

1. Literaturübersicht

1.1. Mütterliche Risikofaktoren

Im Rahmen der ärztlichen Schwangerenvorsorge ist es üblich, die Befunde, die sich aus Anamnese oder körperlicher Untersuchung ergeben, und die als Belastung oder Komplikation des Schwangerschaftsverlaufs angesehen werden, als Risikofaktoren in die entsprechende Tabelle des Mutterpasses einzutragen. "Risikoschwangerschaften sind Schwangerschaften, bei denen aufgrund der Vorgeschichte oder erhobener Befunde mit einem erhöhten Risiko für das Leben von Mutter und Kind zu rechnen ist" (s. Mutterschafts-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen).

Von den eigentlichen Risikofaktoren, also Bedingungen, die ein bekanntes Risikopotential für die Schwangerschaft oder Geburt darstellen, grenzt man Risikoindikatoren ab, die selbst nicht unmittelbar zur Pathogenese beitragen aber ein erhöhtes Risiko anzeigen, ohne, dass der genaue Zusammenhang erklärt ist. Bei vielen der im folgenden erläuterten Einflussgrößen lässt sich nicht eindeutig zwischen Risikofaktor und Risikoindikator unterscheiden, da der Einflussmechanismus der einzelnen Merkmale nicht bekannt ist.

1.1.1. Alter der Mutter

Sowohl die sehr jungen (<18 Jahre) als auch die älteren Frauen (>35 Jahren bei Erst-, >40 Jahren bei Mehrgebärenden) erscheinen als besondere Risikogruppen. Bei den jugendlichen Müttern ist einerseits eine physiologische Problematik, vor allem durch den noch hypoplastischen, mangelhaft durchbluteten Uterus, zu beobachten. Das Auftreten von hypertensiven Erkrankungen und von Anämie in der Schwangerschaft ist erhöht. Andererseits spielt auch die eventuell noch fehlende geistige und psychische Reife eine Rolle. Die Frühgeburtenrate ist für dieses Kollektiv mit 12,5% fast doppelt so hoch wie die junger erwachsener Frauen mit 6,8% (Knörr et al., 1989).

Einen wesentlichen Einfluss auf die hohe Rate von Mangelgeburten in diesem Kollektiv scheint jedoch auch das häufig schlechtere soziale Umfeld der sehr jungen Schwangeren zu haben (Strobino, 1995).

Für die erhöhte Frequenz von Früh- und Mangelgeburten bei älteren Schwangeren werden neben häufiger vorliegenden mütterlichen Grunderkrankungen wie Herz-, Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen vor allem bestimmte schwangerschaftsbedingte Erkrankungen, wie Präeklampsie und Plazentainsuffizienz, verantwortlich gemacht. Außerdem findet man auch vermehrt Aborte und Blutungen in der Frühschwangerschaft sowie eine höhere Inzidenz von Geburtskomplikationen, die eine erhöhte Rate operativer geburtshilflicher Eingriffe nach sich zieht (Knörr et al., 1989).

Ein Einfluss des Alters unabhängig von den vermehrt vorliegenden Grunderkrankungen kann jedoch nur hinsichtlich der Schwangerschafts-, Geburts- und Neugeborenenkomplikationen nachgewiesen werden. Die perinatale Mortalität zeigt jedoch, dass nicht das Alter, sondern Myome, Frühgeburtlichkeit sowie das Amnioninfektionssyndrom die wesentlichen Einflussfaktoren darstellen (Prysak et al., 1995).

1.1.2. Parität der Schwangeren

Der Einfluss vorausgegangener Schwangerschaften steht natürlich in einem Zusammenhang mit dem Alter. Zum anderen muss auch der Verlauf der vorausgegangenen Schwangerschaften beachtet werden, z.B. die geburtshilflichen Komplikationen, wie Lageanomalien, Placenta praevia und Abruption placentae usw. Vor allem das Risiko für Aborte und Frühgeburten steigt mit der Anzahl vorausgegangener ähnlicher Verläufe. Im Vergleich zu Erst- und Multigraviden zeigen Zweit- und Drittpara die besten Schwangerschaftsverläufe.

1.1.3. Sozialer Status

Schwierige soziale Verhältnisse, z.B. körperliche und psychische Überbelastung, können sich als Risiko für die Schwangerschaft auswirken. Unverheiratete ohne feste Partnerbindung, Angehörige niedriger sozialer Schichten, Berufstätige, die schwere Arbeiten im Stehen ausführen müssen und doppelbelastete, also berufstätige Mütter, sind hinsichtlich des negativen Schwangerschaftsergebnisses stärker gefährdet. Vor allem hinsichtlich des Risikos für Früh- und Mangelgeburten stellt der soziale Status eine wichtige Einflussgröße dar (Knörr et al., 1989).

Auch ausländische Arbeiterinnen sollen statistisch gesehen ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der kindlichen Mortalität haben (Pschyrembel, 1990). Verschiedene Faktoren, die das Leben ausländischer Arbeitnehmer und ihrer Familien in Deutschland charakterisieren, können die Anfälligkeit für spezifische Gesundheitsstörungen erhöhen. Zum einen sind die ausländischen Arbeiterinnen häufig in Bereichen beschäftigt, die wegen ihrer ungesunden und körperlich schweren Arbeitsbedingungen für Deutsche unattraktiv geworden sind. Die wirtschaftliche Situation erfordert die Berufstätigkeit der Ehefrauen, die dann infolge der ursprünglichen Rollenverteilung in der Familie erheblichen Belastungen ausgesetzt sind, wobei teilweise zudem die soziale und wirtschaftliche Absicherung im Krankheitsfall fehlt. Zum anderen führt die soziale und kulturelle Entwurzelung, die Widersprüche hinsichtlich sittlicher Normen und traditionellen Rollenverhaltens, in denen sich die Ausländerinnen im Gastland bewegen müssen, zu enormen psychischen Belastungen, die sich mit der Zeit als psychosomatische Erkrankungen manifestieren können (Dieckhoff, 1985).

Die soziale Situation der Frauen in Berlin spiegelt sich in einer Studie über das Arbeitseinkommen der Frauen wieder, der die Analyse der Bildungs- und Ausbildungssituation in Westberlin nach Angaben der amtlichen Statistik für den Zeitraum 1970–1986 zugrunde liegt.

In Bezug auf den Parameter Allgemeinbildung zeigt sich, dass Frauen seit dem Krieg zunehmend höhere allgemeinbildende Schulabschlüsse erreichen konnten. Hatten in der Altersgruppe ab 55 Jahren noch über 80% der Frauen einen Volks- bzw. Hauptschulabschluss, traf dies in der Altersgruppe bis 29 Jahren nur für 42% der Frauen in Berlin zu, demgegenüber fanden sich in dieser Altersgruppe 39% Frauen mit mittlerer Reife und 15% mit Abitur bzw. Fachhochschulreife. Diese Tendenz zu immer höheren Abschlüssen und verlängerter Schuldauer scheint sich noch zu verstärken: von den Schulabgängern 1985 hatten nur noch 17% der Mädchen einen Hauptschulabschluss, 33% Mittlere Reife und 24% Abitur, 7,6% verließen die Schule ohne Abschluss, wobei Sonderschul- und Gesamtschulabgänger nicht berücksichtigt sind (Fiedler und Regenhart, 1987).

Hinsichtlich der beruflichen Bildung zeigt die Studie ein Verhältnis von 16% der teilnehmenden Frauen ohne Berufsausbildung gegenüber 38% mit abgeschlossener Lehre und 46% mit einer schulischen Berufsausbildung auf. Für das Jahr 1982 ergibt sich ein Anteil von 57% Erwerbstätiger an der weiblichen Wohnbevölkerung Berlins im Alter von 15–65 Jahren, 30% der Erwerbstätigen sind Mütter von Kindern unter 18 Jahren (Fiedler und Regenhart, 1987).

1.1.4. Hypotonus in der Schwangerschaft

Die Frage, ob niedriger Blutdruck in der Schwangerschaft als Risikofaktor behandelt werden soll, wird in der Literatur kontrovers beantwortet.

Nach Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten Blutdruckwerte unter 110 mm Hg (systolisch) beziehungsweise 60 mm Hg (diastolisch), als hypoton. Tatsächlich muss bei der Begriffsbestimmung zwischen Frauen und Männern einerseits und zwischen schwangeren und nicht–schwangeren Frauen andererseits unterschieden werden. Frauen zeigen durchschnittlich niedrigere Blutdruckwerte, Kirchhoff (1983) spricht hier erst von hypotonen Werten unter 100 mm Hg (systolisch). Zudem variieren die Werte über den Tag und erreichen ein Maximum am Morgen zwischen 7 und 10 Uhr und in den Abendstunden.

Die Steuerung des Blutdrucks erfolgt über einen Regelmechanismus mit negativer Rückkopplung. Die Barorezeptoren, die vor allem im Karotissinus und im Aortenbogen lokalisiert sind, übermitteln Veränderungen der Druckverhältnisse an das Kreislaufzentrum, wo sie mit dem (individuell vorgegebenen) Sollwert verglichen werden. Liegt eine Hypotonie im Sinne einer vegetativen Fehlsteuerung vor, so geht man davon aus, dass dieser Sollwert zu tief liegt. Regulative und therapeutische Eingriffsmöglichkeiten bestehen über Veränderungen des peripheren arteriellen Widerstands, über die Herzfrequenz und durch eine Erhöhung des Venentonus, wodurch ein vermehrter Rückstrom zum Herzen und damit eine Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge bewirkt wird.

Ein niedriger Blutdruckwert kann auch Ausdruck für eine optimale Anpassung des Kreislaufsystems an besondere Bedingungen sein, so zum Beispiel bei Unterernährung oder fieberhafter Erkrankung oder andererseits bei Leistungssportlern mit besonders guter Kondition.

