

**INTRACRANIËLE BLOEDINGEN
BIJ PRETERM GEBORENEN
EEN ECHOGRAFISCHE STUDIE**

**INTRACRANIËLE BLOEDINGEN
BIJ PRETERM GEBORENEN
EEN ECHOGRAFISCHE STUDIE**

**(INTRACRANIAL HEMORRHAGE
IN PRETERM INFANTS
AN ULTRASOUND STUDY)**

PROEFSCHRIFT

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE
ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 27 JUNI 1984 TE 15.45 UUR**

DOOR

WILLEM BAERTS

GEBOREN TE ARNHEM

1984

Offsetdrukkerij Kanters B.V.,
Alblasserdam

Promotoren: Prof. dr. J.W. Mettau
Prof. dr. M. de Vlieger

aan Jim Thomas
die de weg wees
aan mijn Ouders
dankzij wie het kon
aan Joyce, Jan Willem, en Viepje
die er bij waren

omslagontwerp Jan Willem Baerts

Inhoudsopgave.

I. Inleiding en vraagstelling.	15
II. Echo-encephalografie.	21
Samenvatting.	21
II.1. Inleiding.	21
II.2. Hyperphonografie.	22
II.3. A-mode echografie.	23
II.3.1. Algemene opmerkingen.	23
II.3.2. Toepassingen van de A-mode techniek.	23
II.3.2.1. Middenecho.	23
II.3.2.2. Ventriculografie.	24
II.4. B-mode echo-encephalografie.	27
II.4.1. Vroege ontwikkelingen.	27
II.4.1.1. Algemene opmerkingen.	27
II.4.1.2. Echotomografie.	27
II.4.1.3. Vroege resultaten van B-mode onderzoek.	28
II.4.1.4. Middenecho en ventriculografie.	29
II.4.1.5. Andere mogelijkheden van B-mode echografie.	29
II.4.2. Verdere ontwikkelingen.	30
II.4.2.1. Technische verbeteringen.	30
II.4.2.2. Toepassingen van gray-scale apparatuur.	30
II.4.2.3. Klinische toepassingen.	31
II.5. Real-time echo-encephalografie.	32
II.5.1. Algemene opmerkingen.	32
II.5.2. Technische ontwikkelingen.	32
II.5.3. Toepassingen van real-time echo-encephalografie bij zieke neonaten.	33
II.5.3.1. Fontanellografie.	33
II.5.3.2. Ventriculografie.	35
II.5.3.3. Echo-encephalografische onderzoeksbevindingen.	36
II.5.3.4. Meer gericht onderzoek.	37
II.5.4. Echografie en intracraniële bloedingen bij prematuren.	38
II.5.4.1. Algemene opmerkingen.	38
II.5.4.2. Voorkomen van cerebroventriculaire bloedingen.	38

II.5.4.3. Andere intracraniële bloedingen.	40
II.5.4.4. Betrouwbaarheid van het onderzoek.	41
II.5.4.5. Tijdstip van ontstaan van de bloedingen.	42
II.5.4.6. Associatie van intracraniële bloedingen met andere perinatale problemen.	43
II.5.4.7. Classificatie van cerebroventriculaire bloeding.	44
II.5.4.8. Subependymale bloedingen.	47
II.5.4.9. Intraventriculaire bloedingen.	47
II.5.4.10. Parenchymbloedingen.	49
II.5.4.11. Infarceringen.	50
II.5.5. Echografie en preventie van intracraniële bloedingen.	50
II.5.6. Echo-encephalografie en follow-up.	51
III. Gebruikte apparatuur en onderzoeksmethoden.	55
Samenvatting.	55
III.1. Echografisch onderzoek in de neonatale periode.	55
III.1.1. ATL echograaf.	55
III.1.2. Technische opbouw van de echograaf.	55
III.1.2.1. Het systeem.	55
III.1.2.2. Taster.	57
III.1.2.3. Pulser-ontvanger.	57
III.1.2.4. Scan controller.	58
III.1.2.5. Video display.	59
III.1.2.6. Beeldregistratie.	59
III.1.3. Praktische uitvoering van het onderzoek.	60
III.2. Echografisch onderzoek op de leeftijd van één jaar.	66
III.2.1. Octoson echograaf.	66
III.2.2. Technische opbouw van de echograaf.	66
III.2.2.1. Het systeem.	66
III.2.2.2. Transducers en transducerarm.	67
III.2.2.3. Scan controller.	68
III.2.2.4. Beeldregistratie.	71
III.2.3. Praktische uitvoering van het onderzoek.	71
IV. Onderzochte patienten en onderzoeksprogramma.	77
Samenvatting.	77
IV.1. Afdeling Pasgeborenenpathologie.	77

IV.2. Opgenomen patiënten.	78
IV.3. Onderzoek in de neonatale periode.	79
IV.3.1. Onderzochte patienten.	79
IV.3.2. Echo-encephalografisch onderzoek in de neonatale periode.	83
IV.3.2.1. Tijdstip van onderzoek, onderzoeksfrequentie.	83
IV.3.2.2. Definitie van de onderzoeksbevindingen.	83
IV.4. Na-onderzoek op de leeftijd van één jaar.	85
IV.4.1. Na-onderzoeksprogramma.	85
IV.4.2. Na-onderzoekspopulatie.	86
II.4.3. Beoordeling van de na-onderzoeksbevindingen.	87
IV.4.3.1. Psychomotore en mentale ontwikkeling.	87
IV.4.3.2. Echo-encephalografische bevindingen.	88
V. Onderzoeksresultaten.	91
Samenvatting.	91
V.1. Echografisch onderzoek in de neonatale periode.	91
V.1.1. Anatomie.	91
V.1.2. Cavum septi pellucidi et Vergae.	91
V.1.3. Laterale ventrikelindex.	92
V.1.4. Afwijkende onderzoeksbevindingen.	93
V.1.4.1. Verificatie van de bevindingen.	93
V.1.4.2. Tijdstip van ontstaan van de afwijkingen.	93
V.1.4.3. Classificatie van de bloedingen.	95
V.1.4.4. Bloedingen en andere afwijkingen.	95
V.2. Echografisch onderzoek op de leeftijd van één jaar.	114
V.2.1. Bevindingen.	114
V.2.2. Vergelijking van de bevindingen op één jaar met de neonatale bevindingen.	114
V.3. Ontwikkelingsneurologisch onderzoek op één jaar.	117
V.3.1. Bevindingen.	117
V.3.2. Ontwikkelingsneurologische bevindingen en oorspronkelijk echografisch beeld.	123
V.3.3. Ontwikkelingsneurologisch en echo-encephalografisch na-onderzoek.	124
V.3.4. Psychomotore en mentale ontwikkeling en echografische bevindingen.	128

VI. Discussie en conclusies.	131
Samenvatting.	131
VI.1. Echo-encephalografische bevindingen in de neonatale periode.	132
VI.1.1. Incidentie van cerebroventriculaire bloedingen.	132
VI.1.1.1. Absolute incidentie.	132
VI.1.1.2. Incidentie gerelateerd aan zwangerschapsduur en geboortegewicht.	132
VI.1.1.3. Verband tussen het optreden van cerebroventriculaire bloedingen en andere ziekteprocessen.	133
VI.1.2. Cerebroventriculaire bloedingen.	136
VI.1.2.1. Ontstaanswijze, algemene opmerkingen.	136
VI.1.2.2. Huidige inzichten, theoretische achtergronden.	137
VI.1.2.3. Verschijnselen van cerebroventriculaire bloedingen.	138
VI.1.2.4. Indeling van de bloedingen.	139
VI.1.2.5. Post-haemorrhagische complicaties.	139
VI.1.2.5.1. Post-haemorrhagische hydrocephalus.	140
VI.1.2.5.2. Post-haemorrhagische porencephalie.	141
VI.1.2.5.3. Therapeutische maatregelen bij hydrocephalus.	141
VI.1.2.5.4. Nadere beschouwing van de eigen bevindingen.	142
VI.1.3. Andere bij onze patiënten gevonden afwijkingen.	143
VI.1.3.1. Subependymale cysten en infarcten.	143
VI.1.3.2. Periventriculaire leucomalacie.	143
VI.1.4. Conclusies.	144
VI.2. Onderzoek op de leeftijd van één jaar.	145
VI.2.1. Echo-encephalografisch onderzoek.	145
VI.2.1.1. Algemene opmerkingen.	145
VI.2.1.2. Incidentie van afwijkingen, vergelijking met bevindingen uit de neonatale periode.	145
VI.2.2. Onderzoek van psychomotore en mentale ontwikkeling, incidentie van afwijkingen.	147
VI.2.3. Verband tussen echo-encephalografische bevindingen en psychomotore en mentale functies.	149
VI.2.4. Na-onderzoek van patiënten met andere afwijkingen dan bloedingen.	153
VI.2.5. Conclusie.	154

VI.3. Algehele conclusie.	155
VI.4. Slotopmerkingen.	156
Samenvatting.	159
Summary.	163
Addendum.	
Algemene principes van ultrageluid.	167
Samenvatting.	167
1. Ultrageluid, algemene principes van acoustiek.	167
1.1. Ultrageluid.	167
1.2. Geluidsbron, piëzo-electrisch effect.	167
1.3. Geluidsintensiteit, voortplantingssnelheid, golflengte.	168
1.4. Acoustische impedantie.	169
1.5. Weerkaatsing, absorptie en verstrooiing.	170
2. Gepulsed ultrageluid, plaats van reflecterend oppervlak.	172
3. Oplossend vermogen.	172
3.1. Axiale resolutie.	172
3.2. Laterale resolutie.	172
4. Beeldvervorming en artefacten.	176
4.1. Weerkaatsing en breking als bron van beeldvervorming.	176
4.2. Reverberatie, schaduwvorming, versterking.	176
4.3. Apparatuur als bron van beeldvervorming.	177
5. Beeldvorming	177
6. A-mode, B-mode, M-mode.	178
6.1. A-mode.	178
6.2. B-mode.	179
6.3. M-mode.	179
7. B-mode technieken.	180
7.1. Lineaire technieken.	180
7.2. Sector scan.	180
7.3. Compound scan.	180

7.4. Real-time B-mode technieken.	181
7.4.1. Mechanische real-time.	181
7.4.2. Electronisch real-time.	182
8. Veiligheidsaspecten van ultrageluid.	184
8.1. Algemene opmerkingen.	184
8.2. Fysische fenomenen van geluid in een medium.	184
8.2.1. Verwarming.	185
8.2.2. Streaming.	185
8.2.3. Cavitatie.	185
8.2.4. Mechanische effecten.	186
8.3. Effecten van diagnostisch ultrageluid op het organisme.	186
8.4. Echografie en centraal zenuwstelsel.	189
8.5. AIUM verklaringen over veiligheid van ultrageluids- diagnostiek.	190
8.6. Slotopmerkingen.	191
Lijst van geraadpleegde literatuur.	193
Nawoord.	237
Curriculum vitae.	239

Lijst van in de tekst gebruikte symbolen en afkortingen.

cm	centimeter
d	diameter
f	frequentie
g	gram
k	compressie modulus
kg	kilogram
m	meter
n	aantal
w	weken
A	absorptie
D	afgelegde weg
E	energie
Hz	Hertz
J	Joule
LVI	laterale ventrikel index
MHz	megaHertz
PRF	puls repetitie frequentie
T	tijdsduur
V	snelheid
W	Watt
Z	acoustische impedantie
α	absorptiecoëfficiënt
ρ	soortelijke massa
°	graad
AGA	appropriate for gestational age, geboortegewicht overeenkomstig de zwangerschapsduur
SGA	small for gestational age, geboortegewicht te laag voor de zwangerschapsduur
LGA	large for gestational age, geboortegewicht te hoog voor de zwangerschapsduur

HOOFDSTUK I

Inleiding en vraagstelling.

In de afgelopen decennia heeft de medische zorg voor de zieke pasgeborene zich ontwikkeld tot een zeer gespecialiseerd vakgebied (Cockburn en Drillien 1974, Avery 1981, Avery en Taeusch 1984, Fanaroff en Martin 1983). Door een explosieve toename van de kennis van de foetale en neonatale fysiologie (Dawes 1968, Smith en Nelson 1976) en door ontwikkelingen in de medische technologie verbeterde het inzicht in de adaptatieproblematiek van de pasgeborene en werd het mogelijk stoornissen tijdig te herkennen en te behandelen. Dankzij de ontwikkeling van methoden ter bewaking en ondersteuning van vitale functies bleken ernstige ventilatoire en circulatoire problemen in vele gevallen adequaat te kunnen worden opgevangen (Gregory et al. 1971, Reynolds 1971, Reynolds en Taghizadeh 1974, Heicher et al. 1981). Door nieuw verworven kennis over immuniteit en bacteriële kolonisatie en de ontwikkeling van bruikbare antibiotica werd een effectieve bestrijding van levensbedreigende infecties meestal mogelijk. Dankzij nieuwe kennis over stofwisseling en lichaamssamenstelling konden een toenemend aantal stoornissen in het interne milieu tijdig worden gesignaleerd en verholpen. Ook de obstetrische zorg maakte in de afgelopen jaren belangrijke ontwikkelingen door. Het werd mogelijk meer dan 100 verschillende hereditaire ziekten in een vroeg stadium van de zwangerschap door middel van vruchtwateronderzoek bij de foetus vast te stellen. In geval van therapeutisch niet-beïnvloedbare ziekte kan dan de geboorte van een kind met ernstige defecten worden voorkomen. De toestand van de foetus in utero bleek met behulp van echografische technieken en de cardiotocografie beter te kunnen worden beoordeeld (Donald et al. 1958, Hon 1958, Taylor et al. 1967, Campbell en Dewhurst 1971, Dunne en Johnson 1979). Het bleek mogelijk de longrijping van het ongeboren kind door toediening van corticosteroiden aan de moeder te bevorderen (Liggins en Howie 1972). Met behulp van medicamenteuze weeënremming en weeënstimulatie werd het mogelijk het tijdstip van een bevalling in hoge mate te beïnvloeden.

Bovenstaande en andere pediatrie en obstetrische verworvenheden hadden een belangrijke invloed op de mortaliteit en morbiditeit van de pasgeborene. Tussen 1960 en 1980 daalde de perinatale sterfte in Nederland van 27 per 1000 levendgeborenen tot 11 per 1000. In Finland daalde de

perinatale sterfte plaatselijk zelfs tot minder dan 10 per 1000, een getal dat de geschatte minimaal mogelijke mortaliteit van 8.5 per 1000 dicht nadert.

De invloed van de neonatale intensieve zorg op de daling van de perinatale mortaliteit is met name gelegen in de verbeterde overlevingskansen van neonaten met een geboortegewicht onder de 1500 gram. Deze minder dan 1% van alle pasgeborenen tellende groep omvat 30 tot 50% van de opnamen op een afdeling voor neonatale intensieve zorg. Dankzij de geavanceerde medische techniek steeg de overlevingskans van deze groep patiënten van ongeveer 30% in 1960 tot ongeveer 70% in 1980 (Stewart et al. 1981). De sterk verbeterde mortaliteitscijfers gingen gepaard met een geringe daling van het percentage ernstig gehandicapte overlevenden. Tien tot 15% van de overlevenden lijden echter aan min of meer ernstige motorische, zintuiglijke, of intellectuele stoornissen.

Intensief onderzoek heeft plaatsgevonden en vindt nog plaats naar mogelijkheden om in een vroeg stadium een inzicht te verkrijgen in cerebrale afwijkingen en stoornissen bij de zieke pasgeborene die tot een handicap zouden kunnen leiden. Tot in het begin van de zeventiger jaren berustte de diagnostiek van dergelijke afwijkingen op klinische verschijnselen en op obductiemateriaal. Bij obductie bleken bij een hoog percentage van in de eerste levensweek overleden neonaten, met name bij pretermen, intracraniale bloedingen te bestaan (Craig 1938, Szsén 1966, Fedrick en Butler 1970, Valdes-Dapena en Arey 1970, Harcke et al. 1972, Donat et al. 1978, Nakamura et al. 1982). Deze bloedingen waren overwegend in de lamina germinativa gelocaliseerd en vaak werd doorbraak van de bloeding in de ventrikelholten gezien (Gruenwald 1951, Gröntoft 1953, Leech en Kohlen 1974). Bij na de neonatale periode overleden preterm geboren, maar ook bij overlevenden, bleek in een aantal gevallen een post-haemorrhagische hydrocephalus te zijn ontstaan (Larroche 1972^a, Lorber en Bhat 1974, Deonna et al. 1975, Wise en Ballard 1976, Volpe 1977, Chaplin et al. 1980, Hill en Volpe 1981). Bij anderen werden bij obductie in de periventriculaire witte stof gelocaliseerde ischemische veranderingen gevonden (Banker en Larroche 1962, DeReuck et al. 1972, Armstrong en Norman 1974, Leech en Alvord 1974, Barth et al. 1980, Shuman en Selednik 1980).

De aan cerebrale bloedingen toegeschreven klinische verschijnselen zoals apnoe-aanvallen, cyanose, shock, convulsies, hypotonie, en acidose voeren vrijwel steeds, ófwel acuut ófwel in een aantal stappen, tot de dood. Niet-invasieve diagnostiek, zoals EEG en echo-encephalografie, zijn of waren weinig bruikbaar of slechts in beperkte mate uitvoerbaar. Bij het EEG bestaan vaak interpretatieproblemen omdat de invloeden van de rijping van het cerebrum en van ernstige postnatale ziekte bij preterme geboorte niet steeds duidelijk zijn (Ropert et al. 1980, Staudt et al. 1982^b). Met behulp van de ééndimensionale A-mode echografie kan wel een indruk worden verkregen van de plaats van de middenecho en de grootte van de hersenventrikels maar geen anatomisch beeld van de hersenen. De statische tweedimensionale B-mode echo-encephalografie levert wel duidelijke beelden op maar is bij ernstig zieke in de couveuse verpleegde pasgeborenen niet zeer bruikbaar.

In een aantal gevallen kunnen cerebrale bloedingen door middel van lumbaal- of ventrikelpunctie worden aangetoond maar de methode is niet zeer betrouwbaar (Silverboard et al. 1980^b, Volpe 1981). Andere invasieve diagnostiek zoals pneumocephalografie en cerebrale arteriografie zijn ofwel van beperkte waarde ofwel technisch niet uitvoerbaar.

Een grote verbetering van de diagnostische mogelijkheden werd bereikt door de ontwikkeling van de gecomputeriseerde röntgenbeeldvorming, de CT (Ambrose 1973, Hounsfield 1973). Bij routine onderzoek door middel van CT-scanning blijkt de incidentie van intracranieële bloedingen bij preterm geborenen opgenomen op een afdeling voor neonatale intensieve zorg 40 tot 50% te bedragen (Krishnamoorthy et al. 1977, Papile et al. 1978^a, Rumack et al. 1978, Burstein et al. 1979, Kosmetatos et al. 1980). In bijna de helft van de gevallen gaan deze bloedingen niet gepaard met klinische verschijnselen en een aantal zeer ernstige afwijkingen blijkt niet dodelijk te zijn (Lazzara et al. 1980).

Hoewel met de CT-scan een goed beeld van bloedingen en andere intracranieële afwijkingen kan worden verkregen betekent de stralenbelasting toch een beletsel voor routine-onderzoek en herhaald na-onderzoek (McCullough en Payne 1978, Erasmie en Bergström 1979). Een ander bezwaar van het CT-onderzoek is dat de apparatuur stationair staat opgesteld zodat zeer zieke patiënten voor een scan naar elders moeten worden vervoerd.

Het beschikbaar komen van portable real-time echografie apparatuur heeft een belangrijke impuls gegeven aan de verdere ontwikkeling van de diagnostiek van intracranieële afwijkingen bij zieke pasgeborenen. In 1979 beschreven Pape et al. voor het eerst met dergelijke apparatuur bij zieke preterm geboren neonaten uitgevoerd onderzoek. Er werd gebruik gemaakt van een lineair multi-element systeem met een frequentie van 5 MHz. Hiermee werden door de ossa pariëtalia en temporalia goed interpreteerbare beelden van de schedelinhoud verkregen. Bij 31 preterme pasgeborenen met een gemiddeld geboortegewicht van 1260 gram werden in 7 gevallen ernstige intracranieële afwijkingen gezien. Alle gevonden afwijkingen werden bevestigd door middel van een CT-scan of door obductie. Met het gebruik van real-time sector scanners door de nog open fontanel kon de beeldkwaliteit verder worden verbeterd (Cooke 1979). Dankzij de eenvoud van uitvoering, het niet-invasieve karakter, en het ontbreken van schadelijke straling heeft de echo-encephalografie zich sindsdien ontwikkeld tot een belangrijk diagnosticum bij de beoordeling van zieke pasgeborenen. De methode bleek bij uitstek geschikt te zijn voor het vaststellen van de vooral bij de preterme neonaat voorkomende periventriculaire en intraventriculaire, cerebroventriculaire, bloedingen en cerebrale haemorrhagische infarceringen en voor het vervolgen van hieraan secundaire veranderingen zoals hydrocephalus en porencephalie.

Op de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam werd deze onderzoekstechniek eind 1979 ingevoerd. Sinds medio 1980 worden op de afdeling opgenomen preterme pasgeborenen als routine onderzocht. Het in deze dissertatie beschreven onderzoek betreft een groep neonaten die in 1981 en 1982 werden geboren. Deze werden tijdens de opname op de afdeling eenmaal of een aantal malen met behulp van een portable real-time echograaf door de fontanel onderzocht op het voorkomen van voor de preterme neonaat karakteristieke cerebroventriculaire bloedingen. Het verloop van deze afwijkingen werd tijdens de opname enige weken tot maanden vervolgd. Bij een aantal patiënten uit bovengenoemde groep vond, ongeveer één jaar na de berekende à terme datum, een hernieuwd echografisch onderzoek van de schedelinhoud plaats met behulp van een stationaire multi-element compound echograaf. Tevens werden de somatische en psychomotore ontwikkeling op dat tijdstip beoordeeld.

De volgende vragen liggen ten grondslag aan het in dit proefschrift beschreven onderzoek:

1. Wat is de incidentie van intracraniële cerebroventriculaire bloedingen bij op de afdeling Pasgeborenenpathologie opgenomen preterme neonaten?
2. Bestaat er een verband tussen het optreden van cerebroventriculaire bloedingen en het voorkomen van andere ziekteprocessen?
3. Wat is het natuurlijk verloop van deze bloedingen in de eerste levensweken?
4. Bestaat er een verband tussen echografische beelden van de schedelinhoud kort na de geboorte en die op de leeftijd van één jaar?
5. Bestaat er een verband tussen echografische beelden van de schedelinhoud en psychomotore en mentale ontwikkeling van het kind op de leeftijd van één jaar?

In het volgende hoofdstuk wordt aan de hand van een literatuuroverzicht nader ingegaan op de echo-encephalografie, in het bijzonder zoals toegepast bij pasgeborenen en zuigelingen.

In hoofdstuk III wordt een beschrijving gegeven van de voor het onderzoek gebruikte echografische apparatuur.

In hoofdstuk IV wordt de bij het onderzoek betrokken groep patiënten beschreven. In de neonatale periode werden in het totaal 244 patiënten onderzocht. Het somatisch en psychomotor na-onderzoek omvatte 200 patiënten, 129 van hen werden ook echografisch onderzocht.

In hoofdstuk V worden de bevindingen van het onderzoek vermeld. Daarbij wordt ook ingegaan op een aantal theoretische aspecten van intracraniële bloedingen bij preterme neonaten.

In hoofdstuk VI volgt een discussie over de onderzoeksbevindingen.

In een addendum wordt een beschrijving gegeven van een aantal algemene principes van de echografie en van de meest gebruikte echografische onderzoeksmethoden. Daarbij komen ook een aantal veiligheidsaspecten van het gebruik van ultrageluid in de medische diagnostiek aan de orde.

HOOFDSTUK II

Echo-encephalografie.

Samenvatting.

In dit hoofdstuk wordt, aan de hand van een overzicht van de literatuur, een beschrijving gegeven van de ontwikkeling van ultrageluidstechnieken voor toepassing bij de diagnostiek van intracraniële afwijkingen, in het bijzonder bij neonaten en zuigelingen.

Na een korte inleiding wordt eerst de A-mode echografie behandeld, een ééndimensionale techniek waarmee aanvankelijk met name posttraumatische verplaatsingen van de schedelinhoud werden geregistreerd maar die ook zeer geschikt bleek voor metingen aan het ventrikelsysteem, vooral bij zuigelingen en jonge kinderen met een hydrocephalus.

Hierna komt de tweedimensionale B-mode echo-encephalografie aan de orde, een onderzoeksmethode die na een aantal technische verbeteringen in het begin van de zeventiger jaren uitgroeide tot een volwaardige beeldvormende techniek waarmee zeer gedetailleerde afbeeldingen van de schedelinhoud, met name bij kinderen, kunnen worden gevormd.

Het gebruik van de B-mode echo-encephalografie nam sterk toe door de ontwikkeling van portable real-time apparatuur waarmee tijdens een kortdurend onderzoek aan het bed van de patiënt zeer veel informatie kan worden verkregen. Een scala van intracraniële afwijkingen kan met behulp van deze apparatuur worden vastgesteld en vervolgd.

Het hoofdstuk wordt besloten met een beschrijving van bij pasgeborenen via de fontanel uitgevoerd onderzoek, met nadruk op het onderzoek van de bij prematuren zeer frequent voorkomende periventriculaire en intraventriculaire bloedingen.

II.1. Inleiding.

De hersenen bevinden zich in de schedel, een benig omhulsel dat goede bescherming biedt tegen uitwendige letsels maar tegelijkertijd de inhoud slecht toegankelijk maakt voor diagnostisch onderzoek. Inspectie en palpatie zijn onmogelijk, percussie is weinig zinvol, en auscultatie levert slechts zeer zelden bijzondere bevindingen op. Jarenlang berustte de diagnostiek van intracraniële afwijkingen dan ook op de vaststelling van begeleidend klinische verschijnselen en was de definitieve diagnostiek

voorbehouden aan de neurochirurg of de patholoog-anatoom.

Met de ontwikkeling van de röntgendiagnostiek werd de schedelinhoud beter voor onderzoek toegankelijk. Als gevolg van de dichtheid van het schedelbot enerzijds en de zeer geringe röntgendichtheid van de schedelinhoud anderzijds was het echter onmogelijk met behulp van standaard röntgen-diagnostiek intracraniële structuren gedetailleerd af te beelden. Slechts contrastrijke, kalkhoudende, afwijkingen konden goed zichtbaar worden gemaakt. Beter te interpreteren beelden werden verkregen met behulp van min of meer ingrijpende maatregelen die het aanbrengen van kunstmatige contrasten beoogden, zoals intraventriculaire luchtinsufflatie of contrastinjectie en arteriële contrastinjectie. Door vervorming of verplaatsing van bekende structuren konden aldus intracraniële afwijkingen worden gelocaliseerd. Desondanks kon een definitieve diagnose op deze wijze niet steeds worden gesteld. Daar deze technieken bovendien een grote belasting voor de patiënt vormden is het niet verwonderlijk dat reeds in een vroeg stadium naar niet-invasieve en meer informatie opleverende onderzoeksmethoden werd gezocht. Dit leidde tenslotte tot de ontwikkeling van de gecomputiseerde (CT) röntgenbeeldvorming (Ambrose 1973, Hounsfield 1973).

II.2. Hyperphonografie.

Parallel aan de ontwikkelingen in de röntgendiagnostiek werden reeds vanaf het begin van de veertiger jaren pogingen ondernomen om met behulp van ultrageluid intracraniële structuren, door het schedelbot heen, in beeld te brengen. Aanvankelijk werd hiervoor, evenals in de röntgendiagnostiek, een doorstalingsmethode toegepast. Als eersten publiceerden Dussik et al. in 1947 de resultaten van dergelijk geluidsonderzoek van de schedelinhoud. Op de met behulp van continu ultrageluid verkregen beelden, door hen hyperphonogrammen genoemd, konden ligging en grootte van de zijventrikels worden waargenomen. De bevindingen werden bevestigd door Ballantine et al. (1950) en door Hueter en Bolt. (1951). De verkregen beelden waren echter van aanzienlijk mindere kwaliteit dan die van een pneumencephalogram. Later bleek bovendien dat niet de hersenventrikels werden weergegeven maar dat de beelden door variaties in de dikte van het schedelbot konden worden verklaard (Güttner et al. 1952). De methode werd hierop verlaten.

II.3. A-mode echografie.

II.3.1. Algemene opmerkingen.

Het echo-encephalografisch onderzoek volgens de ééndimensionale A-mode techniek werd voor het eerst beschreven door Leksell in 1955/1956. In tegenstelling tot de door Dussik et al. (1947) gebruikte doorstralingsmethode werd hierbij gebruik gemaakt van weerkaatsing van gepulsed ultrageluid met een basisfrequentie van 0.5-1.0 MHz. Het doel van de door Leksell verrichte onderzoeken was een methode te ontwikkelen ter verbetering van de diagnostiek van complicaties na trauma capitis. Door de op de schedel geplaatste transducer werden echo's van verschillende amplitude van diverse intracraniële structuren ontvangen. De meest constante echo bleek afkomstig te zijn van het tegenoverliggende schedelbot, de zogenaamde eindecho; doch vele reflecties van ventrikelwanden, fissuren, en sulci konden worden geregistreerd. Van groot belang bleek de bij temporale of pariëtale instraling verkregen middenecho die door eenzijdige intracraniële laesies verplaatst kan zijn. Het onderzoek van Gordon (1958, 1959) leverde soortgelijke bevindingen op.

II.3.2. Toepassingen van de A-mode techniek.

II.3.2.1. Middenecho.

De A-mode techniek bewees zijn bruikbaarheid bij het onderzoek van intracraniële afwijkingen (de Vlieger en Ridder 1959, Jefferson 1959, Jeppson 1960, Lithander 1960, ter Braak et al. 1961, Jeppson 1961, Lithander 1961^a, Taylor et al. 1961, Schiefer et al. 1963, Planiol et al. 1964, Saier et al. 1964, Brinker et al. 1965, Hotermans en Thiry 1966). De transducer wordt temporaal of pariëtaal zodanig op het hoofd geplaatst dat de uitgezonden geluidspulsen de centrale hersenstructuren loodrecht treffen. Belangrijke punten van oriëntatie zijn beide schedelbotoecho's en de middenecho die, mede afhankelijk van de positie van de transducer, volgens verschillende onderzoekers van een aantal midline structuren afkomstig kan zijn. Leksell (1958) en Jeppson (1960) meenden dat het corpus pineale de belangrijkste echogene middenstructuur is, ook bij kinderen, terwijl de Vlieger en Ridder (1959) met in vitro proeven aantoonde dat de fissura interhemispherica en de wanden van de derde ventrikel deel uitmaken van de middenecho. Lithander (1961^b) stelde dat bij pasgeborenen naast de wanden van de derde ventrikel ook de falx cerebri een reflecterende structuur is. Gordon (1959), ter Braak et al. (1961), en Taylor et al. (1961) meenden dat ook het septum

pellucidum deel uitmaakt van de middenecho.

Dankzij standaardisatie van het onderzoek en een aantal technische hulpmiddelen kan de middenecho bijna steeds nauwkeurig worden bepaald (Gordon 1959, White en Blanchard 1960). Afhankelijk van omvang en localisatie kunnen haematomen, tumoren, abcessen, of hygromen leiden tot asymmetrie van de schedelinhoud, hetgeen resulteert in een meetbare verplaatsing van de middenecho. Aan een verplaatsing van meer dan enige millimeters wordt reeds pathologische betekenis toegekend (Jeppson 1961, Lithander 1961^a, Schiefer et al. 1968, Kazner en Hopman 1973). Bij pasgeborenen wordt, volgens Lithander (1961^a) en Mostafawi (1971), een verplaatsing van 2 mm nog als normaal beschouwd en bij oudere kinderen van 3 mm.

In tegenstelling tot wat bij volwassenen wordt waargenomen zag Lithander (1961^a) bij pasgeborenen geen of slechts geringe verplaatsing van de middenecho bij extracerebrale intracraniële bloedingen, zoals door een geboortetrauma kunnen ontstaan. Valkeakari (1973) vond bij 51 gezonde pasgeborenen in de eerste levensweek verplaatsingen tot 3 mm, hetgeen door schedelmoulage zou kunnen worden verklaard.

De betrouwbaarheid van de methode is in handen van een ervaren onderzoeker beter dan 90% (de Vlieger 1964, Schiefer et al. 1968) en er blijkt een hoge mate van overeenkomst tussen echografische en röntgenologische bevindingen te bestaan (Jefferson 1959, de Vlieger en Ridder 1959, Jeppson 1961, Lithander 1961^a, Taylor et al. 1961, Ford en Ambrose 1963, Schiefer et al. 1968).

II.3.2.2. Ventriculografie.

Nadat Leksell reeds in 1955/1956 de mogelijkheid had geopperd ventrikelverwijdingen met behulp van echografie aan te tonen gelukte het Kikuchi et al. in 1956 en 1957 interpreteerbare echo's van de hersenventrikels van pasgeborenen te verkrijgen. Ook Donald (1958), Gordon (1958), en de Vlieger en Ridder (1959) verkregen echo's van de ventrikelwanden. Ter Braak et al. (1961) bevestigde de oorsprong van deze echo's met behulp van pneumencephalografie.

Dankzij de relatief goede penetratie van ultrageluid door de dunne kinderschedel maakte de A-mode echografie in de volgende jaren grote opgang als betrouwbare meetmethode van hersenventrikels van zuigelingen en jonge kinderen (Lithander 1961^a, Sjögren 1964, Schiefer et al. 1965, Jacobi en Stephan 1965, Sjögren 1965, Umbach en Kley 1965, Geletneki 1966, Jacobi en

Schuch 1966, Uematsu en Walker 1967, Sjögren 1967, Sjögren 1968, Krijgsman 1970, Sjögren 1970, West 1970, Dill 1971, Mostafawi 1971, Kazner en Hopman 1973, Valkeakari 1973).

Het vaststellen van de breedte van de zijventrikels ter hoogte van de sella media werd een standaardprocedure. Daarnaast werden ook vaak de afstand tot de verst gelegen temporale hoorn en de breedte van de derde ventrikel bepaald. Bij meer dan 95% van de kinderen onder de 3 jaar blijkt het mogelijk betrouwbare meetresultaten te verkrijgen (West 1970). Lithander (1961^a) vond bij 30 gezonde pasgeborenen de laterale ventrikelbreedte nooit groter dan 25 mm. Umbach en Kley (1965) stelden dat de breedte van een zijventrikel bij een normaal kind nooit meer bedraagt dan 25% van de breedte van een hemisfeer.

Een standaardisering van de bevindingen werd bereikt door het definiëren van een aantal indices. Bij de door Sjögren (1965) beschreven laterale ventrikelindex (LVI) wordt het quotient bepaald van de breedte van de beide zijventrikels ter hoogte van de sella media en de doorsnede van het hoofd. Deze index blijkt bij pasgeborenen ongeveer 0.30 te bedragen om in het eerste levensjaar af te nemen tot 0.26 (Sjögren 1968, Dill 1971). Bij een aantal pasgeborenen werden door Dill (1971) wat hogere waarden, tot 0.36, gevonden terwijl Krijgsman (1970) over het geheel genomen juist wat lagere waarden vond: 0.20 bij pasgeborenen en 0.17 tot 0.19 bij oudere zuigelingen. Sjögren (1968) nam aan dat bij een LVI van meer dan 0.33 zou moeten worden gesproken van een ventrikelverwijding: bij 0.33 tot 0.40 van een iets verhoogde index, bij 0.41 tot 0.50 van een lichte ventrikelverwijding, bij 0.51 tot 0.70 van een matige hydrocephalus, en bij meer dan 0.70 van een ernstige hydrocephalus. Ook Krijgsman (1970) hanteerde de bovengrens van 0.33 voor een normale LVI maar stelde dat niet zelden een breed cavum septi pellucidi wordt meegemeten. Volgens West (1970) behoort de LVI beneden de 0.35 tot 0.37 te liggen, afhankelijk van de plaats van de transducer op het hoofd. Mostafawi (1971) stelde dat er bij een LVI van meer dan 0.31 reeds sprake is van een ventrikelverwijding en Kazner en Hopman (1973) meenden dat dit zelfs al het geval is bij een LVI van meer dan 0.26. Voor de door Schiefer et al. (1965) beschreven hersenmantelindex (brain mantle index, BMI) wordt de verhouding tussen de afstand van de middenecho tot de eindecho en de afstand van de echo van de contralaterale temporale hoorn tot de eindecho berekend. Hiervoor wordt bij normale hersenen een getal van 2.0 tot 2.2 gevonden. Bij een waarde hoger dan 2.4 is er sprake

van een hydrocephalus (Schiefer et al. 1965).

Ook voor de derde ventrikel werd een index, de derde ventrikelindex (3VI), vastgesteld; zijnde het quotient van de ventrikelbreedte en de schedelbreedte. Sjögren (1968) nam daarbij aan dat de ventrikelbreedte overeenkomt met de breedte van de middenecho ter hoogte van de derde ventrikel. Bij pasgeborenen en zuigelingen wordt aldus een waarde van ongeveer 0.07 en bij oudere kinderen van 0.06 gevonden. Ook Dill (1971) stelde een geringe daling van de 3VI in het eerste levensjaar vast. Als gevolg van een wat andere meettechniek werden hier echter wat lagere indexwaarden gezien: 0.040 bij pasgeborenen en 0.035 bij oudere zuigelingen. Krijgsman (1970) vond juist een wat toenemende 3VI: bij een leeftijd tot 3 maanden 0.02 tot 0.04 en later in het eerste levensjaar 0.04 tot 0.07.

Een aantal onderzoekers gaf de voorkeur aan het opgeven van absolute waarden van de breedte van het derde ventrikel. Volgens Jacob en Schuch (1966) bedraagt deze breedte bij gezonde à terme pasgeborenen 3.0 tot 4.5 mm en bij prematuren 2.5 tot 4.0 mm.

Grumme et al. (1971) vonden dat de breedte groter is naarmate het gewicht lager is: 4.4 tot 6.2 mm bij een geboortegewicht van 1000 gram tot 2.3 tot 5.8 mm bij een geboortegewicht van 2000 gram. In het eerste levensjaar varieert de breedte van de derde ventrikel verder van 3.0 tot 6.0 mm (Jacobi en Schuch 1966, Krijgsman 1970, Mostafawi 1971). Schiefer et al. (1965) meenden dat de breedte van de derde ventrikel maximaal 6.0 mm zou mogen bedragen, terwijl Kazner en Hopman (1973) stelden dat er een verband bestaat tussen een verwijde derde ventrikel en verwijde zijventrikels. Met name bij jonge kinderen kunnen deze echografische ventrikelmetingen met behulp van radiologische metingen redelijk worden bevestigd. Sjögren (1965) vond bij 50 kinderen een tamelijk goede overeenkomst tussen echo-encephalografie en pneumencephalografie. Dezelfde onderzoeker vond bij vergelijking van echo-encephalografisch en pneumencephalografisch gemeten waarden van de LVI bij 42 zuigelingen een correlatiecoëfficiënt van 0.8 en van de 3VI van 0.7 (Sjögren 1968, Sjögren et al. 1968). Hoewel West (1967) voor een groep, merendeels minder dan één jaar oude, kinderen eveneens een betrekkelijk goede overeenkomst aangaf blijken bij nadere beschouwing de door middel van het PEG verkregen waarden tot 45% hoger te liggen dan de uitkomsten van de echo-encephalografie. Dill (1971) zag bij de PEG metingen consistent 10% tot 20% hogere waarden. Umbach en Kley (1965), Mostafawi (1971), Kazner en Hopman (1973), en Krijgsman (1978) vonden, eveneens bij kinderen, steeds

een goede overeenkomst tussen de beide meetmethoden. Door technische problemen bleef een vergelijking bij pasgeborenen echter slechts tot enkele gevallen beperkt (Grumme et al. 1971).

Bij een vergelijking tussen een aantal onderzoeksmethoden vonden Hanson et al. (1975) bij zuigelingen, oudere kinderen, en een aantal volwassenen voor de laterale ventrikels een goede correlatie tussen echo-encephalografische, pneumencephalografische, en computertomografische metingen. Voor de derde ventrikel bestond een goed verband tussen echo-encephalografische en pneumencephalografische metingen. Bij een vergelijking tussen A-mode echo-encephalografie en computertomografie zagen Erasmie et al. (1980) een goede correlatie bij kinderen onder de 2.2 jaar.

Hoewel de A-mode echo-encephalografie thans grotendeels verlaten is en vervangen door andere vormen van echo-encephalografisch onderzoek en door CT-scanning menen verschillende auteurs dat de methode zijn bruikbaarheid voor screening op en vervolgen van een verwijd ventrikelsysteem bij kinderen niet heeft verloren (Krijgsman 1978, Graziani et al. 1980, Krijgsman 1983).

II.4. B-mode echo-encephalografie.

II.4.1. Vroege ontwikkelingen.

II.4.1.1. Algemene opmerkingen.

Een belangrijk bezwaar van de A-mode echo-encephalografie is dat slechts een ééndimensionaal beeld, één beeldlijn, van het onderzoeksobject wordt verkregen. Een juiste interpretatie van het beeld kan daarom alleen door een ervaren onderzoeker met een gedegen kennis van de anatomie geschieden. Reeds kort na het ontwikkelen van deze techniek werden derhalve pogingen ondernomen om méérdimensionale beelden van de schedelinhoud te verkrijgen teneinde middenstructuren en ventrikelwanden in relatie tot andere intracranieële structuren te kunnen plaatsen en de interpretatie van de beelden te vergemakkelijken.

II.4.1.2. Echotomografie.

De eerste door de intacte schedel heen verkregen echotomogrammen werden beschreven door Kikuchi et al. in 1956 en 1957. Ook ter Braak et al. (1961) en Taylor et al. (1961) suggereerden de mogelijkheid van het verkrijgen van tweedimensionale beelden volgens een B-mode techniek. Contactproblemen tussen transducer en schedel, de sterke geluidsabsorptie door het schedel-

bot, en de sterke vertekening bij niet loodrecht op het bot invallende geluidsgolven betekenden echter belangrijke obstakels voor het verkrijgen van goede beelden (White 1967). Enkele van deze problemen leken het best te kunnen worden opgelost door gebruik te maken van een waterbad waarin het te onderzoeken hoofd gedeeltelijk werd ondergedompeld en waarin een transducer circulair om het hoofd werd bewogen. Op deze wijze werd door een aantal onderzoekers redelijke beelden van de schedelinhoud verkregen (de Vlieger et al. 1963, Makow en Real 1965, Makow et al. 1966, MacRae en Makow 1966, Fry 1968). Weill et al. (1970) verkregen bij jonge kinderen goede beelden met behulp van een waterbad met daarin een pendelende transducer. Over het algemeen stuitte de waterbadtechniek echter op belangrijke bezwaren zodat deze niet in brede kring toepassing vond.

Na aanvankelijk ook acoustische koppeling met behulp van een waterbad te hebben toegepast ontwikkelden de Vlieger et al. (1963) een contact compound scan methode waarmee het mogelijk bleek redelijk interpreteerbare beelden van de ventrikelwanden en andere intracraniële structuren te verkrijgen. Evenals bij de A-mode echografie werden frequenties van 0.5 tot 1.0 MHz gebruikt. De transducer werd in axiale vlakken, evenwijdig aan de schedelbasis, en vaak ook in coronaire vlakken, loodrecht op de schedelbasis, over de schedel bewogen.

De methode leverde vooral goede beelden op bij kleine kinderen met verwijde hersenventrikels.

II.4.1.3. Vroege resultaten van B-mode onderzoek.

Vele onderzoekers beschreven de resultaten van hun onderzoek met B-mode apparatuur (Mc Kinney 1964, Adapon et al. 1965, Galicich et al. 1965, Grossman 1965, Brinker en Taveras 1966, Hovind et al. 1967, Erba en Lombroso 1968, Lombroso et al. 1968, de Vlieger 1968, de Vlieger et al. 1968, de Vlieger 1969, Lombroso et al. 1970, Pendl en Kratochwil 1972, Valkeakari 1973).

Aanvankelijk werd de B-mode echo-encefalografie vooral toegepast ter verificatie van met de A-mode gevonden midden- en ventrikelecho's (de Vlieger et al. 1963, Mc Kinney 1964, Brinker en Taveras 1966). Vanwege de betrouwbaarheid en de goede reproduceerbaarheid werd de methode echter al spoedig vaak in plaats van de A-mode echografie gebruikt. Met name bij kinderen werden gedetailleerde beelden van anatomische middenstructuren, zoals fissura interhemispherica met falx cerebri, septum pellucidum, en

derde ventrikel en van de wanden van de zijventrikels verkregen (de Vlieger et al. 1963, Galicich et al. 1965).

II.4.1.4. Middenecho en ventriculografie.

De verplaatsing van de middenecho bleek bij gezonde kinderen niet meer dan 1 mm te bedragen (Galicich et al. 1965) terwijl bij pasgeborenen, evenals bij de A-mode, verplaatsingen tot 3 mm werden gevonden (Valkeakari 1973). Met behulp van de tweedimensionale beelden werd de beoordeling van de hersenventrikels sterk vereenvoudigd en werden betrouwbare metingen van aparte onderdelen van het ventrikelsysteem mogelijk (Galicich et al. 1965, Denier van der Gon et al. 1966^a, Hovind et al. 1967, Erba en Lombroso 1968, Lombroso et al. 1968, de Vlieger 1968, de Vlieger 1969).

De met behulp van de A-mode gevonden meetresultaten van zijventrikels en derde ventrikel en de daarmee berekende indices werden bevestigd (Galicich et al. 1965, Valkeakari 1973). Daarnaast vonden Lombroso et al. (1968) bij kinderen onder de één jaar voor de voorhoorn van de zijventrikel een doorsnede van 2 tot 3 mm, voor de sella media een breedte van 15 tot 18 mm, voor de temporale hoorn een breedte van 7 tot 10 mm, en voor het trigonum een breedte van 10 tot 12 mm.

II.4.1.5. Andere mogelijkheden van de B-mode echografie.

Andere vochthoudende holten dan de hersenventrikels, zoals porencephale cysten en subdurale effusies, bleken ook te kunnen worden gezien (Pendl 1974). De B-mode echo-encephalografie bleek daarentegen minder geschikt voor diagnostiek van cerebrale ruimte-innemende processen, zoals tumoren en bloedingen.

Slechts in ongeveer de helft van de gevallen konden bewezen afwijkingen worden aangetoond; ofwel door eigen acoustische eigenschappen, of door verplaatsing of vervorming van bekende structuren, of door beide (Adapon et al. 1965, Galicich et al. 1965, Grossmann 1965). De techniek bewees nog het meest zijn waarde bij het aantonen van tumoren van de schedelbasis en de thalamus. Het craniopharyngeoom bleek betrekkelijk eenvoudig te kunnen worden gevonden; terwijl gliomen, meningeomen, metastasen, en abcessen (in die volgorde) steeds minder duidelijk werden waargenomen (Hovind et al. 1967, Lombroso et al. 1970). Bij het onderzoek van een zuigeling met een craniopharyngeoom werd door Shkolnik in 1975 voor het eerst gebruik gemaakt van de nog open fontanel en van verwijde suturen als acoustisch venster.

De ware aard van het ruimte innemend proces kon op grond van het acoustisch aspect meestal niet worden vastgesteld.

Met de komst van de CT-scan verbeterden de diagnostische mogelijkheden met betrekking tot vele van bovengenoemde afwijkingen zodanig dat verder onderzoek ter verbetering van de echografische diagnostiek op dit gebied vrijwel volledig werd gestaakt.

II.4.2. Verdere ontwikkelingen.

II.4.2.1. Technische verbeteringen.

In vergelijking met andere, lineaire, contactmethoden leverde de compound methode de meest volledige en best interpreteerbare beelden op (Denier van der Gon et al. 1966^a, de Vlieger 1968). Een verbetering van de onderzoekstechniek werd bereikt door de ontwikkeling van speciale transducers en hulpmiddelen voor de positiebepaling van de transducer op het hoofd (Denier van der Gon et al. 1966^b, Dreese et al. 1966, Wealthall en Todd 1973^a, Wealthall en Todd 1973^b), door toepassing van hogere frequenties, en door technische verbeteringen in de versterking van de ontvangen echo's en de weergave van het echobeeld (Kossoff 1972). Gebruik makend van een speciaal voor zuigelingen ontworpen 3.5 MHz transducer met een laterale resolutie van 5 tot 7 mm over een traject van 5 tot 10 cm vanaf het element en door toepassing van een beeldweergave met een aantal grijstinten tussen wit en zwart, een gray-scale, verkregen Kossoff et al. (1974) zodanig gedetailleerde beelden van de schedelinhoud dat een echografische atlas van de hersenstructuren kon worden samengesteld. Door gebruik te maken van transducers met een lange brandpuntsafstand in een waterbad met plastic afdekking werden eveneens goede beelden verkregen en vervielen de bezwaren van vroegere waterbadapparatuur (Kossoff et al. 1975, Kossoff et al. 1976, Garrett et al. 1977, Heimbürger et al. 1977).

II.4.2.2. Toepassingen van gray-scale apparatuur.

Vele onderzoekers pasten de B-mode compound techniek met gray-scale apparatuur toe bij het onderzoek van de hersenen van pasgeborenen en wat oudere kinderen (Garrett et al. 1975, Lees et al. 1978, Johnson et al. 1979, Morgan et al. 1979, Garrett et al. 1980, Haber et al. 1980, Johnson en Rumack 1980, Mack et al. 1980). Het meest gebruikelijke onderzoek bestond wederom uit het bepalen en vervolgen van de afmetingen van het ventrikelstelsel. Bovendien konden nu, dankzij de verbeterde resolutie en beeld-

vorming, morfologische afwijkingen beter worden herkend en verschillen in echogeniciteit beter worden onderscheiden, zodat tevoren niet goed zichtbare afwijkingen, waaronder intracraniële bloedingen, herkenbaar werden. De bij de A-mode en lineaire B-mode gevonden afmetingen van het ventrikelstelsel werden bevestigd. Voor prematuren werd een laterale ventrikelbreedte gevonden van 5 tot 13 mm en voor à terme pasgeborenen een breedte van 9 tot 13 mm (Johnson et al. 1979). De met behulp van de inwendige schedelbreedte berekende laterale ventrikelindex bedroeg bij prematuren 0.24 tot 0.34, bij à terme pasgeborenen 0.24 tot 0.30 (Johnson et al. 1979), en bij kinderen tot een leeftijd van 2 jaar 0.24 tot 0.36 (Garrett et al. 1980). Johnson et al. (1979) en Garrett et al. (1980) stelden vast dat bij een beginnende ventrikelverwijding steeds eerst verwijdingen van de occipitale hoorn en van de sella media van de zijventrikels worden gezien.

II.4.2.3. Klinische toepassingen.

Lees et al. (1978) zagen bij een onderzoek van 18 kinderen met een groot hoofd in 10 gevallen een hydrocephalus. In één geval bestond daarnaast ook een intracraniële bloeding en in één geval een ependymale cyste. Een patiëntje had een subdurale effusie. Johnson et al. (1979) onderzochten een groep van 41 "high risk" pasgeborenen en vonden bij 12 pretermen een hydrocephalus, alle na een met een CT-scan aangetoonde intraventriculaire bloeding. Bij 4 andere pretermen met een intraventriculaire bloeding ontstond geen hydrocephalus. Mack et al. (1980) zagen bij 5 van 6 patiëntjes met een hydrocephalus een porencephale cyste; deze 5 pretermen hadden allen een intracraniële bloeding doorgemaakt. Haber et al. (1980) vonden, gebruik makend van een Octoson waterbadscanner, in een groep van 34 kinderen in de leeftijd van één dag tot één jaar naast ventrikelverwijdingen, subdurale effusies, en porencephale cysten, bij 6 patiënten een intracraniële bloeding. Deze auteurs meenden overigens dat hun onderzoeksmethode minder geschikt was voor de detectie van subependymale en kleine intraventriculaire bloedingen.

In een algemeen artikel werd door Johnson en Rumack in 1980 de waarde van boven beschreven statisch B-mode echo-encephalografisch onderzoek voor het vaststellen van intracraniële afwijkingen bij pasgeborenen, zowel ventrikelverwijdingen en cysteuze veranderingen als hersenbloedingen, aangegeven.

Verscheidene onderzoekers vonden een goede overeenkomst tussen echo-encephalografische bevindingen en CT-beelden (Johnson et al. 1979, Morgan et al. 1979, Haber et al. 1980).

II.5. Real time echo-encephalografie.

II.5.1. Algemene opmerkingen.

De stationaire opstelling van de apparatuur betekende een belemmering voor de toepassing van de B-mode echo-encephalografie op grote schaal. Ondanks het niet-invasieve karakter en het ontbreken van ioniserende straling bleef het echoencephalografisch onderzoek vooralsnog beperkt tot niet zieke neonaten en wat oudere zuigelingen, terwijl voor het onderzoek bij ernstig zieke preterme pasgeborenen met frequent voorkomende intracraniële cerebro-ventriculaire bloedingen een voorkeur bestond voor de CT-scan (Burstein 1979). Hiervan getuigen door een groot aantal onderzoekers gepubliceerde bevindingen (Krishnamoorthy et al. 1977, Papile et al. 1978^a, Rumack et al. 1978, Burstein et al. 1979, Lee et al. 1979, Ahmann et al. 1980, Kosmetatos et al. 1980, Clark et al. 1981).

II.5.2. Technische ontwikkelingen.

De ontwikkeling van portable real-time echografie apparatuur voor cardiologie en obstetrie betekende tevens een belangrijke aanwinst voor de echo-encephalografie van de zieke pasgeborene en jonge zuigeling. Terwijl met de oorspronkelijke B-mode apparatuur een beeld lijn voor lijn in één of meerdere seconden werd samengesteld konden nu met behulp van linear array transducers en mechanische en phased array sector transducers dankzij elektronische technieken 20 tot 60 beelden per seconde worden verkregen. Tezamen met de tegelijkertijd ontwikkelde digitale scan processors met beeldgeheugen en videoweergave ontstonden toestellen waarmee het echo-ografisch onderzoek aan het bed van de patiënt op de afdeling kon worden uitgevoerd.

De phased array elektronische sector scanner werd voor het eerst ontwikkeld in 1968 (Somer 1968). Alhoewel het mogelijk bleek beelden van de schedelinhoud te verkrijgen (Freund et al. 1973, Freund 1974, Kamphuisen et al. 1972, Kamphuisen 1974, Notermans en Kamphuisen 1977) was de apparatuur technisch zo ingewikkeld dat deze niet algemeen werd ingevoerd.

De linear array real-time transducer werd door de Vlieger et al. reeds in 1977 in de echo-encephalografie toegepast en het gebruik van de mechanische

sector scanner werd voor het eerst beschreven door Skolnick en Matzuk (1979) en door Cooke (1979).

Het nadeel van een wat minder gedetailleerd beeld dan de oorspronkelijke B-mode gray-scale apparatuur viel in het niet tegen de voordelen van het bij scanning vanuit verschillende invalshoeken snel te verkrijgen overzicht van de schedelinhoud, de korte onderzoeksduur, het ontbreken van de noodzaak tot sedering van de patiënt, en de mogelijkheid het onderzoek aan het bed van de patiënt uit te voeren. Naast deze factoren betekenden het ontbreken van röntgenstraling en de onbeperkte herhalingsmogelijkheid, ook bij ernstig zieke patiënten, belangrijke winstpunten ten opzichte van het CT-onderzoek.

II.5.3. Toepassingen van real-time echo-encephalografie bij zieke neonaten.

In 1979 beschreven Pape et al. voor het eerst met behulp van portable real-time apparatuur bij zieke preterm geboren neonaten uitgevoerd onderzoek. Er werd gebruikt gemaakt van een linear array systeem met een frequentie van 5 MHz. Hiermee werden door de dunne ossa pariëtalia en temporalia goed interpreteerbare axiale beelden van de schedelinhoud verkregen. Bij 7 van de 31 preterme pasgeborenen met een gemiddeld geboortegewicht van 1260 gram werden ernstige intracranieële afwijkingen gezien; bij 4 kinderen was sprake van een intraventriculaire bloeding en bij 1 kind werd aanvankelijk een abnormale verdichting in het gebied van de nucleus caudatus gezien, een dag later gevolgd door een intraventriculaire bloeding. De eerste 4 prematuren overleden en bij de laatste werd een week na het vaststellen van de intraventriculaire bloeding een hydrocephalus met een LVI van 0.68 waargenomen. Bij 2 andere kinderen werden, na een periode van ernstige hypoxie en acidose, periventriculaire afwijkingen gezien gevolgd door een verwijd ventrikelsysteem. Alle gevonden afwijkingen werden bevestigd door middel van een CT-scan of door obductie.

II.5.3.1. Fontanellografie.

In een reactie op de publicatie van Pape et al. beval Cooke (1979) aan het onderzoek met een sector scanner via de nog open fontanel uit te voeren. Hierdoor worden, in tegenstelling tot de meest gebruikelijke echo-encephalografische en CT-scan beelden, geen axiale maar coronaire en sagittale tomogrammen van de hersenen geproduceerd. Door het ontbreken van

tussenliggend schedelbot kunnen hoogfrequente transducers met goede resolutie worden toegepast, waardoor zeer gedetailleerde beelden ontstaan (Shkolnik 1975).

Afhankelijk van de plaatsing van de taster en de onderzoeksrichting kunnen vrijwel alle intracraniële structuren in beeld worden gebracht. Bot, fissuren, durabladen, bloedvaten, plexi chorioidei, en het cerebellum worden als matig tot sterk echodense structuren waargenomen; in het real-time beeld kunnen bovendien de arteriële pulsaties worden gezien. Het hersenparenchym is over het algemeen weinig echodens met lichte verschillen in echodensiteit, zodat nucleus caudatus en thalamus duidelijk kunnen worden onderscheiden. Liquorhoudende ruimten, zoals ventrikels en cisternen, zijn echo-arm. Bij een hoog percentage van preterme neonaten kunnen een cavum septi pellucidi en een cavum Vergae worden gevonden (Larroche en Baudey 1961, Shaw en Alvord 1969, Farruggia en Babcock 1981, Strassburg en Sauer 1981). Ook het corpus callosum, tenslotte, is een echo-arme structuur.

Het real-time echo-encephalografisch onderzoek maakte al spoedig een zeer sterke ontwikkeling door en ook de statische B-mode echografie kon zich als gevolg daarvan in een toegenomen belangstelling verheugen. De publicaties van Pape et al. (1979) en Cooke (1979) werden gevolgd door een groot aantal publicaties over onderzoekstechniek en bevindingen bij neonaten en zuigelingen.

Als indicaties voor het echo-encephalografisch onderzoek werden aangegeven: preterme geboorte, laag geboortegewicht, perinatale problemen, asphyxie, convulsies, meningitis, macrocephalie, te snel groeiende schedel, dysmorfe schedel, meningomyelocele, encephalocèle, trauma capitis, en controle van de ventrikels na shuntoperatie wegens hydrocephalus (Avni et al. 1981, Bliesener 1981, Couture 1981^a, Smith et al. 1982^a).

Om vergelijking met CT-beelden mogelijk te maken of om betrouwbare ventrikelmetingen te kunnen doen werd het onderzoek aanvankelijk nog frequent axiaal met behulp van een lineair array transducer uitgevoerd, vaak in combinatie met transfontanellair onderzoek (Davies en Stockdale 1979, Lipscomb et al. 1979, Bliesener 1980, Babcock en Han 1981^a, Bliesener 1981, Farruggia en Babcock 1981, Hofmann et al. 1981, Lemburg et al. 1981, Levene 1981, van de Bor en Ruys 1983). Skolnick et al. (1979) deden axiaal onderzoek met een sector scanner.

