

DIPLOMARBEIT

PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE

Evaluierung geburtshilflicher Parameter

eingereicht von

STEPHANIE SCHILCHER

Matr. Nr.: 0433063

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. med.-univ. Margit Holzapfel-Bauer

Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Josef Haas

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

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich ...

*... bei Frau Priv.Doz. Dr.med-univ. Margit Holzapfelbauer
für die umfangreiche Betreuung und fortlaufende Unterstützung bei meiner Arbeit.*

*... bei meinem Zweitbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Josef Haas
für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung und für Ihre unermessliche Geduld.*

*... bei Frau Priv.Doz. Dr.med-univ. Barbara Gürtl-Lackner
für das gemeinsame Mikroskopieren und Befunden der Plazentahistologien.
Diese Arbeit war sehr zeitintensiv, aber auch sehr lehrreich für mich.*

*... bei meiner Familie, die mich prägte und mir sehr wichtig ist.
Ich danke euch für eurer Vertrauen und eure Fürsorge, aber vor allem für eure Liebe.*

*... bei meiner Schwester Irene
für die Hilfe bei der Formatierung meiner Arbeit.*

*... bei Dr. Johannes und Marianne Riedl
für ihre wohltuende Unterstützung und ihren Rückhalt.*

*... bei meiner besten Freundin Katharina
für das gegenseitige Motivieren und die unendlich vielen gemeinsamen Lerneinheiten in
den letzten sechs Jahren. Besonders stolz bin ich, dass wir es trotzdem schafften unsere
Studienzeit zu genießen und nie vergaßen Spaß im Leben zu haben. Danke Kathie!*

*... zu guter Letzt bei meinem Partner.
Vielen Dank Jürgen für deine Liebe, deinen Optimismus,
deine wahnsinnig große Geduld und dein stets positives Denken,
das mich nie verzagen ließ!
Danke, dass du immer an meiner Seite bist!*

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist eine Erkrankung, die zur Schädigung der weißen Hirnsubstanz und in weiterer Folge zur Nekrose dieser Areale führt. PVL ist eine häufige und gefürchtete Erkrankung bei Frühgeborenen, oft verbunden mit einer Zerebralparese, Sprach- und Sehstörungen und einer Entwicklungsretardierung der betroffenen Kinder.

Ziel: Zweck unserer Untersuchung war die Evaluierung möglicher geburtshilflicher Parameter, die eine Rolle in der Entstehung der PVL spielen könnten.

Methode: Es wurde eine retrospektive Fall-Kontrollstudie erstellt, die 38 Frühgeborene mit sonographisch diagnostizierter PVL umfasste und 74 gesunde Kontrollkinder, die anhand von Geburtsjahr, Gestationsalter, Einling/Mehrling, frühgeburtlichem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) gematcht und verglichen wurden. Weiters wurden Geminischwangerschaften gesondert betrachtet und analysiert. Alle vorhandenen Plazenten der Fallgruppe wurden erneut mikroskopisch untersucht und befundet und mit 12 Plazenten der Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse: Das Auftreten von vorzeitigem Wehen war mit PVL assoziiert ($p=0,002$). 14/38 (38,6 %) Fälle zeigten einen frühgeburtlichen vorzeitigem Blasensprung (PPROM) mit einem durchschnittlichen GA von $29+4 \pm 3,04$ in der PVL-Gruppe und $30+0 \pm 2,85$ in der Kontrollgruppe. Klinische Infektionszeichen fanden sich bei 91,7 % in der Fall- und 61,5 % in der Kontrollgruppe ($p=0,121$). Die Latenzzeit zwischen PPR0M und Geburt war in der PVL-Gruppe mit durchschnittlich 64,54 Stunden kürzer als in der Kontrollgruppe mit 77,49 Stunden. 71,7 % der Neugeborenen bei PPR0M waren männlich. In der Gesamtauswertung zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied. In der PVL-Gruppe war die Rate an sekundären Sectiones um 10 % höher. 70 % der Mütter in der PVL-Gruppe wiesen bakterielle Vaginosen auf; 71,4 % davon waren Mehrfachinfektionen. Hinsichtlich maternaler Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP-Wert, Fieber) zeigte nur die Leukozytose bei Geminischwangerschaften einen signifikanten Unterschied ($p=0,020$). In der Gesamtauswertung und bei PPR0M wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. 15/38 der betroffenen Kinder waren Gemini. In 73,3 % der Zwillingsschwangerschaften erkrankte der zweite Geminus an PVL.

Wir konnten keine Unterschiede bezüglich maternaler Therapieinterventionen (Antibiotika, Corticosteroide, Tokolyse) zeigen. Die Diagnose einer Präeklampsie oder einer Plazenta prävia wurde in der Kontrollgruppe häufiger gestellt.

28,4 % der betroffenen Kinder zeigten trotz diagnostizierter PVL ein normales Outcome. Die häufigste diagnostizierte Spätfolge war die spastische Diplegie mit 39,5 %. 51,9 % der Fallplazenten zeigten ein Amnioninfektionssyndrom ($p=0,060$), 31,3 % Zeichen eines FIRS, 59,4 % eine maternale Chorioamnionitis (CA) und 43,7 % eine fetalen CA. Bei der Auswertung der Einzelplazenten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Schlussfolgerung: Vorzeitigen Wehentätigkeit und PPROM konnten als Risikofaktor für PVL evaluiert werden. Sekundäre Sectiones und maternale bakterielle Vaginosen wurden häufiger in der PVL-Gruppe beobachtet. Die Latenzzeit zwischen PPROM und Geburt ist vermutlich nicht immer ausschlaggebend für ein ungünstiges neurologisches Outcome bei Frühgeborenen. Die Genese der PVL ist wahrscheinlich multifaktoriell; Eine genetische Prädisposition könnte erklären, weshalb Frühgeborene aus ähnlichen Schwangerschaftsverläufen mit Chorioamnionitis und FIRS ein unterschiedliches Outcome bezogen auf PVL aufweisen.

Schlüsselwörter: periventrikuläre Leukomalazie (PVL), PPROM, Chorioamnionitis, Zerebralparese.

ABSTRACT

Background: Periventricular leukomalacia refers to necrosis of white matter. It is a common and feared disease of preterm infants, often connected with cerebral palsy, speech and visual disorders and mental retardation of the affected infants.

Objective: The purpose of this diploma thesis was the evaluation of obstetric risk factors, which could play a role in the development of PVL. Placentas of infants with PVL and controls were investigated for special features.

Methods: A retrospective case-control study of 38 preterm infants with the sonographic diagnosis of PVL and 74 healthy controls matched for year of birth, gestational age, single versus multiple pregnancy and preterm premature rupture of membranes (PPROM). Furthermore we separately examined multiple pregnancies. All placentas available of the cases were reviewed microscopically again and 13 single placentas of cases were matched with 12 single placentas of controls.

Results: Preterm labor ($p=0.002$) was strongly associated with PVL. PPRM complicated 14/38 (38.6 %) cases with a median gestational age at PPRM of $29+4 \pm 3.04$ in cases and $30+0 \pm 2.85$ in controls and a high rate of clinical signs of infection (91.7 % versus 61.5 %, $p=0,121$). Median latency to birth was 64.5 and 77.5 hours in cases and controls, respectively. 71.7 % of the affected infants with PPRM were boys. In the overall analysis we could not find any gender dimorphism. We found 10 % more cesarean section in labor in cases. 70 % of mothers in cases showed bacterial vaginosis with 71.4 % multiple infections of the vaginal flora. An increase in maternal leukocyte count of twin pregnancies was the only parameter which was recorded significantly more often in cases ($p=0.020$). Regarding the overall analysis and the analysis of PPRM maternal signs of chorioamnionitis such as fever, leucocytosis and elevated CRP levels showed no difference between cases and controls. 15/38 of the affected infants were Gemini. In 73.3 % of twin gestations suffered the second Gemini from PVL. We didn't show any differences concerning medical treatment (antibiotics, corticosteroids, tocolytic agents) between the groups. Preeclampsia and placenta praevia was found more often in controls. 28.4 % of the affected infants showed a normal outcome. Spastic diplegia was the most common long-term sequelae of PVL (39.5 %).

Regarding placental findings 51.9 % of cases showed an infection of the amnion ($p=0.060$), 31.3 % signs of FIRS, 59.4 % a maternal chorioamnionitis, 43.7 % a fetal chorioamnionitis. We couldn't find any statistical significances of single placentas, respectively.

Conclusion: Preterm labor and PPROM are risk factors for the development of PVL. Cesarean section in labor and maternal bacterial vaginosis were more common in cases and they can be probably associated with PVL. Latency does not appear to influence the outcome. The genesis of PVL seems to be multifactorial. Intrauterine inflammation is likely to play a role in the development of PVL and should be considered as additional risk factor. Unfortunately we were not able to find an effective obstetric strategy in the prevention of periventricular leukomalacia. Currently the best obstetric management is based on the evaluation, minimization and the therapy of risk factors of PVL.

Key words: periventricular leukomalacia, PPROM, chorioamnionitis, cerebral palsy.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. PROBLEMSTELLUNG	2
1.2. ZIEL DER ARBEIT	3
1.3. AUFBAU DER ARBEIT	3
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	4
2.1. DIE GESCHICHTE DER PVL	4
2.2. EINTEILUNG DER PERIVENTRIKULÄREN LEUKOMALAZIE	5
2.2.1. <i>Fokale periventrikuläre Leukomalazie.....</i>	<i>5</i>
2.2.2. <i>Diffuse periventrikuläre Leukomalazie - PWMI (diffuse Schädigung der weißen Hirnsubstanz)...</i>	<i>7</i>
2.3. INZIDENZ UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG FÜR DAS AUFTRETEN EINER ZYSTISCHEN PVL.....	8
2.4. DIE PATHOGENESE DER ZYSTISCHEN PVL.....	9
2.4.1. <i>Periventrikuläre vaskuläre anatomische und physiologische Faktoren.....</i>	<i>11</i>
2.4.2. <i>Zerebrale Ischämie – geschädigte zerebrovaskuläre Autoregulation und druckpassive zerebrale Durchblutung.....</i>	<i>11</i>
2.4.3. <i>Oligodendrozytenschädigung.....</i>	<i>13</i>
2.4.4. <i>Inflamations- (Zytokin-) Hypothese.....</i>	<i>14</i>
2.5. RISIKOFAKTOREN.....	15
2.5.1. <i>Niedriges Gestationsalter.....</i>	<i>15</i>
2.5.2. <i>Intrauterine Infektionen (IUI) - Chorioamnionitis (CA)-</i>	<i>15</i>
2.5.3. <i>FIRS.....</i>	<i>17</i>
2.5.4. <i>Vorzeitiger Blasensprung/PPROM.....</i>	<i>18</i>
2.5.5. <i>Gemini.....</i>	<i>20</i>
2.5.6. <i>Weitere mögliche Risikofaktoren.....</i>	<i>21</i>
2.6. DIAGNOSESTELLUNG.....	21
2.6.1. <i>Sonographie</i>	<i>22</i>
2.6.2. <i>Computertomographie (CT).....</i>	<i>24</i>
2.6.3. <i>Magnetresonanz (MRI)</i>	<i>24</i>
2.7. PROGNOSE UND FOLGEN DER ZYSTISCHEN PVL.....	25
2.7.1. <i>Auswirkungen der PVL auf die Neonatalperiode</i>	<i>26</i>
2.7.2. <i>Prognose</i>	<i>26</i>
2.7.3. <i>Langzeitfolgen und Spätkomplikationen.....</i>	<i>27</i>
2.7.3.1. <i>Zerebralparese (CP).....</i>	<i>27</i>
2.7.3.2. <i>Kognitive Beeinträchtigungen.....</i>	<i>28</i>
2.7.3.3. <i>Beeinträchtigung der Sehfunktion.....</i>	<i>28</i>
2.7.3.4. <i>Epilepsie</i>	<i>28</i>
2.8. PRÄVENTION/MANAGEMENT.....	29
2.8.1. <i>Antibiotische Therapie bei PPROM</i>	<i>29</i>
2.8.2. <i>Tokolyse bei PPROM</i>	<i>29</i>
2.8.3. <i>Corticosteroide</i>	<i>30</i>
2.8.4. <i>Management bei Kindern mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie.....</i>	<i>31</i>
2.8.4.1. <i>Volumenersatztherapie/Inotropika.....</i>	<i>31</i>
2.8.4.2. <i>Prävention einer intrauterinen Asphyxie.....</i>	<i>31</i>
2.8.4.3. <i>Adäquates Beatmungsmanagement</i>	<i>31</i>
2.8.4.4. <i>Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion.....</i>	<i>32</i>
2.8.4.5. <i>Aufrechterhaltung eines adäquaten Glucose-Wertes.....</i>	<i>33</i>

2.8.4.6.	Kontrolle neonataler Krampfanfälle	33
2.8.4.7.	Kontrolle eines möglichen Hirnödems.....	34
2.8.4.8.	Weitere Therapieformen	35
3.	PATIENTEN UND METHODEN	38
3.1.	STUDIENDESIGN	38
3.2.	PARAMETER	39
3.3.	DEFINITION DER PARAMETER.....	40
3.4.	STATISTIK	42
4.	ERGEBNISSE	43
4.1.	ALLGEMEINE ERGEBNISSE DER PVL-STUDIE	43
4.1.1.	<i>Allgemeine Parameter</i>	43
4.1.2.	<i>Doppler-Ultraschall.....</i>	45
4.1.3.	<i>Maternale Therapieinterventionen.....</i>	45
4.1.4.	<i>Schwangerschaftsrisiken</i>	46
4.1.5.	<i>Vaginale Bakterienkulturen.....</i>	47
4.1.6.	<i>Maternale Entzündungsparameter.....</i>	48
4.2.	ANALYSE DER BETROFFENEN KINDER MIT PVL	49
4.2.1.	<i>Postnatale Infektionen der betroffenen Kinder.....</i>	49
4.2.2.	<i>Graduierung der Kinder mit PVL</i>	50
4.2.3.	<i>Folgen und Spätkomplikationen der Kinder mit PVL.....</i>	51
4.3.	ERGEBNISSE – GEMINISCHWANGERSCHAFTEN	52
4.4.	ERGEBNISSE PPRM.....	55
4.5.	ERGEBNISSE DER PLAZENTAHISTOLOGIEN.....	59
4.5.1.	<i>Ergebnisse der gesamten histologischen Untersuchung der Plazenten</i>	60
4.5.2.	<i>Analyse der Plazentahistologien mit PPRM</i>	64
4.5.3.	<i>Ergebnisse der Einzelplazenten.....</i>	67
5.	DISKUSSION	69
6.	LITERATURVERZEICHNIS	82
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	89
	LEBENS LAUF	90

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER PERIVENTRIKULÄREN UND SUBKORTIKALEN LEUKOMALAZIE ANHAND VON ULTRASCHALLBEFUNDEN.....	6
TABELLE 2: PVL-STADIEN.....	6
TABELLE 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SONOGRAPHISCHEN AUFFÄLLIGKEITEN BEI PVL	23
TABELLE 4: KLINISCHE KORRELATE DER PVL.....	25
TABELLE 5: KONSEQUENZEN EINER GESTÖRTEN OXYGENIERUNG	32
TABELLE 6: KONSEQUENZEN EINES GESTÖRTEN CO ₂ -GHALTS	32
TABELLE 7: AUFRECHTERHALTUNG EINER ADÄQUATEN PERFUSION	33
TABELLE 8: AUFRECHTERHALTUNG EINES ADÄQUATEN GLUCOSEWERTES.....	33
TABELLE 9: KONTROLLE EINES HIRNÖDEMS.....	34
TABELLE 10: NEUROPROTEKTIVE INTERVENTIONEN.....	35
TABELLE 11: AUSWERTUNG MATERNALES ALTER, GA, GEBURTSMODUS, -DAUER UND -GEWICHT, GESCHLECHT, EINLING/MEHRLING.....	43
TABELLE 12: ERGEBNISSE DES DOPPLER-ULTRASCHALLS.....	45
TABELLE 13: MATERNALE THERAPIE	45
TABELLE 14: SCHWANGERSCHAFTSRISIKEN	46
TABELLE 15: VAGINALE BAKTERIENKULTUREN	47
TABELLE 16: MATERNALE ENTZÜNDUNGSPARAMETER.....	48
TABELLE 17: POSTNATALE INFEKTIONEN	49
TABELLE 18: SCHWEREGRADE DER PVL	50
TABELLE 19: FOLGEN UND SPÄTKOMPLIKATIONEN DER PVL.....	51
TABELLE 20: PPRM UND GA BEI GEMINI.....	52
TABELLE 21: FALLANALYSE DER GEMINISCHWANGERSCHAFTEN.....	53
TABELLE 22: MATERNALE ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI GEMINISCHWANGERSCHAFTEN.....	54
TABELLE 23: GESTATIONSALTER BEI PPRM, LATENZZEIT UND GA BEI DER GEBURT.....	55
TABELLE 24: PPRM - ALLGEMEINE PARAMETER.....	56
TABELLE 25: MATERNALE ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI PPRM	58
TABELLE 26: ERGEBNIS DES HISTOLOGISCHEN BEFUNDES - LAUT PATHOLOGIE	60
TABELLE 27: HISTOLOGISCHE UND KLINISCHE BEFUNDE BEI VORLIEGEN VON FIRS.....	61
TABELLE 28: STADIENVERTEILUNG BEI HISTOLOGISCHER CHORIOAMNIONITIS	62
TABELLE 29: VILLITIS UND DEZIDUITIS	62
TABELLE 30: WEITERE PLAZENTARE PARAMETER IN KORRELATION MIT PVL.....	63
TABELLE 31: ERGEBNIS HISTOLOGISCHER BEFUND BEI PPRM - LAUT PATHOLOGIE.....	64
TABELLE 32: PLAZENTAHISTOLOGIE BEI PPRM	65
TABELLE 33: PPRM - MATERNALE CA - ENTZÜNDUNGSPARAMETER.....	66
TABELLE 34: ENTZÜNDUNGSPARAMETER DER EINZELPLAZENTEN.....	67
TABELLE 35: AUSWERTUNG PLAZENTARER PARAMETER DER EINZELPLAZENTEN BEI PVL UND KONTROLLEN	68

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: GRAY`S ANATOMY, AUFLAGE 1918	9
ABBILDUNG 2: PATHOGENESE DER PVL ²²	10
ABBILDUNG 3: SONOGRAPHISCHES BILD EINER ZYSTISCHEN PVL	22
ABBILDUNG 4: HISTOLOGISCHES BILD EINES FIRS.....	61
ABBILDUNG 5: AKUTE MATERNALE CHORIOAMNIONITIS.....	62
ABBILDUNG 6: NEKROTISIERENDE CHORIOAMNIONITIS	67

1. EINLEITUNG

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist eine Erkrankung, die zur Schädigung der weißen Hirnsubstanz und in weiterer Folge zur Nekrose dieser Areale führt.

Besonders häufig betroffen ist die weiße Hirnsubstanz dorsal und lateral der äußeren Winkel der lateralen Ventrikel.¹ Die Erkrankung betrifft hauptsächlich Frühgeborene, das sind 5-10 % der Neugeborenen unter einem Geburtsgewicht von 1.500 Gramm und manifestiert sich entweder als fokale oder diffuse Läsion innerhalb der weißen Hirnsubstanz.²

Die Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie ist sehr komplex und wahrscheinlich multifaktoriell. Bezogen auf experimentelle und klinische Beobachtungen scheinen vor allem zwei Faktoren maßgeblich für die Genese der Schädigung zu sein: Vaskuläre Faktoren, welche das Risiko für eine Ischämie während einer Periode der systemischen Hypotension maßgeblich erhöhen und die Verletzlichkeit der Oligodendrozyten durch neurotoxische Faktoren, wie freie Radikale oder inflammatorische Zytokine. (siehe Kapitel 2). Klinisch assoziiert man PVL mit dem Auftreten einer Chorioamnionitis, einem frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung (PPROM), Asphyxie, Sepsis, Hypocarbie, etc.²

Die Diagnosestellung erfolgt in erster Linie mittels Ultraschall. Vor allem die fokalen Läsionen werden mit dieser bildgebenden Methode sehr früh erkannt. Auch die Magnetresonanztomographie wird bei der Suche nach Anzeichen von etwaigen Schädigungen innerhalb der weißen Hirnsubstanz eingesetzt und ist vor allem für die Prognose entscheidend. Das MRT wird vorwiegend bei reifen Neugeborenen verwendet und dient dem Nachweis einer diffusen Schädigung. Eine Sonderform des MRT ist das DWI (Diffusions weighting imaging), welches Läsionen der weißen Hirnsubstanz früher zeigt und vorwiegend bei Frühgeborenen eingesetzt wird.¹

Bei der Mehrzahl der betroffenen Kinder führt die periventrikuläre Leukomalazie zu nachhaltigen neurologischen Defiziten, vor allem motorische, kognitive und visuelle Funktionen werden beeinträchtigt.² Die PVL ist die häufigste Ursache einer Zerebralparese bei Frühgeborenen.¹ Die Prognose ist schlecht, da 60-100 % der betroffenen Kinder eine Zerebralparese entwickeln.³ Diese äußert sich vorwiegend in einer spastischen Diplegie, welche die häufigste Spätkomplikation der fokalen PVL darstellt.¹

1.1. PROBLEMSTELLUNG

Es wurden bis dato zahlreiche Studien durchgeführt, um herauszufinden, welche Vorgänge in der Schwangerschaft oder während der Geburt ausschlaggebend für Läsionen in der weißen Hirnsubstanz sind, die in weiterer Folge eine periventrikuläre Leukomalazie beim Neugeborenen verursachen.

Es gibt unterschiedliche Hypothesen wie es zur Schädigung der weißen Hirnsubstanz kommt. Viele Wissenschaftler, so auch J. Volpe,¹ unterstützen vorwiegend die Hypoxiehypothese: 6 bis 12 Stunden nach einem hypoxisch-ischämischen Insult soll es zu einer Koagulationsnekrose im Bereich der ventrikelnahen Läsion kommen. Diese Läsion führt zu einem Verlust der normalen Architektur und zu einer Schwellung der Neurone.¹ Eine Reduktion des zerebralen Blutflusses könnte zu einer Ischämie in den vaskulären Endzonen, der periventrikulären Region, führen. Durch die Hypoxie kommt es auch zur Schädigung der Oligodendrozyten Vorläuferzellen, die später für die Myelinisierung verantwortlich sind.⁴ Mehr dazu in Kapitel 2.

Man nimmt aber auch an, dass intrauterine Infektionen, speziell die Chorioamnionitis, zu einer periventrikulären Leukomalazie führen können.^{5,6,7} Inwiefern diese Hypothesen zutreffen, wie diese zusammenhängen und ob sie tatsächlich zur Schädigung der weißen Hirnsubstanz, speziell zur periventrikulären Leukomalazie führen, sind noch nicht ausreichend geklärt und erforscht.

Fest steht, dass die zystische periventrikuläre Leukomalazie eine sehr häufige und gefürchtete Erkrankung bei Frühgeborenen ist, oft vergesellschaftet mit neurologischen Defiziten, wie einer Zerebralparese mit spastischen Plegien, Sprachstörungen und Entwicklungsstörungen. Es ist eine Erkrankung, die das Leben der Kinder, aber auch das der Eltern, nachhaltig verändert und beeinträchtigt.

Aus diesem Grund werden in meiner Diplomarbeit geburtshilfliche Parameter bei Frühgeburten mit cPVL der Jahre 2002 bis 2008 retrospektiv untersucht, die eine Rolle in der Entstehung der PVL spielen könnten. Besonders werden entzündliche Parameter, wie Fieber, Leukozytose, CRP-Erhöhung, Chorioamnionitis, und vaginale Infektionen der Mutter berücksichtigt. Bewertet werden zusätzlich das Auftreten eines frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprungs (PPROM), das Gestationsalter bei PPRM und Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Zwillingsschwangerschaften und Plazentahistologien.

1.2. ZIEL DER ARBEIT

Ziel der Untersuchung ist es, geburtshilfliche Parameter zu finden, die einen frühen Hinweis auf die Erkrankung PVL liefern könnten. Besonders berücksichtigt werden dabei der PPRM und Entzündungsparameter, die Zeichen einer klinischen Chorioamnionitis darstellen können – welche Rolle spielen diese Faktoren bei der Entstehung der PVL?

Alle verfügbaren Plazenten von Schwangerschaften, die ein Frühgeborenes mit PVL hervorbrachten, wurden mit besonderer Rücksicht auf jegliches Inflammationsgeschehen (FIRS, histologische Chorioamnionitis) neuerlich histologisch untersucht. Die pathologischen Auffälligkeiten in dieser Gruppe wurden abschließend genau evaluiert und beschrieben und mit den Plazenten des Kontrollkollektivs verglichen, wobei es sich um Frühgeborene ohne neurologische Schäden handelte.

Besondere Bedeutung hatten die Zwillingschwangerschaften, welche, in monochorialen Anlagen, häufig mit PVL assoziiert sind. Aus diesem Grund versuchten wir die Unterschiede der Geminischwangerschaften in der Fall- und Kontrollgruppe zu evaluieren.

1.3. AUFBAU DER ARBEIT

- Der theoretische Teil (Kapitel 2) befasst sich mit den Grundlagen der Erkrankung: Die Geschichte der PVL, Inzidenz, Pathogenese, Risikofaktoren, Diagnostische Methoden, Prognose und Folgen, Prävention und Management.
- Kapitel 3 beinhaltet die Methodik. Wie wurde die Studie angelegt? Welche Parameter wurden untersucht und wie wurden die Parameter definiert?
- Die Ergebnisse der Studie werden in Kapitel 4 angeführt.
- Den Abschluss, Kapitel 5, bilden die Interpretation der Ergebnisse und die Abschlussdiskussion. Was bedeuten die Ergebnisse im Kontext der bereits publizierten Literatur?

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1. DIE GESCHICHTE DER PVL

Vor mehr als 100 Jahren beschrieb Virchow⁸ erstmals die Lokalisation der Erkrankung, die er bei Autopsien von Gehirnen verstorbener Neugeborener vorfand. Einige Jahre später erforschte Parott⁹, dass vorwiegend Frühgeborene von PVL betroffen sind.

Ungefähr 60 Jahre später wies Rydeberg¹⁰ darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Kreislaufinsuffizienz bei der Geburt und dem Auftreten der Erkrankung geben muss.

1961 postulierte Schwartz¹¹, dass eine venöse Stase, verursacht durch die Geburt, eine Rolle in der Pathogenese spielen könnte. Da es zu dieser Zeit noch keine Intensivpflege gab, erforschte man die Erkrankung anhand von Autopsien bei Frühgeborenen, die durch Apnoe oder Herzstillstand starben. Die Studien beschränkten sich meist auf Kinder, die in oder nach der 34. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen.⁴

Die bis dahin fortschrittlichste und ausführlichste pathologische Beschreibung lieferten Banker und Larroche¹² im Jahr 1962 und sie gaben der Erkrankung die Bezeichnung „periventrikuläre Leukomalazie“. Sie beschrieben erstmals die charakteristische Topographie der Läsion, erkannten makroskopisch periventrikuläre „white spots“ und die Erweichung („malacia“) der weißen Gehirnsubstanz. Sie entdeckten eine Beziehung der Erkrankung zu den vaskulären Endzonen und machten einen ischämischen Prozess für die Entstehung der periventrikulären Leukomalazie verantwortlich.

