangsläufig eine Infektion des Feten erfolgen, von entscheidender Bedeutung sind Erregermenge, Erregertyp und dessen Virulenz, Gestationsalter zur Zeit der maternalen Infektion, Dauer und Intensität der Keimbesiedlung und immunologische Kompetenz der Schwangeren und des Feten.¹⁵⁵

Der PROM stellt ebenfalls einen verifizierten Risikofaktor für die Entstehung der zystischen PVL dar.^{42,43,62,131,133,156} Der vorzeitige Blasensprung definiert als Ruptur des Amnions vor Beginn der Wehentätigkeit, die zum vorzeitigen Abgang von Fruchtwasser führt, kommt in 20% aller Schwangerschaften vor.¹⁵⁷ PROM führt im Fruchtwasser von betroffenen Schwangeren zur erhöhten Konzentration von proinflammatorischen Mediatoren wie IL-1 und IL-6¹⁵⁶ und kann die Folge von Infektionen des Genitaltraktes sein. Mikroorganismen besitzen Proteasen und Muzinasen, die die Zervixschleimhaut penetrieren können. Durch die Produktion von Elastan und Kollagen können sie die Membranstruktur verändern und zum PROM führen.^{110,158,159} Andere Ursachen können sozioökonomische Faktoren (schlechte pränatale Vorsorge durch niedrigen sozioökonomischen Standard, berufsbedingte schwere körperliche Arbeit), schädlicher Lifestyle (Drogenabusus, Nikotinabusus, Promiskuität), Umweltfaktoren (kalte, nasse Umgebung, vermehrte Lärmbelastung) und Schwangerschaftskomplikationen (Nulliparität, Oligohydramnion, vaginale Blutungen, Zervixinsuffizienz) sein.^{158,160} Durch die Destruktion dieser für den Feten lebensnotwendigen Schutzhülle kann es zum Aufsteigen bakterieller Infektionen, Frühgeburtlichkeit, Fetal Distress, Nabelschnurkompression, Malformationen und zu verminderter Lungenentwicklung kommen. Die neonatale Mortalität und Morbidität nach vorzeitigem Blasensprung sind abhängig vom Schweregrad des Oligohydramnion, der Dauer des vorzeitigen Blasensprungs und dem Gestationsalter bei Ruptur des Amnions. Nach PROM steigt das Risiko für Chorioamnionitis, frühzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit.^{110,158} In einer rezenten Studie von Bauer et al.¹¹⁰ wurde die Relation von PROM und PVL evaluiert: Nach PROM steigt das Risiko für aufsteigende Infektionen und hypoxische Episoden proportional zur Dauer des Blasensprungs, was zu besonders ungünstigem neurologischen Outcome für den Fetus führen kann. Dieser Zusammenhang wurde in anderen Studien bestätigt.^{13,110} Laut Zupan et al.¹³⁴ ist die Kombination von intrauteriner

Infektion und vorzeitigem Blasensprung mit einem Risiko von 22% für die Entwicklung der zystischen PVL verbunden. Darüber hinaus ist das Frühgeborene gefährdet weitere Langzeitkomplikationen wie infantile Zerebralparese und bronchopulmonale Hypoplasie zu entwickeln.¹⁵⁶

Durch den engen Zusammenhang zwischen PROM und Chorioamnionitis beziehen sich die therapeutischen Konzepte auf beide Risikofaktoren. Das Management von PROM erfordert bedachte Vorgehensweise und eine Balance zwischen Abwarten und Intervention unter Berücksichtigung des steigenden Infektionsrisikos bei längerer Dauer der Membranruptur.^{13,158,159} Die intrapartale antibiotischer Behandlung der Mutter wird sowohl für die Prävention des vorzeitigen Blasensprungs als auch als Therapie der Wahl nach PROM und bei Chorioamnionitis durchgeführt.^{158,162} Vorzugsweise werden Makrolidantibiotika verabreicht, da diese im Gegensatz zur Beta-Laktamase-Inhibitoren nicht zum erhöhten Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis führen.¹⁵⁸

In unserer Studie konnte der Zusammenhang zwischen PROM ($p=0.46$), Chorioamnionitis ($p=0.29$) und der zystischen PVL für den Studienzeitraum 1999-2008 nicht bestätigt werden. Die vorhergehende Studie von Resch et al.⁵ mit der Datenbank der PVL-Fälle von 1988 bis 1998 zeigte allerdings eine signifikante Korrelation zwischen PROM, Chorioamnionitis und dem Auftreten der zystischen PVL ($p<0.001$). Unser Ergebnis könnte unter Umständen darauf zurückzuführen sein, dass 47% der Mütter in der PVL-Gruppe eine antibiotische Therapie erhielten. Laut der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ist die prophylaktische maternale Antibiotikagabe eine bewährte therapeutische Maßnahme bei Müttern mit PROM, führt zur signifikanten Verminderung der maternalen Infektionsrate, kann zu einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer beitragen und erweist sich hinsichtlich der Reduktion der maternalen und fetalen Morbidität als günstig.^{161,162}

Die lediglich von einigen Autoren beschriebene Prädisposition des männlichen Geschlechts konnte von uns nicht bestätigt werden, da 53% der PVL Gruppe weiblich waren.

Wie bereits von anderen Autoren berichtet,^{163,164,165} erwies sich die Early Onset Sepsis als klinische Manifestation einer neonatalen Inflammationsreaktion sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor für zystische PVL ($p=0.017$).

Neonatale Sepsis bezeichnet eine invasive bakterielle Infektion des Neugeborenen, wobei man bei Auftreten der Infektion innerhalb der ersten Lebenstage von Early Onset Sepsis und danach von Late Onset Sepsis spricht. Die Grenze zwischen Early und Late Onset Sepsis wird je nach Definition unterschiedlicher Autoren zwischen dem vollendeten zweiten und dem siebten Lebenstag festgesetzt.^{166,167} Die EOS wird durch Erreger aus dem Urogenitaltrakt der Schwangeren ausgelöst, die eine ascendierende Infektion und eine Kolonisation des Feten während der Geburt verursachen können.^{168,169} Zu den häufigsten Erregern der EOS zählen Streptokokken der Gruppe B, E. coli, Klebsiellen, Hämophilus influenzae, Enterokokken, Listeria monocytogenes, Staphylokokken und Streptokokken der Gruppe D.^{166,169}