Een bezwaar van de axiale techniek zijn de contactproblemen tussen transducer en schedel. Davies en Stockdale (1979) losten deze problemen op door een oliebad als intermediair te gebruiken en Lemburg et al. (1981) met behulp van een waterzak. Het onderzoek via de grote fontanel kan, vanwege het divergerend beeld, het best met een sector scanner worden uitgevoerd (Cooke 1979, Babcock en Han 1981^a, Staudt et al. 1982^a). Het rechthoekige beeld van de linear array taster betekent meestal een beperking van het gezichtsveld (Lemburg et al. 1981, Sauerbrei et al. 1981^a, Staudt et al. 1982^a). Lemburg et al. (1981) meenden overigens dat de linear array transducer wel bruikbaar is voor een beoordeling van ventrikels en periventriculaire gebieden.

II.5.3.2. Ventriculografie.

Opnieuw werden door een aantal onderzoekers metingen van het ventrikelsysteem uitgevoerd, ditmaal ook van jonge preterme pasgeborenen. London et al. (1980) vonden, met een linear array taster door de fontanel metend, bij prematuren met een geboortegewicht van 500 tot 1000 gram een maximale breedte van beide voorhoorns van de zijventrikels tezamen van 15 mm, bij 1000 tot 1500 gram een breedte van 19 mm, en boven de 1500 gram van 22 mm. Couture et al. (1981^a) vonden, met behulp van een statische B-mode scanner door de fontanel uitgevoerd onderzoek, bij pretermen van 32 weken zwangerschapsduur een laterale ventrikelbreedte van 5 tot 12 mm en bij à terme geboren een breedte van 8 tot 13 mm. Voor de derde ventrikel werd steeds een breedte van minder dan 5 mm gevonden.

Levene (1981) zag met behulp van een real-time linear array taster bij axiale metingen bij prematuren met een zwangerschapsduur van 28 weken een laterale ventrikelbreedte van 9 mm, van 32 weken een breedte van 10 mm, en van 36 weken van 12 mm. Sauerbrei et al. (1981^b) vonden bij pretermen een ventrikelbreedte van 7 tot 11 mm. Van de Bor en Ruys (1983) vonden, axiaal metend, ongeveer 1 mm lagere waarden dan Levene (1981), hetgeen op een verschil in meetmethode zou berusten. Volgens Levene (1981) is er geen verschil tussen axiaal en coronair uitgevoerde ventrikelmetingen.

Bejar et al. (1980), Silverboard et al. (1980^a), Avni (1981), Bliesener (1981), en Dewbury en Bates (1981) meenden dat een verhoogde intraventriculaire druk het eerst tot uiting komt in een verwijding van de achterhoorns van de zijventrikels. Fiske et al. (1981^a) zagen bovendien bij een beginnende verwijding van het ventrikelsysteem eerst een verbreding van de

voorhoorns en sella media naar mediaal optreden alvorens de breedte naar lateraal toeneemt.

Silverboord et al. (1980^a) vonden bij neonaten geboren na een zwangerschap van minder dan 35 weken een goede correlatie tussen echografische en CT ventrikelmetingen. Bij verwijde ventrikels werden door Skolnick et al. (1979) en Strassburg et al. (1981) een goede correlatie tussen beide meetmethoden gevonden.

II.5.3.3. Echo-encephalografische onderzoeksbevindingen.

Deels ter screening en deels op indicatie werden grote groepen pasgeborenen en zuigelingen onderzocht waarbij een scala van aangeboren en verworven afwijkingen werd gevonden en vervolgd. Babcock et al. (1980) zagen in een groep van 111 kinderen onder de 2 jaar, bij op indicatie uitgevoerd onderzoek, bij 45 kinderen een ventrikelverwijding. Bij deze verwijdingen was er vijftien maal sprake van een meningomyelocele; viermaal van een intraventriculaire bloeding; driemaal van een meningitis; en eenmaal van een intracerebrale bloeding, eenmaal van een porencephalie, eenmaal van een encephalocèle, eenmaal van een Dandy-Walker cyste, eenmaal van een arterio-veneuze malformatie, en eenmaal van een craniopharyngeoom. Edwards et al. (1980) vonden in een groep van 65 kinderen onder één jaar bij 23 kinderen afwijkingen, met in het totaal 40 diagnoses. Een en twintig maal werd een hydrocephalus gezien; tweemaal een intraventriculaire bloeding, een porencephale cyste, en een intraventriculaire streng; en eenmaal een subarachnoidale cyste, een intracerebrale bloeding, en een glioom. Couture et al. (1980^a) vonden in een groep van 397 kinderen onder één jaar, waaronder 81 zieke prematuren en 107 à terme neonaten met perinatale problemen, 186 patiënten met afwijkingen. Bij 9 patiënten werden congenitale afwijkingen waargenomen; driemaal een holoprosencephalie, tweemaal een Dandy-Walker cyste, eenmaal een agenesie van het corpus callosum, eenmaal een agenesie van het septum pellucidum, eenmaal een arterio-veneuze malformatie, en eenmaal een niet te determineren afwijking. Bij de 81 zieke prematuren werden in 14 gevallen periventriculaire bloedingen gezien, bij follow-up deels resulterend in passagère of permanente hydrocephalus of porencephale cysten. Bij 68 van de 107 à terme geboren en met perinatale problemen bleken vroeger of later ventrikelverwijdingen te zijn ontstaan. In het materiaal bevonden zich verder nog 31 patiënten met een hydrocephalus, deels op basis van een meningomyelocele of aquaductstenose, deels post-haemorrhagisch.

Tenslotte zagen deze onderzoekers nog 5 patiënten met structurele afwijkingen van het hersenparenchym passend bij een cerebrale toxoplasmose (driemaal), een phacomatose (eenmaal), en multipele cerebrale abscessen (eenmaal).

Verder kunnen hier nog genoemd worden de publicaties van Ben-Ora et al. (1980), Dewbury en Aluwihare (1980), Bliesener en Sperlich (1981), Couture et al. (1981^b), de Crespigny et al. (1981), Fiske et al. (1981^b), Grant et al. (1981^c), Herbert en McGrath (1981), Pigadas et al. (1981), Sauerbrei en Cooperberg (1981), Shuman et al. (1981), Skelly et al. (1981), Slovis en Kuhns (1981), Strassburg en Sauer (1981), Ziervogel (1981), de Crespigny en Robinson (1982), Groneck en Bliesener (1982), en Grant et al. (1983^b). Door Grant et al. (1980), Babcock en Han (1981^a), Sauerbrei et al. (1981^a), en Fürmeier en Staudt (1982) werd een goede correlatie gevonden tussen de echo-encephalografische beelden en het CT-onderzoek.

II.5.3.4. Meer gericht onderzoek.

Een aantal onderzoekers meldden ook meer specifieke bevindingen van hun echografisch onderzoek. Horbar et al. (1980^a) en Hill et al. (1981) stelden echografisch het bestaan van een ventriculitis bij een meningitis vast en beschreven het echografisch beloop tijdens therapie. In de eerste week wordt een purulent exsudaat gezien dat overgaat in fibrineuze strengen. Vanaf 3 weken vindt resorptie van het intraventriculaire debris plaats. Dykes et al. (1982) beschreven het echografisch aspect van intracraniële verkalkingen bij een congenitale toxoplasmose. Snider et al. (1981), Mullaart et al. (1982), en Sivakoff en Nouri (1982) publiceerden over de echografische diagnostiek van arterioveneuze malformaties in cerebro. Sheehy Skeffington en Pearse (1983) beschreven het echografisch beeld van hersenoedeem bij à terme neonaten. Hierbij worden een versmalling van het ventrikelsysteem en een toegenomen densiteit van het hersenparenchym waargenomen. Pfister-Goedeke en Boltshauser (1982) en Hill et al (1983) beschreven het echografisch beloop van de ernstige post-asphyctische encephalopathie bij de à terme zuigeling. Hierbij worden, na een periode van hersenoedeem, aanvankelijk focale echodense veranderingen gevonden in het meest distale stroomgebied van de arteria cerebri media die later in porencephale holten kunnen overgaan. Slovis et al. (1982) demonstreerden een methode waarmee het mogelijk is subdurale effusies zichtbaar te maken.

II.5.4. Echografie en intracraniële bloedingen bij prematuren.

II.5.4.1. Algemene opmerkingen.

Het meest in de belangstelling stonden echter de intracraniële bloedingen van de zieke pasgeborene. Reeds lang was bekend dat bij een hoog percentage van in de eerste levensweek overleden pasgeborenen, met name prematuren, intracraniële bloedingen worden gezien (Craig 1938, Srsén 1966, Fedrick en Butler 1970, Valdes-Dapena en Arey 1970, Harcke et al. 1972, Donat et al. 1978, Nakamura et al. 1982). Bij later overleden preterm geboren, maar ook bij overlevenden, wordt in een aantal gevallen een post-haemorrhagische hydrocephalus gevonden. Door middel van CT-onderzoek kan bij 40 tot 70% van de preterm geboren opgenomen op een afdeling voor neonatale intensieve zorg een intracraniële bloeding worden aangetoond (Krishnamoorthy et al. 1977, Papile et al. 1978^a, Rumack et al. 1978, Burstein et al. 1979, Lee et al. 1979, Ahmann et al. 1980, Kosmetatos et al. 1980, Clark et al. 1981). In bijna de helft van de gevallen gaan deze bloedingen niet gepaard met klinische verschijnselen en een aantal zeer ernstige afwijkingen blijkt niet dodelijk te zijn (Lazzara et al. 1980).

Intracraniële bloedingen, met name de periventriculaire en intraventriculaire bloedingen en haemorrhagische infarcties van de preterme neonat blijken zeer goed echo-encephalografisch te kunnen worden aangetoond en vervolgd. Vele onderzoekers beschreven de bevindingen van speciaal op deze afwijkingen gericht onderzoek.

Als belangrijkste criteria voor de aanwezigheid van een bloeding gelden dat er een abnormaal gelegen echogene structuur van hoge densiteit wordt waargenomen, dat deze structuur in tenminste twee verschillende onderzoeksrichtingen wordt gezien, en dat deze bij herhaald onderzoek kan worden aangetoond (Pape 1982).

II.5.4.2. Voorkomen van cerebroventriculaire bloedingen.

De met behulp van de CT-scan vastgestelde hoge incidentie van intracraniële bloedingen werd echografisch bevestigd. Bejar et al. (1980) vonden bij 56 van de 113 door hen onderzochte neonaten geboren na een zwangerschap van 34 weken of minder een grote intracraniële bloeding en bij 46 anderen een kleine bloeding. Johnson et al. (1981) onderzochten 81 preterme neonaten en vonden een periventriculaire of intraventriculaire bloeding bij 27 patiënten. Levene en Starte (1981) vonden in een groep van 202 preterme en à terme pasgeborenen bij 60 een intracraniële bloeding. Mack et al. (1981)

vonden dergelijke bloedingen bij 54 van de 140 pretermen. Thorburn et al. (1981) zagen een intracraniële bloeding bij 41 van de 95 neonaten geboren na een zwangerschap van minder dan 33 weken. Allan et al. (1982) zagen bij 268 preterme pasgeborenen in 94 gevallen een cerebroventriculaire bloeding, de Crespigny et al. (1982) in 47 gevallen bij 174 neonaten, Morgan en Cooke (1982) in 97 gevallen bij 290 neonaten, Reeder et al. (1982^a) in 66 gevallen bij 140 pretermen, en Shankaran et al. (1982) in 114 gevallen bij 242 preterme en à terme pasgeborenen.

De incidentie van deze bloedingen blijkt vooral hoog te zijn bij een laag geboortegewicht en een korte zwangerschapsduur maar ook bij à terme geboren neonaten worden deze bloedingen gezien (Donat et al. 1978, Palma et al. 1979, Mitchell en O'Tuama 1980, Blanc et al. 1982, Mackay et al. 1982). Volgens Procianny et al. (1980) is de incidentie hoger bij AGA pretermen dan bij SGA neonaten van overeenkomstige zwangerschapsduur. Szymonowicz en Yu (1984) zagen een cerebroventriculaire bloeding bij 30 van de 50 pretermen met een geboortegewicht van 1250 gram en minder. Cooke et al. (1981^a) vonden een bloeding bij 56 van de 130 pretermen met een geboortegewicht onder de 1500 gram, Partridge et al. (1983) bij 35 van de 64 met een gewicht onder de 1500 gram, en Hawgood et al. (1984) bij 46 van de 100 onder de 1500 gram. Levene et al. (1983) vonden deze bloedingen bij 58 van de 120 pasgeborenen met een gewicht van 1500 gram of minder, Grant et al. (1981^b) bij 33 van de 44 met een gewicht onder de 1700 gram, en Shinnar et al. (1982) bij 40 van de 115 onder de 1800 gram. Szymonowicz en Yu (1984) zagen bloedingen bij 17 van de 21 patiënten geboren na een zwangerschap van minder dan 26 weken. Levene en Starte (1981) vonden bloedingen bij 9 van de 17 pretermen geboren na 26 tot 28 weken zwangerschapsduur, bij 17 van de 34 geboren na 29 weken en 30 weken, bij 8 van de 32 geboren na 31 en 32 weken, bij 14 van de 41 na 33 en 34 weken, bij 9 van de 28 na 35 en 36 weken, en bij 11 van de 50 geboren na een zwangerschapsduur van 37 tot 42 weken. Hutchison et al. (1982) vonden een intracraniële bloeding bij 6 van de 16 neonaten geboren bij een zwangerschapsduur van 26 weken en minder, bij 7 van de 20 bij 27 en 28 weken, bij 12 van de 43 bij 29 en 30 weken, bij 11 van de 50 bij 31 en 32 weken, en bij 2 van de 29 geboren bij 33 en 34 weken. Shinnar et al. (1982) zagen periventriculaire en intraventriculaire bloedingen bij 13 van de 15 neonaten geboren na een zwangerschap van 27 en 28 weken, bij 12 van de 25 na 29 en 30 weken, en bij 4 van de 25 na 31 en 32 weken. Strassburg et al. (1982) vonden bloedingen bij 22 van de 79

pretermen geboren bij een zwangerschapsduur van 28 tot 32 weken, bij 8 van de 102 geboren na 32 tot 36 weken, en bij 2 van de 77 geboren na 36 tot 40 weken.

Het komt er dus op neer dat periventriculaire en intraventriculaire bloedingen vooral worden waargenomen bij neonaten geboren na een korte zwangerschapsduur en met een laag geboortegewicht en dat de incidentie van deze bloedingen toeneemt naarmate de zwangerschapsduur korter is en het geboortegewicht lager.

Volgens Clark et al. (1981), Thorburn et al. (1981), en de Crespigny et al. (1982) is de incidentie van intracranieële periventriculaire en intraventriculaire bloedingen hoger bij outborn neonaten dan bij neonaten geboren in een centrum voor de opvang van de bedreigde foetus en neonaat.

II.5.4.3. Andere intracranieële bloedingen.

Bij obductie worden bij neonaten niet zelden ook andere dan periventriculaire en intraventriculaire bloedingen gezien (Volpe 1977, Pape en Wigglesworth 1979). Subarachnoidale en subdurale bloedingen zijn een frequente bevinding, met name bij à terme neonaten (Craig 1938, Grøntoft 1953, Schwartz 1961, Fedrick en Butler 1971, Larroche 1977). Deze bloedingen kunnen met behulp van de CT scan goed zichtbaar worden gemaakt (Rumack et al. 1978, Flodmark et al. 1980, Leblanc en O'Gorman 1980, Ludwig et al. 1980, Rolland et al. 1982). Terwijl subarachnoidale bloedingen slechts in een aantal gevallen echo-encephalografisch kunnen worden aangetoond (Krijgsman 1982) zijn grote subdurale bloedingen duidelijk zichtbaar (Morgan et al. 1983).

Bloedingen in het cerebellum worden zowel bij à terme als bij preterme neonaten gevonden. De incidentie van deze bloedingen bij in de neonatale periode overledenen bedraagt 4 tot 28% (Martin et al. 1976, Grunnet en Shields 1976, Donat et al. 1979). Bij CT onderzoek vonden Scotti et al. (1981) bloedingen in de achterste schedelgroeve bij 17 van de 700 onderzochte neonaten, waarvan 8 in het cerebellum. Echo-encephalografische diagnostiek van bloedingen in het cerebellum bleef beperkt tot enkele gevallen (Foy et al. 1982, Reeder et al. 1982^b, Grant et al. 1983^b).

II.5.4.4. Betrouwbaarheid van het onderzoek.

Aanvankelijk werden de onderzoeksresultaten nog vaak met behulp van de CT-scan geverifieerd. In het onderzoek van Bejar et al. (1980) werden 18 van de 20 ernstige intraventriculaire bloedingen door de CT-scan bevestigd, 13 van deze bloedingen overigens ook bij obductie. Voor kleine bloedingen was de overeenkomst tussen echografie en CT-scan echter slecht. Silverboard et al. (1980^a) vonden, axiaal scannend met een linear array transducer, bij 101 patiënten in 8 gevallen een vals positief en in 16 gevallen een vals negatief echografisch onderzoek. Ook hier was de overeenkomst tussen echografisch en CT-onderzoek vooral slecht bij kleine bloedingen. Bij Grant et al. (1981^b) leverde het echografisch onderzoek bij 3 van de 44 patiënten een vals positief resultaat op. Johnson et al. (1981) en Sauerbrei et al. (1981^a) vonden bij real-time echo-encephalografisch onderzoek via de fontanel een uitstekende overeenkomst met het CT-onderzoek. Mack et al. (1981) vergeleken de echografische beelden met CT-beelden en/of obductie. Bij 5 van de 27 patiënten leverde het echografisch onderzoek een vals positief beeld op, alle bij subependymale bloedingen, en bij 5 andere een vals negatief beeld, alle bij kleine intraventriculaire bloedingen. Thorburn et al. (1982) vergeleken de resultaten van ultrageluids-onderzoek, CT-onderzoek, en obductie. Er was een goede overeenkomst tussen echografie en CT-scan in 54 van de 64 gevallen, een goede overeenkomst tussen echografie en obductie in 30 van de 38 gevallen, en een goede overeenkomst tussen CT-scan en obductie in 28 van de 33 gevallen. Pape et al. (1983) vergeleken eveneens obductiebevindingen met echografisch en CT-onderzoek. Bij een groep van 25 preterme neonaten met een zeer laag geboortegewicht werden beide hersenhemisferen op het voorkomen van subependymale, intraventriculaire, en parenchymbloedingen onderzocht. Per kind werden 6 locaties vergeleken, in het totaal dus 25 maal 6 locaties. De bevindingen van axiale linear array echografie en van obductie kwamen volledig overeen op 117 van de 150 locaties, van B-mode echografie via de fontanel en van obductie op 95 van de 120 onderzochte locaties, en van CT-scan en obductie op 93 van de 114 onderzochte locaties. Kleine subependymale bloedingen en pariëto-occipitaal gelegen parenchymbloedingen, zelfs vrij grote, werden niet steeds echografisch waargenomen. Levene et al. (1981^a) zagen bij 5 neonaten een goede overeenkomst tussen de bevindingen van echografisch onderzoek en van obductie, Babcock et al. (1982) bij 25 patiënten.

Fleisher et al. (1981) en Pape et al. (1983) meenden dat het echo-encephalografisch onderzoek even nauwkeurig is als CT-scanning voor het vaststellen van cerebroventriculaire intracraniële bloedingen. Levene et al. (1981^a), Volpe (1981), Lebed et al. (1982), en Thorburn et al. (1982) stelden dat het echografisch onderzoek een accurate methode is voor het aantonen van subependymale en intraventriculaire bloedingen. Volgens Fleisher et al. (1981), Johnson et al. (1981), Mack et al. (1981), Babcock et al. (1982), Strassburg et al. (1982), en Thorburn et al. (1982) is de methode minder geschikt voor de diagnostiek van subarachnoidale bloedingen en bloedingen in de achterste schedelgroeve.

Samenvattend kan worden gezegd dat met de huidige apparatuur de echo-encephalografie een betrouwbare methode is voor het aantonen van periventriculaire en intraventriculaire bloedingen. De methode is echter minder geschikt voor de diagnostiek van andere intracraniële bloedingen.

II.5.4.5. Tijdstip van ontstaan van de bloedingen.

Dankzij het niet-invasieve karakter van het onderzoek en de mogelijkheid het onderzoek bed-side op elk gewenst ogenblik uit te voeren en te herhalen werd een goed inzicht verkregen in ontstaan, verloop, en complicaties van de periventriculaire en intraventriculaire intracraniële bloedingen. Deze bloedingen blijken voor het merendeel in de eerste 48 uur na de geboorte te ontstaan en vaak progressief te verlopen. Bejar et al. (1980) vonden bloedingen bij 82 van de 91 patiënten die op de eerste levensdag werden onderzocht, in een aantal gevallen reeds 15 minuten na de geboorte. De Crespigny et al. (1982) vonden dat een groot deel van de bloedingen binnen 6 uur na de geboorte ontstaat. Bada et al. (1983) zagen bij 11 van de 13 pretermen met een intracraniële bloeding deze binnen 24 uur na de geboorte ontstaan, 4 van de 11 zelfs binnen 5 minuten na de geboorte. Dolphin et al. (1983) stelden bij hun patiënten alle bloedingen in de eerste 72 uur na de geboorte vast, ongeveer de helft binnen 24 uur, en een kwart van deze reeds binnen 6 uur. Levene et al. (1981^a) zagen daarentegen 3 van de 16 door hen vastgestelde intracraniële bloedingen tussen de 7 en 10 dagen na de geboorte ontstaan. Morgan en Cooke (1982) zagen bij 90 neonaten met een zeer laag geboortegewicht in 17 gevallen een bloeding in de eerste 12 uur na de geboorte ontstaan, in 13 gevallen tussen de 12 en 24 uur, bij 28 tussen de 24 en 48 uur, en bij 32 na 48 uur. Partridge et al. (1983) zagen in hun patiëntenmateriaal de intracraniële bloeding bij 23 van de 35

patiënten in de eerste 24 uur, bij 32 van de 35 in de eerste 96 uur, en bij 34 van de 35 in de eerste week ontstaan. Szymonowicz en Yu (1984) zagen bij 29 van de 30 patiënten de bloedingen in de eerste 4 dagen ontstaan.

De meeste cerebroventriculaire bloedingen lijken dus in de eerste levensweek te ontstaan, soms zeer kort na de geboorte.

Niet zelden treedt over één of meerdere dagen progressie van de afwijkingen op. Donn en Stuck (1981) namen bij 5 van de 41 pretermen met een cerebroventriculaire bloeding een toename van de afwijkingen waar over een periode van 24 uur. Bij 12 van de 38 patiënten met een grote bloeding uit de groep van Morgan en Cooke (1982) werd tenminste 24 uur na de bloeding een uitbreiding van de afwijkingen gezien. Smith et al. (1982^b) zagen in een groep van 51 pretermen met een intracraniële bloeding bij 22 progressie optreden tussen de 5e en de 7e levensdag.

Bij de patiënten van Partridge et al. (1983) trad in 15 van de 35 gevallen uitbreiding van de laesie op en bij die van Szymonowicz en Yu (1984) in 17 van de 30 gevallen. Shankaran et al. (1982) en Dolfin et al. (1983) zagen bij een aantal patiënten eveneens progressie van de gevonden afwijkingen.

II.5.4.6. Associatie van intracraniële bloedingen met perinatale problemen.

Volgens een aantal onderzoekers worden periventriculaire en intraventriculaire bloedingen met name gevonden bij preterme neonaten met ernstige ademhalingsproblemen (Harrison et al. 1968, Harcke et al. 1972, Leech en Kohnen 1974, Schoenberg et al. 1977, Garcia-Prats et al. 1982, Dykes et al. 1980, Kosmetatos et al. 1980, Cooke 1981^a, Lipscomb et al. 1981, Levene et al. 1982). Gebruik makend van echo-encefalografisch onderzoek zagen Lipscomb et al. (1981) en Hill et al. (1982^b) een relatie met het ontstaan van een pneumothorax tijdens mechanische ventilatie. Cooke (1981^a), Cooke et al. (1981^a), en Schimmel et al. (1983) zagen dit verband echter niet. Cooke (1981^a), Levene et al. (1982), Morgan en Cooke (1982), Hawgood et al. (1984), en Szymonowicz et al. (1984) vonden wel een verband tussen hyaliene membranenziekte, mechanische ventilatie, en metabole en respiratoire acidose en het ontstaan van cerebroventriculaire bloedingen. Pantoja et al. (1983) zagen een verband tussen hyaliene membranenziekte en het optreden van een pneumothorax en het ontstaan van intracraniële bloedingen. McDonald et al. (1982) vonden echter geen verband met acidose en hypoxaemie of met het optreden van een pneumothorax.

Door een aantal onderzoekers werd ook het verband onderzocht tussen obstetrische gebeurtenissen en het ontstaan van periventriculaire en intraventriculaire bloedingen. Bejar et al. (1982) en Crawford (1982) vonden een hogere incidentie van deze bloedingen bij vaginaal geboren en dan bij per sectio Caesarea geboren en. Bada et al. (1982) zagen dit verschil echter niet. Sun et al. (1983) vonden alleen een verschil in incidentie wanneer de sectio Caesarea was uitgevoerd voordat er sprake was van weeënactiviteit met ontsluiting. Sims et al. (1983) vonden een verhoogde incidentie van intracranieële bloedingen na asphyxie durante en post partum. Horbar et al. (1983) zagen bij analyse van een groot aantal obstetrische variabelen in een groep neonaten met een geboortegewicht onder de 1200 gram een associatie tussen periventriculaire en intraventriculaire bloedingen en korte zwangerschapsduur met een langdurige vaginale partus in schedel- ligging. Deze auteurs gaven echter aan dat een juiste interpretatie van deze bevindingen niet eenvoudig was omdat vele variabelen rechtstreeks van elkaar afhankelijk waren.

Er bestaat dus mogelijk een verband tussen het voorkomen van cerebro-ventriculaire bloedingen en een aantal perinatale problemen. Door de onderlinge samenhang van klinische factoren is een correctie interpretatie van verbanden echter vaak verre van eenvoudig.

II.5.4.7. Classificatie van cerebroventriculaire bloedingen.

Voor de classificatie van de periventriculaire en intraventriculaire intracranieële bloedingen wordt vaak gebruik gemaakt van de radiologische (CT) classificatie volgens Papile et al. (1978^a), soms ook volgens Krishnamoorthy et al. (1979), of Ahmann et al. (1980). Papile et al. (1978^a) verdeelden de bloedingen, naar ernst of uitbreiding, in vier typen. Bij een graad I bloeding is er sprake van een bloeding in de lamina germinativa, bij graad II wordt bloed in de ventrikels gezien, bij graad III bevindt zich zoveel bloed in de ventrikels dat deze hierdoor verwijd zijn, en bij graad IV wordt bloed in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa en ventrikels gezien. De indeling volgens Krishnamoorthy et al. (1979) komt deels overeen met die volgens Papile et al. Bij een graad I bloeding is er sprake van een subependymale bloeding of wordt een geringe hoeveelheid bloed in één van de zijventrikels gezien en bij een graad II bloeding zijn beide zijventrikels deels met bloed gevuld of is één zij-ventrikel grotendeels met bloed gevuld. Graad III en IV komen overeen met

graad III en IV van Papile et al. Ook Ahmann et al. (1980) verdeelden de bloedingen in vier typen. Bij het eerste type wordt slechts bloed in de lamina germinativa gezien. De intraventriculaire bloedingen worden, naar ernst, in drie gradaties opgegeven. Bij een lichte intraventriculaire bloeding bevindt zich bloed in een klein gedeelte van de zijventrikels, bij een matige bloeding is ongeveer de helft van één of beide zijventrikels met bloed gevuld en eventueel daarbij ook de derde en vierde ventrikel, en bij een ernstige bloeding is meer dan helft van één of beide zijventrikels met bloed gevuld en eventueel daarbij ook de derde en vierde ventrikel.

In plaats van deze radiologische classificaties werd door een aantal onderzoekers een echografische indeling van de parenchymateuze en intraventriculaire bloedingen gebruikt. Hutchison en Fleisher (1981) codeerden de bloedingen en de ventrikelafwijkingen los van elkaar. Bij een type 1 bloeding is er sprake van een subependymale bloeding, bij type 2 bestaat een subependymale bloeding en bevindt zich weinig bloed in de zijventrikel(s), bij type 3 wordt veel bloed in de zijventrikel(s) gezien, en bij type 4 bevindt zich een bloeding in het hersenparenchym. De laterale ventrikels worden beoordeeld op coronale coupes ter hoogte van de foramina van Monro. Een type 0 ventrikel is niet verwijd, bij een type 1 ventrikel wordt een verwijding tot meer dan 3 mm gezien gedurende ten hoogste 6 dagen, een type 2 ventrikel vertoont een niet-progressieve verwijding en meet 4 tot 6 mm, bij type 3 wordt een matige progressieve verwijding gezien van 7 tot 10 mm of een niet-progressieve verwijding van 10 mm, en bij type 4 is er sprake van een progressieve ventrikelverwijding die chirurgische therapie behoeft. Allan et al. (1982) hanteerden een gecombineerde indeling in vijf categorieën. Bij type 1 is er sprake van een subependymale bloeding, bij type 2^a bestaat een intraventriculaire bloeding waarbij minder dan de helft van de zijventrikel met bloed is gevuld en de ventriekeldiameter 2.5 tot 5.0 mm bedraagt, bij type 2^b is meer dan de helft van de ventrikel met bloed gevuld en bestaat een diameter van 5.0 tot 10.0 mm, bij type 3 wordt een bloeding in het hersenparenchym gezien, en bij type 4 is er sprake van een zeer grote bloeding in het parenchym met verdringing van het ventrikelsysteem. Levene et al. (1982) verdeelden de parenchymbloedingen in drie typen en beschreven daarnaast de afmetingen van de ventrikels. Bij een 1e graads parenchymbloeding is het bloed beperkt tot de lamina germinativa, bij een 2e graads bloeding is er uitbreiding in de nucleus caudatus of de basale ganglia, en bij een 3e graads is er sprake

van een grote bloeding met uitbreiding naar lateraal in het parenchym van de hemisfeer. Shankaran et al. (1982) gebruikten een verdeling in drie groepen. In lichte gevallen is de bloeding beperkt tot de lamina germinativa met daarbij eventueel een geringe hoeveelheid intraventriculair bloed, bij matig ernstige bloedingen wordt een matige hoeveelheid bloed in een verwijde zijventrikel gezien, en bij ernstige bloedingen is de gehele zijventrikel met bloed gevuld en/of bestaat een uitbreiding van de bloeding in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa. Een zeer uitgebreide classificatie werd voorgesteld door Levene en de Crespigny (1983). In deze classificatie worden niet alleen de bloedingen naar ernst en omvang ingedeeld maar ook de secundair aan bloedingen optredende complicaties.

Bloedingen, ventrikelverwijdingen, en parenchymafwijkingen worden apart gecodeerd respectievelijk als H 0 tot 4, V 0 tot 4, en P 1 tot 3. Bij H 0 wordt geen bloeding gezien, bij H 1 is de bloeding kleiner dan 1 cm, bij H 2 is de bloeding groter dan 1 cm maar niet groter dan het corpus ventriculi, bij H 3 bevindt zich zoveel bloed in een zijventrikel dat het stolsel een afgietsel van de ventrikel vormt, en bij H 4 wordt een bloeding in het hersenparenchym gezien. Bij V 0 is de ventrikel niet verwijd, bij V 1 is er sprake van een passagère verwijding, bij V 2 bestaat een niet-progressieve verwijding, bij V 3 bestaat een zodanige ventrikelverwijding dat therapeutisch ingrijpen noodzakelijk is, en bij V 4 is er sprake van een asymmetrische verwijding. Bij P 1 wordt een met de ventrikel communicerende porencephale cyste gezien, bij P 2 een door een ependymlaag van de ventrikelholte gescheiden porencephale cyste, en bij P 3 wordt een op enige afstand van de ventrikel gelegen post-haemorrhagische cysteuze afwijking gezien. Weindling en Wilkinson (1983) stelden een vereenvoudiging van deze classificatie voor waarbij de indeling van de ventrikelverwijding meer aan de praktijk werd aangepast en de indeling van de porencephale veranderingen verviel. Bij beoordeling van de ventrikels wordt een normaal ventrikelstelsel als A geclassificeerd, een passagère verwijding als B, een persisterende niet-progressieve verwijding als C, en een progressieve hydrocephalus als D.

Bij geen van de bovenstaande indelingen wordt bij de beoordeling van de ventrikelgrootte gebruik gemaakt van een ventrikelindex.

Het meest wordt de (CT) indeling volgens Papile et al. (1978^a) gehanteerd. Een bezwaar van deze indeling is echter dat geen objectieve maat van de ventrikelgrootte wordt gegeven.

II.5.4.8. Subependymale bloedingen.

Subependymale bloedingen gaan uit van de lamina germinativa en kunnen zich presenteren als een echogene massa in het gebied van de nucleus caudatus of als een in de ventrikelholte prominerende echogene blaas. Kleine subependymale bloedingen kunnen soms moeilijk van de plexus chorioideus ventriculi worden onderscheiden (Mack et al. 1981, Pape et al. 1983). Volgens een aantal onderzoekers (Grant et al. 1981^b, Levene et al. 1981^a, Shankaran et al. 1982, Strassburg et al. 1982, Thorburn et al. 1982) berust de hoge incidentie van kleine periventriculaire bloedingen zoals beschreven door Bejar et al. (1980) op interpretatieproblemen.

Bij een zwangerschapsduur beneden de 28 weken is de bloeding vaak in het corpus nuclei caudati gelocaliseerd en tussen de 28 en 37 weken vaak in het caput (Hambleton en Wigglesworth 1976). Deze bloedingen kunnen meestal 4 tot 6 weken, soms slechts 1 week en soms tot 10 weken, na het optreden van de bloeding als echodens gebied worden waargenomen. In een aantal gevallen treedt centrale resolutie op en wordt als restafwijking een subependymale cyste gezien (Levene 1980, Sauerbrei et al. 1981^b).

II.5.4.9. Intraventriculaire bloedingen.

Intraventriculaire bloedingen gaan meestal uit van bloedingen in de lamina germinativa. Volgens Shinnar et al. (1982) gaan 40% van de lamina germinativa bloedingen gepaard met een intraventriculaire bloeding, volgens Volpe (1980) en Shankaran et al. (1982) zelfs 80%. Donat et al. (1978) en Levene et al. (1981^a) menen dat de intraventriculaire bloedingen bij neonaten geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 34 weken niet uitgaan van de lamina germinativa maar van de plexus chorioideus. Reeder et al. (1982^c) namen bij 10 van de 17 patiënten met een geboortegewicht onder de 1500 gram met intracraniële bloedingen ook bloedingen in de plexus chorioideus waar. Kleine intraventriculaire bloedingen zijn niet steeds eenvoudig te onderscheiden van subependymale bloedingen of van bloedingen in de plexus chorioideus of van de plexus chorioideus zelf (Grant et al. 1981^b, Mack et al. 1981, Sauerbrei et al. 1981^b). Vaak is herhaald onderzoek noodzakelijk om het beeld juist te kunnen interpreteren (de Crespigny et al. 1981, Johnson et al. 1981).

Grote intraventriculaire bloedingen vormen echodense stolsels die een afgietsel zijn van de ventrikelholte. In het stolsel treedt na ongeveer 2 weken een centrale opheldering op gevolgd door een geleidelijke verval

(Bejar et al. 1980, Sauerbrei et al. 1981^b, Babcock et al. 1982). Soms kunnen dergelijke stolsels als in de ventrikel rondrijvende schimmen worden gezien (Fawer en Levene 1982). De resten van de stolsels kunnen na ongeveer 2 maanden niet meer echografisch worden aangetoond (Bejar et al. 1980, Sauerbrei et al. 1981^b).

De frequent secundair aan een intraventriculaire bloeding optredende hydrocephalus (Larroche 1972^a, Lorber en Bhat 1974, Deonna et al. 1975, Chaplin et al. 1980, Hill en Volpe 1981) kan zeer goed echo-encefalografisch worden vastgelegd en vervolgd. De post-haemorrhagische hydrocephalus kan binnen één dag maar ook tot enige weken na het optreden van de intraventriculaire bloeding ontstaan. De mate van hydrocephalus hangt af van de ernst van de bloeding (Volpe 1979, Ahmann et al. 1980, Sauerbrei et al. 1981^b, Allan et al. 1982, Shankaran et al. 1982). Evenals bij andere ventrikelverwijdingen wordt bij een beginnende post-haemorrhagische hydrocephalus eerst een verwijding van de achterhoorns van de zijventrikels gezien (Volpe 1977, Johnson et al. 1979, Bejar et al. 1980, Garrett et al. 1980, Silverboard et al. 1980^a, Sauerbrei et al. 1981^b, Allan et al. 1982) en vaak is reeds sprake van een aanzienlijke ventrikelverwijding alvorens de klinische verschijnselen van verhoogde intracranieële druk duidelijk worden (Korobkin 1975, Volpe et al. 1977, Rumack et al. 1978).

Levene en Starte (1981) vonden, met behulp van echografisch onderzoek, een pathologische ventrikelverwijding bij 15 patiënten uit een groep van 39 neonaten met een intraventriculaire bloeding die gedurende tenminste 30 dagen werden vervolgd. Bij 4 van de 15 bleek de verwijding van voorbijgaande aard te zijn en bij 8 permanent. Bij 3 patiënten was sprake van een progressieve hydrocephalus. Sauerbrei et al. (1981^b) zagen bij 26 pretermen met een intracranieële bloeding in 10 gevallen een hydrocephalus ontstaan, waarvan 6 bij 10 patiënten met een intraventriculaire bloeding. Allan et al. (1982) vonden een hydrocephalus bij 26 patiënten uit een groep van 48 pretermen van minder dan 35 weken zwangerschapsduur bij wie een intraventriculaire bloeding was vastgesteld. In 14 gevallen bleek de hydrocephalus passagère te zijn en in 3 gevallen progressief. Shankaran et al. (1982) zagen een hydrocephalus bij 17 van de 27 patiënten met een intraventriculaire bloeding. Shinnar et al. (1982) vonden in hun patiëntengroep een ventrikelverwijding bij alle 12 overlevende neonaten met een ernstige intraventriculaire bloeding. Slechts bij 1 van deze 12 was de verwijding progressief. Partridge et al. (1983) zagen een ventrikel-

verwijding ontstaan bij 16 van de 35 neonaten met een intraventriculaire of parenchymateuze bloeding. In 7 gevallen was deze verwijding passagère en in 4 gevallen stationair. Bij 4 patiënten trad progressie op. Hawgood et al. (1984) vonden in hun patiëntengroep een ventrikelverwijding bij 11 van de 30 overlevenden en Szymonowicz en Yu (1984) bij 5 van de 16. Met behulp van echografie kan het tijdstip van therapeutisch ingrijpen worden bepaald en het resultaat van therapie worden vervolgd.

II.5.4.10. Parenchymbloedingen.

Parenchymbloedingen worden als sterk echogene gebieden in het hersenparenchym gezien (Grant et al. 1981^a). In vele gevallen is er tegelijkertijd sprake van subependymale en/of intraventriculaire bloedingen. Volgens diverse onderzoekers vervallen vrijwel alle parenchymbloedingen na verloop van enige weken tot porencephale cysten (Bejar et al. 1980, Pasternak et al. 1980, Cooke 1981^b, Johnson et al. 1981, Babcock et al. 1982, Grant et al. 1982, Pape 1982). Korte tijd na de bloeding ontstaat een centrale opheldering zodat een ringvormige echo met een echo-arm centrum zichtbaar wordt. Na demarcatie en retractie van de bloeding en na verval en resorptie van de resten wordt enige weken later nog slechts een echo-arme porencephale cyste gevonden. Grant et al. (1982) zagen een dergelijk verloop bij 13 patiënten met een parenchymateuze intracraniale bloeding uit een groep van 94 neonaten met een geboortegewicht onder de 1700 gram. De tijd nodig voor het tot ontwikkeling komen van de cysten varieerde van 10 dagen tot 8 weken. Soms kwam een communicatie met de ventrikelholte tot stand en in vrijwel alle gevallen werd ook een tijdelijk of permanent verwijd ventrikelsysteem gezien.

Bij vele cerebroventriculaire bloedingen ontstaan na verloop van enige tijd dus restafwijkingen. Bij subependymale bloedingen zal vaak niet meer dan een subependymale cyste worden gezien. Intraventriculaire bloedingen leiden in vele gevallen tot een post-haemorrhagische hydrocephalus die soms passagère blijkt te zijn, soms stationair, en soms progressief. Parenchymbloedingen resulteren vrijwel steeds in porencephale cysten die vaak in verbinding staan met de ventrikel. Ook hier is niet zelden sprake van ventrikelverwijdingen die, evenals bij de intraventriculaire bloedingen, passagère of permanent kunnen zijn.

Als aanvulling op de in bovenstaand overzicht genoemde publicaties kunnen hier nog vermeld worden de mededelingen over techniek en bescheiden casuïstiek van Allan et al. (1980), Cooke (1980), Horbar et al. (1980^b), Lipscomb et al. (1980), Thorburn et al. (1980), Donn et al. (1981^a), Kaplan et al. (1981), Fawer en Anderegg (1983), en Trefz et al. (1983).

II.5.4.11. Infarceringen.

Parenchymateuze bloedingen zijn vaak niet goed echografisch te onderscheiden van post-asphyctische haemorrhagische infarceringen. Soms is de herkenning van een infarct mogelijk door het wat wolkig aspect en de typische lokalisatie (Hill et al. 1982^a, Levene et al. 1983). Post-asphyctische infarcten bevinden zich frontolateraal en dorsolateraal van de zijventrikels in het distale stroomgebied van de arteriae cerebri media en anterior en lijken niet, zoals vele parenchymbloedingen, van de lamina germinativa uit te gaan (Hill et al. 1982^a). Evenals bij parenchymbloedingen ziet men in de infarcten na verloop van tijd veranderingen optreden die uiteindelijk resulteren in porencephale cysten. Deze cysten bevinden zich vaak op meerdere plaatsen in het hersenparenchym, niet zelden bilateraal (Hill et al. 1982^a, Levene et al. 1983).

Levene et al. (1983) zagen haemorrhagische infarceringen bij 9 patiënten uit een groep van 120 neonaten met een geboortegewicht van 1500 gram en minder. De cysteuze veranderingen ontstonden 5 tot 19 dagen nadat het infarct zichtbaar was geworden.

Niet-haemorrhagische, ischemische infarceringen zijn niet echografisch zichtbaar tot enige tijd na het accident wanneer de ook hierbij optredende porencephale cysten tot ontwikkeling zijn gekomen (Hill et al. 1982^a, Levene et al. 1983).

II.5.5. Echografie en preventie van intracraniële bloedingen.

Een aantal onderzoekers gebruikte echo-encephalografisch onderzoek om maatregelen ter voorkoming van intracraniële bloedingen te beoordelen. Donn et al. (1981^b, 1982) en Goldstein et al. (1982) dienden phenobarbital toe aan een groep neonaten met een geboortegewicht onder de 1500 gram en zagen een significant lager aantal cerebroventriculaire bloedingen dan bij een controlegroep. Het aantal parenchymbloedingen was echter niet afgenomen. Cooke et al. (1981^b), Hope et al. (1981, 1982), Schub et al. (1981), en Morgan et al. (1982) vonden echter geen afgenomen incidentie van peri-

ventriculaire en intraventriculaire bloedingen na profylactische of therapeutische toediening van phenobarbital aan pretermen met een zeer laag geboortegewicht. Bedard et al. (1983) en Kadam et al. (1983) vonden evenmin een afname van het aantal bloedingen na toediening van phenobarbital, Bedard et al. (1983) zagen echter wel minder ernstige bloedingen. Morgan et al. (1981) vonden bij een dubbelblind onderzoek een afname van het aantal periventriculaire en intraventriculaire bloedingen na het toedienen van ethamsylaate aan pretermen onder de 1500 gram. Ook bij dit onderzoek was echter vooral sprake van een afname van het aantal kleine bloedingen. In een vervolgonderzoek was echter ook het aantal ernstige bloedingen afgenomen (Cooke en Morgan 1984).

Van medicamenteuze profylaxe van periventriculaire en intraventriculaire bloedingen worden dus geen eensluidende resultaten gezien. In een aantal onderzoeken lijkt de incidentie van bloedingen medicamenteus te kunnen worden beïnvloed.

II.5.6. Echo-encephalografie en follow-up.

Hoewel, zoals reeds in hoofdstuk I werd opgemerkt, de mortaliteitscijfers na preterme geboorte in de afgelopen decennia aanzienlijk zijn gedaald, lijdt een niet onaanzienlijk percentage van de overlevenden aan min of meer ernstige stoornissen van de psychomotorische ontwikkeling (Stewart et al. 1981). De handicapraten van de overlevende patiënten zijn hoger naarmate het geboortegewicht lager is en het aantal problemen in de neonatale periode groter (Lubchenko et al. 1972). Onder de 2000 gram wordt een globale handicapraten van 5 tot 10% opgegeven (Drillien 1972, Shennan en Milligan 1980), onder de 1500 gram van 15 tot 35% (Davies 1976, Hack et al. 1979, Jones et al. 1979, Stewart et al. 1981, Kitchen et al. 1983), en onder de 1000 gram van 25 tot 50% (Pape et al. 1978, Cohen et al. 1982, Driscoll et al. 1982, Saigal et al. 1982, Rothberg et al. 1983). Bij beademde pretermen met een geboortegewicht onder de 1500 gram wordt een handicapraten van ongeveer 50% gevonden (Fitzhardinge et al. 1976, Rothberg et al. 1981) en onder de 1000 gram van 70% (Ruiz et al. 1981, Rothberg et al. 1983).

Er lijkt een verband te bestaan tussen de omvang en uitbreiding van intracraniale bloedingen in de neonatale periode en het voorkomen en de ernst van neurologische stoornissen en afwijkingen in de psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van 1 tot 2 jaar (Krishnamoorthy et al. 1979,

Palmer et al. 1982, Shankaran et al. 1982, Williamson et al. 1982, Papile et al. 1983, Stewart et al. 1983). Als meest constante bevindingen worden motorische dysfuncties aangegeven (Gaiter 1982, Ment et al. 1982, Williamson et al. 1982). Shankaran et al. (1982) en Papile et al. (1983) vonden een goede correlatie tussen de uitbreiding van echografisch vastgestelde intracraniële bloedingen en neurologische afwijkingen na 6 tot 18 maanden. De meest ernstige stoornissen werden gezien na bloedingen in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa. De laatste onderzoekers vonden geen duidelijk verband tussen een afwijkend ventrikelsysteem en de neurologische evaluatie bij kinderen met matige en ernstige bloedingen. Bij 6 van de 12 kinderen met een normaal neurologisch onderzoek was sprake van een afwijkend ventrikelsysteem, terwijl bij 4 van de 15 patiënten met afwijkende neurologische bevindingen het ventrikelsysteem normaal was. Palmer et al. (1982) vonden echter wel een significant toegenomen aantal neurologische afwijkingen en stoornissen in de ontwikkeling op de leeftijd van één jaar bij patiënten met een post-haemorrhagische ventrikelverwijding. In de groep patiënten zonder bloedingen toonde 1 van de 14 patiënten neurologische afwijkingen, in de groep met intraventriculaire bloedingen zonder verwijding 8 van de 14, en in de groep met verwijding 9 van de 10. In de groep zonder bloedingen maakten 13 van de 14 patiënten een normale psychomotore ontwikkeling door, in de groep met intraventriculaire bloedingen zonder verwijding 12 van de 14, en in de groep met verwijding 2 van de 9 geteste patiënten. Op grond van deze bevindingen werd gesteld dat neurologische en ontwikkelingsstoornissen eerder een afspiegeling vormen van het al dan niet aanwezig zijn van een post-haemorrhagische ventrikelverwijding dan van de omvang van de oorspronkelijke bloeding. Stewart et al. (1983) zagen op de leeftijd van ongeveer 18 maanden neurologische afwijkingen en stoornissen in de ontwikkeling bij 5 van de 65 patiënten zonder echo-encefalografische afwijkingen na de geboorte, bij 2 van de 25 met "ongecomplieerde" cerebroventriculaire bloedingen, en bij 15 van de 21 met ventrikelverwijdingen al dan niet na een bloeding. Drie van de 8 patiënten met een passagère ventrikelverwijding, 3 van de 4 met een niet-passagère verwijding, en alle 9 met hersenatrofie toonden restverschijnselen. Volgens deze onderzoekers zijn ontwikkelingsneurologische stoornissen niet alleen het gevolg van intraventriculaire bloedingen met hydrocephalus maar ook van atrofie ten gevolge van echo-encefalografisch niet zichtbare ischemische infarcten. Cooke (1983) vond ontwikkelings-

stoornissen bij 6 van de 12 patiënten met een ventriculo-peritoneale drain vanwege een progressieve post-haemorrhagische hydrocephalus.

Thorburn et al. (1981) meenden aan de hand van de omvang van echo-encephalografisch vastgestelde bloedingen en cerebrale afwijkingen een voorspelling te kunnen doen over de prognose op korte termijn en over de toekomstige neurologische en psychomotore ontwikkeling van preterm geboren. In hun patiëntenmateriaal overleden 8 van de 63 neonaten zonder echografische afwijkingen in cerebro of met kleine intracraniële bloedingen en 19 van de 32 met grote bloedingen of andere afwijkingen. Bij het follow-up onderzoek hadden 2 van de 53 kinderen zonder afwijkingen of met kleine bloedingen verschijnselen van een ernstige ontwikkelingsstoornis en 5 van de 13 kinderen met grote bloedingen of met hersenatrofie. Stewart et al. (1983) stelden dat een voorspelling van toekomstig neurologisch en psychomotor functioneren kan worden gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van een ventrikelverwijding. In hun materiaal konden aldus bijna 70% van de toekomstige stoornissen worden voorspeld.

Samenvattend kan worden gezegd dat grote cerebroventriculaire bloedingen en hun restafwijkingen leiden tot stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling. Een exacte voorspelling van de te verwachten stoornissen op grond van echo-encephalografische bevindingen kort na de geboorte is echter niet steeds mogelijk.

HOOFDSTUK III

Gebruikte apparatuur en onderzoeksmethoden.

Samenvatting.

In dit hoofdstuk wordt een beschrijving gegeven van de bij het onderzoek gebruikte apparatuur en de toegepaste onderzoeksmethoden.

Alle pasgeborenen werden onderzocht met behulp van een ATL Mark III echograaf, een toestel dat oorspronkelijk werd ontworpen voor gebruik in de cardiologie, doch dat ook voor neurosonologisch gebruik bij pasgeborenen zeer geschikt is. Aansluitend aan een technische beschrijving volgt een weergave van beelden zoals die bij gezonde neonaten werden verkregen, gespiegeld aan hersencoupees met een aanduiding van de belangrijkste anatomische structuren voor zover van belang voor het onderzoek.

Het follow-up onderzoek werd uitgevoerd met een Ausonics Octoson echograaf, een statische compound scanner met 8 transducers waarmee het mogelijk is tot de leeftijd van 2 jaar goed gedetailleerde beelden van de schedelinhoud te verkrijgen. Ook van dit apparaat wordt een technische beschrijving gegeven, gevolgd door een weergave van het normale beeld vergeleken met het anatomische substraat.

III.1. Echografisch onderzoek in de neonatale periode.

III.1.1. ATL echograaf.

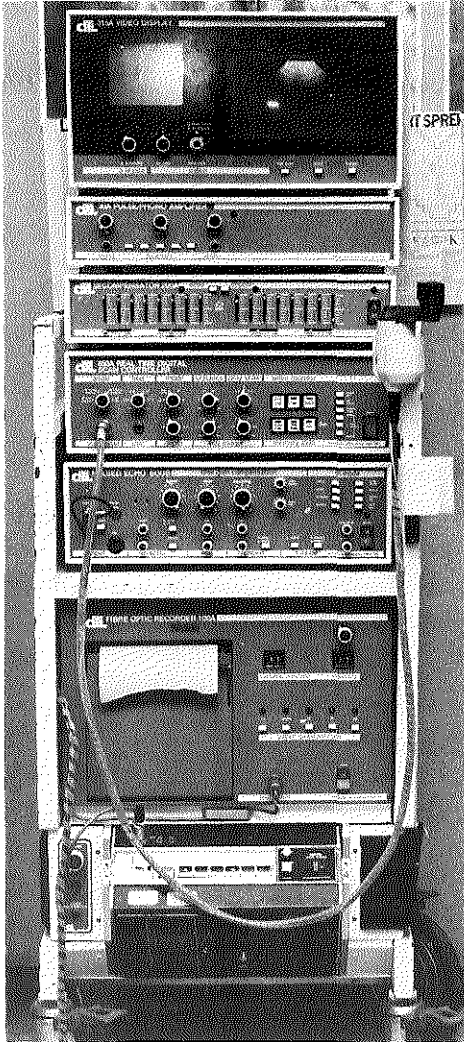
Het onderzoek bij de neonaten werd uitgevoerd met een Advanced Technology Laboratories (ATL) Mark III echograaf (Advanced Technology Laboratories Incorporated, Bellevue, WA, Verenigde Staten). Het is een echograaf met mogelijkheden voor A-mode, real-time B-mode, en M-mode weergave. Het real-time beeld is van hoge kwaliteit. Het beeld wordt verkregen met behulp van een taster met roterende kop waarin een aantal transducers zijn ingebouwd en is sectorvormig (zie addendum, p 181).

III.1.2. Technische opbouw van de echograaf.

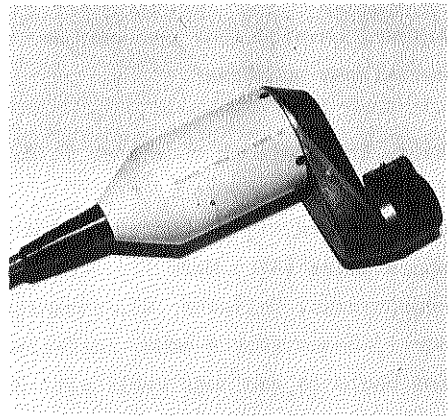
III.1.2.1. Het systeem.

Het systeem is opgebouwd uit een type 600 B pulsed echo module met een type 720 A 5 MHz taster, een type 850 B real-time digital scan controller, een type 315 A video display, een type 100 A fiberoptic recorder, en een Sanyo

VIC model 7100 videorecorder. Voor cardiologisch gebruik zijn hieraan nog een type 200 A external time gain compensator en een type 30 A phonocardiografie unit toegevoegd. Het geheel is ingebouwd in een verrijdbare kar. In figuur III.1 wordt de opstelling gedemonstreerd.



Figuur III.1 ATL echograaf.
De aparte onderdelen zijn duidelijk te herkennen.



Figuur III.2 ATL taster.

III.1.2.2. Taster.

De 720 A taster (fig. III.2) is een instrument met een roterende kop waarin zich 3 transducers bevinden die ten opzichte van elkaar onder een hoek van 120° zijn gemonteerd. De transducers hebben een diameter van 6 mm, werken bij een basisfrequentie van 5 MHz, en hebben een brandpuntsafstand van 50 mm. De axiale en laterale resolutie zijn beter dan 0.5 mm over een traject van ongeveer 30 mm. De rotor bevindt zich in een niet-meedraaiend met olie gevuld huis. In de voet van de rotor bevinden zich 3 schakelaars waardoor iedere transducer achtereenvolgens over hetzelfde traject wordt ingeschakeld. In de handgreep van de taster bevindt zich een electromotor waardoor de roterende kop wordt aangedreven. In de aandrijvingseenheid bevinden zich verder de technische voorzieningen voor de registratie van draairichting, draaisnelheid, en positie van de rotor. Het geheel is, tenslotte, met een flexibele kabel verbonden met de 600 B pulser-ontvanger en met de 850 A scan controller.

III.1.2.3. Pulser-ontvanger.

In de 600 B pulsed echo module worden de spanningspulsen opgewekt die in de transducers de geluidspulsen doen ontstaan. Door middel van de "damping" knop op het frontpaneel is de hoogte van de spanningspulsen te variëren en aldus de door de transducers afgegeven geluidsintensiteit in zekere mate instelbaar. De piekintensiteit van het afgegeven geluidssignaal bedraagt maximaal ongeveer 24 W/cm^2 op brandpuntsafstand van de transducer in een vrij veld. Daar deze intensiteit slechts in een klein deel van de tijd wordt uitgezonden bedraagt de gemiddelde intensiteit slechts 12 mW/cm^2 . De hoeveelheid energie waaraan een "punt" op brandpuntsafstand wordt blootgesteld bedraagt ongeveer $7 \mu\text{Ws}$ per beeld hetgeen, afhankelijk van de beeldfrequentie, neerkomt op 2 tot 25 mWs/min (Ruissen 1983). Deze waarden vallen ruim binnen de veiligheidsnormen gesteld door de American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM verklaring; 1976, 1978).

De door de geluidsecho's in de transducers opgewekte spanningspulsen worden in dezelfde module 10^9 x versterkt. De versterking van signalen van verweg gelegen structuren is steeds maximaal. Door signalen van nabij gelegen structuren minder te versterken wordt een zekere mate van afstandsafhankelijke versterking verkregen. De versterkingskarakteristiek is instelbaar met behulp van de "near", "slope position", en "slope rate" knoppen. Door

middel van de "reject" knop is uitfiltering van storende zwakke echo-signalen mogelijk.

III.1.2.4. Scan controller.

Centraal in het systeem staat de 850 A digital scan controller waarin tijd-regelingen, controlefuncties, en het geheugen van het gehele systeem zijn samengebracht. Het hart van de controller wordt gevormd door het geheugen waarin de echogegevens worden opgeslagen teneinde omzetting van de door de taster ontvangen signalen in een videobeeld mogelijk te maken.

De signaalverwerking is digitaal. Het geheugen heeft een capaciteit van $128 \times 256 \times 3$ bits. Hierin kan één volledig sectorbeeld wordt opgeslagen. Ieder sectorbeeld bestaat uit 128 beeldlijnen. Iedere lijn wordt, na filtering, door een analoog naar digitaal omzetter opgedeeld in 256 3 bits pixels. De 256 pixels worden achtereenvolgens op evenzovele geheugenposities opgeslagen. In de 3 bits van iedere pixel wordt informatie over de beeldintensiteit vastgelegd. Met behulp van de "gray scale" knop kan deze codering zodanig worden beïnvloed dat de contrasten bij lage echo-intensiteit worden geaccentueerd hetgeen de beeldvorming ten goede komt. Om opslag en uitlezing van gegevens niet met elkaar te laten interfereren wordt het geheugen voorafgegaan door een buffergeheugen dat er voor zorgt dat het hoofdgeheugen steeds met een volledig, voor uitlezing gereed, sectorbeeld is gevuld.

Aan het geheugen zijn twee tijdregelingen gekoppeld. De eerste regelt de opslag van het echobeeld in het geheugen door de ontvangen echolijnen te relateren aan gegevens over stand en draaisnelheid van de rotor. Bovendien worden hieruit draaisnelheid van de rotor en, via de 600 B pulser, de pulsrepetitiefrequentie zodanig geregeld dat bij het draaien van de rotor in dezelfde sector steeds 128 beeldlijnen worden gevormd. Sectorhoek en scandiepte zijn met behulp van de "angle" en "depth" knoppen instelbaar. Eén en ander verloopt eveneens via bovengenoemde tijdregeling door aanpassing van de draaisnelheid van de rotor en van de pulsrepetitiefrequentie en door verandering van de "lengte" van de in het geheugen vast te leggen pixels. Bij ingedrukte "live" knop worden, afhankelijk van de ingestelde hoek en diepte, per seconde 4.3 tot 56.2 sectorbeelden van 45° of 90° in het geheugen opgeslagen. In de "freeze frame" stand vindt geen invoer van nieuwe beeldinformatie plaats.

