

**Vergleichende Untersuchung zu Ätiopathogenese und Letalität
des nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF)**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn**

**vorgelegt von
Ina Karin Richard
aus Berlin**



Bonn 1993

Tag der Promotion:

24. Sep. 1993

angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Kowalewski

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Födisch

aus dem Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn,
Abteilung für Neonatologie
Direktorin Prof. Dr. Sabina Kowalewski



Dissertationsdruck: Alpha-Copy, Meckenheimer Allee, 5300 Bonn 1

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Kapitel: Einleitung	1
2. Kapitel: Die Entwicklung der Psychologie	2
2.1. Die Psychologie als Wissenschaft	2
2.2. Die Psychologie als Beruf	3
2.3. Die Psychologie als Kunst	4
2.4. Die Psychologie als Philosophie	5
2.5. Die Psychologie als Medizin	6
2.6. Die Psychologie als Pädagogik	7
2.7. Die Psychologie als Soziologie	8
2.8. Die Psychologie als Biologie	9
2.9. Die Psychologie als Chemie	10
2.10. Die Psychologie als Physik	11
2.11. Die Psychologie als Mathematik	12
2.12. Die Psychologie als Informatik	13
2.13. Die Psychologie als Linguistik	14
2.14. Die Psychologie als Musikwissenschaft	15
2.15. Die Psychologie als Kunstwissenschaft	16
2.16. Die Psychologie als Sportwissenschaft	17
2.17. Die Psychologie als Rechtswissenschaft	18
2.18. Die Psychologie als Politikwissenschaft	19
2.19. Die Psychologie als Wirtschaftswissenschaft	20
2.20. Die Psychologie als Umweltwissenschaft	21
2.21. Die Psychologie als Gesundheitswissenschaft	22
2.22. Die Psychologie als Arbeitswissenschaft	23
2.23. Die Psychologie als Qualitätsmanagement	24
2.24. Die Psychologie als Organisationsentwicklung	25
2.25. Die Psychologie als Personalmanagement	26
2.26. Die Psychologie als Führungswissenschaft	27
2.27. Die Psychologie als Teamwissenschaft	28
2.28. Die Psychologie als Kommunikationswissenschaft	29
2.29. Die Psychologie als Medienwissenschaft	30
2.30. Die Psychologie als Informationswissenschaft	31
2.31. Die Psychologie als Technikwissenschaft	32
2.32. Die Psychologie als Designwissenschaft	33
2.33. Die Psychologie als Architekturwissenschaft	34
2.34. Die Psychologie als Landschaftsarchitektur	35
2.35. Die Psychologie als Stadtplanung	36
2.36. Die Psychologie als Verkehrsplanung	37
2.37. Die Psychologie als Raumplanung	38
2.38. Die Psychologie als Regionalentwicklung	39
2.39. Die Psychologie als Kulturlandschaft	40
2.40. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	41
2.41. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	42
2.42. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	43
2.43. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	44
2.44. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	45
2.45. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	46
2.46. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	47
2.47. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	48
2.48. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	49
2.49. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	50
2.50. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	51
2.51. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	52
2.52. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	53
2.53. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	54
2.54. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	55
2.55. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	56
2.56. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	57
2.57. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	58
2.58. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	59
2.59. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	60
2.60. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	61
2.61. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	62
2.62. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	63
2.63. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	64
2.64. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	65
2.65. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	66
2.66. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	67
2.67. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	68
2.68. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	69
2.69. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	70
2.70. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	71
2.71. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	72
2.72. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	73
2.73. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	74
2.74. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	75
2.75. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	76
2.76. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	77
2.77. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	78
2.78. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	79
2.79. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	80
2.80. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	81
2.81. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	82
2.82. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	83
2.83. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	84
2.84. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	85
2.85. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	86
2.86. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	87
2.87. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	88
2.88. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	89
2.89. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	90
2.90. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	91
2.91. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	92
2.92. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	93
2.93. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	94
2.94. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	95
2.95. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	96
2.96. Die Psychologie als Kulturlandschaftsplanung	97
2.97. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmonitoring	98
2.98. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrehabilitation	99
2.99. Die Psychologie als Kulturlandschaftsrestauration	100
2.100. Die Psychologie als Kulturlandschaftsmanagement	101

meinen Eltern

Erklärung der Bedeutung der verschiedenen Teile der Maschine

1. Die Maschine hat die Funktion

2. Die Maschine hat die Funktion

Die Maschine hat die Funktion

Die Maschine hat die Funktion

Die Maschine hat die Funktion



Die Maschine hat die Funktion

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	7
II. THEORETISCHER TEIL	9
1. Pathophysiologie	9
1.1. Entstehung von Ödemen	9
1.2. Pathomechanismen fetaler Ödeme	11
2. Ätiologie	13
2.1. Kardiovaskuläre Veränderungen	13
2.2. Hämatologische Ursachen	15
2.3. Genetische Ursachen	17
2.4. Infektionen	18
2.5. Strukturelle Veränderungen	21
2.6. Metabolische Ursachen	22
2.7. Veränderungen des Lymphgefäßsystems	23
3. Pathologische Veränderungen, klinische Symptomatik und Verlauf	26
4. Diagnose	27
5. Therapie	31
6. Prognose	34

III. EIGENE ERGEBNISSE	35
1. Patientengut, Aufnahmekriterien	35
2. Retrospektive Daten	36
2.1. Pränatale Daten	36
2.2. Perinatale Daten	45
2.3. Postnatale Daten	51
2.4. Kasuistiken	65
2.5. Verzeichnis der Patienten nach ätiologischen Gruppen	69
2.6. Letalität	97
IV. DISKUSSION	102
V. ZUSAMMENFASSUNG	117
VI. LITERATURVERZEICHNIS	119
VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	130
Danksagung	
Lebenslauf	

I. EINLEITUNG

Der Begriff Hydrops fetalis bezeichnet definitionsgemäß eine generalisierte Ansammlung von Flüssigkeit in der Haut und in Körperhöhlen eines Feten, bis hin zu seiner extremen Ausprägung, wobei das Oedem bzw. freie Flüssigkeit in allen Geweben und Körperhöhlen auftritt. Er stellt keine eigenständige Entität dar, sondern ist vielmehr das Ergebnis vieler unterschiedlicher fetaler Konditionen, die in eine pathophysiologisch gleich verlaufende Endstrecke einmünden (Potter E, 1943, Mc Gillivray, 1987).

Wenn man die Geschichte des Krankheitsbildes historisch verfolgt, kann man feststellen, daß bereits zu Zeiten von Hippokrates hierüber berichtet wird.

Vor 100 Jahren wurden die verschiedenen klinischen Ausprägungen des Hydrops fetalis von Ballantyne beschrieben. Rautmann führte 1912 die Bezeichnung der Erythroblastosis für Hydrops fetalis ein. Von Hirsfeld waren 1925 Geschehen auf immunologischer Basis vermutet worden. Bereits 1943 wurde durch Edith Potter der nicht immunologische Hydrops fetalis (NIHF) von dem Hydrops fetalis bei Erythroblastose abgegrenzt.

Nach der Einführung der Anti-D Gammaglobulinprophylaxe in den 60er Jahren (Freda VJ et al., 1964) und die Entwicklung der Technik der intrauterinen Transfusion (Niley AW 1963, Queenan JT, 1977) verminderte sich der relative Anteil des immunologischen zugunsten des nicht immunologischen Hydrops fetalis.

Der nicht-immunologische Hydrops fetalis tritt bei Neugeborenen mit einer Häufigkeit von 1:2.500 bis 1:3.500 auf (Maidman et al., 1980, Macafee et al., 1970).

Anhand des theoretischen Teils dieser Arbeit wird versucht, die Vielzahl verschiedener Formen und Ursachen für die Entstehung des Krankheitsbildes aufzuzeigen und die pathophysiologischen Zusammenhänge darzustellen.

Im Ergebnisteil wird eine retrospektive Studie, die 90 Patienten der Abteilung Neonatologie der Universität Bonn, geboren in einem Zeitraum von acht Jahren von Januar 1984 bis Juli 1992 umfaßt, dargestellt. In dieser Arbeit soll mit Hilfe der prä- und postnatalen Daten des eigenen Krankenguts im Vergleich mit den bisher publizierten Daten eine Übersicht über die Häufigkeit, Ätiologie, Symptomatik, Therapie und Verlauf des NIHF gegeben werden.

II. THEORETISCHER TEIL

1. Pathophysiologie

1.1. Entstehung von Ödemen

Ein Ödem, das eine überreiche Ansammlungen von Flüssigkeit in Gewebsspalten und Körperhöhlen darstellt, entsteht, wenn das Gleichgewicht des Flüssigkeitsaustausches zwischen dem Blutplasma und der Gewebsflüssigkeit gestört ist. Unter der Vielfalt von Ursachen, die zur Entstehung von Ödemen führen können, sollen im folgenden die wichtigsten Pathomechanismen aufgeführt werden:

a) Störungen der Permeabilität von Kapillaren und Venolen,

die zur vermehrten Protein- und Wasseransammlung im Interstitium führen, entstanden durch

- Hypoxie
- Bakterien
- Toxine
- Arzneimittel

b) Verminderung des Abflusses der Gewebsflüssigkeit durch die Lymphbahnen

Vermehrte Flüssigkeitsansammlung in den betroffenen Gewebsabschnitten erfolgt durch Verlegung größerer Lymphbahnen, z.B. durch:

- Tumore
- fehlende Ausbildung der Verbindung zwischen Lymphwegen und Venensystem

c) Erhöhung des hydrostatischen Drucks in Kapillaren und Venen

Eine Erweiterung der Arteriolen erhöht den hydrostatischen Kapillardruck. Infolge des erhöhten kapillaren Drucks tritt im arteriellen Schenkel der Kapillaren Flüssigkeit in das Gewebe aus, während gleichzeitig die Rückresorption im venösen Anteil der Kapillaren und in den Venolen reduziert ist (z.B. durch Entzündung oder Hitzeeinwirkung).

Eine Erhöhung des Venendrucks entsteht z.B. bei venöser Stauung aus kardialen Gründen. Rechtsherzinsuffizienz kann dabei zu Ödemen der unteren Extremitäten, Pleuraergüssen und Aszites führen, Linksherzinsuffizienz zu einem Lungenödem.

d) Herabsetzung des hydrostatischen Gewebsdrucks

Eine Herabsetzung des hydrostatischen Drucks prädisponiert möglicherweise zur Entstehung von Ödemen (Lungenödem).

e) Herabsetzung des kolloidosmotischen Drucks des Blutplasmas

Eine Erniedrigung des Gesamteiweißgehaltes des Plasmas unter 4 g/dl bzw. der Albumine unter 2,5 g/dl vermindert die Rückresorption des Wassers aus dem Gewebe, z.B. bei:

- Synthesestörung der Leber
- Unterernährung
- chronischen Nierenerkrankungen
- Albuminverlust in die Bauchhöhlenflüssigkeit (wiederholte Aszitespunktionen)

f) Erhöhung des kolloidosmotischen Gewebsdrucks,

z.B. in entzündlichen Gebieten durch Übertritt von Proteinen in die Gewebsflüssigkeit.

1.2. Pathomechanismen fetaler Ödeme

Unter Berücksichtigung der weitgehend ungeklärten sowie uneinheitlichen Ätiologie kann der Pathomechanismus der fetal entstandenen Ödeme nur bedingt hinreichend erklärt werden.

Gaicoia (1980) führte folgende Hypothesen zur Entstehung fetaler Ödeme auf:

1. hämodynamische Störungen

a) erhöhter hydrostatischer Kapillardruck, entstanden durch primäre myokardiale Insuffizienz

- Anoxie
- schwere Anämie
- intrauterine Herzinsuffizienz bei arteriovenösen Anastomosen sowie kardialen Rhythmusstörungen (Knoth et al., 1976, Fleischer et al., 1981)

b) Herzinsuffizienz bei chronischen Anämien

- fetomaternale Transfusionen
- fetofetales Transfusionssyndrom (s. eig. Patienten)
- homozygote Alphathalassämie
- kongenitale hämolytische Anämie bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel
- M. Gaucher (Perkins, 1971, Insburg 1973)

c) hydrostatischer Druckanstieg durch venöse Rückflußbehinderung

- zystische Fehlbildungen der Lunge
- Retroperitonealfibrose

2. Abfall des plasmaosmotischen Drucks durch Proteinverlust

- kongenitales nephrotisches Syndrom
- interstitielle Nephritis
- Infektionen (sekundär nach kongenitaler Syphilis, Toxoplasmose oder Zytomegalie)
- durch verminderte Albuminsynthese (z.B. bei Rhesusinkompatibilität)

3. Anstieg der Kapillarpermeabilität

Bei plazentarem Ödem und Abfall des Hämoglobinspiegels kann ein hypoxischer Kapillarschaden entstehen, der eine erhöhte Membrandurchlässigkeit für Albumin bewirken und eine Flüssigkeitsansammlung erleichtern kann.

Zusätzlich zu diesen drei Mechanismen wird über die wichtige Bedeutung von Störungen der fetoplazentaren Zirkulation, die einen behinderten venösen Rückstrom von der Plazenta bedingen kann, diskutiert.

Über den erhöhten venösen Druck entsteht möglicherweise ein plazentares Ödem, das den Gasaustausch einschränken und eine fetale Hypoxie auslösen kann. Der dadurch entstehende fetale Kapillarschaden führt zum Verlust von Plasmaproteinen und darüber zum fetalen Hydrops.

Beispiele werden hierfür im vorzeitigen Verschuß des Ductus arteriosus (Kohler, 1978) rechtsseitiger Zwerchfellhernie (Keeling et al., 1983) und abdominalen Teratomen gesehen.

2. Ätiologie

Nach den 70er Jahren wurde bezüglich des Krankheitsbildes des Hydrops fetalis, das zuvor meist mit Erythroblastose assoziiert wurde, die Aufmerksamkeit immer mehr auf den nicht-immunologischen Hydrops fetalis gelenkt. Das Krankheitsbild des NIHF ist noch zu einem Großteil ungeklärt. Die Auffindung ursächlicher Faktoren für einen nicht-immunologischen Hydrops fetalis wird eingeschränkt durch die Tatsache, daß es sich um eine "end stage disease" handelt, die durch Zusammentreffen verschiedener Faktoren entsteht.

Viele Autoren haben in einer Vielzahl von Veröffentlichungen in den letzten 20 Jahren versucht, Erklärungen und Zusammenhänge für die Entstehung eines NIHF zu finden.

In verschiedenen Zentren wurden Studien unterschiedlichen Umfangs durchgeführt und versucht, durch Beobachtungen der begleitenden Erkrankungen und deren Häufigkeitsverteilungen ätiologische Zuordnungen vorzunehmen.

1989 wurde von Machin et al. die bisher größte retrospektive Studie veröffentlicht, in der insgesamt 1.414 Fällen aus der Literatur zusammengetragen wurden.

Im folgenden werden in Anlehnung an die Klassifikation von Machin, Krankheiten des Feten, die in Zusammenhang mit NIHF stehen, in 7 große Gruppen eingeteilt. Die Fälle von Chylothorax, Chylasitis sowie idiopathische Fälle eines Hydrothorax wurden als Gruppe der pathologischen Veränderungen des Lymphgefäßsystems zusammengefaßt.

2.1. Kardiovaskuläre Veränderungen

In einer Studien von Allan et al. (1986), waren 40 % der Fälle mit NIHF kardialen Ursprungs. Mögliche Veränderungen des Herzens sind Fehlbildungen, Arrhythmien und Läsionen durch Tumore, Entzündungen oder Infarkt.

1. Fehlbildungen

Anatomische Veränderungen

Die Fallot'sche Tetralogie, der Truncus arteriosus, der vorzeitige Verschluß des Ductus arteriosus oder des Foramen ovale (Olson et al., 1987), Hypoplasie des linken Ventrikels, Aortenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, Vorhofseptum- und Ventrikelseptumdefekte zählen zu den beteiligten angeborenen, strukturellen Herzfehlern (Beischer et al., 1971, Kleinman et al., 1982).

Die Mortalitätsrate von pränatal diagnostizierten, strukturellen angeborenen Herzfehlern beträgt bis zu 90 % (Allan, 1986).

Besonders häufig treten Linksherzhypoplasie, Aortenisthmusstenose und Aortenstenose bei Ullrich-Turner-Syndrom zusammen mit einem generalisierten Lymphödem auf.

Kardiovaskuläre Tumore

Rhabdomyome, Hämangiome und Teratome führen durch die Entstehung einer Herzinsuffizienz, entstanden durch eine höhere Belastung, bei höherem Volumen durch das vermehrte Gefäßbett des Tumorgewebes oder durch arteriovenöse Anastomosen, sowie die Entwicklung einer Hypoproteinämie durch Verlust von Proteinen durch veränderte Tumorgefäße zur Entstehung eines Hydrops (Kohler, 1976).

Östör, Fortune et al. (1978) beschrieben erstmals einen NIHF bei Rhabdomyom. Sie bemerkten eine Masse ohne Kapsel, die eine besondere Dicke des linken Kammermyokards ausmachte. Dadurch kann eine Behinderung der Blutzirkulation entstehen, z. B. durch Verdrehung der Herzkammern oder großen Gefäße im Thorax. Gera et al. (1991) berichteten über einen Patienten mit Rhabdomyom und supraventrikulärer Tachykardie.

Vaskuläre Veränderungen

Erwähnenswert ist die diffuse Atherosklerose, die in Niere, Leber und Koronarien zu Infarzierungen führen kann (Jones et al., 1972).

2. Rhythmusstörungen

Als ursächliche Rhythmusstörungen wurden supraventrikuläre Tachykardien, Bradykardie oder Parasystolie beschrieben.

Wladimiroff und Stewart (1985) beobachteten, daß die Blutflußgeschwindigkeit in der absteigenden Aorta bei Tachykardien mit kardialen Schlagfrequenzen von 230-250 pro Minute signifikant abfällt, bei gleichzeitiger Ausbildung von Perikardergüssen innerhalb von 24 Stunden.

Bradykardien können auftreten bei totalem AV-Kanal oder schweren kardialen Fehlbildungen mit Störungen des kardialen Leitungssystems, was eine schlechte Prognose andeutet (Crawford, 1988). Sowohl Bradykardien als auch AV-Block 3. Grades können in Zusammenhang mit kollagenen Gefäßveränderungen der Mutter vorkommen, z. B. Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus erythematodes (Weston et al., 1982, Silverman et al., 1985, Watson et al., 1991). Antikörper gegen zelluläre Antigene wie Kern-Antikörper, SS-A (Ro) und SS-B können bei Patienten mit neonatalem Lupus erythematodes nachgewiesen werden. Maternale Anti-Ro-Antikörper passieren die Plazenta und sind verlässliche ätiologische Marker für einen AV-Block 3. Grades beim Feten (Scott et al., 1983, Fingsen, 1985).

Die myokardiale Kontraktilität kann durch intrauterine Myokarditis, Pankarditis und subendokardiale Fibroelastose eingeschränkt sein.

2.2. Hämatologische Ursachen

Die häufigste hämatologische Ursache für die Entstehung eines NIHF ist eine schwere Anämie, die durch Alphathalassämie, fetofetales oder fetomaternales Transfusionsyndrom oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel entstehen kann. Die sich in der Folge entwickelnde Herzinsuffizienz kann dann der entscheidende pathogenetische Faktor für die Entstehung des NIHF sein.

Durch gesteigerte extramedulläre Hämatopoese in der Leber, die zum erhöhten Druck im fetalen Portal- und Vena-cava-System und zu verminderter Albumin- und Proteinsynthese führt, können über einen erniedrigten kolloidosmotischen Druck und sekundären portalen Hochdruck die charakteristischen Ödeme entstehen.

Alphathalassämie

Als häufigster Grund weltweit, vor allem aber in Südostasien, für die Entstehung des NIHF wurde von Thumasathit et al. (1986) die Alphathalassämie genannt.

Bei der homozygoten Form fehlt das Gen, das für die Produktion der Alphaketten zuständig ist. Statt normalem Hämoglobin F oder A wird Hämoglobin "Barth" synthetisiert, das keine normale Sauerstoffabgabe im fetalen Gewebe gewährleistet.

Die pränatale Diagnose wird durch die Anamnese gestellt und über die Bestimmung des Hämoglobintyps durch Fetalblutanalyse letztlich gesichert.

Glukose-6-Phosphat Dehydrogenasemangel

Bei der x-chromosomal rezessiv vererbten Krankheit resultiert der Hydrops aus einer intrauterinen Hämolyse durch einen Defekt der Gluthationproduktion in den betroffenen Erythrozyten (Perkins RP, 1971, Mentzer et al., 1975).

Chronische fetomaternale Transfusion

Die chronische fetomaternale Transfusion wurde als Ursache eines Hydrops fetalis erstmals von Perlin et al. (1981) beschrieben.

Mit Hilfe des Kleihauer-Betke-Screening-Tests können fetale Blutzellen im mütterlichen Blut nachgewiesen werden, was einen Übertritt von fetalem Blut in den mütterlichen Kreislauf beweist. In diesen Fällen ist auch das Alphafetoprotein im mütterlichen Serum erhöht.

Fetofetales Transfusionssyndrom

Das fetofetale Transfusionssyndrom tritt auf bei vaskulären Anastomosen zwischen monochoriotischen Zwillingen. Meistens entsteht ein Hydrops durch Volumenüberlastung beim Empfänger (Turkel, 1982). Auch beim Donator können durch die entstehende Anämie, folgende Herzinsuffizienz oder Hypoproteinämie Flüssigkeitsansammlungen beobachtet werden (Lubinsky et al., 1983).

Intrakranielle Blutungen, oft verursacht durch allo-immune Thrombozytopenie, können ebenfalls zu Hydrops verursachenden Anämien führen (Daffos et al., 1984, Herman et al., 1986).

2.3. Genetische Gründe

Chromosomale Aberrationen

Die häufigste pränatale Veränderung des menschlichen Karyotyps, die mit fetalem Hydrops einhergeht, ist das Turner-Syndrom (45 XO) (Rushton et al., 1969). Hierbei ist meist die erste per Ultraschall gefundene Veränderung ein zystisches Hygrom, eine massive perizervikale Flüssigkeitsansammlung (Nackenoedem), die eine schlechte Prognose ankündigt (Gembruch et al., 1986).

Cohen et al. berichten in ihrer Untersuchung von 1989, daß nur 7 % der Patienten, die die Schwangerschaft nach Stellung dieser Diagnose austrugen, lebende Kinder geboren haben.

Ein Anstieg des Alphafetoproteins im Fruchtwasser (Seller et al., 1984) und ein hoher Proteingehalt der perizervikalen Flüssigkeit, die auf eine fehlende Verbindung zwischen lymphatischem und venösem System als Teil einer generalisierten lymphatischen Hypoplasie hindeuten, wurden beim Turner-Syndrom häufig festgestellt (van der Putte, 1977).

Triploidie (Hutchison et al., 1982), Trisomie 18 (Beischer et al., 1971), Trisomie 13 (Mahony et al., 1984), Deletion des kurzen Arms von Chromosom 13 (Hutchison et al., 1982), Addition am Chromosom 11 (Kleinman et al., 1982) und partielle Trisomien 15 q 11, 17 q 22.5 (Schmid et al., 1987) sind vereinzelt im Zusammenhang mit Hydrops fetalis beschrieben worden.

Unter den Chromosomenaberrationen findet man bei lebend geborenen Kindern meist eine Trisomie 21 als Ursache (Fahnenstich et al., 1992, Gembruch et al., 1986, Holzgreve et al., 1984, Fujimoto et al., 1973).

Die Häufigkeit von chromosomalen Veränderungen bei Hydrops beträgt insgesamt 10% (Holzgreve et al., 1984, Machin et al., 1981). Eine Chromosomenanalyse ist daher obligat.

Genetische Störungen ohne chromosomale Aberration

Machin et al. beschrieben 1989 folgende genetisch determinierte Erkrankungen in Zusammenhang mit NIHF:

- Enzymdefekt in Erythrozyten
- metabolische Speicherkrankheiten (M. Gaucher, M. Pfaundler-Hurler, Gangliosidose Typ 1, M. Niemann Pick u.a.)
- Osteogenesis imperfecta
- Angioosteohypertrophie (Klippel-Trenaunay-Syndrom) (Mor et al., 1988)
- angeborene Chondrodystrophie
- tuberöse Sklerose
- kongenitale Nephrose (Ryyänen M, 1978)
- familiär rezidivierende Fälle ungeklärter Ursache.

Möglich ist auch das Auftreten eines Noonan-Syndroms mit zystischem Hygrom bei normalem Chromosomensatz (Benacerraf et al., 1989).

2.4. Infektionen

Die meisten mütterlichen Infektionen, die für die Entwicklung fetaler Fehlbildungen bekannt sind, können auch einen nonimmunen Hydrops fetalis verursachen.

Pathophysiologische Gründe für die Entstehung eines Hydrops sind Anämie, Endothelschäden und allgemeine Insuffizienz von Organen, wie z.B. hepatische Funktionsstörungen, woraus Hypoproteinämie und portale Hypertension resultieren.

Verschiedene Bakterien, Protozoen und Viren kommen als Krankheitserreger in Frage.

Bakterien

Die häufigste Infektion, die mit NIHF einhergeht ist die Lues, verursacht durch *Treponema pallidum*.

In einer Untersuchung von Chawla et al. (1988) wurde von der Ausbildung eines Hydrops fetalis in 6% der untersuchten Neugeborenen mit kongenitaler Syphilis berichtet.

Als Auslöser bakterieller Infektionen kommen weiterhin Listerien und Chlamydien in Frage, die seltener symptomatische Infektionen verursachen.

Parasitäre Erkrankungen

Bei einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* entsteht der Hydrops über die extramedulläre Hämatopoese (Zornes et al., 1988). Spezifische IgM-Werte im fetalen Blut können die Diagnose sichern. Daffos et al. (1988) berichten über eine erfolgreiche Dreifachbehandlung der Mutter, die die Geburt von asymptomatischen Kindern ermöglichte.

Eine weitere NIHF verursachende parasitäre Erkrankung ist die Chagaskrankheit.

Viren

stellen die größte Gruppe von Krankheitserregern im Zusammenhang mit nicht-immunologischem Hydrops fetalis dar. Coxsackievirus, Herpes simplex Virus Typ 1, Respiratory syncytial Virus, Cytomegalievirus (CMV) und Rötelnvirus können besonders über die Entwicklung einer Myokarditis oder Herzinsuffizienz einen Hydrops fetalis verursachen (Bernirschke et al., 1987). Als Nachweis dient die maternale Serologie oder die Virusisolation aus neonatalem Gewebe.

Neuerdings wird ebenfalls Parvovirus B 19, das kürzlich als Erreger des Erythema infectiosum (Fifth disease) in der Kindheit identifiziert wurde, als mögliche Ursache

eines Hydrops gesehen. Dieses Virus ist auch bekannt für die Verursachung von aplastischen Krisen bei Patienten mit Sichelzellanämie, hereditärer Sphärozytose und anderen chronisch-hämolytischen Anämien.

