

Aus der Arbeitsgruppe Neuropädiatrie (Leiter: Prof. Dr. K.H.P. Bentele)  
der  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg  
Direktor: Prof. Dr. K. Ullrich

**Das Cavum septi pellucidi -- Normvariante oder Marker einer  
gestörten Hirnentwicklung mit konsekutiv erhöhtem Risiko für  
den Plötzlichen Säuglingstod?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Janne Kindt

aus Hamburg

Hamburg, 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan:

Referent:

Korreferent:

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Karl H.P. Bentele danken, für die Überlassung und Einführung in diese interessante Fragestellung, seinen zahlreichen Anregungen und der konstruktiven Kritik, die zum Entstehen der Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Außerdem gilt mein Dank Frau Christel Rehders für ihre Hilfe und Ratschläge in vielen organisatorischen Fragen.

Weiter möchte ich meinen Brüdern Dank sagen, die mir bei technischen Problemen, die im Zuge der Fertigstellung der Arbeit auftraten, geduldig halfen.

## Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u> .....	3
2.	<u>Theoretischer Teil:</u>	
	<u>Begriffsbestimmung und wissenschaftlicher Hintergrund</u>	
2.1.	Cavum septi pellucidi (CSP):	
2.1.1.	Definitionen .....	8
2.1.2.	Lage und Grenzen .....	12
2.1.3.	Embryologie und Entwicklung .....	12
2.1.4.	Diagnose .....	16
2.1.5.	Vorkommen .....	17
2.1.6.	Klinische Assoziationen .....	20
2.2.	Plötzlicher Säuglingstod und assoziierte Störungen:	
2.2.1.	Definitionen .....	22
2.2.2.	Befunde bei SID-Opfern .....	23
2.2.3.	Risikogruppen .....	26
3.	<u>Eigene Untersuchungen</u>	
3.1.	Patientengruppen:	
3.1.1.	Studienumfang .....	28
3.1.2.	Untergruppen .....	28
3.1.3.	Anteil Frühgeborener .....	29
3.1.4.	Gestationsalter .....	29
3.2.	Methodik:	
3.2.1.	Zerebrale Sonographie:	
3.2.1.1.	Untersuchungsort und Anzahl der Untersuchungen .....	31
3.2.1.2.	Lebensalter und Postkonzeptionsalter bei zerebraler Sonographie .....	32
3.2.1.3.	Technik .....	38
3.2.2.	Zerebrale Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT):	
3.2.2.1.	Untersuchungsort und Anzahl der Untersuchungen .....	39

3.2.2.2.	Lebensalter und Postkonzeptionsalter bei CT und MRT ..	40
3.3.	Statistische Bearbeitung der Ergebnisse .....	41
4.	<u>Ergebnisse</u>	
4.1.	Verteilung der Untersuchungszeitpunkte nach Lebensalter in Bezug auf Persistenz des CSP .....	42
4.1.1.	Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach dem Lebensalter .....	42
4.2.	Verteilung der Untersuchungszeitpunkte nach Postkonzeptionsalter in Bezug auf Persistenz des CSP.....	43
4.2.1.	Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach dem Postkonzeptionsalter .....	44
4.3.	Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach Lebensalter in Abhängigkeit vom Gestationsalter .....	45
4.4.	Statistische Bearbeitung des Vorkommens CSP in unserer Untersuchungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe .....	46
4.5.	Weite der gefundenen CSP .....	47
4.6.	Kinder mit CSP:	
4.6.1.	Klinik .....	47
4.6.2.	Sonographie-Befunde .....	48
4.6.3.	Polygraphie-Befunde .....	49
4.6.4.	Neurologische Auffälligkeiten .....	50
4.6.5.	Vorkommen an Anomalien, Dysplasien, Dysmorphien ....	51
5.	<u>Diskussion</u> .....	52
6.	<u>Zusammenfassung</u> .....	65
7.	<u>Literaturverzeichnis</u> .....	67
8.	<u>Tabellenanhang</u> .....	79
9.	<u>Lebenslauf</u>	

## 1. Einleitung

Der Plötzliche Säuglingstod stellt jenseits der Neugeborenenperiode innerhalb des ersten Lebensjahres immer noch eine der häufigsten, wenn nicht sogar die häufigste Todesursache dar (Bentele et al. 1986, Bentele 1999).

Für Hamburg lag die Rate zwischen 1979 und 1983 bei 2,3 auf 1000 Lebendgeburten. Der Plötzliche Säuglingstod war mit über 50% einer der Hauptgründe für die postneonatale Kindersterblichkeit in Hamburg (Veelken et al. 1991). In den letzten Jahren konnte man vor allem durch empfohlene Vermeidung bekannter Risikofaktoren (Bauchlage u.a.) einen erfreulichen Rückgang auf einen Sterbefall pro 1000 Lebendgeburten verzeichnen (Bentele 1999).

Der plötzliche und unerwartete Tod eines Säuglings ist kein neues Phänomen unserer Zeit. Erste Überlieferungen im alten Testament datieren sogar auf das Jahr 500 a. Chr. zurück: „and this woman's child died in the night; because she overlaid it“ (Norvenius 1995). Damit ist anzunehmen, daß schon damals der plötzliche Tod der Säuglinge in den meisten Fällen während des Schlafes auftrat.

Für lange Zeit hatte man das „Overlaying“ als einzige Ursache für den Plötzlichen Säuglingstod angenommen. Später kamen immer neue Hypothesen und Theorien dazu. Nach neueren Forschungsarbeiten kann das Zusammenschlafen von Mutter und Kind in einem Bett (co-sleeping) abhängig von anderen Risikofaktoren nach wie vor das Risiko des Plötzlichen Säuglingstod erhöhen, aber auch sehr positive Auswirkungen auf die psycho-neurobiologische Entwicklung der Kinder, insbesondere auch die Entwicklung der Aufwachfunktion (arousability), haben (McKenna et al. 1993).

In den letzten Jahren wurden vor allem die Bauchlage des Kindes im Schlaf und das Zigarettenrauchen während und nach der Schwangerschaft als Risikofaktoren mit möglicher pathogenetischer Bedeutung für den Plötzlichen Säuglingstod diskutiert (contributing risk factors).

Eingehende Untersuchungen von am „Sudden Infant Death“ (fortan: SID) verstorbenen Säuglingen brachten bislang noch keine endgültige Erklärung für ihren plötzlichen Tod. Allerdings weisen viele neue Forschungsergebnisse darauf hin, daß der Plötzliche Säuglingstod im Schlaf die Konsequenz einer defizienten

zentralen Kontrolle der Vitalfunktionen (Aufwachen, Atmen, Schnappatmung, Kreislauf) im noch unreifen bzw. in seiner Entwicklung beeinträchtigten Hirnstamm ist (Bentele 1999).

Zur besseren Differenzierung der Todesfälle hat man eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen:

1. hinreichend erklärbare Todesfälle (fully explained) (ca. 10 (-15%));
2. teilweise erklärbare (partly explained) (ca. 20-40%);
3. nicht erklärbare Fälle (unexplained) (ca. 60%) (Bentele 1999) (siehe auch 2.2.2.).

Vor allem Studien zu den in Gruppe zwei zusammengefaßten Säuglingen zeigten immer wieder Auffälligkeiten, die den Tod der Kinder nicht erklären konnten, in ihrer Bedeutung für den SID aber noch unklar sind. Ähnlichen Anomalien soll im Rahmen dieser Arbeit ausführlich Beachtung geschenkt werden.

Vawter und Kozakewich zeigten 1983 anhand von Autopsien an 57 Kindern, die am Plötzlichen Säuglingstod verstorben waren, ein erhöhtes Vorkommen an *Anomalien*, *Dysmorphien* und *Dysplasien*. Ähnliche Untersuchungen bei SID-Opfern von Molz und Hartmann konnten ein Jahr später ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen an minimalen Fehlbildungen und strukturellen Variationen nachweisen. Am häufigsten fand man dabei Hernien, Hydrozelen sowie Hüftdysplasien, aber auch Nävi, Hämangiome und Meckel-Divertikel (Molz und Hartmann 1984).

All diese minimalen Fehlbildungen können keinesfalls als Ursache für den Tod der Kinder angesehen werden. Überdies sind sie kaum von pathologischer Bedeutung für die Säuglinge. Findet man aber ein gehäuftes Auftreten solcher Normvarianten in dieser Gruppe von Kindern, so stellt sich die Frage, ob ihnen gegebenenfalls eine Indikatorfunktion zugesprochen werden kann. Als Marker könnten sie helfen, Kinder mit erhöhtem Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod bereits bei Geburt zu identifizieren. Damit wäre die Möglichkeit der Früherkennung und ein potentieller Ansatz für eine bessere Überwachung gegeben.

Die von Vawter und Kozakevich sowie Molz und Hartmann beschriebenen minimalen Fehlbildungen und strukturellen Variationen können generell den ganzen Körper betreffen. Nur in wenigen Fällen sind Veränderungen im Bereich des ZNS lokalisiert, so u.a. ein meningeales Angiom und eine Zyste des Plexus choroideus. Das ist deshalb interessant, weil eine gestörte Hirnentwicklung bzw. eine Dysfunktion des ZNS, vor allem des Hirnstamms, immer wieder als mögliche Ursache des Plötzlichen Säuglingstodes diskutiert wird (Korobkin und Guilleminault 1979, Schulte et al. 1982, Gillan et al. 1989, Hunt 1992, Kinney et al. 1992, Kahn et al. 1992). Ein Grund für diese Annahme ist unter anderem die Tatsache, daß es bei den verstorbenen Säuglingen zu einem „ruhigen Stillstand der Atmung“ zu kommen scheint (Avery und Frantz 1983). Somit liegt eine zentrale Unreife nahe, was auch zahlreiche aktuelle Studien belegen, die das SID als eine altersgebundene Entwicklungsstörung des ZNS einordnen lassen (Bentele 1999).

Neuere Untersuchungen an Säuglingen, die unter häuslicher Monitorkontrolle mit Aufzeichnung der fatalen Ereignisse (documented monitoring, event recording) verstorben waren, zeigen eindrücklich, daß es tatsächlich zu einem Versagen wichtiger Vitalfunktionen kommt. Es liegen Defizienzen 1. des Aufwachmechanismus (deficient arousal), 2. der Fähigkeit zur Selbstreanimation (auto-resuscitation) insbesondere der Schnappatmung (deficient gasping) und 3. der Aufrechterhaltung des Muskeltonus, vor allem der oberen Atemwege (maintenance of upper airway patency) vor (Meny et al. 1994). Darüber hinaus haben autoptische - in diesem Fall vor allem histologische - Untersuchungen der Gehirne am Plötzlichen Säuglingstod verstorbener Säuglinge bereits eine Vielzahl von Anomalien und pathologischen Befunden aufgedeckt (Valdez-Dapena 1992). Dabei fand man unter anderem ein gegenüber Kontrollgruppen gehäuftes Vorkommen an verzögerter Myelinisierung, periventrikulärer und subkortikaler Leukomalazie, subtiler Hirnstammgliose und erhöhtem Hirngewicht. Neuere Studien vermuten sogar, daß intrazerebrale pathologische Veränderungen bei Kindern mit erhöhtem Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod bereits ante partum entstehen (Obonai und Takashima 1998).

Eine Struktur, die den von Vawter und Kozakewich beschriebenen minimalen Fehlbildungen ähnelt und außerdem durch ihre Lage innerhalb des Gehirns für den Plötzlichen Säuglingstod von Bedeutung sein könnte, ist das Cavum septi pellucidi

(fortan: CSP). Es handelt sich um eine Spalt- bzw. Höhlenbildung zwischen den beiden Blättern des Septum pellucidum.

Das Cavum septi pellucidi wird in der Literatur oftmals als Normvariante des Septum pellucidum verstanden. Es wird klinisch als nicht signifikant angesehen und deshalb oft, wenn überhaupt, nur als Nebenbefund erwähnt - sei es bei Autopsien, Ultraschall- oder CT-Untersuchungen (Shaw und Alford 1969).

Andererseits gibt es immer wieder Untersuchungen und auch Fallstudien, die ein gemeinsames Auftreten des Cavum septi pellucidi mit den verschiedensten klinischen Symptomen aufzeigen. Dabei handelt es sich meistens um die persistierende oder auch erweiterte Form des Cavum, welche mit einer Vielzahl von Anlagestörungen und klinischen Symptomen assoziiert zu sein scheint. Unter anderem findet man Hypoplasien des Corpus callosum oder des Sehnervs, Wachstumsretardierungen, Krampfanfälle und geistige Retardierung (Bodensteiner und Schaefer 1990).

In welchem Zusammenhang das Cavum septi pellucidi zu den Anlagestörungen und klinischen Symptomen steht, ist weitgehend unklar. Folgende Bedeutungen werden für das Cavum diskutiert:

1) Das Cavum septi pellucidi könnte einen Marker einer gestörten Hirnentwicklung darstellen (Bergleiter und Fekas 1964, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Bodensteiner und Schaefer 1990). Das Cavum wäre danach nicht als die Ursache für die verschiedensten Symptome anzusehen. Vielmehr weist seine Existenz auf eine Entwicklungsstörung des Zentralen Nervensystems hin, auf eine „Unwertigkeit des ZNS“ (Grahmann und Peters 1964).

2) Durch die Wechselwirkung des Septum pellucidums mit dem Hippokampus und dem Hypothalamus ist dieses Teil des limbischen Systems. Somit hat es Einfluß auf die verschiedensten kardiovaskulären und respiratorischen Regelkreise (Bruyn 1977, Sarwar 1989, Kuang-Lin et al. 1997). Eine morphologische Veränderung des Septum, z. B. in Form einer zystischen Aufweitung, könnte gegebenenfalls zu einer Störung jener Regelkreise führen mit konsekutiver „Dysfunktion“ des ZNS.

3) Die interventrikuläre Lage und Ausdehnung des Cavum könnte direkt umliegende Strukturen beeinflussen und auf diesem Wege neurologische Symptome erzeugen (Wilson und Howieson 1970).

Für den Plötzlichen Säuglingstod könnte das Cavum septi pellucidi folglich von zweierlei Bedeutung sein:

Erstens wäre es möglich, daß es wie auch andere Dymorphien und Anomalien einen Marker darstellt, in diesem Fall für eine gestörte Hirnentwicklung. Diese wiederum wäre dann dafür verantwortlich, daß die betroffenen Säuglinge einem erhöhtem Risiko unterliegen, am Plötzlichen Säuglingstod zu versterben, „Anscheinend lebensbedrohliche Ereignisse“ (fortan: ALE) zu erleben oder rezidivierende Apnoen und/oder Zyanosen bzw. Bradykardien zu entwickeln.

Zweitens könnte das Septum pellucidum als Teil des limbischen Systems von wichtiger Bedeutung für verschiedenste Hirnfunktionen sein. Morphologische Abweichungen von der Norm, in diesem Fall eine zystische Aufweitung des Septum, hätten dann einen größeren Einfluß auf die physiologischen Abläufe im ZNS als bisher angenommen. Damit wäre das Cavum septi pellucidi auch von pathophysiologischer Bedeutung für den Plötzlichen Säuglingstod.

Die folgenden Untersuchungen sollen also genauer klären, welche Bedeutung das Cavum septi pellucidi für den Plötzlichen Säuglingstod besitzt.

1) Analyse der zerebralen Sonographiebefunde von Kindern mit erhöhtem Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod im Vergleich zu einer Gruppe von Kontrollkindern auf

- Prävalenz,
- Persistenz und
- Erweiterung des Cavum septi pellucidi.

2) Analyse von klinischen, d.h. vor allem neurologischen Befunden bei Kindern mit einem Cavum septi pellucidi in den SID-Risikogruppen und der Kontrollgruppe.

## 2. Theoretischer Teil: Begriffsbestimmung und wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1. **Cavum septi pellucidi**

#### 2.1.1. *Definitionen:*

##### Septum pellucidum:

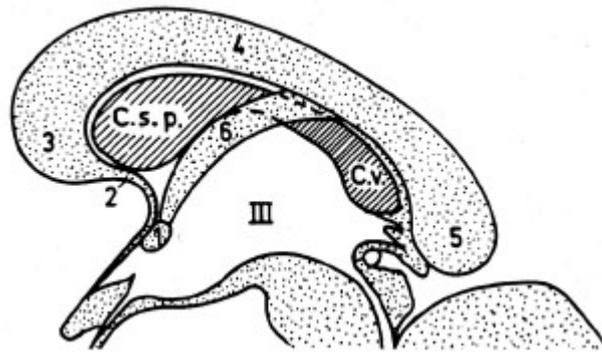
Das Septum pellucidum ist eine Mittellinienstruktur, die sich ausdehnt zwischen dem Corpus callosum, der vorderen Kommissur und der Columnae fornicis. Im Durchschnitt ist es zwischen 0,9 und 1,5 cm hoch und 0,2 bis 0,3 cm breit (Lowman et al. 1948). Es erstreckt sich von der Lamina terminalis vorne bis zum Splenium des Corpus callosum und verbindet gleichzeitig das Corpus callosum oben mit dem darunter liegendem Fornix (Sarwar 1989).

##### Septum-pellucidum-Zysten:

Zystische Erweiterung des Septum pellucidum (sog. 5. Ventrikel) evtl. mit Fortsetzung nach dorsal als Cavum Vergae; ohne pathologische Bedeutung, meist Zufallsbefund bei kranialer Computertomographie. DD: Hirntumore (Pschyrembel 1990)

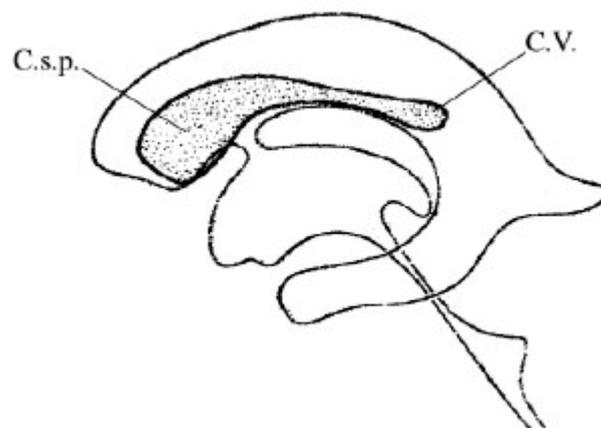
##### Cavum septi pellucidi:

Das Cavum septi pellucidi ist „eine Mißbildung, die zum Formenkreis der dysontogenetischen Störungen (Dysraphien) gerechnet wird“ (Koch et al. 1957).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lage des Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae (Sagittalschnitt durch den Hirnstamm): 1) vordere Kommissur; 2) Rostrum corporis callosi; 3) Genu c.c.; 4) Truncus c.c.; 5) Splenium c.c.; 6) Columnae fornicis (Bohlayer et al. 1983).**

Embryologisch existiert innerhalb des Septum pellucidum zunächst ein gemeinsamer Hohlraum, welcher als „Cavum corpus callosum“ bezeichnet wird. Durch die sich nähernden Fornices wird der Hohlraum in der Mitte geteilt, so daß ein vorderer Teil, das Cavum septi pellucidi, und ein hinterer Teil, das Cavum Vergae, entsteht. (Bohlayer et al. 1983, Sarwar 1989). Da sich das gemeinsame Cavum von dorsal her verschließt, ist das Vorkommen eines Cavum Vergae sehr viel seltener, und wenn es auftritt, dann ist es fast ausschließlich in Assoziation mit einem Cavum septi pellucidi zu finden. Bei Koexistenz sind sie fast immer miteinander verbunden, nur in sehr seltenen Fällen findet man keine Kommunikation bzw. ein alleiniges Cavum Vergae (Wilson und Howieson 1970).



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des zerebralen Ventrikelsystems: laterale Ansicht. C.s.p. = Cavum septi pellucidi; C.V. = Cavum Vergae (Neuhäuser 1969).**

Grundsätzlich wurden erstmalig 1934 unterschiedliche Arten von Cava unterschieden: (1) kommunizierende und (2) nicht-kommunizierende sowie (3) sekundär aufgrund anderer Grunderkrankungen entstandene Cava (Van Wagenen und Aird 1934). „Kommunizierend“ bedeutet in diesem Fall einen Anschluß an das Ventrikelsystem. Spätere Revisionen ergaben eine andere Einteilung in (1) „inzidentelle, asymptotische (kommunizierend oder nicht)“ und (2) „pathologische, symptomatische Cava (nicht kommunizierend mit erhöhtem intrakavitärem Druck) - a) einfach oder unkompliziert, b) kompliziert (kompliziert = assoziiert mit anderen Hirnläsionen, z.B. Hydrozephalus, Meningitis)“. (Shaw und Alford 1969). Diese Unterteilung beruhte vor allem auf pneumoenzephalographischen Untersuchungen, in denen gegebenenfalls eine Luftfüllung des Cavum beobachtet werden konnte.

Auch aufgrund klinischer Symptomatik kann eine Unterscheidung versucht werden, da kommunizierende Cava kaum, nicht kommunizierende Cava dagegen oftmals, Verdrängungs- und Hirndruckzeichen erzeugen (Bruyn 1977).

Von einigen Autoren wird weiter zwischen einem Cavum und einer Zyste des Septum pellucidum unterschieden. Eindeutige Definitionen zur Unterscheidung existieren nicht, so daß die Terminologie individuell unterschiedlich ist (Sarwar 1989). Für einige Autoren geht in die Definition einer Zyste ein, daß sich die seitlichen Wände konvex nach außen biegen, daß sie Flüssigkeit enthält und daß sie größer als 10 mm im Durchmesser ist (Sarwar 1989). Für andere wird die Zyste oft auch als Synonym eines *erweiterten* CSP verstanden, welches unter anderem durch seine Größe neurologische Symptome hervorruft (Shaw und Alford 1969, Wilson und Howieson 1970, Bruyn 1977). Als Cavum dagegen wird ein nicht erweiterter Hohlraum innerhalb des Septum pellucidum bezeichnet (Shaw und Alford 1969, Wilson und Howieson 1970, Kansu und Bertan 1980).