Wigglesworth und Pape bezeichneten 1978 die PVL als Areal mit zerebraler Nekrose, verursacht durch einen Abfall des systemischen Blutdrucks beim hypoxischen Neugeborenen mit einem druckpassiven zerebralen Blutfluss.¹⁴ 1982 diagnostizierten Hill et al.¹⁵ erstmals die zystische PVL mittels Ultraschall. Weitere anschließende wissenschaftliche Studien haben die Erkenntnisse der Pathogenese der PVL erweitert und verfeinert. (siehe Kapitel 2.4)

2.2. EINTEILUNG DER PERIVENTRIKULÄREN LEUKOMALAZIE

Man unterscheidet prinzipiell zwei Formen der periventrikulären Leukomalazie:

- die *fokale* periventrikuläre Leukomalazie und
- die *diffuse* periventrikuläre Leukomalazie

2.2.1. FOKALE PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE

Die fokale periventrikuläre Leukomalazie, die meist mit einer Zystenbildung einhergeht, führt, vor allem bei Frühgeborenen, häufig zur Schädigung des Gehirns, speziell der weißen Hirnsubstanz. Dadurch kommt es vielfach zu einer Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung und zu kognitiven Störungen bei den überlebenden Frühgeborenen.⁴

Die fokale Form der PVL entsteht vorwiegend in der Tiefe der weißen Hirnsubstanz, vorzugsweise im Bereich der Endzonen der langen durchbohrenden Arterien. Die zwei häufigsten Lokalisationen sind in der Nähe des Trigonums der seitlichen Ventrikel, vor allem posterior, und rund um das Foramen Monroe. Die fokale PVL ist charakterisiert durch das Auftreten einer *Koagulationsnekrose* im Bereich der periventrikulären Läsion 6-12 Stunden nach einem hypoxisch-ischämischen Insult. Weiters kommt es vor allem in der Peripherie zum Anschwellen der neuronalen Axone und zum Axonenbruch. Es folgt eine Extravasation beachtlicher Mengen von Glutamat, welche in millimolaren Konzentrationen in den Neuronen enthalten sind, in die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz. Die anschließende Zellantwort äußert sich nach Tagen mit einer Infiltration der Mikroglia, Proliferation von hypertrophierten Astrozyten, endothelialer Hyperplasie und in der Erscheinung von schaumigen Makrophagen. Danach erfolgt die Gewebsauflösung und Zystenbildung innerhalb von ein bis drei Wochen nach der Schädigung. Diese kleinen Zysten werden mittels Ultraschall diagnostiziert, wenn sie größer als 2-3 mm sind.¹

Mikroskopisch lässt sich vorwiegend ein Mangel an Oligodendrozyten erkennen, welche den dominierenden Zellbefund darstellen, begleitet von einem Myelinverlust und einer Gliose der Astrozyten. Dies gilt für die fokale wie auch für die diffuse Form der PVL.¹

Periventrikuläre Zysten variieren in Größe und Lokalisation: Von einer bis zu zwei Mikrozysten mit einer Größe von 0,2-0,5 cm im Frontallappen, zu mehreren Zysten kleiner als 0,5 cm im Durchmesser im Parieto-Occipitallappen, zu bilateralen occipitalen Zysten größer als 0,5 cm durchmessend, welche die schlechteste Prognose haben.⁴

Als Folge der Gliose verengen die Zysten mit der Zeit und können nicht mehr im Ultraschall erkannt werden. Unzureichendes oder mangelhaftes Myelin und fokale Ventrikeldilatation, vor allem im Bereich des Trigonums der lateralen Ventrikel sind die chronischen Spätfolgen.¹

Linda de Vries¹⁶ entwickelte eine Klassifikation der periventrikulären Leukomalazie anhand von Ultraschallbefunden und teilte die PVL in **vier Grade** ein:

<i>Klassifikation der periventrikulären und subcorticalen Leukomalazie anhand von Ultraschallbefunden¹⁶</i>	
Grad I	Periventrikuläre echodense Areale bestehen 7 Tage oder länger („prolonged flares“).
Grad II	Periventrikuläre echodense Areale, entwickeln sich zu lateralen frontoparietalen Zysten.
Grad III	Periventrikuläre echodense Areale, entwickeln sich zu multiplen Zysten in der parieto-occipitalen weißen Gehirnschicht.
Grad IV	Echodense Areale in der Tiefe der weißen Gehirnschicht mit Umwandlung in multiple subkortikale Zysten.

Tabelle 1: Klassifikation der periventrikulären und subkortikalen Leukomalazie anhand von Ultraschallbefunden

Perlman² unterteilt die PVL in **vier Stadien**:

Stadium	Beschreibung
Stadium 1	Bilateral erhöhte periventrikuläre Echogenität
Stadium 2	Entwicklung von Zysten nach 7-21 Tagen
Stadium 3	Auflösung der Zysten nach 1-2 Monaten
Stadium 4	Ventrikulomegalie (als Spätfolge)

Tabelle 2: PVL-Stadien

Die zystische PVL kann mit der diffusen Form gemeinsam vorkommen, oder isoliert auftreten.⁴

2.2.2. DIFFUSE PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE - PWMI (DIFFUSE SCHÄDIGUNG DER WEIßEN HIRNSUBSTANZ)

Die diffuse Form führt weniger häufig zu einer Zystenbildung, bleibt bei der Ultraschalluntersuchung oft unentdeckt und zeigt meist keine tiefe fokale Nekrose.¹

Die diffuse Komponente der periventrikulären Leukomalazie wurde vor allem von Gilles und seinen Mitarbeitern¹⁷ genau untersucht. Die zellulären Kennzeichen sind *pyknotische Gliakerne* (= akut geschädigte Glia) und *hypertrophierte Astrozyten*. Diese Schädigung ist weniger schwer, als bei der fokalen Form, und, obwohl sie ausgedehnter ist, werden nicht alle Zellelemente angegriffen. Sie ist eine *zellspezifische Läsion* und betrifft vorwiegend früh differenzierte Oligodendrozyten oder Vorläuferzellen und führt dadurch zu einer Hypomyelinisierung.¹ Es kommt zu einem beträchtlichen Abbau der Preoligodendrozyten von 50 - 90 %. Mikroglia, Astrozyten und Axone scheinen resistenter gegen diese Schädigung zu sein als Oligodendrozyten-Vorläuferzellen.⁴

Da die diffuse PVL meist nicht im Ultraschall gesehen werden kann (schlechte Sensitivität), wird vorwiegend die Magnetresonanz oder das DWI (diffusions weighting imaging), eine spezielle Form der MR-Untersuchung, zur Diagnosestellung herangezogen und mit *DEHSI* (= diffuse und exzessive hohe Signalintensität) in der weißen Hirnsubstanz in Verbindung gebracht. Es zeigt sich häufig eine Ventrikulomegalie, eine Reduktion des Volumens der weißen Gehirnsubstanz, vergrößerte Subarachnoidalräume und eine unreife Entwicklung der Gyri.⁴

Das größte Risiko für die Entwicklung einer diffusen PVL besteht bei Frühgeborenen zwischen der 23. und 32. Schwangerschaftswoche und bei Kindern mit niedrigem Gestationsalter und sehr niedrigem Geburtsgewicht (500-1000 g).⁴ In diesen Schwangerschaftswochen kommt es zu wichtigen Reifungsprozessen im Gehirn, wie der Myelogenese.¹⁷ Diese ist zur Entwicklung der weißen Hirnsubstanz wegen ihres hohen Myelingehtes essentiell.³

70 % der sehr unreifen Neugeborenen zeigen in der MRT Untersuchung (T1 gewichtet) pathologische Signale in der weißen Gehirnsubstanz, Ventrikulomegalie und verzögerte Myelinisierung.^{18,19,21}

Ich werde mich in meiner Diplomarbeit auf die zystische periventrikuläre Leukomalazie konzentrieren, da sich die Fallgruppe in meiner Studie auf die zystische PVL beschränkt.

2.3. INZIDENZ UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG FÜR DAS AUFTRETEN EINER ZYSTISCHEN PVL

Die vorhandene Literatur lässt keinen klaren Rückschluss auf die definitive Neuerkrankungsrate der PVL bei Neugeborenen ziehen. Sie bezieht sich stets auf Kinder, bei denen eine intensivmedizinische Versorgung notwendig war und variiert sehr stark im Hinblick auf das Geburtsgewicht und das Gestationsalter.

Die periventrikuläre Leukomalazie tritt vor allem bei unreifen Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht, bei so genannten „*premature very low birth weight infants*“, auf.²⁰ Die Neuerkrankungsrate der zystischen periventrikulären Leukomalazie, die mittels Ultraschallkriterien diagnostiziert wird, liegt bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht *unter 1.500 g* bei *5-10 %*. Diese ist deutlich niedriger, als die Inzidenz, die bei Autopsien von Neugeborenen festgestellt werden konnte, welche ca. 25-75 % beträgt (variiert beträchtlich zwischen den verschiedenen medizinischen Zentren).¹ Rezai et al.¹³ geben eine Inzidenzrate von *3-4 %* der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g an. 4-10 % dieser Kinder wurden vor der 33. Schwangerschaftswoche geboren (und überlebten die ersten drei Tage postpartum). Zupan et al.²⁰ berichten über eine Neuerkrankungsrate an PVL von *4-20 %* der intensivmedizinisch betreuten Kinder.

In einer Studie an Frühgeborenen konnte mit Hilfe der Magnetresonanztomographie in *70 %* der Fälle diffus erhöhte Signalintensitäten in der weißen Hirnsubstanz nachgewiesen werden. Durch den routinemäßigen Einsatz des MRT hofft man zukünftig einen besseren Rückschluss auf die tatsächliche Neuerkrankungsrate ziehen zu können.¹⁸

Im Allgemeinen kann man derzeit sagen: Je niedriger das Geburtsgewicht und je niedriger das Gestationsalter, desto größer ist das Risiko für eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz und der Entwicklung einer PVL.^{1,13,20}

Resch und seine Mitarbeiter⁵ beobachteten das Auftreten der zystischen PVL über einen Zeitraum von 10 Jahren an der medizinischen Universität in Graz. Insgesamt wurde bei 98 von insgesamt 3.187 auf der Intensivstation hospitalisierten Neugeborenen eine zystische PVL festgestellt. Das sind 3 % der intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen.

Obwohl die PVL vorwiegend bei Frühgeborenen vorkommt, wird die Erkrankung auch bei reifen Neugeborenen mit schwerer Asphyxie beobachtet.¹⁴

Frühgeborene haben ein deutlich höheres Risiko, dass es zu einer Nekrose in der weißen Hirnsubstanz kommt als reife Neugeborene. Man glaubt, dass die Myelogenese bei unreifen Neugeborenen viel empfindlicher auf eine Schädigung reagiert, als wenn das Myelin bereits fertig ausgebildet ist, wie es bei reifen Neugeborenen der Fall ist.³

2.4. DIE PATHOGENESE DER ZYSTISCHEN PVL

Ursächlich wird die PVL mit Faktoren in Zusammenhang gebracht, die zu einer Ischämie der periventrikulären Region und zur Schädigung der weißen Hirnsubstanz führen.¹

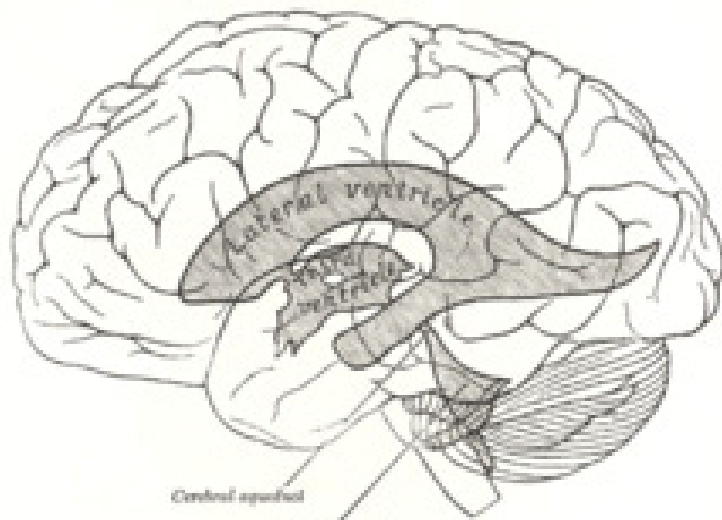


Abbildung 1: Gray's Anatomy, Auflage 1918

Diese Abbildung zeigt einen Seitenventrikel und den dritten Hirnventrikel. Die PVL führt zu Nekrosearealen innerhalb der weißen Hirnsubstanz im Bereich der Seitenventrikel.

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PATHOGENESE DER PVL

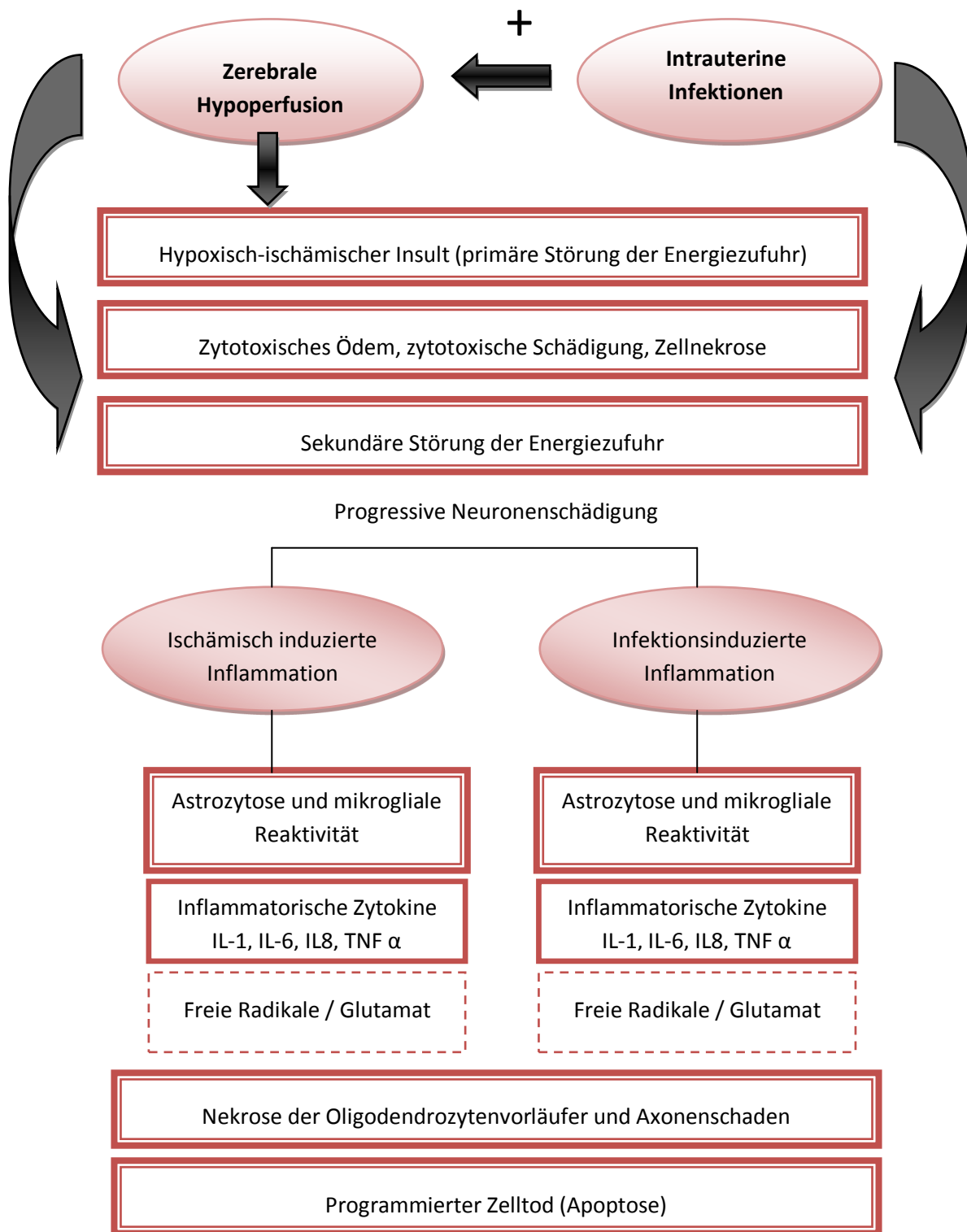


Abbildung 2: Pathogenese der PVL²²

2.4.1. PERIVENTRIKULÄRE VASKULÄRE ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE FAKTOREN

Die tiefe fokale nekrotische Läsion der PVL entsteht in einem Gebiet, die als *Arterienendzone* bekannt ist.^{1,4,23,24} Die vaskuläre Hauptversorgung der unreifen weißen Hirnsubstanz erfolgt durch lange und kurze Arterien.²⁵ In der 24.-30. Schwangerschaftswoche haben diese langen durchdringenden Arterien wenige Seitenäste und bilden wenige intraparenchymale Anastomosen mit den kurzen Ästen. Dadurch entsteht die vaskuläre Endzone in der weißen Gehirnsubstanz im Bereich der periventrikulären Region. Von der 32. Schwangerschaftswoche aufwärts herrscht eine deutlich verbesserte Gefäßversorgung, da es zu einer vermehrten Anastomosenbildung und zu einer Zunahme der Arterienlänge kommt. Aus diesem Grund ist die Wahrscheinlichkeit, dass es bei Kindern über der 32. Gestationswoche zu Schäden in dieser Region kommt, vermindert.² Kinder mit PVL weisen häufig *unvaskularisierte Bereiche* an der periventrikulären Seite der fokalen Nekrose der weißen Hirnsubstanz auf.^{26,27} Eine Verminderung des zerebralen Blutflusses könnte zu einer Ischämie in dieser vaskulären Endzone der periventrikulären Region führen. Man glaubt, dass die tiefsitzenden fokal zystischen nekrotischen Läsionen der PVL auf eine schwere Ischämie in der vaskulären Endzone zurückzuführen sind.⁴

Die *physiologische Korrelation* dieser vaskulär anatomischen Faktoren scheint ein extrem niedriger Blutfluss in der weißen Hirnsubstanz bei unreifen Neugeborenen zu sein. Dieser kann mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) gemessen werden.^{1,28}

2.4.2. ZEREBRALE ISCHÄMIE – GESCHÄDIGTE ZEREBROVASKULÄRE AUTOREGULATION UND DRUCKPASSIVE ZEREBRALE DURCHBLUTUNG

Neugeborene haben einen sehr niedrigen Spielraum was den zerebralen Blutfluss betrifft. Bei „kranken“ Neugeborenen kommt es häufig zu einer druckpassiven zerebralen Zirkulation, welche ein hohes Risiko für eine Ischämie darstellt.⁴ Man nimmt an, dass bei unreifen instabilen Neugeborenen mit einer druckpassiven zerebralen Zirkulation der zerebrale Blut-

fluss sinkt, wenn der Blutdruck abfällt und dies zu einer Ischämie in der Arterienendzone der weißen Hirnsubstanz führt.¹ Klinisch stabile Frühgeborene scheinen weniger häufig an einem Fehlen der zerebrovaskulären Autoregulation zu leiden.^{29,30,31,32} Mit einer intakten zerebrovaskulären Autoregulation wird der zerebrale Blutfluss nicht druckpassiv gesteuert, sondern bleibt mit Hilfe von Arterioldilatation, welche den Blutdruck senkt und Arteriolenkonstriktion, welche den Blutdruck erhöht, konstant. Jedoch kann es auch bei einer intakten Autoregulation durch zerebrale Vasokonstriktion (z.B. durch Hypocarbie) und schwerer systemischer Hypotension zu einer deutlichen Verminderung des zerebralen Blutflusses in den zerebralen vaskulären Endzonen kommen und dadurch die weiße Hirnsubstanz geschädigt werden.¹

Die Neigung zu einer druckpassiven Zirkulation haben vorzugsweise unreife Kinder, da die zerebralen Arterien und Arteriolen im dritten Trimester noch keine Muskelschicht ausgebildet haben um eine Arteriendilatation bzw. -konstriktion vornehmen zu können.^{33,34} Zusätzliche Gründe für eine druckpassive Zirkulation sind Hypercarbie oder Hypoxämie bezogen auf eine respiratorische Erkrankung, ein Geburtstrauma, da das Gehirn des Frühgeborenen leicht deformiert werden kann, und ein normaler Blutdruck, welcher sich gefährlich nahe beim Abfall („downslope“) dieser Autoregulation befindet.

Diese hämodynamische Instabilität wird mit Hilfe einer *Infrarotspektroskopie* gemessen. Diese Methode ist nicht invasiv und misst die zerebrale Konzentration von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin, und gibt somit Auskunft über das zerebrale Blutvolumen, den Blutfluss und die Sauerstoffzufuhr.¹ Es wurde eine Studie mit 35 mechanisch beatmeten Kindern durchgeführt, die diese Technik verwendete. Das Resultat: *26 % zeigten eine druckpassive Zirkulation und 100 % dieser Kinder entwickelten eine PVL oder eine intraventrikuläre Hirnblutung oder beides.*³⁵

Zusätzlich scheinen auch hypoxisch-ischämische Ereignisse (neonatale Azidose, Erhöhung der Plasmaharnsäure am ersten postnatalen Tag), Episoden mit einem mittleren arteriellen Blutdruck unter 30 mmHg, Hypovolämie, plötzliches Absinken des Blutdruckes bei chronisch hypertensiven Neugeborenen, offener Ductus arteriosus (mit einer Inzidenz der PVL von 36 % bei einem retrograden Blutfluss in die Diastole), hypoplastisches Linksherzsyndrom und alle kranken Kinder, die mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) therapiert werden, eine Rolle zu spielen.¹

2.4.3. OLIGODENDROZYTENSCHÄDIGUNG

Oligodendrozyten sind für die Myelinisierung in der weißen Hirnsubstanz verantwortlich.³⁶ Es gibt viele Hinweise, dass es, vor allem bei der diffusen, aber auch bei der fokalen PVL, zur Schädigung der Oligodendrozyten Vorläuferzellen in der weißen Hirnsubstanz kommt, welche zu einer Unterbrechung der Reifungsvorgänge in diesen Zellen führt. Das größte Risiko für die Entwicklung einer diffusen PVL liegt zwischen der 23. und 32. Schwangerschaftswoche. Genau zu dieser Zeit sind die Vorläuferzellen der Oligodendrozyten vorherrschend in der weißen Hirnsubstanz vertreten und es erfolgt die Entwicklung der weißen Hirnsubstanz. Das Risiko für eine Schädigung sinkt mit dem Beginn der Differenzierung dieser Vorläuferzellen zu unreifen Oligodendrozyten, die die Myelinisierung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz auslöst.⁴

Oligodendrozyten Vorläuferzellen reagieren sehr empfindlich auf *oxidativen Stress* und *Ischämie*.⁴ Auch die Freisetzung von *Glutamat* führt zum Zelltod der Preoligodendrozyten, in Folge einer Glutathionablagerung durch freie Radikale.³⁷ Einige Studien zeigten einen drastischen Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration innerhalb von Minuten nach dem Auftreten eines Sauerstoffmangels, ausgelöst durch Neurone, präsynaptische Nerven und Astrozyten, welche eine geschädigte energieabhängige Glutamataufnahme aufwiesen.³⁸

Die durch eine Ischämie oder durch *Zytokine* aktivierte Mikroglia führt ebenfalls zu einer Schädigung der Preoligodendrozyten.³⁹

Diese Beobachtungen zeigten, dass diese Preoligodendrozyten eine Schlüsselrolle, vor allem in der diffusen periventrikulären Leukomalazie, spielen. Durch die Schädigung und das Absterben dieser Zellen kommt es zu einer starken Beeinträchtigung in der Entwicklung der weißen Hirnsubstanz und zu einer Störung des Myelinisierungsprozesses.³⁹

2.4.4. INFLAMMATIONS- (ZYTOKIN-) HYPOTHESE

Maternale intrauterine Infektionen scheinen das Risiko einer Frühgeburt, welche mit intraventrikulären Hämorrhagien (IVH), Schädigungen der weißen Hirnsubstanz (PVL) und daraus folgender Zerebralparese assoziiert werden, zu erhöhen.⁴⁰ Viele klinische Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PVL nach einem frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) mit oder ohne begleitender Chorioamnionitis und beim Auftreten einer neonatalen Sepsis.^{7,20,41} Ein Anstieg der *proinflammatorischen Zytokine*, IL-1 β , IL-6 und TNF- α , welche im unreifen Hirn *zytotoxisch* wirken, konnte bei allen Kindern, die eine PVL und CP entwickelten, im neonatalen Blut oder im Fruchtwasser nachgewiesen werden.⁴

Viele kürzlich publizierte Studien zeigten, dass Entzündungsreaktionen nicht nur eine sekundäre Neuronenschädigung nach einer zerebralen Ischämie verschlimmern, sondern auch das unreife Gehirn direkt schädigen können.⁴²

Adinolfi⁴³ stellte die Hypothese auf, dass das unreife Immunsystem beim Auftreten einer mütterlichen Infektion Zytokine produziert, welche sich nachteilig auf das unreife Gehirn und das ungeborene Kind auswirken. A. Leviton⁴⁴ erweiterte diese Hypothese und behauptete, dass Zytokine, wie TNF- α , eine Zellantwort auf intrauterine Infektionen darstellen und zu einer Frühgeburt und in weiterer Folge zu einer Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz führen könnten.

Aszendierende intrauterine Infektionen können das unreife Gehirn in zwei Vorgängen schädigen:

1. Die durch *Lipopolysaccharide* aktivierte Mikroglia und hypertrophen Astrozyten induzieren die Freisetzung von Zytokinen, wie TNF- α , IL-1 und IL-6, welche Oligodendrozyten Vorläuferzellen schädigen und eine periventrikuläre Leukomalazie verursachen.^{36,40,42}
2. Infektionen können zu einer schweren *zirkulatorischen Dezentralisation* führen, begleitend von einer zerebralen Minderdurchblutung, und dadurch eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung auslösen.⁴²

Studien zeigten folgende Resultate zur Inflammationshypothese:

- Frauen, die in zervikovaginalen Abstrichen erhöhte IL-6 und TNF- α Werte aufwiesen, hatten ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt.⁴⁵
- Frauen, die in oder vor der 34. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, zeigten vermehrt erhöhte IL-6, TNF- α und Prostaglandin E2 Werte im Fruchtwasser und eine histologische Chorioamnionitis.⁴⁶
- Signifikant erhöhte IL-6 Werte konnten im Fruchtwasser bei Frauen, deren Kinder später PVL oder IVH entwickelten, nachgewiesen werden.⁴⁷
- Erhöhte Werte des TNF- α konnten mit einer gram-negativen Sepsis bei Neugeborenen assoziiert werden.⁴⁸

2.5. RISIKOFAKTOREN

2.5.1. NIEDRIGES GESTATIONSWALTER

Kinder, die zwischen der 28. und 31. Schwangerschaftswoche geboren werden, haben das größte Risiko, an einer periventrikulären Leukomalazie zu erkranken.³

2.5.2. INTRAUTERINE INFEKTIONEN (IUI) - CHORIOAMNIONITIS (CA) -

Intrauterine Infektionen während der Schwangerschaft, speziell die Chorioamnionitis, stellen die Hauptursache für einen vorzeitigen Blasensprung^{49,50} und Frühgeburtlichkeit dar.^{50,51} *Bei 70 % der Frühgeborenen, die vor der 30. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, ist eine IUI nachweisbar.*⁵² Bei einem Frühgeborenenkollektiv (< 1500 g bzw. < 32. SSW) erhöht sich das Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie bzw. einer Zerebralparese bei klinischem bzw. histologischem Nachweis einer Chorioamnionitis um den Faktor 1,5 bis 2.⁶ Durch eine IUI kommt es zur Aktivierung von *Zytokinen*, welche die weiße Hirnsubstanz schädigen und zu einer PVL führen können.^{36,44,53} (siehe Kapitel 2.4.4)

Ein Anstieg dieser Zytokine kann im Blut und im Amnion der Kinder, die später eine Zerebralparese entwickeln, nachgewiesen werden.⁵⁰

Man unterscheidet zwei Haupteintrittspforten der Infektion:

- Hämato-gen mit Ausbreitung auf die Plazenta und/oder
- ascendierende Infektion über die Vagina und Zervix (z.B. bei bakterieller Vaginose).