Bei Schwangeren zeigen über den Tag verteilte Blutdruckmessungen über alle drei Trimester deutlich niedrigere systolische wie auch diastolische Werte als Ausdruck der physiologischen Veränderungen (Cugini et al., 1992). Ein Absinken des diastolischen Blutdrucks um 5– 15 mm Hg im zweiten Trimenon ist durch die Weitstellung der peripheren Gefäße bedingt. Dies ist ein Effekt des Progesteronanstiegs in der Schwangerschaft. Durch die bereits im ersten Trimenon zu beobachtende Erhöhung des Herzminutenvolumens (sowohl der Frequenz als auch des Blutvolumens) bleibt der systolische Wert in der Regel konstant. Infolge der Kompression der Beckenvenen durch den schwangeren Uterus kann es zusätzlich zu einer Rückflussbehinderung mit deutlicher Erhöhung des peripheren Venendrucks kommen. Als besondere Form der Hypotension bei Rückenlage ist das Cava-Kompressionssyndrom als Folge des Zusammenpressens der unteren Hohlvene durch den Uterus bekannt. Störungen der Kreislaufregulation bei Schwangeren werden jedoch auch nach längerem Stehen oder Sitzen beschrieben (Ikeda et al., 1992).

Das Ansteigen der venösen Kapazität bedeutet ein Absinken der zirkulierenden Blutmenge, die sympathikotone Gegenregulation führt im Wesentlichen zum Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Drucks und nur geringfügig zu verstärktem venösen Rückstrom. Da die Gebärmutter, anders als zentrale Organe wie Niere oder Gehirn, über keine autonome Kreislaufregulation verfügt, kann es beim Absinken der zirkulierenden Blutmenge zur Mangelversorgung des Feten kommen, da der schwangere Uterus auf eine Minderdurchblutung mit der Drosselung seiner Durchblutung durch Anstieg des Gefäßwiderstands reagiert (Goeschen et al., 1985).

In einer in der Abteilung für Geburtsmedizin des Krankenhauses Berlin-Neukölln durchgeführten Studie, die alle Einlings-Schädellagen-Entbindungen des Jahres 1979 umfasste, zeigten sich hypotone Blutdruckwerte (maximale systolische Werte ≤ 110 mm Hg bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) mit einer Prävalenz von 11,1%. Dieser Hypotoniegruppe (H-Gruppe) wurden 289 normotone Frauen (systolischer Blutdruck 111–140 mm Hg) als Kontrolle gegenübergestellt (N-Kollektiv). Es wurde über folgende statistisch signifikanten Unterschiede berichtet (Goeschen et al., 1982):

- Patientinnen der H-Gruppe mussten häufiger stationär behandelt werden, hauptsächlich wegen vermehrter Zeichen einer Wachstumsretardierung sowohl in der Ultraschalluntersuchung als auch in der hormonellen Diagnostik und wegen drohender Frühgeburt.
- In der H-Gruppe traten häufiger Zeichen einer intrauterinen fetalen Gefährdung unter der Geburt (als Parameter dafür galten suspekte CTG-Veränderungen ≤ 3 Pkt. nach dem Hammacher-Score und pH-Werte $< 7,25$ in der Fetalblutanalyse) auf.
- Die Operationsfrequenz, vor allem die Sektiorate, war bei der H-Gruppe erhöht.
- Sowohl der klinische Zustand der Kinder als auch die Ergebnisse der Nabelschnur-pH-Messung post partum waren für die H-Gruppe schlechter.
- In der H-Gruppe wurden deutlich mehr sowohl hypotrophe (Geburtsgewicht $< 2300\text{g}$) als auch prämatüre Kinder (Gestationswoche $< 37/0$) geboren.

In weiteren Studien fanden sich außerdem bei hypotonen Schwangeren eine verlängerte Geburtsdauer, stärkerer Blutverlust und eine Erhöhung des Plazentagewichts (Kirchhoff, 1976).

Um eine Gefährdung des Feten, auch bei möglicher Beschwerdefreiheit der Schwangeren, durch diese Fehlregulation zu begrenzen, empfahlen Goeschen et al. (1984) die Behandlung von hypotonen Schwangeren mit Dihydroergotamin (DHE) zur Vermeidung hypotoniebedingter Störungen.

Die dieser Empfehlung zugrunde liegende Studie (Goeschen et al., 1984) zeigte, dass die Behandlung mit Dihydroergotamin die Komplikationsrate in der Schwangerschaft vermindert und die Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Geburtsverlaufs und der Sektiorate als auch hinsichtlich des klinischen Zustandes der Kinder und der Früh- und Mangelgeburtenfrequenz verbessert. Als statistische Grundlage der Untersuchung dienten die Daten von 400 Frauen, die in dem Zeitraum vom 1.1.82 bis 31.8.83 an der Abteilung für Geburtsmedizin des Krankenhauses Berlin-Neukölln entbunden wurden und die bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche mindestens dreimal in der dortigen Schwangerenberatungsstelle mit einem

maximalen Blutdruck von systolisch ≤ 110 mm Hg und diastolisch ≤ 60 mm Hg auffielen. 204 Frauen stimmten einer Behandlung zu, wobei 156 (76%) regelmäßig 2 x 2,5 mg DHE pro Tag einnahmen, 50 (26%) nahmen das Präparat unregelmäßig oder weniger als eine Woche lang ein. 194 hypotone Schwangere lehnten eine DHE-Behandlung ab. Die Tatsache, dass 40% der Behandelten die Therapie während eines stationären Aufenthalts wegen Verdachts auf Hypotrophie bzw. drohender Frühgeburt begannen, machte eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in ambulante und stationäre Patientinnen mit bzw. ohne DHE notwendig. Es gibt jedoch eine mögliche Erklärung dafür, dass sich in der Gruppe mit DHE etwa doppelt so viele Patientinnen mit der Diagnose drohende Frühgeburt befanden wie in dem nicht behandelten Vergleichskollektiv. Der positive Einfluss von DHE bei regelmäßiger Einnahme (wobei nicht aufgeführt wurde, über welchen Zeitraum die Einnahme erfolgte) war sowohl bei den ambulanten wie auch bei den stationären Patientinnen nachweisbar.

Demgegenüber behauptet "Der Arzneimittelbrief" (von Herrath und Timme, 1990): "Die Indikation zur medikamentösen Behandlung der Hypotonie in der Schwangerschaft ist umstritten und nicht überzeugend."

1.2. Dihydroergotamin

Dihydroergotamin ist das Derivat eines linksdrehenden Mutterkornalkaloids. Sein wesentlicher therapeutischer Effekt besteht in einer relativ selektiven Vasokonstriktion an peripheren Venen (große Kapazitätsgefäße). Seine Wirkung auf Arterien hängt von dem vorbestehenden Gefäßwiderstand ab, ein hoher Widerstand wird gesenkt, ein niedriger gesteigert. Es wirkt als partieller Agonist auf Serotonin- und Alpha- Adrenorezeptoren.

Als weitere Wirkung, die speziell in der Schwangerschaft wesentliche Bedeutung hat, wird der mögliche oxitotische Effekt auf den graviden Uterus diskutiert. Dihydroergotamin beeinflusst die Uterusmotilität bei den üblichen Versuchstieren nicht gleichsinnig. In vitro Versuche am menschlichen Uterus zeigen Hinweise auf sowohl relaxierende wie auch Tonus-hebende Wirkung, oder gar keinen Effekt. Die widersprüchlichen Ergebnisse werden erklärt durch die unterschiedlichen Einflüsse des DHE in Abhängigkeit vom Hormonstatus und von der Lokalisation des untersuchten Uterusabschnitts. Am schwangeren Uterus und

unter der Geburt zeigen sich in verschiedenen Studien ebenfalls unterschiedliche Effekte hinsichtlich des Ruhetonus, der Wehenfrequenz und der Amplitude der Kontraktionen. Als fetale Wirkung wird gelegentlich von CTG-Veränderungen berichtet (Saameli, 1978).

Christ (1956) findet bei Untersuchungen an Schwangeren eine Frequenzsteigerung der Wehentätigkeit am Ende der Gravidität (12 Fälle), und in der Eröffnungsperiode der Geburt (3 Fälle). Ein weiterer Fallbericht (Lippert et al., 1982) gibt ebenfalls Hinweise auf eine mögliche oxitotische Potenz von DHE.

Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen, dass Dihydroergotamin nach oraler Gabe zu etwa einem Drittel resorbiert wird, der größte Teil davon wird sofort in der Leber metabolisiert, so dass die Bioverfügbarkeit der Substanz nur etwa ein Prozent beträgt. Die pharmakologische Wirksamkeit nach oraler Aufnahme beruht jedoch ganz wesentlich auf der vaso-konstriktiven Aktivität des Hauptmetaboliten 8'-Hydroxydihydroergotamin, dessen Plasmakonzentration 5–7 mal höher ist als die von Dihydroergotamin selbst. Nach oraler Gabe von 10 mg DHE zeigt sich die maximale Wirkung nach 1 ½ Stunden, und sie bleibt für etwa acht Stunden konstant erhalten (Aellig, 1984).

Die Eliminations-Halbwertszeit von Dihydroergotamin und seinen wirksamen Metaboliten beträgt etwa 18–24 Stunden, daraus ergibt sich bei kontinuierlicher Einnahme über mehrere Tage eine Kumulation, die etwa am 7. Tag einen "steady state"-Wert erreicht (Jansen et al., 1983).

1.3. Kongenitale Fehlbildungen

1.3.1. Grob-strukturelle Anomalien

Als kongenitale Fehlbildung oder grob-strukturelle Anomalie wird die bei der Geburt erkennbare persistente Abnormität einzelner oder mehrerer Organe bezeichnet, die auf eine Störung der intrauterinen Entwicklung (Organogenese) zurückzuführen ist. Die Häufigkeit von ausgeprägten Fehlbildungen insgesamt variiert von 1–5 % in verschiedenen Studien und je nach Untersuchungszeit, -raum und -spektrum. Unter klinischen Bedingungen sind normalerweise etwa die Hälfte aller Fehlbildungen bei der Geburt zu erkennen. Viele Defekte

manifestieren sich erst im Laufe des ersten Lebensjahres, z. B. viele Fehlbildungen des Herzens und anderer innerer Organe. Defekte in der mentalen und psychomotorischen Entwicklung kommen noch später zum Ausdruck, oft werden sie erst im Schulalter erkannt.

