

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Hat eine Erweiterung des Subarachnoidalraums bei
Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen / < 1.500 g
Einfluss auf die weitere neurologische Entwicklung des
Kindes?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Truffner, Anja Karina

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 27.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	2
1.1 Frühgeburtlichkeit und ihre Auswirkung auf die kindliche Entwicklung..	2
1.2 Neurologische Entwicklung von Frühgeborenen.....	4
1.3 Anatomie der externen Liquorräume.....	5
1.4 Differenzialdiagnosen der Erweiterung der äußeren Liquorräume	6
1.5 Untersuchungsmethoden der externen Liquorräume bei Früh- und Neugeborenen	8
1.6 Referenzwerte für die externen Liquorräume	10
2 Patienten und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
2.1.2 Selektion der Studienpopulation nach Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Methoden	16
2.2.1 Klinische Daten und Parameter	16
2.2.2 Sonographie als Untersuchungsmethode des Gehirns bei Frühgeborenen	17
2.2.2.1 Grundlagen der Sonographie	18
2.2.2.2 Durchführung der sonographischen Untersuchung.....	21
2.2.2.3 Auswertung der sonographischen Daten	21
2.2.2.3.1 Bestimmung der Weite des Subarachnoidalraums	24
2.2.2.3.2 Ventrikelindex.....	25
2.2.3 Beurteilung der neurologischen Entwicklung und Frühgeborenen Nachsorgeuntersuchung.....	27
2.2.3.1 Bayley Scales of Infant Development II (BSID II)	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Allgemeine Daten und Somatogramme.....	30
3.2 Erweiterung der äußeren Liquorräume.....	33
3.2.1 SCW.....	34
3.2.2 CCW	35
3.2.3 IHW	36
3.3 Ventrikelindex.....	37

3.4	Bayley Scales of Infant Development II.....	39
3.5	Zusammenhang von neurologischer Entwicklung und Erweiterung der äußeren Liquorräume.....	41
3.5.1	Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit	43
3.6	Fallstudien zu Kopfumfang und ELR.....	45
3.7	Fallstudien zum Vorliegen einer schweren Entwicklungsverzögerung	46
4	Diskussion.....	47
5	Zusammenfassung.....	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Abbildungsverzeichnis.....	62
8	Tabellenverzeichnis.....	65
9	Anhang.....	66
10	Erklärung zum Eigenanteil.....	72

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSID	Bayley Scales of Infant Development (zu Deutsch: Bayley Skalen der kindlichen Entwicklung)
CCW	Kraniokortikale Weite
CP	Zerebralparese
CT	Computertomographie
ELR	Erweiterung der äußeren Liquorräume
FG	Frühgeborene
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
ICH	Intrazerebrale Blutung
IHW	Interhemisphärische Weite
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
KU	Kopfumfang
MDI	Mental Development Index (zu Deutsch: Mentaler Entwicklungsindex)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborene
P	Perzentile
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Frühgeborenen Retinopathie
SAR	Subarachnoidalraum
SCW	Sinukortikale Weite
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
STD	Standardabweichung
VLBW	Sehr geringes Geburtsgewicht

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit und ihre Auswirkung auf die kindliche Entwicklung

Frühgeburtlichkeit ist eine Problematik mit hoher Relevanz, sowohl in Deutschland als auch weltweit. Nach Chawanpaiboon et al. zeigt sich die Frühgeburtlichkeit weltweit führend als Todesursache bei unter Fünfjährigen (1). Als Frühgeborene (FG) gelten Kinder, die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden (2). Jeden Tag kommen weltweit ca. 41.000 FG zur Welt (3). Im Jahr 2014 lag die Frühgeburtlichkeitsrate aller lebendgeborenen Kinder bei 10,6 % weltweit, es zeigen sich jedoch deutliche regionale Unterschiede mit einer Spannbreite von 8,7 % in Europa bis 13,4 % in Nordafrika (1). In Deutschland konnte in den letzten Jahren ein leichter Anstieg der Frühgeburtlichkeitsrate von 8,64 % im Jahr 2000 auf 8,87 % im Jahr 2014 festgestellt werden (4). Auch innerhalb Deutschlands sind regionale sowie zentrumsspezifische Unterschiede in der Frühgeburtlichkeitsrate erkennbar (5). Unter den in Deutschland geborenen FG haben etwa 15.000 ein Gestationsalter (GA) von unter 32 SSW. Ca. 8.000 Neugeborene (NG) pro Jahr kommen mit einem Gewicht von kleiner 1.500 g zur Welt und werden als „very low birthweight“ (VLBW) Kinder bezeichnet, d.h. sie haben ein sehr geringes Geburtsgewicht (GG) (6). Diese VLBW FG machen nur 0,8-1,5 % aller Lebendgeborenen aus, auf sie sind jedoch bis zu 65 % der neonatalen Mortalität zurückzuführen (7). FG zeigen sowohl eine erhöhte Kurzzeit- als auch Langzeit-Morbidität (3, 8, 9). Es besteht ein erhöhtes Risiko für respiratorische Infektionen und Erkrankungen, besonders für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), bei der in bis zu 7 % eine Entlassung mit Heimsauerstoff erfolgt. Auch die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist ein Krankheitsbild, welches fast ausschließlich bei FG vorkommt und eine Inzidenz von 4-7 % aufweist. Sie geht häufig mit Langzeitfolgen einher, besonders wenn die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention besteht (10). Eine weitere mögliche Folge ist die

Frühgeborenen Retinopathie (ROP), die bei 3 % der vor der 26. SSW geborenen FG auftritt (3).

Das neurologische Outcome der VLBW FG ist oftmals deutlich reduziert, nur 40 % der überlebenden Kinder entwickeln sich vollkommen ohne neurologische Beeinträchtigungen (6). FG haben ein erhöhtes Risiko für eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und Asphyxie unter Geburt. Je niedriger das GG, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese (CP) (11). Eine wichtige Rolle für das neurologische Outcome spielen vor allem das Auftreten von intrazerebralen Blutungen und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Beides lässt sich schon frühzeitig mittels einer Schädel-Sonographie detektieren (12). Aber auch andere Auffälligkeiten, wie ein Hydrozephalus oder Gehirnefehlbildungen sind regelhaft in der Ultraschalluntersuchung sichtbar, weswegen diese routinemäßig bei FG kleiner der 32. SSW und / oder VLBW FG direkt nach Geburt und im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird. In der Nachsorge der FG fällt im klinischen Alltag bei einigen der Kinder, die keinen Nachweis einer Hirnblutung haben und auch ansonsten keine Hirnefehlbildungen aufweisen, ein erweiterter Subarachnoidalraum (SAR) auf. Dies ist im Sinne einer Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) zu verstehen und wird im Folgenden synonym verwendet (13). Es konnte gezeigt werden, dass bei etwa 1-2 % der Säuglinge im ersten Lebensjahr eine ELR sonographisch feststellbar ist (14). Bisher ist nicht abschließend geklärt, zu welchem Zeitpunkt eine ELR als pathologisch einzustufen ist. Auch Kinder ohne Hirnblutungen oder andere Hirnefehlbildungen zeigen teilweise ein schlechteres neurologisches Outcome ohne eindeutig erkennbare Ursache.

Deshalb besteht die Notwendigkeit der Klärung, ob eine ELR eine negative Auswirkung auf die neurologische Entwicklung der FG hat.

1.2 Neurologische Entwicklung von Frühgeborenen

NG besitzen ein enormes Entwicklungspotential, was sich vor allem in den ersten 2 Lebensjahren äußert. Es zeigt sich eine kontinuierliche Entwicklung von Motorik, Kognition, Verhalten, Sprache und Interaktion (15). Mit der frühkindlichen Entwicklung befasst sich die entwicklungs- und neuropsychologische Forschung, aber auch die pädiatrische Entwicklungsneurologie.

Bei zu früh geborenen Kindern besteht ein erhöhtes Risiko von der normalen Entwicklung abzuweichen. Dies kann sich durch eine Beeinträchtigung des Lernverhaltens äußern, aber auch schwerwiegende und komplexe Probleme in der Entwicklung, beispielsweise kognitive, sprachliche oder motorische Beeinträchtigungen zur Folge haben (16, 17). Das Risiko steigt mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter, außerdem mit dem Auftreten medizinischer Komplikationen (8, 12). Der medizinische Fortschritt in der Neonatologie in den letzten Jahren und Jahrzehnten ermöglicht das Überleben immer leichterer FG und verbessert die Prognose der FG mit höherem GG (12). Das Langzeitoutcome hängt zusätzlich von weiteren Faktoren wie den Ursachen der Frühgeburtlichkeit, der Versorgungsqualität und der familiären Situation ab (17). Die Hauptursachen bzw. Risikofaktoren für eine verzögerte neurologische Entwicklung sind die extreme Unreife, eine Langzeitbeatmung, schwere Hirnblutungen und die PVL (16, 18, 19). In Studien zur Langzeitentwicklung von FG ist zu berücksichtigen, dass es mittlerweile erhebliche Fortschritte in der Neonatologie, vor allem die Atmung betreffend, gibt. Es ist davon auszugehen, dass heutzutage geborene FG insgesamt ein besseres Outcome haben werden, als jene aus den zurückliegenden Studien (20, 21).

Laut der Neonatalerhebung Baden-Württemberg 2009 überlebten 64,8 % der FG < 24 SSW und 78 % der FG von 24 bis < 32 SSW (22). Marlow et al. untersuchten 2005 ehemalige FG mit einem GA von kleiner 26 SSW im Lebensalter von 6 Jahren. Hier zeigten 21 % eine geistige Behinderung. Bei 22 % lag eine schwere, bei 24 % eine mittlere und bei 34 % eine leichte Bewegungsstörung vor. 12 %

litten unter einer CP (23). 2001 ergaben sowohl die bayerische Entwicklungsstudie als auch eine holländische Studie ähnliche Zahlen für die schulische Entwicklung ehemaliger FG unter 32 SSW oder einem GG unter 1500 g im Alter von 8,5 Jahren; 40-45 % besuchten die Regelschule in der altersgemäßen Klasse, 22 bzw. 26 % waren nicht in der altersgemäßen Klasse und 19 bzw. 22 % waren Sonderschüler (24, 25). Eine weitere Studie untersuchte 2007 ehemalige FG mit einem GG < 1500 g und / oder einem GA von < 32 SSW im Alter von 19 Jahren und zeigte bei 12,6 % im Alter von 19 Jahren moderate bis schwere kognitive Probleme und Probleme der neurosensorischen Funktion (26).

Um frühzeitig eine Verzögerung der Entwicklung zu erkennen, wird empfohlen, FG an ein sozialpädiatrisches Zentrum anzubinden, wo ein interdisziplinäres Team die Entwicklung der Kinder beurteilen und bei Bedarf früh eine gezielte Förderung einleiten kann (16). Hierzu gehören die Bereiche der Entwicklungspsychologie und der Neuropädiatrie. Durch standardisierte entwicklungsneurologische Tests, wie die „Bayley Scales of Infant Development“ (BSID), lässt sich die Entwicklung der ehemaligen FG objektivieren, um bei Defiziten eine gezielte Förderung und Therapie einzuleiten (15).

1.3 Anatomie der externen Liquorräume

Der Raum zwischen Kalotte und Gehirn gliedert sich von außen nach innen in Epiduralraum, Dura mater, Subduralraum, Arachnoidea, SAR und Pia mater auf (Abbildung 1) (27). Die äußeren Liquorräume entsprechen somit dem SAR, der von Pia mater und Arachnoidea begrenzt wird und den Liquor cerebrospinalis beinhaltet. Der Liquor wird in den Hirnventrikeln, den inneren Liquorräumen, gebildet und gelangt über die Apertura mediana (Foramen Magendii) und die Aperturæ laterales (Foramina Luschkae) in den SAR, sprich den äußeren Liquorraum. Dieser hat physiologische Erweiterungen in Form von zahlreichen Zisternen. Der Abfluss des Liquors erfolgt entlang der Abgänge von Spinalnerven und über die Pacchioni-Granulationen (28).

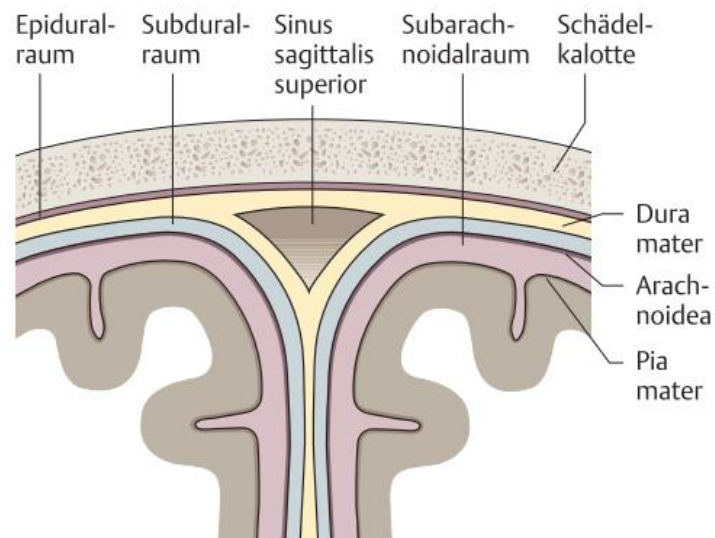


Abbildung 1 Schematische Darstellung der harten und weichen Hirnhäute sowie des Subarachnoidal-, Subdural- und Epiduralraums (27)

1.4 Differenzialdiagnosen der Erweiterung der äußeren Liquorräume

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft existieren mehrere unterschiedliche Differenzialdiagnosen für eine ELR. Diese können angeboren oder erworben sein.

Zu den angeborenen Erkrankungen zählen einige Stoffwechselstörungen wie beispielsweise die autosomal-rezessiv vererbte Glutarazidurie Typ I, deren Ursache ein Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH)-Mangel ist (13, 29) und bei der die Erweiterung des SAR durch eine fronto-parietale Hirnatrophie zustande kommt (30). Des Weiteren werden Erkrankungen dazu gezählt, die mit einer Makrozephalie (13, 31) einhergehen. Eine Makrozephalie ist allgemein durch einen Kopfumfang (KU) über der 97. Perzentile definiert (13). Zu den Erkrankungen, die mit einer Makrozephalie einhergehen, gehören unter anderem die lysosomalen Speichererkrankungen der Mucopolysaccharidosen sowie die Achondroplasie. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im FGFR3-Gen, das den Rezeptor 3 des

Fibroblastenwachstumsfaktors kodiert, verursacht wird (13, 32, 33). Weiter ist das Sotos-Syndrom zu nennen, ein Großwuchs-Syndrom, welches zu 75 % durch Mutationen im NSD1-Gen (Chromosomenregion 5q35), das für eine Histon-Methyltransferase kodiert, ausgelöst wird (13, 33, 34). Hiervon abzugrenzen ist die benigne familiäre Makrozephalie, bei der es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Sie kann gehäuft familiär vorkommen und hat meist keine klinische Bedeutung (13, 14, 33).

Erworbene Ursachen für eine ELR sind vielfältig. Häufig ist der Untergang von Hirngewebe ursächlich, etwa nach einem Hirninfarkt oder hypoxämischen Ereignissen, nach Blutungen im Gehirn (35) oder Infektionen, wie bei einer Meningitis (31). Hierbei vergrößert sich der äußere Liquorraum unter anderem durch eine gestörte Liquorabsorption oder -produktion (31). Darüber hinaus tritt als Folge einer Hirnblutung häufig ein Hydrocephalus communicans auf, der nicht nur mit einer Erweiterung der Ventrikel, sondern auch mit einer ELR einhergehen kann (35). Auch die kortikale Atrophie führt durch das Auffüllen der Abstände von Kortex zu Kalotte mit Liquor zu einer ELR. Dabei ist auffällig, dass hierbei meist auch eine Dilatation der Ventrikel vorliegt, wodurch die Abgrenzung zur isolierten ELR erleichtert wird. Außerdem stellt sich die ELR dann oft asymmetrisch dar (31). Des Weiteren können externe Einflussfaktoren, wie eine Therapie mit Kortikosteroiden, Dehydratation, Malnutrition, Hypomagnesämie, totale parenterale Ernährung oder eine Chemotherapie ebenfalls zur ELR führen (13). Darüber hinaus sollten Flüssigkeitsansammlungen im Subduralraum, beispielsweise durch ein Schädelhirntrauma, von den anderen oben genannten Ursachen für eine ELR abgegrenzt werden (14, 31, 35). Dies kann mit Hilfe der farbkodierten Dopplersonographie erfolgen. Bei pathologischen Flüssigkeitsansammlungen wie einem Subduralhämatom oder -erguss lassen sich die normalerweise sichtbaren Arachnoidalgefäße nicht im SAR darstellen (27).

Nach Studienlage wird die Frühgeburtlichkeit allgemein als physiologische Ursache der ELR genannt (31), jedoch ist die genaue Auswirkung der Erweiterung bisher nicht ausreichend untersucht. Bislang wird eine ELR regelmäßig sonographisch nachkontrolliert, ohne jedoch eine evidenzbasierte

Aussage treffen zu können, inwiefern dieser Befund eine Auswirkung auf das Kind beziehungsweise dessen Entwicklung hat.

Im Zuge einer retrospektiv durchgeführten Studie sollen in der vorliegenden Arbeit Anhaltspunkte gesammelt werden, inwiefern der Befund einer ELR für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte als überwachungsbedürftig oder vernachlässigbar zu bewerten ist.

1.5 Untersuchungsmethoden der externen Liquorräume bei Früh- und Neugeborenen

Als Goldstandard der Bildgebung des Gehirns von Früh- und Neugeborenen gilt heutzutage die sonographische Untersuchung. Die Vorteile sind vielfältig: Die Methode ist schnell und einfach anzuwenden, nicht invasiv, breit verfügbar, kann am Patientenbett durchgeführt werden, ist schmerzfrei und hat keine Strahlenbelastung wie beispielsweise bei einer computertomographischen Untersuchung (CT). Außerdem ist keine Sedierung, wie häufig bei einer magnetresonanztomographischen Untersuchung (MRT), notwendig. Mit der sich stetig verbessernden Technologie lassen sich heutzutage mittels Ultraschalls hochauflösende Bilder darstellen. Dem entgegen stehen auch Nachteile, wobei hier primär die starke Untersucherabhängigkeit zu nennen ist (27). Daher ist es wichtig, sich an die standardisierten Vorgehensweisen und Standardschnitte zu halten, um die Bilder vergleichbar zu machen.

Bislang liegen nur sehr wenige Studien zur ELR bei Früh- und Neugeborenen vor. Zu Beginn der wissenschaftlichen Studien wurden häufig Verfahren mit erheblicher Strahlenbelastung, wie die CT, verwendet. Meist wurden die Untersuchungen nicht primär zu Studienzwecken, sondern aufgrund klinischer Indikationen durchgeführt und dann zusätzlich auf die Beurteilung der äußeren Liquorräume erweitert. So untersuchte die Arbeitsgruppe um Ment et al. 1981 sechs FG mit einem mittleren GA von 29 SSW mittels CT in der Neonatalperiode. Keines dieser Kinder wies eine ELR zu diesem Zeitpunkt auf, obwohl vier dieser Kinder eine Schädigung des Gehirns erlitten hatten. Im mittleren Alter von fünf

Monaten wurde eine weitere CT durchgeführt, da die Kinder durch eine überdurchschnittliche Zunahme des occipitofrontalen KUs auffielen. Die neurologische Nachuntersuchung erfolgte im mittleren Alter von 15 Monaten, bei dieser zeigte nur ein Kind eine persistierende abnormale neurologischen Entwicklung. Dieses Kind war bereits durch multiple Infarkte des Gehirns aufgefallen, welche die abweichende neurologische Entwicklung erklären (35).