Das Virus wirkt auf sich schnell teilende Zellen ein, u.a. auf erythropoetischer Vorstufen im fetalen Knochenmark und bewirkt Aplasie und Hämolyse.

Die Auswirkungen bei einer Infektion des Feten sind noch nicht geklärt. Laut Anderson (1988) wird nur in seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang beobachtet.

The Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease gibt ein Mortalitätsrisiko von 10% an. Kinney et al. (1988) beschreiben eine Häufigkeit von 3%, wobei das Risiko am größten bei einer Infektion vor der 19. Schwangerschaftswoche sei.

In einer Studie des US Department of Health and Human Services wurden 95 Mütter mit IgM-Antikörpern bis zur Geburt beobachtet: 4,1% der Feten verstarben vorzeitig, ein Fetus war bei Geburt hydropisch.

Diagnostische Nachweismethoden sind: Nachweis antiviraler IgM- und IgG-Antikörper und Isolation des Virus aus fetalem Blut. Neuerdings wurde von Porter et al. (1988) in 4 von 13 NIHF-Fällen ungeklärter Ätiologie Parvovirus DNA per DNA-Hybridisierung im Lungengewebe nachgewiesen. Virale Einschlußkörperchen können mit Hilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie in letalen Fällen nachgewiesen werden.

Eine Möglichkeit, in utero einzugreifen, besteht darin, eine fetale aplastische Krise durch intrauterine, intravaskuläre Bluttransfusion zu behandeln.

2.5. Strukturelle Veränderungen

Veränderungen der Lunge

Pulmonale Störungen können zur Ausbildung eines Hydrothorax führen. Longaker et al. berichteten 1989 hierbei über eine Mortalitätsrate von 53%. Gelegentlich wurden Fälle von Spontanremissionen beobachtet, die alle überlebten.

Als besonders schlecht wurden Fällen eingestuft, die mit einem Gestationsalter von weniger als 35 Wochen einen beidseitigen Pleuraerguß aufwiesen.

Therapeutisch ist die Thorakozentese das Mittel der Wahl, wobei es jedoch oft zur Reakkumulation von Flüssigkeit kommt. Sinnvoll ist eine Pleurapunktion kurz vor der Geburt, um eine bessere Beatmungssituation zu schaffen.

Weitere anatomische Veränderungen sind zystisch-adenomatöse Fehlbildungen und extralobäre Sequesterbildungen der Lunge, Zwerchfellhernie und angeborener Chylothorax.

Durch all diese Veränderungen wird eine Behinderung des venösen Rückflusses bewirkt, wodurch über erhöhten intrathorakalen und intraabdominellen Druck ein Hydrothorax, Aszites oder Hautödeme entstehen können.

Alle raumfordernden Prozesse verhindern eine normale Entwicklung der Lunge. Die entstehende Lungenhypoplasie stellt einen Hauptgrund für die Morbidität und Mortalität lebend geborenen NIHF-Kinder dar.

Veränderungen der Leber

Bei der tuberösen Sklerose, einer autosomal dominant vererbten Erkrankung, können Hämangioendotheliome und Zirrhose der Leber zur Entwicklung einer Hypoproteinämie und Ausbildung von Ödemen führen.

Desweiteren können verschiedene tumoröse Wucherungen durch Kompression auf die Umbilikalgefäße oder, wie beim sakralen Teratom, durch arteriovenöse Shunts, zur Herzinsuffizienz führen.

Veränderungen der Niere

Hierzu zählen anatomische Fehlbildungen des Harntrakts (Hallman N, 1973), renale Venenthrombose, sowie das Auftreten eines kongenitalen nephrotischen Syndroms, bei dem sich der Hydrops durch einen Proteinverlust über die Nieren ins Fruchtwasser entwickelt. Der Alphafetoproteinspiegel im Fruchtwasser und mütterlichem Serum ist hierbei erhöht.

Bei Feten verschiedener Studien, die nach Beendigung der Schwangerschaft ein kongenitales nephrotisches Syndrom aufwiesen, waren bis zur 20. Schwangerschaftswoche weder anatomische Veränderungen noch ein Hydrops aufgetreten (Aula et al., 1978, Ryymänen et al., 1983). Pathophysiologische Mechanismen anderer Veränderungen des Harntrakts sind noch nicht vollständig geklärt.

Hypomobilität durch Oligohydramnion oder ein eventuell auftretender urämischer Aszites mit daraus folgenden erhöhtem abdominellem Druck mit hämodynamischen Auswirkungen, osmotische Störungen sowie Überlastung der Lymphgefäße sind wahrscheinlich an der Entwicklung eines Hydrops beteiligt.

2.6. Metabolische Störungen

Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher (familiäre Lipidspeicherkrankheit mit Speicherung des Zerebrosids Kerasin im RES der Leber, der Milz und des Knochenmarks) und Morbus Pfaundler-Hurler (vererbte Mukopolysaccharidspeichererkrankung) bewirken durch die entstehende Hepatomegalie eine Verminderung des venösen Rückstroms und damit die Ausbildung eines Hydrops. Ähnliche Veränderungen können bei Gangliosiden (erbliche Fettspeicherkrankheiten mit Speicherung von Gangliosiden im ZNS und anderen Organen, z. B. amaurotische Idiotie, M. Tay Sachs) beobachtet werden.

Jauniaux et al. stellten 1990 bei 6 von ihnen untersuchten Fällen mit lysosomalen Speicherkrankheiten fest, daß eine reduzierte Erythropoese und Hypoproteinämie für die Entstehung des Hydrops verantwortlich war.

2.7. Lymphatische Ursachen

In dieser Gruppe der pathologischen Veränderungen des Lymphgefäßsystems können Fälle eines Chylothorax, Chylaszites, sowie idiopathische Fälle eines Hydrothorax zusammengefaßt werden (Schmid et al., 1988). Unspezifische Entwicklungsstörungen des Lymphgefäßsystems mit fehlender Ausbildung zwischen jugulären Lymphsäcken und den Jugularvenen können zu Lymphabflußbehinderungen führen (Chervenak FA, 1983), und die Ausprägung von Ödemen an Kopf und Nacken (zystisches Nackenhygrom) sowie Ergüsse in Körperhöhlen bewirken (Fahnenstich, 1983, Schmid, 1987).

Die mit Lymphozyten und Proteinen angereicherten Ergüsse eines Hydrothorax, die zunächst klar und bernsteinfarben sind, werden nach erster enteraler Ernährung mit Milch meist chylös, wodurch eine sogenannter Chylothorax entsteht (Chernick V, 1970).

In einigen Fällen von idiopathischen Hydrothoraces bilden sich die Ergüsse kurz vor oder nach der Geburt spontan zurück. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, daß sich die fehlenden Verbindungen zwischen Lymphbahnen und Venen doch noch ausbilden, was jedoch schwer nachweisbar ist (van der Putte SCJ, 1977, Smith, TW, 1982).

ÄTIOLOGISCHE GRUPPEN

1. Kardiovaskuläre Veränderungen

a) kardiale anatom. Fehlbildungen:	Fallot'sche Tetralogie, Ebsteinanomalie, Truncus arteriosus, Klappenfehler, Septumdefekte, vorzeitiger Verschuß des Foramen ovale oder Ductus arteriosus, Linksherzhypoplasie, Tumore, Endokardfibroelastose
b) vaskuläre Veränderungen:	diffuse angeborene Arteriosklerose kollagene Veränderungen (Sjögren-Syndrom, SLE)
c) Rhythmusstörungen:	Tachyarrhythmien, Bradykardien, AV-Block III°
d) Myokarditis, Infarkt	

2. Hämatologische Erkrankungen

Alphathalassämie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel, chronische fetomaternal Transfusion, chronisches fetofetales Transfusionssyndrom

3. Genetische Veränderungen

Chromosomen-Aberrationen	Turner-Syndrom (X0), Trisomien (13, 18, 21) Triploidien, Mosaikbildungen
Syndromale Störungen ohne chromosomale Aberrationen	Noonan-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Angioosteohypertrophie (Klippel-Trenaunay-Syndrom), angeborene Chondrodystrophie, zystisches Hygrom, tuberöse Sklerose, asphyxierende Thoraxdysplasie (Jeune-Syndrom), kongenitale Nephrose, Zellweger-Syndrom, Systemische Skelettanomalien, Gaumenspalte, Brachydaktylie, Hypospadie, Gyrierungsstörungen

4. Infektionen

bakteriell:	Streptokokken, Spirochäten, Listerien, Chlamydien u. a.
parasitär:	Toxoplasmose, Chagas-Krankheit
viral:	Herpes-simplex-Virus, Cytomegalievirus (CMV), Parvovirus B19, Rötelnvirus, Hepatitis-Viren

5. Strukturelle Fehlbildungen

Lunge:	zystisch adenomatöse Fehlbildungen extralobäre Sequesterbildungen
Niere:	anatomische Fehlbildungen (Urethra Klappen, Stenosen des Harntrakts etc.), Nierenvenenthrombose, Tumore, kongenitales nephrotisches Syndrom
Leber:	Hämangioendotheliosen, Zirrhose, Cholestase

6. Metabolische Erkrankungen

Speicher- Krankheiten:	Mukopolysaccharidosen (M. Pfaundler-Hurler u.a.) Lipidosen (M. Gaucher, M. Niemann-Pick, M. Tay-Sachs u.a.)
---------------------------	--

7. Störungen des lymphatischen Systems

Kongenitaler Hydro- oder Chylothorax, Chylaszites

8. Gemischte Gruppe

Angiome (z.B. Chorionangiom der Placenta), fetale Tumore (Teratome u. a.), Mekoniumperitonitis

9. Idiopathisch

3. Pathologische Veränderungen, klinische Symptomatik und Verlauf

Folgende makroskopischen Veränderungen der verschiedenen Organe wurden durch Potter in den Vordergrund gestellt:

extreme Pleura- und Peritonealergüsse mit Kompression der abdominalen und thorakalen Organe, fehlende Hepatosplenomegalie und eingeschränkte Erythropoese im Gegensatz zu Hydrops fetalis bei Isoimmunisation.

Zudem werden in der Literatur als prä- und postnatale pathologische Veränderungen aufgeführt:

- generalisiertes oder nur auf einige Körperteile beschränktes Hautödem
- Ergüsse in einer oder mehreren Körperhöhlen
- Auftreten von Anämien und Hypoproteinämien
- häufige Frühgeburtlichkeit und damit verbundene Unreife des Kindes und häufige Lungenhypoplasie mit kardiorespiratorischen Adaptationsstörungen.
- verschiedenste anatomische oder pathophysiologische Veränderungen je nach ätiologischer Gruppe

Ein Erstsymptom bei der Mutter besteht in vielen Fällen in der Beobachtung eines Mißverhältnisses zwischen Gestationsalter und Bauchumfang. Ursache ist eine bei Hydrops fetalis sehr häufig auftretende Polyhydramnie, die zu einer auffallenden Größenzunahme der Gebärmutter führt.

Holzgreve et al. beobachteten 1985 in ihrer Studie von 50 Fällen das Auftreten eines Polyhydramnions bei 50% der Patienten. Nach dieser Studie traten als Schwangerschaftskomplikationen weiterhin eine schwere Anämie (4 Fälle), EPH-Gestose (12 Fälle) und Hypalbuminämien (7 Fälle) auf. Postpartal wurden ein gehäuftes Vorkommen verlängerter Blutungen und einer verzögerten Nachgeburtperiode beobachtet.

Oft fällt der Hydrops jedoch bei einer Routine-Ultraschalluntersuchung auf, ohne daß ein Symptom Anlaß für eine Untersuchung gegeben hätten.

Probleme bei der Geburt entstehen bei vergrößerter, ödematöser Plazenta durch eine Minderversorgung des Kindes während der Wehen, so daß eine primäre Sectio immer häufiger vorgenommen wird.

Die Kinder weisen meist ein generelles Hautödem auf, das oft auf die obere Körperhälfte beschränkt ist, was sich durch die sich auswirkende Schwerkraft bei Schädellage des Kindes erklärt werden kann.

Kardiopulmonale Komplikationen, bedingt häufig durch Pleuraergüsse, eingeschränkte Lungenreifung und Lungenhypoplasie, erfordern meist eine postpartale Reanimation und Beatmung des Kindes.

4. Diagnose

Wie in der Literatur beschrieben, führen pränatale Untersuchungen (Serologie der Mutter, Ultraschall, Echokardiographie, Amniozentese und Fetalblutuntersuchung) und postnatale Untersuchungen (genetische, Röntgenuntersuchungen des Skelettsystems zur Entdeckung einer Achondrogenese, serologische und metabolische Untersuchungen) in ca. 85% der Fälle zur Diagnosefindung (Holzgreve et al., 1984 und 1985).

Wichtig ist die Erhebung einer genauen Anamnese, die es ermöglicht, genetische Belastungen, hämatologische Gründe wie Isoimmunisation oder Alphathalassämie, Infektionen oder Medikamente als Grund für die Ausbildung eines Hydrops fetalis zu erkennen.

4.1. Pränatale Diagnostik

Ultraschall

Hierdurch können pränatal größere Fehlbildungen erfaßt werden und Fälle mit schweren kongenitalen Herzvitien, Herztumor Endokardfibroelastose und Sequesterbildungen der Lunge, bei denen bei infauster Prognose auf eine Therapie verzichtet werden sollte, selektiert werden.

Sämtliche Körperhöhlen sollten auf Ergüsse untersucht werden.

Schon Ascitesmengen von 10 ml können per Ultraschall dargestellt werden.

Generalisierte Hautödeme mit einer Dicke von mehr als 5 mm werden als Zeichen eines Endstadiums gedeutet (Holzgreve, 1984).

Fetale Tachyarrhythmien können durch Echokardiographie nachgewiesen werden und in utero durch transplazentare medikamentöse Kardioversion behandelt werden.

Labor

Der erste Schritt einer Untersuchung ist, jede Art von Isoimmunisierung durch ein Antikörperscreening auszuschließen.

Bestimmung der Laborparameter des peripheren Blutes der Mutter, insbesondere des roten Blutbilds, Bestimmungen der Blutgruppe, der Rhesusfaktoren und Durchführung eines indirekten Coombstests sind dazu notwendig.

Eine Hämoglobinelektrophorese und die Bestimmung aller Erythrozytenindizes sollte bei beiden Elternteilen bei Verdacht auf Alphathalassämie zum Ausschluß auch einer heterozygoten Form durchgeführt werden, besonders bei Patienten aus Südostasien.

Auch der Kleihauer-Betke-Test zum Ausschluß chronisch fetomaternaler Transfusionen durch Nachweis fetaler Erythrozyten im mütterlichen Blut gehört zur Routine-

untersuchung, wie die Bestimmung des Blutglukosespiegels zum Ausschluß eines Diabetes mellitus.

Zum Nachweis von bestehenden oder abgelaufenen Infektionen dienen: Bestimmungen von IgG- und IgM-Titern, der VDRL-Test, der eine Syphilisinfektion ausschließt, und der TORCH-Screening-Test. Dieser Test enthält Antikörper-Titerbestimmungen für Toxoplasmose-, Röteln-, Zytomegalie- und Herpes simplex Viren.

Invasive Tests

Haben diese Untersuchungen nicht zum Erfolg geführt, sollte eine Chromosomenanalyse des Feten durch Amniozentese oder Fetalblutbestimmung erfolgen.

Die Fetalblutanalyse dient ebenfalls der Messung des Albumin- bzw. Proteinspiegels, des Alphafetoproteins, der Bestimmung der kindlichen Blutgruppe, des Hämatokritwertes, der Erythrozytenindizes sowie der Virusantikörpertiter.

Die schnellste Methode der Chromosomenanalyse noch am Tag der Untersuchung besteht in der transabdominellen Plazenta- bzw. Chorionzottenbiopsie mit direkter zytogenetischer Aufarbeitung (Holzgreve W et al., 1984 und 1985).

Eine seltener eingesetzte Untersuchungsmöglichkeit ist die Fetoskopie. Der Fetus kann auf Mißbildungen inspiziert und Fetalblut besonders schnell auf chromosomale und metabolische Störungen untersucht werden. Durch spezifische IgM-Bestimmungen können Infektionen fetaler Gewebe nachgewiesen werden (Lange et al., 1982).

Eventuell kann, wenn die Schwangerschaft mit Totgeburt oder perinatalem Tod endet, eine Autopsie der Frucht und histopathologische Untersuchungen der Plazentamorphologie Klarheit über die Ursachen des NIHF schaffen.

METHODEN DER PRÄNATALEN DIAGNOSTIK BEI NIHF

Material/Methode	Untersuchung	Erkrankung
	Echokardiographie	angeborene Herzfehler, Rhythmusstörungen
	Ultraschall	Polyhydramnion, Mißbildungen, Veränderungen der Placenta, Tumore, verzögertes Wachstum eingeschränkte Kindsbewegungen Mehrlingsschwangerschaften
Blut der Mutter	Glukosetoleranztest	Diabetes mellitus
	Blutgruppe, Rh-Faktor, Ak-Screening, indir. Coombstest	Isoimmunisation
	Hb-ektrophorese	Alphathalassämie
	Kleihauer-Betke-Test	fetomaternale Transfusion
	Alphafetoprotein	kongenitales nephrot. Syndrom, Chorionangiom der Placenta
	IgG, IgM, serolog. Titerbestimmungen, HBV, TORCH Screening-Test (Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie, Herpes) VDRL-Test bei Lues	intrauterine Infektion
Fetalblutanalyse/ Nabelschnurblut	Gesamteiweiß, Albumin	Hypoproteinämie
	Hämoglobin	Anämie
	Hb-Ektrophorese	Alphathalassämie
	direkter Coombstest	Isoimmunisation
	G-6-P-D Pyruvat-Kinase	Enzymdefekte im Erythrozyten
Amniozentese/ Fruchtwasserkultur	Chromosomenanalyse	Chromosomenveränderungen
	Viruskultur	z. B. Zytomegalie
	Alphafetoprotein	kongenitale Nephrose, Teratom
	spezif. metabol. Tests	Speicherkrankheiten: Gangliosidosen (M. Tay-Sachs) Mukopolysaccharidosen etc
Chorionzottenbiopsie	Chromosomenanalyse	Chromosomenveränderungen

5. Therapie

Pränatale Therapie

Die Zahl der therapierbaren NIHF-Fälle ist auf wenige Fälle und auf eine überwiegend symptomatische Therapie begrenzt. Möglichkeiten des pränatalen Eingreifens bestehen in der Durchführung von intrauterinen Transfusionen beim Vorliegen einer Anämie, Punktion oder Drainage von Pleuraergüssen und Aszites und bei einigen Patienten in der Einleitung einer frühen Geburt.

Je später die Entwicklung eines Hydrothorax einsetzt, desto geringer ist die Ausprägung einer Lungenhypoplasie. Seeds und Bowes (1986) behandelten schwere Fälle von Hydrothoraces durch Drainage der Ergüsse aus dem Pleuraraum in die Fruchtwasserhöhle mit entsprechenden Kathetern.

Die Entfernung des fetalen Aszites ist in einigen Fällen möglich. Pränatale Punktionen führen jedoch oft zu sofortiger Reakkumulation der Flüssigkeit. In einigen Fällen wurde aus diesem Grund ein Pigtailkatheter (peritoneoamniotischer Shunt) implantiert. Kurz vor Geburt kann die Parazentese eine Dekompression des Abdomens bewirken und eventuell eine vaginale Entbindung ermöglichen (Holzgreve et al., 1984).

Ein möglicher Therapieversuch nach Diagnose einer Hypoproteinämie des Feten besteht darin, Albumin in die Umbilikalvene zu injizieren.

Shimokawa et al. (1988) behandelten Feten im Alter von 29 Schwangerschaftswochen mit NIHF unbekannter Ursache durch Injektion von Albumin intraperitoneal und beobachteten in einigen Fällen eine Rückbildung des Hydrops und keine Residuen bei Geburt.

Gezielter greift eine transplacentare Digitalisierung zur Unterstützung bei Herzinsuffizienz oder Therapie mit Antiarrhythmika bei Vorliegen einer Herzrhythmusstörung ein.

Der Erfolg von transplacentarer medikamentöser Behandlung mit Digitalis bei Tachyarrhythmien und Vorhofflattern, die zur Kardioversion in einen normalen Sinusrhythmus führte, wird von vielen Autoren beschrieben (Kleinman et al., 1982, Stewart et al., 1983). Einige Fälle sprechen gut auf die Digitalistherapie an, während andere refraktär bleiben. Durch unterschiedlich gute Plazentapassage des Medikaments ergeben sich verschieden hohe wirksame Serumkonzentrationen beim Feten (Maeda et al., 1988, Gembruch et al., 1988).

Gembruch et al. (1988) zeigten, daß eine antiarrhythmische Therapie, die nicht transplacentar durch Therapie der Mutter wirkt, sondern durch direkte intraperitoneale oder intravasale Anwendung beim Feten, bei Vorhofflattern und supraventrikulärer Tachykardie besonders erfolgversprechend ist.

Newburger et al. (1978) berichteten über das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei oder nach der Geburt bei 62% der Kinder mit intrauterinen supraventrikulären Tachykardien.

Ein Therapieversuch mit Propanolol hat sich nicht bewährt, da zu viele Nebenwirkungen wie Bradykardien und Hypoglykämien auftraten. Auch wurden erniedrigte Apgarwerte bei Geburt beobachtet (Gladstone et al., 1975).

Dagegen stellten sich Therapieversuche mit Procainamid und Verapamil bei Vorhofflattern und supraventrikulären Tachykardien als erfolgversprechend heraus (Iliff, 1983, Hirata et al., 1985).

Postnatale Therapie

Die postnatale Therapie umfaßt das ganze Spektrum der neonatalen Intensivmedizin. Einige Beispiele für Komplikationen, die sich zusätzlich durch Unreife bei Frühgeburtlichkeit und die daraus entstehenden Anpassungsschwierigkeiten ergeben, sollen im folgenden beschrieben werden. In fast allen Fällen ist eine intensive Beatmung und eine Anwendung von Katecholaminen erforderlich.

Die Ausschwemmung der Ergüsse und generellen Flüssigkeitsansammlungen im Körper kann mit Hilfe von Diuretika und zurückhaltendem Flüssigkeitseinsatz von 100-120 ml/kg/Tag erreicht werden.

Meist erfolgt eine verstärkte spontane Diurese zwischen dem 3. und 5. Tag nach Geburt, die einen ausgeprägten Gewichtsverlust um den 7.-12. Tag bewirkt. Der mittlere Gewichtsverlust der überlebenden Kinder in der Neonatalperiode beträgt ca. 28% der Geburtsgewichts.

Chylöse Ergüsse bilden sich schnell zurück, wenn eine spezielle Ernährung mit mittelkettigen Triglyzeriden (MCT-Diät) durchgeführt wird (Gershanik et al., 1974).

Komplikationen können durch eine nach 24 Stunden auftretenden disseminierten Gerinnungsstörung entstehen. Vielleicht durch eine schwere Asphyxie oder in Zusammenhang mit dem Verlust an Gerinnungsfaktoren in die Ergüsse entstanden, erfordert sie oft eine Behandlung mit Fresh- frozen-Plasma und Heparin. Schwere Thrombozytopenien müssen durch Ersatz von Thrombozyten durch Transfusionen behoben werden. Des weiteren können Komplikationen durch Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Enterokolitis), Insuffizienz verschiedener Organe (Leber, Niere, Herz) sowie durch die Erkrankungen, die ursächlich für die Entwicklung eines NIHF waren, entstehen.

6. Prognose

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose eines NIHF-Kindes ist die möglichst frühe Diagnosestellung und Klärung der entsprechenden Ursachen.

In einigen Fällen kann eine Behandlung in utero oder eine sofortige Entbindung, je nach Reife des Kindes die Chance zum Überleben bedeuten. Dies ist besonders in Fällen von fetalen kardialen Arrhythmien, Anämien durch fetofetale oder fetomater-nale Transfusionssyndrome oder bei plazentaren Chorangiomen der Fall.

Trotz einzelner therapeutischer Erfolge ist die Prognose von NIHF-Kindern generell schlecht.

Angaben in der Literatur zur Letalität schwanken zwischen 50 % (Etches et al., 1979) und 98 % (Hutchison et al., 1982), was mit der Verteilung der einzelnen ätiologischen Gruppen zusammenhängt.

Castillo et al. fanden 1986 durch Untersuchung von 21 Fällen heraus, daß die Prognose besonders schlecht war, wenn fetale Fehlbildungen oder Pleuraergüsse per Ultraschall gefunden worden waren.

Die beste Überlebenschance besteht für Kinder, die in die Gruppe der kardialen Rhythmusstörungen eingeteilt werden konnten und durch intrauterine medikamentöse Therapie erfolgreich behandelt wurden.

In vielen Fällen, in denen NIHF-Feten, die keine Fehlbildungen aufwiesen, durch eine symptomatische Behandlung von Pleurergüssen und Anämien durch intrauterine Transfusionen behandelt werden konnten, stieg in den letzten Jahren die Überlebenschance (Mc Gillivray, 1987). Trotz immer früherer Diagnosestellung und oft aggressiver perinataler Therapie überleben Kinder anderer ätiologischer Gruppen nur in seltenen Fällen.

III. ERGEBNISSE

1. Patientengut, Aufnahmekriterien

Über alle lebend geborenen Kinder mit NIHF, die von Anfang 1984 bis Juli 1992 in der Universität-Kinderklinik Bonn behandelt wurden, wird in dieser Arbeit berichtet.

Viele Mütter wurden von auswärtigen Krankenhäusern der gesamten Bundesrepublik in die Universitäts-Frauenklinik überwiesen, wo die Überwachung und meist auch die Entbindung der Kinder nach der Diagnosestellung eines NIHF erfolgte.

Nach der Primärversorgung im Kreißsaal durch den Reanimationsdienst wurden die Kinder in die Kinderklinik transportiert und dort weiterversorgt. Seit 1.1.1991 kann die Erstversorgung auch für einige Zeit im Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik Bonn erfolgen.

Es handelt sich um insgesamt 90 Kinder, 39 davon sind weiblich, 51 männlich. 65 Patienten entsprachen dem voll ausgeprägten Bild eines Hydrops fetalis mit generalisiertem Hautödem und ein oder mehreren Ergüssen in serösen Körperhöhlen.

Bei 25 Kindern hatte pränatal ein Hydrops bestanden, der sich bis zur Geburt besserte. Bei zwölf dieser Kinder waren bei Geburt keine Ödeme mehr feststellbar.

37 Patienten starben, was einer Letalitätsrate von 41,1% entspricht.

Im folgenden werden die wichtigsten prä- und postnatalen Befunde und Therapien beschrieben.

2. Retrospektive Daten

Nach einem einheitlichen Schema wurden die Krankengeschichten der Universitäts-Kinderklinik ausgewertet und die wichtigsten anamnestischen Angaben festgehalten. Anhand der Daten über Diagnosestellung, Labor und Therapie wird der prä-, peri- und postnatale Verlauf dargestellt.

2.1. Pränatale Daten

Anamnese der Schwangeren (s. Tab. 1)

In vielen Fällen waren die Angaben in den Krankenakten über die Anamnese der Schwangeren nicht ausführlich genug, um eine exakte Auswertung vorzunehmen.

