

Diplomarbeit

**Zerebralparese: Veränderung der Prävalenz bei
Frühgeborenen in den letzten 20 Jahren**

eingereicht von

Ulrike Brence

25.04.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch

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 16.07.2014

Ulrike Brence

Anmerkung:

Aus Gründen der Lesbarkeit habe ich in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Ich möchte jedoch ausdrücklich darauf hinweisen, dass sich die vorkommenden, personenbezogenen Bezeichnungen gleichermaßen auf beide Geschlechter beziehen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch bedanken, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir wertvolle Hinweise und Ratschläge gegeben hat, die mir beim Verfassen dieser Diplomarbeit sehr geholfen haben.

Bei Frau Mag. Gabriele Konradt möchte ich mich für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Marianne und Johann Brence, die es mir ermöglicht haben „meinen Weg“ zu gehen. Vielen Dank für eure langjährige Unterstützung, für euren Zuspruch und euer Verständnis in allen Lebenslagen.

Großen Dank möchte ich auch meinem Bruder MMag. Florian Brence und seiner Freundin Ariane Tremblay-Nadeau aussprechen, die mir nicht immer nur zur Seite gestanden sind, sondern mir vor allem stressige Zeiten durch ihren Humor erleichtert haben.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die für den richtigen Ausgleich während des Studiums sorgten und die Zeit zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt machten. Besonders möchte ich mich bei Isabella Benque und Bettina Konradt für die vielen gemeinsamen lustigen Stunden und Erlebnisse bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Zerebralparese (CP) umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern, die zu motorischen Defiziten im Kindesalter führt. Der Schweregrad reicht von leichten motorischen Beeinträchtigungen bis hin zu schwersten körperlichen Behinderungen. Die Prävalenz liegt bei circa 2–2,5 pro 1000 Lebendgeborene. Ziel dieser Diplomarbeit war die Veränderung der Prävalenz von CP bei Frühgeborenen im Zeitraum von 1990–2010 darzustellen. Zusätzlich wurden prä-, peri- und neonatale Risikofaktoren untersucht und ihre Korrelation mit dem Auftreten von CP evaluiert.

Methoden: Die Arbeit wurde als retrospektive Fall-Kontrollstudie aufgebaut. In die Fall-Gruppe wurden alle Frühgeborenen <37 Schwangerschaftswochen (SSW) mit der Diagnose CP aufgenommen, die im Zeitraum 1990-2010 an der klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz hospitalisiert waren. Aus dieser Gruppe wurde die Prävalenz berechnet und auf das Gestationsalter und das Geburtsgewicht bezogen. Die Kontrollgruppe wurde von Frühgeborenen <37 SSW ohne CP gebildet, die hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht und Geburtsjahr gematcht wurden. Die zwei Gruppen wurden in Bezug auf Risikofaktoren miteinander verglichen.

Ergebnisse: Eine CP wurde zwischen 1990 und 2010 bei 267 Frühgeborenen diagnostiziert. Die Prävalenz lag 1990 bei 9,6% und 2010 bei 2,8%. Der Höchstwert wurde 1996 mit 20,4% erreicht. Am geringsten war die Prävalenz 2006 mit 1,7%. Bezogen auf das Gestationsalter war die höchste Prävalenz (16,3%) in der Gruppe mit 28-29 SSW, die niedrigste Prävalenz (2,4%) in der Gruppe 33-36 SSW zu finden. Bezogen auf das Geburtsgewicht war die Prävalenz bei Kindern zwischen 1000 und 1499 Gramm am höchsten (11%). Die schwersten Kinder (>2500 Gramm) wiesen die geringste Prävalenz (1,4%) auf. In der univariaten Risikofaktoranalyse waren folgende Parameter statistisch signifikant: Chorioamnionitis (p-Wert <0,001), pH-Wert der Nabelschnurarterie (p-Wert 0,021), Apnoe-Syndrom (p-Wert <0,001), neonatale Krampfanfälle (p-Wert <0,001), early-onset Sepsis (p-Wert <0,001), mechanische Ventilation (p-Wert 0,029), intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II (p-Wert 0,010) und

Grad III (p-Wert 0,020), periventrikuläre Hämorrhagie (p-Wert <0,001), posthämorrhagischer Hydrozephalus (p-Wert <0,001) und periventrikuläre Leukenzephalomalazie (p-Wert <0,001). Die Sectio caesarea erwies sich als protektiver Faktor (p-Wert 0,007). In der multivariaten Regressionsanalyse wurden die early-onset Sepsis (p-Wert 0,019) und die periventrikuläre Leukenzephalomalazie (p-Wert <0,001) als statistisch signifikante Risikofaktoren ermittelt.

Schlussfolgerung: Die Prävalenz von CP bei Frühgeborenen ist in den letzten 20 Jahren signifikant zurückgegangen. Hauptrisikofaktoren für die CP waren eine early-onset Sepsis und die periventrikuläre Leukenzephalomalazie.

Abstract

Background: Cerebral Palsy (CP) describes a group of disorders causing motor deficits in childhood. The degree of disability ranges from slight motoric disturbances to severe physical handicaps. The prevalence is 2 to 2.5 children per 1000 live births. The aim of this diploma thesis was to analyze the changes in the prevalence of CP for premature infants born between 1990 and 2010. In addition pre-, peri- and neonatal risk factors and their correlation with CP were evaluated.

Methods: This was a retrospective case-control study. All premature infants <37 weeks of gestational age with the diagnosis of CP hospitalized during 1990-2010 at the Division of Neonatology of the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine of the Medical University of Graz, Austria, were included in the case-group. The prevalence of CP was calculated out of this group and related to gestational age and birth weight. The control-group consisted of premature infants <37 weeks of gestation without CP, matched concerning gestational age, birth weight, gender and year of birth. The two groups were compared based on risk factors.

Results: Between 1990 and 2010 CP was diagnosed in 267 premature infants. The prevalence was 9.6% in 1990 and 2.8% in 2010. The highest prevalence was 20.4% in 1996, the lowest value was 1.7% in 2006. The highest prevalence related to gestational age (16.3%) was found in the group of 28 to 29 weeks of gestational age, the lowest (2.4%) was found in the group of 33 to 36 weeks of gestational age. The highest prevalence (11%) related to birth weight was found in the group of 1000 to 1499 grams. The heaviest children (>2500 grams) had the lowest prevalence (1.4%). Significant risk factors associated with the development of CP by univariate analysis included chorioamnionitis (p-value <0.001), pH of umbilical artery (p-value 0.021), apnea-syndrome (p-value <0.001), neonatal seizures (p-value <0.001), early-onset sepsis (p-value <0.001), mechanical ventilation (p-value 0.029), intraventricular hemorrhage grade II (p-value 0.010) and grade III (p-value 0.020), periventricular hemorrhage (p-value <0.001), posthemorrhagic hydrocephalus (p-value <0.001) and periventricular leukomalacia (p-value <0.001). Cesarean section was found to be a protective factor (p-value 0.007). Multivariate analysis revealed early-onset sepsis (p-

value 0.019) and periventricular leukomalacia (p-value <0.001) as being significant risk factors for CP.

Conclusion: The prevalence of CP in premature infants decreased significantly over the last 20 years. Main risk factors associated with CP were early-onset sepsis and periventricular leukomalacia.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG.....	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG.....	1
ZEREBRALPARESE.....	1
1.1 GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	1
1.2 DEFINITION.....	2
1.3 PRÄVALENZ.....	3
1.4 ÄTIOLOGIE	3
1.4.1 <i>Periventrikuläre Leukenzephalomalazie</i>	5
1.4.2 <i>Intraventrikuläre Hämorrhagie</i>	8
1.4.3 <i>Kernikterus</i>	9
1.4.4 <i>Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie</i>	9
1.5 PATHOGENESE	10
1.5.1 <i>Infektionshypothese</i>	11
1.5.2 <i>Hypothese der hypoxisch-ischämischen Schädigung</i>	14
1.6 DIAGNOSE.....	17
1.6.1 <i>Bildgebung</i>	17
1.6.2 <i>Klassifikation</i>	18
1.7 KLINIK.....	20
1.7.1 <i>Spastische CP</i>	21
1.7.2 <i>Dyskinetische CP</i>	22
1.7.3 <i>Ataktische CP</i>	23
1.7.4 <i>Zusatzbehinderungen</i>	23
1.7.5 <i>Komplikationen</i>	24
1.8 THERAPIE.....	25

1.8.1	<i>Konservative Therapiemöglichkeiten</i>	25
1.8.2	<i>Medikamentöse Therapie</i>	28
1.8.3	<i>Operative Therapie</i>	29
1.9	FRAGESTELLUNG	31
2	METHODEN	32
2.1	STUDIENDESIGN	32
2.2	VERWENDETE PARAMETER	34
2.3	DEFINITION DER PARAMETER	34
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
2.4.1	<i>Berechnung der Prävalenz</i>	36
2.4.2	<i>Auswertung der Risikofaktoren</i>	37
3	ERGEBNISSE	38
3.1	PRÄVALENZ	41
3.1.1	<i>Prävalenz bezogen auf das Gestationsalter</i>	43
3.1.2	<i>Prävalenz bezogen auf das Geburtsgewicht</i>	46
3.2	RISIKOFAKTOREN	50
3.2.1	<i>Pränatale Risikofaktoren</i>	50
3.2.2	<i>Perinatale Risikofaktoren</i>	51
3.2.3	<i>Neonatale Risikofaktoren</i>	52
3.2.4	<i>Multivariate Regressionsanalyse</i>	53
3.2.5	<i>CP-Fälle ohne erkennbare Ursache</i>	54
4	DISKUSSION	57
4.1	PRÄVALENZ	57
4.2	RISIKOFAKTOREN	60
4.2.1	<i>Pränatale Risikofaktoren</i>	60
4.2.2	<i>Perinatale Risikofaktoren</i>	61
4.2.3	<i>Neonatale Risikofaktoren</i>	63
4.3	SCHLUSSFOLGERUNG	65
5	LITERATURVERZEICHNIS	66

Glossar und Abkürzungen

CP	Zerebralparese
DP	Diplegie
HP	Hemiplegie
TP	Tetraplegie
IL-1 β	Interleukin-1 β
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
PPROM	Preterm Premature Rupture of the Membranes, Vorzeitiger Blasensprung
CA	Chorioamnionitis
SGA	small for gestational age
RDS	Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom
PDA	persistierender Ductus arteriosus
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PHH	posthämorrhagischer Hydrozephalus
PVL	periventrikuläre Leukenzephalomalazie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pyramidenbahn	5
Abbildung 2: Pathomechanismus der fetalen Hirnschädigung bei Frühgeborenen durch intrauterine Infektion	13
Abbildung 3: Pathomechanismus der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie... 16	
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulation	33
Abbildung 5: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW im Zeitraum 1990-2010	43
Abbildung 6: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter	44
Abbildung 7: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 1990-1999.....	44
Abbildung 8: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 2000-2010.....	45
Abbildung 9: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 1993-1998.....	46
Abbildung 10: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht	47
Abbildung 11: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 1990-1999.....	47
Abbildung 12: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 2000-2010.....	48
Abbildung 13: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 1993-1998.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pränatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990-2010.....	38
Tabelle 2: Perinatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990-2010.....	39
Tabelle 3: Neonatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990–2010.....	39
Tabelle 4: Darstellung der verschiedenen Formen von Zerebralparese (Di-, Hemi- und Tetraplegie) von 267 Studienpatienten im Zeitraum 1990-2010	40
Tabelle 5: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW im Zeitraum 1990-2010	41
Tabelle 6: Pränatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe.....	50
Tabelle 7: Perinatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe.....	51
Tabelle 8: Neonatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe.....	52
Tabelle 9: Zerebrale Diagnosen bei 267 Frühgeborenen mit Zerebralparese im Zeitraum 1990-2010	54
Tabelle 10: Prä-, peri- und neonatale Daten von 46 Frühgeborenen mit Zerebralparese ohne fassbare zerebrale Ursache im Zeitraum 1990-2010	55

1 Einleitung

Die Zerebralparese (CP) ist die häufigste Ursache einer körperlichen Behinderung im Kindesalter. Die Prävalenz liegt bei 2-2,5 pro 1000 Lebendgeborene und nimmt bei Frühgeborenen und niedrigem Geburtsgewicht deutlich zu.(1,2) Der Begriff Zerebralparese beschreibt eine Gruppe von Krankheitsbildern, die alle durch eine Schädigung des sich entwickelnden Gehirns zu motorischen Beeinträchtigungen führen.(3) Der Grad der Behinderung ist dabei sehr unterschiedlich und reicht von diskreten Beeinträchtigungen bis hin zu schwersten körperlichen Behinderungen.(4) Die Hauptrisikofaktoren von CP sind Frühgeburtlichkeit, periventrikuläre Leukenzephalomalazie (5-7) und ein niedriges Geburtsgewicht.(8,9)

In dieser Arbeit wird die Veränderung der Prävalenz von 1990-2010 dargestellt. Da der Trend zur Behandlung immer unreiferer Frühgeborener in den letzten Jahren ansteigt, ist es interessant zu sehen, ob dieser eine Auswirkung auf die Prävalenz hat.

Als theoretische Grundlage wird in der Einleitung ein allgemeiner Überblick der Zerebralparese mit den wichtigsten zugrundeliegenden Krankheitsbildern gegeben. Es wird auf Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie eingegangen.

Zerebralparese

1.1 Geschichtlicher Überblick

Den Begriff Zerebralparese prägten vor allem drei wichtige Persönlichkeiten: William John Little, William Osler und Sigmund Freud.

Die erste genaue Beschreibung von CP stammt von William John Little (1810-1894). Er beschäftigte sich intensiv mit den Ursachen und pathologischen Auswirkungen von Zerebralparese auf den Bewegungsapparat.(10) Ende des 19. Jahrhunderts bezeichnete er die spastische Diplegie als „Little Disease“ und machte Frühgeburtlichkeit, Geburtstraumata und Asphyxie dafür verantwortlich.(11)

William Osler (1849-1919) beschrieb in seinem Buch 1889 „The Cerebral Palsies of Children“ eine Gruppe von Kindern mit nicht progressiven neuromuskulären Störungen. Er teilte diese Störung nach Verteilung und Lokalisation ein. Auch er machte Geburtskomplikationen und Asphyxie dafür verantwortlich. Osler beschrieb aber auch einen Zusammenhang mit intraventrikulären Blutungen, Krampfanfällen und Ikterus.(11)

Sigmund Freud (1856-1939) beschäftigte sich ebenfalls mit den klinischen und anatomischen Aspekten von CP. Freud entwickelte ein bis heute gültiges Klassifikationssystem: kongenital erworben (ante partum), während der Geburt erworben (intra partum) und nach der Geburt erworben (post partum). Er beschrieb nur einen schwachen Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der neurologischen Läsion und machte vor allem pränatale Ursachen für CP verantwortlich. Freud versuchte auch die Bewegungsstörungen in Untergruppen (hemiplegische und diplegische Zerebrallähmung mit Untergruppen in Allgemeine Starre, Paraplegische Starre, Spastische Paraplegie, Bilaterale Hemiplegie, Allgemeine Chorea und Bilaterale Athetose) einzuteilen. Diese Klassifikation konnte sich aber nicht durchsetzen.(10,11)

1.2 Definition

Es gibt viele verschiedene Definitionen der Zerebralparese, eine einheitliche zu finden ist schwierig. Laut dem internationalen Netzwerk Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), das Daten von 14 Zentren in 8 Ländern Europas erfasst, soll jede Definition aber folgende fünf Punkte beinhalten:(3)

- CP beschreibt eine Gruppe von Krankheitsbildern („umbrella term“)
- es ist eine permanente, aber veränderbare Störung
- es ist eine Störung der Motorik und/oder der Körperhaltung
- Ursache ist eine nicht fortschreitende Läsion im Gehirn
- diese Läsion entsteht im unreifen, sich entwickelnden Gehirn

Eine aktuelle und sehr umfangreiche Definition stammt von Bax, Goldstein und Rosenbaum 2005:

„Zerebralparese (CP) beschreibt eine Gruppe von Entwicklungsstörungen der Bewegung und Haltung, die zu Aktivitätseinschränkungen führen, verursacht durch eine nicht progrediente Störung des sich entwickelnden fetalen oder frühkindlichen Gehirns. Die motorischen Probleme der Zerebralparese werden oft durch weitere Störungen von Sensorik, Kognition, Kommunikation, Perzeption und/oder Verhalten, und/oder Epilepsie begleitet.“(12)

1.3 Prävalenz

CP ist die häufigste Ursache einer körperlichen Behinderung im Kindesalter und betrifft ca. 2-2,5 pro 1000 Lebendgeborene. Eine deutliche Zunahme der Prävalenz ist bei sinkendem Geburtsgewicht und niedrigem Gestationsalter zu erkennen.(1,2)

In den letzten Jahren hat sich die Prävalenz kaum verändert. Wenn man aber den Verlauf bis in die 50er oder 60er Jahre zurückverfolgt, so sieht man in diesen Jahren eine deutliche Abnahme der Prävalenz (bis auf 1,3/1000) und in den 70er und 80er dann einen Anstieg. Diese Zunahme der Prävalenz ist durch das zunehmende Überleben sehr kleiner Frühgeborener zu erklären. Seit Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts bleibt die Prävalenz auf einem konstanten Niveau beziehungsweise geht der Trend eher in Richtung Abnahme der Häufigkeit von CP.(13,14)

1.4 Ätiologie

Die Ursache von CP ist eine prä-, peri- oder neonatal entstandene Gehirnläsion. Am häufigsten führen Schädigungen im 3. Trimenon zu CP.

Grundsätzlich ist bei der Ätiologie aber zu beachten, dass die Gehirne von Frühgeborenen und Reifgeborenen eine unterschiedliche Vulnerabilität in Abhängigkeit vom jeweiligen Reifezustand aufweisen. In der Embryonal- und frühen Fetalperiode (bis zur 20./24. Schwangerschaftswoche) wird die Grobarchitektur des

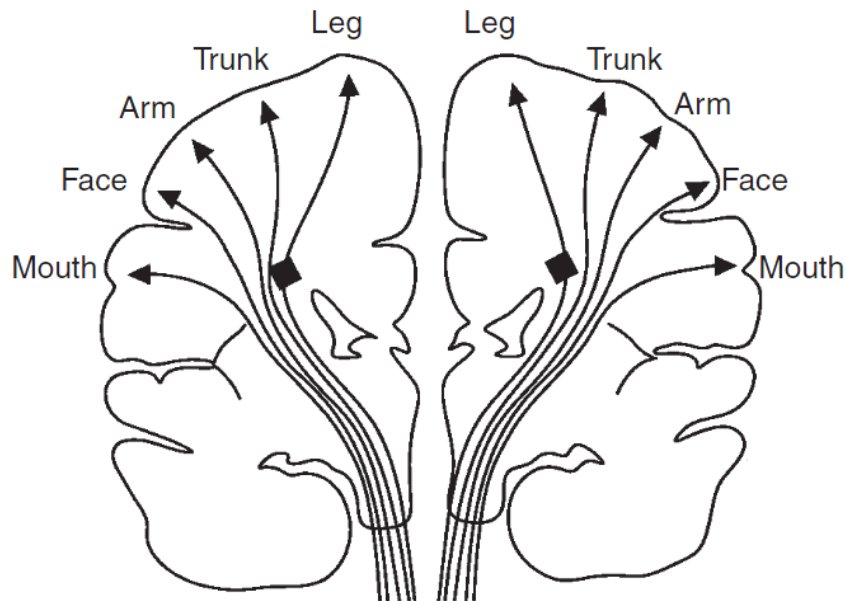
Gehirns entwickelt. Störungen in diesem Zeitraum führen zu Fehlbildungen wie z. B. Heterotopien, Schizenzephalopathie, Lissenzephalopathie, Pachygyrie oder Agenesie des Corpus callosum. Ab dem 3. Trimenon kommt es durch Schädigungen zu Defektbildungen. Zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche stehen periventrikuläre Läsionen, also Schädigungen der weißen Substanz im Vordergrund. Hier treten vor allem die periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL), intra-/periventrikuläre Hämorrhagien (I/PVH) und hämorrhagische Infarzierungen auf. Ab der 30./32. Schwangerschaftswoche werden auch Infarkte der großen Hirnarterien beschrieben. Vorwiegend ist hier die A. cerebri media betroffen.