Govaert et al. untersuchten 1989 als eine der ersten Arbeitsgruppen die sinukortikale Weite (SCW) des SARs mit Hilfe der Schädelsonographie bei NG und Kleinkindern im Alter von zwei Tagen bis 13 Monaten. Ihre Studienpopulation umfasste gesunde, normozepale NG (N = 9) und Kleinkinder (N = 10) sowie acht Kleinkinder mit einer Makrozephalie. Die SCW des SARs lag bei den normozephalen NG unterhalb von 2 mm und bei den makrozephalen Kleinkindern weit über 2 mm. In zwei Fällen wurden die Ultraschallaufnahmen mit den außerhalb der Studie durchgeführten CT-Bildern verglichen, welche die ermittelten Messwtergebnisse bestätigten (36). Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann diese Studie nicht für die Definition von Referenzwerten genutzt werden.

In der Literatur findet sich aktuell nur eine einzige systematische Untersuchung mittels Ultraschalls zur ELR bei 75 FG unter einem GG von 1.250 g. In dieser Studie von Lui et al. aus dem Jahr 1990 werden neun FG mit einem medianen GA von 25 ± 1 SSW beschrieben, von denen allerdings nur vier FG keine intraventrikuläre Blutung (IVH), keine PVL und keine Erweiterung der inneren Liquorräume aufwiesen. Bei diesen vier hirnorganisch gesunden FG wurde oberhalb des korrigierten Alters von 34 Schwangerschaftswochen eine Erweiterung des Interhemisphären Spalts ohne eine Angabe von Messwerten aufgezeigt. Im Rahmen neurologischer Nachuntersuchungen war lediglich bei einem dieser vier FG eine mögliche neurologische Entwicklungsverzögerung zu finden (37). Auch bei dieser Studie liegt eine geringe Fallzahl zu Grunde, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt für eine allgemeine Aussage heranzuziehen sind.

1.6 Referenzwerte für die externen Liquorräume

Die Etablierung von Referenzwerten für die äußeren Liquorräume gestaltete sich aufgrund unterschiedlicher Messmethoden zunächst schwierig. Als eine der ersten Arbeitsgruppen stellten McArdle et al. 1987 in einer Gruppe von 51 FG und NG in einem korrigierten Alter von 36,5 Wochen mittels MRT erste Referenzwerte zur Bewertung der externen Liquorräume auf. In dieser Studie wurde eine Erweiterung des SARs von weniger als 4 mm als normal beschrieben. Ein Unterschied zwischen FG und NG wurde in dieser Studie nicht festgestellt (38).

Libicher et al. etablierten 1992 erstmals Referenzwerte der externen Liquorräume mit Hilfe der Schädelsonographie (39). Die Wissenschaftler untersuchten 89 Kinder im Alter von 1-12 Monaten ohne pathologische Veränderungen des Gehirns. Beurteilt wurden die Ultraschalluntersuchung sowie die somatischen Maße wie KU, Körperlänge und Körpergewicht, die zum Einschluss zwischen der 3. - 97. Perzentile liegen mussten. Kinder, bei denen eine Erkrankung vorlag, die den SAR beeinträchtigen könnte, wurden ausgeschlossen. Hierzu zählten Dehydratation, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie FG. Folgende Messwerte, die oberhalb der 95. Perzentile lagen, wurden dabei als obere Grenzwerte beschrieben: für die sinukortikale Weite (SCW) 3 mm, für die kraniokortikale Weite (CCW) 4 mm und die interhemisphärische Weite (IHW) wurde mit einem oberen Grenzwert von 6 mm angegeben (Abbildung 2) (39).

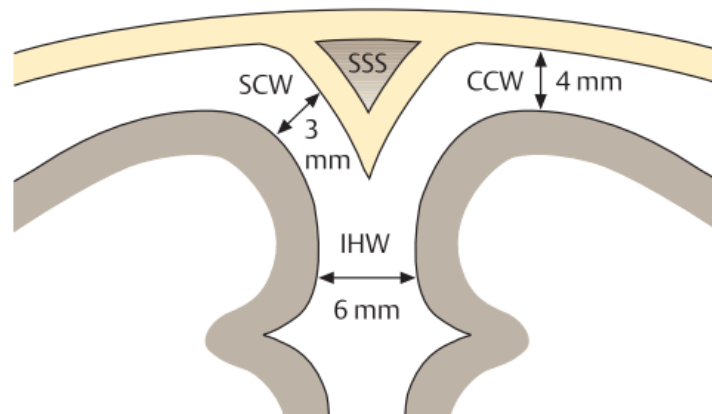


Abbildung 2 Referenzwerte der äußeren Liquorräume im Säuglingsalter: CCW = kranioskortikale Weite ≤ 4 mm, IHW = interhemisphärische Weite ≤ 6 mm, SCW = sinuskortikale Weite ≤ 3 mm (27).

Ähnlich wie Libicher et al. etablierte eine chinesische Arbeitsgruppe mit Hilfe der Sonographie Referenzwerte für den SAR bei einer Gruppe von Kindern im Alter von 1 Tag bis 1,5 Jahren. Im Gegensatz zu den Referenzwerten von Libicher et al. veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Lam et al. bis zu 2 mm höhere Messwerte (39, 40). Eine Erklärung hierfür könnten die anatomischen Verhältnisse der asiatischen Bevölkerung sein. Diese sind nicht exakt mit denen der kaukasischen Bevölkerung vergleichbar, weshalb in Europa eher von den Referenzwerten nach Libicher et al. auszugehen ist. Libicher et al. fanden keine Korrelation mit dem Alter der Kinder, Lam et al. dagegen beschrieben eine Korrelation mit dem Wachstum der Kinder und einer maximalen Ausdehnung des SAR im Alter von ca. 7 Monaten (39, 40).

Keine der Forschungsgruppen konnte Hinweise auf Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Erweiterung der externen Liquorräume feststellen (41, 42).

Eine ELR wird folglich als Überschreitung der Referenzwerte nach Libicher et al. definiert und liegt vor, wenn die SCW > 3 mm, die CCW > 4 mm und die IHW > 6 mm beträgt. Da SCW und CCW korrelieren und die IHW unabhängig der anderen Messwerte sonographisch erhoben wird, kann bereits die Erhebung von zwei Messwerten, nämlich IHW und entweder SCW oder CCW einen Hinweis für

eine ELR geben (39). Des Weiteren wurde durch Libicher et al. gezeigt, dass es ausreicht, die Messung nur auf einer Hemisphärenseite durchzuführen, da der SAR sich symmetrisch zeigte und die Messunterschiede zwischen rechter und linker Seite nicht mehr als 1 mm betragen (39).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie. Retrospektiv wurden alle FG mit einem Gestationsalter < 32 SSW und < 1.500 g Geburtsgewicht beurteilt, die zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2011 in der Neonatologie Tübingen geboren oder ab dem 1. Lebenstag dort behandelt wurden. Für diese Studie wurden sonographische Aufnahmen des Schädels herangezogen, die routinemäßig im klinischen Alltag erstellt werden. Des Weiteren wurden Ergebnisse der entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungen verwendet.

Letztlich erfolgte die Auswahl der zu beurteilenden Patienten anhand der im folgenden Kapitel genannten Ein- und Ausschlusskriterien und der Vollständigkeit der vorliegenden Daten und Untersuchungsbefunde. Somit ergab sich nach Ausschluss eine Zahl von 77 Patienten (Abbildung 4). Aufgrund der Anzahl an eingeschlossenen Patienten erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei den Einschlusskriterien handelte es sich um ein GA < 32 SSW und ein GG < 1500 g.

Die klinischen Ausschlusskriterien wurden gewählt, um den Einfluss anderer Faktoren auf eine ELR oder die neurologische Entwicklung zu minimieren. Die

Ausschlusskriterien werden im Folgenden aufgelistet: Angeborene Erkrankungen, wie cerebrale Fehlbildungen, syndromale Erkrankungen, Chromosomenstörungen sowie andere angeborene Fehlbildungen, Hydrocephalus internus, Makrozephalie, Zustand nach Meningitis, bekannte Stoffwechselerkrankungen wie Glutarazidurie Typ I, etc., Gerinnungsstörungen, Krampfanfälle, Lungenblutungen und Lungenhypoplasie, intraventrikuläre Blutungen \geq III. Grades, Hirninfarkte, andere Blutungen des Gehirns, Nahtsynostosen sowie PVL und schwere Operationen, insbesondere Operationen am Herzen oder Behandlungen, die die neurologische Entwicklung beeinträchtigen könnten. Außerdem erfolgte ein Ausschluss von Patienten, bei denen Ultraschallbilder oder Nachsorgeuntersuchungen zu den definierten Zeitpunkten fehlten, eine unzureichende Qualität der Ultraschallbilder (Abbildung 3) vorlag und bei Versterben eines Patienten.

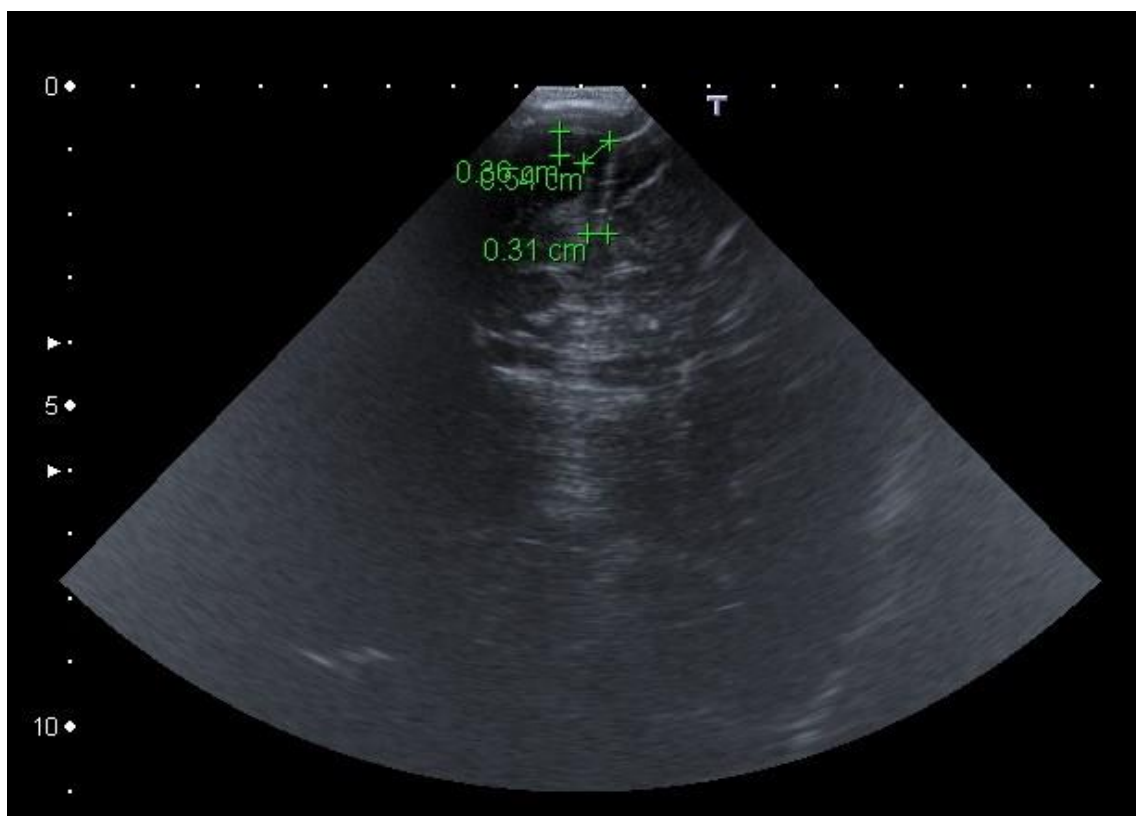


Abbildung 3 Beispiel für eine unzureichende Bildqualität: Die Aufnahme ist verkippt und nicht alle Strukturen sind klar abzugrenzen, die Ebene ist nicht eindeutig auf Höhe der Foramina monroi ausgerichtet (studieneigenes Bild).

2.1.2 Selektion der Studienpopulation nach Ein- und Ausschlusskriterien

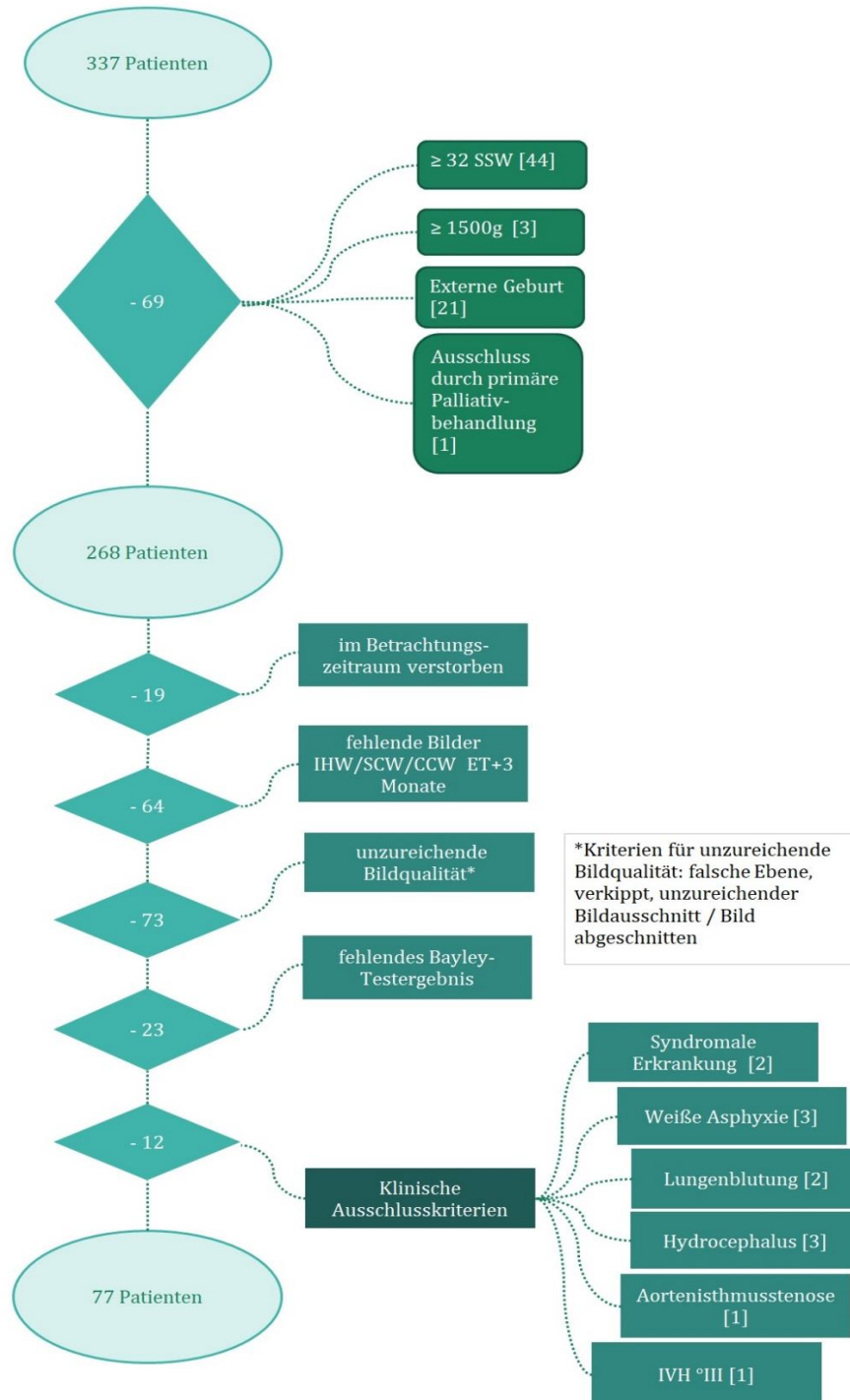


Abbildung 4 Flowchart zum Patientenausschluss: Von 337 Patienten wurden primär 69 ausgeschlossen, im weiteren Verlauf nach Ausschlusskriterien wurden 77 Patienten eingeschlossen.

Es wurden von den 337 in der Tübinger Neonatologie geborenen und behandelten Kinder von 2009-2012 die Daten von 268 Kindern gesammelt. 69 dieser Kinder wurden bereits vor der Datensammlung ausgeschlossen, da es sich um $FG \geq 32$ SSW handelte ($N = 44$), sie ein GG von ≥ 1500 g ($N = 3$) aufwiesen, es sich um Geburten aus einem externen Krankenhaus handelte und eine Verlegung nicht unmittelbar postnatal stattfand ($N = 21$) oder der Ausschluss aufgrund einer primären Palliativbehandlung erfolgte ($N = 1$).

Die Daten wurden in Excel (Excel Version 97-2003) erfasst und die Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 24-27) durchgeführt. Die Daten der 268 erfassten Kinder wurden in SPSS übertragen. Dann fand ein weiterer Ausschluss nach Ausschlusskriterien statt: 19 Kinder verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, bei 64 lagen keine Schädel-Sonographie-Bilder zum Zeitpunkt von korrigiert 3 Monaten vor. Bei 73 weiteren war die Qualität der vorhandenen Bilder zu schlecht, um diese für Messungen zu verwenden und bei 23 Patienten lag kein Bayley-Testergebnis im Alter von korrigiert 24 Monaten vor. Von den verbliebenen Patienten mussten 12 weitere aufgrund klinischer Ausschlusskriterien wie syndromale Erkrankungen ($N = 2$), Aortenisthmusstenose ($N = 1$), weiße Asphyxie ($N = 3$), Lungenblutungen ($N = 2$), IVH °III ($N = 1$) und Hydrocephalus internus ($N = 3$) ausgeschlossen werden (Abbildung 4). Somit lagen für die statistische Auswertung letztlich die Daten von 77 Patienten vor.

2.2 Methoden

Alle Daten wurden an der Klinik für Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen erhoben. Im Vorfeld wurde die retrospektive Studie von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät geprüft und bewilligt (Vorgangsnummer Ethikkommission (200/2015BO2). Die Erhebung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Folglich erhielten alle Patienten eine Patientenidentifikationsnummer und wurden in dieser kodierten Form in eine Datenbank aufgenommen. Identifikationsmöglichkeiten wie der Name, die Initialen und das Geburtsdatum wurden entfernt. Beurteilt wurden Diagnosen und klinische Untersuchungen zu folgenden Zeitpunkten: 1.) nach Geburt, 2.) im korrigierten Alter von 3-4 Monaten und 3.) im korrigierten Alter von 2 Jahren. Zusätzlich wurden die Ergebnisse eines standardisierten entwicklungsneurologischen Tests, der BSID II in der deutschen Version, erfasst.

2.2.1 Klinische Daten und Parameter

Erfasst wurden vorhandene Informationen zu Patienten und Schwangerschaft aus dem elektronischen Akten- und Visitenprogramm der Neonatologie Tübingen „Neodat“ (Version 5.1840.1) und „Nachsorge“ (Version 5.2105.1) sowie auf dem Server hinterlegte Arztbriefe mittels des Softwareprogramms „SAP®“. Alle Daten und Parameter wurden unter einer Patientenidentifikationsnummer verschlüsselt und in einem Datensatz gespeichert. Einige Kinder wurden in anderen Kliniken weiterbehandelt, weshalb teilweise keine Informationen zu Folgeuntersuchungen vorlagen. Diese wurden, nach Erhalt der Einverständniserklärung durch die Eltern mit Befreiung von der Schweigepflicht, von den anderen behandelnden Zentren angefordert und pseudonymisiert ergänzt.

