

Aus der Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Heckmann)  
der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
(Geschäftsführender Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Holger Lode)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Pathologische Schädelsonographiebefunde bei Neugeborenen**  
– Analyse jenseits aktueller Leitlinien anhand der  
populationsbasierten Geburtenkohortenstudie „Survey of  
Neonates in Pomerania“

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktorin der Medizin  
(Dr. med.)  
der Universitätsmedizin der  
Universität Greifswald

2020

vorgelegt von:  
Judith Weise  
geb. am 08.04.1991  
in Potsdam

Dekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Frau PD Dr. med. Anja Lange
2. Gutachter:	Herr PD Dr. med. Dirk Olbertz
Ort, Raum:	Greifswald/Leipzig via Zoom
Tag der Disputation:	11.08.2021

---

## Vorbemerkung

Diese Dissertation wurde in kumulativer Form verfasst und basiert auf einer Publikation vom Dezember 2019. Diese ist in die vorliegende Arbeit ungekürzt eingefügt. Die Publikation enthält alle relevanten Zitate und ein Literaturverzeichnis. Im Falle einer Zitierung aus dieser Publikation werden in der kumulativen Arbeit keine erneuten Zitierungen gesetzt. Zusätzliche Erkenntnisse und ergänzende Fakten werden entsprechend zitiert.

Bibliographischer Nachweis der Publikation:

Weise J, Heckmann M, Bahlmann H, Ittermann T, Allenberg H, Domanski G, Lange, AE. Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in Pommerania (SNiP-study). *BMC Pediatr* 2019; 19(1):476.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>3</b>
2.1	Studiendesign und Datensammlung der SNiP . . . . .	3
2.2	Studienpopulation . . . . .	3
2.3	Untersuchungen . . . . .	5
2.4	Analyse . . . . .	8
2.5	Statistik . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>11</b>
3.1	Häufigkeiten der Schädelsonographiebefunde . . . . .	11
3.2	Prädiktoren für auffällige Schädelsonographiebefunde . . . . .	15
3.3	Langzeit-Follow-up nach auffälligem Schädelsonographiebefund . . . . .	15
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>23</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>24</b>
	<b>Publikation</b>	<b>26</b>
	<b>Anhang</b>	<b>I</b>
	Veröffentlichungen . . . . .	I
	Danksagung . . . . .	II
	Eidesstattliche Erklärung . . . . .	III
	Lebenslauf . . . . .	IV

---

# 1 Einleitung

Die Schädelsonographie ist eine kosteneffektive, ortsunabhängige, nicht-invasive, sedierungs- und strahlenfreie Untersuchung der Strukturen des Gehirns von Neugeborenen. Sie detektiert zuverlässig Pathologien wie Hämorrhagien, Malformationen oder Anomalien des ventrikulären Systems. Eine frühe Befundung von zerebralen Läsionen sichert eine geeignete medizinische Behandlung und ermöglicht regelmäßige Kontrollen zur Langzeiteinschätzung neurologischer Entwicklungsstörungen. Nach aktuellen internationalen Leitlinien ist die Schädelsonographie indikationsbeschränkt. In den „Practice Parameter of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Science“ wird eine Schädelsonographie bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von <30 Schwangerschaftswochen (SSW) empfohlen. Leijser et al. 2006 erweiterten diese Aussage um eine Aufnahme auf eine neonatologische Station. Indikationen für die Schädelsonographie anhand von Entitäten oder Symptomen der Neugeborenen sind in der „American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) Practice Guideline for the Performance of Neurosonography in Neonates and Infants 2014“ enthalten. Das fetale Gehirn kann nach in Deutschland geltenden Mutterschaftsrichtlinien durch einen pränatalen Ultraschall untersucht werden (9.-12. SSW, 19.-22. SSW und 29.-32. SSW post menstruationem). Die sonographische Detektion von Pathologien mit einem späteren Entstehungszeitpunkt in der Schwangerschaft oder unter der Geburt ist in diesen Maßgaben nicht enthalten. In Deutschland sind neonatale Screenings für Hörvermögen, Hüftdysplasie und Stoffwechselerkrankungen in regulären, gesetzlich verpflichtenden Vorsorgeuntersuchungen („U2/U3“) integriert. Die postnatale Schädelsonographie ist kein fest verankerter Bestandteil. Jedes Klinikum bestimmt nach internationalen Vorgaben bisher selbstständig die Frequenz und Indikation der Untersuchung. Auch die hierfür relevanten medizinischen Vereinigungen Deutschlands haben in ihre Leitlinien gegenwärtig keine Bestimmungen zur Schädelsonographie bei Neugeborenen aufgenommen. Dies zeigt sich in der Literaturrecherche auf den Webseiten verschiedener deutschsprachiger Vereinigungen (Stand Dezember 2020). Weder bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) noch bei der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), der Deut-

schen Gesellschaft für Neurologie (DGN) oder der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) gibt es Einträge zur Schädelsonographie. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „Schädelultraschall“, „Schädelsonographie“, „kranialer/zerebraler Ultraschall“, „kraniale/zerebrale Sonographie“, „Neurosonographie“, „Neugeborenenultraschall“ oder „zerebrale Fehlbildungen“. Lediglich die standardisierte Ausführung der Schädelsonographie ist von der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM und ÖGUM) durch Riccabona et al. in einer Richtlinie festgelegt<sup>[1]</sup>. Im Rahmen der populationsbasierten Geburtenkohortenstudie „Survey of Neonates in Pomerania“ (SNiP) wurden Schädelsonographien bei Neugeborenen unabhängig von Indikation, Gestationsalter bei der Geburt oder postnataler stationärer Aufnahme durchgeführt. Um eine mögliche Indikationserweiterung für die Schädelsonographie zu diskutieren, untersucht die vorliegende Arbeit auf der Basis der Publikation von Weise et al. anhand der durch die SNiP erhobenen Daten die Prävalenz, den Schweregrad und das Outcome von Pathologien bei asymptomatischen, reifen Neugeborenen<sup>[2]</sup>.

---

## 2 Material und Methoden

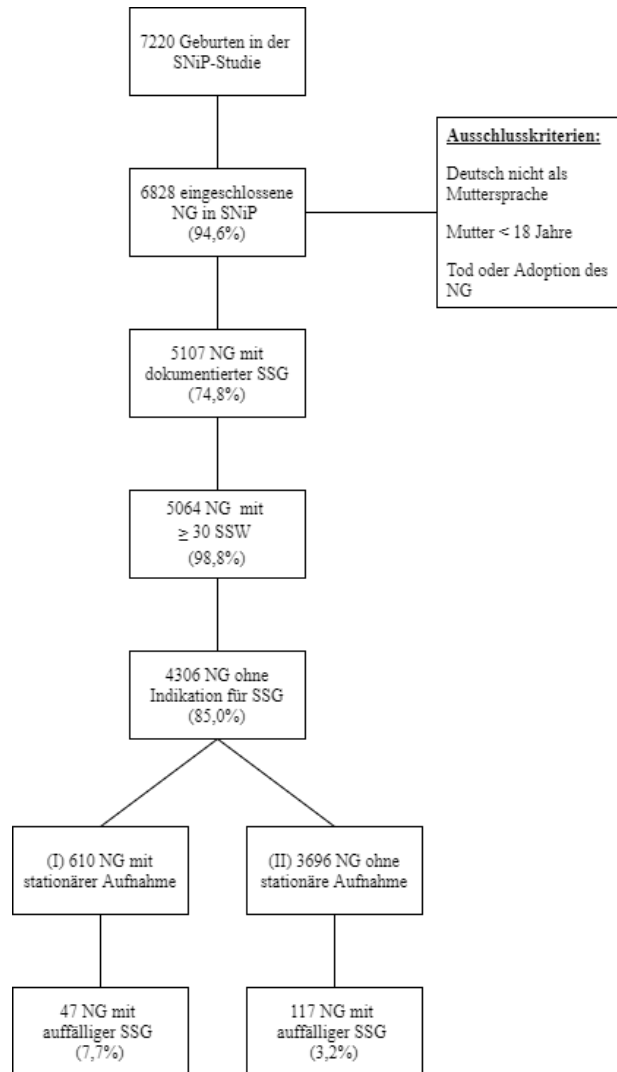
### 2.1 Studiendesign und Datensammlung der SNIp

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Daten der prospektiven populationsbasierten Geburtenkohortenstudie SNIp, die nach einer Pilotphase (2002 bis 2003) ab März 2003 bis November 2008 durchgeführt wurde. In die Studie wurden Mütter mit ihren Neugeborenen nach Aufnahme in das Universitätsklinikum Greifswald, das Kreiskrankenhaus Wolgast oder das AMEOS Klinikum Anklam eingeschlossen. Sie mussten im Raum Ostvorpommern mit den Postleitzahlen 17389 bis 17999, einschließlich der Dörfer Kurtsenhagen, Neuendorf A und Wietstock, gemeldet seien. Die Gesamtzahl der Neugeborenen im Studienzeitraum und in der Studienregion betrug  $N=7220$ . Davon konnten 95% ( $N=6747$  Geburten mit  $N=6828$  Neugeborenen) in die Studie integriert werden. Mittels Krankenakten, Mutterpass, Interviews und selbst auszufüllenden Fragebögen erhoben die Studienärzte/innen Daten der Mutter und des Neugeborenen zu Schwangerschaft, Geburt, Gesundheitsstatus sowie dem sozioökonomischen Hintergrund der Gebärenden. Als Ausschlusskriterien galten: Ablehnung der Teilnahme, sprachliche Verständigungsprobleme, Minderjährigkeit der Mutter oder Adoption des Kindes. In diesen Fällen wurden Minimaldatensätze mit Informationen über den Gesundheitszustand von Mutter und Neugeborenem ( $N=341$ ) angelegt. Details zu der SNIp finden sich in der Publikation von Ebner et al.<sup>[3]</sup>. Basierend auf diesen Daten wurde die vorliegende Publikation erstellt<sup>[2]</sup>. Die Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern an der Universität Greifswald bewilligte die Studie.

### 2.2 Studienpopulation

Um die Prävalenz und den Schweregrad von Pathologien bei Neugeborenen ohne Indikation für eine Schädelsonographie bestimmen zu können, wurde die Studienpopulation wie folgt aufgeteilt: Neugeborene  $\geq 30$  SSW ohne Indikation wurden in eine Gruppe I „mit stationärer Aufnahme“ und eine Gruppe II „ohne stationäre Aufnahme“ eingeordnet (siehe Abbildung 2.1). Bezüglich der Variable „stationäre Aufnahme“ erfolgte die Differenzierung in neonatale Intensivstation und Normalstation. Entsprechend des Schweregrades der Erkrankung und bei einem Gestationsalter  $<34$  SSW erfolgte regel-

mäßig die Aufnahme auf eine Intensivstation.



**Abb. 2.1 Beschreibung der Studienpopulation.**

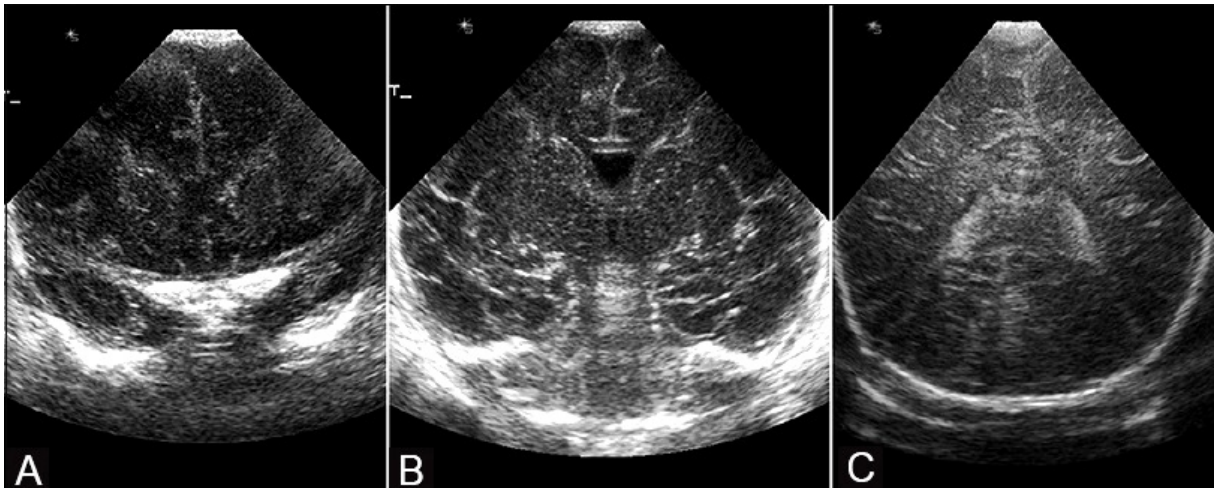
SNiP: Survey of Neonates in Pomerania, NG: Neugeborene, SSG: Schädelsonographie, SSW: Schwangerschaftswochen.