Intrauterine Infektionen lösen eine Inflammationskaskade in der Dezidua und den Membranen aus. Es kommt zum Eintritt der Bakterien ins Amnion und zum Entstehen einer Chorioamnionitis.⁵⁰

Die Chorioamnionitis, sowohl die klinische als auch die histologische, gilt als Risikofaktor für das Entstehen einer periventrikulären Leukomalazie und einer Zerebralparese.^{5,6,49} Eine CA ist häufig und verläuft oft subklinisch.⁶ Die pränatale Diagnosestellung erfolgt durch eine Amniozentese oder anhand der Klinik.⁵⁰ Es gibt keinen verifizierten Frühmarker für die CA. Zeigen sich im Labor erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose, C-reaktives-Protein), so handelt es sich meist bereits um eine manifeste Chorioamnionitis. Ein Fehlen von klinischen Zeichen einer CA ist leider keine Garantie für eine intrauterine Entzündungsfreiheit.^{7,54}

Einteilung der Chorioamnionitis:

- Subklinische Chorioamnionitis: ohne klinische Zeichen einer Entzündung
- Klinische Chorioamnionitis: Gibbs et al.⁵⁵ legten die klinischen Kriterien der CA fest:
Hauptkriterium: Maternales Fieber
Zusatzkriterien: Mütterliche Herzfrequenz >120/min, fetale Herzfrequenz >160/min, übelriechendes Fruchtwasser, maternale Leukozytose, oder Abwehrspannung der Gebärmutter.
Für die Diagnose müssen das Hauptkriterium und mindestens zwei Zusatzkriterien erfüllt sein.
- Histologische Chorioamnionitis:
Die histologisch diagnostizierte Chorioamnionitis erhöht das Risiko für das Neuge-

borene an einer PVL zu erkranken auf 60-70 % .⁴⁰

Die Diagnosestellung erfolgt durch eine histologische Untersuchung der Plazenta: Entzündungszeichen an der Plazentamembran und an der Chorionplatte mit einer polymorphzelligen Leukozyteninfiltration.⁶ Bei der histologischen CA beobachtet man häufig einen Anstieg der Entzündungsparameter wie CRP, Leukozytose und Fieber.⁵³ Jedoch zeigen zwei Drittel der Fälle mit histologisch verifizierter CA keinerlei Anzeichen einer klinischen Infektion.⁵⁴

Die Chorioamnionitis erhöht das Risiko für das Neugeborene an einer neonatalen Sepsis oder an einem Respiratory Distress Syndroms (RDS) zu erkranken und kann für einen niedrigen Apgar Score bei der Geburt mitverantwortlich sein.⁴⁹

2.5.3. FIRS

Bei einem FIRS (= *fetal inflammatory response syndrome*) kommt es zur Aktivierung des fetalen Immunsystems, welches die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, speziell Interleukin 6, veranlasst. Ein Anstieg von IL-6 im Fruchtwasser oder im fetalen Plasma ist nachweisbar und/oder das Vorhandensein einer Funisitis (= Entzündung der Nabelschnurgefäße).⁵⁶ FIRS gilt als Risikofaktor für vorzeitige Wehentätigkeit, vor allem in Kombination mit PPROM⁵⁷, und das Risiko ein einer PVL zu erkranken steigt um das 11fache.⁵⁶

Schwere Entzündungen im Bereich der Nabelschnur erhöhen das Risiko für eine PVL erheblich.⁵⁰ Ein Anstieg von Interleukin 6 im Plasma der Nabelschnur wird mit einer erhöhten PVL-Rate assoziiert.⁵⁸

Sowohl die subklinische, als auch die klinische CA kann eine fetale Immunantwort auslösen, welche zu einer neonatalen Hirnschädigung beitragen und im Anschluss zu einer Zerebralparese des Kindes führen kann.^{43,56}

Die Morbiditätsrate erhöht sich auf das dreifache bei Frühgeburten, die pränatal erhöhte IL-6 Werte im Plasma und im Fruchtwasser, sowie eine positive Amnionkultur aufweisen.⁵⁷

2.5.4. VORZEITIGER BLASENSPRUNG/PPROM

- **PPROM (preterm premature rupture of membranes)** ist die Bezeichnung für einen frühgeburtlichen, vor der 34. SSW stattgefundenen, vorzeitigen Blasensprung, welcher vor Einsetzen der Wehentätigkeit erfolgt. Die Latenzzeit (Blasensprung bis zur Geburt) beträgt mindestens eine Stunde. Der Fruchtwasserverlust wird mit sterilen Speculae festgestellt und führt nicht selten zu einem Oligohydramnion.^{7,64} PPROM ist häufig der Auslöser einer Frühgeburt und wird als Risikofaktor für PVL angesehen.^{5,7}
- **PROM (prolonged rupture of membranes)** ist ein vorzeitiger Blasensprung, der mindestens 24 Stunden vor der Geburt erfolgt und gilt als verifizierter Risikofaktor für das Auftreten einer PVL und einer Zerebralparese.^{2,7,59,60,61,62,63}

Zu den weiteren potentiellen Komplikationen des Feten bei PPROM zählen:

Infektion und Sepsis, Unreife, RDS, Nabelschnurkompression durch ein Oligohydramnion, Gelenksfehlstellung, pulmonale Hypoplasie und pulmonale Hypertension.⁶⁵

Das Risiko einer Frühgeburt mit PPROM ist deutlich erhöht bei Frauen mit einer kurzen Zervix (unter 25mm), bei Multipara mit einer vorangegangene Frühgeburt durch PPROM und bei Schwangeren mit einem positiven Onkofetal-Fibronektin-Screening.⁶⁴ Multipara, die alle drei Risikofaktoren zeigen, haben ein 31,3fach erhöhtes Risiko einer Frühgeburt mit PPROM vor der 35. Schwangerschaftswoche.⁶⁶

Ein frühgeburtlicher vorzeitiger Blasensprung tritt in 3 % aller Schwangerschaften auf⁶⁷, ist für ein Drittel der Frühgeburten verantwortlich und wird mit maternalen, sowie fetalen Komplikationen assoziiert. Alle Schwangeren mit einem PPROM sollten mit Antibiotika und Corticosteroiden therapiert werden, sofern keine Kontraindikation gegeben ist.⁶⁸

Das Gestationsalter bei PPROM spielt eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer PVL; mehr als 50 % treten vor der 30. Schwangerschaftswoche auf.⁷ Auch intrauterine Infektionen werden mit PPROM in Verbindung gebracht und häufig beobachtet.^{52,69,70}

Zupan et al. zeigten²⁰, dass eine Kombination aus Chorioamnionitis und PPROM mit einem 22%igen Risiko für PVL assoziiert wird. Bei zunehmender Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines PPROMs und der Geburt steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der Fetus ascendierenden Infektionen oder hypoxischen Episoden ausgesetzt wird, wodurch das Risiko für ein ungünstiges neurologisches Outcome, und damit die Entwicklung einer PVL steigt.^{3,60,71} In der Studie von Spinillo et al.⁶⁰ zeigten Kinder ein vierfach erhöhtes Risiko für eine moderate oder schwere Behinderung, wenn die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt länger als 48 Stunden betrug. Pasquier und seine Kollegen⁷² untersuchten in einer DOMINO-Studie die Auswirkungen einer kurzen Latenzzeit zwischen PPROM und Geburt. Sie fanden heraus, dass die Kinder, die vor der 30. SSW mit kurzer Latenzzeit entbunden wurden, eine erhöhte Mortalitätsrate aufwiesen, während bei den Kindern, die nach der 30. SSW auf die Welt kamen, die Mortalitätsrate bedeutend geringer war.

Das *optimale geburtshilfliche Management* bei Schwangerschaften mit PPROM ist undefiniert und ein sehr umstrittenes Thema. Es gibt keine einheitliche Empfehlung ob nach PPROM eine unmittelbare Geburtseinleitung stattfinden, oder ein abwartendes geburtshilfliches Management zur Schwangerschaftsverlängerung erfolgen soll.^{73,74,75,76}

Drei Studien zeigten jedoch, dass es bei einem abwartenden geburtshilflichen Management bei PPROM von der 30. zur 36. Schwangerschaftswoche, verglichen mit einer unmittelbaren Geburtseinleitung, zu einer deutlichen *Inzidenzerhöhung der Chorioamnionitis* kam.^{77,78,79}

Wichtig bei der Entscheidung welches geburtshilfliche Management bei PPROM angewendet werden soll, ist die *Risikostratifizierung*. Dabei muss man berücksichtigen, dass es beim abwartenden Management ein erhöhtes Risiko für intrauterine Infektionen gibt und bei einer sofortigen Geburtseinleitung das Gestationsalter des Feten mit der neonatalen Morbidität und Mortalität korreliert.⁸⁰

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Management individuell gewählt werden soll, abhängig vom Gestationsalter, der Dauer des Blasensprungs, dem Vorhandensein oder Fehlen eines Oligohydramnions und der Indikationen oder Kontraindikation eines Eingriffs.⁶⁴

2.5.5. GEMINI

Zwillingsschwangerschaften, vor allem *monozygote monochoriale* Gemini, sind ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer PVL.^{2,5,20} Unklar ist, warum meistens nur ein Geminus erkrankt.

Aufgrund von *plazentaren Gefäßanastomosen*, die vor allem bei monochorialen Gemini auftreten, ergibt sich ein erhöhtes Risiko für ischämische Hirnschädigungen. So wurde bei einem *intrauterinen Fruchttod* eines Zwillings häufig eine Gehirnschädigung des überlebenden Geminus beobachtet.¹

Pathogenese der ischämischen Hirnschädigung bei monochorialen

Geminischwangerschaften:

- Beim Tod eines Zwillings kommt es zu einer *disseminierten intravasalen Koagulation* und zu thrombembolischen Geschehen.
- Eine *feto-fetale Transfusion* führt zu einer schweren Anämie, Herzversagen, Hypotension, verminderter Durchblutung des Gehirns und/oder zu einer Polyzythämie oder Thrombose.
- *Mechanische Faktoren*: vorübergehende Störung der Nabelschnurdurchblutung durch Kompression, Distorsion, Stase der Plazentadurchblutung durch Thromboembolie.¹

2.5.6. WEITERE MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN

- *Vaginale Blutungen*^{82,83,84,85}
- *Hyperbilirubinämie*: Die am häufigsten verbreitete Theorie der Bilirubintoxizität ist, dass unkonjugiertes Bilirubin zu einer Neuronenschädigung führt. Besteht bereits eine vorangehende ischämische Schädigung, so bindet das ödematös geschädigte Gewebe noch mehr Bilirubin.^{5,86}
- *Neonatale Krampfanfälle*^{5,84}
- *Vorzeitige Wehentätigkeit*^{5,7}
- *Hypocarbie*^{81,82,88}
- *Präeklampsie*: stellt einen kontroversiellen Risikofaktor für PVL dar: Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Präeklampsie hatten, zeigen bei einem Gestationsalter von 32 Wochen oder weniger ein vermindertes Risiko für PVL.^{5,20,84} Jedoch weisen Kinder, die zwischen der 33. und 35. Schwangerschaftswoche geboren werden, ein erhöhtes Risiko für periventrikuläre Leukomalazie auf.⁵
- *Hyperkapnie*^{1,3}
- *Asphyxie*¹
- *Intrauterine Wachstumsretradierung*^{1,2,88}
- *Neonatale Infektionen*^{3,84}

2.6. DIAGNOSESTELLUNG

Die wichtigsten Bildgebungsverfahren zur Diagnose der PVL:

- Sonographie
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Computertomographie (CT)¹

2.6.1. SONOGRAPHIE

Die Diagnosestellung der fokalen periventrikulären Leukomalazie erfolgt in erster Linie mit Hilfe der Sonographie. Mit dieser Bildgebung können Veränderungen der weißen Hirnsubstanz, wie echogene Areale, Zysten oder Ventrikelerweiterungen dargestellt werden.¹ Hill et al. diagnostizierten vor



Abbildung 3: Sonographisches Bild einer zystischen PVL - zur Verfügung gestellt von der Kinderklinik der medizinischen Universität Graz

fast 20 Jahren die zystische PVL als erste mittels Ultraschall.⁴ Die Sonographie ist eine nicht-invasive Technik und einfach durchzuführen. Das Gerät ist transportierbar, d.h. Frühgeborene können direkt auf der Intensivstation untersucht werden.¹ Für die Untersuchung ist weder eine Anästhesie noch eine Sedierung der Babys notwendig und sie werden keiner Strahlenbelastung ausgesetzt.³

Sonographische Diagnose der PVL – Welche Veränderungen werden sichtbar?

1. **Flares** (= fleckenförmige Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz, echodens)

Diese Auffälligkeiten weisen auf akute Läsionen hin und werden diagnostiziert, wenn geschädigte Parenchymareale im Ultraschall gleich echoreflektiv (=hell) wie der Chorioideplexus erscheinen. Die Differenzierung von normalen periventrikulären „Blush oder Halos“ zu abnormalen ist häufig schwierig. Pathologisch sind grobe, fleckige, gut abgrenzbare echoreflektive Areale (vor allem peritrigonal) ohne feine Linien innerhalb dieser Areale.⁴ Echodense Areale repräsentieren ein Frühstadium einer Gewebsnekrose mit Proliferation und Migration von Entzündungs- und Reparaturzellen und dem Vorhandensein von extravaskulärem Blut und Proteinen.³ Diese fleckenförmigen Veränderungen können ohne Folgeschäden wieder verschwinden oder sich zu Zysten entwickeln.⁴

2. **Zysten**: Aus den echodensen, fleckförmigen Arealen entwickeln sich meist multiple, kleine, durchsichtig glänzende Zysten. Diese imponieren im Ultraschall dunkel. Die Zysten lösen sich meist nach ein bis drei Monaten wieder auf und verschwinden.⁴

3. Ventrikulomegalie: Die Zysten hinterlassen eine Ventrikelerweiterung mit vermindertem zerebralen Myelin als Folge der Gliose und des Zerfalls der Zystenwände.¹

Bei der diffusen PVL kommt es ohne Zystenbildung zur Ventrikulomegalie. Dies erfolgt aufgrund eines Volumenmangels der weißen Hirnsubstanz, verursacht durch eine geschädigte zerebrale Myelinisierung durch die Oligodendrozytenschädigung.¹

Schematische Darstellung der sonographischen Auffälligkeiten bei PVL:¹

Sonographisches Erscheinungsbild	Zeitl. Auftreten	Neuropathologische Korrelation
Echogene Areale, häufig bilateral, posterior > anterior	1. Woche	Nekrose > 1 cm
Zysten	1-3 Wochen	Zystenbildung in Folge der Gewebsauflösung (> 3 mm)
Ventrikelvergrößerung, häufig Auflösung der Zysten	2-3 Monate	Mangelhafte Myelinisierung; Gliose mit Zerfall der Zystenwände

Tabelle 3: Schematische Darstellung der sonographischen Auffälligkeiten bei PVL

Probleme bei der Diagnosestellung mittels Sonographie:

- Schlechte Sensitivität bei der Diagnose der diffusen PVL: 70 % der periventrikulären Schäden in der weißen Hirnsubstanz bleiben durch den Ultraschall unentdeckt. Diese Läsionen sind kleine Nekroseareale (< 1 cm) mit Myelinverlust.^{1,4}
- Echogene Areale im Ultraschall innerhalb der periventrikulären Areale können eine PVL ankündigen, oder können ohne Folgen wieder verschwinden. Durch ein Fehlen dieser Veränderungen kann eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz nicht ausgeschlossen werden.³⁸
- Subjektive Interpretation je nach Untersucher.³⁸
- Eine Differenzierung zwischen ischämischer und hämorrhagischer zerebraler Schädigung ist nicht möglich.³⁸

2.6.2. COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT)

Das CT ist nur begrenzt hilfreich in der Identifikation einer periventrikulären Leukomalazie bei Frühgeborenen.

Bei der PVL lässt sich im CT eine Verminderung der weißen Hirnsubstanz, vor allem im Bereich des Trigonums, eine Ventrikulomegalie mit unscharfer Abgrenzung der lateralen Ventrikel und der tiefen Sulci, die an die Seitenventrikel angrenzen, erkennen. Die Computertomographie ist für den Nachweis von akut fokal ischämischen Schäden wenig nützlich, jedoch hilfreich in der Darstellung der gesamten topographischen Schädigung nach der Akutphase.¹

Geschädigte Areale zeigen eine verminderte Signalintensität.¹

Problem: Frühgeburten zeigen im CT immer eine Abschwächung der Signalstärke.³⁸

Conclusio: Der neonatale Ultraschall hat im Vergleich zum CT einen deutlich höheren Stellenwert in der Identifikation der fokalen PVL.¹

2.6.3. MAGNETRESONANZ (MRI)

Das MRI ist das neueste, informativste und sensitivste Bildgebungsverfahren zur Diagnose von hypoxisch-ischämischen Schäden im Gehirn bei Neugeborenen.^{1,4} Pathologische Veränderungen der weißen Hirnsubstanz können meist in den ersten Tagen nach der Geburt durch Signaländerungen dargestellt werden. Diese imponieren *als verminderte Signalintensitäten in der T1-Gewichtung* in der akuten Schädigungsphase. Eine kompensatorische Ventrikeldilatation und eine erhöhte Signalaktivität in der T2-Gewichtung können Wochen später auch mit Hilfe des MRI dargestellt werden.¹

Es gibt zwei weiterentwickelte Techniken des MRI:

- Die Diffusionsbildgebung (=DWI, diffusion weighted MRI) basiert auf der molekularen Diffusion von Wasser. Diese Technik ist noch sensitiver als das konventionelle MRI und zeigt vorhandene Auffälligkeiten gleich nach der Geburt.
- Das **volumetrische** MRI: Eine Studie an 10 Frühgeborenen mit periventrikulärer Leukomalazie zeigte mit dem volumetrischen MRI einen 50%igen Volumsverlust der myelinisierten weißen Hirnsubstanz im Vergleich zu Kindern, die nach der 40. SSW zur Welt kamen. Die Hälfte dieser Kinder entwickelten eine diffuse PVL, die im Ultraschall nicht entdeckt wurde.¹

Conclusio: Das MRI bietet eine ausgezeichnete Bildauflösung zur Darstellung aller hypoxisch-ischämischen Läsionen, sowohl in der akuten Periode als auch im Follow-up. Obwohl man noch mehr Informationen und Daten für das DWI benötigt, scheint man mit dieser Bildgebungsmethode die diffuse PVL feststellen zu können.¹

2.7. PROGNOSE UND FOLGEN DER ZYSTISCHEN PVL

Klinische Korrelation der PVL¹

Topographie der Hauptschädigung	Neurologischer Befund	
	Neonatale Periode	Spätkomplikation
Periventrikuläre weiße Hirnsubstanz, inklusive absteigende motorische Fasern, und der optischen Radiationen	Schwäche der unteren Extremität	Spastische Diplegie
		Intellektuelle Defizite Sehstörungen

Tabelle 4: Klinische Korrelate der PVL

2.7.1. AUSWIRKUNGEN DER PVL AUF DIE NEONATALPERIODE

In der Neonatalperiode sind neurologische Korrelate der periventrikulären Leukomalazie schwer festzustellen, da eine sorgfältige neurologische Untersuchung des kranken, labilen Frühgeborenen sehr diffizil ist. Durch die Möglichkeit die fokale PVL mittels Ultraschall zu identifizieren, wurde die Erkennung von neonatalen neurologischen Korrelaten erheblich erleichtert. In den letzten 20 Jahren wurden bei einer Vielzahl von Kindern mit dokumentierter fokaler PVL im Ultraschall eine *Schwäche der unteren Extremitäten* in den ersten Lebenswochen beobachtet.¹

Häufig kommt es auch zu einer *Beeinträchtigung der optischen Radiationen*. Elektrophysiologische Studien zeigten in solchen Fällen eine hohe Inzidenz für eine Störung der visuell-evozierten Potentiale und anschließende klinische Studien wiesen auf eine Schädigung der optischen Wahrnehmung, bei betroffenen Kindern, hin.¹

2.7.2. PROGNOSE

Die Prognose der Patienten mit PVL ist abhängig von der Schwere und Ausdehnung der Schäden innerhalb der weißen Hirnsubstanz. Manche Kinder entwickeln nur leichte Defizite, während andere schwerwiegende Defizite und Behinderungen davontragen.⁹⁰

- Die allgemeine Prognose der zystischen PVL ist schlecht.⁵
- Babies mit kleinen Zysten, begrenzt auf die anteriore periventrikuläre weiße Hirnsubstanz, haben im Gesamten eine gute Prognose auf ein vollkommen normales Outcome.⁴
- Die Mehrheit der Kinder mit mittelgroßen und verbreiteten Läsionen entwickeln eine Behinderung (spastische diplegische Zerebralparese, Lernschwierigkeiten oder eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung).⁴

2.7.3. LANGZEITFOLGEN UND SPÄTKOMPLIKATIONEN

2.7.3.1. ZEREBRALPARESE (CP)

Die Zerebralparese ist eine komplexe Erkrankung, charakterisiert durch aberrante Bewegungsmuster oder Körperhaltungen der betroffenen Kinder und sie kann zu einer lebenslangen motorischen Behinderung führen.⁵⁸

Die PVL ist der häufigste Grund für die Entwicklung einer Zerebralparese bei Frühgeborenen.^{58,91} Kinder, die an einer periventrikulären Leukomalazie erkranken, haben ein bis zu 100%iges Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese.^{3,89,92} Eine französische Kohortenstudie mit ca. 2000 Frühgeborenen zeigte, dass eine bilaterale zystische PVL in 75 % und eine unilaterale in 35 % zu einer CP führt.⁹³

Die Mehrzahl der Kinder mit bilateralen zystischen Läsionen im Occipitallappen der weißen Hirnsubstanz entwickeln eine CP, vorwiegend eine spastische Diplegie oder Tetraplegie, häufig assoziiert mit intellektuellen und visuellen Problemen. Eine Beteiligung der anterior-parietal-occipital Regionen oder der occipital-parietal Region beidseits wird vor allem mit einem hohen Risiko einer CP und Lernschwierigkeiten in Verbindung gebracht.⁴

- **Spastische Diplegie:** Die spastische Diplegie ist die *häufigste Spätkomplikation* der fokalen PVL.^{1,2} Die größten motorischen Defizite werden bei Frühgeborenen beobachtet und sind vorwiegend spastische Paresen der unteren Extremität. Die obere Extremität ist seltener betroffen. Diese motorischen Defizite können in den ersten Lebensjahren auch wieder verschwinden. Die Rückbildung geschieht am ehesten, wenn keine Zysten mittels Ultraschalls in der weißen Hirnsubstanz festzustellen waren.¹

Wie kommt es zum Entstehen einer spastischen Diplegie?

Topographie: Die fokalen Läsionen der PVL befinden sich meist dort, wo absteigende Fasern des Kortikospinaltrakts vom motorischen Cortex durch die zerebrale weiße Hirnsubstanz in die Capsula interna laufen.^{1,2} Die medial liegenden Fasern, welche für die untere Extremität zuständig sind, sind häufiger betroffen als die lateral liegenden, welche die obere Extremität versorgen.²

Bei größeren Läsionen mit seitlicher Ausbreitung ins Zentrum Semiovale und in die Corona Radiata wird auch eine Schädigung der oberen Extremität und eine Beeinträchtigung der intellektuellen Funktion erwartet.¹

2.7.3.2. KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNGEN

Die Genese der kognitiven Defizite bei PVL ist unklar. Es wird spekuliert, dass die Schädigung der weißen Hirnsubstanz, vor allem die Schädigung der Neuronenplatten und der späten Astrozytenmigration, sich sekundär auch negativ auf die neuronale kortikale Organisation auswirkt.²

Das Risiko einen **IQ < 70** zu haben, liegt bei Kinder mit frontal-parietal-occipitaler Schädigung bei circa 50 %. Sind die Zysten auf eine Hirnregion beschränkt, sinkt das Risiko auf 25 %.⁹⁴ Das Risiko für einen verminderten IQ reduziert sich weiter auf 12 %, wenn der betroffene Bereich zum Frontallappen abgegrenzt ist.⁹³

Eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz, vor allem eine Parenchymschädigung oder Ventrikelerweiterung, erhöht das Risiko für spätere **psychiatrische Probleme** der Kinder, wie zum Beispiel für ein ADHS.⁹⁵

2.7.3.3. BEEINTRÄCHTIGUNG DER SEHFUNKTION

Eine Störung der Sehfunktion ist häufig. Sekundär kann es zu einer Sehverschlechterung durch eine Nervus opticus Hypoplasie kommen. Eine zusätzliche Schädigung des Kortex und der optischen Radiation können auch zum Sehverlust führen.⁴ Zusätzlich werden bei Kindern mit periventriculärer Leukomalazie ein Strabismus, ein Nystagmus, oder eine refraktive Störung beobachtet.^{96,97}

2.7.3.4. EPILEPSIE

Die Entwicklung einer Epilepsie wird bei Kindern mit zystischer PVL häufig beobachtet.⁴

2.8. PRÄVENTION/MANAGEMENT

Eine präventive Therapie der PVL ist leider sehr schwer, da die Erkrankung relativ selten auftritt, die Pathogenese sehr komplex ist und die Erkrankung nicht immer sofort zu identifizieren ist.² Für die PVL selbst gibt es keine effektive Therapie. Wichtig ist es, die Risikofaktoren (z.B. PPRM, Chorioamnionitis, FIRS, Frühgeburt) zu minimieren und zu therapieren. Eine sehr große Bedeutung hat auch ein optimales postnatales Management um weitere Schäden zu reduzieren. Kinder, die an einer PVL erkranken, benötigen in den meisten Fällen eine Physio- und Sprachtherapie.⁹⁸

2.8.1. ANTIBIOTISCHE THERAPIE BEI PPRM

Die prophylaktische mütterliche Antibiotikagabe bei PPRM ist ein wichtiger Teil der aktuellen Therapiestrategie bei PPRM.⁷³ Dadurch kann die Morbiditätsrate und die Inzidenz an maternalen Infektionen (Chorioamnionitis) signifikant reduziert werden. Auch die Anzahl an neonatalen Infektionen und positiven Blutkulturen kann durch eine maternale Antibiotikaeinnahme vermindert werden und es ist in weiterer Folge möglich eine Geburt bis zu sieben Tage hinauszuzögern.⁹⁹

2.8.2. TOKOLYSE BEI PPRM

Mit Hilfe der Tokolyse kann eine Schwangerschaft mit PPRM verlängert werden. Der Einsatz einer tokolytischen Therapie bei Müttern mit PPRM macht eine Geburt innerhalb von 48 Stunden unwahrscheinlich.¹⁰⁰ Beim Einsatz von uteruspezifischen Tokolytika wurden signifikant weniger mütterliche Nebenwirkungen beobachtet, wodurch diese nun zur verbreiteten Anwendung bei PPRM kommen.¹⁰¹