Aufgenommen wurden Daten zu GA, GG, Körperlänge, KU (jeweils mit Perzentilen nach Voigt et al. (43)) Geschlecht, Schwangerschaft (Einlings-/Mehrlingsschwangerschaft Tokolyse, Lungenreife), Gründe für die Frühgeburtlichkeit (Vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung,

Infektionen, etc.), Geburt (Geburtsmodus, Komplikationen, Apgar-Score, Beatmung/Intubation), Medikamentenangaben- und -dosierungen (Corticosteroide, Coffein, Antibiotika, etc.), Behandlungen im Verlauf (Beatmung, Atemunterstützungssysteme, Bluttransfusionen, etc.), Frühgeborenen Erkrankungen (ROP, BPD, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, etc.), Gewicht, KU und Länge mit Perzentilen im Verlauf, neu aufgetretene Erkrankungen, klinische Auffälligkeiten in der Entwicklung, sozialer Status der Eltern und neurologische Folgeuntersuchungen (Bayley-Testung).

2.2.2 Sonographie als Untersuchungsmethode des Gehirns bei Frühgeborenen

Die sonographische Untersuchung des Gehirns erfolgt immer am schlafenden Kind, weshalb dieses kaum gestört wird. Im Inkubator kann diese Methode durch die Eingriffsklappen erfolgen, um ein Auskühlen des Kindes zu verhindern. Das benutzte Ultraschallgel wird ebenfalls im Vorfeld auf Körpertemperatur angewärmt. Die Ultraschalluntersuchung kann demnach im Gegensatz zur MRT-Untersuchung flächendeckend bei allen FG unkompliziert durchgeführt werden.

In der sonographischen Untersuchung des Gehirns werden Standardschnitte erstellt und damit vergleichbar gemacht. Auf diesen Schnitten können strukturelle Auffälligkeiten sowie Blutungen detektiert werden. Es werden die Anlage des Balkens, die Gyrierung, der Plexus und die Ventrikelweite beurteilt. Außerdem erfolgt eine Begutachtung des Kleinhirns und der externen Liquorräume mit Interhemisphärenspalt sowie eine Dopplermessung der arteriellen Durchblutung.

2.2.2.1 Grundlagen der Sonographie

Die Sonographie als Bildgebung beruht auf dem physikalischen Phänomen, dass Schallwellen sich in unterschiedlichen Medien unterschiedlich schnell ausbreiten und an Übergangsf lächen reflektiert werden. In der Sonographie werden Ultraschallwellen verwendet, somit Schallwellen mit einer nichthörbaren Frequenz. Als Ultraschall wird eine Wellenlänge ab 16 kHz bezeichnet. Für die medizinische Anwendung der Sonographie wird standardmäßig ein Frequenzbereich zwischen 2-13 MHz genutzt (44). Zur Schädelsonographie von Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen werden normalerweise Frequenzen zwischen 3,5 und 10 MHz verwendet. (27)

Die für die Sonographie notwendigen Schallwellen werden durch den piezoelektrischen Effekt erzeugt. Dieser wurde 1880 von den Brüdern Jacques und Pierre Curie entdeckt. Durch Anlage von elektrischem Wechselstrom an Piezokristallen (z.B. Quarzkristallen) beginnen diese aufgrund ihrer Ladungseigenschaften zu schwingen, wodurch sich eine Welle ausbreiten kann. Ebenso lässt sich der Effekt umkehren, sodass sich eine zurückkehrende Schallwelle wieder in ein elektrisches Signal umwandeln lässt (44, 45). In modernen Schallköpfen wird eine Vielzahl dieser Piezoelemente verbaut, um somit die notwendigen Schallwellen zu erzeugen. Damit die Schallwellen nahtlos in den Körpern eindringen können, wird Ultraschallgel auf der Kontraktfläche zwischen Schallkopf und Körperoberfläche aufgetragen. Die Schallwellen werden innerhalb des Körpers von verschiedenem Gewebe unterschiedlich stark absorbiert und an Grenzflächen unterschiedlich stark gebeugt und reflektiert (Abbildung 5).

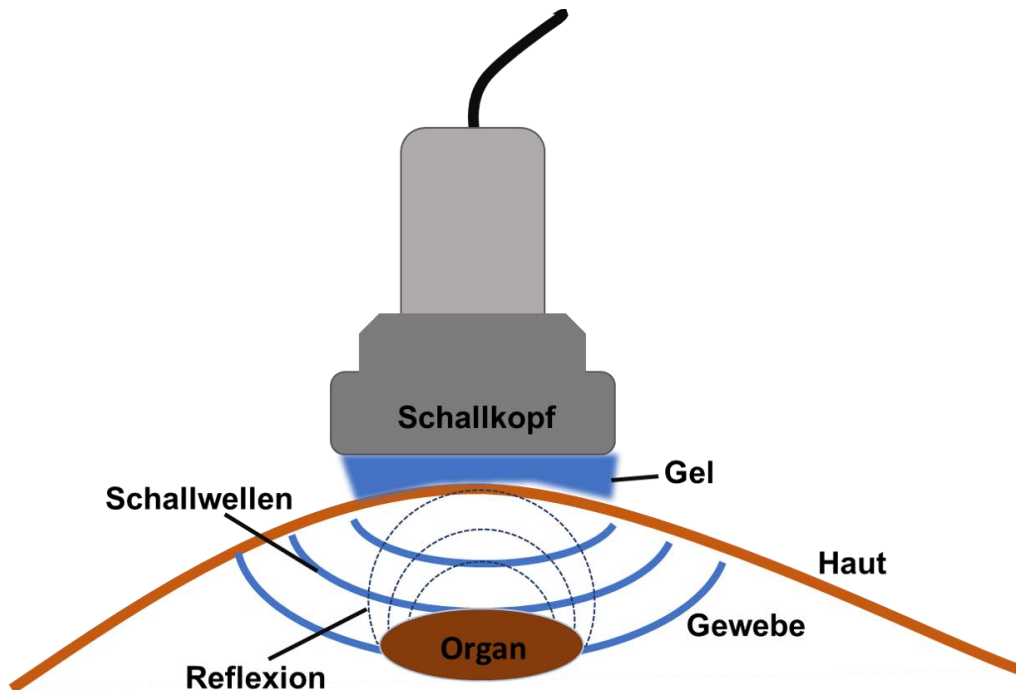


Abbildung 5 Schematische Darstellung einer Ultraschallsonde und ihrer Anwendung: Um die Kontaktfläche zu minimieren, wird zwischen Schallkopf und Haut ein Kontaktgel aufgetragen. Der Schall wird über das Gel und die Haut auf das Gewebe übertragen und unterschiedlich stark, z.B. von einem Organ, reflektiert (Zeichnung der Autorin).

Die reflektierten Schallwellen werden vom Schallkopf wieder detektiert und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Genutzt wird der sogenannte „B-Mode“ (aus dem Englischen von „brightness modulation“, zu Deutsch etwa Helligkeitsmodulation). Hier werden die Amplituden der reflektierten Wellen in Graustufen dargestellt. Durch die Zuordnung der Wellen zu Bildpunkten entsteht ein zweidimensionales Bild in Echtzeit (44, 45).

Absorption und Frequenz der Ultraschallwellen sind zueinander proportional. Dadurch ermöglichen niedrige Ultraschallfrequenzen ein tieferes Eindringen bei wenig Absorption, jedoch daraus folgend mit einer geringeren Auflösung. Durch hohe Frequenzen lässt sich eine hohe Auflösung erreichen, bei allerdings nur niedriger Eindringtiefe ins Gewebe. Für unterschiedliche Anwendungsbereiche wurden verschiedene Schallköpfe mit angepassten Frequenzbereichen

entwickelt (Abbildung 6). Für die Sonographie des Schädels ist ein Schallkopf mit kleiner Auflagefläche notwendig, um das Schallfenster durch die große Fontanelle zu nutzen. Dennoch soll ein großer Bildausschnitt in der Tiefe aufgezeigt werden, weshalb normalerweise Sektorschallköpfe verwendet werden (27). Der Nahbereich kann mit einem Linearschallkopf für hochauflösende Detailaufnahmen dargestellt werden. Zum Beispiel für die Darstellung der Gehirnoberfläche mit den äußeren Liquorräumen, jedoch ohne sichere Zuordnung der Ebene.

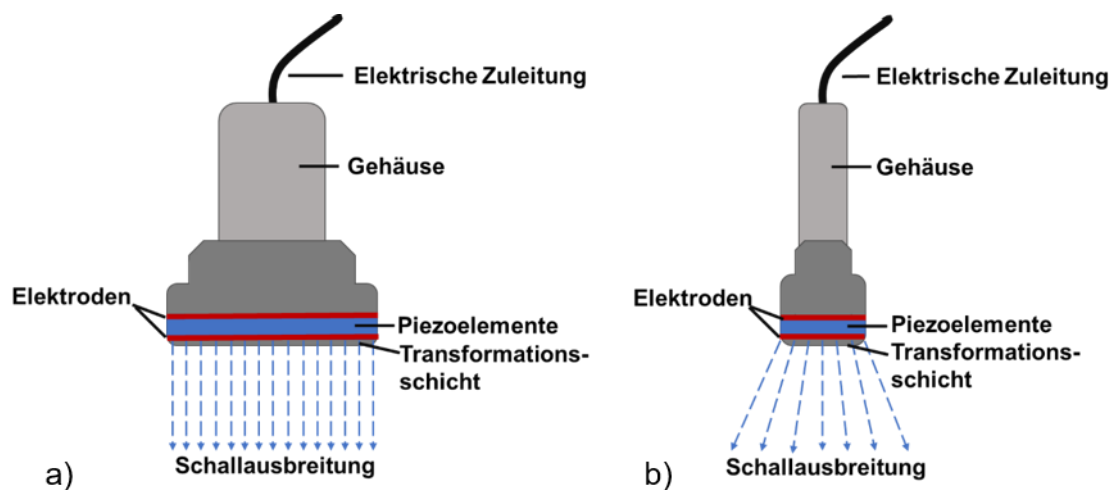


Abbildung 6 Schematische Darstellung von a) Linearschallkopf und b) Sektorschallkopf: Unter der Auflagefläche befindet sich eine Transformationsschicht und dahinter sitzen die Piezoelemente. Je nach Anordnung wird ein linearer Schall (a) Linearschallkopf) oder durch unterschiedliche Ansteuerung der Elemente ein gefächerter Schall (b) Sektorschallkopf) erzeugt (Zeichnung der Autorin).

2.2.2.2 Durchführung der sonographischen Untersuchung

Die Untersuchung der externen Liquorräume wurde im Rahmen der Routine-Ultraschalluntersuchungen des Schädels durchgeführt, die jedes FG in der Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen erhält. Die Sonographie wurde von Ärztinnen und Ärzten der Neonatologie Tübingen während des stationären Aufenthalts der Patienten und bei der Nachsorgeuntersuchung in der neonatologischen Ambulanz durchgeführt. Die sonographisch erhobenen Bilder wurden nach der Untersuchung elektronisch gespeichert. Es wurden die Standardschnitte in der Sagital- und Koronarebene mit Schallfenster durch die vordere Fontanelle erfasst. Routinemäßig erfolgen die schädelsonographischen Untersuchungen bei FG < 32 SSW am 1., 3. und 7. Lebenstag, sowie in regelmäßigen Abständen von ca. einer Woche zur Verlaufsbeobachtung sowie vor Entlassung. Bei Auffälligkeiten kann die Frequenz der Untersuchungen jederzeit erhöht werden. Außerdem wird ein Schädelchall bei der Nachsorgeuntersuchung in der neonatologischen Ambulanz im korrigierten Alter von 3 Monaten durchgeführt.

2.2.2.3 Auswertung der sonographischen Daten

Die Beurteilung und Ausmessung der Bilder erfolgte retrospektiv durch die Autorin. Dies erfolgte mit Hilfe der internen elektronischen Datenbank „Centricity Enterprise Web“ (Version 3.0 © 2006 GE Medical Systems), in der alle bildgebenden Verfahren, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt werden, automatisch abgespeichert werden. Das Programm „Centricity Enterprise Web“ ist flächendeckend auf den Computern der Neonatologie Tübingen installiert, weshalb sich alle Bilder uneingeschränkt vom Server abrufen lassen.

Im Programm selbst können die Bilder mit einem linearen Mess-Tool nochmals ausgemessen werden. Die Angabe erfolgt nach Vorgabe durch das Programm in Zentimetern (cm). Nach der Messung wurden die Bilder in höchstmöglicher Qualität als jpeg-Dateien zur weiteren Dokumentation abgespeichert.

Die Auswahl der auszumessenden Bilder erfolgte auf Grundlage der Qualität, anhand folgender Kriterien: Schnittebene, Verkippung, Schärfe, Symmetrie, Kompression der Fontanelle, Größe des Bildausschnittes und Beurteilbarkeit der Schnittebene.

Ausgemessen wurden Bilder, die im mittleren Koronarschnitt auf Höhe der Foramina Monroi und Anschnitt des dritten Ventrikels erstellt wurden (Abbildung 7).

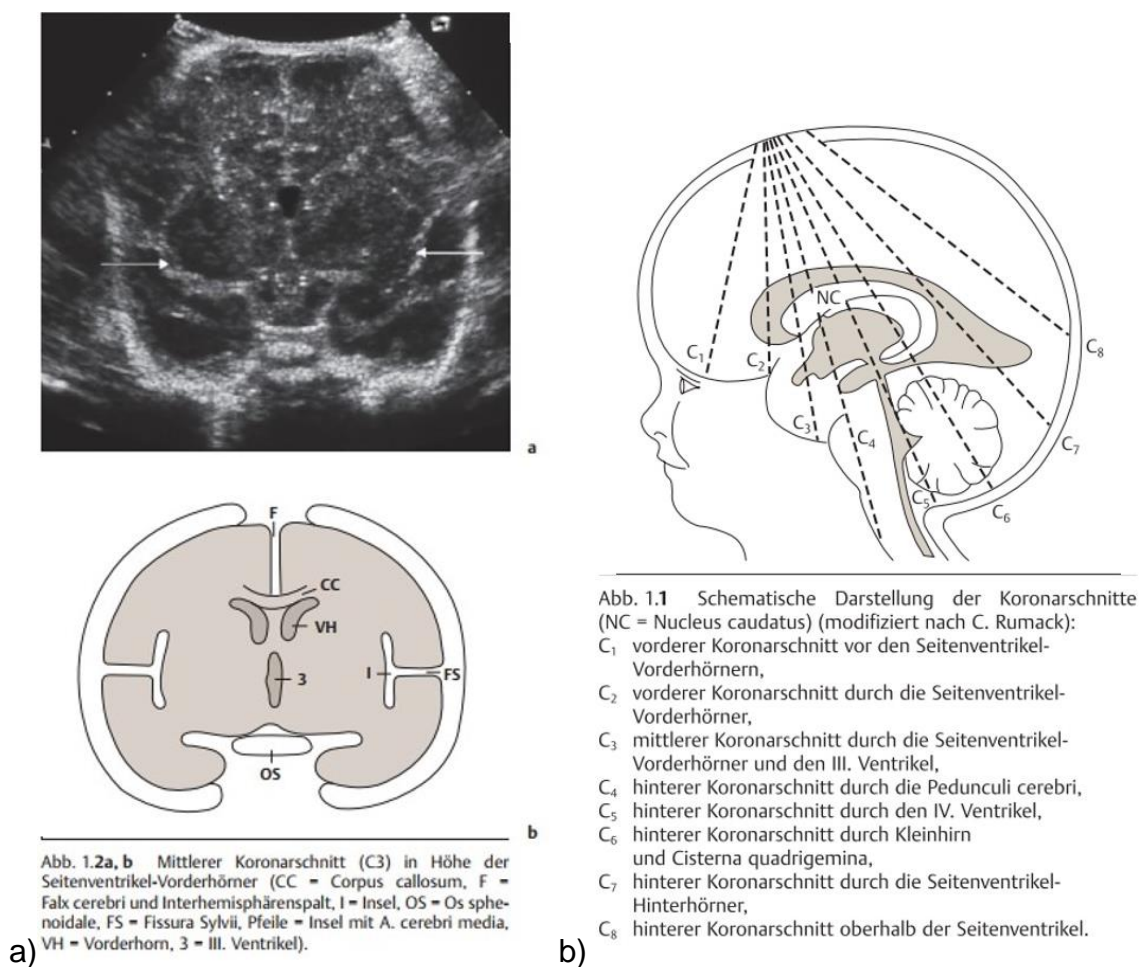


Abbildung 7 Mittlerer Koronarschnitt C3 in Höhe der Foramina Monroi a) mittlerer Koronarschnitt schematisch (unten) und als sonographisches Beispiel (oben) b) Schematische Darstellung der Koronarschnitte, Blick von sagittal (27).

Eine leichte Neigung des Schallkopfes wurde toleriert und die Messung entsprechend angeglichen, wenn der Bildausschnitt ausreichend groß war, um die richtige Schnittebene beurteilen zu können. Kriterien für die richtige Schnittebene waren symmetrische Seitenventrikel-Vorderhörner, mittlerer Interhemisphärenspalt, symmetrische Darstellung der Insula, Anschnitt des dritten Ventrikels (Abbildung 8) (27).

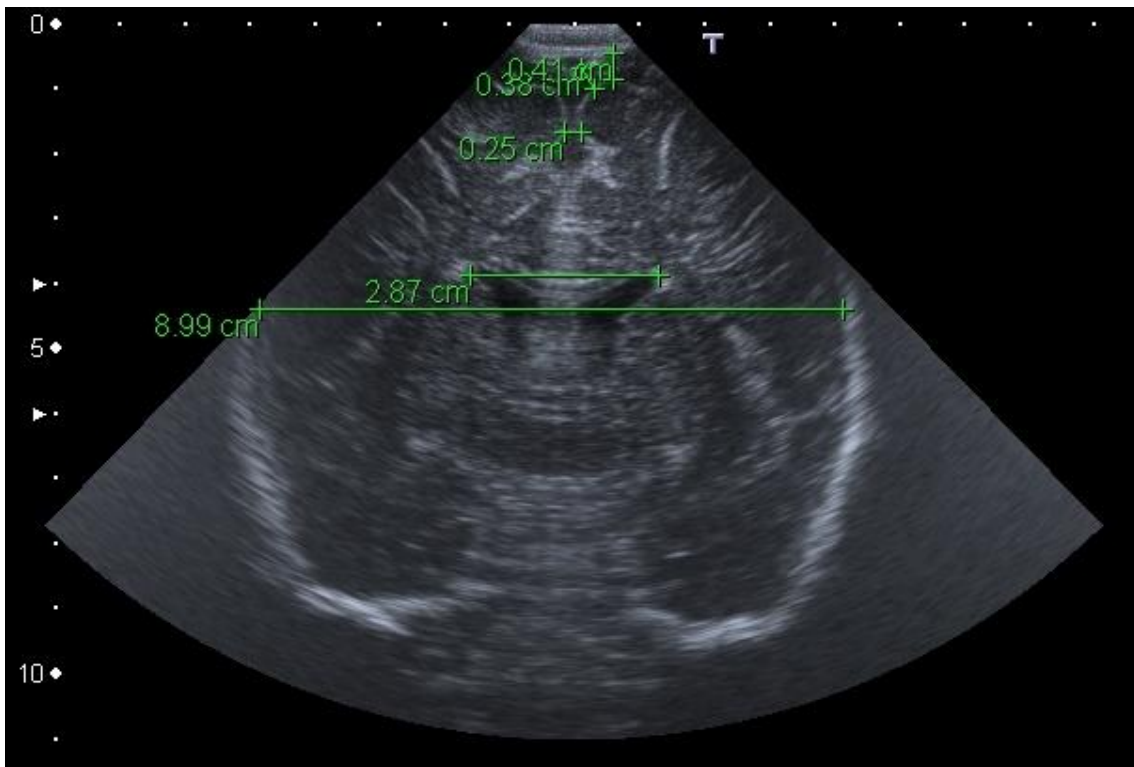


Abbildung 8 Aufnahme mit dem Sektorschallkopf durch die große Fontanelle. Beispiel für eine ausreichend gute Bildqualität: Die Abbildung ist symmetrisch ausgerichtet, die Seitenventrikel-Vorderhörner sind beidseits gut abgebildet, der dritte Ventrikel angeschnitten. Die Strukturen sind klar erkennbar, die äußeren Liquorräume sind eindeutig abgrenzbar (studieneigenes Bild).