Die Entwicklung eines NIHF wurde sowohl bei Erstgravida als auch bei Multipara mit ein bis drei vorangegangenen Schwangerschaften beobachtet.

Das Alter der Patientinnen streute zwischen 18 und 46 Jahren und zeigte einen relativ hohen Durchschnitt von $28,0 \pm 5,7$ Jahren ($n = 68$).

Tabelle 1: Anamnestische Auffälligkeiten der Schwangeren

Blutungen in der Frühschwangerschaft	3
Cerclage	2
behandelte Zystitis	2
mehrfährige Hormontherapie,	
jetzt Zwillingschwangerschaft	1
vorangegangene Schwangerschaft mit M. Down	1
vorangegangene NIHF Fälle	2

Angaben über die Ausbildung eines NIHF bei vorangegangenen Schwangerschaften können nur bei zwei Müttern gemacht werden. Bei einigen Frauen wurden zwar in früheren Schwangerschaften Aborte beobachtet, jedoch blieb die Ursache in den meisten Fällen ungeklärt.

Die Mutter von K. Th. (8.12.91, Nr.5), einem Kind mit fetomaternalen Transfusionssyndrom, hatte bereits in der vorherigen Schwangerschaft ein Kind mit NIHF bei unklarer Anämie geboren, das Pleuraergüsse, Aszites und Hautödeme aufwies. Vor der Geburt in der 30. Schwangerschaftswoche wurde eine Thorakozentese vorgenommen, das Kind starb jedoch während der Geburt.

Über einen anderen Fall wurde bereits berichtet (Fahnenstich et al., 1989). Dem Kind D. B. (31.10.86, Nr.61), mit NIHF bei Chylothorax, gingen bereits drei Schwangerschaften mit NIHF voran (s. Kasuistiken).

Klinisch leicht verlaufende Infektionen sowie geringe Blutungen und Hyperemesis der Mutter während der Schwangerschaft wurden aufgeführt, zählen jedoch zu unspezifischen und häufig auftretenden Problemen während der Schwangerschaft.

Sonstige Belastungen wie Nikotin- oder Alkoholabusus sowie Medikamenteneinnahme wurden nur selten angegeben.

Grunderkrankungen der Mutter

Folgende Angaben zu familiären Belastungen, Komplikationen vorangegangener Schwangerschaften, Grunderkrankungen der Mutter oder spezielle Infektionen konnten zusammengestellt werden. (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Grunderkrankungen der Mutter

Anämie	2
behandelte Hyperthyreose	1
Psoriasis (Kortisontherapie)	1
Systemischer LE (Z. n. OP wegen	
M. Basedow, Hypoparathyreoidismus)	1
Infektionen (s.u.)	4

Durch Vorliegen einer Anämie bei der Mutter kann sich infolge der möglichen Hypoxie beim Kind ein Hydrops fetalis entwickeln (Watson et al., 1986).

Bei einer Mutter mit systemischem Lupus erythematoses konnten beim Kind wie bei der Mutter Antikörper gegen Doppelstrang DNS nachgewiesen werden, die mit kardialer (AV-Block III^o) sowie hämatologischer Beteiligung einhergingen. Zusätzlich lag bei diesem Kind eine Hämangioendotheliose der Leber vor.

Über spezielle Infektionen der Mutter wurde bei folgenden vier Patienten berichtet:

- Listeriose von Mutter und Kind, die zum Tod des Kindes direkt nach der Geburt führte (early onset)
- Nachweis von IgM-Antikörpern gegen Zytomegalieviren bei Mutter und Kind
- Parvovirusinfektion der Mutter in der 30. Schwangerschaftswoche ohne Nachweis einer Infektion beim Kind
- Auftreten einer therapiebedürftigen Varizella-Zoster-Infektion der Mutter in der 27. Schwangerschaftswoche; ein kausaler Zusammenhang mit der Schädigung des Kindes erscheint hier fraglich

Pränatale Diagnostik

Polyhydramnion (s. Tab. 3)

Bei 37 von 80 Schwangeren wurde in 37 Fällen ein Polyhydramnion diagnostiziert (46,3%), das bei vielen Patientinnen der primäre Anlaß zu weiteren diagnostischen Maßnahmen war. Dreimal wurde eine Oligohydramnie festgestellt. Bei zehn Schwangeren lagen keine Angaben über die Fruchtwassermenge vor.

Tabelle 3: Fruchtwassermenge der Schwangeren

Polyhydramnion:	37 (46,25%)
davon stark ausgeprägt:	5 (6,25%)
davon mit EPH-Gestose:	12 (15%)
Oligohydramnion:	3 (3,75%)
normale Fruchtwassermenge:	40 (50%)

Bei fünf der 37 Patientinnen war die Polyhydramnie besonders stark ausgeprägt; zwölf Patientinnen mit Polyhydramnion entwickelten zusätzlich eine EPH Gestose.

Die Kinder dieser zwölf Mütter verteilten sich auf folgende ätiologische Gruppen: fünf wiesen eine Anämie auf, zwei entwickelten einen Hydrops aufgrund einer Infektion, bei einem Kind wurde ein Mißbildungssyndrom festgestellt, bei einem anderen ein chylöser Aszites. In drei Fällen konnte keine ätiologische Zuordnung gefunden werden.

Zeitpunkt der pränatalen Diagnostik

Die erste pränatale Diagnosestellung eines Hydrops fetalis erfolgte zumeist in einem relativ späten Abschnitt der Schwangerschaft, zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche (Mittelwert $28,9. \pm 4,8$. SSW).

In einigen Krankengeschichten konnten keine genauen Angaben darüber gefunden werden, ob eine endgültige Diagnose schon pränatal gestellt werden konnte.

Bei 65 Patienten (72%) wurde über eine pränatale ätiologische Zuordnung anhand der gefundenen pathologischen Veränderungen berichtet:

Tabelle 4: Pränatale Diagnosestellung

Ätiologische Gruppe	Anzahl der Fälle	gesamt
Hämatologische Ursache	<u>18</u>	<u>19</u>
FFTS:	8	8
FMT:	5	5
unklare Anämie:	5	6
Kardiologische Ursache	<u>18</u>	<u>20</u>
Kardiovask. Störung:	3	5
Rhythmusstörungen:	15	15
Genetische Veränderung	<u>5</u>	<u>11</u>
chromos. Aberration:	3	4
syndrom. Veränderung:	2	7
Infektiöse Ursache:	3	4
Struktur. Veränderung		
Hydronephrose:	2	2
Lymphgefäßveränderungen	<u>13</u>	<u>18</u>
Chylothorax:	12	12
Chylascites:	1	6
Sonstige	6	9

Kardiologische Ursachen, wie anatomische Veränderungen (ein Patient mit Rhabdomyom des linken Ventrikels und zwei mit vorzeitigem Verschluss des Foramen ovale) und Herzrhythmusstörungen konnten pränatal in 18 von 20 Fällen (90%) diagnostiziert werden.

Supraventrikuläre Tachykardien wurden bei neun Patienten beobachtet, Vorhofflimmern bei drei, Vorhofflimmern, Wolff-Parkinson-White-Syndrom und ein AV-Block III^o bei jeweils einem Patienten.

Bei sechs Patienten blieb die pränatal festgestellte Anämie die einzige Veränderung, die zur Einordnung in die ätiologische Gruppe der hämatologischen Veränderungen führte.

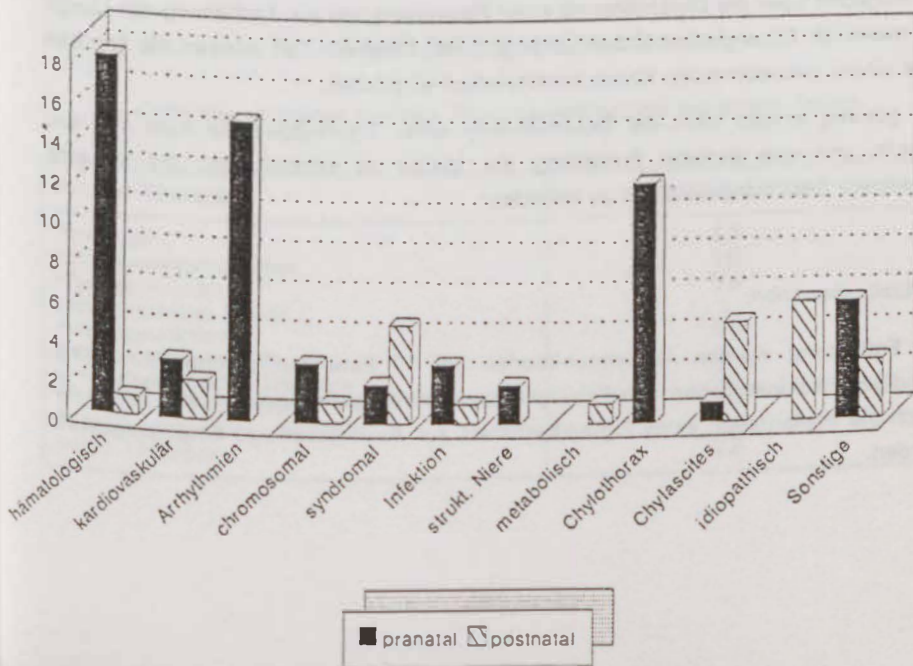
Alle strukturellen Veränderungen der Niere, drei von vier Infektionen und ein Hygroma colli bei Noonan-Syndrom wurden pränatal diagnostiziert.

In drei von vier Fällen wurde mit Hilfe einer Chromosomenanalyse eine Trisomie 21 diagnostiziert. Eine 41-jährige Mutter verweigerte das Einverständnis für die Analyse.

Das folgende Diagramm veranschaulicht noch einmal die erfolgte prä- und postnatale Diagnosestellung der einzelnen Patientengruppen:

Abb. 1

Zeitpunkt der Diagnosestellung



Pränatale Therapie

Die Notwendigkeit der Durchführung einer Tokolyse ergab sich bei vorzeitiger Wehentätigkeit in 53 Fällen. Eine prophylaktische Gabe von Decortilen erfolgte in allen Fällen einer sich anbahnenden Frühgeburt, um der Ausbildung eines hyalinen Membransyndroms vorzubeugen. In 68 der 90 Fälle waren pränatal weiterführende Therapiemaßnahmen notwendig (s. Tab. 5).

1. Punktion der Fruchthöhle:

In 10 Fällen mit massivem Polyhydramnion wurden Fruchtwasserpunktionen zur Entlastung durchgeführt.

Bei einem Großteil der Patienten konnten Pleuraergüsse oder Ansammlungen von Aszites beobachtet werden. In Abhängigkeit von der Größe dieser Ergüsse und ihrer hämodynamischen Auswirkung auf den fetalen Kreislauf wurden in vielen Fällen Entlastungspunktionen durchgeführt.

2. Pleurapunktion:

19 Angaben über die Durchführung einer Pleurapunktion zur Entlastung der Lunge bei massiven Flüssigkeitsansammlungen liegen vor. In einem Fall wurden die Ergüsse über einem pleuroamniotischen Shunt kontinuierlich abgeleitet.

Als günstig erwies sich die Durchführung einer Thorakozentese kurz vor der Geburt, um eine bessere Entfaltung der Lunge zu ermöglichen und so eine günstigere Beatmungssituation zu schaffen.

3. Aszitespunktion:

Zur Entlastung wurden Aszitespunktionen bei 17 Patienten durchgeführt. Einer ständigen Reakkumulation von Flüssigkeitsansammlungen konnte in drei Fällen nur durch die Implantation eines Pigtail-Katheters zur Aszitesdrainage entgegengewirkt werden.

4. Eiweißsubstitution:

Eine Eiweißsubstitution wurde bei zwei Patienten mit ausgeprägter Hypoproteinämie durchgeführt.

Bei einem Patienten mit chylösem Aszites wurde durch intrakardiale Injektion von Proteinen therapiert, bei einem weiteren Feten mit erniedrigtem Gesamteiweiß von 23,5 g/l wurde Lyoplasma zur Eiweißsubstitution verabreicht.

War durch Objektivierung der Ursache bereits pränatal eine ätiologische Zuordnung des NIHF möglich, konnte teilweise eine gezielte Therapie eingeleitet werden:

5. Transfusionen:

Schwere Anämien bedurften in zehn Fällen der Anhebung des Hämoglobinspiegels durch intrauterine Transfusion. Bei einem Fall eines Akzeptors bei fetofetalem Transfusionssyndrom wurden mehrere Fetalblutentnahmen im Sinne eines Aderlasses zur Entlastung durchgeführt.

Tabelle 5: Pränatale Therapie

(teilweise erfolgten mehrere Therapiemaßnahmen bei einem Feten)

Art der Therapie	Anzahl der Fälle
Tokolyse	53
Fruchtwasserpunktion	10
Pleurapunktion	19
pleuroamniotischer Shunt	1
Aszitespunktion	17
peritoneoamniotischer Shunt	3
antitarrhythmische Therapie	14
intrauterine Transfusion	10
Fetalblutentnahme (Aderlaß)	1
keine Therapie	22

6. Antiarrhythmische Therapie (s. Tab. 6):

Bei den 15 Kindern, die Rhythmusstörungen aufwiesen, wurde die Diagnose pränatal gestellt und mit Hilfe verschiedener Antiarrhythmika behandelt.

Digitalis wurde in 14 Fällen angewandt. Bei einem Kind mit AV-Block III^o bei systemischem Lupus erythematodes der Mutter wurde keine Therapie vorgenommen.

Durch Gabe an die Mutter erfolgte eine transplacentare Digitalisierung der Kinder, die in einem Fall bereits die Rückbildung des Hydrops bewirkte. In einem anderen Fall wurde Digitalis sowohl transplacentar als auch intraperitoneal angewandt.

In den übrigen zwölf Fällen wurde Digitalis entweder mit Amiodaron oder/und Verapamil, Flecainid (Tambacor) oder Propafenon (Rytmonorm) kombiniert. Reichte die Therapie des Kindes nicht aus, um einen normalen Rhythmus herbeizuführen, so wurde in einigen Fällen versucht, den Serumspiegel durch intravasale Gabe in die Umbilikalvene des Kindes zu erhöhen.

Unter dieser Medikation bildeten sich die Arrhythmien und der Hydrops bei zehn Kindern bis zur Geburt weitgehend zurück. Die vier übrigen Kinder wiesen auch postnatal weiterhin schwer therapierbare Rhythmusstörungen auf:

1. (W., 15.2.85, Nr.25) Vorhofflattern bis 320/min, transplacentare Digitalisierung und intraperitoneale Gabe erzielten keine Besserung. Herz- und Niereninsuffizienz führte nach drei Wochen zum Tod des Kindes.
2. (S.R., 4.3.10.85, Nr.26) WPW-Syndrom mit Frequenzen bis 260/min. Digitalis und Verapamil führten zur leichten Rückbildung des Hydrops. Bei Geburt bestanden sowohl Aszites als auch Hautödem.
3. (S.R., 7.11.85, Nr.27) Supraventrikuläre Tachykardie mit Frequenzen bis 250/min, Aszites und Hautödeme bei Geburt noch nachweisbar.
4. (TH.Z., 1.6.90, Nr.35) Vorhofflattern, Digitalis-Verapamil-Therapie erfolglos. Versuch mit Amiodaron intravasal bei AV-Block III^o, kurzfristige Kardioversion, bei Geburt wieder Vorhofflattern, Herzinsuffizienz.

Tabelle 6: Pränatale Antiarrhythmische Therapie
bei Kindern mit Rhythmusstörungen

Art der Therapie	Anzahl der Fälle
nur Digitalis	2
Digitalis und Verapamil und/oder Amiodaron	10
Digitalis und Flecainid	1
Digitalis und Propafenon	1
keine Therapie	1

2.2. Perinatale Daten

Tabelle 7: Perinatale Daten der 90 Kinder mit NIHF

Mädchen: 39	Jungen: 51 (56,7%)
durchschnittl. Gestationsalter aller Kinder:	32,8 ± 6,4 SSW
Gestationsalter der lebenden Kinder:	24.-41/5. SSW
Gestationsalter verstorbener Kinder:	25.-37. SSW
durchschnittliches Geburtsgewicht:	2600g ± 820g (n = 85)
Geburtsgewicht der lebenden Kinder:	690g-4280g
Geburtsgewicht verstorbener Kinder:	1000g-3300g

Von 90 in der Universitäts-Frauenklinik geborenen und untersuchten Kindern waren 39 weiblich, 51 männlich (56,7%).

Die 53 überlebenden Kinder wurden zwischen der 24. und der 41./5. Schwangerschaftswoche geboren. Das Gestationsalter der 37 im weiteren Verlauf verstorbener Kinder schwankte zwischen minimal 25 und maximal 37 Schwangerschaftswochen.

Bei fast ausschließlich zu früh geborenen Kindern (d.h. < 37. SSW) mit einem Gestationsalter von durchschnittlich $32,8 \pm 6,4$ Schwangerschaftswochen würde man wesentlich geringere Geburtsgewichte erwarten (die 50. Perzentile in der 32. SSW liegt bei 1750g).

Die relativ hohen Durchschnittswerte von $2.600g \pm 820g$ ($n=85$) spiegeln die unterschiedlich ausgeprägten Mengen von Flüssigkeitsansammlungen bei Hydrops fetalis zum Zeitpunkt der Geburt wider. Dies unterstreicht auch die hohe Standardabweichung vom Mittelwert aller Geburtsgewichte.

Die Geburtsgewichte bewegten sich insgesamt zwischen 690g und 4.280g, wobei die überlebenden Kinder Gewichte zwischen 1.900g und 4.280g aufwiesen (ein Zwilling mit fetofetalem Transfusionssyndrom wog nur 690g).

Die Gruppe der im späteren Verlauf gestorbenen Kinder brachte Gewichte zwischen 1.000 und 3.300g auf. Betrachtet man die Verteilung überlebender und verstorbener Kinder auf die unterschiedlichen Gewichtsklassen genauer, erkennt man deutlich, daß die verstorbenen Kinder niedrigere Gewichte aufwiesen; hierin spiegelt sich das Problem der Frühgeburtlichkeit und die damit verbundene verschlechterte Prognose wider:

Gewichtsklasse	leben ($n = 49$)	gestorben ($n = 36$)
bis 1500g	2	9
1500g-2500g	17	19
2500g-4000g	30	8

In 70 von 90 Fällen wurden die Kinder per Sectio geboren. Dies gewährleistet eine Schonung der oft großen und kreislaufbelasteten Kinder. Auch ist eine bessere Versorgung gewährleistet, da in den meisten Fällen eines Hydrops fetalis ein Plazenta-ödem vorliegt, das eine Versorgung des Kindes während der Wehen einschränken kann.

In 20 Fällen erfolgte eine vaginale Entbindung. Darunter waren fünf Kinder, die sich in sehr gutem Zustand befanden und bei denen sich der Hydrops vor Geburt bereits weitgehend zurückgebildet hatte (zwei Kinder mit erfolgreich therapierter Arrhythmie, ein Kind mit unkompliziertem Chylaszites, ein Kind mit M. Down in gutem Zustand und ein Patient mit Hydronephrose) sowie sechs Kinder mit infaust eingeschätzter Prognose, die alle verstarben.

Dazu gehörten zwei Kinder, die ein fetofetales Transfusionssyndrom aufwiesen, ein Kind mit schwerem Mißbildungssyndrom, ein weiteres mit urinösem Aszites bei obstruktiver Uropathie sowie zwei Kinder, die in die Gruppe der idiopathischen Fälle mit Hydrothorax eingeordnet wurden und an den Komplikationen einer Ateminsuffizienz und Herz-Kreislauf-Versagen bei Amnioninfektionssyndrom verstarben.

Entbindung:

vaginal 20

Sectio 70

Reanimation

Bei starker Azidose erfolgte eine Pufferung mit Natriumbikarbonat. In Einzelfällen waren Gaben von Suprarenin oder Anwendung einer Herzmassage Teil der Reanimation.

Insgesamt mußten 60 Kinder direkt nach der Geburt mit Hilfe von medikamentöser Therapie unterstützt werden, so wurden z.B. 42 Kinder während der weiteren stationären Behandlung mit Katecholaminen und Digitalis therapiert.

18 Kinder befanden sich in sehr schlechtem Zustand und überlebten trotz Reanimation und intensiver Behandlung die ersten Stunden nicht.

Bei zwei Patienten wurden aufgrund des moribunden Zustands keine verstärkten Reanimationsmaßnahmen durchgeführt.

Beatmung (s. Tab. 8)

Von 90 Kindern wurden insgesamt 77 Kinder primär intubiert und beatmet.

Bei acht Kindern zeigte sich nach Geburt eine ausreichende Spontanatmung, so daß eine Beatmung nicht nötig wurde. Dies waren hauptsächlich Kinder, deren Hydrops sich bei Geburt schon weitgehend zurückgebildet hatte.

Bei drei Kindern, die alle einen chylösen Aszites aufwiesen, wurde die Atemluft mit 30% O₂ angereichert.

Bei den Kindern, die nach einiger Zeit in gutem Zustand extubiert werden konnten, ergibt sich ein durchschnittliche Beatmungszeit von $12,54 \pm 10,56$ Tagen. Die Dauer der Beatmung variierte sehr stark, was die hohe Standardabweichung widerspiegelt.

Die übrigen Kinder, die während des Zeitraums ihrer Beatmung starben, werden getrennt aufgeführt. Bei diesen insgesamt 30 Kindern ergab sich ein durchschnittlicher Beatmungszeitraum von $3,35 \pm 4,76$ Tagen.

Tabelle 8: Postnatale Beatmung

primär intubiert und beatmet:	77 (85,6%)
nur 30% O ₂ -Anreicherung der Atemluft:	3 (3,3%)
nicht beatmet:	8 (8,9%)
keine Angaben:	2 (2,2%)
Beatmungszeitraum überlebender Kinder:	$12,5 \pm 10,6$ Tage
Beatmungszeitraum verstorbener Kinder:	$3,4 \pm 4,8$ Tage

Zur Prognose korrelierende Faktoren

Mit verschiedenen mehr oder minder objektiven Methoden läßt sich erfassen, wie gut ein Neu- oder Frühgeborenes die postnatale Adaptation bewältigt.

Apgar-Wert (s. Tab. 9)

Das Apgar-Schema ist zwar bei Frühgeborenen nur bedingt aussagekräftig, da Atmung, Muskeltonus und Reflexerregbarkeit vom Gestationsalter abhängig sind und sich Unterschiede durch die Erfahrung und Individualität des Untersuchers ergeben, jedoch lassen sich generelle Tendenzen erkennen. Besondere prognostische Bedeutung kommt dem Fünf-Minuten-Apgar-Wert zu (Opladen et al., 1989). Insgesamt gelten Werte < 5 als Zeichen einer schweren Asphyxie.

Tabelle 9: Beziehung zwischen APGAR-Score und Letalität

Zeit	Lebende	Verstorbene
1 Minute	$4,2 \pm 2,6$	$2,4 \pm 1,8$
5 Minuten	$6,8 \pm 2,3$	$5,1 \pm 1,9$

Die lebenden Kinder wiesen im Durchschnitt nach einer Minute einen Wert von $4,2 \pm 2,6$ und nach fünf Minuten einen Wert von $6,8 \pm 2,3$ auf.

Die gestorbenen Kinder können nach dem Zeitpunkt des Todes in drei Gruppen aufgeteilt werden: Tod innerhalb von 24 Stunden, Tod innerhalb der ersten Woche, Tod nach der ersten Woche. Die Werte nach einer bzw. fünf Minuten liegen bei Kindern, die am ersten Tag starben, bei $2,2 \pm 1,5$ (ein Score von 5 nach einer Minute wurden nur bei drei Patienten beobachtet; sie wiesen ein Mißbildungssyndrom, einen idiopathischen NIHF mit Pleuraergüssen und Aszites und einen urinösen Aszites auf) bzw. $4,7 \pm 1,5$. Für die Kinder, die die erste Woche nicht überlebten, ergaben sich Werte von $2,6 \pm 2,6$ und $4,9 \pm 2,3$, für diejenigen, die nach einer Woche verstorben sind, von $4,0 \pm 2,1$ nach einer und $6,0 \pm 2,1$ nach fünf Minuten.

Tabelle 10: APGAR-Score verstorbener Kinder
in Abhängigkeit von der postnatalen Überlebenszeit

Zeit	Tod am 1. Tag	Tod bis 7. Tag	Tod nach 7. Tag
1 Minute	$2,2 \pm 1,5$	$2,6 \pm 2,6$	$4,0 \pm 2,1$
5 Minuten	$4,7 \pm 1,5$	$4,9 \pm 2,3$	$6,0 \pm 2,1$

pH-Wert (s. Tab. 11)

Eine wesentliche Ergänzung der klinischen Beurteilung stellt die Bestimmung des pH-Wertes aus dem arteriellen Nabelschnurblut direkt nach der Geburt dar (Normalwert $> 7,3$).

Der Mittelwert bei allen Kindern betrug $7,25 \pm 0,14$ ($n = 76$). Die Werte der lebenden liegen dabei deutlich über denen der gestorbenen Kinder mit $7,30 \pm 0,12$ im Vergleich zu $7,18 \pm 0,13$.

Tabelle 11: Postnatale pH-Werte in verschiedenen Gruppen

Alle Kinder ($n = 76$)	Lebende K. ($n = 45$)	Verstorbene K. ($n = 31$)
$7,25 \pm 0,14$	$7,30 \pm 0,12$	$7,18 \pm 0,13$

2.3. Postnatale Daten

2.3.1. Diagnostik

Zu den wichtigsten postnatal erhobenen Befunden zählen die kindlichen Hämoglobinwerte und die Höhe des Gesamteiweiß, da sie weitere Risikofaktoren erkennen lassen.

Hämoglobin (s. Tab. 12):

Bewegten sich die Hämoglobinwerte unserer Kinder insgesamt im Normbereich ($n = 83$) mit einem Durchschnitt von $15,8 \pm 5,2$ g/dl (Hutchison et al., 1982, setzten Normalwerte von $15,5 \pm 3$ g/dl voraus), so wiesen die gestorbenen Kinder mit $14,3 \pm 5,6$ g/dl signifikant niedrigere Werte auf.

Tabelle 12: Hämoglobinwerte der Kinder nach der Geburt

Mittelwert aller Kinder ($n = 83$):	$15,8 \pm 5,2$ g/dl
Mittelwert verstorbener Kinder ($n = 34$):	$14,3 \pm 5,6$ g/dl

Die Unterteilung der Patienten der hämatologischen Gruppe mit Anämien unterschiedlicher Ursachen in drei Schweregrade zeigte noch deutlichere Unterschiede zwischen gestorbenen und lebenden Kindern (s. Tab. 13).

Von 13 Kindern, die aufgrund einer Anämie nach kurzer Zeit verstarben, wiesen fünf eine schwere Anämie mit Werten unter 9 g/dl auf.

Der Mittelwert in dieser Gruppe betrug $11,1 \pm 5,9$ g/dl (bei sechs Patienten war bereits pränatal eine intrauterine Transfusion durchgeführt worden).