2.8.3. CORTICOSTEROIDE

Um das Risiko eines Respiratory Distress Syndroms (RDS) bei Frühgeborenen zu vermindern und die fetale Ausreifung zu verbessern, werden pränatal häufig Corticosteroide (CS) eingesetzt. Bei Kindern, die zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche geboren werden, reduzieren CS das Risiko eines RDS, einer intraventrikulären Hirnblutung (IVH), senken die neonatale Mortalitätsrate und vermindern vielleicht auch das Risiko einer PVL und einer nekrotisierenden Enterocolitis.^{102,103,104,105}

Ein Problem bei der Verwendung von CS ist, dass sie aufgrund der immunsuppressiven Wirkung das Risiko einer maternalen oder fetalen Infektion erhöhen können.^{104,105} So listete 1994 die NIH Consensus Panel on The Use of Corticosteroide¹⁰⁴ die pränatale Anwendung von CS beim Vorhandensein einer klinischen Chorioamnionitis als Kontraindikation. Andere Studien zeigten keine Verschlechterung im Outcome der Kinder, deren Mütter trotz intrauteriner Infektionszeichen CS erhielten.¹⁰⁶ Elimian et al.¹⁰⁷ zeigten sogar, dass es durch die Gabe von CS beim Vorhandensein einer histologischen Chorioamnionitis zu einer signifikanten Reduktion von RDS, IVH, PVL und der neonatalen Mortalität kam, ohne die neonatale Sepsisrate zu erhöhen. Baud et al.⁶¹ stellten anhand ihrer Studie fest, dass es möglich ist durch eine pränatale Gabe von Betamethason das Risiko einer zystischen PVL bei Frühgeborenen zu reduzieren. Auch Locatelli und ihre Kollegen⁶² belegten mit einer Publikation den protektiven Effekt von CS im Bezug auf schwere zerebrale Läsionen bei Neugeborenen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Corticosteroide die Lungenreife induzieren, die neonatale Überlebensrate verbessern, die Inzidenz der Early Onset Sepsis nicht erhöhen, die Inzidenz eines RDS, IVH, PVL senken, die neonatale Mortalität verringern und keinen anderen negativen Effekt auf das neonatale Outcome zeigen.^{61,102,103,104,105,106,107}

2.8.4. MANAGEMENT BEI KINDERN MIT HYPOXISCH- ISCHÄMISCHER ENZEPHALOPATHIE

2.8.4.1. VOLUMENERSATZTHERAPIE/INOTROPIKA

Kinder mit einem niedrigen Blutdruck bezogen auf das Gestationsalter werden mit einer Volumenersatztherapie oder Inotropika behandelt, sofern eine klinische Indikation vorhanden ist.²

2.8.4.2. PRÄVENTION EINER INTRAUTERINEN ASPHYXIE

- Antepartum Beurteilung von Hochrisikoschwangerschaften
- Elektronisches fetales Monitoring
- Abnahme von fetalem Blut zur Bestimmung von pH-Wert und Blutgasen
- Angemessene Interventionen (z.B. Sectio)¹

2.8.4.3. ADÄQUATES BEATMUNGSMANAGEMENT

Ein sorgfältiges Beatmungsmanagement ist vor allem bei Kindern, die einen Respiratory Distress zeigen wichtig, um eine Hypocarbie zu vermeiden.¹⁰⁸ Die Aufrechterhaltung einer *adäquaten Ventilation* ist der zentrale Aspekt der supportiven Therapie. Dazu zählt auch die *Überwachung von Temperatur, Perfusion und metabolischem Status*.¹

Oxygenierung: Eine adäquate Sauerstoffzufuhr ist wichtig um einer zusätzlichen Schädigung von Neuronen und der weißen Hirnsubstanz vorzubeugen. Die Überwachung der Sauerstoffsättigung erfolgt mittels Pulsoximeter und/oder einem transkutanen O₂-Monitoring.¹

Konsequenzen einer gestörten Oxygenierung:¹

HYPOXÄMIE:

- Schädigung von Neuronen und der weißen Hirnsubstanz
- Druckpassive Zirkulation

HYPEROXIE:

- Neuronenschädigung (pontosubicular)
- Retinopathie bei Frühgeburten

Tabelle 5: Konsequenzen einer gestörten Oxygenierung

Kohlenstoffdioxid: Aufgrund der metabolischen und vaskulären Effekte von arteriellem CO₂ ist eine sorgfältige Kontrolle dieses Parameters besonders wichtig.¹ Grazini et al.¹⁰⁹ zeigten in einer Studie folgendes: 56 beatmete Frühgeborene wurden während der ersten drei Tage postnatal mindestens einmal einem minimal niedrigen PaCO₂-Wert von weniger als 20 mmHg ausgesetzt. Davon entwickelten 21 (37 %) entweder große periventrikuläre Zysten, eine Zerebralparese oder beides. Wiswell und seine Kollegen¹¹⁰ empfehlen einen PaCO₂-Grenzwert von **25 mmHg**.

Konsequenzen eines gestörten CO₂-Gehalts im Blut:¹

HYPERCARBIE: (markiert)

- **Metabolisch:** zerebrale Azidose
- **Vaskulär:** druckpassive zerebrale Zirkulation, zerebrale Vasodilatation mit hämorrhagischen Komplikationen (intraventrikuläre Blutung, hämorrhagischer Infarkt)

HYPOCARBIE:

- **Vaskulär:** verminderter zerebraler Blutfluss – ischämische Schädigung

Tabelle 6: Konsequenzen eines gestörten CO₂-Gehalts

2.8.4.4. AUFRECHTERHALTUNG EINER ADÄQUATEN PERFUSION

Die Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion im Gehirn ist ein weiterer entscheidender Aspekt der supportiven Therapie. Eine Prävention gegen zusätzliche ischämische Schäden ist besonders wichtig.¹

Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion:¹

- Erkennen einer druckpassiven zerebralen Zirkulation
- Erkennen eines „normalen“ arteriellen Blutdrucklevels
- Vermeiden einer systemischen Hypotension (kann ischämische Schäden verursachen)
- Vermeiden einer systemischen Hypertension (ev. hämorrhagische Komplikationen)
- Vermeiden einer Hyperviskosität

Tabelle 7: Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion

Der Blutdruck muss kontinuierlich gemessen und sollte auf einem adäquaten Level gehalten werden, um eine zerebrale Ischämie oder eine Überperfusion zu vermeiden. Bei einer Bradykardie < 80/min. muss sofort interveniert werden. Die Behandlung eines Kindes mit einer symptomatischen Polyzythämie erfolgt mittels „exchange“ Transfusion (Plasmapherese). Steigt der Hämatokrit über 65 %, so wird auch bei einem asymptomatischen Kind eine Therapie notwendig. Dadurch können neurologische Spätfolgen reduziert werden.¹

2.8.4.5. AUFRECHTERHALTUNG EINES ADÄQUATEN GLUCOSE-WERTES

Der Blutglucosewert sollte zwischen 75-100 mg/dl liegen.¹

Aufrechterhaltung eines adäquaten Glucosewertes:¹

- Vermeiden einer Hypoglykämie (kann neuronale Schäden verursachen)
- Vermeiden einer markierten Hyperglykämie (kann durch den hyperosmolaren Effekt eine Blutung auslösen oder eine zerebrale Laktatazidose verschlimmern)

Tabelle 8: Aufrechterhaltung eines adäquaten Glucosewertes

2.8.4.6. KONTROLLE NEONATALER KRAMPFANFÄLLE

Die Therapie neonataler Krampfanfälle beginnt mit einer sorgfältigen Beobachtung um klinisch eine Anfallsaktivität zu entdecken. Diese Krampfanfälle werden häufig bei hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien beobachtet und können das Gehirn zusätzlich schädigen. Sie werden mit einer markiert beschleunigten zerebralen metabolischen Rate assoziiert. Wenn der zerebrale Metabolismus nicht in der Lage ist eine optimale aerobe Aufnahme durchzu-

führen (z.B. aufgrund von mitochondrialer Schädigung), kann es durch Akzelerationen zu einem rapiden Abfall des Glucosewertes im Hirn kommen, zu einer Erhöhung des Laktat-spiegels und zu einem Sinken der energiereichen Phosphatbindungen. Weiters kann die Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren aus den Synapsen zu weiteren Zellschädigungen führen.

Zusätzlich werden diese Krampfanfälle mit Hypoventilation und Apnoe in Verbindung gebracht, was in weiterer Folge zu einer *Hypoxämie* und *Hypercarbie* führt. Anfälle lösen ein *abruptes Ansteigen des arteriellen Blutdrucks* aus, wodurch es zu Blutungen kommen kann.¹

*Kinder, deren Krampfanfälle schlecht kontrolliert werden, zeigen häufiger schwere neurologische Spätfolgen, als Kinder mit guter Anfallskontrolle.*¹¹¹

Therapie: *Phenobarbital* (= Barbiturate) ist das Therapiemittel der Wahl. Das „Timing“ dieser Behandlung ist jedoch kontroversiell. J. Volpe¹ meint, dass man Phenobarbital routinemäßig vor dem Beginn eines Anfalls geben sollte und empfiehlt weiter eine genaue Beobachtung des Kindes und einen prompten Therapiebeginn, sollte sich klinisch ein Anfall manifestieren.

2.8.4.7. KONTROLLE EINES MÖGLICHEN HIRNÖDEMS

Kontrolle eines Hirnödems:¹

- **Vermeiden einer Flüssigkeitsüberladung** – Erkennen einer unpassenden antidiuretischen Hormonsekretion → sorgfältiges Flüssigkeitsmanagement!
- **Therapie des Hirnödems** in Erwägung ziehen, wenn die zerebrale Perfusion bedroht scheint durch einen steigenden intrakraniellen Druck, oder Zeichen einer drohenden transtentoriellen oder transmarginale Herniation.

Tabelle 9: Kontrolle eines Hirnödems

Therapie: *Glucocorticoide* (z.B. Dexamethason), *osmotische Mittel* (z.B. Mannitol)

Derzeit gibt es keine gute Evidenz für den Einsatz von Glucocorticoiden zur Therapie eines Hirnödems bei Kindern. Osmotische Mittel wie Mannitol werden bei Ödemen durch hypoxisch-ischämische Schäden eher eingesetzt, da sie primär zytotoxisch wirken und sich auf den Gefäßraum begrenzen, wodurch ein positiver Nutzen eher möglich scheint.¹

Joseph Volpe ist gegen einen routinemäßigen Einsatz von Mannitol im Management von hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien. Sollte eine Therapie aufgrund des zerebralen Perfusionsdruckes notwendig sein, muss der systemische Blutdruck sorgfältig kontrolliert werden, da es dadurch häufig zu einer *arteriellen Hypotension* kommen kann. Volpe empfiehlt eine Therapie mit Mannitol, wenn der zerebrale Perfusionsdruck aufgrund eines steigenden intrakraniellen Drucks bedroht scheint, und der Druck nicht durch eine vorher vorhandene Nekrose vermindert wurde.¹

2.8.4.8. WEITERE THERAPIEFORMEN

Wie in der Pathogenese beschrieben, kommt es bei hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien zum Absterben von Neuronen durch verschiedene Mechanismen, wie der Aktivierung von Glutamatrezeptoren, der Ablagerung von zytosolischem Kalzium und der Aktivierung einer Vielzahl von kalziummedierten schädlichen Vorgängen, inklusive der Freisetzung von freien Radikalen wie Superoxid Anionen, Hydroxyl Radikalen und Nitritoxiden. Der Zelltod, ausgelöst durch freie Radikale, führt zum Oligodendrozytentod. Deswegen ist es wichtig diese Schädigungskaskade zu unterbrechen um eine weitere Hirnschädigung zu vermeiden oder zu vermindern, auch wenn das eigentliche Geschehen bereits stattgefunden hat.¹

Neuroprotektive Interventionenmöglichkeiten:¹

- **Phenobarbital** (siehe „Anfallskontrolle“)
- **Kalziumkanalblocker** (ev. Nutzen – mehr Daten sind notwendig!)
- **Freie-Radikal-Fänger** (ev. Nutzen – mehr Daten sind notwendig!)
- **Magnesiumsulfat**
- **Milde Hypothermie**

Tabelle 10: Neuroprotektive Interventionen

Kalziumkanalblocker (z.B. Flunarizine): Ein Experiment mit fetalen Schafen zeigte eine signifikante Reduktion der neuronalen Zellschädigung, vor allem im parasagittalen Cortex. Flunarizine zeigten eine neuroprotektive Wirkung ohne schwere Nebenwirkungen auf den Kreislauf mit einer Steigerung der zerebralen Durchblutung, wenn die O₂-Zufuhr vermindert war.¹¹²

Antioxidantien: Um eine Schädigung durch freie Radikale abzuwehren werden Antioxidantien in experimentellen Modellen eingesetzt.³⁷

Magnesiumsulfat wird in der Geburtshilfe zur Tokolyse und zur Prävention eines eklampthischen Anfalles und eines HELLP eingesetzt.¹ Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit 1000 Frühgeborenen zeigte, dass Kinder, deren Mütter Magnesiumsulfat erhielten, eine geringere Prävalenz einer Zerebralparese zeigten, als Kinder deren Mütter dieses Medikament nicht bekamen (0,9 % versus 7,7%).¹¹³ Eine andere Studie mit 1000 Frühgeborenen ergab jedoch ein anderes Resultat: Kinder, deren Mütter Magnesiumsulfat erhielten, wiesen kein reduziertes Risiko bezüglich einer Schädigung der weißen Hirnsubstanz, einer Ventrikelblutung oder einer Ventrikelerweiterung auf.¹¹⁴ Jedoch unterstützen andere experimentelle Arbeiten den positive Effekt von Magnesiumsulfat:

Magnesiumsulfat veranlasst die Freisetzung von antiexzitatorischen Aminosäuren (Inhibierung des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors [NMDA-Rezeptor]), Antioxidantien, Antizytokine und zeigte einen antithrombotischen Effekt. Magnesium führt zu einer Vasodilatation und könnte den uteroplazentaren Blutfluss erhöhen und die fetale Perfusion verbessern. Diese positiven Effekte könnten die Wahrscheinlichkeit einer postnatalen druckpassiven zerebralen Zirkulation mit einer Schädigung der weißen Hirnsubstanz und einer zerebralen Ischämie vermindern. Weiter Daten werden benötigt.¹

Milde Hypothermie: In den letzten Jahren wurden die neuroprotektiven Vorteile einer induzierten milden Hypothermie bei ischämisch induzierter Hirnschädigung untersucht.⁴² Experimentelle Modelle zeigten folgende positiven zerebralen Effekte: Verminderung des zerebralen Energieabbaus, Inhibierung der Glutamatfreisetzung, Verbesserung der ischämischen Beeinträchtigung der Glutamatwiederaufnahme, Blockade in der Produktion von freien Radikalen und der Nitritoxidsynthese.¹

Conclusio: Eine Kombination dieser verschiedenen Interventionsmöglichkeiten, die in verschiedene Kaskaden des Zelltodes eingreifen, müssen sehr gut untersucht werden. Wichtig ist eine fortlaufende Verabreichung, die intrapartal beginnt und postnatal weitergeführt wird. Der zukünftige Einsatz von Antioxidantien und der milden Hypothermie versprechen dabei die meisten Hoffnungen, da sie sicher und effektiv erscheinen.¹

Aktuell sind Studien in Arbeit, die sich um weitere medikamentöse Interventionsmöglichkeiten bemühen:

- Maternale Therapie mit *Probiotika* (Lactobacillen): Diese sollten die Prävalenz bakterieller Vaginosen bei Schwangeren senken und dadurch intrauterine Infektionen und in weiterer Folge Frühgeburten vorbeugen.
- Fetale Therapie mit *Erythropoetin* (EPO): Die postnatale Verabreichung von EPO bei Frühgeborenen wird derzeit in mehreren Studien erprobt. Man erhofft sich eine protektive Wirkung gegen hypoxisch-ischämische und inflammatorische Schäden. Erythropoetin wurde bereits in Tierversuchen erprobt und bei Erwachsenen Insultpatienten/innen angewendet. EPO hemmt die Glutamatfreisetzung im Gehirn, ist ein Antioxidans, moduliert intrazelluläres Kalzium, veranlasst die Induktion von anti-apoptotischen Faktoren, vermindert Entzündungsreaktionen, vermindert die Schädigung durch Nitrit-Oxid und wirkt vorbeugend einer Anämie entgegen.
- Maternale Therapie mit *17-Alpha-Hydroxyprogesteron (17OPH)*: Durch eine wöchentliche Injektion mit 17OPH sollte die Rate an Frühgeburten vermindert werden. Momentan wird dieses Mittel bei Zwillingsschwangerschaften untersucht. Eine weitere aktuelle Studie erhofft sich mit Hilfe von 17OPH und zusätzlicher Gabe von *Omega-3-Präparaten* die Frühgeburtenrate zu senken.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. STUDIENDESIGN

Es wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie erstellt, die aus zwei Teilen besteht.

Im ersten Teil (= PVL-Studie) wurden alle Frühgeborenen mit sonographisch diagnostizierter periventrikulärer Leukomalazie, die in den Jahren 2002 bis 2008 an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz hospitalisiert waren, eruiert. Anschließend wurden aus dem Geburtenbuch der Name der Mutter und deren Geburtsdatum ermittelt, um Zugriff zur geburtshilflichen Krankenakte der Mutter zu bekommen. Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung geburtshilflicher Parameter, die eine Rolle in der Pathogenese der PVL spielen könnten. Insgesamt wurden 38 Fälle bei 37 Geburten (bei einer Schwangerschaft waren beide Zwillinge betroffen) analysiert. Diese Fallgruppe wurde anhand folgender Kriterien mit einer Kontrollgruppe im Verhältnis 1:2 gematcht:

Geburtsjahr, Gestationsalter (+/- 7 Tage), Geschlecht, Einling/Gemini, vorzeitiger Blasensprung ja/nein. Bei zwei Kindern in der PVL-Gruppe war aufgrund des niedrigen Gestationsalters kein passendes Matching möglich. Der Sonderfall, wo beide Gemini betroffen waren, wurde als eine Schwangerschaft betrachtet und deshalb mit zwei Kontrollen (nicht mit vier) gematcht. Die geburtshilflichen Parameter wurden in eine Excel Tabelle eingetragen und anschließend ausgewertet.

Einschlusskriterien:

PVL-Gruppe: 38 Frühgeborene mit der Diagnose PVL, die zwischen 2002 und 2008 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der medizinischen Universität Graz betreut wurden.

Kontrollgruppe: Diese 38 Frühgeborenen wurden mit 74 Kontrollkinder ohne PVL hinsichtlich Geburtsjahr, GA, Geschlecht, Einling/Mehrling und PPRM gematcht und verglichen.

Ausschlusskriterien:

Kontrollgruppe: Tod eines Kindes, periventrikuläre Leukomalazie oder andere schwere Hirnläsionen.

Im zweiten Teil der Diplomarbeit (=Plazentastudie) erfolgte retrospektiv eine erneute Aufarbeitung der vorhandenen Plazentahistologien der Fallgruppe mit einer erneuten mikroskopischen Untersuchung, basierend auf den Publikationen von Raymond W. Redline.^{115,116} Ein besonderes Augenmerk wurde auf etwaige Entzündungszeichen (Chorioamnionitis, FIRS, usw.) in der Plazentahistologie gelegt. Leider waren nicht bei allen 38 Fällen histologische Schnitte verfügbar, was ein Einbeziehen dieser in unsere Studie nicht möglich machte. So wurden insgesamt 23 Fälle (10 Zwillingsplazenten und 13 Einlingsplazenten) histologisch untersucht. Aufgrund der fehlenden Kennzeichnung der Zwillingsplazenten, 1. Geminus vs. 2. Geminus, konnte keine Zuordnung der Plazenten zu den Zwillingen gemacht werden. Wir untersuchten immer beide Teilplazenten ohne zu wissen, welche Plazenta zum Zwilling mit PVL gehörte. So wurden gesamt 32 Plazenten erneut untersucht und befundet (Bei einer Zwillingsplazenta fehlte eine Teilplazenta). Die Einlingsplazenten wurden anschließend mit den Plazenten der Kontrollgruppe verglichen. (Das Kontrollkollektiv war dasselbe wie im ersten Teil der Studie.) Die histologischen Parameter wurden in eine Excel Tabelle eingetragen und ausgewertet.

Für die Studie wurde ein Ethikantrag eingereicht, der von der Ethikkommission genehmigt wurde (siehe Anhang – gültiges Ethikvotum).

3.2. PARAMETER

PVL-Studie: Folgende *geburtshilfliche Parameter* wurden evaluiert:

Alter der Mutter, Gestationsalter bei der Geburt, frühgeburtlicher vorzeitiger Blasensprung (PPROM), Gestationswoche bei PPRM, Latenzzeit PPRM bis zur Geburt in Stunden, Geburtsmodus, primäre oder sekundäre Sectio, Dauer der Geburt in Stunden, Geburtsgewicht des Kindes in Gramm, Geschlecht des Kindes, Einling oder Mehrling,

Gemini: 1./2. Zwilling betroffen, Chorionizität der Plazenta, TTTS,

Plazentahistologie (laut histologischem Befund des Instituts für Pathologie),

maternale Entzündungsparameter: Leukozytenzahl bei der Aufnahme und bei der Geburt, Leukozytose, CRP-Wert bei der Aufnahme und bei der Geburt, CRP-Anstieg, Fieber, Zeichen einer klinischen CA,

vaginale Bakterienkulturen, Oligohydramnion, Doppler NSPI, Schwangerschaftsrisiken, mütterliche Antibiotikagabe, Lungenreifeinduktion mit Cortison, Tokolyse.

Folgende *zusätzlichen Parameter* wurden in der Fallgruppe evaluiert: Infektionen beim Kind, PVL-Grad und Folgen.

Plazentastudie: Folgende Parameter wurden untersucht:

Entzündungszeichen: FIRS, Deziduitis, maternale Chorioamnionitis (CA), fetale CA, Villitis, Reifungsgrad der Plazenta, absolutes Gewicht der Plazenta, Gewichtsperzentile, Parenchymverlust, Dezidualgefäße, Mekoniumexposition, Zeichen einer Abruptio, kernhaltige rote Blutzellelemente.

3.3. DEFINITION DER PARAMETER

PPROM ist die Bezeichnung für einen frühgeburtlichen (vor 34. SSW) vorzeitigen Blasensprung, welcher vor Einsetzen der Wehentätigkeit stattfindet. Die Latenzzeit (Blasensprung bis zur Geburt) beträgt mindestens eine Stunde.

Klinische Chorioamnionitis: wurde diagnostiziert beim Vorhandensein von maternalem Fieber $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, einer Leukozytose von mindestens $15.000\text{ Zellen/mm}^3$ oder einem CRP-Anstieg $> 9\text{ mg/dl}$.

Geburtsmodus: Prinzipiell wurde zwischen einer vaginalen Entbindung und einem Kaiserschnitt (=Sectio) unterschieden. Bei der Sectio untersuchten wir, ob es sich um eine primäre oder eine sekundäre Sectio handelte.

Ein *primärer Kaiserschnitt* wird primär geplant, ohne dass die Geburt begonnen hat. Das heißt, es gab weder *einen Blasensprung* noch haben *muttermundwirksame Wehen* eingesetzt. Um einen *sekundären Kaiserschnitt* handelt es sich, wenn die Geburt bereits begonnen hat, wenn z.B. die Fruchtblase gesprungen ist oder Wehen eingesetzt haben, unabhängig vom Schwangerschaftsalter und davon, ob man eine Geburt noch hinauszögern will (z.B. bei einer Frühgeburt). Indikationen dafür sind zum Beispiel Geburtsstillstand, kindliche Herztonveränderungen, plötzliches Einsetzen von Fieber oder Anstieg der Entzündungsparameter beim Versuch einer Schwangerschaftsprolongation, vorzeitige Plazentalösung, vorzeitiger Blasensprung, Nabelschnurvorfal, starke Blutung während der Geburt.

FIRS: Vorhandensein einer Funisitis bzw. mikroskopischer Nachweis von *eosinophilen Entzündungszellen*.

Deziduitis: die chronische Deziduitis wird entweder definiert als diffuse lymphozytische Infiltration der dezidualen Basalis oder als fokale Infiltration mit Plasmazellen.¹¹⁵

Histologische Chorioamnionitis: Wir teilen nach Raymond Redline¹¹⁵ die CA in eine maternale und eine fetale CA .

Die akute CA wird jeweils in drei Stadien eingeteilt.

Maternale CA:

- **Stadium 1** ist die *akute Subchorionitis oder Chorionitis* (tritt innerhalb von 6-12 Std. einer Infektion auf): Neutrophile Entzündungszellen befinden sich in einem Fibrinmantel gehüllt an der Unterseite der Chorionplatte (= akute Subchorionitis). Bei einer akuten Chorionitis kommt es zur Emigration von Neutrophilen zum Chorion. Die Zellen scheinen kurz am Chorion anzuhalten, bevor sie sich auf das umliegende Gewebe, sprich dem Amnion, ausbreiten.
- **Stadium 2** ist die *akute Chorioamnionitis* (12-36 Std.): Die Entzündung breitet sich auf das Amniongewebes aus.
- **Stadium 3** ist die *nekrotisierende Chorioamnionitis* (36-34 Std.): Es kommt zur Apoptose neutrophiler Zellen und zur Nekrose von epithelialen amniotischen Zellen.

Fetale CA:

- **Stadium 1** ist eine *Vakulitis des Chorions* oder eine *umbilicale Phlebitis*: Im Allgemeinen zeigt sich eine fetale Immunantwort bei Frühgeborenen als erstes in den Blutgefäßen der Chorionplatte und bei reifen Neugeborenen in der Nabelschnurvene. Diese zwei Verhaltensmuster werden als Anfangsstadium einer fetalen Inflammation betrachtet.
- **Stadium 2** ist die *umbilicale Arteritis*: Entzündungszellen im Bereich der Nabelschnurarterie sind zu erkennen. Laut Kim et al.¹¹⁷ und Rogers et al.¹¹⁸ wird die umbilicale Arteritis mit einer vermehrten Anzahl an zirkulierenden fetale Zytokinen assoziiert.
- **Stadium 3** ist die *umbilicale Perivaskulitis*: Mit fortschreitender Infektionsdauer verlassen neutrophile Entzündungszellen die Nabelschnurgefäße und wandern in die

Wharton'sche Sulze, wo sie sich anhäufen und kreisförmig rund um die Gefäße verteilen (=umbilicale Perivaskulitis). Diese kreisförmige Aufteilung ist die Folge von Immunkomplexablagerungen, gebildet von bakteriellen Antigenen, die sich ins Fruchtwasser ausbreiten und von Antikörpern, die vom fetalen Kreislauf zur Plazenta transferiert werden.¹¹⁹

Villitis: ist eine Entzündung der Chorionzotten, die auf das Zottenstroma übergreift. Eine *akute Villitis* ist sehr selten und kommt in unserer Studie nicht vor. Die chronische Villitis ist gekennzeichnet durch lymphohistiozytäre Infiltrate, gelegentlich mit neutrophilen Zellen. Man unterscheidet 2 Gruppen der *chronischen Villitis*: Die erste chronische Form, durch eine *kongenitale Infektion* hervorgerufen (TORCH – Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Syphilis), ist sehr selten (1-4/1000 Lebendgeburten) und betrifft meist die gesamte Plazenta. Sie wurde in unserer Studie nicht diagnostiziert. Die zweite chronische Form wird als *Villitis unklarer Ätiologie (VUE)* bezeichnet und ist häufiger (76-136/1000 Lebendgeburten), beschränkt sich meist auf reife Plazenten und betrifft nur den distalen Baum. Die meisten Entzündungszellen sind CD8-positive T-Lymphozyten maternalen Ursprungs.^{120,121}

Dezidualgefäße: können transformiert (Gefäßwände ohne glatter Muskulatur) oder nicht transformiert (Gefäßwände enthalten glatte Muskelzellen) sein.