Das Cavum ist weder Bestandteil des Ventrikelsystems noch des Subarachnoidalraumes, wie es zunächst vielfach angenommen wurde (Bruyn 1977, Sarwar 1989). Daher wurde es anfangs auch als fünfter Ventrikel, das Cavum Vergae als sechster Ventrikel betrachtet (Lowman et al. 1948, Bruyn 1977). Es ist nicht mit Ependymalzellen ausgekleidet und nur unter pathologischen Bedingungen besteht eine Kommunikation mit dem inneren Liquorraum (Farruggia und Babcock 1981). Damit stellt sich aber die Frage, woher die im Cavum

befindliche Flüssigkeit kommt. Zunächst wurde basierend auf der embryologischen Theorie von Rakig und Yakovlev (s.u.) angenommen, daß es sich um Liquor handelt, der bei der Entstehung des Cavum vom restlichen Ventrikelraum abgetrennt wird. Offen bleibt aber, warum diese Flüssigkeit nicht absorbiert wird. Weiter könnten die Seitenwände des Septum pellucidum pathologische Fenestrations aufweisen, die u.a. durch Fehlentwicklungen oder postnatale Zerstörung entstehen könnten. Damit wäre das Cavum durch pathologische Prozesse doch Teil des Ventrikelsystems (Sarwar 1989). Die Hypothese, daß die im Cavum befindliche Flüssigkeit durch die Zellen der Innenseite der septalen Seitenwände selber produziert wird, konnte durch histologische Untersuchungen widerlegt werden. Die dafür nötigen Zellen pia-arachnoidalen Ursprungs wurden nicht nachgewiesen (Sarwar 1989). Die dort existenten Zellen sind weder ependymalen Ursprungs noch Zellen des Plexus Choroideus. Eine konkrete Zuordnung zu bekannten Zellen ist leider noch nicht gelungen (Bruyn 1977). Frühere Theorien vermuteten (1) nach Testut und Reicher „eine Transsudation aus benachbarten Seitenventrikeln“ (Grahmann und Peters 1964), (2) „eine Sekretion aus embryonal versprengten Resten der Pia und Arachnoidea“ (Van Wagenen und Aird 1934) oder (3) eine „Ultrafiltration bzw. Dialyse aus den Gefäßen der Wände des CSP“ (Jaeger und Bannwarth 1941). Bislang konnte noch keine dieser Theorien bewiesen werden.

Das Cavum septi pellucidi ist weder in seiner Mindestgröße noch in seiner exakten Benennung eindeutig definiert. Die Unterscheidung zwischen einem "erweitertem" bzw. "normalem" Cavum wird nicht von allen Autoren gemacht, so daß definitionsbezogene Zahlenwerte schwierig zu vergleichen sind.

Um als Cavum septi pellucidi bezeichnet zu werden, muß für einige der Hohlraum innerhalb des Septum pellucidum nur makroskopisch sichtbar erweitert sein (Farruggia und Babcock 1981). Ist die Benennung an strikte Zahlenwerte gebunden, so schwanken die angegebenen Werte zwischen mindestens 1mm (Shaw und Alford 1969, Bohlayer et al. 1983) und mindestens 2 mm (Schunk 1963).

Die Definitionen des "erweiterten" Cavum variieren ebenfalls von „größer als spaltförmig“ (Grahmann und Peters 1964) über 3mm (Stappenbeck und Moeller 1973) bis zu größer als 1 cm (Bodensteiner und Schaefer 1990). Letztere

Definitionsgrenze konnte durch Ultraschalluntersuchungen weitgehend bestätigt werden. Für die Größe der Cava hat man dabei folgende Mittelwerte ermittelt: Mittlere Höhe 0,54 cm + 2 Standardabweichungen von 0,30 cm, sowie mittlere Breite von 0,58 cm + 2 SD von 0,38 cm. Damit ergeben sich als obere Normgrenzen eine Höhe von 0,84 cm und eine Breite von 0,96 cm. Cava, die diese Werte überschreiten, müssen als anormale Strukturen im Sinne einer Mittellinienfehlbildung angesehen werden (Mott et al. 1990). Durchschnittswerte bei Ultraschalluntersuchungen ergaben eine Breite von 3 mm, eine Höhe von 6 mm und eine Länge von 7,5 mm (Sauter et al. 1995).

### 2.1.2. *Lage und Grenzen:*

Das Cavum septi pellucidi erstreckt sich unterhalb des Corpus callosum, von dessen rostralen Anteilen bis zum Fornix (Bergleiter und Fekas 1964). In seitlicher Ansicht zeigt sich meist eine dreieckige Form.

Die Grenzen des Septum bzw. des Cavum septi pellucidi sind folgende: Superior liegt der Truncus des Corpus callosum, inferior das Rostrum corporis callosi sowie die vordere Kommissur. Seitlich befinden sich die Seitenventrikel und die Seitenwände des Septum pellucidum. Anterior liegt das Genu und Truncus corporis callosi, posterior die Crus und die Columnae fornicis (siehe Abbildung 1) (Dandy 1931, Bohlayer et al. 1983).

Das dorsal liegende Cavum Vergae besitzt folgende Grenzen: Oben und hinten der Truncus und das Splenum corporis callosi, unten liegt das Dach des dritten Ventrikels sowie die Commissura fornicis, vorn die Columnae fornicis (Bohlayer et al. 1983).

### 2.1.3. *Embryologie und Entwicklung:*

Die Entwicklung des Septum pellucidum ist eng mit der Entstehung sowohl des Corpus callosum als auch der vorderen Kommissur und der Commissura fornicis verbunden.

Die Entwicklung des Septum pellucidum als Mittellinienstruktur beginnt ungefähr im zweiten bis dritten Schwangerschaftsmonat (Loeser und Alford 1968, Bohlayer et al. 1983). Ausgangsstruktur ist die Lamina terminalis, die die vordere Wand des Proenzephalon darstellt. Sie entsteht, wenn sich der vordere Neuroporus schließt. Lateral entwickeln sich die zerebralen Hemisphären. Das Proenzephalon teilt sich in Telenzephalon und Dienzephalon sichtbar am Sulcus hemisphäricus. Dieser wiederum läßt sich in zwei Teile unterteilen, einen dorsal medialen Teil, das velum interpositum, und einen basal medialen, welcher den dickeren telencephalischen Anteil der Lamina terminalis bzw. die Kommissurenplatte darstellt. In der Lamina terminalis selbst unterscheidet man jenen telencephalen (dickeren) Anteil, und einen dienzecephalen (dünneren) Anteil, die durch die vordere Kommissur geteilt werden. Früher wurde nur der dünnere dienzecephalische Anteil als Lamina terminalis, die gesamte Struktur dagegen als Lamina reuniens bezeichnet (Bruyn 1977). Der dickere telencephalische Anteil bildet die Ausgangsstruktur der drei Kommissuren, welche die beiden Hemisphären miteinander verbinden (vordere Kommissur, Corpus callosum und Columnae fornices) sowie die sie verbindende Kommissurenplatte. Letztere bildet den Ausgangspunkt für das Septum pellucidum. Sie wird zwischen der vorderen Kommissur, der Commissura fornicis und dem Corpus callosum durch das Wachstum des Corpus callosum in dorsokaudaler Richtung so gedehnt, daß sie zu einer dünnen Membran zwischen den Seitenventrikeln ausgedünnt und dann als Septum pellucidum bezeichnet wird.

Über die Entstehung des Cavum innerhalb des Septum existieren verschiedene Theorien:

1) Nach Rakic und Yakovlev (1968) ist das Einfalten der Lamina reuniens in der achten Embryonalwoche für die Entstehung des Cavum septi pellucidi von entscheidener Bedeutung. Für sie sind Lamina terminalis und Lamina reuniens zwei verschiedene Strukturen, die die vordere Wand des Telenzephalon bilden. Die Lamina terminalis ist der dünnere, vordere Anteil, der hintere, dickere wird Lamina reuniens genannt. Durch das Einfalten der Lamina reuniens bildet sich eine mediane Grube, die als Sulcus medianus telencephalie medii bezeichnet wird. In diesem Sulcus liegt eine Falte der primitiven Meningen. Von dorsal her beginnen die seitlichen Wände der Grube zu fusionieren, es bilden sich die

Kommissurenbahnen aus. Die Fusion erstreckt sich bis vor die Lamina terminalis, so daß der vordere Anteil der Grube zum Interhemisphärenspalt offen bleibt. Mit der Ausbildung der vorderen Anteile der Kommissurenbahnen des Corpus callosum wird der Sulcus medianus überspannt, und es entsteht ein schmaler Spalt. Während sich der Corpus callosum verdickt und sich nach vorne ausdehnt, findet am Boden der medianen Furche ein Auseinanderweichen der seitlichen Wände statt. Folglich bildet sich eine dreieckige Tasche, deren Spitze nach ventral zur Area praecommissuralis gerichtet ist. Durch Zellproliferation wird schließlich die Spitze der Tasche verschlossen. Das so gebildete Cavum ist also eine sekundär verschlossene Tasche des Sulcus medianus telencephalie medii.

2) Hochstetter (1935) schien eine endogene Lyse innerhalb des Septum als Ursache für die Entstehung des Cavum septi pellucidi in Betracht zu ziehen. Ein solcher Vorgang konnte auch bei der Entstehung anderer intrazerebraler Zysten nachgewiesen werden.

3) Auch Abbie (1939) sah in der Lamina terminalis die Ausgangsstruktur des Septum pellucidum, wobei dessen Entstehung, wie auch die des Cavum, vor allem auf dem expandierenden Wachstum des vorderen Anteils des Corpus callosum basiert (Bruyn 1977).

Unabhängig von den verschiedenen Entwicklungstheorien können das Septum pellucidum und sein Cavum als progressive Strukturen angesehen werden, die verschiedene Stadien der Entwicklung durchlaufen (Sarwar 1989). So sind die Wände des Cavum septi pellucidi zu Beginn noch relativ dick. Durch das Wachstum der zerebralen Hemisphären sowie des Corpus callosum nimmt das Cavum im weiteren Verlauf an Größe zu und die Wände werden dünner.

In den letzten Wochen der Schwangerschaft beginnt das Cavum septi pellucidi sich von dorsal her zu verschließen. Dieser Vorgang scheint durch das rasche Wachstum des Corpus callosum, der Alvei hippocampi und der zerebralen Hemisphären bedingt zu sein, welche die beiden Blätter des Cavum septi pellucidi schließlich aneinanderdrücken (Sarwar 1989).

Wann genau dieser Prozeß beginnt, scheint schwer bestimmbar zu sein. Während einige Untersuchungen bei Kindern jünger als 36 Wochen Gestationsalter das Vorkommen eines Cavum bei 100% angeben (Mott et al. 1990), sind es in anderen Untersuchungen für Kinder unter 33 Wochen Gestationsalter nur 51,5% (Bohlayer et al. 1983). Gleichzeitig bleibt umstritten, bis zu welchem Alter der Verschuß des Cavum physiologisch abgeschlossen sein sollte bzw. ab welchem Alter sein Persistieren als pathologisch anzusehen ist.

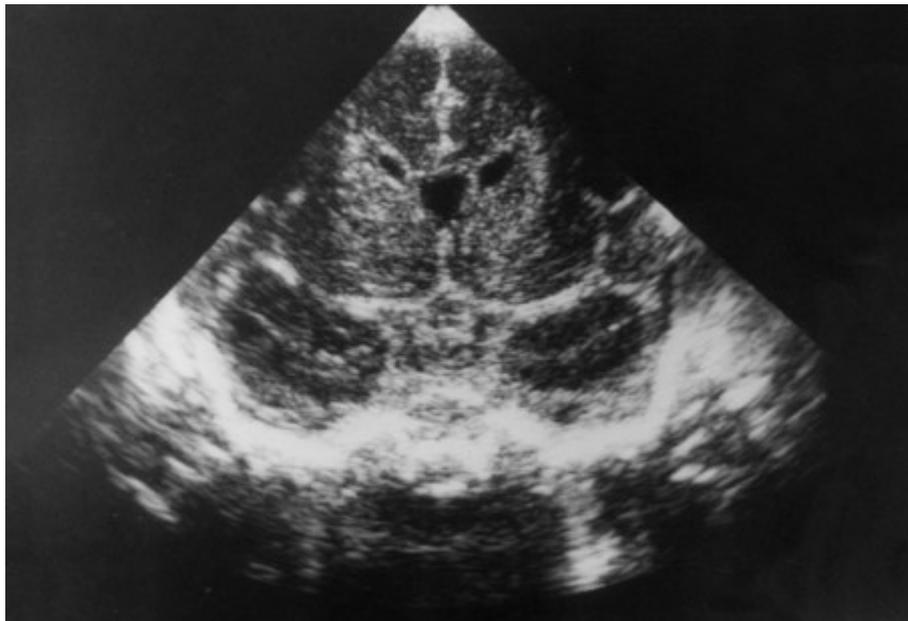
Einige autoptische Untersuchungen zeigen einen drastischen Abfall der Prävalenzzahlen zwei Monate nach errechnetem Geburtstermin (1-2 Monate: 85%, 2-3 Monate: 41%). Nach sechs Monaten ist die Prävalenz (12%) der einer Erwachsenenpopulation vergleichbar (Shaw und Alford 1969). Somit könnte ein Persistieren über zwei Monate bereits als auffällig, über sechs Monate als pathologisch gewertet werden. Schaefer et al. (1994) bezeichnen CSP bei Säuglingen über sechs Monate als persistierend.

Im Gegensatz dazu aber scheinen die Ultraschalluntersuchungen von Bohlayer et al. (1983) zu zeigen, daß sich das Cavum in den ersten beiden Lebensmonaten unabhängig vom Gestationsalter schließt. In der Gruppe der Frühgeborenen ist ein CSP nach zwei Monaten nur noch bei 22,2-23,1%, nach sechs Monaten gar nicht mehr nachweisbar. Reifgeborene zeigen nach zwei Lebensmonaten nur noch eine Prävalenz von 3,5%, nach sechs Monaten sind es nur noch 0,9%. Andere Ultraschalluntersuchungen datieren den Verschuß des Cavum auch eher auf den Zeitraum zwei bis vier Wochen nach errechnetem Geburtstermin. Diese Resultate entsprechen damit eher den Ergebnissen der autoptischen Untersuchungen von Shaw und Alford (Farruggia und Babcock 1981).

Trotz der doch auffälligen Differenzen im prozentualen Vorkommen, die auf unterschiedliche Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind (s.u.), bleibt unklar, wann der Verschuß des Cavum physiologisch beginnt und wann er abgeschlossen sein müßte. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, daß keine signifikante Korrelation zwischen der Größe des Cavum und dem Gestationsalter einerseits bzw. dem Kopfdurchmesser andererseits zu finden ist (Schaefer et al. 1994). Demnach scheint also ein kontinuierlicher Verschuß des Cavum vielleicht gar nicht vorzuliegen, bei welchem in Korrelation mit dem Alter des Kindes eine Größenabnahme des Cavum zu verzeichnen wäre.

#### 2.1.4. *Diagnose:*

Sonographisch stellt sich das Cavum als ein mit Flüssigkeit gefüllter Raum zwischen den Blättern des Septum pellucidum dar (Farruggia und Babcock 1981). Es befindet sich dabei zwischen den Seitenventrikeln, genauer gesagt anterior zwischen den Vorderhörnern der Seitenventrikel (Reeder et al. 1982). Genauere Untersuchungen mit Ultraschall zeigen eine unterschiedliche Darstellung abhängig von der Schnittebene: In koronaren Schnitten stellt sich ein CSP über dem dritten Ventrikel und zwischen den Vorderhörnern der Seitenventrikel rundlich bis trapezförmig dar. In sagittalen Schnitten sieht man bei koexistentem CSP und Cavum Vergae “einen langgezogenen, nach rostral und dorsal abfallenden Hohlraum”, der z.T. durch die Columnae fornicis in zwei Teile geteilt wird (Bohlayer et al. 1983).



**Abbildung 3: Ultraschallbild des Cavum septi pellucidi eines Kindes unserer Untersuchungsgruppe mit 29 Wochen Postkonzeptionsalter bzw. 3 Lebenswochen (koronarer Schnitt).**



**Abbildung 4: Ultraschallbild des Cavum septi pellucidi eines Kindes unserer Untersuchungsgruppe mit 29 Wochen Postkonzeptionsalter bzw. 3 Lebenswochen (sagittaler Schnitt).**

Es ist vor allem wichtig, ein CSP von einem erweitertem dritten Ventrikel zu unterscheiden. Dieser liegt im Ultraschallbild mehr kaudal und posterior als das CSP und ungefähr in gleicher Ebene mit dem Thalamus. Das CSP dagegen findet man auf gleicher Schnittebene mit den Corni frontale sowie den Partes centrales der Seitenventrikel (Farruggia und Babcock 1981). Das Cavum Vergae sieht man im Ultraschall mehr posterior über dem dritten Ventrikel sowie zwischen den Seitenventrikeln. Hier ist eine Verwechslung mit den stark dilatierten Seitenventrikeln möglich, wenn diese sich bis zur oder über die Mittellinie ausdehnen (Reeder et al. 1982).

#### 2.1.5. *Vorkommen:*

Die in den verschiedenen Untersuchungen ermittelte Häufigkeit eines CSP in den Untersuchungsgruppen variiert sehr stark. Diese Varianz ist einmal abhängig von der gewählten Untersuchungstechnik, zum anderen kommt es durch die fehlende einheitliche Definition (s.o.) sowie unterschiedliche Patientenpopulationen auch bei gleicher Untersuchungstechnik zu sehr unterschiedlichen Prävalenzzahlen.

Während frühere Studien nur mittels Autopsien oder Pneumoencephalographien (PEG) das Vorkommen eines CSP ermitteln konnten, stehen mittlerweile nicht-invasive Möglichkeiten durch Ultraschall, CT oder MRT zur Verfügung.

Für Autopsieuntersuchungen schwanken die Zahlen bei Untersuchungen an Erwachsenen im Zeitraum von 1886 bis 1969 zwischen 1,25% und 85% (Backman 1924, Van Wageningen und Aird 1934, Jaeger und Bannwarth 1941, Schwidde 1952, Hughes et al. 1955, Schunk 1963, Shaw und Alford 1969, Bruyn 1977). Die Berücksichtigung verschiedener Kriterien zur Festlegung der zu untersuchenden Populationen sowie die Einbeziehung verschieden großer Cava in die Untersuchungen führt nach Sarwar zu einer realistischen Prävalenz von ungefähr 12 bis 20% bei Erwachsenen (Sarwar 1989). Für Früh- und Neugeborene liegt das Vorkommen zwischen über 30 und 100% (Schwidde 1952, Larroche und Baudey 1961, Shaw und Alford 1969, Mott et al. 1990). Ähnliche Schwankungen von 0,1 bis 46% findet man auch bei PEG-Studien (Pospiech 1942, Schunk 1963, Bergleiter und Fekas 1964, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968). Die wenigen PEG-Untersuchungen, die an Früh- und Neugeborenen durchgeführt wurden, zeigen Prävalenzen für das Säuglings- und Kleinkindalter von 0,37% bis 6,2% (Thieffry et al. 1958, Bergleiter und Fekas 1964).

Auch Ultraschalluntersuchungen zeigen eine starke Varianz. Bei Patientenpopulationen zwischen 102 und 642 Patienten bezogen sich die Untersuchungen vor allem auf die Altersklassen Früh- und Neugeborener bzw. Säuglinge. Bei Frühgeborenen schwanken die Zahlen zwischen 52% und 100% (Farruggia und Babcock 1981, Nakano et al. 1981, Reeder et al. 1982, Bohlayer et al. 1983, Mott et al. 1990), bei Reifgeborenen zwischen 19,6% und 56% (Nakano et al. 1981, Bohlayer et al. 1983, Mott et al. 1990). Weitere Untersuchungen zeigen einen rapiden Abfall der Prävalenz nach zwei Lebensmonaten auf 22,2 bis 23,1% bei Früh- bzw. 3,5% bei Reifgeborenen (Bohlayer et al. 1983).

Andererseits ist ein CSP bei anderen Ultraschalluntersuchungen ungefähr zwei bis vier Wochen nach errechnetem Termin nicht mehr nachweisbar (Farruggia und Babcock 1981). Das wäre dann vor allem auch bei den Frühgeborenen später als in der Untersuchung von Bohlayer et al. und würde eher mit der Bestimmung von Shaw und Alford übereinstimmen.

CT-Untersuchungen an 1050 Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 14 Jahren zeigte eine Prävalenz für alle Altersgruppen zusammen genommen von

2,2% (Nakano et al. 1981) bzw. 3,3% (Sarwar 1989). Dabei lag die Prävalenz für die Gruppe der Kinder unter einem Jahr bei ca. 43,3% (Sarwar 1989).

Für das Cavum Vergae zeigen pathologische Studien, daß es bis zum sechsten Schwangerschaftsmonat in 100% der Foeten nachweisbar ist. Bis zum errechneten Termin schließt es sich bei 70% (Larroche und Baudey 1961). Autoptische Studien zeigen Prävalenzen zwischen 1 und 3%, während CT-Untersuchungen Prävalenzen von durchschnittlich 0,4% in allen Altersstufen nachweisen. Wie bereits erwähnt, ist es fast ausschließlich in Assoziation mit einem CSP zu finden (Schwidde 1952, Nakano et al. 1981). Für das gemeinsame Vorkommen beider Strukturen in Autopsien und CT-Untersuchungen werden Prävalenzen von 3-11% angegeben (Schwidde 1952, Nakano et al. 1981).

Die Diskrepanz der Prävalenzen der Cava ist bei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden durch verschiedene Ursachen zu erklären. Offensichtlich ist, daß autoptische Untersuchungen im Vergleich zu Pneumoenzephalographien, Ultraschall- oder CT-Untersuchungen die höchsten Prävalenzzahlen ergeben. Für die Ultraschalluntersuchungen begründet sich dies vor allem darin, daß Ultraschallgeräte bei dem derzeitigen Auflösungsvermögen nicht in der Lage sind, auch sehr kleine Cava zu erfassen. Außerdem kann oft nicht die gesamte Länge des Septum eingesehen werden (Farruggia und Babcock 1981). Dazu kommt, daß in vivo die Ausdehnung der Seitenventrikel die medialen Anteile der Hemisphären komprimieren kann, und sich kleine Cava deshalb bildgebenden Techniken wie der Sonographie oder dem CT entziehen, während sie bei autoptischen Untersuchungen eindeutig nachgewiesen werden können (Sarwar 1989).

Die differierenden Prävalenzzahlen auch im Falle gleicher Untersuchungsmethoden gründen unter anderem in der fehlenden Definition des Begriffes Cavum septi pellucidi. Dadurch werden Cava unterschiedlicher Größe in die Untersuchungen einbezogen (Sarwar 1989). Außerdem ist die Auswahl der untersuchten Personen von Bedeutung für das Ergebnis der Studie. Einige Untersuchungen bezogen sich ausschließlich auf Patienten, die neurologische Vorschädigungen bzw. neurologische oder psychiatrische Symptome aufwiesen (Shunk 1963, Shaw und Alford 1969, Schaefer et al. 1994). Vor allem diese Untersuchungen zeigen eine sehr viel höhere Prävalenz an Cava als Studien an gesunden Personen (z.B. Shunk:

60,2%, Shaw und Alford: 12%) (Sarwar 1989). In diesem Sinne konnte auch die Arbeitsgruppe um Pauling et al. (1998) bei MRT-Untersuchungen zum Vorkommen von CSP im Kindes- und Erwachsenenalter ein Verzerren der Ergebnisse durch selektierende Indikationsstellung nachweisen. Ein Vergleich dieser Studien ist daher oft schwierig.