Bei den überlebenden Kindern dieser Gruppe (drei davon mit intrauterinen Transfusionen) lag der Mittelwert mit $14,4 \pm 4,7$ g/dl wesentlich höher, nur ein Kind wies nach Geburt eine schwere Anämie auf.

Tabelle 13: Letalität bei Kindern mit hämatologisch
bedingtem NIHF in Abhängigkeit vom Grad der Anämie:

Anämiegrad	gestorben	überlebt
schwere Anämie (< 9 g/dl)	5	1
mittelschwere A. (9-12 g/dl)	2	1
leichte Anämie (> 12 g/dl)	6	4
Hb: Mittelw. und Standardabw.	11,1 ± 5,9 g/dl	14,4 ± 4,7 g/dl

Gesamteiweiß (s. Tab. 14):

Für das Gesamteiweiß fand sich im Blut aller Kinder (n=81) ein Mittelwert von 4,2 ± 0,9 g/dl (Normalwert 5,7 ± 0,5 g/dl).

Bei den 53 überlebenden Kindern zeigten sich wiederum wesentlich höhere Werte mit 4,5 ± 0,8 als bei den verstorbenen mit 3,7 ± 1,1 g/dl.

Tabelle 14: Gesamteiweiß:

alle Kinder (n=81)	lebender K. (n=47)	verstorbener K. (n=34)
4,2 ± 0,9 g/dl	4,5 ± 0,8 g/dl	3,7 ± 1,1 g/dl

Eine Hypoproteinämie <4,5 g/dl wurde bei 42 Patienten gefunden (46,7%). Die Patienten verteilten sich auf folgende ätiologische Gruppen (s. Tab. 15).

Am häufigsten trat eine Erniedrigung des Gesamteiweiß bei Patienten mit Störungen des Lymphgefäßsystems (Chylothorax, Chylaszites, idiopathischer Hydrothorax) auf.

Acht von 17 Patienten mit Anämie unterschiedlicher Genese sowie alle Patienten der Gruppe mit NIHF unklarer ätiologischer Ursache wiesen eine Hypoproteinämie auf. Weiter fand sich eine Hypoproteinämie bei der Hälfte der Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen, bei sechs von 18 kardiologischen Patienten, beiden Patienten mit Veränderungen der Niere sowie bei einem von vier Patienten mit Infektionen.

**Tabelle 15: Verteilung der Kinder mit schwerer
Hypoproteinämie (<4,5g/dl) auf die ätiologischen Gruppen**

Ätiologische Gruppe	Anzahl	%-Anteil
Hämatologische Ursache	8	19
Kardiologische Ursache	6	14,3
Genetische Ursache	5	11,9
Infektiöse Ursache	1	2,4
Strukt. Veränd. d. Niere	2	4,8
Metabolische Störung	-	0
Lymphgefäßveränderungen	12	28,6
Idiopathischer NIHF	8	19
Sonstige Ursachen	-	0
Gesamt	42	100

Ausprägung des Hydrops fetalis

Zwei Autoren stellten Möglichkeiten der Einteilung der Patienten nach Schweregrad des Hydrops vor. Phibbs et al. (1971) teilten den beschriebenen Hydropsstatus bei RH-Erythroblastose bei der Geburt in vier Schweregrade ein:

1. Hepatomegalie und geringe periphere Ödeme
2. Hepatomegalie und ausgeprägte Ödeme
3. Hepatomegalie und Aszites oder Pleuraergüsse
4. Aszites, Pleuraergüsse und ausgeprägte Anasarka.

Hutchison et al. (1981) unterteilten vier verschiedene Gruppen eines Hydrops ohne Ergüsse und drei verschiedene Ausprägungen von Ergüssen in Körperhöhlen.

Da die Einteilung von Phibbs et al. (1971) eher für Kinder mit Hydrops fetalis bei Rhesusinkompatibilität zutrifft und die Einteilung von Hutchison et al. (1981) unpraktisch erscheint, wurde für unsere Untersuchung eine eigene Klassifizierung eingeführt.

Zusammenfassend bietet sich folgende Einteilung der verschiedenen Ausprägungen des Hydrops fetalis unserer 90 NIHF-Patienten an (s. Tab. 16):

1. bis zur Geburt zurückgebildeter Hydrops
2. Hautödeme bei Geburt ohne Höhlenerguß
3. Hautödeme und seröser Erguß in einer Körperhöhle
4. Hautödeme und seröse Ergüsse in zwei oder mehr Körperhöhlen

Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Gruppen (s. Tab. 16):

Gruppe 1:

Zwölf Patienten (13,3%) zeigten bei Geburt keine Zeichen eines Hydrops mehr. Von den insgesamt elf überlebenden Patienten dieser Gruppe waren vier Patienten mit einer supraventrikulären Tachykardie durch Anwendung von Antiarrhythmika erfolgreich therapiert worden. Bei drei Patienten hatte sich der Erguß nach Punktionen zurückgebildet (zwei Aszitespunktionen, eine Pleurapunktion), bei einem Patienten mit einem fetomaternalen Transfusionssyndrom nach einer intrauterinen Transfusion. Bei drei Kindern verschwand der Erguß spontan.

Gruppe 2:

Von den zwölf Patienten der Gruppe 2 (13,3%), die bei Geburt nur Hautödeme aufwiesen, überlebten zehn (s. Tab. 16):

Bei zwei Kindern erfolgte eine spontane Rückbildung des Hydrops bis zur Geburt. Bei sechs Patienten war eine Besserung des Hydrops nach intrauteriner Therapie einer supraventrikulären Tachykardie eingetreten, sowie bei zwei Kindern mit fetofetalem Transfusionssyndrom nach intrauteriner Transfusion.

Zwei Kinder verstarben: Ein Patient mit einem Rhabdomyom des linken Ventrikels verstarb in den ersten Stunden postnatal. Ein weiteres Kind erlag nach anfänglicher Besserung einer supraventrikulären Tachykardie den Folgen einer Sepsis.

Es verbleiben 66 Patienten, die dem klassischen Bild des nonimmunen Hydrops fetalis mit Ausprägung von Hautödemen und mindestens einem oder mehreren Ergüssen in Körperhöhlen entsprechen:

Gruppe 3:

Hiervon wurden 41 Patienten (45,6%) in die dritte Gruppe mit Hautödemen und Ergüssen in einer Körperhöhle eingeteilt werden. Von diesen Kindern überlebten 22, neun von ihnen wiesen einen Aszites, 13 einen Pleuraerguß auf. Aus dieser Gruppe verstarben 19 Kinder.

Gruppe 4:

Hautödem und seröse Ergüsse in mindestens zwei Körperhöhlen wiesen 25 Kinder auf (27,8%). In 21 Fällen lagen Hautödeme, Aszites und Pleuraerguß kombiniert vor, bei vier Kindern traten Hautödeme und Perikarderguß zusammen auf, davon bei zweien mit Pleuraerguß und Aszites und bei jeweils einem Kind mit Pleuraerguß oder Aszites. Mit 56% (14 von 25 Kindern) war die Letalität in dieser Gruppe erwartungsgemäß am höchsten.

Tabelle 16: Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad des Hydrops fetalis

Gruppe 1: Hydrops bei Geburt zurückgebildet (n = 12), 13,3%	
davon überlebende Patienten: 11 (92%):	
Hydrops ohne Therapie zurückgebildet	3
nach antiarrhythm. Therapie bei SVT	4
nach Pleurapunktion	1
nach Aszitespunktion	2
nach IUT bei FMT	1
davon ein Patient verstorben (8%):	
Anämie unklarer Genese, Z. n. IUT, Amnioninfektion, fragl. Hirnblutung	1

Gruppe 2: Nur Hautödem (n = 12) 13,3%	
davon überlebende Patienten: 10 (83%):	
Hydrops ohne Therapie zurückgebildet	2
nach antiarrhythm. Therapie bei SVT	6
nach IUT bei FFTS	2
davon verstorbene Patienten: 2 (17%)	
erst Besserung nach SVT, dann Sepsis	1
Rhabdomyom linker Ventrikel	1

Gruppe 3: Hautödem und seröser Erguß in einer Körperhöhle (n = 41) 45,5%			
	gestorben	leben	gesamt
Hautödem & Aszites	10	9	19
Hautödem & Pleuraerguß	9	13	22
gesamt	19 (46,3%)	22 (53,7%)	

Gruppe 4: Hautödeme, Ergüsse in zwei oder mehr Körperhöhlen (n = 25) 27,7%			
Ergußform	gestorben	leben	gesamt
Pleuraerguß & Aszites	12	9	21
Pleura-, Perikarderg., Aszites	1	1	2
Perikarderguß & Aszites	1	-	1
Pleura-, & Perikarderguß	-	1	1
gesamt	14 (56%)	11 (44%)	

Gewichtsverlust

Leider konnten nur bei 30 Patienten Werte ermittelt werden, die den durchschnittlichen Gewichtsverlust der Kinder während der ersten Tage durch Drainagen und Punktionen von Ergüssen oder langsames Ausschwemmen der Ödeme widerspiegeln. In vielen Fällen konnten die Kinder in den ersten Tagen nicht gewogen werden. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß 21 Kinder bereits am ersten Tag und weitere acht Kinder in der ersten Woche verstarben.

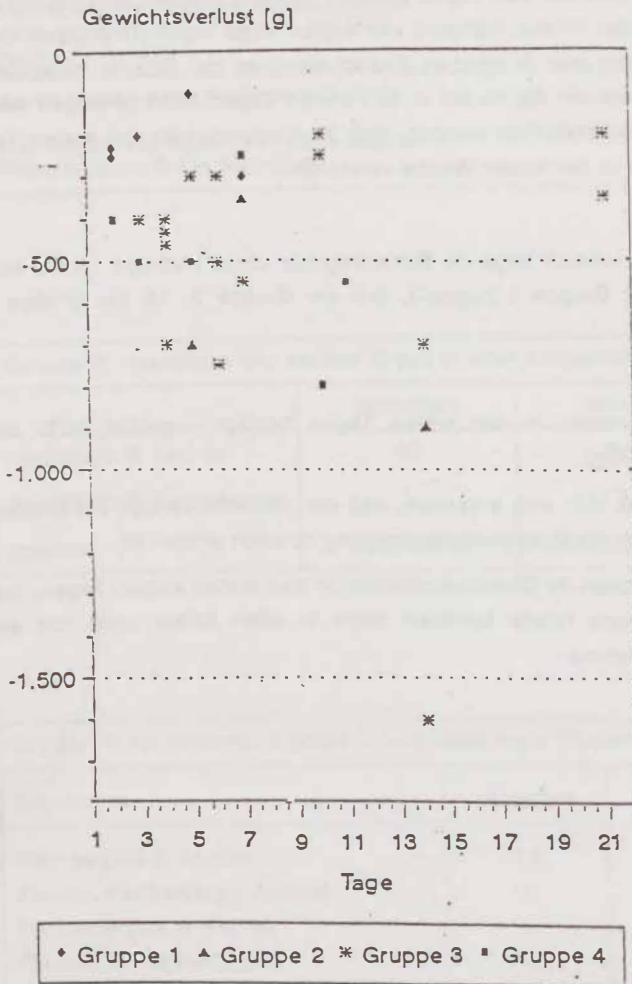
30 überlebende Kinder wiesen folgende Schweregrade eines Hydrops fetalis auf: Fünf Kinder wurden der Gruppe 1 zugeteilt, drei der Gruppe 2, 16 der Gruppe 3 und sechs der Gruppe 4.

Der normale Gewichtsverlust in den ersten Tagen beträgt ungefähr 10% des Geburtsgewichts (ca. 300g).

In der folgenden Graphik läßt sich erkennen, daß der Gewichtsverlust bei Kindern mit Hydrops fetalis durch die Ödemausschwemmung deutlich größer ist.

Die meisten Kinder erreichen ihr Gewichtsminimum in den ersten sieben Tagen. Der Schweregrad des Hydrops fetalis korreliert nicht in allen Fällen auch mit der maximalen Gewichtsabnahme.

Die folgende Graphik soll die Daten der größten Gewichtsverluste der einzelnen Kinder bis zum Erreichen des Gewichtsminimums zusammenfassen:



entsprechend den vier Schweregraden des Hydrops fetalis:

Gruppe 1: bis zur Geburt zurückgebildeter Hydrops

Gruppe 2: lediglich Hautödeme bei Geburt

Gruppe 3: Hautödeme und seröser Erguß in einer Körperhöhle

Gruppe 4: Hautödeme und seröse Ergüsse in zwei oder mehr Körperhöhlen

Komplikation Hirnblutung

Bei insgesamt elf Patienten trat im postnatalen Verlauf eine Hirnblutung auf. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Zugehörigkeit der betroffenen Patienten zu den einzelnen ätiologischen Gruppen, die Art der Hirnblutung sowie über den Verlauf, soweit Daten vorhanden.

Tabelle 17: Komplikation Gehirnblutung

Patient	Ätiologische Gruppe	Befunde und Verlauf
W.N.(Nr.13) 28.3.92	hämatologische Ursache	Hirnblutung II° rechts Entlassung nach 9 Wochen
C.II (Nr.11) 8.2.91	hämatologische Ursache	Hirnblutung II° rechts, III° links am 3. Tag Tod durch Nierenversagen
N.Z.(Nr.9) 21.5.90	hämatologische Ursache	Subependymale Blutung I° rechts Entlass. in gutem Zust. nach 6 Wo.
G.D.(Nr.6) 15.9.88	hämatologische Ursache	Subarachnoidalblutung am 11. Tag gestorben
W.S.(Nr.16) 11.3.89	hämatologische Ursache	Hirnblutung III° am 1. Tag gestorben
Z.B.(Nr.15) 27.4.89	idiopathischer NIHF	V.a. Subarachnoidalblutung bei erweitertem Extracerebralraum. Tod an HerzKreislaufversagen 1. Tag
W.(Nr.25) 15.2.85	kardiologische Ursache supraventrikuläre Tachykardie	kl. Blutung in linker Hinterhornspitze mit Auftreten von Krämpfen, nach 3 Wochen Tod durch Nierenversagen
W.(Nr.24) 7.10.85	kardiologische Ursache V.a. Endokardfibroelastose	Keimlagerblutung links am 3. Tag gestorben
B.D.(Nr.65) 30.12.87	Lymphgefäßstörung	Z.n. Keimlagerblutung I°, Heimmonitor wg. Apnoen, nach 6 Monaten keine Auffälligkeiten mehr
Sch.M.(Nr.86) 10.5.88	Lymphgefäßstörung	hämorrh. Infarkt rechts, 6. Tag Marklagerödem bds., Tod am 8. Tag
B.N.(Nr.79) 5.2.88	idiopathischer NIHF	Z.n. fetaler Ventrikeleinbruchsblutung beider Seitenventrikel, Hydrocephalus mit ventrikuloperitonealer Drainage, nach 4 Wo. Entlass., gute Entwicklung

Periventrikuläre Zysten im Gehirn wurden bei insgesamt 7 Patienten beobachtet:

Tabelle 18: Periventrikuläre Zysten

Patient	Ätiologie	Verlauf
E.S., 10.12.87	Verdacht auf Zellwegersyndrom,	gestorben nach 28 Stunden
K.M., 9.4.87	idiopathischer Hydrothorax	Krämpfe, Muskelhypotonie; Diagnosestellung am ersten Tag
K.Th., 20.5.87	Chylothorax, intraventrikuläre Zyste	(Diagnosestellung am ersten Tag, Zyste nach sechs Monaten nicht mehr nachweisbar, Entlassung nach vier Wochen
R.B., 23.7.89	idiopathischer NIHF (Gestose der Mutter, Perikard- Erguß, Aszites, Hautödem),	gute Entwicklung des Kindes
F.L., 9.11.89 nachweisbar	periventrikuläre Pseudozyste	Diagnosestellung am vierten Tag, Zyste nach 14 Tagen nicht mehr
B.J., 6.8.89	Fetomaternale Transfusion, Z.n. sechsmaliger IUT	Diagnosestellung am ersten Tag)
T.C., 22.8.89	Vorhofflattern, Herzinsuffizienz	Hydrops bei Geburt zurückgebildet

Man erklärt diese Zysten als Residuen nach ischämischen Hirninfarkten, aufgetreten vor allem in Fällen einer Anämie.

Da die zystischen Strukturen meist direkt nach der Geburt nachgewiesen werden konnten, kann man annehmen, daß sie sich bereits intrauterin entwickelt haben. Bei E.S. (10.12.87,Nr.45) gehören die Hirnzysten wahrscheinlich zum Krankheitsbild des Zellwegersyndroms (s.auch Kasuistiken).

2.3.2. Postnatale Therapie

Da die Kinder größtenteils als Frühgeborene (vor der 37. Schwangerschaftswoche) geboren wurden, bestanden die postnatalen Probleme zuerst einmal in den mit der Unreife des Kindes verbundenen Anpassungsschwierigkeiten. Zu Atemstörungen und Herz-Kreislauf-Problemen gesellten sich auch Schwierigkeiten, die durch die verschiedenen Ergüsse und generellen Flüssigkeitsansammlungen entstanden. Neben der mechanischen Behinderung durch Aszites und Pleuraergüsse (Punktion oder Drainage mit Ersatz der Proteine) mußten metabolische Entgleisungen (Azidoseausgleich, Elektrolytverschiebungen) behandelt und für eine schonende Ausschwemmung der Ödeme gesorgt werden.

Dazu kamen häufige Anämien, Infektionen, Insuffizienz verschiedener Organe (Leber, Niere, Herz) sowie Komplikationen durch die Erkrankungen, die ursächlich für die Entwicklung eines NIHF waren.

1. Herz-Kreislauf

Der Einsatz von Katecholaminen über die Reanimation hinaus gehörte bei nahezu allen Patienten zur intensivmedizinischen Therapie.

Eine Digitalistherapie wurde insgesamt bei 25 Patienten durchgeführt, oft vor allem bei kardiologischen Patienten als Weiterführung der pränatalen Therapie, aber auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz von Patienten anderer ätiologischer Gruppen: bei vier Patienten mit Chylothorax, zwei Patienten mit Chylaszites, zwei Patienten mit einer Infektion, einem Patienten mit Herzinsuffizienz bei Hämangioendotheliom der Leber, zwei mal bei einer Anämie sowie bei einem Patienten mit Trisomie 21 und einem Patienten mit idiopathischem NIHF.

Eine antiarrhythmische Therapie wurde bei 14 der 15 Patienten aus der kardiogenen Gruppe mit Herzrhythmusstörungen durchgeführt.

Vier Fälle einer bereits pränatal therapierten supraventrikulären Tachykardie zeigten nach Geburt keine pathologischen Veränderungen mehr und bedurften keiner weiteren Therapie. Eine Weiterbehandlung mußte in zehn Fällen erfolgen (s. Tab. 18).

Außerdem wurde bei einem Patienten mit Verdacht auf LE wegen eines AV-Blocks III° ein Therapieversuch mit Alupent (Orciprenalin) unternommen.

Wegen einer Hypothyreose als Nebenwirkung nach pränataler Amiodarontherapie mußte in vier Fällen Thyroxin substituiert werden.

Tabelle 18: Postnatale antiarrhythmische Therapie (n = 10)

Behandlung	Anzahl	Rhythmusstörung	Verlauf
Digitalis und Propafenon	2 1 1 2	Vorhofflattern WPW-Syndrom SVT SVT	Besserung nach 14 Tagen Besserung nach 14 Tagen Besserung nach 4 Wochen Therapie 1 Jahr lang da immer wieder SVT
Digitalis Verapamil Amiodaron	1	SVT	AV-Block III°, teilweise Wenckebachperiodik, 4 Wochen lang Rhythmusstörungen, Digitalis 6 Monate lang
Digitalis Flecainid	1	SVT	innerhalb von 14 Tagen nach Geburt vereinzelte Tachykardien
Amiodaron	1	SVT	Frequenzen von 220/min. innerhalb von 4 Wochen nach Geburt vereinzelte Tachykardien
Digitalis	1	Vorhofflimmern	Besserung nach 5 Tagen

Bei insgesamt 27 Patienten mußten zum Teil wiederholte Transfusionen durchgeführt werden.

Humanalbumininfusionen direkt nach der Geburt als Ausgleich der bereits pränatal bestehenden Hypoproteinämie, wurden in 24 Fällen durchgeführt.

Bei 43 Kindern, bei denen Punktionen oder Drainagen von Pleuraergüssen oder Aszites durchgeführt wurden, wurden anhand von regelmäßigen Laborbestimmungen des Serumalbumin- und Gesamteiweißgehalts die entstandenen Verluste durch Humanalbumininfusionen ersetzt.

2. Gerinnungsstörungen

Eine zu disseminierter intravasaler Gerinnungsstörung führende Verbrauchskoagulopathie, häufig in Zusammenhang mit dem Verlust an Gerinnungsfaktoren in die Ergüsse oder massivem Flüssigkeitsverlust, oder in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Schocks stehend, mußte in sieben Fällen durch Gabe von Fresh frozen Plasma und Heparin ausgeglichen werden.

Thrombozytenkonzentrate mußten in drei Fällen schwerer Thrombozytopenien verabreicht werden.

3. Atmung

In vielen Fällen bestand durch die ausgeprägte Lungenhypoplasie eine schwere Ateminsuffizienz. Bei zusätzlichem Bestehen einer pulmonalen Hypertension wurde mit Hilfe einer Tolazolingabe versucht die Oxygenierung zu verbessern. Ein Patient wurde zur Durchführung einer extrakorporalen Membranoxygenierung verlegt.

4. Infektionen (s. Tab. 19)

In 18 Fällen wurde die Durchführung einer gezielten antibiotischen Behandlung nötig. Infektionen, wie nekrotisierende Enterkolitiden (zwei Patienten), Pneumonien (drei Patienten) oder sogar Entwicklung einer Sepsis (vier Patienten) mit Nachweis verschiedener Erreger (B-Streptokokken, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Corynebakterien) führten trotz verstärkter antibiotischer Therapie oft zu Schocksymptomatik mit Herz-Kreislauf-Versagen und Tod des Patienten.

Tabelle 19: Lebensbedrohende Infektionen

Patient	Erkrankung	Verlauf
I.Ch., 23.6.85	nekrotisierende Enterokolitis	Darmperforation Operation
O.E., 25.6.92	chylöser Aszites nekrotisierende Enterokolitis	Sepsis, Kreislaufversagen Tod nach 4 Wochen
N.J. 21.5.90	Anämie nekrotisierende Enterokolitis	Entlassung nach 6 Wochen
M.B. 2.9.87	Pneumonie	Sepsis, Schock Tod nach 6 Tagen
K.M. 9.4.87	idiopath. NIHF Pneumonie	Krämpfe
K.M. 11.1.90	Pneumonie	Sepsis, Schock lebt
R.R. 9.4.88	Klebsiella-Sepsis	Entlassung nach 8 Wochen
G.D. 15.9.88	Pseudomonas-Sepsis	Multiorganversagen Tod nach 11 Tagen
V. 14.11.86	Zytomegalieinfektion	Tod am 2. Tag septischer Schock

5. Andere Therapien

Bei zehn Patienten wurde über die Durchführung einer Phototherapie bei ausgeprägter Hyperbilirubinämie berichtet. Bei einem Durchschnittsalter der Frühgeborenen von 32 Schwangerschaftswochen waren Fälle einer Hyperbilirubinämie jedoch sicherlich häufiger zu beobachten.

Bei einigen Patienten mußten auftretende Neugeborenenkrämpfe antikonvulsiv behandelt werden.

Bei einem Patienten wurde 14 Tage nach der Geburt wegen eines Dünndarmileus mit unklarer Peritonitis und Sepsis eine Operation notwendig. Er verstarb am 7. postoperativen Tag. Ein weiterer Patient mit Darmperforation bei nekrotisierender Enterokolitis wurde vier Wochen nach der Geburt operiert und überlebte den Eingriff.

2.4 Kasuistiken

1. Familiäre Fälle

Bei zwei Kindern, bei denen die Ursache für einen NIHF ungeklärt blieb, waren die Väter Brüder. Anamnestisch waren bei einer Mutter zuvor drei Frühaborte erfolgt.

Bei H.F. (4.10.85, Nr.77) war in der 24. Schwangerschaftswoche ein Hydrops aufgefallen, der bis zur 28. Schwangerschaftswoche rückläufig war. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine beidseitige Hydronephrose. Das Kind verstarb 18 Stunden nach der Geburt an respiratorischer Insuffizienz.

Bei dem Cousin H.D. (21.2.87, Nr.78) wurde ein Aszites und Hautödem ebenfalls in der 24. Schwangerschaftswoche erkannt. Während der wegen eines akuten prärenal Nierenversagens durchgeführten Peritonealdialyse am 10. Tag verstarb das Kind an Herz-Kreislauf-Versagen.

Ein weiteres Beispiel für einen familiär gehäuft auftretenden nonimmunen Hydrops fetalis stellt der Fall einer Schwangeren mit vier NIHF-Kindern dar. In den vorangegangenen drei Schwangerschaften zeigten sich folgende Veränderungen:

1. Polyhydramnion 31. Schwangerschaftswoche, Junge mit Hydrothorax, Aszites und Perikarderguß verstarb 95 Minuten nach Geburt. Extramedulläre Blutbildung in der Leber und Lungenhypoplasie.
2. Interruptio in der 21. Schwangerschaftswoche wegen multipler Mißbildungen (Vitium cordis: Transposition der großen Arterien, VSD, ASD, Linksherzhypoplasie), Hydrothorax, Aszites, Perikarderguß, normaler Chromosomensatz.
3. Polyhydramnion und Pleuraergüsse in der 31. Schwangerschaftswoche. Kind starb einen Tag nach Sectio in der 32. Schwangerschaftswoche; nach Geburt Hypoproteinämie, Anämie.

Die Mutter von D.B. (31.10.86, Nr.61) wurde in der 26. Schwangerschaftswoche aufgrund der belastenden Anamnese hospitalisiert. Bis dahin war die Schwangerschaft unauffällig. In der 28. Schwangerschaftswoche trat ein Polyhydramnion auf. Alle pränatalen Untersuchungen zur Auffindung einer ätiologischen Beziehung für die Entstehung eines NIHF waren negativ (TORCH, Kleihauer-Betke-Test, Chromosomenanalyse). Pränatal therapeutische Versuche bestanden in der umbilikalen Injektion von lyophilem Plasma, um die bestehende Hypoproteinämie auszugleichen, transplacenter Digitalisierung und diuretischer Behandlung über die Mutter.

In der 32. Schwangerschaftswoche wurde wegen drohender vorzeitiger Plazentalösung eine Sectio durchgeführt.

Das Kind wurde zehn Tage lang beatmet und mit Hilfe von Diuretika, Katecholaminen und Humanalbumininfusionen behandelt. Die beidseitigen Pleuraergüsse wurden über Drainagen abgeleitet und das Kind nach der Entwicklung chylöser Ergüsse mit mittelkettigen Triglyceriden ernährt (MCT-Diät). Die Ergüsse bildeten sich unter dieser Diät langsam zurück, und das Kind konnte am 51. Lebenstag entlassen werden. Es entwickelte sich in den nächsten Monaten ohne klinische und neurologische Auffälligkeiten.