Abruptio (= vorzeitige Plazentalösung): Zeichen einer Abruptio sind Hämosiderinablagerungen, Stromazottenblutungen und retroplazentare Blutungen.

Kernhaltige rote Blutzellelemente: Eine Anzahl über $2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ werden mit Plazentaläsionen in Verbindung gebracht.

3.4. STATISTIK

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

Vergleiche von metrisch skalierten Daten wurden nach Prüfung der Normalverteilungsvoraussetzung mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt; für die Analyse von Häufigkeiten und Kontingenztafeln wurden Pearson's Chi-Quadrat-Test und Fisher's exakter Test verwendet. Alle Tests wurden mit einer Sicherheit von 95 % (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) durchgeführt, p-Werte $<0,05$ werden demnach als signifikant beurteilt.

4. ERGEBNISSE

Diese Kapitel stellt eine Übersicht der Ergebnisse der statistischen Auswertung mit Hilfe von Excel und des SPSS-Programmes dar.

4.1. ALLGEMEINE ERGEBNISSE DER PVL-STUDIE

4.1.1. ALLGEMEINE PARAMETER

		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
Alter der Mutter (Jahre):	Mean ± SD:	29,4 ± 5,0		30,2 ± 5,4	
	Median:	30		31	
	Minimum:	18		19	
	Maximum:	47		41	
Gestationsalter (bei Geburt):	Mean ± SD:	29,4 ± 2,4		29,7 ± 2,3	
	Median:	29,6		29,8	
	Minimum:	24		24	
	Maximum:	34,3		34	
Dauer der Geburt (in Std.):	Mean ± SD:	1,88 ± 2,57		1,44 ± 1,74	
	Median:	0,88		0,5	
	Minimum:	0		0,25	
	Maximum:	13		8	
Geburtsgewicht in g:	Mean ± SD:	1.307 ± 431		1.356 ± 441	
	Median:	1.365		1.345	
	Minimum:	530		410	
	Maximum:	2.395		2.770	
Geburtsmodus:	Sectio:	28/38	73,7 %	53/74	75,7 %
	<i>Primäre Sectio</i>	11/28	39,3 %	26/53	49,1 %
	<i>Sekundäre Sectio</i>	17/28	60,7 %	27/53	50,9 %
	Vaginal:	10/38	26,3 %	17/74	24,29 %
Geschlecht des Kindes:	männlich	20/38	52,6 %	39/74	55,7 %
	weiblich	18/38	47,4 %	31/74	44,3 %
Einling/Mehrling:	Einling	23/38	60,5 %	46/74	65,7 %
	Mehrling	15/38	39,5 %	24/74	34,3 %

Tabelle 11: Auswertung maternales Alter, GA, Geburtsmodus, -dauer und -gewicht, Geschlecht, Einling/Mehrling

Anhand der obigen Tabelle 11, können wir sehen, dass die Fall- und Kontrollgruppe ähnliche Ergebnisse aufweisen. Daraus können wir schließen, dass die beiden Gruppen vergleichbar sind.

Maternales Alter: Das durchschnittliche Alter der Mutter war mit $29,4 \pm 5$ und $30,2 \pm 5$ Jahren in Fall- und Kontrollgruppe annähernd gleich hoch.

Gestationsalter: Die Kinder in der PVL-Gruppe wurden zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche geboren. Alle Kinder waren Frühgeborene. Der Mittelwert des Gestationsalters betrug *29 Wochen und 2 Tage* ($\pm 2,43$ Tage). Da nach Gestationsalter gematcht wurde, gibt es keinen Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Dauer der Geburt: Die Dauer des Geburtsvorganges war aufgrund der hohen Sectiorate relativ kurz. Sie betrug im Durchschnitt $1,88 \pm 2,57$ Stunden in der Fallgruppe und $1,44 \pm 1,74$ Stunden in der Kontrollgruppe.

Geburtsgewicht: Das durchschnittliche Geburtsgewicht war mit ca. 1.307 ± 431 g in der Fallgruppe und 1.356 ± 441 g in der Kontrollgruppe ungefähr gleich gering. Da nach Gestationsalter gematcht wurde, war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erwarten.

Geburtsmodus: 26,3 % der Kinder in der PVL-Gruppe und 24,3 % der Kinder in der Fallgruppe wurden vaginal entbunden. Die Sectiorate war in beiden Gruppen, mit 73,7 % in der PVL-Gruppe und 75,7 % in der Fallgruppe, mehr als doppelt so hoch wie der Anteil der Vaginalgeburten. Bei den Sectiones gab es in der Fallgruppe bedeutend mehr sekundäre Sectiones (60,7 %) als primäre (39,3 %). Mit 50,9 % sekundäre und 49,1 % primäre Sectiones in der Kontrollgruppe ließ sich bei diesem Parameter ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Obwohl sich aus dieser Differenz kein signifikanter Wert berechnen lässt, kann man trotzdem festhalten, dass es in der Fallgruppe deutlich häufiger zu sekundären Sectiones caesareae gekommen ist.

Geschlecht des Kindes: 20 männliche (52,6 %) und 18 weibliche (47,4 %) Säuglinge entwickelten eine periventriculäre Leukomalazie. Auch bei diesem Parameter gab es keinen Unterschied zur Kontrollgruppe, da das Geschlecht ebenfalls ein Vergleichskriterium darstellte.

Einling/Mehrling: Die PVL-Gruppe bestand aus insgesamt 38 Kindern, davon waren 23 Einlinge und 15 Kinder aus Geminischwangerschaften betroffen.

4.1.2. DOPPLER-ULTRASCHALL

Doppler-Ultraschall	Fallgruppe (n=38)		Kontrollgruppe (n=70)	
kein Doppler	22	57,9 %	40	57,1 %
unauffällig	9	23,7 %	17	24,3 %
pathologisch	7	18,4 %	13	18,6 %

Tabelle 12: Ergebnisse des Doppler-Ultraschalls

Bei 57,9 % der Kinder in der PVL-Gruppe und bei 57,1 % der Kinder in der Kontrollgruppe wurde keine pränatale Doppler-Sonographie durchgeführt. Von den 42,1 % in der Fallgruppe bei denen ein Doppler-Ultraschall zum Einsatz kam, wiesen 7 Kinder (18,4 %) pathologische Auffälligkeiten und 9 Kinder (23,7 %) einen unauffälligen Befund auf. Die Kontrollgruppe zeigte fast idente Werte: Bei 18,6 % der Kinder wurden Pathologien gefunden, die restlichen Kinder (24,3 %) waren bei der Doppler-Untersuchung unauffällig.

4.1.3. MATERNALE THERAPIEINTERVENTIONEN

Maternale Therapie	Fallgruppe		Kontrollgruppe	
Antibiotika	21/30	70 %	47/70	67,1 %
LRI Cortison	31/31	100 %	67/70	95,7 %
Tokolyse	21/32	65,6 %	47/70	67,1 %

Tabelle 13: Maternale Therapie

Beim Betrachten der therapeutischen Maßnahmen sahen wir, dass sich weder in der Antibiotikatherapie, noch in der Verabreichung der Lungenreifeinduktion mit Cortison, noch in der tokolytischen Therapie Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen ließen. Insgesamt wurden 70 % der Mütter in der PVL-Gruppe und 67,1 % der Mütter in der Kontrollgruppe pränatal antibiotisch abgeschirmt. 100 % der Kinder in der PVL-Gruppe und 95,7 % der Kinder in der Kontrollgruppe erhielten über die Mutter antenatal eine LRI mit Cortison. Eine Tokolyse kam in 65,6 % und 67,1 % der Fälle und Kontrollen zum Einsatz.

4.1.4. SCHWANGERSCHAFTSRISIKEN

Schwangerschaftsrisiken	Fallgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
		(n=38)		(n=70)	
Vorzeitige Wehentätigkeit	26	68,4 %	26	37,1 %	0,002
suspektes/pathologisches CTG	9	23,7 %	17	24,3 %	1,000
Oligohydramnion	7	18,4 %	7	10 %	0,240
vag. Blutung	5	13,2 %	2	2,9 %	0,094
Fruchtblasenprolaps	5	13,2 %	6	8,6 %	0,513
Querlage /BEL	5	13,2 %	15	21,4 %	0,437
Präeklampsie/HELPP	3	7,9 %	12	17,1 %	0,249
Wachstumsretardierung	3	7,9 %	9	12,9 %	0,534
missfärbiges Fruchtwasser	2	5,3 %	2	2,9 %	0,612
Plazenta prävia	1	2,6 %	3	4,3 %	1,000
vorzeitige Plazentalösung	1	2,6 %	3	4,3 %	1,000
Polyhydramnion	1	2,6 %	1	1,4 %	1,000
kindliche Missbildung	1	2,6 %	0	0 %	0,352
Anhydramnion	0	0 %	3	4,3 %	0,550
Plazenta adhaerens	0	0 %	1	1,4 %	1,000
prim. Hyperaldosteronismus	0	0 %	1	1,4 %	1,000
Uterus bicornicus	0	0 %	1	1,4 %	1,000

Tabelle 14: Schwangerschaftsrisiken

Die häufigsten Schwangerschaftsrisiken in der Fallgruppe waren vorzeitige Wehentätigkeit (68,4 %), suspektes oder pathologisches CTG (23,7 %), Oligohydramnion (18,4 %) und vaginale Blutungen, Fruchtblasenprolaps und Quer-/Beckenendlage mit jeweils 13,2 %. Eine Präeklampsie/HELPP und eine intrauterine Wachstumsretardierung zeigten jeweils nur 3 von 38 PVL-Fällen (7,9 %). In 2 Fällen (5,3 %) fiel bei der Geburt missfärbiges Fruchtwasser auf. Folgende Schwangerschaftsrisiken kamen in der Fallgruppe selten vor: Plazenta prävia, vorzeitige Plazentalösung und kindliche Missbildungen mit jeweils 2,6 % (1/38). Beim Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe konnte man in der PVL-Gruppe beinahe doppelt so viele Schwangere mit *vorzeitigen Wehen* identifizieren (68,4 % vs. 37,1 %). Dieser Unterschied ist signifikant (**p=0,002**). Weiters wurden folgende Risikofaktoren in der Fallgruppe häufiger beobachtet: Oligohydramnion (18,4 % vs. 10 %), vaginale Blutungen (13,2 % vs. 2,9 %), Fruchtblasenprolaps (13,2 % vs. 8,6 %) und missfärbiges Fruchtwasser (5,3 % vs. 2,9 %).

4.1.5. VAGINALE BAKTERIENKULTUREN

Vaginale Bakterienkultur	Fallgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
positive Bakterienkultur	21/30	70,0 %	45/70	64,3 %	0,650
negative Bakterienkultur	9/30	30,0 %	25/70	35,7 %	
Einfachinfektionen	6/21	28,6 %	18/45	40,0 %	0,422
Mehrfachinfektion	15/21	71,4 %	27/45	60,0 %	
<i>Enterokokken</i>	11/21	52,4 %	29/45	64,4 %	
<i>E. coli</i>	8/21	38,1 %	14/45	31,1 %	
<i>Streptokokken B</i>	7/21	33,3 %	8/45	17,8 %	
<i>Gardnerella</i>	4/21	19,0 %	5/45	11,1 %	
<i>Ureaplasmen</i>	3/21	14,3 %	17/45	37,8 %	
<i>Klebsiellae</i>	2/21	9,5 %	2/45	4,4 %	
<i>gram + Kokken</i>	1/21	4,8 %	1/45	2,2 %	
<i>Staphylokokken</i>	1/21	4,8 %	10/45	22,2 %	
<i>Chlamydien</i>	1/21	4,8 %	0/45	0 %	

Tabelle 15: Vaginale Bakterienkulturen

Die Analyse der vaginalen Bakterienkulturen ergab, dass bei rund 70 % der Mütter in der Fallgruppe positive Bakterienkulturen nachzuweisen waren. In der Kontrollgruppe waren es mit 64,3 % um 5,7 % weniger als in der PVL-Gruppe. Diese Differenz ist jedoch ohne statistisch signifikante Bedeutung ($p=0,650$). In beiden Gruppen zeigten sich bakterielle Vaginosen häufiger durch Mehrfachinfektionen als durch Einfachinfektionen. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,422$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe (60 %) konnten in der PVL-Gruppe um 10 % mehr Mehrfachinfektionen (50 %) festgestellt werden. Beim Betrachten der einzelnen Erreger fiel auf, dass die häufigsten Vaginosen durch Enterokokken (52,4 %), Escherichia coli (38,1 %) und Streptokokken der Gruppe B (33,3 %) hervorgerufen wurden. Infektionen mit Gardnerella (19 %), Ureaplasmen (14,3 %) und Klebsiellae (9,5 %) wurden gelegentlich festgestellt und Staphylokokken und Chlamydien wurden mit jeweils 4,8 % (1/21) selten nachgewiesen. Beim Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe konnten wir folgendes erkennen: Infektionen mit Streptokokken der Gruppe B waren in der PVL-Gruppe fast doppelt so häufig (33,3 % vs. 17,8 %) und es gab um 7 % mehr Vaginosen durch E. coli als in der Vergleichsgruppe (38,1 % vs. 31,1 %). Infektionen mit Ureaplasmen wurden in der Kontrollgruppe häufiger diagnostiziert als in der PVL-Gruppe (37,8 % vs. 14,3 %).

4.1.6. MATERNALE ENTZÜNDUNGSPARAMETER

Maternale Entzündungsparameter	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Leukozyten in [g/l]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 12,12 ± 4,10	12,85 ± 3,26	
bei der Geburt	Mean ± SD: 14,35 ± 3,75	14,5 ± 5,18	
Leukozytose	13/31 (41,9 %)	23/70 (32,9 %)	0,500
CRP in [mg/dl]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 14,16 ± 15,22	11,50 ± 12,68	
bei der Geburt	Mean ± SD: 21,40 ± 28,93	16,59 ± 20,65	
CRP-Anstieg	9/21 (42,9 %)	20/55 (36,4 %)	0,609
Fieber	8/29 (27,6 %)	19/70 (27,1 %)	1,000
Zeichen klin. CA	19/30 (63,3 %)	36/68 (52,9 %)	0,383

Tabelle 16: Maternale Entzündungsparameter

Bei der Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus betrug die Leukozytenzahl in der PVL-Gruppe im Durchschnitt $12,12 \pm 4,10$ g/l und stieg bis zur Geburt auf $14,35 \pm 3,75$ g/l an. Derselbe Anstieg war in der Kontrollgruppe zu beobachten. Die durchschnittlichen Mittelwerte der Leukozytenzahl zwischen Fall- und Kontrollgruppe ($12,85 \pm 3,26$ bei der Aufnahme und $14,5 \pm 5,18$ kurz vor der Geburt) zeigten keine Unterschiede. 41,9 % der Mütter in der PVL-Gruppe wiesen eine Leukozytose auf. Das waren im Vergleich um 9 % mehr, als in der Kontrollgruppe (32,9 %). Dieser Unterschied ist ohne statistische Signifikanz ($p=0,500$).

Der CRP-Wert stieg ebenfalls vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Geburt in der Fallgruppe von durchschnittlich $14,16 \pm 15,22$ mg/dl auf $21,40 \pm 28,93$ mg/dl an. In der Kontrollgruppe erhöhte sich der CRP-Wert ebenfalls zwischen Aufnahme und Geburt, der Durchschnittswert war aber mit $11,50 \pm 12,68$ mg/dl bei der Aufnahme und $16,59 \pm 20,65$ mg/dl vor der Geburt um einige mg/dl geringer, verglichen mit der Fallgruppe. Einen CRP-Anstieg zeigten insgesamt 42,9 % der Mütter in der PVL-Gruppe und 36,4 % in der Kontrollgruppe ($p=0,609$). In beiden Gruppen wurde annähernd gleich häufig maternales Fieber > 38 °C diagnostiziert (27,6 % in der PVL-Gruppe und 27,1 % in der Kontrollgruppe).

In der PVL-Gruppe zeigten 63,3 % der Mütter klinische Zeichen einer Chorioamnionitis, verglichen mit 52,9 % in der Kontrollgruppe ($p=0,383$). Insgesamt konnten wir feststellen, dass in beiden Gruppen mehr als die Hälfte der Mütter Entzündungszeichen aufwiesen.

4.2. ANALYSE DER BETROFFENEN KINDER MIT PVL

Wir suchten in der PVL-Gruppe mit Hilfe von Medocs Daten über die 38 betroffenen Kinder und erhoben folgende Parameter: postnatale Infektionen, PVL-Grad und Spätkomplikationen bzw. Folgeschäden der Kinder durch die periventrikuläre Leukomalazie.

4.2.1. POSTNATALE INFESTIONEN DER BETROFFENEN KINDER

Postnatale Infektionen

keine Infektion	27/38	71,1 %
Einfachinfektion	7/11	63,6 %
Mehrfachinfektion	4/11	36,4 %
<i>Early onset Sepsis</i>	4/11	36,4 %
<i>Late onset Sepsis</i>	3/11	27,3 %
<i>Streptokokken B</i>	3/11	27,3 %
<i>Ureaplasmen</i>	2/11	18,2 %
<i>Staphylokokken</i>	1/11	9,1 %
<i>Enterokokken</i>	1/11	9,1 %
<i>RSV</i>	1/11	9,1 %

Tabelle 17: Postnatale Infektionen

71,1 % der Kinder, die PVL entwickelten, zeigten postnatal keine klinischen Anzeichen von Infektionen. Von den 28,9 % der Kinder, bei denen postnatal eine Infektion diagnostiziert wurde, konnten in 63,6 % eine Einfachinfektion und in 36,4 % eine Mehrfachinfektion nachgewiesen werden. Bei vier von 11 Kindern (36,4 %) wurde eine early onset Sepsis diagnostiziert und bei drei (27,3 %) eine late onset Sepsis. Die häufigsten Erreger waren Streptokokken der Gruppe B mit 27,3 %.

4.2.2. GRADUIERUNG DER KINDER MIT PVL

Schweregrade der periventriculären Leukomalazie

Grad 1	13/38	34,2 %
Grad 1-2	4/38	10,5 %
Grad 2	8/38	21,1 %
Grad 3	8/38	21,1 %
Grad 3-4	1/38	2,6 %
Grad 4	0/38	0 %
gen. Enzephalomalazie	1/38	2,6 %
nicht beurteilbar	3/38	7,9 %

Tabelle 18: Schweregrade der PVL

Mit Hilfe der Sonographie erfolgte die Graduierung der periventriculären Leukomalazie. Bei weitem am häufigsten mit 34,2 % (13/38) wurde PVL-Grad 1 diagnostiziert. Am zweithäufigsten kamen PVL-Grad 2 und 3 mit jeweils 21,1 % (8/38) vor. Vier von 38 Kinder (10,5 %) zeigten einen PVL-Grad 1-2 und ein Kind einen PVL-Grad 3-4. Keines der betroffenen Kinder wies eine PVL 4. Grades auf und bei einem Kind wurde eine generalisierte Enzephalomalazie diagnostiziert. Bei drei Kindern (7,9 %) fehlten die sonographischen Daten.

4.2.3. FOLGEN UND SPÄTKOMPLIKATIONEN DER KINDER MIT PVL

Folgen und Spätkomplikationen der PVL

keine Folgen	7/38	28,4 %
spastische Diplegie	15/38	39,5 %
Strabismus	10/38	26,3 %
Entwicklungsretardierung	8/38	21,1 %
spastische Tetraplegie	4/38	10,5 %
globale Entwicklungsretardierung	3/38	7,9 %
Sprachstörungen	2/38	5,3 %
nicht beurteilbar	2/38	5,3 %

Tabelle 19: Folgen und Spätkomplikationen der PVL

Bei 7 von 38 Fällen (28,4 %) zeigte die PVL keine Spätfolgen oder Komplikationen. Das heißt, bei diesen Kindern in der PVL-Gruppe hinterließ die Erkrankung keine bleibenden Schäden. Die häufigste Spätkomplikation der periventriculären Leukomalazie war die spastische Diplegie mit 15 betroffenen Kindern (39,5 %), gefolgt vom Strabismus, den 10 von 38 der PVL-Kinder (26,3 %) zeigten. Eine Entwicklungsretardierung konnte in 8 Fällen (21,1 %) festgestellt werden und eine spastische Tetraplegie wurde bei 10,5 % (4/38) der Kinder diagnostiziert. Weniger häufig beschriebene Spätkomplikationen und Folgen waren eine globale Entwicklungsretardierung mit 7,9 % (3/38) und Sprachstörungen mit 5,3 % (2/38). Bei zwei Fällen konnten aufgrund der fehlenden Daten keine Spätfolgen ermittelt werden.

4.3. ERGEBNISSE – GEMINISCHWANGERSCHAFTEN

Insgesamt waren in unserer Studie 15 Kinder aus 14 Geminischwangerschaften von PVL betroffen. In einem Fall entwickelten beide Zwillinge PVL. In der Kontrollgruppe befanden sich 24 Geminischwangerschaften. In zwei Fällen konnte aufgrund des sehr niedrigen Gestationsalters kein passendes Matching durchgeführt werden und der Fall, wo beide Gemini erkrankten, wurde mit zwei Kontrollen verglichen, nicht mit vier.

		Fallgruppe	Kontrollgruppe
PPROM		4/14 26,7 %	6/24 25 %
Gestationsalter bei PPRM	Mean ± SD:	29,19 ± 3,43	31,00 ± 1,3
	Median:	30,57	31,5
	Minimum:	25,29	18,9
	Maximum:	31,71	32,3
Latenzzeit PPRM-Geburt	Mean ± SD:	25,94 ± 48,72	94,00 ± 171
GA bei Geburt (bei PPRM)	Mean ± SD:	29,79 ± 3,04	31,57 ± 0,78
GA bei Geburt beim Gesamtkollektiv der Gemini (mit und ohne PPRM)	Mean ± SD:	29,44 ± 2,00	31,33 ± 1,39
	Median:	30,14	30,5
	Minimum:	25,29	27,71
	Maximum:	31,71	32,43

Tabelle 20: PPRM und GA bei Gemini

Vier von 14 Geminischwangerschaften (26,7 %) in der PVL-Gruppe zeigten einen PPRM als Schwangerschaftskomplikation. PPRM trat in der Fallgruppe im Durchschnitt mit **29 SSW** (29,19 ± 3,43) auf und die Latenzzeit zwischen PPRM und Geburt betrug durchschnittlich 25,94 ± 48,72 Stunden, sodass das durchschnittliche Gestationsalter von Zwillingen mit PPRM bei der Geburt bei 29,79 ± 3,04 Wochen lag (**GA bei Geburt: 29+6**). Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe (PPROM war ein Matchingkriterium) fiel auf, dass PPRM in dieser Gruppe durchschnittlich erst in der 31. SSW (31,00 ± 1,3) auftrat. Dieser Unterschied ergab sich aufgrund eines fehlenden Kontrollpaares bei einem PVL-Fall mit sehr niedrigem GA und PPRM. Die Latenzzeit zwischen PPRM und Geburt war in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 94 ± 171 Stunden viel höher als in der PVL-Gruppe, da eine Kontrolle eine Latenz-

zeit von über 400 Std. aufwies. Das GA der Gemini bei PPRM betrug in der Kontrollgruppe im Mittel $31,33 \pm 1,39$ Wochen (GA: 31+2).

In der PVL-Gruppe wurden die Gemini (*mit und ohne PPRM*) zwischen der 25+2 und 31+5. Schwangerschaftswoche geboren, durchschnittlich kamen sie mit $29,44 \pm 2$ Wochen (**GA bei Geburt: 29+3**) zur Welt. In der Kontrollgruppe betrug das mittlere GA $31,33 \pm 1,4$ Wochen (GA: 31+2). Dieser Unterschied ergab sich wiederum aufgrund der fehlenden Kontrollen mit niedrigem GA.

Fallanalyse der Geminischwangerschaften:

Geschlecht:	männlich	8 (15)	53,3 %
	weiblich	7 (15)	46,7 %
Betroffener Geminus:	1. Geminus	4 (15)	26,7 %
	2. Geminus	11(15)	73,3 %
Geburtsmodus:	Sectio	13 (15)	86,7 %
	vaginal	2 (15)	13,3 %
	primäre Sectio	6 (13)	46,2 %
	sekundäre Sectio	7 (13)	53,8 %
Chorionizität:	Dichorial-diamniot	8 (12)	66,7 %
	Monochorial-diamniot	2 (12)	16,7 %
	Monochorial-monoamniot	2 (12)	16,7 %
TTTS:		2 (12)	16,7 %
Oligohydramnion:		3 (12)	25 %

Tabelle 21: Fallanalyse der Geminischwangerschaften

Von den insgesamt 15 Zwillingen waren 8 männliche und 7 weibliche betroffen. Besonders auffällig war, dass der zweitgeborene Geminus mit 73,3 % (11/15) mehr als doppelt so häufig PVL entwickelte, als der erstgeborene mit 26,7 % (4/15). 13 von 15 (86,7 %) wurden mit Hilfe eines Kaiserschnittes entbunden, wobei das Verhältnis zwischen primären (46,2 %) und sekundären Sectiones (53,8 %) relativ ausgeglichen war. Eine vaginale Entbindung fand nur in zwei Fällen (13,3 %) statt. Die Beurteilung der Plazentachorionizität ergab, dass fast zwei Drittel der Fälle (66,7 %) eine dichoriale-diamniote Plazenta aufwiesen. Jeweils zwei Plazenten waren monochorial-diamniot (16,7 %) und zwei monochorial-monoamniot (16,7 %).

Ein fetofetales-Transfusionssyndrom zeigten zwei Zwillingschwangerschaften (16,7 %) in der PVL-Gruppe, beide mit monochorialer-diamnioter Plazenta. 25 % (3/12) wiesen als Schwangerschaftsrisiko ein Oligohydramnion auf, beide Fälle mit TTTS und einer mit dichorialer-diamnioter Plazenta.

Maternale Entzündungsparameter	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Leukozyten in [g/l]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 12,90 ± 5,60	11,61 ± 3,30	
bei der Geburt	Mean ± SD: 14,23 ± 3,09	13,19 ± 3,74	
Leukozytose	7/12 (58,3 %)	4/24 (16,7 %)	0,020
CRP in [mg/dl]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 9,60 ± 8,86	7,57 ± 10,51	
bei der Geburt	Mean ± SD: 9,26 ± 10,50	15,46 ± 21,33	
CRP-Anstieg	1/6 (16,7 %)	3/16 (18,8 %)	1,000
CRP > 20 mg/dl	1/6 (16,7 %)	4/16 (25 %)	1,000
Fieber	4/11 (36,4 %)	7/24 (29,2 %)	0,709
Zeichen klin. CA	8/12 (66,7 %)	9/24 (29,2 %)	0,158

Tabelle 22: Maternale Entzündungsparameter bei Geminischwangerschaften

Die maternalen Entzündungsparameter bei Geminischwangerschaften zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Analyse der Entzündungsparameter beim Gesamtkollektiv. Die durchschnittliche Leukozytenzahl bei der Aufnahme betrug bei den Müttern in der PVL-Gruppe $12,90 \pm 5,60$ g/l und stieg bis zur Geburt auf $14,23 \pm 3,09$ g/l an. 58,3 % (7/12) wiesen vorm Geburtszeitpunkt eine maternale Leukozytose auf. Die Kontrollgruppe lieferte analoge Resultate: Die Leukozytenzahl bei der Aufnahme ergab einen Mittelwert von $11,61 \pm 3,30$ g/l und kurz vor der Geburt war ebenfalls ein Anstieg dieser Werte zu verzeichnen ($13,19 \pm 3,74$ g/l). Eine Leukozytose konnte in der Kontrollgruppe allerdings nur in 16,7 % vermerkt werden. Das heißt, dass dreimal so viele Mütter in der PVL-Gruppe eine Leukozytose im Labor zeigten, als im Vergleich zur Kontrollgruppe (58,3 % vs. 16,7 %). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,020$).