Es wird angenommen, dass eine neonatale Sepsis oft mit Hypotension einhergeht und so zur Schädigung der weißen Substanz durch Ischämie führen kann. Zusätzlich dazu können bakterielle Endotoxine spezifische Effekte auf den zerebralen Blutfluss haben und Konsequenzen schwerwiegender Infektionen, wie disseminierte intravasale Gerinnung, zur zerebralen Schädigung beitragen.¹⁷⁰ Holcroft et al.¹⁶⁵ konnten neonatale Infektionen als einen maßgeblichen Risikofaktor für neurologische Morbidität bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht unter 1500g (engl.:very low birth weight infants:VLBWI) detektieren. Es zeigte sich in einer von Leviton et al.¹⁷¹ publizierten Studie ein 11-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von zystischer PVL bei VLBWI und manifester fetaler Entzündungsreaktion im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe ohne Hinweis auf eine infektiöses Geschehen. Kadhim et al.^{164,172} fanden in zwei ihrer bisherigen Studien eine signifikant erhöhte Expression von TNF- α und IL-1 β im Gehirngewebe von Kindern mit zystischer PVL und zusätzlich gesteigerte Zytokinproduktion in Fällen, bei denen PVL mit neonatalen Infektionen assoziiert war.

Präeklampsie ist ein kontroversiell diskutierter Risiko- bzw. Protektionsfaktor für zystische PVL. Bereits eine Studie von Zupan et al.¹³⁴ zeigte, dass Präeklampsie der Entstehung der zystischen PVL entgegenwirkt. Wir konnten in der univariaten Analyse ebenfalls eine Risikosenkung für zystische PVL bei Präeklampsie feststellen (siehe Tabelle 5). Dieser protektive Effekt könnte aus der Erhöhung des zerebralen Blutflusses bei hochgradiger Präeklampsie resultieren.¹¹⁰

Ancel et al.¹⁷³ fanden außerdem heraus, dass hypertensive Mütter verglichen mit Schwangeren mit vorzeitigen Wehen und PROM seltener von intrauterinen Infektionen betroffen sind. Eine andere Erklärung für das verminderte Auftreten von PVL bei Präeklampsie könnte sein, dass fetale Wachstumsrestriktion zur Akzeleration pulmonaler und neurologischer Reifungsprozesse beiträgt, was zur Risikosenkung infantiler Gehirnschädigung führt.¹⁷⁴ Indirekt könnte der protektive Effekt auch darauf zurückzuführen sein, dass Schwangere, die an Präeklampsie leiden, intensiviertere medizinische Behandlung erhalten, beispielsweise mit Magnesiumsulfat und antenatalen Steroiden. Häufig wird eine elektive Sectio durchgeführt, da zeitgerechte Entbindung eine adäquate Maßnahme bei schwerer Präeklampsie in der Frühschwangerschaft darstellt.^{175,176} Hatzidaki et al.¹⁷⁵ weisen darauf hin, dass die Effekte der Präeklampsie maßgeblich vom Gestationsalter abhängig sind und eine Risikosenkung für zystische PVL lediglich für Frühgeborene <33 Wochen zutrifft, was in einer Studie von Resch et al.⁵ bestätigt wurde. Diese Studie zeigte auch, dass bei Kindern von 33-35 Wochen das Risiko zystische PVL zu entwickeln erhöht ist.

In einigen Studien wurde die Auswirkung des Geburtsmodus auf die Entwicklung der PVL evaluiert und ein protektiver Effekt bei Durchführung einer elektiven Sectio festgestellt.^{133,137} In unserer univariaten Analyse korrelierte die elektive Sectio ebenfalls negativ mit der zystischen PVL ($p=0.047$).

Die Mechanismen, durch die das fetale Gehirn durch eine elektive Sectio vor Schädigung geschützt wird, sind nicht ausreichend geklärt. Während der vaginalen Entbindung treten hypoxische Episoden auf, die bei Koinzidenz von intrauterinen Infektionen zur Verschlechterung des neonatalen Outcomes führen können. Resch et al.⁵ konnten bei Kindern < 29 Gestationswochen ein signifikant erhöhtes Risiko in Zusammenhang mit spontaner vaginaler Entbindung nachweisen, was auf den protektiven Effekt der elektiven Sectio in der vulnerablen

Phase der Myelogenese, die in der Entstehung der zystischen PVL eine wichtige Rolle spielt, hinweisen könnte.

Im Gegensatz zu einigen Autoren, die einen Zusammenhang zwischen Mehrlingsschwangerschaften und dem Auftreten der PVL fanden, konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen.^{5,131,134,135,136}

Mechanische Beatmung ist konstant als Risikofaktor für zystische PVL nachgewiesen,^{44,129,130} kontroversiell diskutierte Risikofaktoren sind hingegen Asphyxie und das „respiratory distress syndrome“^{44,137} oder Syndrom der hyalinen Membranen als pulmonales Korrelat des Surfactantmangels bei Frühgeborenen. RDS wurde von den meisten Autoren als Risikofaktor für die intraventrikuläre Blutung bei Frühgeborenen, nicht jedoch für zystische PVL, detektiert.^{15,129,177} In unserer univariaten Analyse konnte eine Korrelation mit der zystischen PVL nachgewiesen werden ($p=0.01$), die im Zuge der Multivarianzanalyse an Signifikanz verlor. RDS, das mit Surfactant behandelt wurde, zeigte sich bei 72% der Fallkinder und 54% der Kontrollkinder. In der PVL-Gruppe wurden tendenziell mehr Kinder maschinell beatmet (79%).