De tweede tijdregeling regelt het uitlezen van het geheugen zodanig dat het uitgelezene in sectorvorm op een standaardbeeldscherm kan worden weergegeven. De als 128 lijnen van 256 pixels verticaal in het geheugen opgeslagen beeldinformatie wordt 50 maal per seconde als 256 lijnen van 128 pixels horizontaal uitgelezen. Door de uitlezing van opeenvolgende lijnen steeds iets eerder te beginnen en steeds iets langzamer te laten verlopen neemt de in een rechthoek opgeslagen beeldinformatie opnieuw de vorm van een sector aan.

Tegelijk met de uitlezing wordt een middeling van opeenvolgende geheugenposities uitgevoerd zodat een beeld ontstaat van 256 x 256 4 bits pixels hetgeen neerkomt op een verdubbeling van het aantal beeldlijnen en het aantal grijstinten op het beeldscherm.

Na omzetting in een analoog signaal kan de beeldinformatie tenslotte in de video display en in de videorecorder worden ingevoerd. Met behulp van de drukknop "marker grid" kan aan het beeld een centimeter verdeling voor metingen worden toegevoegd.

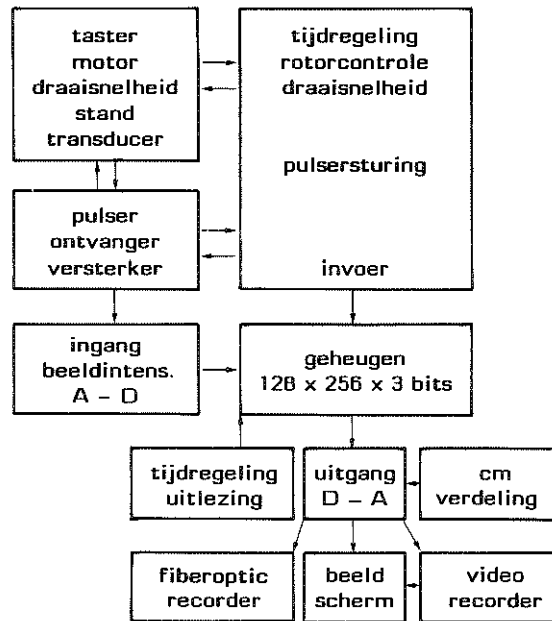
III.1.2.5. Video display.

In de 315 A video display zijn 2 beeldschermen gemonteerd. Op het eerste scherm worden de versterkingskarakteristiek van de afstandsafhankelijke versterking in de 600 B echo module en het analoge A-mode signaal dat aan de ingang van de 850 A scan controller wordt toegevoerd weergegeven. Op het tweede beeldscherm wordt het B-mode real-time beeld of het M-mode beeld zichtbaar gemaakt.

III.1.2.6. Beeldregistratie.

Beeldregistratie vindt plaats door middel van de type 100 A fiberoptic recorder of de Sanyo VTC model 7100 videorecorder. Eventueel kan het beeld van de video display of van een extra monitor na bevriezen met behulp van de "freeze frame" knop rechtstreeks met een Polaroid^R camera worden opgenomen.

In figuur III.3 wordt in een blokkenschema het werkingsprincipe van de echograaf in beeld gebracht.



Figuur III.3 Blokkenschema van de ATL echograaf.

III.1.3. Praktische uitvoering van het onderzoek.

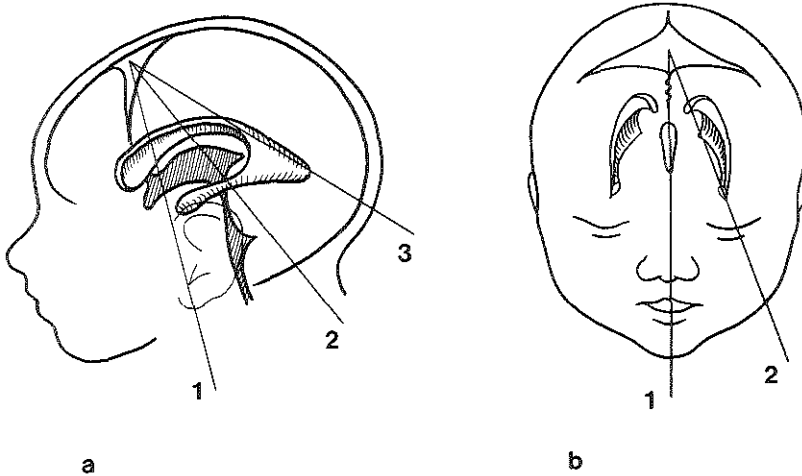
De ATL Mark III echograaf is zeer geschikt voor het uitvoeren van echografisch onderzoek van de schedelinhoud van pasgeborenen (Cooke 1979, Grant et al. 1980, Edwards et al. 1980, Bejar et al. 1980, Babcock en Han 1981^a, Levene et al. 1981^a, Shuman et al. 1981). De grote fontanel fungeert als natuurlijk venster waardoorheen de relatief kleine taster met vrij hoge scanfrequentie goed gedetailleerde beelden kan produceren. Als koppelmedium tussen transducer en hoofd wordt een voor ultrageluid geschikte gel gebruikt.

De schedelinhoud wordt in 2 ongeveer loodrecht op elkaar staande verzamelingen van vlakken onderzocht, één waaier coronair van uit de grote fontanel draaiend om de sutura coronaria en één waaier sagittaal vanuit de grote fontanel draaiend om de sutura sagittalis. Aldus kunnen gemakkelijk intracraniële structuren worden herkend. Slechts in een klein aantal gevallen blijkt het verkrijgen van een goed beeld minder eenvoudig, meestal

bij een klein formaat fontanel of wanneer de patiënt veel haar heeft. In het laatste geval kan eventueel het haar boven de fontanel worden weggeschoren.

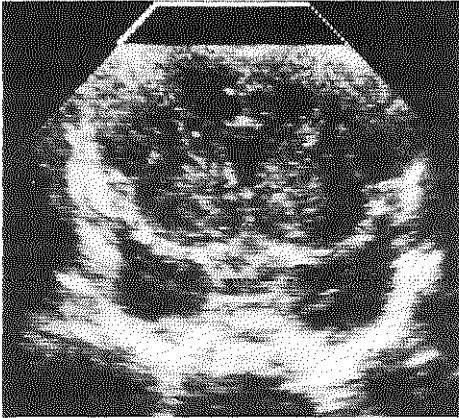
Het onderzoek is niet invasief en betekent geen extra belasting voor de patiënt. Dankzij de flexibiliteit van het systeem kunnen ook zeer zieke beademde patiënten in de couveuse worden onderzocht.

In figuur III.4 worden de scanvlakken gedemonstreerd. In de volgende figuren III.5, III.6., III.7, III.8, en III.9 wordt het beeld van coronaire, sagittale, en parasagittale coupes met de belangrijkste structuren getoond en vergeleken met de intracraniële anatomische structuren.

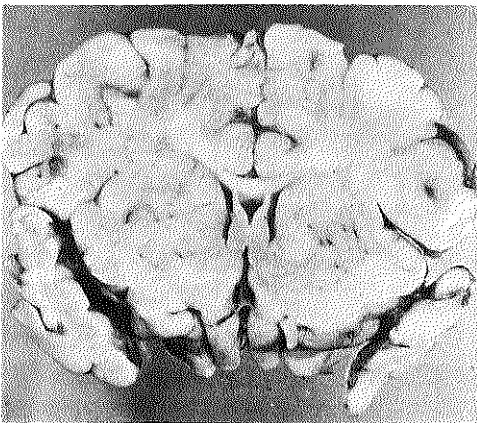
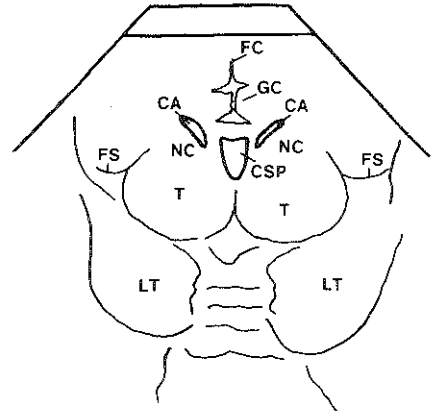


Figuur III.4 Scanvlakken bij transfontanelle echo-encephalografie met behulp van de ATL echograaf.

- a. coronaire scanvlakken.
- b. (para) sagittale scanvlakken.



a



b

Figuur III,5 Normaal coronair beeld van de hersenen in de neonatale periode. Snijvlak overeenkomend met vlak 1 in figuur III,4.a.

a. echo-encefalografisch beeld.

b. anatomisch beeld.

LT : lobus temporalis

T : thalamus

NC : nucleus caudatus

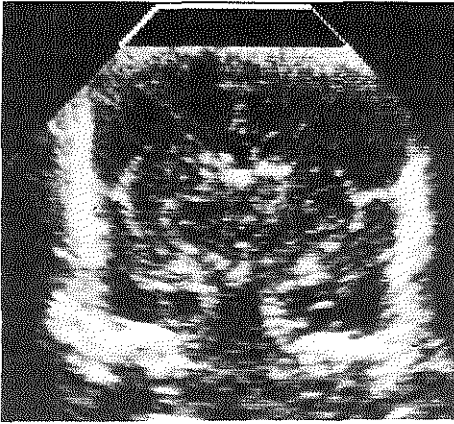
GC : gyrus cingulatus

FC : falx cerebri

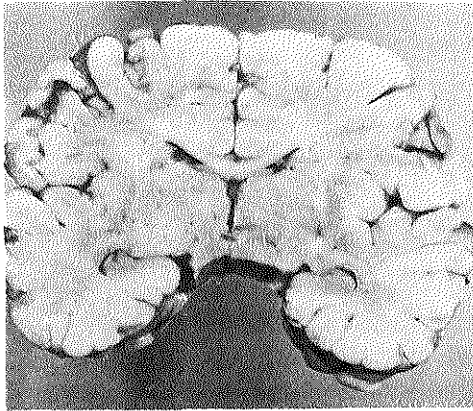
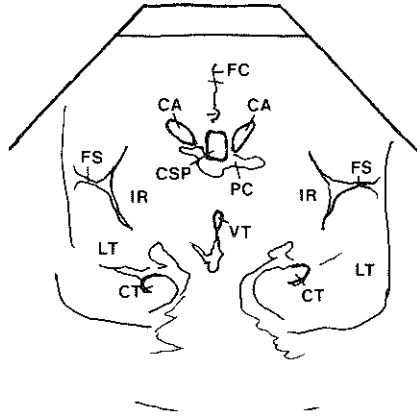
FS : fissura Sylvii

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

CSP : cavum septi pellucidi



a



b

Figuur III.6 Normaal coronair beeld van de hersenen in de neonatale periode. Snijvlak overeenkomend met vlak 2 in figuur III.4.a.

a. echo-encefalografisch beeld.

b. anatomisch beeld.

LT : lobus temporalis

IR : insula Reilii

PC : plexus chorioideus

FC : falx cerebri

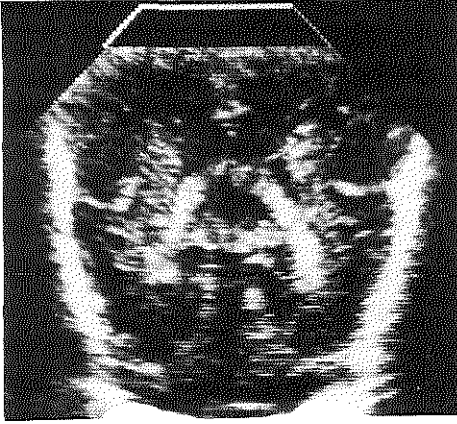
FS : fissura Sylvii

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

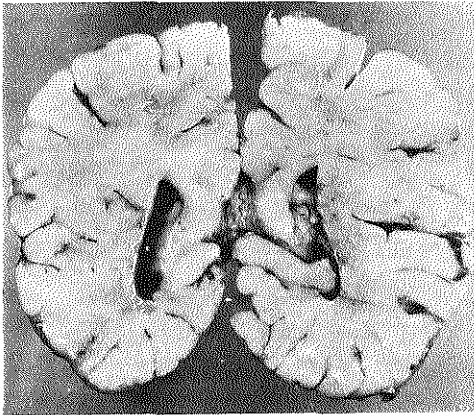
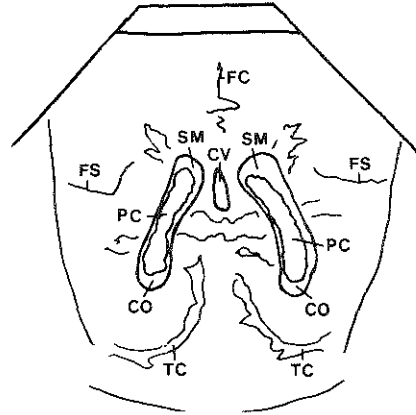
CT : cornu temporale van laterale ventrikel

VT : derde ventrikel

CSP: cavum septi pellucidi



a



b

Figuur III.7 Normaal coronair beeld van de hersenen in de neonatale periode. Snijvlak overeenkomend met vlak 3 in figuur III.4.a.

a . echo-encephalografisch beeld.

b . anatomisch beeld.

PC : plexus chorioideus

FC : falx cerebri

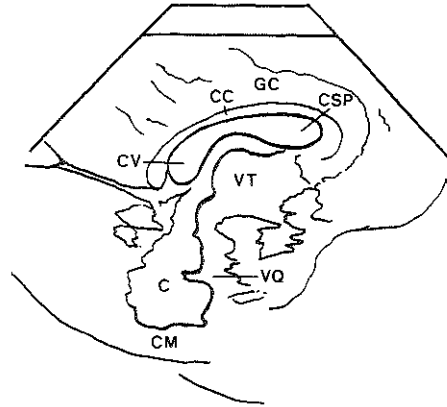
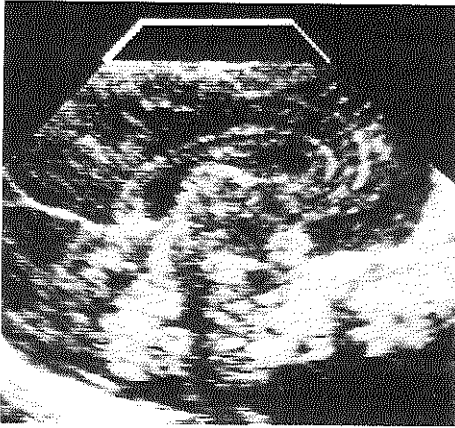
FS : fissura Sylvii

TC : tentorium cerebelli

SM : sella media van laterale ventrikel

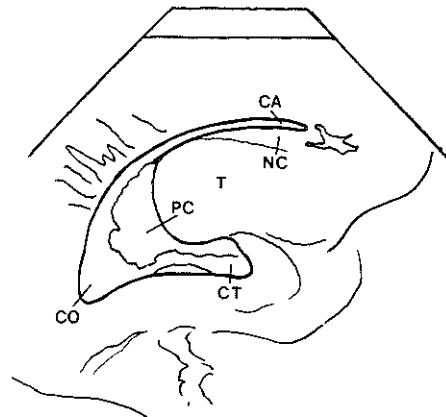
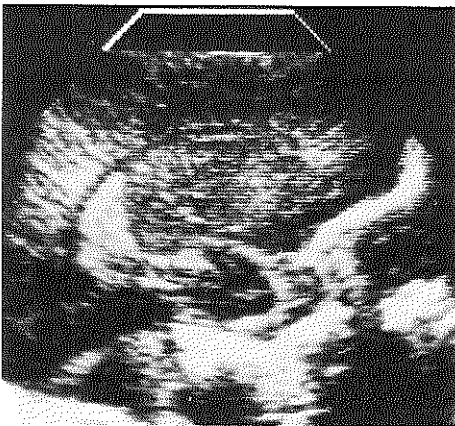
CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

CV : cavum Vergae



Figuur III.8 Normaal sagittaal beeld van de hersenen in de neonatale periode. Snijvlak overeenkomend met vlak 1 in figuur III.4.b.

- GC : gyrus cingulatus
- C : cerebellum
- CC : corpus callosum
- CSP : cavum septi pellucidi
- CV : cavum Vergae
- VT : derde ventrikel
- VQ : vierde ventrikel
- CM : cisterna magna



Figuur III.9 Normaal parasagittaal beeld van de hersenen in de neonatale periode. Snijvlak overeenkomend met vlak 2 in figuur III.4.b.

- T : thalamus
- NC : nucleus caudatus
- PC : plexus chorioideus
- CA : cornu anterius van laterale ventrikel
- CT : cornu temporale van laterale ventrikel
- CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

III.2. Echografisch onderzoek op de leeftijd van één jaar.

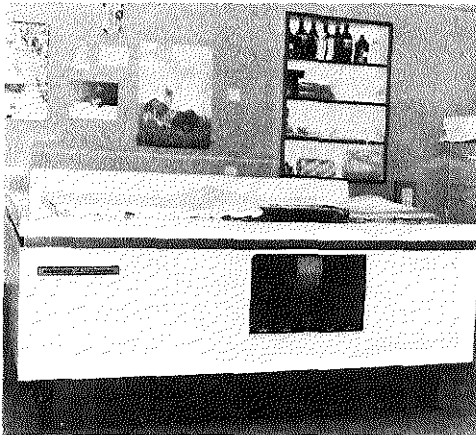
III.2.1. Octoson echograaf.

Het follow-up onderzoek werd uitgevoerd met behulp van een Ausonics Ultrasonics Institute Octoson echograaf (Ausonics, Sidney, Australië). De Octoson is een in hoge mate geautomatiseerde mechanische compound echo-graaf. Het toestel kan echter ook voor M-mode registratie en, na kleine aanpassingen, als gepulsed doppler echograaf worden gebruikt. Het compound beeld wordt verkregen door de patiënt met een aantal transducers tegelijktijd vanuit verschillende richtingen te onderzoeken.

III.2.2. Technische opbouw van de echograaf.

III.2.2.1. Het systeem.

Het systeem is opgebouwd uit een waterbad, waarin zich een arm met 8 transducers bevindt, en een zeer uitgebreide scan controller met functies voor instelling van transducerarm en transducers, afstandsafhankelijke versterking, beeldgeheugen, en beeldweergave. In korte tijd kan een compoundbeeld van hoge kwaliteit worden verkregen (Kossoff et al. 1975, Garrett et al. 1977, Haber et al. 1980). In figuur III.10 wordt de opstelling getoond.



a

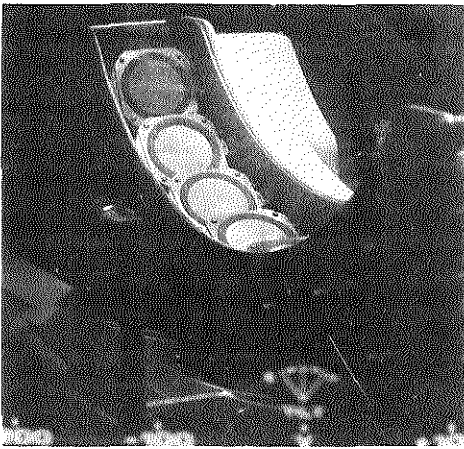


b

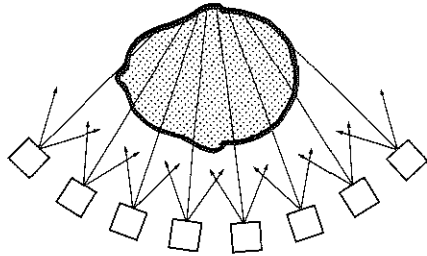
Figuur III.10 Octoson echograaf.
 a. waterbad, afgedekt met polyethyleenfolie.
 b. bedieningspaneel.

III.2.2.2. Transducers en transducerarm.

De 8 transducers zijn op gelijke afstand van elkaar over een boog van 90° van een cirkel met een straal van 450 mm draaibaar in een arm gemonteerd en staan in de neutrale stand naar het middelpunt van de cirkel gericht. In figuur III.11 wordt de transducerarm getoond. De transducers zijn zodanig mechanisch aan elkaar gekoppeld dat synchroon steeds dezelfde sectorhoek wordt doorlopen. De transducers hebben een diameter van 70 mm, werken bij een frequentie van 3.0 MHz, en hebben een brandpuntsafstand van 320 mm. De



a



b

Figuur III.11 Transducerarm van de Octoson echograaf.

- a. arm zoals ingebouwd in het waterbad, duidelijk zijn de transducers te herkennen.
b. schematische opbouw.

axiale resolutie is beter dan 1.0 mm en de laterale resolutie bedraagt ongeveer 2.0 mm over een traject van 150 mm. Tezamen met de transducerarm zijn een aantal electromotoren in het waterbad ingebouwd. Eén motor dient voor de aandrijving van de transducers. Hierbij bevinden zich de technische voorzieningen voor de registratie van de stand van de transducers. Met behulp van 5 andere motoren kan de transducerarm in longitudinale en transversale richting worden verplaatst, over 180° worden gedraaid, om de lengte-as worden gekanteld, en verticaal worden bewogen. Tegelijkertijd wordt de positie van de arm ruimtelijk vervolgd en vastgelegd.

De scannerarm met transducers is ingebouwd in een waterbad van 1200 liter dat aan de bovenzijde is afgedekt met een polyethyleenfolie. Het waterbad wordt op een temperatuur van 37° gehouden zodat het geheel als een aangenaam warm waterbed fungeert. Afhankelijk van het onderzoek kan het water-niveau binnen zekere grenzen worden geregeld.

Dankzij bovenstaande voorzieningen kunnen echografische coupes in een veelvoud van richtingen worden gemaakt zonder de patiënt daarbij te hoeven verplaatsen. Door het variëren van de positie van de transducerarm en van het waterniveau kunnen verder de voorwaarden worden geschapen voor een optimale beeldvorming. Hierbij zal de afstand van de transducers tot de patiënt groter zijn dan de beelddiepte van het patiënt-echogram en zal het brandpuntsafstand van de transducers zich op ongeveer een derde van de diepte van het te onderzoeken orgaan bevinden. Eén en ander kan worden ingesteld met behulp van de "X", "Y", "R", "T", en "Z" knoppen op de scan controller en de "membrane up" en "membrane down" knoppen van het waterbad.

III.2.2.3. Scancontroller.

De transducers worden vanuit de scan controller aangestuurd. Met behulp van de "gain" knoppen kan de afgegeven geluidsenergie worden gevarieerd. De piekintensiteit van het geluidssignaal bedraagt maximaal 30 W/cm² gemeten in een vrij waterveld ter plaatse van het brandpunt van de transducer. Daar deze intensiteit slechts een zeer klein deel van de tijd wordt uitgezonden is de gemiddelde intensiteit aanzienlijk lager, namelijk 6 mW/cm². De hoeveelheid energie waaraan een "punt" op brandpuntsafstand wordt blootgesteld bedraagt per coupe 0.08 mWs per transducer (Barnett en Kossoff 1982). Bij het gebruikelijke aantal van 10 tot 20 coupes per onderzoek vallen deze waarden ruim binnen de door de American Institute of Ultrasound in Medicine vastgestelde veiligheidsnormen (AIUM verklaring; 1976, 1978). Het toestel is zodanig geprogrammeerd dat de tijd nodig voor de vorming van een volledig beeld zo kort mogelijk is. De snelheid waarmee een beeld wordt geproduceerd wordt bepaald door de PRF, het aantal ingeschakelde transducers, en de scanhoek. De PRF is afhankelijk van de afstand tussen de transducers en de patiënt. Voor het vaststellen van deze afstand wordt de huidecho gedetecteerd. De tijd tussen twee opeenvolgende geluidspulsen is steeds iets meer dan tweemaal de tijd nodig voor het verkrijgen van de huidecho.

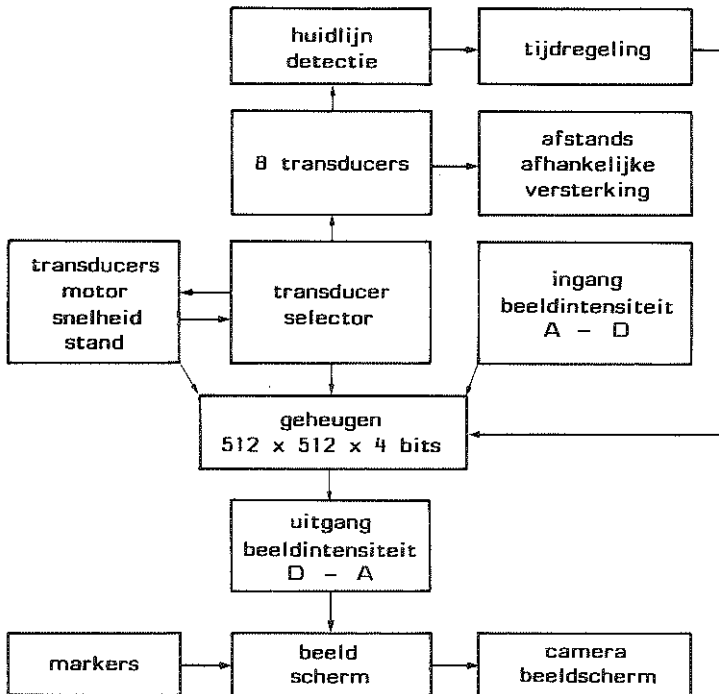
Door middel van de "image transducer selector" knoppen op de scan controller kunnen naar keuze één of meerdere transducers, in elke willekeurige combinatie, of alle transducers worden ingeschakeld. De ingeschakelde transducers worden na elkaar met opeenvolgende pulsen cyclisch aangestuurd. De draaisnelheid van de transducers wordt zodanig op de PRF afgestemd dat de transducers in één aansturingscyclus over een hoek van 0.086° worden verplaatst. Hieruit volgt dat het beeld is opgebouwd uit één beeldlijn per 0.086° per transducer en dat bij vermindering van het aantal aangestuurde transducers de draaisnelheid kan worden verhoogd. De sectorhoek kan door middel van de "scan angle" en "scan centre position" knoppen traploos van 0° tot 70° binnen een hoek van -35° tot $+35^\circ$ ten opzichte van de neutrale stand worden ingesteld. Bij gebruik van 8 transducers over een sector van 60° duurt de vorming van één beeld ongeveer 3.5 seconden, bij 1 transducer en een sector van 30° slechts ongeveer 0.2 seconden.

Het beperken van het aantal aangestuurde transducers komt overigens niet alleen de scansnelheid ten goede maar ook de beeldkwaliteit. Structuren die door de ene transducer in focus worden waargenomen zullen immers niet steeds ook door de andere transducers optimaal gefocusseerd worden afgebeeld.

Afhankelijk van de instelling kan het toestel een enkele coupe maken, de zelfde coupe blijven herhalen zodat een real-time beeld ontstaat, of een reeks op korte afstand van elkaar gelegen coupes maken waardoor een zogenaamd driedimensionaal beeld wordt gevormd.

Iedere transducer fungeert als ontvanger van alleen dat echosignaal dat afkomstig is van de eigen uitgezonden geluidspuls. Het ontvangen signaal wordt voor verdere bewerking in de scan controller ingevoerd en aldaar na afstandsafhankelijke versterking en preprocessing in een $512 \times 512 \times 4$ bits beeldgeheugen ingeschreven. Afstandsafhankelijke versterking vindt in principe alleen plaats van echo's van verder dan de huidecho gelegen structuren. Detectie van de huidecho kan worden geoptimaliseerd door middel van de "gain" knoppen en van de eerste van de 5 "TGC/processing" schuifregelaars op het bedieningspaneel. Met de overige regelaars is dan versterking van bepaalde trajecten achter de huidecho instelbaar. Aangezien deze trajecten worden bepaald door de tijd die een geluidspuls nodig heeft om hen te bereiken en af te leggen wordt de afstandsafhankelijke versterking gestuurd en bewaakt door een tijdregeling. Met behulp van dezelfde tijdregeling wordt de beeldlijninformatie voor opslag in het geheugen in pixels

opgedeeld en wordt, na integratie met gegevens over volgorde van aansturing en positie van de transducers, het adres van de pixels in het geheugen vastgesteld. De beeldintensiteit wordt in 16 niveaus, 4 bits, gecodeerd in het geheugen ingevoerd. Ter verbetering van het beeld kunnen door combinaties van versterking en dynamische compressie van het echosignaal intensiteitsverschillen worden geaccentueerd of verkleind. De coderingskarakteristiek kan naar behoefte een lineair, een S-vormig, een logaritmisch, een exponentieel, of elk ander gewenst verloop hebben. Na deze bewerkingen wordt het signaal in 4 bits pixels in het geheugen ingeschreven.



Figuur III.12 Blokkenschema van de Octoson echograaf.

De in het geheugen aanwezige beeldinformatie wordt 50 maal per seconde in horizontale lijnen uitgelezen, in een analoog signaal omgezet, en op de in het bedieningspaneel ingebouwde video display in beeld gebracht. Uitlezing en weergave zijn zeer flexibel. Met behulp van de "scale factor" knoppen en

de tracking ball is het mogelijk het beeld te verkleinen of te vergroten en het beeld over het beeldscherm te verschuiven. Bovendien kan de weergave van verschillende beeldintensiteiten opnieuw in zekere mate worden gevarieerd. Met behulp van 2 op willekeurige punten in het beeld te plaatsen markers kunnen metingen aan de weergegeven structuren worden uitgevoerd.

III.2.2.4. Beeldregistratie.

Beeldregistratie vindt plaats door middel van een aparte video monitor en een Schiffcamera met Polaroid^R systeem. Door de stationaire opstelling van de apparatuur kunnen echter ook op eenvoudige wijze andere vormen van beeldregistratie, zoals video tape recording of opname met een video-imager, worden toegepast.

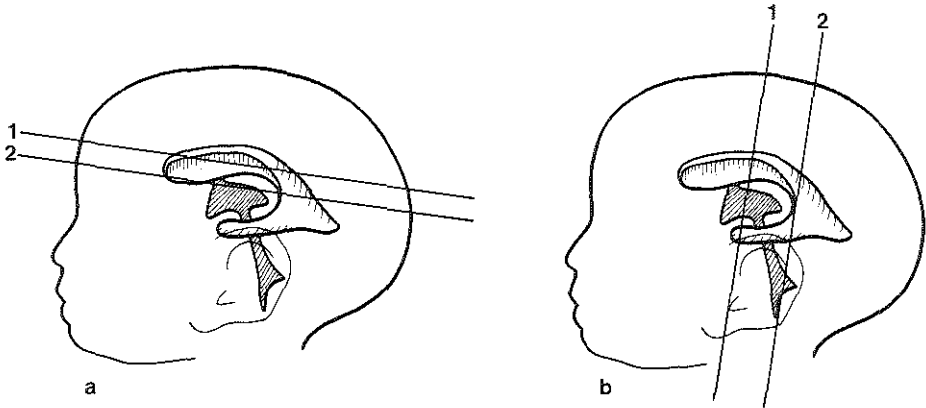
In figuur III.12 wordt een blokkenschema van het systeem gegeven.

III.2.3. Praktische uitvoering van het onderzoek.

Hoewel de Octoson op vele onderzoeksgebieden toepasbaar is, is het een zeer geschikt toestel voor het detecteren van intracraniële afwijkingen bij jonge kinderen, zoals congenitale anomalieën, bloedingen, hydrocephalus, en cysteuze veranderingen (Haber et al. 1980, Babcock en Han 1981^b). Bij de toegepaste frequentie is het goed mogelijk door het bot heen de inhoud van de schedel zichtbaar te maken tot de leeftijd van ongeveer 2 jaar. Dankzij de goede resolutie en de gunstige stand van de transducers komt een groot gebied steeds maximaal gefocuseerd in beeld en is de kwaliteit van het beeld uitstekend. Als koppelmedium tussen de polyethyleenfolie en het hoofd wordt arachide olie gebruikt.

De schedelinhoud wordt in 2 ongeveer loodrecht op elkaar staande groepen van vlakken onderzocht, één groep semi-axiaal op 5 mm van elkaar gelegen evenwijdig aan de schedelbasis en één groep coronair op 5 mm van elkaar gelegen, loodrecht op de eerste groep. Het beeld van de semi-axiale coupes komt sterk overeen met de beelden die door een CT-scanner worden geproduceerd. Hoewel het onderzoek zeer weinig belastend is voor de patiënt is in een aantal gevallen sedering met chloralhydraat noodzakelijk.

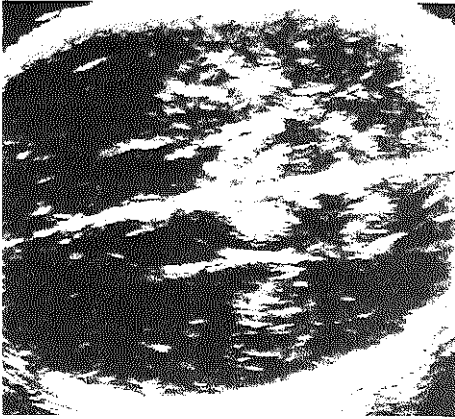
In figuur III.13 worden de semi-axiale en coronaire scanvlakken aangegeven. In de volgende figuren III.14, III.15, III.16, en III.17 worden de beelden van een aantal semi-axiale en coronaire coupes getoond en vergeleken met de intracraniële anatomische structuren.



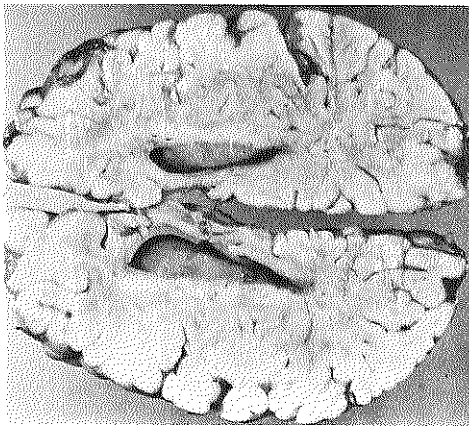
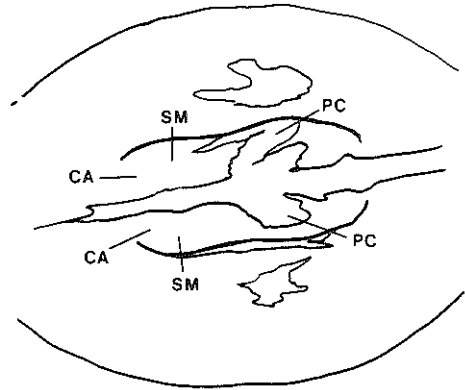
Figuur III.13 Scanvlakken van de Octoson echograaf.

a. semi-axiale scanvlakken.

b. coronaire scanvlakken.



a



b

Figuur III.14 Normaal semi-axiaal beeld van de hersenen op de leeftijd van één jaar. Snijvlak overeenkomend met vlak 1 in figuur III.13.a.

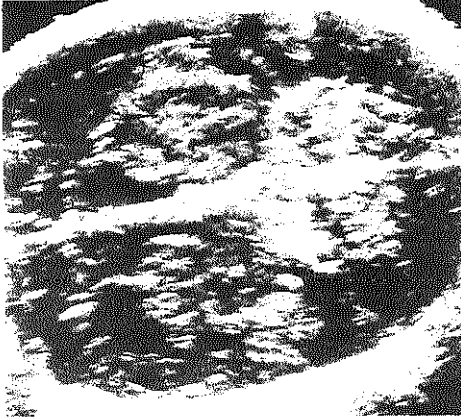
a. echo-encefalografisch beeld.

b. anatomisch beeld.

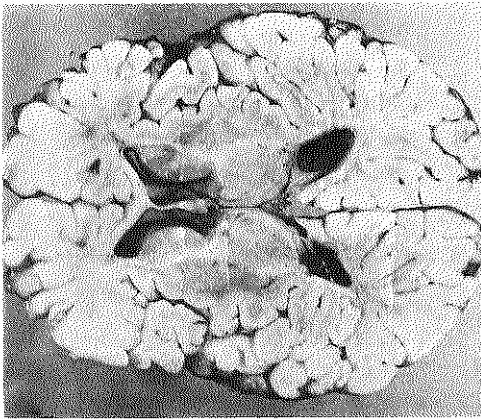
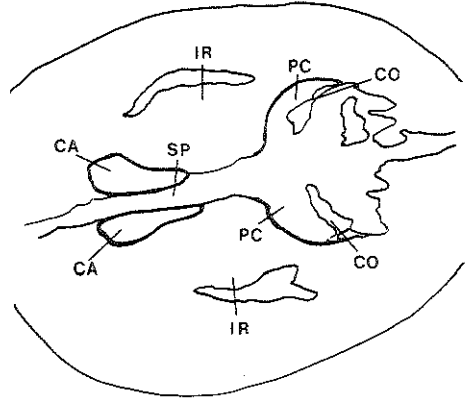
PC : plexus chorioideus

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

SM: sella media van laterale ventrikel



a



b

Figuur III.15 Normaal semi-axiaal beeld van de hersenen op de leeftijd van één jaar. Snijvlak overeenkomend met vlak 2 in figuur III.13.a.

a. echo-encephalografisch beeld.

b. anatomisch beeld.

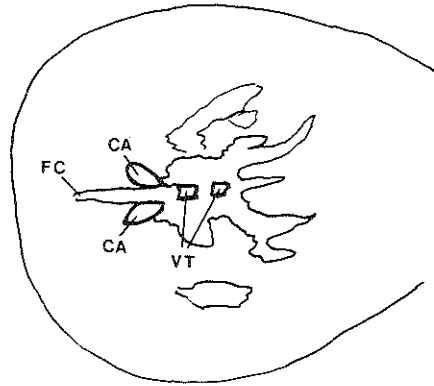
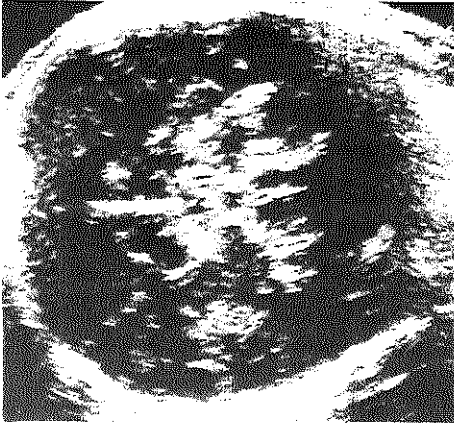
IR : insula Reilii

PC : plexus chorioideus

SP : septum pellucidum

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

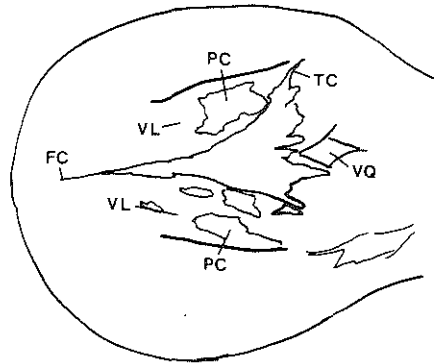
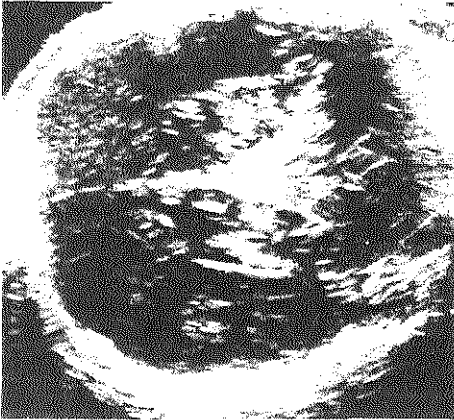


Figuur III.16 Normaal coronair beeld van de hersenen op de leeftijd van één jaar.
Snijvlak overeenkomend met vlak 1 in figuur III.13.b.

FC : falx cerebri

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

VT : derde ventrikel



Figuur III.17 Normaal coronair beeld van de hersenen op de leeftijd van één jaar.
Snijvlak overeenkomend met vlak 2 in figuur III.13.b.

PC : plexus chorioideus

FC : falx cerebri

TC : tentorium cerebelli

VL : laterale ventrikel

VQ : vierde ventrikel

HOOFDSTUK IV

Onderzochte patiënten en onderzoeksprogramma.

Samenvatting.

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de bij het onderzoek betrokken patiënten en het onderzoeksprogramma.

Na een korte beschrijving van plaats en functie van de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis komen de patiënten aan de orde. Allen waren geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken en dus preterm. Van de totale op de afdeling Pasgeborenenpathologie opgenomen groep van 374 tussen 1 januari 1981 en 1 juli 1982 geboren pretermen werden 244 tijdens de opname echo-encefalografisch onderzocht. Bij velen van hen was sprake van een sterk gestoorde obstetrische anamnese en het merendeel van deze patiënten was gedurende kortere of langere tijd ernstig ziek. De belangrijkste klinische gegevens van deze patiëntengroep worden vermeld.

Hierna worden opzet en doel van het poliklinisch follow-up programma beschreven. Van de 209 overlevenden van de oorspronkelijk echografisch onderzochte 244 pretermen werden van 200 op de leeftijd van 1 jaar ontwikkelingsneurologische onderzoeksgegevens verkregen, van 160 van hen door onderzoek op de eigen polikliniek. Honderdnegentwintig van de 160 werden op 1 jaar ook echoencefalografisch onderzocht.

IV.1. Afdeling Pasgeborenenpathologie.

Het onderzoeksmateriaal bestond uit een groep preterme neonaten geboren tussen 1 januari 1981 en 1 juli 1982 die in de neonatale periode waren opgenomen op de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

Deze afdeling is een regionaal centrum voor de opvang en behandeling van ernstig zieke pasgeborenen afkomstig uit zuidelijk Zuid-Holland, Zeeland, en westelijk Noord-Brabant. In deze regio worden jaarlijks meer dan 25.000 kinderen geboren van wie ongeveer 500 naar het centrum worden verwezen, de meesten voor intensieve zorg. Veelal is er sprake van één of meerdere van de volgende problemen: prematuriteit, laag geboortegewicht, asphyxie, ademhalingsproblemen, infecties, congenitale afwijkingen, of metabole

stoornissen. De op te nemen patiëntjes worden in principe door middel van een speciaal voor het transport van zieke neonaten ingerichte ambulance, begeleid door een kinderarts of arts-assistent in opleiding tot kinderarts, naar de afdeling vervoerd.

Jaarlijks worden aldus tussen de 350 en 400 patiënten opgenomen, de resterende 100 tot 150 aangeboden patiënten worden naar andere centra voor neonatale intensieve zorg overgebracht.

IV.2. Opgenomen patiënten.

In het totaal werden op de afdeling Pasgeborenenpathologie 549 neonaten opgenomen die geboren waren tussen 1 januari 1981 en 1 juli 1982, van wie 374 geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken. In tabel IV.1 en tabel IV.2 wordt een overzicht gegeven van deze 374 prematuren, ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. Voor de vaststelling van de zwangerschapsduur werd in de regel uitgegaan van anamnestiche gegevens. Als gevolg van de ziekte van de patiëntjes was een meer objectieve bepaling van de termijn aan de hand van rijpingskenmerken, zoals beschreven door Dubowitz et al. (1970) en door Ballard et al. (1979), vaak niet uitvoerbaar. Bij deze 374 pretermen was in vele gevallen sprake van

zwangerschaps- duur, in weken	n
<28	41 (26)
28 - 29 ^{6/7}	55 (16)
30 - 31 ^{6/7}	78 (8)
32 - 33 ^{6/7}	82 (6)
34 - 35 ^{6/7}	76 (7)
36 - 36 ^{6/7}	42 (2)
totaal	374 (65)

Tabel IV.1

Verdeling naar zwangerschapsduur van alle preterme pasgeborenen geboren tussen 1 januari 1981 en 1 juli 1982 en opgenomen op de afdeling Pasgeborenenpathologie.
Tussen haakjes het aantal overledenen.

geboortegewicht. in grammen	n
<1000	47 (25)
1000 - 1499	123 (26)
1500 - 1999	112 (8)
2000 - 2499	60 (2)
≥2500	32 (4)
totaal	374 (65)

Tabel IV.2

Verdeling naar geboortegewicht van alle preterme pasgeborenen geboren tussen 1 januari 1981 en 1 juli 1982 en opgenomen op de afdeling Pasgeborenenpathologie. Tussen haakjes de overledenen.

een sterk gestoorde graviditeit of een abnormaal verlopende partus. Bij velen werden tekenen van foetale nood gevonden. Vaak was er sprake van lang gebroken vliezen. In bijna een derde van de gevallen vond de geboorte per sectio Caesarea of andere kunstverlossing plaats. Ook na de geboorte deden zich bij vele patiënten ernstige, vaak levensbedreigende, problemen voor. Bij ongeveer een derde van de patiënten bestond een asphyxie post partum. Bij meer dan de helft van de groep bestonden zodanig ernstige ademhalingsproblemen dat mechanische ventilatie noodzakelijk was. Bij ongeveer 1 op de 10 patiënten werd een bacteriële sepsis vastgesteld, in veel gevallen verlopend onder het beeld van een necrotiserende enterocolitis. Meer dan de helft van de gehele groep werd gedurende enige tijd parenteraal gevoed. Vijfenzestig van de opgenomen 374 pretermen overleden.

IV.3. Onderzoek in de neonatale periode.

IV.3.1. Onderzochte patienten.

Een groep van 244 pretermen uit de bovenbeschreven groep van 374 pretermen onderging tijdens de opname op de pasgeborenenafdeling eenmaal of meerdere malen een echo-encefalografisch onderzoek met behulp van de ATL echograaf volgens de in hoofdstuk III beschreven techniek.

Patiënten met multipele congenitale afwijkingen of aangeboren syndromen werden van het onderzoek uitgesloten.

De groep bestond uit 127 jongens en 117 meisjes. Zevenenzestig patiënten waren afkomstig van tweeling-zwangerschappen en 4 van drieling-zwangerschappen.

De zwangerschapsduur varieerde tussen de 24 en 36 $\frac{6}{7}$ week en bedroeg voor de gehele groep gemiddeld 31.0 weken. Het geboortegewicht lag tussen de 700 en 3880 gram en bedroeg gemiddeld 1452 gram.

Honderdnegeenzeventig patiënten waren "appropriate for gestational age", 54 waren "small for gestational age", en 11 waren "large for gestational age" (Usher en McLean 1969). In tabel IV.3 en tabel IV.4 wordt een overzicht gegeven van de 244 onderzochte prematuren, ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht.

zwangerschaps- duur. in weken	n
<28	23 [15]
28 - 29 $\frac{6}{7}$	45 [12]
30 - 31 $\frac{6}{7}$	68 [6]
32 - 33 $\frac{6}{7}$	69 [1]
34 - 35 $\frac{6}{7}$	27 [1]
36 - 36 $\frac{6}{7}$	12
totaal	244 [35]

Tabel IV.3

Verdeling naar zwangerschapsduur van 244 in de neonatale periode echo-encefalografisch onderzochte pretermen.

Tussen haakjes het aantal overledenen.

Van de 244 patiënten werden 61 geboren op de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Dijkzigt, van wie 32 na intra-uteriene overplaatsing van elders; 89 werden geboren in andere ziekenhuizen in Rotterdam en het Rijnmond gebied; 74 in ziekenhuizen elders in de regio; 17 in ziekenhuizen elders in Nederland, buiten de regio; 2 thuis; en tenslotte 1 in de ambulance tijdens een intra-uteriene overplaatsing naar het Academisch Ziekenhuis.

geboortegewicht, in grammen	n
<1000	35 [16]
1000 - 1499	106 [17]
1500 - 1999	74 [2]
2000 - 2499	21
≥2500	8
totaal	244 [35]

Tabel IV.4

Verdeling naar geboortegewicht van 244 in de neonatale periode echo-encephalografisch onderzochte pretermen.

Tussen haakjes het aantal overledenen.

Teneinde de voortijdige bevalling te voorkomen werd bij 113 van de 244 medicamenteuze weeënremming toegepast. In 19 gevallen waren, ter bevordering van de longrijping, aan de moeder corticosteroiden toegediend. Bij 49 patiënten was sprake van langer dan 24 uur gebroken vliezen. Bij 54 patiënten waren tekenen van acute of chronische foetale nood, in 40 gevallen was dit aanleiding tot het verrichten van een sectio Caesarea, bij 1 andere werd een andere kunstverlossing uitgevoerd. In het totaal kwamen 88 van de 244 via een kunstverlosing ter wereld, 75 via een sectio caesarea. Zestien maal vond een spontane stuitbevalling plaats.

Dat in deze groep patiënten ook belangrijke neonatale problemen bestonden moge blijken uit de volgende gegevens. Bij 75 van de 244 patiënten werd een lage Apgarscore (AS na 1 minuut ≤ 4 en/of AS na 5 minuten ≤ 6) vastgesteld. Bij 67 patiënten werd bij opname op de pasgeborenenafdeling een hypothermie (rectale temperatuur $\leq 35.5^\circ$) gevonden, ongetwijfeld een gevolg van onvolmaakte opvang en transport. Bij 213 van de 244 deden zich ademhalingsproblemen voor die enige vorm van therapie behoefden, bij 110 was sprake van een hyaliene membranenziekte. Bij 168 patiënten werd de gaswisseling met behulp van arteriële bloedgaswaarden bewaakt, bij 103 van hen werd tenminste eenmaal een acidose en hypoxaemie (pH < 7.20 en $pO_2 < 40$ mmHg) gevonden. Bij 180 patiëntjes namen de ademhalingsproblemen zodanig ernstige vormen aan dat tot mechanische ventilatie moest worden overgegaan. In 38 gevallen ontstond eenmaal of meerdere malen een spanningspneumothorax,

waarvan 37 tijdens beademing. Bij 114 patiënten werd een daling van de haematocriet met meer dan 10% binnen 24 uur vastgesteld; 162 patiënten kregen tijdens de opname één of meerdere bloedtransfusies. Bij 72 patiënten werd, veelal in de eerste levensdagen, een hypotensie vastgesteld (Kitterman et al. 1969, Versmold et al. 1981); in 59 gevallen werd de verlaagde tensie met plasma bestreden en in 19 gevallen werden catecholaminen voorgeschreven. Bij 86 van de 244 patiënten werd een persisterende open ductus Botalli gevonden; in 34 gevallen bleek chirurgische therapie noodzakelijk. Passagère vochtbalansproblemen zich uitend in oligurie, oedeemvorming, en/of urine-afwijkingen werden bij 110 patiënten gezien. Bij 32 patiënten deed zich een bacteriële sepsis voor, in 15 gevallen te zamen met een necrotiserende enterocolitis; bij 17 andere patiënten werd een necrotiserende enterocolitis zonder bacteriële sepsis gezien. Van de gehele groep werden 190 patiënten gedurende kortere of langere tijd parenteraal gevoed.

<u>klinisch probleem</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
weeënremming	113	46.3
lang gebroken vliezen	49	20.1
foetale nood	54	22.1
sectio Caesarea	75	30.7
lage Apgar score	75	30.7
hyaliene membranen ziekte	110	45.1
andere ademhalingsproblemen	103	42.2
acidose en hypoxemie	103	42.2
mechanische ventilatie	180	73.8
pneumothorax	38	15.6
hematocrietdaling	114	46.7
hypotensie	72	29.5
vochtbalansproblemen	110	45.1
open ductus Botalli	86	35.2
sepsis	32	13.1
necrotiserende enterocolitis	32	13.1
overleden	35	14.3

Tabel IV.5

Belangrijkste klinische problemen bij 244 in de neonatale periode echo-encephalografisch onderzochte preterm geborenen, in absoluut aantal en als percentage van de gehele groep.

Alle overlevende patiënten werd tijdens de opname, wanneer de klinische toestand dat toeliet, één of meerdere malen oogheelkundig onderzocht op het voorkomen van retrodentale fibroplasie.

Vijfendertig patiënten overleden.

In tabel IV.5 wordt een samenvatting gegeven van de belangrijkste van bovengenoemde problemen, in absolute getallen en als percentages van de gehele onderzochte groep.

Alle bovenstaande klinische bevindingen werden per patiënt en ingedeeld naar drie perioden van optreden: dag 1 tot en met 3, dag 4 tot en met 7, en later dan dag 7 voor verwerking ingevoerd in een Hewlett-Packard model 9825 B desktop computer.

IV.3.2. Echo-encephalografisch onderzoek in de neonatale periode.

IV.3.2.1. Tijdstip van het onderzoek, onderzoeksfrequentie.

Bij bovengenoemde 244 neonaten werden in het totaal 1086 echografische onderzoeken uitgevoerd. Bij 155 van hen vond het eerste onderzoek in de eerste 3 levensdagen plaats, 215 werden voor het eerst in de eerste week onderzocht, de overige 29 later. Gemiddeld werd iedere neonaat 4 à 5 maal onderzocht. Dertien patiënten werden slechts één maal onderzocht; 9 van hen overleden kort na opname, de overige 4 werden ontslagen voordat een vervolgonderzoek kon plaatsvinden; 44 patiënten werden twee maal onderzocht. Het maximum aantal onderzoeken per patiënt bedroeg 15. Tweeëntwintig van de overlevende neonaten werden alleen in de eerste levensweek één of meerdere malen onderzocht. Bij 67 patiënten werd het echografisch beeld tijdens de opname langer dan een maand vervolgd, bij 15 van hen langer dan 2 maanden.

IV.3.2.2. Definitie van de onderzoeksbevindingen.

Tijdens het echo-encephalografisch onderzoek werd aandacht besteed aan de anatomische structuren, de ventrikelgrootte, en het al dan niet voorkomen van periventriculaire en intraventriculaire bloedingen of andere afwijkingen.

Voor een beoordeling van de echografische anatomie werd gebruik gemaakt van embryologische, anatomische, en pathologisch-anatomische handboeken (Hamilton et al. 1964, Ranson en Clark 1959, Larroche 1977) en van in het literatuuroverzicht vermelde werken (Babcock et al. 1980, Edwards et al. 1980, Grant et al. 1980, Babcock en Han 1981^b, Fiske et al. 1981^a, Grant et

al. 1981^a, Levene et al. 1981^a, Mack et al. 1981, Sauerbrei en Cooperberg 1981, Sauerbrei et al. 1981^a, Skelly et al. 1981, Slovis en Kuhns 1981). Bij beoordeling van de ventrikelgrootte werd enerzijds gebruik gemaakt van de laterale ventrikelindex (Sjögren 1968) en anderzijds van het aspect van de frontale en occipitale ventrikelhoorns (Fiske et al. 1981^a). Standaardisering van de metingen vond plaats door deze uit te voeren in een coronair vlak dat wordt bepaald door de fontanel enerzijds en de ossa petrosa anderzijds. De meetpunten bevinden zich aldus iets caudaal van de foramina van Monro in een gebied waar de breedte van de sella media van de zijventrikels en de doorsnede van de schedel slechts geringe variaties vertonen.

Op grond van eigen metingen bij 61 patienten bij wie kort na de geboorte geen echo-encefalografische afwijkingen werden waargenomen werd voor de LVI een waarde van 0.35 als bovengrens van het normale aangehouden. Wanneer sprake was van een vervorming van de ventrikel door verwijding van de voorhoorn naar ventraal en/of mediaal werd een waarde van 0.33 als bovengrens van het normale beschouwd. Bij een index tot en met 0.40 werd van een geringe ventrikelverwijding gesproken en boven de 0.40, afhankelijk van de index, van een matige verwijding of van een hydrocephalus (Sjögren 1968). Er werden geen metingen aan de derde ventrikel uitgevoerd.

Als maatstaven voor de aanwezigheid van een intracraniële periventriculaire of intraventriculaire bloedingen werden, indien mogelijk, de eerder beschreven criteria van Pape (1982) gehanteerd. Deze houden in dat op een karakteristieke plaats een abnormale echogene structuur van hoge echodensiteit in tenminste twee verschillende onderzoeksrichtingen moet worden gezien en dat deze afwijking reproduceerbaar is. De cerebroventriculaire bloedingen (CVH), werden naar uitbreiding geclassificeerd in drie categorieën: de subependymale bloeding (SEH), een bloeding uitsluitend gelocaliseerd in de lamina germinativa; de intraventriculaire bloeding (IVH), een bloeding in de ventrikelholte uitgaande van een SEH of van de plexus chorioideus, of een bloeding in de plexus chorioideus; en de intracerebrale bloeding (ICH), een bloeding in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa, veelal tezamen met een SEH en/of een IVH voorkomend. Een ICH werd steeds als een meer uitgebreide bloeding beschouwd dan een IVH en een IVH als een meer uitgebreide bloeding dan een SEH. De classificatie werd bepaald door de aldus grootste echografisch vastgestelde uitbreiding. Een aparte onderverdeling van de intraventriculaire bloedingen op basis van de

in de ventrikels aanwezige hoeveelheid bloed of op basis van de ventrikelgrootte zoals door verschillende onderzoekers werd voorgesteld (Allan et al. 1982, Shankaran et al. 1982) werd niet gehanteerd. Volstaan werd met een beschrijving van de ventrikelgrootte op basis van bovengenoemde indices. De voorgestelde classificatie van na parenchymbloedingen optredende porencephale veranderingen (Levene en de Crespigny 1983) werd evenmin gevolgd.

Van andere afwijkingen dan anatomische afwijkingen of cerebroventriculaire bloedingen kon in een aantal gevallen de diagnose op grond van aspect en localisatie worden gesteld, in andere gevallen moest met een beschrijving van de waargenomen afwijkingen worden volstaan.

IV.4. Na-onderzoek op de leeftijd van één jaar.

IV.4.1. Na-onderzoeksprogramma.

Het somatisch, psychomotor, en echo-encephalografisch na-onderzoek werd uitgevoerd bij overlevenden uit de groep van na de geboorte echo-encephalografisch onderzochte pretermen. Een groot aantal van deze patiënten maakte deel uit van de eigen follow-up populatie, een klein aantal werd eenmalig voor het onderzoek opgeroepen.

Op de follow-up polikliniek van de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis worden groei en ontwikkeling vervolgd van patiënten die na de geboorte op de pasgeborenenafdeling waren opgenomen. Doel van deze follow-up is een vroegtijdige herkenning van stoornissen in de somatische en psychomotorische ontwikkeling zodat waar mogelijk therapie vroegtijdig kan worden ingesteld. De follow-up populatie bestaat in principe uit alle patiënten met een geboortegewicht onder de 2000 gram en uit hen die tijdens de opname ernstige stoornissen van de vitale functies doormaakten. Daarnaast wordt een aantal niet in deze categorieën vallende patiënten, geboren in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en in 2 andere Rotterdamse ziekenhuizen, vervolgd. De overige uit de regio opgenomen patiënten worden meestal voor nazorg naar de insturend kinderarts terugverwezen. Patiënten van buiten de regio worden veelal terugverwezen naar heteigen regionaal centrum voor neonatale intensieve zorg.

Het follow-up onderzoek bestaat uit een algemeen pediatrisch onderzoek met speciale aandacht voor somatische groei en voor ontwikkelingsneurologische aspecten en wordt uitgevoerd door een ervaren kinderarts. De psychomotoriek wordt medebeoordeeld door een revalidatie-arts met speciale vaardigheid in

de kinderrevalidatie. Kinderneuroloog, oogarts, orthopeed, en anderen zijn op consultatieve basis beschikbaar.

De controles vinden als regel plaats op 6 weken, 3 maanden, 6 maanden, 9 maanden, 1 jaar, 1½ jaar, en 2 jaar na de berekende à terme datum en daarna jaarlijks tot aan de lagere school leeftijd.

IV.4.2. Na-onderzoekspopulatie.

Van 200 van de overlevende 209 patiënten werden follow-up gegevens verkregen ongeveer één jaar na de à terme datum: van 160 van hen tijdens na-onderzoek op onze eigen follow-up polikliniek; de overige 40 patiënten werden elders gecontroleerd.