In der Fallgruppe war der durchschnittliche CRP-Wert bei der Aufnahme $9,60 \pm 8,86$ mg/dl und zeigte keinen Anstieg vor der Geburt ($9,26 \pm 10,50$ mg/dl). Die Kontrollgruppe zeigte zwar bei der Aufnahme mit einem CRP-Wert von $7,57 \pm 10,51$ mg/dl einen geringeren

Durchschnittswert, allerdings stieg dieser bis zur Geburt auf $15,46 \pm 21,33$ mg/dl an. Wir konnten nur bei einer Mutter in der Fallgruppe (16,7 %) einen CRP-Anstieg vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Geburt aufzeigen, in der Kontrollgruppe waren es mit drei Müttern 18,8 %. Dasselbe war beim Nachweis eines CRP-Wertes über 20 mg/dl: Diesen Wert zeigte eine Mutter in der Fallgruppe (16,7 %) und vier Mütter in der Vergleichsgruppe (25 %). Die Mütter in der PVL-Gruppe hatten vor der Geburt mit 36,4 % häufiger Fieber > 38 °C, als die der Kontrollgruppe mit 29,2 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,709$). Insgesamt wiesen die Mütter in der PVL-Gruppe mit 66,7 % (8/12) doppelt so häufig Zeichen einer klinischen Infektion auf, als die Mütter in der Kontrollgruppe mit 29,2 % (9/24). Auch dieser Parameter zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,158$).

4.4. ERGEBNISSE PPRM

14 von 38 PVL-Fällen (38,6 %) zeigten einen frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung. Es wurden viele Parameter für PPRM nochmal extra berechnet und mit der Kontrollgruppe, die aus 26 Kindern bestand, verglichen.

		Fallgruppe (n=14)	Kontrollgruppe (n=26)
Gestationsalter bei PPRM:	Mean \pm SD:	29,12 \pm 3,16	29,63 \pm 2,94
	Median:	29,86	29,86
	Minimum:	24	24
	Maximum:	34	34
Latenzzeit PPRM-Geburt:	Mean \pm SD:	64,54 \pm 119,8	77,49 \pm 183,16
	Median:	13,13	14,00
	Minimum:	1,25	1,50
	Maximum:	396,00	866,00
Gestationsalter bei Geburt:	Mean \pm SD:	29,53 \pm 3,04	30,05 \pm 2,85
	Median:	29,93	30,64
	Minimum:	24	24
	Maximum:	34	34

Tabelle 23: Gestationsalter bei PPRM, Latenzzeit und GA bei der Geburt

Ein frühgeburtlicher vorzeitiger Blasensprung trat in der PVL-Gruppe zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche auf, mit einem Mittelwert von $29,12 \pm 3,16$ Wochen (**GA bei PPROM: 29+1**). Die Kontrollgruppe zeigte einen etwas höheren Durchschnittswert mit $29,63 \pm 2,94$ (**GA bei PPROM: 29+4**). Das bedeutet, dass der Blasensprung in der Fallgruppe durchschnittlich drei Tage früher stattfand, als in der Vergleichsgruppe.

Die Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines PPROMs und der Geburt war in der PVL-Gruppe mit durchschnittlich $64,54 \pm 119,8$ Stunden um circa 13 Stunden kürzer, als in der Kontrollgruppe mit $77,49 \pm 183,2$ Stunden. Dieser Unterschied erklärte sich aufgrund der stark differenzierenden Maximalwerte mit 396 Stunden in der Fallgruppe und 866 Stunden in der Kontrollgruppe.

Das Gestationsalter bei der Geburt lag in beiden Gruppen zwischen 24 und 34 SSW. Der Durchschnittswert in der PVL-Gruppe betrug $29,53 \pm 3,04$ Wochen (**GA bei Geburt: 29+4**) und in der Vergleichsgruppe $30,05 \pm 2,85$ Wochen (**GA bei Geburt: 30+0**). Das bedeutet, dass die Kinder in der PVL-Gruppe durchschnittlich rund sechs Tage früher geboren wurden, als die Kontrollkinder.

Allgemeine Parameter bei PPROM		Fallgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
Geburtsmodus:	Sectio	8/14	57,1 %	16/26	61,5 %	0,787
	<i>Prim. Sectio</i>	0/8	0 %	0/16	0 %	
	<i>Sek. Sectio</i>	8/8	100 %	16/16	100 %	
	Vaginal	6/14	42,9 %	10/26	38,5 %	1,000
Geschlecht des Kindes:	männlich	10/14	71,4 %	19/26	73,1%	
	weiblich	4/14	28,6 %	7/26	26,9 %	
Einling/Mehrling:	Einling	10/14	71,4 %	20/26	76,9 %	
	Mehrling	4/14	28,6 %	6/26	23,1 %	
	1. Geminus	0/4	0 %	3/6	50 %	
	2. Geminus	4/4	100 %	3/6	50 %	
Oligohydramnion:		4/14	28,6 %	3/26	11,5 %	0,176
Maternale Therapie:	Antibiotika	10/12	83,3 %	23/26	88,5 %	0,643
	LRI Cortison	11/11	100 %	24/25	96 %	1,000
	Tokolyse	8/12	66,7 %	22/26	84,6 %	0,066

Tabelle 24: PPROM - allgemeine Parameter

Geburtsmodus: 8 von 14 Kinder (57,1 %) wurden in der PVL-Gruppe mittels Sectio entbunden, in der Kontrollgruppe waren es 16 von 26 (61,5 %). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,787$). Alle Sectiones (100 %), sowohl in der Fall- wie auch in der Kontrollgruppe waren sekundär, da es sich nach vorzeitigem Blasensprung immer um einen sekundären Kaiserschnitt handelt. Vaginal kamen in der Fallgruppe 42,9 % und in der Kontrollgruppe 38,5 % der Kinder zur Welt.

Geschlecht: 71,4 % der Kinder in der Fallgruppe (10/14) waren männlich und 28,6 % (4/14) weiblich. Dieses Ergebnis würde aussagen, dass Buben nach vorzeitigem Blasensprung mehr als doppelt so häufig eine PVL entwickeln sind, als Mädchen.

Einling/Mehrling: Mit 71,4 % bestand der Hauptanteil der PVL-Gruppe, der einen PPRM aufwies, aus Einlingsschwangerschaften. Nur 28,6 % (4/14) waren Zwillinge. Interessant war, dass bei allen Zwillingsschwangerschaften mit PPRM der zweite Geminus erkrankte.

Oligohydramnion: Vier von 14 (28,6 %) Schwangerschaften mit PPRM in der Fallgruppe wiesen als Schwangerschaftsrisiko ein Oligohydramnion auf, nur drei von 26 Graviditäten (11,5 %) waren es in der Fallgruppe. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,176 nicht signifikant. Trotzdem ließ sich daraus erkennen, dass in der PVL-Gruppe doppelt so viele Schwangerschaften mit PPRM durch eine Oligohydramnion verkompliziert waren, als in der Vergleichsgruppe.

Maternale Therapie: In der Fallgruppe erhielten 83,3 % der Mütter mit PPRM eine antibiotische Abschirmung, in der Kontrollgruppe waren es 88,5 %. Cortison zur Lungenreifeinduktion wurde allen Müttern in der PVL-Gruppe (100 %) und 24 von 25 Müttern in der Kontrollgruppe (96 %) verabreicht. Eine Tokolyse führte man in der PVL-Gruppe in 66,7 % (8/12) und in der Vergleichsgruppe in 84,6 % (22/26) durch. Obwohl in der Fallgruppe um fast 20 % weniger tokolytische Therapien, als in der Kontrollgruppe angewandt wurden, ließ sich aus dieser Differenz kein statistisch signifikanter Wert ($p=0,066$) errechnen.

Maternale Entzündungsparameter bei PPRM	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Leukozyten in [g/l]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 12,61 ± 3,78	14,15 ± 2,97	
vor der Geburt	Mean ± SD: 15,56 ± 3,92	15,45 ± 5,76	
Leukozytose	7/12 (58,3 %)	10/24 (41,7 %)	0,483
CRP in [mg/dl]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 9,36 ± 7,41	7,81 ± 7,4	
bei der Geburt	Mean ± SD: 22,88 ± 32,34	18,30 ± 24,85	
CRP-Anstieg	4/8 (50 %)	9/19 (47,4 %)	1,000
CRP > 20 mg/dl	4/8 (50 %)	5/19 (26,3 %)	0,375
Fieber	2/11 (18,2 %)	6/26 (23,1 %)	1,000
Zeichen klin. CA	11/12 (91,7 %)	16/26 (61,5 %)	0,121

Tabelle 25: Maternale Entzündungsparameter bei PPRM

Die durchschnittliche Leukozytenzahl bei der Aufnahme betrug $12,61 \pm 3,78$ g/l in der PVL-Gruppe und stieg bis zur Geburt auf $15,56 \pm 3,92$ g/dl. In der Kontrollgruppe war der Mittelwert der Leukozytenzahl bei der Aufnahme mit $14,15 \pm 2,97$ g/dl höher, als in der Fallgruppe. Ein mittlerer Anstieg der Leukozyten bis zur Geburt mit $15,45 \pm 5,76$ g/dl konnte auch in der Kontrollgruppe verzeichnet werden. Die Mütter in der PVL-Gruppe wiesen mit 58,3 % um mehr als 10 % mehr Leukozytosen auf, als im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 41,7 %. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,483 nicht signifikant.

Im Bezug auf die CRP-Werte zeigte die Fallgruppe einen durchschnittlichen Anstieg von über 10 mg/dl vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Geburt: $9,36 \pm 7,41$ mg/dl bei der Aufnahme auf $22,88 \pm 32,34$ mg/dl vor der Geburt. In der Kontrollgruppe waren die CRP-Werte eine Spur niedriger ($7,81 \pm 7,4$ mg/dl bei der Aufnahme und $18,3 \pm 24,85$ mg/dl vor der Geburt). Der Anstieg zwischen den zwei Messwerten (Aufnahme – Geburt) konnte aber auch in dieser Gruppe verzeichnet werden. Bei vier von acht Müttern (50 %) in der PVL-Gruppe konnte ein deutlicher CRP-Anstieg nachgewiesen werden und insgesamt 50 % zeigten einen CRP-Wert von über 20 mg/dl in dieser Gruppe. In der Kontrollgruppe wiesen ebenfalls 47,4 % (9/19) der Mütter einen CRP-Anstieg auf. Einen CRP-Wert über 20 mg/dl konnte bei 26,3 % (5/19) der Mütter in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Beide Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Das Auftreten von Fieber wurde in beiden Gruppen ähnlich häufig beobachtet: 18,2 % in der Fall- und 23,1 % in der Kontrollgruppe.

Beim Analysieren der gesamten Entzündungsparameter zeigten **91,7 %** (11/12) der Mütter in der PVL-Gruppe pränatal Zeichen einer klinischen Chorioamnionitis. In der Kontrollgruppe waren es 61,5 %. Obwohl die Mütter in der PVL-Gruppe insgesamt um rund 30 % häufiger Entzündungszeichen aufwiesen, blieb dieser Unterschied ohne statistisch signifikante Bedeutung ($p=0,121$).

4.5. ERGEBNISSE DER PLAZENTAHISTOLOGIE

Die Beurteilung der Plazentahistologien basiert auf den Erstbefunden der Plazenten durch das Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, sowie die Neubefundung nach Redline-Kriterien^{115,116} durch unsere Studie. Beide Ergebnisse werden in diesem Kapitel analysiert. Die histologischen Bilder wurden von der Pathologie der medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Im folgenden Abschnitt setzen wir in der Auswertung 3 Schwerpunkte:

- Ergebnisse der gesamten histologischen Untersuchung der Plazenten (Einzel- und Zwillingsplazenten)
- Analyse der Plazenten mit PPROM
- Ergebnisse der Einzelplazenten

4.5.1. ERGEBNISSE DER GESAMTEN HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG DER PLAZENTEN

- a) Analyse der Plazentahistologien anhand der histopathologischen Plazentauntersuchung nach der Geburt (**histologischer Befund laut Pathologie der Med. Universität Graz**):

Ergebnis des histologischen Befundes	Fallgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
Kein histologischer Befund vorhanden	4/31	12,9 %	7/70	10 %	
Histologischer Befund unauffällig	10/27	37,0 %	24/63	38,1 %	0,627
Amnioninfektionssyndrom/CA	14/27	51,9 %	19/63	30,2 %	0,060
Minderdurchblutung, Zottenreifungsstörungen, intrauterine Asphyxie	3/27	11,1 %	17/63	27,0 %	0,165
Chron. Plazentainsuffizienz			1/63	1,6 %	
Geringgradige Entzündungszeichen			1/63	1,6 %	
Plazentarandblutung			1/63	1,6 %	
Plazentainfarkt			1/63	1,6 %	

Tabelle 26: Ergebnis des histologischen Befundes - laut Pathologie

Bei 37 % der Plazenten in der PVL-Gruppe und 38,1 % der Plazenten in der Kontrollgruppe wurde ein unauffälliger Befund diagnostiziert.

Eine histologische Chorioamnionitis oder ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) zeigten 51,9 % (14/27) der untersuchten Plazenten in der Fallgruppe und 30,2 % der Plazenten in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,060 zwar statistisch nicht signifikant, jedoch kann aufgrund dieses Ergebnisses ein AIS oder eine CA mit dem Auftreten einer PVL assoziiert werden. Allerdings zeigten fast die Hälfte der Fälle keine entzündlichen Veränderungen.

b) Analyse der Plazentahistologien der PVL-Fälle nach Redline-Kriterien^{115,116}

durch Frau PD Dr. med-univ. Gürtl-Lackner (**eigene Studie**):

Insgesamt wurden 23 Fälle mikroskopiert → **32 Plazenten** (10 Zwillingsplazenten und 13 Plazenten von Einlingen, 1 Teilplazenta einer Zwillingsplazenta fehlte). Da die Zwillingsplazenten nicht gekennzeichnet waren, gab es keine Möglichkeit, diese zuzuordnen. Das heißt, wir wussten nicht, welcher Plazentaanteil welchem Geminus gehörte, der später PVL entwickelte. Aufgrund dessen wurde auf eine Kontrollgruppe verzichtet.

1. FIRS	10/32	31,3 %
Plazenten mit FIRS und maternaler CA (Stad. 2)	10/10	100 %
Plazenten mit FIRS und fetaler CA:	10/10	100 %
<i>Umbilicale Perivaskulitis (Stad. 3)</i>	5/10	50 %
<i>Chronische Vaskulitis (Stad. 1)</i>	3/10	30 %
<i>Umbilicale Arteritis (Stad. 2)</i>	2/10	20 %
Abruptio	5/10	50 %
PVL mit FIRS	8/23	34,8%
AIS bei Erstuntersuchung	7/8	87,5 %
Zeichen einer klinischen Infektion	6/8	75 %

Tabelle 27: Histologische und klinische Befunde bei Vorliegen von FIRS

31,3 % der Plazenten und insgesamt 34,8 % der PVL-Fälle zeigten Zeichen eines „Fetal Inflammatory Response Syndroms“. Alle Plazenten mit FIRS wiesen eine histologische CA auf, sowohl maternal als auch fetal. Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung gab es bei 50 % der Plazenten mit FIRS. 87,5 % dieser Plazenten wurden am Institut für Pathologie mit einem AIS befundet und 75 % der Mütter zeigten pränatal Zeichen einer klinischen Infektion.

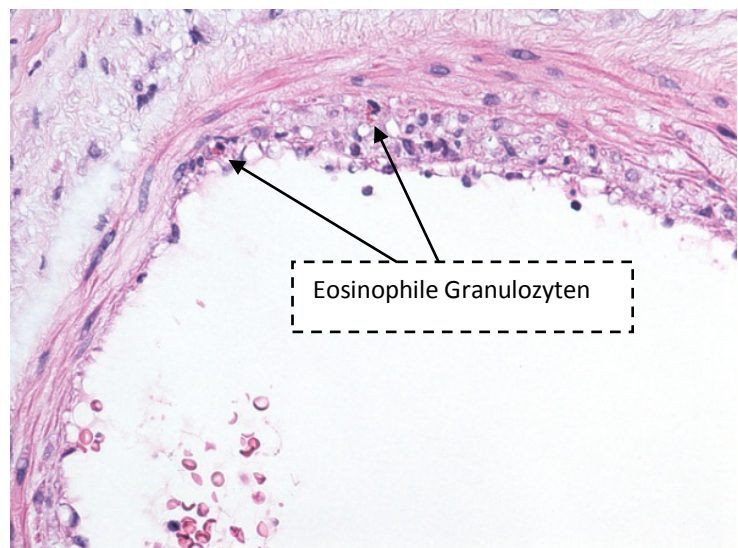


Abbildung 4: Histologisches Bild eines FIRS

2. Histologische Chorioamnionitis

Maternale Chorioamnionitis:	19/32	59,4 %
Stadium 1: Subchorionitis/Chorionitis	5/19	26,3 %
Stadium 2: Chorioamnionitis	13/19	68,4 %
Stadium 3: Nekrotisierende CA	1/19	5,3 %
Fetale Chorioamnionitis:	14/32	43,7 %
Stadium 1:	7/14	50,0 %
<i>Vaskulitis des Chorions</i>	4/7	57,1 %
<i>Umbilicale Phlebitis</i>	3/7	42,9 %
Stadium 2: Umbilicale Arterietis	2/14	14,3 %
Stadium 3: Umbilicale Perivaskulitis	5/14	35,7 %

Tabelle 28: Stadienverteilung bei histologischer Chorioamnionitis

Über 50 % der Plazenten zeigten histologisch eine maternale CA (59,4 %). Davon wurde am häufigsten mit 68,4 % die maternale CA Stadium 2 diagnostiziert. Eine Subchorionitis oder Chorionitis konnte in 26,3 % nachgewiesen werden und eine nekrotisierende CA wurde nur in einer Plazenta (3,1 %) festgestellt.

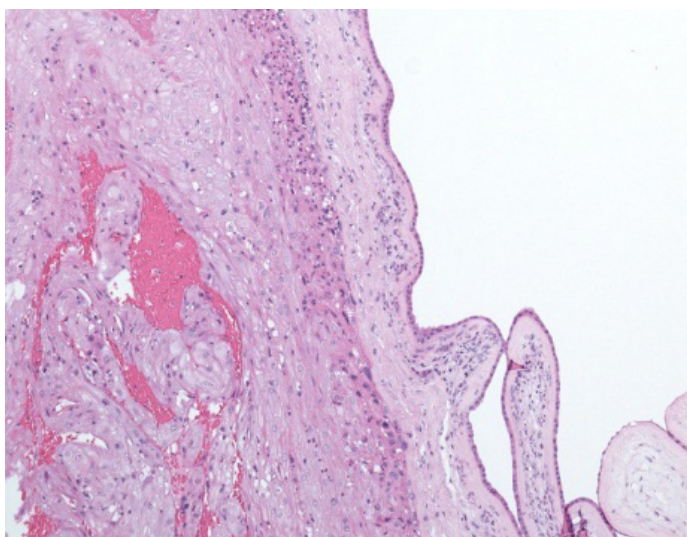


Abbildung 5: Akute maternale Chorioamnionitis

Zeichen einer fetalen CA zeigten 43,7 % der Plazenten. Davon hatten 50 % eine Vaskulitis des Chorions oder eine umbilicale Phlebitis; 35,7 % eine umbilicale Perivaskulitis und 14,3 % eine umbilicale Arteritis.

3. Weitere Entzündungszeichen:

Villitis:		
unklarer ÄT/obliterative fetale Vaskulopathie	1/32	3,1 %
Deziduitis:		
Chronische lymphoplasmatische Deziduitis	3/32	9,4 %

Tabelle 29: Villitis und Deziduitis

Nur eine Plazenta (3,1 %) zeigte Zeichen einer Villitis und bei drei Plazenten (9,4 %) konnte eine chronisch lymphoplasmatische Deziduitis nachgewiesen werden.

4. Analyse weiterer plazentarer Parameter

Plazentagewicht: (insgesamt 33)		
Mean ± SD:	241,55 g ± 55,04 g	
Median:	236 g	
Minimum:	104 g	
Maximum:	370 g	
Reifungsgrad der Plazenten:		
altersentsprechend	23/32	71,9 %
nicht altersentsprechend (akzeleriert/retardiert):	9/32	28,1%
<i>Akzelerationen</i>	7/9	77,8 %
<i>Retardierung</i>	2/9	22,2 %
Perzentile: (insgesamt 33 Plazenten)		
in der Norm	27/33	81,8 %
außerhalb der Norm	6/33	18,2 %
< 10. Perzentile	4/6	66,7 %
> 90. Perzentile	2/6	33,3 %
Parenchymverlust: (insgesamt 33 Plazenten)		
Kein Parenchymverlust	29/33	87,9 %
Parenchymverlust:	4/33	12,1 %
<i>Verlust von < 10 %</i>	3/4	75 %
<i>Verlust von ca. 30 %</i>	1/4	25 %
Dezidualgefäße:		
transformierte Gefäße	26/32	81,3 %
nicht transformierte Gefäße	6/32	18,7 %
Mekoniumexposition	2/32	6,2 %
Abruptio:		
retroplazentare Blutung	6/10	60 %
Stromazottenblutung	3/10	30 %
kombinierte Blutung	1/10	10 %
NRBC (kernhaltige rote Blutzellen):	3/32	9,4 %

Tabelle 30: Weitere plazentare Parameter in Korrelation mit PVL

Das durchschnittliche Plazentagewicht betrug 241,55 ± 55,04 Gramm. Bei den Zwillingsplazenten ohne Angabe des Teilgewichts einer Plazenta wurde das Gesamtgewicht halbiert. 71,9 % der Plazenten zeigten eine altersentsprechende Ausreifung während 28,1 % der Plazenten entweder akzeleriert (77,8 %) oder retardiert (22,2 %) waren. Vier von 33 Plazenten (18,2 %) zeigten eine Perzentile außerhalb des Normbereichs; vier unter der 10. Perzentile

und zwei über der 90. Perzentile. Insgesamt konnte bei 12,1 % der Plazenten ein Parenchymverlust festgestellt werden. Die Dezidualgefäße waren in 81,3 % der Plazenten transformiert und in 18,7 % nicht transformiert. Nur zwei von 32 Plazenten (6,2 %) zeigten eine Mekoniumexposition. 10 Plazenten (31,2 %) wiesen Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung auf. Davon konnten bei sechs Plazenten Zeichen einer retroplazentaren Blutung und bei drei eine Stromablutung festgestellt werden. Eine Plazenta zeigte eine kombinierte Blutung. In drei Plazenten (9,4 %) konnten kernhaltige rote Blutzellelemente nachgewiesen werden.

4.5.2. ANALYSE DER PLAZENTAHISTOLOGIE MIT PPROM

- a) Analyse der Plazentahistologien mit **PPROM** anhand der histopathologischen Erstuntersuchung der Plazenta nach der Geburt (**histologischer Befund laut Pathologie der Med. Universität Graz**):

Ergebnis des histologischen Befundes	Fallgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
Kein histologischer Befund vorhanden	3/14	21,4 %	2/26	7,7 %	
Histologischer Befund unauffällig	4/11	36,4 %	11/24	45,8 %	0,721
Amnioninfektionssyndrom/CA	7/11	63,6 %	11/24	45,8 %	0,471
Minderdurchblutung, Zottenreifungsstörungen, intrauterine Asphyxie	0/11	0 %	2/24	8,3 %	

Tabelle 31: Ergebnis histologischer Befund bei PPROM - laut Pathologie

36,4 % der Plazenten in der Fallgruppe und 45,8 % der Plazenten in der Vergleichsgruppe waren histologisch unauffällig. Ein AIS oder eine histologische CA zeigten 63,6 % der Fälle (7/11). In der Kontrollgruppe waren es mit 45,8 % um fast 18 % weniger Plazenten mit Entzündungszeichen. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,471$).

b) Analyse der Plazentahistologien bei PVL nach vorangegangenem **PPROM** (anhand der gemeinsamen histologischen Plazentauntersuchung mit Frau PD Dr. med-univ. Gürtl-Lackner):

Insgesamt wurden 9 Fälle mit PPROM mikroskopiert → 12 Plazenten (3 Zwillingsplazenten und 6 Plazenten von Einlingen).

FIRS	3/12	25 %
Maternale Chorioamnionitis:	9/12	75 %
Stadium 1: Subchorionitis/Chorionitis	2/9	22,2 %
Stadium 2: Chorioamnionitis	7/9	77,8 %
Fetale Chorioamnionitis:	7/12	58,3 %
Stadium 1:	5/7	71,4 %
<i>Umbilicale Phlebitis</i>	3/5	60,0 %
<i>Vaskulitis des Chorions</i>	2/5	40,0 %
Stadium 2: Umbilicale Arteritis	2/7	28,6 %
Abruptio:	2/12	16,7 %
Retroplazentare Blutung	1/2	50 %
Retroplazentare- und Stromabblutung	1/2	50 %

Tabelle 32: Plazentahistologie bei PPROM

Insgesamt zeigten drei von 12 Plazenten (25 %) Zeichen eines FIRS, 75 % eine maternale Chorioamnionitis und 58,3 % eine fetale CA. Am häufigsten kam maternal die Chorioamnionitis Stadium 2 (77,8 %) und fetal eine Stadium 1 mit 71,4 % vor. Zwei von 12 Plazenten mit PPROM (16,7 %) wiesen Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung auf.

c) Auswertung der Entzündungsparameter bei PPROM im Falle einer maternalen CA:

Maternale Entzündungsparameter bei PPROM	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Leukozyten in [g/l]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 12,42 ± 4,63	13,13 ± 2,99	
vor der Geburt	Mean ± SD: 16,37 ± 5,46	15,18 ± 4,79	
Leukozytose	3/6 (50 %)	5/12 (42 %)	1,000
CRP in [mg/dl]			
bei der Aufnahme	Mean ± SD: 9,87 ± 7,07	8,93 ± 9,05	
bei der Geburt	Mean ± SD: 15,38 ± 10,22	14,83 ± 15,48	
CRP-Anstieg	3/4 (75 %)	6/11 (55 %)	0,604
Fieber	1/6 (17 %)	3/12 (25 %)	1,000
Klein. Zeichen einer CA	6/6 (100 %)	9/12 (75 %)	0,009

Tabelle 33: PPROM - Maternale CA - Entzündungsparameter

Sowohl die Leukozyten-, wie auch die CRP-Werte sind in beiden Gruppen beinahe gleich hoch. In der Fallgruppe stieg die durchschnittliche Leukozytenzahl vom Zeitpunkt der Aufnahme mit $12,42 \pm 4,63$ g/l bis zur Geburt auf $16,37 \pm 5,46$ g/l an. Einen ähnlichen Anstieg zeigte auch die Kontrollgruppe ($13,13 \pm 2,99$ g/l auf $15,18 \pm 4,79$ g/l). In der PVL-Gruppe wurden um 8 % mehr Leukozytosen festgestellt, als in der Kontrollgruppe (50 % vs. 42 %). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=1,000$).

Die maternalen CRP-Werte stiegen ebenfalls in beiden Gruppen zwischen den zwei Zeiträumen an und beide zeigten durchschnittlich erhöhte Werte vor der Geburt mit $15,38 \pm 10,22$ mg/dl in der Fallgruppe und $14,83 \pm 15,48$ mg/dl in der Kontrollgruppe. Drei von vier Mütter in der PVL-Gruppe (75 %) wiesen insgesamt einen CRP-Anstieg auf, in der Kontrollgruppe waren es 55 % ($p=0,604$).