Ein Ausüben von Druck auf den Schallkopf über der Fontanelle musste ausgeschlossen werden, da sonst die Ergebnisse verfälscht würden. Dies wurde

durch eine deutliche Senkung und Kompression des Bereichs direkt unterhalb des Schallkopfes detektiert. Diese Bilder wurden nicht verwendet.

Es wurden Bilder ausgemessen, die sowohl mit einem pädiatrischen Linearschallkopf (Abbildung 9), als auch mit einem pädiatrischen Sektorschallkopf (Abbildung 8) erstellt worden waren. Verwendet wurden Schallköpfe mit Frequenzen von 3,5 - 10 MHz. Bei den Linearschallköpfen ist die Auflösung im Nahbereich besser, dagegen bietet ein Sektorschallkopf eine bessere Übersichtsaufnahme und eine höhere Eindringtiefe. Oftmals war mit dem Linearschallkopf der äußere Liquorraum sehr gut darstellbar, jedoch die Schnittebene nicht genauer bestimmbar, weshalb häufiger die Bilder des Sektorschallkopfes zur Beurteilung herangezogen wurden. Insgesamt wurden 3686 Bilder von 337 Kindern abgespeichert. Dabei wurden zunächst alle schädelsonographischen Bilder, egal zu welchem Lebenszeitpunkt erstellt, ausgemessen. Alle Messungen wurden zunächst in einer Exceltabelle mit der Patientenidentifikationsnummer aller Kinder gesichert. Von diesen gesammelten Daten sind letztlich die Messungen zu folgenden Zeitpunkten in die vorläufige Datenerfassung eingegangen: 1.) Innerhalb der ersten Lebenstage, 2.) im Alter von korrigiert 3 Monaten, 3.) im Alter von korrigiert 9 Monaten, wenn vorhanden.

2.2.2.3.1 Bestimmung der Weite des Subarachnoidalraums

Pro Bild wurden drei Messwerte zur Beurteilung der Weite des Subarachnoidalraumes mittels des standardisierten Vorgehens nach Frankel et al. (42) erhoben: Die SCW, die CCW und die IHW des Subarachnoidalraumes. Die SCW wird dabei von der Gehirnoberfläche diagonal zum Sinus sagitalis superior gemessen, die CCW von der Gehirnoberfläche senkrecht nach oben zum Kraniaum und die IHW zwischen den beiden Hemisphären (Abbildung 9). Bei normalen anatomischen Verhältnissen ist von einer Symmetrie der beiden Hemisphären auszugehen, weshalb nur die Messwerte von jeweils einer Seite verwendet wurden. Die Auswahl, welche Seite vermessen wurde, war abhängig von der Bild- und Messqualität. Es wurde jeweils die Messung mit den größten Distanzen verwendet. Teilweise zeigten sich die Weiten zu schmal, um

ausgemessen zu werden, bzw. lagen die Hemisphären aneinander oder an den angrenzenden Strukturen an. In diesen Fällen wurde ein Abstand von 0 mm erhoben. Diese Problematik wurde auch schon von Prassopoulos et al. beschrieben. In deren Erhebung konnten bei den meisten CT-Bildern die äußeren Liquorräume und die IHW nicht ausgemessen werden konnten, weil sie zu klein waren (46).

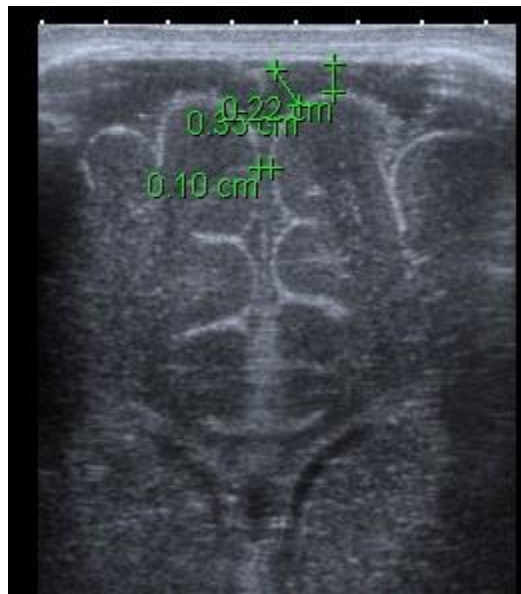


Abbildung 9 Aufnahme mit dem Linearschallkopf durch die große Fontanelle. Messung von interhemisphärischer Weite (IHW), sinukortikaler Weite (SCW) und kraniokortikaler Weite (CCW) (studieneigenes Bild).

2.2.2.3.2 Ventrikelindex

Da ein interner Hydrozephalus ebenfalls mit erweiterten äußeren Liquorräumen einhergehen kann, ist es notwendig das Vorliegen eines internen Hydrozephalus auszuschließen. Dazu werden die inneren mit Hirnwasser gefüllten Räume, also die Hirnventrikel, ausgemessen. Prassopoulos et al. führten Messungen in CT-Bildern von Kindern mit Makrozephalie oder abnormer Kopfumfangszunahme durch und bestimmten unter anderem die Weite der Vorderhörner, die Weite des

Interhemisphärenspaltes sowie den internen Schäeldurchmesser längs und quer. Verschiedene Messungen wurden darauf basierend ins Verhältnis mit dem Schäeldurchmesser gesetzt. Hierdurch ließ sich auch die Ratio der Vorderhörner der Seitenventrikel mit der inneren Schädelbreite auf Höhe der Foramina monroi bilden (46). Als normal proportioniert wurden die Mittelwerte mit einer Abweichung von zwei Standardabweichungen (STD) erachtet.

Es wurde deshalb zum Ausschluss eines kommunizierenden Hydrocephalus, zusätzlich zu den Messungen von IHW, SCW und CCW, der Ventrikelindex erhoben. Dabei handelt es sich um die Ratio zwischen der maximalen Distanz der lateralen Ausdehnung der Vorderhörner und der maximalen inneren Schädelbreite, gemessen im Coronarschnitt auf Höhe der Foramina Monroi (vgl. Abbildung 10). Bei der Beurteilung ist es sinnvoll, vor allem die Weite der Seitenventrikel zu berücksichtigen, da sich Erweiterungen zuerst in diesem Bereich zeigen (27).

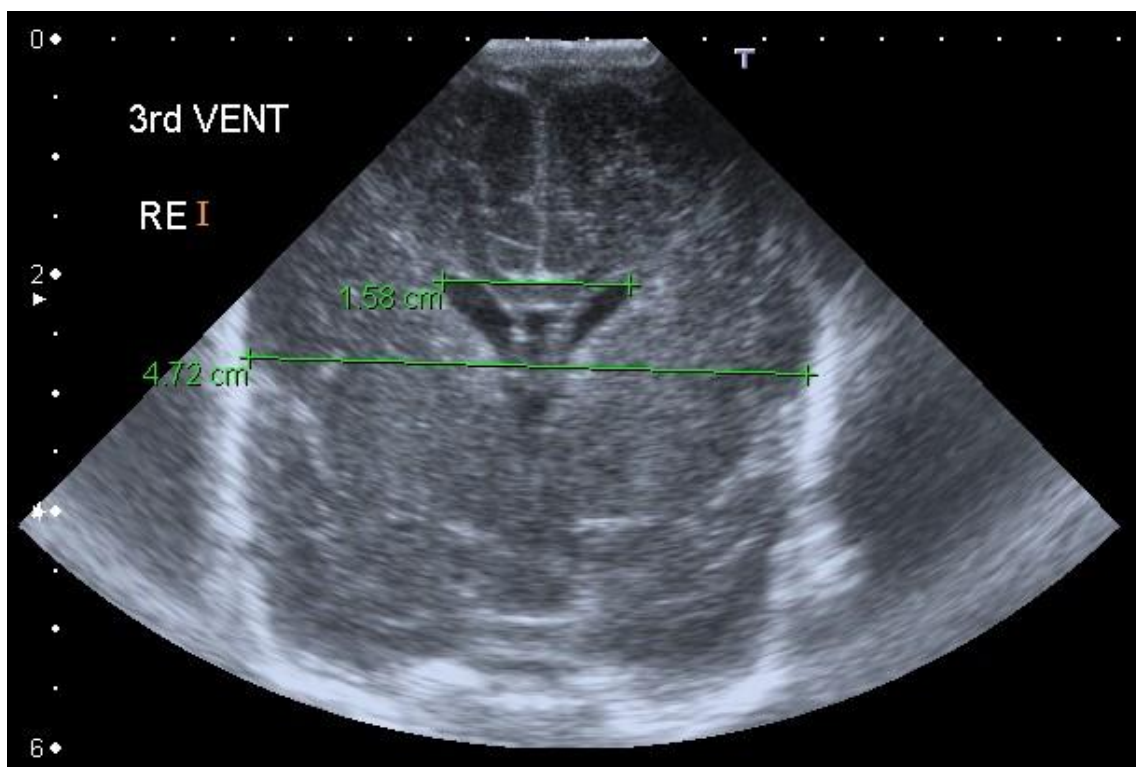


Abbildung 10 Messung des Ventrikelindex (studieneigenes Bild).

2.2.3 Beurteilung der neurologischen Entwicklung und Frühgeborenen Nachsorgeuntersuchung

Die Beurteilung der neurologischen Entwicklung erfolgte durch die FG Nachsorgeuntersuchungen anhand der Diagnosen und der BSID II im Alter von korrigiert 24 Monaten. Es ist schwierig, die kognitive Entwicklung der Kinder im ersten Lebensjahr vorherzusagen, deshalb erscheint die Beurteilung im korrigierten Alter von 24 Monaten sinnvoll. Ab diesem Alter steigt die Vorhersagekraft erheblich an (12, 15). Bestehen mit einem korrigierten Alter von 24 Monaten deutliche Probleme in der Entwicklung, so ist auch von einer dauerhaften Beeinträchtigung der kognitiven Leistung auszugehen (16). Sichere Vorhersagen lassen sich jedoch nicht treffen, sodass manche Defizite erst im Schul- und Jugendalter auffallen (17).

Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden aus dem elektronischen Akten- und Visitenprogramm „Nachsorge“ der Neonatologie Tübingen entnommen, außerdem aus dort und auf den Servern hinterlegten Arztbriefen und neuropsychologischen Befunden. Daten, die nicht in elektronischer Form vorlagen, wurden aus den Papierakten der Patienten im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Neuropädiatrie der Kinderklinik Tübingen erfasst. Eltern der Kinder, die sich nicht im SPZ Tübingen zur FG-Nachsorge in Behandlung befanden, wurden postalisch um die Einwilligung zur Anforderung der Daten und Entbindung von der Schweigepflicht von anderen Kliniken bzw. Zentren gebeten. 33 Familien wurden angeschrieben, 21 Briefe waren nicht zustellbar, 5 Familien meldeten sich telefonisch zurück, 7 Familien unterschrieben die Schweigepflichtsentbindung zur Anforderung der Befunde, davon schickten 4 die Befunde direkt zu. Fehlende Dokumente wurden daraufhin aus den SPZs in Reutlingen, Villingen-Schwenningen und Ludwigsburg angefordert. Dabei handelte es sich insbesondere um die Somatogramme (Größe (cm), Gewicht (kg) und KU (cm)) und die Bayley II-Untersuchung zum Zeitpunkt von korrigiert 24 Monaten.

Bei den FG Nachsorgeuntersuchungen im SPZ der Kinderklinik Tübingen werden ehemalige FG körperlich untersucht und neuropsychologisch getestet. Daraus lässt sich ein interdisziplinäres Behandlungskonzept zur bestmöglichen Förderung und Behandlung erstellen. Hierbei wird vor allem auf die motorische und kognitive Entwicklung sowie auf das soziale Verhalten besonderer Wert gelegt. Im Alter von korrigiert 24 Monaten stehen dazu die BSID II zur Verfügung. Hierdurch können Risikokinder identifiziert und eine Entwicklungsverzögerung frühzeitig detektiert werden. Außerdem handelt es sich bei den BSID um ein standardisiertes, international angewendetes Verfahren (47).

2.2.3.1 Bayley Scales of Infant Development II (BSID II)

Die BSID wurden von Nancy Bayley entwickelt und 1969 erstmals im englischsprachigen Raum veröffentlicht. Die zweite Auflage erschien im Jahr 1993, die deutschsprachige Version liegt seit 2006 vor. Im Jahr 2006 wurde die BSID III, die grundlegend verändert wurde und mehr Entwicklungsdimensionen enthält, veröffentlicht. Sie enthält beispielsweise eine Skala zur Beurteilung der sprachlichen Entwicklung. Eine deutsche Fassung dieses Tests steht erst seit 2014 zur Verfügung. Die Kliniken und SPZs müssen diese Tests offiziell erwerben, weshalb keine Veröffentlichung im Anhang erfolgen kann.

Bei den BSID handelt es sich um einen standardisierten entwicklungsneurologischen Test, der in drei Teile unterteilt ist: einen motorischen, einen kognitiven und einen Verhaltensteil. Die BSID II und III gelten als Goldstandard in der Entwicklungsdiagnostik und verfügen über die aktuellste Normierung im Vergleich zu anderen entwicklungsdiagnostischen Skalen und Tests, wie z.B. die Griffiths-Skalen und die Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (15). Der Test ist ab der zweiten Version für Kinder zwischen 1 und 42 Monaten anwendbar. Da die BSID den Stand des Kindes in Bezug auf die Normalverteilung der jeweiligen Altersgruppe angibt, kann sie für all diese Zeiträume gleichwertig verwendet werden (15). Zur Entwicklung der Testaufgaben, die in den BSIDs verwendet werden, wurden Ergebnisse der

langjährigen Forschung im Kleinkind- und Säuglingsalter verwendet. Diese Aufgaben untersuchen eine Vielzahl von Faktoren, unter anderem die kognitive Entwicklung und Funktion der Kinder. Bei der Auswertung der Bayley-Ergebnisse werden die Rohwerte abhängig vom korrigierten Alter des Kindes als „Mental Development Index“ (MDI) anhand einer Tabelle abgelesen. Der MDI ist als eine standardisierte Stichprobe von Rohwerten definiert und zeigt eine Normalverteilung mit Mittelwert von 100 und einer STD von 15 an. Somit gilt ein Testergebnis von 85-115 als normal, Werte über 115 gelten als überdurchschnittlich und Werte kleiner 85 als unterdurchschnittlich (47). Folglich wurde der Grad der Entwicklungsverzögerung in drei Bereiche aufgeteilt: Keine Entwicklungsverzögerung bei einem MDI von > 84 (1 oder weniger STD unter dem Mittel), eine mögliche Entwicklungsverzögerung bei einem MDI zwischen 70 und 84 (2 STD unter dem Mittel) und einer schweren Entwicklungsverzögerung bei einem Wert < 70 (3 oder mehr STD unter dem Mittel).

Die BSID II in der deutschen Version werden routinemäßig in Tübingen bei der Nachsorgeuntersuchung durch geschultes Personal mit Erfahrung in der Anwendung durchgeführt. Bei einigen wenigen Patienten wurden bereits die BSID III verwendet, da diese ab 2014 neuerdings vorhanden war. Diese Daten wurden ebenfalls eingeschlossen, da zwar die Teststruktur verändert wurde, jedoch die Einordnung der mentalen Entwicklung weiterhin standardisiert über diese Skalen und den MDI möglich ist.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich mittels der BSID eine kognitive Entwicklungsstörung nicht differenzieren lässt. So sind die BSID bei Kindern mit schweren Behinderungen nicht standardisiert anwendbar. Aus genannten Gründen war bei einigen Patienten aufgrund einer schweren globalen Entwicklungsverzögerung keine Testung möglich (47).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten und Somatogramme

Die Geschlechterverteilung unter den 77 eingeschlossenen Patienten zeigte sich ausgeglichen: 38 männliche FG (49,4 %) und 39 weibliche FG (50,6 %). Das mediane Gestationsalter lag bei 27+5 SSW mit einer Spanne von 23+1 SSW bis 31+6 SSW. Die Verteilung des Geburtsgewichts erstreckte sich von minimal 340 g bis maximal 1490 g mit einem Mittelwert von 938 g, entsprechend einem Perzentilenbereich von < Perzentile (P) 3 bis P 70. Die Körperlänge bei Geburt lag zwischen 25 und 44 cm mit einem Mittelwert von 34,65 cm und einer Perzentilenverteilung von < P 3 bis P 90, Der KU bei Geburt lag zwischen 19 und 29 cm mit einem Mittelwert von 24,73 cm und einem Perzentilenbereich von < P 3 bis P 70 (Tabelle 1).

Tabelle 1 Somatogramme aller eingeschlossenen Patienten bei Geburt mit Geburtsgewicht (GG), Länge und KU mit den jeweiligen Perzentilen nach Voigt et al. (43), wobei ein Perzentilenwert von 3 auch alle Werte kleiner der dritten Perzentile mit umfasst.

		GG in kg	Perzentile GG	Geburtslänge in cm	Perzentile Geburtslänge	Kopfumfang bei Geburt in cm	Perzentile Kopfumfang bei Geburt
N	Gültig	77	77	77	77	77	77
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		,93825		34,651		24,725	
Minimum		,340	3	25,0	3	19,0	3
Maximum		1,490	70	44,0	90	29,0	70

Im Alter von korrigiert 3 Monaten wurden erneut die Somatogramme der Kinder erhoben (Tabelle 2). Das Gewicht lag dabei zwischen 3,4 und 8,5 kg mit einem Mittelwert von 5,5 kg und einer Perzentilenspanne von < P 3 bis > P 97. Die Körperlänge lag zwischen 51,3 und 68,2 cm mit einem Mittelwert von 59,3 cm

und einer Perzentilenverteilung zwischen < P 3 und P 92 (basierend auf den Perzentilen von Voigt et al. (43)). Der KU fehlte bei einem Kind, somit wurde er nur bei 76 Kindern erhoben und lag zwischen 36,3 und 44,7 cm (Mittelwert 40,1 cm). Es zeigte sich eine Perzentilenspanne von < P 3 bis > P 97.