#### 2.1.6. *Klinische Assoziationen:*

Das Cavum septi pellucidi - zusammen mit dem Cavum Vergae - war den Anatomen bereits im 17. Jahrhundert bekannt (Dandy 1931). Doch erst nachdem die Darstellung der Cava durch pneumoencephalographische Untersuchungen in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts durch Meyer gelang, erhielten sie weitere Beachtung vor allem im Hinblick auf ihre klinische Bedeutung (Bruyn 1977). Seitdem sind immer wieder Fälle mit Cava septi pellucidi im Zusammenhang mit den verschiedensten klinischen, vor allem neurologischen Symptomen beschrieben worden. Diese verschiedensten Symptome versammelte Wilder (1938) unter dem Begriff des „Pellucidumsyndrom“. Dieses umfaßte mentale Störungen (Vergeßlichkeit, Gleichgültigkeit etc.), Sprachstörungen, Krampfanfälle, Ataxie und bilaterale Pyramidenbahnzeichen.

Keines der vielfältigen klinischen Symptome, die mit dem Cavum assoziiert worden sind, kann als pathognomonisch gewertet werden. Interessant ist außerdem, daß weder Größe oder Form noch vorhandene bzw. fehlende Kommunikation mit dem Ventrikelsystem Auswirkungen auf die klinische Symptomatik zu haben scheinen (Grahmann und Peters 1964). Trotzdem sind einige der Symptome immer wieder zu finden.

Eines der am häufigsten mit einem Cavum septi pellucidi in Verbindung gebrachten Symptome sind Krampfanfälle (Dandy 1931, Lowman et al. 1948, Schunk 1963, Bergleiter und Fekas 1964, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Wilson und Howieson 1970, Stappenbeck und Moeller 1973, Bruyn 1977, Nakano et al. 1981, Sarwar 1989, Bodensteiner und Schaefer 1990, Schaefer et al. 1994). Insgesamt ist das Vorliegen eines Cavum zu 31-55% mit Krampfanfällen assoziiert (Bruyn 1977). Weiter findet man psychische

Veränderungen, z.B. Psychosen, neurotische Störungen (10,2%), Demenz oder Persönlichkeitsveränderungen (15% Bruyn 1977), intellektuelle Minderbegabung (19-55%) (Dandy 1931, Schunk 1963, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Wilson und Howieson 1970, Nakano et al. 1981, Bodensteiner und Schaefer 1990, Schaefer et al. 1994) oder auch grobe Verhaltensstörungen (12,5%) (Finke und Koch 1968). Sehr häufig wird auch von unterschiedlichsten Formen von Kopfschmerzen berichtet: Kopfschmerzattacken (Dandy 1931, Grahmann und Peters 1964, Wilson und Howieson 1970, Bruyn 1977), diffuser oder intermittierender Kopfschmerz (Grahmann und Peters 1964) oder anderen Symptomen eines intermittierenden Hirndruckes (Lowman et al. 1948, Wilson und Howieson 1970, Bruyn 1977, Wester et al. 1990). Die oftmals beobachtete Kombination eines CSP mit einem Hydrozephalus beruht mit großer Wahrscheinlichkeit, vor allem bei sehr großen Cava, auf einer Obstruktion der Foramina Monroi und konsekutiv gestörtem Liquorfluß (Shaw und Alford 1969, Wilson und Howieson 1970, Wester et al. 1990).

Eher in Einzelfällen findet man eine Vielzahl von neurologischen Symptomen und Anlagestörungen. An neurologischen Symptomen wurden u.a. beschrieben: einseitige Motor- und Sensibilitätsstörungen (Schunk 1963, Wilson und Howieson 1970), Gangstörungen (Wilson und Howieson 1970), rezidivierende Hemiplegie (Dandy 1931, Bruyn 1977), positive Babinsky- oder fehlende Reflexe (Bruyn 1977), Schlafanfalle (Schunk 1963) sowie Taubstummheit bzw hochgradige Schwerhörigkeit (Finke und Koch 1968). An kognitiven Defekten findet man u.a. Konzentrationsschwächen, Amnesie oder Sprachstörungen (Schunk 1963). Zu den Anlagestörungen zählen u.a. Wachstumsstörungen, Hypoplasie des Corpus callosum sowie des Sehnervs (Bodensteiner und Schaefer 1990) oder Hirntumore außerhalb des Balken-Septum-Bereiches (Finke und Koch 1968).

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Symptome:

- 1) Das Cavum septi pellucidi könnte durch seinen raumfordernden Charakter Druck auf die Basalganglien sowie die Capsula interna ausüben und so vielfältige neurologische Symptome hervorrufen (Shaw und Alford 1969). Gleichzeitig scheint die unmittelbare Nachbarschaft zu Strukturen und Bahnen des limbischen Systems für die häufig zu beobachteten mentalen Störungen verantwortlich zu sein

(Wilson und Howieson 1970). Beides wäre vor allem bei sehr großen Cava als Ursache anzunehmen (Stappenbeck und Moeller 1973). Vor allem auch im Hinblick auf die Assoziation eines CSP mit einem Hydrozephalus scheint eine Blockade der Foramina Monroi als Ursache mehr als wahrscheinlich (s.o.). Fraglich bleibt aber weiterhin, warum einige – unter anderem auch relativ große Cava – in nicht wenigen Fällen keine neurologischen oder psychiatrischen Symptome hervorrufen (Shaw und Alford 1969).

2) Das Septum könnte durch seine Funktion und nicht durch anatomische Zusammenhänge zu den oben genannten Symptomen führen. Für Sarwar ist das Septum an sich nicht epileptogen. Als Teil des limbischen Systems würde aber eine Veränderung des Septum, in diesem Fall das CSP, eine gleichzeitige Dymorphologie des limbischen Systems anzeigen. Letztere wäre dann als Ursache für die Krampfanfälle zu vermuten (Sarwar 1989).

3) Darüber hinaus könnte das Cavum nicht nur Hinweise auf den Zustand des limbischen Systems geben, sondern einen Marker einer generellen „Minderwertigkeit“ bzw. einer Entwicklungsstörung des ZNS darstellen (Lowman et al. 1948, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Bruyn 1977, Farruggia und Babcock 1981, Sarwar 1989, Schaefer et al. 1994, Kuang-Lin et al. 1997). Diese Unwertigkeit des ZNS zeigt sich danach in den unterschiedlichen klinischen Symptomen. Sie kann rein funktionell sein oder aber mit veränderten anatomischen Verhältnissen einhergehen (Grahmann und Peters 1964).

## 2.2 Plötzlicher Säuglingstod und assoziierte Störungen

### 2.2.1. *Definitionen:*

Es gibt bislang keine allgemein akzeptierte Definition des Plötzlichen Säuglingstodes. Dies liegt daran, daß Wissenschaftler, Eltern und andere Interessengruppen unterschiedliche Schwerpunkte setzen und verschiedene Anforderungen an die Definition stellen (Cordner und Willinger 1995).

1969 wurde im Rahmen der „Second International Conference on the Causes of Sudden Deaths in Infants“ erstmalig versucht, eine einheitliche Definition zu erarbeiten. „Sudden infant death syndrome (SIDS)“ wurde definiert als:

Der plötzliche Tod eines Säuglings bzw. jungen Kindes, welcher anamnestisch unerwartet war und für den auch autoptisch keine Ursache gefunden werden konnte (Beckwith 1970).

Diese Definition wurde seither immer wieder verändert und durch verschiedene Punkte ergänzt. Folgende Punkte sind dabei für die Definition und Diagnose eines SIDS von besonderer Bedeutung:

- 1) Plötzlich und unerwartet nach den Umständen;
- 2) weitgehende Beschränkung auf das Säuglingsalter (in Einzelfällen auch über das 1. Lebensjahr hinaus);
- 3) enge Assoziation mit dem Schlaf;
- 4) ohne nachweisbare Todesursache (Todesumstände, Autopsie, familiärer und sozialer Hintergrund) (Cordner und Willinger 1995).

Einige dieser Kriterien sind von subjektiven Einschätzungen der Anwesenden und betroffenen Eltern abhängig, so daß eine eindeutige Einteilung verstorbener Säuglinge auch weiterhin schwierig bleibt.

Solange noch keine pathophysiologische Klärung der Sterbefälle vorliegt, ist eher von einer Todesart (mit verschiedenen Ursachen bzw. prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren) als von einem „Syndrom“ auszugehen. Folglich ziehen wir, auch im Rahmen dieser Arbeit, den Ausdruck SID dem Begriff SIDS vor.

### **2.2.2. Befunde bei SID-Opfern:**

Eine große Anzahl von Säuglingen mit der „Diagnose“ SID erfüllen nicht alle in der Definition genannten Punkte. Einerseits werden nicht alle für die endgültige „Diagnose“ eines SID nötigen Untersuchungen durchgeführt, andererseits lassen minimale pathologische Befunde in der Autopsie immer wieder die Diskussion

über deren Bedeutung für den Plötzlichen Säuglingstod entstehen. Daher hat man eine weitere Unterteilung in drei Kategorien von SIDS-Fällen eingeführt (Wennergren et al. 1995):

- 1) "Klassische SIDS-Fälle", welche alle Punkte der Definition erfüllen;
- 2) "SIDS-Fälle", mit Auffälligkeiten in der postmortem Untersuchung, welche aber als eigentliche Todesursache nicht ausreichen;
- 3) "SIDS-Fälle", welche nur auf der Grundlage einer Deutung als solche kategorisiert werden, bei denen aber Autopsien und/oder andere Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Eine ähnliche und in der Einleitung bereits erwähnte Einteilung der verstorbenen Säuglinge gliedert sich ebenfalls in drei Gruppen:

- 1) hinreichend erklärbare Todesfälle (fully explained) (ca. 10-20%);
- 2) teilweise erklärbare Fälle (partly explained) (ca. 20-30%);
- 3) nicht erklärbare Sterbefälle (unexplained) (ca. 60%).

Nur die Todesfälle der dritten Gruppe wären im engeren Sinne dem „SIDS“ zuzuordnen, aus pädiatrischer Sicht darf und sollte die zweite Gruppe aber mit der dritten zusammengefaßt werden (Bentele 1999).

Vor allem die SID-Fälle der zweiten Kategorie beider Einteilungen geben immer wieder Anlaß zu Untersuchungen und Spekulationen. Eingehende post mortem Untersuchungen zeigen einen immer höheren Prozentsatz an SID-Todesfällen auf, die dieser Gruppe angehören.

SID und Morphogenese:

1983 konnten Vawter und Kozakewich bei ihren Untersuchungen von 57 am SID verstorbenen Säuglingen ein erhöhtes Vorkommen an strukturellen Variationen und minimalen Fehlbildungen nachweisen. Ihre Befunde haben sie in folgende Untergruppen gegliedert:

- I) Dysmorphien: Hernien, Hüftdislokationen, Klumpfüße u.a.
- II) Dysplasien: Naevi, Hämangiome, embryonale Tumore, wie z.B. Neuroblastome und noduläre Nierenblastome u.a.
- III) Anomalien: gespaltene Uvula, Meckel Divertikel, dystoper Thymus und Nebenniere, Vorhof - u. Ventrikelseptumdefekte u.a.

Ähnliche Untersuchungen, die Molz und Hartmann im folgendem Jahr an 130 Säuglingen durchführten, zeigten ein 2- bis 5-fach erhöhtes Vorkommen von minimalen Fehlbildungen bei plötzlich verstorbenen Säuglingen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Molz und Hartmann 1984). Die Untersuchungsgruppen wurden in eine „wahre“ SID-Gruppe, eine Gruppe mit minimalen pathologischen Auffälligkeiten und eine dritte Gruppe mit eindeutig den Tod erklärenden Untersuchungsbefunden unterteilt. Es zeigte sich, daß vor allem Gruppe 1 und 2, die beide definitionsgemäß zu der SID-Gruppe zu zählen sind, den höchsten Prozentsatz an minimalen Fehlbildungen aufwiesen (Molz und Hartmann 1984). Ähnliche Untersuchungen, diesmal an 180 SID-Opfern sowie 180 Kontrollkindern, zeigten ein dreimal so hohes Vorkommen an morphologischen Variationen in der SID-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei kamen Anomalien zweimal, Dysplasien dreimal und Dysmorphien viermal so häufig vor wie bei den Kontrollkindern. Gleichzeitig ist auch die Rate der Kinder unter den SID-Kindern erhöht, die mehr als nur eine Fehlbildung aufweisen (jedes vierte SID-Kind vs. jedes 20. Kontrollkind) (Molz et al. 1992). Die Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppen sind dabei als statistisch signifikant anzusehen.

Welche Bedeutung diese morphologischen Variationen und minimalen Fehlbildungen für den Plötzlichen Säuglingstod haben, bleibt weiter unklar. Für Vawter und Kozakewich stellen sie das Ergebnis indirekt wirkender pränataler Einflüsse dar (Vawter und Kozakewich 1983). Andererseits könnten sie auch auf einer Entwicklungsverzögerung bzw. -störung basieren, deren möglicherweise vielfältige Ursachen weitgehend noch nicht erforscht sind (Molz und Hartmann 1984). Vor allem in der Gruppe der Anomalien findet man einige Fehlbildungen,

die eine Entwicklungsverzögerung bzw. einen Entwicklungsstillstand darstellen und somit diese Hypothese bestätigen würden (u.a. gespaltene Uvula, Meckel-Divertikel, Ventrikelseptumdefekt).

### 2.2.3. *Risikogruppen:*

Die Häufigkeit des Plötzlichen Säuglingstodes beträgt (je nach Region und Population) innerhalb des ersten Lebensjahres nach Ende der Neonatalperiode 0,6-3,0‰ (Peterson 1980, Veelken et al. 1991).

Verschiedene Gruppen weisen statistisch bzw. epidemiologisch ein erhöhtes Risiko auf, am Plötzlichen Säuglingstod zu versterben. Im Rahmen dieser Arbeit sind vor allem vier von Bedeutung, die als Untersuchungsgruppen bzw. Untergruppen in die Analyse einbezogen wurden.

1) *Geschwisterkinder von am Plötzlichen Säuglingstod verstorbenen Säuglingen (engl.: subsequent SIDS'siblings)*. Das relative Risiko wurde dabei als 3,7- bis 4-fach erhöht angegeben (Irgens et al. 1984, Peterson et al. 1986). Andere Studien zeigen sogar eine 6-10-fach erhöhte Sterberate am SID für nachfolgende Geschwisterkinder. Damit liegt sie für diese Säuglinge dann bei 1% bzw. 2% (Peterson 1980, Beal 1989, Guntheroth et al. 1990). Neuere Untersuchungen ergeben allerdings Zahlen, die für ein kaum erhöhtes Risiko sprechen (Bentele 2000).

2) *Kinder, die ein ALE, d.h. ein „Anscheinend lebensbedrohendes Ereignis“ überlebt haben (engl.: Apparant life threatening event – ALTE)*. Das Risiko für einen nachfolgenden Tod am SID wird dabei bei Reifgeborenen auf 0,8 bis 6,6% angegeben (Kelly et al. 1978, Ariagno et al. 1983). Für Säuglinge, bei denen das erste ALE nur mittels Reanimation beendet werden konnte, stieg laut einer Studie in Boston die Mortalitätsrate sogar auf 13,2% an. Wiederholte sich das Ereignis sowie die Notwendigkeit, Wiederbelebungsmaßnahmen durchzuführen, dann erhöhte sich die Mortalitätsrate sogar auf 25 bis 31% (Oren et al. 1986). Diese Zahlen beziehen sich auf ALE (ALTE), ohne das Ereignis hinreichend erklärender

Grunderkrankungen. Für symptomatische ALE (30-70%) hingegen bestimmt in erster Linie die Grunderkrankung die Prognose.

3) *Kinder mit rezidivierenden und prolongierten Apnoen im Säuglingsalter.* Das Risiko, am SID zu versterben, wird zwischen 0 und 6% angegeben (Brooks 1982, Consensus Statement 1987). Es ist sehr schwierig, eine Grenze zu ziehen zwischen Kindern, die rezidivierende Apnoen aufweisen, und solchen, die ein ALE erlebt haben. Sie basiert weitgehend auf der subjektiven Einschätzung und Beschreibung der Eltern bzw. betreuender Personen, die das Ereignis miterlebt haben.

4) *Frühgeborene.* Das Risiko steigt in diesen Fällen mit sinkendem Geburtsgewicht: Bei Säuglingen unter 2500g steigt die Häufigkeit am SID zu versterben von 2,3‰ auf 4,8‰, bei sehr untergewichtigen Säuglingen sogar auf 10‰ (Veelken et al. 1991). Hierbei sind vor allem Frühgeborene mit perinatalen Risikofaktoren, wie z.B. bronchopulmonaler Dysplasie, betroffen (Werthammer et al. 1982, Guthrie et al. 1984). Neuere Studien zeigten neben steigenden neonatalen und postneonatalen Überlebensraten bei sehr untergewichtigen, untergewichtigen sowie eutrophen Neugeborenen in den letzten beiden Gruppen sogar sinkende SIDS-Raten (Bigger et al. 1998).

### 3. Eigene Untersuchungen

#### 3.1. **Patientengruppen:**

##### 3.1.1. *Studienumfang:*

Unsere Untersuchungsgruppe umfaßte insgesamt 178 Kinder, die alle zwischen 1981 und 1994 geboren wurden. Aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu Risikogruppen für den Plötzlichen Säuglingstod sind bei allen diesen Kindern in den Jahren 1981-1995 polygraphische bzw. einfache EEG-Untersuchungen sowie zerebrale Ultraschalluntersuchungen durchgeführt worden. Alle Untersuchungen erfolgten im Einverständnis mit den Eltern.

Unsere Kontrollgruppe bestand aus 71 Kindern, bei denen ebenfalls im Zeitraum von 1985-1990 Ultraschalluntersuchungen des Kopfes durchgeführt wurden. Diese Kinder sind alle zwischen 1984 und 1990 geboren. Die im Einzelfall zur zerebralen Sonographie führenden Gründe sind vielfältig. Sie variieren unter anderem zwischen entwicklungsphysiologischen, respiratorischen, hämatologischen, und infektiös-entzündlichen Indikationen. Bei keinem dieser Kinder bestand ein erhöhtes Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod im Sinne der unten genannten Risikogruppen.

##### 3.1.2. *Untergruppen:*

Unsere Untersuchungsgruppe mit 178 Kindern gliedert sich in vier Untergruppen. Für die Kinder jeder einzelnen Gruppe besteht epidemiologisch ein erhöhtes Risiko, am Plötzlichen Säuglingstod zu versterben. Wir unterscheiden folgende Untergruppen:

- I) „SID-Siblings“, d.h. Geschwisterkinder von am SID verstorbenen Säuglingen.
- II) ALE-Kinder, d.h. Säuglinge, die ein „Anscheinend Lebensbedrohendes Ereignis“ überlebt haben.

- III) Kinder mit rezidivierenden Apnoen und/oder Zyanosen, sowie
- IV) Kinder mit rezidivierenden Apnoen und Bradykardien.

Gruppe I umfaßte 53, Gruppe II 66, Gruppe III 22 und Gruppe IV 37 Kinder.

Um der Heterogenität unserer gesamten Untersuchungsgruppe gerecht zu werden, haben wir diese Unterteilung gewählt. Die einzelnen Untergruppen weisen aber ihrerseits wiederum verschiedene Aspekte und Unterscheidungen auf. Eine Übersicht über weitere Unterteilungen und Teilaspekte zeigen die Abbildungen Ia-IVa im Anhang.

### 3.1.3. *Anteil Frühgeborener (FG):*

Als frühgeboren wurden im Sinne der üblichen Definition Kinder verstanden, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Der Anteil der Frühgeborenen variiert stark in den einzelnen Untersuchungsgruppen. In Gruppe I beträgt er 19%, in Gruppe II 20%, in Gruppe III 41% sowie in Gruppe IV 78% (siehe Tabelle 3.1.4.). In der Kontrollgruppe haben wir die Frühgeborenen ausgeschlossen, da sie als Gruppe bereits ein erhöhtes Risiko aufweisen, am Plötzlichen Säuglingstod zu versterben.

### 3.1.4. *Gestationsalter (GA):*

Das Gestationsalter wurde vom ersten Tag der letzten Menstruationsblutung der Mutter errechnet.

Für die gesamte Untersuchungsgruppe beträgt der Median des GA 39 Wochen bei einer Streubreite von 26-42 Wochen. Das arithmetische Mittel war 37,5 Wochen mit einer einfachen Standardabweichung von 4,1 Wochen. Eine Übersicht über diese Werte in den Untergruppen zeigt Tabelle 3.1.4.

Auffällig ist dabei vor allem, daß die Gruppe der Kinder mit rezidivierenden Apnoen und Bradykardien sowohl im Median als auch im arithmetischem Mittel

niedrigere Werte zeigt als die anderen Untergruppen (siehe Tabelle 3.1.4.). Dies erklärt sich durch den erhöhten Anteil Frühgeborener in dieser Gruppe.

Bei den Kontrollkindern findet man einen Median des Gestationsalters von 40 Wochen mit einer Streubreite von 38-42 Wochen, einem arithmetischem Mittel von 40 Wochen und einer Standardabweichung von einer Woche.

Tabelle 3.1.4. bietet eine Übersicht über die Gesamtanzahl und das Gestationsalter der Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe:

	<b>SID-Geschwister</b>	<b>ALE-Kinder</b>	<b>Kinder mit rez. Apnoen u./o. Zyanosen</b>	<b>Kinder mit rez. Apnoen und Bradykardien</b>	<b>Gesamte Untersuchungsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Gesamtanzahl (Anzahl FG)</b>	53 (10)	66 (13)	22 (9)	37 (29)	178 (61)	71 (/)
<b>(Streubreite des GA der FG)</b>	(34-37.5)	(27-37)	(27-37)	(26-37)	(26-37)	
<b>Gestationsalter</b>	39.5	38.5	37	33	37,5	40
<b>Arith. Mittel in Wo + (1SD)</b>	(1.7)	(3,1)	(4.6)	(4.4)	(4,1)	(1)
<b>(Median)</b>	40	40	40	32	39	40
<b>(Streubreite)</b>	34-42	27-42	27-41	26-40	(26-42)	38-42

FG=Frühgeborene; GA=Gestationsalter; Wo=Wochen; SD=Standardabweichung

**Tabelle 3.1.4.: Gesamtanzahl und Gestationsalter der Untersuchungsgruppen und Kontrollgruppe**

## 3.2. Methodik:

### 3.2.1. Zerebrale Sonographie

#### 3.2.1.1. Untersuchungsort und Anzahl der Untersuchungen:

Jedes der in die Untersuchung aufgenommenen Kinder hatte mindestens eine und bis zu zehn zerebrale Ultraschalluntersuchungen. Der Abstand zwischen den einzelnen zerebralen Sonographien betrug zwischen einem und 417 Tagen bzw. 59 Wochen. Insgesamt wurden bei den 177 Kindern unserer Untersuchungsgruppe 281 Ultraschalluntersuchungen vorgenommen. Bei einem Kind ist keine Sonographie sondern nur ein Computertomogramm gemacht worden (s.u.).