Von Hamrick et al.¹⁷⁸ wurde ein verringertes Auftreten der zystischen PVL bei Einschränkung der Beatmungsdauer beobachtet. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass etwa zwei Drittel der Patienten mit maschineller Beatmung bei moderatem bis schwerwiegendem RDS Schwankungen des zerebralen Blutdrucks und der Flussgeschwindigkeit aufweisen. Diese hämodynamischen Schwankungen könnten subsequent zur Schädigung der vulnerablen periventrikulären Region führen.^{175,177}

Mütterliche Hämorrhagie, arterieller Hypotonus,^{44,127} und pathologisches Kardiotokogramm¹³⁸ wurden in einigen Studien als Risikofaktoren deklariert, was von uns und anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte.^{5,55,130}

Der Zustand des Kindes um die Geburt (Apgar Score und Blutgaswerte in der Nabelschnur) wird kontroversiell diskutiert. In einigen Studien zeigen sich niedrigere Apgar-Score- und schlechtere Nabelarterien-pH- Werte bei Kindern mit PVL,^{44,129,130,179} was auf hypoxische Episoden während der Wehentätigkeit und

Nabelschnurkompression hinweist.¹¹⁰ Wir fanden in der univariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen niedrigen Apgar-Werten nach 5 und 10 Minuten ($p=0.03$; $p=0.04$) und dem Auftreten von zystischer PVL. Andere Autoren demonstrierten, dass ein niedriger Apgar-Score als isolierter Faktor nicht auf eine zerebrale Schädigung rückschließen lässt und keinen prädiktiven Wert für das neurologische Outcome darstellt.^{180,181} Unklar bleibt, ob niedrige Apgar-Werte bei Frühgeborenen auf eine präexistente Schädigung der weißen Substanz zurückzuführen sind oder Hypoxie, Azidose und Hypotension, die mit niedrigen Apgar-Werten einhergehen, zur periventrikulären Schädigung bei zuvor gesunden Frühgeborenen führen.^{13,171} Der Apgar-Score objektiviert den physiologischen und pathophysiologischen Zustand des Neugeborenen innerhalb der ersten Lebensminuten, die Aussagekraft bei unreifen Frühgeborenen ist jedoch sehr eingeschränkt, da die Apgar-Werte maßgeblich von der Reife des Kindes beeinflusst werden und Parameter wie Atemantrieb, Muskeltonus und Reflexauslösbarkeit vom Gestationsalter abhängig sind.¹⁸²

Demzufolge hat der Apgar-Score nur einen limitierten Wert für die Risikoevaluierung bei zystischer PVL, was bedeutet, dass niedrige Apgar-Werte im Rahmen der PVL auftreten können, jedoch keinen isolierten Risikofaktor für die Erkrankung darstellen.

Der von einigen Autoren festgestellte Zusammenhang zwischen Hyperbilirubinämie und zystischer PVL^{130,139} konnte von uns nicht bestätigt werden. Allerdings besagt eine fundierte Theorie, dass unkonjugiertes Bilirubin neuronale Schädigung verursacht, da Bilirubin nach vorausgegangener Ischämie vermehrt durch das ödematös geschädigte Gewebe gebunden wird und neurotoxisch wirkt.^{5,139}

Neonatale Krampfanfälle, die bereits von Yoon et al.¹³⁷ und Resch et al.⁵ in Zusammenhang mit zystischer PVL gebracht wurden, zeigten in der univariaten Analyse unserer Daten eine Korrelation mit zystischer PVL ($p=0.01$), verloren jedoch im letzten Schritt der logistischen Regression an Signifikanz. Es waren 8,5% der Fallgruppe und 1,1% der Kontrollgruppe von neonatalen Krampfanfällen betroffen. Krampfanfälle, die auf eine Schädigung der weißen Substanz hinweisen können, stellen immer ein charakteristisches Zeichen für neurologische

Erkrankungen im Säuglingsalter dar und kommen typischerweise bei höhergradiger zystischer PVL vor.⁵ In einer israelische Studie, bei der 541 Kinder mit PVL evaluiert wurden, fand man ein Auftreten von neonatalen Krampfanfällen in 18,7% der PVL Fälle.¹⁸³

Ein persistierender Ductus arteriosus wurde in einigen Studien als zusätzlicher Risikofaktor identifiziert,^{44,129} wir und die meisten anderen Autoren konnten keinen signifikanten Zusammenhang mit zystischer PVL feststellen.^{37,55,130,134,139}

Die Anwendung von Steroiden bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ist sehr umstritten. Entsprechend den Ergebnissen von LeFlore et al.¹⁸⁴ fanden wir postnatale Dexamethasongabe ($p=0.02$) mit zystischer PVL assoziiert, wohingegen antenatale Steroidgabe mit keiner Risikoerhöhung in Zusammenhang stand ($p=0.44$). Unsere Ergebnisse unterstützen die Erklärung der American Academy of Pediatrics und der Canadian Paediatric Society, die besagt, dass größte Vorsicht bei der Anwendung neonataler Steroide bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht geboten ist.¹⁸⁵

Neonatale Steroidtherapie, die häufig bei Frühgeborenen mit chronischen Lungenerkrankungen wie bronchopulmonaler Dysplasie zur Anwendung kommt, führt zur Verbesserung der Lungenfunktion durch Steigerung der Surfactant-Synthese und β -adrenergen Aktivität, zur Erhöhung der Lungencompliance und Abnahme der Resistance und erleichtert die Entwöhnung von der assistierten Beatmung und die erfolgreiche Extubation.^{186,187,188,189} Diese für das respiratorische System förderliche Maßnahme kann sich allerdings schädlich auf das sich entwickelnde zentrale Nervensystem auswirken und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende neurologische Langzeitfolgen nach sich ziehen.^{186,190,191,192}

In einer Meta-Analyse der American Academy of Pediatrics von 12 Studien zur Anwendung von Glukokortikoiden bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie wurden die negativen Effekte der Glukokortikoidtherapie evaluiert. Die behandelten Neugeborenen litten vermehrt unter insulinbedürftiger Hyperglykämie, arterieller Hypertension, gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und verzögerter Gewichts- und Größenzunahme. Darüberhinaus wurde eine höhere Inzidenz von zystischer PVL festgestellt.¹⁸⁵

Yeh et al.¹⁹³ berichteten von Langzeitfolgen wie motorischen Koordinationsstörungen, visuellen Beeinträchtigungen, globaler IQ-Verminderung und einer hohen Rate an geistigen Behinderungen. Dexamethason ist ein potentes anti-inflammatorisch wirkendes Glukokortikoid, dessen Halbwertszeit vermutlich bei unreifen Frühgeborenen im Gegensatz zu Reifgeborenen und Erwachsenen verlängert ist. Dadurch kann die postnatale Gabe von Dexamethason durch dessen Neurotoxizität zur Aggravierung der ischämischen Hirnschädigung, zur Myelinisierungsstörung und zum neuronalen Zelluntergang führen.¹⁹⁴ Durch die alternative Anwendung von Methylprednisolon oder geringen Dosen von Hydrocortison besteht die Möglichkeit die neurotoxischen Effekte zu reduzieren, allerdings werden klinische Studien zur Überprüfung der Wirkung auf unreife Frühgeborene benötigt, bevor definitive Leitlinien zur Anwendung von postnatalen Steroiden verfasst werden können.¹⁹⁵