Die Prädilektionsstelle beim reifen Neugeborenen ist die graue Substanz. Hier kommt es zu parasagittalen Schädigungen oder zu einer Schädigung in den Basalganglien oder im Thalamus. Die schwerste Ausprägung führt zur multizystischen Enzephalomalazie.(15)

Die morphologische Ursache von CP ist eine Schädigung des 1. Motoneurons. In 85% ist die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) betroffen. Je nachdem wo die Schädigung lokalisiert ist, kommt es zu Beeinträchtigungen der Beine, der Arme, des Rumpfes, des Gesichtes oder des Mundes.(16) (Abbildung 1)

Die Schädigung kann aber auch extrapyramidale Bahnen (Basalganglien) oder Kleinhirnbahnen (Tractus corticopontocerebellaris) betreffen.(13,16,17)

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pyramidenbahn:(18) Je nach Lokalisation der Schädigung (schwarze Markierung) sind zum Beispiel nur die Beine betroffen.



Im Nachfolgenden werden die wichtigsten zugrunde liegenden Krankheitsbilder der CP, die periventrikuläre Leukenzephalomalazie, intra- und periventrikuläre Hämorrhagien, der Kernikterus und die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie beschrieben.

1.4.1 Periventrikuläre Leukenzephalomalazie

Die periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL) ist eine Schädigung der weißen Substanz und die Hauptursache der spastischen CP.(19) Sie tritt vorwiegend bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen auf, mit einem Gipfel zwischen 28 und 30 Schwangerschaftswochen.(20,21) Risikofaktoren der PVL sind ein vorzeitiger Blasensprung und die Chorioamnionitis. Viele weitere Faktoren wie zum Beispiel das Respiratory Distress Syndrome, der Apgar-Score, antenatale Glukokortikoide oder die Präeklampsie werden kontroversiell diskutiert.(19)

Pathogenetisch spielen intrauterine Infektionen und hypoxisch-ischämische Läsionen eine Rolle. Die Blutversorgung des Gehirns ist bei Frühgeborenen aufgrund der noch unreifen Blutgefäße schlecht. Besonders in den Grenzgebieten der Blutgefäße reagiert das umliegende Gewebe sehr empfindlich gegenüber einer Abnahme des Perfusionsdruckes und der Perfusionsgeschwindigkeit. Auch die Autoregulation der zerebralen Perfusion ist noch nicht vollständig ausgereift. Daher nimmt die zerebrale Durchblutung bei Abnahme des Systemdruckes auch ab. Die weiße Substanz enthält außerdem Vorläuferzellen der Oligodendrozyten, die sehr vulnerabel sind. Diese drei Umstände machen die weiße Substanz von Frühgeborenen sehr empfindlich gegenüber Ischämie und Infektionen.(21)

Die häufigste Lokalisation der PVL ist dorsal und lateral der äußersten Winkel der Seitenventrikel und auf Höhe des Foramen Monroi.(16,21) Dieser Bereich entspricht den Endzonen der Versorgungsgebiete der Arteria cerebri anterior, media und posterior.(21)

Die PVL besteht aus zwei Komponenten:(16,21,22)

- einer fokalen Nekrose mit Ausbildung von Zysten und
- einer mehr diffusen Läsion, mit Involvierung von Astrozyten und Mikroglia

Bei einer fokalen Läsion kommt es 6-12 Stunden nach der Schädigung zu einer Koagulationsnekrose und innerhalb von 24-48 Stunden zu einer Mikrogliainfiltration, endothelialer Hyperplasie und Proliferation hypertropher Astrozyten. Nach fünf Tagen wandern Makrophagen in das geschädigte Areal ein und 1-3 Wochen später werden schließlich Zysten sichtbar. Diese Form nennt sich zystische PVL.(21) Die Inzidenz der zystischen PVL wird in der Literatur zwischen 2,3% und 17,8% angegeben.(20) Häufiger ist jedoch die nicht-zystische PVL. Bei dieser Form sind die fokalen Nekrosen sehr klein (1-2 mm oder weniger) und verzysten nicht, sondern bilden narbige Strukturen im Gehirn.(18)

Bei beiden Formen der PVL kommt es zu einem Verlust von Oligodendrozyten und zu einer Zunahme von hypertrophen Astrozyten. Dadurch wird die Myelinisierung gestört, die weiße Substanz nimmt ab und die Ventrikelgröße nimmt zu.(21)

Die Diagnose der PVL wird mittels transfontaneller Sonographie gestellt. Erste periventrikuläre Echodensitäten (Flairs) können 24-48 Stunden nach einem ischämischen Insult gesehen werden. Im weiteren Verlauf können Zysten sichtbar werden, die aber innerhalb von 2-3 Monaten absorbiert werden und dann verschwinden.(23) Bei der Lokalisation werden anteriore Zysten (vor den Frontalhörnern der Seitenventrikel), parietale Zysten (lateral der Pars centralis der Seitenventrikel) und okzipitale Zysten (nahe oder lateral der Okzipitalhörner der Seitenventrikel) unterschieden.(19)

Durch den sonographischen Befund wird die PVL nach Linda de Vries in 4 Grade eingeteilt:(24)

- *Grad 1*: transiente periventrikuläre Echodensitäten oder „prolonged flairs“ die ≥ 14 Tage bestehen
- *Grad 2*: lokalisierte Zysten im äußeren Winkel der Seitenventrikel
- *Grad 3*: ausgedehnte Zysten in der frontoparietalen und/oder okzipitalen periventrikulären weißen Substanz
- *Grad 4*: ausgedehnte Zysten bis in die kortikale weiße Substanz

Die sensitivste Methode eine Schädigung der weißen Substanz darzustellen ist allerdings die Magnetresonanztomographie, da hier auch die nicht-zystische PVL gesehen werden kann.(25) Der Nachteil ist aber die aufwendige Durchführung der Untersuchung, dadurch bleibt die Sonographie Untersuchungstechnik der Wahl.(19)

Das Risiko später eine CP zu entwickeln, hängt von der Lage und dem Ausmaß der Zysten ab.(13,26-28) Die Prävalenz von CP liegt zwischen 38% und 93%.(20) Die schlechteste Prognose haben parieto-okzipitale Zysten, die beste isolierte frontale Zysten.(26,27) Resch et al. fanden lageabhängig ein erhöhtes Risiko für CP bei bilateralen, anterior-parieto-okzipitalen und parieto-okzipitalen Zysten. Bei der Größe der Zysten fanden sie ab 10 mm ein erhöhtes Risiko für CP. Bei einem Durchmesser von 20 mm oder mehr entwickelten alle Neugeborenen eine CP.(28)

1.4.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie

Eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) ist die am häufigsten diagnostizierte zerebrale Läsion bei Frühgeborenen.(29) Sie führt je nach Ausmaß zu einem mehr oder weniger schlechten neurologischen Outcome. Die Inzidenz der IVH hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Zwischen 1970 und 1980 trat sie bei 40-50% der Frühgeborenen auf. Mittlerweile ist die Inzidenz auf 20-25% gesunken. Das höchste Risiko einer IVH haben sehr leichte und unreife Frühgeborene. Da die Überlebensrate an sehr unreifen Frühgeborenen aber zunimmt, wird die IVH auch in Zukunft ein Problem bleiben.(16)

Der Ursprung der IVH ist die subependymale germinale Matrix im Bereich des Caput nuclei caudati auf Höhe oder leicht posterior des Foramen Monroi. Diese Region liegt ventrolateral zum Seitenventrikel, ist sehr zellreich, gut vaskularisiert und wichtig für die Entwicklung von Nerven- und Gliazellen.(16,30) Zwischen der 10. und 20. Schwangerschaftswoche ist die germinale Matrix Ursprungsort von neuronalen Vorläuferzellen. Im dritten Trimester werden dort dann die Vorläuferzellen von Oligodendrozyten und Astrozyten gebildet. Durch die Nähe der Matrix zum lateralen Ventrikel breitet sich das Blut von der germinalen Matrix in das Ventrikelsystem aus.(16)

Die IVH tritt innerhalb der ersten Lebenswoche auf, wobei 90% der Fälle innerhalb der ersten drei Lebenstage mittels Ultraschall diagnostiziert werden, davon 50% am ersten Lebenstag. Klinisch geht die IVH mit einer saltatorischen, katastrophalen oder silenten Verschlechterung des Kindes einher. Saltatorische Symptome sind Bewusstseinsveränderungen, veränderte, meist verminderte Bewegungen, Atembeschwerden, abnormale Augenpositionen und Augenbewegungen. Die Symptome sind meist subtil und können leicht übersehen werden. Zeichen eines „catastrophic clinical syndrome“ sind Stupor bis Koma, Atemprobleme bis Apnoe, generalisierte tonische Anfälle, Dezerebrationsstellung, lichtstarre Pupillen und eine schlaffe Quadriparese.(16)

Die IVH kann durch eine kraniale Sonographie in 3 Grade eingeteilt werden:(16)

- IVH I: Blutung der subependymalen germinalen Matrix ohne oder mit minimaler Einblutung in den Ventrikel

- IVH II: Intraventrikuläre Blutung, 10-50% des Ventrikellumens ist mit Blut gefüllt
- IVH III: Intraventrikuläre Blutung, >50% des Ventrikellumens ist mit Blut gefüllt, geht normalerweise mit einer Ventrikeldilatation einher

Komplikationen der IVH sind Destruktion der germinalen Matrix, periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung und der posthämorrhagische Hydrozephalus (PHH). Die periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung wurde früher als IVH IV bzw. periventrikuläre Blutung (PVH) eingestuft.

Die Prognose der IVH ist abhängig vom Ausmaß der Blutung und von der Entstehung einer PVH oder eines shuntpflichtigen PHH. Bei leichten Blutungen liegt die CP-Rate bei 5-10%, bei schweren Blutungen steigt sie auf 30-40%. Bei einer PVH entwickeln 90% im Verlauf eine CP.(16)

1.4.3 Kernikterus

Der Kernikterus beschreibt eine Bilirubinfärbung von Hirnnervenkernen mit neuronaler Nekrose. Besonders empfindlich sind die Basalganglien, vor allem der Globus pallidus und der Nucleus subthalamicus. Eine Schädigung durch Kernikterus in diesem Bereich führt zur dyskinetischen, choreoathetoiden CP. Klinische Symptome einer Bilirubin Enzephalopathie sind Trinkschwäche, Lethargie, abnormaler Muskeltonus, Retrocollis, Ophistotonus, Sonnenuntergangsphänomen, Fieber oder Krampfanfälle.(31)

Früher war dieses Krankheitsbild häufiger, durch den Fortschritt der Therapie bei Hyperbilirubinämie (Phototherapie, Blutaustauschtransfusion) ist der Kernikterus heute sehr selten.(16)

1.4.4 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) wird durch eine Asphyxie in den ersten 24 Lebensstunden und weitere neurologische Abnormitäten verursacht.

Um die Diagnose einer peripartalen Asphyxie stellen zu können, muss mindestens einer der folgenden Faktoren vorhanden sein:(13,16)

- niedriger Apgar-Score nach 1 oder 5 Minuten
- niedriger pH-Wert der Nabelarterie
- pathologisches Kardiotokogramm
- missfarbiges Fruchtwasser
- metabolische Azidose des Kindes
- Zeichen einer Multiorganschädigung

Für Jahrzehnte wurde die Asphyxie als Hauptursache der CP gesehen. In den letzten Jahren hat sich diese Meinung geändert, da pränatale Risikofaktoren gefunden wurden, die mit CP ursächlich in Verbindung gebracht werden können.(32) Man nimmt heute an, dass 70-80% aller CP-Fälle eine pränatale Ursache haben und nur 10-28% durch eine peripartale Asphyxie entstehen.(33)

Die HIE wird nach Sarnat und Sarnat klinisch in 3 Schweregrade eingeteilt:(34)

- Grad I/milde HIE: Irritabilität, milde Hypotonie, schlechtes Saugen, keine Anfälle
- Grad II/mäßig schwere HIE: Lethargie, auffallende Tonusabnormalitäten, Notwendigkeit einer Sondenernährung, Anfälle
- Grad III/schwere HIE: schwere Hypotonie, insuffiziente Spontanatmung, prolongierte Anfälle, Koma

Je nach Grad der HIE kommt es zu neurologischen Folgeschäden. Grad I bleibt meist folgenlos, Grad III ist immer mit Folgeschäden verbunden.(13)

1.5 Pathogenese

Die Pathogenese von CP ist noch nicht eindeutig geklärt. In den meisten Fällen ist die Schädigung des Gehirns in der weißen Substanz lokalisiert und betrifft den unreifen, premyelinisierten Oligodendrozyten (pre-OL). Dieser reift in Folge nicht richtig und produziert kein Myelin, wodurch es zu einer zerebralen Hypomyelinisation

kommt. Es gibt zwei mögliche Erklärungsmodelle, wie die unreifen Oligodendrozyten geschädigt werden können:

1. durch eine systemische Infektion/Inflammation oder
2. durch eine hypoxisch-ischämische Schädigung

Beide Ereignisse treten bei Frühgeburten häufig auf.(18) Hinzu kommt, dass Präoligodendrozyten viel empfindlicher gegenüber Hypoxie, Glutamat und freien Radikalen sind als reife Oligodendrozyten.(35)

Die zwei Theorien werden im Folgenden genauer erklärt.

1.5.1 Infektionshypothese

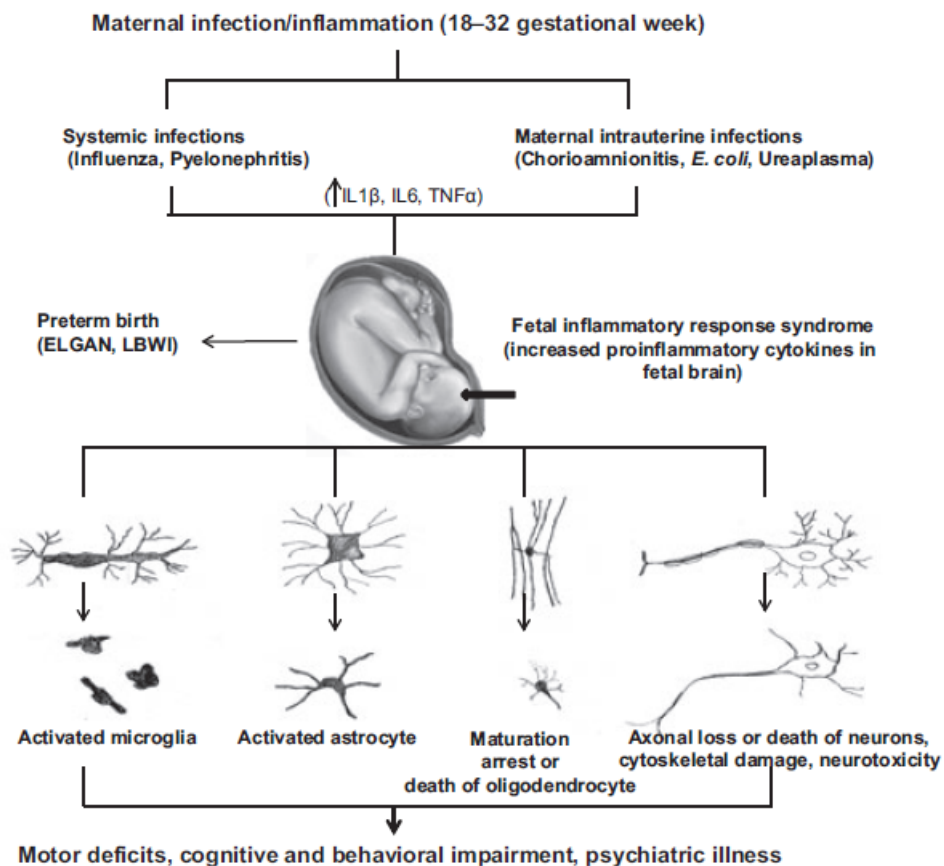
Die führenden Risikofaktoren für CP sind Frühgeburtlichkeit und die PVL. Beide treten häufig in Verbindung mit einer (sub)klinischen intrauterinen Infektion auf. Die Infektion geht dabei mit einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine einher, die im Fruchtwasser und im fetalen Blut bei Kindern mit CP oder PVL auch gefunden wurden.(36,37)

Die Hypothese besagt, dass eine intrauterine Infektion über Aktivierung von Zytokinen zu Schäden in der weißen Substanz und zur Einleitung der Geburt führt.(38) Es wird angenommen, dass Mikroorganismen im Fruchtwasser mononukleäre Zellen des Fetus stimulieren Zytokine, vor allem Interleukin-(IL)-1 β und Tumornekrosefaktor-(TNF)- α , zu produzieren, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöhen und so gemeinsam mit Mikroorganismen ins Gehirn des Fetus gelangen können.(36)

Proinflammatorische Zytokine sind in hohen Konzentrationen zytotoxisch und können direkt Oligodendrozyten schädigen, die aber sehr wichtig für die Myelogenese sind. Zusätzlich führen Zytokine zur Aktivierung von Mikrogliazellen (37), diese sind ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft im fetalen Gehirn vorhanden, haben die Eigenschaften eines Phagozyten und sind ebenfalls wichtig für die Entwicklung des ZNS.(39) Aktivierte Mikrogliazellen produzieren auch Zytokine (IL-1 β , IL-6 und TNF- α), die wiederum Oligodendrozyten zerstören. Ein weiterer Effekt von IL-1 β und TNF- α ist die Stimulation von Astrozyten. Diese hypertrophieren und steigern über

zusätzliche Zytokinproduktion die inflammatorische Kaskade. Das Vorhandensein von Mikrogliazellen und hypertrophen Astrozyten gilt als Zeichen einer Schädigung der weißen Substanz. Diese Zellen wurden in histologischen Untersuchungen auch vermehrt in und um nekrotische Areale bei PVL gefunden. Bei gesunden Neugeborenen konnten diese Veränderungen nicht entdeckt werden. Es wurde auch beobachtet, dass die Aktivierung von Mikrogliazellen bei Kindern mit PVL lange bestehen bleibt. Man nimmt daher eine dauerhafte Ausschüttung und Erhöhung von Zytokinen an, die die weiße Substanz schädigen können.(37) In Abbildung 2 ist die Theorie vereinfacht dargestellt.

Abbildung 2: Möglicher Pathomechanismus der fetalen Hirnschädigung bei Frühgeborenen durch intrauterine Infektion und Ausschüttung von Zytokinen:(37) Eine systemische oder intrauterine Infektion führt über Ausschüttung von Zytokinen zu einer Frühgeburt und zu einem „fetal inflammatory response syndrome“. Die proinflammatorischen Zytokine schädigen das Gehirn durch Aktivierung von Mikroglia, Astrozyten, Verhinderung der Entwicklung von Oligodendrozyten und Schädigung des Zytoskeletts von Neuronen. Dies führt zu motorischen und kognitiven Defiziten und zu psychischen Problemen.