2. Patient mit Zellwegersyndrom

Ein in der 33. Schwangerschaftswoche geborener Patient (E.S. 10.12.87, Nr.45) mit Verdacht auf Zellwegersyndrom (zerebrohepatorenales Syndrom) sowie Hydrops mit Pleuraergüssen zeigte eine ausgeprägte Hepatomegalie, Nierenvergrößerung und folgende Veränderungen des Gehirns: Lissenzephalie, Erweiterung des dritten Ventrikels, Zystenkonglomerat im Keimlager, hypoplastisches Kleinhirn und stark vergrößerte Zysterna magna. Weiter fanden sich diverse äußere Mißbildungen wie Syndaktylie, Klinodaktylie, hypoplastisches Genitale und tiefer Haaransatz.

Postnatal erfolgte eine Antibiotikatherapie bei Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom sowie die Ableitung der Pleuraergüsse über beidseitige Drainagen.

Auffälligkeiten des TORCH Screening Tests oder Chromosomenveränderungen lagen nicht vor. Der Patient ist bei progredienter Ateminsuffizienz 28 Stunden nach der Geburt gestorben.

3. Lupus erythematoses

D.Y., am 11.3.91 geborene Patientin (Nr.39), zeigte als klinische Symptomatik eine fetale Anämie, AV-Block III⁰, Hämangioendotheliom der Leber und Ikterus bei Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung der Mutter. Anhand laborchemischer Untersuchungen in der 32. Schwangerschaftswoche konnte ein systemischer Lupus erythematoses mit Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang DNA, Anti SS (A), Kernantikörpern und zusätzlichen Antikörpern gegen Thyreoglobulin sowohl bei der Mutter als auch beim Kind nachgewiesen werden, bei vorbekanntem M. Basedow der Mutter.

Pränatal in der 33. Schwangerschaftswoche konnte ein AV-Block III⁰ diagnostiziert werden. Die Routineuntersuchungen (Serologie, Virusnachweis, Chromosomenanalyse) waren sämtlich unauffällig.

Aufgrund zunehmender Herzinsuffizienz des Feten mußte eine Sectio eines 3.050 g schweren Mädchens mit massivem Hydrops der oberen Thoraxhälfte in der 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Die Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 min betrugen 4, 6 und 8. Der pH-Wert im arteriellen Nabelschnurblut betrug 7,36.

Unmittelbar nach der Geburt erfolgte die Intubation und Beatmung über 20 Tage. Die Herzfrequenz betrug bei AV-Block III⁰ 60/min. Die ausgeprägte fetale Anämie (Hb: 8,5 g/dl) und Thrombozytopenie (11000/mm³) erforderte die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

In der Histologie nach Operation eines Lebertumors zeigte sich ein infantiles Hämangioendotheliom, Zeichen einer mechanischen Cholestase mit degenerativem Hepatozytenschaden, sowie eine unspezifische reaktive Hepatitis. Postoperativ konnte ein deutlicher Rückgang des Ikterus und ein Abfall der Leberenzyme im Serum beobachtet werden.

Ein Therapieversuch des AV-Block III⁰ mit Alupent^R zeigte keinen Erfolg.

Fünf Monate nach der Geburt wurde bei Zunahme einer bestehenden Aorteninsuffizienz eine Herzschrittmacherimplantation durchgeführt.

Der Neurostatus war bis auf eine generalisierte muskuläre Hypotonie unauffällig.

4. Chorionangiome

L.H. (29.4.91, Nr.19) in der 34. Schwangerschaftswoche vaginal entbundene Patientin mit NIHF bei Chorionangiom der Mutter und diffuser Hämangioendotheliose der Leber mit cholestatischem Ikterus, bei Zustand nach ischämischem Hirninfarkt, wies postnatal aufgrund von multiplen diffusen Shunts in der Leber bei nur kleinem Ventrikelseptumdefekt und persistierendem Ductus arteriosus eine Kardiomegalie und therapiebedürftige Herzinsuffizienz auf.

Pränatal war eine schwere Anämie, Plazentahypertrophie sowie Oligohydramnie diagnostiziert worden. Postnatal wurden Anämie, Thrombozytopenie sowie eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung behandelt.

Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie sowie multiple Hämangiome der Haut bildeten sich im weiteren Verlauf zurück.

Bei retrospektiv vermutetem fetalanämischem Infarkt der Arteria cerebri posterior zeigte das Kind jedoch keine klinischen Symptome.

Eine pathologische Untersuchung ergab eine hochgradig reifungsgestörte Plazenta von extremem Übergewicht mit marginalem Chorionangiom vom postkapillärem und villösen Typ mit einem Nekrose-Anteil von bis zu 80%.

Diese Symptome des Kindes konnten keinem üblichen Krankheitsbild zugeordnet werden, jedoch war ein ähnlicher Fall von fetalem Hydros bei Chorionangiom mit Hydramnion, Lebergefäßanomalien und Hauthämangiomen bereits 1978 von Ruben Shturman-Ellstein beschrieben worden.

2.5 Verzeichnis der Patienten nach ätiologischen Gruppen

Aufgrund der nicht immer eindeutig zu klärenden Ätiologie des NIHF war die Zuordnung der Kinder zu einer bestimmten Gruppe oft schwierig. Insgesamt wurden sieben große Gruppen eingeteilt (siehe Ätiologie des Literaturteils) zuzüglich der Gruppe sonstiger Fälle, in die nur ein Fall eines Chorionangioms ohne Anämie als plazentare Ursache eingeteilt wurde, und der idiopathischen Gruppe, für deren Fälle keine ätiologische Zuordnung des NIHF gefunden werden konnte.

1. Hämatologische Ursachen

Die Gruppe der hämatologischen Erkrankungen enthielt ausschließlich Patienten mit Anämien entweder durch fetomaternale oder fetofetale Transfusions Syndrome und Anämien, deren Ursache nicht eindeutig geklärt werden konnte. Eine Alphathalassämie konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Fünf Patienten mit fetomaternalem Transfusionsyndrom wurden pränatal diagnostiziert und mit Hilfe intrauteriner Transfusionen behandelt. Zwei dieser Kinder starben an den Folgen einer Ateminsuffizienz. Bei einem Patienten bildete sich der Hydrops bereits bis zur Geburt zurück.

Von acht Zwillingskindern mit fetofetalem Transfusionsyndrom überlebten nur zwei Donatoren, die übrigen verstarben meist kurze Zeit nach der Geburt an den Folgen von Herzinsuffizienz, Hirnblutungen oder Nierenversagen. In zwei Fällen handelte es sich um Akzeptoren. Bei einem der Akzeptoren (W. 22.12.91, Nr.12) mit massivem Hydrops und zunehmender AV-Insuffizienz wurden zur Entlastung pränatal Fetalblutentnahmen im Sinne eines Aderlasses und eine transplacentare Digitalisierung durchgeführt. Nach erfolglosem Versuch eines Fetozids des Donators setzten vorzeitige Wehen ein, die Zwillinge wurden vaginal entbunden, starben jedoch beide wenige Stunden später.

2. Kardiologische Ursachen

Anatomische Fehlbildungen

Hier wurden drei Fälle eines vorzeitig verschlossenen Foramen ovale, ein Patient mit Herztumor des linken Ventrikels (Rhabdomyom) und ein Patient mit EndoKardfibroelastose zusammengefaßt.

Bei drei dieser Patienten führten Komplikationen der Erkrankung durch Herzinsuffizienz und Asphyxie kurze Zeit nach der Geburt zum Tod. Nur zwei Kinder mit der Diagnose eines vorzeitigen Verschlusses des Foramen ovale überlebten.

Herzrythmusstörungen

Diese 15 Patienten, von denen ein Großteil bereits pränatal erfolgreich therapiert werden konnte, wiesen insgesamt die beste Prognose auf. Nur ein Kind mit schwerer Tachyarrhythmie starb nach drei Wochen an den Folgen einer Herz- und Niereninsuffizienz (s. auch prä-, und postnatale Daten).

Tachyarrhythmien mit Erregungsursprung in den Vorhöfen wiesen 14 Patienten auf (neun Patienten mit supraventrikulären Tachykardien, drei Patienten mit Vorhofflattern, ein Patient mit Vorhofflimmern und ein Patient mit Wolff-Parkinson-White Syndrom). Beim letztgenannten Patienten (SR, 3.10.85, Nr.26) ergaben sich im weiteren Verlauf verschiedene Komplikationen. Bis zur Geburt war ein generalisierter Hydrops fetalis nach Therapie mit Digitalis und Verapamil bereits rückläufig. Nach der Geburt besserten sich die Rhythmusstörungen unter Anwendung von Rytmonorm und Digitalis im Verlauf von zwei Wochen. Am 6. Tag mußte jedoch wegen eines Mekoniumpfropfsyndroms und folgender Darmperforation operiert werden. Auch die folgende Sepsis, Verbrauchskoagulopathie sowie Nierenfunktionsstörung überlebte das Kind. Nach neun Wochen konnte es entlassen werden, zeigte jedoch im weiteren Verlauf neurologische Auffälligkeiten, wie Muskelhypotonie und psychomotorische Retardierung.

Bei einem Kind konnte das Vorliegen eines AV-Block III° bei systemischem Lupus erythemathodes nachgewiesen werden (s. Kasuistiken).

3. Genetische Ursachen

Chromosomenaberrationen

Insgesamt vier Patienten dieser Gruppe wiesen eine Trisomie 21 (M. Down) auf, die in drei Fällen bereits durch pränatale Chromosomenanalyse festgestellt wurde. (In einem Fall war keine Einwilligung zur Amniozentese gegeben worden.).

Zwei Patienten starben. Ein Kind wurde in moribundem Zustand mit generalisiertem Hydrops, Bradykardien von 40/min und schwerer Asphyxie geboren und verstarb wenige Stunden später.

Beim zweiten bestand pränatal ein beidseitiger Hydrothorax, Ascites und eine Hypoproteinämie, postnatal entwickelte sich eine Koagulopathie, evtl. durch Verlust von Gerinnungsfaktoren in die Pleuraflüssigkeit, und eine Pneumonie, aus der sich eine Sepsis entwickelte, an der das Kind am sechsten Tag verstarb.

Zwei Kinder überlebten: Bereits pränatal hatte sich beim ersten Kind ein massiver Ascites gebildet, der sich auch nach zweimaliger Punktion und Digitalisierung bis zur Geburt nicht zurückbildete. Postnatal wurde eine Kardiomegalie, Hepatomegalie, sowie eine transitorische Leukose mit Knochenmarksinfiltration von unreifen myeloischen Blasten diagnostiziert.

Das andere überlebende Kind mit M. Down wies vor Geburt beidseitige Pleuraergüsse auf, später entwickelte sich ein Chylothorax, der sich bei Ernährung mit mittelkettigen Triglyceriden gut zurückbildete.

Genetische Veränderungen ohne Chromosomenaberrationen

Insgesamt wurden sieben Patienten mit syndromalen Veränderungen in diese Gruppe eingeteilt:

Zellweger Syndrom (Beschreibung des Patienten, s. spezielle Fälle).

Jeune Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie): Wegen ausgeprägter EPH-Gestose der Mutter mußte die vaginale Geburt bei diesem Patienten in der 32 Schwangerschaftswoche eingeleitet werden. Pränatal war zur Ableitung des massiven Ascites ein Pigtailkatheter implantiert worden. Das Kind verstarb an Leber-, und Nierenversagen nach 13 Tagen.

Noonan Syndrom: Der einzig überlebende Patient mit syndromalen Veränderungen und zwischen der 23. und 30. Schwangerschaftswoche nachweisbarem Hydrops, wies ein Hygroma colli auf, das sich wahrscheinlich durch eine Lymphabflußstörung im Nacken mit fehlender Entwicklung der Verbindung zum jugulären Venensystem entwickelt. Postnatal konnten Dismorphiezeichen des Gesichts, Augenveränderungen (Iriskolobom, Staphylomastocion bds., Mikrokornea, Netzhautkolobom) Vierfingerfurche, ein mässiger Hydrocephalus int. bei frontaler Hirnatrophie, sowie eine Verschmelzungsniere mit Auftreten eines vesicourethralen Refluxes beobachtet werden.

Nicht klassifizierbare Syndrome:

V.a. Sonderform einer Osteogenesis imperfecta: Der Patient wies kurze Extremitäten und einen sehr grazilen Knochenbau auf. Pränatal waren außer einem Polyhydramnion, das zur Entlastung punktiert wurde, keine weiteren Auffälligkeiten beobachtet worden. Der Patient befand sich nach Geburt in sehr schlechtem Zustand und verstarb am ersten Tag. Die histopathologische Untersuchung zeigte folgende Veränderungen: Makrocephalie, Mikrocolon, Hepatomegalie und Struma, sowie prämaturner Verschluss der Sagittal- und Sphenoidalnähte.

Systemische Skeletterkrankung: Dismorphie des Gesichts und des Skeletts, papierdünne Rippen und dünne Kalotte waren die beobachteten Veränderungen. Pränatal wurde eine Para- und Thorakozentese bei generalisiertem Hydrops sowie eine transplacentare Digitalisierung vorgenommen. Das Kind verstarb am 2. Tag an den Folgen einer Hirnblutung und respiratorischen Insuffizienz.

Zwei weitere Patienten, deren Anämien pränatal durch intrauterine Transfusionen behandelt wurden, wiesen u.a. Mißbildungen des Gehirns, der Leber und Milz und des Urogenitaltraktes auf, die keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden konnten.

4. Infektionen

Bei vier Patienten konnten Zeichen einer Infektion als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung eines NIHF gefunden werden.

Beim ersten Patienten wurde pränatal ein fetaler Aszites diagnostiziert, der postnatal auf eine wahrscheinlich konnatale Hepatitis zurückgeführt werden konnte. Die festgestellten Anti Hbc Antikörper beim Kind waren wahrscheinlich mütterlichen Ursprungs, da kein Anti Hbc IgM nachweisbar war. Außer einer Spleno- und Hepatomegalie und einem Vitamin K Mangel zeigte sich nur eine leichte Erhöhung der Transaminasen, die innerhalb der nächsten 14 Tage rückläufig war.

Das zweite Kind verstarb innerhalb des ersten Tages an den Folgen eines generalisierten Hydrops fetalis mit Myokarditis, Nephritis und subpleuralen Abszessen bei Listerioseinfektion. Drei Tage vor Geburt war Fieber bei der Mutter aufgetreten und der Hydrops diagnostiziert worden. Trotz Antibiotikatherapie und Tokolyse konnte die schnelle Geburt des infizierten Kindes nicht verhindert werden. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab eine Hepatosplenomegalie, und die Zeichen einer generalisierten Infektion mit *Listeria monocytogenes* mit einer Meningitis, Meningoenzephalitis sowie einer Myokarditis.

Beim dritten Kind, geboren in der 32. Schwangerschaftswoche, wurden IgM-Antikörper bei Mutter und Kind gegen Zytomegalie nachgewiesen. Pränatal zeigte sich bei der Ultraschalluntersuchung ein Hydrozephalus internus, ein Aszites und Pleuraergüsse. Die pränatale Therapie bestand in einer Aszitespunktion, intrauterinen Transfusionen und Gabe von Polyglobulin. Die transplacentare Digitalisierung mußte wegen Unverträglichkeit bei der Mutter abgesetzt werden. Das Kind war bei der Geburt in sehr schlechtem Zustand und verstarb nach zwei Stunden.

Beim letzten Kind dieser Gruppe war bereits pränatal eine Infektion wegen des Nachweis von erhöhtem IgM nach Varizella-Zoster-Infektion der Mutter in der 27. Schwangerschaftswoche vermutet worden. Weiter ergab sich der Verdacht auf eine fetale Myokarditis. Postnatal zeigten sich Residuen eines entzündlichen

Geschehens, wie Chorioretinitis und Hepatomegalie sowie eine Mikrocephalie mit Hydrocephalus internus. Es konnte jedoch kein Virusnachweis erbracht werden und die Ursache für die Infektion nicht geklärt werden. Im weiteren Verlauf wurde eine beidseitige Amaurosis, eine schwere psychomotorische Retardierung und drei Jahre später die ersten Anzeichen einer sich manifestierenden Epilepsie festgestellt.

5. Strukturelle Veränderungen

Nur zwei Patienten mit Veränderungen der Niere gehören dieser ätiologischen Gruppe an. In beiden Fällen wurde eine Oligohydramnie diagnostiziert. Bei V.a. Urethraklappen, die zu Hydronephrose und massivem Hydrops führten, erfolgte bei beiden Kindern die Implantation eines Pigtailkatheters zur Ableitung der Ascitesflüssigkeit. Bei einem Kind war der Hydrops daraufhin bis zur Geburt rückläufig, während das andere an den Folgen eines sich entwickelnden urinösen Ascites und einer schweren Asphyxie verstarb.

6. Metabolische Ursachen

Nur bei einem Kind mit einer Mukopolysaccharidspeichererkrankung konnte eine metabolische Ursache eines NIHF gefunden werden. Da diese Erkrankung genetisch bedingt ist, hätte man dieses Kind auch in die Gruppe genetischer Ursachen ohne Chromosomenanomalien einordnen können.

Dieses türkische Kind blutsverwandter Eltern (M.K., 25.8.88), geboren in der 35. Schwangerschaftswoche, wies bei Geburt Hautödeme, einen rechtsseitigen Pleuraerguß sowie Ascites auf. Postnatal entwickelte sich eine zunehmende Kardiomegalie, Hepatomegalie und Hyperbilirubinämie. Durch Ultraschalluntersuchung des Gehirns wurden Echoverdichtungen der Stammganglien, per Computertomographie Zeichen einer Hirnatrophie nachgewiesen. Im Knochenmarkspunktat konnten grobleibige Zellgruppen, als fragliche Speicherzellen beobachtet werden. Diese Veränderungen stellten sich später als typische Veränderungen bei Galakto-Sialidose, einer autosomal rezessiv vererbten Mukopolysaccharidspeichererkrankung mit Mangel an Sialidase (Neuraminidase), der zur Speicherung von Mucopolysacchariden und Sphingolipiden in verschiedenen Organen führt, heraus.

7. Störungen des Lymphgefäßsystems

Dieser Gruppe gehören insgesamt 18 Patienten mit Chylothorax (zwölf) und Chylascites (sechs) an.

Chylothorax

Zwölf Patienten wiesen pränatal beidseitige Ergüsse auf, die in sieben Fällen punktiert wurden und sich postnatal, nach erster enteraler Ernährung in chylöse Ergüsse mit trübem Aussehen und teilweise erhöhten Werten an Cholesterin, Eiweiß, Triglyceriden und Lymphozyten umwandelten. Durch Umstellung der Ernährung von adaptierter Milch auf Nahrung mit erhöhtem Anteil an mittelkettigen Triglyceriden (MCT Diät, Alfaré) bildeten sich die Ergüsse in allen Fällen innerhalb der nächsten Wochen zurück.

Chylascites

Sechs Patienten wiesen einen Chylascites auf, der pränatal in fünf Fällen punktiert wurde. Einer dieser Patienten starb an den Folgen einer Sepsis nach Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis, bei einem anderen bildete sich der Ascites nach Punktion bis zur Geburt ganz zurück.

Bei einem Patienten entwickelte sich ein Hygroma colli, einer weiteren Störung von Lymphabflußwegen, die entweder in Verbindung mit anderen Ergußformen oder isoliert auftreten kann. Es handelt sich um eine lokale Abflussbehinderung der cervikalen Lymphbahnen in das juguläre Venensystem mit Flüssigkeitsansammlungen im Nacken.

8. Idiopathischer NIHF

Von sechs Patienten dieser Gruppe, bei denen keine ätiologische Zuordnung gefunden werden konnte, starben vier innerhalb weniger Tage:

(U, 3.12.90, Nr.81): Nach pränatal punktierten Ascites, sowie Hydrothorax wies der Patient außer einem massiven Hautödem bei Geburt keine Ergüsse mehr auf. Eine Anämie oder Hypoproteinämie oder sonstige Ursache für die Entstehung des Hydrops fetalis konnte nicht nachgewiesen werden. Fünf Stunden nach der Geburt verstarb das Kind an den Folgen einer schweren Ateminsuffizienz und Azidose.

(V II, 24.5.85, Nr.76): Dieses Zwillingsskind einer Schwangerschaft nach mehrjähriger Hormonbehandlung, mit generalisiertem Hydrops, Lungenödem und Hypoproteinämie, entwickelte im weiteren Verlauf eine Nierenfunktionsstörung und verstarb nach sechs Tagen bei genereller Blutungsneigung nach Durchführung einer Peritonealdrainage. Der pathologische Befund zeigte keine Klärung der zugrundeliegenden Ursache.

Zwei weitere verstorbene Patienten, (H.F., 4.10.85, und H.D., 21.2.87) werden unter *Kasuistiken* detailliert beschrieben.

Zwei Kinder überlebten:

Bei einem Kind (B.N. 5.2.88, Nr.79) mit generalisiertem Hydrops, war ein Hydrocephalus internus als einzige pränatale Veränderung festgestellt worden. Kardiologisch zeigten sich bis auf einen kleinen Li-re Shunt auf Vorhofebene keine Auffälligkeiten. Es war keine Anämie oder Hypoproteinämie nachweisbar. Nach vier Wochen konnte der Patient entlassen werden. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine leichte Muskelhypotonie und gelegentlich Bradykardien. Sechs Monate später wurde eine ventrikuloperitoneale Mitteldruckdrainage bei weiterhin bestehendem Hydrocephalus int. implantiert.

Bei R.B.(23.7.89, Nr.80), einem in der 24. Schwangerschaftswoche geborenen Kind mit pränatal diagnostiziertem Ascites und Hautödem bei Gestose der Mutter, konnten auch postnatal außer einem zusätzlich bestehenden Perikarderguß, einer leichten Hypoproteinämie und periventrikulären Pseudozysten im Gehirn keine Veränderungen erkannt werden, die die Entstehung eines NIHF hätten erklären können. Das Kind konnte in gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

9. Sonstige Veränderungen

Insgesamt neun Patienten wurden in dieser Gruppe zusammengefaßt:

Idiopathischer Hydrothorax

Folgende sechs Patienten wiesen nicht nur vor Geburt sondern auch nach Beginn der Ernährung einen Hydrothorax auf, dessen Ursache nicht geklärt werden konnte. Durch die eingeschränkte Lungenreifung entwickelte sich bei allen Patienten eine Ateminsuffizienz durch Lungenhypoplasie. Ein Polyhydramnion war in jedem Fall nachweisbar.

Nur zwei dieser Patienten überlebten, bei einem hatten sich die Ergüsse bis zur Geburt bereits zurückgebildet.

Ein passagerer Ascites

ungeklärter Ursache, der sich bis zur Geburt zurückbildete wurde bei zwei Patienten beobachtet.

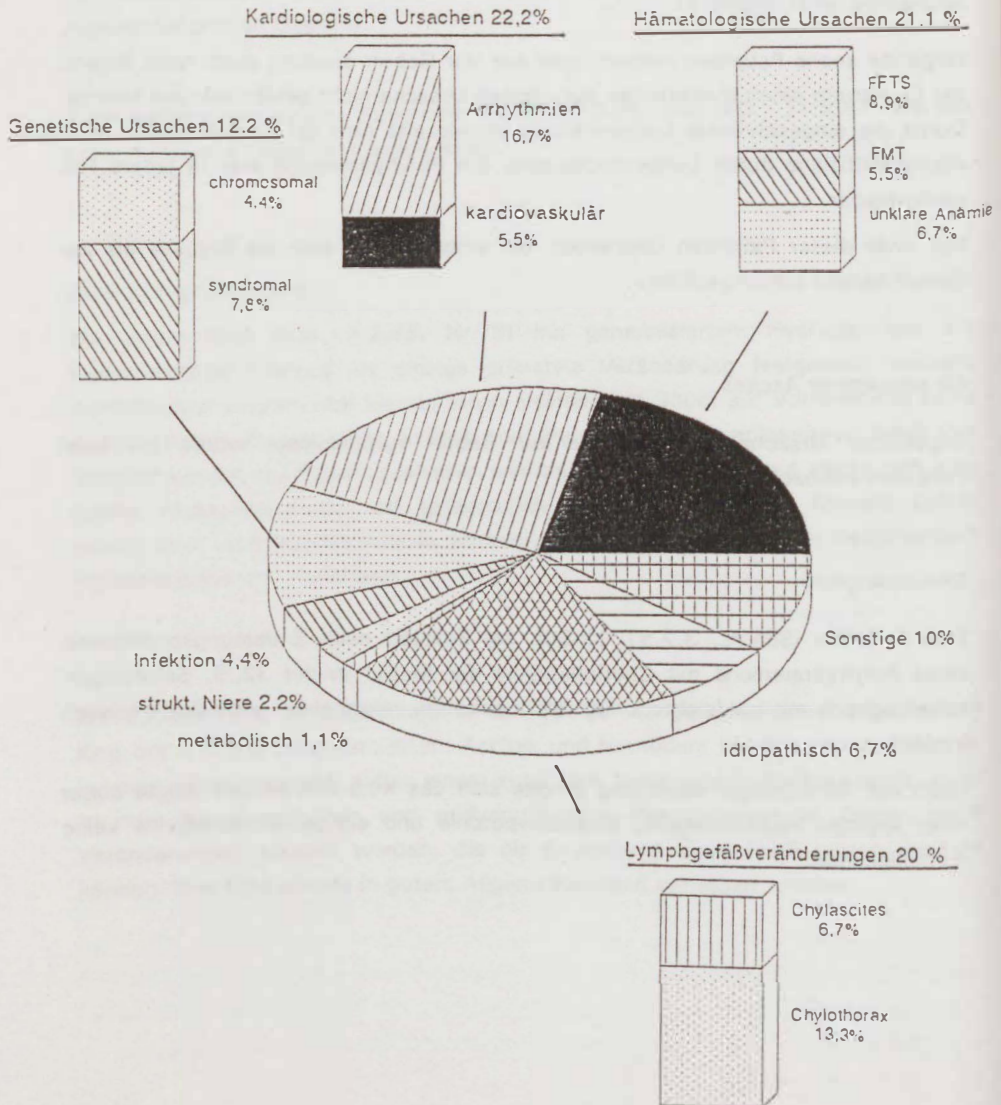
Chorionangiom

Eine Patientin (Sch.A., 3.7.91, Nr.90), bei Zustand nach Entlastungspunktionen eines Polyhydramnions mit Chorionangiom der Mutter in der 32./5. Schwangerschaftswoche mit nur leichtem Hautödem geboren, zeigte einen komplikationslosen Verlauf.

Nach nur 24-stündiger Beatmung erholte sich das Kind schnell und zeigte außer einer leichten Hepatomegalie, Muskelhypotonie und eitriger Konjunktivitis keine Auffälligkeiten.