Das Hauptaugenmerk unserer Studie lag auf der Rolle des Parameters Hypocarchie und seinem Stellenwert in der Entwicklung der Erkrankung. Es gibt sowohl klinische als auch experimentelle Evidenz dafür, dass Hypocarchie mit der Entstehung von PVL in Zusammenhang steht, dass ein erniedrigter $p\text{CO}_2$ direkten Einfluss auf die Schädigung der weißen Substanz hat, konnte bisher nicht verifiziert werden.¹⁹⁶ Wir konnten, früheren Analysen folgend,^{36,37,127,139} bestätigen, dass Hypocarchie einen Risikofaktor für zystische PVL darstellt ($p < 0.001$). Im Gegensatz zu Calvert et al.¹²⁷, die bei Kindern mit zystischer PVL niedrigere $p\text{CO}_2$ Werte und längere Episoden mit vermindertem $p\text{CO}_2$ fanden, konnten wir bei der Analyse der Dauer der einzelnen Episoden, Höhe der $p\text{CO}_2$ -Werte und Zeitdauer bis zur Normalisierung der Hypocarchie keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Es wurde lediglich ein tendenziell späteres Auftreten von Hypocarchie in der PVL-Gruppe (Median: 25.7 h postpartum) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 15.4 h postpartum) beobachtet (siehe Tabelle 6)

Einerseits wird angenommen, dass Hypocarchie ein prädisponierender Faktor für die Entstehung der zystischen PVL ist, andererseits kann die Erniedrigung des PaCO_2 in einigen Fällen auch eine Konsequenz der PVL darstellen.^{175,197}

Man geht davon aus, dass Hypocarchie zu Vasokonstriktion und zur Erniedrigung des zerebralen Blutflusses (CBF) mit subsequenter hypoxischer

Gehirnschädigung führen kann, da die zerebralen Gefäße auf Veränderungen von $p\text{CO}_2$ und Blut-pH reagieren.³⁷ Aus Studien von Leahy et al.¹⁹⁸ und Greisen et al.¹⁹⁹ geht außerdem hervor, dass unreife Frühgeborene aufgrund ihrer eingeschränkten Fähigkeit zu zerebraler Autoregulation sensibler auf verminderten $p\text{CO}_2$ reagieren als Reifgeborene und Erwachsene.

Zerebrovaskuläre Autoregulation bewirkt, dass der CBF trotz einer gewissen Schwankung des zerebralen Perfusionsdrucks weitgehend konstant bleibt.¹⁹⁶ Bei Neugeborenen ist dieser Mechanismus aktuellen Daten zufolge zwar grundsätzlich intakt,^{200,201} der Bereich, in dem der CBF konstant gehalten werden kann, ist jedoch eingeschränkt. Das lässt vermuten, dass es auch bei funktionierenden Regulationsmechanismen durch zerebrale Vasokonstriktion sowie schwere systemische Hypotonie zur Beeinträchtigung des CBF und infolge zur Schädigung der periventriculären vaskulären Endzonen kommen kann.¹⁹⁶ Zusätzlich besteht bei unreifen Frühgeborenen die Gefahr, dass eine Hypocarbonie den zerebralen Energiemetabolismus durch Gewebshypoxie beeinträchtigt. Zerebrale Gewebshypoxie resultiert aus einer Erniedrigung des zerebralen venösen $p\text{O}_2$, einem Serumlaktatanstieg in der zerebrospinalen Flüssigkeit und einem gesteigerten Glucoseumsatz. Im EEG zeigt sich ein verlangsamtes Signal, das sich durch 100% O_2 normalisieren lässt.¹⁹⁶

Neurotoxische Effekte der Hypocarbonie kommen mitunter dadurch zustande, dass aus hypokapnämischer Alkalose eine Verschiebung der Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve (O_2Hb -Dissoziationskurve) nach links resultiert und die zerebrale Sauerstoffversorgung eingeschränkt wird. Eine Stimulation der 2,3-Diphosphoglycerat Synthese zur Normalisierung der O_2Hb -Dissoziationskurve ist beim Neugeborenen weniger wirksam als bei Erwachsenen und tritt zu spät auf, um die durch Hypocarbonie induzierte Schädigung abzuwenden.²⁰²

Einige Autoren gehen davon aus, dass Hypocarbonie, speziell bei Koinzidenz mit anderen Risikofaktoren, zur Aggravierung der Schädigung der weißen Substanz bei PVL führen kann: Von Wiswell et al.³⁷ wurde der Zusammenhang zwischen Hypocarbonie (festgelegt als $p\text{CO}_2 < 25$ mmHg während des ersten Lebensstages) und zystischer PVL bei Frühgeborenen mit assistierter Ventilation festgestellt: 31% der beatmeten Frühgeborenen, die zusätzlich episodisch erniedrigten $p\text{CO}_2$ zeigten, entwickelten im Verlauf zystische PVL mit Zysten von $>5\text{mm}$

Durchmesser. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass Hypocarbie häufig das Resultat exzessiver mechanischer Beatmung darstellt und unterstützt die Hypothese, dass Hypocarbie einen Co-Faktor, nicht jedoch einen isolierten Risikofaktor für die Entstehung der zystischen PVL darstellt.

Ikonen et al.¹³⁹ belegten anhand einer prospektiven Kohortenstudie mit 103 Neugeborenen <33 Gestationswochen, dass Hypocarbie bei Koinzidenz von Hyperbilirubinämie das Risiko für das Auftreten zystischer PVL signifikant erhöht. Es wird vermutet, dass die neurotoxischen Effekte von Hyperbilirubinämie auf das Hirngewebe, das durch persistierende Minderperfusion bei präexistenter Hypocarbie vorgeschädigt ist, besonders schwerwiegend sind.¹³⁹

5. Zusammenfassung

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Hypocarbie in engem Zusammenhang mit der Entstehung der zystischen PVL steht. Das legt die Empfehlung nahe, Frühgeborenen während jeder Art von mechanischer Beatmung zur Vermeidung von exzessiver Ventilation und episodisch erniedrigtem $p\text{CO}_2$ engmaschig zu überwachen, da unreife Frühgeborene über unzureichend entwickelte Escape-Mechanismen verfügen und auf zerebrale arterielle Vasokonstriktion besonders sensibel reagieren. Early Onset Sepsis erwies sich ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor, was auf den bereits bestätigten Zusammenhang von neonatalen Inflammationsreaktionen und der Schädigung der weißen Substanz hinweist. Zu den protektiven Faktoren, die mit einer erniedrigten Inzidenz der zystischen PVL assoziiert waren, zählten elektive Sectio und Präeklampsie.