Die Tabelle 3.2.1.1. zeigt eine Übersicht über die Anzahl der zerebralen Sonographien pro Kind in unserer Untersuchungsgruppe:

Anzahl an Sono-graphien/ Kind	1x	2x	3x	4x	5x	6x	7x	8x	9x	10x
Anzahl der Kinder	136	20	7	6	2	1	1	1	1	2

**Tabelle 3.2.1.1.: Anzahl der zerebralen Sonographien pro Kind in der Untersuchungsgruppe**

Die Mehrzahl der Sonographien wurden auf der Neugeborenen- und Intensivstation sowie in der Radiologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) durchgeführt. Bei vier Kindern wurden zusätzliche Sonographien des Kopfes außerhalb des UKE durchgeführt, u.a. im Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme), im Städtischen Krankenhaus Kiel sowie dem Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg. Bei einem Kind lagen nur auswärts durchgeführte zerebrale Sonographie-Befunde vor.

In der Kontrollgruppe wurden bei 71 Kindern insgesamt 88 zerebrale Sonographien erstellt. Dabei wurden 58 Kinder einmal, neun Kinder zweimal und vier Kinder dreimal sonographiert. Diese zerebralen Ultraschalluntersuchungen wurden ausschließlich im Universitätskrankenhaus Eppendorf durchgeführt.

### 3.2.1.2. Lebensalter (LA) und Postkonzeptionsalter (PKA) bei zerebraler Sonographie:

Da kein Konsens darüber besteht, ob sich das CSP nach zwei Lebensmonaten unabhängig vom Gestationsalter oder innerhalb von 2-6 Monaten nach errechnetem Geburtstermin schließt, haben wir folgende Unterteilungen vorgenommen:

- a) Übersicht über das Lebensalter und Postkonzeptionsalter (arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median und Streubreite) bei zerebraler Sonographie der einzelnen Untersuchungsgruppen sowie der Kontrollgruppe.
- b) Einteilung der zerebralen Sonographien nach Lebensalter in fünf Gruppen (0-1 Wo, 1,5-4 Wo, 4,5-8,5 Wo, 9-26 Wo,  $\geq 26$  Wo).
- c) Einteilung der zerebralen Sonographien nach Postkonzeptionsalter in sechs Gruppen ( $\leq 36$  Wo, 36,5-40 Wo, 40,5-44,5 Wo, 45-48,5 Wo, 49-66 Wo,  $\geq 66$  Wo).
- d) Einteilung der zerebralen Sonographien nach Lebensalter in Abhängigkeit vom Gestationsalter in drei Gruppen ( $\leq 33$  Wo PKA, 33,5-37,5 Wo PKA,  $\geq 38$  Wo PKA).

#### zu a):

Für die gesamte Untersuchungsgruppe ergibt sich hinsichtlich des Postkonzeptionsalters bei zerebraler Sonographie ein Median von 41 Wochen bei einer Streubreite von 26,5-96 Wochen. Das arithmetische Mittel beträgt 43 Wochen

mit einer einfachen Standardabweichung von 10,8 Wochen. Berechnet man die gleichen Werte für das Lebensalter, so findet man einen Median von 5 Wochen bei einer Streubreite von 0,5-59,5 Wochen. Für das arithmetische Mittel findet man 8 Wochen bei einer einfachen Standardabweichung von 9,6 Wochen. Verglichen mit der Kontrollgruppe ergeben sich hier ähnliche Werte. Für das Postkonzeptionsalter findet man einen Median von 44,75 Wochen bei einer Streubreite von 38-76,5 Wochen, ein arithmetisches Mittel von 49 Wochen mit einer einfachen Standardabweichung von 9,8 Wochen. Die Berechnungen für das Lebensalter ergeben einen Median von 5 Wochen mit einer Streubreite von 0,5-36,5 Wochen, ein arithmetisches Mittel von 9 Wochen bei einer einfachen Standardabweichung von 9,7 Wochen.

Eine Übersicht über diese Werte mit gleichzeitigen Berechnungen für die einzelnen Untergruppen zeigt Tabelle 3.2.1.2.A:

	<b>SID-Geschwister</b> N=53	<b>ALE-Kinder</b> N=66	<b>Kinder mit rez. Apnoen u./o. Zyanosen</b> N=22	<b>Kinder mit rez. Apnoen und Bradykardien</b> N=37	<b>Gesamte Untersuchungsgruppe</b> N=178	<b>Kontrollgruppe</b> N=71
<b>Gesamtanzahl an Sonographien</b>	58	77	27	119	281	88
<b>Postkonzeptionsalter bei Sonographie</b>	48	49	46,5	36	43	49
<b>Arith. Mittel in Wo (+ 1SD)</b>	(11,9)	(7,7)	(11,0)	(7,7)	(10,8)	(9,8)
<b>Median (Streuung)</b>	43,75 (37-96)	49 (35-67)	43 (29,5-75)	35 (26,5-85,5)	41 (26,5-96)	44,75 (38-76,5)
<b>Lebensalter bei Sonographie</b>	9	10,5	10,5	5,5	8	9
<b>Arith. Mittel in Wo (+ 1SD)</b>	(12)	(8,5)	(11,6)	(7,9)	(9,6)	(9,7)
<b>Median (Streuung)</b>	4,5 (0,5-59)	8,5 (0,5-40)	5,5 (0,5-42,5)	3 (0,5-59,5)	5 (0,5-59,5)	5 (0,5-36,5)

Wo= Wochen

SD=Standardabweichung

**Tabelle 3.2.1.2.A: Postkonzeptions- und Lebensalter bei zerebraler Sonographie**

zu b):

Eine Einteilung der zerebralen Sonographien nach dem Lebensalter zeigt für die gesamte Untersuchungsgruppe eine relativ gleichmäßige Verteilung der Untersuchungszeitpunkte über die ersten vier Zeitintervalle, d.h. von der 0. bis zur 26. Woche (95%). Ähnliche Verhältnisse zeigt auch die Gruppe der SID-Geschwister (90% zwischen der 0. und 26. Woche). In der Gruppe der ALE-Kinder findet sich dagegen ein Gipfel im Lebensalter von 4,5-26 Wochen (74%). Bei den Kindern mit Apnoen und/oder Zyanosen zeigen sich zwei Gipfel zwischen der 1,5.-4. (37%) und der 9.-26. (30%) Woche. Bei den Kindern mit Apnoen und Bradykardien sieht man, daß – ganz ähnlich der Kontrollgruppe – der größte Anteil der zerebralen Sonographien zwischen der 0. und 4. Woche durchgeführt worden ist (61%). In der Kontrollgruppe sind es im gleichen Zeitintervall 49%.

Die Tabelle 3.2.1.2.B zeigt die Einteilung der zerebralen Sonographien nach Lebensalter in fünf Gruppen (inkl. der Anzahl der gefundenen CSP):

	<b>SID-Geschwister</b> [58]	<b>ALE-Kinder</b> [77]	<b>Kinder mit rez. Apnoen u./o. Zyanosen</b> [27]	<b>Kinder mit rez. Apnoen und Bradykardien</b> [119]	<b>Gesamte Untersuchungsgruppe</b> [281]	<b>Kontrollgruppe</b> [88]
<b>0.-1. Wo</b>	13 (22)	5 (7)	3 (11)	44 (37) <b>2 CSP</b>	65 (23) <b>2 CSP</b>	26 (30) <b>2 CSP</b>
<b>1,5.-4. Wo</b>	15 (26)	12 (16) <b>1 CSP</b>	10 (37)	29 (24) <b>2 CSP</b>	66 (24) <b>3 CSP</b>	17 (19) <b>1 CSP</b>
<b>4,5.-8,5. Wo</b>	15 (26)	23 (30) <b>1 CSP</b>	3 (11)	18 (15)	59 (21) <b>1 CSP</b>	8 (9) <b>1 CSP</b>
<b>9.-26. Wo</b>	9 (16)	34 (44)	8 (30)	26 (22) <b>1 CSP</b>	77 (27) <b>1 CSP</b>	30 (34)
<b>&gt; 26. Wo</b>	6 (10)	3 (4)	3 (11)	2 (2)	14 (5)	7 (8)

(X) Prozentzahlen [X] Anzahl der zerebralen Sonographien

**Tabelle 3.2.1.2.B: Lebensalter bei zerebraler Sonographie und gefundene CSP**

zu c):

Betrachtet man die Einteilung nach dem Postkonzeptionsalter bei zerebraler Sonographie, so verteilen sich die Untersuchungszeitpunkte in der gesamten Untersuchungsgruppe relativ gleichmäßig auf die ersten fünf Zeitintervalle (96%). Dagegen können bei den einzelnen Untergruppen in unterschiedlichen Zeitintervallen liegende Gipfel gesehen werden. So zeigt sich der Hauptanteil der zerebralen Sonographien in der Gruppe der SID-Geschwister von der 40,5.-44,5. Woche (41%), bei den ALE-Kindern dagegen zwischen der 49. und der 66. Woche (48%). Bei den Kindern mit Apnoen und Bradykardien zeigt sich in gleicher Weise ein Gipfel. Hier liegt die Mehrheit der Ultraschalluntersuchungen allerdings bei sehr jungem Postkonzeptionsalter (81%  $\leq$  36.-40. Wo). Die zerebralen Sonographien in der Gruppe der Kinder mit Apnoen und/oder Zyanosen zeigen, genau wie auch die Kontrollgruppe, zwei Gipfel zwischen der 40,5. und 44,5. und der 49. und 66. Woche.

Tabelle 3.2.1.2.C zeigt die Einteilung der zerebralen Sonographien nach Postkonzeptionsalter in sechs Gruppen (inkl. der Anzahl der gefundenen CSP):

	<b>SID- Geschwister</b>	<b>ALE- Kinder</b>	<b>Kinder mit rez. Apnoen u./o. Zyanosen</b>	<b>Kinder mit rez. Apnoen und Bradykardien</b>	<b>Gesamte Unter- suchungs- gruppe</b>	<b>Kontroll- gruppe</b>
	[58]	[77]	[27]	[119]	[281]	[88]
<b>£ 36. Wo</b>	0 (0)	2 (3) <b>1 CSP</b>	3 (11)	67 (56) <b>4 CSP</b>	72 (26) <b>5 CSP</b>	0 (0)
<b>36,5.-40. Wo</b>	9 (16)	9 (12)	5 (19)	30 (25)	53 (19)	9 (10) <b>2 CSP</b>
<b>40,5.-44,5. Wo</b>	24 (41)	13 (17) <b>1 CSP</b>	8 (30)	13 (11) <b>1 CSP</b>	58 (21) <b>2 CSP</b>	35 (40) <b>2 CSP</b>
<b>45.-48,5. Wo</b>	11 (19)	14 (18)	2 (7)	4 (3)	31 (11)	7 (8)
<b>49.-66. Wo</b>	8 (14)	37 (48)	7 (26)	3 (3)	55 (20)	29 (33)
<b><sup>3</sup>66. Wo</b>	6 (10)	2 (3)	2 (7)	2 (2)	12 (4)	8 (9)

(X) Prozentzahlen [X] Anzahl der zerebralen Sonographien

**Tabelle 3.2.1.2.C: Postkonzeptionsalter bei zerebraler Sonographie und gefundene CSP**

zu d):

Die Tabellen 3.2.1.2.D und E zeigen die Einteilung der zerebralen Sonographien nach Lebensalter in Abhängigkeit vom Gestationsalter für die gesamte Untersuchungsgruppe und die Kontrollgruppe:

	<b>I: 0.-1. Wo</b>	<b>II: 1,5.-4. Wo</b>	<b>III: 4,5.-8,5. Wo</b>	<b>IV: 9.-26. Wo</b>	<b>V: &gt; 26. Wo</b>
<b>A: £ 33. SSW</b>	32	19	17	30	7
<b>B: 33,5-37,5 SSW</b>	13	18	11	4	1
<b>C: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	20	29	31	43	6

**Tabelle 3.2.1.2.D: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der gesamten Untersuchungsgruppe (insgesamt 281 Sonographien)**

	<b>I: 0.-1. Wo</b>	<b>II: 1,5.-4. Wo</b>	<b>III: 4,5.-8,5. Wo</b>	<b>IV: 9.-26. Wo</b>	<b>V: &gt; 26. Wo</b>
<b>A: £ 33. SSW</b>	/	/	/	/	/
<b>B: 33,5.-37,5. SSW</b>	/	/	/	/	/
<b>C: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	26	17	8	30	7

**Tabelle 3.2.1.2.E: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der Kontrollgruppe (insgesamt 88 Sonographien)**

Die gleiche Einteilung für die einzelnen Untergruppen unserer Untersuchungsgruppe sind im Tabellenanhang zu finden.

### 3.2.1.3. Technik:

Bei den verwendeten Ultraschallgeräten handelte es sich um handelsübliche Geräte. Bis 1981 wurde hauptsächlich das Phillipsgerät „Sonodiagnost B“ mit einem „real time sector scanner“, einem Schallkopf von 3,5 MHz und einem Winkel von 100

Grad benutzt. Bis 1995 wurde dann in den meisten Fällen ein Sektorscanner der Firma Acuson (128 RF 29) mit einem Schallkopf von 3,5 oder 5 MHz eingesetzt. Die vordere Fontanelle wurde dabei als „akustisches Fenster“ genutzt, es wurden sowohl koronare als auch sagittale Schnitte der Gehirne inklusive eventuell vorhandener CSP angefertigt (Shuman et al. 1981).

### 3.2.2. *Zerebrale Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie(MRT):*

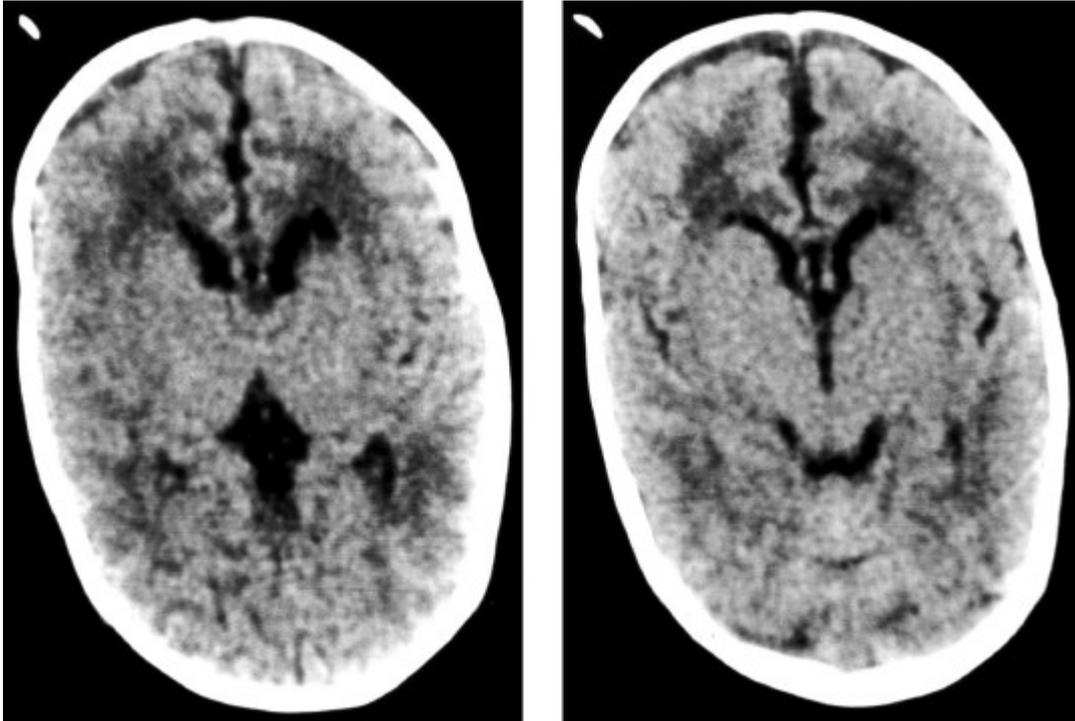
#### 3.2.2.1. Untersuchungsort und Anzahl der Untersuchungen:

##### *Zerebrale Computertomographie (CT):*

Zerebrale Computertomographien wurden bei sieben der Kinder unserer Untersuchungsgruppe ergänzend zu zerebralen Sonographien erstellt. Bei einem Kind wurde ausschließlich eine zerebrale Computertomographie gemacht. Sieben dieser Untersuchungen wurden im UKE, eine wurde auswärts im Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme) durchgeführt. Bei jedem der acht Kinder wurde nur ein CCT gemacht.

##### *Zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT):*

Fünf Kinder erhielten zusätzlich zu zerebralen Ultraschalluntersuchungen ebenfalls Untersuchungen mittels des Magnetresonanztomographen. Bei einem Kind wurden zwei, bei den restlichen vier Kindern nur ein MRT durchgeführt. Mit Ausnahme eines MRT, das in der Gemeinschaftspraxis Dres. Pressler und Fünsterer erstellt wurde, sind alle im Universitätskrankenhaus Eppendorf gemacht worden.



**Abbildung 5: CT des Cavum septi pellucidi eines Kindes unserer Untersuchungsgruppe mit 42,5 Wochen Postkonzeptionsalter bzw. 13,5 Lebenswochen (2 Schnittebenen).**

### 3.2.2.2. Lebensalter (LA) und Postkonzeptionsalter (PKA) bei CT und MRT:

#### *Zerebrale Computertomographie (CT):*

Der Median des Lebensalters bei CT beträgt 8,5 Wochen mit einer Streubreite von 3,5-75 Wochen. Das arithmetische Mittel ist 18 Wochen bei einer Standardabweichung von 23,8 Wochen. Für das Postkonzeptionsalter ergibt sich ein Median von 47 Wochen bei einer Streubreite von 39,5-105 Wochen. Das arithmetische Mittel beträgt 53 Wochen mit einer Standardabweichung von 21,5 Wochen.

#### *Zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT):*

Der Median des Lebensalters beträgt 17,5 Wochen bei einer Streubreite von 7-26,5 Wochen. Für das arithmetische Mittel ergibt sich ein Wert von 17,5 Wochen mit einer Standardabweichung von 9 Wochen. Für das Postkonzeptionsalter ergibt sich ein Median von 51,5 Wochen bei einer Streubreite von 44-64,5 Wochen. Das

arithmetische Mittel ergibt 53,5 Wochen und eine Standardabweichung von 9 Wochen.

### 3.3. *Statistische Bearbeitung der Ergebnisse:*

Aufgrund der vorliegenden Daten und ihrer großen Streubreite konnten wir in den meisten Fällen nicht von einer Normalverteilung der Werte innerhalb der untersuchten Gruppen ausgehen. Daher wurde für alle Parameter neben dem arithmetischen Mittel und einer einfachen Standardabweichung jeweils der Median mit den dazugehörigen oberen und unteren Extremen ermittelt.

Vergleiche bezüglich der Häufigkeit eines CSP in den SID-Risikogruppen mit der Kontrollgruppe wurden nach dem "exakten" Test von R. A. Fischer bzw. dem "chi-Quadrat"-Test durchgeführt. Unter der Annahme einer Nullhypothese  $H_0$  wurden hierbei die Wahrscheinlichkeiten  $p$  für eine (gegebene) experimentelle Situation berechnet. In unserem Fall war die Nullhypothese  $H_0$ , daß die Wahrscheinlichkeit für ein physiologisches und/oder persistierendes CSP in unseren Risikogruppen vergleichbar mit der in unserer Kontrollgruppe ist.  $H_0$  läßt sich nur dann ablehnen, wenn die berechneten Wahrscheinlichkeiten  $p$  sehr klein sind, d.h. wenn  $p < 0,05$  ist. Das bedeutet gleichzeitig, daß Signifikanzen im Vorkommen eines CSP in unserer Untersuchungsgruppe im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe erst ab einem  $p < 0,05$  angenommen werden können.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. **Verteilung der Untersuchungszeitpunkte nach Lebensalter in Bezug auf die Persistenz des CSP:**

In unserer Untersuchungsgruppe sind 68% der zerebralen Ultraschalluntersuchungen innerhalb der ersten zwei Lebensmonate gemacht worden (Siehe Tabelle 3.2.1.2.B). 23% der Untersuchungen wurden in der ersten Lebenswoche, 45% von der 1,5. bis zur 8,5. Woche und weitere 27% von der 9. bis zur 26. Woche (sprich dem 3.-6. Monat) durchgeführt. Ähnliche Prozentzahlen findet man für die ersten beiden Zeitintervalle auch in unserer Kontrollgruppe (0-1 Wo = 30%, 1,5-8,5 Wo = 28%).

Nach Bohlayer et al. (1983) kann davon ausgegangen werden, daß das CSP in den ersten zwei Lebensmonaten relativ häufig zu finden ist, danach aber in seiner Häufigkeit rasch abfällt. Der größte Teil unserer Untersuchungen, 68% in unserer Untersuchungsgruppe und 58% in unserer Kontrollgruppe, sind innerhalb der ersten 8,5 Wochen gemacht worden, damit also in einem Zeitraum, in dem ein nachgewiesenes CSP noch als physiologisch zu bewerten ist.

#### 4.1.1. *Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach dem Lebensalter:*

In der Untersuchungsgruppe konnten insgesamt sieben Kinder (3,9%) mit CSP gefunden werden, zwei aus der Gruppe der ALE-Kinder und fünf aus der Gruppe der Kinder mit rezidivierenden Apnoen und Bradykardien. In der Gruppe der Kontrollkinder ist insgesamt bei vier Kindern (5,6%) ein CSP nachgewiesen worden. Eine Übersicht über das Auftreten der CSP in den einzelnen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit vom Lebensalter zeigt Tabelle 3.2.1.2.B.

Die CSP sind in der Untersuchungsgruppe zwischen der 0,5. und der 13,5. Lebenswoche diagnostiziert worden. Der Median beträgt 2,5 Wochen, das arithmetische Mittel 4 Wochen mit einer einfachen Standardabweichung von 4,2 Wochen. Sechs der CSP sind innerhalb der ersten zwei Lebensmonate entdeckt

worden, können also als physiologisch bezeichnet werden. Nur bei einem Kind konnte ein persistierendes CSP diagnostiziert werden. In diesem Fall war das Kind ein Frühgeborenes der 29. SSW. Bei einem Ultraschall in der 42,5. Woche Postkonzeptionsalter, d.h. einem Alter von 13,5 Wochen, konnte ein CSP gesehen werden. Der Nachweis des CSP ist in diesem Fall sogar mittels CCT gemacht worden. Eine spätere Ultraschalluntersuchung zwecks Überprüfung der Persistenz ist bei diesem Kind nicht erfolgt. Bei vier der anderen sechs Kinder, bei denen ein physiologisches CSP entdeckt worden war, sind im Anschluß weitere Ultraschallverlaufskontrollen erfolgt, die jeweils kein Cavum mehr nachweisen konnten. Bei den anderen zwei Kindern sind keine weiteren Sonographieuntersuchungen mehr durchgeführt worden.