De leeftijd van de op de eigen polikliniek onderzochte patiënten bedroeg op het ogenblik van het na-onderzoek 46 tot 62 weken, gemiddeld 52.7 weken, na de à terme datum.

zwangerschaps- duur. in weken	oorspronkelijke populatie	overlevenden	follow-up gegevens	eigen follow-up	follow-up met echografie
<28	23	8	8	8	7
28 - 29 ^{6/7}	45	33	32	27	22
30 - 31 ^{6/7}	68	62	60	49	41
32 - 33 ^{6/7}	69	68	66	50	38
34 - 35 ^{6/7}	27	26	22	20	17
36 - 36 ^{6/7}	12	12	12	6	4
totaal	244	209	200	160	129 (61.7)

Tabel IV.6

Overzicht van de oorspronkelijke populatie en de follow-up populatie, ingedeeld naar zwangerschapsduur.

Tussen haakjes het aantal na-onderzoeken met echografie als percentage van het aantal overlevenden.

Het onderzoek bestond uit het gebruikelijke pediatrisch onderzoek door de kinderarts en de evaluatie van de psychomotoriek door de revalidatie-arts. Bij 129 van de 160 werd bovendien, na toestemming van de ouders, een echo-encephalografisch onderzoek uitgevoerd met behulp van de Octoson echograaf volgens de in hoofdstuk III beschreven techniek. In de overige gevallen

wilden de ouders geen toestemming verlenen, mislukte het onderzoek, of moest het onderzoek om organisatorische redenen vervallen. Iets meer dan 60% van de overlevenden van de oorspronkelijke populatie ondergingen aldus een volledig na-onderzoek met echo-encephalografie. De oorspronkelijke zwangerschapsduur van deze groep lag tussen de 26 en 36 6/7 weken en bedroeg gemiddeld 31.8 weken, het oorspronkelijke geboortegewicht lag tussen de 800 en 3880 gram en bedroeg gemiddeld 1540 gram. In tabellen IV.6 en IV.7 wordt een overzicht gegeven van de samenstelling van de na-onderzoekspopulatie ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht en gerelateerd aan de oorspronkelijke populatie. Zoals uit de tabellen blijkt werden vooral kinderen geboren na een korte zwangerschapsduur en met een laag geboortegewicht bij het na-onderzoek gezien.

geboortegewicht. in grammen	oorspronkelijke populatie	overlevenden	follow-up gegevens	eigen follow-up	follow-up met echografie
<1000	35	19	19	16	13
1000 - 1499	106	89	85	72	59
1500 - 1999	74	72	69	49	41
2000 - 2499	21	21	19	18	13
≥2500	8	8	8	5	3
totaal	244	209	200	160	129 (61.7)

Tabel IV.7

Overzicht van de oorspronkelijke populatie en de follow-up populatie, ingedeeld naar geboortegewicht.

Tussen haakjes het aantal na-onderzoeken met echografie als percentage van het aantal overlevenden.

IV.4.3. Beoordeling van de na-onderzoeksbevindingen.

IV.4.3.1. Psychomotore en mentale ontwikkeling.

Voor de definitie van gestoorde ontwikkeling werden de criteria van Stewart et al. (1983) gebruikt. Door deze onderzoekers worden ontwikkelingsafwijkingen "gering" genoemd wanneer geen blijvende functionele stoornissen te verwachten zijn en "ernstig" wanneer een blijvende min of meer ernstige beperking van het functioneren kan worden verwacht. In tabel IV.8. wordt een overzicht gegeven van de gehanteerde maatstaven.

geringe ontwikkelingsstoornissen
 (*minor handicap*)

niet gaan zitten, staan, kruipen
 houterige motoriek
 dissociatie van neurologische rijping
 retrolentale fibroplasie I, II
 ontwikkelingsquotient 70 - 85

ernstige ontwikkelingsstoornissen
 (*major handicap*)

niet kunnen zitten
 spasticiteit; hemi-, tri-, tetraplegie
 ontwikkelingsquotient <70
 ventrikeldrain met ontwikkelingsstoornis

Tabel IV.8

Criteria voor de classificatie van ontwikkelingsneurologische stoornissen op de leeftijd van één jaar (naar Stewart et al. 1983)

IV.4.3.2. Echo-encephalografische bevindingen.

Bij het echo-encephalografisch na-onderzoek werden de anatomische structuren en het ventrikelsysteem bestudeerd. Voor de beoordeling van de echografische anatomie werd gebruik gemaakt van anatomische en pathologisch-anatomische handboeken (Ranson en Clark 1959, Larroche 1977) en van in het literatuuroverzicht vermelde werken (Kossoff et al. 1974, Babcock en Han 1981^b).

Bij de beoordeling van het ventrikelsysteem werd aandacht besteed aan de ventrikelgrootte en symmetrie en het aspect van de zijventrikels en van de derde ventrikel. De metingen voor de bepaling van de laterale ventrikel-index werden uitgevoerd in een semi-axiaal vlak enige centimeters boven de gehoorgang op de plaats waar de echo van de sella media van de zij-

ventrikels het meest duidelijk kan worden waargenomen. Dit meetpunt komt overeen met in de A-mode literatuur vermelde localisaties (Sjögren 1968, West 1970, Dill 1971). Een laterale ventrikelindex van meer dan 0.33 werd als pathologisch beschouwd (Sjögren 1968, Krijgsman 1970). Indices tussen 0.30 en 0.33 werden als borderline aangemerkt. Indien bij een index tussen 0.30 en 0.33 tevens sprake was van verwijde occipitale hoorns en/of van een verwijd derde ventrikel werden de onderzoeksbevindingen eveneens als pathologisch opgegeven. Er werden geen metingen aan de derde ventrikel uitgevoerd.

HOOFDSTUK V

Onderzoeksresultaten.

Samenvatting.

In dit hoofdstuk worden de resultaten vermeld van het eigen onderzoek. Tweehonderdvierenveertig preterme neonaten werden tijdens de opname op de afdeling Pasgeborenenpathologie echo-encephalografisch onderzocht. Honderd-negenentwintig vertoonden afwijkingen: in 100 gevallen was sprake van een intracranieële bloeding en in 29 van andere afwijkingen.

Uit de oorspronkelijke groep van 209 overlevenden werden 129 op de leeftijd van 1 jaar opnieuw echo-encephalografisch onderzocht. In 31 gevallen was sprake van afwijkende bevindingen. Bij 5 van de 31 was in de neonatale periode geen afwijking gezien. Bij 39 van de 98 normalen waren neonataal wel afwijkingen gevonden.

Van 200 patiënten werden follow-up gegevens verkregen betreffende de psychomotore ontwikkeling en neurologische status op de leeftijd van 1 jaar. Vijftig patiënten vertoonden stoornissen in de ontwikkeling, 33 van hen geringe stoornissen en 17 van hen ernstige.

In de na-onderzoekpopulatie van 129 patiënten die zowel echo-encephalografisch als ontwikkelingsneurologisch werden onderzocht vertoonden 32 patiënten stoornissen in de ontwikkeling, 22 van hen geringe en 10 van hen ernstige. Bij 15 van de 22 patiënten met geringe stoornissen werden ofwel nooit, ofwel alleen neonataal, ofwel alleen op 1 jaar echografische afwijkingen gezien. Bij 7 van de 10 met een ernstige ontwikkelingsstoornis was zowel neonataal als op de leeftijd van 1 jaar tevens sprake van ernstige echografische afwijkingen.

V.1. Echografisch onderzoek in de neonatale periode.

V.1.1. Anatomie.

Bij geen van de 244 preterme neonaten werden congenitale structurele afwijkingen van de hersenen gevonden.

V.1.2. Cavum septi pellucidi et Vergae.

Bij 132 van de 244 neonaten (54%) werd een cavum septi pellucidi gezien, al dan niet te zamen met een cavum Vergae. De gevonden incidentie komt overeen

met die van Farruggia en Babcock (1981) die, eveneens met behulp van echo-encephalografie, in hun materiaal bij 61% van de pretermen en bij 50% van de à terme geboren een cavum septi pellucidi waarnamen.

V.1.3. Laterale ventrikelindex.

Bij 61 pretermen neonaten zonder echo-encephalografische afwijkingen werden de laterale ventrikelindices bepaald. Standardisering van de metingen vond plaats zoals vermeld in hoofdstuk IV. De gemiddelde LVI bedroeg 0.28, de individuele waarden varieerden tussen 0.20 en 0.35. Bij uitsplitsing van de gevonden waarden naar zwangerschapsduur en geboortegewicht bleken de waarden bij korte zwangerschapsduur en laag geboortegewicht iets hoger te liggen dan bij een langere zwangerschapsduur en een hoger geboortegewicht.

zwangerschaps- duur, in weken	aantal patienten	gevonden waarden	gemiddelde waarden
<28	3 (1)	0.30	0.30
28 - 29 ^{6/7}	8 (3)	0.25 - 0.35	0.30
30 - 31 ^{6/7}	15	0.25 - 0.35	0.29
32 - 33 ^{6/7}	23	0.20 - 0.35	0.28
34 - 35 ^{6/7}	8	0.20 - 0.30	0.28
36 - 36 ^{6/7}	4	0.25 - 0.35	0.28
totaal	61 (4)	0.20 - 0.35	0.28

Tabel V.1

Laterale ventrikel index bij 61 preterme neonaten zonder echo-encephalografische afwijkingen, ingedeeld naar zwangerschapsduur.

Tussen haakjes het aantal overleden patienten.

In tabel V.1 en tabel V.2 wordt een overzicht gegeven van de gevonden indices verdeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. De vermelde resultaten komen overeen met de indices berekend door Johnson et al. (1979, 1980). Deze onderzoekers vonden door middel van echografische metingen bij preterme en à terme neonaten en bij foeten in utero bij toenemende zwangerschapsduur ook wat afnemende waarden.

<u>geboortegewicht.</u> <u>in grammen</u>	<u>aantal</u> <u>patienten</u>	<u>gevonden</u> <u>waarden</u>	<u>gemiddelde</u> <u>waarden</u>
<1000	6 (3)	0.25 - 0.35	0.30
1000 - 1499	25	0.20 - 0.35	0.29
1500 - 1999	19 (1)	0.20 - 0.35	0.28
2000 - 2499	6	0.25 - 0.30	0.28
≥2500	5	0.20 - 0.30	0.25
totaal	61 (4)	0.20 - 0.35	0.28

Tabel V.2

Laterale ventrikel index bij 61 preterm neonaten zonder echo-encephalografische afwijkingen, ingedeeld naar geboortegewicht.

Tussen haakjes het aantal overleden patienten.

V.1.4. Afwijkende onderzoeksbevindingen.

Bij 129 van de 244 onderzochte neonaten werden echografische afwijkingen gevonden. In 100 gevallen betrof dit periventriculaire en intraventriculaire bloedingen en in 29 gevallen andere afwijkingen.

V.1.4.1. Verificatie van de bevindingen.

De echografische bevindingen, zowel afwijkende als normale, konden in 50 gevallen op andere wijze dan echografisch worden geverifieerd. Bij 28 patiënten werd de diagnose door middel van een CT-scan bevestigd, bij 11 door middel van een obductie, en bij 9 door zowel CT-scan als obductie. In alle afwijkende gevallen betrof het een intracraniële bloeding. Bij één patiënt met een negatief echo-encephalografisch onderzoek werd bij overlijden 12 uur na het onderzoek een intraventriculaire bloeding gevonden en bij een andere patiënt met een echografische bevinding passend bij een subependymale bloeding werd bij obductie een cysteuze degeneratie in een deel van de lamina germinativa gezien.

V.1.4.2. Tijdstip van ontstaan van de afwijkingen.

Bij 14 patiënten met een afwijkend echo-encephalogram kon het tijdstip van het ontstaan van de afwijkingen binnen 24 uur nauwkeurig worden bepaald en bij 47 binnen de 48 uur, van wie 46 met bloedingen. De 46 intracraniële

zwangerschaps- duur, in weken	gehele populatie	geen afwijkingen	CVH	andere afwijkingen
<28	23	6	16 (69.6)	1 (4.3)
28 - 29 ^{6/7}	45	12	27 (60.0)	6 (13.3)
30 - 31 ^{6/7}	68	31	28 (41.2)	9 (13.2)
32 - 33 ^{6/7}	69	39	23 (33.3)	7 (10.1)
34 - 35 ^{6/7}	27	17	5 (18.5)	5 (18.5)
36 - 36 ^{6/7}	12	10	1 (8.3)	1 (8.3)
totaal	244	115 (47.1)	100 (41.0)	29 (11.9)

Tabel V.3

Echografische bevindingen in de neonatale periode onderverdeeld naar zwangerschapsduur. De afwijkende bevindingen zijn uitgesplitst naar cerebroventriculaire bloedingen (CVH) en andere afwijkingen.

Tussen haakjes de aantallen als percentage van de gehele (sub)populatie.

bloedingen waarbij een timing binnen de 48 uur mogelijk was ontstonden alle in de eerste 6 levensdagen. Vier bloedingen ontstonden op de eerste dag, 22 werden op de tweede dag voor het eerst gezien, en 7 op de derde dag. Bij 19 patiënten, allen met een cerebroventriculaire bloeding, werd over een periode van een aantal uren tot enige dagen progressie van de afwijkingen gezien.

geboortegewicht, in grammen	gehele populatie	geen afwijkingen	CVH	andere afwijkingen
<1000	35	16	12 (34.3)	7 (20.0)
1000 - 1499	106	43	51 (48.1)	12 (11.3)
1500 - 1999	74	38	30 (40.5)	6 (8.1)
2000 - 2499	21	11	6 (28.6)	4 (19.0)
≥2500	8	7	1 (12.5)	0
totaal	244	115 (47.1)	100 (41.0)	29 (11.9)

Tabel V.4

Echografische bevindingen in de neonatale periode onderverdeeld naar geboortegewicht. De afwijkende bevindingen zijn uitgesplitst naar cerebroventriculaire bloedingen (CVH) en andere afwijkingen.

Tussen haakjes de aantallen als percentage van de gehele (sub)populatie.

In tabel V.3 en tabel V.4 wordt een indeling gegeven van de bevindingen verdeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht.

V.1.4.3. Classificatie van de bloedingen.

In tabel V.5 en tabel V.6 volgt een nadere classificatie van de cerebro-ventriculaire bloedingen (CVH), eveneens ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. Bij 37 patiënten werd een subependymale bloeding (SEH) gezien; bij 39 een intraventriculaire bloeding (IVH), in 30 gevallen tezamen met een subependymale bloeding en in 8 gevallen in de plexus chorioideus gelocaliseerd; en bij 24 een parenchymbloeding (ICH), in 21 gevallen tezamen met een intraventriculaire bloeding en in 23 tezamen met een subependymale bloeding.

zwangerschaps- duur, in weken	gehele populatie	SEH	IVH	ICH
<28	23	2	9	5
28 - 29 ^{6/7}	45	9	11	7
30 - 31 ^{6/7}	68	9	13	6
32 - 33 ^{6/7}	69	14	5	4
34 - 35 ^{6/7}	27	2	1	2
36 - 36 ^{6/7}	12	1	0	0
totaal	244	37	39	24

Tabel V.5

Cerebroventriculaire bloedingen uitgesplitst in subependymale bloedingen (SEH), intraventriculaire bloedingen (IVH), en parenchymbloedingen (ICH) en onderverdeeld naar zwangerschapsduur.

V.1.4.4. Bloedingen en andere afwijkingen.

In tabel V.7 wordt opnieuw een overzicht gegeven van de gevonden afwijkingen, ditmaal in relatie tot ventrikelbevindingen en afwijkingen in de lamina germinativa en in het overige hersenparenchym. Zoals blijkt werden bij een groot aantal patiënten ventrikelverwijdingen gezien. Een geringe ventrikelverwijding (LVI 0.35 tot 0.40) werd gevonden bij 16 patiënten, in 5 gevallen zonder dat tevoren een bloeding was gezien. Bij 23 patiënten werd een matige tot ernstige ventrikelverwijding (LVI > 0.40)

geboortegewicht, in grammen	gehele populatie	SEH	IVH	ICH
<1000	35	4	6	2
1000 - 1499	106	15	21	15
1500 - 1999	74	15	10	5
2000 - 2499	21	3	1	2
≥2500	8	0	1	0
totaal	244	37	39	24

Tabel V.6

Cerebroventriculaire bloedingen uitgesplitst in subependymale bloedingen (SEH), intraventriculaire bloedingen (IVH), en parenchymbloedingen (ICH) en onderverdeeld naar geboortegewicht.

gevonden. Bij 3 van hen was sprake van een acute hydrocephalus met een in 1 tot 2 dagen boven de 0.50 toenemende laterale ventrikelindex; in de overige gevallen nam de LVI in 3 tot 14 dagen toe tot boven de 0.40. Bij de met een * aangegeven patiënt bestond een progressieve hydrocephalus van onduide-

	SEH	IVH	ICH	andere afwijkingen
normaal ventrikelsysteem	31	18 (4)	5 (3)	19 (3)
geringe ventrikelverwijding	5	5	1	5 (1)
matige/ernstige/progressieve verwijding	0	6 (5)	10 (6)	1 *
passagère ventrikelverwijding	1	7 (1)	5	0
restverwijding na passagère verwijding	0	3	3	0
asymmetrisch ventrikelsysteem	2	6	8	6 *
subependymale cysten	4	7	1	7
porencephale cysten	0	0	9	0
periventriculaire leucomalacie	1	2	0	5
lamina germinativa infarct	2	3	0	12
totaal	37	39 (10)	24 (9)	29 (4)

Tabel V.7

Cerebroventriculaire bloedingen en andere afwijkingen in relatie tot ventrikelbevindingen en afwijkingen in de lamina germinativa en in het overige hersenparenchym. Bij een aantal patienten werd meer dan één afwijking gevonden.

Tussen haakjes de overleden patienten.

* zie tekst.

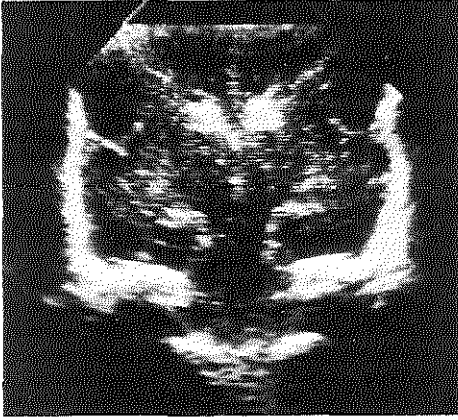
lijke genese. Bij plaatsing van een ventriculoperitoneale drain werd roestbruine liquor verkregen, hetgeen een post-haemorrhagische oorzaak waarschijnlijk maakt. Een bloeding kon echter noch per CT-scan, noch echo-encefalografisch worden aangetoond. Bij 7 andere patiënten moest vanwege een progressieve post-haemorrhagische hydrocephalus eveneens een ventrikel-drain worden ingebracht. Een groot aantal patiënten met matige en ernstige ventrikelverwijdingen overleed, onder wie 2 met een drain. Bij 13 patiënten werd een passagère post-haemorrhagische ventrikelverwijding gezien; bij hen steeg de LVI tot boven de 0.40 om daarna in 1 tot 2 weken tot normale waarden terug te keren. In figuur V.1. wordt dit verloop getoond. In 6 andere gevallen bleef na een aanvankelijke matige tot ernstige verwijding een geringe tot matige verwijding bestaan. Bij 22 patiënten werd een consistent asymmetrisch ventrikelsysteem gezien; bij 18 van hen was slechts één zijventrikel verwijd, bij de anderen beide. Bij 8 patiënten met een asymmetrie was sprake geweest van een parenchymbloeding, bij 8 anderen van minder ernstige bloedingen, en bij 6 werd een asymmetrisch systeem gevonden zonder voorafgaande bloeding.

Bij 18 andere patiënten met een intraventriculaire bloeding ontstond geen post-haemorrhagische verwijding. Bij 8 patiënten met een bloeding in de plexus chorioideus werd evenmin een secundaire ventrikelverwijding gevonden.

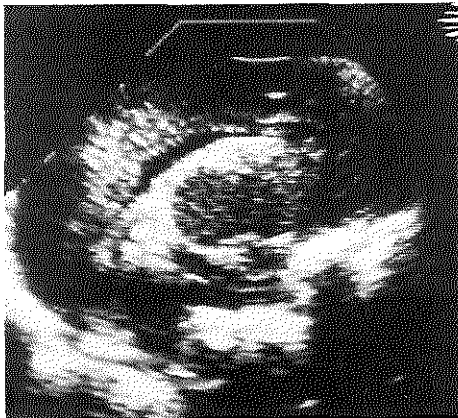
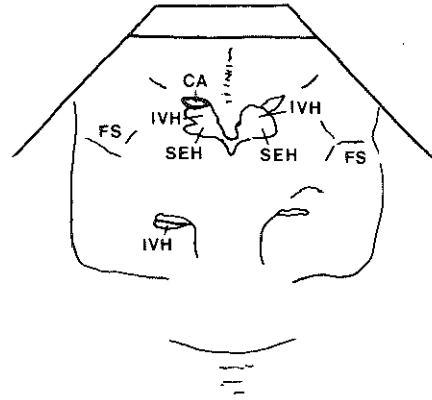
Bij 10 patiënten werden 1 tot 3 weken na een bloeding post-haemorrhagische cysten in de lamina germinativa gezien, bij 2 anderen met een bloeding werden cysten gezien reeds voordat een bloeding zichtbaar werd. Bij 2 patiënten ontwikkelde zich een subependymale cyste enige weken na de geboorte zonder dat van een bloeding sprake was geweest. Bij 5 patiënten werden reeds kort na de geboorte cysteme of spleetvormige afwijkingen in de lamina germinativa gezien en bij 3 patiënten andere afwijkingen. In één geval imponeerde de gevonden afwijking als een post-haemorrhagische cyste. De beelden worden getoond in figuur V.2.

Bij 9 van de 15 overlevende patiënten met een parenchymbloeding ontstonden één tot 3 weken na de bloeding porencephale veranderingen, in 5 gevallen te zamen met een ventrikelverwijding en bij 4 voerend tot een asymmetrisch ventrikelsysteem. Een aantal voorbeelden hiervan wordt getoond in figuren V.3., V.4., en V.5. Bij 8 andere patiënten werden vanaf 3 tot 8 weken na de

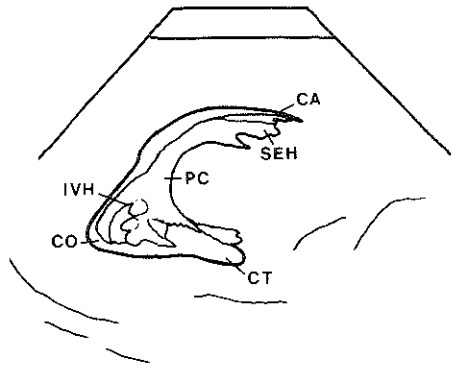
Figuur 1

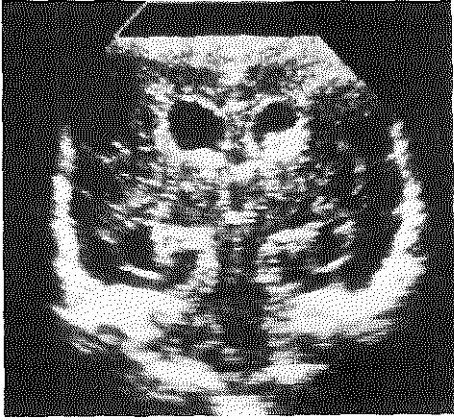


a₁

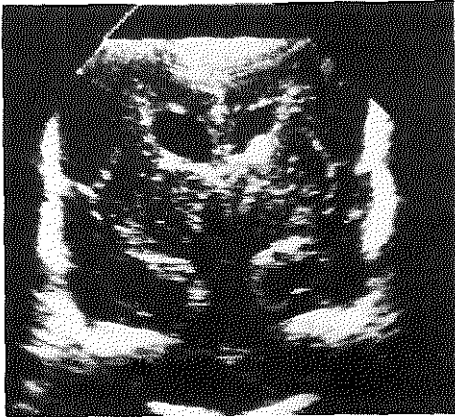
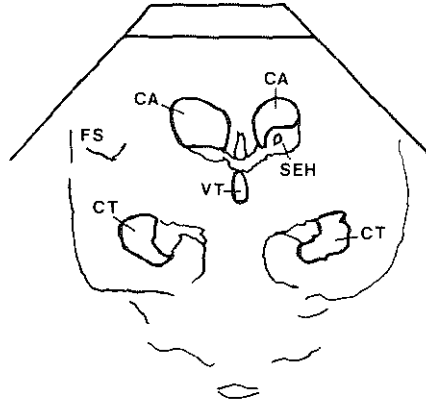


a₂

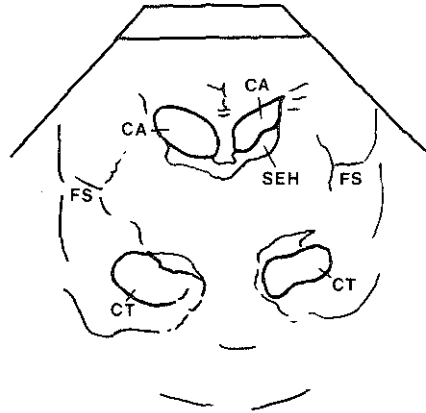


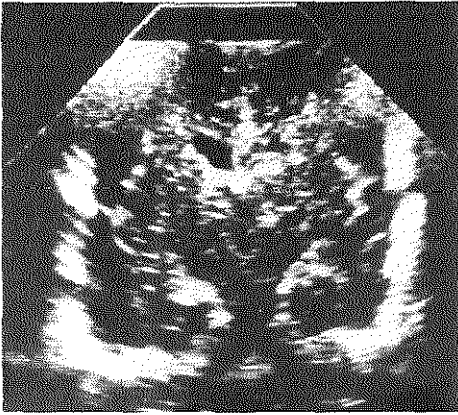


b

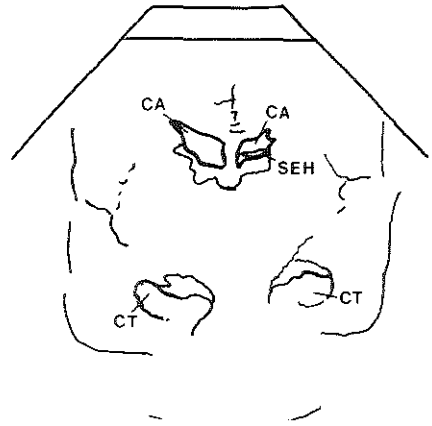


c





d



Figuur V.1 Patient J.H.; 30 w, 1200 g; SEH en IVH beiderzijds.

a. leeftijd 3 dagen; SEH en IVH beiderzijds, bloedingen in plexus chorioideus

1. coronaire coupe

2. parasagittale coupe

b. leeftijd 16 dagen; matige post-haemorrhagische ventrikelverwijding

coronaire coupe

c. leeftijd 33 dagen; ventrikelgrootte iets afgenomen

coronaire coupe

d. leeftijd 54 dagen; ventrikels vrijwel genormaliseerd

coronaire coupe

SEH : subependymale bloeding

IVH : intraventriculaire bloeding

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

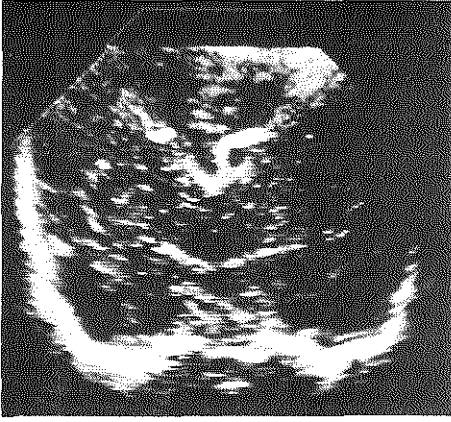
CT : cornu temporale van laterale ventrikel

CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

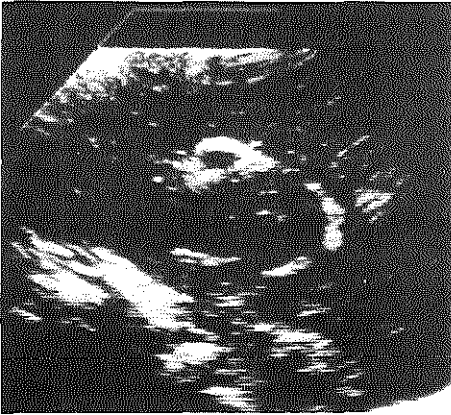
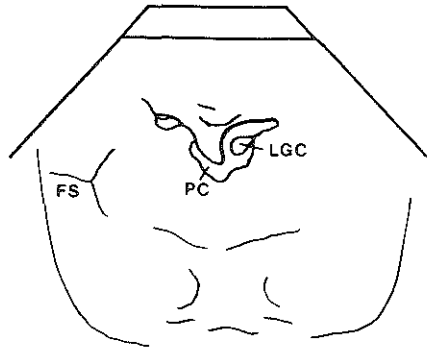
PC : plexus chorioideus

FS : fissura Sylvii

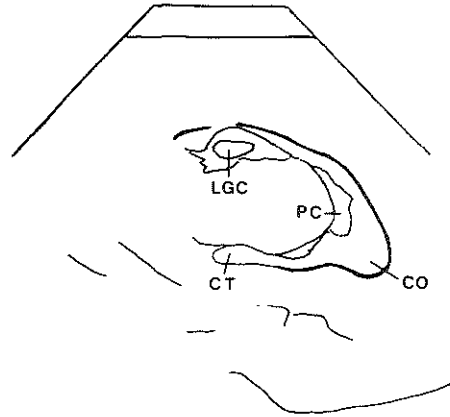
Figuur 2



1



2



Figuur V.2 Patient R.W.; 32 w. 1800 g; lamina germinativa cyste
leeftijd 1 dag

1. coronaire coupe

2. parasagittale coupe

LGC: lamina germinativa cyste

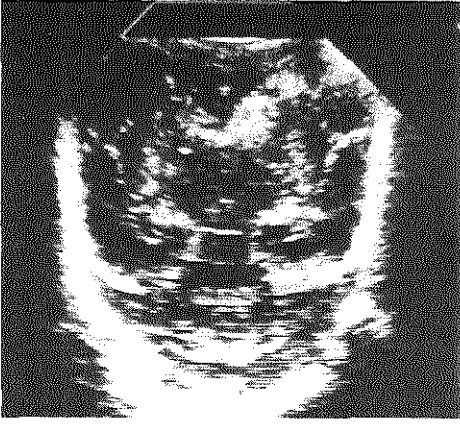
CT : cornu temporale van laterale ventrikel

CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

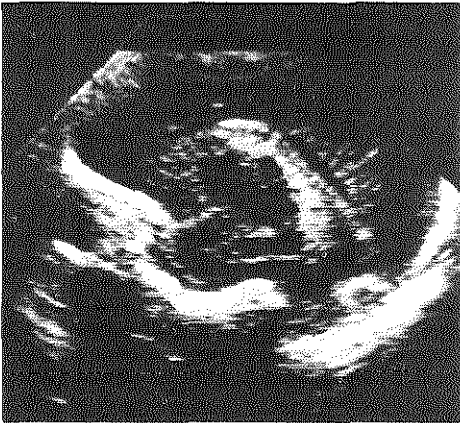
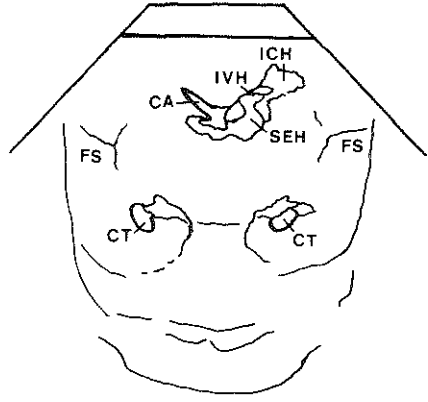
PC : plexus chorioideus

FS : fissura Sylvii

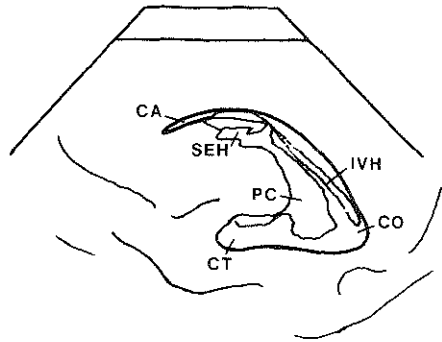
Figuur 3

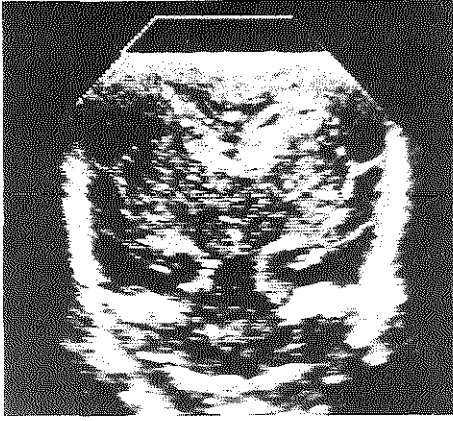


a₁

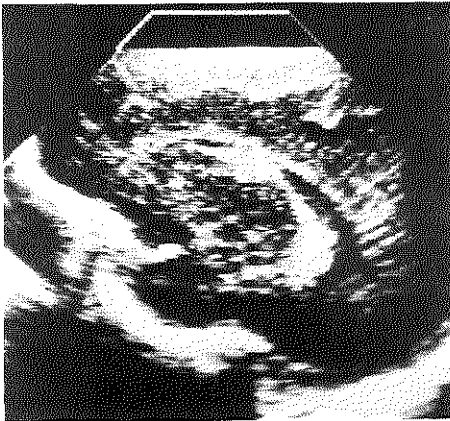
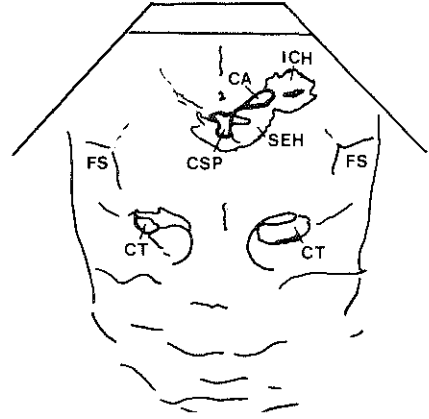


a₂

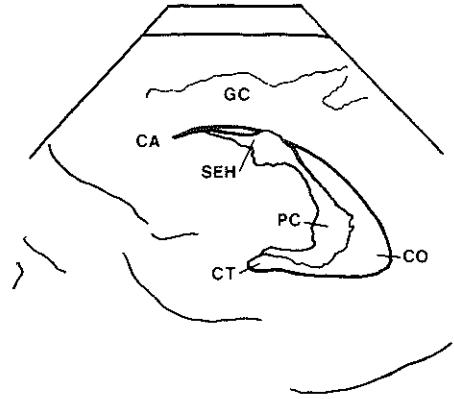


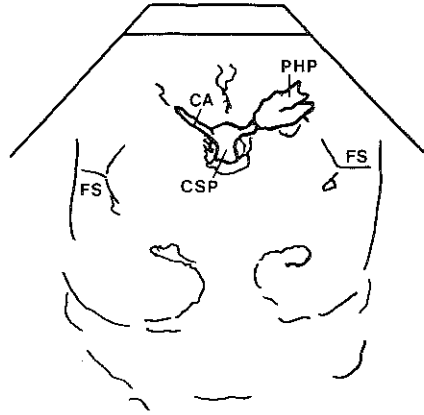
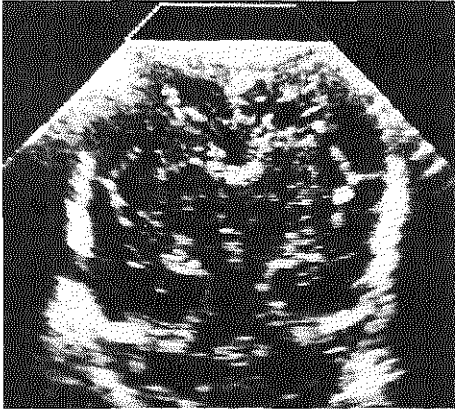


b₁



b₂





C

Figuur V.3 Patient I.D.: 27 w, 1100 g: SEH, IVH en ICH

- a. leeftijd 7 dagen: SEH, IVH, en ICH paraventriculair
 - 1. coronaire coupe
 - 2. parasagittale coupe
- b. leeftijd 21 dagen: beginnende cystevorming
 - 1. coronaire coupe
 - 2. parasagittale coupe
- c. leeftijd 42 dagen: porencephalie paraventriculair
 - 1. coronaire coupe

SEH : subependymale bloeding

IVH : intraventriculaire bloeding

ICH : parenchymbloeding

PHP: post-haemorrhagische porencephalie

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

CT : cornu temporale van laterale ventrikel

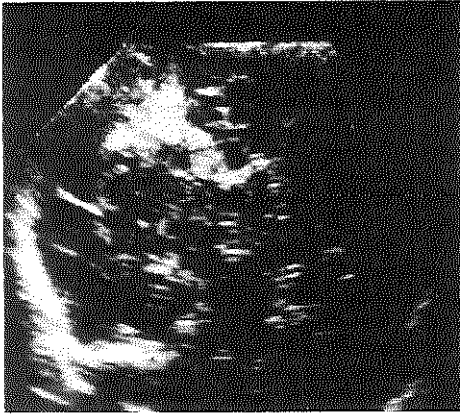
CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

CSP: cavum septi pellucidi

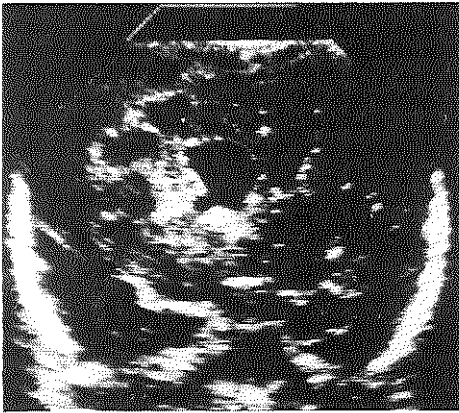
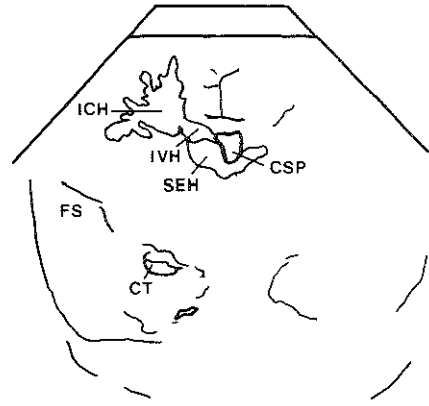
PC : plexus chorioideus

FS : fissura Sylvii

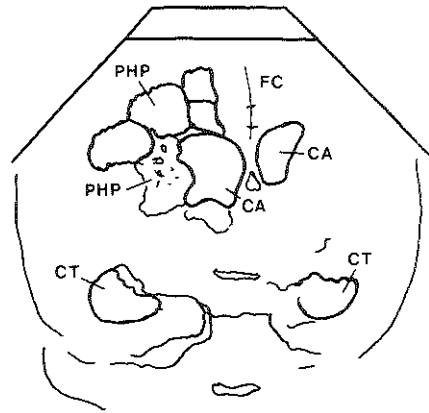
Figuur 4



a



b



Figuur V.4 Patient L.B.; 34 w, 2300 g; SEH, IVH, ICH

a. leeftijd 1 dag; eenzijdige SEH, IVH, en ICH
coronaire coupe

b. leeftijd 16 dagen; hydrocephalus en massale porencephalie
coronaire coupe

SEH: subependymale bloeding

IVH: intraventriculaire bloeding

ICH: parenchymbloeding

PHP: post-haemorrhagische porencephalie

CA: cornu anterius van laterale ventrikel

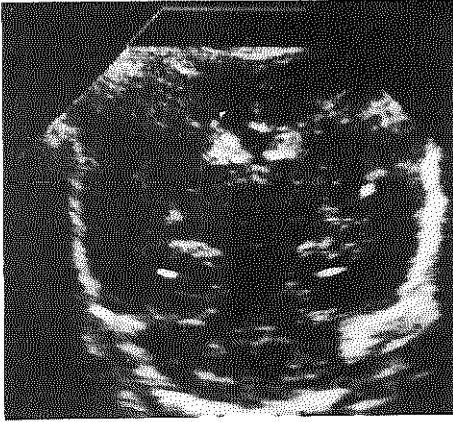
CT: cornu temporale van laterale ventrikel

CSP: cavum septi pellucidi

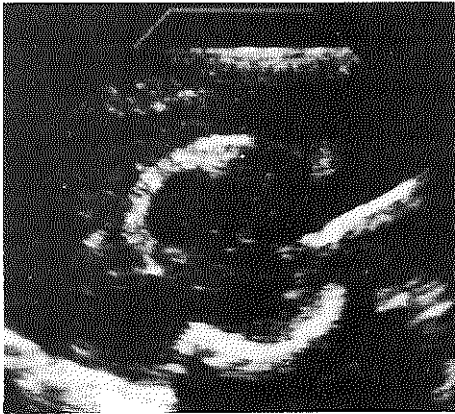
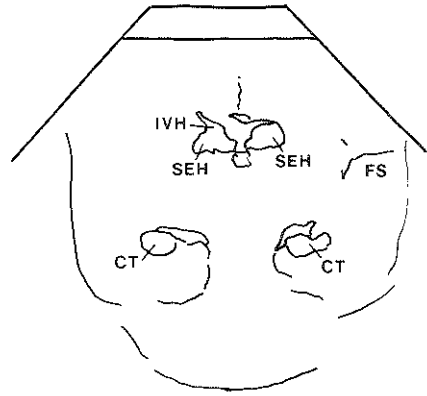
FC: falx cerebri

FS: fissura Sylvii

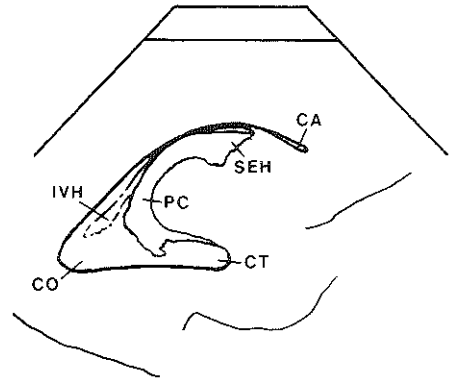
Figuur 5

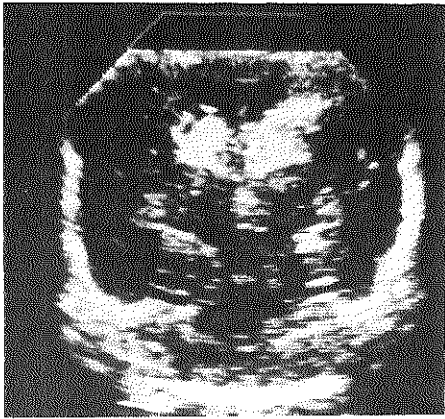


a₁

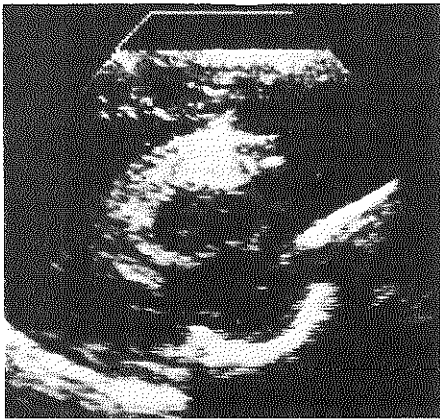
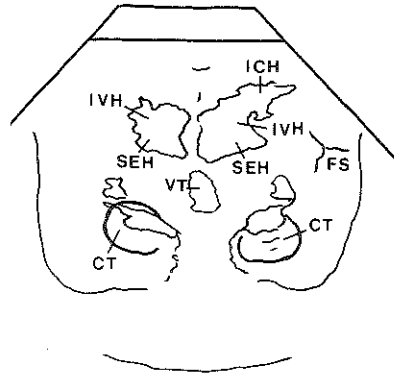


a₂

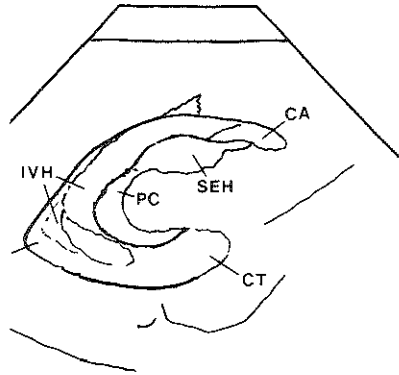


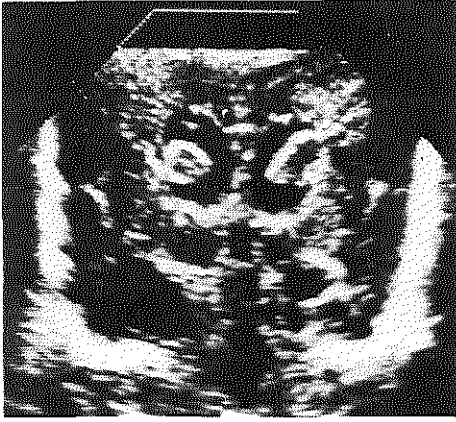


b₁

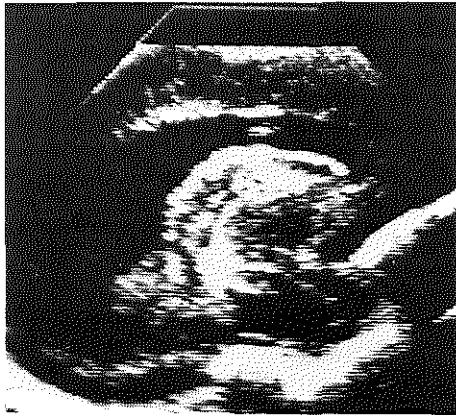
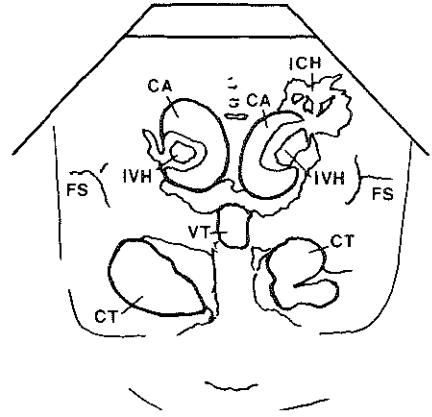


b₂

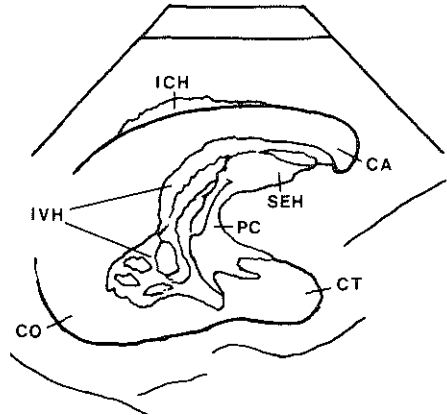




C₁



C₂



Figuur V.5 Patient R.H.: 28 w, 1200 g; SEH en IVH beiderzijds, ICH

a. leeftijd 1 dag; SEH en matige IVH beiderzijds

1. coronaire coupe

2. parasagittale coupe

b. leeftijd 2 dagen; uitbreiding van de bloedingen, eenzijdig ook in hersenparenchym

1. coronaire coupe

2. parasagittale coupe

c. leeftijd 21 dagen; forse post-haemorrhagische hydrocephalus, centrale opheldering van de intraventriculaire stolsels, beginnende porencephalie

1. coronaire coupe

2. parasagittale coupe

SEH: subependymale bloeding

IVH: intraventriculaire bloeding

ICH: parenchymbloeding

CA: cornu anterius van laterale ventrikel

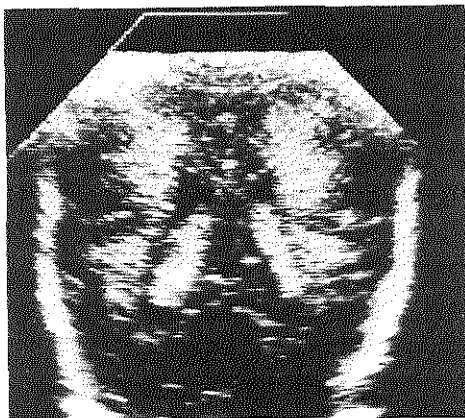
CT: cornu temporale van laterale ventrikel

CP: cornu posterius van laterale ventrikel

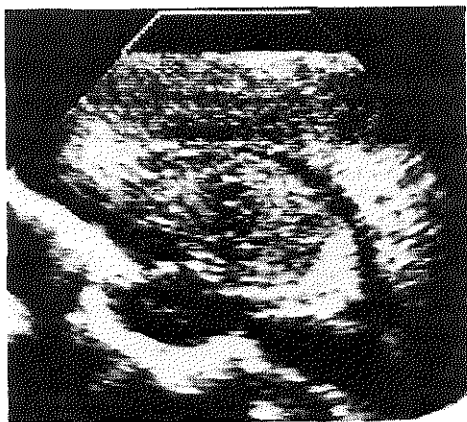
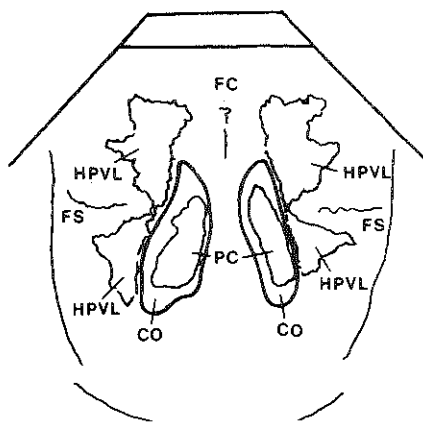
VT: ventriculus tertius

FS: fissura Sylvii

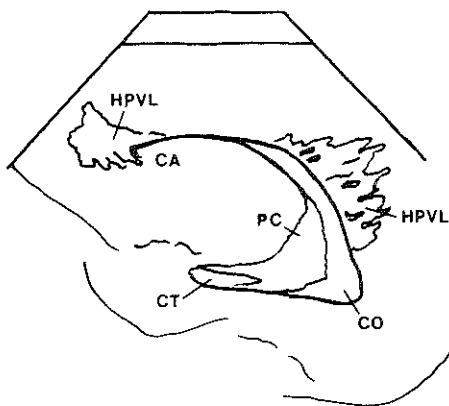
Figuur 6

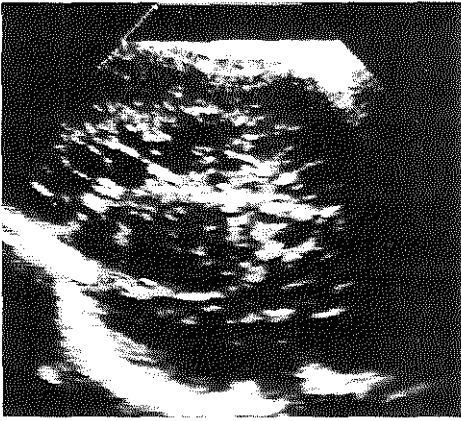


a₁

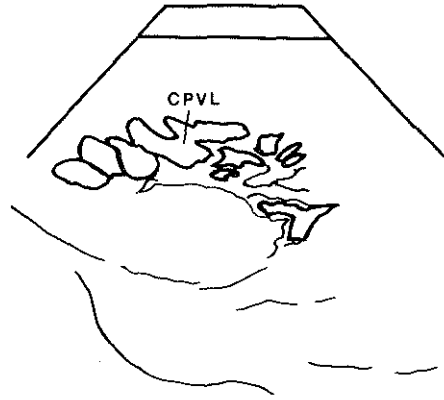


a₂





b



Figuur V.6 Patient M.Z.: 30 w. 1200 g; haemorrhagische periventriculaire leucomalacie na sepsis

a. leeftijd 3 weken; paraventriculaire echodense gebieden

1. coronaire coupe door pars intermedia ventriculi

2. parasagittale coupe

b. leeftijd 4 weken; massale cisteuze degeneratie van paraventriculaire gebieden
parasagittale coupe

HPVL: haemorrhagische periventriculaire leucomalacie

CPVL: cisteuze periventriculaire leucomalacie

CA : cornu anterius van laterale ventrikel

CT : cornu temporale van laterale ventrikel

CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

PC : plexus chorioideus

FS : fissura Sylvii

FC : falx cerebri

geboorte cysteuze veranderingen gezien passend bij een ernstige periventriculaire leucomalacie, in 6 gevallen nadat aanvankelijk echodense gebieden waren waargenomen. Bij 3 van de 8 waren tevens bloedingen zichtbaar, bij de overige 5 werden geen andere afwijkingen gezien. In figuur V.6. worden beeld en verloop van een periventriculaire leucomalacie getoond. De in de tabel genoemde lamina germinativa infarcten zijn echodense afwijkingen in het gebied van de nucleus caudatus die bij 17 veelal enige weken oude patiënten geleidelijk aan zichtbaar werden. Het beeld lijkt te passen bij een subependymale necrose zoals beschreven door Takashima et al. (1979)

V.2. Echografisch onderzoek op de leeftijd van één jaar.

V.2.1. Bevindingen.

In de na-onderzoekspopulatie van 129 patiënten werden bij 31 patiënten echoencephalografische afwijkingen gevonden. In tabel V.8 en tabel V.9 wordt een overzicht gegeven van de echografische bevindingen uit de neonatale periode en op de leeftijd van één jaar ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. Op de leeftijd van één jaar was in 4 gevallen sprake van een borderline verwijd ventrikelsysteem, in 8 gevallen van een symmetrisch verwijd ventrikelsysteem, en in 19 gevallen van een asymmetrisch verwijd systeem. Bij 7 patiënten werd een porencephale verwijding van één of beide zijventrikels gezien.

V.2.2. Vergelijking van de bevindingen op één jaar met de neonatale bevindingen.

In 2 van de 4 gevallen van een borderline ventrikelverwijding, in 2 van de 8 met een symmetrische verwijding, en in 1 van de 19 met een asymmetrische verwijding waren in de neonatale periode geen afwijkingen gezien. Zesentwintig van de echografische onderzoeken waren zowel op één jaar als neonataal afwijkend; in 21 gevallen was er tevoren sprake geweest van een cerebroventriculaire bloeding en in 5 van een andere afwijking. Bij 6 van de 26 met symmetrisch of asymmetrisch verwijde ventrikels op één jaar was in de neonatale periode echter geen ventrikelverwijding of asymmetrie geconstateerd; bij 4 van de 6 was oorspronkelijk een bloeding gezien en bij de 2 anderen een andere afwijking. Bij 4 patiënten, daarentegen, werd op de leeftijd van één jaar geen verwijd ventrikelsysteem gezien nadat in de neonatale periode een geringe verwijding was vastgesteld. Bij 39 andere

zwangerschaps- duur, in weken	gehele populatie	echografie na de geboorte			echografie op één jaar		
		geen afwijkingen	CVH	andere afwijkingen	geen afwijkingen	borderline	afwijkend
<28	7	0	7	0	5	0	2
28 – 29 ^{6/7}	22	5	13	4	19	0	3
30 – 31 ^{6/7}	41	19	19	3	30	0	11 **▲
32 – 33 ^{6/7}	38	25	11	2	28	3 **▲	7 *
34 – 35 ^{6/7}	17	12	2	3	13	1 ▲	3 ▲
36 – 36 ^{6/7}	4	3	1	0	3	0	1
totaal	129	64 {49.6}	53 {41.1}	12 {9.3}	98 {76.0}	4 {3.1}	27 {20.9}

Tabel V.8

Overzicht van de na-onderzoekspopulatie naar zwangerschapsduur met daarbij vermeld de echografische bevindingen in de neonatale periode en op de leeftijd van één jaar.

Tussen haakjes de gevonden totalen als percentage van de gehele populatie.

* patient met voor het eerst afwijkingen op de leeftijd van één jaar.

▲ patient met oorspronkelijk andere afwijkingen dan cerebroventriculaire bloedingen.

geboortegewicht. in grammen	gehele populatie	echografie na de geboorte			echografie op één jaar		
		geen afwijkingen	CVH	andere afwijkingen	geen afwijkingen	borderline	afwijkend
<1000	13	7	6	0	11	0	2 *
1000 - 1499	59	24	26	9	45	2 *▲	12 *▲
1500 - 1999	41	25	14	2	31	2 *▲	8 *
2000 - 2499	13	6	6	1	9	0	4 ▲
>2500	3	2	1	0	2	0	1
totaal	129	64 (49.6)	53 (41.1)	12 (9.3)	98 (76.0)	4 (3.1)	27 (20.9)

Tabel V.9

Overzicht van de na-onderzoekspopulatie naar geboortegewicht met daarbij vermeld de echografische bevindingen in de neonatale periode en op de leeftijd van één jaar.

Tussen haakjes de gevonden totalen als percentage van de gehele populatie.

* patient met voor het eerst afwijkingen op de leeftijd van één jaar.

▲ patient met oorspronkelijk ander afwijkingen dan cerebroventriculaire bloedingen.

patiënten met op één jaar normale bevindingen waren in de neonatale periode eveneens afwijkingen gezien: in 13 gevallen was sprake geweest van een subependymale bloeding, in 14 gevallen van een intraventriculaire bloeding, in 5 gevallen van een parenchymbloeding, en in 7 gevallen van een andere afwijking. In figuren V.7. en V.8. worden voorbeelden van afwijkende bevindingen getoond. Bij 59 patiënten werden noch in de neonatale periode, noch op de leeftijd van één jaar afwijkingen gezien.

V.3. Ontwikkelingsneurologisch onderzoek op één jaar.

V.3.1. Bevindingen.

Van de 200 patiënten van wie op de leeftijd van één jaar gegevens over de psychomotore en mentale ontwikkeling beschikbaar waren vertoonden 50 ontwikkelingsneurologische stoornissen. In 33 gevallen was sprake van een

geringe ontwikkelingsstoornissen

(*minor handicap*)

niet gaan zitten, staan, kruipen	22
houterige motoriek	8
dissociatie van neurologische rijping	4
retrolentale fibroplasie I, II	2
ontwikkelingsquotient 70 - 85	2
totaal aantal patiënten	33

ernstige ontwikkelingsstoornissen

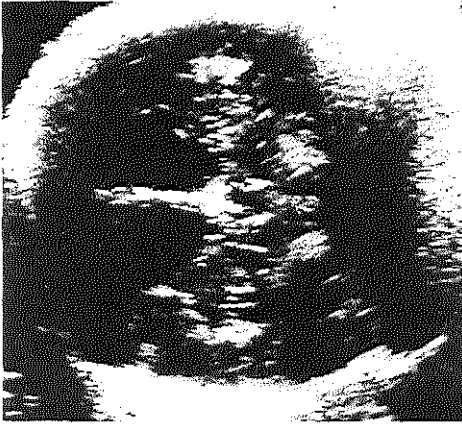
(*major handicap*)

niet kunnen zitten	2
spasticiteit; hemi-, tri-, tetraplegie	13
ontwikkelingsquotient <70	1
ventrikeldrain met ontwikkelingsstoornis	5
totaal aantal patiënten	17

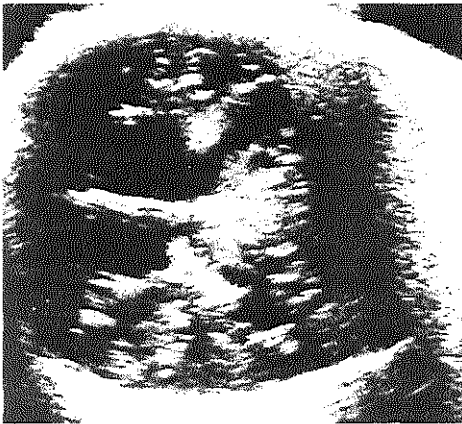
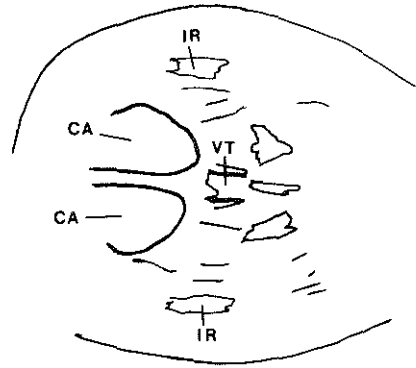
Tabel V.10

Criteria voor de classificatie van ontwikkelingsneurologische stoornissen op de leeftijd van één jaar en bevindingen bij 200 voormalig preterme neonaten. Bij een aantal patiënten waren meerdere stoornissen tegelijkertijd aanwezig (naar Stewart et al. 1983).