Tabelle 2 Somatogramme aller eingeschlossenen Patienten im korrigierten Alter von 3 Monaten mit Gewicht, Länge und Kopfumfang (KU) und den jeweiligen Perzentilen nach Voigt et al. (43), wobei ein Perzentilenwert von 3 auch alle Werte kleiner der dritten Perzentile sowie ein Perzentilenwert von 97 alle Werte größer der 97. Perzentile mit beschreibt

		Gewicht 3 Monate in kg	Perzentile Gewicht 3 Monate	Länge 3 Monate in cm	Perzentile Länge 3 Monate	Kopfumfang 3 Monate in cm	Perzentile Kopfumfang 3 Monate
N	Gültig	77	77	77	77	76	76
	Fehlend	0	0	0	0	1	1
Mittelwert		5,53634		59,342		40,057	
Minimum		3,426	3	51,3	3	36,3	3
Maximum		8,525	97	68,2	92	44,7	97

Tabelle 3 Perzentilenverteilung KU im korrigierten Alter von 3 Monaten. Bei 2 Kindern (2,6 %) lag ein KU von $\geq P 97$ vor.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	3	14	18,2
	4	2	2,6
	6	2	2,6
	10	7	9,1
	15	2	2,6
	20	5	6,5
	25	1	1,3
	30	13	16,9
	40	11	14,3
	50	5	6,5
	60	4	5,2
	70	3	3,9
	75	2	2,6
	85	1	1,3
	94	1	1,3
	96	1	1,3
	97	2	2,6
	Gesamt	76	98,7
	Fehlend	System	1
Gesamt		77	100,0

Bei zwei Kindern (Patientennummer 29 und 122) zeigte sich im Alter von korrigiert 3 Monaten ein KU von P 97 oder größer (Tabelle 3). Bei Geburt hatte bei diesen beiden Kindern der Kopfumfang auf der 50. Perzentile gelegen.

3.2 Erweiterung der äußeren Liquorräume

In der Studienpopulation lag bei 72,7 % keine ELR im Sinne einer Erweiterung von IHW und SCW oder CCW größer der Referenz (IHW > 6 mm, SCW > 3 mm oder CCW > 4 mm) vor. Von den 21 Patienten mit einer Erweiterung zeigten 16 Patienten eine Vergrößerung aller 3 Messwerte über der Referenz (Abbildung 11).

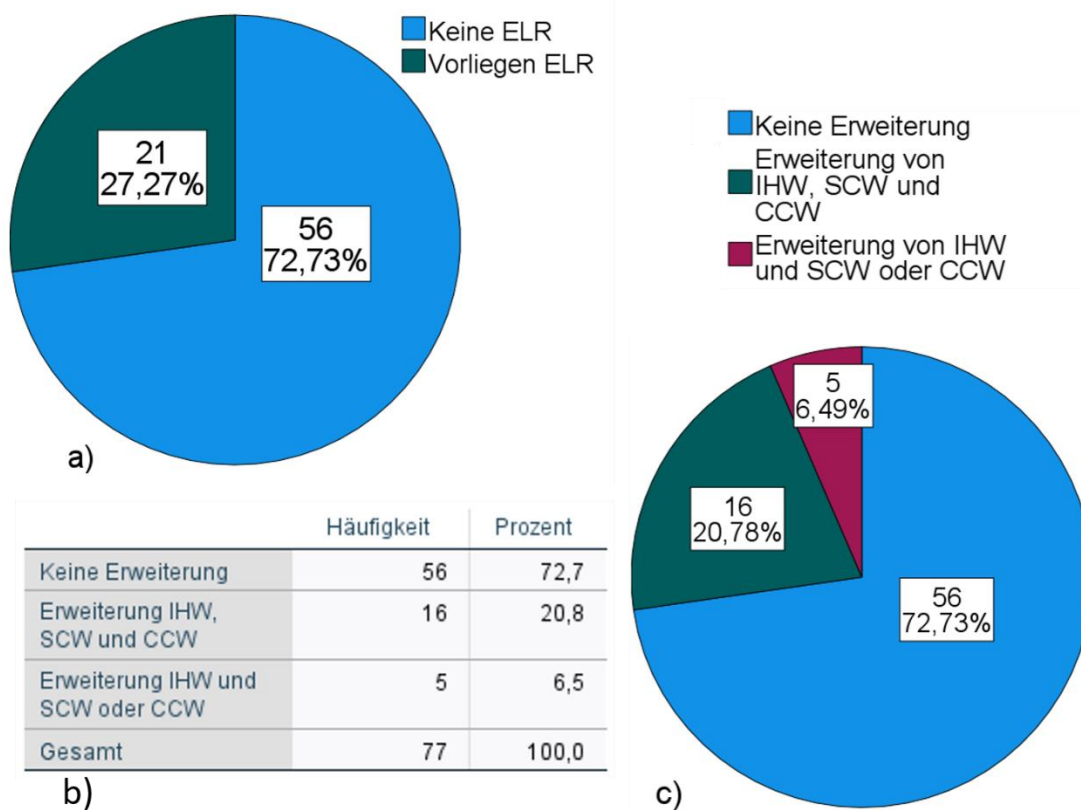


Abbildung 11 Häufigkeit der Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR): a) Bei 73 % der Patienten liegt keine ELR vor (blau), bei 27 % zeigte sich eine Erweiterung (grün). b) u. c) Bei 21 von insgesamt 79 Patienten zeigte sich eine ELR, davon zeigte sich bei 16 Patienten (21 %) eine Überschreitung von der sinukortikalen Weite (SCW), der kraniokortikalen Weite (CCW) und der interhemisphärischen Weite (IHW) (grün) und bei weiteren 5 (6 %) eine Überschreitung von 2 Messwerte (violett), wobei die IHW immer erweitert war.

3.2.1 SCW

Die Werte der SCW lagen zwischen minimal 0,12 cm und maximal 1,36 cm, bei der Verteilung handelte es sich um eine Normalverteilung (Abbildung 12 a)). Der Mittelwert der SCW-Messwerte lag bei 0,53 cm und die STD bei 0,22 cm bei $n=77$. Es zeigte sich, dass 87 % der gemessenen SCW-Werte oberhalb der Referenz lagen (Abbildung 12 b)).

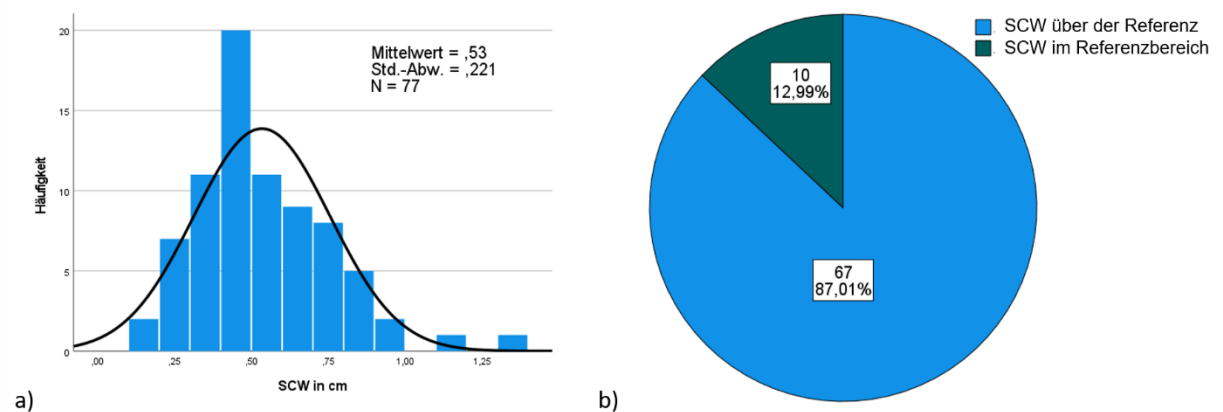


Abbildung 12 a) Verteilung der sinukortikalen Weite (SCW): Normalverteilung mit Mittelwert von 0,53 cm und STD von 0,22 cm, $N = 77$. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden SCW: 13 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs.

3.2.2 CCW

Die Werte der CCW wiesen Werte zwischen minimal 0,1 cm und maximal 1,25 cm auf. Bei der Verteilung der CCW-Werte handelte es sich um eine Normalverteilung (Abbildung 13). Der Mittelwert der CCW-Messwerte liegt bei 0,46 cm und die STD bei 0,217 cm. Es zeigt sich, dass 60 % der gemessenen CCW-Werte oberhalb der Referenz liegen. Bei all diesen über der Referenz liegenden CCW-Werten war auch die SCW vergrößert, jedoch waren nur bei 15 von 46 Patienten (33 %) ebenfalls die IHW erweitert.

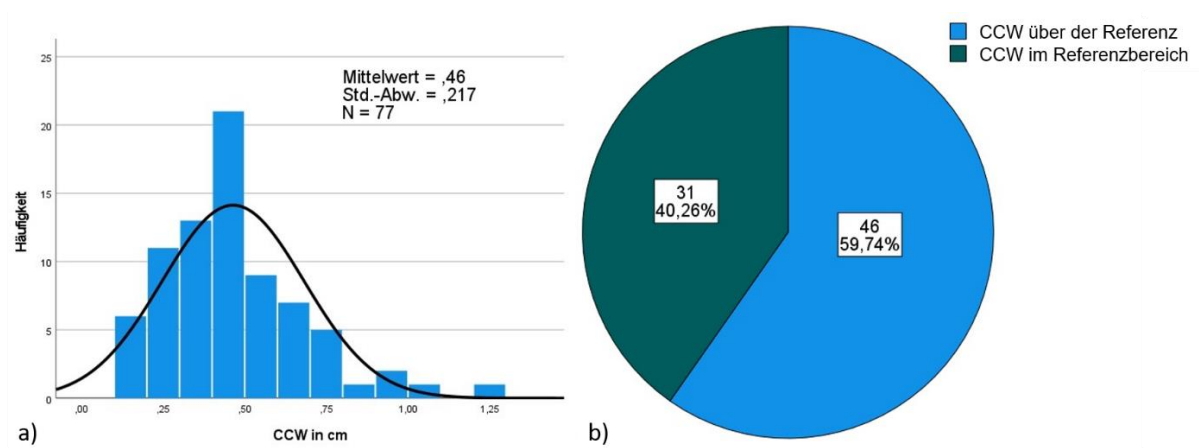


Abbildung 13 a) Verteilung der kranio-kortikalen Weite (CCW): Normalverteilung mit Mittelwert von 0,46 cm und STD von 0,217 cm, N = 77. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden CCW, 40 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs, N = 77.

3.2.3 IHW

Die Werte der IHW zeigten eine Spanne von 0,00 cm bis 1,25 cm. Der Wert von 0,00 cm ergab sich, wenn keine zu messende Distanz darstellbar war, also beide Hemisphären direkt aneinander lagen. Bei den IHW-Werten handelt es sich annähernd um eine Normalverteilung (Abbildung 14). Der Mittelwert liegt bei 0,46 cm, die STD bei 0,273 cm. Bei 73 % der Patienten lag die IHW innerhalb der Referenz. Bei den 21 Patienten (27 %), die oberhalb der Referenz liegen, war bei allen die SCW erweitert und bei 16 zeigte sich ebenfalls die CCW erweitert.

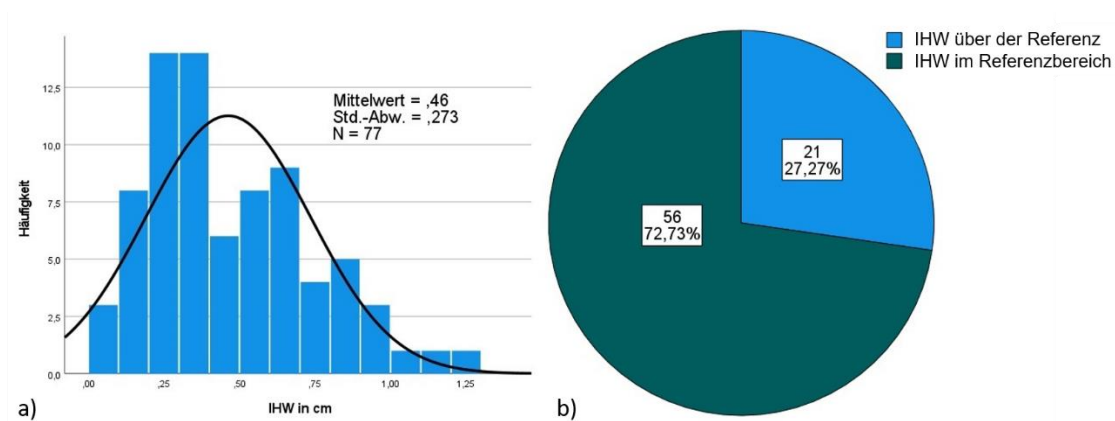


Abbildung 14 a) Verteilung der interhemisphärischen Weite (IHW): Annähernde Normalverteilung mit Mittelwert von 0,46 cm und STD von 0,273 cm, N = 77. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden IHW, 73 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs, N = 77.

3.3 Ventrikelindex

Zur Beurteilung, ob zusätzlich zu einer ELR auch ein beginnender oder manifester Hydrocephalus internus vorlag, wurde der Ventrikelindex bestimmt. Hier zeigte sich eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 0,328 und einer STD von 0,034 (Abbildung 15). Zusätzlich erfolgte die Markierung von +/- zwei STD (Abbildung 15). Bei einem VI von größer + 2 SD muss das Vorliegen eines Hydrocephalus internus überprüft und ausgeschlossen werden, da ein hoher Index für eine Ventrikelerweiterung spricht. Bei 3 Patienten lagen Werte von größer + 2 STD vor (Abbildung 16). Bei diesen 3 Patienten zeigte sich jedoch keine ELR.

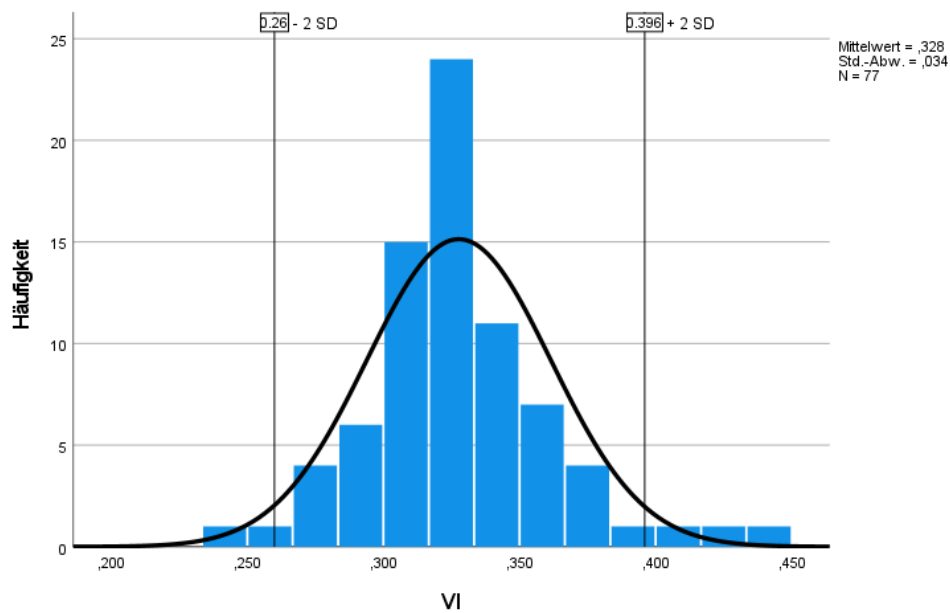


Abbildung 15 Normalverteilung der Ventrikelindex (VI)-Werte, markiert sind +/- 2 STD. Der Bereich von - 2 STD bis + 2 STD wurde als Normalbereich eingeordnet, Mittelwert 0,328, STD 0,034, N = 77.

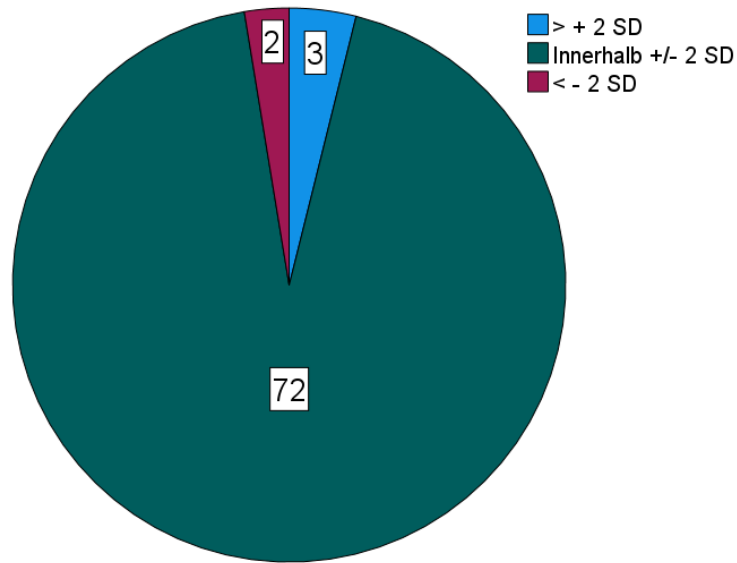


Abbildung 16 Einordnung der Messwerte des Ventrikelindex: Bei 72 Patienten lagen die Messwerte innerhalb +/- 2 STD, bei 3 Patienten lagen die Werte außerhalb der + 2 STD, bei 2 unterhalb der - 2 STD, N = 77.

3.4 Bayley Scales of Infant Development II

Die BSID II werden routinemäßig in der Nachsorgeuntersuchung im korrigierten Alter von ca. 24 Monaten durchgeführt. Im untersuchten Patientenkollektiv erfolgte die Nachuntersuchung in einem mittleren korrigierten Alter von 22 Monaten. Die STD lag bei 1,8, das Minimum bei 19,36 und das Maximum bei 30,59 Monaten (Tabelle 4).

Tabelle 4 Korrigiertes Alter bei Durchführung der Bayley Scales of Infant Development (BSID) II, der Mittelwert liegt bei 22,3 Monaten, die STD bei 1,8 Monaten.

N	77
Fehlend	0
Mittelwert	22,3466
Std.-Abweichung	1,80615
Minimum	19,36
Maximum	30,59

Die Testwertverteilung der BSID II zeigte eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 95,49 und einer STD von 14,09 bei N=75 (Abbildung 17). Dies deckt sich mit der Konstruktion und Beurteilung der Bayley-Testergebnisse als MDI, der auf normalverteilten Werten mit einem Mittelwert von 100 und einer STD von 15 basiert. Bei zwei Kindern lag kein Testergebnis vor, da aufgrund einer ausgeprägten Entwicklungsstörung keine Durchführung des Tests möglich war. Diese Patienten wurden dennoch in die Auswertung eingeschlossen, da klinisch eindeutig eine Entwicklungsverzögerung beschrieben wurde. Bei den 75 vorliegenden Testwerten lag das Minimum bei einem MDI von 50, das Maximum bei 120. 2 Patienten erreichten einen Testwert von 50, der nächsthöhere Wert lag bei 72. Daraus lässt sich schließen, dass bei diesen zwei Patienten eine

deutliche Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung vorlag und eine vollständige Testung nicht möglich war. Dazu liegen jedoch keine genaueren Aussagen vor.