Fieber konnte nur bei einer Mutter in der PVL-Gruppe (17 %) und bei drei in der Kontrollgruppe (25 %) nachgewiesen werden ($p=1,000$).

Insgesamt zeigten in der Fallgruppe alle Mütter mit PPROM und verifizierter histologischer Chorioamnionitis auch Zeichen einer klinischen Entzündung. In der Kontrollgruppe wiesen 75 % der Mütter klinische Zeichen einer CA auf ($p=0,009$).

4.5.3. ERGEBNISSE DER EINZELPLAZENTEN

Es wurden 13 Fallplazenten mit 12 Kontrollplazenten verglichen und ausgewertet. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind die Prozentwerte nur eingeschränkt interpretierbar.

Parameter	Fallgruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=12)	p-Wert
FIRS	5 (38,5 %)	3 (25,0 %)	0,673
Maternale Chorioamnionitis:	8 (61,5 %)	6 (50,0 %)	0,695
Stadium 1: Subchorionitis/Chorionitis	1 (7,7 %)	2 (16,7 %)	
Stadium 2: Chorioamnionitis	7 (53,8 %)	2 (16,7 %)	
Stadium 3: Nekrotisierende Chorioamnionitis	0 (0,0 %)	2 (16,7 %)	
Fetale Chorioamnionitis:	7 (53,8 %)	4 (33,0 %)	0,428
Stadium 1: Umbilicale Phlebitis/Vaskulitis	3 (23,1 %)	2 (16,7 %)	
Stadium 2: Umbilicale Arteritis	2 (15,4 %)	0 (0,0 %)	
Stadium 3: Umbilicale Perivaskulitis	2 (15,4 %)	2 (16,7 %)	
Deziduitis	1 (7,7 %)	1 (8,3 %)	1,000
Villitis	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)	1,000

Tabelle 34: Entzündungsparameter der Einzelplazenten

Bei der Auswertung der histologischen Entzündungszeichen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Insgesamt zeigten 5 von 13 (38,5 %) der Plazenten in der PVL-Gruppe Zeichen eines FIRS, in der Kontrollgruppe waren es 3/12 (25 %). Eine maternale CA konnte in 8/13 (61,5 %) der Plazenten in der PVL-Gruppe und in 6/12 (50 %) der Plazenten in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. In der PVL-Gruppe wurde am häufigsten eine maternale CA Stadium 2 gefunden (53,8 %). Eine fetale CA konnte in 7/13 (53,8 %) der Plazenten in der Fallgruppe und in 4/12 (33 %) der Plazenten in der Kontrollgruppe diagnostiziert werden.



Abbildung 6: Nekrotisierende Chorioamnionitis

Parameter	Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	(n=13)		(n=12)	
Plazentagewicht	Mean ± SD:	255 ± 64 g	298 ± 77 g	
	Median:	260 g	300 g	
	Minimum:	104 g	165 g	
	Maximum:	354 g	430 g	
Reifungsgrad der Plazenten:				
altersentsprechend	9	(69,2 %)	7	(58,3 %)
nicht altersentsprechend:	4	(20,8 %)	5	(41,7 %)
<i>Akzeleration</i>	2/4	(50,0 %)	5/5	(100,0 %)
<i>Retardierung</i>	2/4	(50,0 %)	0/5	(0,0 %)
Gewichtspersentile:				
Im Normbereich	9	(69,2 %)	9	(75,0 %)
außerhalb der Norm:	4	(30,8 %)	3	(25,0 %)
< 10. Perzentile	3/4	(75,0 %)	1/3	(33,3 %)
> 90. Perzentile	1/4	(25,0 %)	2/3	(66,7 %)
Parenchymverlust	2	(15,4 %)	7	(58,3 %)
Dezidualgefäße:				
transformiert	10	(76,9 %)	8	(66,7 %)
nicht vollständige transformiert	3	(23,1 %)	4	(33,3 %)
Mekoniumexposition	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
Abruptio:				
Hämosiderinablagerung	1	(25,0 %)	1	(25,0 %)
Stromazottenblutung	1	(25,0 %)	2	(50,0 %)
retroplazentare Blutung	2	(50,0 %)	1	(25,0 %)
Kernhaltige rote Blutzellelemente	2	(15,4 %)	0	(0,0 %)

Tabelle 35: Auswertung plazentarer Parameter der Einzelplazenten bei PVL und Kontrollen

Auch bei der Auswertung der restlichen Parameter konnten keine signifikanten Werte festgestellt werden. 20,8 % der Plazenten in der Fallgruppe und 41,7 % der Plazenten in der Kontrollgruppe zeigten keine altersentsprechende Ausreifung (Akzelerationen oder Retardierungen) der Plazenten. Bei zwei Plazenten in der Fallgruppe (15,4 %) und sieben in der Kontrollgruppe (58,3 %) konnte ein Parenchymverlust festgestellt werden. Dieser betrug in der PVL-Gruppe in einer Plazenta ca. 30 % und in der anderen unter 10 %. In der Kontrollgruppe wurde dreimal ein Parenchymverlust von <10 %, zweimal >10 %, einmal 55 % und ein Infarkt unbestimmten Grades bestimmt. Die Dezidualgefäße waren in den Plazenten zu 76,9 % in der Fallgruppe und zu 66,7 % in der Kontrollgruppe transformiert. Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung zeigten jeweils vier Plazenten in der Fall- und vier in der Kontrollgruppe.

5. DISKUSSION

Unsere Studie beinhaltet ausschließlich Frühgeborene (bis zur 34. SSW), die das Krankheitsbild einer periventrikulären Leukomalazie aufwiesen. Leviton und Paneth³ kategorisierten Risikofaktoren für PVL und stellten fest, dass für Kinder, die zwischen der 28. und 31. Schwangerschaftswoche geboren werden, das höchste Risiko besteht, an einer periventrikulären Leukomalazie zu erkranken. Mit steigendem Gestationsalter, bis zur 39. Schwangerschaftswoche, sinkt die Wahrscheinlichkeit die Krankheit zu entwickeln. Auch in unserem Kollektiv stellte ein niedriges Gestationsalter (<32. SSW) einen Hauptrisikofaktor für PVL dar. Wichtig wäre es alle Risikoschwangerschaften zu evaluieren um präventiv einer Frühgeburt entgegensteuern zu können oder zu versuchen, eine Geburt, bei sehr niedrigem GA des Feten, hinauszuzögern, sofern es keinerlei Anzeichen für etwaige intrauterine Entzündungsvorgänge gibt.

Bis heute ungeklärt ist, ob der Geburtsmodus eine Auswirkung auf das Outcome bei Frühgeborenen hat. In beiden Gruppen kam es gleich häufig zu Kaiserschnitten und zu Vaginalgeburten. Auffällig war jedoch, dass es in der PVL-Gruppe, im Vergleich zum Kontrollkollektiv, um 10 % mehr sekundäre Sectiones gab. Ein Kaiserschnitt bei bereits bestehenden Wehentätigkeiten (= sekundäre Sectio) wird mit einem erhöhten PVL-Risiko assoziiert⁷, was auch aus unserer Studie hervorgeht, auch wenn der Unterschied zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz zeigte. Beim Auftreten eines frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprungs und/oder vorzeitigen Wehen gilt ein Kaiserschnitt immer als sekundär und beide Parameter werden häufig mit einem intrauterinen Inflammationsgeschehen in Verbindung gebracht, weshalb wir vermuten, dass mehr Kinder in der PVL-Gruppe einem solchen ausgesetzt waren und es dadurch zu einer erhöhten Rate an sekundären Sectiones kam. In der Kontrollgruppe wurden häufiger primäre Sectiones (ohne vorangehende Wehen) durchgeführt als in der PVL-Gruppe. Auch dieses Ergebnis stimmt mit dem von Bauer et al.⁷ überein. Deulofeut et al.¹²² beschrieben in ihrer wissenschaftlichen Arbeit, dass Frühgeborene unter einem Geburtsgewicht von 1.251 g ein erhöhtes Risiko für PVL zeigten, wenn sie vaginal zu Welt kamen. Diese Feststellung konnten wir mit unserer Studie nicht bestätigen, zumal es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Vaginalgeburten gab und wir keine Gewichtsanalyse diesbezüglich durchführten. Zusammenfassend kann nur gesagt werden, dass es in

unserer Studie häufiger zu sekundären Sectiones in der PVL-Gruppe und primären Sectiones in der Kontrollgruppe kam, sich allerdings kein Unterschied bezüglich des Geburtsmodus zwischen beiden Gruppen zeigte.

Bauer et al.⁷ konnten eine geschlechtsspezifische Häufung zeigen, in welcher bedeutend mehr männliche Säuglinge an PVL erkrankten, als weibliche. In unserer Studie konnten wir diesen Unterschied nicht aufzeigen. Jedoch manifestierte sich bei der Auswertung des frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprungs folgendes Bild: 10 von insgesamt 14 Kindern, das sind über 70 %, waren männlich. Anhand dieses Ergebnisses konnten wir feststellen, dass ein vorzeitiger Blasensprung bei Frühgeborenen häufiger bei Schwangerschaften mit männlichen Feten vorkommt und diese eventuell eine Prädisposition für die Entwicklung einer periventriculären Leukomalazie haben.

Die Durchführung eines Doppler-Ultraschalls wurde in unserer Studie als geburtshilflicher Parameter evaluiert. Wir konnten allerdings keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden. Bei weniger als 50 % der Frühgeborenen wurde pränatal ein Doppler durchgeführt: Dabei wiesen wiederum weniger als die Hälfte pathologische Auffälligkeiten auf. Bauer et al.⁷ zeigten gleiche Resultate. Eine pränatale Untersuchung mittels Doppler scheint keine hilfreiche geburtshilfliche Maßnahme in der Prävention oder Früherkennung der PVL darzustellen.

Eine maternale antibiotische Therapie bei PPROM gilt derzeit als Goldstandard um die Inzidenz von intrauterinen Infektionen zu vermindern. Wie erwartet, war in beiden Gruppen der Großteil der Mütter mit einem frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung antibiotisch abgedeckt, weshalb wir diesbezüglich auf ein gutes geburtshilfliches Management schließen können. Andere Publikationen zeigten, dass Mütter in der PVL-Gruppe häufiger antibiotisch therapiert wurden, als Mütter in der Kontrollgruppe.^{6,7,56} In diesen Studien wurde nicht nach PPROM gematcht. Deshalb nehmen wir an, dass in diesen angeführten Arbeiten ein höherer Anteil an PPROM in den Fallgruppen zu verzeichnen war, als in den Kontrollgruppen. Mittlerweile hat sich die maternale pränatale Gabe von Betamethason etabliert, welche die Inzidenz für PVL vermindern sollte⁶¹, selbst bei Anzeichen einer histologischen Chorioamnionitis.¹⁰⁷ Unsere Auswertung zeigte keinen protektiven Effekt der Corticosteriode im Bezug auf PVL. Sowohl in der PVL-, wie auch in der Kontrollgruppe wurden beinahe alle Mütter mit Corticosteroiden behandelt und man konnte keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Ein ähnliches Resultat lieferten Bauer et. al.⁷: Auch in dieser Studie konnte kein

positiver Effekt von Betamethason bezüglich PVL nachgewiesen werden. Möglicherweise verbessern Corticosteroide das Outcome bei Frühgeborenen, in der Prävention gegen PVL scheinen sie jedoch keine große Rolle zu spielen. Auch im Hinblick auf die tokolytische Therapie konnten wir keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen feststellen: In beiden wurde in über 60 % eine Tokolyse zur Schwangerschaftsverlängerung eingesetzt. Baud et al.⁶¹ publizierten, dass Tokolytika in der PVL-Gruppe häufiger eingesetzt wurden und sie dadurch mit einem erhöhten PVL-Risiko assoziiert werden können. Dieses Ergebnis konnten wir nicht zeigen.

Mit Hilfe unserer Studie konnten wir das Auftreten von vorzeitigen Wehen als signifikanten Risikofaktor für PVL evaluieren. Auch in der Studie von Resch et al.⁵ wurden vorzeitige Wehen mit einem erhöhten Risiko für zystische PVL assoziiert. Bauer et al.⁷ zeigten ebenfalls ein vermehrtes Vorkommen von spontan einsetzenden Wehen in der PVL-Gruppe. Vorzeitige Wehen erhöhten das Risiko einer Frühgeburt und werden häufig mit einem intrauterinen Entzündungsgeschehen in Verbindung gebracht.⁵⁷ Kiss et al.¹²⁷ veröffentlichten 2004, dass man mit einem routinemäßigen pränatalen Screeningprogramm genitaler Infektionen eine Reduktion der Frühgeburtenrate erreichen kann. Da PVL eine Erkrankung bei Frühgeborenen ist, die mit intrauterinen Entzündungsprozessen assoziiert wird, könnte ein regelmäßiges Screening und eine konsequente Therapie maternaler Genitalinfektionen eine präventive und effektive geburtshilfliche Therapiestrategie darstellen, um die Inzidenz dieser Erkrankung zu vermindern.

Der Nachweis von bakteriellen Vaginosen wird mit einem erhöhten Risiko für PVL in Verbindung gebracht. Bei mehr als der Hälfte der Mütter in der PVL-Gruppe konnten bakterielle Mehrfachinfektionen festgestellt werden. Hillier et al.¹²³ fanden heraus, dass bakterielle Vaginosen zwischen der 23. und 26. SSW das Risiko einer Frühgeburt um 50 % erhöhen. Bakterielle Vaginosen können, speziell in der Schwangerschaft, da die Vagina durch Schwangerschaftshormone besonders anfällig für Bakterien ist, aufsteigen und intrauterine Infektionen verursachen. Diese erhöhen das Risiko einer Frühgeburt,^{40,45,58} führen häufig zu vorzeitigen Wehen,^{40,56} sind häufig der Auslöser eines vorzeitigen Blasensprungs^{49,50} und gelten als Risikofaktor für PVL.^{6,36,44,52,53,58} Aufgrund unserer Ergebnisse können wir annehmen, dass bakterielle Vaginosen einen bedeutenden Risikofaktor für eine Frühgeburt darstellen und damit mit PVL in Zusammenhang gebracht werden können.

Antepartale vaginale Blutungen wurden häufiger in der PVL-Gruppe diagnostiziert und können, obwohl sie keine eindeutige statistische Signifikanz zeigten, eventuell mit PVL in Verbindung stehen. Bauer et al.⁷ fanden keinen Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich dieses Parameters. Weindling und seine Kollegen⁸⁵ verbanden das Auftreten von vaginalen Blutungen oder dokumentierten retroplazentaren Koageln mit periventrikulären Zystenbildungen; Grether und ihre MitarbeiterInnen⁸⁴ dokumentierten vaginale Blutungen, die antepartal auftraten, als Risikofaktor für eine Zerebralparese.

Präeklampsie als Schwangerschaftskomplikation stellt in der vorhandenen Literatur einen kontroversiellen Risikofaktor für PVL dar: Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft eine diagnostizierte Präeklampsie hatten, zeigten bei einem Gestationsalter von 32 Wochen oder weniger ein vermindertes Risiko für PVL.^{5,20,84} Jedoch wiesen Kinder, die zwischen der 33. und der 35. SSW geboren wurden, ein erhöhtes Risiko für PVL auf.⁵ In unserer Studie wurde eine Präeklampsie deutlich häufiger in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Somit konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Präeklampsie und PVL feststellen.

Eine Plazenta prävia und eine vorzeitige Plazentalösung (Abruptio) wurden ebenfalls als Schwangerschaftsrisiken evaluiert. Beide Parameter traten in der Kontrollgruppe öfter auf als in der PVL-Gruppe und scheinen daher eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie zu spielen. Dieses Resultat stimmt mit dem von Bauer et al.⁷ überein.

Die klinische Chorioamnionitis gilt bereits als Risikofaktor für das Entstehen einer periventrikulären Leukomalazie^{5,6,49} und für die anschließende Entwicklung einer Zerebralparese⁶. Weiters löst eine klinische CA häufig vorzeitige Wehen aus^{49,57} (durch eine bakterielle Invasion in die Fruchthöhle) und führt dadurch zur Frühgeburt.^{50,124} Die CA wird auch als Auslöser oder als Folge eines frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprungs angesehen^{20,49,52,57,69,70} und kann zu einem FIRS⁴⁰ und zu einer Sepsis beim Neugeborenen⁴⁹ führen.

Aufgrund dieser Tatsachen untersuchten wir in unserer Studie maternale Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP-Wert und Fieber) einmal fürs Gesamtkollektiv und werteten diese für Geminischwangerschaften und Schwangerschaften mit PPROM nochmals extra aus. Bei der geburtshilflichen Aufnahme der Schwangeren lagen die durchschnittlichen Leukozytenwerte im Normbereich (< 15.000 g/l) und stiegen bis zur Geburt stetig an. Bei PPROM konnten wir bereits im Labor kurz vor der Geburt erhöhte durchschnittliche Leukozyten-

werte sehen. Bei über 50 % der Mütter mit PPROM und/oder einer Geminischwangerschaft konnte anhand der Laborbefunde eine Leukozytose (>15.000 g/l) diagnostiziert werden. Bei der Auswertung der Leukozytose bei Geminischwangerschaften zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Einen CRP-Anstieg vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Geburt konnte bei der Hälfte der Mütter mit einem frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung nachgewiesen werden, im Gesamtkollektiv waren es etwas weniger als die Hälfte. Fieber wurde ca. bei einem Drittel der Mütter beobachtet. Insgesamt konnten wir feststellen, dass die Mehrheit der Mütter Zeichen einer klinischen Infektion, sprich einer Chorioamnionitis, zeigten. Vor allem die Mütter mit PPROM wiesen durchwegs klinische Infektionszeichen auf. Obwohl die Schwangeren in der PVL-Gruppe im Gesamten einer höheren Infektionsrate ausgesetzt waren, konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigen und somit keinen eindeutigen Frühmarker für die klinische CA identifizieren. Unklar ist warum eine Leukozytose nur bei Geminischwangerschaften signifikant häufiger in der PVL-Gruppe, als in der Kontrollgruppe auftrat. Möglicherweise handelte es sich hier um einen Sideeffekt, da bei der Gesamtauswertung klinischer Infektionszeichen bei Zwillingschwangerschaften wiederum kein signifikanter Unterschied errechnet werden konnte. Auch Bauer et al.⁷ konnten bei der Analyse von maternalen Entzündungsparametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass intrauterine Infektionen in der Amnionhöhle beginnen und sich erst dann auf den maternalen Kreislauf ausbreiten. In diesem Fall wäre es möglich, dass man eine Leukozytose oder eine CRP-Erhöhung erst dann im Labor sieht, wenn eine Infektion bereits manifest ist. Weiters können auch Infektionen, die nicht intrauterinen Ursprungs sind, erhöhte Entzündungsparameter verursachen und auch Corticosteroide führen häufig zu Leukozytosen. Leider hatten wir nicht bei allen Müttern ein vollständiges Labor zur Verfügung, wodurch die Fallzahl limitiert wurde und die Ergebnisse möglicherweise keine vollständige Aussagekraft liefern. Unsere Studie zeigte, dass es in beiden Gruppen häufig zu klinischen Anzeichen einer Chorioamnionitis kam, am öftesten aber in der PVL-Gruppe bei PPROM beobachtet werden konnte. Wir können uns somit den o.a. Studien anschließen und behaupten, dass die klinische CA ein häufiger Auslöser einer Frühgeburt ist, sehr eng mit dem Auftreten eines PPROMs einhergeht und zusätzlich eine Rolle in der Pathogenese der PVL spielen könnte. Wir halten abschließend fest, dass die pränatale Laborbestimmung von Entzündungsparametern eine wichtige geburtshilfliche Maßnahme darstellt, da sie einen

Anhaltspunkt über den intrauterinen Zustand liefert, jedoch zur Vorhersage bzw. Prävention einer periventrikulären Leukomalazie ungeeignet ist. Eine klinische CA scheint bereits manifest, sobald sich erhöhte Entzündungsparameter im Labor zeigen.

Ein Drittel unserer untersuchten Kinder entwickelte sich trotz diagnostizierter PVL völlig unauffällig und ohne Spätfolgen. Dieser Prozentsatz ist deutlich höher, als in anderen Studien: Fazzini und seine Kollegen⁹⁷ konnten nur bei 4 % und Fujimoto et al.⁸¹ bei 17 % der Kinder mit diagnostizierter zystischer PVL ein normales Outcome zeigen. Auch in der Studie von Resch und seinen Mitarbeitern⁵ korrelierte die Diagnose PVL mit einer durchwegs schlechten Prognose. Wie aufgrund der Ergebnisse von anderen Studien^{3,5,58} erwartet, entwickelten die Hälfte der untersuchten Kinder in der PVL-Gruppe eine Zerebralparese, mit der häufigsten Spätkomplikation, einer spastischen Diplegie.^{1,2} Eine spastische Tetraplegie wurde nur bei vier Kindern beobachtet und trat erst bei PVL-Grad drei auf. Eine weitere häufig diagnostizierte Spätfolge in unserer Studie war der Strabismus bei PVL-Kindern, den vorwiegend Kinder mit einer Zerebralparese aufwiesen. Auch viele andere Studien zeigten, dass es bei Kindern mit PVL häufig zu einer Beeinträchtigung der Sehfunktion kommt.^{5,82,96,97} Grundsätzlich konnten wir herausfinden, dass, je höher der diagnostizierte PVL-Grad, desto schwerwiegender waren die Spätfolgen für diese Kinder.

Geminischwangerschaften werden mit dem Auftreten einer periventrikulären Leukomalazie assoziiert.^{2,5,20} Aufgrund von plazentaren Gefäßanastomosen ergibt sich ein erhöhtes Risiko für ischämische Hirnschädigungen bei Zwillingsschwangerschaften.¹ Warum aber dabei meist nur ein Zwilling erkrankt und warum vor allem der zweitgeborene Geminus betroffen zu sein scheint, ist noch ungeklärt. In unserer Studie hatten wir 15 betroffene Kinder aus 14 Geminischwangerschaften. Das bedeutet, dass bei 13 Zwillingsschwangerschaften anschließend immer nur ein Kind PVL entwickelte und in einem Fall beide Gemini betroffen waren. In über 70 % der Fälle erkrankte der zweite Zwilling. Nur in zwei Fällen konnten wir ein fetofetales-Transfusionssyndrom nachweisen, welches in der Regel zu schwerwiegenden Durchblutungsstörungen eines der Kinder führt. In beiden Fällen handelte es sich dabei um monochoriale-diamniote Plazenten. 25 % der Geminischwangerschaften zeigten ein Oligohydramnion, welches zu einer Nabelschnurkompression führen kann und dadurch ebenfalls Durchblutungsstörungen der Feten hervorruft.¹ In unserer Studie wurden die Zwillinge durchschnittlich in der 29. SSW geboren. Ungefähr die Hälfte aller Zwillinge werden vor der 37. SSW entbunden und fallen somit in die Kategorie der Frühgeborenen, die ein erhöhtes

Risiko für PVL haben. Unserer Meinung nach gehen Geminischwangerschaften mit einem erhöhten Risiko für PVL einher, aufgrund der hohen Frühgeburtenrate (ausgelöst durch PPROM oder vorzeitiger Wehentätigkeit) und wegen der öfters beobachteten Schwangerschaftskomplikationen, wie TTTS oder Oligohydramnion. Auch wir können keine plausible Erklärung bieten, weshalb meistens der zweite Geminus erkrankt, denn physiologisch betrachtet, befindet sich der erste Zwilling bei einem frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung näher an einem potentiellen Entzündungsgeschehen. Und auch die Theorie, dass der zweite Geminus während des Geburtsvorganges länger einer Inflammation ausgesetzt sein könnte, lässt sich durch die hohe Sectiorate bei Geminischwangerschaften nicht bestätigen.

In unserer Studie zeigten fast 40 % des Gesamtkollektivs in der PVL-Gruppe einen frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) als Schwangerschaftskomplikation. Damit können wir uns den Studien anschließen, die PPROM als signifikanten Risikofaktor für PVL eruiert haben.^{5,7} Die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt betrug durchschnittlich 65 Stunden und war damit kürzer als in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 78 Stunden. Spinillo et al.⁶⁰ zeigten 1995 in ihrer Studie eine signifikante Relation zwischen Latenzzeit von Blasensprung bis zur Geburt und dem Auftreten von PVL. Diese Korrelation ließ sich in unserer Studie nicht darstellen. Auch viele andere Arbeiten zu diesem Thema beschrieben einen Blasensprung, der mindestens 24 Stunden vor der Geburt erfolgte, als Risikofaktor für PVL und CP.^{2,7,59,60,61,62,63} Die Kinder, deren Mütter einen PPROM als Schwangerschaftskomplikation aufwiesen, wurden im Schnitt in der 29. SSW zur Welt gebracht, durchschnittlich drei Tage nach dem Auftreten des Blasensprungs. In der Kontrollgruppe wurde die Geburt im Mittel um sechs Tage hinausgezögert. Daraus können wir schließen, dass die Latenzzeit von Blasensprung bis zur Geburt nicht immer ausschlaggebend für die Prognose ist. So zeigten auch Pasquier und seine KollegInnen⁷², dass eine kurze Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines PPROMs und der Geburt vor der 30. Schwangerschaftswoche mit einem hohen Mortalitätsrisiko der Kinder einhergeht. Natürlich muss man immer berücksichtigen, dass durch eine steigende Latenzzeit, auch die Rate an intrauterinen Infektionen steigt und PPROM an und für sich schon mit einem erhöhten Risiko für eine begleitende CA einhergeht.^{49,60,69,124} Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass nahezu alle Mütter mit PPROM Zeichen einer klinischen CA aufwiesen und die Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP-Erhöhung) durchwegs erhöht waren. Somit können wir uns auch in diesem Punkt den vorangegangenen Studien anschließen und behaupten, dass das Auftreten eines PPROMs mit dem Auftreten

einer klinischen CA korreliert und PPROM ein Risikofaktor für eine CA darstellt und umgekehrt. Bei vier Geminischwangerschaften wurde ein frühgeburtlicher vorzeitiger Blasenprung diagnostiziert: Alle vier betroffenen Kinder waren die Zweitgeborenen. Wie auch die CA führt PPROM vermehrt zu Frühgeburten. Ungefähr ein Drittel der Frühgeburten werden durch PPROM verursacht,⁶⁸ und die Frühgeburt an sich gilt wiederum als Risikofaktor für PVL. Weiters begünstigt ein PPROM das Auftreten eines Oligohydramnions, das eine intrauterine Hypoxie verursachen kann.⁶⁴ Rund ein Drittel der Schwangerschaften in der PVL-Gruppe mit PPROM wiesen ein Oligohydramnion auf. Lamont und seine MitarbeiterInnen¹²⁸ untersuchten 2001 die Auswirkungen einer maternalen Antibiotikatherapie zwischen der 24. und 34. SSW nach dem Auftreten von PPROM und stellten fest, dass durch eine pränatale antibiotische Therapie eine signifikante Reduktion der Mortalität und Morbidität erreicht werden konnte, die Inzidenz von intrauterinen Infektionen zurückging und man die Geburt mit Hilfe von Antibiotika hinauszögern könnte. Weiters kam es durch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika zu einem Inzidenzrückgang der Frühgeburtenrate. In unserer Studie wurden über 80 % der Mütter mit PPROM antibiotisch therapiert, um 5 % weniger als in der Kontrollgruppe. Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass ein PPROM ein Risikofaktor für PVL darstellt und eine gewisse Balance zwischen abwartenden Management (Schwangerschaftsprolongation) und sofortiger Intervention bei PPROM wichtig ist. Individuelles Vorgehen und ein Abwägen von Infektionsrisiko und Oligohydramnion bei steigender Latenzzeit und die möglichen Komplikationen einer Frühgeburt (very low birth weight infants) sind notwendig um das bestmögliche Outcome für diese Kinder zu erreichen.