1.5.2 Hypothese der hypoxisch-ischämischen Schädigung

Diese Theorie geht von einer hypoxisch-ischämischen Schädigung durch perinatale Komplikationen aus, die zu einem Zusammenbruch des neuronalen Zellmetabolismus und so zu einer Hirnschädigung führen.(40,41)

Die Schädigung durch Hypoxie bei Frühgeborenen unterscheidet sich aber von der bei Reifgeborenen oder der Schädigung durch einen Infarkt bei Erwachsenen.(42) Frühgeborene sind anfällig für eine zerebrale Ischämie, besonders der weißen Substanz. Diese Prädispositionsstelle lässt sich durch 3 Faktoren erklären:

1. **Vaskuläre Faktoren:** Das Gehirn wird von der Arterie cerebri anterior, media und posterior mit Blut versorgt. Durch Bildung von Anastomosen und Seitenästen wird eine gute Blutversorgung gewährleistet. Es gibt lange Äste, die bis in die Tiefe der weißen Substanz reichen, und kurze Äste, die in der Subcorticalis enden. Die Entwicklung dieser penetrierenden Arterien ist vom Gestationsalter abhängig. Zwischen der 24. und 30. Schwangerschaftswoche sind nur unausgeprägte Anastomosen und wenig Seitenäste vorhanden. Ab der 32. Schwangerschaftswoche nehmen die Gefäßlänge und die Anastomosierung zu. Daher sind Reifgeborene von einer Schädigung durch Hypoxie weniger betroffen.(43)
2. **Zerebrale Autoregulation:** Da die Muskelfasern in den Wänden der Arterien noch nicht vollständig entwickelt sind, funktioniert die zerebrale Autoregulation bei Frühgeborenen nicht richtig. Daher reagieren Frühgeborene sehr empfindlich gegenüber Blutdruckschwankungen und Hypoxie.(18,28)
3. **Vulnerabilität der Oligodendrozyten:** Vorläuferzellen der Oligodendrozyten (pre-OL) beginnen zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche mit der Differenzierung in reife Oligodendrozyten. Bei Frühgeborenen bilden die pre-OLs die Hauptpopulation der weißen Substanz. Wird die Differenzierung der Oligodendrozyten durch ein hypoxisch-ischämisches Ereignis gestört, kommt es zu keiner ausreichenden Myelinbildung, da erst die reifen Oligodendrozyten die Myelinschicht der Axone bilden. Daher ist die Zeit zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche eine besonders vulnerable Phase.(44)

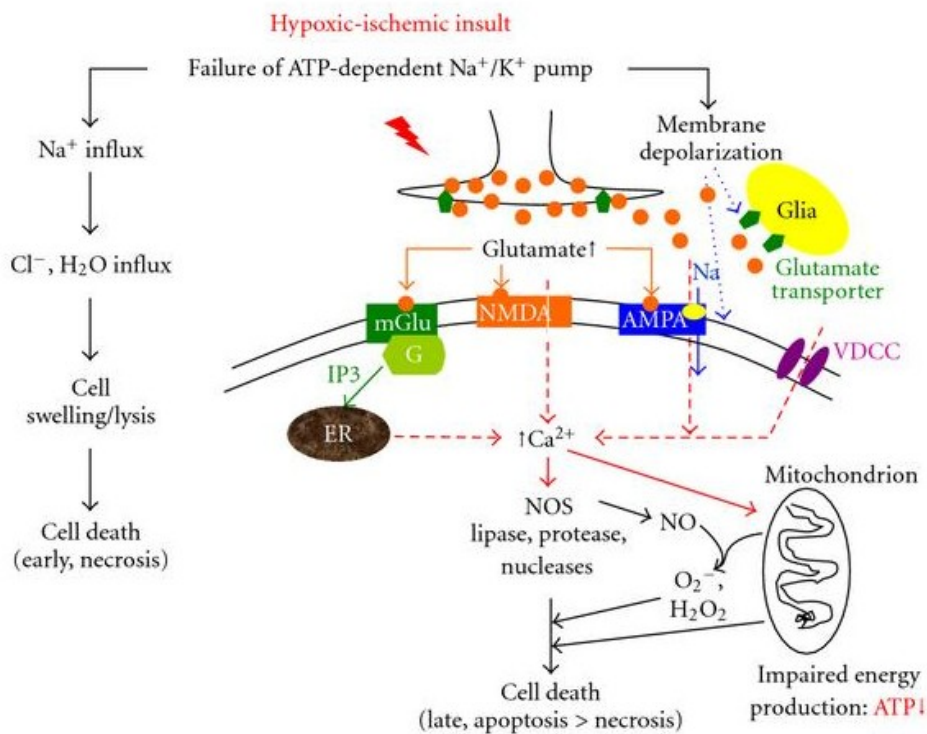
Eine normale Hirnfunktion und Entwicklung ist von Sauerstoff und Glukose abhängig. Bei einer Hypoxie kommt es durch den Mangel dieser beiden Substanzen zur Auslösung einer biochemischen Kaskade, die zu Zellschäden und Zelltod führt.(45,46)

Akuter Sauerstoffmangel reduziert die Proteinsynthese und führt so innerhalb von Minuten zum Zelltod.(47) Die ATP-abhängige Na^+/K^+ -Pumpe funktioniert nicht mehr und es kommt zum Einstrom von Natrium, Calcium und Wasser und schließlich zur Depolarisation mit exzessiver Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern (vor allem Glutamat), Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration im Zytosol, Aktivierung von Proteasen und zur Bildung freier Radikale. Ein Anstieg der extrazellulären Glutamat-Konzentration führt über Aktivierung der Glutamatrezeptoren (NMDA, AMPA, Kainat- und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) auch zu einem Ca^{2+} Einstrom. Der Calcium-Überschuss aktiviert Lipasen, Proteasen, NO-Synthasen und Endonukleasen, die das Zytoskelett zerstören und schließlich zum Zelltod führen. (45)

Freie Radikale und Stickstoffmonoxid zerstören über eine Aktivierung von Mastzellen ebenfalls das Zytoskelett und führen so auch zum Zelltod.(41)

Eine ischämische Hypoxie kann, abhängig von der mitochondrialen Schädigung, zu Nekrose und Apoptose führen. Bei ausgeprägter Schädigung, schnellem Verlust des mitochondrialen Membranpotentials und geringerer ATP-Produktion kommt es eher zu einer Nekrose. Bei einem mildereren hypoxisch-ischämischen Ereignis können die Mitochondrien das Membranpotential zwar wieder herstellen. Die geschädigten Mitochondrien leiten dann aber einige Zeit später durch Ausschüttung von Zytochrom c oder Aktivierung von Proteasen und Kaspasen die Apoptose ein. (48) (Abbildung 3)

Abbildung 3 Pathomechanismus der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie:(45)
 Ein hypoxisch-ischämischer Insult führt zu einem Abfall von ATP und eingeschränkter Funktion der Na⁺/K⁺-Pumpe, dadurch kommt es zu einem Einstrom von Na⁺, Cl⁻ und Wasser mit folgendem Zelltod (Nekrose). Ein verspäteter Zelltod (Apoptose) wird durch einen leichteren hypoxisch-ischämischen Insult ausgelöst. Es kommt durch eine persistierende Depolarisation zu einer exzessiven präsynaptischen Glutamat Ausschüttung. Durch Aktivierung von NMDA und AMPA Rezeptoren kommt es zu einem intrazellulären Ca²⁺-Überschuss. Dieser führt zu einer Aktivierung von Lipasen, Proteasen, Nukleasen, einer Erhöhung von NO-Synthasen (NOS), zur Entstehung von freien Radikalen und NO zum Zelltod.



1.6 Diagnose

Die Diagnose von CP wird immer klinisch gestellt. Auch wenn die Ursache eine prä-, peri- oder neonatale Schädigung des Gehirns ist, entwickelt sich das klinische Bild erst später.(15) Die Diagnose wird meistens bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr gestellt. Bei besonders milden Formen ist eine Diagnosestellung bis zum 4. oder 5. Lebensjahr möglich.(49)

Zur Abklärung gehören eine genaue klinische Untersuchung, die Familienanamnese, die Beobachtung der Entwicklung der Symptome und eine Bildgebung (Ultraschall oder eventuell eine Magnetresonanztomographie).(1) Es müssen vor allem progrediente neurologische und metabolische Ursachen, wie z.B. die juvenile metachromatische Leukodystrophie, ein Arginasemangel, das Lesch-Nyhan Syndrom, mitochondriale Abnormalitäten oder das Rett-Syndrom ausgeschlossen werden. Diese Syndrome können sehr langsam fortschreiten und daher leicht als CP fehlinterpretiert werden. Hinweise auf eine progrediente Krankheit sind Verlernen bereits gekannter Fertigkeiten, Verlangsamung der anfänglich normalen Entwicklung, Verlust von Reflexen, ungewöhnlicher Körpergeruch und eine positive Familienanamnese.(50)

Fragebögen, Klassifizierungssysteme und Dokumentation der Entwicklung präzisieren schließlich die Diagnose Zerebralparese.(1) Im weiteren Verlauf sind folgende Untersuchungen sinnvoll: eine Entwicklungsdiagnostik zur Einschätzung der kognitiven und sprachlichen Entwicklung und vor der Einschulung eine psychologische Testung und eine genaue Seh- und Hörprüfung. Bei Hinweis auf Anfälle sollte eine EEG-Diagnostik eingeleitet werden.(15)

1.6.1 Bildgebung

Eine Bildgebung, vor allem eine Sonographie bzw. eine Magnetresonanztomographie (MRT), wird immer mit der Fragestellung auf Vorliegen typischer Läsionsmuster oder Fehlbildungen durchgeführt. So kann in einigen Fällen die Ursache von CP identifiziert werden. Eine Bildgebung ist aber auch für eine bessere Prognoseabschätzung und Therapieplanung wichtig.(15,51)

Die am häufigsten entdeckten pathologischen Befunde sind: Läsionen der weißen Substanz, Ventrikulomegalie, abnormale Liquorräume und Atrophie. Ein isolierter Schaden der grauen Substanz tritt sehr selten auf.(52)

Eine Sonographie wird häufig eingesetzt, da sie schnell und ohne großen Aufwand durchgeführt und auch öfters wiederholt werden kann. Bei subtilen Schäden der weißen Substanz und kleinen Blutungen ist sie allerdings nicht so sensitiv wie das MRT. Periventrikuläre Läsionen, Malformationen und größere Blutungen können aber entdeckt werden.(53) Ein MRT ist teurer und die Durchführung ist aufwendiger, da meistens eine Sedierung notwendig ist. 89% aller Kinder mit CP haben allerdings pathologische MRT-Befunde.(54) Eine CT-Untersuchung wäre zwar billiger und einfacher durchzuführen als ein MRT, wird aber aufgrund der hohen Strahlenbelastung nur selten eingesetzt.(51)

1.6.2 Klassifikation

Es gibt sehr viele verschiedene Klassifikationen für CP. Grundsätzlich ist eine Einteilung auf fünf Arten sinnvoll:

1. nach der anatomischen Lokalisation des ZNS Schadens: Kortex, Pyramidenbahn, Extrapyramidales System, Zerebellum, Hirnstamm, etc...
2. nach der klinischen Ausprägungsform bzw. Lähmungsqualität: Spastik, Dyskinesie oder Ataxie
3. nach der topographischen bzw. geographischen Verteilung: Diplegie, Hemiplegie, Tetraplegie, etc...
4. nach dem Zeitpunkt der Schädigung: pränatal, perinatal und postnatal
5. nach dem Muskeltonus: isoton, hypoton oder hypertont

Die meisten verwendeten Klassifikationen teilen CP nach der vorherrschenden Lähmungsqualität und nach der geographischen Verteilung des Lähmungsmusters ein.(10)

Bei der geographischen Verteilung unterscheidet man folgende Typen:

- Hemiplegie: einseitige Lähmung, arm- oder beinbetont
- Diplegie: beidseitige Lähmung, Beine meist stärker betroffen als Arme
- Tetraplegie: Lähmungen der Arme, der Beine, des Rumpfes und der Kopfkontrolle
- Paraplegie : Lähmung betrifft nur die Beine, Armfunktion ist normal
- beidseitige Hemiplegie: beidseitige Lähmung, Arme stärker betroffen als Beine
- Monoplegie: Lähmung betrifft nur eine Extremität, meistens ein Bein
- Triplegie: Lähmung einer Körperhälfte und des Beines der Gegenseite = Kombination von Hemi- und Paraplegie

Die am häufigsten vorkommenden Ausprägungen sind Hemi-, Di-, und Tetraplegien.(10) Die spastische Form von CP ist mit über 80% am häufigsten. Die dyskinetische und ataktische Form der CP sind selten.(13)

Auch um den Schweregrad der motorischen Einschränkung abschätzen und einteilen zu können, gibt es verschiedene Scores und Klassifikationen. Weit verbreitet ist das Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Das GMFCS korreliert stark mit der Internationalen Klassifikation von Behinderungen der WHO.(55)

Das GMFCS teilt die Kinder mit CP anhand ihrer Bewegungsmöglichkeiten in 5 Klassen (Level I-V) ein. Die Klassen werden an das Alter angepasst. Ein Kind mit Level I Klassifikation kann zum Beispiel die gleichen Bewegungen, aber mit Schwierigkeiten in der Balance, Koordination und Schnelligkeit ausführen wie Kinder ohne Beeinträchtigung der gleichen Altersgruppe. Ein Kind mit Level V Klassifikation hat Schwierigkeiten in der Kontrolle sämtlicher Bewegungen, einschließlich der Kopf- und Rumpfkontrolle.(56)

Die Unterschiede der einzelnen Klassen werden durch funktionelle Einschränkungen, den Gebrauch von Gehhilfen oder von mobilen Hilfsmitteln (Rollstuhl) definiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Unterschiede für das alltägliche Leben bedeutend sind. Das System ist vor allem hilfreich bei der Planung der Therapie und Abschätzung der Entwicklung von CP.(1)

Die 5 Levels beinhalten:(57)

- Level I: freies Gehen und Treppensteigen ohne Probleme möglich, Laufen und Hüpfen dagegen mit gewissen Einschränkungen, leichte Gleichgewichts- und Koordinationsprobleme
- Level II: freies Gehen möglich, Unsicherheiten auf unebenem Boden und auf Steigungen, Laufen bzw. Hüpfen stärker eingeschränkt
- Level III: Gehen innerhalb und außerhalb von Räumen nur mit Gehhilfen möglich, für längere Strecken wird ein Rollstuhl benutzt
- Level IV: im Alltag wird ein Rollstuhl benutzt
- Level V: keine Willkürkontrolle vorhanden, ausgedehnte Hilfsmittel zum Stehen und Sitzen erforderlich, mit speziellen Zurichtungen ist eventuell ein Elektrorollstuhl einsetzbar

1.7 Klinik

Das klinische Bild der Zerebralparese ist sehr vielfältig. Es reicht von diskreter Spastik in einem Arm oder einem Bein bei milden Formen bis zur Beeinträchtigung aller vier Extremitäten mit Spastik, Dyskinesie, Kontrakturen, Skoliose und begleitender Epilepsie bei schweren Verläufen der CP.(4)

Generell fallen die Kinder durch eine unzureichende oder ausbleibende motorische Entwicklung auf. Die Kinder durchlaufen keine normale Abfolge der Entwicklung von Bewegung, Gleichgewicht oder Reflexen. Stattdessen persistieren primitive Bewegungsmuster, die normalerweise während der Entwicklung zwischen dem 4. und 7. Lebensmonat verschwinden. Die Muster sind je nach Grad der Behinderung vollständig oder nur teilweise der willkürlichen Kontrolle entzogen und bleiben ein Leben lang bestehen. Bei der Therapie kann man sich diese fixierten Bewegungsabläufe aber zu Nutzen machen, um z.B. das Sitzen oder eine leichtere Umlagerung zu ermöglichen.(10)

Motorische Meilensteine wie Sitzen, Krabbeln oder Gehen werden verzögert oder gar nicht erlernt. Auch ein abnormaler Muskeltonus, sowohl hyperton als auch hypoton,

kann ein frühes Anzeichen der CP sein. Kinder mit CP fallen auch durch eine ungewöhnliche Körperhaltung auf und bevorzugen meistens eine Körperhälfte, wenn sie greifen, krabbeln oder gehen.(49)

1.7.1 Spastische CP

Die spastische CP ist die häufigste Form, 70-80% der Kinder mit CP haben spastische Merkmale. Klinische Zeichen einer Spastik sind gesteigerte Sehnenreflexe, Tremor, muskuläre Hypertonie und muskuläre Kraftminderung. Charakteristisch ist ein Scherengang oder das Gehen auf Zehenspitzen. (10)

Eine Spastik fällt bei der klinischen Untersuchung durch einen erhöhten Muskeltonus auf. Bei der passiven Durchbewegung von Gelenken, tritt ab einem bestimmten Winkel ein erhöhter Widerstand auf.(55)

1.7.1.1 Spastische Diplegie

Es gibt sehr viele verschiedene klinische Ausprägungen der Diplegie. Die Beine sind immer stärker betroffen als die Arme.(15) Oft kommen ein Hüftbeuge-Adduktions- und Innenrotationsgang, ein Kauergang mit Hüft- und Kniebeugstellung, Spitzfüße oder Hackenfüße vor. Die Kinder besitzen eine gute willkürliche Kontrolle der Muskelfunktionen und fast alle können frei oder mit Hilfsmitteln gehen.(10,49) Zusatzbehinderungen treten häufig auf: Über 2/3 der Kinder weisen Störungen der kognitiven Entwicklung auf, die Hälfte aller Kinder leidet an einer Epilepsie und circa 10% haben eine schwere Sehstörung.(15)

1.7.1.2 Spastische Hemiplegie

Die Hemiplegie beschreibt die Lähmung einer Körperhälfte. Bevorzugt wird an den Armen die Beugemuskulatur und an den Beinen die Streckmuskulatur. Generell ist die Funktionseinschränkung der oberen Extremität stärker ausgeprägt, da hier besonders die Feinmotorik wichtig ist. Häufige klinische Komponenten sind eine diskrete Beugespastik der Hand oder feinmotorische Störungen der Finger. Eine Beugekontraktur der gesamten oberen Extremität ist aber auch möglich. An der unteren Extremität finden sich oft eine Spitzfußstellung, eine Beinverkürzung und ein positives Babinski-Zeichen.(10,49). Die motorische Behinderung ist selten schwer

(<2%) und mehr als die Hälfte aller Kinder erlernt einen annähernd normalen Gang, nur 30% weisen ein diskretes Hinken auf.(15) Die Kinder entwickeln öfters eine Skoliose. Eine Epilepsie tritt häufig als Zusatzerkrankung auf. Das Sprechen wird meist verzögert erlernt, die Intelligenz ist aber normal.(10,49)

1.7.1.3 Spastische Tetraparese

Die Tetraparese ist die schwerwiegendste Form der CP. Sie ist klinisch sehr vielfältig, da alle möglichen pathologischen Muster in verschiedenen Kombinationen auftreten können. Ein eindeutiges klinisches Bild gibt es hier nicht. Die Kinder haben meist schon sehr früh schwere Defizite in der motorischen Entwicklung und erreichen die motorischen Meilensteine nicht. Es besteht eine stark eingeschränkte oder vollständig fehlende Kontrolle des Kopfes, des Rumpfes und der Extremitäten. Die Patienten verfügen über wenige stereotype Bewegungen und primitive Reflexschablonen. Diese Bewegungen werden durch emotionale Ereignisse wie z.B. Angst, Schrecken, Freude oder Schmerz ausgelöst. Zusätzlich liegen Schwankungen im Muskeltonus und eine Wachstumsverzögerung vor. Es kommt schnell und oft zum Auftreten schwerer Kontrakturen und Deformitäten. Die Kommunikationsfähigkeit ist stark eingeschränkt. Diese Patienten leiden auch an vielen Zusatzbehinderungen wie Epilepsie, Seh- und Hörstörungen, sowie Malnutritionen oder häufigen bronchopulmonalen Infekten.(10,49)

1.7.2 Dyskinetische CP

Heute ist diese Form der CP selten. Anfang der 50er Jahre waren es noch 6% aller CP-Fälle.(13)

Die dyskinetische CP kann entweder vorwiegend choreo-athetoid oder vorwiegend dyston sein. Sie tritt allerdings immer generalisiert auf, das heißt Beine, Rumpf, Arme und Gesicht sind betroffen. Durch Erregung werden regelrechte Bewegungsstürme ausgelöst. Die motorische Behinderung ist meist schwer. Nur sehr wenige Kinder haben eine Rumpfkontrolle oder erlernen das freie Gehen.(15) Der abnormale Muskeltonus führt aber normalerweise nicht zu Kontrakturen und fixen Fehlhaltungen. Da der Kortex und die subkortikale weiße Substanz nicht betroffen

sind, ist die Intelligenz meist normal.(31) Die Beurteilung ist aber aufgrund der ausgeprägten körperlichen Behinderung schwer.(15)

1.7.3 Ataktische CP

Bei der ataktischen Form von CP ist die Balance und Koordination beeinträchtigt. Die Patienten haben einen breitbeinigen Gang und leiden an einem Intentionstremor, der alle feinmotorischen Bewegungen erschwert.(5) Die Kinder haben Probleme zu schreiben oder gezielt nach einem Gegenstand zu greifen.(49) Alle Bewegungen werden unrhythmisch, mit abnormaler Kraft und fehlender Exaktheit durchgeführt.(55) Viele Patienten entwickeln zusätzlich eine Epilepsie.(15)

1.7.4 Zusatzbehinderungen

Zu den motorischen Einschränkungen der Kinder kommen oft viele Begleiterkrankungen hinzu, die alle Organsysteme betreffen können. Die häufigsten Zusatzbehinderungen sind:

- **Krampfanfälle, Epilepsie:** Die Hälfte aller Kinder mit CP leidet an Krampfanfällen. Eine Epilepsie tritt bevorzugt bei Hemi- und Tetraplegie auf.(1,10,15,49)
- **Störungen der Sinneswahrnehmung:** Sehstörungen, wie zum Beispiel Strabismus, Hemianopsie, kortikale und retinale Störungen, treten bei 40% auf. Hörstörungen kommen bei 5% vor. Sensibilitätsdefizite betreffen die Tast- und Tiefsensibilität sowie das Schmerzempfinden.(10,15,49)
- **Kommunikationseinschränkung:** Betrifft sowohl die expressive als auch die rezeptive Seite und führt zu Schwierigkeiten bei der sozialen Integration.(10)
- **Störungen der Perzeption:** Raum- und Körperwahrnehmung und die Verarbeitung von Informationen sind gestört.(10,49)
- **Verhaltensauffälligkeiten:** Die Kinder können eine verminderte Belastbarkeit, Defizite in der Kognition, Aufmerksamkeitsdefizite, Intelligenzdefizite (2/3 aller Fälle), Angstzustände, Konzentrationsschwierigkeiten, Perseveration

(stereotype Wiederholungen) und Antriebsstörungen aufweisen.(10) Auch Neurosen und Psychosen treten auf.(1)

- **Gastrointestinale Probleme:** Es kommt zu Erbrechen, Obstipation oder Darmobstruktion verursacht durch eine verzögerte Magenentleerung, abnormale autonome gastrointestinale Motilität, inadäquate orale Flüssigkeitsaufnahme und eine verlängerte Darmpassage.(49)
- **Beeinträchtigte orale Funktionen:** Hier zählen ein unkontrollierter Speichelfluss, Schluckbeschwerden, Kommunikationsstörungen oder Kontrakturen des Kiefergelenkes dazu. Als Folge entwickelt sich eine Mangelernährung und Gedeihstörung. Es besteht auch eine erhöhte Gefahr einer Aspiration mit nachfolgender Pneumonie.(49)
- **Reduzierte Knochendichte** und Folgeerkrankungen wie Osteoporose, Osteomalazie, Frakturen und Schmerzen.(1) Die reduzierte Knochendichte ist oft durch Antikonvulsiva verursacht, die in den Vitamin D Stoffwechsel eingreifen.(10) Die Osteoporose kann aber auch durch Inaktivität verursacht sein.(15)
- **Vegetative und hormonelle Störungen:** Hier fallen Schlafstörungen, Probleme der Blasen- und Darmfunktion, des Kreislaufs, der Vasoregulation, der Wärme- und Kälteanpassung, des Schwitzens und Gedeihstörungen hinein.(1,10,49)

1.7.5 Komplikationen

Komplikationen von CP sind Folge des veränderten Muskeltonus und der abnormen Bewegungsmuster und führen zu Veränderungen an Muskeln, Gelenken und Knochen. Es entstehen Muskelverkürzungen, Kontrakturen und Deformitäten. Häufig treten eine Hüftluxation und eine Spitzfußstellung auf. Die Hüftluxation kommt durch Überwiegen von Adduktoren und Innenrotation zu Stande, für die Spitzfußstellung ist eine Verkürzung der Achillessehne verantwortlich. An der Wirbelsäule können eine Lordose oder eine Skoliose auftreten.