Es handelt sich bei PVL nach wie vor um eine therapeutische und wissenschaftliche Herausforderung, deren Erkundung und Risikomanagement weiterhin klinischer Forschung bedarf, um Therapiekonzepte und präventive Strategien zu entwickeln und so die maßgeblichen klinischen und sozioökonomischen Konsequenzen der Erkrankung einzuschränken. Da sich die zystische PVL in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch bis subklinisch präsentiert, ist die Objektivierung der Risikofaktoren in Kombination mit der sonographischen Untersuchung zur frühzeitigen Diagnosestellung essenziell.

6. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Folkerth RD. Periventricular Leukomalacia: Overview and Recent Findings. *Pediatric and Developmental Pathology* 2006;9:3-13.
- ² Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50:553-562.
- ³ Roscigno CI. Periventricular leukomalacia: pathophysiological concerns due to immature development of the brain. *J Neurosci Nurs* 2002;34:296-302.
- ⁴ Grether JK, Nelson KB, Emery ES, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996;128:407-14.
- ⁵ Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *European Journal of Pediatrics* 2000;159:663-670.
- ⁶ Perlman J.M. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopmental outcome. *Early Human Development* 1998;53:99-120.
- ⁷ Ferriero D. Neonatal brain injury. *New Engl J Med* 2004;351:1985-95.
- ⁸ Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, Donohue PK, Allen MC. Neonatal cerebral white matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1305-10.
- ⁹ Krageloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 1999;88(8):897-908.
- ¹⁰ De Vries LS, Connell J, Dubowitz LMS, et al. Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 1987;18:61-66.
- ¹¹ Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006;34:5-12.
- ¹² Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, Hudak M. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994;125:1-8.
- ¹³ Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns - an epidemiologic perspective. *Early Human Development* 1990;24:1-22.
- ¹⁴ Weindling AM, Rochefort MJ, Calvert SA et al. Development of cerebral palsy after US detection of periventricular cysts in the newborn. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:800-806.

-
- ¹⁵ Resch B, Vollaard E. Die zystische periventrikuläre Leukenzephalomalazie. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2002;2:27-30.
- ¹⁶ Virchow R. Zur pathologischen Anatomie des Gehirns: I. Kongenitale Encephalitis und Myelitis. *Virchow Archives* 1867;38:129-138.
- ¹⁷ Schwartz P. Birth injuries of the newborn: morphology, pathogenesis, clinical pathology and prevention. New York: Hafner Publishing; 1961.
- ¹⁸ Banker BQ, Larroche J. Periventricular leukomalacia of infancy. *Archives of Neurology* 1962;7:386-410.
- ¹⁹ De Reuk J, Chattha AS, Richardson EP. Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy. *Archives of Neurology* 1972;27:229-236.
- ²⁰ Van den Bergh R. Centrifugal elements in the vascular pattern of the deep intracranial blood supply. *Angiologica* 1969;20:88-94.
- ²¹ Keeling J.W. *Fetal and Neonatal Pathology*. 2nd ed. London: Springer; 1993.
- ²² Hill A, Melson L, Clark B, Volpe JJ. Hemorrhagic periventricular leukomalacia: Diagnosis by real time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics* 1982; 69:282-284.
- ²³ De Reuk J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol* 1971;5:321-34.
- ²⁴ Larroche JC. *Developmental pathology of the neonate*. New York: Raven Press; 1977.
- ²⁵ Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978;35:11-16.
- ²⁶ Rorke LB. Anatomic features of the developing brain implicated to hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 1992;2:211-21.
- ²⁷ Jansen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage- from pathophysiology to prevention. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;110:70-79.
- ²⁸ Berger R, Jensen A, Kriegelstein J, Steigelman JP. Effects of acute asphyxia on brain energy metabolism in fetal guinea pigs near term. *J Dev Physiol* 1991;16:9-11.
- ²⁹ Siesjö BK, Katsura K, Pahlmark K, Smith ML. The multiple causes of ischemic brain damage; a speculative synthesis. *Medpharm Scientific Publishers* 1992;511-25.
- ³⁰ Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Clinics in Perinatology* 1997;29:574-587.
- ³¹ Cavazzutti M, Duffy T. Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs. *Ann Neurol* 1982;11:247-57.
- ³² Young RSK, Hernandez MJ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs: a possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol* 1982;12:445-8.

-
- ³³ Lou CH, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979;94:118-25.
- ³⁴ Pryds O, Griesen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-45.
- ³⁵ Low JA, Froese AF, Galbraith RS, et al. The association of fetal and newborn acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:977-82.
- ³⁶ Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994;71:107-10.
- ³⁷ Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS. Effects of hypocarbica on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high jet ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-24.
- ³⁸ Orentas DM, Miller RH. Regulation of oligodendrocyte development. *Molecular Neurobiology* 1998;18(3):247-259.
- ³⁹ Back SA, Luo NL, Natalya S, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late Oligodendrocyte Progenitors Coincide with the Developmental Window of Vulnerability for Human Perinatal White Matter Injury. *The Journal of Neuroscience* 2001;21(4):1302-1312.
- ⁴⁰ Rice III JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neuro* 1981;9:131-141.
- ⁴¹ Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- ⁴² Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire D, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998;91:725-729.
- ⁴³ Damman O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
- ⁴⁴ Sinha SK, Davies JM, Sims DG, et al. Relation between periventricular haemorrhage and ischaemic brain lesions diagnosed by ultrasound in very pre-term infants. *Lancet* 1985;2:1154-1155.
- ⁴⁵ Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:124-127.
- ⁴⁶ Merrill JE, Koyanagi Y, Zack J, et al. Induction of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in brain cultures by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1992;66:2217-25.
- ⁴⁷ Gatti S, Bartfai T. Induction of tumor necrosis factor- α mRNA in the brain after peripheral endotoxin treatment: comparison with interleukin-1 family and interleukin-6. *Brain Research* 1993;624:291-294.