Eine Einteilung der Neugeborenen mit  $\geq 30$  SSW in schwergradig/moderat frühgeboren (30-34 SSW, N=129) und spät-/zeitgerecht geboren ( $>34$  SSW, N=4937) wurde durchgeführt. Weitere Ausführungen sind der angehängten Publikation zu entnehmen<sup>[2]</sup>.

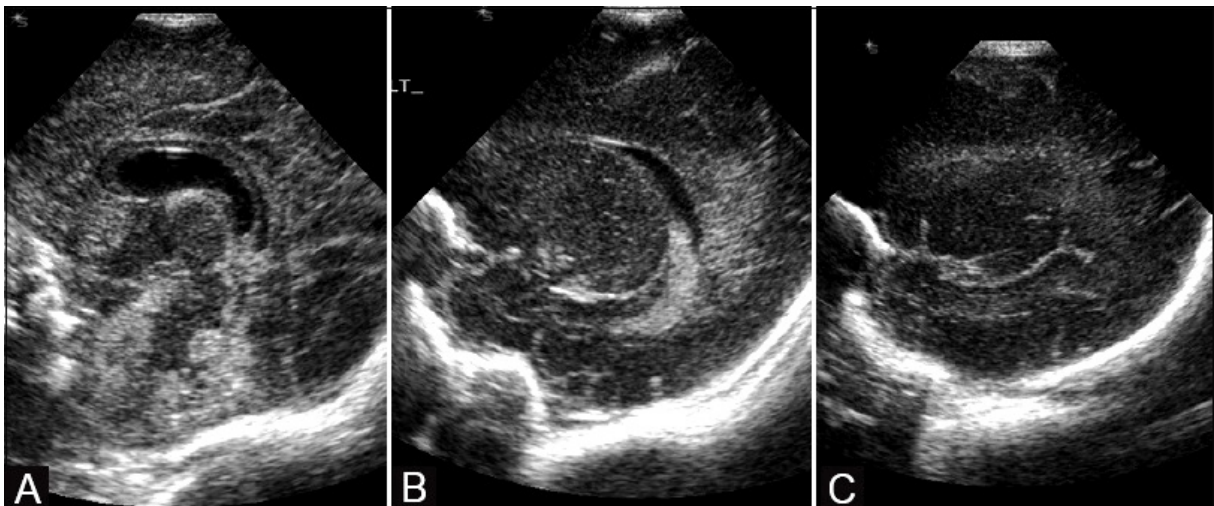


### 2.3 Untersuchungen

Das pränatale Vorsorgeprogramm enthielt die laut Mutterschaftsrichtlinien empfohlenen Ultraschalluntersuchungen in der 9.-12. SSW, 19.-22. SSW und 29.-32. SSW. Zusätzlich wurde allen Schwangeren eine Feindiagnostik aller fetalen Organsysteme zwischen der 19. und 22. SSW zum Ausschluss einer potentiellen Malformation sowie zerebraler Pathologien angeboten. Postnatal erfolgte neben der körperlichen Untersuchung des Neugeborenen eine neurologische Untersuchung zur Bewertung des muskulären Tonus und des Reflexstatus während der „U1“ und „U2“. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von <30 SSW oder 30 bis 36 SSW und stationärer Aufnahme erhielten an Tag 1, 3, 7 und im Abstand von 14 Tagen eine Schädelsonographie, alle weiteren Neugeborenen in der U2. Fach- oder Assistenzärzte/innen an den teilnehmenden Kliniken sonographierten mit einem der im Folgenden genannten Geräte: Sonolayer SSA-270A / TOSHIBA Medical Systems, Acuson 128XP / 10 Ultrasound System, Picker CS 9100 EVB-405 / Bra Medik / HITACHI, Logia TM 200 / Pro Serius / Bangalore/India und einem 7.5 MHz Linearschallkopf z.B. von Wi Pro GE Medical Systems/ Bangalore/India. Die Studienärzte/innen führten die Schädelsonographie nach der DEGUM-Richtlinie<sup>[1]</sup> durch. Dazu gehörten ein symmetrischer Koronarschnitt durch die Vorderhörner der Seitenventrikel, die Foramina Monroi und die Hinterhörner/Trigona der Seitenventrikel, ein medianer Sagittalschnitt durch den 3. und 4. Ventrikel bzw. den Balken (siehe Abbildung 2.2), Parasagittalschnitte durch die Seitenventrikel links und rechts, sowie bei Neugeborenen <37 SSW ein periventrikulärer, parasagittaler Schnitt durch das Marklager beidseits (siehe Abbildung 2.3). Fachärzte/innen überprüften alle Befunde.



**Abb. 2.2 Schädelsonographie mit Koronarschnitten** auf Höhe der Frontallappen (A), Foramina Monroi (B). Zu sehen sind der interhemisphärische Spalt, die Seitenventrikel und das umgebende Parenchym.<sup>[4]</sup>



**Abb. 2.3 Schädelsonographie mit Sagittalschnitten** mit Corpus callosum, 3. und 4. Ventrikel, Kleinhirnwurm in Mittellinie (A). Parasagittale Ansicht der Ventrikel (B) und Fissura Sylvii (C).<sup>[4]</sup>

Die Indikationen für eine Schädelsonographie und die korrespondierenden Variablen aus der SNiP-Datenbank sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

AIUM-Indikationen	korrespondierende Variablen
Hirnblutungen oder Parenchymstörungen in zeitgerecht/ frühgeborenen Kindern	Geburtsgewicht <1500g, Gestationsalter <30 SSW, Vakuumb- oder Zangengeburt, systemischer Hypertonus, perinatale Asphyxie
Hydrozephalus	Symptome (z.B. Makrozephalie, gewölbte Fontanelle, klaffende Schädelnähte)
Gefäßmalformationen	präinatale Diagnosen (z.B. vaskuläre Malformationen, Aneurysmen)
Hypoxischischämische Enzephalopathie	Symptome (z.B. Krampfanfälle, Hypotonie, Koma, respiratorische Störung), NapH <7,0, APGAR 0-3 >5min
Kongenitale Malformationen	präinatale Diagnosen (z.B. Zysten, zerebelläre Hypoplasie), chromosomale Anomalie/Malformation, Stoffwechselerkrankungen
Kongenitale oder erworbene zerebrale Infektionen	durch Mykoplasmen, Toxoplasmosen, Zytomegalievirus, Streptokokken
Zeichen/Symptome einer zerebralen Störung	Symptome (z.B. Gesichtsfehlbildungen, Makro-/Mikroze-phalie, IUGR)
Trauma	Kephal-/subgaleales Hämatom, Subduralblutung, Subarachnoidalblutung
Kraniosynostose	Kraniosynostose
Verlaufsdokumentation diagnostizierter zerebraler Störungen	präinatale Diagnosen (z.B. partielle/komplette Agenesie des Corpus callosum)
Behandlungen mit Hypothermie, ECMO oder anderen Supportsystemen	Hypothermie, ECMO etc.

**Tabelle 2.1 Indikationen nach den *AIUM Practice Guideline 2014* und korrespondierende Variablen als Prädiktoren der SNIp.**

AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine, SNIp: Survey of Neonates in Pomerania, NapH: arterieller Nabelschnur-pH, SSW: Schwangerschaftswochen, APGAR: Einschätzung von Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität und Atmung des Neugeborenen, IUGR: intrauterine growth restriction, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

## 2.4 Analyse

Die Indikationen für die Schädelsonographie (siehe Tabelle 2.1) wurden für die retrospektive Einteilung der Studienteilnehmer in Gruppen verwendet. Die Pathologien wurden durch eine erfahrene Neonatologin und Mitautorin der Publikation für eine Unterteilung in milde und signifikante Auffälligkeiten (siehe Tabelle 2.2) anhand der archivierten Bilder erneut befundet. Durch diese Reevaluation konnten Normalvarianten oder undokumentierte Fälle (fehlende Texte in den Freitextvariablen-Spalten) ausgeschlossen und die falsch-positiven Raten pathologischer Befunde reduziert werden.

Auffälligkeiten in der Schädelsonographie	Ursachen und Outcome in der Literatur
<p><b>Signifikante Auffälligkeiten:</b></p> <p>Fehlbildung des Corpus callosum</p> <p>Bilaterale, multiple Zysten (2-5 bilaterale und/oder unilaterale Zysten (maximal 0,3-1,5cm))</p> <p>Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II-IV</p> <p>Hydrocephalus</p> <p>Periventrikuläre Leukomalazie (&gt;5 Zysten mit &gt;0,3cm Größe entlang des Corpus callosum)</p> <p>Hirnödem</p>	<p>milde Verhaltensauffälligkeiten bis hin zu schweren neurologischen Störungen (z.B. autistischem Verhalten), assoziierte genetische Syndrome, Aneuploidie, Malformationen, angeborene Stoffwechselerkrankungen</p> <p>kongenitale Infektionen, genetische Anomalien</p> <p>Epilepsien, Wahrnehmungsstörungen, kognitive Defizite, mentale Störungen</p> <p>assoziierte kongenitale zerebrale Anomalien, posthämorrhagische Infektion mit neuromotorischen Störungen, Hörverlust, Blindheit, Epilepsie</p> <p>Myelinisierungsstörung mit Korrelation zu Zerebralparenzen, kognitive und Verhaltensauffälligkeiten</p> <p>assoziiert mit Infektionen, Periventrikulärer Leukomalazie, Hypoxie, erhöhter Mortalität</p>

<b>Milde Auffälligkeiten:</b>	
Ventrikuläre Asymmetrie/Vergrößerung (>0,5cm Differenz der vertikalen Distanz zwischen Sulcus thalamicus und Corpus callosum in zwei sagittalen Schnitten auf Höhe des Plexus choroideus der lateralen Ventrikel)	Normalvarianten oder assoziiert mit Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, Lernstörungen, Schizophrenie, Bipolarer Störung
Unilaterale, singuläre Zysten	unauffälliges Outcome
Echogenitätsvermehrung	physiologische Unreife der Myelinisierung bei Frühgeburten oder assoziiert u.a. mit Blutungen, Ödemen
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I	keine Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung

**Tabelle 2.2 Klassifikation der Schädelsonographiebefunde, signifikanter und milder Auffälligkeiten anhand von potentiellen neurologischen Entwicklungsstörungen.**

Die Universitätsklinik Greifswald ist die einzige Einrichtung in der Studienregion mit Spezialisten für pädiatrische Neurologie und mit der Möglichkeit zu diagnostischen und therapeutischen Interventionen bei neurologischen Entwicklungsstörungen. Ein Abschätzen des Langzeit-Outcomes der Neugeborenen mit milder oder signifikanter Auffälligkeit war retrospektiv in den Akten anhand folgender Schlüsselwörter möglich: „Verzögerung oder Störung von motorischer oder sprachlicher Entwicklung“, „Lernstörungen“, „Hemiplegie“, „mentale Retardierung“, „Zerebralparese“, „Epilepsie“ oder „Tod des Neugeborenen“. Die Outcomes von Neugeborenen der Gruppe II wurden hinsichtlich einer Korrelation mit prä-, peri- und postnatalen Prädiktoren analysiert. Hierzu gehörten die Infektion mit Mykoplasmen, Streptokokken, Escherichia coli, Toxoplasmen oder Zytomegalieviren, die pränatale Gabe von Steroiden zur Lungenreifenduktion, chronische mütterliche Erkrankungen, Vakuüm- oder Zangengeburt, Geburtsrisiken laut Mutterpass (z.B. Kaiserschnitt/Mehrlingsgeburt/Fehlgeburt/ Abtreibungen/Multipara in der Vergangenheit), ein APGAR-Score <7 bei 5 Minuten, ein arterieller Nabelschnur-pH <7,0, ein Geburtsgewicht <10. oder >90. Perzentile, ein Mikro- oder Makrocephalus (Kopfumfang <3. bzw. >95. Perzentile), eine postnatale Hypoglykämie oder eine respiratorische Erkrankung.

## 2.5 Statistik

Alle Analysen wurden mit SPSS<sup>®</sup> (Version 22) für Windows 7/10<sup>®</sup> (Microsoft Corporation) durchgeführt. Der Fisher-Exakt-Test verglich anhand von 3x3-Tabellen mit einer statistischen Signifikanz ab einem p-Wert von  $<0,05$ . Die Populationsbeschreibung erfolgte mittels Medianen, um eine zu starke Beeinflussung durch Extremwerte außerhalb des 95%-Intervalls der Normalverteilung zu vermeiden. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten Zahlen und Prozenten beschrieben.