Kontrakturen verschlechtern die Beweglichkeit und führen zu motorischen Einschränkungen und Problemen in der Pflege.

Auch alle Zusatzbehinderungen können Komplikationen verursachen und die Gesamtsituation erschweren. Kinder mit CP sind oft sozial schlecht integriert und leiden auch an psychischen Problemen, wie zum Beispiel einer Depression. Da die Situation meist auch für die Angehörigen eine große Belastung darstellt, treten psychische Probleme auch in der Familie häufiger auf. Auf diese besonderen Umstände muss in der Therapie Rücksicht genommen werden.(10,15)

1.8 Therapie

Die Behandlung von CP erfordert ein multidisziplinäres Management, da nicht nur motorische Probleme bestehen, sondern durch die Zusatzbehinderungen viele Teilbereiche der Medizin betroffen sind. Pädiater, Chirurgen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Psychologen, Logopäden und Sozialarbeiter sollen in die Therapie eingeschlossen werden. Jede Therapie muss individuell an den Patienten angepasst werden. Berücksichtigt werden die Bedürfnisse und Wünsche des Patienten, der Behinderungsgrad, Schmerzen und das Alter. Therapieziele sind Verbesserung der Funktionalität, Verhinderung von Spätfolgen (Kontrakturen und Deformationen), soziale Integration und vor allem die Verbesserung der Lebensqualität.(4,49)

Es gibt sehr viele verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Das Angebot an unterschiedlichen Methoden und Konzepten für die Therapie von CP ist sehr groß. Allein für die motorischen Einschränkungen reichen die Therapieoptionen von Physiotherapie über medikamentöse Therapie bis hin zu Operationen. Einige klassische Therapieoptionen werden im Folgenden dargestellt.

1.8.1 Konservative Therapiemöglichkeiten

1.8.1.1 Physiotherapie

Die Physiotherapie ist ein Grundpfeiler der Therapie von CP. Sie wird meist schon früh, innerhalb der ersten Lebensjahre oder spätestens nach der Diagnosestellung begonnen. Ziel der Physiotherapie ist es die Muskelkraft zu stärken, die Balance zu fördern, die motorischen Fähigkeiten zu verbessern und Kontrakturen zu vermeiden.(49) Neuroplastizität, Verhaltensmuster, Balance, Körperhaltung,

Krafttraining und Muskeldehnung sind Grundlage vieler Therapiemethoden.(58) Die Physiotherapie umfasst Muskeldehnung und Krafttraining. Bei der Muskeldehnung werden vor allem hypertone, spastische Muskeln behandelt, die im Alltag nicht ausreichend gedehnt werden. Dafür gibt es aktive und passive Dehnungstechniken. Die Dehnung sollte möglichst lang sein, um eine optimale Wirkung zu erzielen. Dafür können Orthesen hilfreich sein, die den Muskel in Dehnungsposition halten. Das Krafttraining war lange Zeit kein Bestandteil der Therapie von CP, da man dadurch eine Verstärkung der Spastik befürchtete.(10) Einige neuere Studien konnten aber das Gegenteil beweisen.(59-61)

1.8.1.2 Bobath-Therapie

Die Bobath-Methode ist ein entwicklungsneurologisches Behandlungskonzept, das auf Stimulation, Inhibition und Bahnung von Reflexen beruht. Es war nach dem 2. Weltkrieg das erste durchgehende Therapiekonzept für CP und ist für Kinder aller Behinderungsgrade geeignet. Diese Methode baut auf der Grundidee auf, dass die motorischen Probleme bei CP durch eine unzureichende oder fehlende Hemmung von Reflexen entstehen. Durch gezielte Berührungs- und Bewegungsreize wird auf den Muskeltonus eingewirkt, pathologische Bewegungen werden gehemmt und physiologische Bewegungsabläufe werden gebahnt. Die betroffenen Gelenke werden in physiologische Stellung zueinander gebracht und während der Stimulation in dieser gehalten. Dadurch wird die Hemmung pathologischer Bewegungen unterstützt. Das Kind soll so über neue Bewegungserfahrungen seine Motorik verbessern.(10,17,62)

Beim Handling des Kindes ist diese Methode besonders hilfreich, da jede Eigenaktivität des Kindes in die Therapie einfließt. Durch richtige Handhabung des Säuglings oder des Kindes in Alltagssituationen wie Füttern, Niederlegen, Aufheben sollen physiologische Bewegung gebahnt werden.(17)

2001 hat die American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AAPDM) einen Review über die Effektivität dieser Methode veröffentlicht. Die Ergebnisse zeigten zwar eine sofortige Verbesserung im Bewegungsausmaß, aber keine langfristigen Veränderungen der pathologischen Bewegungen, keine deutliche

Verbesserung der physiologischen Bewegungsabläufe und keine geringere Entstehung von Kontrakturen.(62)

1.8.1.3 Vojta-Therapie

Die Vojta-Methode ist eine entwicklungsneurologische Krankengymnastik. Vojta geht davon aus, dass es angeborene Bewegungsmuster (Reflexkriechen und Reflexumdrehen) gibt, die durch Stimulation von Schlüsselpunkten aktiviert werden können und so eine Fortbewegung (Reflexlokomotion) ermöglichen. Aus definierten Ausgangspositionen (Bauch-, Seiten- und Rückenlage) werden diese Reflexbewegungen ausgelöst, die dann Spontanbewegungen bahnen sollen. Durch regelmäßiges Auslösen der Bewegungsmuster soll die Motorik verbessert werden. Die Eltern werden in diese Methode eingeschult und können sie zu Hause anwenden. Eine aktive Mitarbeit des Kindes ist dabei nicht erforderlich. Da man das Kind aber in den Ausgangspositionen halten muss, kann es zu Abwehrreaktionen kommen. Je nach Alter wird die Therapie angepasst: Bei Säuglingen sollen normale Bewegungsmuster gebahnt werden, bei Kindern sollen Wachstum und Reifung unterstützt werden und bei Erwachsenen soll ein Zugriff auf frühere physiologische Bewegungen ermöglicht werden.(10,63)

1.8.1.4 Konduktive Erziehung

Bei diesem Konzept werden pädagogische und therapeutische Inhalte vereint. Die Theorie dahinter geht davon aus, dass Kinder mit CP gleich lernen können wie Kinder ohne CP. Die Kinder werden in Gruppen von ausgebildeten Konduktoren unterrichtet.(63) Es werden alltägliche Bewegungs- und Handlungsabläufe durch Wiederholung trainiert. Das Ziel ist die Bewegung so gut wie möglich auszuführen und eine möglichst große Selbstständigkeit zu erlangen. Auf die Qualität der Bewegung wird dabei nicht so viel Wert gelegt.(10) Die Bewegung wird am Anfang an die Möglichkeiten des Kindes angepasst und kontinuierlich gesteigert, um das individuell gesetzte Ziel der Selbstständigkeit zu erreichen. Die Kinder werden durch verbale Unterstützung und rhythmische Musik im Hintergrund motiviert. Diese

rhythmische Intervention soll das Lernen, die Motivation und die Kontrolle über die Bewegung erhöhen.(64)

1.8.2 Medikamentöse Therapie

Als medikamentöse Therapie kommen vor allem Muskelrelaxantien und Schmerzmittel zum Einsatz. Um eine Spastik zu verringern, werden Botulinum Toxin (Botox) und Baclofen eingesetzt.

1.8.2.1.1 Botulinum Toxin

Botulinum Toxin Typ A wird vom Bakterium *Clostridium botulinum* gewonnen. Dieses Bakterium produziert ein Protein, das die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt hemmt und so den Muskel relaxiert.(1) Botulinum Toxin wird vor allem zur Behandlung der Spastik bei CP empfohlen.(65)

Intramuskuläre Botoxinjektionen werden bei Spitzfußstellung, Spastik der Oberschenkeladduktoren, spastischen Hüft- und Kniegelenksfehlstellungen, nach Muskel- und Sehnenverlängerungsoperationen oder auch bei Spastik der oberen Extremität empfohlen.(66)

Ein im Jahr 2000 systematisch durchgeführter Cochrane Database Review untersuchte den Nutzen dieser Therapie. Der Einsatz von Botulinum Toxin konnte aber weder unterstützt noch widerlegt werden.(67)

Ein weiterer Einsatzbereich von Botulinum Toxin ist die Hypersalivation. Dafür wird es ultraschallgezielt in die Mundspeicheldrüse injiziert. Die Speichelflussrate kann so reduziert werden.(68)

1.8.2.1.2 Baclofen

Baclofen ist auch ein Muskelrelaxans, das als GABA-B-Agonist wirkt und auf Rückenmarksebene die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter hemmt. Da Baclofen sehr lipophil ist, kann es die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwinden. Um therapeutische Konzentrationen im ZNS zu erreichen, kann Baclofen auch intrathekal mittels einer Pumpe kontinuierlich verabreicht werden.(69)

Dosisabhängig kommt es sowohl bei oraler als auch bei intrathekaler Verabreichung zu Nebenwirkungen. Da bei intrathekaler Verabreichung die Dosis viel geringer ist als bei oraler Gabe, sind Nebenwirkungen auch seltener. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Somnolenz, Hypotonie, Kopfschmerzen, Nausea, Emesis, Hypoventilation und Erhöhung der Frequenz von Krampfanfällen.(69-71)

Der Nutzen von Baclofen ist am stärksten bei schwer behinderten Personen mit Level IV-V im Gross Motor Function Classification System.(69) In einer Studie konnte bewiesen werden, dass intrathekale Applikation von Baclofen Schmerzen und Spasmen erheblich reduziert, den Schlaf verbessert, die Betreuung und die Pflege erleichtert.(72)

Nicht alle Berichte über Baclofen fallen allerdings so positiv aus. Ein Review fand zum Beispiel nur wenige Beweise, dass intrathekale Applikation von Baclofen zu einer Reduktion der Spastik in der oberen Extremität führt. Der Nutzen für die untere Extremität blieb in diesem Review unklar.(70)

1.8.3 Operative Therapie

Auch operativ gibt es viele Möglichkeiten CP zu behandeln. Das Spektrum reicht von orthopädischen Operationen bis zu Eingriffen am peripheren Nervensystem. Eine Operation sollte aber immer gut überlegt sein, da meistens eine intensive Nachbehandlung und Rehabilitation nötig ist. Man kann grob drei Indikationsstellungen unterscheiden: (10)

- prophylaktische Operationen bei drohender Verschlechterung der Motorik oder der Pflege
- rekonstruktive/therapeutische Operationen, um die Beweglichkeit zu verbessern oder wieder herzustellen
- palliative Operationen, um Schmerzen zu reduzieren und die Pflege zu erleichtern

1.8.3.1 Orthopädische Operationen

Mögliche Operationsverfahren sind:

- an den Weichteilen: Sehnenverlängerung, Sehnentransfer, Sehnenraffung, Myotomie, Kapsulotomie, Kapselraffungen
- am Knochen: knöchernen Umstellungen/Osteotomie, Arthrodesen, Gelenkplastiken, Gelenkblockaden

Oft wird eine Operation bei Hüftgelenksproblemen durchgeführt. Eine Subluxation, Dislokation und Degeneration des Hüftgelenkes sind häufig bei Kindern mit CP. Muskuläres Ungleichgewicht und knöchernen Deformitäten führen zu einer progressiven Hüft dysplasie und in weiterer Folge zu Subluxationen oder Dislokationen. 59% leiden an einer Hüft dislokation. Hüftprobleme beeinflussen den Gang, das Sitzen und die Hygiene negativ und führen außerdem zu Schmerzen und Schwierigkeiten im Alltag. Daher sollten die Hüften regelmäßig untersucht werden, um pathologische Veränderungen früh zu entdecken.(73,74) Operative Möglichkeiten umfassen Sehnenverlängerungen, Myotomien, rekonstruktive femorale und pelvine Osteotomien, proximale Femurresektion und Hüftrekonstruktionen.(1)

1.8.3.2 Neurochirurgische Operation - selektive dorsale Rhizotomie

Bei der selektiven dorsalen Rhizotomie (SDR) werden ausgewählte Nervenwurzeln zwischen den Segmenten L1 und S2 durchtrennt, die eine abnormale Antwort auf elektrische Stimulation zeigen. Dieses Verfahren wird zur Reduktion der Spastik bei Kindern mit CP angewendet.(75) Früher wurde eine komplette Rhizotomie mit Durchtrennung aller Nervenwurzeln zwischen L2/L3 und L5/S1 durchgeführt. Diese Operation führte zwar zu einer Reduktion der Spastik, hatte aber auch erhebliche Nebenwirkungen wie Verlust der Sensibilität oder der willkürlichen Kontrolle von Muskel- und Blasenfunktion.(76) Durch die selektive dorsale Rhizotomie konnten diese Nebenwirkungen reduziert werden, die Reduktion der Spastik ist bei dieser Technik aber gleich wie bei der kompletten Rhizotomie.(75)

Wie effektiv die SDR ist, wurde in einer Metaanalyse 2011 analysiert. Es wurde zwar eine Reduktion der Spastik bestätigt, allerdings konnte nicht bewiesen werden, dass die Reduktion langfristig auch zu mehr Aktivität und verbesserter Funktion führt.(77)

1.9 Fragestellung

Die Hauptfragestellung dieser Diplomarbeit betrifft die Veränderungen der Prävalenz von Zerebralparese bei Frühgeborenen über die letzten zwei Jahrzehnte (1990-2010). Da der Trend zur Behandlung immer unreiferer Frühgeborener stetig zunimmt, ist es interessant aufzuzeigen, ob dieser einen Einfluss auf die Prävalenz, im Sinne einer Zunahme, hat oder nicht. Die Prävalenz wird zusätzlich auf das Gestationsalter und das Geburtsgewicht bezogen berechnet, um auch diesbezügliche mögliche Veränderungen darzustellen.

Die zweite Fragestellung bezieht sich auf potentielle maternale, perinatale und neonatale Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Arbeit wurde als retrospektive Fall-Kontroll-Studie aufgebaut. In die Fall-Gruppe wurden alle Frühgeborenen (<37 Schwangerschaftswochen) mit der Diagnose Zerebralparese aufgenommen, die zwischen 1990 und 2010 an der klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz hospitalisiert waren.

Die Kontrollgruppe wurde von Kindern ohne CP gebildet, die hinsichtlich Gestationsalter (± 1 Schwangerschaftswoche), Geburtsgewicht (± 150 Gramm), Geschlecht und Geburtsjahr gematcht wurden. Jedem Kind mit CP wurde ein Kind aus der Kontrollgruppe zugeordnet.

In beiden Gruppen wurden danach Daten über die Schwangerschaft, die Mutter, die Geburt und die Neonatalperiode gesammelt und in eine Datenbank in Excel übertragen. Die Daten wurden teilweise aus dem Medocs und teilweise aus Patientenkartekarten erhoben. Untersucht wurden vor allem Arztbriefe, Dekurse und Laborbefunde.

Relevante Einschlusskriterien:

CP-Gruppe:

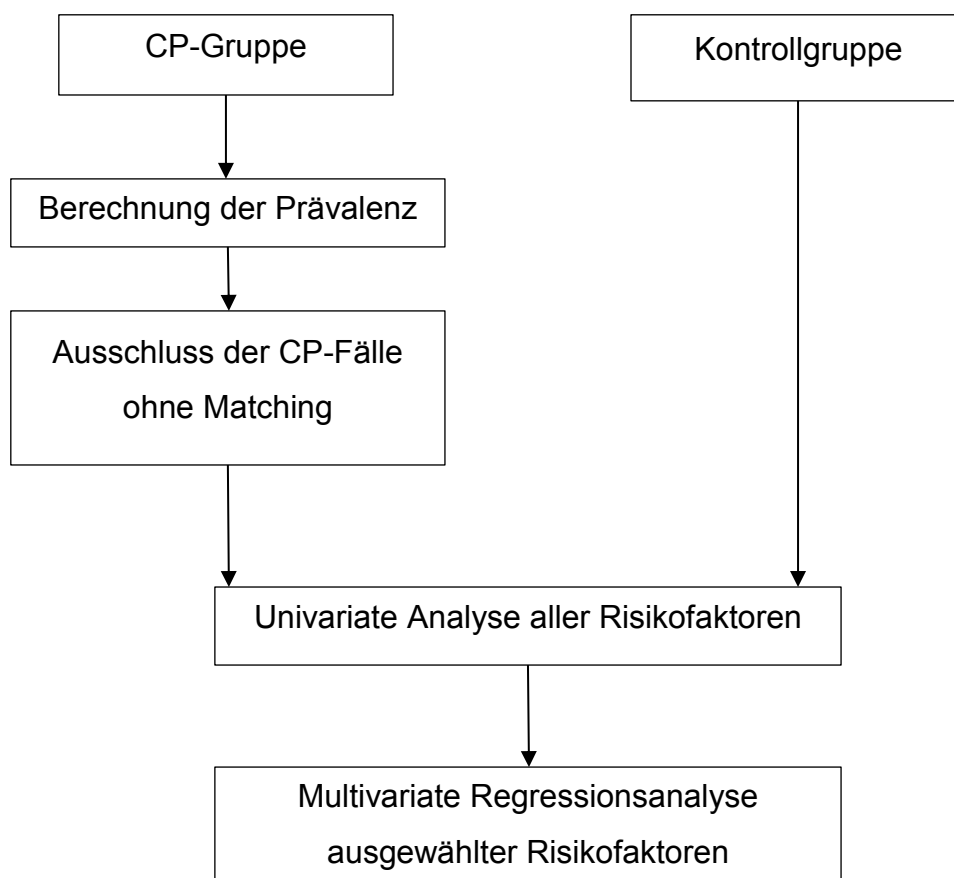
- Frühgeborene <37 Schwangerschaftswochen
- Diagnose Zerebralparese
- geboren im Zeitraum von 1990 bis 2010 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Kontrollgruppe:

- Frühgeborene <37 Schwangerschaftswochen
- keine Zerebralparese
- gematcht hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsjahr und Geschlecht

Aus der vollständigen CP-Gruppe wurde anschließend die Prävalenz berechnet. Da nicht zu jedem CP-Kind ein passendes Kind in der Kontrollgruppe gefunden wurde, wurden diese Fälle in der Risikofaktoranalyse ausgeschlossen, um zwei gleich große Gruppen vergleichen zu können.