In der Gruppe der Kontrollkinder sind die CSP in einem Lebensalter zwischen 0,5 und 5 Wochen diagnostiziert worden. Es findet sich ein Median von 1,5 Wochen, ein arithmetisches Mittel von 2 Wochen und eine Standardabweichung von 1,7 Wochen. Alle vier CSP können also als noch physiologische Cava bezeichnet werden. Nur in einem der vier Fälle ist im Anschluß noch eine weitere Ultraschalluntersuchung vorgenommen worden, ohne daß der Befund eines CSP wiederholt erhoben werden konnte.

#### **4.2. Verteilung der Untersuchungszeitpunkte nach Postkonzeptionsalter in Bezug auf die Persistenz des CSP:**

Nach den autoptischen Untersuchungen von Shaw und Alford (1969) beginnt sich das CSP bei der Mehrzahl der Säuglinge um den zweiten/dritten Monat nach errechnetem Termin zu verschließen. Nach sechs Monaten findet man dem Vorkommen bei Erwachsenen vergleichbare Werte von 12%. Studien mittels Ultraschall datieren den Verschluß der CSP auf einen etwas früheren Zeitpunkt, nämlich auf zwei bis vier Wochen nach errechnetem Termin. Zwei Monate nach errechnetem Termin ist ein CSP mittels Ultraschall nur noch gelegentlich nachzuweisen (Farruggia und Babcock 1981).

Analysen unserer Untersuchungsdaten unserer Untersuchungsgruppe in Bezug auf das Postkonzeptionsalter bei Sonographie zeigen, daß 66% bis zu vier Wochen

nach errechnetem Geburtstermin und 77% innerhalb von 48,5 Wochen Postkonzeptionsalter gemacht wurden. In unserer Kontrollgruppe sind ebenfalls 50% bis zur 44,5. Woche und 58% bis zur 48,5. Woche durchgeführt worden (siehe Tabelle 3.2.1.2.C). Demnach ist der größte Anteil unserer zerebralen Sonographien in einem Zeitraum erfolgt, in dem nachgewiesene CSP noch als physiologisch zu werten sind. Nur 4% der Untersuchungen unserer Untersuchungsgruppe und 9% unserer Kontrollgruppe sind jenseits von sechs Monaten nach errechnetem Geburtstermin erfolgt, zu einem Zeitpunkt also, zu dem nach Shaw und Alford (1969) eine Persistenz festzustellen wäre.

#### 4.2.1. *Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach dem Postkonzeptionsalter:*

Die in unserer Untersuchungsgruppe diagnostizierten CSP sind alle in einem Postkonzeptionsalter zwischen 28 und 44,5 Wochen diagnostiziert worden bei einem Median von 33,5 Wochen. Das arithmetische Mittel beträgt hier 35,5 Wochen mit einer Standardabweichung von 5,8 Wochen. Fünf der sieben gefundenen CSP sind in einem Postkonzeptionsalter <38 Wochen gefunden worden. Damit fallen sie noch in den als frühgeboren definierten Bereich. Eine Übersicht über das Vorkommen der CSP in den einzelnen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit vom Postkonzeptionsalter zeigt Tabelle 3.2.1.2.C.

Gleiche Berechnungen für das Postkonzeptionsalters der Kontrollgruppe bei diagnostiziertem CSP ergeben einen Median von 40,25 Wochen bei einer Streubreite von 39-44,5 Wochen, einem arithmetischen Mittel von 41 Wochen und einer Standardabweichung von 2,1 Wochen.

Alle diagnostizierten CSP sind somit innerhalb von zwei bis vier Wochen und damit auch innerhalb von zwei bis drei Monaten nach errechnetem Termin nachgewiesen worden. Folglich sind sie, sowohl nach den Studien von Farrugia und Babcock (1981) als auch den Untersuchungen von Shaw und Alford (1969), noch als physiologisch zu bezeichnen.

Bei einem Anteil von 24% der Sonographien in unserer Untersuchungsgruppe, und sogar 42% in unserer Kontrollgruppe, die nach der 48. Woche Postkonzeptionsalter

gemacht wurden, sind weder in unserer Untersuchungsgruppe noch in unserer Kontrollgruppe CSP diagnostiziert worden.

#### 4.3. Vorkommen physiologischer und/oder persistierender CSP nach Lebensalter in Abhängigkeit vom Gestationsalter:

Die Arbeitsgruppe um Bohlayer (1983) hat die gefundenen CSP nach dem Lebensalter bei der Untersuchung in Abhängigkeit zum Gestationsalter eingeteilt. Nach ihrem Vorbild haben auch wir eine Einteilung nach Gestationsalter in drei Gruppen vorgenommen (A:  $\leq 33$  SSW, B: 33,5-37,5 SSW und C:  $\geq 38$  SSW; siehe Tabelle 3.2.1.2.D und E sowie 3.2.1.2 F-I im Anhang).

Fünf der sieben (71%) nachgewiesenen CSP in unserer Untersuchungsgruppe sind bei Kindern diagnostiziert worden, die der Gruppe A zugeordnet wurden, d.h. den Säuglingen mit sehr jungem Gestationsalter ( $\leq 33$  SSW). Vier dieser fünf CSP wurden außerdem in einem sehr jungen Lebensalter nachgewiesen, zwei in der 0.-1. Woche und zwei in der 1,5.-4. Woche. Das fünfte Kind mit CSP aus dieser Gruppe sehr frühgeborener Säuglinge stammt aus Gruppe IV (IV=9-26 Wochen). Die restlichen zwei CSP sind bei Säuglingen der Gruppe II B und III C diagnostiziert worden. Eine Übersicht liefert Tabelle 4.3.A.

	<b>I: 0.-1. Wo</b>	<b>II: 1,5.-4. Wo</b>	<b>III: 4,5.-8,5. Wo</b>	<b>IV: 9.-26. Wo</b>	<b>V: &gt; 26. Wo</b>
<b>A: <math>\leq 33</math>. SSW</b>	2 (6,25)	2 (10,5)	/	1 (3,3)	/
<b>B: 33,5.-37,5. SSW</b>	/	1 (5,6)	/	/	/
<b>C: <math>\geq 38</math>. SSW</b>	/	/	1 (3,2)	/	/

(x)=Prozent

**Tabelle 4.3.A: Vorkommen an CSP in unserer Untersuchungsgruppe**

Für unsere Kontrollgruppe sind die Gruppen A und B nicht relevant, da sie den Bereich der Frühgeborenen umfassen. Diese weisen per se ein statistisch erhöhtes Risiko auf, am Plötzlichen Säuglingstod zu versterben, und wurden daher in dieser

Studie aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Die in der Kontrollgruppe nachgewiesenen CSP finden sich somit alle in Gruppe C ( $C \geq 38$  SSW). Der größere Anteil der vier diagnostizierten CSP, soweit man das bei dieser Anzahl überhaupt sagen kann, wurde auch hier in einem sehr frühen Lebensalter nachgewiesen (zwei von vier (50%) in der 0.-1. Woche). Die anderen zwei CSP wurden innerhalb der folgenden zwei Zeitintervalle diagnostiziert (Siehe Tabelle 4.3.B).

	<b>I: 0.-1. Wo</b>	<b>II: 1,5.-4. Wo</b>	<b>III: 4,5.-8,5. Wo</b>	<b>IV: 9.-26. Wo</b>	<b>V: &gt; 26. Wo</b>
<b>A: £ 33. SSW</b>	/	/	/	/	/
<b>B: 33,5.-37,5. SSW</b>	/	/	/	/	/
<b>C: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	2 (7,7)	1 (5,9)	1 (12,5)	/	/

(x)=Prozent

**Tabelle 4.3.B: Vorkommen an CSP in unserer Kontrollgruppe**

#### 4.4. **Statistische Bearbeitung des Vorkommens von CSP in unserer Untersuchungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe:**

Vor dem Hintergrund der oben dargelegten statistischen Berechnungen (siehe 3.2.3.) haben wir die Häufigkeit eines CSP in den SID-Risikogruppen mit der Kontrollgruppe verglichen und die verschiedenen Wahrscheinlichkeiten  $p$  berechnet.

Im Vergleich der gesamten Untersuchungsgruppe zu der Kontrollgruppe ergibt sich  $p=0,7$ . Vergleicht man jede Risikogruppe separat mit der Kontrollgruppe, so ergibt sich für Gruppe I  $p=0,13$ , für Gruppe II  $p=0,68$ , für Gruppe III  $p=0,57$  und für Gruppe IV  $p=0,27$ . Signifikanzen wurden erst ab einem  $p < 0,05$  angenommen. Da dies für unsere Gruppen nicht zutrifft, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Damit zeigt sich kein signifikant erhöhtes Vorkommen eines CSP in unseren Risikogruppen im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe.

#### 4.5. **Weite der Cava Septi Pellucidi:**

Die Messungen der Breite und Höhe der CSP konnte aufgrund des Alters der Ultraschallbilder und der konsekutiv relativ schlechten Bildqualität nur bei den Kindern unserer Untersuchungsgruppen und nicht bei denen der Kontrollgruppe vorgenommen werden.

Die mittlere Breite der CSP der sieben Kinder lag bei 6,0 mm mit einer Streubreite von 3,33-8,0 mm und einer Standardabweichung von 1,95 mm. Der Median lag bei 6,66 mm. Die mittlere Höhe betrug 5,73 mm (4-7,69 mm) bei einer Standardabweichung von 1,4 mm und einem Median von 5 mm.

#### 4.6. **Kinder mit CSP:**

##### 4.6.1. **Klinik:**

##### 1) Kinder der SID-Risikogruppen:

In der Untersuchungsgruppe waren alle Kinder bis auf eines Frühgeborene. Fünf der Kinder sind durch Sectio caesarea auf die Welt gekommen bei Placenta praevia, vorzeitigem Blasensprung oder intrauterinem Fruchttod des anderen Zwillings, in zwei Fällen bei vorzeitiger Wehentätigkeit sowie Beinvorfall des anderen Zwillings. Bei zweien handelte es sich um Zwillings-, bei zwei weiteren Kindern sogar um Drillingsschwangerschaften.

Die Apgar-Werte lagen bei vier Kindern in der Norm (3/9/9; 8/10/10; 8/9/9; 7/10/10). Bei zwei Säuglingen lagen die ersten Werte bei 3 bzw. 5, die zweiten bei 6, der dritte Wert wurde nicht mehr erhoben, da beide intubiert werden mußten. In einem Fall sind keine Apgar-Werte dokumentiert.

Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 1529g mit einer Standardabweichung von 646g und einer Streubreite von 800-2740g und einem Median von 1500g.

Drei der Kinder mußten aufgrund eines Atemnotsyndroms intubiert sowie langzeitbeatmet werden mit den konsekutiven Folgen einer bronchopulmonalen

Dysplasie. Bei zwei Säuglingen konnte ein persistierender Ductus arteriosus nachgewiesen werden.

## 2) Kinder der Kontrollgruppe:

Bei den Säuglingen der Kontrollgruppe mit CSP handelte es sich um Reifgeborene der 38.-40. Schwangerschaftswoche. Zwei der Kinder waren per Sectio caesarea bei Beckenendlage zur Welt gekommen. In beiden Fällen lag außerdem eine Zwillingschwangerschaft vor. In drei Fällen kann von weitgehend komplikationslosen Schwangerschaftsverläufen ausgegangen werden, abgesehen von Husten, Hautausschlägen, leichter Hypotonie (RR 90/60) sowie einem Fall von postpartalem Fieberanstieg der Mutter bis 40°C. Bei dem vierten Kind mit CSP war bei Verdacht auf eine Toxoplasmoseinfektion ab der 23. SSW eine medikamentöse Therapie eingeleitet worden. Eine intrauterine Infektion des Feten konnte später ausgeschlossen werden.

Die Apgar-Werte bei drei Säuglingen waren unauffällig (8/7/7; 10/10/10; 8/9/10), in einem Fall sind keine Apgar-Werte dokumentiert. Eins der Säuglinge mußte bei zunächst insuffizienter Eigenatmung für 13 Stunden intubiert werden, eines zeigte sich postpartal vorübergehend zyanotisch, stabilisierte sich aber schnell.

Das Geburtsgewicht lag bei einem arithmetischen Mittel von 3310g, bei einem Median von 3275g und einer Streubreite von 2440g-4250g.

Bei dem Säugling, der aufgrund insuffizienter Eigenatmung für 13 Stunden intubiert werden mußte, wurde röntgenologisch der Verdacht auf fetale Lungenflüßigkeit geäußert („wet-lung-disease“).

### 4.6.2. *Sonographie-Befunde:*

#### 1) Kinder der Risikogruppen:

Zwei der Säuglinge zeigten unauffällige, die anderen fünf zeigten pathologische zerebrale Ultraschallbefunde. Darunter findet man einmal eine linksseitige Plexusblutung sowie bei zwei Säuglingen eine periventrikuläre Leukomalazie, in einem dieser Fälle vor allem okzipital betont. Ein anderer Säugling zeigte eine

beidseitige Ventrikelblutung, subependymale Blutung sowie Erweiterung der äußeren, geringfügig auch der inneren Liquorräume. Der fünfte Säugling wies eine periventrikuläre Reflexsteigerung als Ausdruck einer Zirkulationsstörung auf.

#### 2) Kinder der Kontrollgruppe:

Bei dreien der Kinder handelte es sich um einen Normalbefund im zerebralen Sonogramm. Bei einem kam eine Plexusblutung beidseits mit lokalisierter Erweiterung der Hirnseitenventrikel zur Darstellung.

#### 4.6.3. *Polygraphie-Befunde:*

##### 1) Kinder der Risikogruppen:

Bei sechs von sieben Kindern wurden eine oder mehrere Polygraphien bzw. EEG-Untersuchungen vorgenommen. Zwei dieser sechs Kinder zeigten unauffällige Befunde. Ein Kind wies einen leicht auffälligen Polygraphiebefund mit zeitweise Tachykardien sowie pathologischem Trinkverhalten in Form von kurzen Bradykardien auf, einmal mit zyanotischer Verfärbung des Kindes und nachfolgender spontaner Erholung mit Tachypnoe und Tachykardie. Ein Kind zeigte im REM-Schlaf eine kritische Apnoe mit Bradykardie sowie zahlreiche prolongierte, zum Teil obstruktive Episoden mit begleitenden Tachykardien. Bei einem weiteren Säugling konnte im EEG eine periventrikuläre Leukomalazie bzw. ein einer periventrikulären Hirnblutung entsprechender Herdbefund rechts temporo-parietal erhoben werden. Der sechste Säugling zeigte bei der Erstuntersuchung zahlreiche inaktive, vor allem aber gemischte und obstruktive Episoden in beiden Schlafphasen kombiniert mit Bradykardien und Sauerstoffsättigungsabfällen. Weiter konnte ein gestörtes Trinkverhalten mit prolongierten Atemstörungen, Bradykardien und Desaturierungen nachgewiesen werden. Im Verlauf zeigte sich eine Besserung des Befundes bis zu einem für Alter und Vorgeschichte unauffälligem Polygramm.

## 2) Kinder der Kontrollgruppe:

Bei einem Kind wurden zwei Polygraphien, bei zwei weiteren Säuglingen EEG-Untersuchungen, durchgeführt. Beim vierten Säugling ist weder eine polygraphische noch eine EEG-Untersuchung gemacht worden.

Die Polygraphie des fünf Wochen alten Säuglings wurde während eines Infektes der oberen Luftwege erstellt. Sie erwies sich als leicht abnorm mit vereinzelt prolongierten Apnoen mit vorwiegend gemischten inaktiv/obstruktiven Sequenzen. Während der Apnoen traten außerdem Bradykardien mit einem Abfall von 140 auf 75 pro Minute auf. Eine nach einer Woche erfolgte Kontroll-Polygraphie zeigte eine weitgehende Normalisierung des Befundes mit noch kurzen Apnoen, aber ohne Bradykardien oder Hypoxämien. Die EEG-Untersuchungen der anderen beiden Säuglinge waren unauffällig.

### 4.6.4. *Neurologische Auffälligkeiten:*

#### 1) Kinder der Risikogruppen:

Von den sieben Kindern mit einem CSP wiesen im weiteren Verlauf zwei eine Hyperexzitabilität mit deutlicher Opisthotonusneigung auf. Bei beiden Säuglingen war in der Vorgeschichte eine periventrikuläre Leukomalazie oder eine subependymale bzw. Ventrikelblutung diagnostiziert worden. Ein weiterer Säugling, ebenfalls mit Verdacht auf periventrikuläre Leukomalazie bzw. periventrikuläre Hirnblutung, wies Strecktendenzen beider Beine und des Rumpfes auf bei Muskelhypotonie der oberen Extremität.

#### 2) Kinder der Kontrollgruppe:

Keines der Kinder wies gravierende neurologische Auffälligkeiten auf. Bei einem Kind konnte im Alter von 15 Wochen noch eine geringe Kopfkontrolle, angedeutet eine bevorzugte Armhaltung im Sinne des asymmetrischen tonischen Nackenreflexes rechts, sowie eine leicht eingeschränkte Beweglichkeit des linken Armes festgestellt werden.

#### 4.6.5. *Anomalien, Dismorphien und Dysplasien:*

##### 1) Kinder der Risikogruppen:

Ein Säugling hatte ein großes Hämangiom am Schädel rechts temporo-parietal sowie rechts hinter dem Ohrläppchen. Zwei Säuglinge wiesen Leistenbrüche auf, einmal davon beidseits, einmal kombiniert mit einem Nabelbruch. Bei einem vierten Säugling wurde ein Dermalsinus ohne Verbindung zum Conus medullaris diagnostiziert.

##### 2) Kinder der Kontrollgruppe:

Bei einem Kind konnte am Gesäß ein großer Mongolenfleck im Sinne eines dermalen melanozytären Nävi festgestellt werden. Bei einem zweiten Säugling wurde ein planer Storchenbiß (Nävus Unna-Politzer) im Nackenbereich diagnostiziert.

## 5. Diskussion:

In dieser Studie wurde die Bedeutung des persistierenden und/oder erweiterten CSP als Marker eines erhöhten Risikos für den Plötzlichen Säuglingstod untersucht. Diese Frage ist ein Aspekt, der sowohl in der Diskussion um die Bedeutung des persistierenden CSP an sich als auch in den Untersuchungen zum Plötzlichen Säuglingstod bislang keine Beachtung gefunden hat.

Unsere Hypothese, daß das vermehrte Vorkommen persistierender und/oder erweiterter CSP bei Kindern mit erhöhtem Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod eine Markerfunktion besitzen könnte, konnte durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Den sieben CSP aus der 178 Kinder umfassenden Risikogruppe stehen vier CSP unserer 71 Kinder umfassenden Kontrollgruppe gegenüber. Die für unsere Risikogruppe im Verhältnis zur Kontrollgruppe errechneten Wahrscheinlichkeiten  $p$  zeigen keine signifikanten Unterschiede (siehe 4.4.).

Betrachtet man aber das Vorkommen der CSP in unseren einzelnen Untergruppen, so findet man in der Gruppe der Kinder mit Apnoen und Bradykardien bei 37 Kindern fünf CSP. Dies entspricht einem Anteil von 13,5%, bei nur 5,6% in unserer Kontrollgruppe und noch geringeren Werten in den anderen Untersuchungsgruppen. Dies ist dadurch zu erklären, daß in dieser Gruppe ein sehr viel größerer Anteil Frühgeborener zu finden ist (78%) (siehe Tabelle 3.1.4.). Darüber hinaus wurden beim größten Anteil dieser Gruppe (81%) die Ultraschalluntersuchungen in einem sehr jungen Postkonzeptionsalter, nämlich bis zur 40. Woche, durchgeführt (siehe Tabelle 3.2.1.C). Die verschiedensten Studien mittels Ultraschall geben das Vorkommen eines CSP bei Frühgeborenen mit 62-72% an (Reeder et al. 1982, Farruggia und Babcock 1981), während höhere Postkonzeptionsalter der Dynamik des Verschlusses entsprechend stetig abfallende Werte zeigen. Je jünger also das Gestationsalter sowie das Lebensalter bei Sonographie sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens eines CSP.

Den sehr umfangreichen Ultraschalluntersuchungen der Arbeitsgruppe um Bohlayer (1983) zum Vorkommen von CSP und Cavum Vergae bei Säuglingen lag eine Einteilung ihrer Untersuchungsgruppe nach Lebensalter in Abhängigkeit vom

Gestationsalter in drei Gruppen zugrunde ( $\leq 33$ . SSW, 34.-37. SSW,  $\geq 38$  SSW). Zum besseren Vergleich haben wir eine ähnliche Verteilung auch für unserer Studie vorgenommen (siehe Tabelle 3.2.1.2.D und E im Text sowie F-I im Anhang). Das Vorkommen an CSP in unserer Untersuchungsgruppe zeigt Tabelle 4.3.A. Im Vergleich zu der Studie von Bohlayer et al. findet sich in allen Gruppen ein sehr viel geringerer Anteil an CSP. In unserer Gruppe IA sind CSP z.B. nur zu einem Prozentsatz von 6,25 (2/32) diagnostiziert worden, verglichen mit 51,5% in der vergleichbaren Gruppe bei Bohlayer. Auch alle anderen Gruppen unserer Untersuchungsgruppe weisen sehr viel niedrigere Prävalenzen an CSP im Vergleich zu den Zahlen von Bohlayers' Studie (zum besseren Vergleich der Studien fassen wir unsere Gruppen II und III zu einer gemeinsamen Gruppe zusammen): II+IIIA 5,6% vs. 46,3% bei Bohlayer, II+IIIB 3,4% vs. 30,4% bei Bohlayer, II+IIIC 1,7% vs. 9,7% bei Bohlayer sowie IVA 3,3% vs. 23,1% bei Bohlayer). In allen noch nicht erwähnten Untergruppen unserer Risikogruppe wurden keine CSP gefunden. Auch die Arbeitsgruppe um Farruggia und Babcock (1981) hat im Vergleich zu unserer Untersuchung ein sehr viel höheres Vorkommen an CSP gefunden. Für Frühgeborene ergab ihre Studie ein Vorkommen von 62%, für Reifgeborene 50%. Zwei bis vier Wochen nach errechnetem Geburtstermin konnten sie ein CSP nur noch gelegentlich mittels Ultraschall nachweisen. Für den Anteil an Frühgeborenen in unserer Studie konnte nur in 8,2% (5/61) ein CSP diagnostiziert werden.

Derartig starke Unterschiede im Vorkommen von CSP im Vergleich zu diesen beiden Studien lassen sich vor allem darauf zurückführen, daß die Ultraschalluntersuchungen beider Studien speziell zum Nachweis von CSP oder Cavum Vergae eingesetzt wurden. Somit sind sicherlich auch kleinere CSP nachgewiesen worden, die in Routineuntersuchungen eher übersehen werden. Unsere zerebralen Sonographien wurden aus vielfältiger Indikation, aber nie zum expliziten Nachweis eines CSP eingesetzt. Folglich ist ein Vergleich mit derartigen Studien sehr schwierig. Aus diesem Grund ist eine Gegenüberstellung von unserer Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe sicherlich sinnvoller. Auch bei letzterer wurden die zerebralen Sonographien aufgrund verschiedenster Indikation, nie aber nur zum Nachweis eines CSP durchgeführt.