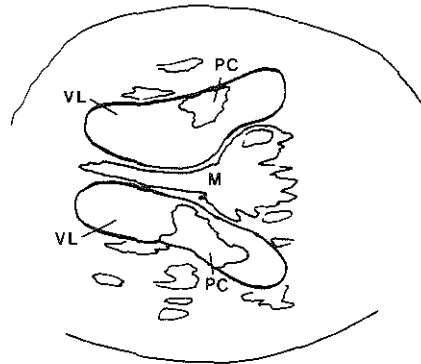
Figuur 7

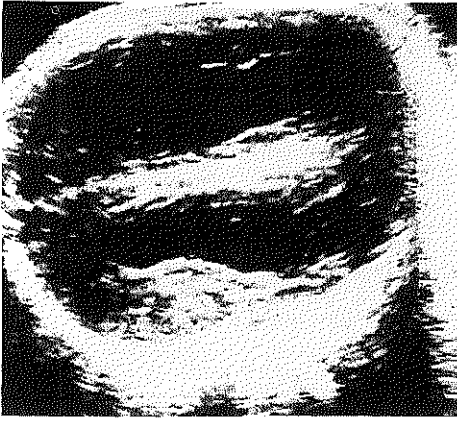


1a

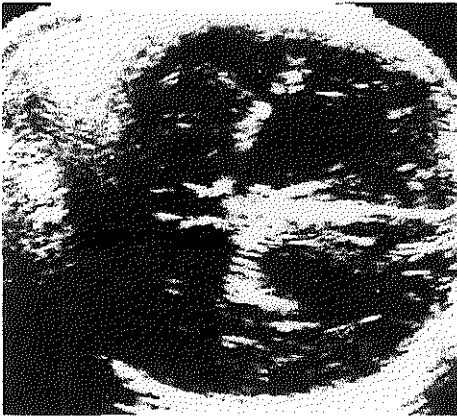
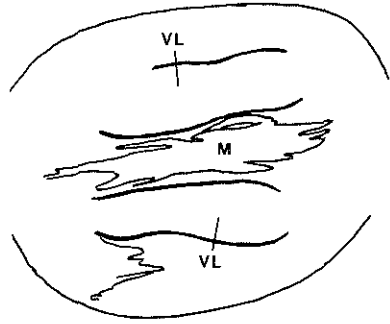


1b

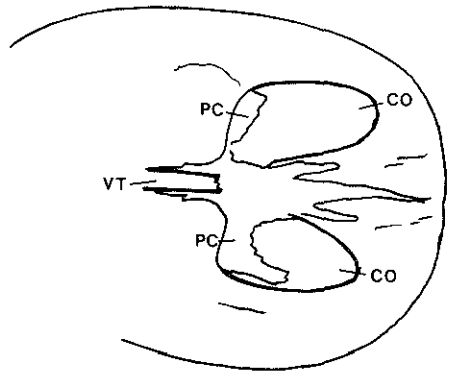




2a



2b



Figuur V.7 Patient R.H.: 28 w, 1100 g; SEH, IVH, ICH; progressieve hydrocephalus, ventriculo-peritoneale drain; lichte ventrikelasymmetrie.
leeftijd 50 weken na à terme datum

1. a. coronaire coupe, temporaal
b. coronaire coupe, parietaal
2. a. semi-axiale coupe
b. semi-axiale coupe, sella media

VL : laterale ventrikel

VT : derde ventrikel

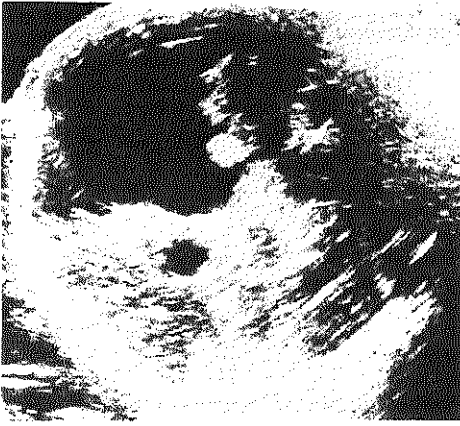
CO : cornu occipitale van laterale ventrikel

PC : plexus chorioideus

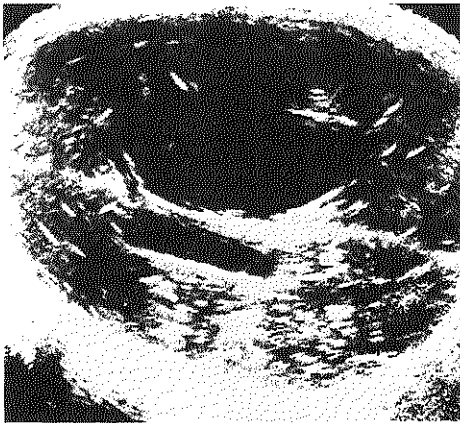
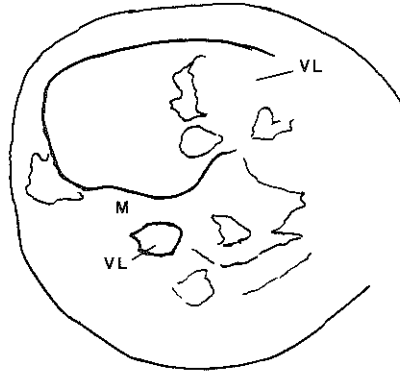
IR : insula Reilli

M : "middenecho"

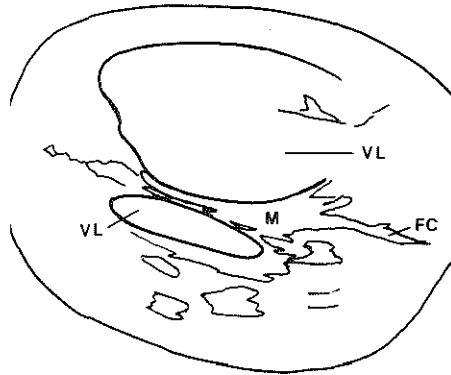
Figuur 8



1



2



Figuur V.6 Patient L.B.; 34 w, 2300 g; SEH, IVH, ICH; massale porencephalie van een hemisfeer, asymmetrisch ventrikelsysteem met verdringing van de middenecho.

leeftijd 56 weken na à terme datum
1. coronaire coupe, temporoparietaal

2. semi-axiale coupe, sella media

VL : laterale ventrikel

FC : falx cerebri

M : "middenecho"

geringe stoornis, dat wil zeggen dat de patiënt één of meerdere afwijkingen vertoonde die in tabel V.10 "geringe stoornissen" worden genoemd. In 17 gevallen was sprake van een ernstige stoornis; deze patiënten vertoonden één of meerdere onder "ernstige stoornissen" genoemde afwijkingen.

In tabel V.11 en V.12 wordt een overzicht gegeven van de gevonden ontwikkelingsstoornissen ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. In tabel V.13 worden de stoornissen cumulatief naar geboortegewicht opgegeven.

zwangerschaps- duur. in weken	follow-up populatie	geringe stoornissen	ernstige stoornissen
<28	8	3	1
28 - 29 ^{6/7}	32	7	3 ▼
30 - 31 ^{6/7}	60	14	4
32 - 33 ^{6/7}	66	6	6 ▼▼▼▼▼
34 - 35 ^{6/7}	22	2	1
36 - 36 ^{6/7}	12	1	2
totaal	200	33 (16.5)	17 (8.5)

Tabel V.11

Ontwikkelingsneurologische stoornissen op de leeftijd van één jaar in de follow-up populatie van 200 voormalig pretermen, ingedeeld naar zwangerschapsduur.

Tussen haakjes de totalen als percentage van de gehele follow-up populatie.

▼ patiënt met ventrikeldrain.

geboortegewicht. in grammen	follow-up populatie	geringe stoornissen	ernstige stoornissen
<1000	19	7	0
1000 - 1499	85	15	7 ▼
1500 - 1999	69	8	7 ▼▼▼▼
2000 - 2499	19	2	3
≥2500	8	1	0
totaal	200	33 (16.5)	17 (8.5)

Tabel V.12

Ontwikkelingsneurologische stoornissen op de leeftijd van één jaar in de follow-up populatie van 200 voormalig pretermen, ingedeeld naar geboortegewicht.

Tussen haakjes de totalen als percentage van de gehele follow-up populatie.

▼ patient met ventrikeldrain.

geboortegewicht. in grammen	follow-up populatie	geringe stoornissen	ernstige stoornissen
<1000	19	7	0
<1500	104	22	7
<2000	173	30	14
<2500	192	32	17
allen	200	33	17

Tabel V.13

Ontwikkelingsneurologische stoornissen in de follow-up populatie van 200 voormalig pretermen, cumulatief naar oorspronkelijk geboortegewicht.

V.3.2. Ontwikkelingsneurologische bevindingen en oorspronkelijk echo- grafisch beeld.

Acht van de 100 patiënten zonder echografische afwijkingen in de neonatale periode toonden stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar. Tien van de 35 patiënten met oorspronkelijk subependymale bloedingen, 10 van de 26 met intraventriculaire bloedingen, en 8 van de 16 met parenchymbloedingen toonden stoornissen.

Geen van de patiënten zonder echografische afwijkingen in de neonatale periode toonde een ernstige ontwikkelingsstoornis op één jaar tegen 4 van

de 35 met een subependymale bloeding, 3 van de 26 met een intraventriculaire bloeding, en 7 van de 16 met een parenchymbloeding.

In de groep patiënten met andere afwijkingen vertoonden 14 van de 23 stoornissen in de ontwikkeling, van wie 3 ernstige.

In tabel V.14 wordt een overzicht gegeven van de ontwikkeling ingedeeld naar oorspronkelijke echo-encephalografische bevindingen.

psychomotore en mentale ontwikkeling op één jaar	echografische bevindingen in de neonatale periode					
	gehele populatie	geen afwijkingen	SEH	IVH	ICH	andere afwijkingen
normaal	150	92	25	16	8	9
geringe stoornis	33	8	6	7	1	11
ernstige stoornis	17	0	4	3	7	3

Tabel V.14

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en oorspronkelijke echo-encephalografische bevindingen bij 200 preterm geboren.

V.3.3. Ontwikkelingsneurologisch en echo-encephalografisch na-onderzoek.

In de na-onderzoekspopulatie van 129 patiënten bij wie ook echo-encephalografisch na-onderzoek werd verricht werden bij 32 patiënten stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling gevonden. In tabel V.15 en tabel V.16 wordt een overzicht gegeven van de resultaten van het echo-encephalografisch onderzoek op de leeftijd van één jaar en van de beoordeling van de psychomotore en mentale ontwikkeling op één jaar, ingedeeld naar zwangerschapsduur en geboortegewicht. In 22 van de 32 gevallen was sprake van een geringe stoornis en in 10 van een ernstige. Dertien van de 98 patiënten zonder echografische afwijkingen op de leeftijd van één jaar toonden stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar. Eén van de 4 patiënten met een borderline ventrikelverwijding, 5 van de 8 met een symmetrische ventrikelverwijding, en 13 van de 19 met een asymmetrische verwijding toonden stoornissen. Geen van de patiënten zonder ventrikelverwijding of met een borderline verwijding vertoonden ernstige

zwangerschaps- duur, in weken	follow-up populatie	echo-encephalografie op de leeftijd van één jaar			ontwikkelingsneurologische status op de leeftijd van één jaar		
		geen afwijkingen	borderline	afwijkend	normaal	geringe stoornissen	ernstige stoornissen
<28	7	5	0	2	3	3	1
28 - 29 ^{6/7}	22	19	0	3	16	5 *	1 ▼
30 - 31 ^{6/7}	41	30	0	11 ^{**▲}	29	9 ^{**}	3
32 - 33 ^{6/7}	38	28	3 ^{**▲}	7 *	32	3 *	3 ▼▼
34 - 35 ^{6/7}	17	13	1 ▲	3 ▲	14	2	1
36 - 36 ^{6/7}	4	3	0	1	3	0	1
totaal	129	98 (76.0)	4 (3.1)	27 (20.9)	97 (75.2)	22 (17.0)	10 (7.8)

Tabel V.15

Resultaten van het echo-encephalografisch en ontwikkelingsneurologisch onderzoek op de leeftijd van één jaar bij 129 voormalig preterme neonaten ingedeeld naar zwangerschapsduur.

Tussen haakjes de totalen als percentage van de follow-up populatie.

* patient met voor het eerst afwijking op de leeftijd van één jaar.

▲ patient met oorspronkelijk andere afwijking dan cerebroventriculaire bloeding.

• patient zonder echografische afwijkingen, neonataal noch op één jaar.

▼ patient met ventrikeldrain.

geboortegewicht, in grammen	follow-up populatie	echo-encephalografie op de leeftijd van één jaar			ontwikkelingsneurologische status op de leeftijd van één jaar		
		geen afwijkingen	borderline	afwijkend	normaal	geringe stoornissen	ernstige stoornissen
<1000	13	11	0	2 *	0	5 **	0
1000 - 1499	59	45	2 *▲	12 *▲	42	12 *	5 ▼
1500 - 1999	41	31	2 *▲	8 *	35	3 *	3 ▼▼
2000 - 2499	13	9	0	4 ▲	10	1	2
≥2500	3	2	0	1	2	1	0
totaal	129	98 (76.0)	4 (3.1)	27 (20.9)	97 (75.2)	22 (17.0)	10 (7.8)

Tabel V.16

Resultaten van het echo-encephalografisch en ontwikkelingsneurologisch onderzoek op de leeftijd van één jaar bij 129 voormalig preterme neonaten ingedeeld naar geboortegewicht.

Tussen haakjes de totalen als percentage van de follow-up populatie.

* patient met voor het eerst afwijking op de leeftijd van één jaar.

▲ patient met oorspronkelijk andere afwijking dan cerebroventriculaire bloeding.

• patient zonder echografische afwijkingen, neonataal noch op één jaar.

▼ patient met ventrikeldrain.

echografische bevindingen op één jaar

psychomotore en mentale ontwikkeling op één jaar	gehele populatie	geen afwijkingen	borderline ventrikel- verwijding	symmetrische ventrikel- verwijding	asymmetrische ventrikel- verwijding
normaal	97	85	3	3	6
geringe stoornis	22	13	1	3	5
ernstige stoornis	10	0	0	2	8

Tabel V.17

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en echo-encefalografische bevindingen op één jaar bij 129 preterm geboren.

stoornissen, tegen 2 van de 8 met een symmetrische ventrikelverwijding en 8 van de 19 met een asymmetrische verwijding.

In tabel V.17 wordt een overzicht gegeven van de ontwikkeling ingedeeld naar echografische bevindingen op de leeftijd van één jaar.

V.3.4. Psychomotore en mentale ontwikkeling en echo-encephalografische bevindingen.

Bij 4 patiënten, allen met geringe stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling, werden noch in de neonatale periode, noch op de leeftijd van één jaar echo-encephalografische afwijkingen gevonden. Bij 2 andere patiënten, eveneens met geringe stoornissen, werden alleen op de leeftijd van één jaar echografische afwijkingen gezien; bij beiden was sprake van een symmetrische ventrikelverwijding.

Bij 9 patiënten met geringe stoornissen werden geen echo-encephalografische afwijkingen gezien op de leeftijd van één jaar, terwijl deze in

echografie op één jaar	echografie na de geboorte					
	geen afwijkingen	SEH	IVH	ICH	andere afwijkingen	totaal
normaal	59 (4/0)	13 (3/0)	14 (3/0)	5 (1/0)	7 (2/0)	98 (13/0)
borderline	2 (0/0)				2 (1/0)	4 (1/0)
symmetrisch verwijd ventrikelsysteem	2 (2/0)	3 (1/1)	3 (0/1)			8 (3/2)
asymmetrisch verwijd ventrikelsysteem	1 (0/0)		6 (3/1)	9 (0/6)	3 (2/1)	19 (5/8)
totaal	64 (6/0)	16 (4/1)	23 (6/2)	14 (1/6)	12 (5/1)	129 (22/10)

Tabel V.18

Overzicht van de echo-encephalografische bevindingen bij 129 patiënten die zowel neonataal als op de leeftijd van één jaar werden onderzocht en de relatie tussen de echografische bevindingen en de ontwikkelingsneurologische toestand op één jaar.

Tussen haakjes het aantal patiënten met ontwikkelingsstoornissen; vóór de schuine streep de patiënten met geringe stoornissen, ná de streep de patiënten met ernstige stoornissen.

de neonatale periode wel waren gevonden; bij 3 van de 9 was tevoren een subependymale bloeding gezien, bij 3 een intraventriculaire bloeding, bij 1 een parenchymbloeding, en bij 2 een lamina germinativa infarct. Bij de overige 17 patiënten met stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling onder wie alle 10 met ernstige stoornissen, werden zowel in de neonatale periode als op de leeftijd van één jaar echografische afwijkingen gezien. Bij 13 van de 17 was in de neonatale periode sprake geweest van een cerebroventriculaire bloeding en bij 4 van een andere afwijking. Bij 9 van de 10 patiënten met een ernstige ontwikkelingsstoornis was oorspronkelijk een bloeding gezien; bij 1 van de 9 patiënten was dit een subependymale bloeding, bij 2 een intraventriculaire bloeding, en bij 6 een parenchymbloeding. Bij 8 van de 10 was sprake van een asymmetrisch ventrikelsysteem op de leeftijd van één jaar, bij 7 van de 8 volgend op een bloeding, bij de andere volgend op een "primaire" ventrikelasymmetrie. Bij 2 van de 10 bestond een symmetrisch verwijd ventrikelsysteem, bij 1 patiënt na een subependymale bloeding en bij 1 na een intraventriculaire bloeding. In tabel V.18 wordt een overzicht gegeven van alle bovengenoemde bevindingen. Enerzijds worden de resultaten van het echo-encefalografisch onderzoek in de neonatale periode en op de leeftijd van één jaar vermeld en anderzijds wordt, tussen de haakjes, het aantal van de ontwikkelingsstoornissen behorend bij de verschillende echografische onderzoeksbevindingen aangegeven.

HOOFDSTUK VI

Discussie en conclusies.

Samenvatting.

In dit hoofdstuk wordt nader op de in het vorige hoofdstuk vermelde onderzoeksbevindingen ingegaan. Daarbij wordt gepoogd een antwoord te geven op de aan het onderzoek ten grondslag liggende vragen.

De incidentie van cerebroventriculaire bloedingen in onze onderzoekspopulatie bedroeg ongeveer 40%. De bloedingen werden met name gezien bij prematuren geboren na een korte zwangerschapsduur. Er bleek daarnaast een duidelijk verband te zijn tussen het optreden van bloedingen enerzijds en vaginale geboorte en het ontstaan van ademhalingsproblemen, hypoxaemie, acidose, en mechanische ventilatie anderzijds. De bloedingen bleken ernstiger te zijn bij een kortere zwangerschapsduur.

Hoewel de bloedingen zelf na enige dagen tot weken echo-encephalografisch niet meer konden worden waargenomen werden bij vele patiënten, al dan niet voorbijgaande, secundaire afwijkingen als ventrikelverwijdingen en por-encephale cysten gezien. Soortgelijke afwijkingen ontstonden ook bij een aantal andere patiënten zonder voorafgaande bloedingen. Eén en ander lijkt te passen in huidige inzichten in de ontstaanswijze van cerebroventriculaire afwijkingen van de preterme neonat.

De ernst van de restafwijkingen bleek te zijn gerelateerd aan de ernst van de oorspronkelijke laesies.

Het echografisch beeld op de leeftijd van 2 tot 3 maanden, met name het beeld van ventrikelvorm en -grootte, bleek zeer goed overeen te komen met het beeld op de leeftijd van één jaar.

Het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen leek te zijn gerelateerd aan de ernst van de echo-encephalografisch waarneembare laesies in de neonatale periode. Daarnaast bleek een verband te bestaan tussen de ernst van de ontwikkelingsstoornissen en de ernst van de restafwijkingen, waarbij met name asymmetrische ventrikelverwijdingen gepaard gingen met ernstige stoornissen.

Echo-encephalografie bleek dus een zeer goed hulpmiddel te zijn bij het vaststellen van een aantal verworven cerebrale afwijkingen bij preterme neonaten en bij het vervolgen van deze laesies. Bovendien bleek een groot

aantal kinderen met latere ontwikkelingsstoornissen met behulp van deze techniek reeds in een vroeg stadium te kunnen worden geïdentificeerd.

VI.1. Echo-encephalografische bevindingen in de neonatale periode.

VI.1.1. Incidentie van cerebroventriculaire bloedingen.

VI.1.1.1. Absolute incidentie.

Tweehonderdvierenveertig merendeels ernstig zieke preterme neonaten werden tijdens de opname op de afdeling Pasgeborenenpathologie echo-encephalografisch onderzocht op het voorkomen van cerebroventriculaire bloedingen. In deze groep patiënten bleek de incidentie van dergelijke bloedingen iets meer dan 40% te zijn (tabel V.3., p. 94; tabel V.4., p. 94).

Zoals vermeld werden in ons materiaal alle intracraniële bloedingen waarbij een binnen 48 uur nauwkeurige vaststelling van het tijdstip van ontstaan mogelijk was voor het eerst waargenomen in de eerste zes levensdagen. Dit komt overeen met hetgeen door Morgan en Cooke (1982) en Partridge et al. (1983) werd opgegeven. Op grond hiervan moet echter worden aangenomen dat bij een klein aantal patiënten die alleen in de eerste 3 tot 4 dagen echo-encephalografisch werden onderzocht mogelijk alsnog bloedingen kunnen zijn ontstaan. Het totaal aantal bloedingen in onze patiëntengroep kan in werkelijkheid dus iets hoger zijn geweest.

Het door ons gevonden percentage komt echter overeen met de incidentie die door een aantal andere onderzoekers in soortgelijke populaties werd gevonden (Papile et al. 1978^a, Burstein et al. 1979, Ahmann et al. 1980, Lazzara et al. 1980, Johnson et al. 1981, Thorburn et al. 1981, Allan et al. 1982, de Crespigny et al. 1982, Morgan en Cooke 1982, Reeder et al. 1982^a, Shankaran et al. 1982).

VI.1.1.2. Incidentie gerelateerd aan zwangerschapsduur en geboortegewicht.

In ons patiëntenmateriaal bleek vooral de invloed van de zwangerschapsduur op de incidentie van de bloedingen duidelijk te zijn: bij een zwangerschapsduur onder de 30 weken vertoonde iets meer dan 60% van de patiënten een bloeding en onder de 28 weken bijna 70%. Bij een laag geboortegewicht nam de incidentie veel minder toe, onder de 1000 gram werd zelfs een daling van de incidentie gezien. Opvallend was verder dat bij een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht ook een relatieve toename van het aantal ernstige bloedingen werd gezien (tabel V.5., p. 95; tabel V.6., p. 96). Andere onderzoekers vonden een toename van het aantal bloedingen

zowel bij een kortere zwangerschapsduur als bij een lager geboortegewicht (Cooke et al. 1981^a, Grant et al. 1981^b, Levene en Starte 1981, Hutchison et al. 1982, Shinnar et al. 1982, Strassburg et al 1982, Levene et al. 1983, Partridge et al. 1983, Szymonowicz et al. 1984).

De niet verder toenemende incidentie in ons materiaal bij patiënten met een geboortegewicht onder de 1000 gram zou kunnen worden verklaard door het feit dat een relatief groot aantal patiënten "small for gestational age" was of door het feit dat een aantal van deze patiënten kort na de geboorte, voordat een bloeding was ontstaan, overleed.

VI.1.1.3. Verband tussen het optreden van cerebroventriculaire bloedingen en andere ziekteprocessen.

Afgezien van de relatie die in ons materiaal werd aangetoond tussen het optreden van intraventriculaire en periventriculaire bloedingen en de zwangerschapsduur kan men zich afvragen of ook andere factoren van invloed kunnen zijn geweest op het ontstaan van deze bloedingen. Om deze reden werd naar een associatie gezocht tussen een aantal obstetrische factoren en neonatale klinische verschijnselen en ziektebeelden enerzijds en het optreden van deze bloedingen anderzijds. Teneinde de invloed van het verwijzingspatroon op de samenstelling van de patientengroep en de daarbij behorende morbiditeit zoveel mogelijk uit te sluiten werden slechts de patienten geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken bij deze deelstudie betrokken.

De obstetrische variabelen die werden bestudeerd waren: de plaats van geboorte, de wijze van geboorte, het al dan niet aanwezig zijn geweest van lang gebroken vliezen, het al dan niet ondergaan hebben van weeënremming, en het al dan niet optreden van een asphyxie. Neonatale ziektebeelden en problemen die werden bekeken waren: ademhalingsproblemen, het al dan niet noodzakelijk zijn van beademing en het ontstaan van beademingscomplicaties; het optreden van acidose en/of hypoxaemie; circulatiestoornissen, het al dan niet bestaan van een persisterende open ductus Botalli, en vochtbalansproblemen; en het optreden van een haematocriet daling. Het relateren van neurologische verschijnselen aan het optreden van bloedingen was helaas onmogelijk daar vrijwel alle patiënten bij wie mechanische ventilatie noodzakelijk was, ongeveer drie kwart van de gehele populatie, onder spierverlaxing werden beademd. Daar de meeste patiënten uit ons onderzoeksmateriaal pas enige uren tot dagen na de geboorte werden opgenomen en

daardoor een betrouwbare registratie vanaf de geboorte van een aantal vitale parameters ontbrak en het echografisch onderzoek meestal slechts eenmaal daags werd uitgevoerd was het evenmin mogelijk causale verbanden te bestuderen.

In tabel VI.1. wordt een overzicht gegeven van de onderzochte obstetrische factoren en de gevonden verbanden. In tegenstelling tot wat Clark et al. (1981), Thorburn et al. (1981), en de Crespigny et al (1982) rapporteerden kon in onze patiëntengroep geen verband worden aangetoond tussen de plaats van geboorte en het ontstaan van een cerebroventriculaire bloeding kort na de geboorte. Er bleek geen relatie te bestaan tussen het optreden van een asphyxie durante en post partum en het optreden van bloedingen zoals door Kenny et al. (1978) werd aangegeven. Na weënenremming, bij lang gebroken vliezen, en na foetale nood was de incidentie van bloedingen evenmin

klinische parameter	niet aanwezig		wel aanwezig		significantie
	geen bloeding	wel bloeding	geen bloeding	wel bloeding	
geboorte in AZR	37	22	19	6	N.S.
weënenremming	26	9	30	21	N.S.
lang gebroken vliezen	46	23	10	6	N.S.
foetale nood	45	26	11	3	N.S.
vaginale partus	19	0	37	26	P <0.001
asphyxie	36	17	20	12	N.S.

Tabel VI.1

Obstetrische parameters en het optreden van cerebroventriculaire bloedingen in de eerste 3 levensdagen bij 86 pretermen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

P berekend door middel van de boogsinustransformatie, bij $n < 25$ volgens de X^2 toets (Sachs 1974).

N.S. = niet significant.

verhoogd. Er bleek wel een significante relatie te bestaan tussen de wijze van geboren worden en het ontstaan van bloedingen: in de groep van in de eerste drie levensdagen echografisch onderzochte patienten werd bij 28 van de 65 vaginaal geboren een bloeding gezien en bij geen van de 19 per sectio Caesarea geboren. Tussen deze groepen onderling bestond geen duidelijk verschil in andere risicofactoren. Deze bevinding komt overeen

met hetgeen door Bejar et al. (1982), Crawford (1982), Horbar et al. (1983), en Hawgood et al. (1984) werd vermeld. Leviton et al (1977) beschreven echter het tegengestelde.

In tabel VI.2. volgt een overzicht van de onderzochte neonatale klinische parameters en hun relatie met cerebroventriculaire bloedingen. Zoals blijkt

klinische parameter	*)	niet aanwezig		wel aanwezig		significantie
		geen bloeding	wel bloeding	geen bloeding	wel bloeding	
apnoes	a	34	22	22	7	N.S.
	b	20	27	31	21	N.S.
ademhalingsproblemen	a	3	0	53	29	**
	b	17	3	34	45	P < 0.05
acidose	a	25	4	31	25	P < 0.005
	b	31	25	20	23	N.S.
hypoxemie	a	29	7	27	22	P < 0.05
	b	44	36	7	14	N.S.
mechanische ventilatie	a	16	0	40	29	P = 0.001
	b	27	7	24	21	P < 0.001
pneumothorax	a	49	20	7	9	P < 0.05
	b	50	43	1	5	N.S.
shock	a	21	9	22	20	N.S.
	b	19	35	6	5	N.S.
plasma	a	32	9	24	20	P < 0.05
	b	43	36	8	12	N.S.
cardiotonica	a	44	18	6	5	N.S.
	b	35	22	4	4	N.S.
haematocrietdaling	a	43	15	11	14	P < 0.01
	b	39	30	12	17	N.S.
bloedtransfusie	a	41	15	15	14	P < 0.05
	b	27	19	24	29	N.S.
vochtbalans problemen	a	30	6	25	23	P < 0.005
	b	42	31	9	17	P < 0.05
open ductus Botalli	a	48	23	7	6	N.S.
	b	34	15	17	33	P < 0.001

Tabel VI.2

Klinische parameters en het optreden van cerebroventriculaire bloedingen bij pretermen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

*) Tijdstip van echografisch onderzoek en van optreden van klinisch probleem:

a. klinisch probleem en echografische bevindingen op dag 1 tot en met 3 (86 neonaten).

b. klinisch probleem en echografische bevindingen op dag 4 tot en met 7 (102 neonaten).

***) Niet statistisch bewerkt.

P berekend door middel van de boogsinustransformatie, bij $n < 25$ volgens de X^2 toets (Sachs 1974).
N.S. = niet significant.

werd een duidelijk verband gevonden tussen deze bloedingen en ademhalingsproblemen en een aantal met ademhalingsproblemen samenhangende factoren. Dit komt overeen met hetgeen door vele onderzoekers werd vermeld, zowel op grond van pathologisch-anatomische bevindingen als op grond van CT en echo-encephalografisch onderzoek (Ahvenainen 1965, Harrison et al. 1968, Harcke et al. 1972, Leech en Kohnen 1974, Anderson 1976, Dykes et al. 1980, Kosmetatos et al. 1980, Cooke 1981^a, Lipscomb et al. 1981, Hill et al. 1982^b, Levene et al. 1982, Morgan en Cooke 1982). Minder duidelijk was het verband tussen het ontstaan van een bloeding en het optreden van vochtbalansproblemen of de noodzaak van het toedienen van plasma of bloed, zoals beschreven door Finberg (1977), Raju et al. (1979), Dykes et al. (1980), Goldberg et al. (1980), en Hawgood et al. (1984). Er werd verder een duidelijk verband gevonden tussen het persisteren van de ductus Botalli en het optreden van een bloeding zoals ook door Dykes et al. (1980) werd aangegeven. Geen verband leek te bestaan met het optreden van apnoe's. Het door een aantal onderzoekers vermelde verband tussen de toediening van Natriumbicarbonaat en het ontstaan van cerebrale bloedingen (Simmons et al. 1974, Anderson et al. 1976, Bland et al. 1976, Wigglesworth et al. 1976, Papile et al. 1978^b) werd in dit onderzoek niet onderzocht. Concluderend kan worden opgemerkt dat in de door ons onderzochte patiëntengroep de cerebroventriculaire bloedingen met name werden gevonden bij patientjes geboren na een korte zwangerschapsduur, bij vaginaal geboren patienten, en bij patienten met ademhalingsproblemen. Bij velen gingen deze factoren samen.

VI.1.2. Cerebroventriculaire bloedingen.

VI.1.2.1. Ontstaanswijze, algemeen opmerkingen.

Alvorens op de vraag in te gaan wat het natuurlijk verloop is van deze bloedingen in de eerste levensweken past op deze plaats een beschouwing over de ontstaanswijze van de cerebroventriculaire bloedingen van de preterme neonat.

De periventriculaire en intraventriculaire intracranieële bloeding is, hoewel ook bij à terme pasgeborenen voorkomend, bij uitstek een aandoening van de preterme pasgeborene (Fedrick en Butler 1970, Schoenberg et al. 1977, Nakamura et al. 1982). In het merendeel van de gevallen vinden deze bloedingen hun oorsprong in het gebied van de nucleus caudatus, met name in de lamina germinativa (Leech en Kohnen 1974, Hambleton en Wigglesworth

1976). De omvang van deze bloedingen kan variëren van laesies van slechts enige millimeters tot haemorrhagische infarcteringen van vrijwel de gehele lamina germinativa en vaak vindt uitbreiding in de ventrikelholte of in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa plaats.

Het ontstaan van deze bloedingen is in het verleden toegeschreven aan ziekten van de moeder (Craig 1938), geboortetrauma (Schwartz 1961), intracraniële drukveranderingen tijdens de partus (Gruenwald 1951), veneuze stuwning in een al dan niet hypoxisch beschadigd vaatbed (Grønroft 1953), veneuze stase en thrombose met ruptuur van zeer dunne vaten in de lamina germinativa (Larroche 1964), hypoxie gevolgd door veneuze stuwning in de cerebrale bloedvaten (Ross en Dimmette 1965, Volpe 1978), haemorrhagische infarctering na veneuze stase (Towbin 1969, 1970), toegenomen veneuze en capillaire druk als gevolg van de effecten van hypoxie en acidose op de cardiac output (Cole et al. 1974), circulatiestoornissen met acidose (Moriëtte et al. 1977), arteriële bloeddrukstijging (Hambleton en Wigglesworth 1976), arteriële hypertensie bij gestoorde autoregulatie (Lou et al. 1979^b), hypotensie gevolgd door hypertensie (Lou et al. 1977, Fujimura et al. 1979), wisselende circulatie bij gestoorde autoregulatie (Lou et al. 1979^a, Lou 1980), ruptuur van vaten bij door post-natale dehydratie verlaagde intracraniële druk (Welch 1980, de Courten en Rabinowicz 1981), stollingsstoornissen (Gray et al. 1968, Gupta et al. 1976), en verhoogde fibrinolytische activiteit in de lamina germinativa (Gilles et al. 1971).

VI.1.2.2. Huidige inzichten, theoretische achtergronden.

Naar de huidige inzichten lijkt het ontstaan van cerebroventriculaire bloedingen bij de preterme neonat in belangrijke mate door drie factoren te worden bepaald: de ontwikkeling van het cerebrum en van de hersenvascularisatie, de anatomie van de lamina germinativa, en stoornissen in de hersencirculatie.

De arteriële bloedvoorziening van de hersenen vindt plaats door een systeem van centraal naar perifeer en van perifeer naar centraal verlopende arteriën met hiertussen slechts enkele grote anastomosen (van den Berg en Vander Eecken 1968). Door de relatieve omvang van de centraal gelegen primitieve hersenen heeft de centrale, ventriculofugale, bloedvoorziening in de eerste zes maanden van de zwangerschap de overhand. Tussen de 24 en 32 weken kan bij de foetus een zeer uitgesproken vascularisatie van de

basale ganglia en de lamina germinativa worden gezien (Hambleton en Wigglesworth 1976). Met een verdere uitgroei van de corticale gebieden van het cerebrum in de laatste maanden van de zwangerschap neemt de omvang van de perifere, ventriculopetale, bloedvoorziening toe en treedt een involutie op van de vascularisatie van de lamina germinativa.

Als gevolg van een zeer dunne vaatwand en het vrijwel ontbreken van perivasculair glia-steunweefsel is het capillairbed in het gebied van de lamina germinativa zeer kwetsbaar en kunnen reeds bij geringe veranderingen in de circulatie aldaar bloedingen ontstaan.

De hersencirculatie wordt onder fysiologische omstandigheden binnen nauwe grenzen onafhankelijk van de cardiac output en bloeddruk geregeld. Wel treden fluctuaties op van de circulatie onder invloed van wisselingen in het zuur-base evenwicht (Siesjö 1968, Lassen 1974, Daven et al. 1983). Aangenomen wordt dat de autoregulatie, die de hersencirculatie regelt, bij zieke pasgeborenen niet functioneert zodat fluctuaties in de cardiac output en bloeddruk ook in de hersencirculatie worden doorgegeven (Lou et al. 1980, Milligan 1980). Bij zieke neonaten met ademhalingsproblemen zullen de hersenen aldus worden blootgesteld aan een wisselende circulatie en bloeddruk waarbij enerzijds in gebieden met een kwetsbaar capillairbed bloedingen kunnen optreden en anderzijds in marginaal geperfundeerde gebieden ook ischemische veranderingen kunnen ontstaan (Lou et al. 1980, Wigglesworth en Pape 1978, Pape en Wigglesworth 1979, Wigglesworth en Pape 1980).

Op grond van bovenstaande theoretische overwegingen kan worden aangenomen dat periventriculaire en intraventriculaire bloedingen met name zullen ontstaan bij zieke preterme neonaten met stoornissen in ventilatie en circulatie.

VI.1.2.3. Verschijnselen van cerebroventriculaire bloedingen.

De klassieke verschijnselen van de cerebroventriculaire bloeding zijn: een plotselinge achteruitgang van de algemene toestand, shock, coma, convulsies, hypotonie, en een dalend haematocriet. Daarnaast kunnen meer specifieke verschijnselen worden waargenomen zoals: instabiele temperatuur, metabole acidose, hyperglycaemie, en vochtbalansproblemen (Amiel 1964, Volpe 1977, Hellmann en Vannucci 1982, Tarby en Volpe 1982). In een groot aantal gevallen verloopt het beeld niet op klassieke wijze (Lazzara et al. 1980). Bij zorgvuldig neurologisch onderzoek kunnen hypotonie, abnormale

oogbewegingen, en een hypertone flexie van het onderbeen worden gevonden (Dubowitz et al. 1981).

VI.1.2.4. Indeling van de bloedingen.

Zoals boven aannemelijk werd gemaakt vinden de bloedingen in de regel hun oorsprong in het capillairbed van de lamina germinativa. Vaak wordt doorbraak in de hersenventrikels of uitbreiding in het hersenparenchym buiten de lamina germinativa gezien. Gezien de hoge incidentie van post-haemorrhagische complicaties bij uitgebreide bloedingen ontstond reeds vroeg de behoefte de bloedingen naar ernst in te delen (Papile et al. 1978^a, Krishnamoorty et al. 1979, Ahmann et al. 1980, Hutchison en Fleisher 1981, Allan et al. 1982, Levene et al. 1982, Shankaran et al. 1982). In hoofdstuk II werd hierop uitgebreid ingegaan. Voor de indeling van de bloedingen bij onze patienten werd geen gebruik gemaakt van één van de eerder genoemde indelingen maar van een eenvoudige indeling in subependymale, intraventriculaire, en parenchymateuze bloedingen (tabel V.5., p. 95; tabel V.6., p. 96); gevolgd door een beschrijving van het verloop van de afwijkingen, voor wat betreft de ventrikelgrootte aan de hand van de ventrikelindex (Sjögren 1968, Johnson et al. 1979). Het voordeel van dit systeem was dat steeds een goed reproduceerbare beoordeling van de afwijkingen mogelijk was, hetgeen vergelijking vergemakkelijkte.

VI.1.2.5. Post-haemorrhagische complicaties.

De post-haemorrhagische hydrocephalus en post-haemorrhagische porencephalie staan als de belangrijkste complicaties van deze bloedingen bekend (Larroche 1972^a, Lorber en Bhat 1974, Deonna et al. 1975, Wise en Ballard 1976, Burstein et al. 1979, Chaplin et al. 1980, Pasternak et al. 1980, Grant et al. 1982). Deze afwijkingen zijn zeer goed met behulp van echoencephalografisch onderzoek vast te stellen en te vervolgen (Bejar et al. 1980, Grant et al. 1981^b, Johnson et al. 1981, Levene en Starte 1981, Sauerbrei et al. 1981^b, Allan et al. 1982, Fawer en Levene 1982, Grant et al. 1982, Shankaran et al. 1982, Shinnar et al. 1982, Partridge et al. 1983).

Bij onze patienten bleek het aantal en de omvang van complicaties en restafwijkingen groter te zijn naarmate de bloedingen uitgebreider waren geweest. Bij 15% van de patiënten met een subependymale bloeding werd een ventrikelverwijding (LVI > 0.35) gezien, tegen bij 55% van de patiënten met

een intraventriculaire bloeding en bij 80% van de patiënten met een parenchymbloeding. Bij meer dan de helft van de overlevende patiënten met een parenchymbloeding werd een post-haemorrhagische porencephalie gezien (tabel V.7., p. 96).

VI.1.2.5.1. Post-haemorrhagische hydrocephalus.

Het ontstaansmechanisme van de post-haemorrhagische ventrikelverwijding is niet helemaal duidelijk. In een aantal gevallen is sprake van een mechanische afvloedbelemmering van de liquor cerebrospinalis als gevolg van een afsluiting van de aquaduct en/of de foramina van Luschka en Magendie (Larroche 1972^a), in andere gevallen zou sprake zijn van een overschot aan liquor door een verhoogde productie in de plexus chorioideus als reactie op de bloeding of door verminderde resorptie als gevolg van "verstopping" van de arachnoidea (Hill et al. 1984) of van een basale arachnoiditis. De incidentie van post-haemorrhagische hydrocephalus is hoger naarmate de hoeveelheid intraventriculair bloed groter is (Tarby en Volpe 1982).

Bij een acute afsluiting van de liquorafvoednemen de hersenventrikels snel in omvang toe (Milhorat et al. 1970) en treden veranderingen op in het ventrikelependym en het paraventriculaire hersenweefsel, met name de paraventriculaire witte stof (Sahar et al. 1969, Milhorat et al. 1970). Door compressie en rek treedt in deze gebieden demyelinisatie en degeneratie van axonen en andere neuronale elementen op, enerzijds leidend tot astrocytose, anderzijds tot een reductie van de hersenmantel (Fishman en Greer 1965, Weller en Shulman 1972, Rubin et al. 1976). Wanneer uiteindelijk een evenwicht ontstaat tussen liquoraanmaak en liquorresorptie zal in vele gevallen sprake zijn van een verlies van hersenweefsel leidend tot psychomotorische stoornissen. De slechte prognose van een onbehandelde hydrocephalus met verhoogde ventrikeldruk (Laurence 1958, Hagberg en Sjögren 1966) kan door een tijdige ontlasting worden verbeterd (Foltz en Shurtleff 1963, Lorber en Bhat 1974, Guidetti et al. 1976, Bada et al. 1979). Niet in alle gevallen vertonen post-haemorrhagische ventrikelverwijdingen het zojuist beschreven verloop. Niet zelden is sprake van een passagère verwijding en soms ontstaat een niet-progressieve hydrocephalus (Hill en Volpe 1981, Levene en Starte 1981, Sauerbrei et al. 1981^b, Allan et al. 1982, Shankaran et al. 1982, Partridge et al. 1983, Allan et al. 1984).

VI.1.2.5.2. Post-haemorrhagische porencephalie.

De bij de preterme neonaat voorkomende parenchymbloedingen doen zich in de regel voor als diffuse haemorrhagische veranderingen van het hersenparenchym waarvan het pathologisch-anatomisch beeld sterke overeenkomst vertoont met het beeld van een haemorrhagische infarcering (Larroche 1977). Na resorptie van het haemorrhagisch genecrotiseerde weefsel ontstaan cysteuze defecten in het hersenparenchym. Deze cysten zijn meestal unilateraal en kunnen met de ventrikelholte in verbinding staan. Soms ontstaat na verval van tussen ventrikel en cysten gelegen hersenweefsel een asymmetrische uitbochtiging van de ventrikel (Burstein et al. 1979, Pasternak et al. 1980, Grant et al. 1982). Als gevolg van de tegelijkertijd vaak aanwezige intraventriculaire bloeding zal niet zelden ook een post-haemorrhagische hydrocephalus ontstaan.

VI.1.2.5.3. Therapeutische maatregelen bij hydrocephalus.

Gezien het vaak onvoorspelbare verloop van de post-haemorrhagische ventrikelverwijdingen en gezien de meestal relatief lage ventriekeldruk, ook bij forse verwijding (Chaplin et al. 1980, Welch 1980, Hill en Volpe 1981), werd door een aantal onderzoekers geprobeerd deze verwijdingen met conservatieve middelen te behandelen. Medicamenteuze remming van de liquorproductie met behulp van mannitol (Wise en Chater 1962), acetazolamide (Huttenlocher 1965, Rubin et al. 1965), digoxine (Neblett et al. 1972), isosorbide (Hayden et al. 1968, Shurtleff et al. 1973, Lorber 1975, Lorber 1977), en glycerol (Volpe 1977) werden met wisselend succes toegepast. Door enige onderzoekers werd omwikkelen van het hoofd ter bevordering van transventriculaire liquorresorptie aanbevolen (Epstein et al. 1973, 1974). Door anderen werden intermitterende lumbaalpuncties (Goldstein et al. 1976, Chaplin en Goldstein 1977, Chaplin et al. 1980, Papile et al. 1980) of tijdelijke externe liquordrainage (Wise en Ballard 1976, Marlin 1980, Harbaugh et al. 1981) voorgesteld ter verwijdering van overtollige liquor. Door Mantovani et al. (1980) en Levene en Starte (1981) werd het nut van ontlastende lumbaalpuncties in twijfel getrokken.

Ondanks een aantal nadelen wordt isosorbide thans vrij algemeen gebruikt en worden intermitterende lumbaalpuncties, ondanks het niet steeds voorspelbaar effect van deze maatregel, in diverse centra voor neonatale intensieve zorg toegepast.

VI.1.2.5.4. Nadere beschouwing van de eigen bevindingen.

Hoewel, zoals eerder vermeld, bij ongeveer 50% van onze patiënten met cerebroventriculaire bloedingen ventrikelverwijdingen werden gezien vertoonden deze verwijdingen bij slechts enkelen van hen het bovenbeschreven acute verloop. Bij een niet gering aantal patiënten was sprake van een tijdelijke verwijding en bij anderen trad slechts een geringe verwijding op. Bij weer andere patiënten met een parenchymbloeding was de later gevonden ventrikelverwijding tenminste voor een deel het gevolg van weefselverval en porencephalie.

Voor het ontstaan van een post-haemorrhagische verwijding leek de aanwezigheid van vrij bloed in de ventrikelholte noodzakelijk: bij geen van de 8 patiënten met een in de plexus chorioideus gelocaliseerde intraventriculaire bloeding werd later een ventrikelverwijding gezien. Een duidelijk verband tussen de hoeveelheid intraventriculair bloed en de mate van ventrikelverwijding of het verloop van deze verwijding kon bij onze patiënten niet worden aangetoond. Evenmin kon tevoren worden voorspeld in welke gevallen slechts een passagère verwijding zou ontstaan en in welke gevallen een progressieve verwijding. Wel viel op dat in geval van een progressieve verwijding steeds ook een vroegtijdige verwijding van de derde ventrikel werd gezien, vaak ook met aanwijzingen voor de aanwezigheid van bloed in deze ventrikel, terwijl bij een passagère verwijding vaak een relatief geringe verwijding van de derde ventrikel werd waargenomen. Speculerend zou kunnen worden gesteld dat bij ernstige post-haemorrhagische verwijdingen sprake was geweest van een belemmering van de liquorafvoer door een afsluiting van de aquaduct of de basale foramina terwijl bij lichte gevallen eerder sprake was van stoornissen in liquorproductie en -resorptie.

Bij 9 van onze patiënten werd met behulp van frequente lumbaalpuncties geprobeerd een progressieve verwijding tot staan te brengen, 1 patiënt werd tevens om die reden gedigitaliseerd. De lumbaalpuncties werden gestart op een ogenblik dat reeds van een aanzienlijke ventrikelverwijding sprake was en werden dagelijks tot eenmaal per 3 dagen herhaald en gedurende 2 tot 3 weken voortgezet. Door middel van deze puncties kon het ontstaan van extreme ventrikelverwijdingen in een aantal gevallen worden tegengegaan. Bij 5 van deze patiënten moest tenslotte toch worden overgegaan tot het plaatsen van een ventrikeldrain, bij de 4 anderen trad geen verdere progressie op of werd regressie gezien. In hoeverre het verloop door onze

maatregelen werd beïnvloed is niet met zekerheid te zeggen. Op grond van onze ervaringen zijn wij niet overtuigd van de effectiviteit van ontlastende lumbaalpuncties ter voorkoming van een operatieve drainage bij een progressieve post-haemorrhagische hydrocephalus.

VI.1.3. Andere bij onze patiënten gevonden afwijkingen.

VI.1.3.1. Subependymale cysten en infarcten.

Bij een groot aantal patiënten werden in de neonatale periode ook andere dan haemorrhagische afwijkingen gevonden (tabel V.7., p. 96). Bij één patiënt met een kort na de geboorte vastgestelde cysteuze laesie in de lamina germinativa was het beeld zeer suspect voor een post-haemorrhagische genese. In sommige gevallen was niet te zeggen in hoeverre de gevonden afwijkingen mogelijk restverschijnselen waren van vóór de geboorte opgetreden haemorrhagische of andere laesies. Bij de meesten werden de afwijkingen echter pas enige tijd na de geboorte zichtbaar zodat een perinataal of neonataal ontstaan waarschijnlijk was. Bij 17 patiënten was sprake van lamina germinativa infarcten. Deze afwijkingen werden over een periode van enige dagen tot weken bij 1 tot 4 weken oude patiënten zichtbaar en toonden een matige irregulaire echodensiteit. Vermoedelijk zijn deze laesies identiek met de elders beschreven subependymale necrose of subependymale pseudocysten, een cysteuze necrose met gliose in de lamina germinativa die bij enige weken oude preterm geborenen kan worden aangetroffen (Larroche 1972^b, Shaw en Alvord 1974, Takashima et al. 1979). Deze afwijkingen zouden een restafwijking zijn van locale circulatiestoornissen en focale ischaemie (Takashima et al. 1979).

VI.1.3.2. Periventriculaire leucomalacie.

Bij 8 van onze patiënten werd het beeld gezien van periventriculaire leucomalacie. Bij 6 van hen werden de afwijkingen reeds kort na de geboorte vastgesteld als gevolg van secundaire bloedingen, bij de overige 2 werd het beeld duidelijk doordat na enige weken cysteuze veranderingen optraden in tevoren "normale" periventriculaire gebieden. Ook bij de 6 patiënten met haemorrhagische periventriculaire afwijkingen ontwikkelden zich na 2 tot 4 weken cysten.

De periventriculaire leucomalacie is een bij preterme neonaten frequent voorkomende ischemische afwijking van de cerebrale periventriculaire witte stof die zich uit in coagulatieneecrose, astrocytaire degeneratie, axon-

degeneratie, astrocytaire en microglia-proliferatie, cystevorming, en versmalling van de witte stof (Banker en Larroche 1962, Gilles en Murphy 1969, DeReuck et al. 1972). De afwijkingen zijn soms lokaal en soms meer diffuus en kunnen zeer klein tot zeer omvangrijk zijn (Leech en Alvord 1974). In een aantal gevallen treden secundaire bloedingen op (Armstrong en Norman 1974).

De laesies worden met name gevonden in de zich in de frontale en occipitale witte stof bevindende waterscheidingsgebieden tussen ventriculofugale en ventriculopetale circulaties (DeReuck et al. 1972, Armstrong en Norman 1974). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van de hersenen konden dergelijke afwijkingen worden aangetoond bij tussen de 5 en 90% (!) van de kinderen die in de neonatale periode en op jonge leeftijd overleden (Banker en Larroche 1962, DeReuck et al. 1972, Armstrong en Norman 1974, Leech en Alvord 1974, Pape et al. 1976, Shuman en Selednik 1980). Vrijwel steeds was tevoren sprake geweest van ademhalingsproblemen en circulatiestoornissen. De hoogste incidentie werd gevonden bij zieke preterme neonaten die moesten worden beademd (Pape et al. 1976, Shuman en Selednik 1980). Slechts de met secundaire bloedingen of cysteuze veranderingen gepaard gaande laesies zullen tijdens het leven als karakteristieke afwijkingen met behulp van CT-scan (Di Chiro et al. 1978, Flodmark et al. 1980, Taboada et al. 1980) of echo-encefalografisch (Hill et al. 1982^a, Grant et al. 1983^a, Levene et al. 1983) kunnen worden vastgesteld. Bij onze patiënten werden de afwijkingen eveneens door haemorrhagische of cysteuze veranderingen zichtbaar. De vraag in hoeverre bij andere patiënten uit onze populatie minder ernstige, echografisch niet zichtbare, periventriculaire leucomalacie aanwezig was moet helaas onbeantwoord blijven.

VI.1.4. Conclusies.

In de door ons onderzochte groep patiënten bleek het echo-encefalografisch beeld van hersenen en ventrikels te worden bepaald enerzijds door bloedingen die in de acute fase zichtbaar zijn en aan bloedingen secundaire veranderingen die later zichtbaar worden; en anderzijds door ischemische laesies die door hun secundaire veranderingen, meestal later, zichtbaar worden. De afwijkingen werden met name gevonden bij patiënten die vanwege ademhalingsproblemen waren opgenomen. De incidentie nam toe naarmate de zwangerschapsduur korter was geweest. In hoeverre, bij individuele patiënten, het uiteindelijke echografisch beeld werd bepaald door cere-

broventriculaire bloedingen of door post-hypoxische en/of post-ischemische periventriculaire en corticale atrofie, of door beide, kan niet met zekerheid worden aangegeven. In die gevallen waarbij een ventrikelverwijding ontstond zonder dat tevoren een intraventriculaire bloeding of parenchymbloeding werd gezien zal atrofie zeker als meest waarschijnlijke oorzaak voor de verwijding moeten worden aangemerkt. Het is bovendien niet onjuist te veronderstellen dat, ook bij aanwezigheid van intraventriculaire en parenchymbloedingen en bij afwezigheid van zichtbare periventriculaire afwijkingen, atrofie tot het beeld kan hebben bijgedragen. Dezelfde opmerkingen kunnen worden gemaakt voor de bij een aantal patiënten gevonden subependymale afwijkingen, cysten en infarcten.

Ook deze werden waargenomen als post-haemorrhagische, para-haemorrhagische, en op zichzelf staande afwijkingen.

De bij onze patiënten gevonden cerebroventriculaire bloedingen en andere afwijkingen, het naast elkaar aanwezig zijn van verschillende afwijkingen, en het verloop van deze afwijkingen vormen een bevestiging van de door Wigglesworth en Pape in 1979 gepubliceerde inzichten in de ontstaanswijze van cerebrale ziektebeelden bij zieke pasgeborenen. Deze onderzoekers stelden dat cerebrale circulatiestoornissen tot zowel cerebroventriculaire bloedingen als ischemische veranderingen kunnen leiden.

VI.2. Onderzoek op de leeftijd van één jaar.

VI.2.1. Echo-encephalografisch onderzoek.

VI.2.1.1. Algemene opmerkingen.

Hondernegentwintig van de overlevende 209 patiënten werden op de leeftijd van ongeveer één jaar opnieuw echo-encephalografisch onderzocht. Daar geen van deze patiënten na de neonatale periode een ernstige ziekte doormaakte werd het op één jaar gevonden echografisch beeld beschouwd als zijnde het eindstadium van mogelijke veranderingen die als gevolg van een gestoorde neonatale periode zouden kunnen zijn ontstaan.

VI.2.1.2. Incidentie van afwijkingen, vergelijking met bevindingen uit de neonatale periode.

Bij bijna 25% van de patiënten werden afwijkingen gevonden (tabel V.8., p.115; tabel V.9., p.116). De echografische bevindingen op één jaar stemden echter niet steeds overeen met de bevindingen na de geboorte. Van de neonataal gevonden cerebroventriculaire bloedingen konden nog slechts rest-

afwijkingen, een verwijd ventrikelsysteem of een porencephalie, worden waargenomen. Met de resorptie van de bloeding was ook de karakteristieke echodense afwijking verdwenen. Bij 60% van de patiënten met cerebro-ventriculaire bloedingen werd aldus op de leeftijd van één jaar een normaal echo-encefalografisch beeld gezien. Bij de anderen werd een symmetrisch of asymmetrisch verwijd ventrikelsysteem gevonden. Bij bijna 60% van de patiënten met andere afwijkingen dan bloedingen werd op één jaar een normaal echografisch beeld verkregen, bij de anderen werd een ventrikelverwijding gezien. Bij vergelijking van grootte en vorm van de ventrikels toonden de neonatale bevindingen in meer dan 80% van de gevallen een goede overeenkomst met de bevindingen op één jaar.

Bij sommige patiënten was sprake van het verdwijnen van een na de geboorte gevonden ventrikelverwijding, bij anderen waren op één jaar verwijdingen zichtbaar die tevoren niet waren gezien, en bij weer anderen werd een asymmetrisch verwijd systeem gevonden terwijl tevoren een symmetrische verwijding was vastgesteld. Minder dan 10% van de patiënten bij wie na de geboorte geen afwijkingen waren gezien vertoonden wel afwijkingen op de leeftijd van één jaar. Bij ongeveer 30% van de patiënten bij wie na de geboorte bloedingen of andere afwijkingen waren gevonden was het beeld van de ventrikels na één jaar min of meer duidelijk veranderd.

Slechts in één andere studie werd een vergelijkbare populatie echografisch vervolgd tot op de leeftijd van één jaar (Partridge et al. 1983). In deze studie werd echter geen vergelijking aangegeven tussen de beelden in de neonatale periode en op de leeftijd van één jaar. Andere echo-encefalografische studies bij zieke pasgeborenen strekten zich meestal uit over een periode van enige weken tot maanden, zolang de patiënt vanwege perinatale problemen na de geboorte was opgenomen. Onze bevindingen komen ongeveer overeen met die van Liechty et al. (1983) die de resultaten van CT-onderzoek op de leeftijd van 3 tot 4 weken vergeleken met de resultaten van CT-onderzoek op de leeftijd van één jaar.

Bij analyse van onze resultaten bleken de bevindingen in de neonatale periode op één jaar beter overeen te komen naarmate de patiënt vaker was onderzocht en bleek een zeer goede overeenkomst te bestaan bij alle patiënten die na de geboorte 8 weken of langer werden vervolgd.

Concluderend kan worden opgemerkt dat in ons patiëntenmateriaal globaal gezien slechts een beperkte overeenkomst bestond tussen de echo-encefalografische bevindingen in de neonatale periode en op de leeftijd van één

jaar. De overeenkomst was echter wel goed bij die patiënten bij wie in de neonatale periode geen afwijkingen werden gezien en bij die patiënten met afwijkingen waarbij de afwijkingen gedurende enige tijd konden worden vervolgd. Bij vergelijking met op de leeftijd van één jaar gevonden echo-encephalografische beelden lijkt het zo te zijn dat het eindstadium van kort na de geboorte ontstane afwijkingen in de meeste gevallen op de leeftijd van 2 tot 3 maanden zal zijn bereikt.