---

## 3 Ergebnisse

In der Erhebungszeit der SNIp kamen in der Studienregion 7220 Neugeborene zur Welt und es wurden 6828 Fälle in die SNIp-Studie eingeschlossen. Hiervon erhielten 74,8% (N=5107, Median des Gestationsalters 39 SSW, Median des Geburtsgewichtes 3420g) mit, aber auch ohne Indikation eine Schädelsonographie. Im Datensatz wurden 339 von 5107 Schädelsonographiebefunden (6,6%) als auffällig bewertet. Eine retrospektive Reevaluation der archivierten Bilder führte zum Ausschluss von Normalvarianten und undokumentierten Fällen mit Reduktion auf 237 Befunde (4,6%).

### 3.1 Häufigkeiten der Schädelsonographiebefunde

Um eine Erweiterung der aktuellen internationalen Leitlinien zu diskutieren, wurden nachfolgende Analysen bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von  $\geq 30$  SSW ohne Indikation für eine Schädelsonographie durchgeführt (N=4306). Es erfolgte die Einteilung in Gruppe I mit und Gruppe II ohne stationäre Aufnahme, sowie in milde und signifikante Auffälligkeiten (siehe Tabelle 3.1). Gruppe II bildet die asymptomatischen, reifen Neugeborenen ab.

In Gruppe I besaßen 47 von 610 Neugeborenen (7,7%) eine Auffälligkeit (N=30 mild, N=17 signifikant) und 14,3% neurologische Entwicklungsstörungen. In Gruppe II zeigten 117 von 3696 Neugeborenen (3,2%) einen auffälligen Befund (N=100 mild, N=17 signifikant). Details zu beiden Gruppen sind in Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3 aufgelistet.

Alle Neugeborenen mit signifikanten Pathologien wiesen pränatal unauffällige Ultraschalluntersuchungen zwischen der 19. und 22. SSW auf. Eine Validierung der postnatalen Befunde erfolgte mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT).

Schädelsonographie und Gruppeneinteilung	Fälle (%)
Auffällige Befunde	140/3809 (3,7)
mit Gestationsalter von 30-34 SSW	4/12 (33,3)
mit Gestationsalter von >34 SSW	136/3797 (3,6)
OHNE stationäre Aufnahme (Gruppe II)	117/3696 (3,2)
mild	100 (2,7)
signifikant	17 (0,5)
MIT stationärer Aufnahme (Gruppe I)	47/610 (7,7)
mild	30 (4,9)
signifikant	17 (2,8)

**Tabelle 3.1 Häufigkeiten der auffälligen Schädelsonographiebefunde bei Neugeborenen  $\geq$  30 Schwangerschaftswochen ohne Indikation.**

Daten in absoluten Fallzahlen, (%). SSW: Schwangerschaftswochen

	Gruppe I	Gruppe II
	Totale Fallzahlen	
<b>30-34 SSW</b>	<b>3</b>	
unilaterale singuläre Zyste	2	
ventrikuläre Vergrößerung/Asymmetrie	1	
<b>&gt;34 SSW</b>	<b>27</b>	<b>100</b>
ventrikuläre Vergrößerung/Asymmetrie	12	55
unilaterale singuläre Zyste	9	38
IVH I°	1	4
Echogenitätsvermehrung	5	3
caudothalamische Rinne		1
thalamusnah		1
paraventrikulär	4	1
frontotemporal	1	

**Tabelle 3.2 Häufigkeit der milden Schädelsonographiebefunde in Abhängigkeit der Schwangerschaftswochen und Gruppen.**

Daten in absoluten Fallzahlen. SSW: Schwangerschaftswochen, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie.



### 3.1 HÄUFIGKEITEN DER SCHÄDELSONOGRAPHIEBEFUNDE

	Gruppe I	Gruppe II
	Totale Fallzahlen	
<b>30-34 SSW</b>	<b>1</b>	
bilaterale/multiple Zysten	1	
<b>&gt;34 SSW</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
bilaterale/multiple Zysten	8	13
IVH II°	2	2
PVL	3	1
partielle Agenesie des Corpus callosum	1	1
Arnold-Chiari-Malformation Typ I	1	
Extrazerebralaumerweiterung (>1 cm) (zerebrale Atrophie)	1	

**Tabelle 3.3 Häufigkeit der signifikanten Schädelsonographiebefunde in Abhängigkeit von Schwangerschaftswochen und Gruppen.**

Daten in absoluten Fallzahlen. SSW: Schwangerschaftswochen, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL: periventrikuläre Leukomalazie

758 von 5064 Neugeborenen mit einem Gestationsalter von  $\leq 30$  SSW hatten anhand der „AIUM Practice Guideline 2014“ eine Indikation für eine Schädelsonographie. Die häufigsten Indikationen waren eine Zangen- oder Vakuumbegleitung mit 210 Fällen sowie die Mikrozephalie mit 373 und Makrozephalie mit 196 Fällen (Kopfumfang  $< 3.$  oder  $> 95.$  Perzentile). 7,65% (N=58/758) zeigten eine auffällige Schädelsonographie (siehe Tabelle 3.4). Die kumulative Inzidenz der milden und signifikanten Auffälligkeiten war mit 18,3% (N=21/115) bei 30-34 SSW im Vergleich zu 5,8% (N=37/643) bei  $> 34$  SSW erhöht. Ein auffälliges Outcome zeigte sich bei 20,7% (N=12/58) mit Entwicklungsstörungen der Motorik, der Koordination und der Sprache.

	30-34 SSW	>34 SSW
	Totale Fallzahlen von N=58/758	
<b>milde Befunde N=46</b>	<b>17</b>	<b>29</b>
Echogenitätsvermehrung	8	2
paraventrikulär	6	2
bifrontal	1	
caudothalamische Rinne	1	
IVH I°	3	2
unilaterale singuläre Zyste	2	9
ventrikuläre Vergrößerung/Asymmetrie	3	16
vergrößerte präpontine Zisterne*	1	
<b>signifikante Befunde N=12</b>	<b>4</b>	<b>8</b>
bilaterale/multiple Zysten	3	2
IVH II-IV°	1	3
PVL		1
Hirnödem		2

**Tabelle 3.4 Häufigkeit der milden und signifikanten Befunde in Abhängigkeit der Schwangerschaftswochen bei Neugeborenen mit Indikation für eine Schädelsonographie.**

Daten in absoluten Fallzahlen. IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie, \*Messung: >1cm in der horizontalen Distanz zwischen dem Vermis cerebellaris und der kranialen Basis in einem medio-sagittalen Schnitt, PVL: periventrikuläre Leukomalazie

## 3.2 Prädiktoren für auffällige Schädelsonographiebefunde

Die Analyse prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren in Gruppe II erbrachte keine signifikanten Prädiktoren (siehe Tabelle 3.5).

Potentielle Prädiktoren	Alle Fälle (N = 3696)	milde Auffälligkeiten (N = 100)	signifikante Auffälligkeiten (N = 17)	p-Wert*
APGAR <7 bei >5 min	6 (0,2)	1 (1,0)		0,176
Geburtsrisiken	1147 (31,0)	35 (35,0)	5 (29,4)	0,671
Geburtsgewicht				0,163
<10. Perzentile	111 (3,0)	1 (1,0)		
>90. Perzentile	182 (4,9)	4 (4,0)	3 (17,6)	
Geburtsmodus				
Spontan	3297 (89,2)	88 (88,0)	14 (82,4)	
Fehlend	399 (10,8)	12 (12,0)	3 (17,6)	
mütterliche chron. Erkrankung	1154 (31,2)	38 (38,0)	5 (29,4)	0,133
Lungenreifeinduktion	109 (2,9)	6 (6,0)		0,200

**Tabelle 3.5 Univariate Analyse potentieller Prädiktoren auffälliger Schädelsonographiebefunde bei Neugeborenen ohne Indikation oder stationäre Aufnahme (Gruppe II).**

Daten in absoluten Fallzahlen (%). \*Milde und signifikante Auffälligkeiten wurden in Vergleich zu unauffälligen Befunden gesetzt. APGAR: Einschätzung von Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität und Atmung des Neugeborenen. Geburtsrisiken (basierend auf dem Mutterheft für pränatale Untersuchungen): z.B. Multipara, vaginale Infektionen, Zwillingsgeburten etc.. p-Werte wurden durch den Fisher-Exakt-Test bestimmt.

## 3.3 Langzeit-Follow-up nach auffälligem Schädelsonographiebefund

Es erfolgte eine retrospektive Recherche in den Akten von Neugeborenen mit auffälliger Schädelsonographie zur Bestimmung des Outcomes der neurologischen Entwicklung. Alle auffälligen Neugeborenen erhielten mindestens eine zweite Schädelsonographie, um einen Progress, eine Stabilisierung oder einen Regress von milden und signifikanten Auffälligkeiten zu beurteilen. 99 von 140 Fällen wurden nachfolgend an der Universitätsklinik Greifswald betreut (fehlende Daten: Gruppe I: N=12/47; Gruppe II: N=29/117). Von diesen 99 Patienten/innen war in 17 Fällen mit milden und in 7 Fällen mit signifikanten Auffälligkeiten ein Follow-up zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung notwendig (Gruppe I: N=4 mild, N=5 signifikant; Gruppe II: N=13 mild,

N=2 signifikant). Eine statistische Signifikanz von neurologischen Entwicklungsstörungen zeigte sich bei Neugeborenen mit signifikanten (23,1%) im Vergleich zu milden Auffälligkeiten (9,7%;  $p < 0,005$  in Gruppe I und II). Die Entwicklung verzögerte sich in Gruppe I bei 14,3% (N=6/42) und in Gruppe II bei 11,5% (N=15/117; kumulative Inzidenz 0,4%) (siehe Tabelle 3.6).

Bei allen Neugeborenen wurden Infektionen mit Mykoplasmen, Zytomegalieviren, Streptokokken und Toxoplasmen ausgeschlossen. Die Fälle mit partieller Agenesie des Corpus callosum (N=1) und intraventrikulärer Hämorrhagie Grad II (N=2) wiesen ein normwertiges Geburtsgewicht und unauffällige APGAR-Werte auf. Diese 3 Fälle entwickelten im Verlauf trotz auffälliger Schädelsonographie keine neurologischen Entwicklungsstörungen. Weitere Ausführungen sind der angehängten Publikation zu entnehmen<sup>[2]</sup>.

Fall	Gestationsalter (Wochen)	Geburtsgewicht (g)	APGAR-Werte*	Schädelsonographiebefunde	Neurologische Entwicklung
101	41	3510	9/10/10	Bilaterale multiple Zyste	Sprach-/Sprechstörung
3672	39	3600	9/10/10	Bilaterale multiple Zyste	verspätete Sprechentwicklung
2735	40	3680	9/9/9	Ventrikelverweiterung	Sprach-/Sprechstörung
1614	40	4270	9/10/10	Ventrikuläre Asymmetrie	Sprach-/Sprechstörung
3048	41	3200	9/10/10	Ventrikuläre Asymmetrie	AD(H)S
744	40	4230	8/10/10	Unilaterale Zyste in der kaudothalamischen Rinne	Hörstörung
4708	39	2890	8/9/9	Ventrikelverweiterung	Tic-Störung
2144	41	3900	7/9/10	Ventrikuläre Asymmetrie	Epilepsie
3845	40	4220	9/10/10	Ventrikelverweiterung	Rolando-Epilepsie, AD(H)S
2546	40	3940	9/9/10	Ventrikuläre Asymmetrie	AD(H)S
3466	40	3360	9/10/10	Unilaterale Plexuszyste	Sprechstörung
3935	36	2960	9/10/10	Unilaterale Plexuszyste	verspätete motorische- und Sprechentwicklung
4899	39	4060	9/10/10	IVH I°	Hörstörung
5373	41	3810	8/9/10	Unilaterale Zyste im Septum pellucidum	Tic-Störung
3897	39	2825	8/9/10	Unilaterale Plexuszyste	verspätete motorische Entwicklung

**Tabelle 3.6 Outcome der neurologischen Entwicklung bei Neugeborenen mit signifikanten (N=2) und milden (N=13) Auffälligkeiten in der Schädelsonographie ohne Indikation oder stationäre Aufnahme (Gruppe II).**

\*APGAR-Werte werden nach 1/5/>5 Minuten nach der Geburt gemessen; APGAR: Einschätzung von Aussehen, Puls, Grimassieren, Aktivität und Atmung des Neugeborenen; AD(H)S: Aufmerksamkeits-Defizit (- Hyperaktivitäts)-Syndrom; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie

## 4 Diskussion

Die Schädelsonographie wird für Neugeborene mit einem Gestationsalter  $<30$  SSW, stationärer Aufnahme oder Indikation nach der AIUM Practice Guideline 2014 nach internationalen Leitlinien empfohlen. Zeitgerecht zur Welt gekommene, asymptotische Neugeborene werden bisher nicht mittels Schädelsonographie untersucht. Studien zeigen variierende Ergebnisse bezüglich Inzidenz (0,3% - 19,7%) und Signifikanz von pathologischen zerebralen Befunden asymptomatischer Neugeborener, welche teils im Verlauf milde bis moderate neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen<sup>[5-8]</sup>. Auf Grundlage der Analyse von Prävalenz, Schweregrad und Outcome zerebraler Pathologien bei Neugeborenen ohne Indikation für eine Schädelsonographie wurde in der angehängten Publikation von Weise et al. untersucht, ob eine Erweiterung der Leitlinien sinnvoll ist<sup>[2]</sup>. Es finden sich 3696 von 5064 Neugeborene mit einem Gestationsalter  $\geq 30$  SSW ohne Indikation für eine Schädelsonographie oder stationäre Aufnahme (Gruppe II). Die kumulative Inzidenz für auffällige Befunde über den Zeitraum der Studie ist hier erwartungsgemäß kleiner (3,2%) als bei Neugeborenen mit stationärer Aufnahme (Gruppe I: 7,7 %) oder Indikation laut AIUM Practice Guideline 2014 (7,65%). Die Gesamtprävalenz signifikanter Pathologien in Gruppe II liegt mit 0,33% höher als die in vergleichbaren Studien von Ballardini et al. (0,19%) oder Wang et al. (0,25%) errechnete Prävalenz. Dies ist zum Teil durch den Einschluss von bilateralen multiplen Zysten in der vorliegenden Arbeit zu erklären. Höhere Prävalenzen finden sich in den Arbeiten von Heibel et al. (9%) und Gover et al. (11,2%). Diese Differenzen zwischen den Studien können durch die Unterschiede bezüglich der Untersucher, Populationen und Techniken erklärt werden. Die Zahl der in den Studien jeweils untersuchten Neugeborenen variiert stark und ist bei der vorliegenden Arbeit am größten. Die Prävalenzen der einzelnen signifikanten Pathologien sind in Gruppe II niedrig. Multiple bilaterale Zysten finden sich in 0,35% der Fälle (13/3696). Miteinander vergleichbare Werte erhalten periventrikuläre Leukomalazien (0,03%, 1/3696), Corpus-callosum-Fehlbildungen (0,03%, 1/3696) oder Intraventrikuläre Hämorrhagien  $\geq II^\circ$  (0,05%, 2/3696), deren neurologische Entwicklungsstörungen in der Literatur von leichten kognitiven Defiziten bis hin zu Paraplegien variieren können. Das Outcome der Periventrikulären Leukomalazie, der Corpus-callosum-Fehlbildung und der Intraventrikulären Hämorrhagien  $\geq II^\circ$  ist in dieser Arbeit unauffällig.

---

93% der milden Auffälligkeiten in den Schädelsonographien aus Gruppe II beinhalten ventrikuläre Asymmetrien, milde ventrikuläre Erweiterungen oder unilaterale singuläre Zysten. 13% (N=13/100) der Befunde sind mit neurologischen Entwicklungsstörungen, wie beispielsweise dem Aufmerksamkeits-Defizit-(Hyperaktivitäts-)Syndrom, Sprech-/Sprachstörungen oder der Epilepsie assoziiert. In der Literatur zeigt sich bei singulären Zysten eine geringe Wahrscheinlichkeit für Folgestörungen und ein Follow-up wird nicht empfohlen<sup>[9]</sup>. Aufgrund der niedrigen kumulativen Inzidenz von 0,35% kann eine Erweiterung der Sonographierichtlinien für diese Diagnose nicht empfohlen werden.

Ein Großteil der signifikanten Auffälligkeiten (76%) der Gruppe II bilden bilaterale multiple Zysten, welche unabhängig von ihrer Lokalisation gehäuft bei Intraventrikulären Hämorrhagien und Periventrikulären Leukomalazien auftreten. Ebenso können diese zu weiteren Fehlbildungen durch Verdrängung des Hirngewebes führen. Multiple Plexus-choroideus- oder subependymale Zysten sind nach Alvarez et al. in einem von 4-5 betroffenen Neugeborenen mit Trisomie 18 und 21, Cri-du-chat- und Zellweger-Syndrom sowie kongenitalen Infekten (Zytomegalie, Röteln) assoziiert. Im Gegensatz zur Arbeit von Alvarez et al. hat keines der Neugeborenen mit bilateralen multiplen Zysten in unserer Publikation einen positiven mikrobiologischen Bluttest<sup>[2]</sup>. Daher wird eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kongenitale Infektionen bei bilateralen parenchymalen Zysten anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt. Ebenso können in den 13 Fällen in Gruppe II (N=13/17) keine genetischen Anomalien oder begleitenden Fehlbildungen gefunden werden. Es zeigt sich jedoch in zwei Fällen bei einer kumulativen Inzidenz von 0,05% (N=2/3696) eine Entwicklungsstörung des Sprechens.

Die Periventrikuläre Leukomalazie findet sich häufig bei Frühgeborenen, kann sich aber auch bei reifgeborenen Neugeborenen ausbilden. Diese Pathologie wird in der Sonographie in drei Schweregrade eingeteilt: (I) eine abnormal hohe Signalintensität, (II) ein Verlust des periventrikulären Gewebes und (III) eine nekrotische, diffuse Komponente, welche zu Zysten, fokalen Vernarbungen und globalen Myelinisierungsverzögerungen führen kann. Die Periventrikuläre Leukomalazie korreliert mit Zerebralparen, mentaler Retardierung, Sehstörungen und dem West-Syndrom. Letzteres präsentiert sich mit wiederkehrenden Krämpfen, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Entwicklungsstörungen des Gehirns und psychomotorischen Einschränkungen. In dieser Studie ist die Periventrikuläre Leukomalazie nicht mit Entwicklungsstörungen assoziiert und die kumulative Inzidenz der Pathologie in Gruppe II ist mit 0,03% niedrig.

Die partielle Corpus-callosum-Agenesie korreliert im Gegensatz zur kompletten Agenesie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für leichte genetische Syndrome, Malformatio-

nen des Gehirnes und Stoffwechselstörungen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, haben Kinder mit isolierter Corpus-callosum-Agenesie häufiger einen Intelligenzquotienten  $<100$ . Die Inzidenz der partiellen oder kompletten Corpus-callosum-Agenesie liegt zwischen 0,3% und 0,7%. In dieser Studie wird in Gruppe II eine kumulative Inzidenz der partiellen Corpus-callosum-Agenesie von 0,03% gefunden. Bei Wang et al. sind vergleichbare Zahlen für eine komplette Agenesie von 0,09% bei  $N=2309$  asymptomatischen Neugeborenen zu detektieren. Die niedrigeren Inzidenzen lassen sich gegebenenfalls durch die jeweils große Studienpopulation erklären. Das Outcome in dieser Arbeit ist unauffällig.

Die Intraventrikuläre Hämorrhagie wird sonographisch in vier Grade eingeteilt: (I) ausgehend von der Germinalmatrix mit Blutung im periventrikulären Marklager, (II) Einbruch in das Ventrikelsystem mit Inanspruchnahme von weniger als 50% des Ventrikelvolumens, (III) Einbruch in das Ventrikelsystem mit mehr als 50% des Ventrikelvolumens, ehemals (IV) hämorrhagische Infarzierung durch Kompression der periventrikulären Drainagevenen<sup>[10]</sup>. Ursächlich ist eine vor allem bei Frühgeborenen fragile germinale Matrix, deren Gefäße störanfällig sind und zu Rupturen neigen<sup>[11]</sup>. Die Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad II-IV geht mit Epilepsien, kognitiven Defiziten und mentalen Retardierungen einher<sup>[10]</sup>. Bei 30-50% der Frühgeborenen mit einer Intraventrikulären Hämorrhagie Grad III oder IV tritt eine posthämorrhagische ventrikuläre Dilatation auf. In 25% dieser Fälle ist eine neurochirurgische Versorgung mittels Ableitung des Liquors notwendig<sup>[11]</sup>. In dieser Arbeit wird eine kumulative Inzidenz dieser Entität von 0,05% in Gruppe II detektiert. Wang et al. weist 0,1% bei vergleichbarer Studienpopulationsgröße nach, wohingegen Gover et al. eine Inzidenz von 0,2% bei  $N=493$  asymptomatischen Neugeborenen zeigt. Die Differenzen lassen sich durch Unterschiede in den Untersuchungstechniken und -methoden erklären. Eine Auswirkung auf die neurologische Entwicklung kann in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Unseren Ergebnissen zufolge empfehlen wir, dass die aktuellen Richtlinien nach der AIUM Practice Guideline und Ment et al. zur Schädelsonographie bei Neugeborenen durchzuführen sind. Bei asymptomatischen, reifen Neugeborenen ohne aktuelle Indikation wird eine wenn auch niedrige kumulative Inzidenz milder und signifikanter Auffälligkeiten gefunden. Für diese Befunde kann keine Korrelation mit einem schlechten neurologischen Langzeit-Outcome nachgewiesen werden. Daher ist die Durchführung der Schädelsonographie bei dieser Gruppe nicht indiziert. In Deutschland können Entwicklungsstörungen des Kindes in den regulären pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen auffallen. Neonatologen, weiter betreuende Pädiater, Eltern, Mitarbeiter von Kinder-



---

tagesstätten und Lehrer sollten bei Kindern mit Entwicklungsverzögerungen auf zusätzliche Maßnahmen und Frühförderungen fokussieren, um das kindliche Potential zu maximieren. Diese Studie bestätigt analog zu den aktuellen Richtlinien die Sinnhaftigkeit der Schädelsonographie bei Neugeborenen mit Indikationen. In der vorliegenden Arbeit weisen sämtliche Neugeborene mit einem Gestationsalter von <30 SSW eine Indikation nach den AIUM Practice Guideline 2014 auf. Die kumulative Inzidenz der zerebralen Pathologien beträgt 34,9%, von denen 20,9% ein auffälliges neurologisches Outcome haben. Leijser et al. werden durch die höchste kumulative Inzidenz für signifikante Auffälligkeiten (2,8%) in Gruppe I bestätigt. 16,8% weisen im Verlauf eine neurologische Entwicklungsstörung auf. Bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 30 bis 34 SSW zeigt sich bei jedem 5. Kind eine zerebrale Pathologie. Diese Zahlen werden von Ballardini et al. gestützt, die eine Durchführung der Schädelsonographie bei Neugeborenen  $\leq 34$  SSW empfehlen. Nachfolgend sind die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst.

1. Eine Schädelsonographie ist bei Neugeborenen  $\leq 34$  SSW zu empfehlen und sollte bei <30 SSW durchgeführt werden.
2. Die Indikationsparameter der AIUM Practice Guideline sind sinnvoll und sollten in eine offizielle Leitlinie integriert werden (siehe Tabelle 2.1).
3. Aufgrund ähnlicher kumulativer Inzidenzen für Schädelsonographiefunde bei Neugeborenen mit oder ohne Indikation aber stationärer Aufnahme ist die Untersuchung von Neugeborenen bei Aufnahme auf eine Neonatologie zu empfehlen.
4. Die Durchführung der Untersuchung sollte anhand der Richtlinien von Riccabona et al. erfolgen.
5. Dies schließt nicht die reguläre Teilnahme an den U-Untersuchungen aus, welche zur frühzeitigen Detektion neurologischer Entwicklungsstörungen beiträgt.