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Studienpopulation



2.2 Verwendete Parameter

Die erhobenen Parameter wurden eingeteilt in pränatale, perinatale und postnatale Faktoren. Gesammelt und statistisch ausgewertet wurden:

Pränatale Parameter: Mütterliche Faktoren: Alter, frühere Schwangerschaftsabbrüche, Anzahl der Schwangerschaft, Mehrlingsschwangerschaft, In vitro Fertilisation, Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Steroide, Antibiotika), Blutungen während der Schwangerschaft, Eklampsie, vorzeitiger Blasensprung (Preterm Premature Rupture of the Membranes/PPROM), Chorioamnionitis.

Perinatale Risikofaktoren: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, für das Gestationsalter zu kleine Neugeborene (small for gestational age/SGA), Sectio caesarea, Beckenendlage, Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten, Fetal Distress Syndrome, pH-Wert der Nabelschnurarterie und kapillärer pH-Wert gemessen innerhalb 30 Minuten nach der Geburt.

Neonatale Risikofaktoren: Apnoe-Syndrom, neonatale Krampfanfälle, Medikamente (Steroide, Antibiotika), early-onset Sepsis, Hyperbilirubinämie, arterielle Hypotonie, Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrome/RDS), mechanische Ventilation inklusive CPAP-Beatmung, Beatmungsdauer, persistierender Ductus arteriosus (PDA), intraventrikuläre Hämorrhagie (Grad I-III), periventrikuläre Hämorrhagie (PVH), posthämorrhagischer Hydrozephalus (PHH), periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL).

2.3 Definition der Parameter

RDS wurde diagnostiziert bei Atemnot, typischen Veränderungen im Thoraxröntgen und pathologischer Blutgasanalyse. Zeichen einer Atemnot sind Tachypnoe, Raunzen, Nasenflügeln, Einziehungen, Zyanose und Sauerstoffbedarf. Im Thoraxröntgen können 4 Grade von RDS unterschieden werden: Grad 1 - feine

granuläre Verschattungen, Grad 2 - ausgedehntes Aerobronchogramm, Grad 3 – Entwicklung einer konfluierenden retikulogranulären Verschattung, Grad 4 – homogene bilaterale Verschattung, „weiße Lunge“.

SGA wurde als Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (alters- und geschlechtsspezifisch) definiert.

Arterielle Hypotonie wurde definiert als mittlerer arterieller Druck unter 95% des Normwertes, gemessen mit Dinamap, und Therapiebedarf.

Neonatale Krampfanfälle wurden definiert als paroxysmale Alterationen der neurologischen Funktionen. Es wurden subtile, tonische, klonische oder myoklonische Anfälle mit Veränderungen im autonomen Nervensystem gewertet, die sich von einem Zittern bei Angst oder Nervosität unterscheiden.

PPROM wurde festgelegt als Blasensprung vor Einsetzen der Geburtswehen.

Für das Fetal Distress Syndrome mussten ein pathologisches Kardiotokogramm, missfarbiges Fruchtwasser, pathologische Mikrolutabnahme oder fehlende Kindsbewegungen vorliegen.

Bei der early-onset Sepsis wurden Fälle mit positiver Blutkultur (bestätigte Sepsis) und Fälle mit klinischer Sepsis unterschieden. Als positive Blutkultur wurde ein Keimwachstum pathologischer Bakterien in der Kultur gewertet, die physiologische Besiedelung von Haut und Atemwegen wurde dabei berücksichtigt. Blutkulturen wurden bei allen Patienten mit klinischem Verdacht einer Infektion vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommen. Eine bestätigte early-onset Sepsis lag bei positiver Blutkultur in den ersten 3 Lebenstagen vor.

Für die Diagnose einer klinischen Sepsis mussten in den ersten 72 Stunden mindestens 3 klinische Zeichen und maternale Risikofaktoren und/oder ein positiver laborchemischer Sepsisscreen auftreten. Klinische Zeichen einer Sepsis waren:

- Respiratorische Symptome: Apnoen, Tachypnoe, Einziehungen, Zyanose, Atemnot
- Kardiozirkulatorische Symptome: Tachy- oder Bradykardie, arterielle Hypotonie
- Neurologische Symptome: Lethargie, Irritabilität, Krampfanfälle
- Hyper- oder Hypothermie: Körperkerntemperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Blasse Hautfarbe, verlängerte Rekapillarisierungszeit >2 Sekunden

Als mütterliche Risikofaktoren wurden ein vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom und Fieber während der Geburt gewertet.

Für einen positiven laborchemischen Sepsisscreen mussten zwei von den folgenden vier Parametern pathologisch sein:

- C-reaktives Protein >8mg/L
- Leukozyten >34000/ μ L oder <9000/ μ L
- Neutrophile Granulozyten >14400/ μ L oder <7000/ μ L (<2000/ μ L in den ersten 24 Stunden)
- IT-Ratio >0,2

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Berechnung der Prävalenz

Die Prävalenz wurde durch folgende Formel berechnet:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der erkrankten Personen zu bestimmtem Zeitpunkt}}{\text{Anzahl der in die Untersuchung einbezogenen Personen}}$$

Die Gesamtanzahl wurde von allen Frühgeborenen gebildet, die im Zeitraum von 1990-2010 an der klinischen Abteilung für Neonatologie in Graz hospitalisiert waren [Bis zu einem Gestationsalter von inklusive 34 Schwangerschaftswochen werden alle Frühgeborenen stationär aufgenommen. Ab einem Gestationsalter von 35 oder 36 Schwangerschaftswochen werden bereits viele Kinder zu den Müttern ins Wochenbett verlegt.]. Die Prävalenz in diesen beiden GA entspricht somit nur der Prävalenz hospitalisierter Frühgeborener.

Die Prävalenz wurde zuerst von jedem Jahr in Prozent angegeben und die Veränderung in den Jahren 1990-2010 dargestellt. Danach wurde die Prävalenz bezogen auf das Gestationsalter und das Geburtsgewicht berechnet.

Hinsichtlich des Gestationsalters wurden vier Gruppen gebildet:

- <28 Schwangerschaftswochen
- 28-29 Schwangerschaftswochen
- 30-32 Schwangerschaftswochen
- 33-36 Schwangerschaftswochen

Weiters wurden fünf Gewichtsklassen gebildet:

- <1000 Gramm
- 1000-1499 Gramm
- 1500-1799 Gramm
- 1800-2499 Gramm
- >2500 Gramm

2.4.2 Auswertung der Risikofaktoren

Nach der deskriptiven Statistik (Mittelwert und Standardabweichung für numerische Daten, Anzahl der Fälle und Prozent bei kategorialen Daten) wurde die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Danach wurde eine univariate Analyse aller Risikofaktoren durchgeführt um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen heraus zu finden. Hier wurde für numerische Daten der T-Test und für kategoriale Daten der Chi-Quadrat-Test verwendet. Unterschiede wurden mit dem p-Wert beschrieben, das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ gesetzt.

Um unabhängige Risikofaktoren zu ermitteln, wurde anschließend eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Einbezogen wurden alle Risikofaktoren, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,1$ erreichten.

3 Ergebnisse

In den letzten 20 Jahren (1990-2010) wurde bei 267 Frühgeborenen eine CP diagnostiziert. Das Gestationsalter betrug im Mittel 30,7 Wochen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1530,8 Gramm. Die Mütter waren im Durchschnitt 28,9 Jahre alt. Eine Diplegie wurde bei 52,8% festgestellt, somit ist dies die am häufigsten diagnostizierte Form von CP.

Alle erhobenen prä-, peri- und neonatale Daten der CP-Gruppe sind in den Tabellen 1-3 dargestellt. Die Häufigkeiten von Di-, Hemi- und Tetraplegie sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 1: Pränatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990-2010

Alter der Mutter (in Jahren)	28,9 ± 6,2 (17 - 46)
St. p. Abortus	66 (29,9)
Anzahl der SS	2,2 ± 1,3 (1 - 8)
Multipara	67 (26,1)
In vitro Fertilisation	14 (6,1)
Einnahme von Steroiden in der SS	106 (49,8)
Einnahme von Antibiotika in der SS	70 (32,7)
maternale Hämorrhagie	53 (21)
Eklampsie	7 (2,8)
PPROM	109 (42,6)
Chorioamnionitis	86 (33,7)

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum–Maximum)

SSW = Schwangerschaftswochen, SS = Schwangerschaft, PPRM = Preterm Premature Rupture of the Membranes/vorzeitiger Blasensprung

Tabelle 2: Perinatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990-2010

Gestationsalter (in Wochen)	30,7 ± 2,7 (25-36)
Geburtsgewicht (in Gramm)	1530,9 ± 504,5 (618-3040)
männliches Geschlecht	149 (55,8)
small for gestational age	18 (6,7)
Sectio caesarea	145 (56)
Beckenendlage	49 (19,3)
Apgar Wert 1 Minute	6,8 ± 2 (1-9)
Apgar Wert 5 Minuten	8,6 ± 1,2 (3-10)
Apgar Wert 10 Minuten	9,1 ± 0,9 (5-10)
pH-Wert der Nabelschnurarterie	7,3 ± 0,1 (6,9-7,5)
kapillärer pH-Wert	7,2 ± 0,1 (7-7,4)
Fetal Distress Syndrome	68 (31,9)

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum–Maximum)
SSW = Schwangerschaftswochen

Tabelle 3: Neonatale Daten von 267 Frühgeborenen <37 SSW mit der Diagnose Zerebralparese im Zeitraum von 1990–2010

Apnoe-Syndrom	157 (61,6)
neonatale Krampfanfälle	46 (18)
neonatale Steroidgabe	51 (26,2)
neonatale Antibiotikagabe	164 (86,8)
early-onset Sepsis	59 (23,1)

Hyperbilirubinämie	109 (42,6)
arterielle Hypotonie	65 (25,5)
RDS	141 (54,9)
mechanische Ventilation	186 (72,9)
Beatmungsdauer (in Tagen)	14,8 ± 14,6 (1-94)
PDA	80 (29,4)
IVH I	41 (16,7)
IVH II	27 (10,9)
IVH III	26 (10,5)
PVH	30 (12,3)
PHH	19 (7,5)
PVL	158 (62,7)

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum–Maximum)

SSW = Schwangerschaftswochen, RDS = Respiratory Distress Syndrome/Atemnotsyndrom, PDA = persistierender Ductus arteriosus, IVH I–III = intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I–III, PVH = periventrikuläre Hämorrhagie, PHH = posthämorrhagischer Hydrozephalus, PVL = periventrikuläre Leukenzephalomalazie

Tabelle 4: Darstellung der verschiedenen Formen von Zerebralparese (Di-, Hemi- und Tetraplegie) von 267 Studienpatienten im Zeitraum 1990-2010

Form	Anzahl	Prozent
DP	141	52,8
HP	52	19,5
TP	74	27,7

DP = Diplegie, HP = Hemiplegie, TP = Tetraplegie

Die Kontrollgruppe bestand aus 246 Kindern, die bezüglich Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr gematcht wurden. In dieser Gruppe betrug das mittlere Gestationsalter 30,9 Wochen, das mittlere Geburtsgewicht 1532 Gramm und das mittlere Alter der Mutter lag bei 28,2 Jahren.

Da nicht zu jedem CP-Kind ein passendes Kind in der Kontrollgruppe gefunden wurde, mussten 21 CP-Fälle in der Risikofaktorenanalyse ausgeschlossen werden, um zwei gleich große Gruppen mit jeweils 246 Studienpatienten miteinander vergleichen zu können.

3.1 Prävalenz

Die Prävalenz von CP bei Frühgeborenen im Jahr 2010 betrug 2,8%. Im Jahr 1990 war diese mit 9,6% mehr als dreimal so hoch. Die Prävalenz ist in den letzten 20 Jahren deutlich rückläufig.

Der Höchstwert wurde 1996 mit 20,4% erreicht. Am niedrigsten war die Prävalenz 2006 mit 1,7%. Alle Werte der Prävalenz sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 5: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW im Zeitraum 1990-2010

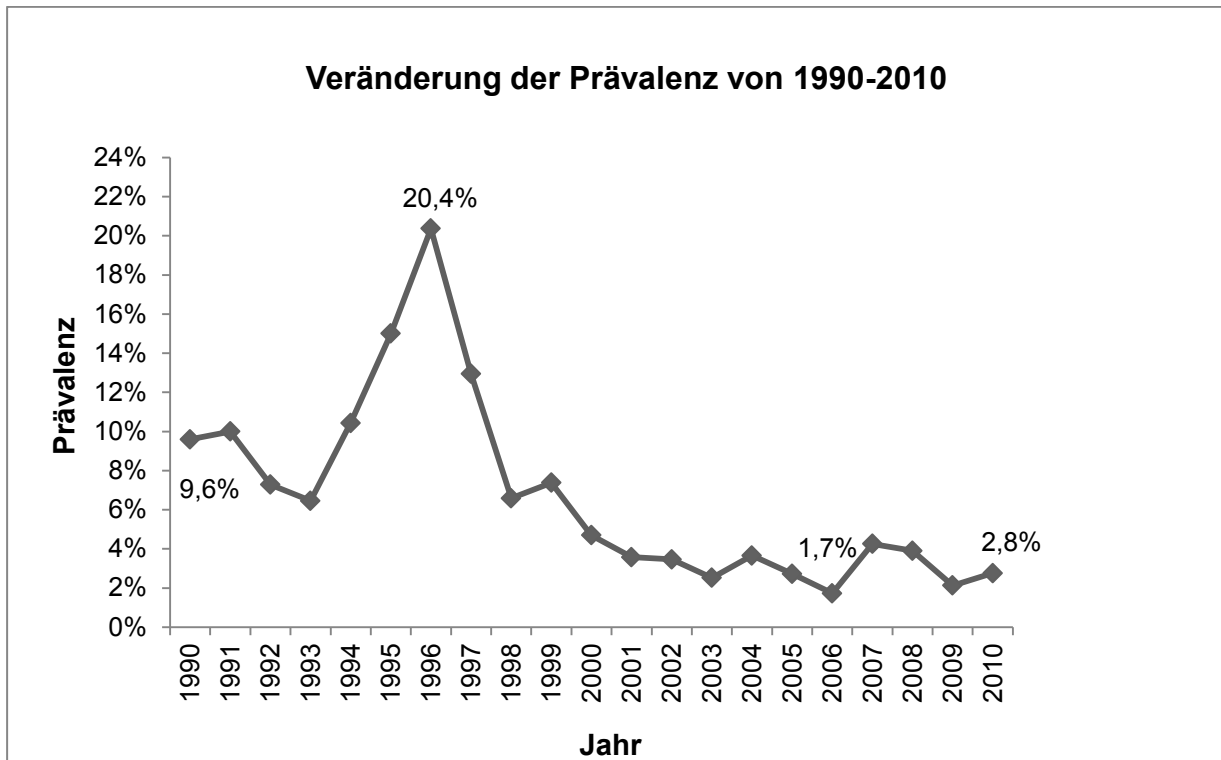
Jahr	CP Fälle	alle eingeschlossenen Fälle	Prävalenz
1990	12	125	9,6
1991	12	120	10
1992	11	151	7,3
1993	10	155	6,5
1994	17	163	10,4
1995	18	120	15
1996	22	108	20,4
1997	18	139	13
1998	17	258	6,6

1999	18	244	7,4
2000	13	277	4,7
2001	9	252	3,6
2002	12	347	3,5
2003	8	317	2,5
2004	11	301	3,7
2005	10	367	2,7
2006	5	289	1,7
2007	14	329	4,3
2008	13	333	3,9
2009	7	329	2,1
2010	10	363	2,8

Prävalenz angegeben in %, SSW = Schwangerschaftswochen

Die Veränderung der Prävalenz in den letzten 20 Jahren ist in Abbildung 5 dargestellt. Hier fällt vor allem der stetige Anstieg von 1993 bis 1996 auf. Von 1996 bis 1998 fiel die Prävalenz von 20,4% auf 6,6% steil ab. Seit 2001 sind die Schwankungen der Prävalenz eher gering. Die mittlere Prävalenz über den gesamten Zeitraum betrug 5,3%, die mediane Prävalenz lag bei 4,7%.

Abbildung 5: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW im Zeitraum 1990-2010

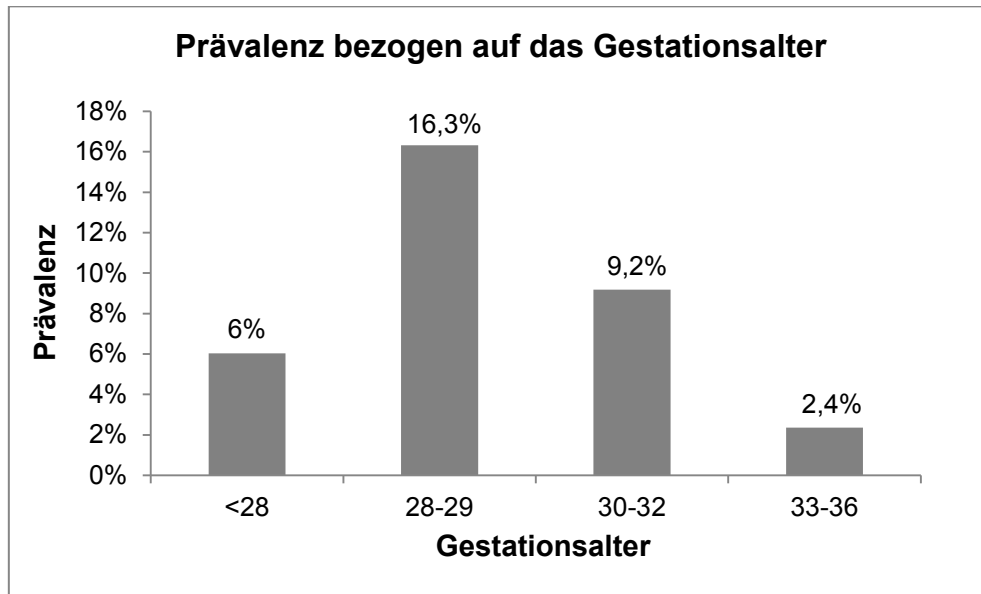


3.1.1 Prävalenz bezogen auf das Gestationsalter

Um die Prävalenz bei Frühgeborenen genauer zu untersuchen, wurde sie auf das Gestationsalter bezogen berechnet. Dafür wurden 4 Gruppen (<28 Wochen, 28-29 Wochen, 30-32 Wochen, 33-36 Wochen) gebildet. In Abbildung 6 sind die Ergebnisse dargestellt. Die höchste Prävalenz (16,3%) ist in der Gruppe 28-29 Schwangerschaftswochen vorhanden.

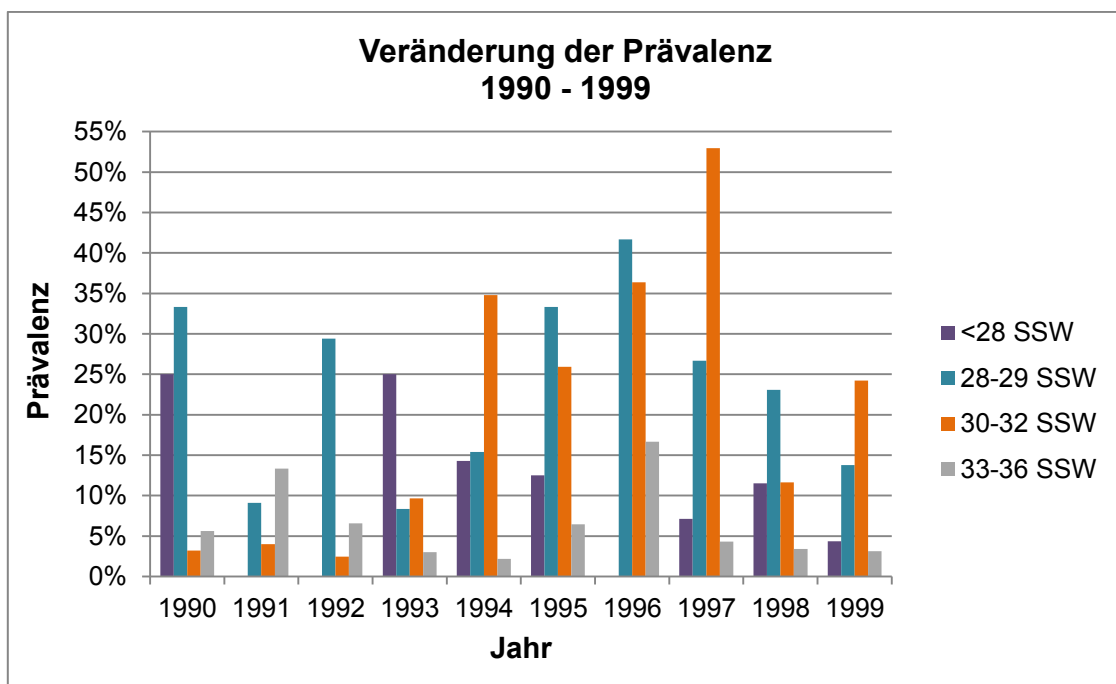
Auch hier kann der Verlauf in den Jahren 1990-2010 dargestellt werden. Zur besseren Übersicht ist der Zeitraum auf zwei Diagramme aufgeteilt: Teil 1 von 1990-1999 (Abbildung 7) und Teil 2 von 2000-2010 (Abbildung 8).