VI.2.2. Onderzoek van psychomotore en mentale ontwikkeling, incidentie van afwijkingen.

Van 200 van de overlevende 209 patiënten uit de onderzoeksgroep werden follow-up gegevens verkregen op de leeftijd van één jaar. De psychomotore en mentale ontwikkeling werden beoordeeld aan de hand van de in hoofdstuk V genoemde criteria van Stewart et al. (1983). Bij 25% van de onderzochte patiënten was sprake van een ontwikkelingsneurologische stoornis. Bij twee derde van deze stoornissen was deze gering te noemen, bij een derde ernstig (tabel V.11, p.122; V.12, p.123).

Naar schatting 3% van de gehele bevolking lijdt aan stoornissen in de motorische en/of cognitieve functies. In minder dan de helft van de gevallen kan een etiologisch moment worden aangegeven, in vele gevallen blijft de oorzaak onduidelijk. Onder de bekende oorzaken van gestoorde psychomotore en mentale ontwikkeling nemen perinatale problemen zoals: asphyxie, geboortetrauma, cerebrale bloedingen, hypoxie, en hypoglycaemie een belangrijke plaats in. Als belangrijkste stoornissen in het eerste levensjaar worden motorische dysfuncties aangegeven (Gaiter 1982, Ment et al. 1982, Williamson et al. 1982). De preterm geborenen vormen een groep neonaten met een verhoogd risico op meerdere van bovengenoemde perinatale problemen. De handicaprates in deze groep zijn hoger naarmate het geboortegewicht lager was en het aantal problemen in de neonatale periode groter (Lubchenko et al. 1972). Bij een geboortegewicht onder de 2000 gram wordt een globale handicaprata van 5 tot 10% opgegeven (Drillien 1972, Shennan en Milligan 1980), onder de 1500 gram van 15 tot 35% (Davies 1976, Hack et al. 1979, Jones et al. 1979, Stewart et al. 1981, Kitchen et al. 1983), en onder de 1000 gram van 25 tot 50% (Pape et al. 1978, Cohen et al. 1982, Driscoll et al. 1982, Saigal et al. 1982, Rothberg et al. 1983). Bij beademde patiënten onder de 1500 gram wordt een handicaprata van ongeveer 50% gevonden (Fitzhardinge et al. 1976, Rothberg et al. 1981) en onder de

1000 gram tot 70% (Ruiz et al. 1981, Rothberg et al. 1983).

In onze patiëntengroep was het aantal stoornissen relatief het hoogst bij de overlevenden uit de groepen met de kortste zwangerschapsduur en het laagste geboortegewicht. Het relatief grootste aantal ernstige stoornissen werd gezien bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur tussen de 28 en 34 weken en met een geboortegewicht van 1000 tot 2000 gram. Bij onze patiënten werden met name stoornissen in de motorische ontwikkeling en vormen van spasticiteit gezien. Dit komt overeen met hetgeen anderen vonden (Gaiter 1982, Ment et al. 1982, Williamson et al. 1982).

Slechts bij 2 patiënten werd een lichte retrolentale fibroplasie vastgesteld. Deze bevinding is opmerkelijk gezien de in recente literatuur vermelde hoge incidentie van deze aandoening bij zieke prematuren (Phelps 1981, Driscoll et al. 1982, Rothberg et al. 1983).

geboortegewicht. in grammen	eigen populatie. in %	populatie van andere onderzoekers. in %
<1000	37	6 1), 28 3), 30 4), 35 5), 47 2), 51 6)
<1500	29	13 8), 18 9), 27 7), 36 6), 56 10)
<2000	25	4 11)

Tabel VI.3

Vergelijking tussen het percentage stoornissen in de psychomotorische en mentale ontwikkeling in de eigen follow-up populatie en in recente literatuur vermelde handicapratio's bij overlevende patiënten met een laag geboortegewicht, afgerond in hele procenten.

- 1) Yu en Hollingsworth, 1979; 32 patiënten \leq 1000 gram
- 2) Ruiz et al., 1981; 38 patiënten $<$ 1000 gram
- 3) Cohen et al., 1982; 60 patiënten \leq 1000 gram
- 4) Driscoll et al., 1982; 23 patiënten \leq 1000 gram
- 5) Rothberg et al., 1982; 23 patiënten \leq 1000 gram
- 6) Saigal et al., 1982; 32 patiënten \leq 1000 gram, 90 patiënten \leq 1500 gram
- 7) Jones et al., 1979; 148 patiënten \leq 1500 gram
- 8) Horwood et al., 1982; 134 patiënten $<$ 1500 gram, alleen ernstige stoornissen
- 9) Kitchen et al., 1983; 252 patiënten \leq 1500 gram, alleen ernstige stoornissen
- 10) Papile et al., 1983; 198 patiënten \leq 1500 gram
- 11) Shennan en Milligan, 1980; 73 patiënten 1000-2000 gram, ongeselecteerde populatie

Bij de beoordeling van onze follow-up resultaten moet in aanmerking worden genomen dat onze patiëntengroep zeker geen doorsneepopulatie van preterme neonaten omvatte. Alle patiënten werden elders geboren. Slechts 30% van hen was afkomstig uit ziekenhuizen die in principe al hun preterme pasgeborenen

naar onze afdeling verwijzen. De overigen werden verwezen vanwege diverse stoornissen, met name ademhalingsproblemen. Het is moeilijk aan te geven in hoeverre en bij welke patiënten niet te voorkomen vertragingen in het starten van noodzakelijke therapie en het trauma van het transport naar onze afdeling tot het ontstaan van stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling hebben bijgedragen. Gezien de mogelijke invloeden van de samenstelling van de populatie, het morbiditeitspatroon, en het therapeutisch beleid op de follow-up resultaten is een vergelijking van uit verschillende afdelingen voor neonatale intensieve zorg afkomstige handicaprates eigenlijk niet goed mogelijk. Ondanks dit voorbehoud kan worden vastgesteld dat voor de patiëntengroep met een geboortegewicht onder de 1500 gram onze resultaten redelijk overeenkwamen met hetgeen anderen in de literatuur meldden (Kitchen et al. 1983, Rothberg et al. 1983). In tabel VI.3. wordt een overzicht gegeven van onze resultaten en van die van door anderen uitgevoerd ontwikkelingsneurologisch na-onderzoek bij kinderen met een laag geboortegewicht.

VI.2.3. Verband tussen echo-encefalografische bevindingen en psychomotore en mentale functies.

In ons materiaal werd een duidelijk verband gevonden tussen de echo-encefalografische afwijkingen in de neonatale periode en stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar. Nog geen 10% van de patiënten zonder afwijkingen bleken op één jaar ontwikkelingsneurologische afwijkingen te vertonen, tegen bijna 30% van de patiënten met subependymale bloedingen, bijna 40% van de patiënten met intraventriculaire bloedingen, en 50% van de patiënten met parenchymbloedingen. De significantie van deze bevindingen wordt weergegeven in tabel VI.4. Met een toename van de ernst van de afwijkingen werd bovendien niet alleen een toename van het aantal stoornissen gezien maar ook van het percentage ernstige stoornissen. Onder de patiënten zonder afwijkingen in de neonatal periode bevond zich geen enkele met een ernstige stoornis terwijl bij de patiënten met een parenchymbloeding 7 van de 8 stoornissen ernstig waren te noemen (tabel V.14., p.124).

In de literatuur bestaat geen eensgezinde mening over de rol die cerebro-ventriculaire bloedingen spelen bij het ontstaan van stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling. Volgens een aantal auteurs bestaat er een direct verband tussen de ernst van de oorspronkelijke bloeding en

echografisch onderzoek in de neonatale periode	psychomotore en mentale ontwikkeling		significantie
	normaal	gestoord	
geen afwijkingen	92	8	
SEH	25	10	P < 0.005
IVH	16	10	P < 0.001
ICH	8	8	P << 0.001
andere afwijkingen	9	14	P << 0.001

Tabel VI.4

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en echografische bevindingen in de neonatale periode bij 200 preterm geboren en. Vergelijking van de ontwikkeling bij oorspronkelijk normale echografische bevindingen met de ontwikkeling bij afwijkende bevindingen. Eenvoudige indeling van de bloedingen.

P berekend door middel van de boogsinustransformatie, bij $n < 25$ volgens de X^2 toets (Sachs 1974).

latere ontwikkelingsstoornissen (Krishnamoorthy et al. 1979, Thorburn et al. 1981). Volgens anderen geldt dit alleen voor ernstige bloedingen en is de prognose van patiënten met geringe bloedingen even goed of beter dan van patiënten zonder afwijkingen (Pape et al. 1982, Papile et al. 1983).

Volgens sommige onderzoekers is het niet zozeer de omvang van de bloeding maar het wel of niet optreden van een hydrocephalus waardoor de latere ontwikkeling wordt bepaald (Fitzhardinge 1975, Chaplin et al. 1980, Levene et al. 1981^b, Palmer et al. 1982, Stewart et al. 1983). Weer anderen menen dat door de aanwezigheid van een hydrocephalus niet de kans op een ontwikkelingsstoornis toeneemt maar wel de kans op een ernstige stoornis (Shankaran et al. 1982). Volgens sommigen, tenslotte, is de latere ontwikkeling van kinderen met een zeer laag geboortegewicht niet zozeer afhankelijk van het al dan niet optreden van bloedingen maar van het geboortegewicht zelf (Williamson et al. 1982). Bij deze patiënten zou met name asphyxie een belangrijke oorzaak zijn van toekomstige ontwikkelingsstoornissen (Commey en Fitzhardinge 1979, Bennett Britton et al. 1981, Bennett et al. 1983).

Onze bevindingen stemmen op het eerste gezicht overeen met de resultaten van Thorburn et al. (1981). Bij een vergelijking van het aantal en soort ontwikkelingsneurologische stoornissen bij patiënten met en zonder ventrikelverwijding was het verband tussen de oorspronkelijke echografische

afwijkingen en latere stoornissen echter duidelijker dan bij de vergelijking op grond van de omvang van de oorspronkelijke bloedingen. In tabel VI.4. en tabel VI.5. wordt één en ander weergegeven. Wanneer patiëntengroepen met cerebroventriculaire bloedingen zonder en met een ventrikelverwijding werden vergeleken werden bij bijna 25% van de patiënten zonder verwijding stoornissen gevonden en bij bijna 60% van de patiënten met een verwijding. Van de eersten had ongeveer een kwart een ernstige stoornis en van de laatsten meer dan de helft. Wanneer bij een dergelijke vergelijking de patiënten zonder echo-encephalografische afwijkingen werden meegerekend bleken bij minder dan 15% van de patiënten zonder verwijding stoornissen te bestaan tegen bij bijna 60% van de patiënten met een verwijding. Van de eersten had ongeveer een zesde een ernstige stoornis en van de laatsten meer dan de helft.

echografisch onderzoek in de neonatale periode	psychomotore en mentale ontwikkeling		significantie
	normaal	gestoord	
geen afwijkingen	92	8	
SEH, IVH, ICH; zonder ventrikelverwijding	36	11	P < 0.05
SEH, IVH, ICH; met ventrikelverwijding	13	17	P << 0.001
andere afwijkingen	9	14	P << 0.001

Tabel VI.5

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en echografische bevindingen in de neonatale periode bij 200 preterm geboren. Vergelijking van de ontwikkeling bij oorspronkelijk normale echografische bevindingen met de ontwikkeling bij afwijkende bevindingen. Bloedingen ingedeeld naar het al dan niet optreden van para-haemorrhagische ventrikelverwijdingen. P berekend door middel van de boogsinustransformatie, bij $n < 25$ volgens de X^2 toets (Sachs 1974).

Op grond van bovenstaande opmerkingen zou kunnen worden geconcludeerd dat onze bevindingen overeenkwamen met die van Chaplin et al. (1980), Palmer et al. (1982) en Stewart et al. (1983). Uit de resultaten van het echo-encephalografisch en ontwikkelingsneurologisch onderzoek op de leeftijd van één jaar en bij vergelijking van het echografisch onderzoek na de geboorte en op één jaar bleek echter zowel het relatieve aantal als de ernst van de ontwikkelingsstoornissen afhankelijk te zijn van de uitbreiding van de

oorspronkelijke bloeding. Bovendien bleek in ons materiaal een verband te bestaan tussen het optreden van ventrikelverwijdingen en het voorkomen van ontwikkelingsstoornissen. Wanneer de groep patiënten met andere afwijkingen dan bloedingen buiten beschouwing wordt gelaten dan vertoonden 13 van de 98 patiënten (13%) zonder ventrikelverwijding op één jaar stoornissen in de ontwikkeling tegen 18 van de 27 (68%) van hen die wel een duidelijke ventrikelverwijding hadden. Alle ernstige stoornissen werden bovendien in de laatste groep gevonden. Minder dan dan 10% van de patiënten zonder afwijkingen, neonataal en op één jaar, toonden stoornissen, alle gering. Meer dan 20% van de patiënten met bloedingen in de neonatale periode zonder ventrikelverwijding op één jaar vertoonden stoornissen, eveneens alle gering. Bijna 70% van de patiënten met oorspronkelijk bloedingen en met een ventrikelverwijding op één jaar vertoonden stoornissen, waarvan bijna de helft ernstige. Wanneer geen sprake was van een ventrikelverwijding op één jaar was het percentage patiënten met stoornissen dus meer dan tweemaal zo hoog in de groep waarbij oorspronkelijk bloedingen waren gezien als in de groep waarbij geen afwijkingen waren gevonden. In de groep patiënten bij wie bloedingen waren gezien en bij wie wel een ventrikelverwijding bestond was de incidentie van stoornissen meer dan driemaal zo hoog als wanneer geen verwijding bestond en meer dan zesmaal zo hoog als de incidentie in de groep waarbij neonataal noch op één jaar afwijkingen waren gezien. De vraag blijft of de gevonden ontwikkelingsstoornissen het gevolg waren van de bloedingen zelf, of van de problemen die tot het ontstaan van een bloeding leidden, of van de post-haemorrhagische complicaties, of van een combinatie van deze factoren. Zoals boven werd aangegeven kunnen dezelfde problemen die tot een bloeding voeren ook tot in de periventriculaire witte stof gelegen ischemische afwijkingen leiden, hetgeen een belangrijke bron van neurologische en psychomotore stoornissen kan zijn (DeReuck et al. 1972). Het ontstaan van een hydrocephalus met verhoogde intracraniale druk kan als gevolg van rek en compressie tot necrose van hersenweefsel leiden met ernstige gevolgen voor de psychomotore en mentale ontwikkeling (Lorber en Bhat 1974, Chaplin et al. 1980). Bij vele patiënten zullen meerdere factoren een rol hebben gespeeld en is het onmogelijk één enkele oorzaak voor de gevonden ontwikkelingsstoornis aan te geven.

VI.2.4. Na-onderzoek van patiënten met andere afwijkingen dan bloedingen. In ons patiëntenmateriaal vormden de patiënten met "andere" afwijkingen een aparte groep. In deze groep patiënten met andere afwijkingen dan cerebro-ventriculaire bloedingen bevonden zich een aantal patiënten met zeer ernstige afwijkingen zoals: ventrikelasymmetrie, ventrikelverwijding, en hydrocephalus van onduidelijke oorsprong en periventriculaire leucomalacie. In deze groep patiënten werd later een relatief hoog percentage stoornissen in de mentale en psychomotore ontwikkeling gevonden: 60%, waarvan ongeveer een kwart ernstig. Ook hier was een duidelijk verband tussen het bestaan van een ventrikelverwijding op één jaar en het voorkomen van een ontwikkelingsstoornis. Gezien het feit dat de zelfde afwijkingen ook bij patiënten met bloedingen werden waargenomen en gezien het feit dat naar de huidige inzichten dezelfde factoren een rol zouden spelen bij het ontstaan van deze afwijkingen (Pape en Wigglesworth 1979) lijkt het niet onjuist deze afwijkingen thans tezamen met de bloedingen te beschouwen. Wanneer nu in de gehele populatie van op één jaar onderzochte patiënten alle patiënten zonder ventrikelverwijding werden vergeleken met alle patiënten met een verwijding bleken bij ongeveer 20% van de patiënten zonder verwijding stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling te bestaan en bij bijna 70% van de patiënten met een verwijding. In tabel VI.6. worden deze bevindingen weergegeven. Van de eersten had ongeveer een kwart een ernstige

echografisch onderzoek in de neonatale periode	psychomotore en mentale ontwikkeling		significantie
	normaal	gestoord	
geen afwijkingen	92	8	
afwijkingen zonder ventrikelverwijding	42	13	P < 0.005
afwijkingen met ventrikelverwijding	16	29	P << 0.001

Tabel VI.6

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en echografische bevindingen in de neonatale periode bij 200 preterm geboren en. Vergelijking van de ontwikkeling bij oorspronkelijk normale echografische bevindingen met de ontwikkeling bij afwijkende bevindingen. Afwijkende bevindingen ingedeeld naar het al dan niet optreden van een ventrikelverwijding. P berekend door middel van de boogsinustransformatie (Sachs 1974).

stoornis en van de laatsten meer dan de helft. In tabel VI.7. wordt ten slotte de psychomotore en mentale ontwikkeling vergeleken van de patiënten die geen echografische afwijkingen op één jaar vertoonden en van hen die een verwijd ventrikelsysteem hadden. Het verschil in incidentie van stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling is significant.

echografisch onderzoek op één jaar	psychomotore en mentale ontwikkeling		significantie
	normaal	gestoord	
geen afwijkingen	85	13	
borderline ventrikel- verwijding	3	1	N.S.
verwijd ventrikel- systeem	9	18	$P < 0.001$

Tabel VI.7

Psychomotore en mentale ontwikkeling op de leeftijd van één jaar en echografische bevindingen op één jaar bij 129 preterm geboren. Vergelijking van de ontwikkeling bij normale echografische bevindingen met de ontwikkeling bij afwijkende bevindingen.

P berekend door middel van de boogsinustransformatie, bij $n < 25$ volgens de X^2 toets [Sachs 1974].

N.S. = niet significant.

VI.2.5. Conclusies.

Concluderend kan worden opgemerkt dat het ontstaan van stoornissen in de ontwikkeling afhankelijk is van de ernst van de echo-encefalografische afwijkingen in de neonatale periode, in die zin dat bij geringe afwijkingen een gering percentage stoornissen wordt gezien en bij ernstige afwijkingen een hoog percentage stoornissen; en dat het aantal ernstige stoornissen gerelateerd is aan het op de leeftijd van 2 à 3 maanden aanwezige eindstadium van de tevoren gevonden echografische afwijkingen, in die zin dat bij een niet verwijd ventrikelsysteem een gering percentage ernstige ontwikkelingsstoornissen wordt gezien en bij een post-haemorrhagisch of atrofisch verwijd ventrikelsysteem een hoog percentage ernstige stoornissen wordt gevonden.

VI.3. Algehele conclusie.

De transfontanellaire real-time echo-encephalografie is een zeer geschikt diagnosticum voor het vaststellen van cerebroventriculaire bloedingen en andere cerebrale afwijkingen bij de preterme pasgeborene. De betrouwbaarheid is hoog en de methode is niet-invasief en kan bij iedere patiënt, hoe ziek ook, zonder gevaar worden uitgevoerd.

Aan het in de voorgaande hoofdstukken beschreven onderzoek lagen de volgende vragen ten grondslag:

1. Wat is de incidentie van intracraniële cerebroventriculaire bloedingen bij de op de afdeling Pasgeborenenpathologie opgenomen preterme neonaten?
2. Bestaat er een verband tussen het optreden van cerebroventriculaire bloedingen en het voorkomen van andere ziekteprocessen?
3. Wat is het natuurlijk verloop van deze bloedingen in de eerste levensdagen?
4. Bestaat er een verband tussen de echografische beelden van de schedelinhoud kort na de geboorte en die op de leeftijd van één jaar?
5. Bestaat er een verband tussen de echografische beelden van de schedelinhoud en de psychomotore en mentale ontwikkeling van het kind op de leeftijd van één jaar?

Met behulp van echo-encephalografie kunnen bij ongeveer 40% van op onze afdeling opgenomen preterme neonaten cerebroventriculaire bloedingen worden vastgesteld. Bij ongeveer 10% van de patiënten worden andere afwijkingen gezien.

De bloedingen worden met name gevonden bij patiëntjes geboren na een korte zwangerschapsduur, bij vaginaal geboren patiënten, en bij patiënten met ademhalingsproblemen.

Bij een kwart tot de helft van de patiënten met bloedingen ontstaan na verloop van enige dagen tot weken secundaire afwijkingen die in ongeveer de helft van de gevallen permanent blijken te zijn.

Bij 20 tot 25% van de overlevende preterme neonaten die op onze afdeling opgenomen waren zullen later blijken stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling te bestaan. Er bestaat een duidelijke samenhang tussen in de neonatale periode ontstane cerebrale afwijkingen en deze stoornissen. Het aantal stoornissen is afhankelijk van de omvang van de oorspronkelijke

afwijkingen, de ernst van de stoornissen lijkt te worden bepaald door de ernst van de restafwijkingen.

Hoewel uiterst onwaarschijnlijk, zijn nadelige gevolgen van in de medische diagnostiek toegepast ultrageluid niet volledig uit te sluiten. Gezien echter de complicaties die na een aantal van de bloedingen ontstaan en gezien de mogelijke gevolgen op lange termijn is een tijdige herkenning van bloedingen van belang. Op grond van de resultaten van de onderzoeken van Partridge et al. (1983) en Szymonowicz en Yu (1984) en onze eigen onderzoeksbevindingen kan voor een screening worden volstaan met een echografisch onderzoek op de leeftijd van één week en een echografisch onderzoek op de leeftijd van 2 tot 3 maanden. Bij verdenking op ernstige cerebrale afwijkingen met mogelijke therapeutische consequenties en bij afwijkende bevindingen op de leeftijd van één week kan de onderzoeksfrequentie eventueel worden verhoogd tot een- of tweemaal per week. Wat betreft het moment van het starten van medicamenteuze therapie ter beperking van de liquorproductie of van ontlastende lumbaalpuncties ter bestrijding van een zich ontwikkelende ventrikelverwijding is eigenlijk geen goed advies te geven. Ons patientenmateriaal was te klein om wat dit betreft zinvolle conclusies te kunnen trekken. Verscheidene in de Verenigde Staten en Engeland lopende "multicenter trials" zullen te zijner tijd mogelijk meer duidelijkheid kunnen verschaffen. Evenmin kan worden aangegeven op welk moment een ventrikel drain zou moeten worden ingebracht. Gezien het hoge aantal ventrikelverwijdingen dat na 4 tot 6 weken passagère blijkt te zijn lijkt het verstandig niet te snel tot drainage over te gaan.

Op de leeftijd van 2 tot 3 maanden zal het eindstadium zijn bereikt van de afwijkingen die in de neonatale periode ontstonden. Er is een duidelijk verband tussen afwijkingen die dan nog aanwezig zijn, meestal ventrikelverwijdingen, en het optreden van stoornissen in de psychomotore en mentale ontwikkeling op latere leeftijd. Hiermee zal bij de nacontroles rekening moeten worden gehouden.

VI.4. Slotopmerkingen.

Hoewel niet helemaal binnen het kader van dit proefschrift vallend passen op deze plaats toch een aantal opmerkingen over de preventie van de cerebroventriculaire bloedingen van de preterme neonat. Het is duidelijk dat voorkoming van preterme geboorte een belangrijk middel zal zijn ter

preventie van dit voor de preterme neonaat zo karakteristieke ziektebeeld. Onderzoek naar de oorzaken van vroeggeboorte en naar middelen deze te voorkomen is van groot belang.

Door profylactische toediening van corticosteroiden aan de moeder ter bevordering van de longrijping van haar ongeboren kind zal in een aantal gevallen de preterme neonaat vrijwaren van ernstige ademhalingsproblemen. Daarnaast zal veel aandacht moeten worden besteed aan het voorkomen van asphyxie, enerzijds door een weloverwogen beleid ten aanzien van het per sectio Caesarea geboren laten worden van preterme neonaten en anderzijds door een actieve resuscitatie van iedere preterm geborene.

Veel energie zal verder moeten worden gericht op het optimaal behandelen van stoornissen in de vitale functies van preterme neonaten. Hierbij is een permanente bewaking van ventilatie en circulatie noodzakelijk. Verpleegkundige en therapeutische handelingen dienen met zo min mogelijk trauma voor de patiënt te worden uitgevoerd.

Het goed behandelen van een preterme pasgeborene is niet alleen een kunde maar ook een kunst.

Samenvatting.

Jaarlijks worden op de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam ongeveer 250 preterme neonaten opgenomen van wie meer dan 200 de neonatale periode overleven. Veertig tot 50 van hen zullen later blijken gehandicapt te zijn, van wie ongeveer 10 ernstig. De voor de preterme neonaat karakteristieke periventriculaire en intraventriculaire bloedingen vormen een belangrijke bron van mortaliteit en van morbiditeit op korte en lange termijn. Met het ter beschikking komen van middelen voor niet-invasieve diagnostiek van deze afwijkingen werd het mogelijk een beter inzicht te verkrijgen in ontstaanswijze en verloop van deze bloedingen en werd het mogelijk de relatie tussen deze afwijkingen en de toekomstige psychomotore en neurologische ontwikkeling te bestuderen. In deze dissertatie wordt een met behulp van echo-encephalografie uitgevoerd onderzoek beschreven naar het voorkomen, het verloop, en de gevolgen van deze bloedingen. Aan het onderzoek lagen de volgende vragen ten grondslag:

1. Wat is de incidentie van intracraniële cerebroventriculaire bloedingen bij de op de afdeling Pasgeborenenpathologie opgenomen preterme neonaten?
2. Bestaat er een verband tussen het optreden van cerebroventriculaire bloedingen en het voorkomen van andere ziekteprocessen?
3. Wat is het natuurlijk verloop van deze bloedingen in de eerste levensdagen?
4. Bestaat er een verband tussen de echografische beelden van de schedelinhoud kort na de geboorte en die op de leeftijd van één jaar?
5. Bestaat er een verband tussen echografische beelden van de schedelinhoud en de psychomotore en mentale ontwikkeling van het kind op de leeftijd van één jaar?

In het eerste hoofdstuk wordt de dissertatie ingeleid en wordt de vraagstelling geformuleerd.

In het tweede hoofdstuk wordt, aan de hand van een overzicht van de literatuur, een beschrijving gegeven van de ontwikkeling van ultrageluids-technieken voor toepassing bij de diagnostiek van intracraniële afwijkingen, in het bijzonder bij neonaten en zuigelingen. Na een korte inleiding wordt eerst de A-mode echografie behandeld, een ééndimensionale

techniek waarmee aanvankelijk met name post-traumatische verplaatsingen van de schedelinhoud werden aangetoond maar die ook zeer geschikt bleek voor metingen aan het ventrikelsysteem, vooral bij zuigelingen en jonge kinderen met een hydrocephalus. Hierna komt de tweedimensionale B-mode echo-encephalografie aan de orde, een onderzoeksmethode die na een aantal technische verbeteringen in het begin van de zeventiger jaren uitgroeide tot een volwaardige beeldvormende techniek waarmee zeer gedetailleerde afbeeldingen van de schedelinhoud, met name bij kinderen, kunnen worden gevormd. Het gebruik van de B-mode echo-encephalografie nam sterk toe door de ontwikkeling van portable real-time apparatuur waarmee tijdens een kortdurend onderzoek aan het bed van de patiënt zeer veel informatie kan worden verkregen. Het hoofdstuk wordt besloten met een beschrijving van bij pasgeborenen via de fontanel uitgevoerd onderzoek, met nadruk op het onderzoek van de bij prematuren zeer frequent voorkomende periventriculaire en intraventriculaire, cerebroventriculaire, bloedingen.

In het derde hoofdstuk wordt een beschrijving gegeven van de bij het onderzoek gebruikte apparatuur en de toegepaste onderzoeksmethoden. Alle preterme neonaten werden onderzocht met behulp van een ATL Mark III echograaf, een real-time echograaf zeer geschikt voor echo-encephalografisch onderzoek bij pasgeborenen. Aansluitend aan een technische beschrijving volgt een weergave van beelden zoals die bij gezonde neonaten worden verkregen met een aanduiding van de belangrijkste anatomische structuren. Echo-encephalografisch follow-up onderzoek op de leeftijd van 1 jaar werd uitgevoerd met een Ausonics Octoson echograaf, een statische compound echograaf met 8 transducers waarmee het mogelijk is tot de leeftijd van 2 jaar goed gedetailleerde beelden van de schedelinhoud te verkrijgen. Ook van dit toestel wordt een technische beschrijving gegeven, gevolgd door een weergave van het normale beeld met de belangrijkste anatomische structuren. In het vierde hoofdstuk volgt een overzicht van de onderzochte patiënten en het onderzoeksprogramma. Alle onderzochte patiënten waren geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken en dus preterm. In het totaal werden 244 preterme neonaten tijdens de opname op de afdeling Pasgeborenen-pathologie echo-encephalografisch onderzocht. Bij velen van hen was sprake van een sterk gestoorde obstetrische anamnese en het merendeel van deze patiënten was gedurende kortere of langere tijd ernstig ziek. Van de 209 overlevenden van de oorspronkelijk echografisch onderzochte 244 prematuren werden van 200 op de leeftijd van één jaar ontwikkelings-

neurologische onderzoeksgegevens verkregen, van 160 van hen door onderzoek op de eigen polikliniek. Honderdneuentwintig van de 160 werden op één jaar ook echo-encephalografisch onderzocht.

In het vijfde hoofdstuk worden de resultaten vermeld van het onderzoek. Honderdneuentwintig van de 244 in de neonatale periode onderzochte prematuren vertoonden echografische afwijkingen; in 100 gevallen was sprake van een intracraniële bloeding en in 29 gevallen van een andere afwijking. Bij een groot aantal patiënten met cerebroventriculaire bloedingen werden secundaire afwijkingen gevonden. Eenendertig van de 129 op de leeftijd van één jaar opnieuw echo-encephalografisch onderzochte patiënten vertoonden echografische afwijkingen. Bij 5 van de 31 waren in de neonatale periode geen afwijkingen gezien. Bij 39 van de 98 patiënten bij wie op de leeftijd van 1 jaar geen afwijkingen werden gezien waren neonataal wel afwijkingen waargenomen. Van de 200 patiënten van wie gegevens werden verkregen betreffende de psychomotore ontwikkeling en neurologische toestand op de leeftijd van één jaar vertoonden 50 patiënten stoornissen; 33 van hen vertoonden geringe stoornissen en 17 van hen ernstige. In de na-onderzoeks-populatie van 129 patiënten die zowel echo-encephalografisch als ontwikkelingsneurologisch werden onderzocht vertoonden 32 stoornissen in de ontwikkeling, 22 van hen geringe en 10 van hen ernstige. Bij 15 van de 22 patiënten met geringe stoornissen werden ofwel nooit, ofwel alleen neonataal, ofwel alleen op één jaar echo-encephalografische afwijkingen gezien. Bij 7 van de 10 met een ernstige ontwikkelingsstoornis was zowel neonataal als op de leeftijd van één jaar tevens sprake van ernstige echo-encephalografische afwijkingen.

In het zesde hoofdstuk volgen de conclusies van het uitgevoerde onderzoek. De incidentie van cerebroventriculaire bloedingen in onze onderzoekspopulatie bedroeg ongeveer 40%. De bloedingen werden met name gezien bij pretermen geboren na een korte zwangerschapsduur. Er bleek daarnaast een duidelijk verband te zijn tussen het optreden van bloedingen enerzijds en vaginale geboorte en het ontstaan van ademhalingsproblemen, hypoxaemie, acidose, en mechanische ventilatie anderzijds. De bloedingen bleken ernstiger te zijn bij een kortere zwangerschapsduur. Hoewel de bloedingen zelf na enige dagen tot weken echo-encephalografisch niet meer konden worden waargenomen werden bij vele patiënten, al dan niet voorbijgaande, secundaire afwijkingen als ventrikelverwijdingen en porencephale cysten gezien. Soortgelijke afwijkingen ontstonden ook bij een aantal andere

patiënten zonder voorafgaande bloedingen. Eén en ander lijkt te passen in huidige inzichten in de ontstaanswijze van cerebroventriculaire afwijkingen van de preterme neonaat. De ernst van de rest-afwijkingen bleek te zijn gerelateerd aan de uitbreiding van de oorspronkelijke laesies. Het echo-encephalografisch beeld op de leeftijd van 2 tot 3 maanden, met name het beeld van ventrikelvorm en -grootte, bleek zeer goed overeen te komen met het beeld op de leeftijd van één jaar. Het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen leek te zijn gerelateerd aan de uitbreiding van de echo-encephalografisch waarneembare laesies in de neonatale periode. Daarnaast bleek een verband te bestaan tussen de ernst van de ontwikkelingsstoornissen en de ernst van de rest-afwijkingen, waarbij met name een asymmetrische ventrikelverwijding gepaard ging met ernstige stoornissen. De echo-encephalografie bleek dus een zeer goed hulpmiddel te zijn bij het vaststellen van een aantal verworven cerebrale afwijkingen bij preterme neonaten en bij het vervolgen van deze laesies. Bovendien bleek een groot aantal kinderen met latere ontwikkelingsstoornissen met behulp van deze techniek reeds in een vroeg stadium te kunnen worden geïdentificeerd.

In een addendum worden een aantal algemene principes van ultrageluid en de toepassing van ultrageluid voor niet-invasief onderzoek in de geneeskunde beschreven. Na een summiere behandeling van een aantal grondbeginselen van de acoustiek wordt een uitleg gegeven van de manier waarop een beeld met behulp van geluid tot stand komt. Hierbij worden ook de meest voorkomende bronnen van artefactvorming vermeld. Hierna volgt een beschrijving van een aantal technische methoden van beeldvorming. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de biologische effecten van ultrageluid met speciale aandacht voor de veiligheid van ultrageluidsonderzoek in de geneeskunde.

Summary.

Periventricular and intraventricular hemorrhages are important causes of mortality and short- and long-term morbidity in preterm infants. Recently developed diagnostic techniques have led to a better understanding of the etiopathogenesis and course of the hemorrhages and have made it possible to study the relationship between these abnormalities and psychomotor and neurological development.

Echo-encephalography has been used for almost 30 years as a non-invasive technique for the detection of intracranial lesions. Leksell (1955/1956) used ultrasound to demonstrate reflecting structures in the cranial vault and stressed the importance of mid-line shifts following head injuries. This so called A-mode echo-encephalography later proved to be a useful method for measuring the cerebral ventricular system in infants and young children. The ultrasound images of the brain were greatly improved by the development of B-mode scanning systems which produced two-dimensional cross-sectional pictures. After the development of portable real-time equipment and the "discovery" of the fontanelle as a natural acoustic window to the brain, ultrasound scanning was introduced in neonatal intensive care units to diagnose intracranial abnormalities in sick newborns. Fontanellography proved to be particularly useful in the detection and follow-up of periventricular and intraventricular hemorrhages in preterm babies. This study was designed to find answers to the following questions:

1. What is the incidence of cerebroventricular hemorrhages in preterm infants admitted to our neonatal unit?
2. Is there any relationship between perinatal disease and the occurrence of cerebroventricular hemorrhages?
3. What is the natural course of cerebroventricular hemorrhages?
4. Is there any relationship between ultrasound images of the brain in the neonatal period and at the age of one year?
5. Is there any relationship between ultrasound images of the brain and psychomotor and mental development at the age of one year?

Two hundred and forty-four preterm infants were studied using diagnostic ultrasound during admission to our unit in an attempt to answer these questions. Most of the infants studied were severely ill. Two hundred of the surviving babies were seen at follow-up at the approximate age of one

year. One hundred and sixty of these were seen by one of our own staff. One hundred and twenty-nine of the 160 babies were submitted to a repeat ultrasound scan at that time.

All fontanellography was carried out with an ATL Mark III real-time echoscope. This echoscope has a rotating scanhead with 3 transducers operating at 5 MHz, producing high-resolution images. The brain was scanned in coronal and (para)sagittal planes. In the older infants echo-encephalography was performed with an Ausonics Octoson echograph. This is a multiple transducer compound machine operating at 3 MHz, producing pictures in which the main intracranial structures can be easily recognized. Coronal and semi-axial planes were scanned.

Cerebroventricular hemorrhages were detected in 100 of the 244 preterm neonates. In our population these hemorrhages occurred in about 40% of those examined. Other lesions were seen in another 29 infants. The hemorrhages were mainly seen in the more immature babies. There appeared to be a relationship between vaginal delivery and the occurrence of hemorrhages. Furthermore hemorrhages seemed to be closely associated with respiratory problems necessitating mechanical ventilation.

Although the hemorrhagic echodensities disappeared after some time in many babies, secondary changes such as dilated ventricles and porencephalic cysts were regularly seen. Some of these proved to be transient. Similar changes were seen in a number of infants without any preceding hemorrhage. The severity of post-hemorrhagic defects seem to be related to the extension of the original lesion.

Abnormalities were seen in 31 of the 129 infants scanned at one year. The most common abnormality was a dilated ventricular system. No abnormality had been detected in the neonatal period in 5 of the 31 cases. Among 98 infants in whom the ultrasound image of the brain was normal at the age of one year, there were 39 in whom lesions had been found in the neonatal period. The ultrasound image at the age of 2 to 3 months, particularly the aspect of the ventricular system, correlated well with the image at one year.

Neurodevelopmental deficits were found in 50 of the 200 infants who were seen at follow-up at one year. Thirty-three of these were minor and 17 were major deficits. Neurodevelopmental deficits were found in 33 of the 129 infants who were scanned at one year. Twenty-two of these were minor and 10 were major. No abnormalities had been detected by scanning in either the

neonatal period or at the age of one year in 15 of the 22 infants with minor neurodevelopmental deficits. The relative number of neurodevelopmental deficits seemed to be related to the extension of the original lesion. The more serious deficits were found in those infants with the more severe post-hemorrhagic defects and/of cerebral atrophy. Ultrasound encephalography proved to be a valuable diagnostic aid in the detection of a number of acquired cerebral lesions in preterm infants. The technique also enabled early identification of many children at risk for future neurodevelopmental deficits.

Some general remarks on diagnostic ultrasound are made in an addendum. The first part of the addendum contains a description of some general principles of acoustics and ultrasound imaging. The effects of ultrasound on biological tissues and organisms are described in the second part of the addendum. This part includes a section on the safety of diagnostic ultrasound in medical practice.

ADDENDUM

Algemene principes van ultrageluid.

Samenvatting.

In dit addendum worden een aantal algemene principes van ultrageluid en de toepassing van ultrageluid voor niet-invasief onderzoek van inwendige structuren beschreven.

Na een summiere behandeling van een aantal grondbeginselen van de acoustiek wordt een uitleg gegeven van de manier waarop een beeld met behulp van geluid tot stand komt. Hierbij worden ook de meest voorkomende bronnen van artefactvorming vermeld.

Hierna volgt een beschrijving van een aantal technische methoden van beeldvorming.

Het addendum eindigt met een beschrijving van de biologische effecten van ultrageluid met speciale aandacht voor de veiligheid van ultrageluids-onderzoekstechnieken.

1. Ultrageluid, algemene principes van acoustiek.

1.1. Ultrageluid.

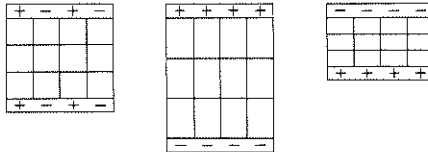
In de echografie wordt met behulp van geluid plaats, vorm, en structuur van inwendige organen geregistreerd.

Geluid is een door longitudinale golven verplaatste vorm van mechanische energie. In de geluidsbron bestaat een zodanige trilling dat beurtelings compressie en expansie van de directe omgeving optreedt. Dit fenomeen plant zich in een homogeen medium rechtlijnig vanaf de bron voort met een frequentie die overeenkomt met de trillingsfrequentie van de bron. In de echografie worden geluidsgolven met zeer hoge frequenties, die niet voor het gehoor waarneembaar zijn, gebruikt. De frequentie van dit ultrageluid varieert, afhankelijk van de toepassing, tussen de 1 en 10 MHz.

1.2. Geluidsbron, piëzo-electrisch effect.

Een als transducer toegepast piëzo-electrisch element wordt als zender en ontvanger van de geluidsgolven gebruikt. Het piëzo-electrisch effect komt voor bij een aantal natuurlijke stoffen, waaronder kwarts; en bij een aantal synthetische keramische materialen, waaronder bariumtitaanaat.

Een piëzo-electrisch element heeft als eigenschap dat het elektrische energie kan omzetten in mechanische energie, en omgekeerd. Met behulp van elektrische pulsen kan aldus een geluidsgolf worden opgewekt terwijl door het element ontvangen geluid in elektrische pulsen kan worden omgezet. In figuur 1 wordt het principe van het piëzo-electrisch effect getoond.



Figuur 1 Piëzo-electrisch effect.

- a. Piëzo-electrisch element in neutrale toestand.
- b. Verbreiding van het element door het aanleggen van een elektrische spanning over het element.
- c. Versmalling van het element door het omkeren van de spanning.

1.3. Geluidsintensiteit, voortplantingssnelheid, golflengte.

De intensiteit van een geluidsgolf wordt opgegeven W/cm^2 .

De snelheid van een geluidsgolf wordt bepaald door de soortelijke massa en de compressie modulus ("elasticiteit") van het medium waarin het geluid zich voortplant. Het verband tussen deze grootheden komt tot uiting in de formule:

$$V = \sqrt{\frac{k}{\rho}}$$

waarin V de voortplantingssnelheid in m/s , k de compressie modulus in kg/ms^2 , en ρ de soortelijke massa in kg/m^3 voorstellen. In gasvormige media is de voortplantingssnelheid relatief laag, in vaste stoffen hoog. In tabel 1 worden de voortplantingssnelheden van geluid in een aantal media, waaronder voor het in deze dissertatie beschreven onderzoek belangrijke lichaamsweefsels, aangegeven.

De golflengte van een geluidsgolf is de afstand tussen twee opeenvolgende overeenkomstige punten in de golf. Het verband tussen frequentie, voortplantingssnelheid, en golflengte wordt weergegeven met de formule:

$$V = f\lambda$$

waarin V de voortplantingssnelheid in m/s , f de frequentie in Hz , en λ de golflengte in m voorstellen.

medium	snellheid.	temperatuur	bijzonderheden
	in m/s	waarbij gemeten, in °C	
lucht	331	0	
water	1497	25	
bloed	1580	36	hematocriet 40%
schedelbot	2060	37	kind
hersenen	1528	37	foetus 28 weken
	1540	37	foetus 40 weken
liquor cerebrospinalis	1510	25	

Tabel 1

Voortplantingssnelheid van geluid in een aantal media (naar Goss et al. 1978).

1.4. Acoustische impedantie.

Ieder medium heeft een eigen acoustische impedantie, een grootheid die afhankelijk is van de soortelijke massa van het medium en van de voortplantingssnelheid van geluid in dat medium. De relatie tussen deze grootheden wordt weergegeven met de formule:

$$Z = V\rho$$

waarin Z de acoustische impedantie in $\text{kg/m}^2\text{s}$, V de voortplantingssnelheid in m/s , en ρ de soortelijke massa in kg/m^3 voorstellen. In tabel 2 worden de acoustische impedanties van een aantal media vermeld.

medium	acoustische	temperatuur	bijzonderheden
	impedantie	waarbij gemeten,	
	$\times 10^6$, in $\text{kg/m}^2\text{s}$	in °C	
lucht	0.04	0	
water	1.48	25	
bloed	1.61	23	
schedelbot	7.80		temperatuur niet vermeld
hersenen	1.60	"kamertemperatuur"	
liquor cerebrospinalis	1.52	25	

Tabel 2

Acoustische impedantie van een aantal media (naar Goss et al. 1978).

1.5. Weerkaatsing, absorptie en verstrooiing.

In de echografie wordt gebruik gemaakt van het verschijnsel dat op het grensvlak van media met verschillende acoustische impedanties terugkaatsing van geluidsgolven optreedt. Het deel van de geluidsenergie dat bij loodrechte inval op een grensvlak wordt weerkaatst kan worden berekend met de formule:

$$E_2 = E_1 \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$$

waarin E_2 de teruggekaatste energie en E_1 de invallende energie in J/s, en Z_2 de acoustische impedantie van het tweede medium en Z_1 de acoustische impedantie van het eerste medium in $\text{kg/m}^2\text{s}$ voorstellen. Daar, zoals gezien in tabel 2, de verschillen in acoustische impedantie van biologische media vaak gering zijn, wordt slechts een klein deel van de geluidsenergie op de grensvlakken teruggekaatst.

Aangezien, volgens de wet van Snellius, de hoek van inval gelijk is aan de hoek van terugkaatsing treedt alleen dan terugkaatsing van de uitgezonden geluidsgolf in de richting van de transducer op wanneer de geluidsgolf het reflecterend oppervlak loodrecht treft. Meestal is dit slechts in beperkte mate het geval en zal voornamelijk reflectie in andere richtingen dan naar de transducer optreden. Tijdens de transmissie van geluid door een medium gaat een belangrijk deel van de energie verloren door absorptie en verstrooiing. Bij frequenties tussen de 1 en 10 MHz bestaat een benadering lineair verband tussen de absorptie en de geluidsfrequentie volgens de formule:

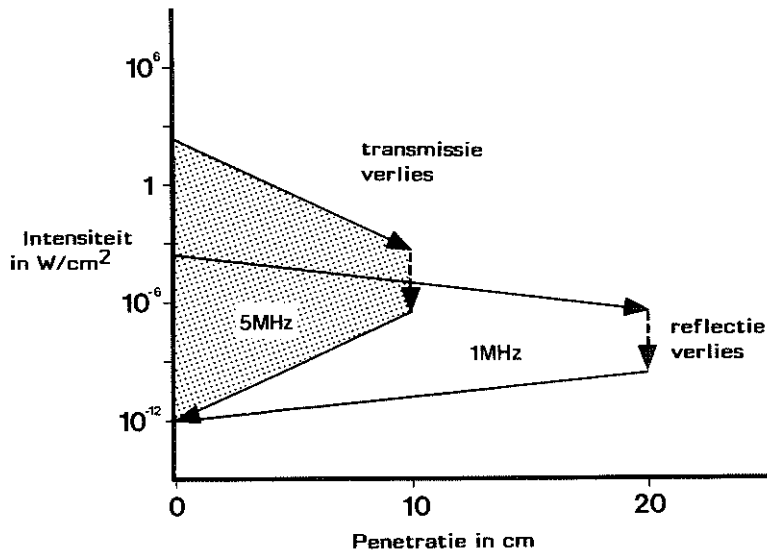
$$A = \alpha Df$$

waarin A de absorptie in dB/MHz, α de absorptiecoëfficiënt in dB/cm, D de afgelegde weg in cm, en f de frequentie in MHz weergeven. In tabel 3 worden de absorptiecoëfficiënten van een aantal lichaamsweefsels weergegeven. Als gevolg van bovenstaande factoren: geringe verschillen in acoustische impedantie, geringe terugkaatsing in de richting van de transducer, en absorptie en verstrooiing is de intensiteit van de terugontvangen echo veel kleiner dan die van de uitgezonden geluidsgolf. Door technische beperkingen van de thans beschikbare apparatuur bedraagt de minimale nog te detecteren echo-intensiteit ongeveer 10^{-12} W/cm². Afhankelijk van de gebruikte frequentie en de gewenste penetratie zal de uitgezonden geluidsenergie een

factor 10^8 tot 10^{14} groter moeten zijn. In figuur 2 worden bovenstaande opmerkingen grafisch weergegeven.

medium	absorptie-coëfficiënt, in dB/cm	temperatuur, waarbij gemeten, in °C	bijzonderheden
bloed	0.2	37	
schedelbot	13	37	volwassene
hersenen	0.6	30	volwassene
liquor cerebrospinalis	0.01		temperatuur niet vermeld

Tabel 3
Acoustische absorptiecoëfficiënt van een aantal media (naar Goss et al. 1978).



Figuur 2
Intensiteitsverliezen voor twee verschillende geluidsfrequenties in een medium met een absorptie-coëfficiënt van 1 dB/cm waarin zich een grensvlak bevindt waardoor 10^{-4} deel van de invallende geluidsenergie wordt gereflecteerd.
Bij een frequentie van 1 MHz is voor een penetratie van 20 cm een geluidsintensiteit van slechts 0.0001 W/cm^2 benodigd terwijl bij een frequentie van 5 MHz voor een penetratie van 10 cm een intensiteit van 100 W/cm^2 noodzakelijk is (naar Brendel 1981).

2. Gepulsed ultrageluid, plaats van reflecterend oppervlak.

In de meeste echografische technieken worden onderbroken geluidsgolven of geluidspulsen toegepast: de transducer zendt geluidspulsen uit en ontvangt in de pauze tussen de pulsen de terugkerende echo's. Het aantal pulsen dat per seconde wordt uitgezonden wordt de pulsrepetitiefrequentie, PRF, genoemd.

De plaats waar een reflecterend oppervlak zich bevindt kan worden berekend uit de tijd die verloopt tussen het uitzenden van de geluidspuls en het terugontvangen van de echo met behulp van de formule:

$$D = \frac{1}{2} TV$$

waarin D de afstand in m, T de tijd in s, en V de voortplantingsnelheid in m/s weergeven. Bij gepulsed ultrageluid wordt de pauze tussen de geluidspulsen zodanig lang gekozen dat ook de echo's van nog net bereikbare structuren door de transducer zijn ontvangen alvorens een nieuwe puls wordt uitgezonden.

3. Oplossend vermogen.

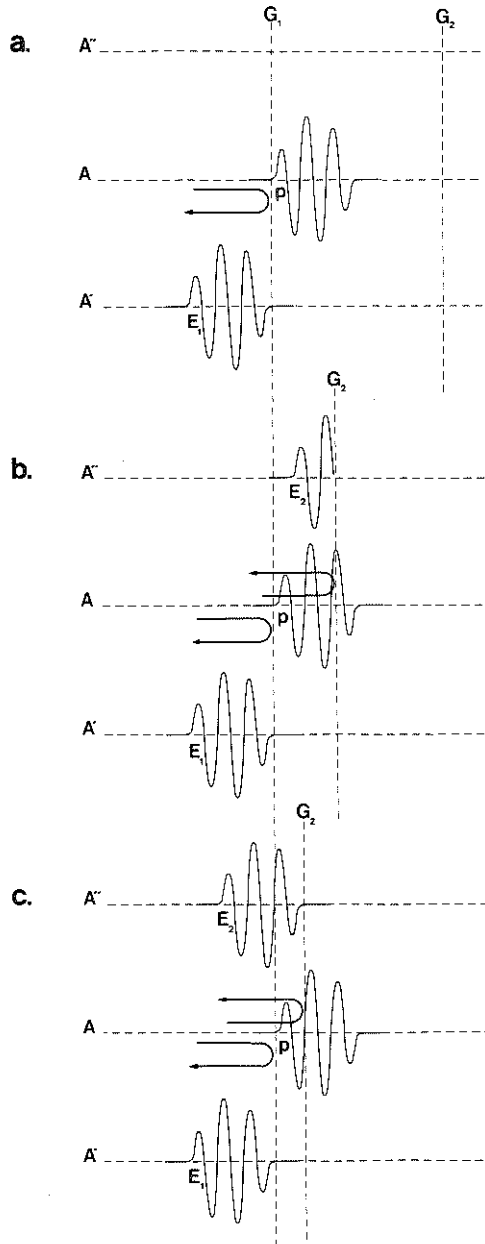
3.1. Axiale resolutie.

Het oplossend vermogen in de voortplantingsrichting van het geluid, de axiale resolutie, wordt bepaald door de lengte van de geluidspulsen. Dicht achter elkaar gelegen structuren kunnen pas dan duidelijk worden onderscheiden wanneer de puls korter is dan tweemaal de afstand tussen die structuren. Eén en ander wordt duidelijk gemaakt in figuur 3.

Teneinde een goede axiale resolutie te verkrijgen worden in het algemeen geluidspulsen gebruikt die 3 tot 5 golflengten lang zijn. Een verkorting van de geluidspulsen door verhoging van de toegepaste geluidsfrequentie resulterend in een verkorting van de golflengte leidt tot een verbetering van de axiale resolutie. Dit gaat echter ten koste van de penetratie.

3.2. Laterale resolutie.

Het oplossend vermogen met betrekking tot naast elkaar gelegen structuren, de laterale of azimuthale resolutie, is afhankelijk van de vorm van de geluidsbundel. Een door een transducer opgewekte geluidsbundel bestaat uit een hoofdbundel en een aantal bijbundels, of zijlobben. Het geluidsveld



Figuur 3 Axiale resolutie.

De langs A voortbewegende geluidspuls P wordt op de grensvlakken G₁ en G₂ gereflecteerd en keert als echo's E₁ en E₂ langs A' en A'' naar de transducer terug.

In a. is een volledige echo E₁ gevormd voordat P G₂ bereikt: G₁ en G₂ zijn duidelijk te onderscheiden.

In b. ligt G₂ zo dicht achter G₁ dat reeds een deel van E₂ ontstaat alvorens E₁ volledig is. Het eind van E₁ zal de transducer echter eerder bereiken dan het begin van E₂: G₁ en G₂ zijn nog te onderscheiden.

In c. ligt G₂ zo dicht achter G₁ dat E₂ en E₁ elkaar overlappen: G₁ en G₂ zijn niet meer van elkaar te onderscheiden.

In deze figuren werd geen rekening gehouden met onvolledige reflectie of reflectieverliezen.

bestaat uit twee delen: het nabije veld en het verre veld. Bij niet gefocuseerde transducers wordt de lengte van het nabije veld weergegeven met de formule:

$$D = \frac{fd^2}{4V}$$

waarin D de lengte van het veld in m, f de frequentie in Hz, d de diameter van de transducer in m, en V de voortplantingssnelheid in m/s voorstellen.

In het verre veld treedt uitwaaiing, divergentie, van de geluidsbundel op. De hoek van divergentie wordt eveneens bepaald door frequentie, diameter, en voortplantingssnelheid; voor de -6dB bundelbreedte in zenden of ontvangen volgens de formule:

$$\sin\beta = \frac{1.22V}{fd}$$

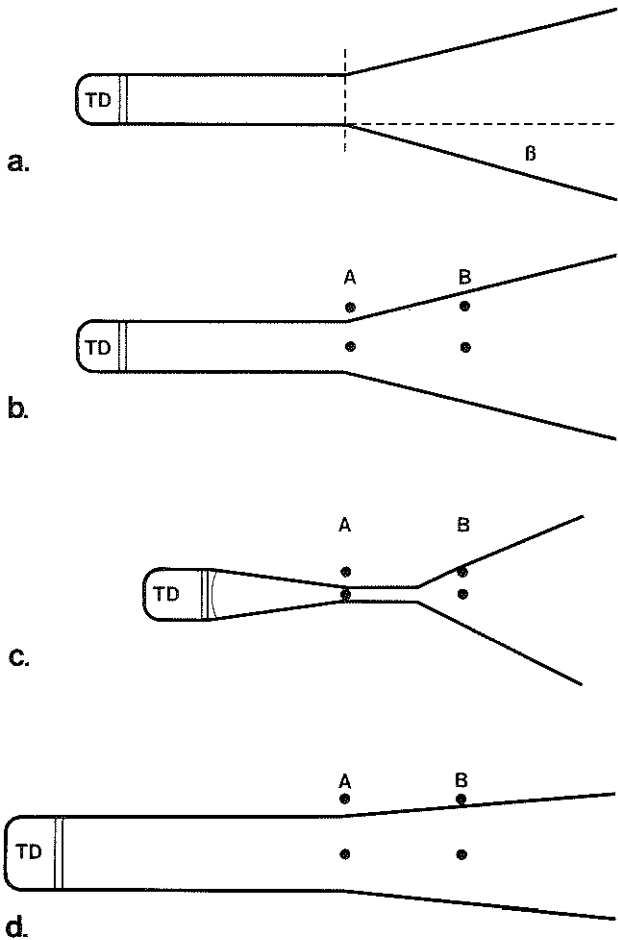
waarin β de hoek van divergentie in °, V de voortplantingssnelheid in m/s, f de frequentie in Hz, en d de transducerdiameter in m voorstellen.

Door veranderingen in de bundelbreedte is de laterale resolutie op verschillende afstanden van de transducer niet overal gelijk. De laterale resolutie is maximaal op het punt in het nabije veld waar de geluidsbundel het smalst is. De zijlobben hebben een ongunstige invloed op de laterale resolutie.

De laterale resolutie kan worden verbeterd door verkleining van de transducer of door focusering van de geluidsbundel. Door de in beide gevallen optredende verkorting van het nabije veld zal het punt van maximale resolutie dichter bij de transducer komen te liggen en zal in de regel het traject waarover de resolutie hoog is afnemen. De "scherptediepte" kan worden vergroot door verlenging van het nabije veld en door verkleining van de divergentie in het verre veld. Zoals uit bovenstaande formules blijkt kan dit worden bereikt door vergroting van de diameter van de transducer of

door verhoging van de geluidsfrequentie, of door beide. Het vergroten van de transducerdiameter gaat echter ten koste van de laterale resolutie terwijl met het verhogen van de frequentie de penetratie afneemt. Eén en ander wordt weergegeven in figuur 4.

Bij de in de geneeskunde gebruikte apparatuur is de axiale resolutie in de regel beter dan de laterale resolutie.



Figuur 4 Geluidsbundelvorm en laterale resolutie.

- a. Vorm van een door een transducer TD geproduceerde geluidsbundel met nabije veld, verre veld, en divergentiehoek β .
- b. Laterale resolutie. In vlak A zijn beide punten te onderscheiden, in vlak B niet meer.
- c. Verbetering van de laterale resolutie door focussering. De dicht bij elkaar gelegen punten in vlak A zijn goed te onderscheiden, als gevolg van een sterke divergentie in vlak B niet meer.
- d. Beperking van de divergentie door vergroting van de transducer. De laterale resolutie is afgenomen, in vlak B zijn beide punten echter ook nog te onderscheiden.

4. Beeldvervorming en artefacten.

4.1. Weerkaatsing en breking als bron van beeldvervorming.

Zoals reeds werd vermeld worden geluidsgolven maximaal in de richting van de transducer gereflecteerd op loodrecht getroffen echogene structuren.

Afwijkingen in de invalshoek veroorzaken weerkaatsing in andere richtingen dan naar de transducer waardoor een onjuist beeld van de werkelijke echo-geniciteit van een structuur wordt verkregen. Het is daarom duidelijk dat vorm en aard van een reflecterend oppervlak een belangrijke invloed zullen hebben op de beeldvorming. Bij bolle oppervlakken vindt een verspreiding van het weerkaatste geluid plaats, leidend tot een verzwakking van de waargenomen echo; terwijl bij holle oppervlakken bundeling optreedt, hetgeen in een aantal gevallen een versterkte echo oplevert. Bij irregulaire oppervlakken wordt meestal een aanzienlijke verstrooiing van het geluid gezien, resulterend in een onvoorspelbare echo.

Een vertekening van de echo kan ontstaan als gevolg van de breking die optreedt wanneer een geluidsgolf het grensvlak tussen twee media passeert. Volgens de wet van Snellius is de breking afhankelijk van de voortplantingssnelheid in beide media en van de invalshoek volgens de formule:

$$\frac{\sin\theta_1}{\sin\theta_2} = \frac{V_1}{V_2}$$

waarin θ_1 de invalshoek en θ_2 de uitreedhoek in $^\circ$, en V_1 de voortplantingssnelheid in het eerste medium en V_2 de voortplantingssnelheid in het tweede medium in m/s voorstellen. Als gevolg van de breking worden achter het grensvlak gelegen structuren niet op de juiste plaats waargenomen. De afwijking is groter naarmate de invalshoek en het verschil in voortplantingssnelheid groter zijn.