Die verschiedenen CSP unserer Untersuchungsgruppe liegen mit den gemessenen Breiten und Höhen in den von Mott et al. (1990) mittels Ultraschalluntersuchungen

ermittelten oberen Normgrenzen von 0,84 cm für die Höhe und 0,96 cm für die Breite. Damit liegt bei keinem der gefundenen CSP eine Erweiterung vor.

Betrachtet man weitere Untersuchungen und Befunde jener Kinder mit positivem Befund für ein CSP so ergeben weder die Sonographien noch die Polygraphien Auffälligkeiten, die nicht durch die Frühgeburtlichkeit und Unreife dieser Kinder zu erklären wären (siehe 4.6.1.). Auch die diagnostizierten neurologischen Auffälligkeiten korrelieren mit und erklären sich oftmals aus der Vorgeschichte dieser Kinder (siehe 4.6.).

Scheint sich auch eine Bedeutung des CSP für den plötzlichen Säuglingstod in unserer Studie nicht zu zeigen, so weisen andere Studien doch zumindest auf eine Markerfunktion des CSP für verschiedene Funktions- bzw. Entwicklungsstörungen des ZNS hin (Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Bruyn 1977, Sarwar 1989, Schaefer et al. 1994, Kuang-Lin 1997). Die Frage nach der Bedeutung eines CSP ergab sich, nachdem eine Reihe von Studien nachweisen konnte, daß das Vorkommen eines persistierenden und/oder erweiterten CSP mit einer Vielzahl von klinischen Symptomen und Anlagestörungen assoziiert ist. Dies stand im Gegensatz zu der allgemeinen Überzeugung, daß viele der kleineren Anomalien des Septum pellucidum, unter anderem das CSP oder die Agenesie des Septum, Normvarianten ohne klinische Relevanz seien (Finke und Koch 1968, Shaw und Alford 1969, Schaefer et al. 1994). Die mit einem CSP assoziierten klinischen Symptome umfaßten unter anderem Krampfanfälle, neurotische oder psychotische Störungen, Persönlichkeitsveränderungen, intellektuelle Minderbegabung oder auch Verhaltensauffälligkeiten (Dandy 1931, Schunk 1963, Grahmann und Peters 1964, Finke und Koch 1968, Wilson und Howieson 1970, Bruyn 1977, Nakano et al. 1981, Bodensteiner und Schaefer 1990, Schaefer et al. 1994). Nachgewiesene Anlagestörungen waren Hypoplasien des Corpus callosum und des Sehnervs (Bodensteiner und Schaefer 1990), Hirntumore außerhalb des Balken-Septum-Bereichs (Finke und Koch 1968) oder auch Makrozephalien (Sarwar 1989).

Trotz der Vielzahl an verschiedenen klinischen Symptomen ist es nicht gelungen, ein für das CSP pathognomonisches Syndrom oder Symptom zu finden. Es scheint aber so zu sein, als stehe das CSP im Zusammenhang mit anderen Anomalien des

ZNS (Bodensteiner und Schaefer 1990). Diese und nicht das CSP wären dann als ursächlich für die neurologischen Auffälligkeiten anzusehen. Das CSP selber kann als Marker auf eben diese intrazerebralen Anomalien hinweisen (Schaefer et al. 1994). Dabei decken Marker nicht die eigentliche Ätiologie der Hirnfehleistung auf, können aber richtungsweisend bei der Suche nach der eigentlichen Ursache sein.

Die Markerfunktion kann sich dabei a) auf ganz spezifische intrazerebrale Strukturen beziehen oder b) eine generelle Entwicklungsstörung des ZNS aufzeigen, die auch beim Plötzlichen Säuglingstod als ätiologisch angenommen wird.

Zu a): Naheliegender erscheint, daß sich diese Markerfunktion auf die Fehlentwicklung solcher Strukturen bezieht, die in direkter Beziehung zur Embryologie und Entwicklung des Septum stehen. Wenn also der Verschluss des CSP durch das normale Wachstum des Corpus callosum, der Alvei hippocampi und der zerebralen Hemisphären bedingt ist, könnte ein Persistieren des Cavums auf eine gestörte Entwicklung oder auch eine postnatale Atrophie eben dieser Strukturen hinweisen (Sarwar 1989). So wird das persistierende CSP unter anderem als das "Ende eines Spektrums an Mittellinienfehlbildungen" diskutiert (Bodensteiner und Schaefer 1990, Schaefer et al. 1994). Es weist damit auf funktionelle Störungen in diesen ganz spezifischen Bereichen des ZNS hin.

Eine konkrete Indikatorfunktion nimmt das CSP bewiesenermaßen im Falle chronischer Hirnverletzungen bei Boxern ein. Es hat sich gezeigt, daß bei Boxern nicht nur das Vorkommen an kortikozerebraler Atrophie erhöht ist (Casson et al. 1982, Ross et al. 1983) sondern auch das der CSP, die überdies oftmals auch erweitert sind (Wilson und Howieson 1970, Casson et al. 1984, Lampert und Hardman 1984). Gleichmaßen ist auch bei Patienten mit anamnestisch zu erhebenden Kopfverletzungen ein erhöhtes Vorkommen an CSP nachzuweisen (Bruyn 1977). Der Pathomechanismus liegt dabei in einer Dehnung der relativ dünnen, meist oberen Anteile des Septum, die deren mögliche Fenestration oder sogar komplette Zerreißung zur Folge haben könnte. Ursächlich dafür sind die Erschütterungen des Kopfes, die durch rezidivierende Schläge bewirkt werden. Der Liquor kann dann in das CSP eintreten und dieses erweitern. Die Dehnung und Fenestration wird außerdem dadurch begünstigt, daß bei rezidivierenden zerebralen

Verletzungen der gleichzeitige Verlust an Hirnsubstanz zu atrophischer Ventrikulomegalie führt. Diese Atrophie scheint vor allem die Mittellinienanteile des limbischen Systems (Corpus callosum, Fornix, Corpora mamillaria) zu betreffen (Sarwar 1989). Die damit assoziierte posttraumatische Enzephalopathie wird als „dementia pugilistica“ (bzw. „punch drunk syndrome“) bezeichnet (Lampert und Hardman 1984). CSP werden in 18% der CT-Untersuchungen von Boxern diagnostiziert. Ein derartiger Befund in diesem Patientenkontext sollte daher nicht als Normvariante, sondern als Zeichen der bei Boxern häufigen Enzephalopathie gewertet werden (Casson et al. 1984).

Ähnliche Zusammenhänge sehen auch Kuang-Lin et al. zwischen postnatalen Hirnverletzungen bei Neugeborenen und dem Vorkommen von zum Teil auch erweiterten CSP (Kuang-Lin et al. 1997).

Führen also sekundär atrophische Prozesse der Mittellinienstrukturen zu einem erhöhten Vorkommen von CSP, dann liegt die Vermutung nahe, daß auch primäre Entwicklungsstörungen mit ähnlichen strukturellen Veränderungen einhergehen. Das CSP könnte somit in beiden Fällen als ein spezifischer Marker angesehen werden.

Zu b): Darüber hinaus ist das CSP anderen Studien zufolge sogar als Indikator einer *generellen* „Unwertigkeit“ und Entwicklungsstörung des ZNS anzusehen, welches dann aufgrund der allgemeinen Unreife eine Vielzahl von Funktions- und Anlagestörungen aufweist (Finke und Koch 1968, Stappenbeck und Moeller 1973, Bruyn 1977, Schaefer et al. 1994, Bodensteiner et al. 1998). Das CSP selber weist nach Sauter et al. (1995) als ein dysraphisches Äquivalent direkt auf Entwicklungsstörungen des ZNS hin. Daß eine für die Entwicklungsstörung des CSP verantwortliche Noxe in gleicher Weise auch andere intrazerebrale Strukturen in ihrer Entwicklung beeinträchtigt (Schaefer et al. 1994), ist sicher nur eine von vielen Erklärungsmöglichkeiten dieser generellen zerebralen Dysgenese. Neben Funktions- und Anlagestörungen scheint die allgemeine Unreife außerdem mit einer erhöhten Vulnerabilität einherzugehen, die das Gehirn auch gegenüber anderen Noxen anfälliger macht (Finke und Koch 1968). Die erhöhte Anfälligkeit für äußere Ungleichgewichte könnte durchaus eine Erklärung des erhöhten Vorkommens an Krampfanfällen im Zusammenhang mit einem CSP sein.

Auch für den Plötzlichen Säuglingstod wurde lange eine allgemeine Dysfunktion des ZNS angenommen, ohne daß bisher eine konkrete Klärung dieser Störung möglich war (Kinney et al. 1992). Wäre mit einem persistierenden CSP ein Marker einer solchen Unreife des ZNS gefunden, könnten betroffene Säuglinge sehr früh entdeckt und dann mittels geeigneter Monitore adäquat überwacht werden.

Damit ein CSP als Marker überhaupt verwendet werden kann, ist es zunächst einmal nötig, den Zeitpunkt definitiv zu bestimmen, bis zu welchem es als physiologisch und ab welchem es als persistierend und damit pathologisch angesehen werden kann.

Wie bereits dargestellt, ist es zu einem bestimmten Zeitpunkt bei jedem Foeten nachweisbar und beginnt sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen ab einem gewissen Gestationsalter zu verschließen. Shaw und Alford (1969) gehen davon aus, daß sich das Cavum innerhalb von zwei bis drei Monaten nach errechnetem Termin zu verschließen beginnt, um ca. sechs Monate nach errechnetem Termin mit gleicher Prävalenz wie bei Erwachsenen nachweisbar zu sein. Für Bohlayer et al. (1983) scheint sich der Verschluß unabhängig vom Gestationsalter innerhalb der ersten zwei Lebensmonate zu vollziehen. Für Reifgeborene ist damit der ungefähre Zeitpunkt des Verschlusses relativ gut eingrenzbar. Bei Frühgeborenen bleibt es durch die divergierenden Ergebnisse schwierig, den genauen Zeitpunkt des physiologischen Verschlusses festzulegen.

Die Uneinheitlichkeit der Befunde erklärt sich unter anderem dadurch, daß Shaw und Alford vor allem Reifgeborene in ihre Untersuchungen einbezogen haben. Außerdem muß beachtet werden, daß autoptische Untersuchungen Momentaufnahmen sind, die der eigentlichen Progredienz des Verschlusses des CSP nicht gerecht werden können. Deshalb ist schwierig zu beurteilen, ob sich das CSP bei den Frühgeborenen gegebenenfalls noch innerhalb der ersten zwei Lebensmonate geschlossen hätte. Genaue Untersuchungen müßten also zunächst einmal die Frage nach dem physiologischen Zeitpunkt des Verschlusses klären.

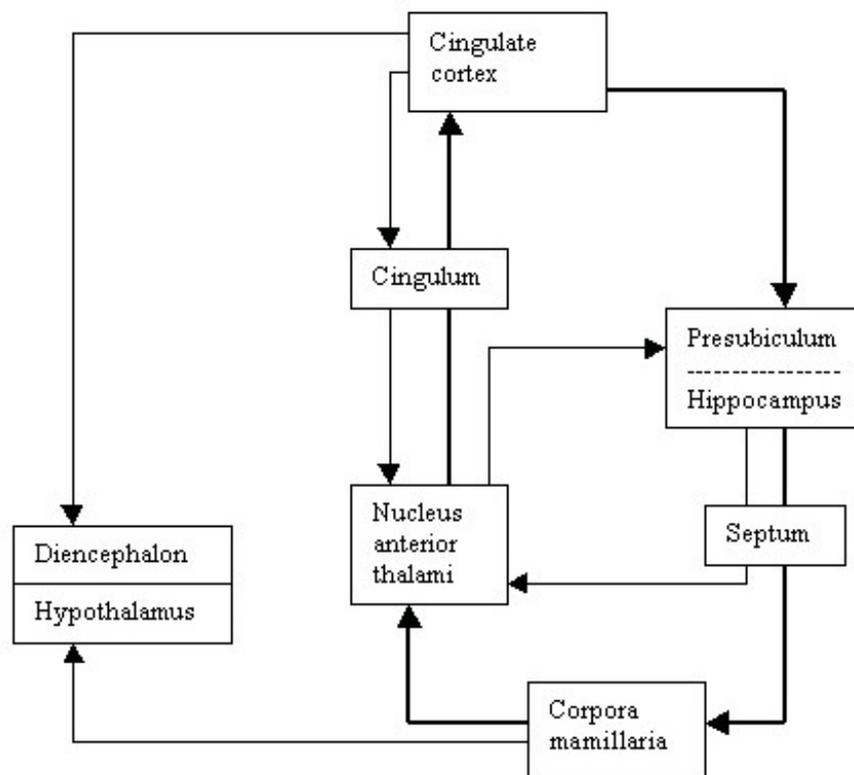
Über die Indikatorfunktion des CSP hinaus zeigen wissenschaftliche Untersuchungen, daß das Septum pellucidum mehr als eine rein membranöse Struktur zwischen Corpus callosum, Fornix und vorderer Kommissur ist. Kuhlenbeck traf 1969 erstmals die Unterscheidung zwischen zwei septalen

Anteilen: dem Septum gliosum und dem Septum gangliosum. Das Septum gliosum (nach Andy und Stephan das Septum pellucidum) ist der membranöse Anteil. Das Septum gangliosum (nach Andy und Stephan das Septum verum) beinhaltet neuronale Elemente und stellt somit den für die Hirnfunktionen wichtigen Anteil dar (Bruyn 1977). Die darin enthaltenen Nuclei wurden von Andy und Stephan (1968) in verschiedene Gruppen eingeteilt. Sie unterschieden dabei eine „dorsale Gruppe (ncl septalis dorsalis), eine ventrale (ncl septalis lateralis), eine mediale (ncl septalis medialis, ncl diagonal band of broca) sowie eine kaudale Gruppe (ncl septalis fimbrialis, ncl septalis triangularis, bed ncl commissurae anteriores, bed ncl striae terminalis)“. Eine starke Konzentration an Nervenfasern findet man in den medialen Anteilen des Septum (Andy und Stephan 1968). Genauere Untersuchungen der in den septalen Nuclei verlaufenden Nervenfasern lieferten folgende Ergebnisse: Der Hauptanteil der afferenten Fasern kommt aus dem Hippokampus. Einen geringeren Anteil liefern der temporale, parietale und orbitofrontale Kortex, sekundäre olfaktorische Zentren, Thalamus, Hypothalamus, Habenular und Mesenzephalon sowie das Kleinhirn (Ncl fastigii). Efferente Fasern laufen zu olfaktorischen Zentren, zum Thalamus, Hypothalamus und Habenula, ihr Hauptanteil zieht zu bestimmten Regionen des Hippokampus (CA1, CA3, CA4) (Bruyn 1977).

Wie wichtig vor allem auch die Verbindung zum Dienzephalon ist, zeigen Untersuchungen der phylogenetischen Entwicklung des Septum unter anderen an höheren Primaten und Insektenfressern. Mit Ausnahme zweier Kerngebiete nehmen alle Nuclei mit wachsender Gesamtkörpergröße ebenfalls an Umfang zu. Vor allem der Nucleus Brocas diagonales Band übernimmt mit ca. 30% des Gesamtvolumens des Septum den größten Anteil an dessen phylogenetischem Wachstum. Andere Kerngebiete wie der Nucleus striae terminalis und der Fimbria-Fornix-Komplex steuern weitere 29% bei. Vor allem diese Kerngebiete stellen die Verbindung zum Dienzephalon her und können wie dieses als progressive Strukturen angesehen werden (Andy und Stephan 1966).

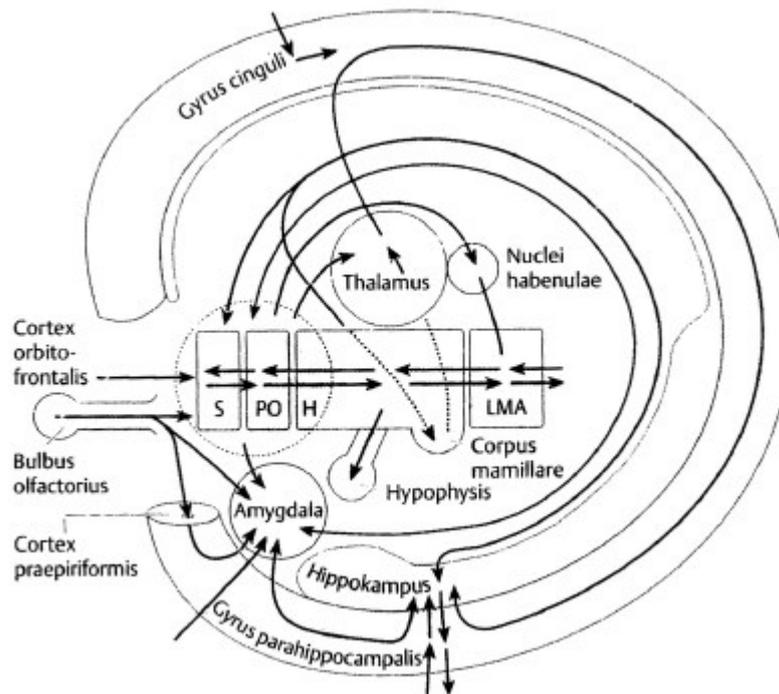
Die einst als Hauptfunktion des Septum angesehene Verbindung zum olfaktorischen System besteht nur aus einigen Fasern, die vom Bulbus olfactorius durch das Septum zur Area preoptica ziehen, ohne in ihm zu enden (Sarnat und Netsky 1974). Auch die phylogenetisch gegenläufige Entwicklung, d.h. eine Reduktion des olfaktorischen Systems bei gleichzeitiger Größen- und

Funktionszunahme der septalen Kerngebiete, spricht dagegen, daß das Septum hauptsächlich in olfaktorische Regelkreise eingeschaltet ist (Bruyn 1977). Die Hauptverbindung des Septum bzw. der septalen Nuclei wird vielmehr in seiner Verbindung zum Hippokampus sowie zum Hypothalamus, sprich dem Diencephalon, gesehen. Das Septum ist eine Art Schaltzentrale zwischen dem limbischen Hippokampus und dem Diencephalon (Bruyn 1977). Diese enge Verbindung des Septum mit dem Hippokampus findet unter anderem im charakteristischen Theta-Rhythmus des Hippokampus Ausdruck, der durch die septalen Gebiete und Brocas diagonalem Band generiert wird (Bruyn, 1977). Die Störung limbischer Funktionen durch das CSP wurde zunächst auf die unmittelbare Nachbarschaft zu Strukturen des limbischen Systems gesehen (Wilson und Howieson 1970). Weitere Untersuchungen zeigten dann aber, daß das Septum sogar als dessen Teil mit engen Verbindungen sowohl zum medialen als auch zum basolateralen limbischen Schaltkreis angesehen werden sollte (Silbert et al. 1993)



**Abbildung 6: Schematische Darstellung des allokortikalen limbischen Systems (Bruyn 1977)**

Eine noch detaillierte Prinzipskizze der wichtigsten Verbindungen des limbischen Systems zeigt Abbildung 7:



**Abbildung 7: Prinzipskizze der wichtigen Verbindungen des limbischen Systems. H Hypothalamus, LMA limbisches Mittelhirnareal, PO präoptische Region, S Septum (Nieuwenhuys et al. 1991)**

Als aktive Schaltzentrale innerhalb des limbischen Systems leitet das Septum pellucidum unter anderem viszerale Informationen durch den Hypothalamus an den Hippokampus, an die Corpora amygdaloidea, an die Habenula und die Formatio reticularis weiter. Die septalen Kerngebiete stellen außerdem die Voraussetzung für die Weiterleitung sensorischer Informationen an das limbische System und an die Formatio reticularis im Hirnstamm dar (Bruyn 1977).

Festzuhalten ist also, daß das Septum ein wichtiger Bestandteil limbischer Regelkreise ist. Damit stellt sich aber auch die Frage, ob morphologische Veränderungen des Septum, z.B. in Form eines CSP, gleichzeitig auch zu einer Störung der limbischen Funktionen führen. Weiter muß unterschieden werden

zwischen (1) den allgemeinen Auswirkungen auf neurologische Funktionen und (2) einer eventuellen Bedeutung für die Ätiologie des Plötzlichen Säuglingstods:

Zu (1): Morphologische Veränderungen des Septum scheinen sich direkt auf subtile Regelkreise des limbischen Systems auszuwirken und neuronale Verschaltungen innerhalb des limbischen Systems zu stören. Tatsächlich können infolge eines CSP und damit assoziierter Dysfunktion des limbischen Systems geistige Retardierungen und Lernstörungen erwartet werden (Sarwar 1989). Auch bei hydrozephalen Kindern mit akinetischem Mutismus wird die Störung der kortokolimbischen Strukturen durch das erweiterte CSP als ursächlich diskutiert (Kuang-Lin et al. 1997). Als wichtiger Bestandteil des limbischen Systems ist das Septum nicht nur an emotionalen Reaktionen von Kindern bzw. Erwachsenen auf ihre Umwelt beteiligt, sondern hat auch Einfluß auf Bewußtsein und Schlaf (Spiegel et al. 1940, Freund 1999). Außerdem ist es dadurch in Schaltkreise eingebaut, die verantwortlich sind für Selbsterhaltung, Sexualität, Nahrungsbeschaffung und Homöostase, Arterhalt sowie Kampf und Flucht (Bruyn 1977, Freund 1999). Sitz respiratorischer und kardiovaskulärer Regulationszentren sowie deren Bahnen sind neben Zerebellum und Rückenmark auch limbische und paralimbische Areale sowie die Formatio reticularis des Hirnstamms im ventrolateralen Anteil der Medulla oblongata (Aoki et al. 1978, Harper et al. 1984, Frysinger und Harper 1986, Millhorn und Eldridge 1986, Marks et al. 1987, Ni et al. 1990). Weitere Zentren zur Schlafregulation bzw. zur Koordination des Schlaf-/Wachrhythmus' und damit auch die komplexe Steuerung des Erwachens finden sich ebenfalls in Anteilen des limbischen Systems, vor allem in spezifischen Gebieten des Hypothalamus (Pschyrembel 1990, Freund 1999). Das Ammonshorn wiederum, Teil des limbischen Systems, neigt zu rhythmischen Entladungen und zur Krampfbereitschaft (Waldeyer und Mayet 1986). Störungen limbischer Regelkreise könnten theoretisch alle diese Funktionen beeinträchtigen. Damit hätte man unter anderem eine Erklärung für das mit 31-55% am häufigsten mit einem CSP assoziierte Symptom der Krampfanfälle gefunden. Davon ausgehend, daß das Septum an sich nicht epileptogen ist, resultiert die erhöhte Krampfbereitschaft also aus einer Dysfunktion des limbischen Systems (Sarwar 1989).

Viele der neurologischen Auffälligkeiten bei morphologischen Veränderungen des Septum sind sicherlich so subtil, daß sie bei Routineuntersuchungen nicht

unbedingt auffallen. In diesen Fällen ist oft nur durch gezielte Untersuchungen das volle Ausmaß der neurologischen Veränderungen zu erfassen (Sarwar 1989).