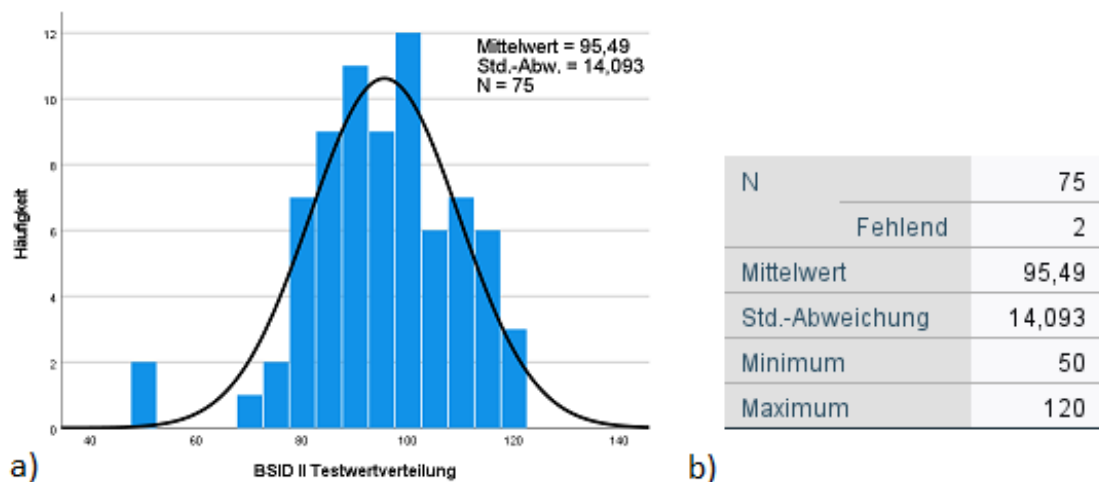


Abbildung 17 a) Normalverteilung der Bayley Scales of Infant Development (BSID) II Testwerte: Mittelwert bei 95,47, STD bei 14,09, N = 75. b) BSID II Testwerte, Das Minimum liegt bei 50, das Maximum bei 120, Die Testwerte von 2 Patienten fehlen aufgrund der schweren Entwicklungsstörung, N = 75.

Insgesamt zeigt sich nur bei 5,19 % der Patienten (N=77) eine schwere Entwicklungsverzögerung im Sinne eines MDI von < 70 oder einer schweren beschriebenen Entwicklungsverzögerung. Bei 12,99 % sprachen die Testwerte für eine mögliche Entwicklungsverzögerung (MDI zwischen 70 und 84). Bei 81,82 % ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Entwicklungsverzögerung (MDI ≥ 85) (Abbildung 18).

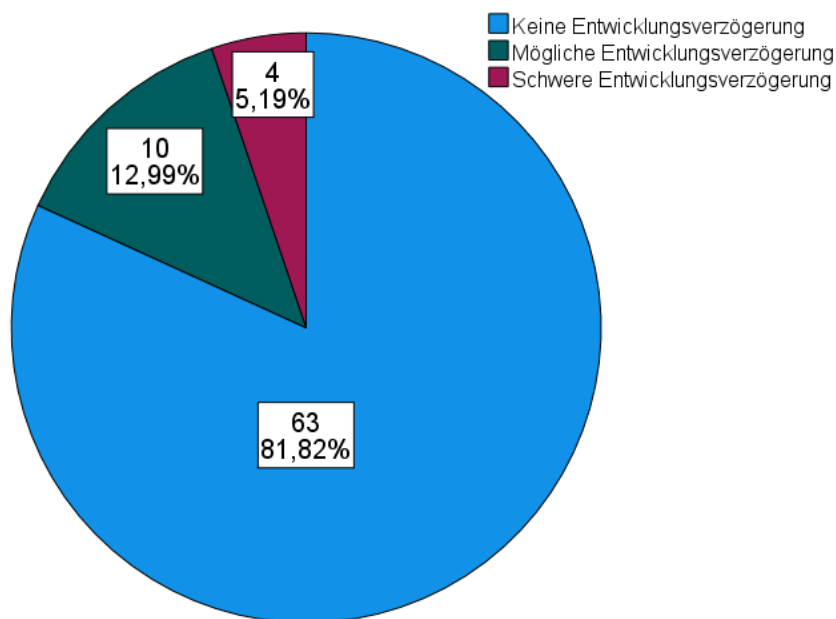


Abbildung 18 Neurologische Entwicklung im korrigierten Alter von ca. 24 Monaten, bei 82 % (63 Kindern) liegt keine Entwicklungsverzögerung vor, bei 13 % (10 Kindern) eine mögliche Entwicklungsverzögerung und bei 5 % (4 Kindern) eine schwere Entwicklungsverzögerung, basierend auf den Bayley Scales of Infant Development (BSID) II und der klinischen Symptomatik, N = 77.

3.5 Zusammenhang von neurologischer Entwicklung und Erweiterung der äußeren Liquorräume

Es erfolgte die Gegenüberstellung von Ausmaß der neurologischen Entwicklung und einer ELR. Hier zeigt sich bei einem der Kinder mit schwerer Entwicklungsverzögerung eine ELR, drei der 10 Patienten mit möglicher Entwicklungsverzögerung wiesen ebenfalls eine ELR auf (Abbildung 19). Dies bedeutet, dass bei 4 von 14 der Kinder mit möglicher oder schwerer Entwicklungsverzögerung eine ELR vorlag, also bei 28,6 %. Dem gegenüber zeigte sich bei 17 der 63 Kinder ohne Entwicklungsverzögerung ebenfalls eine ELR, also bei einem ähnlich hohen Anteil (27 %). Vergleicht man andersherum das Vorliegen einer normalen Entwicklung in den Gruppen mit und ohne ELR, so zeigt sich, dass von allen Kindern mit ELR 81 % eine normale neurologische

Entwicklung zeigten. Im Vergleich dazu zeigten 82 % der Kinder ohne ELR eine normale neurologische Entwicklung. Der selbe Anteil, nämlich 82 %, zeigte sich ebenfalls in der Gesamtheit aller untersuchten Kinder, sowohl mit als auch ohne ELR.

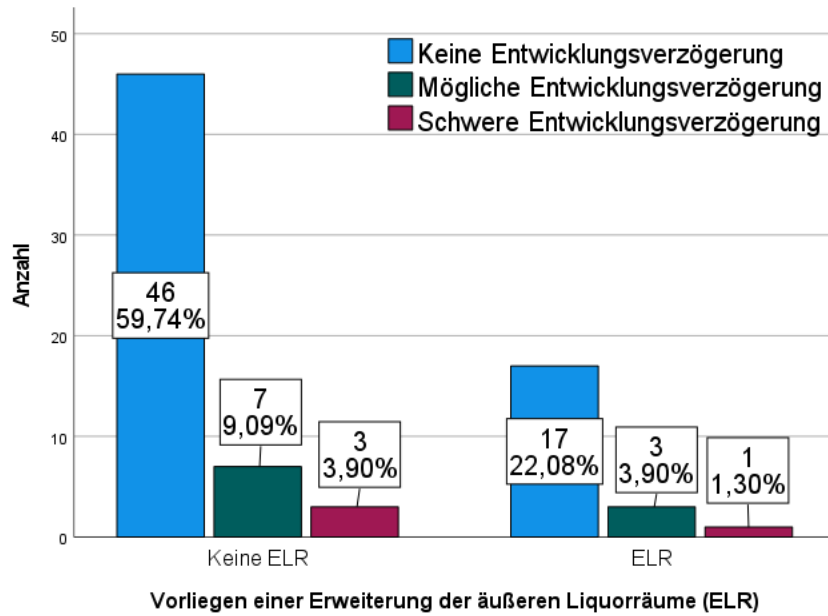


Abbildung 19 Vorliegen einer Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Grad der Entwicklungsverzögerung (keine, mögliche, schwere), N = 77.

3.5.1 Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit

Zur Durchführung einer Chi-Quadrat-Tests wurden die möglichen und schweren Entwicklungsverzögerungen zusammengefasst und dem Fehlen einer Entwicklungsverzögerung entgegen gesetzt. 81,8 % der Kinder zeigten keine Entwicklungsverzögerung, 18,2 % eine mögliche oder schwere. Der Zusammenhang mit einer ELR wurde betrachtet. Hier zeigten 72,7 % keine ELR und 27,3 % das Vorliegen einer ELR (Tabelle 5). Aus diesen Zahlen wurde eine Kreuztabelle mit den beobachteten Häufigkeiten erstellt und die zu erwartenden Häufigkeiten berechnet (Tabelle 6).

Tabelle 5 Häufigkeiten von a) Entwicklungsverzögerung und b) Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR)

a)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Entwicklungsverzögerung	63	81,8	81,8	81,8
	mögliche oder schwere Entwicklungsverzögerung	14	18,2	18,2	100,0
	Gesamt	77	100,0	100,0	

b)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine ELR	56	72,7	72,7	72,7
	ELR	21	27,3	27,3	100,0
	Gesamt	77	100,0	100,0	

Tabelle 6 Kreuztabelle Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Entwicklungsverzögerung mit beobachteten und erwarteten Werten

			ELR		Gesamt
			keine ELR	ELR	
Entwicklungsverzögerung	keine Entwicklungsverzögerung	Anzahl	46	17	63
		Erwartete Anzahl	45,8	17,2	63,0
	Mögliche oder schwere Entwicklungsverzögerung	Anzahl	10	4	14
		Erwartete Anzahl	10,2	3,8	14,0
Gesamt		Anzahl	56	21	77
		Erwartete Anzahl	56,0	21,0	77,0

Nun wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen dem Vorliegen einer ELR und dem Vorliegen einer Entwicklungsverzögerung durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer ELR und einer Entwicklungsverzögerung, $\chi^2(1) = 0,015$, $p = 0,904$ (Tabelle 7).

Tabelle 7 Chi-Quadrat-Test zwischen Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Entwicklungsverzögerung. Es zeigt sich keine überzeugende Evidenz für einen Zusammenhang $\chi^2(1) = 0,015$, $p = 0,904$.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,015 ^a	1	,904
Anzahl der gültigen Fälle	77		

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,82.

3.6 Fallstudien zu Kopfumfang und ELR

Bei den Kindern mit der Patientennummer 29 und 122 zeigte sich im korrigierten Alter von 3 Monaten ein KU über der 97. Perzentile. Bei diesen beiden Kindern lag ebenfalls eine ELR vor. Der VI lag bei beiden Kindern bei 0,33, d.h. auf der 50. Perzentile (Abbildung 15). Somit ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer Hydrocephalus internus bei diesen beiden Patienten. Des Weiteren zeigten beide Kinder keine Hinweise für eine Entwicklungsverzögerung mit einem MDI von 96 und 106, was über unserem Mittelwert von 95,5 liegt (Abbildung 17) und in der allgemeinen Bewertung ein innerhalb der Referenz liegendes Ergebnis darstellt.

Betrachtet man alle 21 Kinder mit ELR, fällt besonders der Fall mit der Patientennummer 122 auf, bei dem sowohl SCW, CCW als auch IHW über 1 cm erweitert sind (Tabelle 8). Beschrieben wurden bei diesem Kind kastenförmige Seitenventrikel. Es zeigte eine reguläre Entwicklung mit einem guten MDI von 106. Es ergaben sich keine Hinweise für das Vorliegen einer anderen Grunderkrankung. Im korrigierten Alter von 24 Monaten lag der KU bereits wieder unterhalb der 97. Perzentile.

Tabelle 8 Parameter des Kindes mit der Patientennummer 122 mit Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR)

GA	30+4 SSW
GG	1490 g
KU bei Geburt	29 cm (P 50)
KU mit korrigiert 3 Monaten	44,7 cm (> P 97)
SCW	1,36 cm
CCW	1,25 cm
IHW	1,25 cm
VI	3,7 mm / 11,05 mm = 0,33
MDI	106
KU mit korrigiert 24 Monaten	51,4 cm (P 94)

3.7 Fallstudien zum Vorliegen einer schweren Entwicklungsverzögerung

Bei 4 Kindern zeigte sich eine schwere Entwicklungsverzögerung. Nur eines dieser Kinder, nämlich das mit der Nr. 28, hatte auch eine ELR mit einer IHW von 6,5 mm, SCW von 4,7 mm und CCW von 3,7 mm. Der VI lag dabei bei 0,32, was nahezu dem Mittelwert des VIs von 0,328 entspricht. Es ergab sich also kein Hinweis auf das Vorliegen eines Hydrocephalus internus. Eine Bayleytestung war bei diesem Kind aufgrund der schweren Behinderung nicht möglich. Klinisch zeigte sich in der Untersuchung mit korrigiert 3 Monaten eine muskuläre Hypertonie. Initial zeigte sich schädelsonographisch beidseits eine IVH 2. Grades. Des Weiteren lag eine perinatale Azidose vor, jedoch wurde keine Asphyxie (Ausschlusskriterium) beschrieben. Das GA bei diesem Kind liegt bei 27+6 SSW (Median 27+5 SSW), das GG bei 980 g (Mittelwert 938 g). Die Entbindung erfolgte per Sectio bei vorzeitiger Wehentätigkeit und pathologischen Dopplern, eine Induktion der Lungenreife konnte nicht mehr durchgeführt werden.

Die drei weiteren Kinder mit schwerer Entwicklungsverzögerung (mit den Nummern 94, 208 und 335) hatten ein GA von 24+5, 25+0 und 26+0 SSW und GG von 540, 560 und 570 g. Zwei erreichten einen MDI von 50, bei dem dritten Kind war die Testung aufgrund der Schwere der Behinderung nicht durchführbar. Bei keinem dieser drei Patienten lag eine ELR vor. Bei zweien lagen SCW (4,7 bzw. 4,4 mm) und CCW (4,4 bzw. 4,9 mm) über den Grenzwerten bei jedoch normaler IHW (2,6 bzw. 0 mm).

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zur Erweiterung des Subarachnoidalraums bei sehr kleinen FG und deren neurologischer Entwicklung legen den Schluss nahe, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer ELR und der neurologischen Entwicklung bis zum Alter von 2 Jahren gibt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Endpunkten. Bei den Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung fand sich bei lediglich einem Kind eine ELR. Andersherum fand sich bei den Kindern mit einer ELR nur bei 14 % eine mögliche Entwicklungsverzögerung und bei 81 % eine normale neurologische Entwicklung. Dies spricht dafür, dass sich die ELR alleine nicht oder nur wenig auf die frühe neurologische Entwicklung auswirkt. Die Auswirkung einer isolierten ELR ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Bei 10 Kindern fiel im Rahmen der BSID II eine mögliche Entwicklungsverzögerung auf, davon zeigten 3 Kinder auch eine ELR. Die Genese der neurologische Entwicklungsverzögerung bei einigen Kindern war nicht abschließend zu klären. Da wir nicht von der ELR als Ursache für eine Entwicklungsverzögerung ausgehen können, wären bei diesen Kindern zur weiteren Abklärung der vorliegenden Entwicklungsverzögerung weitere Kontextfaktoren zu berücksichtigen. Dazu gehören Faktoren, die trotz vorher angewandter Ausschlusskriterien vorliegen können. Beispiele hierfür sind GA, GG, perinataler Verlauf, Infektionen oder Sepsis, Langzeitbeatmung, Blutungen I. oder II. Grades, BPD, etc. (8, 12, 16-19, 48).

Die Zahl der Kinder mit schwerer oder möglicher Entwicklungsverzögerung und ELR war insgesamt zu niedrig, um eine Auswirkung der ELR auf die neurologische Entwicklung anzunehmen. Wie gezeigt war der Anteil der Kinder mit normaler Entwicklung in der Gruppe der Kinder mit und ohne ELR sowie bei der Gesamtheit aller Patienten annähernd gleich (81 % vs. 82 % vs. 82 %), somit ist kein Zusammenhang anzunehmen.

Die erhobenen Ergebnisse zeigen bei etwa einem Viertel der untersuchten Kinder eine ELR. Für die Inzidenz einer ELR in der Gesamtpopulation von NG finden sich in der Literatur keine Zahlen, da meist nach Ursache und Grunderkrankung unterschieden wird. In der Studie von Bode et al. aus dem Jahr

1987 lag die Inzidenz einer extrazerebralen Flüssigkeitsansammlung in der Schädelsonographie sowie der Schädel CT im ersten Lebensjahr bei 10 % und wurde von den Autoren als „häufig“ bewertet (49). Die Ursachen dafür zeigten sich jedoch als vielfältig. In 38 % der extrazerebralen Flüssigkeitsansammlungen fand sich keine erkennbare Ursache, 66 % dieser Kinder waren makrocephal (49). Rupprecht et al. gingen 1996 von einer Inzidenz von extrazerebralen Flüssigkeitsansammlung beim Patientenkollektiv einer Kinderklinik von ca. 1-2 % aus, ordneten diese jedoch als Untergruppe der Makrocephalie ein (14). Bei unserem vorselektierten FG-Patientenkollektiv fiel eine ELR dahingegen noch häufiger auf (27 %). Jedoch zeigten nur 2 Kinder (2,7 %) im korrigierten Alter von 3 Monaten eine Makrocephalie. Bei keinem dieser Kinder lag ein interner Hydrocephalus vor, jedoch eine ELR. Bei einem Patient wurde auch bei der Mutter ein KU über der 97. Perzentile dokumentiert, damit war hier das Vorliegen einer benignen familiären Makrosomie am wahrscheinlichsten (13, 14, 33). Bei diesem Kind zeigte sich auch im Alter von korrigiert 24 Monaten anhaltend eine Makrocephalie, was die Diagnose ebenfalls unterstützt. Das andere Kind lag auch mit dem Gewicht über der 97. Perzentile, womit KU und Gewicht wieder normale Proportionen zueinander zeigten. Im Alter von korrigiert 24 Monaten lagen Gewicht, Länge und KU weiterhin über der 90. Perzentile. Es ist hier also am ehesten auch von einem regelrecht proportionierten Kind auszugehen, über die Größe und KU der Eltern lag keine Dokumentation vor.

Somit ist bei diesen Kindern die ELR nicht als pathologisch zu werten, passend dazu gab es auch keinen Hinweis für eine Entwicklungsverzögerung.

Das neurologische Outcome von ehemaligen Frühgeborenen zeigt sich in Literatur nach Studienlage insgesamt schwer vergleichbar, da meist unterschiedliche Zielparameter zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurden. Teilweise wird in den Studien mehr Wert auf die motorische Entwicklung, beispielsweise das Auftreten einer CP oder von Bewegungsstörungen gelegt, zum anderen beziehen sich viele Autoren auf die kognitive oder neurosensorische Entwicklung und auf die schulische Leistung. Bei etwa einem Fünftel (18 %) der von uns untersuchten frühgeborenen Kinder lag eine mögliche

bis schwere Entwicklungsverzögerung vor. Laut Jorch et al. entwickeln sich nur 40 % der überlebenden VLBW Kinder vollkommen ohne neurologische Beeinträchtigungen (6). Eine Nachuntersuchung von ehemaligen FG < 32 SSW oder mit einem GG < 1500 g im Alter von 8,5 Jahren ergab sowohl in der bayerischen Entwicklungsstudie von 2001 als auch in einer holländischen Studie von Hille et al. ähnliche Zahlen für die schulische Leistungsentwicklung. Annähernd die Hälfte der Kinder besuchten die Regelschule in der altersgemäßen Klasse, etwa ein Viertel war nicht in der altersgemäßen Klasse und ein weiteres Viertel besuchte die Sonderschule (24, 25). Marlow et al. untersuchten 2005 ehemaligen FG < 26 SSW im Alter von 6 Jahren und stellten bei 21 % eine geistige Behinderung und bei 12 % eine CP fest (23). 2007 zeigte eine weitere Studie von Hille et al. bei einem Patientenkollektiv neunzehnjähriger ehemaliger niederländischer Frühgeborener mit < 1500 g GG und / oder < 32 SSW GA bei nur 12,6 % der Untersuchten moderate bis schwere kognitive Probleme sowie Probleme der neurosensorischen Funktion (26).