Der entscheidende Vorteil dieser Studie liegt in der vergleichsweise großen Zahl umfangreicher Datensätze von Neugeborenen (N=5109) aus der populationsbasierten prospektiven Kohortenstudie SNIIP. Hieraus konnten Informationen zu 3696 Neugeborenen ohne Indikation für eine Schädelsonographie gewonnen werden. Die Analyse schloss ein Gestationsalter zwischen 22 und 43 SSW und somit mehr Altersgruppen ein als vergleichbare Studien. Es standen 250 Variablen - wie z.B. Geburtsgewicht, Makro-/Mikrozephalie, APGAR-Score - zur Verfügung. Das Follow-up zu diesen Daten wurde

retrospektiv zusammengetragen. Die größte Limitation der Studie ist der Verlust von 25% der Follow-up-Daten von Neugeborenen ohne Indikation für eine Schädelsonographie. Ebenso ist durch die vorrangig qualitätssichernde Reevaluation der Befunde zur Eliminierung von Normalvarianten und undokumentierten Fällen ein Datenverlust von Neugeborenen mit zerebralen Pathologien nicht sicher auszuschließen. Die Fortschritte der pränatalen Ultraschalldiagnostik seit dem vergangenen Jahrzehnt werden künftig zu einer wachsenden Zahl bereits pränatal diagnostizierter zerebraler Befunde führen. Die vorliegende Arbeit auf der Basis der Publikation von Weise et al. kann keine Assoziation von Schädelsonographiebefunden und neurologischen Entwicklungsstörungen oder den Vorteil einer früheren Diagnosestellung durch eine Sonographie bei 3696 Neugeborenen ohne Indikation für eine Schädelsonographie nachweisen<sup>[2]</sup>. Daher wird keine Erweiterung der aktuellen Richtlinien oder die Einführung eines zerebralen Ultraschallscreenings für alle Neugeborenen empfohlen. Die Schädelsonographie ist gleichwohl zur frühzeitigen Detektion von zerebralen Anomalien hilfreich. Wir empfehlen deshalb die Schädelsonographie bei Neugeborenen nach den aktuellen Richtlinien der AIUM Practice Guideline 2014, Leijser et al., Ment et al. und Ballardini et al. .

---

## 5 Zusammenfassung

Die Schädelsonographie ist eine nicht-invasive, kosteneffektive und strahlenfreie Bildgebung zur Detektion zerebraler Pathologien des Neugeborenen. Im Rahmen der populationsbasierten Geburtenkohortenstudie „Survey of Neonates in Pomerania“ wurde die Schädelsonographie unabhängig von Empfehlungen der internationalen Literatur durchgeführt. Dadurch konnten Schweregrad, Outcome und Prävalenz der zerebralen Pathologien von asymptomatischen, reifen Neugeborenen in der angehängten Publikation von Weise et al. analysiert werden<sup>[2]</sup>. Für diese Gruppe ist keine Assoziation von Auffälligkeiten in der Schädelsonographie mit neurologischen Entwicklungsstörungen zu finden. Daher wird keine Erweiterung der aktuellen Richtlinien oder die Einführung eines zerebralen Ultraschallscreenings für Neugeborenen nicht empfohlen. Die Schädelsonographie ist zur frühzeitigen Detektion von zerebralen Anomalien bei Neugeborenen nach der „American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) Practice Guideline for the Performance of Neurosonography in Neonates and Infants 2014“, Leijser et al., Ment et al. und Ballardini et al. indiziert:

1. Eine Schädelsonographie ist bei Neugeborenen  $\leq 34$  SSW zu empfehlen und sollte bei  $< 30$  SSW durchgeführt werden.
2. Die Indikationsparameter der AIUM Practice Guideline sind sinnvoll und sollten in eine offizielle Leitlinie integriert werden (siehe Tabelle 2.1).
3. Aufgrund ähnlicher kumulativer Inzidenzen für Schädelsonographiefunde bei Neugeborenen mit oder ohne Indikation aber stationärer Aufnahme ist die Untersuchung von Neugeborenen bei Aufnahme auf eine Neonatologie zu empfehlen.
4. Die Durchführung der Untersuchung sollte anhand der Richtlinien von Riccabona et al. erfolgen.
5. Dies schließt nicht die reguläre Teilnahme an den U-Untersuchungen aus, welche zur frühzeitigen Detektion neurologischer Entwicklungsstörungen beiträgt.

Weitere Studien bezüglich des Outcomes von zerebralen Pathologien sind nötig.

# Literaturverzeichnis

- [1] M. Riccabona, G. Schweintzger, L. vonRohden, G. Zoder, C. Vergesslich, H. Hahn, F. Staudt, E. Leidig, and K.-H. Deeg, “Documentation guideline: Documentation of ultrasound of the neurocranium: Standarddokumentation der sonografie des kindlichen neurokraniums,” 2004. [Online]. Available: <http://www.degum.de/sektionen/paediatrie/informationen-zum-fach/dokumentations-empfehlungen.html>
- [2] J. Weise, M. Heckmann, H. Bahlmann, T. Ittermann, H. Allenberg, G. Domanski, and A. E. Lange, “Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in pommerania (snip-study),” *BMC pediatrics*, vol. 19, no. 1, p. 476, 2019.
- [3] A. Ebner, J. R. Thyrian, A. Lange, M.-L. Lingnau, M. Scheler-Hofmann, D. Rosskopf, M. Zygmunt, J.-P. Haas, W. Hoffmann, and C. Fusch, “Survey of neonates in pomerania (snip): a population-based birth study—objectives, design and population coverage,” *Paediatric and perinatal epidemiology*, vol. 24, no. 2, pp. 190–199, 2010.
- [4] V. Bhat and V. Bhat, “Neonatal neurosonography: A pictorial essay,” *The Indian journal of radiology & imaging*, vol. 24, no. 4, pp. 389–400, 2014.
- [5] E. Mercuri, L. Dubowitz, S. P. Brown, and F. Cowan, “Incidence of cranial ultrasound abnormalities in apparently well neonates on a postnatal ward: correlation with antenatal and perinatal factors and neurological status,” *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, vol. 79, no. 3, pp. F185–9, 1998.
- [6] M. Heibel, R. Heber, D. Bechinger, and H. H. Kornhuber, “Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain,” *Neuroradiology*, vol. 35, no. 2, pp. 85–91, 1993.
- [7] L. W. Wang, C. C. Huang, and T. F. Yeh, “Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates,” *Neuroradiology*, vol. 46, no. 5, pp. 368–373, 2004.

- [8] A. Gover, D. Bader, M. Weinger-Abend, I. Chystiakov, E. Miller, A. Riskin, O. Hochwald, L. Beni-Adani, E. Tirosh, and A. Kugelman, “Head ultrasonography as a screening tool in apparently healthy asymptomatic term neonates,” *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, vol. 13, no. 1, pp. 9–13, 2011.
- [9] Fernandez Alvarez, J R, P. N. Amess, R. S. Gandhi, and H. Rabe, “Diagnostic value of subependymal pseudocysts and choroid plexus cysts on neonatal cerebral ultrasound: a meta-analysis,” *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, vol. 94, no. 6, pp. F443–6, 2009.
- [10] R. A. Dorner, V. J. Burton, M. C. Allen, S. Robinson, and B. P. Soares, “Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury,” *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, vol. 38, no. 11, pp. 1431–1443, 2018.
- [11] A. J. Brouwer, F. Groenendaal, Benders, Manon J N L, and de Vries, Linda S, “Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new?” *Neonatology*, vol. 106, no. 4, pp. 296–303, 2014.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in Pommerania (SNIp-study)

Judith Weise<sup>1</sup>, Matthias Heckmann<sup>1</sup>, Hagen Bahlmann<sup>1</sup>, Till Ittermann<sup>2</sup>, Heike Allenberg<sup>1</sup>, Grzegorz Domanski<sup>1</sup> and Anja Erika Lange<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** Recent guidelines recommend a cranial ultrasound (CU) in neonates born at < 30 weeks gestation, admitted to the neonatal intensive care unit (NICU), or with a CU indication. Here, we addressed the need to extend these recommendations.

**Methods:** We retrospectively reviewed 5107 CUs acquired in the population-based Survey of Neonates in Pomerania, conducted in 2002 to 2008. Neonates with conspicuous CUs that were  $\geq 30$  weeks gestation without recent indications for CU were identified and assigned to the following groups: with (I) or without (II) admission to neonatal care. We designated CU conspicuities as mild (MC) or significant (SC), and we investigated related neurodevelopment during follow-up.

**Results:** Of 5107 neonates, 5064 were born at  $\geq 30$  weeks gestation and of those, 4306 received CUs without any indication for this examination. We found conspicuities in 7.7% ( $n = 47/610$ ) of group I ( $n = 30$  MC,  $n = 17$  SC), and 3.2% ( $n = 117/3696$ ) of group II ( $n = 100$  MC,  $n = 17$  SC). In group II, SC comprised, e.g., bilateral cysts, partial agenesis of the corpus callosum, and periventricular leukomalacia. Follow-up was available in 75% of infants in group II with MCs and SCs; of these, 12.8% had an abnormal neurological follow-up.

**Conclusions:** We detected a high number of conspicuities in neonates without a CU indication. However, we could not demonstrate that ultrasound findings were associated with the neurological follow-up or any advantage to an earlier diagnosis. Our data did not support extending current guidelines or a general CU screening policy for all neonates.

## Background

The cranial ultrasound (CU) is a cost-effective, portable, non-invasive examination that does not require radiation. These features make it a valuable tool for assessing infantile brain structures [1]. The CU can detect cerebral pathologies, like hemorrhages or ventricle system disorders, without sedation [2]. Furthermore, early

detection of these lesions ensures appropriate medical management and long-term assessments of neurodevelopmental disabilities [3].

Currently, the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Science recommend routine CU screening for all neonates <30 weeks of gestational age (weeks GA) [3]. Beyond those recommendations, Leijser et al. claimed to include neonates that were admitted to the neonatal care unit (NCU) after birth [4]. The American Institute of Ultrasound in

\* Correspondence: [anja.lange@uni-greifswald.de](mailto:anja.lange@uni-greifswald.de)

<sup>1</sup>Dept. of Neonatology & Paediatric Intensive Care Medicine, University Greifswald, F.-Sauerbruchstr, 17475 Greifswald, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



**Table 1** Established AIUM indications for a neonatal CU and corresponding variables as predictors measured in the SNIp study [5]

AIUM Indications for CU in neonates	corresponding variables in the SNIp study
Hemorrhage or parenchymal abnormalities in preterm and term infants	birthweight < 1500 g and < 30 WG [3], vacuum or forceps delivery [8], systemic hypertension or hypotension, or perinatal asphyxia [9]
Hydrocephalus	signs (e.g., macrocephaly, curved fontanel, split cranial sutures) [10]
Vascular abnormalities	prenatal diagnosis (e.g., vascular malformations, aneurysms)
Possible or suspected hypoxic ischemic encephalopathy	symptoms (e.g., seizures, hypotonia, coma, respiratory distress), UA pH < 7.0, APGAR value of 0–3 at > 5 min [3]
Congenital malformations	prenatal diagnoses (e.g., cysts, cerebellar hypoplasia) [11], chromosomal anomalies or malformations, or metabolic diseases [12]
Congenital or acquired brain infections	mycoplasma, toxoplasmosis, cytomegalovirus, streptococcus
Signs and/or symptoms of central nervous system disorders	symptoms (e.g., facial malformations, macrocephaly, microcephaly, intrauterine growth restriction) [5]
Trauma	cephalo/subgaleal hematoma, subdural hematoma, subarachnoidal hemorrhage
Craniosynostosis	craniosynostosis
Previously documented abnormalities, including prenatal abnormalities	prenatal diagnoses (e.g., partial/complete agenesis of corpus callosum)
Patients treated with hypothermia, ECMO, or other support systems	hypothermia, ECMO etc.

AIUM: The American Institute of Ultrasound in Medicine; CU: cerebral ultrasound; SNIp: Survey of Neonates in Pomerania; WG: weeks of gestation; UA pH: umbilical arterial cord blood pH; APGAR score: assessment score for appearance, pulse, grimace, activity, and respiration of the neonate; ECMO: extra corporal membrane oxygenation

Medicine (AIUM) Practice Guidelines for the Performance of Neurosonography in Neonates and Infants 2014 also recommend CU for all infants with indications (Table 1) [5]. In Germany, neonatal screening for the auditory system, hip dysplasia, and metabolic diseases, but not CU, are included in regular check-ups (“U2/U3”) to ensure the early detection of treatable diseases with severe outcomes.

Additionally, assessments of fetal brain structures and possible deviations could be conducted with a prenatal ultrasound. Like CU, this prenatal examination is not generally performed in Germany, but recently, it has been offered regularly in the study region in western Pomerania.

The population-based birth cohort study, known as the Survey of Neonates in Pomerania (SNIp), included a CU for all participants, irrespective of indication, gestational age, or inpatient admission [6]. Here, we retrospectively reviewed those data. We aimed to determine the prevalence, severity, and outcome of cerebral conspicuities diagnosed in neonates, when there was no CU indication, according to conventional guidelines; i.e., we addressed the need for an extension of recent CU recommendations.