Das EUROCAT Programm, eine konzertierte Aktion der Europäischen Gemeinschaft zur epidemiologischen Überwachung kongenitaler Anomalien, koordiniert ein Netzwerk von regionalen Registern, welche, in geografisch definierten Populationen, alle Fälle von kongenitalen Anomalien bei Lebend- und Totgeburten sowie auf Grund von pränataler Diagnose einer Fehlbildung induzierten Aborten dokumentieren. Der "EUROCAT REPORT 4" erfasst im Zeitraum von 1980–1988 insgesamt 1.832.857 Geburten (davon 0,7% Totgeburten) aus einzelnen Regionen der folgenden Länder: Belgien, Dänemark, Frankreich, Italien, Irland, Luxemburg, Niederlande, Großbritannien, Jugoslawien, Malta und der Schweiz.

Der Begriff "kongenitale Fehlbildung", wie er im EUROCAT Programm angewendet wird, umfasst Strukturdefekte (Fehlbildungen, Deformationen, Disruptionen und Dysplasien), Chromosomenanomalien, angeborene metabolische Störungen und erbliche Krankheiten. Die Klassifizierung und Kodierung der Krankheiten erfolgt nach dem System der "British Paediatric Association Classification of Diseases", einer auf fünf Stellen erweiterten Form der "International Classification of Diseases". Die "EUROCAT classification subgroups" fassen einzelne Anomalien nach anatomischen Gesichtspunkten zu Untergruppen zusammen.

Der durchschnittliche Anteil an gemeldeten kongenitalen Anomalien über den gesamten Zeitraum beträgt 2,3% bei der Geburt. Die Prävalenzraten (pro 10.000 Geburten) der einzelnen Register variieren zwischen 9,2 und 37,9 in den einzelnen Jahren. Die Unterschiede zwischen den Angaben der regionalen Register werden zum einen durch mangelnde Vollständigkeit der Angaben erklärt, zum anderen durch die unterschiedliche Anwendung der Kriterien für kongenitale Anomalien auf der einen und definierten, von der Registrierung ausgeschlossenen, kleinen Anomalien auf der anderen Seite (A EUROCAT working group, 1991).

In Ergänzung zu dem System der Registrierung und möglichst umfassenden Evaluierung aller oder einer größtmöglichen, definierten Anzahl von Fehlbildungen, wie sie das EUROCAT Programm aufweist, stellt das "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring

Systems" ein System der Beobachtung bestimmter Vorkommnisse und die kurzfristige Evaluierung gegenüber einem angenommenen erwarteten Durchschnittswert ("base-line data") dar, um in möglichst kurzer Zeit eine Abweichung der aktuellen Beobachtungen von der Vorgabe zu erkennen und die Ursache der Veränderung gezielt untersuchen zu können. Dieser Zusammenschluss verschiedener Fehlbildungsregister in der ganzen Welt stellt zu einzelnen Anomalien in vierteljährlichen Berichten internationale Vergleichszahlen zur Verfügung. Außerdem werden zu bestimmten Fragen gemeinsame wissenschaftliche Studien durchgeführt, wodurch auftretende Häufungen von Fehlbildungen statistisch erfasst und hinsichtlich kausaler Zusammenhänge erforscht werden können.

Im Folgenden soll kurz auf die einzelnen, im EUROCAT-Programm registrierten Fehlbildungen eingegangen werden.

1.3.1.1. Nervensystem

Ein großer Teil der kongenitalen Anomalien des Zentralnervensystems geht auf Störungen beim Neuralrohrschluss (etwa zum Ende der vierten Entwicklungswoche) entlang des Rückenmarks oder am Kopf zurück. Je nach Ausdehnung des Defekts über die gesamte Länge oder nur kurze Abschnitte des Neuralrohres spricht man von kompletter oder partieller Rachischisis.

Die gravierendste Form des Neuralrohrdefektes ist die Anenzephalie, die durch das Fehlen des Schädeldaches und großer Teile des Gehirns gekennzeichnet ist. Eine pränatale Diagnostik ist wegen der morphologischen Auffälligkeit auch bei Routine-Ultraschalluntersuchungen möglich, außerdem zeigt sich bei der Amniozentese und im Serum der Mutter eine Erhöhung des alpha-Fetoproteins. Kinder mit Anenzephalus werden tot geboren oder versterben kurz nach der Geburt. In den letzten Schwangerschaftsmonaten tritt infolge des fehlenden Schluckreflexes ein Polyhydramnion auf. Diese Einzelfehlbildung wird ungefähr mit einer Rate von 1:1000 registriert. Das entspricht der Häufigkeit vieler anderer Einzelfehlbildungen innerhalb der allgemeinen Fluktuationen. Anenzephalie tritt viermal so häufig bei weiblichen wie bei männlichen Feten auf (Langman, 1980). Neben einem genetischen Hintergrund (geschätztes Wiederholungsrisiko bei vorausgegangenem Kind mit Anenzephalus: 5%) werden verschiedene exogene Ursachen für den Defekt diskutiert. Betrachtet man die Inzidenzraten

der einzelnen Fehlbildungsregister, so fällt die große Variabilität der Raten in den einzelnen Zentren (0,8–18,4 pro 10.000) auf, die als Hinweis auf den genetischen Zusammenhang dieser Fehlbildung gesehen werden könnte. Desweiteren ist in den meisten Zentren eine fallende Tendenz der Rate über die Jahre (Beobachtungszeitraum: 1974–1988) erkennbar, die zum Teil wohl durch die Entwicklung der pränatalen Diagnostik und der daraus folgenden Möglichkeit des selektiven Abortes erklärt werden kann (TIC, 1991).

Störungen der Ossifikation des Schädelknochens führen, wenn der Defekt klein ist, zur *Meningozele*, hier wölbt sich die Hirnhaut aus einem Spalt, der häufig mit dem Foramen magnum in Verbindung steht, hervor. Wenn der Defekt größer ist, kann auch ein Teil des Gehirns durch die Öffnung in den Meningealsack austreten, *Enzephalozele* genannt.

Als *Spina bifida* werden Defekte im Bereich des Rückenmarks bezeichnet, die ebenfalls unterschiedliche Ausprägungen haben können. Bei der einfachsten Form (*Spina bifida occulta*), ist nur der knöcherne Verschluss der hinteren Wirbelbögen ausgeblieben, das Rückenmark und die Meningen sind von Haut bedeckt, so dass der Defekt äußerlich nicht auffällt und in der Regel auch nicht zu neurologischen Ausfällen führt. Manchmal findet sich eine vermehrte Behaarung als lumbosakraler Marker über der betroffenen Stelle.

Sind zwei oder mehr Wirbel an dem Defekt beteiligt, kann ein Meningealsack aus dem Spalt hervortreten (*Meningozele*), in schwereren Fällen tritt zusätzlich noch Rückenmark hervor (*Meningomyelozele*). Während die Meningozele relativ gut operabel ist, sind die neurologischen Ausfälle bei der Meningomyelozele oft nicht reversibel. Die ätiologischen Zusammenhänge sind wie beim Anenzephalus wenig bekannt. Abgesehen von genetischen Faktoren werden bestimmte Noxen (z.B. Valproinsäure, Eretinat, Folsäureantagonisten) mit dieser Fehlbildung in Verbindung gebracht.

Die durchschnittlichen Inzidenzrate für Spina bifida über den gesamten Zeitraum liegt bei 7 pro 10.000 Geburten. Wie bei den anderen Neuralrohrdefekten zeigt sich auch hier eine ausgeprägte regionale Variabilität der Inzidenzraten von 1,2 bis zu 16,9 Fällen auf 10.000 Geburten. Für die Enzephalozele liegen die Werte erheblich darunter, sie variieren von 0,3 bis 3,2 Fälle pro 10.000 Geburten (TIC, 1991). Während der letzten Jahrzehnte ist ein Folsäuremangel als Ursache für Neuralrohrdefekte diskutiert worden – insbesondere auch in

Hinblick auf wiederholte Defekte bei nachfolgenden Kindern. Interventionsstudien mit Folsäureverabreichung während der Schwangerschaft waren bei einem bedeutenden Anteil erfolgreich.

Der *Hydrozephalus* ist eine Erweiterung der Liquorräume, die sich als Hydrozephalus externus, einer Erweiterung des Subarachnoidalraums, oder als Hydrozephalus internus, einer Erweiterung des Ventrikelsystems, manifestieren kann. Als Folge davon vergrößert sich der Kopfumfang des Kindes erheblich; als Behandlung kommt die Ventrikeldrainage in Betracht, die, wenn sie rechtzeitig und erfolgreich durchgeführt wird, eine normale geistige und neurologische Entwicklung ermöglichen kann. Der Hydrozephalus kann als Folge einer Spina bifida (z.B. Arnold-Chiari-Syndrom) oder einer Enzephalozele auftreten. Als eigenständiges Krankheitsbild wird der Stau der Cerebrospinalflüssigkeit meist durch einen Verschluss des Aquaeductus cerebri hervorgerufen, so dass der Liquor nicht aus den Seitenventrikeln und dem dritten Ventrikel in den vierten Ventrikel abfließen kann. Als Ursache für diese Fehlbildung des Gehirns kommen vor allem pränatale Infektionen (z.B. Toxoplasmose), genetische Faktoren, aber auch Geburtstraumen, vor allem bei Frühgeborenen, in Betracht. Das Wiederholungsrisiko ist relativ gering. Die Inzidenzraten für diese Fehlbildung liegen zwischen 2,1 und 8,5 Fälle auf 10.000 Geburten (TIC, 1991).

1.3.1.2. Auge

Das vollständige Fehlen des Augapfels nennt man *Anophthalmie*, meist steht es im Zusammenhang mit anderen schweren kraniozerebralen Missbildungen.