-
- ⁴⁸ Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:89–96.
- ⁴⁹ Kramer BW, Garnier Y. Chorioamnionitis – Eine inflammatorische Multiorganerkrankung des Feten? *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67:1–9.
- ⁵⁰ Volpe JJ. Value of MR in definition of the neuropathology of cerebral palsy in vivo. *Am J Neuroradiol* 1992;13:79-83.
- ⁵¹ Fetters L, Chen Y, Jonsdottir J, Tronick E. Kicking coordination captures differences between full-term and premature infants with white matter disorder. *Human movement science* 2004;22(6):729–48.
- ⁵² Kanda T, Pidcock FS, Hayakawa K, Yamori Y, Shikata Y. Motor outcome differences between two groups of children with spastic diplegia who received different intensities of early onset physiotherapy followed for 5 years. *Brain Dev* 2004;26:118-126.
- ⁵³ Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Conson E, Gore JC, Duncan CC, Makuch R, Ment LR. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003;111:939-948.
- ⁵⁴ Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30:107–134.
- ⁵⁵ Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
- ⁵⁶ Glass HC, Fujimoto S, Ceppiccozzio C, et al. White-matter injury is associated with impaired gaze in premature infants. *Pediatric Neurology* 2008;38(1):10–15.
- ⁵⁷ Fetters L, Huang H. Motor development and sleep, play and feeding positions in very-low-birth weight infants with and without white matter disease. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2007;49:807-813.
- ⁵⁸ Sitzmann FC. Pädiatrie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
- ⁵⁹ Krigger KW. Cerebral Palsy: An Overview. *American Family Physician Health Module* 2006;73(1):91-100.
- ⁶⁰ Bass N. Cerebral palsy and neurodegenerative disease. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:504-7.
- ⁶¹ Döderlein L. Infantile Zerebralparese: Diagnostik, konservative und operative Therapie. Würzburg: Steinkopff; 2007.
- ⁶² Blumenthal I. Periventricular leukomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 2004;163:435-42.
- ⁶³ Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002;29:745-63.
- ⁶⁴ Kadhim H, Khalifa M, Deltenre P, et al. Molecular mechanisms of cell death in periventricular leukomalacia. *Neurology* 2006;67:293-299.

-
- ⁶⁵ Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of low and very low birth weight and the relation of these to cerebral palsy. *JAMA* 1985;254:1473-9.
- ⁶⁶ Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449-54.
- ⁶⁷ Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:865-71.
- ⁶⁸ Stanley FJ, Watson L. The cerebral palsies in Western Australia: trends, 1968 to 1981. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:89-93.
- ⁶⁹ Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV. Epidemiological trends 1959-78. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:433-440.
- ⁷⁰ Dorlöchter L, Radke M, Müller M. Pädiatrie auf den Punkt gebracht. Berlin: De Gruyter; 1998.
- ⁷¹ Mall V, Jung NH, Linder-Lucht M. Focus on Cerebral-Palsy. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009;157(11):1098-1102.
- ⁷² Butler C, Darrah J. Effects of neurodevelopmental treatment (NDT) for cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:778-90.
- ⁷³ Senst S, Rosenbaum D, Oberwittler C. Botulinumtoxin A im Kontext der Therapie bei infantiler Zerebralparese. *Praktische Orthopädie: Neuroorthopädie und Rheumaorthopädie des Kindes*. Darmstadt: Steinkopf; 2000.
- ⁷⁴ Molenaers G, Desloovere K, De Cat J. Botulinum toxin A in the treatment of infantile cerebral palsy taking into account multilevel, integrated treatment. *Der Orthopäde* 2004; 33(10):1119-1128.
- ⁷⁵ Cooke PH, Cole WG, Care RPL. Dislocation of the hip in cerebral palsy. *J Bone and Joint Surg* 1989;71(3):441-446.
- ⁷⁶ Bleck EE. *Orthopaedic management in cerebral Palsy*. London: Mac Keith Press with Blackwell Scientific; 1987.
- ⁷⁷ Lohnstein JE, Beck K. Hip dislocation and Subluxation in cerebral palsy. *J Ped Orthop* 1986;6:521-526.
- ⁷⁸ Manolikakis G. Konservative und operative Therapiemaßnahmen des Hüftgelenkes bei der infantilen Zerebralparese. In: Venbrocks R. *Praktische Orthopädie*. Darmstadt: Steinkopff; 2000.
- ⁷⁹ Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82:827-35.

-
- ⁸⁰ Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-27.
- ⁸¹ Benz-Bohm G. *Kinderradiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- ⁸² Vendemmia M, Millet V, Simeoni U, et al. Efficacy of early cerebral MR in the detection of brain lesions in high risk preterm infants compared with conventional US. *Pediatr Med Chir* 2004;26:233-240.
- ⁸³ Hashimoto K, Hasegawa H, Kida Y, Takeuchi Y. Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: Diagnostic criteria. *Pediatrics International* 2001;43:240-245.
- ⁸⁴ Resch B, Jammernegg A, Perl E, Riccabona M, Maurer U, Mueller W. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatric Radiology* 2006;36:810-815.
- ⁸⁵ Cioni G, Bartalena L, Biagioni E, Boldrini A, Canapicchi R. Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behavioral Brain Research* 1992;49:7-19.
- ⁸⁶ Rushe T M, Rifkin L, Stewart A et al. Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2001;43:226–233.
- ⁸⁷ Dubowitz LM, Bydder GM, Mushin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia: correlation of ultrasound, clinical, and nuclear magnetic resonance functions. *Arch Dis Child* 1985;60:349-355.
- ⁸⁸ Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, et al. Hypoxic- ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child* 1996; 75:145-151.
- ⁸⁹ Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, et al. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial follow-up MR findings. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:1909-21.
- ⁹⁰ Flodmark O, Roland EH, Hill A, Whitfield MF. Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis. *Radiology* 1987;162:119-124.
- ⁹¹ Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmontail T, Zupan V, Nedelcoux H, Boithias C, Delaveaucoupet J, Dehan M. The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J Pediatrics* 1998;132:813-817.
- ⁹² Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weight less than 1200 grams- a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989;20:64-72.