4.2. Reverberatie, schaduwvorming, versterking.

Naast bovenstaande, tot de wet van Snellius terug te voeren, oorzaken voor het ontstaan van foutieve beelden zijn nog een aantal andere oorzaken voor verstoringen van de beeldvorming aan te geven.

Reverberatie is het fenomeen dat geluidspulsen of echo's van geluidspulsen tussen dicht achter elkaar gelegen grensvlakken één of meerdere malen heen en weer worden gekaastst alvorens als echo naar de transducer terug te keren. Hierdoor worden achter het verst gelegen grensvlak met gelijke tussenafstand één of meerdere steeds zwakker wordende fictieve echo's gezien. Reverberatie is ook mogelijk tussen de transducer en een nabij

gelegen sterk reflecterend oppervlak.

Schaduwvorming is het verschijnsel dat achter sterk reflecterende structuren weinig reflecties ontstaan. Van de oorspronkelijke geluidspuls is een zo groot deel gereflecteerd dat achter de structuur onvoldoende geluidsenergie overblijft voor de vorming van zodanig krachtige echo's dat deze waargenomen kunnen worden.

Versterking van het beeld van een structuur wordt gezien wanneer door het gebied vóór deze structuur relatief weinig geluidsenergie wordt geabsorbeerd of gereflecteerd. Nu bereikt zoveel geluidsenergie de echogene structuur dat een krachtige echo ontstaat en wordt waargenomen.

Belangrijke details van het beeld kunnen verloren gaan wanneer een deel van de echo niet in een rechte lijn maar via een aantal weerkaatsingen op meerdere grensvlakken naar de transducer terugkeert. De additionele grensvlakken worden niet als aparte structuren herkend maar achter de plaats van de oorspronkelijke echogene structuur in beeld gebracht.

4.3. Apparatuur als bron van beeldvervorming.

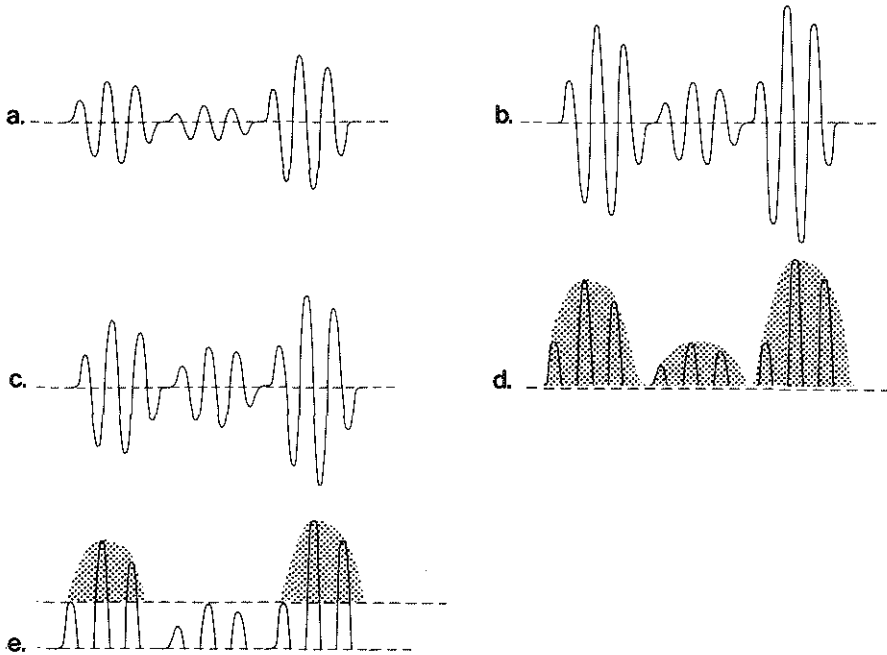
Een bron van beeldafwijkingen is tenslotte te vinden in de eigenschappen van de apparatuur. Bij de tweedimensionale beeldvorming is de op het beeldscherm aangegeven afstand afhankelijk van de voortplantingssnelheid.

Verschillen tussen de werkelijke voortplantingssnelheid en de voor de berekeningen in het toestel vastgelegde snelheid en onbekende afwijkingen in de voortplantingssnelheid in bepaalde media kunnen leiden tot een foutieve weergave van afstanden.

5. Beeldvorming.

De echo's worden in de transducer omgezet in elektrische signalen die verder tot een visueel beeld worden verwerkt. Allereerst worden de door het piëzo-electrisch element geproduceerde wisselspanningen versterkt. Deze versterking is meestal afstandsafhankelijk zodat signalen van verafgelegen structuren meer worden versterkt dan die van nabije structuren en het effect van absorptie en verstrooiing wordt geëlimineerd. Bij sommige echografische toepassingen is de versterking voor verschillende afstanden afzonderlijk regelbaar. Na dynamische compressie van het signaal, waardoor het verschil tussen de minst intense en de meest intense signalen kunstmatig wordt verkleind, vindt demodulatie plaats. Door middel van een instelbare drempelhoogte kunnen tenslotte storende echo's van lagere

amplitude worden uitgefilterd. Deze bewerkingen worden in figuur 5 weergegeven.



Figuur 5 Verwerking van het echosignaal.
 a. Ontvangen echo's.
 b. Elektrisch signaal na versterking.
 c. Signaal na (lichte) dynamische compressie.
 d. Signaal na demodulatie.
 e. Signaal na drempelinstelling.

6. A-mode, B-mode, M-mode.

6.1. A-mode.

Na bovenstaande bewerkingen kan het echosignaal met behulp van een beeldscherm zichtbaar worden gemaakt.

De meest eenvoudige weergave is die volgens de A-mode. Op een beeldscherm wordt op de ene as de afstand van transducer tot echogene structuren en op de andere as de amplitude van de ontvangen echo's weergegeven. (A=amplitude). A-mode echografie wordt vrijwel alleen in de echo-encephalografie

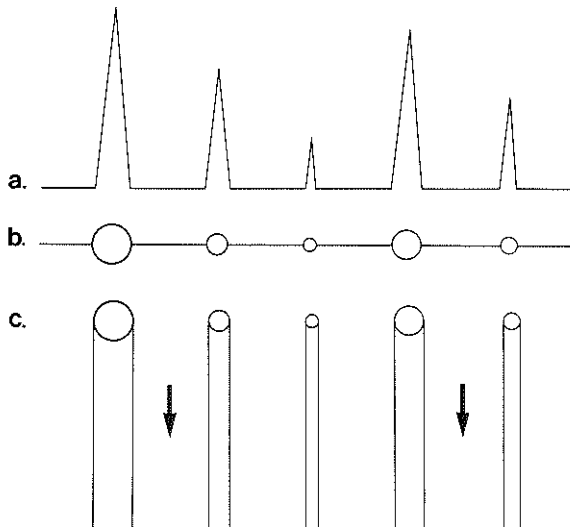
gebruikt ter bepaling van de middenecho en ter beoordeling van de ventrikelgrootte.

6.2. B-mode.

Bij de B-mode weergave wordt de plaats van echogene structuren eveneens op één as van een beeldscherm weergegeven. De echosterkte wordt nu echter niet uitgedrukt in een amplitude maar in de helderheid van het punt op het scherm. (B=brightness, helderheid). De ééndimensionale B-mode weergave is vrijwel altijd een tussenstap naar vormen van tweedimensionale beeldvorming zoals de M-mode registratie, lineaire en compound B scans, en het real-time beeld.

6.3. M-mode.

De M-mode registratie wordt verkregen door het B-mode beeld op een met vaste snelheid passerende strook registratiemateriaal, zoals fotografisch papier, vast te leggen. (M=motion, beweging). Aldus kan een ééndimensionaal fenomeen over langere tijd worden vervolgd, hetgeen van belang kan zijn bij de beoordeling van snel bewegende structuren. De M-mode registratie wordt in de cardiologie toegepast bij de beoordeling van de beweging van myocard



Figuur 6 A-mode, B-mode, en M-mode.

a. A-mode weergave.

b. B-mode weergave.

c. M-mode registratie. De punten van de B-mode weergave worden als lijnen vastgelegd.

en hartkleppen. Een minder bekende toepassing is de registratie van echopulsaties in de echo-encephalografie (White 1981).

In figuur 6 worden A, B, en M-mode in beeld gebracht.

7. B-mode technieken.

7.1. Lineaire technieken.

Bij de lineaire/circulaire B scan wordt de transducer door de onderzoeker in een rechte lijn over het onderzoeksobject bewogen. Achtereenvolgende echobundels worden op het beeldscherm afgebeeld en vastgehouden. Doordat bovendien tegelijkertijd de positie van de transducer op het scherm wordt vervolgd verschijnt een tweedimensionaal beeld.

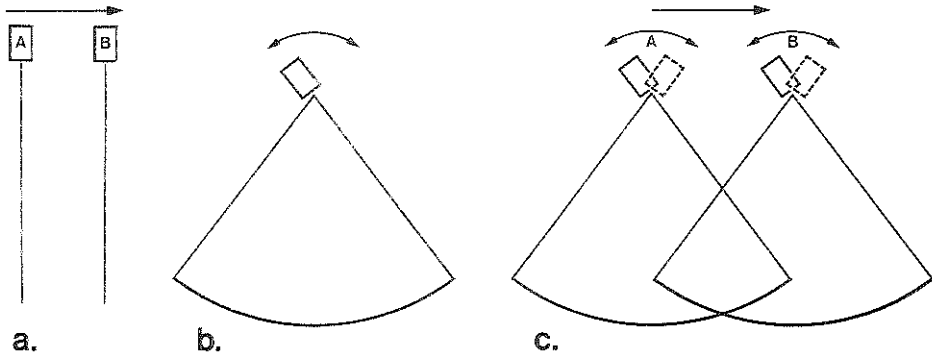
7.2. Sector scan.

De B sector scan wordt verkregen door de transducer op een vaste plaats heen en weer te zwenken zodat een cirkelsectorvormig beeld ontstaat. Het voordeel van deze methode is dat vanuit een klein vast punt omvangrijke delen van het onderzoeksobject kunnen worden zichtbaar gemaakt. Een nadeel is dat het beeld een sectorvorm heeft en vlakbij de transducer erg smal is.

7.3. Compound scan.

In de compound B scanning techniek wordt de lineaire methode gecombineerd met sector scanning zodat elkaar deels overlappende sectoren van te onderzoeken structuren worden afgebeeld. Hiermee wordt het beeld dichtbij de transducer verbreed. Bovendien worden echogene structuren nu vanuit verschillende richtingen met geluidsbundels onderzocht, hetgeen een meer realistisch beeld van aard en omvang van die structuren oplevert. Een variatie op de B compound scan is de statische compound scan waarbij niet achtereenvolgens vanuit een aantal verschillende plaatsen met één transducer maar door een aantal op een rij staande transducers overlappende sectoren worden onderzocht. De transducers zijn op enige afstand van het onderzoeksobject geplaatst waarbij een waterbad als intermediair fungeert.

In figuur 7 worden verschillende B scan methoden weergegeven. Het nadeel van de bovengenoemde soorten van B scan beeldvorming is dat het samenstellen van een volledig beeld enige tijd vraagt wat de beoordeling van



Figuur 7 Tweedimensionale B-mode weergave.

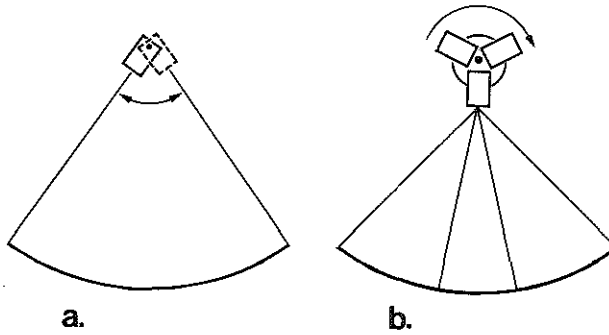
- a. Lineaire B scan. Na vorming van een beeldlijn in A wordt de taster naar B bewogen. Het beeld wordt uit beeldlijnen van een enkele transducer samengesteld.
- b. B sector scan. Vorming van sectorvormig beeld door heen en weer kantelen van de transducer.
- c. B compound scan. Na sectorvorming in A wordt de transducer naar B verplaatst zodat overlappende sectoren één beeld vormen.

bewegende structuren onmogelijk kan maken of bij beweeglijke patiënten soms problemen kan opleveren.

7.4. Real-time B-mode technieken.

7.4.1. Mechanische real-time.

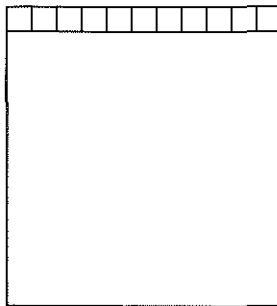
Met behulp van snel bewegende, om één punt draaiende, transducers is het mogelijk een actuele, real-time, beeldweergave te verkrijgen. Afhankelijk van de pulsrepetitiefrequentie en de snelheid van de transducer kunnen 5 tot 50 beelden per seconde worden gevormd van sectoren van 30 tot 90°. Voor de praktische uitvoering bestaan twee mogelijkheden. In het ene geval wordt één transducer snel mechanisch heen en weer bewogen zodat een bepaalde sector steeds opnieuw in beeld komt. De andere oplossing bestaat uit de toepassing van meerdere transducerelementen ingebouwd in een roterende tasterkop. De elementen doorlopen achtereenvolgens dezelfde cirkelsector en brengen die echografisch in beeld. In figuur 8 worden deze technieken getoond.



Figuur 8 Mechanische real-time tasters.
 a. Oscillerende mono-element sectorscan taster.
 b. Roterende multi-element sectorscan taster.

7.4.2. Electronische real-time.

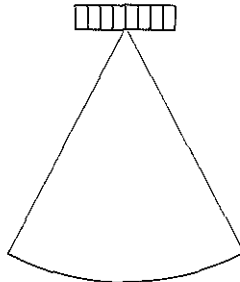
Een heel andere manier van real-time beeldvorming is de toepassing van een reeks stationaire piëzo-electrische elementen achter elkaar ingebouwd in een taster, een linear array (Bom et al. 1971). Het beeld wordt opgebouwd uit de echo's van de aparte elementen of van kleine overlappende groepen elementen die na elkaar geluidspulsen uitzenden en ontvangen. Afhankelijk van de PRF en het aantal elementen of groepen van elementen kunnen tot 60



Figuur 9 Linear array.
 Een reeks piëzo-electrische elementen wordt achtereenvolgens individueel of groepsgewijs aangestuurd.
 Het in de figuur gekozen aantal transducers is arbitrair.

beelden per seconde worden gevormd. Eén en ander wordt in figuur 9 weergegeven. Nadelen van dit systeem zijn dat het aantal beeldlijnen meestal beperkt is en dat de langwerpige taster slecht contact maakt met niet vlakke onderzoeksobjecten.

Bij de phased array techniek wordt eveneens gebruik gemaakt van een lineaire multi-element opstelling. In opeenvolgende piëzo-electrische elementen worden zeer kort na elkaar geluidspulsen opgewekt zodanig dat een gezamenlijk geluidsgolffront ontstaat. Door het tijdsverschil tussen de geluidspulsen te variëren kan de richting van de geluidsgolf worden gewijzigd. Bovendien kan de verkregen geluidsbundel worden gefocussieerd. Uit een reeks van stationaire elementen kan aldus, met behulp van elektronische technieken, een sectorvormig beeld met variabele sectorhoek en focussing worden geproduceerd (Sommer 1968). Het nadeel van deze techniek is dat de noodzakelijke electronica zeer uitgebreid en gecompliceerd is. Het principe van de phased array wordt weergegeven in figuur 10.

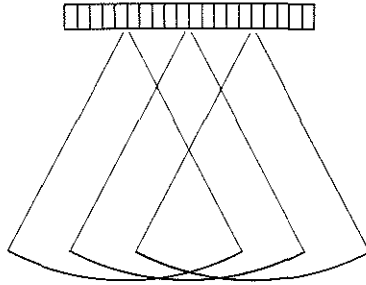


Figuur 10 Phased array beeldvorming.

Door kleine tijdsverschillen in het aansturen van opeenvolgende transducers ontstaat een gerichte geluidsgolf. Door variatie van de geluidsrichting kan een sectorvormig beeld worden samengesteld. Het in de figuur gekozen aantal transducers is arbitrair.

De meest recente ontwikkeling van de phased array techniek is het compound phased array systeem. Hierbij worden uit een reeks transducerelementen achtereenvolgende deels overlappende groepen elementen als sectorvormende phased array aangestuurd (Ligtvoet 1982). Hierdoor worden alle voordelen van compound en phased array scanning, zoals een goed oplossend vermogen, een realistisch beeld van echogene structuren, een variabele focussing, en een goede beeldbreedte gecombineerd. Het nadeel van het systeem is dat

hier weer een vrij lange vlakke taster wordt gebruikt waardoor contact-moeilijkheden kunnen ontstaan. Eén en ander wordt weergegeven in figuur 11.



Figuur 11 Compound phased array techniek. Overlappende groepen piëzo-electrische elementen worden achtereenvolgens als phased array aangestuurd zodat overlappende sectorbeelden ontstaan. Het in de figuur gekozen aantal transducers is arbitrair.

8. Veiligheidsaspecten van ultrageluid.

8.1. Algemene opmerkingen.

Naar aanleiding van ervaringen met het diagnostisch gebruik van röntgenstralen werd reeds kort na de introductie van ultrageluid voor niet-invasieve diagnostiek in de geneeskunde onderzoek gestart naar mogelijk nadelige gevolgen voor het organisme. Belangrijke vragen waren of structurele of functionele afwijkingen kunnen worden opgewekt en of effecten op lange termijn, zoals stoornissen in ontwikkeling van orgaan of individu of veranderingen in erfelijke factoren, kunnen optreden. Het bleek verre van eenvoudig deze vragen definitief te beantwoorden.

8.2. Fysische fenomenen van geluid in een medium.

De fysische fenomenen die kunnen ontstaan bij de interactie van geluidsenergie en een medium kunnen worden onderscheiden in verwarming, streaming, cavitatie, en mechanische effecten.

8.2.1. Verwarming.

Een belangrijk deel van het energieverlies dat bij passage van geluid in een medium optreedt komt als warmte vrij. De warmteproductie is evenredig met de geluidsintensiteit en de absorptie van het medium. Bij gepulsd ultrageluid met een intensiteit van 160 W/cm^2 , een frequentie van 5 MHz, een PRF van 1500, en een pulsduur van 1 μsec ontstaat in een "gemiddeld" weefsel een temperatuursstijging van minder dan 1°C per minuut (ter Haar en Williams 1981). Hierbij is echter geen rekening gehouden met de tegelijkertijd optredende warmte-afvoer zodat de werkelijk optredende temperatuursstijging aanzienlijk lager is. Voor het bereiken van temperatuursstijgingen tot boven de 50°C waarbij irreversibele structurele weefselbeschadigingen optreden is, althans bij hersenweefsel, een zeer hoge geluidsintensiteit gedurende langere tijd noodzakelijk (Fry et al. 1970). De als gevolg van lagere intensiteiten optredende geringe temperatuursstijgingen leiden tot een versnelling van biologische en biochemische processen (Guyton 1976). De gevolgen op lange termijn van deze reversibele veranderingen zijn onduidelijk.

8.2.2. Streaming.

Streaming is het verschijnsel dat onder invloed van continue ultrageluidstrillingen met relatief lage frequentie en hoge intensiteit in een medium stromingen ontstaan die tot aanzienlijke verschuivings- en vervormingskrachten leiden. Hierdoor kan disruptie van celwanden en van andere biologische membraanstructuren optreden (Hughes en Nyborg 1962).

8.2.3. Cavitatie.

Bij hogere frequenties en intensiteiten kan cavitatie ontstaan. Cavitatie is het fenomeen dat onder invloed van ultrageluid uit in een medium opgeloste microgasbelletjes grotere gasbellen ontstaan (Hughes en Nyborg 1962).

Bij stabiele cavitatie groeien de microbellen aan tot een bepaalde grootte. Door resonantie met de geluidstrillingen ontstaat in de bellen een compressie-expansiecyclus met hoge amplitude. Aan de omgeving worden zodanige druk- en temperatuursveranderingen doorgegeven dat stromings- en bewegingseffecten ontstaan die kunnen voeren tot disruptie van celmembranen en van grote moleculen. De resonantieverschijnselen treden niet op bij het gebruik van korte geluidspulsen met hoge frequentie zoals die bij diagnos-

tisch ultrageluid worden toegepast (Clarke en Hill 1970). Op theoretische gronden wordt thans aangenomen dat onder bijzondere omstandigheden cavitatie zou kunnen optreden bij dicht bij diagnostisch ultrageluid gelegen intensiteiten (Lewin en Björnö 1981, Carstensen en Flynn 1982). Bij instabiele cavitatie nemen de gasbellen in grootte toe en ontstaat een compressie-expansie cyclus met toenemende amplitude waarbij de bellen tenslotte in een compressiefase imploderen. Hierbij ontstaan zeer krachtige schokgolven en hoge temperaturen die eveneens beschadigingen op cellulair en macromoleculair niveau kunnen veroorzaken. Instabiele cavitatie treedt op bij ultrageluid met hoge, ver boven die van diagnostisch ultrageluid gelegen, intensiteit (Hill 1968).

8.2.4. Mechanische effecten.

Structurele of functionele afwijkingen op cellulair en subcellulair niveau kunnen tenslotte ook het gevolg zijn van rechtstreeks door de geluidsgolf opgewekte mechanische stress. Deze ontstaat in alle biologische weefsels die niet homogeen van samenstelling zijn en waarvan de verschillende componenten, cellulair en subcellulair, verschillende acoustische eigenschappen hebben. Bij blootstelling aan geluid komt iedere structuur in het weefsel in trilling met een amplitude die afhankelijk is van de elasticiteit ter plaatse. In naast elkaar gelegen structuren kunnen grote amplitudeverschillen ontstaan waardoor het onderlinge verband verloren kan gaan (Rooney 1972).

8.3. Effecten van diagnostisch ultrageluid op het organisme.

De bij de ultrageluidsdiagnostiek gebruikte geluidsfrequenties en intensiteiten leiden niet tot noemenswaardige verwarming van het onderzoeksobject en veroorzaken waarschijnlijk geen streaming of cavitatie. De vraag of door deze effecten of door directe mechanische effecten van diagnostisch ultrageluid na korte of lange tijd toch veranderingen kunnen ontstaan op subcellulair functioneel niveau is tot op heden niet volledig beantwoord. Teneinde hierin inzicht te verkrijgen is uitgebreid onderzoek verricht naar mogelijke mutagene en teratogene effecten van ultrageluid, zowel bij proefdieren als bij de mens, in vitro en in vivo. De resultaten zijn vaak echter slecht te vergelijken omdat nu eens continu ultrageluid en dan weer gepulsd ultrageluid werd toegepast en omdat een scala van frequenties en intensiteiten werd gebruikt.

Bij in vitro proeven vond een aantal onderzoekers wél afwijkingen in aan ultrageluid blootgestelde DNA moleculen en chromosomen maar een aantal ook niet. Hawley et al. (1963) vonden in een aan continu ultrageluid met een frequentie van 1 MHz en een intensiteit van 30 W/cm^2 onderworpen DNA suspensie duidelijke veranderingen in het molecuulgewicht, wijzend op verval. Hoewel Galperin - Lemaitre et al. (1975) eveneens veranderingen vonden, ook bij aanzienlijk lagere intensiteiten, werden door hen geen afwijkingen gezien bij intensiteiten zoals gebruikelijk in de echo-diagnostiek. Liebeskind et al. (1979) zagen veranderingen in chromosomaal DNA bij in vitro aan ultrageluid met een frequentie van 2.5 MHz en een gemiddelde intensiteit van 17 mW/m^2 blootgestelde tumorcellen. Macintosh en Davey (1972) bestudeerden chromosomale afwijkingen bij met continu ultrageluid van 2 MHz en verschillende intensiteiten bestraalde lymfocyten-kweken. Tot een intensiteit van 8.2 mW/cm^2 werden geen afwijkingen gezien, daarboven leek het voorkomen van afwijkingen intensiteitsafhankelijk te zijn. Abdulla et al. (1972) zagen in een soortgelijke opstelling echter geen toename van het aantal afwijkingen bij aan continu ultrageluid met intensiteiten tot 3.5 W/cm^2 onderworpen chromosoomkweken. Looby Watts et al. (1972) zagen evenmin een toename van het aantal chromosomale afwijkingen bij toepassing van continu en gepulsed ultrageluid met verschillende frequenties en intensiteiten tot 8 W/cm^2 gedurende maximaal 20 uur. Wegner et al. (1980) vonden geen chromosomale veranderingen bij aan continu ultrageluid met een frequentie van 2.2 MHz en een intensiteit van 10 mW/m^2 blootgestelde hamster-ovariumcellen en Sacks en Miller (1982) evenmin bij aan ultrageluid onderworpen sarcoomcellen. Liebeskind et al. (1979) vonden in hun onderzoeksmateriaal ook een verhoogd aantal chromatide uitwisselingen. Andere onderzoekers konden deze bevindingen echter niet bevestigen (Au et al. 1982, Lundberg et al. 1982).

Mannor et al. (1972) zagen geen chromosomale afwijkingen bij in utero bestraalde muizen. Abdulla et al. (1971) vonden evenmin chromosomale afwijkingen bij kort voor een therapeutische sectio parva in utero aan continu of gepulsed diagnostisch ultrageluid blootgestelde menselijke foetussen.

Onderzoek naar mogelijke functionele stoornissen leverde geen eensluidende bevindingen op. Combes (1975) vond geen mutaties bij aan gepulsed ultrageluid van 1.5 en 2.0 MHz met piekintensiteiten tot 60 W/cm^2 tot 20 minuten lang blootgestelde bacteriecultures van *Bacillus subtilis*.

Adamovics en Edmonds (1981) vonden geen aanwijzingen voor het ontstaan van afwijkingen in met ultrageluid met een frequentie van 2 MHz en verschillende intensiteiten bestraalde amnioncellen. Hedges en Leeman (1979) vonden bij een frequentie van 1.5 MHz en een intensiteit van 1.1 W/cm² echter wel pycnose van lymfocyten en Liebeskind et al. (1981) zagen bij lagere intensiteiten morfologische veranderingen aan cellen in een celsuspensie. In weefselkweken zag Bernstine (1969) ook na langdurige bestraling met continu ultrageluid met een frequentie van 6 MHz en een intensiteit van 20 tot 30 mW/cm² geen afwijkingen. Ciaravino et al. (1981) zagen bij een frequentie van 1 MHz en een intensiteit van 3 W/cm² daarentegen wel celverval en stoornissen in weefselkweken. Bij de toepassing van diagnostisch ultrageluid vonden Pizzarello et al. (1975) een vertraagde regeneratie van geamputeerde salamander voorpoten.

Glick et al. (1981) vonden veranderingen van een aantal haematologische en serumchemische parameters bij muizen die aan een totale lichaamsbestraling met een intensiteit van 1 W/cm² waren blootgesteld geweest. Pinamonti et al. (1982) toonden aan dat de zuurstofdissociatiecurve van aan ultrageluid onderworpen bloed naar rechts verschuift. Anderson en Barrett (1979, 1981) zagen immunosuppressie en stoornissen in de fagocytose ontstaan in muizen die tevoren aan ultrageluid met een frequentie van 2 MHz en een intensiteit van 8 mW/cm² waren blootgesteld.

Lyon en Simpson (1974) bestudeerden de spermatogenese en de vruchtbaarheid van muizen die aan verschillende vormen van ultrageluid met een frequentie van 1.5 MHz en een maximale intensiteit van 1.6 W/cm² waren blootgesteld. Bij de mannetjes bleken spermatogenese en vruchtbaarheid onveranderd terwijl bij de vrouwtjes het aantal gevallen van onvruchtbaarheid toenam. Sommige onderzoekers vonden een verhoogd aantal congenitale afwijkingen bij in utero aan ultrageluid blootgestelde proefdieren. Shoji et al. (1972, 1975) zagen een toegenomen incidentie van ribanomalieën en cerebrale afwijkingen bij in utero met continu ultrageluid van 2.25 MHz en 40 mW/cm² gedurende 5 uur bestraalde muizen. In tegenstelling hiermee zag Smyth (1966) geen verhoogd aantal congenitale afwijkingen bij muizen en ratten na herhaalde intra-uteriene blootstelling aan gepulsd ultrageluid van 2.25 MHz en een gemiddelde intensiteit van 10 mW/cm².

Woodward et al. (1970) vonden bij muizen evenmin teratogene effecten na verschillende bestralingsprogramma's met gepulsd ultrageluid van 1 tot 3 MHz en piekintensiteiten tot 490 W/cm². Volgens Shoji et al. (1972) zijn

bij muizen de foetale mortaliteit verhoogd en het geboortegewicht verlaagd. Stolzenberg et al. (1980) zagen eveneens een vertraging van de intra-uteriene groei. Volgens Curto (1976) is bij muizen de neonatale sterfte verhoogd. Edmonds et al. (1979) vonden bij een vergelijkbaar onderzoek echter geen verhoogde neonatale sterfte. Bij een studie naar de mogelijke teratogene effecten van ultrageluid bij muizen zagen Mannor et al. (1972) na toepassing van in de diagnostiek gebruikelijke intensiteiten geen directe teratogene effecten noch cumulatieve gevolgen over drie generaties. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben tot dusverre geen schadelijke gevolgen van de toepassing van ultrageluid diagnostiek tijdens de menselijke zwangerschap aan het licht gebracht. Bernstine (1969) onderzocht 720 patiënten met continu ultrageluid aan het eind van de zwangerschap. Het aantal congenitale afwijkingen was niet verhoogd, zoals overigens te verwachten was. Hellman et al. (1970) beschreven de follow up van echografisch onderzoek in 1114 zwangerschappen. Het eerste onderzoek vond hier ten dele reeds vroeg in de zwangerschap plaats. Hoewel de onderzoeken op indicatie plaatsvonden bij niet normaal verlopende zwangerschappen was de incidentie van congenitale afwijkingen niet verhoogd. Donald (1976) vond geen toename van gehoorstoornissen bij in utero met ultrageluid onderzochte kinderen. Een omvangrijk onderzoek van Ziskin (1972) leverde evenmin aanwijzingen op voor gevolgen op korte of middenlange termijn.

8.4. Echografie en centraal zenuwstelsel.

Intensief onderzoek heeft plaatsgevonden naar de effecten van ultrageluid op het centraal zenuwstelsel. Fry et al. (1970) beschreven laesies in het hersenparenchym die door continu ultrageluid met hoge intensiteit, vanaf 100 W/cm^2 , veroorzaakt kunnen worden. Na korte intense geluidspulsen kunnen morfologische afwijkingen in de synapsen worden waargenomen (Borelli et al. 1981). Donald et al. (1958) zagen echter geen histologische veranderingen in de hersenen van jonge katten die gedurende 1 uur aan gepulsed ultrageluid van 2.5 MHz en 1.5 mW/cm^2 waren onderworpen, Smyth (1966) vond geen afwijkingen in muize- en rattehersenen na vijfmaal 20 minuten gepulsed ultrageluid van 2.25 MHz en gemiddeld 10 mW/cm^2 , en Abramowski et al. (1972) zagen geen afwijkingen in de hersenen van in utero aan continu ultrageluid van 2.1 MHz en 16 mW/cm^2 blootgestelde konijnen. Hu en Ulrich (1976) zagen bij apen piekgolf-complexen in het EEG optreden tijdens bestraling met ultrageluid. Amin et al. (1981) zagen echter geen

EEG veranderingen bij konijnen en apen tijdens bestraling met gepulsed ultrageluid van 1.5 MHz en een gemiddelde intensiteit van 12.6 mW/cm^2 . Kohorn et al. (1967) vonden ook geen veranderingen in het EEG van menselijke neonaten blootgesteld aan gepulsed ultrageluid van 1.5 en 2.5 MHz en 1 tot 2 mW/cm^2 .

Smyth (1966) zag geen gedragsveranderingen bij ratten die gedurende 1 tot 2 uur aan ultrageluid blootgesteld waren geweest. Murai et al. (1975) vonden geen leerstoornissen bij muizen die in utero gedurende 5 uur aan continu ultrageluid van 2.3 MHz en 20 mW/cm^2 waren onderworpen. Zij zagen overigens bij deze muizen wel gedragsveranderingen in stresssituaties.

8.5. AIUM verklaringen over veiligheid van ultrageluidsdiagnostiek.

Tot voor kort werd er van uitgegaan dat diagnostisch ultrageluid met een frequentie van 1 tot 10 MHz met een gemiddelde geluidsintensiteit van minder dan 0.1 W/cm^2 veilig is en dat ook hogere intensiteiten over een periode van 1 tot 500 seconden geen gevaar opleveren wanneer het product van intensiteit en tijd van blootstelling kleiner is dan 50 J/cm^2 (AIUM verklaring; 1976, 1978).

Onlangs verscheen een aanzienlijke voorzichtiger verklaring waarin een uitspraak over toegestane geluidsintensiteit en -energie achterwege bleef (AIUM verklaring, 1983).

De letterlijke teksten van de genoemde verklaringen luiden:

"In the low megahertz frequency range there have been (as of this date) no independently confirmed significant biological effects in mammalian tissues exposed to intensities * below 100 mW/cm^2 . Furthermore, for ultrasonic exposure times ** less than 500 seconds and greater than one second, such effects have not been demonstrated even at higher intensities, when the product of intensity * and exposure time ** is less than 50 joules/cm^2 ."

* spatial peak, temporal average as measured in a free field in water.

** total time; this includes off-time as well as on-time for a repeated-pulse regime.

(AIUM bioeffects committee; Augustus 1976, herzien Oktober 1978).

"No confirmed biological effects on patients or instrument operators caused by exposure at intensities typical of present diagnostic ultrasound instruments have ever been reported. Although the possibility exists that such

biological effects may be identified in the future, current data indicate the benefits to patients to the prudent use of diagnostic ultrasound outweigh the risks, if any, that may be present."

(AIUM; October 1982, herzien Maart en Oktober 1983).

8.6. Slotopmerkingen.

Hoewel op epidemiologische gronden zeer onwaarschijnlijk kunnen toch op grond van theoretische overwegingen en van resultaten van in vitro onderzoek nadelige effecten van ultrageluid met in de medische diagnostiek gebruikelijke frequenties en intensiteiten op het levend organisme niet met zekerheid worden uitgesloten. Bij de indicatiestelling tot het uitvoeren van echografische diagnostiek behoort met dit gegeven rekening te worden gehouden.

Voor meer uitgebreide algemene informatie over het gebruik van ultrageluid in de geneeskunde wordt verder verwezen naar de handboeken van Wells (1977) en van de Vlieger et al. (1978).

Een overzicht over de literatuur betreffende de biologische effecten van ultrageluid kan worden gevonden bij Taylor (1974), Donald (1976), Baker en Dalrymple (1978), Lele (1979), Bergman (1983), en Brent (1983) en in een binnenkort te verschijnen rapport van de Gezondheidsraad.

Lijst van geraadpleegde literatuur.

- ABDULLA U, Campbell S, Dewhurst CJ, Talbert D.
Effect of diagnostic ultrasound on maternal and fetal chromosomes.
Lancet 1971; II: 829-831.
- ABDULLA U, Talbert D, Lucas M, Mullarkey M.
Effect of ultrasound on chromosomes of lymphocyte cultures.
Br Med J 1972; III: 797-799.
- ABRAMOWSKI PK, Sturm KW, Jung H, Austermann R.
Der Einfluss der Ultraschall-Langzeitapplikation auf das fetale Gehirn.
Z Geburtsh Perinat 1972; 176: 286-290.
- ADAMOVIĆ S, Edmonds PD.
Ultrasonic irradiation of mouse tissues in vivo and human amniotic cells in vitro.
Ultrasound Med Biol 1981; 7: 83-86.
- ADAPON BD, Chase NE, Kricheff II, Battista AF.
Cerebral ultrasonic tomography.
Radiology 1965; 34: 115-121.
- AHMANN PA, Lazzara A, Dykes FD, Brann Jr AW, Schwartz JF.
Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant: incidence and outcome.
Ann Neurol 1980; 7: 118-124.
- AHVENAINEN EK.
Intracranial hemorrhages and associated diseases in premature infants.
Ann Paediatr Fenn 1965; 11: 1-5.
- AIUM verklaring, 1976.
J Clin Ultrasound 1977; 5: 2-3.
- AIUM.
Who's afraid of a hundred milliwatts per square centimeter (100mW/cm², SPTA).
American Institute of Ultrasound in Medicine 1978.
- AIUM verklaring, 1983.
J Ultrasound Med 1984; 3: R10.
- ALLAN WC, Roveto CA, Sawyer LR, Courtney SE.
Sector scan ultrasound imaging through the anterior fontanelle.
Am J Dis Child 1980; 134: 1028-1031.
- ALLAN WC, Holt PJ, Sawyer LR, Tito AM, Meade SK,
Ventricular dilation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage.
Am J Dis Child 1982; 136: 589-593.

ALLAN WC, Dransfield DA, Tito AM.

Ventricular dilation following periventricular-intraventricular hemorrhage: outcome at age 1 year
Pediatrics 1984; 73: 158-162.

AMBROSE J.

Computerized transverse axial scanning (Tomography): part 2. Clinical application.
Br J Radiol 1973; 46: 1023-1047.

AMIEL C.

Hémorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré. 2e partie: Les éléments du diagnostic clinique.
Biol Neonat 1964; 7: 57-75.

AMIN A, Foster KR, Ternes J, Takashima S.

Lack of effect of pulsed ultrasound on the mammalian EEG.
Aviation Space Environ Med 1981; 52: 604-607.

ANDERSON DW, Barrett JT.

Ultrasound: a new immunosuppressant.
Clin Immunol Immunopathol 1979; 14: 18-29.

ANDERSON DW, Barrett JT.

Depression of phagocytosis by ultrasound.
Ultrasound Med Biol 1981; 7: 267-273.

ANDERSON JM, Cockburn F, Bain AD, et al.

Hyaline-membrane disease, alkaline buffer treatment, and cerebral intraventricular haemorrhage.
Lancet 1976; I: 117-119.

ARMSTRONG D, Norman MG.

Periventricular leucomalacia in neonates: complications and sequelae.
Arch Dis Child 1974; 49: 367-375.

AU WW, Obergoenner N, Goldenthal KL, Corry PM, Willingham V.

Sister-chromatid exchange in mouse embryos after exposure to ultrasound.
Mutat Res 1982; 103: 315-320.

AVERY GB.

Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 2nd ed.
Philadelphia: Lippincott, 1981.

AVERY ME, Taeusch Jr. HW.

Schaffer's diseases of the newborn. 5th ed.
Philadelphia: Saunders, 1984.

AVNI EF, Brion L, Daled HJ.

Ultrasonic screening evaluation of intracranial pathology in "high-risk" neonates: 100 cases experience.
J Belge Radiol 1981; 64: 487-494.

AVNI EF.

Écho encéphalographie chez le nouveau-né.
Gaslin 1981; 13: 91-97.

BABCOCK DS, Han BK, LeQuesne GW.

B-mode gray scale ultrasound of the head in the newborn and young infant.
AJR 1980; 134: 457-468.

BABCOCK DS, Han BK.

The accuracy of high resolution, real-time ultrasonography of the head in infancy.

Radiology 1981(a); 139; 665-676.

BABCOCK DS, Han BK.

Cranial ultrasonography of infants.

Baltimore: Williams & Wilkins, 1981(b).

BABCOCK DS, Bove KE, Han BK.

Intracranial hemorrhage in preterm infants: sonographic-pathologic correlation.

AJNR 1982; 3: 309-317.

BADA HS, Salmon JH, Pearson DH.

Early surgical intervention in posthemorrhagic hydrocephalus.

Child's Brain 1979; 5: 109-115.

BADA HS, Korones SB, Magill HL, Anderson GD.

Influence of the mode of delivery on the occurrence of intraventricular hemorrhage.

Pediatr Res 1982; 16: 275A.

BADA HS, Korones SB, Anderson GD, Magill HL.

Germinal layer-intraventricular hemorrhage identified within five minutes of age.

Pediatr Res 1983; 17: 303A.

BAKER ML, Dalrymple GV.

Biological effects of diagnostic ultrasound: a review.

Radiology 1978; 126: 479-483.

BALLANTINE HT, Bolt RH, Hueter TF, Ludwig GD.

On the detection of intracranial pathology by ultrasound.

Science 1950; 112: 525-528.

BALLARD JL, Novak KK, Driver M.

A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants.

J Pediatr 1979; 95: 769-774.

BANKER BQ, Larroche JC.

Periventricular leucomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy.

Arch Neurol 1962; 7: 386-410.

BARNETT SG, Kossoff G.

Ultrasonic exposure in static and real time echography.
Ultrasound Med Biol 1982; 8: 273-276.

BARTH PG, Stam FC, Oosterkamp RF, Bezemer PD, Koopman PAR.

On the relationship between germinal layer haemorrhage and telencephalic leucoencephalopathy in the preterm infant.
Neuropädiatrie 1980; 11: 17-26.

BEDARD MP, Shankaran S, Slovis TL, Pantoja A, Dayal B, Poland RL.

Decreased incidence of periventricular hemorrhage following phenobarbital prophylaxis.
Pediatr Res 1983; 17: 360A.

BEJAR R, Curbelo V, Coen RW, Leopold G, James H, Gluck L.

Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhage by ultrasound: studies of infant's brain through the fontanelles and sutures.
Pediatrics 1980; 66: 661-673.

BEJAR R, Merritt TA, Coen RW, Tsai KT, Gluck L.

Subependymal/intraventricular hemorrhage (SEH/IVH) in preterm infants without neonatal disease.
Pediatr Res 1982; 16: 278A.

BENNETT FC, Robinson NM, Sells CJ.

Growth and development of infants weighting less than 800 gm at birth.
Pediatrics 1983; 71: 319-323.

BENNETT BRITTON S, Fitzhardinge PM, Ashby S.

Is intensive care justified for infants weighting less than 800 grams at birth.
J Pediatr 1981; 99: 937-943.

BEN-ORA A, Eddy L, Hatch G, Solida B.

The anterior fontanelle as an acoustic window to the neonatal ventricular system.
J. Clin Ultrasound 1980; 8: 65-67.

van den BERG, R, Vander Eecken H.

Anatomy and embryology of cerebral circulation.
In: Luyendijk W, ed. Cerebral circulation. Progress in brain research. Vol.30.
Amsterdam: Elsevier, 1968: 1-25.

BERGMAN I.

Questions concerning safety and use of cranial ultrasonography in the neonate.
J Pediatr 1983; 103: 855-858.

BERNSTINE RL.

Safety studies with ultrasonic Doppler technic: a clinical follow-up of patients and tissue culture study.
Obstet Gynecol 1969; 34: 707-709.

BLANC JF, Langue J, Bochu M, Dutruge J, Salle B.
Les hémorragies intra-cérébrales chez le nouveau-né à terme: a propos de 5 observations.
Arch Fr Pédiatr 1982; 39: 251-253.

BLAND RD, Clarke TL, Harden LB.
Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: a controlled prospective trial.
Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 263-267.

BLIESENER JA.
Ultrasonografische Screeninguntersuchung des Schädels bei Risikoneugeborenen.
Röntgenblätter 1980; 33: 626-631.

BLIESENER JA.
Intrakranielle Veränderungen im Säuglings und frühen Kindesalter: Technik und Ergebnisse der Sonographie.
Monatsschr Kinderheilkd 1981; 129: 200-215.

BLIESENER JA, Sperlich D.
Der Stellenwert der Ultraschalluntersuchung des Schädels im frühen Kindesalter.
Radiologe 1981; 21: 527-537.

BOM N, Lancée CT, Honkoop J, Hugenholtz PG.
Ultrasonic viewer for cross-sectional analysis of moving cardiac structures.
Biomed Engin 1971; 6: 500-508.

van de BOR M, Ruys JH.
Normale waarden van de diameter van de laterale ventrikels bij de pasgeborene, bepaald met behulp van ultrageluid.
T Kindergeneeskd 1983; 51: 54-57.

BORELLI MJ, Bailey KI, Dunn F.
Early ultrasonic effects upon mammalian CNS structures (chemical synapses).
J Acoust Soc Am 1981; 69: 1514-1516.

ter BRAAK JWG, Crezée P, Grandia WAM, de Vlieger M.
The significance of some reflections in "echo-encephalography".
Acta Neurochir (Wien) 1961; 9: 382-397.

BRENDEL K.
Energy levels used in medical ultrasound.
In: Kurjak A, Kratochwil A, eds. Recent advances in ultrasound diagnosis. Vol.3.
Amsterdam: Excerpta Medica, 1981: 44-45.

BRENT RL.
The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray microwaves, and ultrasound.
Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 484-510.

BRINKER RA, King DI, Taveras JM.
Echoencephalography.
AJR 1965; 93: 781-790.

BRINKER RA, Taveras JM.
Ultrasound cross-sectional pictures of the head.
Acta Radiol (Diagn) 1966; 5: 745-753.

BURSTEIN J.
A new look at young brains.
AJR 1979; 133: 556-557.

BURSTEIN J, Papile LA, Burstein R.
Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT.
AJR 1979; 132: 631-635.

CAMPBELL S, Dewhurst CJ.
Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry.
Lancet 1971; II: 1002-1006.

CARSTENSEN EL, Flynn HG.
The potential for transient cavitation with microsecond pulses of ultrasound.
Ultrasound Med Biol 1982; 8: 720-724.

CHAPLIN ER, Goldstein GW.
Treatment of delayed posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants.
Ann Neurol 1977; 2: 256-257.

CHAPLIN ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, Hunt JV, Tooley WH.
Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infant.
Pediatrics 1980; 65: 901-909.

CIARAVINO V, Miller MW, Kaufman GE.
The effect of 1 MHz ultrasound on the proliferation of synchronized chinese hamster V-79 cells.
Ultrasound Med Biol 1981; 7: 175-184.

CLARK CE, Clyman RI, Roth RS, Sniderman SH, Lane B, Ballard RA.
Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants.
J Pediatr 1981; 99: 625-628.

CLARKE PR, Hill CR.
Physical and chemical aspects of ultrasonic disruption of cells.
J Acoust Soc Am 1970; 47: 649-653.

COCKBURN F, Drillien CM.
Neonatal medicine.
Oxford: Blackwell, 1974.

- COHEN RS, Stevenson DK, Malachowski N, et al.
Favorable results of neonatal intensive care for very low-birth-weight infants.
Pediatrics 1982; 69: 621-625.
- COLE VA, Durbin GM, Olafsson A, Reynolds EOR, Rivers RPA, Smith JF.
Pathogenesis of intraventricular hemorrhage in newborn infants.
Arch Dis Child 1974; 49: 722-728.
- COMBES RD.
Absence of mutation following ultrasonic treatment of bacillus subtilis cells in transforming deoxyribonucleic acid.
Br J Radiol 1975; 48: 306-311.
- COMMEY JOO, Fitzhardinge PM.
Handicap in the preterm small-for-gestational age infant.
J Pediatr 1979; 94: 779-786.
- COOKE RWI.
Ultrasound examination of neonatal heads.
Lancet 1979; II: 38.
- COOKE RWI.
Diagnosis of periventricular haemorrhage by real time two dimensional ultrasound sector scanning.
In: Rolfe P, ed. Fetal and neonatal physiological measurements.
Oxford: Pitman, 1980: 344-355.
- COOKE RWI.
Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birthweight infants.
Arch Dis Child 1981(a); 56: 425-431.
- COOKE RWI.
Liverpool Maternity, Liverpool.
Persoonlijke mededeling, 1981(b).
- COOKE RWI, Morgan IM, Coad NAG.
Pneumothorax, mechanical ventilation, and periventricular haemorrhage.
Lancet 1981(a); I: 555.
- COOKE RWI, Morgan MEI, Marsey RF.
Phenobarbitone to prevent intraventricular haemorrhage.
Lancet 1981(b); II: 414-415.
- COOKE RWI.
Early prognosis of low birthweight infants treated for progressive posthaemorrhagic hydrocephalus.
Arch Dis Child 1983; 58: 410-414.
- COOKE RWI, Morgan MEI.
Prophylactic ethamsylate for periventricular haemorrhage.
Arch Dis Child 1984; 59: 82-83.

de COURTEN GM, Rabinowicz T.

Intraventricular haemorrhage in premature infants: reappraisal and a new hypothesis.

Dev Med Child Neurol 1981; 23: 389-403.

COUTURE A, Ferran JL, Veyrac C, et al.

Apport de l'échoencéphalographie transfontanellaire chez le nouveau-né et le jeune enfant.

Arch Fr Pédiatr 1981(a); 38: 481-487.

COUTURE A, Ferran JL, Veyrac C, et al.

Exploration cérébrale du nourrisson par les ultrasons: intérêt de la coupe transfontanellaire.

J Neuroradiol 1981(b); 7: 143-162.

CRAIG WS.

Intracranial haemorrhage in the newborn.

Arch Dis Child 1938; 13: 89-124.

CRAWFORD CS.

Incidence and risk factor analysis of subependymal/intraventricular hemorrhages in <1,500 gm infants born at a perinatal center.

Pediatr Res 1982; 16: 284A.

de CRESPIGNY LC, Robinson HP, Murton LJ, O'Herlihy C.

Real-time scanning of the neonatal brain.

Aust Paediatr J 1981; 17: 78-82.

de CRESPIGNY LC, Mackay R, Murton LJ, Roy RND, Robinson HP.

Timing of neonatal cerebroventricular haemorrhage with ultrasound.

Arch Dis Child 1982; 57: 231-233.

de CRESPIGNY LC, Robinson HP.

The anatomical basis for the ultrasound diagnosis of cerebroventricular hemorrhage and its sequelae.

Ultrasound Med Biol 1982; 8: 593-603.

CURTO KA.

Early postpartum mortality following ultrasound irradiation.

In: White D, Barnes R, eds. Ultrasound in medicine.

New York: Plenum, 1976.

DAVEN JR, Milstein JM, Guthrie RD.

Cerebral vascular resistance in premature infants.

Am J Dis Child 1983; 137: 328-331.

DAVIES P, Stockdale H.

Ultrasound examination of neonatal heads.

Lancet 1979; II: 38.

DAVIES PA.

Outlook for the low birthweight baby - then and now.

Arch Dis Child 1976; 51: 817-819.

DAWES GS.

Foetal and neonatal physiology.
Chicago: Year Book Medical Publishers, 1968.

DENIER van der GON JJ, Molin CE, Vlieger M de.

Comparison of scan techniques in two-dimensional echo-encephalography.
In: Grossman CC, Holmes JH, Yoyner C, Purnell EW, eds. Diagnostic
ultrasound.
New York: Plenum Press, 1966(a): 155-165.

DENIER van der GON JJ, Duinhouwer JC, Molin CE, Vlieger M de.

Equipment for two-dimensional echoencephalography.
Neurology 1966(b); 16: 927-933.

DEONNA T, Payot M, Probst A, Prod'hom LS.

Neonatal intracranial hemorrhage in premature infants.
Pediatrics 1975; 56: 1056-1064.

DeREUCK J, Chattha A, Richardson EP.

Pathogenesis and evolution of periventricular leucomalacia in infancy.
Arch Neurol 1972; 27: 229-236.

DEWBURY KC, Aluwihare APR.

The anterior fontanelle as an ultrasound window for study of the brain: a
preliminary report.
Br J Radiol 1980; 53: 81-84.

DEWBURY KC, Bates RI.

The value of transfontanellar ultrasound in infants.
Br. J. Radiol 1981; 54: 1044-1052.

Di CHIRO G, Arimitsu T, Pellock JM, Landes RD.

Periventricular leucomalacia related to neonatal anoxia: recognition by
computed tomography.
J Comp Ass Tomogr 1978; 2: 352-355.

DILL R.

Echoencephalografische Normalwerte des kindlichen Ventrikelsystems in den
verschiedenen Altersgruppen.
Monatsschr Kinderheilkd 1971; 119: 496-502.

DOLFIN I, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT.

Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular
hemorrhage in preterm infants born in a perinatal unit as detected by
serial real-time ultrasound.
Pediatrics 1983; 71: 541-546.

DONALD I, MacVicar J, Brown TG.

Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound.
Lancet 1958; I: 1188-1195.

DONALD I.

The biological effects of ultrasound.
In: Donald I, Levi S, eds. Present and future of diagnostic ultrasound.
Rotterdam: Kooyker, 1976: 20-32.

- DONAT JF, Okazaki H, Kleinberg F, Reagan TJ.
Intraventricular hemorrhage in full-term and premature infants.
Mayo Clin Proc 1978; 53: 437-441.
- DONAT JF, Okazaki H, Kleinberg F.
Cerebellar hemorrhages in newborn infants.
Am J Dis Child 1979; 133: 441.
- DONN SM, Stuck KJ.
Neonatal germinal matrix hemorrhage: evidence of a progressive lesion.
J Pediatr 1981; 99: 459-561.
- DONN SM, Goldstein GW, Silver TM.
Real-time ultrasonography: it's use in the evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus.
Am J Dis Child 1981(a); 135: 319-321.
- DONN SM, Roloff DW, Goldstein GW.
Prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants by phenobarbitone.
Lancet 1981(b); II: 215-217.
- DONN SM, Roloff DW, Goldstein GW.
Phenobarbitone and neonatal intraventricular hemorrhage.
Lancet 1982; I: 1240-1241.
- DREESE MJ, McGee FE, Harrelson AB.
Correlative aids in B-scan echoencephalography.
Neurology 1966; 16: 766-770.
- DRILLIEN CM.
Aetiology and outcome in low-birthweight infants.
Dev Med Child Neurol 1972; 14: 563-574.
- DRISCOLL JM, Driscoll YT, Steir ME, et al.
Mortality and morbidity in infants less than 1,001 grams birthweight.
Pediatrics 1982; 69: 21-26.
- DUBOWITZ LMS, Dubowitz V, Goldberg C.
Clinical assessment of gestational age in the newborn infant.
J Pediatr 1970; 77: 1-10.
- DUBOWITZ LMS, Levene MI, Morante A, Palmer P, Dubowitz V.
Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage: a correlation with real-time ultrasound.
J Pediatr 1981; 99: 127-133.
- DUNNE MG, Johnson ML.
The ultrasonic demonstration of fetal abnormalities in utero.
J Reprod Med 1979; 23: 195-206.
- DUSSIK KT, Dussik F, Wyt L.
Auf dem Wege zur Hyperphonographie des Gehirnes.
Wien Med Wochenschr 1947; 97: 425-429.

DYKES FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW.
Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis.
Pediatrics 1980; 66: 42-49.

DYKES FD, Ahmann PA, Lazzara A.
Cranial ultrasound in the detection of intracranial calcification.
J Pediatr 1982; 100: 406-408.

EDMONDS PD, Stolzenberg SJ, Torbit CA, Madan SM, Pratt DE.
Postpartum survival of mice exposed in utero to ultrasound.
J Acoust Soc Am 1979; 66: 590-593.

EDWARDS MK, Brown DL, Muller J, Grossman DB, Chua GT.
Cribside neurosonography: real-time sonography for intracranial
investigation of the neonate.
AJNR 1980; 1: 501-505.

EPSTEIN F, Hochwald GM, Ransohoff J.
Neonatal hydrocephalus treated by compressive head wrapping.
Lancet 1973; I: 634-636.

EPSTEIN F, Wald A, Hochwald GM.
Intracranial pressure during compressive head wrapping in treatment of
neonatal hydrocephalus.
Pediatrics 1974; 54: 786-790.

ERASMIE U, Bergström M.
Computer tomography of the head in children: technical aspects.
Acta Radiol(Diagn) 1979; 20: 282-288.

ERASMIE U, Hanson J, Ringertz H.
Accuracy of echoventriculography as compared with computer tomography in
children.
Acta Radiol(Diagn) 1980; 21: 315-320.

ERBA G, Lombroso CT.
Detection of ventricular landmarks by two dimensional ultrasonography.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1968; 31: 232-244.

FANAROFF AA, Martin RJ
Behrman's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant.
3rd ed.
St Louis: Mosby, 1983.

FARRUGGIA S, Babcock DS.
The cavum septi pellucidi: its appearance and incidence with cranial
ultrasonography in infancy.
Radiology 1981; 139: 147-150.

FAWER CL, Levene MI.
Elusive blood clots and fluctuating ventricular dilatation after neonatal
intraventricular haemorrhage.
Arch Dis Child 1982; 57: 158-160.

FAWER CL, Anderegg LA.

Frühzeitige Diagnose von Hirnblutung, von post-hämorrhagischen Hydrocephalus und periventriculärer Leukomalazie bei Frühgeborenen. In: Haller U, Wille L, eds. Diagnostik intrakranieller Blutungen. Berlin: Springer-Verlag, 1983: 16-24.

FEDRICK J, Butler NR.

Certain causes of neonatal death: II. Intraventricular haemorrhage. Biol Neonate 1970; 15: 257-290.

FINBERG L.

The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage: a commentary.

J Pediatr 1977; 91: 777-778.

FISHMAN RA, Greer M.

Experimental obstructive hydrocephalus. Arch Neurol 1965; 8: 156-161.

FISKE CE, Filly RA, Callen PW.

Sonographic measurement of lateral ventricular width in early ventricular dilation.

J Clin Ultrasound 1981(a); 9: 303-307.

FISKE CE, Filly RA, Callen PW.

The normal choroid plexus: ultrasonographic appearance of the neonatal head.

Radiology 1981(b); 141: 467-471.

FITZHARDINGE PM.

Early growth and development in low-birthweight infants following treatment in an intensive care nursery.

Pediatrics 1975; 56: 162-172.

FITZHARDINGE PM, Pape K, Arstikaitis M, et al.

Mechanical ventilation of infants of less than 1,501 gm birth weight: health, growth, and neurologic sequelae.

J Pediatr 1976; 88: 531-541.

FLEISCHER AC, Hutchison AA, Allen JH, Stahlman MT, Meacham WF, James AE.

The role of sonography and the radiologist-ultrasonologist in the detection and follow-up of intracranial hemorrhage in the preterm neonate.

Radiology 1981; 139: 733-736.

FLODMARK O, Becker LE, Harwood-Nash DC, Fitzhardinge PM, Fitz CR, Chuang SH.

Correlation between computed tomography and autopsy in premature and full-term neonates that have suffered perinatal asphyxia.

Radiology 1980; 137:93-103.

FOLTZ EL, Shurtleff DB.

Five-year comparative study of hydrocephalus in children with and without operation (113 cases).

J Neurosurg 1963; 20: 1064-1079.

FORD R, Ambrose J.

Echoencephalography: the measurement of the position of mid-line structures in the skull with high frequency pulsed ultrasound.

Brain 1963; 86: 189-196.

FOY P, Dubbins PA, Waldroup L, Graziani L, Goldberg BB, Berry R.

Ultrasound demonstration of cerebellar hemorrhage in a neonate.

JCU 1982; 10: 196-198.

FREUND HJ, Somer JC, Kendel KH, Voigt K.

Electronic sector scanning in the diagnosis of cerebrovascular disease and space-occupying processes.

Neurology 1973; 23: 1147-1159.

FREUND HJ.

Electronic sector scanning in cerebral diagnostics, III. Visualization of intracranial structures and brain arteries.

In: Vlieger M de, White DN, McCready VR, eds. Proceedings of the second World Congress on Ultrasonics in Medicine, Rotterdam 1973.

Amsterdam: Excerpta Medica, 1974: 314-317.

FRY FJ.

Ultrasonic visualization of human brain structure.

Invest Radiol 1968; 3: 117-121.

FRY FJ, Kossoff G, Eggleton RC, Dunn F.

Threshold ultrasonic dosages for structural changes in the mammalia brain.