Bei der *Mikrophthalmie* handelt es sich um die Verkleinerung des gesamten Auges, sie kann genetisch (x-chromosomal) oder durch intrauterine Infektion (Toxoplasmose, Zytomegalie) bedingt sein. Häufig tritt sie in Verbindung mit anderen Augenanomalien auf.

Die *kongenitale Katarakt* ist eine angeborene Linsentrübung, die häufig erblich bedingt ist, sie kann aber auch als Folge von Infektionen (z.B. Röteln) in der Schwangerschaft auftreten.

Die drei genannten Fehlbildungen machen zusammen beinahe die Hälfte der im EUROCAT-Programm registrierten Fälle von Augenanomalien aus.

Fehlbildungen und Lähmung des Augenlids (*kongenitale Ptosis*) sind relativ häufig, sie machen zusammen ca. ein Viertel der Augenanomalien aus (A EUROCAT working group, 1991).

Die Entstehung des *Iriskoloboms* geht auf einen mangelhaften Verschluss der Augenbecherpalte in der siebten Entwicklungswoche zurück, die Spalte kann sich jedoch nach hinten in den Ziliarkörper und weiter bis zum Nervus opticus durchziehen; häufig liegen dann auch andere Fehlbildungen des Auges vor.

Das vollständige oder teilweise Fehlen der Regenbogenhaut wird als (komplette oder partielle) *Aniridie* bezeichnet, auch hierbei ist ein erblicher Hintergrund bekannt (autosomal-dominant).

1.3.1.3. Ohr

Schwerwiegende Fehlbildungen des Ohres sind *Anotie* und *Mikrotie*, die in unterschiedlichen Ausprägungen, häufiger ein- als beidseitig, auftreten können. In der Regel ist auch der Gehörgang betroffen mit der Folge eines mehr oder weniger starken Hörverlusts. Auch isolierte Anomalien des Gehörgangs, der Paukenhöhle oder des Labyrinths können zu Taubheit oder Einschränkung der Hörfähigkeit führen. Neben einer erblichen Genese spielen verschiedene exogene Ursachen bei der Entstehung dieser Fehlbildungen eine Rolle, typische Schäden am Ohr sind sowohl bei einer Rötelninfektion als auch bei der Anwendung von Isotretinoin in der Schwangerschaft bekannt.

Andere Fehlbildungen des Ohres betreffen den Sitz und die Gestalt der Ohrmuschel: tief und rotiert angesetzte Ohren, mangelhaft modellierte Ohrmuschel, Darwinscher Höcker, gekerbtes, fehlendes oder angewachsenes Ohrläppchen. Sie haben wie die aurikulären und präaurikulären Anhängsel für sich gesehen keine klinische Bedeutung, da sie jedoch zu einem geringen Anteil mit ernsteren Fehlbildungen der inneren Organe vergesellschaftet sind, werden sie oft zum Anlass weitergehender Diagnostik (z. B. Oberbauchsonografie), mit dem Ziel äußerlich und oft auch klinisch unauffällige Anomalien vor allem der Nieren zu erkennen.

1.3.1.4. Kardiovaskuläres System

Unter dem Begriff kongenitales *Herzvitium* werden Fehlbildungen des Herzens und der Herzklappen zusammengefasst. Ob und in welchem Ausmaß eine Entwicklungsstörung des Herzens klinisch relevant wird, hängt von dem Volumen und der Richtung des Blutflusses von einer Kammer in die andere ab. Die Häufigkeit liegt insgesamt bei 0,6–1,0 % (relative Häufigkeitsangaben bezogen auf Gesamtheit der angeborenen Herzfehler nach Pschyrembel, 1990). Da manche dieser Fehlbildungen im frühen Säuglingsalter noch keine Symptome zeigen, ist die Dokumentation in der Regel unvollständig. In diesem Zusammenhang muss auch die relativ große Variationsbreite der von den regionalen EUROCAT Registern gemeldeten Beobachtungen (zwischen 17,7 und 93,3 Fälle auf 10.000 Geburten) gesehen werden (A EUROCAT working group, 1991).

Bei nahezu 25% aller Erwachsenen ist das *Foramen ovale* für eine Sonde durchgängig, funktionell jedoch geschlossen. Bei den hämodynamisch wirksamen Vorhofseptumdefekten (rel. Häufigkeit 15%) werden ein relativ häufiger Ostium–secundum–Defekt (*ASD II*), im oberen und mittleren Abschnitt des Vorhofseptums gelegen, von einem Ostium–primum–Defekt (*ASD I*), der sich im unteren Bereich des Septums befindet, unterschieden. Der Primum–Typ ist meist hinsichtlich des Shuntvolumens stärker ausgeprägt, zudem kann er durch einen zusätzlichen Mitralklappenspalt kompliziert sein (*inkompletter AV–Kanal*). Ist zusätzlich ein Teil des Ventrikelseptums von der Entwicklungsstörung betroffen, spricht man von einem persistierendem *Atrioventrikularkanal*. Bei dieser Fehlbildung, die sich relativ häufig beim M. Down findet, entwickelt sich infolge des großen Shuntvolumens rasch eine pulmonale Hypertonie mit der Gefahr einer Shuntumkehr und einem vergleichsweise hohen Operationsrisiko (Letalität 30%) (Niessen, 1993).

Eine weitere Fehlbildung im Atrioventrikularkanal ist die *Trikuspidalatresie* (rel. Häufigkeit > 1%); da hier das Blut nicht direkt aus dem rechten Vorhof in die rechte Kammer fließen kann, fließt es durch das Foramen ovale in den linken Vorhof und von der linken Kammer entweder durch einen Ventrikelseptumdefekt in die rechte Kammer oder durch den Ductus arteriosus von der Aorta in die Lunge.

Als *Ebstein–Anomalie* wird eine Trikuspidalinsuffizienz bezeichnet, die einen Teil des Bluts zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer pendeln lässt (rel. Häufigkeit < 1%). Da bei 75% der Kinder zudem das Foramen ovale persistiert und bei weiteren 5% ein Vorhofseptumdefekt vorliegt, kommt es häufig zu einer Mischungszyanose. Neben den angeborenen Herzrhythmusstörungen ist die fortschreitende Herzinsuffizienz lebensbedrohlich. Obwohl eine operative Klappenplastik unter Umständen möglich ist, wird die durchschnittliche Lebenserwartung mit ca. 20 Jahren angegeben (Pschyrembel, 1990).

Anomalien des Septum interventriculare (*VSD*) sind die häufigsten angeborenen Herzfehler (25%), in der Regel liegen sie im membranösen Septumbereich. Die klinische Auswirkung hängt wesentlich von der Größe des Defekts ab, sie bestimmt das Volumen des Links–rechts–Shunts und damit die Druckbelastung der Lunge. Führt die vermehrte Lungendurchblutung zur Erhöhung des Pulmonalendrucks, zeigen sich schon im Säuglingsalter Gedeihstörungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, die zu einer Operation im Kleinkindalter zwingen. Im schwersten Fall wird der Druck im pulmonalen Kreislauf höher als in der linken Kammer, daraus entsteht als sogenannte "Eisenmenger–Reaktion" eine Shuntumkehr mit zentraler Zyanose. In diesem Zustand ist eine Operation kontraindiziert. (Niessen, 1993)

Von den Anomalien des Truncus und des Konus ist die häufigste die *Fallot–Tetralogie* (rel. Häufigkeit 10%), sie besteht aus Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt, reitender Aorta und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Durch die Verlagerung des Septum aorticopulmonale nach vorn verengt sich das Ausflussgebiet für die rechte Kammer, zugleich ergibt sich ein großer Defekt im Kammerseptum. Die Aorta entspringt direkt über diesem Defekt und erhält so Blut aus beiden Kammern. Der Schweregrad dieser Fehlbildung hängt von der Einschränkung der pulmonalen Ausflussbahn ab, in leichten Fällen ist die Lungendurchblutung noch ausreichend, die ja zugleich durch eine infolge der chronischen Zyanose entstandene Polyglobulie erschwert wird. Als Indikation für eine Operation gilt das Vorliegen von hypoxämischen Anfällen, bei schweren Fällen kann in der Regel jedoch nicht gleich die Korrektur durchgeführt werden, sondern es wird zunächst eine aortopulmonale Anastomose zur Umgehung der Pulmonalstenose durchgeführt.

Ein persistierender *Truncus arteriosus communis* (1% der angeborenen Herzfehler, durchschnittliche Prävalenzrate nach EUROCAT: 0,9 Fälle auf 10.000 Geburten) ist immer mit einem Defekt im Ventrikelseptum verbunden. Auf Grund der übermäßigen Lungendurchblutung muss eine frühzeitige operative Korrektur erfolgen, die mit einem großen Risiko behaftet ist.

Die Transposition der großen Gefäße ist die häufigste Ursache einer Zyanose beim Neugeborenen (relative Häufigkeit 5–10% aller Herzvitien, durchschnittliche Prävalenzrate nach EUROCAT: 3,2 Fälle auf 10.000 Geburten). Da venöses Blut in den Körper und arterielles in die Lunge gepumpt wird, ist die Versorgung der Organe nur durch die beim Neugeborenen noch bestehenden arteriovenösen Verbindungen Ductus arteriosus und Foramen ovale möglich. Der primäre, palliative Eingriff ist die künstliche Erzeugung eines Vorhofseptumdefekts, aber einschließlich der Korrekturoperationen liegt die Gesamtletalität bei 5–20%. Die Hälfte der Kinder hat zusätzliche Fehlbildungen des Herzens; Jungen sind doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. Neben einem genetischen Hintergrund werden verschiedene exogene Ursachen diskutiert von denen bisher keine bewiesen werden konnte (TIC, 1991).