-
- ⁹³ Novotny EJ Jr, Tharp BR, Coen RW, et al. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature infant. *Neurology* 1987;37:1481-86.
- ⁹⁴ Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. *Neonatal Cerebral Investigation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
- ⁹⁵ Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994;25:134-139.
- ⁹⁶ Kakita H, Hussein MH, Yamada Y, Henmi H, Kato S, Kobayashi S, Ito T, et al. High postnatal oxidative stress in neonatal cystic periventricular leukomalacia. *Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology, Brain and Development* 2009; 31(9):641-648.
- ⁹⁷ Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
- ⁹⁸ Speer CP, Gahr M. *Pädiatrie*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 2009.
- ⁹⁹ Shuman RM, Selednik LJ. Periventricular leukomalacia: a one-year autopsy study. *Arch Neurol* 1980;37:231-235.
- ¹⁰⁰ Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant. A qualitative magnetic resonance imaging study. *J Paediatr* 2003;143:171-179.
- ¹⁰¹ Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115:286-94.
- ¹⁰² Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- ¹⁰³ Hope PL, Gould SJ, Howard S, et al. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:457-471.
- ¹⁰⁴ Iida K, Takashima S, Ueda K. Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1995;13:296-304.
- ¹⁰⁵ De Vries LS, Eken P, Dubowitz MS, Whitelaw A, Aber VR. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
- ¹⁰⁶ Avery GB, Fletcher MA, MacDonald Mhairi G. *Neonatology- Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994.
- ¹⁰⁷ Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage- from pathophysiology to prevention. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology* 2003;110:70-79.
- ¹⁰⁸ Greisen G, Munck H, Lou H. Severe Hypocarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. *Acta Paediatr Scand* 1986;76:401-4.
- ¹⁰⁹ Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Leperco J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic

periventricular leukomalacia in very premature infants. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1190-1196.

¹¹⁰ Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants-an analysis of obstetric risk factors. *Early Human Development* 2009;85:163-169.

¹¹¹ Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic Chorioamnionitis, Antenatal Steroids and Perinatal Outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2000;96(3):333-336.

¹¹² Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening program to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004;329:371-6.

¹¹³ Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopmental outcome. *Early Human Development* 1998;53:99-120.

¹¹⁴ Scientific Advisory Committee. Intrauterine Infection and Perinatal Brain Injury Opinion Paper 3. [Online]. 2008 [cited 2010 may 19]; Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/intrauterine-infection-and-perinatal-brain-injury>

¹¹⁵ Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1554-8.

¹¹⁶ Mahler J, Hachinski V. Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993;5:277-300.

¹¹⁷ Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:684-94.

¹¹⁸ Green EJ, Dietrich WD, van Dijk F, Busto R, Markgraf CG, McCabe PM, et al. Protective effect of brain hypothermia on behavior and histopathology following global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1992;580:197-204.

¹¹⁹ Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99:248-56.

¹²⁰ Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-269.

¹²¹ Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and risk for cerebral palsy of mental retardation among very low-birth-weight children aged 3-5 years. *JAMA* 1996; 276:1805-1810.

-
- ¹²² Garnier Y, Middelani J, Jensen A, Berger R. Neuroprotective effects of magnesium on metabolic disturbances in fetal hippocampal slices after oxygen-glucose deprivation: mediation by nitric oxide system. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:86-92.
- ¹²³ Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci* 1998;18:6241–6253.
- ¹²⁴ Van Bel F, Shadid M, Moison RM, et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998; 101:184-193.
- ¹²⁵ S Juul. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic–ischemic brain damage. *Acta Pädiatr* 2002;438:36-42.
- ¹²⁶ Strunk T, Härtel C, Schultz C. Does erythropoietin protect the preterm brain? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:364–366.
- ¹²⁷ Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SC. Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:254-259.
- ¹²⁸ De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meinders LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993;24:263- 268.
- ¹²⁹ De Vries LS, Reger R, Dubowitz LM, Whitelaw A, Aber VR. Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am J Dis Child* 1988;142:732-735.
- ¹³⁰ Trounce JQ, Shaw De, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child* 1998;63:17-22.
- ¹³¹ Bejar R, Wozniak P, Allard M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, Berry C, Schragg P, Villegas I, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:357-363.
- ¹³² Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, Visintainer P. Obstetric antecedents of intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997;2:275-281.
- ¹³³ Baud O, Ville Y, Zupan V, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T, Gabilan JC, Frydman Rm Dehan M. Are neonate brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:121-124.
- ¹³⁴ Zupan V, Gonzalez G, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, Gabilan JC. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Develop Med Child Neurol* 1998;38:1061-1067.
- ¹³⁵ Geva E, Lerner-Geva L, Stavorovsky Z, Modan B, Freedman L, Amit A, Yovel I, Lessing JB. Multiple pregnancy reduction: a possible risk factor for periventricular leukomalacia in premature newborns. *Fertil Steril* 1998;69:845-850.
-

-
- ¹³⁶ Goetz MC, Gretebeck RJ, Oh KS, Shaffer D, Hermansen MC. Incidence, timing, and follow-up of periventricular leukomalacia. *Am J Perinatol* 1995;12:325- 327.
- ¹³⁷ Yoon BH, Romero R, Yang Sh, Jun JK, Kim IO, Choi JH, Syn HC. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *J Obstet Gynecol* 1996;174:1433-1440.
- ¹³⁸ Ito T, Kadowaki K, Takahashi H, Nagata N, Makio A, Terakawa N. Clinical features of cardiocographic findings for premature infants with antenatal periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 1997;47:195-201.
- ¹³⁹ Ikonen RS, Janas Mo, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypoxemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr Scand* 1992;81:802-807.
- ¹⁴⁰ Van der Bor M, van Zeben-van der Aa TM, Verloove-Vanhorick S, Brand R, Ruys JH. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics* 1989;83:915-920.
- ¹⁴¹ Iida K, Takashima S, Takeuchi Y. Etiologies and distribution of neonatal leukomalacia. *Pediatr neurol* 1992;8:205-209.
- ¹⁴² Griffith A. *The abilities of babies*. London: University of London Press; 1970.
- ¹⁴³ Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman assessment battery for children. German Version*. Amsterdam, Lisse Frankfurt: Swets Zeitlinger; 1997.
- ¹⁴⁴ Amiel-Tison C, Steward AL. Follow-up studies in the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function. *Arch Dis Child* 1989;64:496-502.
- ¹⁴⁵ Touwen BCL. *Neurological development in infancy*. London: Heineman Medical Books; 1976.
- ¹⁴⁶ Fujimoto S, Yamaguchi N, Togari H, Wada Y, Yokochi K. Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low birth-weight infants. *Acta Paediatrica* 1994;83:397-401.
- ¹⁴⁷ Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147–151.
- ¹⁴⁸ Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):194-202.
- ¹⁴⁹ Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1124-9.
- ¹⁵⁰ Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy- A Meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-1424.
- ¹⁵¹ Adinolfi M. Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:549-553.
-