Abbildung 6: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter und eingeteilt in 4 Gruppen: <28 SSW, 28-29 SSW, 30-32 SSW, 33-36 SSW



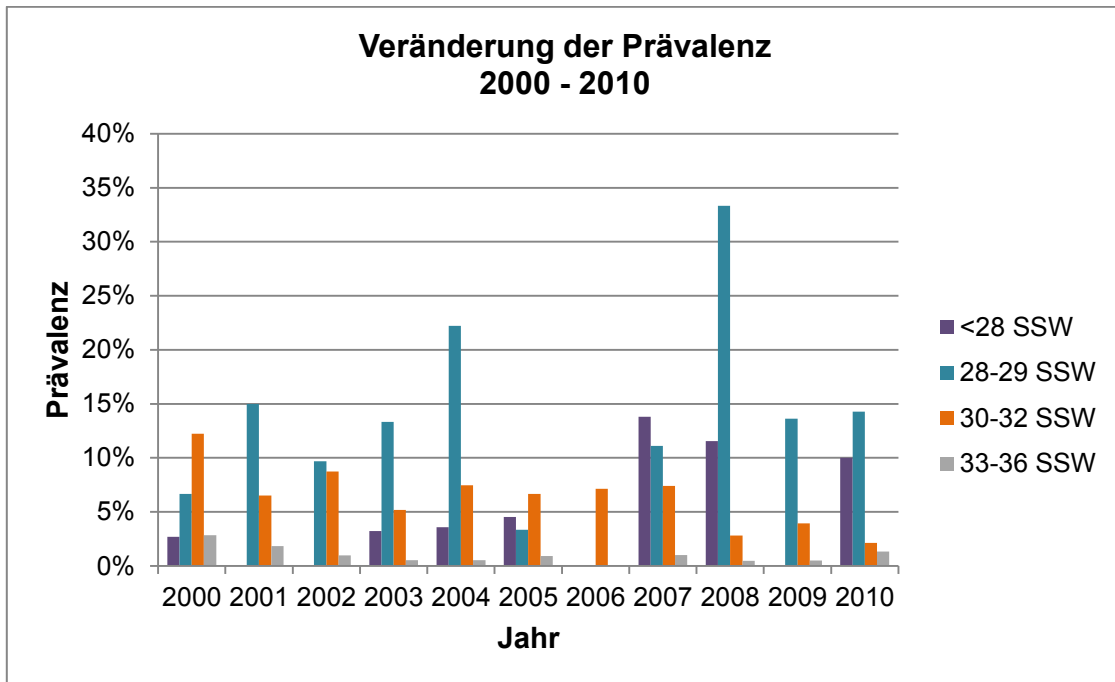
Prävalenz in %, Gestationsalter in Wochen, SSW = Schwangerschaftswochen

Abbildung 7: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 1990-1999



SSW = Schwangerschaftswochen

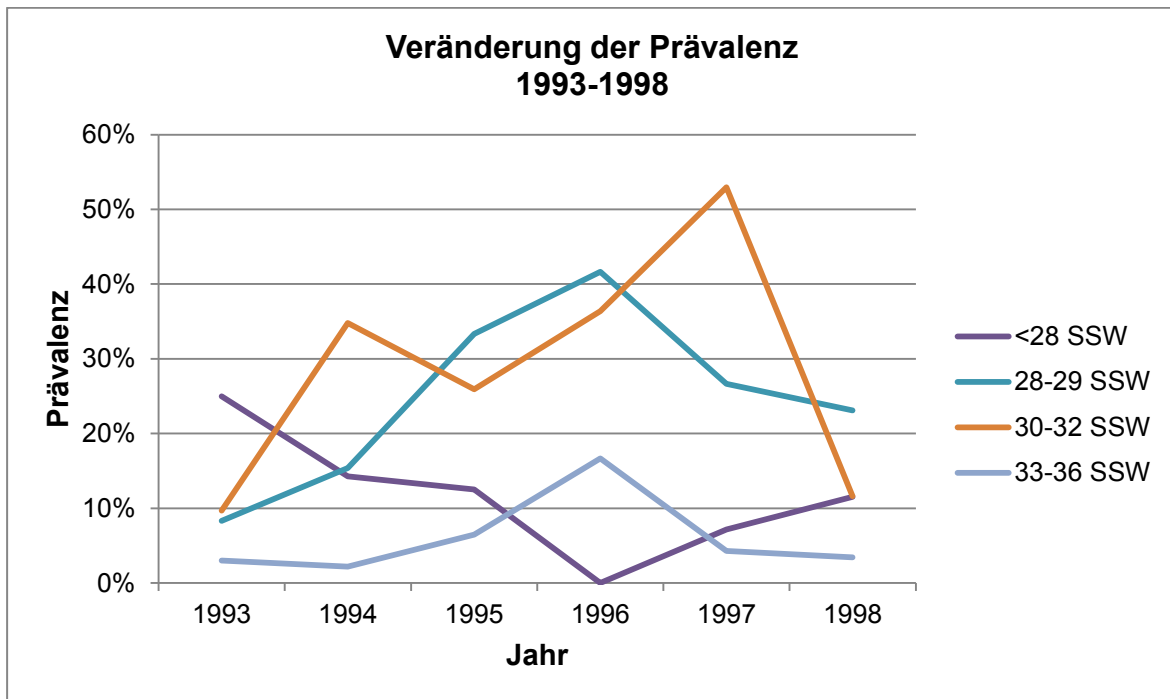
Abbildung 8: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 2000-2010



SSW = Schwangerschaftswochen

Über den Zeitraum von 1993-1998 (Spitze in Abbildung 2) wurde der Verlauf bzw. die Veränderung in den 4 Gruppen genauer dargestellt. (Abbildung 9). In diesem Diagramm wird deutlich, dass die Spitze 1996 hauptsächlich durch die Gruppen der Kinder mit 28-29 Schwangerschaftswochen und 30-32 Schwangerschaftswochen gebildet wird. Besonders auffällig ist der Abfall der Gruppe 30-32 Schwangerschaftswochen von 1997 auf 1998.

Abbildung 9: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Gestationsalter von 1993-1998

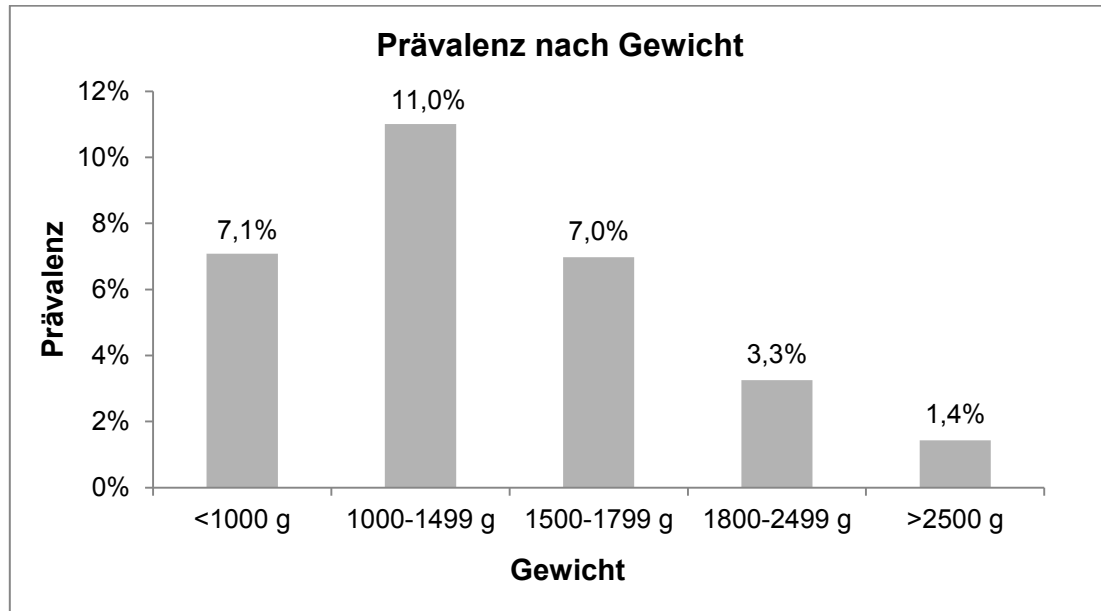


SSW = Schwangerschaftswochen

3.1.2 Prävalenz bezogen auf das Geburtsgewicht

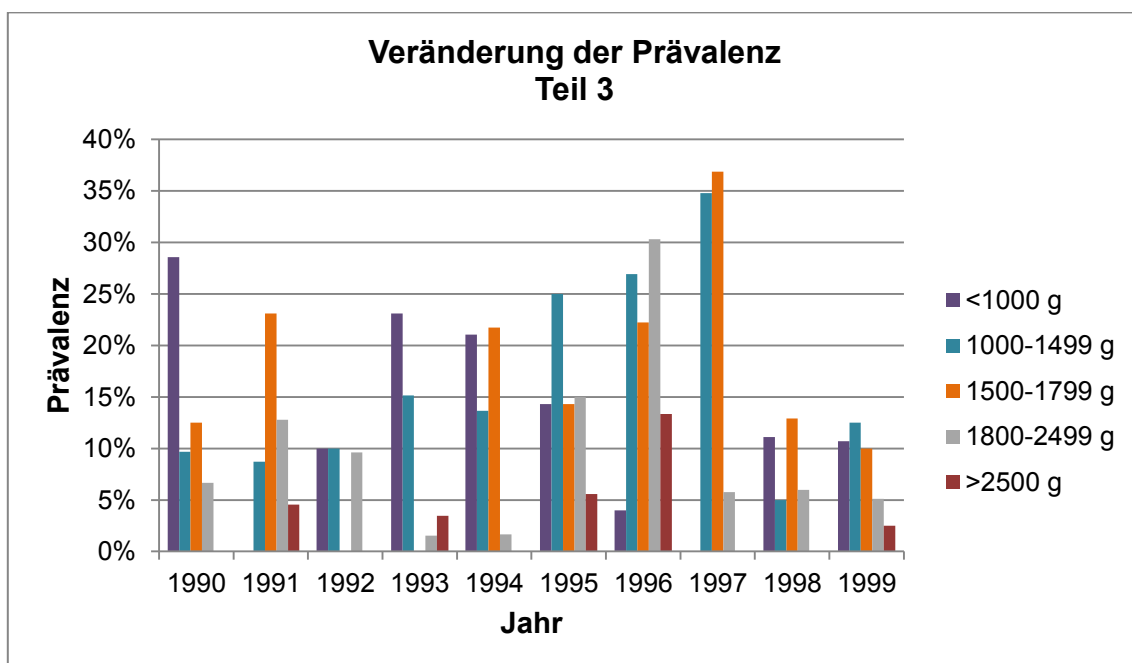
Um zu sehen, ob auch das Geburtsgewicht einen Einfluss auf die Prävalenz hat, wurden fünf Gewichtsklassen gebildet (<1000 g, 1000-1499 g, 1500-1799 g, 1800-2499 g, >2500 g). Für diese Klassen wurde ebenfalls die Prävalenz berechnet: Die höchste Prävalenz wurde mit 11,0% in der Klasse 1000-1499 Gramm gefunden. Die niedrigste Prävalenz ist mit 1,4% bei den schwersten Kindern (>2500 Gramm) gefunden worden. Die einzelnen Werte jeder Klasse sind in Abbildung 10 dargestellt. Die Veränderung der Prävalenz bezogen auf das Geburtsgewicht ist wieder zur besseren Übersicht in zwei Diagrammen abgebildet (1990-1999 Abbildung 11, 2000-2010 Abbildung 12).

Abbildung 10: Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht und eingeteilt in fünf Gewichtsklassen (<1000g, 1000-1499g, 1500-1799g, 1800-2499g, >2500g)



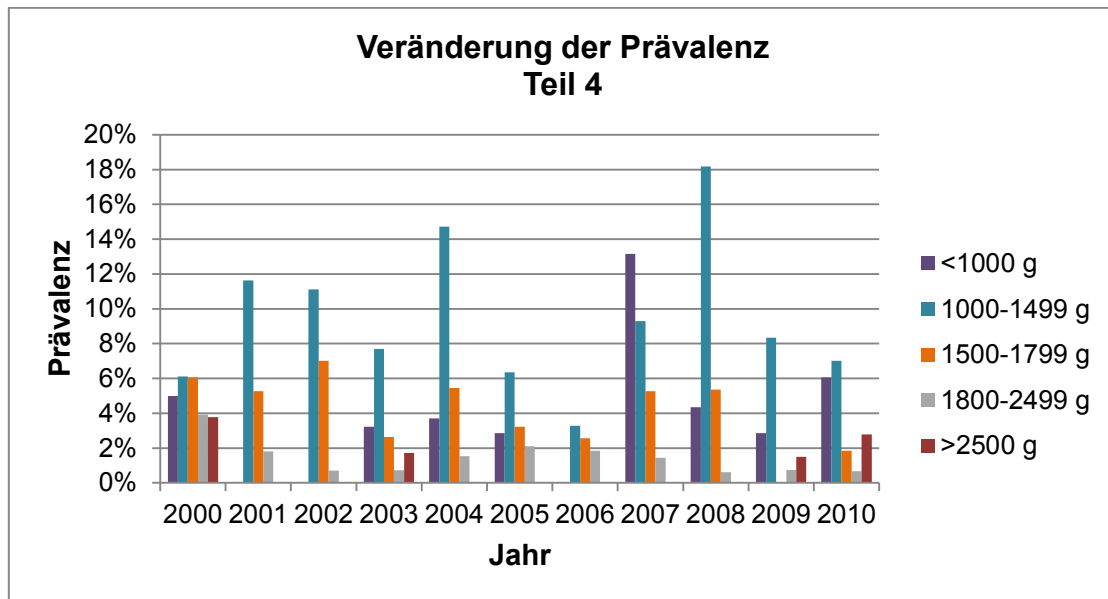
Prävalenz in %, Gewicht in Gramm (g), SSW = Schwangerschaftswochen

Abbildung 11: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 1990-1999



Prävalenz in %, g = Gramm, SSW = Schwangerschaftswochen

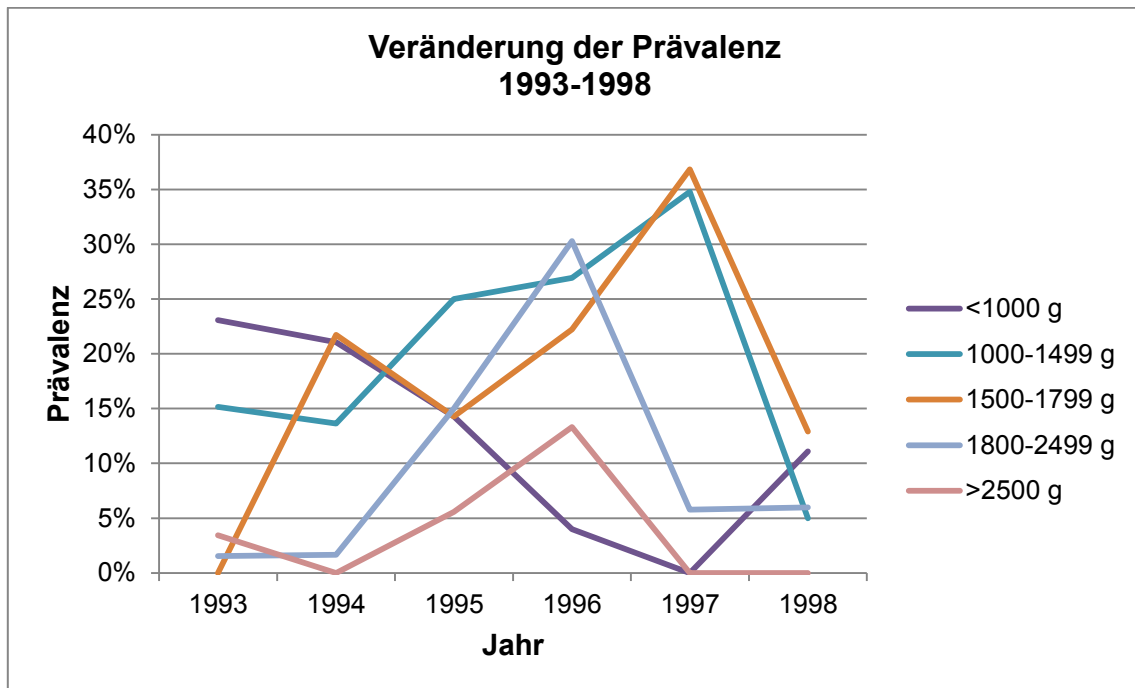
Abbildung 12: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 2000-2010



Prävalenz in %, g = Gramm, SSW = Schwangerschaftswochen

Auch bei der Unterteilung in die Gewichtsklassen ist speziell der Zeitraum von 1993-1998 untersucht worden (Abbildung 13). Hier sieht man, dass der höchste Wert der Gesamtprävalenz 1996 hauptsächlich durch drei Gewichtsklassen (1000-1499 g, 1500-1799 g, 1800-2499 g) gebildet wird. Die Gewichtsklassen 1000-1499 g und 1500-1799 g weisen aber 1997 noch höhere Werte (36,8% und 34,8%) auf.

Abbildung 13: Veränderung der Prävalenz von Zerebralparese bei hospitalisierten Frühgeborenen <37 SSW bezogen auf das Geburtsgewicht von 1993-1998



Prävalenz in %, g = Gramm, SSW = Schwangerschaftswochen

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Pränatale Risikofaktoren

Bei den pränatalen Risikofaktoren ist die Chorioamnionitis der einzig statistisch hoch signifikante Risikofaktor mit einem p-Wert von <0,001.

Alle pränatalen Risikofaktoren mit p-Werten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 6: Pränatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe, gematcht hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht und Geburtsjahr

Parameter	CP Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter der Mutter (in Jahren)	29,0 ± 6,3 (17-46)	28,2 ± 5,7 (16-43)	0,173
St. p. Abortus	54 (26,6)	65 (28,3)	0,699
Anzahl der Schwangerschaft	2,2 ± 1,4 (1-8)	2,1 ± 1,4 (1-13)	0,319
Multipara	64 (27,5)	61 (25,1)	0,558
In vitro Fertilisation	14 (13,3)	20 (8,9)	0,221
Einnahme von Steroiden in der Schwangerschaft	101 (51,3)	126 (52,7)	0,763
Einnahme von Antibiotika in der Schwangerschaft	67 (33,8)	66 (27,6)	0,159
maternale Hämorrhagie	47 (20,1)	42 (17,6)	0,485
Eklampsie	7 (3,0)	5 (2,1)	0,534
PPROM	101 (42,8)	89 (37,1)	0,203
Chorioamnionitis	81 (34,5)	43 (17,9)	<0,001

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum–Maximum)
PPROM = Preterm Premature Rupture of the Membranes/Vorzeitiger Blasensprung

3.2.2 Perinatale Risikofaktoren

In dieser Gruppe waren die Sectio (p-Wert 0,007) und der pH-Wert der Nabelschnurarterie (p-Wert 0,021) statistisch signifikant.

Bei der Sectio muss allerdings die Häufigkeit in den zwei Gruppen beachtet werden. In der CP-Gruppe wurde bei 55,7% der Fälle eine Sectio durchgeführt, in der Kontrollgruppe waren es mit 67,5% deutlich mehr. Eine Sectio kann also als protektiver Faktor gesehen werden und nicht als Risikofaktor.

Die Ergebnisse aller perinatalen Risikofaktoren sind in Tabelle 5 mit p-Werten aufgelistet.