Von den Anomalien der Semilunarklappen ist die Pulmonalstenose mit einem Anteil von 10% aller Herzvitien etwa doppelt so häufig wie die Aortenstenose (>5%). Meist handelt es sich um valvuläre Stenosen, die klinischen Auswirkungen hängen von der Auswurfbehinderung ab. Leichte Formen der Pulmonalstenose machen keine Beschwerden, bei ausgeprägterer Behinderung der Ausflussbahn können bereits im Säuglingsalter Belastungsdyspnoe bis hin zur akuten Rechtsherzdekompensation auftreten. Bei bestehendem Foramen ovale oder einem Vorhofseptumdefekt kann zusätzlich eine Mischungszyanose auftreten. Bei der schwersten Form, der Pulmonalklappenatresie stellt der persistierende Ductus arteriosus die einzige Verbindung zur Lunge her. Eine Stenose der Aortenklappe macht in der Kindheit meist noch keine Beschwerden, erst mit zunehmendem Alter treten Belastungsdyspnoe, Blässe, gelegentlich auch Angina pectoris und Synkopen auf. Auch wenn operative Eingriffe notwendig werden, ist die Prognose bei diesen Fehlbildungen im allgemeinen gut.

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (1% rel. Häufigkeit, Prävalenzrate nach TIC, 1991 ca. 2 auf 10.000) ist eine nicht therapierbare Fehlbildung des Herzens und mit 15–18% der Autopsien die häufigste kardiale Todesursache bei Säuglingen (Niessen, 93). Aortenklappe und/

oder Mitralklappe sind atretisch oder hochgradig stenosiert. Als Folge davon ist der linke Ventrikel hypoplastisch, der rechte vergrößert. Das Blut aus der Lunge kann nur durch das Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt in den rechten Vorhof gelangen, das arteriovenöse Mischblut gelangt dann durch einen weit offenen Ductus arteriosus in die Aorta, die hypoplastische Aorta ascendens mit den Koronararterien und den Halsgefäßen werden retrograd versorgt. Die Neugeborenen dekompensieren dramatisch am 4.–7. Lebenstag und sterben im kardialen Schock. Jungen sind von diesem Syndrom etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen.

Zu den Fehlbildungen der großen Arterien wird die Aortenisthmusstenose (Coarctatio aortae, rel. Häufigkeit 5%) gezählt, sie wird hinsichtlich der Lokalisation und der klinischen Auswirkungen in eine präduktale und eine postduktale Form unterschieden. Eine Verengung vor dem Ductus arteriosus führt zu dessen Persistenz, die Durchblutung der unteren Körperhälfte erfolgt vom rechten Herzen, wodurch eine Zyanose in der unteren Körperhälfte und eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf entstehen. Die ohnehin ungünstige Prognose wird durch die in mehr als der Hälfte der Fälle vorliegenden zusätzlichen Herzfehler (u. a. Ventrikelseptumdefekte, Aortenklappenstenosen) verschlechtert. Die postduktale Form bleibt im Säuglingsalter oft symptomlos, da ein Kollateralkreislauf über die Interkostalararterien und die A. thoracica interna hergestellt wird. Erst später fallen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, kalte Füße und Wadenschmerzen als Folge der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Körperhälfte auf. Die Isthmusstenose der Aorta ist bei Jungen doppelt so häufig wie bei Mädchen, andererseits ist ein besonderer Zusammenhang mit dem Turner-Syndrom bekannt.

Ein offener Ductus arteriosus führt auf Grund des großen Druckunterschieds zwischen Lungen- und Körperkreislauf zu einem systolischen und diastolischen Links-rechts-Shunt, woraus eine Volumenbelastung des linken Herzens und bei großem Shuntvolumen auch eine pulmonale Hypertension mit der Möglichkeit der Shuntumkehr resultieren kann. Der Anteil an den kongenitalen Herzfehlern beträgt 10%. Der persistierende Ductus arteriosus tritt häufiger bei Mädchen als bei Jungen auf, besonders häufig findet man ihn bei Frühgeborenen, wo er zudem die Beatmungssituation erschwert. Hier ist oft ein medikamentöser Verschluss mit Indometazin möglich, der operative Verschluss ist auch bei asymptomatischen Fällen angezeigt, da das Endokarditisrisiko höher ist als das Operationsrisiko (< 1%).

1.3.1.5. Gesichtsspalten

Die vorderen und hinteren Spaltbildungen gehen auf Defekte verschiedener Verschlussmechanismen zurück. Lippen- und Oberkieferspalten treten in unterschiedlicher Ausprägung, von einem leichten Defekt im Lippenwulst bis zur weitreichenden Spalte von der Nase bis zum Foramen incisivum hin auf. Sie können ein- oder beidseitig sein. Gaumenspalten können nur die Uvula, den weichen oder den gesamten Gaumen betreffen. Die Prognose, sowohl kosmetisch als auch funktional, hinsichtlich der Beherrschung der Trinkschwierigkeiten im Säuglingsalter und der möglichen Sprachstörungen, ist heutzutage bei adäquater Therapie sehr gut.

Die Häufigkeit insgesamt liegt bei 1:1000, etwa ein Drittel davon sind einseitig durchgehende Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, ein weiteres Drittel isolierte Gaumenspalten. Bei letzteren überwiegen die Mädchen (Inzidenz 5:10.000, TIC, 1991), sie sind häufig mit anderen Fehlbildungen assoziiert. Genetische und auch Umweltfaktoren spielen bei der Entstehung der isolierten Gaumenspalte eine Rolle, unter anderem wird mütterliches Rauchen als Faktor genannt (TIC, 1991) Bei den isolierten Lippenspalten und den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind mehr Jungen betroffen, hier zeigt die Inzidenzrate deutliche Variabilität in den einzelnen Untersuchungsregionen, von 5,2 bis 16,3 Fälle auf 10.000 Geburten (TIC, 1991), was als Ausdruck des genetischen Hintergrunds dieses Krankheitsbildes gesehen werden kann. Jedoch werden auch hier bestimmte Medikamente und mütterliches Rauchen als mögliche ursächliche Faktoren angeführt (TIC, 1991).

Mediane, schräge und quere Gesichtsspalten sind sehr selten.

1.3.1.6. Anomalien des Verdauungstraktes

Die Anlage des Respirationstraktes entwickelt sich wie der Ösophagus aus dem embryonalen Vorderdarm. In der vierten Woche der Schwangerschaft werden die Lungenknospen von der Speiseröhre durch das Septum ösophagotracheale abgeschnürt. Durch Störungen dieser Entwicklung treten die typischen Fehlbildungen des Ösophagus auf. Hiervon ist die Ösophagusatresie die häufigste (81,7%), sie tritt in 90% der Fälle zusammen mit einer Öso-

phagotrachealfistel auf. Der obere Teil der Speiseröhre endet als blinder Sack, der untere Abschnitt ist durch einen Fistelgang mit der Luftröhre verbunden. Seltener ist die reine Ösophagotrachealfistel mit 14,6% der gesamten Ösophagusfehlbildungen, hier öffnet sich sowohl der obere wie der untere Abschnitt der Speiseröhre in die Trachea. Isolierte Abschnürungen oder Stenosen des Ösophagus machen nur 3,4% der gesamten Ösophagusfehlbildungen aus, die Gesamtprävalenzrate für diese Fehlbildungen liegt bei 2,8 auf 10.000 Geburten (EUROCAT, 1991).

Die klinische Bedeutung dieser Anomalien ist wesentlich bestimmt durch die Gefahr einer Aspirationspneumonie des Neugeborenen bei Vorliegen einer ösophagotrachealen Fistel, durch die Milch bei dem ersten Anlegen des Kindes bereits in die Lungen gelangen kann. Die Ösophagusatresie ist bereits in der Schwangerschaft durch ein Polyhydramnion auffällig, das durch das fehlende Schlucken von Fruchtwasser durch den Feten entsteht, in einer Ultraschalluntersuchung der Schwangeren kann zudem auffallen, dass der Magen des Feten nicht gefüllt ist. Die Überlebenschance der Kinder hängt also zum einen von der möglichst frühzeitigen Diagnosestellung, zum anderen aber auch von den in 50% der Fälle vorliegenden weiteren Fehlbildungen wie Anal- und Duodenalatresie, Herzfehler, Down-Syndrom und Urogenitalmissbildungen ab (Hinterwäller, 1985). Bei Frühdiagnose und Nichtvorliegen anderer Anomalien liegt die Heilungsrate bei 90–95%. Über die Ursachen der Störung ist wenig bekannt, das Wiederholungsrisiko für Geschwister ist gering.

Bei der *hypertrophischen Pylorusstenose* entwickelt sich in den ersten Lebenswochen eine Hypertrophie der Pylorusmuskulatur, die die Entleerung des Magens zum Darm hin verhindert. Als charakteristisches Symptom tritt in der dritten bis vierten Lebenswoche schwallartiges Erbrechen von gesäuertem Mageninhalt auf, ohne Therapie entwickelt sich in der Folge das sogenannte Coma pyloricum, das gekennzeichnet ist durch hochgradige Dehydratation, Alkalose, Hypoxie, tetanische Krämpfe und Bewusstseinstäubung. In schweren Fällen ist eine Operation angezeigt, leichte Fälle werden konservativ behandelt – im Alter von drei Monaten verschwinden viele Pylorusstenosen spontan. Die genaue Ätiologie ist unklar, eine familiäre Häufung ist auffällig, der Erbgang jedoch nicht bekannt, zu 80% sind Jungen betroffen. Die Registrierung als Fehlbildung im EUROCAT Programm ist umstritten, manche der angeschlossenen Zentren nehmen solche spät diagnostizierten Anomalien nicht in die Regisie-

rung auf. Entsprechend stark variieren die Angaben zur Prävalenz dieser Erkrankung von 0 bis 37,8 auf 10.000 Lebendgeborene, wobei als durchschnittliche Rate 7,5 auf 10.000 angegeben wird (EUROCAT, 1991).

Von den Fehlbildungen des embryonalen Mitteldarms sind die Stenosen und Atresien auf Grund der häufigen Manifestation im frühen Säuglingsalter von besonderer Bedeutung, zu 58% handelt es sich hierbei um Duodenalatresien, zu 26% um Atresien des Ileums oder Jejunums. Ein Drittel der Duodenalatresien sind mit Down-Syndrom assoziiert. Die durchschnittliche Prävalenzrate dieser Fehlbildungen beträgt 2,2 auf 10.000 Geburten (EUROCAT, 1991).