## Methods

### Study design

For the present analysis, we acquired data from the population-based prospective birth cohort study, SNIp, from 2002 to 2008 collecting data about morbidity and mortality of newborns and their mothers in a predefined

region yielding to data about prevalence, risk factors and confounders for/of neonatal diseases. Based on this, cranial ultrasound was used to assess potential cerebral disorders. Physicians trained for this study collected data on newborn children and their mothers, regarding neonatal health, morbidity, and mortality. We calculated the prevalence rates for major neonatal diseases, risk factors, and confounding conditions, on a cross-sectional, prospective basis. All mothers with a complete data set were included, and they provided written informed consent to participate in the study.

The data collection was conducted as follows: (i) a standardized 5 to 10-min interview (84 variables), (ii) a self-administered questionnaire concerning socioeconomic background (40 variables), and (iii) a review of maternal medical records and the prenatal care booklet concerning the gestational period and any preventive examinations (149 variables). Details of the SNIp study have been reported previously by Ebner et al. [6] The collected data were anonymized and stored in an Access database. Approval for this study was obtained from the Ethics Committee of the Medical School of University. All analyses were based on complete data sets.

### Population

Current CU recommendations and the AIUM Practice Guidelines 2014 include indications: gestational age < 30 weeks GA, several diseases with correlation to neurodevelopmental disorders (see Table 1) [3, 5]. To evaluate the prevalence and severity of diagnoses in infants that fell outside the recent recommendations for CU, we

identified all neonates with CU conspicuities that were born  $\geq 30$  weeks GA without indication, and grouped them as follows: (group I) neonates with admission and (group II) without admission to NCU after birth [5]. With respect to severity of illness, or degree of immaturity sick neonates were admitted to the neonatal care unit (special care baby unit or low dependency unit) to the intensive care unit (NICU). However, it was not possible to distinguish between these within the SNIp database. In general, all newborns of less than 34 weeks GA were admitted to special or intensive neonatal care based on severity of disease. Neonates  $\geq 30$  weeks GA with conspicuous lesions on the CU were additionally grouped by gestational maturity, as very/moderately preterm (30 to 34 weeks GA,  $n = 129$ ) or late preterm/term ( $> 34$  weeks GA,  $n = 4937$ ).

### Examinations

The SNIp CU protocol was differentiated, with respect to weeks GA and admission: (i) CUs were conducted on days 1, 3, 7, and every 14 days for all neonates born  $< 30$  weeks GA; (ii) CUs were conducted between the 30th and 36th weeks GA for neonates admitted to the NCU; and (iii) CUs were conducted between the 3rd and 10th day of life (check-up “E2”) for all other neonates. Consultants and registrars at the participating hospitals in Greifswald performed the CUs with a Sonolayer SSA-270A (TOSHIBA Medical Systems, Otawara, Japan), Acuson 128XP/10 Ultrasound System (Acuson, Mountain View, CA), the registrars at the participant hospital in Wolgast Picker CS 9100 EVB-405 (Bra Medik, HITACHI), and in Anklam Logia TM 200 (Pro Serius, Bangalore, India), and a 7.5 MHz sector array transducer; e.g., Wi Pro (GE Medical Systems, Bangalore, India). Afterwards, the findings were controlled by consultants or chief residents for Neonatology according to the hospital standards of University hospital, Greifswald. All CUs were performed in accordance with German performance guidelines [7].

An intrauterine ultrasound between the 19th to 22nd week of gestation was offered to all participants by German health insurance groups, as part of a prenatal prevention program, searching for malformations and especially brain abnormalities, which yielded to e.g. changes of the biparietal, frontooccipital diameter or head circumference. Next to this the prenatal prevention program contented ultrasounds between the 9th to 12th and 29th to 32nd week of gestation. Furthermore, all neonates were examined neurologically to evaluate tone, reflexes, and posture, during two regular check-ups (“U1/U2”) within the first 10 days of life. These examinations were not part of the SNIp protocol, but results were recorded in the SNIp database. When cerebral conspicuities were detected, the parents were given information about the necessity of a follow-up and the potential long-term outcome of the conspicuities found.

### Analyses

Associated risk factors, signs, and symptoms that were considered indications for CU, according to the AIUM Practice Guidelines, were related to variables in the SNIp database (Table 1). This procedure yielded the pre-analysis of neonates with indication for CU and classification into groups I and II.

For this study, all CU images with pathological findings were re-evaluated by one experienced neonatologist (A.E.L.). Pathological findings were classified as mild (MC) or significant (SC) conspicuities (Table 2). Furthermore, normal variants or undocumented cases in patient’s file or SNIp data base, which were marked as conspicuous in the primary database, could be excluded in this step to reduce the false positive rate of abnormal findings. We assessed long-term outcomes of neonates with MCs and SCs in the CUs. The University hospital, Greifswald is the only location in the study region with specialists for pediatric neurology and diagnostic and therapeutic interventions for neurodevelopmental disorders. When possible, we searched the medical records until recent days, with the following keywords: delay or disorder of motor and language development, learning disorders, hemiplegia, mental retardation, cerebral palsy, epilepsy, or diagnosis-related neonatal death. We analyzed records of neonates without a recent indication for CU or a NCU admission to investigate significant correlations with the following pre-, peri-, and postnatal predictors: infection with mycoplasma, streptococci, toxoplasmosis or cytomegalovirus, steroid administration in pregnancy for prevention of respiratory distress syndrome, chronic maternal condition, vacuum or forceps delivery, birth risks, APGAR score  $< 7$  at 5 min (assessment score for appearance, pulse, grimace, activity, and respiration of the neonate), arterial umbilical cord blood pH  $< 7.0$ ,  $< 10$ th or  $> 90$ th percentile birth weight, micro- or macrocephalus, postnatal hypoglycemia, infection (e.g., *Escherichia. coli*), or respiratory distress.

### Statistics

All analyses were performed with SPSS® version 22 for Windows 7/10® (Microsoft Corporation). We used the Fisher’s exact test for comparing  $3 \times 3$ -tables for statistical significance, which was set to a  $p$ -value  $< 0.05$ . Continuous data were expressed as the median to avoid excess influence from extreme values ( $<$  or  $> 95\%$  of a normal curve). Categorical data were described with absolute numbers and percentages.

### Results

#### Cranial ultrasound in the study population

In total, 7220 neonates were born in the study region during the evaluated period. Of these, 70.7% ( $n = 5107$ , median gestational age 39 weeks, median birth weight



**Table 2** Classification of CU findings into significant or mild conspicuities, according to pathological neurodevelopmental sequelae

Cranial ultrasound	Neurodevelopmental outcome in the literature
Significant conspicuities	
Corpus callosum malformation	Mild behavioral problems to severe neurological disorders (e.g., autistic behavior), associated genetic syndromes, aneuploidies, malformations, inborn errors of metabolism [13–15]
Bilateral/multiple cyst (2–5 bilateral and/or unilateral cysts (max. 0.3–1.5 cm))	Congenital infection or genetic anomaly [16]
IVH, II–IV°	Epileptic disorders, perceptual difficulties, cognitive deficiencies, mental handicaps [10, 16, 17]
Hydrocephalus	Associated congenital brain anomalies, post-hemorrhagic, infection with neuromotor disorders, hearing loss, blindness, epilepsy [18, 19]
Periventricular leukomalacia (> 5 cysts > 0.3 cm, along the corpus callosum)	Global delay in myelination correlated with cerebral palsy and cognitive/behavioral abnormalities [10, 20]
Mild conspicuities	
Ventricular asymmetry/enlargement (> 0.5 cm difference of vertical distance between sulcus thalamicus and corpus callosum in two sagittal views at the level of the plexus choroideus in the lateral ventricles)	Normal variants or variants associated with autism, attention deficit hyperactivity disorder, learning disorders [22,23,21]
Unilateral/singular cyst	No screening necessary [16]
Increasing echogenicity	Physiologic immaturity of myelination of preterm infants or associated with hemorrhages, edemas etc. (follow-up necessary) [19]
IVH I°	No increase of conspicuous neurological impairment [18]

CU: cranial ultrasound, IVH: intraventricular hemorrhage

3420 g) were included in the SNIp study (Fig. 1). Of these, 5107 infants received CUs, regardless of indication, gestational age, or admission. Error! Reference source not found. Shows the examined population according to predefined groups.

### Frequency of cranial ultrasound findings and classifications

In the primary database, 339/5107 (6.6%) ultrasound findings were classified as conspicuous. A re-evaluation of the stored ultrasound images was necessary to exclude normal variations, like Cavum septum pellucidum, to detect undocumented cases, and to assign conspicuities as either mild (MC) or significant (SC). This evaluation led to a reduction in the number of conspicuities (final  $n = 237$ ; 4.6%) in the study population. To assess whether recent guidelines should be extended, we exclusively analyzed neonates born  $\geq 30$  weeks GA and without indication for CU ( $n = 4306$ ).

758 neonates  $\geq 30$  weeks GA had indication for CU, based on AIUM Practice Guidelines. Of these,  $n = 58$  (7.65%) had conspicuities in the CU.

4306 neonates had no indication for CU. Of these, 140 (3.3%) had a conspicuous CU (81.4% MC and 18.6% SC; Fig. 1, Table 3). Among 610 neonates without indication for CU but who were admitted to the NCU (group I), 7.7% ( $n = 47$ ) had conspicuities in the CU. Among 3696 neonates with no indication who were not admitted to the NCU (group II), 3.2% ( $n = 117$ ) had conspicuities in the CU. Details of MC are given in Table 4 and details

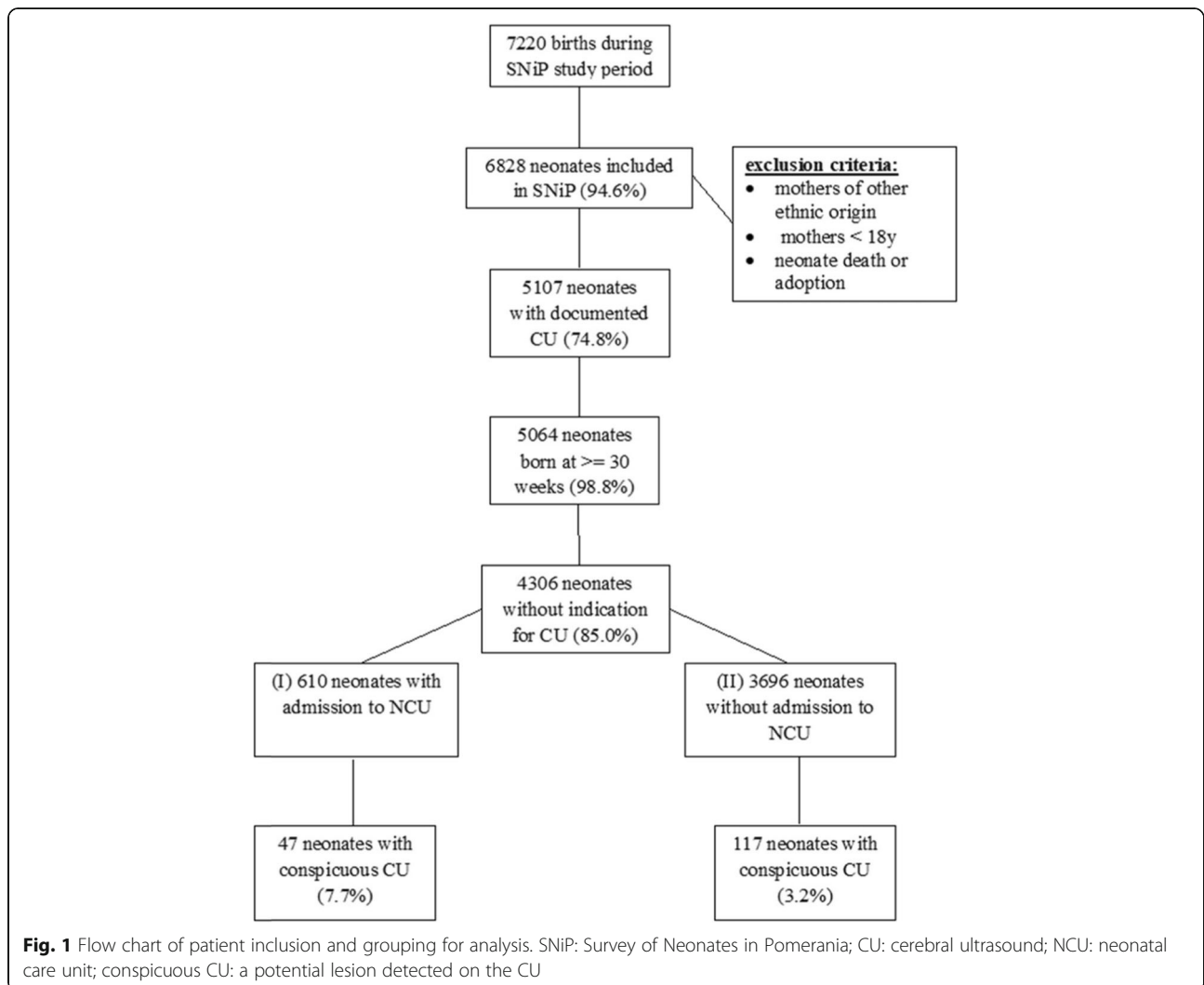
of SC are given in Table 5 (Table 4, Table 5). All neonates with significant conspicuous CU had inconspicuous prenatal ultrasounds between the 19th and 22nd week. All neonates with significant conspicuous CU had controlled per MRI brain scan.