-
- ¹⁵² Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or = 28 weeks gestation. *J Perinatol* 2005;25:749–752.
- ¹⁵³ Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2002.
- ¹⁵⁴ Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenback DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:955–61.
- ¹⁵⁵ Ludwig AK, Neumann G, Krapp M. Erkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft. *Thieme eJournals Frauenheilkunde* 2008;2(1):37-70.
- ¹⁵⁶ Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynaecol* 2000;182:675-681.
- ¹⁵⁷ Doody DR, Patterson MQ, Voigt LF, Mueller BA. Risk factors for the recurrence of premature rupture of the membranes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:96-106.
- ¹⁵⁸ Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of membranes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003;15:91-99.
- ¹⁵⁹ Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162-1166.
- ¹⁶⁰ Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):467-78.
- ¹⁶¹ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. [Online]. 2006 [cited 2010 april 25]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/015-029.htm>
- ¹⁶² Egarter C. Medikamentöse Therapie vorzeitiger Wehen und des vorzeitigen Blasensprungs. *Der Gynäkologe* 1998;31:692-969.
- ¹⁶³ Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(3):211-216.
- ¹⁶⁴ Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001;56:1278-84.
- ¹⁶⁵ Holcroft CJ, Blakemore KJ, Allen M, et al. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1249-53.

-
- ¹⁶⁶ Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(7):635-9.
- ¹⁶⁷ Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL. Neonatal Sepsis. [Online]. 2008 [cited 2010 may 21]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>.
- ¹⁶⁸ Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):939-40.
- ¹⁶⁹ Lanari M, Lazzarotto T, Pignatelli S, Guerra B, Serra L. Epidemiology of neonatal infections. *J Chemother* 2007;19:220-3.
- ¹⁷⁰ Corrigan JJ. Activation of coagulation in the newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979;1:245-249.
- ¹⁷¹ Leviton A, Paneth N, Reuss ML et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;46:566–575.
- ¹⁷² Kadhim H, Tabarki BI, de Prez C, Rona AM, Sébire G. Interleukin-2 in the pathogenesis of perinatal white matter damage. *Neurology* 2002;58:1125-8.
- ¹⁷³ Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M. The Epipage Study Group. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of an Epipage cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:178-184.
- ¹⁷⁴ Hadi HA. Foetal cerebral maturation in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:214-219.
- ¹⁷⁵ Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009;88:110-115.
- ¹⁷⁶ Greenwood C, Yudkin P, Sellers S, Imprey L, Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:141-146.
- ¹⁷⁷ Perlman JM, McMenemy JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:204-9.
- ¹⁷⁸ Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004;145:593-599.
- ¹⁷⁹ Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumaura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27:17-21.

-
- ¹⁸⁰ Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. *Arch Dis Child* 1994;71:93-96.
- ¹⁸¹ Topp M, Langhoff-Ross J, Uldall P. Preterm Birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery and Apgar scores. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:843-848.
- ¹⁸² Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. The Apgar Score and Its Components in the Preterm Infant. *Pediatrics* 1998;1:77-81.
- ¹⁸³ Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B et al. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *Journal of child neurology* 2006;21:965–70.
- ¹⁸⁴ LeFlore JL, Salhab WA, Broyles S, Engle WD. Association of Antenatal and Postnatal Dexamethasone Exposure With Outcomes in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Pediatrics* 2002;110(2):275-279.
- ¹⁸⁵ American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330–338.
- ¹⁸⁶ Ng PC. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993;68:330–336.
- ¹⁸⁷ Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730–736.
- ¹⁸⁸ Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*.1997;100(4):33-43.
- ¹⁸⁹ Omar SA, DeCristofaro JD, Agarwal BI, et al. Effect of prenatal steroids on potassium balance in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 2000;106:561–567.
- ¹⁹⁰ Lou HC, Lassen NA, Fris-Hansen B. Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurologica Scandinavica* 1978; 57:239 –247.
- ¹⁹¹ Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95 –101.
- ¹⁹² Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. A randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:751–56.
- ¹⁹³ Yeh TS, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WF, Lin CH, Tsai CH. Outcomes at School Age after Postnatal Dexamethasone Therapy for Lung Disease of Prematurity. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1304-1313.
-

-
- ¹⁹⁴ Lugo RA, Nahata MC, Menke JA, McClead RE Jr. Pharmacokinetics of dexamethasone in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:477–483.
- ¹⁹⁵ Thebaud B, Lacaze-Masmonteil T, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: "the good, the bad and the ugly"? *Pediatrics* 2001;107:413–415.
- ¹⁹⁶ Resch B. The Role of Hypocarbia in the Development of Cystic Periventricular Leukomalacia. *Current Pediatric Reviews* 2008;4:227-232.
- ¹⁹⁷ Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, et al. Hypocarbia in preterm infants with periventricular leukomalacia: the relation between hypocarbia and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001;107:469-475.
- ¹⁹⁸ Leahy FAN, Cates D, MacCallum M, Rigatto H. Effect of CO₂ and 100% O₂ on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol* 1980;48:468-74.
- ¹⁹⁹ Greisen G, Vannucci RC. Is periventricular leukomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. *Biol Neonate* 2001;79:194-200.
- ²⁰⁰ Greisen G, Trojaborg W. Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:394-400.
- ²⁰¹ Younkin DP, Reivich M, Jaggi JL, Obrist WD, Delivoria-Papadopoulos M. The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:295-9.
- ²⁰² Wimberley PD. Fetal haemoglobin, 2,3-diphosphoglycerate and oxygen transport in the newborn preterm infant. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1982;160: 92-104.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Neubauer
Geburtsdatum: 12.02.1986
Geburtsort: Tamsweg
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig

Ausbildung

seit 10/2004 Studium an der Medizinischen Universität Graz
(Curriculum Humanmedizin o202)
07/2005 Abschluss des 1. Studienabschnittes
09/2009 Abschluss des 2. Studienabschnittes

1996-2004 Bundesgymnasium Tamsweg in Salzburg
Matura 06/2004 mit ausgezeichnetem Erfolg

Famulaturen

2006 Unfallchirurgie, Tamsweg, Salzburg (4 Wochen)
2007 Chirurgie und Plastische Chirurgie, St. Roche, Nizza (6 Wochen)
2008 Dermatologie, Charité, Berlin (4 Wochen)
2009 Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH Graz (2 Wochen)

Praktisches Jahr

14.12.2009-16.04.2010 2.Fächergruppe: Interne, LKH West, Graz
19.04.2010-27.05.2010 3.Fächergruppe:Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz Marschallgasse
28.05.2010-02.07.2010 Allgemeinmedizinfamulatur: Dr. Schopper, Graz/Andritz