Von den Atresien und Stenosen des Rektums und des Anus liegen 90% der Fälle im Bereich des Anus, 7% im Bereich des Rektums und in 3% der Fälle liegen Fehlbildungen in beiden Abschnitten des Enddarms vor. Der untere Teil des embryonalen Enddarms und die Kloake werden in der vierten bis siebten Entwicklungswoche durch eine Leiste (Septum urorectale) in den ventral liegenden Sinus urogenitalis und den hinteren Anorektalkanal unterteilt. Aus dem hinteren Abschnitt der ursprünglichen Kloakenmembran entwickelt sich der untere Teil des Analkanals. In einfachen Fällen der Analatresie bleibt nur eine dünne Membran zwischen dem unteren und dem oberen Teil des Analkanals bestehen, häufig treten zugleich Fisteln zur Vagina oder zur Harnblase auf. Bleibt die Entwicklung des unteren Analkanals ganz oder teilweise aus, spricht man von einer Rektumatresie. Der Erfolg einer Operation hinsichtlich der Kontinenz hängt von der Lage der Fehlbildung ab, zum Teil ist zu einem späteren Zeitpunkt auch eine Sphinkterrekonstruktion möglich. Zu den Ursachen ist wenig bekannt, häufig liegen noch andere Fehlbildungen vor. Das Wiederholungsrisiko in Familien ist gering, in einigen wenigen Fällen ist allerdings eine autosomal rezessive Vererbung bekannt (TIC, 1991). Die Gesamtprävalenzrate für diese Fehlbildungen beträgt 3,3 auf 10.000 Geburten (EUROCAT, 1991).

1.3.1.7. Fehlbildungen des äußeren Genitals

Anomalien des äußeren Genitals können sich als Intersexualität im weitesten Sinne darstellen, häufig sind sie mit chromosomalen Syndromen oder anderen Fehlbildungen assoziiert. Echter Hermaphroditismus liegt vor, wenn sowohl weibliche wie männliche Gonaden zu-

mindest in Teilen angelegt sind. Beim Pseudohermaphroditismus wird das gonadale Geschlecht von einem Phänotyp des anderen Geschlechts überdeckt. Die weibliche Form hiervon ist häufig durch das sogenannte Adrenogenitale Syndrom verursacht, das auf einem rezessiv vererbten Enzymdefekt beruht, der zu einer überschießenden Produktion von Androgenen in den Nebennieren führt. Die männlichen Formen beruhen wahrscheinlich auf einer Störung der endokrinen Funktion der embryonalen Hoden (Langman, 1980). Solche Störungen können in ihrer Ausprägung stark variieren, insgesamt sind sie mit einer Prävalenzrate von 0,7 auf 10.000 Geburten relativ selten (EUROCAT, 1991).

Bei der *Hypospadie* handelt es sich um den unvollständigen Verschluss der Harnröhre, der in der 6.–14. Entwicklungswoche des Embryos abgeschlossen wird, so dass die Harnröhrenöffnung auf der Unterseite des Penis zu liegen kommt. In seltenen schwersten Fällen ist die Urethra über die volle Länge des Penis oder sogar bis zum Skrotalsack hin geöffnet, in leichteren Fällen liegt die Öffnung im Bereich der Glans penis. Häufig ist der Penis gebogen, teilweise der Harnröhrenaussgang verengt und in einigen Fällen liegen weitere Fehlbildungen oder Syndrome vor.

1.3.1.8. Gliedmaßen

Fehlbildungen der Gliedmaßen umfassen Reduktionsanomalien, Polydaktylie, Syndaktylie, kongenitale Hüft dysplasie und andere Anomalien wie z.B. Fußdeformationen. Typische Reduktionsanomalien finden sich bei den durch Thalidomid-Einnahme in der Schwangerschaft hervorgerufenen Störung der Entwicklung der Gliedmaßen. Zur Aufklärung der embryotoxischen Wirkung von Thalidomid sind eine große Zahl von Versuchen an Tiermodellen durchgeführt und eine entsprechende Anzahl von Hypothesen aufgestellt worden (Stephens, 1988, Neubert and Neubert, 1997). Vor einigen Jahren wurden aus der Arbeitsgruppe des Instituts für Toxikologie und Embryopharmakologie der Freien Universität Berlins Resultate von Versuchen an Primaten publiziert, die eine Beeinflussung von Adhäsionsmolekülen als mögliche Ursache des Effektes nahe legen (Neubert et al., 1995, 1997).

Die epidemiologische Erfassung solcher Fehlbildungen insbesondere in Hinblick auf Erkenntnisse über weitere Einflussgrößen stellt sich weiterhin schwierig dar. "At present, the system of classification and coding does not allow effective analysis of this group of anomalies, and more detailed and standardized descriptions are being collected according to EUROCAT guidelines." (EUROCAT, 1991)

Die Unterscheidung zwischen den eigentlichen Fehlbildungen und den im Uterus entstandene Fehlhaltungen ist häufig nicht sicher möglich, die Angaben zur Prävalenz dieser Veränderungen sind daher in den verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich, insgesamt ergibt sich eine Prävalenzrate von 54,4 auf 10.000 Geburten, Reduktionsanomalien sind mit einer Prävalenz von 5,3 und Syndaktylien mit einer Prävalenzrate von 5,9 auf 10.000 Geburten relativ selten (EUROCAT, 1991).

1.3.1.9. Muskel-, Skelettsystem, Bindegewebe

Unter der Rubrik Fehlbildungen des Bindegewebes und des Muskel- und Skelettsystems werden die unterschiedlichsten Anomalien zusammengefasst: sowohl äußerlich sichtbare und auffällige wie Gastroschisis und Omphalozele oder auch Veränderungen an Gesicht, Ohren, Hals etc. wie aber auch weniger auffällige Veränderungen des Zwerchfells, von Knochen, Knorpel oder Muskulatur. Ein Teil dieser Fehlbildungen kann pränatal diagnostiziert werden, andere fallen unter die Kategorie der kleinen Anomalien und werden nicht dokumentiert. Die Registrierung als Fehlbildung im EUROCAT Programm ist dem zu Folge schwierig, manche der angeschlossenen Zentren nehmen die spät diagnostizierten Anomalien nicht in die Registrierung auf. Entsprechend stark variieren die Angaben zur Prävalenz dieser Veränderungen von 10,4 bis zu 64,4 auf 10.000 Geburten.

Von Haddow et al. (1993) wird ein Zusammenhang von Gastroschisis zu jungen rauchenden Müttern hergestellt. Die Gesamtprävalenz dieser Fehlbildung im EUROCAT-Register beträgt 0,9 auf 10.000 Geburten. Die Prävalenzrate von Omphalozelen beträgt 2,1 auf 10.000 Geburten (EUROCAT, 1991).

1.3.1.10. Chromosomenanomalien

Von den Chromosomenanomalien ist es insbesondere die Trisomie 21, die in typischer Weise ein Muster von sowohl grobstrukturellen Fehlbildungen, proportioniertem Minderwuchs wie auch kleinen Anomalien aufweist, das allgemein als Down-Syndrom bekannt ist. Die Prävalenzrate beträgt 12,0 auf 10.000 Geburten (EUROCAT, 1991) wobei die unterschiedliche Prävalenz nach Altersgruppen, wie auch die Veränderungen, die durch die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik entstanden sind zu beachten sind.

Neben der Trisomie 21 existieren andere lebensfähige Formen von Trisomien, und viele andere Chromosomenaberrationen sind möglich.

1.3.2. Geringgradige Anomalien, Dysmorphiezeichen

Die sogenannten geringgradigen Anomalien, "minor anomalies" im englischen Sprachgebrauch, werden unterschiedlich definiert, hinsichtlich der Abgrenzung von den grobstrukturellen Abnormalitäten, den eigentlichen Fehlbildungen ("major abnormalities"), besteht häufig Unklarheit. Gemeint sind die strukturellen Auffälligkeiten, die zwar einzeln betrachtet noch im Rahmen der physiologischen Variabilität liegen, jedoch bei bestimmten Chromosomenaberrationen oder als Folge von toxischen Einflüssen eine Häufung bzw. bestimmte Muster zeigen, die einen ersten Hinweis auf eine Schädigung in der Fetalperiode geben können. Als wesentliches Dysmorphiezeichen muss, abgesehen von den kleinen Anomalien, auch immer ein auffällig niedriges Geburtsgewicht des Neugeborenen bewertet werden, insbesondere, wenn es sich hierbei um einen proportionierten Minderwuchs handelt, also Kopfumfang und Länge des Kindes ebenfalls reduziert sind. Bei solchen, sogenannten hypoplastischen Kindern sollte besonders sorgfältig nach angeborenen Fehlbildungen, Chromosomenanomalien und Hinweisen für Fetopathien gesucht werden (Lust et al., 1985). Von den geringgradigen Anomalien sind die geringgradigen Fehlbildungen (z.B. Hüftdysplasie) abzugrenzen.

Als Beispiel für das Vorkommen von geringgradigen Anomalien neben echten Fehlbildungen (z.B. des Herzens) mag das embryo-fetale Alkohol-Syndrom dienen. Es handelt sich um eine Schädigung, die durch einen chronischen Alkoholkonsum der Mutter vor und während der

Schwangerschaft hervorgerufen wird. Neben intrauteriner und postnataler Wachstumsretardierung, statomotorischer und geistiger Retardierung, Fehlbildungen an Skelett und inneren Organen zeigt es ein typisches Muster von kleinen Anomalien: breiter Nasenrücken, kurze Lidspalten, antimongoloide Lidachse, verstrichenes, langes Philtrum und schmales Lippenrot (Jones, 1973). Auch bei der Anwendung von Antiepileptika in der Schwangerschaft zeigen sich beim Kind gehäuft bestimmte kleine Anomalien (breite Nase, enge Lidspalte, Dysplasie der Endphalangen). Allerdings scheint hier auch das Krampfleiden selbst eine Erhöhung der Fehlbildungsrate sowie des Auftretens von kleinen Anomalien zu verursachen.