Die histopathologische Untersuchung der Plazenta gilt als Goldstandard um pränatale Entzündungsprozesse zu evaluieren, welche die fetale Entwicklung beeinträchtigen könnten.¹¹⁵ Insgesamt konnten wir keine signifikanten Unterschiede bei der histopathologischen Untersuchung zwischen den Einzelplazenten finden. Ein Drittel aller untersuchten Plazenten in der PVL-Gruppe zeigte das histologische Bild eines FIRS und alle diese Plazenten wiesen auch Zeichen einer maternalen und einer fetalen Chorioamnionitis auf. Weiters konnten bei 75 % der Mütter mit FIRS und verifizierter histologischer CA ebenfalls Zeichen einer klinischen CA nachgewiesen werden. Beim Auftreten eines PPROMs in der Schwangerschaft zeigten ein Viertel der Plazenten ein FIRS. Die Diagnose eines „Fetal Inflammatory Response Syndroms“ wird mit einer neurologischen Beeinträchtigung bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen assoziiert⁵⁷, wird in weiterer Folge mit vorzeitigen Wehen und dem Auftreten

eines PPROMs in Verbindung gebracht⁵⁷ und gilt als Risikofaktor für PVL.⁵⁰ Leider konnten wir bei der Untersuchung der Einzelplazenten, aufgrund des niedrigen Gesamtkollektivs und auch bei der Betrachtung der gesamten PVL-Plazenten, keine klaren Schlüsse über die Bedeutung von FRIS in Bezug auf die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie ziehen. Studien mit einem großen Gesamtkollektiv und gekennzeichneten Zwillingsplazenten wären sicherlich interessant, um zu klären, ob das Vorhandensein eines FIRS eine Prädisposition für PVL darstellt oder nicht.

Die histologische Chorioamnionitis gilt als Risikofaktor für eine Frühgeburt und für die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie.⁵⁴ Zusätzlich erhöht sie das Risiko für vorzeitige Wehen¹¹⁵ und für einen PPROM.^{54,115} Laut Kraus und seinen MitarbeiterInnen¹²⁵ zeigen 50-70 % der Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht eine akute CA in der Plazentahistologie. Die Prävalenz für eine CA sinkt mit steigendem Gestationsalter, sodass sie bei reifen Neugeborenen nur noch 10-15 % beträgt.¹¹⁵ Bei der Auswertung der vorhanden histopathologischen Befunde zeigten beinahe die Hälfte der Plazenten ein Amnioninfektionssyndrom. Bei einer Schwangerschaft mit PPROM wiesen über 50 % der Plazenten ein AIS auf. Und auch in unserer histologischen Untersuchung wurde insgesamt bei fast 60 % der Plazenten eine maternale CA (bei PPROM 75 %) und bei über 40 % eine fetale CA (bei PPROM 58 %) diagnostiziert. So konnten wir, wie Kraus et al.¹²⁵, eine hohe Rate an Plazenten mit CA zeigen, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Anhand unserer Studie war es uns möglich herauszufinden, dass viele Frühgeborene in der histologischen Untersuchung der Plazenta Entzündungszeichen aufweisen, welche wahrscheinlich für die Frühgeburt mitverantwortlich waren. Daher können wir die histologische CA nicht als einen eindeutigen Risikofaktor für PVL identifizieren, aber wir konnten feststellen, dass viele dieser betroffenen Kinder einem Entzündungsprozess ausgesetzt waren, welcher wahrscheinlich, abhängig von der Intensität und Dauer, einen Beitrag zur Entwicklung der PVL lieferte.

Makroskopische Plazentaläsionen, wie retroplazentare Hämatome, Infarkte, Thrombosen und Fibrinablagerungen unterbrechen die uteroplazentare Durchblutung, führen zu einer Hypoperfusion der Plazenta und unterstützen damit die Entstehung einer periventrikulären Leukomalazie. Weiters kommt es durch die beeinträchtigte Plazentazirkulation zu einem verminderten Abbau von Stoffwechselprodukten, welche die weiße Hirnsubstanz schädigen.¹²⁶ Beim Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe zeigte sich in der Kontrollgruppe häufi-

ger ein Parenchymverlust infolge von Infarkten und eine vorzeitige Plazentalösung (Abruptio) trat in beiden Gruppen jeweils in vier Plazenten auf. In unserer Studie lässt sich somit kein Zusammenhang zwischen Plazentainfarkten oder einer Abruptio und PVL feststellen. Auch die Analyse von roten Blutzellelementen, welche als Indikator für intrauterinen Stress gelten und mit dem Auftreten einer Zerebralparese assoziiert werden,¹¹⁶ lieferte in unserer Studie keinen Hinweis auf PVL.

Fallbeispiele:

Abschließend möchte ich in meiner Diplomarbeit drei Fallbeispiele beschreiben: Alle drei Schwangeren hatten einen frühgeburtlichen vorzeitigen Blasensprung und Anzeichen eines FIRS in der Plazentahistologie:

Fall 1: Eine 25jährige schwangere Frau wurde in der 27. SSW (26+2) aufgrund eines PPROMs auf die geburtshilfliche Station aufgenommen. Bei der Aufnahme zeigte sie keine Zeichen einer klinischen Infektion und der bakterielle Abstrich war negativ. Sie wurde mit Antibiotika wegen des Blasensprungs und der Infektionsgefahr behandelt, erhielt Cortison zur Lungenreifeinduktion und eine Tokolyse aufgrund von vorzeitigen Wehen. In der 30. SSW (29+6) setzten abermals starke Wehen ein, der Laborbefund zeigte eine Leukozytose, die Patientin war afibril. Kurz darauf gebar sie vaginal einen Buben. Die Latenzzeit zwischen PPROM und Geburt betrug ca. 400 Stunden. Der histologische Befund der Plazenta zeigte ein FIRS und eine maternale sowie eine fetale Chorioamnionitis. Der Säugling wurde intensivmedizinisch versorgt und die sonographische Untersuchung zeigte eine zystische PVL dritten Grades. Als Spätfolger der PVL entwickelt der Junge eine spastische Diplegie.

Fall 2: Eine 28jährige schwangere Frau wurde aufgrund eines PPROMs in der 30. SSW (30+0) ins Krankenhaus aufgenommen. Im Labor fiel ein erhöhter CRP-Wert auf, die Leukozytenzahl lag im Normbereich. Es setzten starke Wehen ein, die Patientin wurde aufgrund einer Beckenendlage des Kindes per sectionem von einem Sohn entbunden. Bei der Sectio fiel missfärbiges Fruchtwasser auf. Die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Entbindung betrug ungefähr zwei Stunden. Die anschließende Analyse der Plazentahistologie ergab ein FIRS,

eine maternale sowie eine fetale CA. Der männliche Säugling wurde sofort auf die Intensivstation gebracht und es wurde später eine zystische PVL (unbestimmten Grades) diagnostiziert. Der Knabe entwickelte eine spastische Diplegie und eine generelle Entwicklungsretardierung.

Fall 3: Eine 36jährige schwangere Frau wurde aufgrund eines PPROMs in der 26. SSW (25+5) aufgenommen. Bei der Aufnahme gab es keine Hinweise auf ein intrauterines Inflammationsgeschehen. Jedoch wurde im ersten Trimenon eine bakterielle Mehrfachinfektion der Vagina diagnostiziert und die Patientin wurde antibiotisch therapiert. Aufgrund des PPROMs erhielt die Patientin abermals Antibiotika, eine Lungenreifeinduktion mit Cortison sowie eine tokolytische Therapie. Aufgrund ansteigender Entzündungsparameter und dem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom wurde die Patientin in der 30. SSW (30+0) sectioniert. Die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt betrug über 850 Stunden. Die histologische Untersuchung der Plazenta ergab ein FIRS und eine nekrotisierende maternale und fetale CA. Der männliche Säugling wurde intensivmedizinisch betreut und entwickelt keine periventrikuläre Leukomalazie.

Mit welchem geburtshilflichen Management hätte man in den ersten beiden Fällen eine PVL vielleicht verhindern können? Welche Gemeinsamkeiten und welche Unterschiede weisen die drei Fälle auf?

Die Entwicklung der PVL im Fall 1 hätte man möglicherweise durch eine vorzeitige Entbindung verhindern können. Im Fall 2 wurde sofort interveniert und entbunden und trotzdem entwickelte das Kind periventrikuläre Zysten. Im Fall 1 scheint eine Infektion erst nach dem Blasensprung aufgetreten zu sein. Im Fall 2 wurde der Blasensprung wahrscheinlich durch eine Infektion ausgelöst. Beide Fälle zeigten den gleichen histopathologische Plazentabefund, bei beiden Fällen war ein Entzündungsprozess im Spiel und trotz des unterschiedlichen geburtshilflichem Managements erlitten beide Säuglinge dasselbe Schicksal – eine Zerebralparese! Bei der Betrachtung dieser beiden Fälle könnte man sagen, dass wohl die Entzündung das Werk allen Übels sei, aber wenn man nun den dritten Fall betrachtet, verliert die Inflammationshypothese wieder diesen vorrangigen Stellenwert in der Pathogenese der PVL. Der dritte Fall zeigte sehr viele Risikofaktoren, die zu PVL führen – das Risiko

einer Frühgeburt an sich, eine lange Latenzzeit, klinische Zeichen einer Chorioamnionitis, eine bakterielle Vaginose und eine histologisch verifizierte CA mit FIRS – und trotz all dieser Risikofaktoren, entwickelte dieses Kind keine PVL, obwohl es die meisten aller drei Fälle aufzeigte. Und genau das ist die Schwierigkeit in der Prävention der periventrikulären Leukomalazie. Ein Entzündungsprozess scheint eine wichtige Rolle in der Entwicklung der PVL zu spielen, doch gleichrangig zu diesem müssten noch andere Faktoren mitwirken. Eine lange Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt gilt als Risikofaktor für Infektionen und der Entwicklung der PVL. Doch selbst bei einer langen Latenzzeit und Infektionszeichen, siehe Fall 3, kommt es nicht immer zur PVL. Die histologische Chorioamnionitis erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen der PVL. Doch in allen drei Fällen zeigte sich eine CA und FIRS, und trotzdem entwickelte ein Kind, dessen Plazenta sogar nekrotisierende Entzündungszeichen aufwies, keine PVL. Mit diesen drei Fällen wollte ich verdeutlichen wie schwierig es ist eine PVL vorherzusagen.

Abschließende Conclusio:

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass anscheinend multifaktorielle Ereignisse für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie verantwortlich sind. Es gibt keine definitive Prävention gegen PVL. Das einzige was momentan geburtshilflich möglich ist, sind Risikofaktoren für PVL zu evaluieren und zu minimieren. Ein regelmäßiges Screening bakterieller Vaginosen wäre sinnvoll und bei etwaigen intrauterinen Entzündungszeichen gilt eine sofortige Entbindung als Indikation. Es gibt keine klaren Anweisungen über das Management von PPRM - unmittelbare Intervention versus abwartenden Management. Ich glaube es ist sinnvoll individuell bei jeder Schwangeren mit PPRM die Risiken einer sofortigen Entbindung (geringes Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht, eine Vielzahl von neonatalen Komplikationsmöglichkeiten) und die eines konservativen Managements (Infektion, vorzeitige Plazentalösung, Oligohydramnion) abzuwiegen und anschließend eine Entscheidung zu treffen. Mit einer generellen Vorverlegung des Entbindungszeitpunktes bei PPRM könnte man im Einzelfall vielleicht einen PVL-Fall vermeiden. Jedoch würde man das generelle Outcome der Kinder dadurch auch verbessern oder vielleicht sogar verschlechtern. Man sollte das Risiko, das eine Frühgeburt mit sich bringt nicht außer Acht lassen und eine effektive Therapie abhängig vom Gestationsalter wählen. Alle Frauen mit PPRM und

konservativem Vorgehen sollten, sofern es keine Kontraindikationen gibt, eine Antibiotikatherapie und Cortison zur Lungenreifeinduktion erhalten und ein engmaschiges Monitoring ist die Voraussetzung für diese Therapieform. Eine Infektion stellt die Indikation zur Geburtseinleitung dar. Alle Kinder in unserer Studie waren Frühgeborene und jeder einzelne geburtshilfliche Risikofaktor für PVL ist gleichzeitig ein Auslöser für eine Frühgeburt, sodass man daraus schließen kann, dass die Frühgeburt an sich vielleicht der größte Risikofaktor ist und man versuchen sollte diesen zu minimieren. Weiters ist das optimale intensivmedizinische Management von großer Bedeutung und natürlich auch die Langzeitbetreuung der Kinder und deren Eltern, wenn die Diagnose PVL gestellt wurde.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Volpe JJ, M.D. Neurology of the Newborn. Fourth Edition. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Philadelphia, Saunders; 2001.
- 2 Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Human Development* 1998;53:99-120.
- 3 Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns – an epidemiologic perspective. *Early Human Development* 1990;24:1-22.
- 4 Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. The baby who had an ultrasound as part of a preterm screening protocol. In: Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ: Neonatal Cerebral Investigation. Second Edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
- 5 Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-670.
- 6 Wu Y, Colford JM. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy – A Meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
- 7 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.
- 8 Virchow R. Zur pathologischen Anatomie des Gehirns I. Congenitale Enzephalitis and Myelitis. *Virchow Arch Pathol Anat* 1867;38:129.
- 9 Parott J. Etude sur le ramollissement de l'encephale chez le nouveau-né. *Arch Physiol Norm Pathol* 1873;5:59.
- 10 Rydeberg E. Cerebral injury in newborn children, consequent on birth trauma: with an injury into the normal and pathological anatomy of the neurologia. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1932;19:1.
- 11 Schwartz P. Birth injuries of the newborn: morphology, pathogenesis, clinical pathology and prevention. New York, Hafner Publishing; 1961.
- 12 Banker BQ, Larroche C. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 1962;7:386-410.
- 13 Rezaie P, Dean A. "Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system". *Neuropathology*. Official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2002;22:106–32.
- 14 Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. Second Edition. London, Springer; 1993.
- 15 Hill A, Melson L, Clark B, Volpe JJ. Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics* 1982;69:282-4.
- 16 de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
- 17 Gilles FH, Leviton A, Dooling EC. The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology, Boston, John Wright; 1983.
- 18 Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 1999;135:351-7.

- 19 Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC et al. Diffusion-weighted imaging of the brain preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003; 112:1-7.
- 20 Zupan V, Gonzalez P, Lacaze Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, Gabilan JC. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Neurol* 1996;38:1061-67.
- 21 Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003;143:171-9.
- 22 Polin RA. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *Jornal de Pediatria* 2008;84:No.3;188-191.
- 23 Larroche JC. *Developmental pathology of the neonate*, New York, 1977, Excerpta Medica.
- 24 Rorke L.B. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 1992;2:211-221.
- 25 Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Pediatr Res* 2001;50: 553-62.
- 26 Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 35:11-16, 1978.
- 27 Takashima S. Pathology on neonatal hypoxic brain damage and intracranial hemorrhage. Factors important in their pathogenesis. In Fukuyama Arima M, Maekawa K, Yamaguchi K, editors: international Congress series, No 579, Child neurology, Amsterdam, 1982, Excerpta Medica.
- 28 Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, et al. Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Ann Neurol* 1988;24:218-226.
- 29 Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:43-51.
- 30 Greisen G, Trojaborg W. Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visuell evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:394-400.
- 31 Pryds O, Edwards AD. Cerebral blood flow in the newborn infant. *Arch Dis Child* 1996;74:F63-F69.
- 32 Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 1991;30:321-329.
- 33 Kuban KC, Gilles FH. Human telencephalic angiogenesis. *Ann Neurol* 1985;17:539-548.
- 34 Nelson MD, Gonzalez-Gomez I., Gilles FH: The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR* 1991;12:215-222.
- 35 Tsuji MK, du Plessis A, Eichenwald EC, et al. Cerebral oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. Manuscript submitted for publication, 2000.
- 36 Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JM, Choe G, Syn HC, Chi JG. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406-411.
- 37 Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al.: Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 1993;13:1331-453.
- 38 Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Fourth Edition. Philadelphia, Lippincott; 1994.
- 39 Volpe JJ. Cerebral White Matter Injury of the Premature Infant – More Common Than You Think. *Pediatrics* 2003;112:176-180.

- 40 Dammann O, Leviton A. Maternal Intrauterine Infection, Cytokines, and Brain Damage in the Preterm Newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
- 41 Wheeler M, Rennie JM. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very low birth weight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:364-7.
- 42 Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage – from pathophysiology to prevention. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003;110:70-79.
- 43 Adinolfi M. Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological impairment: an hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:549-553.
- 44 Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993;35:553-558.
- 45 Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, Peeper Q, Chervenak FA, Witkin SS. Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
- 46 Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993;81:941-948.
- 47 Figueroa R, Matinez E, Sehgal P, Garry D, Patel K, Verma U, Visintainer P, Reale M, Klein S, Tejani N. Elevated amniotic fluid interleukin-6 predicts neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:330.
- 48 Williams PA, Bohnsack JF, Augustine NH, Drummond WK, Rubens CE, Hill HR. Production of tumor necrosis factor by human cells in vitro and in vivo, induced by group B streptococci. *J Pediatr* 1993;123:292-300.
- 49 Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical Chorioamnionitis and the Prognosis for Very Low Birth Weight Infants. *Obstet Gynecol* 1998;91:725-9.
- 50 Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean KR, Wallach M, Vohr BR. Severe umbilical cord inflammation – a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Human Development* 2004;77:77-87.
- 51 Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control-study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988;319:972-978.
- 52 Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
- 53 Yoon BH, Yang SH, Jun JK, Park KH, Kim CJ, Romero R. Maternal Blood C-Reactive Protein, White Blood Cell Count, and Temperature in Preterm Labor: A Comparison With Amniotic Fluid White Blood Cell Count. *Obstet Gynecol* 1996;87:231-7.
- 54 Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Watson J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-65.
- 55 Gibbs RS, Blanco JD, ST. Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J infect Dis* 1982;145:1-8.
- 56 Leviton A, Paneth N, Reuss L, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1999;46:566-575.

- 57 Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:186-93.
- 58 Yoon BH, Park C, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003;110:124-127.
- 59 Murphy DJ, Squier MV, Hope PL, Sellers S, Johnson A. Clinical associations and time of onset of cerebral white matter damage in very preterm babies. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:F27-F32.
- 60 Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:882-887.
- 61 Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal Glucocorticoid Treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
- 62 Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patane L, Doria V, Zorloni C, et al.: Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162-6.
- 63 Livinec F, Ancel PY, Marret S, Arnaud C, Fresson J, Pierrat V, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol* 2005;105:1341-7.
- 64 Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Obstetrics and Gynecology* 2003;15:91-99.
- 65 Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin Perinatol* 2001;28:761-785.
- 66 Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:738-745.
- 67 Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-193.
- 68 Helmer H. Continuing challenges in treating preterm labor: preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 2006;113:111-112.
- 69 McElrath TF, Allred EN, Leviton A. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:794-8.
- 70 Gibbs RS, Romero R, Hillier SI, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and sub-clinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
- 71 Ustun C, Kokcu A, Cil E, Kandemir B. Relationship between endomyometritis and the duration of premature membrane rupture. *J Matern Fetal Med* 1998;7:243-6.
- 72 Pasquier JC, Bujold E, Railloud M, Picaud JC, Ecochard R, Claris O, Moret S, Mellier G. Effect of latency period after premature rupture of membranes on 2 years infant mortality (DOMINOS study). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;135:21-27.
- 73 American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. *ACOG Practice Bulletin* 1. Washington, DC:ACOG;1998.
- 74 Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:837-4.

- 75 Ohlsson A. Treatment of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:890-906.
- 76 Capeless EL, Mead PB. Management of preterm premature rupture of membranes: lack of a national consensus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:11-2.
- 77 Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775-82.
- 78 Cox SM, Leveno KJ. International delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1995;86:875-9.
- 79 Naef RW, Albert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrisisn JC. Premature rupture of the membranes at 34-37 weeks gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-30.
- 80 Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey P. Preterm Premature Rupture of Membranes: Is There an Optimal Gestational Age for Delivery? *Obstet Gynecol* 2005; 105:12-7.
- 81 Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbia and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1994;71: F107–F110.
- 82 Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SC. Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:254-259.
- 83 Sinha SK, Davies JM, Sims DG, Chiswick ML. Relation between periventricular hemorrhage and ischemic brain lesions diagnosed by ultrasound in very pre-term infants. *Lancet* 1985;2:1154-1155.
- 84 Grether JK, Nelson KB, Emery III ES, Cummins S. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996;128:407-14.
- 85 Weindling AM, Wilkinson AR, Cook J et al. Perinatal events which precede periventricular hemorrhage und leukomalacia in the newborn. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92: 1218-1223.
- 86 Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbie and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr Scand* 1992;81:802-807.
- 87 Resch B. The Role of Hypocarbia in the Development of Cystic Periventricular Leukomalacia. *Current Pediatric Reviews* 2008;4:227-232.
- 88 Viscardi RM, Sun CJ. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Human Development* 2001;62:1-10.
- 89 De Vries LS, Dubowitz LMS., Dubowitz V et al. Predictive value of cranial ultrasound; a reappraisal. *Lancet* 1985;2:137-140.
- 90 http://en.wikipedia.org/wiki/Periventricular_leukomalacia#Prognosis [zitiert August 2010]
- 91 Volpe JJ: Brain injury in premature infant. *Clin Perinatol* 1997;29:574-87.
- 92 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.
- 93 Ancel PY, Lininec L, Larroque B et al.: Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117(3):828-35.

- 94 Whitaker AH, Feldman JF, van Rossem R et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 1996;98:719-29.
- 95 Whitaker AH, VanRossem R, Feldman JF et al. Psychiatric outcomes in low birth weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:847-56.
- 96 Jacobson L, Ygge J, Flodmark O, Ek U. Visual and perceptual characteristics, ocular motility and strabismus in children with periventricular leukomalacia. [online]. 2002 [zitiert August 2010]; verfügbar unter: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1076/stra.10.2.179.8132>.
- 97 Fazzini E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994;25:134-139.
- 98 <http://www.childrenshospital.org/az/Site1434/mainpageS1434P0.html> [zitiert August 2010].
- 99 Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001058.
- 100 Fontenot T, Lewis DF: Tocolytic therapy with preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:787-796.
- 101 Husslein P. Development and clinical experience with the new evidence based tocolytic atosiban. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:633-641.
- 102 Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1975;50:515-25.
- 103 Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000065.
- 104 NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
- 105 Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of randomized trial, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
- 106 Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: Corticosteroids and neonatal outcomes in 23-to-32 week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1020-4.
- 107 Elimian A, Verma U, Beneck D, Dipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6.
- 108 Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, et al. Hypocarbia and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994;71:F107-10.
- 109 Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-522.
- 110 Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS et al. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-924.
- 111 Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:473-484.
- 112 Berger R, Lehmann T, Karcher J, Garnier Y, Jensen A. Low dose flunarizine protects the fetal brain from ischemic injury in sheep. *Pediatr Res* 1998;44:1-6.

- 113 Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276:1805-1810.
- 114 Leviton A, Paneth N, Susser M. Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage. *Pediatrics* 1997;99:1-5.
- 115 Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006;11:296-301.
- 116 Redline RW. Elevated circulating fetal nucleated red blood cells and placental pathology in term infants who develop cerebral palsy. *Human Pathology* 2008;39:1378-1384.
- 117 Kim CJ, Yoon BH, Romero R, BinMoon J, Kim M, Park SS, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):496-500.
- 118 Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. Umbilical vein interleukin-6 level correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol* 2002;33:335-40.
- 119 Hood IC, DeSa DJ, Whyte RK. The inflammatory response in candidal chorioamnionitis. *Hum Pathol* 1983;14:984-90.
- 120 Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol* 1993;143:473-9.
- 121 Labarrere CA, Faulk W. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:54-9.
- 122 Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in preterm infants weighting less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol* 2005;105:525-31.
- 123 Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG, Rao AV, McNellis D, Regan JA, Carey JC, Klebanoff MA, for the Vaginal Infections and Prematurity Study Group: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight-infant. *N Engl J Med* 1995;333:1737-1742.
- 124 Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic Chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172-7.
- 125 Kraus FT, Redline R, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. *AFIP atlas of nontumor pathology: placental pathology*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2004.
- 126 Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiaki S, Suehara N, Wada Y, Fujimura M. Placental Features in Preterm Infants With Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics* 2002;109:650-655.
- 127 Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004;329:371-6.
- 128 Lamont RF. Infection in preterm labour. In: Maclean A, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. Proceedings of the 40th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London: RCOG press 2001. pp. 305-317.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PVL	-	periventrikuläre Leukomalazie
cPVL	-	zystische periventrikuläre Leukomalazie
PPROM	-	frühgeburtlicher vorzeitiger Blasensprung
DWI	-	Diffusionsbildgebung
CRP	-	C-reaktives Protein
FIRS	-	Fetal Inflammatory Response Syndrome
DEHSI	-	diffuse und exzessive hohe Signalintensität
IL	-	Interleukin
TNF- α	-	Tumornekrosefaktor Alpha
PET	-	Positronenemissionstomographie
IVH	-	intraventrikuläre Hämorrhagie
IUI	-	intrauterine Infektion
CA	-	Chorioamnionitis
(I)RDS	-	(Infant) Respiratory Distress Syndrome
PROM	-	Blasensprung, der mindestens 24 Stunden vor der Geburt erfolgte
MR	-	Magnetresonanztomographie
CT	-	Computertomographie
CP	-	Zerebralparese
IQ	-	Intelligenzquotient
ADHS	-	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
CS	-	Corticosteroide
CO ₂	-	Kohlenstoffdioxid
PaCO ₂	-	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
NMDA	-	N-Methyl-D-Aspartat
EPO	-	Erythropoetin
17OPH	-	17-Alpha-Hydroxyprogesteron
SSW	-	Schwangerschaftswoche
GA	-	Gestationsalter
TTTS	-	Fetofetales-Transfusionssyndrom
CTG	-	Kardiotokographie
BEL	-	Beckenendlage
AIS	-	Amnioninfektionssyndrom
o.a.	-	oben angeführt
z.B.	-	zum Beispiel
klin.	-	klinisch
chron.	-	chronisch
gen.	-	generalisiert

Persönliche Daten

Name: Stephanie Schilcher
Geburtsdatum: 16.11.1984
Geburtsort: Wolfsberg
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig

Ausbildung

seit 10/2004 Studium an der Medizinischen Universität Graz (Curriculum Humanmedizin o202)
07/2005 Abschluss des 1. Studienabschnittes
06/2009 Abschluss des 2. Studienabschnittes
1999-2004 Bundeshandelsakademie in Wolfsberg, Kärnten
Matura 06/2004

Famulaturen

2006 4 Wochen Unfallchirurgie, LKH Wolfsberg
2007 6 Wochen Plastische Chirurgie, St. Roche, Nizza
2008 4 Wochen Dermatologie, Charité, Berlin
2009 2 Wochen Gynäkologie und Geburtshilfe,
LKH Wolfsberg

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, Marschallgasse, Graz
28.05.2010-02.07.2010 Allgemeinmedizin: Dr. Heinz Klinger, Heinrichstraße, Graz
01.10.2010-14.12.2010 1. Fächergruppe: Chirurgie: Allgemein Chirurgie,
Medizinische Universität Graz