Interessant ist schließlich, daß andere morphologische Veränderungen des Septum, z.B. in Form seiner Agenesie, ähnliche oder sogar gleiche klinische Symptome hervorrufen wie das CSP (Bodensteiner und Schaefer 1990). Das Fehlen des Septum pellucidum ist im Gegensatz zum CSP oftmals mit einer generalisierten Fehlentwicklung des ZNS bzw. spezifischer Anteile verbunden, z.B. des olfaktogenitalen Syndroms oder Morsier-Syndrom (Bodensteiner und Schaefer 1990). Hier zeigt sich eine Entwicklungsstörung der Mittellinienstrukturen sowie der angrenzenden Anteile des Dienzephalon. Es kommt dabei (1) zu einer Hypoplasie der Sehbahn unterschiedlicher Ausprägung, (2) zum Fehlen des Septum pellucidum und (3) zu hypothalamisch-hypophysären Dysfunktionen, die sich unter anderem in einem Wachstumshormonmangel und einer Hypothyreose manifestieren (Sarwar 1989). Klinisch zeigen diese Patienten außerdem psychomotorische Retardierungen, unterschiedliche Ausprägungen einer Sehbehinderung und etwas seltener Krampfanfälle (Hoyt et al. 1970, Bruyn 1977, Izenberg et al. 1986). Darüber hinaus wurden in einigen Fällen auch Symptome wie spastische Hemi-, Para- oder Tetraplegie, Persönlichkeitsveränderungen oder Kopfschmerzen beobachtet (Bruyn 1977). Außer dem Morsier-Syndrom gibt es noch eine Reihe anderer Ursachen für das Fehlen eines Septum pellucidum, die kongenital oder auch erworben sein können. So kann es unter anderem durch einen manifesten und lange bestehenden Hydrozephalus, durch Leptomeningitiden oder auch durch Traumata erworben werden (Sarwar 1989). Zu den kongenitalen Störungen gehören neben dem olfaktogenitalem Syndrom unter anderem auch ein kongenitaler Hydrozephalus, das Apert-Syndrom (Bruyn 1977, de Leon et al. 1987) sowie eine Dysgenese des Corpus callosum (Kirschbaum 1947). Unabhängig von den Gründen impliziert das Fehlen des Septum pellucidum grundlegende neurologische Störungen (Sarwar 1989). Diese sind, genau wie beim CSP, nicht unter ein spezifisches klinisches Bild zu subsumieren (Bruyn 1977).

Zu (2): Untersuchungen bezüglich der Ätiologie des Plötzlichen Säuglingstod zeigen, daß bei einigen der späteren SID-Opfer Störungen sowohl der kardiopulmonalen Mechanismen als auch der Schlaf-Wach-Regulation vorlagen

(Kinney et al. 1992). Klinisch fand man unter anderem höhere Herzfrequenzen, verminderte Herzfrequenzvariabilitäten sowie vermehrte Tachykardien (Schechtman et al. 1988, Kluge et al. 1988, Southall et al. 1988, Schechtman 1989). Vielfach waren derartige Veränderungen nur in bestimmten Schlaf- bzw. Wachstadien zu beobachten, ein weiterer Hinweis auf zentrale Störungen dieser Regulationsmechanismen (Kinney et al. 1992). Die gefundenen pathologischen Veränderungen hinsichtlich autonomer, respiratorischer und Schlaf-Wach-Regulation können keiner bestimmten Hirnregion zugeordnet werden, vielmehr müssen Hirnregionen betroffen sein, die alle drei Mechanismen beeinflussen, wie z.B. die limbischen Areale oder auch der ventrolaterale Anteil der Medulla oblongata (Kinney et al. 1992).

Die größte Inzidenz des SID findet man in einem Alter zwischen zwei und vier Monaten, 90% finden in den ersten sechs Monaten statt (Brooks 1982). Dies ist ein Zeitintervall, in welchem manifeste Veränderungen der kardiologischen, respiratorischen und Schlaf-Wach-Mechanismen vollzogen werden (Kinney et al. 1992). In dieser Zeit erfolgen fundamentale Reifungsvorgänge innerhalb des ZNS, und es findet nahezu eine Verdoppelung des Gehirngewichts statt (Kinney et al. 1992). Dies ist gleichzeitig auch der Zeitpunkt, an dem das CSP sich zu verschließen beginnt, bzw. der Verschluß der CSP beendet wird (Shaw und Alford 1969, Bohlayer et al. 1983). Dieser zeitliche Zusammenhang könnte zufällig oder aber auch von pathophysiologischer Bedeutung für den Plötzlichen Säuglingstod sein.

Darüber hinaus wird vermutet, daß die für die Dysfunktionen ursächliche Abnormalität des Gehirns bereits infolge suboptimaler Umgebung in utero ausgebildet wird, daß sie aber erst in dieser Phase der Veränderung und Reifung Auswirkungen zeigt (Naeye et al. 1976, Kinney et al. 1992). Neuere Untersuchungen lassen ebenfalls vermuten, daß bereits ante partum Hirnläsionen erworben werden, die dann prädisponierend für den Plötzlichen Säuglingstod sein können. (Obonai et al. 1997, Obonai und Takashima 1998). Andere Studien haben in diesem Zusammenhang sogar bereits generelle intra-uterine Wachstumsverzögerungen mit niedrigen Geburtsgewichten bei später am SID verstorbenen Säuglingen nachgewiesen (Naeye et al. 1976).

Zusammenfassend läßt sich vermuten, daß das CSP weit mehr als eine rein membranöse Struktur zwischen Corpus callosum, Fornix und vorderer Kommissur ist. Ob das CSP wirklich eine Indikatorfunktion besitzt und worauf es gegebenenfalls hinweist, müßte durch weitere Untersuchungen vor allem in Hinblick auf die Assoziation eines CSP mit spezifischen Symptomen und morphologischen Veränderungen geklärt werden. Unsere Untersuchungen zeigen für Säuglinge mit erhöhtem Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod im Vergleich zu einer Kontrollgruppe kein vermehrtes Vorkommen eines persistierenden und/oder erweiterten CSP. Bei dem momentanen Umfang der Studie ist allerdings nicht gesichert, daß das Ergebnis repräsentativ ist. Eine Erweiterung der Studie ist für die Aussagekraft ihrer Ergebnisse und die Klärung der Bedeutung eines CSP für den Plötzlichen Säuglingstod sicherlich erforderlich. Auch post mortem Untersuchungen bei Säuglingen, die am SID verstorben sind, sollten morphologischen Veränderungen des Septum pellucidum mehr Beachtung schenken. Veränderungen von Mittellinienstrukturen, in diesem Fall in Form einer Agenesie des Corpus callosum, sind bisher nur bei einem am Plötzlichen Säuglingstod verstorbenen Kind gefunden worden (Patel 1992). Dies mag ein Zufallsbefund in einer sehr komplexen Dysfunktion des ZNS sein, es könnte aber ebenso, genau wie das CSP, richtungsweisend auf die Ätiologie des Plötzlichen Säuglingstodes sein.

In gleicher Weise müssen auch die Funktion des Septum innerhalb des limbischen Systems und resultierende Störungen im Falle pathologischer Veränderungen weiter untersucht und erforscht werden. Entsprechende Untersuchungen dürften allerdings angesichts der Komplexität des Gehirns sehr schwierig und mit einer Vielzahl von Problemen behaftet sein.

## 6. Zusammenfassung

Bei 249 Säuglingen, 178 Kindern aus SID-Risikogruppen sowie 71 Kontrollkindern, wurden zerebrale Sonographien im Hinblick auf die Prävalenz, Persistenz und Erweiterung von Cava septi pellucidi (CSP) untersucht. Ein erhöhtes Vorkommen der persistierenden und/oder erweiterten Form in unserer Untersuchungsgruppe hätte gegebenenfalls eine Markerfunktion des CSP im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für den Plötzlichen Säuglingstod, „anscheinend lebensbedrohliche Ereignisse“ (ALE) oder rezidivierende Apnoen und/oder Zyanosen bzw. Bradykardien aufzeigen können.

Unsere Ergebnisse in der SID-Risikogruppe zeigten kein gehäuftes Vorkommen an „physiologischen“ und/oder persistierenden CSP im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Bei sieben Kindern (3,9%) unserer Risikogruppe und vier Kindern (5,6%) unserer Kontrollgruppe konnte sonographisch ein CSP nachgewiesen werden. Nach dem Postkonzeptionsalter waren alle CSP als physiologisch zu betrachten. Berechnungen nach dem Lebensalter wiesen per definitionem ein CSP als persistierend aus. In Folgeuntersuchungen konnte diese Persistenz nicht mehr nachgewiesen werden.

Analysen und Berechnungen der Weite der gefundenen CSP ergeben Höhen- und Breitenwerte, die allesamt im physiologischen und damit nicht erweiterten Bereich lagen.

Trotz unserer Ergebnisse bleibt die Frage offen, ob das CSP, vor allem in persistierender und/oder erweiterter Form, dennoch als Marker einer spezifischen „Mittellinienfehlbildung“ oder einer generellen Entwicklungsstörung des ZNS betrachtet werden kann. Die Assoziation des CSP mit einer Vielzahl neurologischer Symptome und Anlagestörungen hatten immer wieder auf einen solchen Zusammenhang schließen lassen. Darüber hinaus kann das Septum pellucidum durch seine neuronalen Verbindungen zum Hippokampus und zum Hypothalamus als Teil des limbischen Systems betrachtet werden. Somit hätten morphologische Veränderungen, im Sinne eines CSP, eventuell direkten Einfluß unter anderem auf kardiovaskuläre und respiratorische Regelkreise sowie Schlaf- und

Aufwachmechanismen. Damit könnte man über die Markerfunktion hinaus sogar eine pathophysiologische Bedeutung des CSP im Zusammenhang mit dem Plötzlichen Säuglingstod vermuten.

Insgesamt deuten die Mehrzahl der Studien zum CSP innerhalb des ZNS an, daß ihm eine sehr viel größere Bedeutung zukommt, als dies zunächst und im Allgemeinen angenommen wurde. Zur genaueren Klärung der vermuteten Zusammenhänge sind weitere Untersuchungen dringend erforderlich. Vor allem werden exakte neuropathologische Analysen der Mittellinienstrukturen einschließlich des CSP weitere Aufschlüsse geben können.

## 7. Literaturverzeichnis

Andy OJ, Stephan H (1966) Septal nuclei in primate phylogeny. A quantitative investigation. *J comp Neurol* 126: 157-170

Andy OJ, Stephan H (1968) The septum in the human brain. *J comp Neurol* 133: 383-410

Aoki M, Watanabe H, Ebata N, Mori S (1978) Spontaneous respiratory activity in spinal cats. *Brain Res* 157: 376-380

Ariagno RL, Guilleminault CH, Korobkin R, Owen-Boeddiker M, Baldwin R (1983) "Near miss" for sudden infant death syndrome infants: a clinical problem. *Pediatr* 71: 726-730

Avery ME, Franzt III JD (1983) To breathe or not to breathe. *N Engl J Med* 309: 107-108

Backman G (1924) Septum pellucidum and Verga Ventricle. *Upsala Läkarefören Förhandl N F*: 29: 215-240

Beal S (1989) Sudden infant death syndrome in twins. *Pediatrics* 84: 1038-1044

Beckwith JB (1970) Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: Bergmann AB, Beckwith JB, Ray CG (eds.) Sudden infant death syndrome. Proceedings of the Second International Conference on the Causes of Sudden Death in Infants. Seattle: University of Washington Press, p 14-22

Bentele KHP, Albani M, Schulte FJ (1986) Apnoe-Heimüberwachung von Kindern mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Kindstod (SIDS). *Monatsschr Kinderheilkd* 134: 5-9

Bentele KHP, Albani M (1988) Akute, lebensbedrohlich erscheinende Ereignisse (ALE) bei 62 Säuglingen: Anamnestiche und klinische Daten. *Klin Paediatr* 200: 57-63

Bentele KHP (1999) Plötzlicher Säuglingstod (Sudden Infant Death – SID) und Anscheinend lebensbedrohliche Ereignisse (Apparent Life Threatening Events – ALTE) Neuropädiatrische Perspektiven. In: Bentele KHP, Kohlschütter A (Hrsg.) *Aktuelle Neuropadiatrie 1998*. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, S. 137-147

Bentele KHP (2000) Der Plötzliche Säuglingstod (Sudden Infant Death – SID) und Anscheinend Lebensbedrohende Ereignisse (Apparent Life Threatening Events – ALTE). In: Gahr M (Hrsg.) *Lehrbuch der Pädiatrie*. Walter de Gruyter Verlag (in Vorbereitung)

Bergleiter R, Fekas L (1964) Das Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae in Klinik und Röntgenbild. *Fortschr Neurol Psychiat* 32: 361-399

Bigger HR, Silvestri JM, Shott S, Weese-Mayer DE (1998) Influence of increased survival in very low birth weight, low birth weight, and normal birth weight infants on the incidence of sudden infant death syndrome in the United States: 1985-1991. *J Pediatr* 133 (1): 73-78

Bodensteiner JB, Schaefer GB (1990) Wide cavum septum pellucidum: A marker of disturbed brain development. *Pediatr Neurol* 6: 391-394

Bodensteiner JB, Schaefer GB, Craft JM (1998) Cavum septi pellucidi and cavum vergae in normal and developmentally delayed populations. *J Child Neurol* 13 (3): 120-121

Bohlayer R, Strassburg H-M, Sauer M (1983) Das Cavum Septi Pellucidi und Cavum Vergae beim Säugling - Eine Untersuchung mit der zweidimensionalen Sektor-Echo-Enzephalographie. *Klin Paediat* 195: 92-96

Brooks JG (1982) Apnea of infancy and sudden infant death syndrome. *Am J Dis Child* 136: 1012-1023

Bruyn GW (1977) Agenesis septi pellucidi, cavum septi pellucidi, cavum vergae and cavum veli interpositi. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds.) *Handbook of clinical neurology*. Vol. 30. Congenital malformations of the brain and skull, part I. Amsterdam. The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedica, p 299-336

Casson IR, Sham R, Campbell EA, Tarlau M, DiDomenico A (1982) Neurological and CT evaluation of knocked-out boxers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 45: 170-174

Casson IR, Siegel O, Sham R, Campbell EA, Tarlau M, DiDomenico A (1984) Brain damage in modern boxers. *JAMA* 251: 2663-2667

Consensus Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics* 1987; 79: 292-299

Cordner SM, Willinger M (1995) The definition of the sudden infant death syndrome. In: Rognum TO (ed.) *Sudden infant death syndrome. New trends in the nineties*. Scandinavian University Press, Oslo, Copenhagen, Stockholm, Boston, p17-20

Dandy WE (1931) Congenital cerebral cysts of the cavum septi pellucidi (fifth ventricle) and the cavum vergae (sixth ventricle). *Arch Neuro Psychiat* 25: 44-66

Farruggia S, Babcock DS (1981) The cavum septi pellucidi: Its appearance and incidence with cranial ultrasonography in infancy. *Radiology* 139: 147-150

Finke J, Koch G (1968) Das Cavum Septi Pellucidi: Vorkommen und Aussagewert. Bericht über 128 Fälle. *Dtsch Ztschr Nervenheilk* 193: 154-157

Freund H-J (1999) Erkrankungen des Gehirns. In: Kunze K (Hrsg.) Praxis der Neurologie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart New York, S. 503-506

Frysinger RC, Harper RM (1986) Cardiac and respiratory relationships with neural discharge in the anterior cingulate cortex during sleep-waking states. *Exp Neurol* 94 (2): 247-263

Garza-Mercado R (1981) Giant cyst of the septum pellucidum. *J Neurosurg* 55: 646-650

Gillian JE, Curran C, O'Reilly E, Cahalane SF, Unwin AR (1989) Abnormal patterns of pulmonary neuroendocrine cells in victims of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 84: 828-834

Grahmann H, Peters UH (1964) Das erweiterte Cavum septi pellucidi und das Cavum Vergae. *Nervenarzt* 35: 343-349

Guntheroth WG, Lohmann R, Spiers PS (1990) Risk of sudden infant death syndrome in subsequent siblings. *J Pediatr* 116: 520-524

Guthrie RD, Darrow V, Davies NE, Peterson DR, Woodrum DE (1984) Risk factors of SIDS in NICU graduates. *Ped Res (Abstr 1372)* 18

Harper RM, Frysinger RC, Trelease RB, Marks JD (1984) State-dependent alteration of respiratory cycle timing by stimulation of the central nucleus of the amygdala. *Brain Res* 306 (1-2): 1-8

Hochstetter F (1935) Über das Cavum septi pellucidi. *Morph Jb* 75: 269-295

Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MN, Glaser TS (1970) Septo-optic dysplasia in pituitary dwarfism. *Lancet* 1: 893-894

Hughes RA, Kernohan JW, Craig MCK (1955) Caves and cysts of the septum pellucidum. *Arch Neurol Psychiat (Chic.)* 74: 259-266

Hunt CE (1992) Sudden infant death syndrome. In: Beckermann RC, Brouillette RT, Hunt CE (eds.) Respiratory control disorders in infants and children. Williams & Wilkins, Baltimore-Hongkong-London-Munich-Philadelphia-Sydney-Tokyo, p 190-211

Irgen LM, Skaerven R, Peterson DR (1984) Prospective assessment of recurrence risk in sudden infant death syndrome siblings. *J Pediatr* 104: 349-351

Izenberg N, Rosenblum M, Parks JS (1986) The endocrine spectrum of septo-optic dysplasia. *Clin Pediatr (Phila)* 23: 632-636

Jaeger F, Bannwarth A (1941) Kongenitale Cysten des Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae und ihre operative Behandlung. *Zbl Chir* 68: 1058-1072

Kahn A, Groswasser J, Kelmanson I (1995) Risk factors for SIDS: Risk factors for ALTE? From epidemiology to physiology. In: Rognum TO (ed.) Sudden Infant Death syndrome. New Trends in the Nineties. Scandinavian University Press, Oslo, p132-137

Kahn A, Rebuffat E, Franco P, N'Duwimana M, Blum D (1992) Apparent life-threatening events and apnea of infancy. In: Beckermann RC, Brouillette RT, Hunt CE (eds.) Respiratory control disorders in infants and children. Williams & Wilkins, Baltimore-Hongkong-London-Munich-Philadelphia-Sydney-Tokyo, p178-189

Kansu T, Bertan V (1980) Fifth ventricle with bitemporal hemianopsia. *J Neurosurg* 52: 276-278

Kelly DH, Shannon DC, O'Connell K (1978) Care of infants with near-miss sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 61: 511-514

Kinney HC, Filiano JJ, Harper RM (1992) The neuropathology of the sudden infant death syndrome. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 51: 115-126

Kirschbaum WR (1947) Agenesis of the corpus callosum and associated malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 6: 78-94

Kluge KA, Harper RM, Schechtman VL, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP (1988) Spectral analysis assessment of respiratory sinus arrhythmia in normal infants and infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 24: 677-682

Koch G, Krschek J, Tiwisina T (1957) *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.- Lehre* 34: 105-123

Korobkin R, Guilleminault C (1979) Neurologic abnormalities in near miss for sudden infant death syndrome infants. *Pediatrics* 64: 369-374

Kuang-Lin L, Huei-Shyong W, Ming-Liang C, Tai-Ngar R (1997) Role of septum pellucidum in akinetic mutism of hydrocephalic children. *Pediatr Neurol* 16: 156-159

Lampert PW, Hardman JM (1984) Morphological changes in brains of boxers. *JAMA* 251: 2676-2679

Larroche JC, Baudey J (1961) Cavum septi pellucidi, cavum Vergae, cavum veli interpositi. *Biol Neonat* 3: 193-236

deLeon GA, deLeon G, Grover WD, Zaeri N, Alburger PD (1987) Agenesis of the corpus callosum and limbic malformation in Apert syndrome (type I acrocephalosyndactyly) *Arch Neurol* 44: 979-982

Loeser JD, Alford EC (1968) Agenesis of the corpus callosum. *Brain* 91: 553-570

Lowman RM, Shapiro R, Collins LC (1948) The significance of the widened septum pellucidum. *Amer J Roentgenol* 59: 177-196

Marks JD, Frysinger RC, Harper RM (1987) State-dependent respiratory depression elicited by stimulation of the orbitofrontal cortex. *Exp Neurol* 95: 714-729

McKenna JJ, Thoman EB, Anders TF, Sadeh A, Schechtman VL, Glotzbach SF (1993) Infant – Parent Co-Sleeping in an Evolutionary Perspective: Implications for Understanding Infant Sleep Development and the Sudden Infant Death Syndrome. *Sleep* 16 (3): 263-282

Meny RG, Carroll JL, Carbone MT, Kelly DH (1994) Cardiorespiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home. *Pediatrics* 93 (1): 44-49

Millhorn DE, Eldridge FL (1986) Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* 61: 1249-1263

Molz G, Brodzinowski A, Baer W, Vonlanthen B (1992) Morphologic variations in 180 cases of sudden infant death and 180 controls. *Am J Forensic Med Pathol* 13(3): 186-190

Molz G, Hartmann HP (1984) Dysmorphism, dysplasia, and anomaly in sudden infant death. *N Engl J Med* 311: 259

Mott S, Bodensteiner JB, Allan W (1990) The cavum septum pellucidum in preterm and term infants. *Ann Neurol* 28: 452

Nakano S, Hojo H, Kataoka K, Yamasaki S (1981) Age related incidence of cavum septum pellucidum and cavum vergae on CT scans of pediatric patients. *J Comput Assist Tomogr* 5: 348-349

Naeye RL, Ladis B, Drage JS (1976) Sudden infant death syndrome: A perspective study. *Am J Dis Child* 130: 1207-1210

Neuhäuser G (1969) Hohlräume im Bereich der Medianstrukturen des Gehirns. Differentialdiagnose und klinische Bedeutung. *Radiologe* 9: 31-34

Ni H, Zhang J, Harper RM (1990) Respiratory-related discharge of periaqueductal gray neurons during sleep-waking states. *Brain Res* 511: 319-325

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr (1991) *The Nervous System*, 3rd ed. Springer, Berlin

Norvenius G (1995) Is SIDS a new phenomenon? In: Rognum TO (ed.) *Sudden Infant Death Syndrome. New Trends in the Nineties*. Scandinavian University Press, Oslo, Copenhagen, Stockholm, Boston, p11-14

Obonai T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S (1997) Evidence of brain ischaemia in early neonatal sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics* 28: 145-148

Obonai T, Takashima S (1998) In utero brain lesions in SIDS. *Pediatr Neurol* 19: 23-25

Oren J, Kelly D, Shannon DC (1986) Identification of a high-risk group for sudden infant death syndrome among infants who were resuscitated for sleep apnea. *Pediatrics* 77: 495-499

Patel F (1992) Acallosal brain in sudden infant death syndrome (SIDS). *JFSCA* 37: 873-875