Die Häufigkeit solcher Anomalien ist auf Grund der unterschiedlichen Bewertung schwierig anzugeben: Hat das Kind bereits andere Dysmorphiezeichen, wird jeder weiteren kleinen Anomalie eine größere Bedeutung zugemessen als wenn sie isoliert auftritt. Auch gibt es keine einheitlichen Richtlinien, was als "minor" und was als "major anomaly" einzustufen ist. Ein Beispiel dafür ist die Diagnosestellung bei Hypospadie: Die im EUROCAT-Programm zusammengefassten Fehlbildungsregister haben sich auf die Registrierung von Hypospadien mit einem mindestens den Bereich der Eichel betreffenden Spalt (der Harnröhrenausgang liegt hinter dem Coronarsulkus) geeinigt, trotzdem zeigen sich gelegentlich temporäre Trends oder Cluster, die auf die vermehrte Registrierung geringfügigerer Ausprägungen zurückzuführen sind. Ebenso sind Syndaktylien sehr variabel in ihrer Ausprägung, von nur bei eingehender Untersuchung auffälligen, häutigen Verbindungen bis zur funktional behindernden knöchernen Verwachsung. Es zeigt sich, dass gerade bei der Registrierung der kleinen Anomalien die größten Abweichungen bei den Angaben auftreten. Der ICD-Code 75513 für eine leichte Form von Syndaktylie macht im Durchschnitt 29,1% aller Syndaktylifälle aus, im EUROCAT-Zentrum von Odense liegt der Anteil bei 47,1%, in Glasgow bei 46,8% und in Malta bei 45%, während andererseits diese Kodierung in den Schweizer Zentren nicht vergeben wurde. Im EUROCAT Bericht wird diese Problematik wie folgt kommentiert: "Stricter guidelines are needed, as well as more detailed descriptions, if this condition is to be effectively monitored" (EUROCAT, 1991).

Eine Darstellung verschiedener kleiner Anomalien findet sich bei D. W. Smith und K. L. Jones (1982). Zum großen Teil werden diese Veränderungen als Verformungen angesehen, die auf das Einwirken mechanischer Kräfte auf normales Gewebe zurückzuführen sind. Den veränderten mechanischen Verhältnissen kann jedoch ursächlich ein anderer, wesentlicher

Defekt zugrundeliegen, was die häufige Verknüpfung von grobstrukturellen und kleinen Anomalien erklären würde. Ein Teil der morphologischen Auffälligkeiten ist hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens altersabhängig, so findet sich eine tiefliegende Nasenwurzel beim Säugling häufig, als Folge davon entsteht teilweise eine als Epikanthus imponierende Hautfalte am inneren Augenwinkel, die mit dem Wachstum und der normalen Ausbildung der Nasenwurzel verschwinden. Auch eine mangelhaft ausgebildete Ohrmuschel ist beim Neugeborenen, vor allem bei Frühgeborenen nicht selten, verwächst sich aber ebenfalls mit der Zeit. In den Plantarfalten der Hände drücken sich die Beugefunktionen der Mittelhand aus, eine Vierfingerfurche tritt unilateral bei ca 4% normaler Kinder und bilateral bei ca 1% normaler Kinder auf. Auch bei dieser Erscheinung sind die Übergänge zwischen normaler und auffälliger Ausprägung fließend, so treten auch bei normaler Furchung teilweise Verbindungslinien auf, die als "bridged palmar crease" bezeichnet werden und mit der Vierfingerfurche verwechselt werden können.

In einer Untersuchung von Marden et al. (1964) wurden bei 14% aller Neugeborenen kleine Anomalien gefunden. Die Häufigkeit grobstruktureller Defekte war bei dieser Gruppe nicht erhöht. Allerdings wurden nur bei 0,8% der Babies zwei kleine Anomalien gefunden und in dieser Untergruppe war die Häufigkeit von grobstrukturellen Defekten fünf mal so hoch wie in der Gesamtgruppe. Drei oder mehr kleine Anomalien wurden bei 0,5 % der Kinder gefunden, von diesen hatten 90% zugleich eine oder mehrere grobstrukturelle Fehlbildungen. Eine erhöhte Anzahl kleiner Anomalien ist demnach nicht nur ungewöhnlich sondern kann auf ein gravierenderes Problem in der Morphogenese hinweisen.

Die Ergebnisse weiterer Studie, die zum Teil auf den Arbeiten von Marden und Smith aufbauen, zeigen jedoch, dass dieser Zusammenhang zwischen kleinen und grobstrukturellen Anomalien nicht in dieser Weise auf eine bestimmte Anzahl kleiner Anomalien definiert werden kann. Leppig et al. (1987) fanden in ihrer Studie bei fast 40% der Kinder, die keine Fehlbildungen aufwiesen, kleine Anomalien aber nur ein Risiko von 19,6% für grobstrukturelle Fehlbildungen bei Kindern mit drei oder mehr kleinen Anomalien. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde in diesem Zusammenhang eine sogenannte "Marden-mimic"-Analyse durchgeführt und damit dem Studiendesign von Marden weitgehend entsprochen, trotzdem konnten die Aussagen von Marden nicht bestätigt werden. Die von Leppig et al. zum Vergleich angeführten Veröffentlichungen von Méhes et al. (1973 und 1983) zeigen einen Zu-

sammenhang zwischen Fehlbildungen und drei oder mehr kleinen Anomalien bei 26% der untersuchten Kinder. Als eine möglich Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse führen Leppig et al. die unterschiedliche Vorgehensweise bei der Durchführung der Untersuchung an: im Gegensatz zu späteren Studien, die z.T auf seinen Untersuchungen basieren, arbeitete Marden nicht mit einer vorbestehenden Liste kleiner Anomalien sondern notierte, was er bei seinen Untersuchungen als Auffälligkeiten wahrnahm (Leppig et al., 1987).

1.3.3. Fehlbildungssequenz, –syndrom, –assoziaton

Dysmorphiezeichen im Bereich des Gesichts und der Extremitäten sind auf Grund ihrer Auffälligkeit oft ein erster Hinweis, der nach weiteren Anomalien, besonders auch der inneren Organe suchen lässt. Typisches Beispiel sind die morphologischen Auffälligkeiten beim Down Syndrom. Lange Wimpern können die Frage nach cerebralen Schädigungen aufwerfen. Abnorme Ohrmuscheln oder Aurikularanhänge geben Anlass zur Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Liegen multiple Defekte vor, stellt sich die Frage, ob die Kombination dieser einzelnen Anomalien bereits als Sequenz, Syndrom oder Assoziation bekannt ist.

In der Definition nach Spranger (1982, zit. nach Murken, Cleve, 1996) stellen Sequenzen Muster angeborener Anomalien dar, die sich pathogenetisch auf einen einzelnen auslösenden Faktor zurückführen lassen, z. B. die Potter–Sequenz: Die zu Grunde liegende Nierenaplasie des Feten hat, weil ja kein Urin ausgeschieden werden kann, einen Fruchtwassermangel zur Folge, was als Ursache für weiteren Fehlbildungen anderer Organe wie die Lungenhypoplasie, typische Anomalien des Gesichts und, auf Grund der Enge im Uterus, Klumpfüße gesehen wird (TIC 1991). Ein ursächliches Agens oder ein Mechanismus, der die verheerende Sequenz auslöst, ist nicht bekannt.

Anders bei den Syndromen, sie sind Muster angeborener Anomalien, die sicher oder vermutlich pathogenetisch verbunden sind, z. B. Down–Syndrom oder Rötelnembryopathiesyndrom.

Als Assoziation wird das Auftreten von verschiedenen Anomalien und Krankheitssymptomen bezeichnet, wenn die Ursache des gemeinsamen Vorkommens (noch) unklar ist. Beispiele sind die VACTERL– (oder VATER–) Assoziation und die CHARGE– Assoziation. Das auf den englischen Bezeichnungen für die Fehlbildungen basierende Akronym fasst als Krank–

heitsbezeichnung die verschiedenen Anomalien zusammen, die Kombination von mindestens drei dieser Symptome berechtigt zur Einordnung in diese Assoziation. VACTERL steht für: vertebrale und vasculäre Fehlbildungen, aurikuläre und anale Anomalien (Analatresie und Ohrmuscheldysplasie), kardiale Missbildungen (v.a. Ventrikelseptumdefekt), Tracheo-Ösophagealfistel, Ösophagusatresie, Radiusaplasie, renale Missbildungen, Extremitäten-Missbildungen; bei der CHARGE – Assoziation handelt es sich um: Kolobome, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, Genital- und Ohr-Fehlbildungen. Solche Assoziationen sind nicht allgemein akzeptiert und ihre Bedeutung ist weitgehend unklar.

1.4. Lebend-, Totgeburten, Frühgeburtlichkeit und Mortalität

Die Mortalität der Kinder wird nach verschiedenen Definitionen angegeben:

- Die *perinatale Mortalitätsrate* bezeichnet die Zahl der Kinder, die vor, während oder bis zu 7 Tagen nach der Geburt gestorben sind, bezogen auf die Gesamtzahl der Geburten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass als Geburt im Sinne der standesamtlichen Meldepflicht alle totgeborenen Kinder mit einem Gewicht von mindestens 1000g gelten und alle Kinder, unabhängig von Länge oder Gewicht des Kindes oder Dauer der Schwangerschaft, wenn sie nach der Trennung vom Mutterleib Lebenszeichen wie Herzschlag, Lungenatmung oder Nabelschnurpulsationen gezeigt haben. In der damaligen Bundesrepublik Deutschland lag die perinatale Mortalitätsrate 1985 bei 0,8% (Pschyrembel, 1990).
- Die Bezeichnung *Neugeborenensterblichkeit* bezieht sich auf die am ersten Lebenstag verstorbenen Kinder im Verhältnis zu den Gesamt-Lebendgeborenen.
- Die *Säuglingssterblichkeit* umfasst alle im ersten Lebensjahr gestorbenen Kinder, sie setzt sich zusammen aus *Früh-* (1.–7. Tag) und *Spätsterblichkeit* (8.–365. Tag), respektive aus *Neonatal-* (1.–28. Tag) und *Nachsterblichkeit*. Die Säuglingssterblichkeit wird als Rate bezogen auf 1000 Lebendgeborene (und zwar die im Sterbejahr der verstorbenen Kinder geborenen). Sie ist in den verschiedenen Ländern außerordentlich unterschiedlich und betrug 1985 für die damalige Bundesrepublik Deutschland etwa 1% (Pschyrembel, 1990).