Die folgende Graphik veranschaulicht noch einmal die Verteilung unserer Patienten auf die einzelnen ätiologischen Gruppen:

Abb. 2



Verzeichnis der Patienten nach ätiologischen Gruppen

1. Hamatologische Ursachen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
1. B., St. 12.12.85 (35 SSW)	fetomaternale Transfusion	fetale Anämie, 5 x IUT	Rotavirus- enteritis periventr. Mark- lagerzysten, Hydrocephalus internus	gute Entwick- lung, Kontrolle nach 1 Jahr
2. A. 11.08.88 (28 SSW)	V a fetomater- nale Transfusion	fetale Anämie, 4 x IUT, Digitali- sierung, EPH Gestose	Lungenhypopla- sie	† 1. Tag; Ateminsuffizienz
3. B., J. 6.08.89	fetomaternale Transfusion	6 x IUT	Hydrops bei Ge- burt zurück- gebildet, Hirn- zyste	Entlassung nach 5 Wochen
4. L., M. 5.02.91 (31 SSW)	fetomaternales Transfusions- syndrom	IUT	Lungenhypopla- sie, Katarakt	Entlassung nach 8 Wochen (3 Tage Beat- mung)
5. K., Th. 8.12.91 (31 SSW)	fetomaternales Transfusions- syndrom	2 x IUT, rezidivierender Fall	Lungenhypopla- sie, Schocksympto- matik	† wenige Stunden

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
6. G., 1. 15.09.88 (32 SSW)	FFTS, Donator	Digitalis wegen Tachykardie, gen. Hydrops	Herzinsuffizienz Subarachnoidalblutung, Sepsis. Anurie, Leber-Nierenversagen	† 10 Tage
7. B., 1. 23.07.89	FFTS, Akzeptor	EPH Gestose	massiver Hydrops, Pencarderguß	† 50 Minuten
8. M., 1. 10.09.89 (32 SSW)	FFTS, Akzeptor	11 x Fruchtwasserpunktion, Digitalisierung	Herzinsuffizienz Lungenhypoplasie	† 1. Tag
9. N., 1. 21.05.90 (33 SSW)	FFTS, Akzeptor	Fruchtwasserpunktion, Fetalblutentnahme	Herzinsuffizienz Hirnblutung I°, nekrotisierende Enterokolitis	Entlassung nach 6 Wochen
10. H., 2. 04.12.90 (28 SSW)	FFTS, Akzeptor	Polyhydramnion	Herzinsuffizienz Lungenhypoplasie, Hirnblutung	† 8 Stunden
11. C., 2. 08.02.91 (29/4 SSW)	FFTS, Donator	Ascitespunktion IUT	Ascites bei Geburt zurückgebildet, Hirnblutung, Lungenhämorrhagie, Nierenversagen	† 2 Tage

Patient	Charakteristika	prinatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
12. W. 22.12.1991	FFTS, Akzeptor	AVinsuffizienz, Digitalisierung, 6 x Fetalblutentnahme, Versuch des Fetozids des Donators	massiver Hydrops, Bradykardie	† wenige Stunden
13. W. 2. 28.03.92	FFTS, Akzeptor	Herzinsuffizienz		lebt
14. B., T. 23.02.84 (35/2 SSW)	unklare Ursache	Ascitespunktion transplacentare Digitalisierung, EPH Gestose	Herzinsuffizienz DIC	† 3. Tag
15. Z., B. 27.04.89 (27/4 SSW)	unklare Anämie	Amnioninfektionssyndrom, AVinsuffizienz, transplacentare Digitalisierung, EPH Gestose	Hydrops bei Geburt zurückgebildet, Extracerebralraum erweitert, fragl. Blutung, Lungenhypoplasie	† wenige Stunden
16. W., S. 11.03.89 (33 SSW)	Anämie		Hirnblutung III ^a Dysmorphiezeichen (Facies, Ohr, enger Thorax)	† 1. Tag

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
17. G. D 06.06.90 (32 SSW)	unklare Anämie	peritoneo-amnialer Katheter bei massivem Ascites. 3 x IUT, transplacentare Digitalisierung	Lungenhypoplasie, schwere Hirnschädigung durch Asphyxie	† 7 Tage
18. K., St 30.06.90 (32 SSW)	unklare Anämie	IUT, transplacentare Digitalisierung, Ascitespunktion EPH Gestose	Dünndarmileus bei infiziertem Ascites, gramneg. Sepsis	† 3 Wochen
19. L., H 29.04.91 (34 SSW)	Anämie	Anämie Mutter u. Kind, Placentahypertrophie, Oligohydramnie	Chorionangioma der Mutter, Herzinsuffizienz; Hamangioendotheliose der Leber, Thrombozytopenie; fetale ischämische Hirninfarkt, DIC, cholest. Ikterus	Entlassung nach 10 Wochen

2. Kardiovaskuläre Veränderungen

Fehlbildungen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
20. D. 02.04.87 (32 SSW)	vorz. Verschluss Foramen ovale	Pleuraergüsse bds, Pleurapunktion	Lungenhypoplasie; schwere Asphyxie; Azidose	† wenige Stunden

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
21. F., L. 09.11.89 (37 SSW)	V a Verengung Foramen ovale		idiopath. Thrombo- zytopenie. Osteoporose	Entlassung nach 4 Wochen
22. K., M. 11.01.90 (35 SSW)	vorz. Verschuß des Foramen ovale	transplacentare Digitalisierung Pericard-, Pleuraerguß	Herzinsuffizienz. Sepsis	Entlassung nach 8 Wochen
23. H., M. 31.12.84 (34 SSW)	Herztumor		Rhabdomyom, li Ventrikel	† einige Stunden
24. W., M. 07.10.85 (33 SSW)	V a Endocard- fibroelastose	transplacentare Digitalisierung, gen. Hydrops	schwere Tricuspidalinsuffizienz. Kardiomyopathie, Stad. der Dekompensation	† 3 Tage

Rhythmusstörungen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
25. W. 15.02.85 (34 SSW)	Vorhofflattern	Digitalisierung intraperitoneal + transplacentar; keine Besserung	Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz Niereninsuffizienz	† 3 Wochen
26. S., R. 03.10.85 (33 SSW)	Wolff-Parkinson- White-Syndrom	Ascitespunktion Digitalisierung + Verapamil; leichte Besserung	Arrhythmie-therapie, Hydro- cephalus int., Sepsis, Nieren- insuffizienz	Entlassung nach 9 Wochen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
27. S., R. 7.11.85 (32 SSW)	SVT	transplacentare Digitalisierung, Verapamil	Digitalis und Rythmonorm, Dauertherapie 1 Jahr	Entlassung nach 6 Wochen
28. F., K. 06.09.86 (35 SSW)	Vorhofflimmern	mehrfache Ascitespunktion, Digitalisierung u. Propafenon	Vorhofflattern, Kardiomegalie; Schockniere; AV-Klappeninsuffizienz	Entlassung nach 8 Wochen
29. Sch., B. 24.05.88 (38/5 SSW)	SVT	transplacentare Digitalisierung erfolglos; Amiodaron u. Digitalis intravasal erfolgreich, Hydrops rückläufig	weiterhin SVT-Therapie mit Digitalis, Verapamil und Amiodaron	Entlassung nach 5 Wochen
30. F., Ch. 17.06.89 (39/5 SSW)	SVT	transplacentare Digitalisierung, Amiodaroninjektion, Hydrops bei Geburt zurückgebildet, EPH-Gestose	AV-Insuffizienz; Therapie mit Amiodaron, Rotavirusenteritis	Entlassung nach 4 Wochen
31. B., B. 14.07.89 (37 SSW)	SVT	Herzinsuffizienz, Digitalis, Verapamiltherapie ohne Erfolg; Amiodaron intravasal	Hydrops bei Geburt zurückgebildet, antiarrhythmische Therapie mit Digitalis, Propafenon	Entlassung nach 4 Wochen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
32. S., A. 02.08.89 (40 SSW)	SVT	Digitalis-, Verapamithherapie	keine Arrhythmien mehr	Entlassung nach 4 Wochen
33. T., C. 22.08.89 (37 SSW)	Vorhofflattern	massiver Hydrops, Herzinsuffizienz, Digitalis, Amiodaron, 6 x intravasal	Hydrops bei Geburt zurückgebildet; keine Arrhythmien	gute Entwicklung
34. U., F. 08.11.89 (35 SSW)	SVT	Digitalis	Ductusligatur, langfristige Digitalis-, Propafenontherapie	gute Entwicklung
35. Th., Z. 01.06.90 (33 SSW)	Vorhofflattern	Digitalis- und Verapamithherapie erfolglos, Amiodaron intravasal bei AV Block III° Cardioversion, Parvovirusinf. d. Mutter, 30. SSW	Vorhofflattern, Herzinsuffizienz Amiodaroninduzierte Hypothyreose	Entlassung nach 10 Wochen, (Beatmung 14 Tage)
36. S., M. 07.10.90 (35/5 SSW)	SVT	Amiodaron intravasal keine Besserung; Fruchtwasserpunktion	Pleuradrainagen keine antiarrhythmische Therapie	Entlassung nach 4 Wochen (12 Tage Beatmung)
37. R., V. 25.03.91 (37 SSW)	SVT	Digitalisierung, Verapamithherapie ohne Erfolg, Amiodaron	Hydrops bei Geburt zurückgebildet, keine Arrhythmien	Entlassung nach 4 Wochen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
38. P., M. 14.06.92 (41 SSW)	SVT	transplacentare Digitalisierung, Flecainide	pulmonale Anpassungsstörung selten Tachykardien	Entlassung nach 14 Tagen
39. D., Y. 11.03.91 (34 SSW)	AV Block III°	Autoimmun AK der Mutter, SLE Anämie	Neugeborenen LE bei SLE der Mutter (Anti SS-A AK des Kindes positiv Kern AK erhöht)	Entlassung nach 4 Wochen; (20 Tage Beatmung); nach 6 Monaten Schrittmacherimplantation bei drohender Aorteninsuffizienz

3. Genetische Ursachen

chromosomale Aberrationen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
40. D. 08.05.86 (29 SSW)	M. Down	Chromosomenveränderungen bekannt		† einige Stunden
41. G., F. 23.09.86 (39 SSW)	M. Down	Pleuraergüsse bds., Pleurapunktion	Chylothorax, MCT Diät, Ductusligatur	Entlassung nach 7 Wochen
42. M., B. 02.09.87 (32 SSW)	M. Down	Pleuraergüsse bds., Pleurapunktion, keine Chromosomenanalyse	Verbrauchs-koagulopathie, Pneumonie, septischer Schock	† 6 Tage

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
43. R., M. 09.04.88 (34 SSW)	M. Down	transplacentare Digitalisierung, fetaler Ascites, Chromosomenveränderungen bekannt	transitorische Leukose (kong. Leukämie), Z.n. Klebsiella sepsis	Entlassung nach 8 Wochen

genetische Störungen ohne chromosomale Aberrationen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
44. D. 31.03.84 (35 SSW)	V.a. Dysmorphiesyndrom	Anämie, unklare Ursache	Microcephalie, dysplastische Milz, Nierenkelchektasie, intersexuelles Genitale	† 8 Wochen
45. E., S. 10.12.87 (33 SSW)	V.a. Zellweger Syndrom (Zerebro-hepato-renales Syndrom)	Pleuraergüsse, Hydrops rückläufig	Hepatomegalie; auffällige Mimik; Syndaktylie; Hirnzyste Lissencephalie; V.a. Amnioninfektionssyndrom Hydrothorax	† 28 Stunden; Ateminsuffizienz
46. K., M. 25.06.88 (35/6 SSW)	Mißbildungssyndrom	Anämie, 4 x IUT, Hydrocephalus int., EPH Gestose	Gaumenspalte, Bradydaktylie, Hypospadie, Gyrierungsstörung	† 50 Minuten

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
48. E., St. 06.12.88 (32 SSW)	'Jeune Syndrom'	Fruchtwasserpunktion, Pigtailkatheter zur Ascitesdrainage, ausgeprägte EPH-Gestose	asphyxierende Thoraxdysplasie	† 14 Tage; resp. Insuffizienz; Leberversagen
49. Sch., S. 22.01.89 (38 SSW)	V.a. Noonan-Syndrom	gen. Hydrops bis 30. SSW ohne Therapie zurückgebildet; Hygroma colli	Dysmorphiezeichen; Verschmelzungsnieren, vesikourethraler Reflux; Augenveränderungen; massiger Hydrocephalus	Entlassung nach 5 Wochen gute Entwicklung
50. T., M. 17.04.89 (34 SSW)	Sonderform Osteogenesis imperfecta	Fruchtwasserpunktion	kurze Extremitäten, graziiler Knochenbau, prä-maturer Verschluss der Sagittal- u. Sphenoidalnähte	† 1. Tag; Herzkreislaufversagen

4. Infektionen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
51. G., S. 29.05.85 (39 SSW)		fetaler Ascites bei Geburt zurückgebildet, EPH-Gestose	konnatale Hepatitis	Entlassung nach 14 Tagen
52. L., M. 06.03.86 (31 SSW)	Listeriose	Claforantherapie der Mutter	Myocarditis, Nephritis, subpleurale Abszesse	† 1. Tag

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
53. V. 14.11.86 (32 SSW)	Zytomegalieinfektion	IUT, transpl. Digitalisierung, Ascitespunktion Hydrocephalus int., EPH Gestose	Hepatosplenomegalie, multiple Mißbildungen, Microcephalie, sept. Schock	† 2 Stunden
54. B., D. 07.05.88 (34 SSW)	unklare Infektion	V. a. fetale Myokarditis, Nachweis von erhöhtem IgM nach Varizella zoster d. Mutter 27. SSW, kein Virusnachweis	V. a. postentzündliches Geschehen Hydrocephalus int.; Microcephalie, Chorioretinitis; Hepatosplenomegalie; V. a. leichte Endocardfibroelastose, Digitalistherapie	Entlassung nach 5 Wochen

5. Strukturelle Veränderungen

Niere

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
55. M., M. 20.06.88 (37/4 SSW)	Hydronephrose, Oligohydramnie Pericarderguß	gen. Hydrops rückläufig nach Implantation Pig- tailkatheter	V.a. Urethral- klappen, sek. ter- minale Ureter- stenose, wet lung, VSD	Entlassung nach 3 Wochen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
56. G., St. 09.12.88 (31/5 SSW)	obstruktive Uropathie, Oligohydramnie	4 x Ascitespunktion; Implantation Pigtailkatheter	urinöser Ascites v. a. Urethralklappen, Lungenhypoplasie	† 6 Stunden Asphyxie

6. metabolische Ursachen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
57. K., M. 25.08.1988 (35. SSW)	Galaktosialidose (Mucopolysaccharidose)	Oligohydramnie Ascitespunktion	Hepatosplenomegalie, Hirnatrophie, fragl. Speicherzellen im Knochenmark	Entlassung nach 9 Wochen

7. Veränderungen des Lymphoefäßsystems

Chylothorax

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
58. T., T. 16.08.84 (32 SSW)	Pleuraergüsse bds.	bilaterale Pleurapunktion	Chylothorax	lebt, Entlassung nach 6 Wochen

Patient	Charakteristika	prinatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
59. I., Ch. 23.06.85 (33 SSW)	Pleuraergüsse bds.	bilaterale Pleurapunktion	MCT Diät; nekrotisierende Enterocolitis	Entlassung nach 9 Wochen
60. Th., M. 27.08.86 (34 SSW)	Pleuraergüsse bds.	bilaterale Pleurapunktion	MCT Diät; bronchopulmo- näre Dysplasie	Entlassung nach 5 Wochen
61. D., B. 31.10.86 (32 SSW)	Pleuraergüsse bds.; (familiär Grav. IV mit NIHF)	Pleurapunktion Eiweißsub- stitution; transpla- centare Digitali- sierung	MCT Diät; Rückbildung des Chylothorax	Entlassung nach 7 Wochen
62. R., P. 02.05.87 (34 SSW)	Pleuraergüsse bds.	mehrfache Pleurapunktion	Dysektasen der Lunge; Krämpfe; MCT Diät	Entlassung nach 9 Wochen
63. K., Th. 20.05.87 (32 SSW)	Pleuraergüsse bds.		MCT Diät Bes- serung; intraventrikuläre Hirnzyste; Krämpfe	Entlassung nach 4 Wochen
64. S., M. 20.10.87 (39 SSW)	Pleuraerguß li	Pleurapunktion	Chylothorax; MCT Diät	Entlassung nach 4 Wochen
65. B., D. 30.12.87 (34 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Pleurapunktion	Lungenhypo- plasie; Gerin- nungsstörung; Gehirn: Keim- lagerblutung I° Bradykardien	Entlassung nach 9 Wochen
66. W., S. 17.07.89 (37/6 SSW)	Pleuraergüsse bds.		MCT Diät	Entlassung nach 14 Tagen

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
67. K., J. 27.03.91 (32/5 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Fruchtwasser- punktion, pleuro- amniotischer Shunt; Digitalisierung	MCT Diät	Entlassung nach 9 Wochen Lang- zeitbeatmung
68. L., K. 28.09.91 (32/5 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Polyhydramnion Fruchtwasser- punktion	Pleuradrainage bds., Herzinsuf- fizienz, Dys- elektase Lunge	Entlassung nach 8 Wochen gute Entwicklung
69. W., L. 31.07.92 (32 SSW)	Pleuraergüsse bds.		Lungenhypo- plasie (Oberlap- penatelektase) MCT Diät	lebt, Beatmung 4 Wochen

Chylascites

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
70. H., S. 24.09.84 (32 SSW)	chylöser Ascites Hypoproteinämie	Ascitespunktion transplacentare Digitalisierung, Proteininjektion intracardial	Ductusligatur, HMS IV, MCT Diät	Entlassung nach 8 Wochen
71. K., S. 27.12.84 (35 SSW)	Chylöser Ascites	Ascites- punktionen	MCT Diät, v. a. Eiweißverlierende Enteropathie, Hy- groma colli	Entlassung nach 10 Wochen
72. H., C. 22.02.85 (37/2 SSW)	Chylöser Ascites	Ascitespunktion		lebt, Entlassung nach 1 Woche

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
73. L., J. 26.06.90 (34/4 SSW)	Chyloser Ascites	Ascitespunktion Resochinprophylaxe der Mutter, EPH-Gestose	MCT Diät, Ascitesdrainage, Krampfe, Duktusligatur	Entlassung nach 8 Wochen
74. K., M. 04.04.91 (41/5 SSW)	Chyloser Ascites	Ascitespunktion	bei Geburt zurückgebildet	lebt. guter Verlauf
75. O., E. 25.06.92 (36 SSW)	Chyloser Ascites	2 x Ascitespunktion, transplacentare Digitalisierung	MCT Diät, NEC, v.a. unklare Stoffwechselerkrankung, Sepsis, Kreislaufversagen	† 4 Wochen

8. idiopathischer NIHF

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
76. V., 2. 24.05.85 (31/6 SSW)	gen. Hydrops		Hypoproteinämie; Peritonealdialyse; gen. Blutungsneigung	† 6 Tage; Nierenversagen
77. H., F. 04.10.85 (30 SSW)	Hydrops 24. - 28. SSW Z.n. 3 Frühab- orten; familiär		Hydronephrose bds., Blasendivertikel, cerebrale Mißbildung; resp. Insuffizienz	† 1. Tag

Patient	Charakteristika	prinatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
78. H. D. 21.02.87 (29 SSW)	Ascites, Haut- ödem (familiär s. H., F. 04.10.85)		prerenales Nierenversagen (Peritonealdia- lyse). Krämpfe, Hyperfibrinolyse	† 10 Tage
79. B. N. 05.02.88 (35 SSW)	gen. Hydrops	Hydrocephalus int.	Z.n. Ventrikelein- bruchsbloodung; rez. Bradykardien Ventrikuloperi- toneale Drainage	Entlassung nach 4 Wochen
80. R., B. 23.07.89	Ascites, Hautödem; Perikarderguß	EPH Gestose	periventrikuläre Pseudozysten (Gehirn)	gute Entwicklung (2 Tage Beat- mung)
81. U. 03.12.90 (25 SSW)		Pleura-, Ascites- punktion	Ateminsuffizienz, massive Acidose; massives Haut- ödem	† 5 Stunden

fetalen Ascites bei Geburt zurückgebildet

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
82. V., D. 12.10.85 (40 SSW)		Ascitespunktion		Entlassung nach 8 Tagen
83. R., Ch. 12.03.86 (40 SSW)		fetalen Ascites, 25. - 36. SSW		Entlassung nach 2 Tagen; komplikationslos

idiopathischer Hydrothorax

Patient	Charakteristika	pränatale Therapie und Verlauf	postnatale Therapie und Verlauf	Entwicklung
84. K., M. 07.05.85 (36 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Polyhydramnion Pleurapunktion	Lungenhypoplasie	† 1. Tag
85. K., M. 09.04.87 (36 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Polyhydramnion Pleurapunktion	Pneumonie; periventrikuläre Zyste; Krämpfe	Entlassung nach 4 Wochen
86. Sch., M. 10.05.88 (37 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Polyhydramnion Pleurapunktion	Lungenhypoplasie; Hirninfarkt; Schock;	† 8 Tagen; Kreislaufver- sagen
87. K., S. 02.07.1989 (41. SSW)	Pleuraerguß li	Pleurapunktion	Hydrops bei Ge- burt zurückge- bildet	Entlassung nach 2 Tagen
88. B., M. 05.05.89 (33 SSW)	Pleuraergüsse bds.	Polyhydramnion 4 x Fruchtwasser- punktion. EPH- Gestose	Lungenhypoplasie; massiver Hydrops	† wenige Stunden
89. M., L. 09.05.90 (34 SSW)	Pleuraerguß bds.	Polyhydramnion	Lungenhypoplasie; schwere Zyanose, Acidose	† 1. Tag

90. Sch., A. 03.07.91 (32/5 SSW)	Chorionangiom	Fruchtwasserpunktion	Herzinsuffizienz	Entlassung nach 14 Tagen
--	---------------	----------------------	------------------	-----------------------------

2.6 Letalität

Im gesamten Verlauf verstarben 37 Kinder, was einem Anteil von 41,1% aller Kinder entspricht, in folgenden drei Zeitabschnitten: In der problematischen Periode der ersten 24 Stunden nach der Geburt, in der die Adaptation der Kinder außerhalb des Mutterleibs erfolgen muß, verstarben 21 dieser Kinder (56,8%).

Die frühe Neonatalperiode der ersten sieben Tage und die Postnatalzeit überlebten jeweils acht Kinder (21,6%) wegen sich entwickelnder Komplikationen oder aufgrund der bestehenden Grunderkrankung nicht (s. Tab. 20, Abb. 3).

Tabelle 20: Todeszeitpunkt verstorbener Kinder (n = 37):

1. Tag	2. bis 7. Tag	nach dem 7. Tag
21 (56.8%)	8 (21.6%)	8 (21.6%)

Abb. 3

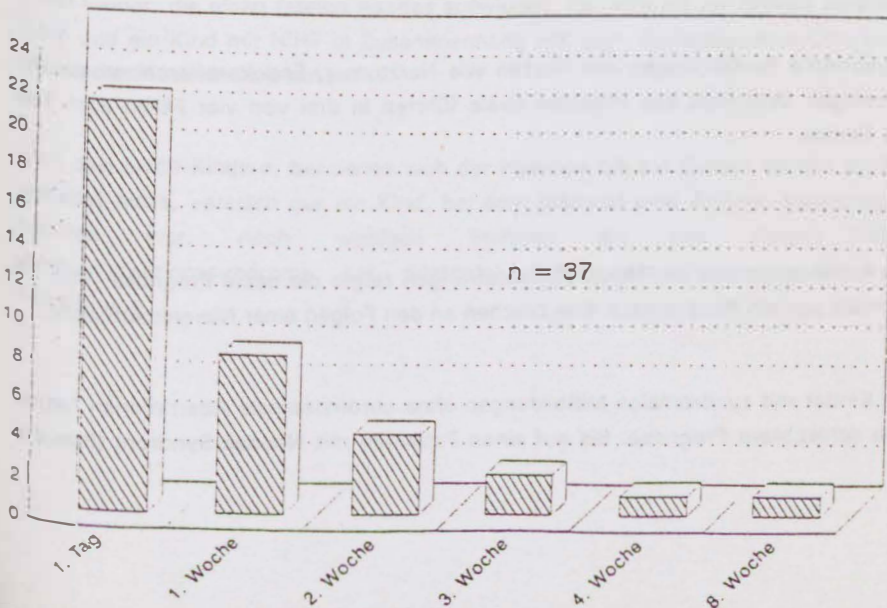


Tabelle 21 zeigt eine Gegenüberstellung der überlebenden und verstorbenen Patienten nach ätiologischen Kriterien. Die 37 verstorbenen Kinder verteilen sich folgendermaßen:

Aus der Gruppe der Kinder mit NIHF aus hämatologischer Ursache verstarben 13 von 19 Kindern an den Folgen einer Anämie (68,4%), sieben davon innerhalb des ersten Tages.

Von fünf Kindern mit chronischem fetomaternalen Transfusionssyndrom verstarben zwei innerhalb kurzer Zeit nach der Geburt an den Folgen einer Ateminsuffizienz.

Von den acht Kindern mit fetofetalem Transfusionssyndrom überlebten nur zwei Kinder. Eine häufig persistierende Herzinsuffizienz oder Folgen der Lungenhypoplasie führte bei den meist schon pränatal belasteten Kindern, die zum größten Teil Akzeptoren eines fetofetalen Transfusionssyndroms waren, zum Tod.

Komplikationen wie disseminierte intravasale Gerinnungsstörung, intracerebrale Blutung oder Ateminsuffizienz führten bei vier von sechs Kindern mit unklarer Anämie zum Tod. Ein Kind verstarb nach Auftreten eines Dünndarmileus bei infiziertem Aszites an den Folgen einer Sepsis.

Angeborene Fehlbildungen des Herzen wie Herztumor, Endokardfibroelastose und vorzeitiger Verschuß des Foramen ovale führten in drei von vier Fällen zum Tod des Kindes.

Die Patientengruppe der Herzrhythmustörungen zeigte die beste Prognose. Von 15 verstarb nur ein Patient nach drei Wochen an den Folgen einer Niereninsuffizienz.

Die Kinder mit syndromalen Mißbildungen ohne chromosomale Aberrationen hatten eine schlechtere Prognose. Bis auf einen Patienten mit Noonan-Syndrom (Pseudo-

Turner-Syndrom mit normalem Chromosomensatz), der erst nach fünf Wochen in gutem Zustand entlassen werden konnte, verstarben alle übrigen sechs Kinder.

Die Hälfte aller Kinder der Gruppe mit Chromosomenanomalien (M. Down), sowie der Gruppen der Kinder mit Infektionen und strukturellen Veränderungen der Niere überlebten.

Von 18 Kindern der Gruppe mit Veränderungen des Lymphgefäßsystems verstarb nur ein Kind, alle zwölf Kinder mit Chylothorax überlebten.

Auch vier von sechs Kindern, bei denen keine Ursache für die Entstehung des NIHF gefunden werden konnte, überlebten nicht. Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Versagen und die Folgen einer Hirnblutung sowie Ateminsuffizienz oder Nierenversagen zählten zu den Todesursachen (s. auch Verzeichnis der Patienten).

Aus der Gruppe mit verschiedenen Veränderungen verstarben vier von sechs Kindern mit idiopathischem Hydrothorax, innerhalb weniger Stunden an den Folgen einer schweren Lungenhypoplasie.