### Risk factors for pathologic findings in CU

The analysis of pre-, peri- and post-natal risk factors for conspicuous CU in neonates without a NCU admission or an indication for CU (II) yielded no significant risk factors for this group. Documented cases of named predictors are shown in Table 6 (Table 6).

### Long-term follow-up after conspicuous cerebral ultrasound

We investigated the documentation of neurodevelopmental follow-ups for all neonates with conspicuous CUs. These patients received at least a second CU scan to assess progression, stability, or regression of MCs and SCs. Of 140 neonates, 99 were further seen, examined or treated by the medical staff of the University Hospital, Greifswald (missing data group I:  $n = 12/47$ ; group II:  $n = 29/117$ ). Of the 99 patients monitored, 17 with MCs and 7 with SCs had the necessity of neurodevelopmental follow-ups (group I:  $n = 4$  MCs,  $n = 5$  SCs; group II:  $n = 13$  MCs,  $n = 2$  SCs). A significantly higher proportion of neurodevelopmental disorders was found among neonates with SCs (23.1%) compared to those with MCs (9.7%;  $p < 0.05$  in group I and II). Of all neonates with admission to NCU (group I), 14.3% ( $n = 6/42$ ) had a



**Table 3** Frequency of conspicuous cranial ultrasound findings in neonates > = 30 weeks of gestation without indication for cranial ultrasound

Cranial ultrasound groups	N of subgroup n/ N of group (%)
Conspicuities detected	140/3809 (3.7)
at ages 30–34 weeks gestation	4/12 (33.3)
at ages > 34 weeks gestation	136/3797 (3.6)
AND NCU admission (group I)	47/610 (7.7)
mild	30 (4.9)
significant	17 (2.8)
WITHOUT NCU admission (group II)	117/3696 (3.2)
mild	100 (2.7)
significant	17 (0.5)

Data are the number (%). NCU: neonatal care unit

**Table 4** Frequency of mild conspicuities on cerebral ultrasound distributed among different gestational ages and groups

Gestational age group type of conspicuity	Group I	Group II
	Total cases	
30–34 weeks GA	<b>3</b>	–
unilateral singular cyst	2	
ventricular enlargement/asymmetry*	1	
> 34 weeks GA	<b>27</b>	<b>100</b>
ventricular enlargement/asymmetry*	12	55
unilateral singular parenchymal cyst	9	38
IVH I°	1	4
increased echogenicity	5	3
caudothalamic groove		1
thalamic		1
paraventricular	4	1
frontotemporal	1	

Data are the number of infants in each group. Weeks GA: weeks of gestational age; IVH: intraventricular hemorrhage, \*measurement: > 0.5 cm vertical distance difference between the sulcus thalamicus and the corpus callosum in two sagittal views at the level of the plexus choroideus in the lateral ventricles

neurodevelopmental disorder. Neurodevelopmental disorders were found in 11.5% ( $n = 15/117$ ) of patients in group II, and the cumulative incidence was 0.4% (Table 7). All of these neonates had negative microbiological blood tests for mycoplasma, cytomegalovirus, streptococcus, and toxoplasmosis. Neonates with partial agenesis of the corpus callosum ( $n = 1$ ) and intraventricular hemorrhage II° (IVH;  $n = 2$ ) were born with normal birth weights and APGAR scores. These three neonates showed no neurodevelopmental impairment related to a conspicuous CU during follow-up.

## Discussion

Based on recent international guidelines, a neonatal CU is recommended for the following defined risk neonatal groups: aged < 30 weeks GA or an indication for CU [3, 5]. Additionally, a proposal was made for neonates with

admission to NCU [4]. In this study, we re-evaluated these recommendations to determine whether an extension was warranted. Specifically, we addressed whether performing a CU was justified for all infants, irrespective of indications, based on the prevalence and severity of CU conspicuities and their neurodevelopmental outcomes. Our population comprised 3696 neonates that had no indication for CU and were not admitted to the NCU. We found that the cumulative incidence of a conspicuous CU finding in neonates without an indication or NCU admission was 3.2%, which was, as expected, lower than the incidences among neonates with indications (7.65%) and neonates with NCU admissions (7.7%). Significant anomalies, like corpus callosum hypoplasia, periventricular leukomalacia (PVL), and IVH II°, were not associated with a conspicuous neurological follow-up; thus, we lacked a correlation between conspicuous CU findings and neurological impairments [8, 9]. Among the 117 neonates without an indication for CU, but with CU conspicuities, 85.5% had MCs and 14.5% had SCs. Ballardini et al. postulated a prevalence of 1.7% for conspicuous CUs in asymptomatic neonates aged > 37 weeks GA, and the distribution of MCs and SCs was similar to that in the present study [10]. The prevalence of SCs was 0.33% in group II, which was higher than the prevalence of significant anomalies found by Ballardini et al. (0.19%) or that found by Wang et al. (0.25%) [10, 11]. The inclusion of bilateral cysts as an SC yielded a higher prevalence in our study. Even higher prevalences were reported by Heibel et al. (9%) and Gover et al. (11.2%). Those values might be explained by differences in operators, populations, and/or techniques [8, 12]. None of the neonates with bilateral cysts had positive microbiological blood tests. Therefore, this study could not demonstrate that the probability of congenital infections increased with the presence of bilateral parenchymal cysts [8].

**Table 5** Frequency of significant conspicuities on cerebral ultrasound distributed among different gestational age and groups

Gestational age group type of conspicuity	Group I	Group II
	Total cases	
30–34 weeks GA	<b>1</b>	–
bilateral/multiple cyst	1	
> 34 weeks GA	<b>16</b>	<b>17</b>
bilateral/multiple cyst	8	13
IVH II°	2	2
PVL	3	1
partial agenesis of corpus callosum	1	1
Arnold-Chiari malformation type I	1	
extracerebral space enlargement (> 1 cm) (cerebral atrophy)	1	

Data are the number of infants in each group. Weeks GA: weeks of gestational age; IVH: intraventricular hemorrhage; PVL: periventricular leukomalacia, with > 5 cysts > 0.3-cm in diameter, along the corpus callosum; bilateral/multiple cyst: 2–5 bilateral and/or unilateral cysts (max. 0.3–1.5 cm in diameter) [20].

**Table 6** Univariate Analysis of potential predictors of conspicuities detected in cranial ultrasounds performed in neonates without NCU admission or indication for CU (Group II)

Potential predictor	All cases (n = 3696)	Cases with mild conspicuities (n = 100)	Cases with significant conspicuities (n = 17)	p value*
APGAR < 7 at > 5 min	6 (0.2)	1 (1.0)	0	0.176
birth risks	1147 (31.0)	35 (35.0)	5 (29.4)	0.671
birth weight				0.163
< 10th percentile	111 (3.0)	1 (1.0)	0	
> 90th percentile	182 (4.9)	4 (4.0)	3 (17.6)	
delivery mode				
spontaneous	3297 (89.2)	88 (88.0)	14 (82.4)	
missed	399 (10.8)	12 (12.0)	3 (17.6)	
maternal chron. Disease	1154 (31.2)	38 (38.0)	5 (29.4)	0.133
RDS prophylaxis	109 (2.9)	6 (6.0)	0	0.200

Data are the number of individuals (%) in each group. \*Mild or significant conspicuities were compared to inconspicuous cranial ultrasounds. NCU: neonatal care unit; CU: cranial ultrasound; APGAR score: assessment score for appearance, pulse, grimace, activity, and respiration of the neonate; RDS: respiratory distress syndrome. Birth risks (based on documentation in German maternal booklet for prenatal examinations): e.g., multiple births, vaginal infections, twin births etc. P-values were derived with Fisher's Exact Test

Most MCs (93%) in group II comprised ventricular asymmetry, mild ventricular enlargement, or unilateral singular cysts. Of these MCs, 13% (n = 13/100) were associated with later neurological impairments, like attention deficit (and hyperactivity) disorder, speaking/language disorders, or epilepsy. This finding did not suggest that the guidelines should be extended for these diagnoses, because, for example, single cysts had a negligible likelihood of leading to neurodevelopmental

impairment, and thus, they did not require follow-up [8]. A large proportion of SCs (76%) in group II comprised bilateral or multiple cysts. These cysts can be diagnosed easily with CU. One in 4–5 neonates with bilateral, multiple choroid plexus cysts or subependymal pseudocysts harbor a chromosomal anomaly, like trisomy 18, trisomy 21, Cri du chat syndrome, or Zellweger syndrome, or a congenital infection (cytomegalovirus or rubella virus) with the highest positive likelihood ratio

**Table 7** Neurodevelopmental outcome in neonates with significant (n = 2) and mild (n = 13) conspicuities detected in the CU, despite no AIUM indication or NCU admission (group II)

Case	Gestational age (wks)	Birth weight (g)	APGAR scores <sup>s</sup>	CU findings	Neurodevelopment
101	41	3510	9/10/10	bilateral multiple cyst	speaking/language disorder
3672	39	3600	9/10/10	bilateral multiple cyst	delayed speaking development
2735	40	3680	9/9/9	ventricular enlargement	speaking/language disorder
1614	40	4270	9/10/10	ventricular asymmetry	speaking/language disorder
3048	41	3200	9/10/10	ventricular asymmetry	AD(H)D
744	40	4230	8/10/10	unilateral cyst in caudothalamic groove	auditory perception disorder
4708	39	2890	8/9/9	ventricular enlargement	tic disorder
2144	41	3900	7/9/10	ventricular asymmetry	epilepsy
3845	40	4220	9/10/10	ventricular enlargement	Rolando epilepsy, AD(H)D
2546	40	3940	9/9/10	ventricular asymmetry	AD(H)D
3466	40	3360	9/10/10	unilateral cyst in plexus	speaking disorder
3935	36	2960	9/10/10	unilateral cyst in plexus	delayed motor and speaking development
4899	39	4060	9/10/10	IVH I <sup>p</sup>	auditory perception disorder
5373	41	3810	8/9/10	unilateral cyst in septum pellucidum	adaptive functioning emotional disorder/tic disorder
3897	39	2825	8/9/10	unilateral cyst in plexus	delayed motor development

\*APGAR scores were measured at 1 min/5 min/ > 5 min after birth; CU: cerebral ultrasound; AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine; NCU: neonatal care unit; APGAR score: assessment score for appearance, pulse, grimace, activity, and respiration of the neonate; AD(H)D: attention deficit (and hyperactivity) disorder; IVH: intraventricular hemorrhage

[8]. Multiple cysts, irrespective of location, can be associated with, for example, IVH and PVL. In addition, multiple cysts can lead to further malformations that have an impact on neurodevelopment [13]. In this study, among patients in group II with SCs that represented bilateral cysts, 11.8% ( $n = 2/17$ ) showed neurodevelopmental delay or speaking disorders; the cumulative incidence was 0.05% ( $n = 2/3696$ ) in all neonates without a CU indication or NCU admission. None of the named associated diseases or malformations were found.

PVL typically appears in very premature infants, but it is also detected on a CU or magnetic resonance imaging (MRI) at an unknown incidence in late preterm and term infants [13]. PVL grades 1 to 3 exhibit (1) an abnormally high signal intensity, (2) loss of periventricular white matter, or (3) a necrotic, diffuse component, which can lead to cysts, focal scars, and global delay in myelination. These features were correlated with cerebral palsy and cognitive or behavioral abnormalities [13, 14]. Among children with PVL grade 1, 56% might also have minor motor problems. An association with West syndrome, which presents with relapsing seizures, increases the probability of disorders in brain development and psychomotor functioning [15]. In this study, PVL was not associated with neurological impairment, and the cumulative incidence of PVL in group II was low (0.03%).