Aus den Statistischen Jahrbüchern für Berlin (1988–1993) geht hervor, dass in den letzten Jahren die Tendenz zur Senkung der Rate der Säuglingssterblichkeit angehalten hat: in den Jahren 1987–1992 sank der Anteil der im ersten Jahr Gestorbenen auf 1000 Lebendgeburten von 11,5 auf 6,4 (Daten für Berlin–West), bei der Frühsterblichkeit konnte fast eine Halbierung der Rate von 5,3 auf 2,7 erreicht werden, die Spätsterblichkeit reduzierte sich sogar auf ein Drittel von 1,5 auf 0,5 je 1000 Lebendgeborene.

Nach wie vor ist die Frühgeburtslichkeit der entscheidende Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität des Kindes. Als Frühgeburt wird die Geburt vor dem 259. Schwangerschaftstag post menstruationem, bzw. vor der vollendeten 37. SSW bezeichnet. Ihr Anteil an den Gesamtgeburten liegt bei ca 6% in der Bundesrepublik, aber sie machen 75–80% der perinatal Gestorbenen aus (Knörr et al., 1989).

Da eine genaue Ermittlung des ersten Tages der letzten Regel der Schwangeren nicht immer möglich ist, und eine exaktere Feststellung mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung nur in der frühen Schwangerschaft erfolgen kann, werden die Frühgeborenen häufig zusammen mit den reifen Mangelgeborenen als "Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht" (<2500g) zusammengefasst. Als "kleine Frühgeborene" werden Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g bezeichnet, dieses Gewicht wird bei normaler Entwicklung etwa in der 32. Schwangerschaftswoche erreicht. Sie machen etwa 1% der Gesamtgeburten aus, etwa ein Drittel davon sind Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g, entsprechend etwa 28 Schwangerschaftswochen bei normaler Wachstumsentwicklung.

Die Ursachen für die Entwicklung zur Frühgeburt sind vielfältig, nach Knörr et al. (1989) werden mütterliche Faktoren von kindlichen Einflüssen und von Ursachen von Seiten der Plazenta und der Eihäute unterschieden, meist ist die Auslösung der Frühgeburt multifaktoriell bedingt:

1. Mütterliche Kausal- und Bedingungsfaktoren
 - a) Uterine Ursachen
 - Zervixinsuffizienz
 - Uterusanomalien

- Uterusmyome
- b) Mütterliche Erkrankungen
- Spätgestose
 - Akute Infektionen
 - Infektionen der unteren Genitalabschnitte
 - Hypotonie
 - Hyperthyreose
- c) Endogene und exogene Einflussfaktoren
- Alter, Parität
 - Konstitution (Größe, Gewicht)
 - Berufliche (Doppel-) Belastung
 - Körperlicher / psychischer Stress
 - Niedriger sozioökonomischer Status
2. Ursachen von Seiten der Plazenta und der Eihäute
- Plazentainsuffizienz
 - Placenta praevia
 - Abruption placentae
 - Vorzeitiger Blasensprung
 - Polyhydramnie (Hydramnion)
 - Trauma
3. Fetale Ursachen
- Mehrlingsschwangerschaften
 - Kongenitale Fehlbildungen
 - Toxische Einflüsse

1.5. Entwicklungsdiagnostik

Aus der Abschätzung der körperlichen, vor allem jedoch der neurologischen Entwicklung ergeben sich wichtige prognostische Hinweise hinsichtlich der Mortalität und Morbidität des Neugeborenen, in denen sich mögliche intrauterine Schädigungen manifestieren können.

Neben den somatischen Auffälligkeiten stellen sich Störungen im Kleinkindalter vor allem in der motorischen und mentalen Entwicklung dar, auch solche Störungen können auf vorgeburtliche Schädigungen hinweisen, da die neurologische Reifung ein Prozess ist, der zu einem erheblichen Teil erst in den ersten zwei Lebensjahren stattfindet.

1.5.1. Vitalitäts- und Reifebeurteilung von Neugeborenen

Zur Beurteilung der vitalen Funktionen des Neugeborenen hat sich der Apgar-Score weltweit durchgesetzt, 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt werden

- Herzfrequenz
- Atmung
- Hautfarbe
- Muskeltonus
- Reflexe beim Absaugen der oberen Luftwege

beurteilt und je nach Ausprägung mit 0–2 Punkten bewertet. Beim Neuköllner modifizierten APGAR-Schema wird bei der ersten Messung nach der Geburt statt der Herzfrequenz der Füllungsgrad der Nabelschnur bewertet.

Ein zusätzliches objektives Bewertungskriterium für den Zustand des Neugeborenen liefert die Bestimmung des Nabelarterien-pH. Wird zusätzlich noch der CO₂-Partialdruck bestimmt, kann zwischen metabolischer und respiratorischer Azidose unterschieden werden. Hinsichtlich des aktuellen Zustands gelten folgende Werte als Richtlinien:

- optimale Azidität: pH \geq 7,30
- noch normale Azidität: pH = 7,20–7,29
- leichte Azidose: pH = 7,10–7,19
- mittelgradige Azidose: pH = 7,00–7,09
- schwere Azidose: pH < 7,00.

Die Beurteilung der Reife des Neugeborenen basiert zunächst auf den geburtshilflichen und anamnestischen Angaben, dazu gehören Regelanamnese, Dokumentation des Fundusstands und erster Kindsbewegungen sowie die Messdaten aus Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft. Von den messbaren Reifemerkmale sind Gewicht, Länge und Kopfumfang von besonderer prognostischer Bedeutung, auf Grund der breiten Streuung der Mit-

telwerte sind diese Maße aber allein nicht aussagefähig hinsichtlich der funktionellen Reife des Kindes. Vor allem bei Früh- und Mangelgeburten ist die Bestimmung der nicht messbaren, somatischen Reifekriterien wichtig, hierzu gehört die Beurteilung der Haut, Behaarung, Plantarflächen, Augen, Ohren und der Genitalien (z.B. nach Farr oder Petrusa), außerdem werden verschiedene Verfahren zur Bestimmung der neuromuskulären Reife zur Anwendung gebracht, die eine genauere Beurteilung vor allem der kleinen Frühgeborenen ermöglicht (z.B. Dubowitz-Schema oder Ballard-Score). Allerdings lässt sich auch mit optimierten Verfahren nur eine Genauigkeit von etwa $\pm 1,5$ Wochen erzielen (Niessen, 1993).

In Hinblick auf ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko haben sich unterschiedliche Klassifikationen durchgesetzt. Die Neugeborenen werden eingeteilt nach:

- Geburtsgewicht: als untergewichtig (low birthweight, LBW) werden Kinder mit einem Gewicht von $\leq 2500\text{g}$, als übergewichtig Kinder mit einem Gewicht von $> 4200\text{g}$ bezeichnet;
- Gestationsalter: reife Neugeborene werden 260–293 Tage (37 – 41 Wochen), Frühgeborene weniger als 260 Tage (<37 Wochen), übertragene Neugeborene ≥ 294 Tage (42 Wochen oder mehr) nach der letzten Regelblutung geboren;
- Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter: durch den Vergleich mit tragzeitbezogenen Standardkurven (Somatogramme) werden hypotrophe Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (small for gestational age, SGA) von eutrophen mit einem Gewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile (appropriate for gestational age, AGA) und hypertrophen Kindern, Geburtsgewicht über der 90. Perzentile (large for gestational age, LGA), unterschieden.

1.5.2. Entwicklung des Verhaltens, Bayley Scales of Infant Development

Bei diesem von Nancy Bayley in den 50-er und 60-er Jahren entwickelten Untersuchungsverfahren handelt es sich um einen Test zur Erfassung des aktuellen kognitiven und motorischen Entwicklungsstandes. Die Aufgaben für die kognitive und für die motorische Skala

sind im Testbogen als Items in der Reihenfolge aufsteigender Schwierigkeit aufgeführt, die Reihenfolge der Durchführung sollte jedoch unabhängig davon bestimmt werden vom Verhalten des Kindes einerseits, und von sinnvollen Aufgabenkombinationen andererseits. Ziel ist es, die bestmöglichen Leistungen des Kindes zu erfassen, deshalb sollen auch Verhaltensweisen, die zwar nicht bei der eigentlichen Itemdarbietung, sondern zu einem anderen Zeitpunkt während der Untersuchung gezeigt werden, als Lösung angerechnet werden (Bayley, 1969).

Für die vom Kind durchgeführten Aufgaben werden Punkte auf der motorischen und auf der mentalen Skala vergeben, die dann, in Bezug zum Lebensalter der Kindes gesetzt, ein Ergebnis zwischen 50 und 150 Punkten darstellen können, wobei eine normaler, altersgemäßer Entwicklungsstand bei Werten zwischen 84 und 116 anzunehmen ist.

Der Einfluss des Geschlechts, des sozioökonomischen Status oder des Ausbildungsniveaus der Eltern wurde in verschiedenen Studien überprüft und scheint zumindest in den ersten 1 ½ – 2 Jahren für das Testergebnis nicht relevant zu sein. Kein Unterschied wurde zwischen Frühgeborenen und Normalgeborenen im Alter von 18 Monaten gefunden, wenn auf gleiches Konzeptionsalter geachtet wurde. Prognostische Aussagen hinsichtlich der späteren Intelligenzentwicklung lassen Testresultate, die in den ersten 9 Monaten erhoben wurden, nicht zu, erst danach steigt die Korrelation zu IQ-Werten, die im Alter von 6–9 Jahren mit einem Test nach Stanford–Binet ermittelt wurden, an (Rennen–Allhoff et al., 1987).