Tabelle 7: Perinatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe, gematcht hinsichtlich Geschlecht, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geburtsjahr

Parameter	CP-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Gestationsalter (in Wochen)	31,8 ± 2,7 (25-36)	30,9 ± 2,7 (25-36)	0,737
Geburtsgewicht (in Gramm)	1530 ± 490,5 (618-3040)	1532 ± 488,1 (680-3068)	0,963
männliches Geschlecht	136 (55,3)	139 (56,5)	0,785
small for gestational age	16 (7,3)	24 (9,9)	0,312
Sectio caesarea	133 (55,7)	166 (67,5)	0,007
Beckenendlage	45 (19,2)	57 (23,7)	0,241
Apgar-Wert 1 Minute	6,9 ± 1,9 (1-9)	6,6 ± 2,4 (0-10)	0,156
Apgar-Wert 5 Minuten	8,7 ± 1,2 (3-10)	8,5 ± 1,4 (1-10)	0,208
Apgar-Wert 10 Minuten	9,1 ± 0,9 (5-10)	9,1 ± 0,9 (4-10)	0,462
pH-Wert der Nabelschnurarterie	7,28 ± 0,10 (6,92-7,45)	7,26 ± 0,13 (6,71-7,49)	0,021

Kapillärer pH-Wert	7,18± 0,09 (6,99-7,38)	7,16 ± 0,14 (6,56-7,42)	0,424
Fetal Distress Syndrome	60 (30,8)	57 (23,9)	0,106

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum–Maximum)

3.2.3 Neonatale Risikofaktoren

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der neonatalen Risikofaktoren aufgelistet. In dieser Gruppe waren am meisten statistisch signifikante Risikofaktoren zu erheben. Neun Parameter erwiesen sich als statistisch signifikante Risikofaktoren:

1. Apnoe-Syndrom (p-Wert <0,001)
2. neonatale Krampfanfälle (p-Wert <0,001)
3. early-onset Sepsis (p-Wert <0,001)
4. mechanische Ventilation (p-Wert 0,029)
5. intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II (p-Wert 0,010)
6. intraventrikuläre Hämorrhagie Grad III (p-Wert 0,020)
7. periventrikuläre Hämorrhagie (p-Wert <0,001)
8. posthämorrhagischer Hydrozephalus (p-Wert 0,001)
9. periventrikuläre Leukenzephalomalazie (p-Wert <0,001)

Tabelle 8: Neonatale Risikofaktoren von 246 Kindern mit Zerebralparese und 246 Kindern der Kontrollgruppe, gematcht hinsichtlich Geschlecht, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geburtsjahr

Parameter	CP-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Apnoe-Syndrom	149 (63,4)	100 (41,5)	<0,001
neonatale Krampfanfälle	41 (17,4)	8 (3,3)	<0,001
neonatale Steroidgabe	46 (25,7)	47 (19,4)	0,125

neonatale Antibiotikagabe	147 (85,5)	198 (81,5)	0,286
early-onset Sepsis	55 (23,4)	8 (3,3)	<0,001
Hyperbilirubinämie	101 (42,8)	91 (37,5)	0,232
arterielle Hypotonie	60 (25,5)	49 (20,4)	0,185
RDS	128 (54)	127 (52,1)	0,667
mechanische Ventilation	168 (71,5)	196 (80)	0,029
Beatmungsdauer (in Tagen)	13,9 ± 14,1 (1-94)	11,9 ± 11,2 (1-62)	0,148
PDA	72 (30,5)	84 (34,4)	0,360
IVH I	38 (16,8)	31 (12,8)	0,229
IVH II	22 (9,6)	9 (3,7)	0,010
IVH III	19 (8,3)	8 (3,3)	0,020
PVH	23 (10,2)	3 (1,2)	<0,001
PHH	17 (7,3)	3 (1,2)	0,001
PVL	151 (64,8)	5 (2,1)	<0,001

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum)

RDS = Respiratory Distress Syndrome/Atemnotsyndrom, PDA = persistierender Ductus arteriosus, IVH I-III = intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I-III, PVH = periventrikuläre Hämorrhagie, PHH = post-hämorrhagischer Hydrozephalus, PVL = periventrikuläre Leukenzephalomalazie

3.2.4 Multivariate Regressionsanalyse

In die multivariate Regressionsanalyse wurden folgende Faktoren eingeschlossen: Chorioamnionitis, Sectio caesarea, pH-Wert der Nabelschnurarterie, Apnoe-Syndrom, neonatale Krampfanfälle, early-onset Sepsis, mechanische Ventilation, IVH II, IVH III, PVH, PHH und PVL.

In dieser Analyse erwiesen sich die early-onset Sepsis (p-Wert 0,019) und die PVL (p-Wert <0,001) als signifikante Risikofaktoren.

3.2.5 CP-Fälle ohne erkennbare Ursache

Die oben aufgelisteten Ergebnisse zeigen, dass folgende Risikofaktoren mit dem Auftreten einer CP assoziiert waren:

- periventrikuläre Leukenzephalomalazie
- intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II + III
- periventrikuläre Hämorrhagie
- posthämorrhagischer Hydrozephalus
- early-onset Sepsis
- neonatale Krampfanfälle
- Apnoe-Syndrom
- Chorioamnionitis

In Tabelle 9 sind alle CP-Fälle mit den möglichen zugrundeliegenden zerebralen Ursachen dargestellt.

Bei 46 CP-Fällen konnte allerdings keine Ursache gefunden werden. Die erhobenen Daten dieser CP-Fälle sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 9: Zerebrale Diagnosen bei 267 Frühgeborenen mit Zerebralparese im Zeitraum 1990-2010

PVL	158 (59,2)
IVH I	12 (4,5)
IVH II	4 (1,5)
IVH III	4 (1,5)
PVH	9 (3,4)
PHH	13 (4,9)
PVE	21 (7,9)
Keine fassbare zerebrale Erkrankung	46 (17,2)

Daten sind angegeben als n (%)

PVL = periventrikuläre Leukenzephalomalazie, IVH I-III = intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I-III, PVH = periventrikuläre Hämorrhagie, PHH = posthämorrhagischer Hydrozephalus, PVE = periventrikuläre Echodensitäten/PVL Grad I

Tabelle 10: Prä-, peri- und neonatale Daten von 46 Frühgeborenen mit Zerebralparese ohne fassbare zerebrale Ursache im Zeitraum 1990-2010

Gestationsalter (in Wochen)	31,3 ± 2,7 (26-36)
<28 Wochen	5 (10,9)
28–29 Wochen	6 (13,0)
30–32 Wochen	18 (39,1)
33-36 Wochen	17 (37,0)
Geburtsgewicht (in Gramm)	1629,5 ± 589,6 (640-3034)
<1000 Gramm	7 (15,2)
1000-1499 Gramm	14 (30,4)
1500-1799 Gramm	4 (8,7)
1800-2499 Gramm	19 (41,3)
>2500 Gramm	2 (4,3)
small for gestational age	6 (13,0)
männliches Geschlecht	19 (41,3)
Alter der Mutter (in Jahren)	30 ± 6,3 (18–45)
St. p. Abortus	15 (32,6)
Multipara	12 (26,1)
In vitro Fertilisation	5 (10,9)
Anzahl der SS	2,2 ± 1,2 (1-6)
Einnahme von Steroiden in SS	21 (45,7)
Einnahme von Antibiotika in SS	11 (23,9)
maternale Hämorrhagie	7 (15,2)
Eklampsie	1 (2,2)
PPROM	20 (43,5)
Chorioamnionitis	11 (23,9)
Sectio caesarea	27 (58,7)
Beckenendlage	10 (21,7)
Apgar-Wert 1 Minute	6,7 ± 2,2 (1-9)

Apgar-Wert 5 Minuten	8,5 ± 1,3 (5-10)
Apgar-Wert 10 Minuten	9,0 ± 1,0 (7-10)
pH-Wert der Nabelschnurarterie	7,28 ± 0,13 (6,92–7,44)
kapillärer pH-Wert	7,19 ± 0,11 (7,03–7,38)
Fetal Distress Syndrome	11 (23,9)
Apnoe-Syndrom	22 (47,8)
neonatale Krampfanfälle	2 (4,4)
neonatale Steroidgabe	12 (26,1)
neonatale Antibiotikagabe	40 (87,0)
early-onset Sepsis	3 (6,5)
Hyperbilirubinämie	18 (39,1)
arterielle Hypotonie	8 (17,4)
RDS	16 (34,8)
mechanische Ventilation	26 (56,5)
Beatmungsdauer (in Tagen)	15,5 ± 14,5 (2–49)
PDA	10 (21,7)

Daten sind angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)

SS = Schwangerschaft, PPRM = Preterm Premature Rupture of the Membranes/vorzeitiger Blasensprung, RDS = Respiratory Distress Syndrome/Atemnotsyndrom, PDA = persistierender Ductus arteriosus

4 Diskussion

4.1 Prävalenz

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen deutlichen Rückgang der Prävalenz in den letzten 20 Jahren. 1990 lag sie bei 9,6%, stieg von 1993-1996 kontinuierlich an und erreichte 1996 mit 20,4% ihren Höchstwert. Danach fiel die Prävalenz innerhalb von 2 Jahren auf 6,6% steil ab. Seit 1998 sind die Schwankungen der Prävalenz eher gering. 2010 lag sie schließlich bei 2,8%. Die mittlere Prävalenz des gesamten Zeitraums beträgt 5,3%.

In Bezug auf das Gestationsalter wurde die höchste Prävalenz (16,3%) in der Gruppe 28-29 SSW, die niedrigste (2,4%) in der Gruppe 33-36 SSW gefunden. Bezogen auf das Geburtsgewicht wiesen die Kinder mit 1000-1499 Gramm die höchste (11,0%) und die schwersten Kinder >2500 Gramm die niedrigste Prävalenz (1,4%) auf.

In der Literatur findet man einige Studien, die sich auch mit den Trends der Prävalenz von CP befassen:

Den längsten Zeitraum decken die Berichte von Hagberg et al. (78) und Himmelmann et al. (79-81) ab, die die Veränderung der Prävalenz von CP in Schweden von 1954-2006 kontinuierlich aufzeichneten. Bis in die späten 1960er nahm die Prävalenz von CP bei Frühgeborenen signifikant ab. Bis in die Mitte der 80er Jahre stieg sie an und war seitdem stabil. Im letzten untersuchten Zeitraum von 2003-2006 lag sie bei 2,18/1000 Lebendgeborener. Der Anstieg bis 1986 wird durch die verbesserte neonatologische intensivmedizinische Versorgung und dem daraus resultierenden zunehmenden Überleben unreifer Frühgeborener erklärt. In Bezug auf das Gestationsalter war die höchste Prävalenz immer bei <28 SSW zu finden und lag zwischen 85,5/1000 Lebendgeborener im Zeitraum 1991-1994 und 71,4/1000 Lebendgeborener im Zeitraum 2003-2006. Die niedrigste Prävalenz wurde zwischen 32-36 SSW gefunden und lag in allen untersuchten Zeiträumen bei ca. 7/1000 Lebendgeborener.

2007 wurde in 3 Publikationen eine Abnahme der Prävalenz von CP beschrieben (82-84):

Platt et al. (82) befassten sich in ihrer multiregionalen Studie mit der Veränderung der Prävalenz von Frühgeborenen (<32 SSW) und sehr leichten Neugeborenen (Geburtsgewicht <1500 Gramm) im Zeitraum von 1980 bis 1996. Es wurden Daten von 16 Zentren Europas in die Analyse miteinbezogen. Sie fanden einen Rückgang der Prävalenz von 6,1% 1980 auf 3,9% 1996. Diese Abnahme war vor allem bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500 Gramm zu beobachten. Bezogen auf das Gestationsalter wurde ein Rückgang in der Gruppe mit 28-31 SSW beschrieben. Bei den unreifsten Frühgeborenen (<28 SSW) wurde keine Veränderung der Prävalenz gefunden.

In der Publikation von Robertson et al. (83) wurde die Veränderung der Prävalenz in Alberta, Canada über 30 Jahre lang (1974-2003) dargestellt. Es wurde ein Anstieg der Prävalenz von 1992-1994 festgestellt, den sie ebenfalls auf das zunehmende Überleben von Frühgeborenen in diesen Jahren zurückführten. Bis 2003 nahm die Prävalenz dann ab. Im Zeitraum 2000-2003 lag sie bei 19/1000 Lebendgeborener. (14,83)

Wilson-Costello et al. (84) beschäftigten sich in ihrer Studie mit dem Überleben und dem neurologischen Outcome von Kindern mit einem Geburtsgewicht von <1000 Gramm geboren zwischen 1982 und 2002. Auch sie fanden einen Anstieg der Prävalenz von CP in den 90er Jahren: von 8% im Zeitraum 1982-1989 auf 13% bis zur Mitte der 90er. Danach nahm die Prävalenz ab und lag in den Jahren 2000-2002 bei 5%.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2013 berichtete über die weltweite Veränderung der Prävalenz von CP im Zeitraum 1996–2010.(85) In dieser Metaanalyse wurde die Prävalenz auch bezogen auf das Geburtsgewicht und auf das Gestationsalter berechnet. Die Gesamtprävalenz über den Zeitraum betrug 0,21%. In den Gewichtgruppen wurde die höchste Prävalenz (5,9%) bei den Kindern mit 1000-1499 Gramm gefunden. Am niedrigsten (0,13%) war sie bei den schwersten Kindern.

In Bezug auf das Gestationsalter war die Prävalenz mit 8,2% bei Kindern <28 SSW am höchsten und mit 0,14% bei Reifgeborenen am niedrigsten.

Vergleicht man nun die Ergebnisse unserer Studie mit denen in der Literatur, findet man sowohl Überschneidungen als auch Unterschiede.

Die mittlere Prävalenz in unserer Studie lag bei 5,3%. Diese ist im Vergleich zu anderen Studien (Oskoui et al. 0,21%, Robertson et al. 1,9%, Himmelmann et al. 0,22%, Platt et al. 4%) zwar etwas höher, aber man muss bedenken, dass in unserer Studie nur Frühgeborene eingeschlossen wurden, die auch hospitalisiert waren. 2010 lag die Prävalenz in unserer Studie bei 2,8%, also nur mehr gering höher als in den vorher genannten Studien.

Der Anstieg der Prävalenz bis 1996 wird auch in den Publikationen von Robertson et al. (83) und Wilson-Costello et al. (84) beschrieben und ist durch die verbesserte intensivmedizinische Versorgung und dem dadurch zunehmenden Überleben von Frühgeborenen zu erklären.(14) Bezogen auf das Gestationsalter unterscheidet sich das Ergebnis unserer Studie von denen in der Literatur. Wir fanden die höchste Prävalenz in der Gruppe von 28-29 SSW, in der Literatur ist diese bei den unreifsten Kindern <28 SSW (78-81,85) zu finden. Unsere Prävalenzspitze deckt sich aber wiederum gut mit der maximalen Prävalenzrate der PVL zwischen 28 und 32 SSW. Die Ergebnisse der Gewichtsklassen decken sich wieder mit denen der Literatur. Die höchste Prävalenz wurde in unserer Studie in der Gruppe 1000-1499 Gramm, die niedrigste bei den schwersten Kindern gefunden. Oskoui et al. (85) und Hagberg et al. (78) kamen zu den gleichen Ergebnissen.

4.2 Risikofaktoren

Da wir in unserer Studie die Risikofaktoren in prä-, peri- und neonatale Risikofaktoren eingeteilt haben, werden sie auch in diesen Gruppen diskutiert.

4.2.1 Pränatale Risikofaktoren

Ein wichtiger Risikofaktor, der in den letzten Jahrzehnten in der Pathogenese der CP zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, stellt die intrauterine Infektion, vor allem die Chorioamnionitis dar. Einige Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen mütterlicher Infektion bzw. Inflammation des Amnions und Chorions und Schädigung der weißen Substanz.(36,86,87) Eine im Jahr 2000 durchgeführte Metaanalyse ermittelte die Chorioamnionitis als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von PVL und CP (88), aber auch andere Studien konnten einen positiven Zusammenhang mit einer Chorioamnionitis und dem Auftreten von CP beweisen.(8,86,88-91)

Die Chorioamnionitis ist eine aufsteigende bakterielle Infektion der Zervix, die sich auf die Eihäute ausbreitet und ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) verursacht. Am häufigsten wird sie durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B, Staphylokokken, Enterokokken, E. coli und Anaerobier ausgelöst. Eine Chorioamnionitis führt zu einem vorzeitigen Blasensprung und einer Frühgeburt.(92) Klinische Hinweise sind Fieber der Mutter über 38°C, fetale Tachykardie und übelriechendes Fruchtwasser.(86)

Die Chorioamnionitis verläuft allerdings oft subklinisch. Histologische Zeichen einer Chorioamnionitis können bei mehr als 50% der Mütter von Frühgeborenen nachgewiesen werden (93), obwohl die meisten Frauen keine klinischen Zeichen einer Infektion aufweisen.(88) Es kann aber sowohl eine klinische, als auch eine subklinische Chorioamnionitis zu einer systemischen Infektion des Kindes („fetal inflammatory response syndrome“) führen. Über eine Erhöhung der Zytokinspiegel im Fruchtwasser und Blut des Neugeborenen kommt es zu einer Hirnschädigung und in weiterer Folge zur Entwicklung einer CP.(94-96) Bei Verdacht auf ein AIS sollten CRP, Leukozyten, Temperatur und CTG regelmäßig kontrolliert werden. Liegt nur eine CRP-Erhöhung ohne Fieber der Mutter vor, wird für eine Woche eine

Antibiotikatherapie durchgeführt. Bei schwerem AIS (hohes Fieber, eitriger Ausfluss, fetale Tachykardie) muss die Geburt sofort eingeleitet werden.(92)

Eng in Verbindung mit einer intrauterinen Infektion und Frühgeburtlichkeit steht der vorzeitige Blasensprung, der ebenfalls in vielen Studien als Risikofaktor für CP ermittelt wurde.(5,7,89,90,97) Ein vorzeitiger Blasensprung wird definiert als Blasensprung vor Beginn der Wehentätigkeit und kann durch aufsteigende Infektionen, Frühgeburt, Fetal Distress Syndrome, Nabelschnurkompression und verminderte Lungenentwicklung zu Komplikationen beim Feten führen. Ein vorzeitiger Blasensprung und eine intrauterine Infektion stehen in unmittelbarem Zusammenhang: Je länger der Blasensprung zurückliegt, desto höher ist die Infektionsgefahr. Mikroorganismen besitzen Proteasen und Muzinasen, die die Zervixschleimhaut penetrieren können. Über Produktion von Elastasen und Kollagenasen verändern sie die Membranstruktur und führen so zum vorzeitigen Blasensprung. Danach können vaginale Mikroorganismen aufsteigen und zur Infektion oder Inflammation führen.(98) Ein vorzeitiger Blasensprung tritt in 2-20% aller Geburten auf.(99)

Durch den engen Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung und Chorioamnionitis werden sie bei der Therapie auch immer gemeinsam betrachtet. Im Management eines vorzeitigen Blasensprungs ist es vor allem wichtig die Balance zwischen Abwarten und Intervention zu finden. Eine intrapartale antibiotische Abschirmung der Mutter gilt als Therapie der Wahl bei vorzeitigem Blasensprung und Chorioamnionitis.(98)

In unserer Studie konnte zwar ein vorzeitiger Blasensprung nicht als Risikofaktor nachgewiesen werden, die Chorioamnionitis erwies sich aber als hoch signifikanter Risikofaktor.

4.2.2 Perinatale Risikofaktoren

Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht sind zwei der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von CP. Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen niedrigem Gestationsalter und CP beweisen.(1,2,7-9,78-

81,97,100-103) Am deutlichsten ist dieser Zusammenhang bei sehr unreifen Frühgeborenen <28 SSW (78-81,100), bleibt aber bis <35 SSW nachweisbar. (20,101,103)

McIntyre et al. (8) konnten „Small for gestational age“ als Risikofaktor der CP identifizieren. Sie stellten fest, dass das Risiko für CP umso größer ist, je kleiner das Neugeborene und je niedriger das Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter ist. Auch in zwei weiteren Studien erwies sich SGA als Risikofaktor für CP.(5,104) Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

In einigen Studien wurde untersucht, ob der Geburtsmodus einen Einfluss auf die Entwicklung der CP hat bzw. ob eine Sectio caesarea das Risiko einer CP reduziert. In den meisten Studien konnte kein Zusammenhang bewiesen werden.(105-107). In einer Studie wurde die elektive Sectio bei Frühgeborenen ≤ 32 SSW als protektiver Faktor gefunden.(104) Eine im Jahr 2013 durchgeführte Metaanalyse von 13 Studien zeigte auch keine Assoziation einer Sectio mit CP. Durch eine Notfallssectio wurde das Risiko einer CP sogar erhöht.(108) In unserer Studie erwies sich die Sectio caesarea allerdings als protektiver Faktor.

Die Beckenendlage ist ein kontroversiell diskutierter Risikofaktor. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang mit CP finden (101,109), in anderen Studien konnte dies nicht bestätigt werden. (91,110) Auch in unserer Studie erwies sich die Beckenendlage nicht als Risikofaktor der CP.

In zwei Studien wurde eine Prädisposition des männlichen Geschlechts gefunden (101,111), die auch wir bestätigen konnten.