In the general population, the incidence of partial or complete agenesis of the corpus callosum is 0.3 to 0.7%, and it can be detected with CU [16]. The outcome of partial agenesis of the corpus callosum spans a large range, from mild behavioral problems to severe neurological disorders. Compared to complete agenesis, a partial agenesis is associated with a higher probability of combined genetic syndromes, aneuploidies, further cerebral malformations, inborn errors of metabolism, and extracerebral malformations [17–19]. Compared to the intelligence of the general population, children with isolated corpus callosum agenesis have a higher probability of borderline intelligence and a lower probability of a Full Scale Intelligence Quotient  $\geq 100$  [20]. In this study, we found a cumulative incidence with isolated corpus callosum agenesis of 0.03% in group II, similar to that reported by Wang et al. (0.08%), but we found no correlation with neurological impairment [11].

IVH  $\geq$  II° can induce epileptic disorders, perceptual difficulties, cognitive deficiencies, and mental handicaps [8, 14, 21]. In particular, IVH can induce a worse outcome in full-term neonates than in preterm neonates [14]. Even a mild IVH alone can independently have an impact on neurological outcome, compared to no IVH [22]. We found a 0.05% cumulative incidence of IVH in group II, which was lower than the incidences found in studies by Gover (0.2%) and Wang et al. (0.1%), and we found no association with neurological impairment [11, 12].

Our results suggested that it is not necessary to extend the recent CU guidelines for neonates without a CU indication. We found an existing, but low cumulative incidence of mild and significant anomalies; thus, we could not demonstrate a correlation between ultrasound findings and neurological follow-up. Neurological development disorders can be detected during the regular, continual pediatric check-ups in Germany. Nevertheless, neonatologists, follow-up-clinicians, parents, and teachers must be cautious in assessing infants with the named pathologies, because additional resources and sustained rehabilitation might be necessary to maximize the child's potential [20, 22].

Our study findings emphasized the necessity of conducting CUs in cases specified in the recommended guidelines. Indeed, we found that all neonates  $< 30$  weeks GA had an indication for CU; the cumulative incidence was 34.9% for a CU finding, and the probability was 20.9% for neurodevelopmental disorders. Among neonates with a NCU admission (7.7%) the highest cumulative incidence for SCs was observed (2.8% SCs), and of these, 16.4% displayed neurodevelopmental disorders. Almost every 5th neonate born at 30–34 weeks GA had a CU conspicuity. This finding was consistent with findings by Ballardini et al., who suggested that CU should be performed in all neonates born at  $\leq 34$  weeks GA [9].

The major strength of this study was the large number of neonates ( $n = 5109$ ) with data available from the population-based prospective cohort study, SNIp, including 3696 neonates without a CU indication. The analysis included neonates at ages that ranged between 22 and 43 weeks GA, which exceeded the age ranges studied in previous investigations.

Although the SNIp database comprised 250 variables, data on follow-up were not included; consequently, those data were collected retrospectively. The major limitation of this study was the 25% loss to follow-up in the most interesting group of neonates, which had no indication for CU. The nature of the retrospective study design for the follow up and reevaluation of sonographies impeded a detailed assessment of developmental disorders; therefore, we might have missed some neonates with conspicuities in the CU that later displayed developmental disorders, which is a limitation. The increased diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in the last decade can also increase the amount of prenatal diagnosed abnormal cerebral findings in future. Furthermore, any unusual CU findings, including normal variations, were documented as conspicuities in the SNIp database. To eliminate normal variations and detect missed conspicuities, we performed a retrospective re-evaluation of the scanned CU images; this re-evaluation might have resulted in some unrecognized pathologies.

## Conclusion

This study could not demonstrate either a probable association between ultrasound findings and neurological follow-ups or any advantage to performing an earlier diagnosis. Therefore, our data did not support an extension of current guidelines or the need for a general CU screening policy for all neonates. Nevertheless, the CU is helpful to detect brain abnormalities earlier. We recommend that CU should be performed in all neonates that conform to the recent recommendations of the AIUM, Leijser et al., Ment et al., and Ballardini et al. [3–5, 9] Further investigations of outcome are needed.

## Abbreviations

AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine; APGAR score: Assessment score for appearance, pulse, grimace, activity, and respiration of the neonate; CU: Cranial ultrasound; IVH: Intraventricular hemorrhage; MC: Mild conspicuity; NCU: Neonatal care unit; PVL: Periventricular leukomalacia; SC: Significant conspicuity; SNiP: Survey of Neonates in Pomerania; weeks GA: Weeks of gestational age

## Acknowledgements

This work is part of the Research Cooperation Community Medicine (RCC) of the University of Greifswald, Germany, which is funded by the Federal Ministry of Education and Research (grant no. ZZ 96030). The RCC encompasses several research projects that share data obtained through population-based studies (<http://www.community-medicine.de>). SNiP was supported by the German Federal Ministry for Education and Research (NBL3 program, grant 01 ZZ 0103), the Excellence Support Programme of the Federal State of Mecklenburg-Western-Pomerania (UG 07 034) "Genetics of frequent variants in INSG2, their role in the pathogenesis of obesity and other disorders particularly in children", and the Epidemiological Study on Childhood Cancer and Malformations in the Vicinity of Nuclear Power Plants (Stsch 4493). The Medical Faculty of the Ernst Moritz Arndt University of Greifswald provided additional support in the form of a training grant to AL. We acknowledge support for the Article Processing Charge from the DFG (German Research Foundation, 393148499) and the Open Access Publication Fund of the University of Greifswald.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JW and AEL were responsible for data collection and writing of the manuscript. HB, HA and MH were responsible in data collection and quality assessment, GD and TI were responsible for the statically analysis, AEL originally conceived of the study and contributed to scientific interpretations and revise the manuscript. The authors declare that they have no competing interest. I confirm that all authors have read and approved submission of the manuscript and that material in the manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or in part in any language or any form.

## Funding

SNiP was supported by (a) the German Federal Ministry for Education and Research (NBL3 program, grant 01 ZZ 0103), (b) the Excellence Support Programme of the Federal State of Mecklenburg-Vorpommern (UG 07 034) 'Genetics of frequent variants in INSG2, their role in the pathogenesis of obesity and other disorders particularly in children' awarded to D. Rosskopf and J. P. Haas, (c) the Epidemiological Study on Childhood Cancer and Malformations in the Vicinity of Nuclear Power Plants (StSCH 4493). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Availability of data and materials

The data of the SNiP-study is publicly available. This is a data repository where any researcher can register and find data dictionary as well as an on-line application tool for getting access to data. Upon an application by registered users, the Research Cooperation Community Medicine (RCC) of the

University of Greifswald, Germany, which is funded by the Federal Ministry of Education and Research (grant no. ZZ 96030) decides on granting access to the data based on scientific guidelines.

## Ethics approval and consent to participate

Research based on patient-related data and human DNA is strictly regulated by German law. The collection of detailed personal data combined with sampling of biomaterials demands strict confidentiality. Our study complies with international guidelines of ethical research based on the Declaration of Helsinki. The study design was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Board of Physicians Mecklenburg-Western Pomerania at the University of Greifswald. Eligible women were asked for written informed consent; in cases of legally minor mothers, i.e. aged < 18 years, the additional signature of the newborn's legal caregiver was required. Written informed consent included data assessment in face-to-face interviews, self-administered questionnaires and patient records. It also covered biosamples of blood. Furthermore, data storage of pseudonymized data was given informed consent to, as well as their analyses and publication.

## Consent for publication

not applicable.

## Author details

<sup>1</sup>Dept. of Neonatology & Paediatric Intensive Care Medicine, University Greifswald, F.-Sauerbruchstr, 17475 Greifswald, Germany. <sup>2</sup>Institute of Community Medicine, Div. of Health Care Epidemiology and Community Health, University Greifswald, Greifswald, Germany.

Received: 17 January 2019 Accepted: 20 November 2019

Published online: 05 December 2019

## References

1. Fox TB. Sonography of the neonatal brain. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2009;25:331–48.
2. Fritz J, Polansky SM, O'Connor SC. Neonatal neurosonography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35:349–64.
3. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of neurology and the practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;58:1726–38.
4. Leijser LM, de Vries, Linda S, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early hum. Dev.* 2006;82:827–35.
5. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): American College of Radiology (ACR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) Collaborators. AIUM practice guideline for the performance of neurosonography in neonates and infants. *J Ultrasound Med*. 2014;33(6):1103–10. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.6.1103>
6. Ebner A, Thyrian JR, Lange A, et al. Survey of neonates in Pomerania (SNiP): a population-based birth study—objectives, design and population coverage. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24:190–9.
7. Riccabona M, Schweintzger G, vonRohden L, et al. Documentation guideline: Documentation of Ultrasound of the Neurocranium (Standarddokumentation der Sonografie des kindlichen Neurokraniums), 2004.
8. Fernandez Alvarez J, R, Amess PN, Gandhi RS et al Diagnostic value of subependymal pseudocysts and choroid plexus cysts on neonatal cerebral ultrasound: a meta-analysis *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F443–6.
9. Ballardini E, Tarocco A, Baldan A, et al. Universal cranial ultrasound screening in preterm infants with gestational age 33–36 weeks. A retrospective analysis of 724 newborns. *Pediatr. Neurol*. 2014;51:790–4.
10. Ballardini E, Tarocco A, Rosignoli C, et al. Universal head ultrasound screening in full-term neonates: a retrospective analysis of 6771 infants. *Pediatr Neurol*. 2017;71:14–7.
11. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology*. 2004;46:368–73.
12. Gover A, Bader D, Weinger-Abend M, et al. Head ultrasonography as a screening tool in apparently healthy asymptomatic term neonates. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jan;13(1):9–13.

13. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* 2006;30:81–8.
14. Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn.* 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
15. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, et al. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatrics and neonatology.* 2013;54:367–72.
16. Volpe P, Paladini D, Resta M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:509–16.
17. Kidron D, Shapira D, Ben Sira L, et al. Agenesis of the corpus callosum. An autopsy study in fetuses. *Virchows Arch.* 2016;468(2):219–30. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1872-y>
18. Ozyüncü O, Yazicioğlu A, Turğal M. Antenatal diagnosis and outcome of agenesis of corpus callosum: a retrospective review of 33 cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014;15:18–21.
19. Moutard M-L, Kieffer V, Feingold J, et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:471–6.
20. Moutard M-L, Kieffer V, Feingold J, et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn.* 2012;32:277–83.
21. Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJNL, et al. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology.* 2014;106:296–303.
22. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136:1132–43.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



---

## Veröffentlichungen

Posteraushang im Rahmen des SNIIP-Symposiums des Universitätsklinikums Greifswald in Greifswald im Juni 2015 durch Fr. Weise.

Posterpräsentation mit Kurzvorstellung im Rahmen des Kinder- und Jugendmedizinkongresses in Köln im September 2017 durch Fr. Weise.

Vortrag im Rahmen des Dreiländertreffens der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. in Linz im Oktober 2017 durch Frau PD Dr. med. Lange.

Vortrag im Rahmen der 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin in Rostock im Juni 2018 durch Fr. Weise.

Veröffentlichung des Papers „Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in Pomerania (SNIIP-study)“ in BMC Pediatrics im Dezember 2019.



---

## Danksagung

Zu allererst möchte ich meinen Dank Frau Privatdozentin Dr. med. A. Lange und Herrn Prof. Dr. med. M. Heckmann aussprechen. Beide haben zum einen als Doktormutter und zum anderen als Betreuerin mich im Werdegang zur Promovendin unterstützt und mir die Präsentation meiner Daten in verschiedenen Kongressen ermöglicht. Des Weiteren spreche ich meinen Dank Frau Allenberg und Herrn Dr. Domański sowie dem SNI-P-Team aus für die Unterstützung, die Gespräche und die Bereitstellung der Daten. Hierbei waren in der Archivrecherche wesentlich die Mitarbeiterinnen des Archives Wolgast und Greifswald beteiligt, die mich mit Rat und Verfügungsstellung von Räumlichkeiten unterstützt haben. Ebenso einen Dank an das Community Medicine Team um Herrn Privatdozent Dr. Thyrian und Herrn Privatdozent Dr. T. Ittermann für den Zugang zu den SNI-P-Daten und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ermutigung und seelischen Beistand habe ich durch meine Eltern erfahren, hierfür ein ganz besonderes Dankeschön. Für hilfreiche Tipps und gute Anregungen in der Korrekturlesung und im Umgang mit Word danke ich zudem Herrn Martin Freitag, Herrn Christoph Hesse, Herrn Maximilian Neumann, Herrn Dr. med. Karsten Schulze, Frau Lena Titel, Frau Dr. med. dent. Christin Wangerin, Herrn Dr. med. Holger Wangerin, Frau Dr. med. Mirjam Weise und Frau Ingelore Weise.

---

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden. Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

23.08.2021

Datum

*Weise*  
Unterschrift