Pauling KJ, Bodensteiner JB (1998) Does selection bias determine the prevalence of the cavum septi pellucidi. *Pediatr Neurol* 19: 195-198

Peterson DR (1980) Evolution of the epidemiology of sudden infant death syndrome. *Epidemiol Rev* 2: 97-112

Peterson DR, Chinn NM, Fisher LD (1980) The sudden infant death syndrome: Repetitions in families. *J Pediatr* 97: 265-267

Peterson DR, Sabotta EE, Daling JR (1986) Infant mortality among subsequent siblings of infants who died of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 108: 911-914

Poets CF, Bentele KHP, Molz G, Wilske J (1994) Plötzlicher Kindstod: Vorschläge zum Einsatz von Heimmonitoren. *Deutsch Aertztbl* 91(42) A-2858-2861

Pospiech KH (1942) Encephalographische und anatomische Befunde bei angeborenem Balkenmangel und bei Erweiterung des Cavum septi pellucidi. *Z ges Neurol Psychiat* 174: 249-263

Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch (1990), 256. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin New York

Rakic P, Yakovlev PI (1968) Development of the corpus callosum and the cavum septi in man. *J Comp Neurol* 132: 45-72

Reeder JD, Kaude JV, Setzer ES (1982) Cranial real-time ultrasound in premature neonates. *Fortschr Roentgenstr* 137(1): 31-36

Ross RJ, Cole M, Thompson JS, Kim KH (1983) Boxers - computed tomography, EEG and neurological evaluation. *JAMA* 249: 211-213

Sarnat HB, Netsky MG (1974) Evolution of the nervous system. Oxford University: New York, p 247-249

Sarwar M (1989) The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR* 10: 989-1005

Sauter R, Klemm T, Hassler W (1995) Wachsende Septum Pellucidum Zyste im Säuglingsalter. *Klin Paediatr* 207: 122-125

Schaefer GB, Bodensteiner JB, Thompson JN (1994) Subtle anomalies of the septum pellucidum and neurodevelopmental deficits. *Dev Med Child Neurol* 36: 554-559

Schechtman VL, Harper RM, Kluge KA, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP (1988) Cardiac and respiratory patterns in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Sleep* 11: 413-424

Schechtman VL, Harper RM, Kluge KA, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP (1989) Heart rate variation in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Early Hum Dev* 19: 167-181

Schulte FJ, Albani M, Schnizer H, Bentele KHP (1982) Neuronal Control of Neonatal Respiration – Sleep Apnea and the Sudden Infant Death Syndrome. *Neuropediatrics* 13: 3-14

Schunk H (1963) Congenital dilatations of the septum pellucidum. *Radiology* 81: 610-618

Schwidde JT (1952) Incidence of cavum septi pellucidi and cavum vergae in 1032 human brains. *Arch Neurol Psychiat (Chic.)* 67: 625-532

Shaw CM, Alford EC (1969) Cava septi pellucidi et Vergae: their normal and pathological states. *Brain* 92: 213-224

Shuman WP, Rogers VJ, Mack LA, Alford EC Jr, Christie DP (1981) Real-time sonographic sector scanning of the neonatal cranium: technique and normal anatomy. *AJR* 137: 821-828

Silbert PL, Gubbay SS, Vaugham RJ (1993) Cavum septum pellucidum and obstructive hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 820-822

Southall DP, Stevens V, Franks CI, Newcombe RG, Shinebourne EA, Wilson AJ (1988) Sinus tachycardia in term infants preceeding sudden infant death. *Eur J Pediatr* 147: 74-78

Spiegel EA, Miller HR, Oppenheimer MJ (1940) Forebrain and rage reactions. *J Neurophysiol* 3: 538-548

Stappenbeck L, Moeller W-D (1973) Zur Diagnostik und Klinik des nichtkommunizierenden Cavum septi pellucidi. *Radiologe* 13: 512-514

Thieffry F, Lefebvre J, Lepintre J, Faure C, Masselin S (1958) Contribution a l'etude radiologique des malformations du plan sagittal interhemispherique a propos de 45 observations. *Acta radiol (Stockh.)* 50: 242-252

Valdes-Dapena M (1992) The sudden infant death syndrome: Pathologic findings. *Clin in Perinat* 19(4): 701-716

Van Wagenen WP, Aird RB (1934) Dilatations of the cavity of the septum pellucidum and cavum vergae: report of cases. *Am J Cancer* 20: 539-557

Vawter GF, Kozakewich HPW (1983) Aspects of morphologic variation amongs SIDS victims. In: Tildon JT, Roeder LM, Steinschneider A (eds.) Sudden infant death syndrome. Academic Press, New York, p 133-44

Veelken N, Ziegelitz J, Knispel JD, Bentele KHP (1991) Sudden Infant Death Syndrome in Hamburg. *Acta Paediatr Scand* 80: 86-92

Waldeyer A, Mayet A (1986) Anatomie des Menschen, 15 Aufl., Bd 2: Kopf und Hals, Auge, Ohr, Gehirn, Arm, Brust. Walter de Gruyter, Berlin New York

Wennergren G, Norvenius G, Alm B (1995) What symptoms and signs can we accept within the SIDS diagnosis? A clinical view of the new use of the SIDS definition. In Rognum TO (ed.) Sudden infant death syndrome. New trends in the nineties. Scandinavian University Press, Oslo, Copenhagen, Stockholm, Boston, p17-20

Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW Jr (1982) Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 69: 301-304

Wester K, Pedersen P-H, Larsen JL, Waaler PE (1990) Dynamic aspects of expanding cava septi pellucidi et vergae. *Acta Neurochir (Wien)* 104: 147-150

Wilder J (1938) Hydrops des Cavum septi pellucidi. *Klin Wschr* 17: 414

Wilson CB, Howieson J (1970) Cysts of the septum pellucidum. Review and report of one case. *Neurochirurgia* 13: 93-99

TABELLENANHANG  
und  
ABBILDUNGEN  
zu den Kapiteln 3.1.2. und 3.2.1.2.

**Tabellen 3.2.1.2.F-I: Einteilung der zerebralen Sonographien nach Lebensalter in Abhängigkeit vom Gestationsalter in drei Gruppen für die einzelnen Untergruppen unserer Untersuchungsgruppe.**

**Tabelle 3.2.1.2.F: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der SID-Geschwister (insgesamt 58 Sonographien)**

	<b>A: 0.-1. Wo.</b>	<b>B: 1,5.-4. Wo.</b>	<b>C: 4,5.-8,5. Wo.</b>	<b>D: 9.-26. Wo.</b>	<b>E: &gt; 26. Wo.</b>
<b>I: £ 33. SSW</b>	/	/	/	/	/
<b>II: 33,5.-37,5. SSW</b>	2	2	4	1	1
<b>III: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	11	13	11	8	5

**Tabelle 3.2.1.2.G: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der ALE-Kinder (insgesamt 77 Sonographien)**

	<b>A: 0.-1. Wo.</b>	<b>B: 1,5.-4. Wo.</b>	<b>C: 4,5.-8,5. Wo.</b>	<b>D: 9.-26. Wo.</b>	<b>E: &gt; 26. Wo.</b>
<b>I: £ 33. SSW</b>	/	1	2	3	3
<b>II: 33,5.-37,5. SSW</b>	2	5	3	1	/
<b>III: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	3	6	18	30	/

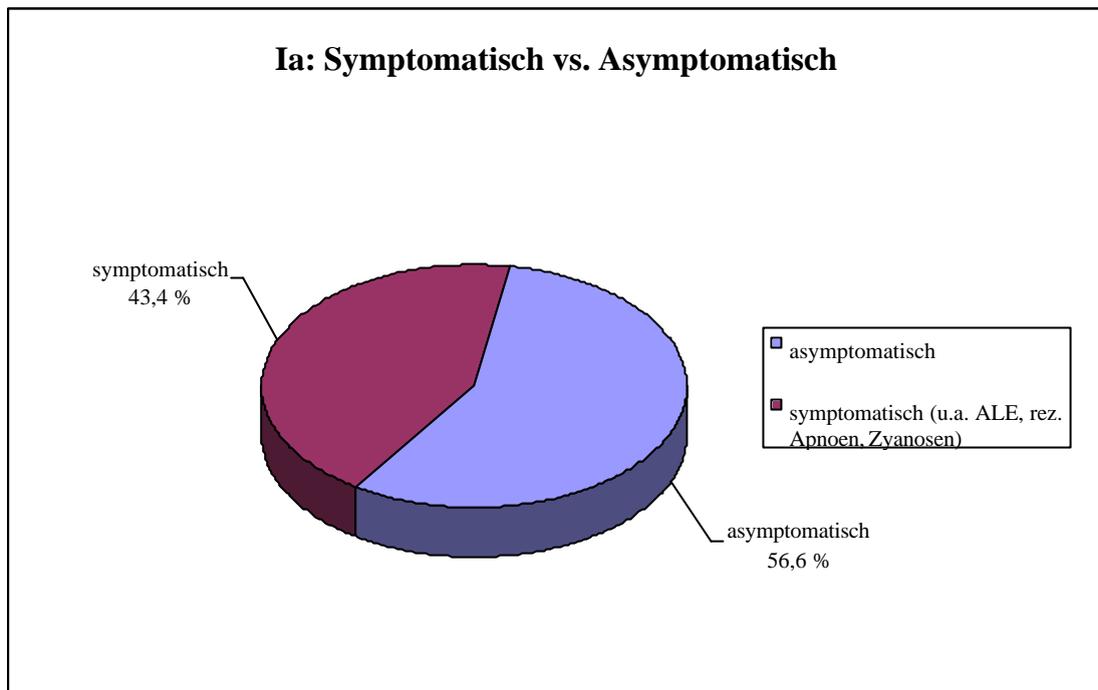
**Tabelle 3.2.1.2.H: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der Kinder mit Apnoen und/oder Zyanosen** (insgesamt 27 Sonographien)

	<b>A: 0.-1. Wo.</b>	<b>B: 1,5.-4. Wo.</b>	<b>C: 4,5.-8,5. Wo.</b>	<b>D: 9.-26. Wo.</b>	<b>E: &gt; 26. Wo.</b>
<b>I: £ 33. SSW</b>	2	/	1	4	2
<b>II: 33,5.-37,5. SSW</b>	/	3	1	/	/
<b>III: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	1	7	1	4	1

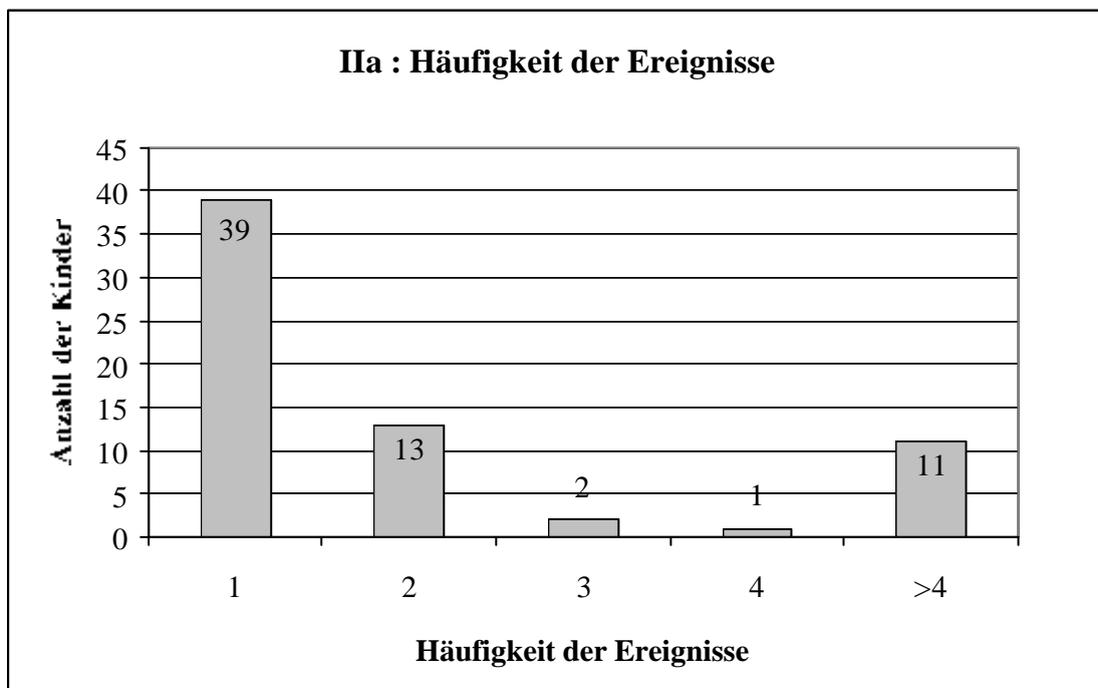
**Tabelle 3.2.1.2.I: Abhängigkeit des Lebensalters bei zerebraler Sonographie vom Gestationsalter der Kinder mit Apnoen und Bradykardien** (insgesamt 119 Sonographien)

	<b>A: 0.-1. Wo.</b>	<b>B: 1,5.-4. Wo.</b>	<b>C: 4,5.-8,5. Wo.</b>	<b>D: 9.-26. Wo.</b>	<b>E: &gt; 26. Wo</b>
<b>I: £ 33. SSW</b>	30	18	14	23	2
<b>II: 33,5.-37,5. SSW</b>	9	8	3	2	/
<b>III: <sup>3</sup> 38. SSW</b>	5	3	1	1	/

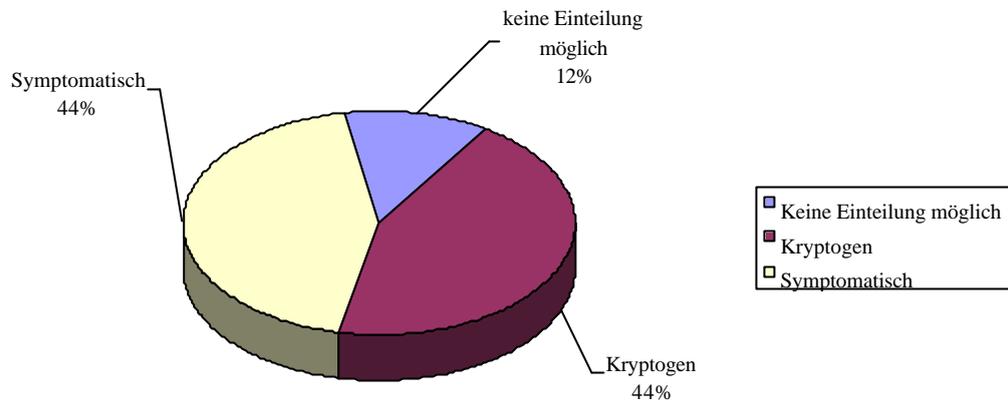
## I: SID-GESCHWISTER:



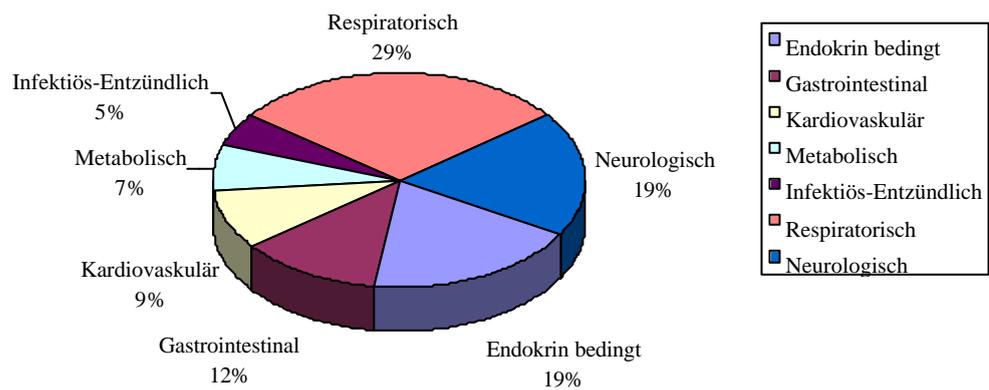
## II: ALE KINDER:



### I Ib : Symptomatisch (bei Grunderkrankung) vs. Kryptogen

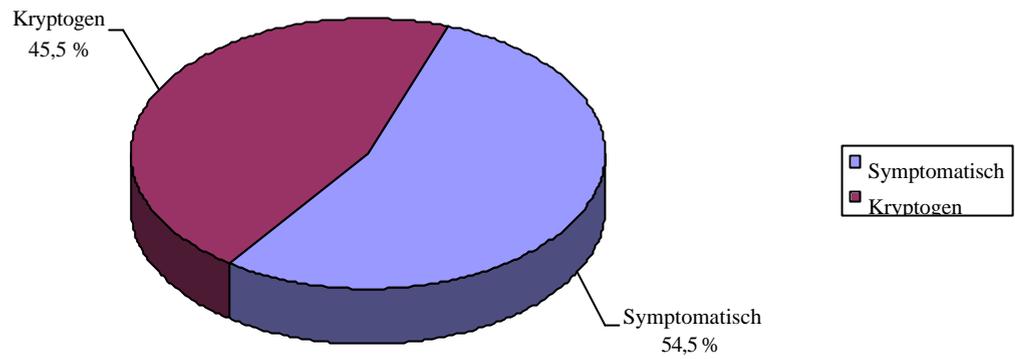


### I Ic : Untergruppen der symptomatischen ALE

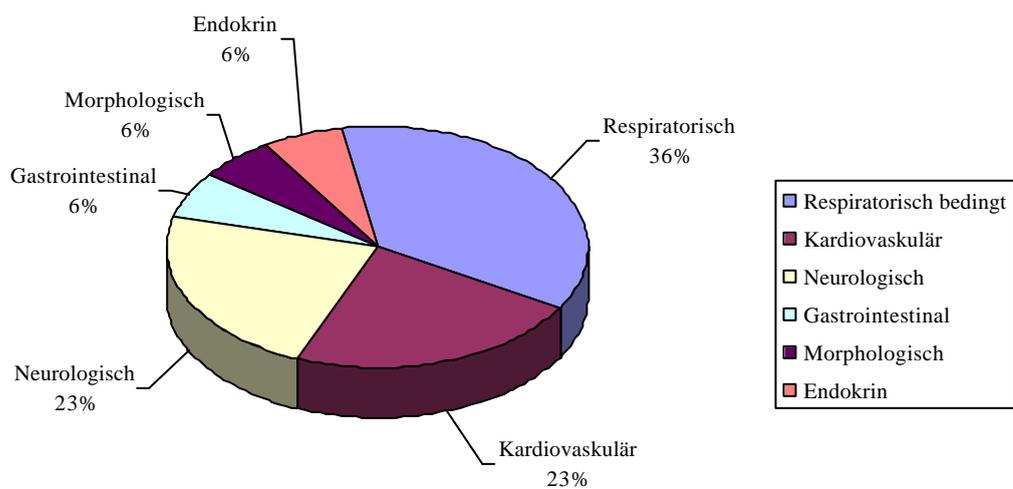


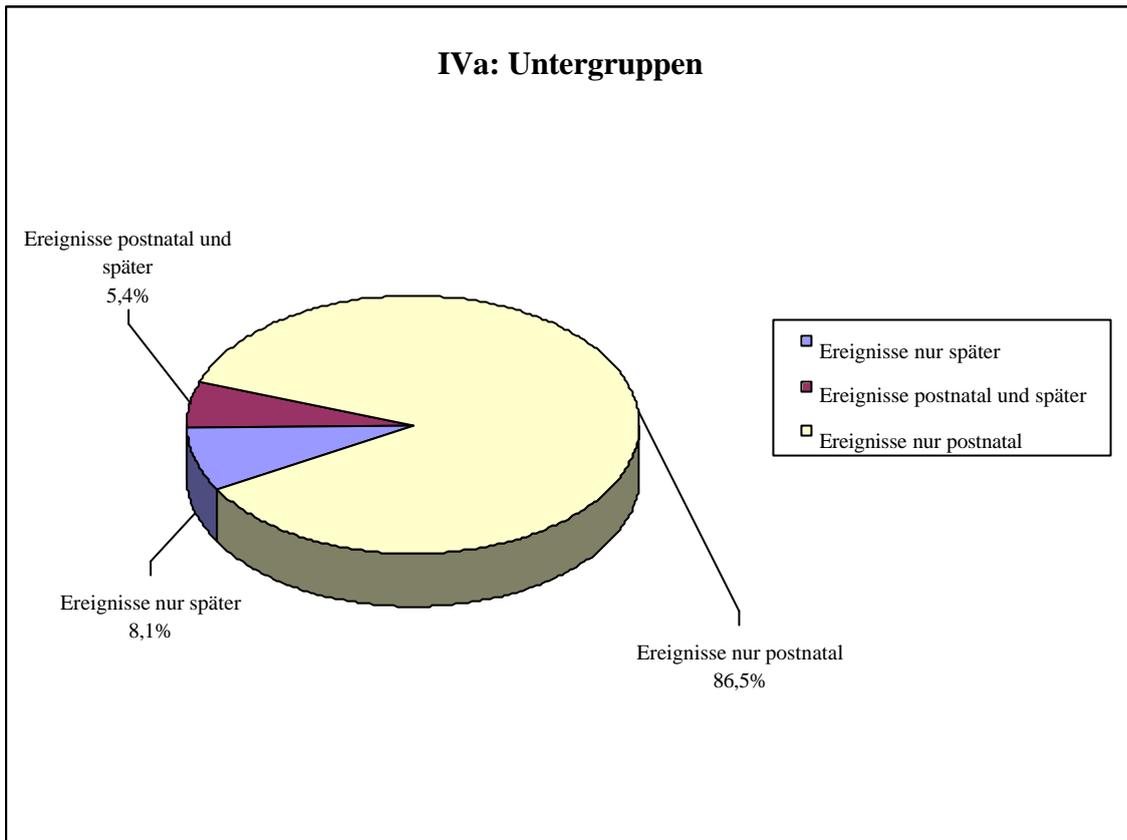
### III: KINDER MIT REZ. APNOEN UND/ODER ZYANOSEN:

#### IIIa : Symptomatisch (bei Grunderkrankung) vs. Kryptogen



#### IIIb: Untergruppen der symptomatischen Kinder



**IV: KINDER MIT REZ. APNOEN UND BRADYKARDIEN:**

(später => 4 Lebenswochen)

## ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

## LEBENS LAUF

Geboren am 20.04.1972 in Hamburg

August 1978 – Juli 1982                      Grundschule Knauerstraße, Hamburg

August 1982 – Juni 1991                      Gymnasium Corveystraße, Hamburg

Juni 1991    Abitur

Oktober 1992                                      Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg

Oktober 1992 – September 1994              Vorklinisches Studium

Oktober 1994 – September 1998              Klinisches Studium/ Universität Hamburg

September 1996 – September 1997          Studium der Humanmedizin an der St. Bartholomew`s and The Royal London Hospital School of Medicine and Dentistry in London

Oktober 1998 – September 1999              Praktisches Jahr

November 1999                                      Abschluß des Studiums mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Februar 2000                                        Beginn als Ärztin im Praktikum (ÄIP) in der II. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhaus Barmbek in Hamburg