Zwei Kinder, die einen fetalen Ascites aufwiesen, der sich bis zur Geburt zurückbildete und ein Kind mit NIHF in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Chorionangioms der Placenta überlebten.

Von den zwölf Kindern, bei denen sich der Hydrops bis zur Geburt bereits zurückgebildet hatte, verstarb nur ein Kind, bei dem pränatal eine Anämie diagnostiziert worden war, nach wenigen Stunden an den Folgen eines Amnioninfektionssyndroms bei postnatal geäußertem Verdacht auf eine Hirnblutung.

Tabelle 21: Letalität

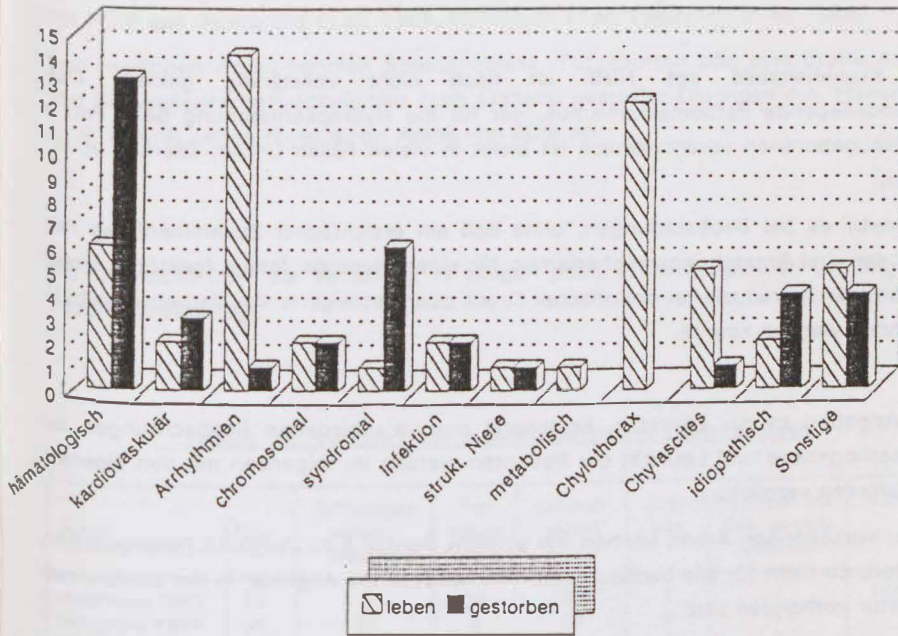
*Gegenüberstellung überlebender und verstorbener Patienten
nach ätiologischen Kriterien*

Ätiologische Gruppe	Alle Patienten (n = 90)			Hydrops bei Geburt zurückgebildet
	überlebt	gestorben	gesamt	
Hämatolog. Ursache gesamt: FMT: FFTS: unklare:	6 3 2 1	13 2 6 5	19 (21,1%) 5 (5,5%) 8 (8,9%) 6 (6,7%)	1, lebt 1, Tod durch Hirnblutung
Kardiolog. Ursache gesamt: Kardiovaskulär: Rhythmusstörungen:	16 2 14	4 3 1	20 (22,2%) 5 (5,5%) 15 (16,7%)	4, leben
Genetische Ursache gesamt: chromosomal: syndromal:	3 2 1	8 2 6	11 (12,2%) 4 (4,4%) 7 (7,8%)	1, lebt, Noonan-Syndrom
Infektion	2	2	4 (4,4%)	1 (lebt)
Strukt. Veränderung Niere:	1	1	2 (2,2%)	
Metabol. Störung	1	-	1 (1,1%)	
Lymphgefäßveränd. gesamt: Chylothorax: Chylaszites:	17 12 5	1 - 1	18 (20,0%) 12 (13,3%) 6 (6,7%)	1, lebt
Idiopathischer NIHF	2	4	6 (6,7%)	
Sonstige gesamt: Chorionangiom: Aszites: Hydrothorax:	5 1 2 2	4 - - 4	9 (10,0%) 1 (1,1%) 2 (2,2%) 6 (6,7%)	2, leben, Entlass. 3. Tag 1 lebt, Entlass. 3. Tag
Patienten gesamt	53 (59%)	37 (41%)	90 (100%)	12 von 90 (13%)

Im folgenden Diagramm werden die einzelnen Verteilungen noch einmal graphisch dargestellt:

Gegenüberstellung überlebender und verstorbener Patienten
nach ätiologischen Kriterien

Abb. 4



IV. Diskussion

Eine große Anzahl von Erkrankungen der Mutter, des Feten und der Placenta, die zur Ätiopathogenese eines NIHF beitragen können, werden in der Literatur genannt.

Das Krankheitsbild des NIHF ist noch nicht vollständig geklärt. Der zugrundeliegende Pathomechanismus, der für die Hydropsentstehung beim Feten und Neugeborenen verantwortlich ist bleibt in vielen Fällen unklar. (Barnes et al, 1977).

Oft bleibt es bei Beobachtungen, ohne daß ein ersichtlicher Zusammenhang mit einer der drei Entstehungsmechanismen für einen Hydrops fetalis (gestörte fetale Hämodynamik, reduzierter onkotischer Druck oder gesteigerte Kapillarpermeabilität) gefunden werden konnte.

Die Angaben in der Literatur, bestehend aus verschiedenen Beobachtungen zu Ätiopathogenese und Letalität der Patienten werden im folgenden mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

In der vorliegenden Arbeit können nur einzelne Punkte zum Vergleich herangezogen werden, da nicht für alle beobachteten Themenbereiche Angaben in der publizierten Literatur vorhanden sind.

Diese Studie repräsentiert ein ausgewähltes Krankengut aus einem selektierten Kollektiv von Schwangerschaften mit diagnostiziertem NIHF, die an einem überregionalen Zentrum für pränatale Diagnostik und Therapie betreut wurden.

Die Berechnung einer Inzidenz, d.h. der Neuerkrankungsfälle in der Bevölkerung, kann daher nicht erfolgen.

Sie wird in der Literatur mit 1:1400 (Iliff et al. 1983) bis 1:3748 (Hutchison et al. 1982, Macafee et al. 1970, Okai et al. 1984) angegeben.

Im Gegensatz zu fast allen anderen Arbeiten in der Literatur werden nur lebendgeborene Kinder mit NIHF betrachtet, d.h. die Sichtweise dieser Arbeit geht vom pädiatrischen Standpunkt aus.

Insgesamt machen die lebendgeborenen Kinder ungefähr die Hälfte aller Patienten mit NIHF aus (Holzgreve et al. 1984, Hutchison et al. 1982, Iliff et al. 1983)

Den restlichen Anteil nehmen Spontanaborte, Totgeburten und eine große Anzahl von Schwangerschaftsabbrüchen nach pränatal gestellter Diagnose ein. Hansmann et al. (1989) geben sogar einen Anteil von 80% an.

Als Übersicht über die Verteilung in einigen publizierten Kollektiven sei folgende Tabelle hinzugefügt:

Tabelle 22: Vergleich der eigenen Daten mit Literaturdaten

Autor	Fälle	Schwanger- schafts- abbruch	Tot- geburt	Lebend- geburt	über- lebt	Hydrops bei Geb. zurück- gebildet	Inzidenz
Hutchison 1982	61	-	31	30	1	-	1:3748
Holzgreve 1984	50	21	5	24	9	1	
Watson 1986	38	13	12	13	9	6	
Iliff 1983	27	-	14	13	3	2	1:1400
Etches 1979	22	-	12	11	1	-	
Kühl 1985	14	1	-	13	7	1	
Perlin 1981	8	-	2	6	2	-	1:2566
Maidman 1980	5	-	3	2	1	-	
Schmid 1988	31	-	-	31	13	-	
Macafee	35	-	19	16	3	-	1:3538
eig. Kollektiv	90	-	-	90	53	12	

Anamnestiche Daten

Hutchison et al. (1981) errechneten, daß das Durchschnittsalter ihrer Patientinnen $27,3 \pm 5,7$ Jahre betrug. Watson et al. (1986) geben mit 27,8 Jahren den von uns ebenfalls ermittelten Wert an.

Weiterhin dokumentierten sie die bekannte Korrelation von mütterlicher Anämie und Ausprägung eines Hydrops. Positive Angaben konnten in unseren Krankenakten darüber bei zwei Patientinnen gefunden werden.

Sonstige belastende Grunderkrankungen bestanden bei vier Patientinnen in einer Infektion, die in zwei Fällen auch eine Ansteckung des Kindes mit der Ausprägung eines Hydrops fetalis zur Folge hatte (s. Verzeichnis der Patienten).

Bei einer Mutter mit bekanntem M. Basedow konnte das Auftreten eines systemischen Lupus erythematoses mit Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang DNA, Anti SS(A) und Kernantikörpern, mit der Ausbildung eines AV-Block III°, einer Anämie und Thrombozytopenie beim Kind beobachtet werden (s. Kasuistiken).

Etches et al. (1979) berichten von zwei Patienten mit Lupus erythematoses. In einem Fall wurden positive Kern-Antikörper bei Mutter und Kind nachgewiesen. Ein weiteres Kind mit Lupus erythematoses bei systemischem Lupus erythematoses der Mutter wies eine Microcephalie auf und verstarb unerwartet nach 13 Monaten.

Scott et al. (1983) geben eine Inzidenz des Auftretens eines kongenitalen kompletten AV-Blocks von 1:20.000 an.

Bei 30% der Patienten konnte klinisch oder immunologisch eine maternale Bindegewebserkrankung nachgewiesen werden. In diesen Fällen erfolgte die Schädigung des fetalen kardialen Reizleitungssystems wahrscheinlich durch Immunkomplexbildungen nach transplazentarem Übertritt von IgG Antikörpern. Nach ihren Angaben konnte der Antikörper Anti SS(A) bei 83% der Mütter von Neugeborenen mit komplettem AV-Block ohne Herzfehler nachgewiesen werden.

Über eine erfolgreiche Therapie mit Steroiden im Fall eines Kindes mit durch Anti-La (SSB) verursachter Bradykardie und AV-Block wurde von Watson et al. (1991) berichtet.

Pränatale Daten

Das Auftreten eines Polyhydramnion steht oft in Verbindung mit einem sich entwickelnden Hydrops fetalis. Macafee et al. (1970) und Hutchison et al. (1981) beobachteten dies bei 75%, Watson et al. (1991) bei 36,8% ihrer Patientinnen.

Bei insgesamt 46% unserer Patientinnen trat ein Polyhydramnion auf, bei 15% entwickelte sich zusätzlich eine EPH Gestose.

In der Literatur werden dazu sehr unterschiedliche Angaben gemacht: Holzgreve et al. (1985) berichten von 4%, Watson et al. (1991) von 10%, Poeschmann et al. (1991) von 20% und Macafee et al. (1979) von 40%.

Besonders häufig wurde diese Komplikation in Fällen eines idiopathischen NIHF des Kindes beobachtet. Macafee et al. (1970) geben ein Auftreten bei 61,5%, Hutchison et al. (1981) bei 50% der Fälle ungeklärter Ätiologie an.

Wir konnten eine Häufung bei Kindern mit schwerer Anämie oder Fehlbildungssyndrom feststellen, ansonsten verteilten sich die Fälle auf alle ätiologischen Gruppen. 75% der Kinder verstarben.

Das Auftreten einer Oligohydramnie wird von Poeschmann et al. (1991) als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet.

Zwei Kinder mit strukturellen Veränderungen der Niere, sowie ein Kind mit Galaktosialidose wiesen aus unserem Kollektiv ein Oligohydramnion auf, es überlebten zwei dieser Kinder.

Pränatale Diagnose

Machin et al. (1989), halten die Auffindung einer Ursache für die Entwicklung eines NIHF in 80-85% der Fälle für realistisch. Watson et al. (1986) berichten über eine Häufigkeit der pränatalen Diagnosestellung von 71%. Bei 60,5% ihrer Patienten wurde sie bis zur 28. Schwangerschaftswoche gestellt. Nach Poeschmann et al. (1991) und Hutchison et al. (1981) war in 50% ihrer Fälle bereits pränatal eine ätiologische Zuordnung möglich, wobei sich als nützlichster Test die

Chromosomenanalyse erwies, mit der alle Fälle von Trisomie 21 und Turner Syndrom (45, XO) erkannt werden konnten.

Iliff et al. (1983) konnten bei 44,4% ihrer Kinder die pränatale Diagnose eines Hydrops fetalis stellen, fanden die ursächliche Erkrankung jedoch nur bei fünf von 27 Kindern (18,5%).

Hansmann et al. (1990) erwähnen, daß die Prognose der Kinder besonders günstig war, wenn die Diagnose nach der 24. Schwangerschaftswoche gestellt wurde.

Die Diagnose wurde bei unseren Kindern durchschnittlich in der $28,9 \pm 4,8$ Schwangerschaftswoche gestellt und in 72% eine pränatale ätiologische Zuordnung gefunden. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Patienten mit Anämien, kardiologischen Erkrankungen (Herzrhythmusstörungen) und genetischen Störungen (s. Tab. 4).

Perinatale Daten

Meist erfolgte die Geburt per Sektio.

Iliff et al. (1983) und Etches et al. (1979) geben 60% an, Macafee et al. (1970) errechneten mit 77,7%, dieselbe Häufigkeit, die auch wir ermittelten.

In unserer Untersuchung waren 51 Kinder männlich (56,7%), 39 waren weiblich. Watson et al. (1986) fanden dagegen eine umgekehrte Geschlechtsverteilung von 1:2,6 (männlich:weiblich).

Macafee et al. (1970) berichten über eine hohe Frühgeburtsrate von 78,7% ihrer Patienten. Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder wird bei Iliff et al. (1983) mit 33 Schwangerschaftswochen (28.-39.SSW), bei Watson et al. (1986) mit 24,9 Schwangerschaftswochen (16-33.SSW) und bei Hutchison et al. (1981) mit 31 ± 5 Schwangerschaftswochen angegeben.

Die Kinder unseres Kollektivs waren ebenfalls zu einem Großteil Frühgeborene mit einem durchschnittlichem Alter von $32,7 \pm 6$ Schwangerschaftswochen (27.-39.SSW)

Die Durchschnittsgewichte der Kinder wiesen mit $2600g \pm 820g$ relativ hohe Werte auf, was auf die Flüssigkeitsansammlungen zurückgeführt werden kann.

Ein Großteil der später verstorbenen Kinder wurden in die Gewichtsklasse von 1500-2500g eingeordnet. Damit wiesen sie insgesamt geringere Werte auf als die Überlebenden, worin sich das Problem der Frühgeburtlichkeit und der damit verbundenen schlechteren Prognose widerspiegelt.

Bezüglich der Apgarwerte der Kinder wurden nur in einer Studie von Iliff et al. (1983) Angaben gefunden. 40% der Kinder wiesen danach Werte <4 nach einer Minute auf.

Die Apgarwerte nach ein und fünf Minuten zeigten bei unseren Kindern deutlich erniedrigte Werte, besonders aber bei den verstorbenen, die zu 56% die ersten 24 Stunden nicht überlebten. Durch angeborene kardiologische oder pulmonale Fehlbildungen hatten sie von vornherein eine eingeschränkte Lebensfähigkeit. Kinder, die in den ersten 24 Stunden gestorben sind, wiesen häufig Anämien, Mißbildungssyndrome, konnatale Infektionen oder eine schwere Lungenhypoplasie auf.

Postnatale Daten

Hämoglobinwerte

Macafee et al. (1979) bestimmten Durchschnittswerte von 16-18g/dl Hämoglobin, die nicht erheblich von den angenommenen Normalwerten von $15,5 \pm 3g/dl$ abweichen. Er schloß daraus, daß sich ein fetaler Hydrops durchaus auch ohne Vorliegen einer Anämie entwickeln kann.

Hutchison et al. (1981) stellten niedrigere Werte von $12,8 \pm 5,5g/dl$ fest. Eine Anämie wurde bei 45% der Patienten diagnostiziert.

Unsere Durchschnittswerte lagen mit $15,8 \pm 5,2$ im Normalbereich.

Die verstorbenen Kinder wiesen dabei mit $11,1 \pm 5,8$ g/dl eindeutig niedrigere Werte auf, als die Überlebenden mit $14,3 \pm 4,6$ g/dl.

Gesamteiweiß

Hutchison et al. (1981) berichten über eine Erniedrigung der Werte bei den meisten Patienten. Iliff et al. (1983) beobachteten eine Hypoproteinämie in 75% der Patienten. 9 von 12 Kindern wiesen Werte $<4,5$ g/dl auf.

Unsere Werte betrugen durchschnittlich $4,1 \pm 0,9$ g/dl.

42 Patienten wiesen eine Hypoproteinämie auf, was einen Anteil von 46,6% aller Patienten entspricht.

Macafee et al. (1979) gaben in ihren Untersuchungen an, daß überlebende und gestorbene Kinder keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamteiweißgehaltes aufwiesen. Er berechnete Durchschnittswerte von $1,0-3,3$ g/dl.

Auch in unserem Kollektiv konnten keine großen Unterschiede der Werte von lebenden und gestorbenen Patienten erkannt werden. ($4,5 \pm 0,8$ zu $3,7 \pm 1,1$ g/dl)

Dieser Eiweißverlust mag Folge der unspezifischen Entwicklungsstörung und der gesteigerten Permeabilität der Lymphgefäße sein. Von einigen Autoren wird jedoch auch der erniedrigte Serumalbuminspiegel durch Enzymdefekte der Leber (Turski et al., 1978) oder durch verkürzte Halbwertszeit als pathogenetischer Faktor diskutiert (Shepart et al., 1986).

Beachtenswert ist das gehäufte Auftreten einer Hypoproteinämie bei 28,6% der Patienten mit Lymphgefäßveränderungen, bei 19% der Patienten mit Anämien und bei 19% der Patienten, für die keine ätiologische Zuordnung gefunden werden konnte.

Als Zeichen für eine günstige Prognose können also ein hohes Geburtsgewicht mit $>2500\text{g}$, möglichst hohes Gestationsalter >33 . Schwangerschaftswoche und hohe Apgarwerte $>4,2 \pm 2,6$ nach einer und $>6,8 \pm 2,3$ nach fünf Minuten, sowie PH-Werte im Normbereich gewertet werden.

Als Zeichen eines Endstadiums einer ungünstigen Prognose wird in der Literatur mehrfach eine starke Ausprägung von Anasarka, definiert als per Ultraschall gemessene generalisierte Hautödeme von einer Dicke $>5\text{mm}$, erwähnt (Holzgreve et al., 1985).

Iliff et al. (1983) definierten die Ausprägung eines Hydrops als schwer, wenn generalisierte Ödeme von mehr als 5mm Dicke und Ascites mit oder ohne andere Ergüsse in Körperhöhlen festgestellt werden konnten. Sechs seiner 22 untersuchten Kinder wurden als in diesem Sinne schwere Fälle eingestuft, zwei dieser sechs Kinder überlebten.

In unserem Patientengut zeigte sich bei den meisten Kindern ein Hydrops fetalis mit Hautödem und Pleuraerguß oder Ascites. 46,3% dieser Kinder starben.

Von 25 Kindern mit Hautödemen und Ergüssen in zwei oder mehr Körperhöhlen starben 56%.

Zahlreiche Flüssigkeitsansammlungen in verschiedenen Körperhöhlen müssen also als prognostisch ungünstig angesehen werden, während Kinder mit leichter Ausprägung eines Hydrops, die ausschließlich Hautödeme aufweisen, gute Überlebenschancen haben.

Etches et al. (1979) berechneten einen mittleren Gewichtsverlust der überlebenden Kinder in der Neonatalperiode von im Durchschnitt 28% des Körpergewichts. Die größte Gewichtsabnahme erfolgte um den 7.-12. Lebenstag.

Durch Ausschwemmung der Ergüsse haben 32 überlebende Kinder unseres Kollektivs nach durchschnittlich 8,5 Tagen ihr Gewichtsminimum erreicht. Bis dahin verloren sie durchschnittlich 12,3% ihres Geburtsgewichts.

Ätiopathogenese

Machin et al. veröffentlichte 1989 eine Übersicht über 47 Studien mit 1414 Fällen der Literatur der 80er Jahre, in der die Pathogenese ähnlich verteilt war, wie bei unseren Patienten.

Auch Poeschmann et al. (1991) beobachteten bei insgesamt 513 Patienten in der Zeit von 1979-1986 ähnliche Aufteilungen auf die einzelnen ätiologischen Gruppen:

Tabelle 23: Ätiologie des NIHF.
eigene Daten im Vergleich zur Literatur

Ätiologische Zuordnung	Eigenes Kollektiv 90 Fälle	Poeschmann (1991) 513 Fälle	Machin (1989) 1414 Fälle
hämatologisch	21,1%	10,9%	14%
kardiologisch <i>davon Arrhythmien</i>	22,2% 16,7%	22% 6,6%	26% 0,1%
genetisch <i>davon chromosomal</i>	12,2% 4,4%	15,2% 8,9%	10% 4%
infektiös	4,4%	4,7%	4%
Strukturanomalien	2,2%	4,1%	10%
metabolisch	1,1%	0,4%	1%
Lymphgefäßveränd.	20,0%	7,8%	9%
sonstige	10,0%	14,4%	4%
idiopathisch	6,7%	20,5%	22%

Kardiologische Ursachen

In der Literatur wird meist die strukturelle oder funktionale fetale Herzerkrankung als häufigster Grund für die Entwicklung eines NIHF angegeben, was auch bei Machin et al. (1989) und Poeschmann et al. (1991) beobachtet werden konnte (26% und 22% ihrer Patienten).

Iliff et al. berichteten 1983 von einem Kollektiv in dem 22 von 27 Patienten eine Herzinsuffizienz aufwiesen. Der Anteil der kardiovaskulären Fehlbildungen lag bei 33,3%, der der Arrhythmien nur bei 7,4% aller kardiologischen Ursachen.

Eine ähnliche Verteilung findet sich auch bei Poeschmann et al. (1991).

In unserem Kollektiv wurden kardiologische Ursachen insgesamt ebenso häufig festgestellt, jedoch zeigte sich eine andere Verteilung: 75% aller kardiologischen Ursachen waren auf Herzrhythmusstörungen zurückzuführen, was einem Anteil von insgesamt 16,7% aller Fälle entspricht.

Alle Tachyarrhythmiepatienten konnten pränatal erkannt und therapiert werden. Bei einem Patienten mit AV-Block III° bei SLE der Mutter wurde ein Therapieversuch erst postnatal durchgeführt. Der Hydrops bildete sich bei vier Kindern bis zur Geburt bereits ganz zurück.

Insgesamt überlebten 14 von 15 Patienten, was zeigt, daß Kinder unter dieser Diagnose und Therapie eine sehr gute Prognose haben können.

Hämatologische Ursachen

erklärten bei unseren Patienten zu einem ähnlichen Prozentsatz (21,1%) die Entstehung eines NIHF.

Poeschmann et al. (1991) und Machin et al. (1989) führten geringere Fallzahlen auf (10,9% und 14%). In ihren Studien konnten viele Patienten mit Alphathalassämie sowie Parvovirusinfektionen beobachtet werden, die bei uns in keinem Fall auftraten. Zur pränatalen Letalitätsrate wurden keine Angaben gemacht.

Patienten mit FFTS sowie Patienten mit ungeklärter Anämie wiesen eine schlechte Prognose auf und machten 84% aller verstorbenen Patienten mit Anämien aus. Oft entwickelten sie Komplikationen durch Lungenhypoplasie, Hirnblutungen oder Gerinnungsstörungen.

Hutchison et al. (1982) berichten über einen Anteil von 13% Zwillingsschwangerschaften in ihrer Studie. In unserem Kollektiv waren es 10%.

Die Mechanismen eines fetofetalen Transfusionssyndroms sind nicht vollständig geklärt. Driscoll et al. (1966) beschrieben, daß sowohl Empfänger monochoriotischer Zwillinge bei fetofetalem Transfusionssyndrom hydropisch werden können, als auch Donatoren.

Macafee et al. (1970) beobachteten Donatoren, die in schlechterem Zustand waren, als die Empfänger, auch wenn sie einen normalen Hämoglobinwert aufwiesen.

In unserer Studie waren sechs von acht hydropischen Zwillingen Akzeptoren eines fetofetalen Transfusionssyndroms. Vier dieser Kinder sowie zwei Donatoren verstarben.

Bezüglich der Konstitution von Donatoren und Akzeptoren liegen nur Beobachtungen über ein längeres Überleben dreier Donatoren im Vergleich zu den zugehörigen Akzeptoren vor, in einem Fall wird über den versuchten Fetozyd eines Donators berichtet, um ein Überleben des Akzeptors zu ermöglichen, der jedoch auch wenige Stunden nach der Geburt verstarb.

Genetische Ursachen

Die Angaben von Poeschmann et al. (1991) (15,19%), Machin et al. (1989) und Holzgreve et al. (1984) (jeweils 10%) entsprechen ungefähr unseren Beobachtungen eines Auftretens von genetisch bedingten Ursachen bei 12,2% aller Patienten.

Bei lebendgeborenen Kindern stellt die Trisomie 21, die am häufigsten auftretende Chromosomenanomalie dar (Fahnenstich et al., 1992, Gembruch et al., 1986, Holzgreve et al., 1984, Fujimoto et al., 1973).

In anderen Kollektiven, die Totgeborene mit einschlossen, traten zu einem hohen Prozentsatz auch andere Chromosomenaberrationen auf. Machin et al. (1989) beobachteten eine Häufigkeit von 23% einer Trisomie 21, zu 67% ein Turner Syndrom, in 4% eine Trisomie 18 und in 2% eine Trisomie 13.

Viele Feten mit diesen Chromosomenveränderungen starben jedoch vor der Geburt.

In unserem Kollektiv wurden ausschließlich vier Kinder mit Trisomie 21 beobachtet. Zwei dieser Patienten verstarben.

Hansmann et al. (1990) beobachteten in ihrer Studie von 402 Kindern mit pränatalem Hydrops fetalis, daß das Auftreten eines Hygroma colli, das sich wahrscheinlich durch eine Lymphabflußstörung im Nacken mit fehlender Entwicklung der Verbindung zum jugulären Venensystem entwickelt, fast immer eine infauste Prognose bedeutete, auch wenn ein normaler Chromosomensatz vorliegt. 16 von 70 Patienten mit dieser Veränderung wiesen ein Turner Syndrom auf.

Bei einem Patienten mit chylösem Ascites und einem Kind mit Noonan Syndrom haben wir diese Veränderung beobachtet. Beide Kinder überlebten und zeigen eine gute Entwicklung.

Lymphgefäßveränderungen

Der Anteil der Patienten mit Chylothorax und chylösem Ascites macht insgesamt 20% aller Patienten aus.

Machin et al. (1989) berichten nur von einem Anteil von 9%. Insgesamt überlebten 94% dieser Kinder.

Auch Hansmann et al. geben an, daß diese Kinder eine besonders gute Prognose haben, vor allem wenn eine Chromosomenveränderung ausgeschlossen wurde.