Bei den von uns eingeschlossenen Patienten zwischen 23+1 und 31+6 SSW und einem GG < 1500 g wiesen über 80 % im korrigierten Alter von 2 Jahren keine Entwicklungsverzögerung auf. Nur 5 % zeigten eine schwere Entwicklungsverzögerung, bei 13 % ergaben sich Hinweise für eine mögliche Beeinträchtigung. Ein Vergleich mit den zuvor genannten Studien gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Endpunkte und Bewertungskriterien sowie der Beurteilung zu anderen Alterszeitpunkten schwierig. Jedoch bilden die BSID ein breites Feld der Entwicklungsbeurteilung ab, indem Motorik, Kognition und das Verhalten alterskorrigiert beurteilt werden, somit eignet sich dieses Testverfahren gut zur Beurteilung ehemaliger FG. Insgesamt zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine erfreuliche neurologische Entwicklung, da nur 5 % eine schwere Entwicklungsverzögerung aufwiesen. In der Literatur zeigt sich im Vergleich dazu in der Studie von Marlow et al. bei 21 % der Kinder eine geistige Behinderung. Des Weiteren kamen 2001 die bayerische Entwicklungsstudie und Hille et al. zu dem Ergebnis, dass 50 % der ehemaligen FG nicht die Regelschule in der altersentsprechenden Klasse besuchten. Zu beachten dabei ist, dass in der Studie von Marlow et al nur FG mit GA < 26 SSW eingeschlossen wurden, was

zu einem schlechteren Outcome führen könnte. Im Vergleich zu der neueren Studie von Hille et al von 2007, wo nur 13 % der Kinder moderate bis schwere Störungen der Kognition aufwiesen, zeigten bei uns etwas mehr, nämlich 18 %, eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung. Hier ist jedoch erneut zu beachten, dass das Alter bei Erhebung erheblich differiert (19 Jahre vs. korrigiert 24 Monate).

Weiter zu beachten ist bei den hier erhobenen Daten, dass im Vorfeld bereits Kinder mit bekannten neurologischen Vorerkrankungen, Hirnblutung, Fehlbildungen und Hydrocephalus ausgeschlossen wurden, deshalb lassen sich die Ergebnisse nicht auf die Gesamtpopulation aller Frühgeborenen dieses GA übertragen. Im Vergleich mit der Studie von Marlow et al. fällt weiterhin auf, dass bei keinem unserer Patienten eine CP beschrieben wurde. Dies lässt sich dadurch erklären, dass alle Kinder mit höhergradigen intrakraniellen Blutungen (größer II. Grades) und PVL bereits im Vorfeld ausgeschlossen wurden und diese häufige Ursachen für eine CP darstellen (50). Ein weiterer wichtiger Grund ist aber wohl, dass die Diagnosestellung einer CP mit frühestens drei, besser 5 Jahren erfolgen sollte (51). Insofern konnte diese Diagnose bei unserem Patientenkollektiv noch gar nicht gestellt werden.

Von den vier (5 %) Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung zeigte eines (1,3 %) auch eine ELR. Als Symptomatik wurde in der Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert 24 Monaten eine muskuläre Hypertonie beschrieben worden, was zumindest einen Hinweis für eine sich entwickelnde CP sein könnte (51). Als Ursache kommt die beidseitig vorliegende IVH ° 2 in Betracht, im Gegensatz zur früheren Annahme, dass diese niedriggradigen Blutungen kaum klinisch relevant sind, können sie Ursache für eine Verzögerung oder Störung der neurologischen Entwicklung sein (52).

Zu beachten ist auch, dass sich im Alter von 2 Jahren noch keine endgültige Aussage über die weitere kognitive Entwicklung treffen lässt. Es zeichnet sich jedoch in den ersten 2 Lebensjahren schon ein richtungsweisendes Bild ab, da sich in diesem Zeitraum eine kontinuierliche Entwicklung von Motorik, Kognition,

Verhalten, Sprache und Interaktion abspielt (15). Diese werden durch die BSID zuverlässig erfasst.

Bei der Beurteilung der BSID-Ergebnisse fällt auf, dass die Werte im unteren Bereich einen weiteren Peak bei einem MDI von 50 aufzeigen. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese Kinder eine so schwere Entwicklungsverzögerung aufwiesen, dass eine abgestufte Beurteilung deutlich erschwert war. Ähnlich war dies bei zwei weiteren Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung, bei denen von vornherein keine Testung möglich war. Somit sind die Testwerte von 50 kritisch zu bewerten. Des Weiteren geht aus den Daten hervor, dass im Durchschnitt die Durchführung der Nachuntersuchung eher früher stattfand (korrigiertes Alter von 22 Monaten), da der MDI jedoch alterskorrigiert erhoben wird, sollte dies keine Auswirkung auf die Vergleichbarkeit haben (15). Auch die große Spannbreite des Zeitpunktes der Erhebung des BSID (zwischen 19 und 30 Monaten korrigiertes Alter) fällt auf. Hier ist jedoch ebenfalls keine Auswirkung zu erwarten, allerdings spiegelt dies den klinischen Alltag der Compliance bei Nachsorgeuntersuchungen wider.

Es zeigt sich in unseren Daten, dass SCW und CCW miteinander korrelieren, das gleiche konnten auch Libicher et al. zeigen (39). Unsere Daten erfüllen damit dieses Qualitätskriterium und es bestätigt die Vorgehensweise, dass eine Erhöhung einer dieser beiden Werte gemeinsam mit einer erweiterten IHW zur Diagnosestellung ELR ausreichend ist. Bei der Erhebung von SCW und CCW zeigt sich jedoch, dass bei Vorliegen einer Normalverteilung bereits die von uns erhobenen Mittelwerte über den Grenzwerten von Libicher et al. liegen. Die SCW lag mit 87 % im Vergleich zu 60 % der CCW und nur 27 % der IHW am häufigsten über der Referenz. Die Diagnose ELR wird jedoch nur gestellt, wenn auch die IHW erhöht ist. Bei unseren Daten wurde jedoch der Referenzwert der IHW deutlich weniger oft überschritten. Hier lag unser Mittelwert bei 0,46, also unter dem Grenzwert von Libicher et al. Entsprechend lagen bei 60 % der untersuchten Kinder SCW und CCW über dem Referenzbereich, die Diagnose ELR wurde aber nur bei 27 % der Patienten gestellt, da hier zusätzlich auch die IHW erhöht war. Die von Libicher et al. erhobenen Werte gelten aktuell als „Normwerte“ (besser Referenzwerte) (27). Kritisch zu betrachten ist hierbei, dass die heutzutage

allgemeinhin verwendeten Referenzwerte für die ELR auf lediglich dieser einen Studie aus dem Jahr 1992 mit einem Patientenkollektiv von N= 89 Kindern beruhen (39). Die Differenz der Referenzwerte von Libicher et al. und unseren erhobenen Werten lässt sich voraussichtlich am besten dadurch erklären, dass die Werte von Libicher et al. nicht an FG erhoben wurden. Diese wurden bei Libicher et al. explizit ausgeschlossen, nun werden aber eben diese Grenzwerte auch für FG angewendet und daraufhin gegebenenfalls die Diagnose einer ELR gestellt. Dies wirft die Frage nach eigenen Referenzwerten für FG auf und dementsprechend die Neuerhebung von aktuellen Werten sowie deren Anpassung nach GA. Außerdem stellt sich die Frage, ob je nach Ethnie bzw. Herkunft der Kinder Unterschiede gemacht werden müssen. Dafür sprechen die Referenzwerte, die 2001 von Lam et al. an einer Population chinesischer Kinder erhoben wurden und die bis zu 2 mm über den von Libicher et al. erhobenen Werten liegen (40). In Deutschland wurde an den Referenzwerten von Libicher et al. festgehalten. Es ist jedoch zu beachten, dass im Rahmen der Globalisierung klare ethnische Abgrenzungen durchaus schwierig zu differenzieren sind.

Weiterhin haben sich seit den 90er Jahren die technischen Voraussetzungen der Sonographie erheblich gebessert (27, 53). Ultraschallgeräte zeigen eine deutlich höhere Auflösung und bessere Qualität, so lassen sich Strukturen viel genauer darstellen und Messungen präziser durchführen. Umso mehr drängt sich die Forderung nach einer Erhebung aktueller Referenzwerte mit modernen Geräten auf, da heutzutage eine weit höherwertige Darstellung der entsprechenden Strukturen mit genauerer Messung der Liquorräume möglich ist.

Dennoch besteht weiterhin das Problem der Untersucherabhängigkeit bei der Durchführung von Ultraschalluntersuchungen. So können falsch gestellte Diagnosen zu unnötigen weiterführenden Untersuchungen führen, aber auch Auffälligkeiten/Pathologien übersehen werden. Wichtig ist deshalb eine regelmäßige Supervision. Beispielsweise das gemeinsame Beurteilen sonographischer Bilder und Befunde analog der in vielen Abteilungen durchgeführten „Röntgenbesprechungen“. Der Austausch und regelmäßige Fortbildungen sowie das strukturierte Erlernen der Sonographie führen somit zu einer insgesamt

besseren Bildqualität und zu einer erhöhten Vergleichbarkeit. Einen großen Beitrag dazu hat die Einführung der Sonographie als Standarduntersuchung geleistet. Dadurch wurden CT Untersuchungen in diesem Alter nahezu obsolet und auch die Notwendigkeit von MRT-Untersuchungen in den Hintergrund gedrängt (27, 53). Das standardisierte Vorgehen bei der Untersuchung selbst erhöht die Vergleichbarkeit, schafft routinierte Untersucher und generiert eine enorme Menge an Daten. Diese könnten zur Schaffung neuer Referenzwerte herangezogen werden.

Zusammenfassend zeigen die geringe Anzahl und der bereits weit zurückliegende Erstellungszeitpunkt veröffentlichter Arbeiten zum Thema die Notwendigkeit der weiteren Forschung. Dass bisher kaum kritische Hinterfragung der Referenzwerte stattgefunden hat und aktuell in der Behandlung von FG regelmäßig Schädelsonographien mit dem Befund der isoliertem ELR auffallen, widerspricht der täglichen klinischen Relevanz und der wissenschaftlichen Gewichtung. Es bleibt weiter die Frage, ob viele Kindern zu „Unrecht“ die Diagnose der ELR und damit gegebenenfalls weiterführende Diagnostik erhalten. Beispielsweise die Durchführung einer MRT in Sedierung mit Risiko der Sedierungskomplikation, zusätzliche Blutentnahmen und Klinikaufenthalte bei FG, die sowieso oft schon durch medizinische Interventionen belastet sind. Des Weiteren ein erhöhter Aufwand für Eltern und Personal, zusätzlich entstehende Kosten für das Gesundheitssystem, und nicht zuletzt die Beunruhigung der Eltern, die schon alleine durch die Frühgeburtlichkeit häufig stark belastet sind (54, 55).

Die recht kleine monozentrische Studienpopulation von $N = 77$ Kindern, die in dieser Arbeit untersucht wurde, lässt sich noch nicht auf die Allgemeinheit der FG übertragen. Jedoch wird aufgezeigt in welchen Bereichen noch weiterer Forschungsbedarf besteht. Zur weiteren Untersuchung der Auswirkung erweiterter Liquorräume wäre zunächst eine prospektive, multizentrische Studie mit Nachverfolgung der Patienten über einen längeren Zeitraum notwendig. Dies beinhaltet die regelmäßige Erfassung sonographischer Daten in den ersten Lebensmonaten und die standardisierte neurologische Entwicklungsbeurteilung über die ersten Lebensjahre. In einer prospektiven Studie könnten

Nebendiagnosen und Kontextfaktoren (Geschwisterkinder, sozialer Status der Eltern, individuelle Förderung, etc.) mit einbezogen werden, die unter Umständen Auswirkung auf die neurologische Entwicklung haben können.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich auf Grundlage unserer Daten kein Hinweis für einen Zusammenhang der ELR und der neurologischen Entwicklung frühgeborener Kinder ergibt. Damit verbunden sind gängige Annahmen sowie klinische Vorgehensweisen bei Kindern mit ELR kritisch zu überprüfen.

Abschließend zeigt sich einerseits die Notwendigkeit von aktuellen Referenzwerten für FG, andererseits sollte die Bewertung der isolierten ELR als Pathologie zurückhaltend erfolgen.

5 Zusammenfassung

In der Nachsorge von Frühgeborenen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (VLBW FG) und einem Gestationsalter < 32 SSW fällt im klinischen Alltag regelmäßig ein erweiterter Subarachnoidalraum ohne weitere Pathologie auf. Die Bedeutung dieses Befundes für das spätere neurokognitive Outcome dieser Kinder ist jedoch unklar. Wir wollten die Häufigkeit erweiterter äußerer Liquorräume (basierend auf sonographisch erhobenen Referenzwerten von 1992) anhand einer aktuellen Population von 77 Frühgeborener aus der eigenen Klinik untersuchen und prüfen, ob eine Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) prädiktiv für auffällige Werte in den Bayley Scales of Infant Development II sind. Für die sinukortikale Weite (SCW) ergab sich auf Basis o.g. Referenzwerte ein oberer Grenzwert von 3 mm, für die kraniokortikale Weite (CCW) von 4 mm und für die interhemisphärische Weite (IHW) von 6 mm (39).

In unserer Studienpopulation lag bei 27 % eine ELR im Sinne einer Erweiterung von IHW und SCW oder CCW größer der Referenz vor. Bei der Erhebung von SCW und CCW zeigt sich jedoch, dass bereits die von uns erhobenen Mittelwerte über den oberen Grenzwerten von Libicher et al. liegen. Die Differenz der Referenzwerte von Libicher et al. und unseren erhobenen Werten lässt sich vermutlich am besten dadurch erklären, dass die Werte von Libicher et al. nicht an FG erhoben wurden. Diese wurden bei Libicher et al. explizit ausgeschlossen, nun werden aber allgemein ebendiese Grenzwerte auch für FG angewendet und daraufhin gegebenenfalls die Diagnose einer ELR gestellt.

Bislang ist nicht abschließend geklärt, zu welchem Zeitpunkt eine ELR als pathologisch einzustufen ist. Prinzipiell ist das neurologische Outcome von VLBW FG oftmals deutlich reduziert, nur 40 % der überlebenden Kinder entwickeln sich vollkommen ohne neurologische Beeinträchtigungen (6). Insgesamt zeigt sich in unserem Patientenkollektiv eine erfreuliche neurologische Entwicklung, da nur 5 % eine schwere Entwicklungsverzögerung aufwiesen. Von den Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung zeigte nur eines (1,3 %) auch eine ELR. Vergleicht man nun die neurologische Entwicklung in den Gruppen mit und ohne ELR, so zeigt sich, dass der Anteil der Kinder mit normaler

Entwicklung in der Gruppe der Kinder mit ELR, in der Gruppe ohne ELR, sowie bei der Gesamtheit aller Patienten annähernd gleich ist (81 % vs. 82 % vs. 82 %).

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit legen den Schluss nahe, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer ELR und der neurologischen Entwicklung gibt. Wir schließen daraus, dass die derzeit gängigen Annahmen zur Entwicklungsprognose sowie die klinische Vorgehensweise bei Kindern mit ELR kritisch überprüft werden sollte.

Abschließend zeigt sich einerseits die Notwendigkeit von aktuellen Referenzwerten für FG, andererseits sollte die Bewertung einer isolierten ELR als pathologisch zurückhaltend erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(1):e37-e46.
2. Schleußner E. Drohende Frühgeburt. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(13):227-36.
3. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.
4. WHO. Global Preterm Birth Estimates 2014 Abgerufen am 28.04.2020 [<http://ptb.srhr.org/>].
5. Trotter A, Schreiber R, Sander S, Muche R, Lucke W. Frühgeburtenrate in 6 Perinatalzentren in Baden-Württemberg–Potential zur Reduktion der Frühgeborenenzahl. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2018;222(05):197-206.
6. Jorch GH, Axel. *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
7. Speer CG, M. *Pädiatrie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2012.
8. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999. *Pediatrics*. 2002;110(1):143-51.
9. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of infants born at periviable gestational ages. *Clinics in perinatology*. 2017;44(2):287-303.
10. Höllwarth M. Nekrotisierende Enterokolitis. *Kinderchirurgie*: Springer; 2013. p. 369-81.
11. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(1):85-92.
12. Singer D. Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsblatt*. 2012;55:568-75.
13. Paciorkowski AR, Greenstein RM. When Is Enlargement of the Subarachnoid Spaces Not Benign? A Genetic Perspective. *Pediatric Neurology*. 2007;37(1):1-7.
14. Rupprecht T, Lauffer K, Storr U, Hofbeck M, Wenzel D, Böwing B. Extrazerebrale intrakranielle Flüssigkeitsansammlungen im Kindesalter: Differenzierung zwischen benigner Subarachnoidalraumvergrößerung und Subduralerguß mit Hilfe der farbcodierten Doppler-Sonographie. *Klin Padiatr*. 1996;208(03):97-102.
15. G. Reuner JP. Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2006;154:305-13.

16. Porz DF. Entwicklungsprognose frühgeborener Kinder. Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e V (Hrsg).
17. Singer D. Die Langzeitprognose von Frühgeborenen: Was sich hinter den Statistiken verbirgt. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2006;210(02):50-9.
18. Kerstjens JM, De Winter AF, BOCCA-TJEERTES IF, Bos AF, Reijneveld SA. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decreases: a cohort study at age 4 years. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2012;54(12):1096-101.
19. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics.* 1992;90(4):515-22.
20. Husby IM, Stray KM-T, Olsen A, Lydersen S, Indredavik MS, Brubakk A-M, et al. Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2016;14(1):56.
21. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics.* 2009;124(2):717-28.
22. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Deskriptive Neonatalstatistik 2009 [Internet]. 2010 [cited 22.11.2020]. Available from: <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/44qualitaetssicherung/neonatalerhebung/neonatalerhebung2009.pdf>.
23. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New England journal of medicine.* 2005;352(1):9-19.
24. Hille ETM dOA, Saigal S, Wolke D, Lambert M, Whitaker A, Pinto-Martin J, Hoult L, Meyer R, Feldman JF, Verloove-Vanhorick SP, Paneth N. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth. *Lancet* 2001;357:1641-3.
25. Wolke D SJ, Meyer R. Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen. Bayerische Entwicklungsstudie. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2001;149:53-61.
26. Hille ETM, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Jacobusse GW, Ens-Dokkum MH, de Groot L, Wit JM, Geven WB, Kok JH, de Kleine MJK, Kollée LAA, Mulder ALM, van Straaten HLM, de Vries LS, van Weissenbruch MM, Verloove-Vanhorick SP. Functional Outcomes and Participation in Young Adulthood for Very Preterm and Very Low Birth Weight Infants: The Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 Years of Age. *Pediatrics.* 2007;120(3):e587-e95.

27. Hofmann V, K.-H. Deeg, P.F. Hoyer. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
28. M. Schünke ES, U. Schumacher. Prometheus LernAtlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
29. Glutarazidämie Typ I Orpha.netZugriff 30.01.2020 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3564&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Glutarazidurie-Typ-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite%28n%29/Krankheitsgruppe=Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel--Glutarazidurie-Typ-1-&title=Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel--Glutarazidurie-Typ-1-&search=Disease_Search_Simple.
30. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142C(2):86-94.
31. Maytal J, Alvarez LA, Elkin CM, Shinnar S. External hydrocephalus: radiologic spectrum and differentiation from cerebral atrophy. American Journal of Roentgenology. 1987;148(6):1223-30.
32. Achondroplasie Orpha.netZugriff am 30.01.2020 [Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=148&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=achondroplasie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Achondroplasie&title=Achondroplasie&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=148&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=achondroplasie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Achondroplasie&title=Achondroplasie&search=Disease_Search_Simple).
33. Wiedemann H-R. Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome. 6 ed: Schattauer; 2010.
34. Sotos-Syndrom Orpha.netZugriff am 30.01.2020 [Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=588&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sotos-syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Sotos-Syndrom&title=Sotos-Syndrom&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=588&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sotos-syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Sotos-Syndrom&title=Sotos-Syndrom&search=Disease_Search_Simple).
35. Laura R. Ment, Charles C. Duncan, Robert Geehr. Benign enlargement of the subarachnoid spaces in the infant. Journal of Neurosurgery. 1981;54(4):504-8.
36. Govaert P, Pauwels W, Vanhaesebrouck P, De Praeter C, Afschrift M. Ultrasound measurement of the subarachnoid space in infants. European Journal of Pediatrics. 1989;148(5):412-3.
37. Lui K, Boag G, Daneman A, Costello S, Kirpalani H, Whyte H. Widened subarachnoid space in pre-discharge cranial ultrasound: evidence of cerebral atrophy in immature infants? Dev Med Child Neurol. 1990;32(10):882-7.

38. McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. Part II. Ventricular size and extracerebral space. *Radiology*. 1987;162(1):230-4.
39. Libicher M, Tröger J. US measurement of the subarachnoid space in infants: normal values. *Radiology*. 1992;184(3):749-51.
40. Lam WWM, Ai VHG, Wong V, Leong LLY. Ultrasonographic measurement of subarachnoid space in normal infants and children. *Pediatric Neurology*. 2001;25(5):380-4.
41. Armstrong D, Bagnall C, Harding J, Teele R. Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2002;86(2):F124-F6.
42. Frankel DA, Fessell DP, Wolfson WP. High resolution sonographic determination of the normal dimensions of the intracranial extraaxial compartment in the newborn infant. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1998;17(7):411-5.
43. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2006;66(10):956-70.
44. Lorenz A, Delorme S. Physikalische und technische Grundlagen der B-Bild-Sonographie. *Der Radiologe*. 1999;39(7):624-42.
45. Haller K. Sonografie. *Radiopraxis*. 2011;4(02):73-87.
46. Prassopoulos P, Cavouras D, Golfopoulos S, Nezi M. The size of the intra- and extraventricular cerebrospinal fluid compartments in children with idiopathic benign widening of the frontal subarachnoid space. *Neuroradiology*. 1995;37(5):418-21.
47. Neuere Testverfahren und Buchbesprechungen. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiat* 59. 2010.
48. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(4):361-7.
49. H. Bode HMS. Die kranio-zerebrale Dysproportion - ein Beitrag zur Bedeutung extrazerebraler Flüssigkeitsansammlungen im Säuglingsalter. *Klin Pädiat F Enke Verlag Stuttgart*. 1987;199:399-402.
50. Döderlein L. *Infantile Zerebralparese*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
51. Krägeloh-Mann I. Zerebralparesen 07.03.2022. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/zerebralparesen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_252.
52. Bühner C. Neurologie des Neugeborenen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-11.

53. Deeg KH, Staudt F, v Rohden L. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall Med.* 1999;20(04):165-70.
54. Urlesberger P, Schienle A, Pichler G, Baik N, Schwabberger B, Urlesberger B, et al. Eine neue deutschsprachige Skala zur Erfassung von elterlichem Stress nach Frühgeburtlichkeit (PSS:NICU_German/2-scales). *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2017;221(02):81-7.
55. Girabent-Farrés M, Jimenez-Gonzalez A, Romero-Galisteo RP, Amor-Barbosa M, Bagur-Calafat C. Effects of early intervention on parenting stress after preterm birth: A meta-analysis. *Child: Care, Health and Development.* 2021;47(3):400-10.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der harten und weichen Hirnhäute sowie des Subarachnoidal-, Subdural- und Epiduralraums (27).....	6
Abbildung 2 Referenzwerte der äußeren Liquorräume im Säuglingsalter: CCW = kraniokortikale Weite ≤ 4 mm, IHW = interhemisphärische Weite ≤ 6 mm, SCW = sinukortikale Weite ≤ 3 mm (27).....	11
Abbildung 3 Beispiel für eine unzureichende Bildqualität: Die Aufnahme ist verkippt und nicht alle Strukturen sind klar abzugrenzen, die Ebene ist nicht eindeutig auf Höhe der Foramina monroi ausgerichtet (studieneigenes Bild). .	13
Abbildung 4 Flowchart zum Patientenausschluss: Von 337 Patienten wurden primär 69 ausgeschlossen, im weiteren Verlauf nach Ausschlusskriterien werden 77 Patienten eingeschlossen.....	14
Abbildung 5 Schematische Darstellung einer Ultraschallsonde und ihrer Anwendung: Um die Kontaktfläche zu minimieren, wird zwischen Schallkopf und Haut ein Kontaktgel aufgetragen. Der Schall wird über das Gel und die Haut auf das Gewebe übertragen und unterschiedlich stark, z.B. von einem Organ, reflektiert. (Zeichnung der Autorin).....	19
Abbildung 6 Schematische Darstellung von a) Linearschallkopf und b) Sektorschallkopf: Unter der Auflagefläche befindet sich eine Transformationsschicht und dahinter sitzen die Piezoelemente. Je nach Anordnung wird ein linearer Schall (a) Linearschallkopf) oder durch unterschiedliche Ansteuerung der Elemente ein gefächerter Schall (b) Sektorschallkopf) erzeugt (Zeichnung der Autorin).	20
Abbildung 7 Mittlerer Koronarschnitt C3 in Höhe der Foramina Monroi a) mittlerer Koronarschnitt schematisch (unten) und als sonographisches Beispiel (oben) b) Schematische Darstellung der Koronarschnitte, Blick von sagittal (27).	22
Abbildung 8 Aufnahme mit dem Sektorschallkopf durch die große Fontanelle. Beispiel für eine ausreichend gute Bildqualität: Die Abbildung ist symmetrisch ausgerichtet, die Seitenventrikel-Vorderhörner sind beidseits gut abgebildet, der dritte Ventrikel angeschnitten. Die Strukturen sind klar erkennbar, die äußeren Liquorräume sind eindeutig abgrenzbar (studieneigenes Bild).....	23

Abbildung 9 Aufnahme mit dem Linearschallkopf durch die große Fontanelle. Messung von interhemisphärischer Weite (IHW), sinukortikaler Weite (SCW) und kraniokortikaler Weite (CCW) (studieneigenes Bild).....	25
Abbildung 10 Messung des Ventrikelindexes (studieneigenes Bild).....	26
Abbildung 11 Häufigkeit der Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR): a) Bei 73 % der Patienten liegt keine ELR vor (blau), bei 27 % zeigte sich eine Erweiterung (grün). b) u. c) Bei 21 von insgesamt 79 Patienten zeigte sich eine ELR, davon zeigte sich bei 16 Patienten (21 %) eine Überschreitung von der sinukortikalen Weite (SCW), der kraniokortikalen Weite (CCW) und der interhemisphärischen Weite (IHW) (grün) und bei weiteren 5 (6 %) eine Überschreitung von 2 Messwerte (violett), wobei die IHW immer erweitert war.	33
Abbildung 12 a) Verteilung der sinukortikalen Weite (SCW): Normalverteilung mit Mittelwert von 0,53 cm und STD von 0,22 cm, N = 77. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden SCW: 13 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs.	34
Abbildung 13 a) Verteilung der kraniokortikalen Weite (CCW): Normalverteilung mit Mittelwert von 0,46 cm und STD von 0,217 cm, N = 77. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden CCW, 40 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs, N = 77.....	35
Abbildung 14 a) Verteilung der interhemisphärischen Weite (IHW): Annähernde Normalverteilung mit Mittelwert von 0,46 cm und STD von 0,273 cm, N = 77. b) Anteil der innerhalb der Referenz liegenden IHW, 73 % der Messwerte liegen innerhalb des Referenzbereichs, N = 77.	36
Abbildung 15 Normalverteilung der Ventrikelindex (VI)-Werte, markiert sind +/- 2 STD. Der Bereich von - 2 STD bis + 2 STD wurde als Normalbereich eingeordnet, Mittelwert 0,328, STD 0,034, N = 77.	37
Abbildung 16 Einordnung der Messwerte des Ventrikelindex: Bei 72 Patienten lagen die Messwerte innerhalb +/- 2 STD, bei 3 Patienten lagen die Werte außerhalb der + 2 STD, bei 2 unterhalb der - 2 STD, N = 77.	38
Abbildung 17 a) Normalverteilung der Bayley Scales of Infant Development (BSID) II Testwerte: Mittelwert bei 95,47, STD bei 14,09, N = 75. b) BSID II	

Testwerte, Das Minimum liegt bei 50, das Maximum bei 120, Die Testwerte von 2 Patienten fehlen aufgrund der schweren Entwicklungsstörung, N = 75..... 40

Abbildung 18 Neurologische Entwicklung im korrigierten Alter von ca. 24 Monaten, bei 82 % (63 Kindern) liegt keine Entwicklungsverzögerung vor, bei 13 % (10 Kindern) eine mögliche Entwicklungsverzögerung und bei 5 % (4 Kindern) eine schwere Entwicklungsverzögerung, basierend auf den Bayley Scales of Infant Development (BSID) II und der klinischen Symptomatik, N = 77..... 41

Abbildung 19 Vorliegen einer Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Grad der Entwicklungsverzögerung (keine, mögliche, schwere), N = 77. 42

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Somatogramme aller eingeschlossenen Patienten bei Geburt mit Geburtsgewicht (GG), Länge und KU mit den jeweiligen Perzentilen nach Voigt et al. (43), wobei ein Perzentilenwert von 3 auch alle Werte kleiner der dritten Perzentile mit umfasst.	30
Tabelle 2 Somatogramme aller eingeschlossenen Patienten im korrigierten Alter von 3 Monaten mit Gewicht, Länge und Kopfumfang (KU) und den jeweiligen Perzentilen nach Voigt et al. (43), wobei ein Perzentilenwert von 3 auch alle Werte kleiner der dritten Perzentile sowie ein Perzentilenwert von 97 alle Werte größer der 97. Perzentile mit beschreibt	31
Tabelle 3 Perzentilenverteilung KU im korrigierten Alter von 3 Monaten. Bei 2 Kindern (2,6 %) lag ein KU von $\geq P 97$ vor.	32
Tabelle 4 Korrigiertes Alter bei Durchführung der Bayley Scales of Infant Development (BSID) II, der Mittelwert liegt bei 22,3 Monaten, die STD bei 1,8 Monaten.	39
Tabelle 5 Häufigkeiten von a) Entwicklungsverzögerung und b) Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR).....	43
Tabelle 6 Kreuztabelle Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Entwicklungsverzögerung mit beobachteten und erwarteten Werten	44
Tabelle 7 Chi-Quadrat-Test zwischen Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Entwicklungsverzögerung. Es zeigt sich keine überzeugende Evidenz für einen Zusammenhang $\chi^2(1) = 0,015$, $p = 0,904$	44
Tabelle 8 Parameter des Kindes mit der Patientennummer 122 mit Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR)	45

9 Anhang

Elternbrief zur Erfragung der BSID II-Ergebnisse & Schweigepflichtsentbindung



Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abt. Kinderheilkunde IV Neonatologie

Univ.-Kinderklinik, Neonatologie, Calwerstr. 7, D-72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Ch. F. Poets

Ärztlicher Direktor

Telefon-Zentrale (+49) 07071 / 29-0

Sekretariat 29-84742

29-80885

Intensivstation 29-84750

Neugeborenenstation 29-84738

Fax: 29-3989

E-Mail:

barbara.wiske@med.uni-tuebingen.de

Tübingen, den [REDACTED]

Liebe Familie [REDACTED]

wir wenden uns an Sie, da sich Ihr Kind [REDACTED] vor einigen Jahren bei uns in der Tübinger Neonatologie in Behandlung befand. Um unseren hohen Qualitätsstandard zu sichern ist es wichtig, zu wissen, was aus unseren kleinen Patienten geworden ist, d.h. die Entwicklung möglichst aller hier geborenen und behandelten kleinen Frühgeborenen nachvollziehen zu können.

In der Kinderklinik Tübingen werden ehemalige Frühgeborene im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) durch Ärzte (Neuropädiater), Ergotherapeuten, Logopäden, Physiotherapeuten, Diplompsychologen und Sozialpädagogen nachbetreut. Dort wird im Alter von korrigiert 2 Jahren die Bayleytestung durchgeführt. Um die Entwicklung der bei uns behandelten Frühgeborenen nachverfolgen zu können sind die Ergebnisse dieses Tests sehr wichtig für uns.

Sie waren mit Ihrem Kind zur Zweijahres-Nachuntersuchung und -Bayleytestung in einer anderen Klinik, wodurch wir das Ergebnis dieses Tests nicht kennen. Darum möchten wir Sie bitten, uns Zugang zu diesen Daten zu gewähren.

Dies können Sie entweder durch Zusenden der Ergebnisse oder durch das Unterschreiben der beiliegenden Schweigepflichtsbefreiung ermöglichen. Letztere berechtigt uns, die Ergebnisse der Bayleytestung Ihres Kindes von der Klinik, in der diese durchgeführt wurde, anzufordern. Bitte teilen Sie uns Name und Adresse dieser Klinik mit. Selbstverständlich werden die Daten Ihres Kindes durch uns vertraulich behandelt und nach Erhalt der Akte Ihres Kindes hinzugefügt.

Bitte senden Sie uns die Ergebnisse oder die Schweigepflichtsbefreiung in beiliegendem frankierten Umschlag zu. Alternativ können Sie uns die Dokumente auch per Fax an folgende Nummer senden: 07071 [REDACTED]

Sollten Sie Fragen haben, können Sie sich gerne an das Sekretariat der Neonatologie wenden:

Fax: [REDACTED] 7071 [REDACTED]

Wir bedanken uns für Ihre Aufmerksamkeit, wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute und freuen uns darauf, von Ihnen zu hören!

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. C. Poets

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geisweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medicin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 89156/09402
USt-ID: DE 146 899 674

Aufsichtsrat
Klaus Tappesser
(Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Lurtz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Mein Absender:

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Neonatologie
Sekretariat Prof. Poets
Calwerstr. 7
72076 Tübingen

Schweigepflichtsbefreiung gegenüber anderen Kliniken/Ärzten für die Weitergabe der Ergebnisse der Bayleytestung und des Somatogrammes im Alter von korrigiert zwei Jahren an die Tübinger Neonatologie

Hiermit befreie ich das folgende SPZ / die folgende Klinik / den folgenden Arzt

von der Schweigepflicht und willige ein, dass die Ergebnisse der Bayleytestung meines

Kindes _____

an die Abt. Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen

weitergegeben werden dürfen.

Die Untersuchung wurde durchgeführt in: _____

Name der Klinik: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Faxnummer: _____

Datum

Unterschrift

Geschlechterverteilung

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Männlich	38	49,4
Weiblich	39	50,6
Gesamt	77	100,0

Gestationsalter in Wochen

Gestational age

N	Gültig	77
	Fehlend	0
Median		27,71429
Std.-Abweichung		2,441998
Minimum		23,143
Maximum		31,857

Geburtsgewicht in kg

birth weight

N	Gültig	77
	Fehlend	0
Mittelwert		,93825
Std.-Abweichung		,329078
Minimum		,340
Maximum		1,490

Ventrikelindex

VI

N	Gültig	77
	Fehlend	0
Mittelwert		,32770
Std.-Abweichung		,033817
Minimum		,248
Maximum		,445

SCW Verteilung

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	,12	1	1,3
	,17	1	1,3
	,23	1	1,3
	,24	1	1,3
	,25	1	1,3
	,27	2	2,6
	,28	2	2,6
	,30	1	1,3
	,31	2	2,6
	,32	1	1,3
	,34	2	2,6
	,35	3	3,9
	,37	1	1,3
	,39	1	1,3
	,41	1	1,3
	,42	1	1,3
	,43	2	2,6
	,44	3	3,9
	,45	4	5,2
	,46	3	3,9
	,47	2	2,6
	,48	2	2,6
	,49	2	2,6
	,50	1	1,3
	,51	4	5,2
	,52	1	1,3
	,54	2	2,6
	,57	1	1,3
	,58	1	1,3
	,59	1	1,3
	,62	2	2,6
	,63	2	2,6
	,65	1	1,3
	,66	2	2,6
	,69	2	2,6
	,72	1	1,3
	,73	2	2,6
	,75	1	1,3
	,76	2	2,6
	,78	1	1,3
	,79	1	1,3
	,80	1	1,3
	,81	1	1,3
	,83	3	3,9
	,90	1	1,3
	,97	1	1,3
	1,16	1	1,3
	1,36	1	1,3
Gesamt		77	100,0

CCW Verteilung

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	,10	1	1,3
	,11	1	1,3
	,12	1	1,3
	,15	1	1,3
	,17	1	1,3
	,19	1	1,3
	,20	1	1,3
	,21	1	1,3
	,22	2	2,6
	,24	4	5,2
	,27	1	1,3
	,29	2	2,6
	,30	2	2,6
	,32	1	1,3
	,33	2	2,6
	,35	1	1,3
	,36	2	2,6
	,37	2	2,6
	,38	1	1,3
	,39	2	2,6
	,40	1	1,3
	,42	2	2,6
	,43	1	1,3
	,44	4	5,2
	,46	2	2,6
	,47	5	6,5
	,48	3	3,9
	,49	3	3,9
	,50	1	1,3
	,51	1	1,3
	,52	1	1,3
	,53	1	1,3
	,54	1	1,3
	,56	1	1,3
	,58	3	3,9
	,61	1	1,3
	,62	1	1,3
	,63	1	1,3
	,65	1	1,3
	,66	1	1,3
	,67	1	1,3
	,68	1	1,3
	,70	1	1,3
	,71	1	1,3
	,74	1	1,3
	,75	1	1,3
	,78	1	1,3
	,81	1	1,3
	,92	1	1,3
	,96	1	1,3
	1,05	1	1,3
	1,25	1	1,3
Gesamt		77	100,0

IHW Verteilung

	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
,00	3	3,9
,11	2	2,6
,12	1	1,3
,15	1	1,3
,16	1	1,3
,19	3	3,9
,20	1	1,3
,21	1	1,3
,22	1	1,3
,23	2	2,6
,25	3	3,9
,26	1	1,3
,27	2	2,6
,28	2	2,6
,29	1	1,3
,31	2	2,6
,32	1	1,3
,33	1	1,3
,34	3	3,9
,35	1	1,3
,36	1	1,3
,37	3	3,9
,38	1	1,3
,39	1	1,3
,40	1	1,3
,41	1	1,3
,42	1	1,3
,44	1	1,3
,46	1	1,3
,49	1	1,3
,50	1	1,3
,52	1	1,3
,55	1	1,3
,56	2	2,6
,57	1	1,3
,58	2	2,6
,60	3	3,9
,61	1	1,3
,62	1	1,3
,63	1	1,3
,65	1	1,3
,67	1	1,3
,69	1	1,3
,70	1	1,3
,73	2	2,6
,77	1	1,3
,83	2	2,6
,84	1	1,3
,86	2	2,6
,93	2	2,6
,96	1	1,3
1,03	1	1,3
1,10	1	1,3
1,25	1	1,3
Gesamt	77	100,0

Erweiterung der äußeren Liquorräume (ELR) und Vorliegen einer Entwicklungsverzögerung

Anzahl

	Keine ELR	ELR	Gesamt
Keine Entwicklungsverzögerung	46	18	64
Mögliche Entwicklungsverzögerung	8	3	11
Schwere Entwicklungsverzögerung	4	0	4
Gesamt	58	21	79

10 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertationsschrift wurde von Anja Truffner verfasst. Die Arbeit wurde in der Klinik für Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die Erhebung der Daten wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Anja Demel durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Poets und Dr. Anja Demel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bremen, den 23.05.2022