Mit dem prädiktiven Wert vom Zustand des Kindes rund um die Geburt, ausgedrückt durch die Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten und durch den pH-Wert der Nabelschnurarterie, beschäftigten sich auch einige Studien. Die Ergebnisse der Studien sind aber unterschiedlich. Einige Autoren konnten beweisen, dass niedrige Apgar-Werte nach 1 und 5 Minuten mit einem erhöhten Risiko für CP einhergehen. (89,112,113) Topp et al. (114) fanden zwar vermehrt niedrige Apgar-Werte nach 1 Minute bei Kindern, die später eine CP entwickelten, als isolierter prädiktiver Wert für das neurologische Outcome konnte dieser aber nicht standhalten. Auch bei dem pH-

Wert der Nabelschnurarterie gibt es verschiedene Ergebnisse. In einer Metaanalyse konnte ein niedriger pH-Wert der Nabelschnurarterie als Risikofaktor für CP ermittelt werden.(115) Beeby et al. (116) fanden aber keinen Zusammenhang zwischen einem niedrigen pH-Wert der Nabelschnurarterie und dem Auftreten von CP.

In unserer Studie konnten weder die Apgar-Werte noch der pH-Wert der Nabelschnurarterie mit einem erhöhten Risiko für CP in Verbindung gebracht werden. Bei den Apgar-Werten hatten die Kinder der Kontrollgruppe sogar niedrigere Werte als die Kinder mit CP. Auch der pH-Wert der Nabelschnurarterie war in der Kontrollgruppe niedriger als in der CP-Gruppe.

4.2.3 Neonatale Risikofaktoren

Einige neonatale Risikofaktoren zählen zu den Hauptursachen der CP. Allen voran die PVL. Viele Studien bestätigten den sehr engen Zusammenhang zwischen PVL und dem Auftreten von CP.(5-7,17,28,117-119) Auch in Bezug auf Risikofaktoren gleichen sich die beiden Krankheitsbilder. Frühgeburtlichkeit, PPRM und die Chorioamnionitis sind sowohl für die PVL als auch für die CP Hauptrisikofaktoren. (8,19,20). Auch in unserer Studie erwies sich die PVL sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse als hoch signifikanter Risikofaktor.

Ein weiteres Krankheitsbild, das als wichtige Ursache der CP gilt, ist die Intraventrikuläre Hämorrhagie.(6,7,13,16,30) Das Risiko einer CP steigt bei schweren Blutungen an. Bei leichten Blutungen entwickeln ca. 5-10% eine CP, bei schweren Blutungen sind es 30-40%.(16,30) Durch das Auftreten von Komplikationen, wie zum Beispiel einer PVH oder eines PHH, verschlechtert sich die Prognose stark.(16) Das Risiko eine CP zu entwickeln hängt wiederum vom Ausmaß der PVH ab. Eine bilaterale PVH führt fünfmal häufiger zu einer CP als eine unilaterale PVH.(120) Ein PHH tritt nach schwerer IVH bei 65-100% auf.(16)

Auch in unserer Studie erwiesen sich IVH, PVH und PHH als signifikante Risikofaktoren für CP. Bei der IVH konnte auch die Abhängigkeit des Outcomes mit dem Schweregrad der Blutung festgestellt werden. Eine IVH I war in der univariaten Risikofaktoranalyse kein signifikanter Parameter, die IVH II und III wurden als

signifikante Parameter ermittelt. PVH und PHH waren beide hoch signifikante Risikofaktoren.

Einen weiteren hoch signifikanten Risikofaktor in unserer Studie stellte das Auftreten neonataler Krampfanfälle dar. Ein Zusammenhang mit neonatalen Krampfanfällen und schlechtem neurologischen Outcome, wie z.B. CP oder Epilepsie, wird auch in der Literatur gefunden (6,8,107,121,122), ob allerdings eine kausale Beziehung zwischen Krampfanfällen und CP vorliegt, wird kontroversiell diskutiert. Einige Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass neonatale Krampfanfälle direkt Hirnschädigungen verursachen (123-125), andere Autoren sind der Meinung, dass die zugrundeliegenden Ursachen von Krampfanfällen wie Asphyxie, IVH oder Infektionen zu Schäden im Gehirn führen.(126)

In einigen Studien wurde die early-onset Sepsis als wichtiger Risikofaktor für CP identifiziert.(5,7,8,101) Auch in unserer Studie erwies sich die early-onset Sepsis sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse als signifikanter Risikofaktor.

Einige Studien konnten das Apnoe-Syndrom in Verbindung mit einem schlechten neurologischen Outcome bringen.(127-129) Das Apnoe-Syndrom tritt sehr häufig auf. Fast alle Frühgeborenen weisen Apnoe-Phasen auf, die sich lediglich in Frequenz, Schweregrad und Dauer unterscheiden. Dahinter steht die Theorie, dass eine Hypoxie und Bradykardie, verursacht durch Apnoen, den Sauerstoffgehalt im Gehirn reduzieren. Dies kann während vulnerabler Phasen der Gehirnentwicklung zu Schädigungen und in weiterer Folge zur Entwicklung einer CP beitragen.(129)

In unserer Studie wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Apnoe-Syndrom und dem Auftreten von CP gefunden.

Da die Lungen von Frühgeborenen noch unreif sind und zu wenig Surfactant produzieren, entwickeln Frühgeborene oft ein „respiratory distress syndrome“ (RDS). Es tritt bei fast 50% aller Frühgeborenen <30 Schwangerschaftswochen auf. Seit 1990 wird Surfactant als Therapie der Wahl eingesetzt.(130) Das RDS, die mechanische Ventilation und die Beatmungsdauer konnten in einigen Studien als Risikofaktor für CP gefunden werden.(5,7,8,107,131-133) Tsai et al. (133) fanden ein erhöhtes Risiko für CP ab einer Beatmungsdauer von ≥ 15 Tagen.

Wir konnten das RDS nicht als signifikanten Risikofaktor für CP nachweisen. In unserer Studie wurden Kinder der Kontrollgruppe (80%) häufiger beatmet als Kinder der CP-Gruppe (71,5%), die Beatmungsdauer war bei den CP-Kindern allerdings im Schnitt um 2 Tage länger.

Ein persistierender Ductus arteriosus wurde in einigen Studien als signifikanter Risikofaktor ermittelt (5,122,134), wir konnten dies nicht bestätigen.

4.3 Schlussfolgerung

In unserer Studie wurde, gleich wie in der Literatur beschrieben, ein deutlicher Rückgang der Prävalenz in den letzten 20 Jahren beobachtet. Als Ursache wird die bessere neonatologische Versorgung von Frühgeborenen diskutiert.

Auch in Bezug auf Risikofaktoren decken sich die Ergebnisse unserer Studie zum Großteil mit denen der Literatur. Bei uns erwiesen sich die early-onset Sepsis und die PVL als wichtigste unabhängige Risikofaktoren.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Krigger KW. Cerebral Palsy: An Overview. American Family Physician Health Module 2006;73(1):91-100.
- (2) Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. Pediatrics 2002 Dec;110(6):1220-1225.
- (3) Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Dev Med Child Neurol 2000 Dec;42(12):816-824.
- (4) Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. Lancet 2014 Apr 5;383(9924):1240-1249.
- (5) Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. Early Hum Dev 2007 Aug;83(8):541-547.
- (6) Walstab JE, Bell RJ, Reddihough DS, Brennecke SP, Bessell CK, Beischer NA. Factors identified during the neonatal period associated with risk of cerebral palsy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004 Aug;44(4):342-346.
- (7) Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. Am J Phys Med Rehabil 2002 Apr;81(4):297-303.
- (8) McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. Dev Med Child Neurol 2013 Jun;55(6):499-508.
- (9) Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. Disabil Rehabil 2006 Feb 28;28(4):183-191.
- (10) Döderlein L. Infantile Zerebralparese: Diagnostik, konservative und operative Therapie. Würzburg: Steinkopff Verlag; 2007.
- (11) Panteliadis C, Panteliadis P, Vassilyadi F. Hallmarks in the history of cerebral palsy: from antiquity to mid-20th century. Brain Dev 2013 Apr;35(4):285-292.
- (12) Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol 2005 Aug;47(8):571-576.
- (13) Resch B. Peri-/ Neonatale Ursachen cerebraler Bewegungsstörungen. Pädiatrie&Pädologie 2002(1):18-24.
- (14) Hack M, Costello DW. Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of preterm children. Clin Obstet Gynecol 2008 Dec;51(4):763-774.

- (15) Speer C, Gahr M. Pädiatrie. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009.
- (16) Volpe J. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- (17) Maurer U. Etiologies of cerebral palsy and classical treatment possibilities. Wien Med Wochenschr 2002;152(1-2):14-18.
- (18) Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. Int J Dev Neurosci 2011 Jun;29(4):423-440.
- (19) Resch B, Vollaard E. Cystic periventricular leukencephalomalacia. Wien Med Wochenschr 2002;152(1-2):27-30.
- (20) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, et al. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr 1994 Jul;125(1):S1-8.
- (21) Volpe JJ. Brain injury in the premature infant--from pathogenesis to prevention. Brain Dev 1997 Dec;19(8):519-534.
- (22) Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. Eur J Pediatr 2004 Aug;163(8):435-442.
- (23) Kubota T, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Kuno K, et al. Relation between the date of cyst formation observable on ultrasonography and the timing of injury determined by serial electroencephalography in preterm infants with periventricular leukomalacia. Brain Dev 2001 Oct;23(6):390-394.
- (24) de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. Behav Brain Res 1992 Jul 31;49(1):1-6.
- (25) Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. AJNR Am J Neuroradiol 2003 May;24(5):805-809.
- (26) Krageloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. Acta Paediatr 1999 Aug;88(8):897-908.
- (27) Pal BR, Preston PR, Morgan ME, Rushton DI, Durbin GM. Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001 Nov;85(3):F187-93.
- (28) Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. Eur J Pediatr 2000 Sep;159(9):663-670.

- (29) Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009 Dec;36(4):737-62, v.
- (30) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014 Jan;133(1):55-62.
- (31) Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005 Jan;25(1):54-59.
- (32) Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008 Dec;51(4):775-786.
- (33) Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol* 2006 Apr;19(2):129-134.
- (34) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976 Oct;33(10):696-705.
- (35) Johnston MV, Ferriero DM, Vannucci SJ, Hagberg H. Models of cerebral palsy: which ones are best? *J Child Neurol* 2005 Dec;20(12):984-987.
- (36) Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:124-127.
- (37) Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2012 Apr;67(4):287-294.
- (38) Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993 Jun;35(6):553-558.
- (39) Sadler WT. *Medizinische Embryologie*. 11th ed. Baltimore: Thieme; 2008.
- (40) du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol* 2002 Apr;15(2):151-157.
- (41) Arpino C, D'Argenzio L, Ticconi C, Di Paolo A, Stellin V, Lopez L, et al. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist Super Sanita* 2005;41(2):229-237.
- (42) McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 2004 Apr;30(4):227-235.
- (43) Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998 Dec;53(2):99-120.

- (44) Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001 Feb 15;21(4):1302-1312.
- (45) Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:609813.
- (46) Jensen A, Garnier Y, Middelanis J, Berger R. Perinatal brain damage--from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Sep 22;110 Suppl 1:S70-9.
- (47) Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med* 2000;28(4):261-285.
- (48) Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001 Jun;49(6):735-741.
- (49) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Cerebral Palsy: Hope Through Research. 2014; Available at:
http://www.ninds.nih.gov/disorders/cerebral_palsy/detail_cerebral_palsy.htm.
- (50) Bass N. Cerebral palsy and neurodegenerative disease. *Curr Opin Pediatr* 1999 Dec;11(6):504-507.
- (51) Accardo J, Kammann H, Hoon AH, Jr. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr* 2004 Aug;145(2 Suppl):S19-27.
- (52) Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008 Feb;23(2):216-227.
- (53) Merrill JD, Piecuch RE, Fell SC, Barkovich AJ, Goldstein RB. A new pattern of cerebellar hemorrhages in preterm infants. *Pediatrics* 1998 Dec;102(6):E62.
- (54) Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6):851-863.
- (55) O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008 Dec;51(4):816-828.
- (56) Reid SM, Carlin JB, Reddiough DS. Using the Gross Motor Function Classification System to describe patterns of motor severity in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011 Nov;53(11):1007-1012.
- (57) Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997 Apr;39(4):214-223.

- (58) Anttila H, Suoranta J, Malmivaara A, Makela M, Autti-Ramo I. Effectiveness of physiotherapy and conductive education interventions in children with cerebral palsy: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 2008 Jun;87(6):478-501.
- (59) Fowler EG, Ho TW, Nwigwe AI, Dorey FJ. The effect of quadriceps femoris muscle strengthening exercises on spasticity in children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2001 Jun;81(6):1215-1223.
- (60) Dodd KJ, Taylor NF, Damiano DL. A systematic review of the effectiveness of strength-training programs for people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 Aug;83(8):1157-1164.
- (61) Damiano DL. Activity, activity, activity: rethinking our physical therapy approach to cerebral palsy. *Phys Ther* 2006 Nov;86(11):1534-1540.
- (62) Butler C, Darrach J. Effects of neurodevelopmental treatment (NDT) for cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2001 Nov;43(11):778-790.
- (63) Patel DR. Therapeutic interventions in cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2005 Nov;72(11):979-983.
- (64) Darrach J, Watkins B, Chen L, Bonin C, AACPD. Conductive education intervention for children with cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2004 Mar;46(3):187-203.
- (65) Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013 Oct;55(10):885-910.
- (66) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008 May 6;70(19):1691-1698.
- (67) Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)(2):CD001408.
- (68) Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreels FJ, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope* 2003 Jan;113(1):107-111.
- (69) Dan B, Motta F, Vles JS, Vloeberghs M, Becher JG, Eunson P, et al. Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen (ITB) therapy in paediatric spasticity. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 Jan;14(1):19-28.
- (70) Butler C, Campbell S. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. AACPD Treatment Outcomes Committee Review Panel. *Dev Med Child Neurol* 2000 Sep;42(9):634-645.

- (71) Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol* 2001 Jan;16(1):31-36.
- (72) Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF, Grant GA, Loeser JD, Graubert C, et al. Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. *Dev Med Child Neurol* 2002 Oct;44(10):660-665.
- (73) Flynn JM, Miller F. Management of hip disorders in patients with cerebral palsy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002 May-Jun;10(3):198-209.
- (74) Hodgkinson I, Jindrich ML, Duhaut P, Vadot JP, Metton G, Berard C. Hip pain in 234 non-ambulatory adolescents and young adults with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre study. *Dev Med Child Neurol* 2001 Dec;43(12):806-808.
- (75) Farmer JP, Sabbagh AJ. Selective dorsal rhizotomies in the treatment of spasticity related to cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2007 Sep;23(9):991-1002.
- (76) Gump WC, Mutchnick IS, Moriarty TM. Selective dorsal rhizotomy for spasticity not associated with cerebral palsy: reconsideration of surgical inclusion criteria. *Neurosurg Focus* 2013 Nov;35(5):E6.
- (77) Grunt S, Becher JG, Vermeulen RJ. Long-term outcome and adverse effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2011 Jun;53(6):490-498.
- (78) Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001 Mar;90(3):271-277.
- (79) Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005 Mar;94(3):287-294.
- (80) Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010 Sep;99(9):1337-1343.
- (81) Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003-2006. *Acta Paediatr* 2014 Jun;103(6):618-624.
- (82) Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007 Jan 6;369(9555):43-50.
- (83) Robertson CM, Watt MJ, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA* 2007 Jun 27;297(24):2733-2740.

- (84) Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007 Jan;119(1):37-45.
- (85) Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013 Jun;55(6):509-519.
- (86) Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998 May;91(5 Pt 1):725-729.
- (87) Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997 Jul;42(1):1-8.
- (88) Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000 Sep 20;284(11):1417-1424.
- (89) Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995 Dec 2;346(8988):1449-1454.
- (90) Tronnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2014 Mar 13.
- (91) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of low and very low birth weight and the relation of these to cerebral palsy. *JAMA* 1985 Sep 20;254(11):1473-1479.
- (92) Stauber M. WT. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
- (93) 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 Oct 13;319(15):972-978.
- (94) Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr Res* 1999 Nov;46(5):566-575.
- (95) Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 1998 Sep;5(3):190-201.
- (96) Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul;177(1):19-26.

- (97) 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 Jun;105(6):1341-1347.
- (98) Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Apr;15(2):91-99.
- (99) Doody DR, Patterson MQ, Voigt LF, Mueller BA. Risk factors for the recurrence of premature rupture of the membranes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997 Jan;11 Suppl 1:96-106.
- (100) Sukhov A, Wu Y, Xing G, Smith LH, Gilbert WM. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Jan;25(1):53-57.
- (101) O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011 Sep;118(3):576-582.
- (102) Smith L, Kelly KD, Prkachin G, Voaklander DC. The prevalence of cerebral palsy in British Columbia, 1991-1995. *Can J Neurol Sci* 2008 Jul;35(3):342-347.
- (103) Sigurdardottir S, Thorkelsson T, Halldorsdottir M, Thorarensen O, Vik T. Trends in prevalence and characteristics of cerebral palsy among Icelandic children born 1990 to 2003. *Dev Med Child Neurol* 2009 May;51(5):356-363.
- (104) Greenwood C, Yudkin P, Sellers S, Impey L, Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Mar;90(2):F141-6.
- (105) Miller R, Depp R. Minimizing perinatal neurologic injury at term: is cesarean section the answer? *Clin Perinatol* 2008 Sep;35(3):549-59, xi.
- (106) Litt R, Armon Y, Seidman DS, Yafe H, Gale R. The effect of mode of delivery on long-term outcome of very low birthweight infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Nov;52(1):5-10.
- (107) Kulak W, Okurowska-Zawada B, Sienkiewicz D, Paszko-Patej G, Krajewska-Kulak E. Risk factors for cerebral palsy in term birth infants. *Adv Med Sci* 2010;55(2):216-221.
- (108) O'Callaghan M, MacLennan A. Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013 Dec;122(6):1169-1175.
- (109) Andersen GL, Irgens LM, Skranes J, Salvesen KA, Meberg A, Vik T. Is breech presentation a risk factor for cerebral palsy? A Norwegian birth cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2009 Nov;51(11):860-865.
- (110) Vukojevic M, Soldo I, Granic D. Risk factors associated with cerebral palsy in newborns. *Coll Antropol* 2009 Dec;33 Suppl 2:199-201.

- (111) Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol* 2006 Dec;108(6):1499-1505.
- (112) Stoknes M, Andersen GL, Elkamil AI, Irgens LM, Skranes J, Salvesen KA, et al. The effects of multiple pre- and perinatal risk factors on the occurrence of cerebral palsy. A Norwegian register based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 Jan;16(1):56-63.
- (113) Lie KK, Groholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ* 2010 Oct 6;341:c4990.
- (114) Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Preterm birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery, and Apgar scores. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 Oct;76(9):843-848.
- (115) Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 May 13;340:c1471.
- (116) Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. *Arch Dis Child* 1994 Sep;71(2):F93-6.
- (117) Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, et al. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994 Jun;25(3):134-139.
- (118) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, et al. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994 Jul;125(1):S1-8.
- (119) van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Termote JU, van der Heide-Jalving M, Eijsermans MJ, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr* 2011 Jul;159(1):86-91.e1.
- (120) Maitre NL, Marshall DD, Price WA, Slaughter JC, O'Shea TM, Maxfield C, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with unilateral or bilateral periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2009 Dec;124(6):e1153-60.
- (121) Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr* 2010 Nov;157(5):720-5.e1-2.
- (122) Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ* 1997 Feb 8;314(7078):404-408.
- (123) Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure. *J Pediatr* 1983 Feb;102(2):288-293.

- (124) Zupanc ML. Neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am* 2004 Aug;51(4):961-78, ix.
- (125) van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010 Feb;125(2):e358-66.
- (126) Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):229-241.
- (127) Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CM. Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with predischarge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999 Jan;27(1):14-20.
- (128) Saito T, Fujii T, Tango T. Prediction of the development of cerebral palsy from perinatal risk factors. *Brain Dev* 1983;5(1):1-8.
- (129) Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004 Dec;24(12):763-768.
- (130) Ramanathan R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology* 2009;95(1):1-5.
- (131) Takahashi R, Yamada M, Takahashi T, Ito T, Nakae S, Kobayashi Y, et al. Risk factors for cerebral palsy in preterm infants. *Early Hum Dev* 2005 Jun;81(6):545-553.
- (132) Powell K, Kerkering KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Jan;19(1):43-48.
- (133) Tsai WH, Hwang YS, Hung TY, Weng SF, Lin SJ, Chang WT. Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Res Dev Disabil* 2014 Jul;35(7):1544-1550.
- (134) Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006 Dec;118(6):e1621-6.