Van der Putte (1977) und Smith et al. (1982) erklären die Entstehung der zugrundeliegenden Lymphabflußbehinderung als eine Folge fehlender Ausbildung der Verbindung zwischen jugulären Lymphsäcken und den Jugularvenen mit Ergußbildung und Auftreten peripherer Ödeme im Bereich der gestauten Lymphbahnen ('jugular lymphatic obstruction sequence'). In einigen reversiblen Fällen kann es zu einer spontanen Rückbildung des Hydrops kommen.

Die Entwicklung eines Chylothorax erfolgt nach der Geburt durch erste enterale Nahrungsaufnahme. Bei allen 12 Patienten die nach Geburt chylöse Ergüsse entwickelt haben, wurde eine gute Rückbildung unter Ernährung mit einem erhöhten Anteil an mittelkettigen Triglyceriden (MCT-Diät) beobachtet.

Gershanik et al. (1974) beobachteten eine Senkung des Lipid-, Cholesterin- und Triglyceridgehalts, sowie die Rückbildung von Pleuraergüssen während der Behandlung neonataler Chylothoraxpatienten mit mittelkettigen Triglyceriden. Diese umgehen die lymphatischen Transportwege und werden direkt in das Portalsystem transportiert, gewährleisten aber trotzdem eine ausreichende Kalorienzufuhr und stellen daher eine ideale Ernährung von Patienten mit Lymphgefäßstörungen dar.

28,6% dieser Patienten weisen eine Hypoproteinämie ($<4,5\text{g/dl}$) auf. Dies kann mit dem erhöhten Gesamteiweiß in den Ergüssen in Zusammenhang gebracht und der Eiweißverlust als Folge der unspezifischen Entwicklungsstörung der Lymphgefäße erklärt werden (Chernick V, 1979).

Idiopathischer NIHF

In der Literatur wird der Anteil der idiopathischen Fälle, bei denen die Ätiopathogenese des NIHF ungeklärt bleibt, mit 10-40% angegeben (Hutchison et al., 1981, 38%; Holzgreve et al., 1985, 16%; Iliff et al., 1983, 14,8%; Macafee et al., 1970, 40%; Watson et al., 1986, 28,9%).

In unserem Kollektiv kann in 6,6% der Fälle keine ätiologische Zuordnung gefunden werden. Die Patienten mit Chylothorax und Chylascites (20%) werden jedoch im Gegensatz zu anderen Studien in einer separaten Gruppe der Lymphgefäßstörungen aufgeführt. Addiert man diese Zahlen, um einen Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten vorzunehmen, so erhält man 26,6% idiopathischer Fälle.

Das Wiederholungsrisiko eines NIHF

Watson et al. (1986) geben ein wiederholtes Auftreten eines NIHF in 10% der Fälle an.

Die Prävention und genetische Beratung spielt eine erhebliche Rolle bei Thalassämien, intraerythrozythären Enzymdefekten, Chromosomenaberrationen, Fehlbildungssyndromen, Speicherkrankheiten, familiären Herzrhythmusstörungen, kongenitaler Nephrose und familiärem Hydrops (Machin et al., 1981).

Das Wiederholungsrisiko eines idiopathischen NIHF ist schwer quantifizierbar (Cummings et al., 1979, Machin et al., 1981).

Jede folgende Schwangerschaft sollte sorgfältig überwacht und frühzeitig per Ultraschall kontrolliert werden.

Familiär rezidivierende Fälle

wurden nach Fahnenstich et al. (1989) nicht in die Gruppe idiopathischer NIHF Fälle, sondern aufgrund der nach enteraler Ernährung meist chylösen Ergüsse, in die eigenständige Gruppe der Lymphgefäßstörungen eingeteilt.

Insgesamt wurden bisher in der Literatur von sechs Familien berichtet, in denen rezidivierende Fälle eines NIHF auftraten (Cumming DC, 1979, Etches et al., 1979, Macafee et al., 1970, Schwartz et al., 1981, Silverstein et al., 1981).

In vier Familien waren zwei Geschwister betroffen, in einer weiteren waren es drei aufeinanderfolgende Geschwister.

Beispiele in unserem Patientengut sind:

(D.B., 31.10.86, Nr.61), viertes Kind derselben Mutter mit Ausprägung eines NIHF durch Lymphgefäßveränderungen.

Bei den Cousins HF (4.10.85, Nr.77) und H.D. (21.2.87, Nr.78) führten andere Veränderungen zur Ausbildung eines NIHF, die nicht geklärt werden konnten, weshalb sie in die idiopathische Gruppe eingeteilt wurden.

Die Letalitätssrate

wird je nach Studie mit 50-98% angegeben. Nach Publikationen von Etches et al. (1979) betrug sie 50%, nach Hutchison et al. (1981) 98%, nach Holzgreve et al. (1984) 82%, nach Watson et al. (1986) 76% (s. auch Tabelle 2).

Von 90 Patienten der Universitätskinderklinik Bonn überlebten 37 Kinder nicht, was einem Anteil von 41,1% entspricht. Davon sind 56,8% innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben.

Bezüglich der zu erwartenden Prognose betonen Mc Gillivray et al. (1987), daß außer der Betrachtung der allgemeinen Letalitätssrate, der pränatalen Diagnosestellung bestimmter Patientengruppen entscheidende Bedeutung zukommt.

Bei Patienten mit Arrhythmien und Anämien, entstanden durch fetofetale und fetomaternale Transfusionssyndrome, die keine schweren Fehlbildungen oder Organstörungen aufweisen, kann der Verlauf durch eine frühzeitig eingeleitete Therapie oder Geburt günstig beeinflußt werden.

Hansmann et al. (1990), stellten in ihrer Untersuchung von 402 Kindern mit pränatal diagnostiziertem Hydrops fetalis fest, daß der Hauptanteil der Überlebenden Tachyarrhythmien, Anämien, Hydro-bzw. Chylothorax oder einen isolierten Ascites aufwiesen (53 von 78 Patienten, 68%).

In unserer Untersuchung, die auch einen Teil dieser Patienten einschließt, machte der Anteil der Überlebenden dieser vier Gruppen 60% aus.

Dabei zeigten Patienten der Gruppe der Anämien (insges. 21%) eine vergleichsweise ungünstige Prognose. 72% der Kinder mit FFTS oder Anämie unklarer Ursache verstarben, dagegen überlebten 93% aller Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Lymphgefäßveränderungen.

V. Zusammenfassung

Ein Hydrops fetalis kann durch verschiedene Pathomechanismen entstehen.

Der durch Rhesusinkompatibilität bedingte immunologische Hydrops fetalis stellt eine weitgehend geklärte Störung dar, sein Auftreten ist selten geworden. Die Abgrenzung zum nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) kann mit Hilfe der Durchführung eines indirekten Coombstests leicht erfolgen.

Die Entstehungsmechanismen des nicht-immunologischen Hydrops fetalis sind noch weitgehend ungeklärt und seine Prognose schlecht.

Die Inzidenz wird in der Literatur je nach Studie mit 1:1400 bis 1:3700 angegeben.

Die Letalitätsrate beträgt etwa 50%.

Die theoretische Einführung dieser Arbeit versucht die Vielzahl der verschiedenen Formen und Ursachen für die Entstehung des Krankheitsbildes des NIHF aufzuzeigen und die pathologischen Zusammenhänge darzustellen.

Im Ergebnisteil wird eine retrospektive Studie vorgestellt, die 90 lebendgeborene Kinder des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn (Abt. Neonatologie), behandelt in den Jahren 1984 - 1992, umfaßt.

Mit Hilfe der prä- und postnatalen Daten des Krankenguts wurde vom pädiatrischen Standpunkt aus ein Vergleich zu den bisher publizierten Daten gezogen und damit eine Übersicht über Ätiopathogenese, Symptomatik und Therapie des NIHF gegeben.

Einige interessante Kasuistiken wurden herausgehoben, sowie Letalität und Prognose der Kinder aufgezeigt.

Eine verbesserte pränatale Diagnose kann zur Klärung der Ätiologie, der Durchführung einer erfolgreichen Therapie und damit zu einer günstigeren Prognose beitragen.

Eine pränatale Klärung der Ursache für die Entwicklung eines NIHF erfolgte je nach Studie in 40-80% aller Fälle. Dabei kommt der Ultraschalluntersuchung und Fetalblutanalyse eine entscheidende Bedeutung zu.

Mit zunehmender pränataler Diagnosefindung und Therapiemöglichkeiten wird der Anteil der lebendgeborenen Kinder weiter steigen und mit Hilfe einer intensiven postnatalen Therapie überlebt inzwischen schon die Hälfte der Kinder mit dem Krankheitsbild des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- Allan LD, Crawford DC, Sheridan R, Chapmen MG
 Etiology of non-immune hydrops: The value of echocardiography
 Br J Obstet Gynaecol 93:223-225, 1986
- Anderson LJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP et al.
 Human parvovirus B19 and pregnancy
 Clin Perinatol 15:273-286, 1988
- Aula P, Rapola J, Karjalainen O, Ludgren J, Hartikainen AL, Seppälä M
 Perinatal diagnosis of congenital nephrosis in 23 risk families.
 Am J Dis Child 132:984-987, 1978
- Ballantyne JV
 General dropsy of the foetus in the diseases of the foetus.
 Oliver and Boyd, Edingburgh, 1892
- Barnes SE, Bryan EM, Harris DA, Baum JD
 Oedema in the newborn
 Mol Aspects Med 1:187, 1966
- Beischer NA, Fortune DW, Macafee J
 Nonimmunologic hydrops fetalis and congenital abnormalities.
 Obstet Gynecol 38:86-95, 1971
- Benacerraf BR, Frigoletto FD
 The prenatal sonographic features of Noonan's Syndrome.
 J Ultrasound Med 8:59-63, 1989
- Benirschke K, Swartz-WH, Leopold G Sahn D
 Hydrops due to myocarditis in a fetus
 Am J Cardiovasc Pathol 1(1): 131-3, 1987
- Castillo RA, Devoe LD, Hadi HA, et al
 Nonimmune hydrops fetalis: Clinical experience and factors related to a poor outcome
 Am J Obstet Gynecol 155:812, 1986

Cederquist LL, Williams LR, Symchych PE, et al.
 Diagnosis of fetal ascites by ultrasound.
Am J Obstet Gynecol 128:229, 1977

Chawla V, Oabdut OB, Nkrumah FK
 Congenital syphilis in the newborn
Arch Dis Child, 63:1393-1394, 1988

Chernick V, Reed MH,
 Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period.
J Pediatr 76:624-32, 1970

Cohen MM, Scharz S, Scharz MF, et al.
 Antenatal detection of cystic hygroma.
Obstet Gynecol Surv 44:6,481-490, 1989

Crawford DC, Chita SK, Allan LD
 Prenatal detection of congenital heart disease: Factors affecting obstetric management and survival
Am J Obstet Gynecol 159:352-356, 1988

Cumming DC
 Recurrent Nonimmune Hydrops Fetalis
Obstet. Gynecol 54, 124-125, 1979

Daffos F, Forestier F, Muller JY, Reznikoff-Etievant MF, Habibi B, Capella-Pavlovsky M, Maigret P, Kaplan C
 Prenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia
Lancet 2:632, 1984

Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al.
 Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
N Engl J Med 318:271-275, 1988

Driscoll SG
 Current concepts hydrops fetalis
N. Engl J Med. 275:1432, 1966

Etches PC, Lemons JA
 Nonimmune Hydrops Fetalis: Report of 22 Cases including three Siblings
Pediatrics, Vol.64, No. 3, 1979

Fahnenstich H, Schmid G, Kowalewski S, Gembruch U, Hansmann M.
 Familiärer nicht-immunologischer Hydrops fetalis.
Klin. Pädiat 201:396-99, 1989

Fahnenstich H, Schmid G, Haverkamp F, Redel D, Hansmann M, Kowalewski S
Non-immune Hydrops fetalis, an analysis of liveborn cases
Pediatric Rev Commun, Vol. 6, 1992

Fay RA
Fetomaternal haemorrhage as a cause of fetal morbidity and mortality.
Br J Obstet Gynaecol 90:443-446, 1983

Fleischer AC, Killam AP, Boehm FH, Hutchison AA, Jones TB, Shaff MI, Barrett JM, Lindsey AM, James AE
Hydrops fetalis: sonographic evaluation and clinical implications.
Radiology 141:163-168, 1981

Freda VJ, Gorman JG, Polack W,
Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with anti-Rh
Gammaglobulin antibody preparation
4:26-32, 1964

Fujimoto A, Ebbin AJ, Wilson MG
Down's syndrome and non-immunological hydrops fetalis
Lancet i:329, 1973

Gembruch U, Bald R, Hansmann M.
Das zystische Hygroma colli des Feten.
Ultraschall in Klinik und Praxis 1 (Suppl.1) 31 (Abstr.), 1986

Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, et al
Intrauterine Therapy of fetal tachyarrhythmias: Intraperitoneal administration of
antiarrhythmic drugs to the fetus in fetal tachyarrhythmias with severe hydrops
fetalis.
J Perinat Med 16:39-44, 1988

Gershanik JJ, Jonsson HT, Riopel DA, Packer RM
Dietary Management of neonatal chylothorax
Pediatrics Vol. 53, No. 3, 1974

Geva T, Santini F, Pear W, Driscoll SG, Van Praagh-R
Cardiac rhabdomyoma. Rare cause of fetal death
S. Chest. 99(1): 139-42, 1991

Giacola GP
Hydrops fetalis (fetal edema). A survey
Clin. Pediatr. 19:334-339, 1980

Gilja BK, Shah VP
Hydrops fetalis due to ABO incompatibility.
Clin. Pediatr (Phila) 27:210-212, 1988

Gladstone GR, Hordford A, Gersony WM
Propanolol administration during pregnancy: effects on the fetus
J Pediatr 86:962-4, 1975

Hallman N, Hjelt L
Congenital nephrotic syndrome
Nephron 11:101-110, 1973

Hansmann M, Gembruch U, Bald R
New therapeutic aspects in NIHF based on 402 prenatally diagnosed cases
Fetal diagnosis and therapy, 1990

Herman JH, Jumbelic MI, Ancona RJ, Kickler TS
In utero cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia
Am J Pediatr Hematol Oncol 8:312-317, 1986

Hirata K, Kato K Yoshioka F, Matsunaga T
Successful treatment of atrial flutter and congestive heart failure
Arch Dis Child 60:158-60, 1985

Hirszfeld, L., Zborowski H:
Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und elektive
Durchlässigkeit der Plazenta.
Klin. Wschr. 4 ,1125, 1925

Holzgrevé W, Curry CJR, Golbus MS, Callen PW, Filley RA, Smith JC
Investigation of nonimmune hydrops fetalis.
Am.J.Obstet. Gynecol. 150, 805-812, 1984

Holzgrevé W, Holzgreve J, Curry CJR
Non immune hydrops fetalis diagnosis and management
Semin Perinato 9:52, 1985

Holzgrevé W, Miny P, Basaran S, et al.
Safety of placental biopsy in the second and third trimester
N Engl J Med 317:1159, 1987

Hutchison AA, Drew JH, Yu VYH, Williams ML, Muggah HF
Nonimmunologic hydrops fetalis: A review of 61 cases.
Obstet Gynecol 59:347-352, 1982

Iliff RJ, Nicholis JM, Keeling JW, Gough JD
Non immunologic hydrops fetalis: a review of 27 cases
Arch Dis Child 58:979-82, 1983

Jauniaux E, Van Maldergem L, DeMunter C, et al.
Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities
Obstet Gynecol 75:568-572, 1990

Jones DED, Pritchard KI, Gioannini CA, Moore DT, Bradford WD
Hydrops fetalis associated with idiopathic arterial calcification.
Obstet Gynecol 39:434-440, 1972

Keeling JW, Gough DJ, Iliff P
The pathology of non-Rhesus hydrops.
Diagn Histopathol 6:89-111, 1983

Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, Strikas RA, Kumar ML, Kliegman RM, Sever JL
Jurwitz ES, Sikes RK
Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection.
J Infect Dis 157:663-667, 1988

Kleinman CS, Dommerstein RL, DeVore GR, Jaffe CC, Lynch DC, Berkowitz RL,
Talner NS, Hobbins JC
Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure: a
technique for study of nonimmune fetal hydrops.
N Engl J Med 306:568-575, 1982

Knoth M, Tyggard J, Hesseldahl H
Chorioangioma with hydramnion and intra-uterine fetal death.
Acta Obstet Gynecol Scand, 55:279-281, 1976

Kohler HG,
Premature closure of the ductus arteriosus: a possible cause of intrauterine
circulatory failure.
Early Hum Dev 2/1:15-23, 1978

Kohler H
Sacrococcygeal teratoma and NIHF
Br Med J 11:422-423, 1976

Lange IR, Manning FA
Antenatal serological diagnosis of intrauterine cytomegalovirus infection.
Br Med J, 284:1673, 1982

Liley AW

Errors in the assessment of hemolytic disease from amniotic fluid
Am J Obstet Gynecol, 86:485-494, 1963

Longaker MT, et al.

Primary fetal hydrothorax: Natural history and management.
J Ped Surg, 24:573-576, 1989

Lubinsky M, Rapoport P

Transient fetal hydrops and 'prune belly' in one identical female twin.
N Engl J Med 308:256-257, 1983

Macafee, CAJ, Fortune DW, Beischer NA

Non-immunological Hydrops fetalis
J Obstet Gynaecol Vol. 77:226-237, 1970

Machin GA

Differential diagnoses of hydrops fetalis
Am Med Genet 9:341-350, 1981

Machin GA

Hydrops Revisited: Literature Review of 1.414 Cases, published in the 1980s
Am J Med Genetics 34:366-390, 1989

Maeda H, Shimokawa H, Nakano H

Effects of intrauterine treatment on nonimmunologic Hydrops fetalis
Fetal Ther 3:198-209, 1988

Mahony BS, Filly TA, Callen PW, Chinn DH, Golbus MS

Severe nonimmune hydrops fetalis: sonographic evaluation.
Radiology 151:757-761, 1984

Maidman JE, Yeager C, Anderson V, Makabali G, O'Grady JP, Tishler DM

Prenatal diagnosis and management of nonimmunologic hydrops fetalis
Obstet Gynecol 56:571-576, 1980

Mc Gillivray BC, Hall JG

Nonimmune hydrops fetalis
Pediatr Rev 9:197-202

Mentzer WC, Collier E

Hydrops fetalis associated with erythrocyte G-6-PD deficiency and maternal ingestion of fava beans and ascorbic acid.
J Pediatr, 86:565-567, 1975

Mor Z, Schreyer P, Wainraub Z, Hayman E, Caspi E
Nonimmune hydrops fetalis associated with angioosteohypertrophy (Klippel-Trenaunay) syndrome

Am J Obstet Gynecol, 159(5), 1185-6, 1988

Newburger JW, Keane JF,
Intrauterine supraventricular tachycardia.
J Pediatr 95:780-6, 1979

Obladen M, Bein G, Kattner E, Waldschmidt J.
Neugeborenenintensivpflege, Grundlagen und Richtlinien
Springer Verlag, 4. Auflage, 1989

Östör AG, Fortune DW
Tuberous sclerosis initially seen as hydrops fetalis: report of a case and review of the literature.

Arch Pathol Lab Med 102:34-39, 1978

Okai T, Baba K, Kohzuma S, Mukuboh M, Shi S, Mizuno M, Sakamoto S
NIHF: A review of 30 cases

Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 36:1813-1821

Olson RW, Nishibatake M, Arya S, Gilbert EF
Nonimmunologic hydrops fetalis due to intrauterine closure of fetal foramen ovale
Birth-Defects. 23(1): 433-42, 1987

Perkins RP
Hydrops fetalis and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient fetus possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole: A case report.
Am J Obstet Gynecol, 111:379-381, 1971

Perlin BM, Pomerance JJ, Schiffrin BS
Nonimmunologic hydrops fetalis
Obstet Gynecol, 57:584-588, 1981

Poeschmann RP, Verheijen HM, Van Dongen PWJ
Differential Diagnosis and Causes of NIHF: A Review
Obstet Gynecol Surv 46(4),223-231, 1991

Porter HJ, Khong TY, Evans MF, Chan VT, Fleming KA
Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: Detection by in situ hybridization
J Clin Path 41:381-383, 1988

Potter, E.L.

Universal edema of fetus unassociated with erythroblastosis
Am.J.Obstet. Gynecol. 46: 130, 1943

Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease
Study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy.
Comm Dis Rep, 20:3-7, 1987

Queenan JT

Modern management of the Rh problem
Hagerstown, Harper and Row, p152, 1977

Ramzin MS, Napflin S

Transient intrauterine supraventricular tachycardia associated with transient
hydrops fetalis. Case report.
Br J Obstet Gynaecol, 89:965-966, 1982

Rautmann, H.

Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht.
Beitr. Path. Anat. 54, 332, 1912

Rushton DI, Faed MJW, Richards SEM, Bain AD

The fetal manifestations of the 45XO karyotype.
J Obstet Gynaecol Br Common 76:266-272, 1969

Ryyänen M, Castren O, Rapola J et al.

Prenatal screening for congenital nephrosis
Lancet ii:991, 1978

Ryyänen M, Seppälä M, Kuusela P, Rapola J, Aula P, Seppä A, Jokela V,
Castren O

Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum
Alpha-fetoprotein.
Br J Obstet Gynaecol, 90:437-442, 1983

Samuels Ph, Ludmir J

Nonimmune Hydrops Fetalis: A heterogeneous Disorder and therapeutic Challenge
Semin-Roentgenol, 25(4):353-360, 1990

Schmid G, Haverkamp F, Rechmann J, Schwanitz G, Zerres K, Hansmann M,
Kowalewski S

NIHF-Falldarstellung einer doppelten partiellen Trisomie 15q und 17q infolge einer
familiären Translokation 15/17 und zytogenetische Befunde bei 50 Fällen mit
Hydrops fetalis
Klin. Pädiat. 199, 309-314, 1987

- Schmid G, Gembruch U, Hansmann M, Kowalewski S.
Zystisches Nackenhygrom und nicht-immunologischer Hydrops fetalis
Monatsschrift Kinderheilkunde Nr. 135:518-21, 1987
- Schmid G, Fahnenstich H, Redel D, Gembruch U, Niesen M, Kowalewski S
Nicht-immunologischer Hydrops Fetalis: Eine Übersicht über 31 Fälle
Klin-Pädiat. 200, 287-293, 1988
- Schwartz SM, Viseskul C, Laxova R, McPherson EW, Gilbert EF
Idiopathic Hydrops Fetalis Report of 4 Patients including 2 affected Sibs
Am J Med Genetics 8, 59-66, 1981
- Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, Esscher E, Scott O, Skinner RP
Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block
N Engl J Med 309:209-212, 1983
- Seeds JW, Bowes WA
Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters.
Obstet Gynecol, 68:577-580, 1986
- Seller MJ, Creasy MR, Aberman ED
Alphafetoprotein levels in amniotic fluids from spontaneous abortions.
Br Med J:1600, 1974
- Shepard, Th, Fantel AG
Pathogenesis of congenital defects associated with Turner's Syndrom: the role of hypalbuminemia and edema
Acta endocrinol (Suppl), 279, 440-447, 1986.
- Shimokawa H, Hara K, Fukuda A, Nakano H
Idiopathic hydrops fetalis successfully treated in utero.
Obstet Gynecol, 71:984-986, 1988
- Silverman NH, Kleinman CS, Rudolph AM, Copel JA, Weinstein EM, Enderlein MA, Golbus M
Fetal atrioventricular valve insufficiency associated with nonimmune hydrops: A two-dimensional echocardiographic and pulsed Doppler ultrasound study.
Circulation 72:825-832, 1985
- Silverstein AJ, Kanbour AJ
Repetitive Hydrops Fetalis
Obstet. Gynecol 57, 185-215, 1981

Singsen BH, Akhter JE, Weinstein MM, Sharp GC
Congenital complete heart block and SSA antibodies: Obstetric implications
Am J Obstet Gynecol 152:655-658, 1985

Smith, DW
Jugular lymphatic obstruction sequence, in: Smith DW: Recognizable Patterns of Human Malformation
Saunders, Philadelphia 472-473, 1982

Spahr RC, et al.
NIHF: a review of 19 cases
Int. J Gynecol Obstet 18:303, 1980.

Turkel SB
Conditions associated with nonimmune hydrops fetalis
Clin. Perinatol 9:613-624, 1982

Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebsakul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M
Hydrops fetalis associated with Barth's hemoglobin in northern Thailand.
J Pediatr 73:132-138, 1968

Turski, DM, Skahidi N, Viseskul C, Gilbert E
Non immune hydrops fetalis
Am J. Obstet Gynecol 131, 586-587, 1978

US Department of Health and Human Services/ Public Health Service
Risks associated with human parvovirus B19 infection
MMWR 38:81-97, 1989

van der Putte SCJ
Lymphatic malformation in human fetuses: a study of fetuses with Turner's Syndrome or Status Bonnevie-Ullrich.
Virchows Arch (a)376:233-246, 1977

Watson J, Campbell S
Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis
Obstet Gynecol 67:589-593, 1986

Watson WJ, Katz, VL
Steroid therapy for hydrops associated with antibody-mediated congenital heart block
Am J Obstet Gynecol. 165(3): 553-4, 1991

Weston WL, Harmon C, Peebles C, Manchester D, Franco HL, Huff JC, Norris DA
A serological marker for neonatal lupus erythematosus
Br J Dermatol 107:377-382, 1982

Wladimiroff JW, Stewart PA
Treatment of fetal cardiac arrhythmias
Br J Hosp Med 34:134-140, 1985

Zornes SL, Anderson PG, Lott RL
Congenital Toxoplasmosis in an infant with hydrops fetalis
South Med H. 81(3): 391-3, 1988

VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ak:	Antikörper
ASD:	Atriumseptumdefekt
AV:	atrioventrikulär
DIC:	disseminated intravascular coagulation (Verbrauchskoagulopathie)
EPH:	Ödeme (engl.edema), Proteinurie, Hypertonie Hauptsymptome der Spätgestose
FFTS:	fetofetales Transfusionssyndrom
FMT:	fetomaternales Transfusionssyndrom
Hb:	Hämoglobin
HF:	Hydrops fetalis
HMS:	hyalines Membransyndrom
IUT:	intrauterine Transfusion
LE:	Lupus erythematoses
MCT:	mittelkettige Triglyceride (Alfaré Diät)
NEC:	nekrotisierende Enterocolitis
NIHF:	nicht-immunologischer Hydrops fetalis
Rh:	Rhesus
SLE:	systemischer Lupus erythematoses
SSW:	Schwangerschaftswoche
SVT:	supraventrikuläre Tachykardie
TORCH:	T = Toxoplasmose, O = others (Syphilis, Listeriose), R = Röteln, C = Cytomegalie, H = Herpes simplex
VSD:	Ventrikelseptumdefekt

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Sabina Kowalewski, die diese Arbeit gefördert hat, danke ich für ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Fahnenstich für seinen fachlichen Rat und freundliche Mitwirkung an dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Reiner Caspari und Birgit Klein für ihre Hilfe bei der Formatierung sowie bei der Erstellung von Tabellen und Graphiken.