J Acoust Soc Am 1970; 48: 1413-1417.

FUJIMURA M, Salisbury DM, Robinson RO, et al.

Clinical events relating to intraventricular haemorrhage in the newborn.

Arch Dis Child 1979; 54: 409-414.

FÜRMAIER R, Staudt F.

Rekonstruktion koronaler und sagittaler Ebenen von CT-Bildern im Vergleich zur zweidimensionalen Echoenzephalographie bei Neugeborenen und Säuglingen.

Fortschr Röntgenstr 1982; 137: 37-42.

GAITER JL.

The effects of intraventricular hemorrhage on Bayley developmental performance in preterm infants.

Semin Perinatol 1982; 6: 305-316.

GALICICH JH, Lombroso CT, Matson DD.

Ultrasonic B-scanning of the brain.

J Neurosurg 1965; 22: 499-510.

GALPERIN-LEMAITRE H, Kirsch-Volders M, Levi S.

Ultrasound and mammalian DNA.

Lancet 1975; II: 662.

- GARCIA-PRATS JA, Procianoy RS, Adams JM, Rudolph AJ.
The hyaline membrane disease-intraventricular hemorrhage relationship in the very low birth weight infant: perinatal aspects.
Acta Paediatr Scand 1982; 71: 79-84.
- GARRETT WJ, Kossoff G, Jones RFC.
Ultrasonic cross-sectional visualisation of hydrocephalus in infants.
Neuroradiology 1975; 8: 279-288.
- GARRETT WJ, Kossoff G, Carpenter DA.
Clinical studies with octoson.
In: White D, Brown RE, eds. *Ultrasound in medicine*. Vol.3A.
New York: Plenum, 1977: 585-594.
- GARRETT WJ, Kossoff G, Warren PS.
Cerebral ventricular size in children.
Radiology 1980; 136: 711-715.
- GELETNEKY CL.
Echoencephalographie bei cerebralen Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter.
Acta Radiol (Diagn) 1966; 5: 779-785.
- GILLES FH, Murphy SF.
Perinatal telencephalic leucoencephalopathy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1969; 32: 404-413.
- GILLES FH, Price RA, Kevy SV, Berenberg W.
Fibrinolytic activity in the ganglionic eminence of the premature human brain.
Biol Neonate 1971; 18: 426-432.
- GLICK D, Nolen III HW, Edmonds PD.
Blood chemical and hematological effects of ultrasonic irradiation of mice.
Ultrasound Med Biol 1981; 7: 87-90.
- GOLDBERG RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E.
The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant.
J Pediatr 1980; 96: 1060-1063.
- GOLDSTEIN GW, Chaplin ER, Maitland J, Norman D.
Transient hydrocephalus in premature infants: treatment by lumbar punctures.
Lancet 1976; I: 512-514.
- GOLDSTEIN GW, Donn SM, Roloff DW.
Further observations on the use of phenobarbital to prevent neonatal intracranial hemorrhage.
Pediatrics 1982; 70: 1014-1015.
- JORDON D.
Echoencephalography: ultrasonic rays in diagnostic radiology.
Br Med J 1959; I: 1500-1504.

GORDON DM.

Échoencéphalographie.

Rév Neurol (Paris) 1958; 99: 652-653.

GOSS SA, Johnston RL, Dunn F.

Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues.

J Acoust Soc Am 1978; 64: 423-457.

GRANT EG, Schellinger D, Borts FT, et al.

Real-time sonography of the neonatal and infant head.

AJNR 1980; 1: 487-492.

GRANT EG, Borts F, Schellinger D, McCullough DC, Smith Y.

Cerebral intraparenchymal hemorrhage in neonates: sonographic appearance.

AJNR 1981(a); 2: 129-132.

GRANT EG, Borts FT, Schellinger D, McCullough DC, Sivasubramanian KN, Smith Y.

Real-time ultrasonography of neonatal intraventricular hemorrhage and comparison with computed tomography.

Radiology 1981(b); 139: 687-691.

GRANT EG, Kerner M, Schellinger D, et al.

Evolution of porencephalic cysts from intraparenchymal hemorrhage in neonates: sonographic evidence.

AJR 1982; 138: 467-470.

GRANT EG, Schellinger D, Richardson JD, Coffey ML, Smirniotopoulos JG.
Echogenic periventricular halo: normal sonographic finding or neonatal cerebral hemorrhage.

AJNR 1983(a); 4: 43-46.

GRANT EG, Schellinger D, Richardson JD.

Real-time ultrasonography of the posterior fossa.

J Ultrasound Med 1983(b); 2: 73-87.

GRAY OP, Ackerman A, Fraser AJ.

Intracranial haemorrhage and clotting defects in low-birth-weight infants.
Lancet 1968; I: 545-548.

GRAZIANI L, Dave R, Desai H, Branca P, Waldroup L, Goldberg B.

Ultrasound studies in preterm infants with hydrocephalus.

J Pediatr 1980; 97: 624-630.

GREGORY GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK.

Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure.

N Engl J Med 1971; 284: 1333-1340.

GRONECK P, Bliesener JA.

Posthämorrhagischer Hydrozephalus und periventrikuläre zerebrale Atrophie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1500 g und weniger.

Monatsschr Kinderheilkd 1982; 130: 825-829.

GRÖNTOFT O.

Intracerebral and meningeal haemorrhages in perinatally deceased infants.
1. intracerebral haemorrhages.
Acta Obstet Gynecol Scand 1953; 23: 308-334.

GROSSMANN CC.

Acoustic phenomena in ultrasonic detection of brain tumours.
Ultrasonics 1965; 3: 22-24.

GRUENWALD P.

Subependymal cerebral hemorrhage in premature infants, and its relation to various injurious influences at birth.
Am J Obstet Gynecol 1951; 61: 1285-1292.

GRUMME T, Frömmel G, Meese W.

Postnatale echoencephalographische Untersuchungen bei Frühgeborenen.
Neuropädiatrie 1971; 3: 155-170.

GRUNNET ML, Shields WD.

Cerebellar hemorrhage in the premature infant.
J Pediatr 1976; 88: 605-608.

GUIDETTI B, Giuffrè R, Palma L, Fontana M.

Hydrocephalus in infancy and childhood: our experience of CSF shunting.
Child's Brain 1976; 2: 209-255.

GUPTA JM, Starr H, Fincher P, Lam-Po-Tang PRLC.

Intraventricular haemorrhage in the newborn.
Med J Aust 1976; 2: 338-340.

GÜTNER W, Fiedler G, Pätzold J.

Über Ultraschallabbildungen am menschlichen Schädel.
Acustica 1952; 2: 148-156.

GUYTON AC.

Textbook of medical physiology. 5th ed.
Philadelphia: Saunders, 1976.

ter HAAR GR, Williams AR.

Biophysical and physiological consequences of ultrasonic irradiation of tissues.
In: Kurjak A, Kratochwil A, eds. Recent advances in ultrasounds diagnosis.
Vol. 3.
Amsterdam: Excerpta Medica, 1981: 33-36.

HABER K, Wachter RD, Christenson PC, Vaucher Y, Sahn DJ, Smith JR.

Ultrasonic evaluation of intracranial pathology in infants: a new technique.
Radiology 1980; 134: 173-178.

HACK M, Fanaroff AA, Merkatz IR.

The low-birth-weight infant: evolution of a changing outlook.
N Engl J Med 1979; 301: 1162-1165.

HAGBERG B, Sjögren I.

The chronic brain syndrome of infantile hydrocephalus: a follow-up study of 63 spontaneously arrested cases.

Am J Dis Child 1966; 112: 189-196.

HAMBLETON G, Wigglesworth JS.

Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant.

Arch Dis Child 1976; 51: 651-659.

HAMILTON WJ, Boyd JD, Mossman HW.

Human embryology. 3rd ed.

Cambridge: Heffer, 1964.

HANSON J, Levander B, Liliequist B.

Size of the intracerebral ventricles as measured with computer tomography, encephalography, and echoventriculography.

Acta Radiol 1975; suppl 346: 98-106.

HARBAUGH RE, Saunders RL, Edwards WH.

External ventricular drainage for control of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants.

J Neurosurg 1981; 55: 766-770.

HARCKE Jr.HT, Naeye RL, Storch A, Blanc WA.

Perinatal cerebral intraventricular hemorrhage.

J Pediatr 1972; 80: 37-42.

HARRISON VC, Heese H de V, Klein M.

Intracranial haemorrhage associated with hyaline membrane disease.

Arch Dis Child 1968; 43: 116-120.

HAWGOOD S, Spong J, Yu VYH.

Intraventricular hemorrhage: incidence and outcome in a population of very-low-birth-weight infants.

AJDC 1984; 138: 136-139.

HAWLEY SA, Macleod RM, Dunn F.

Degradation of DNA by intense, noncavitating ultrasound.

J Acoust Soc Am 1963; 35: 1285-1287.

HAYDEN PW, Foltz EL, Shurtleff DB.

Effect of an oral osmotic agent on ventricular fluid pressure of hydrocephalic children.

Pediatrics 1968; 41: 955-967.

HEDGES MJ, Leeman S.

1.5 MHz ultrasound irradiation of human lymphocytes.

Int J Radiat Biol 1979; 35: 301-311.

HEICHER DA, Kasting DS, Harrod JR.

Prospective clinical comparison of two methods for mechanical ventilation of neonates: rapid rate and short inspiratory time versus slow rate and long inspiratory time.

J Pediatr 1981; 98: 957-961.

HEIMBURGER RF, Fry FJ, Patrick JT, Gardner G, Gresham E.
Ultrasound brain tomography for infants and young children.
Appl Radiology 1977; 6: 125-129.

HELLMAN L, Duffus GM, Donald I, Sunden B.
Safety of diagnostic ultrasound in obstetrics.
Lancet 1970; I: 1133-1135.

HELLMANN J, Vannucci RC.
Intraventricular hemorrhage in premature infants.
Semin Perinatal 1982; 6: 42-53.

HERBERT R, McGrath A.
Ultrasonic investigation of the brain in neonates.
Radiography 1981; 47: 187-193.

HILL A, Volpe JJ.
Normal pressure hydrocephalus in the newborn.
Pediatrics 1981; 68: 623-629.

HILL A, Shackelford GD, Volpe JJ.
Ventriculitis with neonatal bacterial meningitis: identification by
real-time ultrasound.
J Pediatr 1981; 99: 133-136.

HILL A, Melson GL, Clark HB, Volpe JJ.
Hemorrhagic periventricular leucomalacia: diagnosis by real-time ultrasound
and correlation with autopsy findings.
Pediatrics 1982(a); 69: 282-284.

HILL A, Perlman JM, Volpe JJ.
Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage
in the premature newborn.
Pediatrics 1982(b); 69: 144-149.

HILL A, Martin DJ, Daneman A, Fitz CR.
Focal ischemic cerebral injury in the newborn: diagnosis by ultrasound and
correlation with computed tomographic scan.
Pediatrics 1983; 71: 790-793.

HILL A, Shackelford GD, Volpe JJ.
A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic
hydrocephalus in the premature newborn.
Pediatrics 1984; 73: 19-21.

HILL CR.
The possibility of hazard in medical and industrial applications of
ultrasound.
Br J Radiol 1968; 41: 561-569.

HOFMANN V, Schwalbe J, Brettschneider D.
Die Ultraschalldiagnostik (B-scan) des Schädels im Säuglingsalter aus
kinderchirurgischen Sicht.
Z Kinderchir 1981; 34: 209-219.

HON EH.

The electronic evaluation of the fetal heart rate: preliminary report.
Am J Obstet Gynecol 1958; 75: 1215-1230.

HOPE PL, Thorburn RJ, Stewart AL, Reynolds EOR.

Prevention of intraventricular haemorrhage by phenobarbitone.
Lancet 1981; II: 527.

HOPE PL, Stewart AL, Thorburn RJ, Whitehead MD, Reynolds EOR, Lowe D.

Failure of phenobarbitone to prevent intraventricular haemorrhage in small preterm infants.

Lancet 1982; I: 444-445.

HORBAR JD, Philip AGS, Lucey JF.

Ultrasound scan in neonatal ventriculitis.

Lancet 1980(a); I: 976.

HORBAR JD, Walters CL, Philip AGS, Lucey JF.

Ultrasound detection of changing ventricular size in posthemorrhagic hydrocephalus.

Pediatrics 1980(b); 66: 674-678.

HORBAR JD, Pasnick M, McAuliffe TL, Lucey JF.

Obstetric events and risk of periventricular hemorrhage in premature infants.

Am J Dis Child 1983; 137: 678-681.

HOTERMANS JM, Thiry SG.

Etude critique de 600 échoencéphalogrammes pré- et postopératoires.

Acta Chir Belg 1966; 65: 823-856.

HOUNSFIELD GN.

Computerized transverse axial scanning (tomography): I. Description of system.

Br J Radiol 1973; 46: 1016-1022.

HOVIND KH, Galicich JH, Matson DD.

Normal and pathological intracranial anatomy revealed by two-dimensional echoencephalography.

Neurology 1967; 17: 253-262.

HU JH, Ulrich WD.

Effects of low-intensity ultrasound on the central nervous system of primates.

Aviat Space Environ Med 1976; 47: 640.

HUETER TF, Bolt RH.

An ultrasonic method for outlining the cerebral ventricles.

J Acoust Soc Am 1951; 23: 160-167.

HUGHES DE, Nyborg WL.

Cell disruption by ultrasound.

Science 1962; 138: 108-114.

- HUTCHISON AA, Fleischer AC.
A classification of neonatal intracranial hemorrhage.
N Engl J Med 1981; 305: 284.
- HUTCHISON AA, Barrett JM, Fleischer AC.
Intraventricular hemorrhage in the premature infant.
N Engl J Med 1982; 307: 1272-1273.
- HUTTENLOCHER PR.
Treatment of hydrocephalus with acetazolamide.
J Pediatr 1965; 66: 1023-1030.
- JACOBI G, Stephan U.
Über die Anwendungsmöglichkeit der Echoencephalographie bei Kindern.
Monatsschr Kinderheilkd 1965; 113: 344-345.
- JACOBI G, Schuch P.
Echo-Enzephalographie und ihre Ergebnisse bei Kindern.
Pädiatr Prax 1966; 5: 433-443.
- JEFFERSON A.
Some experiences with echo-encephalography.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1959; 22: 83-84.
- JEPPSON S.
Echoencephalography. III. further studies on the sources of the midline
echo and a clinical evaluation.
Acta Chir Scand 1960; 119: 455-462.
- JEPPSON S.
Echo-encephalography.
Acta Chir Scand 1961; suppl 272: 1-151.
- JOHNSON ML, Mack LA, Rumack CM, Frost M, Rashbaum C.
B-mode echoencephalography in the normal and high risk infant.
AJR 1979; 133: 375-381.
- JOHNSON ML, Dunne MG, Mack LA, Rashbaum CL.
Evaluation of fetal intracranial anatomy by static and real-time
ultrasound.
J Clin Ultrasound 1980; 8: 311-318.
- JOHNSON ML, Rumack CM.
Ultrasonic evaluation of the neonatal brain.
Radiol Clin North Am 1980; 18: 117-131.
- JOHNSON ML, Rumack CM, Mannes EJ, Appareti KE.
Detection of neonatal intracranial hemorrhage utilizing real-time and
static ultrasound.
J Clin Ultrasound 1981; 9: 427-433.
- JONES RAK, Cummins M, Davies PA.
Infants of very low birthweight: a 15-year analysis.
Lancet 1979; I: 1332-1335.

KADAM S, Anwar M, Hiatt IM, Hegyi T.

Intraventricular hemorrhage following prophylactic phenobarbital in premature infants.

Pediatr Res 1983; 17: 320A.

KAMPHUISEN HAC, Somer JC, Dosterbaan WA.

Two-dimensional echoencephalography with electronic sector scanning: clinical experiences with a new method.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 912-918.

KAMPHUISEN HAC.

Electronic sector scanning in cerebral diagnostics. II. Space occupying processes and hydrocephalus.

In: Vlieger M de, White DN, McCready VR, eds. Proceedings of the second World Congress on Ultrasonics in Medicine, Rotterdam 1973.

Amsterdam: Excerpta Medica, 1974: 309-313.

KAPLAN AM, Ben-Ora A, Hart MC, Meyer HBP.

Ultrasonic evaluation of intraventricular hemorrhage in premature infants.

Arch Neurol 1981; 38: 118-121.

KAZNER E, Hopman H.

Possibilities and reliability of echoventricularography.

Ultrasound Med Biol 1973; 1: 17-32.

KENNY JD, Garcia-Prats JA, Hilliard JL, Corbet AJS, Rudolph AJ.

Hypercarbia at birth: a possible role in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage.

Pediatrics 1978; 62: 465-467.

KIKUCHI Y, Uchida R, Tanaka K, Wagai T, Hayashi S.

Early cancer diagnosis through ultrasonics.

J Acoust Soc Am 1956; 28: 779.

KIKUCHI Y, Tanaka K, Wagai T.

Early cancer diagnosis through ultrasonics.

J Acoust Soc Am 1957; 29: 824-833.

KITCHEN WH, Yu VYH, Orgill AA, et al.

Collaborative study of very-low-birth-weight infants.

Am J Dis Child 1983; 137: 555-559.

KITTERMAN JA, Phibbs RH, Tooley WH.

Aortic blood pressure in normal newborn infants during the first 12 hours of life.

Pediatrics 1969; 44: 959-968.

KOHORN EI, Pritchard JW, Hobbins JC.

The safety of clinical ultrasonic examination: electroencephalographic examination of the neonate subjected to pulsed ultrasound.

Obstet Gynecol 1967; 29: 272-274.

KOROBKIN R.

The relationship between head circumference and the development of communicating hydrocephalus in infants following intraventricular hemorrhage.

Pediatrics 1975; 56: 74-77.

KOSMETATOS N, Dinter C, Williams ML, Lourie H, Berne AS.

Intracranial hemorrhage in the premature: its predictive features and outcome.

Am J Dis Child 1980; 134: 855-859.

KOSSOFF G.

Improved techniques in ultrasonic cross sectional echography.

Ultrasonics 1972; 10: 221-227.

KOSSOFF G, Garrett WJ, Radovanovich G.

Ultrasonic atlas of normal brain of infant.

Ultrasound Med Biol 1974; 1: 259-266.

KOSSOFF G, Carpenter DA, Radovanovich G, Robinson DE, Garrett WJ.

Octoson: a new rapid multi-transducer general purpose water-coupling echoscope. In: Excerpta Medica International Congress Series. No.363.

Amsterdam: Excerpta Medica, 1975: 90-95.

KOSSOFF G, Carpenter DA, Robinson DE, Radovanovich G, Garrett WJ.

Octoson: a new rapid general purpose echoscope.

In: White D, Barnes R, eds. Ultrasound in Medicine. Vol.2.

New York: Plenum, 1976: 333-339.

KRISHNAMOORTHY KS, Fernandez RA, Momose KJ, et al.

Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomography.

Pediatrics 1977; 59: 165-172.

KRISHNAMOORTHY KS, Shannen DC, DeLong GR, Todres ID, Davis KR.

Neurologic sequela in the survivors of neonatal intraventricular hemorrhage.

Pediatrics 1979; 64: 233-237.

KRIJGSMAN JB.

Echo-encephalografie bij normale pasgeborenen en zuigelingen (A-scan).

Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 1970.

KRIJGSMAN JB.

Echo-encephalographic measurements (A-scan) of the lateral ventricles in children: its reliability.

Clin Neurol Neurosurg 1978; 80: 1-9.

KRIJGSMAN JB.

Afdeling Neuropediatrie, Katholieke Universiteit Nijmegen.

Persoonlijke mededeling. 1982.

KRIJGSMAN JB.

Echo-encephalography. In: Neurosonology of the infant and newborn.

PAOG Cursus Nijmegen, 15 april 1983.

- LARROCHE JC, Baudey J.
Cavum septi lucidi, cavum Vergae, cavum veli interpositi: cavités de ligne médiane.
Biol Neonat 1961; 3: 193-326.
- LARROCHE JC.
Hémorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré.
I. Anatomie et physiopathologie.
Biol neonat 1964; 7: 26-56.
- LARROCHE JC.
Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy: anatomical study.
Biol Neonat 1972(a); 20: 287-299.
- LARROCHE JC.
Sub-ependymal pseudo-cysts in the newborn.
Biol Neonat 1972(b); 21: 170-183.
- LARROCHE JC.
Developmental pathology of the neonate.
Amsterdam: Excerpta Medica, 1977.
- LASSEN NA.
Control of cerebral circulation in health and disease.
Circ Res 1974; 34: 749-760.
- LAURENCE KM.
The natural history of hydrocephalus.
Lancet 1958; I: 1152-1154.
- LAZZARA A, Ahmann P, Dykes F, Brann Jr. AW, Schwartz J.
Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Pediatrics 1980; 65: 30-34.
- LEBED MR, Schiffrin BS, Waffran F, Hohler CW, Afriat CI.
Real-time B scanning in the diagnosis of neonatal intracranial hemorrhage.
Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 851-861.
- LEBLANC R, D'Gorman AM.
Neonatal intracranial hemorrhage: a clinical and serial computerized tomographic study.
J. Neurosurg 1980; 53: 642-651.
- LEE BCP, Grassi AE, Schechner S, Auld PAM.
Neonatal intracranial hemorrhage: a serial computed tomography study.
J Comput Assist Tomogr 1979; 3: 483-490.
- LEECH RW, Kohnen P.
Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn.
Am J Pathol 1974; 77: 465-475.
- LEECH RW, Alvord Jr. EC.
Morphologic variations in periventricular leukomalacia.
Am J Pathol 1974; 74: 591-602.

LEES RF, Harrison RB, Sims TL.

Gray scale ultrasonography in the evaluation of hydrocephalus and associated abnormalities in infants.

Am J Dis Child 1978; 132: 376-378.

LEKSELL L.

Echo-encephalography. I. Detection of intracranial complications following head injury.

Acta Chir Scand 1955/56; 110: 301-315.

LEKSELL L.

Echoencephalography. II. Midline echo from the pineal body as an index of pineal displacement.

Acta Chir Scand 1958; 115: 225-259.

LELE PP.

Safety and potential hazards in the current applications of ultrasound in obstetrics and gynecology.

Ultrasound Med Biol 1979; 5: 307-320.

LEMBURG P, Bretschneider A, Storm W.

Ultraschall zur Diagnostik morfologischer Hirnveränderungen bei Neugeborenen: diagnostischer Wert der B-Bild-Methode.

Monatsschr Kinderheilkd 1981; 129: 190-199.

LEVENE MI.

Diagnosis of subependymal pseudocyst with cerebral ultrasound.

Lancet 1980; II: 210-211.

LEVENE MI.

Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real time ultrasound.

Arch Dis Child 1981; 56: 900-904.

LEVENE MI, Starte DR.

A longitudinal study of post-haemorrhagic ventricular dilatation in the newborn.

Arch Dis Child 1981; 56: 905-910.

LEVENE MI, Wigglesworth JS, Dubowitz V.

Cerebral structure and intraventricular haemorrhage in the neonate: a real-time ultrasound study.

Arch Dis Child 1981(a); 56: 416-424.

LEVENE MI, Dubowitz LMS, Palmer P, Fawer CL, Dubowitz V.

Brain ultrasound in preterm infants.

Lancet 1981(b); II: 36.

LEVENE MI, Fawer CL, Lamont RF.

Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate.

Arch Dis Child 1982; 57: 410-417.

- LEVENE MI, Crespigny LC de.
Classification of intraventricular haemorrhage.
Lancet 1983; I: 643.
- LEVENE MI, Wigglesworth JS, Dubowitz V.
Hemorrhagic periventricular leukomalacia in the neonate: a real-time ultrasound study.
Pediatrics 1983; 71: 794-797.
- LEVITON A, Gilles F, Strassfeld R.
The influence of route of delivery and hyaline membranes on the risk of neonatal intracranial hemorrhages.
Ann Neurol 1977; 2: 451-454.
- LEWIN PA, Björnö L.
Acoustic pressure amplitude thresholds for rectified diffusion in gaseous microbubbles in biological tissue.
J Acoust Soc Am 1981; 69: 846-852.
- LIEBESKIND D, Bases R, Elequin F, et al.
Diagnostic ultrasound: effects on the DNA and growth patterns of animal cells.
Radiology 1979; 131: 177-184.
- LIEBESKIND D, Bases R, Koeningsberg M, Koss L, Raventos C.
Morphological changes in the surface characteristics of cultured cells after exposure to diagnostic ultrasound.
Radiology 1981; 138: 419-423.
- LIECHTY EA, Gilmor RL, Bryson CQ, Bull MJ.
Outcome of high-risk neonates with ventriculomegaly.
Dev Med Child Neurol 1983; 25: 162-168.
- LIGGINS GC, Howie RN.
A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants.
Pediatrics 1972; 50: 515-525.
- LIGTVOET C.
Afdeling experimentele echocardiografie, Erasmus Universiteit Rotterdam.
Persoonlijke mededeling, 1982.
- LIPSCOMB AP, Blackwell RJ, Reynolds EOR, Thorburn RJ, Cusick G, Pape KE.
Ultrasound scanning of brain through anterior fontanelle of newborn infants.
Lancet 1979; II: 39.
- LIPSCOMB AP, Reynolds EOR, Blackwell RJ, et al.
Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm infants.
Lancet 1981; I: 414-416.
- LITHANDER B.
The clinical use of echo-encephalography.
Acta Psychiatr Neurol Scand 1960; 35: 241-244.

LITHANDER B.

Clinical and experimental studies in echo-encephalography.
Acta Psychiatr Neurol Scand 1961(a); suppl 159: 1-53.

LITHANDER B.

Origin of echoes in the echoencephalogram.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1961(b); 24: 22-31.

LOMBROSO CT, Erba G, Yogo T, Logowitz N.

Two-dimensional ultrasonography: a method to study normal and abnormal ventricles.
Pediatrics 1968; 42: 157-174.

LOMBROSO CT, Erba G, Yogo T, Logowitz N, St Hilaire J.

Two-dimensional sonar scanning for detection of intracranial lesions.
Arch Neurol 1970; 23: 518-527.

LONDON DA, Carroll BA, Enzmann DR.

Sonography of ventricular size and germinal matrix hemorrhage in premature infants.
AJR 1980; 135: 559-564.

LOOBY WATTS P, Hall AJ, Fleming JEE.

Ultrasound and chromosome damage.
Br J Radiol 1972; 45: 335-339.

LORBER J, Bhat US.

Posthaemorrhagic hydrocephalus: diagnosis, differential diagnosis, treatment, and long-term results.
Arch Dis Child 1974; 49: 751-762.

LORBER J.

Isosorbide in the treatment of infantile hydrocephalus.
Arch Dis Child 1975; 50: 431-436.

LORBER J.

The medical treatment of hydrocephalus using isosorbide.
Mod Probl Paediatr 1977; 18: 178-180.

LOU HC, Lassen NA, Friis-Hansen B.

Low cerebral blood flow in hypotensive perinatal distress.
Acta Neurol Scand 1977; 56: 343-352.

LOU HC, Lassen NA, Friis-Hansen B.

Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant.
J Pediatr 1979(a); 94: 118-121.

LOU HC, Lassen NA, Friis-Hansen B.

Is arterial hypertension crucial for the development of cerebral haemorrhage in premature infants?
Lancet 1979(b); I: 1215-1217.

LOU HC.

Perinatal hypoxic-ischemic brain damage and intraventricular hemorrhage.
Arch Neurol 1980; 37: 585-587.

LUBCHENKO LO, Delivoria-Papadopoulos M, Searls D.

Long-term follow-up studies of prematurely born infants. II. Influence of birth weight and gestational age on sequelae.
J Pediatr 1972; 80: 509-512.

LUDWIG B, Brand M, Brockerhoff P.

Postpartum CT examination of the heads of full term infants.
Neuroradiology 1980; 20: 145-154.

LUNDBERG M, Jerominski L, Livingston G, Kochenour N, Lee T, Fineman R.
Failure to demonstrate an effect in vivo diagnostic ultrasound on sister chromatid exchange frequency in amniotic fluid cells.

Am J Med Genet 1982; 11: 31-35.

LYON MF, Simpson GM.

An investigation into the possible genetic hazards of ultrasound.
Br J Radiol 1974; 47: 712-722.

McCULLOUGH EC, Payne JC.

Patient dosage in computed tomography.
Radiology 1978; 129: 457-463.

MCDONALD MM, Koops BL, Guggenheim MA, Rumack CM, Johnson ML, Hathaway WE.
Timing and etiology of neonatal intracranial hemorrhage.

Pediatr Res 1982; 16: 299A.

MACINTOSH IJC, Davey DA.

Relationship between intensity of ultrasound and induction of chromosome aberrations.

Br J Radiol 1972; 45: 320-327.

MACK LA, Rumack CM, Johnson MA.

Ultrasound evaluation of cystic intracranial lesions in the neonate.
Radiology 1980; 137: 451-455.

MACK LA, Wright K, Hirsch JH, et al.

Intracranial hemorrhage in premature infants: accuracy of sonographic evaluation.

AJR 1981; 137: 245-250.

MACKAY RJ, Crespigny LC de, Murton LJ, Roy RND.

Intraventricular haemorrhage in term neonates: diagnosis by ultrasound.
Aust Paediatr J 1982; 18: 205-207.

Mc KINNEY WM.

Value of B-mode determination of midline in echo-encephalography.
Neurology 1964; 14: 259.

McRAE DL, Makow M.

Horizontal laminography of the head with ultra-sound.
J Can Assoc Radiol 1966; 176: 75-80.

MAKOW DM, Real RR.

Immersion ultrasonic brain examination: 360° compound scan.
Ultrasonics 1965; 3: 75-80.

MAKOW DM, Wyslouzil W, White DN, Blanchard J.

Novel immersion scanner and display system for ultrasonic brain tomography.
Acta Radiol (Diagn) 1966; 5: 855-864.

MANNOR SM, Serr DM, Tamari J, Meshorer A, Frei EH.

The safety of ultrasound in fetal monitoring.
Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 653-661.

MANTOVANI JF, Pasternak JF, Mathew DP, et al.

Failure of daily lumbar punctures to prevent the development of hydrocephalus following intraventricular hemorrhage.
J Pediatr 1980; 97: 278-281.

MARLIN AE.

Protection of the cortical mantle in premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus.
Neurosurgery 1980; 7: 464-468.

MARTIN R, Roessmann U, Fanaroff A.

Massive intracerebellar hemorrhage in low-birth-weight infants.
J Pediatr 1976; 89: 290-293.

MENT LR, Scott DT, Ehrenkranz RA, Duncan CC, Warshaw JB.

Neonates of $\leq 1,250$ grams birth weight: prospective neurodevelopmental evaluation during the first year post-term.
Pediatrics 1982; 70: 292-296.

MILHORAT TH, Clark RG, Hammock MK, McGrath PP.

Structural, ultrastructural, and permeability changes in the ependyma and surrounding brain favoring equilibration in progressive hydrocephalus.
Arch Neurol 1970; 22: 397-407.

MILLIGAN DWA.

Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants.
Lancet 1980; I: 896-898.

MITCHELL W, O'Tuama L.

Cerebral intraventricular hemorrhage in infants: a widening age spectrum.
Pediatrics 1980; 65: 35-39.

MORGAN CL, Trought WS, Rothman SJ, Jimenez J.

Comparison of gray-scale ultrasonography and computed tomography in the evaluation of macrocrania in infants.
Radiology 1979; 132: 119-123.

MORGAN MEI, Benson JWT, Cooke RWI.

Ethamsylate reduces the incidence of periventricular haemorrhage in very low birth-weight babies.
Lancet 1981; II: 830-831.

MORGAN MEI, Cooke RWI.

Timing of neonatal cerebroventricular haemorrhage with ultrasound.
Arch Dis Child 1982; 57: 811.

MORGAN MEI, Massey RF, Cooke RWI.

Does phenobarbitone prevent periventricular hemorrhage in very low-birth-weight babies?: a controlled trial.
Pediatrics 1982; 70: 186-189.

MORGAN MEI, Hensey OJ, Cooke RWI.

Convexity cerebral haemorrhage in the neonate: in vivo ultrasound diagnosis.
Arch Dis Child 1983; 58: 814-818.

MORLETTE G, Relier JP, Larroche JC.

Les hémorragies intra-ventriculaires au cours de la maladie des membranes hyalines.
Arch Fr Pédiatr 1977; 34: 492-504.

MOSTAFAWY A.

Pediatric sonoechoencephalography: the practical use of ultrasonic echoes in the diagnosis of childhood intracranial disorders.
Berlin: Springer Verlag, 1971.

MULLAART RA, Daniëls O, Hopman JCW, et al.

Ultrasound detection of congenital arteriovenous aneurysm of the great cerebral vein of Galen.
Eur J Pediatr 1982; 139: 195-198.

MURAI N, Hoshi K, Kang CH, Suzuki M.

Effects of diagnostic ultrasound irradiated during foetal stage on emotional and cognitive behavior in rats.
Tohoku J Exp Med 1975; 117: 225-235.

NAKAMURA Y, Hosokawa Y, Yano H, et al.

Primary causes of perinatal death: an autopsy study of 1000 cases in Japanese infants.
Hum Pathol 1982; 13: 54-61.

NEBLETT CR, Waltz Jr.TA, McNeel DP, Harrison GM.

Effect of cardiac glycosides on human cerebrospinal-fluid production.
Lancet 1972; II: 1008-1009.

NOTERMANS SLH, Kamphuisen HAC.

De toepassingsmogelijkheden van de echo-encephalografie in de neurologische diagnostiek.
Ned Tijdschr Geneesk 1977; 121: 1710-1715.

PALMA PA, Miner ME, Morriss Jr.FH, Adcock III.EW, Denson SE.

Intraventricular hemorrhage in the neonate born at term.
Am J Dis Child 1979; 133: 941-944.

- PALMER P, Dubowitz LMS, Levene MI, Dubowitz V.
Developmental and neurological progress of preterm infants with intraventricular haemorrhage and ventricular dilatation.
Arch Dis Child 1982; 57: 748-753.
- PANTOJA AF, Ukrainski CI, Belenky DA.
Factors related to intracranial hemorrhage in low birth weight infants (<1500 grams).
Pediatr Res 1983; 17: 329A.
- PAPE KE, Armstrong D, Fitzhardinge PM.
Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages.
Pediatrics 1976; 58: 473-483.
- PAPE KE, Buncic RJ, Ashby S, Fitzhardinge PM.
The status at two years of low-birth-weight infants born in 1974 with birth weights of less than 1,001 gm.
J Pediatr 1978; 92: 253-260.
- PAPE KE, Cusick G, Houang MTW, et al.
Ultrasound detection of brain damage in preterm infants.
Lancet 1979; I: 1261-1264.
- PAPE KE, Wigglesworth JS.
Hemorrhage, ischaemia and the perinatal brain.
Clinics in Developmental Medicine vol.69/70. London: Heinemann, 1979.
- PAPE K.
Hospital for sick children, Toronto.
Persoonlijke mededeling, 1982.
- PAPE K, Bennett-Britton S, Szymonowicz W, et al.
Relationship of neonatal brain hemorrhage to death and neurodevelopmental outcome.
Pediatr Res 1982; 16: 338A.
- PAPE KE, Bennett-Britton S, Szymonowicz W, Martin D, Fitz CR, Becker L.
Diagnostic accuracy of neonatal brain imaging: a postmortem correlation of computed tomography and ultrasound scans.
J Pediatr 1983; 102: 275-280.
- PAPILE LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H.
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm.
J Pediatr 1978(a); 92: 529-534.
- PAPILE LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B.
Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusion and cerebral intraventricular hemorrhage.
J Pediatr 1978(b); 93: 834-836.

- PAPILE LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops BL, Johnson JD.
Posthemorrhagic hydrocephalus in low-birth-weight infants: treatment by serial lumbar punctures.
J Pediatr 1980; 97: 273-277.
- PAPILE LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A.
Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps.
J Pediatr 1983; 103: 273-277.
- PARTRIDGE JC, Babcock DS, Steichen JJ, Han BK.
Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation.
J Pediatr 1983; 102: 281-287.
- PASTERNAK JF, Mantovani JF, Volpe JJ.
Porencephaly from periventricular intracerebral hemorrhage in a premature infant.
Am J Dis Child 1980; 134: 673-675.
- PENDL G, Kratochwil A.
Two-dimensional echoencephalography in the young child.
Neuroradiology 1972; 4: 36-40.
- PENDL G.
Two-dimensional ultrasound encephalography in infants and children.
Neuropädiatrie 1974; 5: 5-18.
- PFISTER-GOEDEKE L, Boltshauser E.
Postnatale Entwicklung einer multilokulären zystischen Enzephalopathie beim Neugeborenen.
Helv Paediatr Acta 1982; 37: 59-65.
- PHELPS DL.
Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States - 1979.
Pediatrics 1981; 67: 924-926.
- PIGADAS A, Thompson JR, Grube GL.
Normal infant brain anatomy: correlated real-time sonograms and brain specimens.
AJNR 1981; 2: 339-344.
- PINAMONTI S, Gallenga PE, Mazzeo V.
Effect of pulsed ultrasound on human erythrocytes in vitro.
Ultrasound Med Biol 1982; 8: 631-638.
- PIZZARELLO DJ, Wolsky A, Becker MH, Keegan AF.
A new approach to testing the effect of ultrasound on tissue growth and differentiation.
Oncology 1975; 31: 226-232.

PLANIOL T, Mikol F, Charpentier J, Buisson J.
L'écho-encéphalographie: premiers resultats après six mois d'investigations en neuro-chirurgie.
Revue Neurol (Paris) 1964; 110: 489-505.

PROCIANDY RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ.
Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants.
Arch Dis Child 1980; 55: 502-505.

RAJU TNK, Cybulski G, Ramirez-Lavin J, Vidyasagar D.
Cerebral blood flow re intracranial hemorrhage.
J Pediatr 1979; 95: 495-496.

RANSON SW, Clark SL.
The anatomy of the nervous system: its development and function. 10th ed.
Philadelphia: Saunders, 1959.

REEDER JD, Kaude JV, Setzer ES.
Cranial real-time ultrasound in premature neonates.
Fortschr Röntgenstr 1982(a); 137: 31-36.

REEDER JD, Setzer ES, Kaude JV.
Ultrasonic detection of perinatal intracerebellar hemorrhage.
Pediatrics 1982(b); 70: 385-386.

REEDER JD, Kaude JV, Setzer ES.
Choroid plexus hemorrhage in premature neonates: recognition by sonography.
AJNR 1982(c); 3: 619-622.

REYNOLDS EOR.
Effect of alterations in mechanical ventilator settings on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease.
Arch Dis Child 1971; 46: 152-159.

REYNOLDS EOR, Taghizadeh A.
Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease.
Arch Dis Child 1974; 49: 505-515.

ROLLAND M, Fouché S, Sevely A, Manelfe C, Régnier C, Trémoulet M.
Hématomes de la fosse postérieure chez le nouveau-né à terme.
Nouv Presse Med 1982; 11: 1317-1320.

RODNEY JA.
Shear as a mechanism for sonically induced biological effects.
J Acoust Soc Am 1972; 52: 1718-1724.

ROPERT JC, Navelet Y, D'Allest AM, et al.
Étude de la valeur diagnostique de l'ÉEG au cours des hémorragies péri- et intraventriculaires des nouveau-né.
Arch Fr Pédiatr 1980; 37: 381-384.

ROSS JJ, Dimmette RM.

Subependymal cerebral hemorrhage in infancy.

Am J Dis Child 1965; 110: 531-542.

ROTHBERG AD, Maisels J, Bagnato S, et al.

Outcome for survivors of mechanical ventilation weighing less than 1,250 gm at birth.

J Pediatr 1981; 98: 106-111.

ROTHBERG AD, Maisels MJ, Bagnato S, Murphy J, Gifford K, McKinley K.

Infants weighing 1,000 grams or less at birth: developmental outcome for ventilated and nonventilated infants.

Pediatrics 1983; 71: 599-602.

RUBIN RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP.

The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide.

J Neurosurg 1965; 25: 430-436.

RUBIN RC, Hochwald GM, Tiell M, Mizutani H, Ghatak N.

Hydrocephalus: I. Histological and ultrastructural changes in the pre-shunted cortical mantle.

Surg Neurol 1976; 5: 109-114.

RUISSSEN CJ.

Biomedisch Centrum Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht.

Persoonlijke mededeling, 1983.

RUIZ MPD, LeFever JA, Hakanson DO, Clark DA, Williams ML.

Early development of infants of birth weight less than 1,000 grams with reference to mechanical ventilation in newborn period.

Pediatrics 1981; 68: 330-335.

RUMACK CM, McDonald MM, O'Meara OP, Sanders BB, Rudikoff JC.

CT detection and course of intracranial hemorrhage in premature infants.

AJR 1978; 131: 493-497.

SACHS L.

Angewandte Statistik: Planung und Auswertung, Methoden und Modelle.

Berlin: Springer Verlag, 3. Aufl. 1974.

SACKS PG, Miller MW.

Ultrasonically induced nuclear aberrations in an in vitro multicellular tumour system.

Br J Radiol 1982; 55: 362-365.

SAHAR A, Hochwald GM, Ransohoff J.

Alternate pathway for cerebrospinal fluid absorption in animals with experimental obstructive hydrocephalus.

Exp Neurol 1969; 25: 200-206.

SAIER J, Paillas J, Vigouroux R, Gastaut H.

Intérêt de l'échoencéphalographie pour le diagnostic neuro-chirurgical.

Revue Neurol 1964; 6: 520-522.

SAIGAL S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Milner R.
Follow-up of infants 501 to 1,500 gm birth weight delivered to residents of
a geographically defined region with perinatal intensive care facilities.
J Pediatr 1982; 100: 606-613.

SAUERBREI EE, Cooperberg PL.
Neonatal brain: sonography of congenital abnormalities.
AJR 1981; 136: 1167-1170.

SAUERBREI EE, Harrison PB, Ling E, Cooperberg PL.
Neonatal intracranial pathology demonstrated by high-frequency linear array
ultrasound.
J Clin Ultrasound 1981(a); 9: 33-36.

SAUERBREI EE, Digney M, Harrison PB, Cooperberg PL.
Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its
complications.
Radiology 1981(b); 139: 677-685.

SCHIEFER W, Kazner E, Brückner H.
Die Echoencephalographie, ihre Anwendungsweise und klinischen Ergebnisse.
Fortschr Neurol Psychiatr 1963; 31: 457-491.

SCHIEFER W, Kazner E, Kunze S.
Ergebnisse der Echoencephalographie bei supratentoriellen Geschwülsten.
Zbl Neurochir 1965; 26: 281-295.

SCHIEFER W, Kazner E, Kunze S.
Clinical Echoencephalography.
Berlin: Springer-Verlag, 1968.

SCHIMMEL MS, Wung JT, Kairam R, et al.
Tension pneumothorax and intraventricular haemorrhage.
Lancet 1983; I: 413.

SCHOENBERG BS, Mellinger JF, Schoenberg DG.
Perinatal intracranial hemorrhage: incidence and clinical features.
Arch Neurol 1977; 34: 570-573.

SCHUB HS, Lazzara A, Ahmann PA, Dykes F.
Phenobarbitone in neonatal intraventricular haemorrhage.
Lancet 1981; II: 869.

SCHWARTZ P.
Birth injuries of the newborn.
Basel: Karger, 1961.

SCOTTI G, Flodmark O, Harwood-Nash DC, Humphries, RP.
Posterior fossa hemorrhages in the newborn.
J Comput Assist Tomogr 1981; 5: 68-72.

SHANKARAN S, Slovis TL, Bedard MP, Poland RL.
Sonographic classification of intracranial hemorrhage: a prognostic
indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome.
J Pediatr 1982; 100: 469-475.

- SHAW CM, Alvord Jr.EC.
Cava septi pellucidi et Vergae: their normal and pathological states.
Brain 1969; 92: 213-224.
- SHAW CM, Alvord Jr.EC.
Subependymal germinolysis.
Arch Neurol 1974; 31: 374-381.
- SHEEHY SKEFFINGTON F, Pearse RG.
The "bright brain".
Arch Dis Child 1983; 58: 509-511.
- SHENNAN AT, Milligan JE.
The growth and development of infants weighing 1,000 to 2,000 grams at birth and delivered in a perinatal unit.
Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 273-275.
- SHINNAR S, Molteni RA, Gammon K, D'Souza BJ, Altman J, Freeman JM.
Intraventricular hemorrhage in the premature infant: a changing outlook.
N Engl J Med 1982; 306: 1464-1468.
- SHKOLNIK A.
B-mode scanning of the infant brain a new approach: case report
craniopharyngioma.
J Clin Ultrasound 1975; 3: 229-231.
- SHOJI R, Momma E, Shimizu T, Matsuda S.
Experimental studies on the effect of ultrasound on mouse embryos.
Teratology 1972; 6: 119.
- SHOJI R, Murakami R, Shimizu T.
Influence of low-intensity ultrasonic irradiation on prenatal development of two inbred mouse strains.
Teratology 1975; 12: 227-231.
- SHUMAN RM, Selednik LJ.
Periventricular leucomalacia: a one-year autopsy study.
Arch Neurol 1980; 37: 231-235.
- SHUMAN WP, Rogers JV, Mack LA, Alvord EC, Christie DP.
Real-time sonographic sector scanning of the neonatal cranium: technique and normal anatomy.
AJR 1981; 137: 821-828.
- SHURTLEFF DB, Hayden PW, Weeks R, Laurence KM.
Temporary treatment of hydrocephalus and myelodysplasia with isosorbide: preliminary report.
J Pediatr 1973; 83: 651-657.
- SIESJÖ BK, Kjällquist A, Pontén U, Zwetnow N.
Extracellular pH in the brain and cerebral blood flow.
In: Luyendijk W, ed. Cerebral circulation. Progress in Brain Research.
Vol.30.
Amsterdam: Elsevier, 1968: 93-98.

- SILVERBOARD G, Horder MH, Ahmann PA, Lazzara A, Schwartz JF.
Reliability of ultrasound in diagnosis of intracerebral hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus: comparison with computed tomography.
Pediatrics 1980(a); 66: 507-514.
- SILVERBOARD G, Lazzara A, Ahmann PA, Schwartz JF.
Comparison of lumbar puncture with computed tomography scan as an indicator of intracerebral hemorrhage in the preterm infant.
Pediatrics 1980(b); 66: 432-437.
- SIMMONS MA, Adcock EW, Bard H, Battaglia FC.
Hypernatremia and intracranial hemorrhage in neonates.
N Engl J Med 1974; 291: 6-10.
- SIMS ME, Turkel SB, Guttenberg ME.
The relationship of 1 and 5 minute apgar scores to peri- and intraventricular hemorrhage in small premature infants.
Pediatr Res 1983; 17: 336A.
- SIVAKOFF M, Nouri S.
Diagnosis of vein of Galen arteriovenous malformation by two-dimensional ultrasound and pulsed Doppler method.
Pediatrics 1982; 69: 84-86.
- SJÖGREN I.
Echo-encephalography in infantile hydrocephalus.
Acta Paediatr Scand 1964; suppl 159: 174.
- SJÖGREN I.
Echo-ventriculography in infantile hydrocephalus.
Acta Neurol Scand 1965; suppl 13: 13-18.
- SJÖGREN I.
Echoencephalography in paediatric practice with special regard to measurement of ventricular size.
Acta Paediatr Scand 1967; suppl 178: 1-65.
- SJÖGREN I, Bergström K, Lodin H.
Echoencephalography in infants and children: comparison with cerebral pneumography in measuring ventricular size.
Acta Radiol 1968; suppl 278: 1-80.
- SJÖGREN I.
Echoencephalographic measurement of ventricular size in children.
Dev Med Child Neurol 1968; 10: 145-158.
- SJÖGREN I.
Echoencephalography: evaluation based on records from 100 normal infants and children.
Am J Dis Child 1970; 119: 45-48.
- SKELLY AC, Appareti KE, Johnson ML.
Real-time evaluation of normal intracranial anatomy in the premature infant.
Med Ultrasound 1981; 5: 11-17.

SKOLNICK ML, Matzuk T.

A new ultrasonic real-time scanner featuring a servo-controlled transducer displaying a sector image.

Radiology 1978; 128: 439-445.

SKOLNICK ML, Rosenbaum AE, Matzuk T, Guthkelch AN, Heinz ER.

Detection of dilated cerebral ventricles in infants: a correlative study between ultrasound and computed tomography.

Radiology 1979; 131: 447-451.

SLOVIS TL, Kelly JK, Eisenbrey AB, Quiroga A, Greninger N.

Detection of extracerebral fluid collections by real-time sector scanning through the anterior fontanelle.

J Ultrasound Med 1982; 1: 41-44.

SLOVIS TL, Kuhns LR.

Real-time sonography of the brain through the anterior fontanelle.

AJR 1981; 136: 277-286.

SMITH CA, Nelson NM.

The physiology of the newborn infant. 4th ed.

Springfield: Thomas, 1976.

SMITH JRL, Haber K, Reynolds AF, Weinstein PR.

Ultrasonic evaluation of postventricular shunt dynamics in infants and young children.

Radiology 1982(a); 145: 133-138.

SMITH YF, Sivasubramanian KN, Davitt MK, Grant EG, McCullough DC.

Progression of intraventricular hemorrhage in premature infants.

Pediatr Res 1982(b); 16: 308A.

SMYTH MG.

Animal toxicity studies with ultrasound at diagnostic power levels.

In: Grossmann CC, ed. Diagnostic ultrasound.

New York: Plenum Press, 1966: 296-299.

SNIDER AR, Soifer SJ, Silverman NH.

Detection of intracranial arteriovenous fistula by two-dimensional ultrasonography.

Circulation 1981; 63: 1179-1185.

SOMER JC.

Electronic sector scanning for ultrasonic diagnosis.

Ultrasonics 1968; 6: 153-159.

SRSÉN S.

Intraventricular haemorrhage in the newborn and "low-birth weight".

Dev Med Child Neurol 1966; 9: 474-480.

STAUDT F, Fürmaier R, Gillsbach J, Helwig H.

Zweidimensionale Ultraschalluntersuchung (Parallel-Scan) der Hirnventrikel bei Neugeborenen und Säuglingen.

Klin Pädiatr 1982(a); 194: 73-79.

- STAUDT F, Howieson J, Benda GJ, Engel RC.
EEG bei Neugeborenen mit intrakraniellen Blutungen: ein Vergleich mit klinischen Befunden und CT-Scan.
Z EEG-EMG 1982(b); 13: 143-147.
- STEWART AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP.
Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature.
Lancet 1981; I: 1038-1041.
- STEWART AL, Thorburn RJ, Hope PL, Goldsmith M, Lipscomb AP, Reynolds EOR.
Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age.
Arch Dis Child 1983; 58: 598-604.
- STOLZENBERG SJ, Torbit CA, Pryor GT, Edmonds PD.
Toxicity of ultrasound in mice: neonatal studies.
Radiat Environ Biophys 1980; 18: 37-44.
- STRASSBURG HM, Weber S, Sauer M.
Diagnosing hydrocephalus in infants by ultrasound sector scanning through the open fontanelles: a study comparing ultrasound-sonography and cat-scan.
Neuropediatrics 1981; 12: 254-266.
- STRASSBURG HM, Sauer M.
Ultraschalldiagnostik durch die offene Fontanelle des Säuglings.
Ultraschall 1981; 2: 43-49.
- STRASSBURG HM, Bohlayer R, Niederhoff H, Pringsheim W, Künzer W.
Zur Diagnostik von Hirnblutungen beim Säugling mit der zweidimensionalen Sektor-Echo-Enzephalographie.
Pädiatr Pädol 1982; 17: 259-270.
- SUN S, Kamtorn V, Bautista A, Koons A, Koeningsberger R.
Influence of rupture of membrane, presentation, labor, and modes of delivery on the occurrence of intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Pediatr Res 1983; 17: 368A.
- SZYMONOWICZ W, Yu VYH.
Timing and evolution of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth.
Arch Dis Child 1984; 59: 7-12.
- SZYMONOWICZ W, Yu VYH, Wilson FE.
Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth.
Arch Dis Child 1984; 59: 13-17.
- TABOADA D, Alonso A, Otagüe R, Mulas F, Andrés V.
Radiological diagnosis of periventricular and subcortical leucomalacia.
Neuroradiology 1980; 20: 33-41.

TAKASHIMA S, Armstrong D, Becker LE.
Old subependymal necrosis and hemorrhage in the prematurely born infants.
Brain Dev 1979; 4: 299-304.

TARBY TJ, Volpe JJ.
Intraventricular hemorrhage in the premature infant.
Pediatr Clin North Am 1982; 29: 1077-1104.

TAYLOR ES, Thompson HE, Gottesfeld KR, Holmes JH.
Clinical use of ultrasound in obstetrics and gynecology.
Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 671-682.

TAYLOR JC, Newell JA, Karvounis P.
Ultrasonics in the diagnosis of intracranial space-occupying lesions.
Lancet 1961; I: 1197-1199.

TAYLOR KJW.
Current status of toxicity investigations.
JCU 1974; 2: 149-156.

THORBURN RJ, Pape KE, Blackwell RJ, et al.
Detection of brain damage in preterm infants by ultrasound.
In: Rolfe P, ed. Fetal and neonatal physiological measurements.
Oxford: Pitman, 1980: 340-343.

THORBURN RJ, Stewart AL, Hope PL, Lipscomb AP, Reynolds EOR, Pape KE.
Prediction of death and major handicap in very preterm infants by brain
ultrasound.
Lancet 1981; I: 1119-1121.

THORBURN RJ, Lipscomb AP, Reynolds EOR, et al.
Accuracy of imaging of the brains of newborn infants by linear-array
real-time ultrasound.
Early Hum Dev 1982; 6: 31-46.

TOWBIN A.
Cerebral hypoxic damage in the fetus and newborn.
Arch Neurol 1969; 20: 35-43.

TOWBIN A.
Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant.
Am J Dis Child 1970; 119: 529-542.

TREFZ FK, Kühl G, Oppermann HC, Wille L.
Ultrasonographische Befunde bei Frühgeborenen mit zerebraler Blutung.
In: Haller U, Wille L, eds. Diagnostik intrakranieller Blutungen beim
Neugeborenen.
Berlin: Springer Verlag, 1983: 25-32.

UEMATSU S, Walker AE.
Ultrasonic determination of the size of cerebral ventricular system.
Neurology 1967; 17: 81-84.

- UMBACH W, Kley M.
 Untersuchungen mit Ultraschall zur Diagnose und Verlaufskontrolle des kindlichen Hydrocephalus.
 Dtsch Med Wochenschr 1965; 90: 1313-1315.
- USHER R, McLean F.
 Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation.
 J Pediatr 1969; 74: 901-910.
- VALDES-DAPENA MA, Arey JB.
 The causes of neonatal mortality: an analysis of 501 autopsies on newborn infants.
 J Pediatr 1970; 77: 366-375.
- VALKEAKARI T.
 Analysis of serial echoencephalograms in healthy newborn infants during the first week of life.
 Acta Paediatr Scand 1973; suppl 242: 1-62.
- VERSMOLD HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA, Tooley WH.
 Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams.
 Pediatrics 1981; 67: 607-613.
- de VLIEGER M, Ridder HJ.
 Use of echoencephalography.
 Neurology 1959; 9: 216-223.
- de VLIEGER M, Sterke A de, Molin CE, Ven C van der.
 Ultrasound for two-dimensional echo-encephalography.
 Ultrasonics 1963; 1: 148-151.
- de VLIEGER M.
 Echo-encephalografie als hulpmiddel bij de hersendiagnostiek.
 Ned Tijdschr Geneesk 1964; 108: 6-10.
- de VLIEGER M, Denier van der Gon JJ, Molin CE.
 Two-dimensional echoencephalography of the third ventricle in hydrocephalus.
 Neurology 1968; 13: 473-479.
- de VLIEGER M.
 Two-dimensional echo-encephalography in the diagnosis of infantile hydrocephalus.
 In: Kazner E, Schiefer W, Zülch JK, eds. Proceedings in echoencephalography.
 Berlin: Springer Verlag, 1968: 208-210.
- de VLIEGER M.
 Ultraschalltomografie am geschlossenen Schädel.
 Schweiz Med Wochenschr 1969; 99: 998-1003.

de VLIIEGER M, Rijsterborgh H, Eyndhoven JHM van, Megens PHA, Bom N.
Two-dimensional echo-encephalography with mechanical B-scan and
multi-scan.

In: White D, Brown RE, eds. Ultrasound in medicine. Vol. 3A.
New York: Plenum Press, 1977: 813-820.

de VLIIEGER M, Holmes JH, Kazner E, et al.
Handbook of clinical ultrasound.
New York: Wiley, 1978.

VOLPE JJ.

Neonatal intracranial hemorrhage: pathophysiology, neuropathology, and
clinical features.

Clin Perinatol 1977; 4: 77-102.

VOLPE JJ, Pasternak JF, Allan WC.

Ventricular dilation preceding rapid head growth following neonatal
intracranial hemorrhage.

Am J Dis Child 1977; 131: 1212-1215.

VOLPE JJ.

Neonatal periventricular hemorrhage: past, present, and future.

J Pediatr 1978; 92: 693-696.

VOLPE JJ.

Intracranial hemorrhage in the newborn: current understanding and
dilemmas.

Neurology 1979; 29: 632-635.

VOLPE JJ.

Evaluation of neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage.

Am J Dis Child 1980; 134: 1023-1025.

VOLPE JJ.

CT scans, ultrasound, and lumbar puncture.

Pediatrics 1981; 68: 144.

WEALTHALL SR, Todd JH.

Ultrasonic B-scan in the diagnosis and assessment of hydrocephalus in
infants.

Br J Radiol 1973(a); 46: 566.

WEALTHALL SR, Todd JH.

B-scope echoencephalography in the infant.

Dev Med Child Neurol 1973(b); 15: 338-347.

WEGNER RD, Obe G, Meyenburg M.

Has diagnostic ultrasound mutagenic effects?

Hum Genet 1980; 56: 95-98.

WEILL F, Kraehenbuhl J, Bonneville JF, Ricatte JP, Becker J.

Tomo-echo-ventriculography in young child.

Neuroradiology 1970; 1: 233-241.

- WEINDLING AM, Wilkinson AR.
Classification of periventricular hemorrhage.
Lancet 1983; 1: 878.
- WELCH K.
The intracranial pressure in infants.
J Neurosurg 1980; 52: 693-699.
- WELLER RO, Shulman K.
Infantile hydrocephalus: clinical, histological, and ultrastructural study
of brain damage.
J Neurosurg 1972; 36: 255-265.
- WELLS PNT.
Biomedical ultrasonics.
New York: Academic Press, 1977.
- WEST KA.
Correlations between ultrasonic and roentgenologic findings in infantile
hydrocephalus.
Acta Paediatr Scand 1967; 56: 27-36.
- WEST KA.
An echoventriculographic method for pediatric practice.
Neuropädiatrie 1970; 1: 318-336.
- WHITE DN, Blanchard JB.
Studies in ultrasonic echoencephalography. II. An objective technique for
the A-scan presentation of the cerebral midline structures.
Acta Radiol (Diagn) 1966; 5: 936-953.
- WHITE DN.
The limitations of echo-encephalography.
Ultrasonics 1967; 5: 88-90.
- WHITE DN.
Pulsatile echoencephalography.
Ultrasound Med Biol 1981; 7: 335-364.
- WIGGLESWORTH JS, Keith IH, Girling DJ, Slade SA.
Hyaline membrane disease, alkali, and intraventricular haemorrhage.
Arch Dis Child 1976; 51: 755-762.
- WIGGLESWORTH JS, Pape KE.
An integrated model for haemorrhagic and ischaemic lesions in the newborn
brain.
Early Hum Dev 1978; 2: 179-199.
- WIGGLESWORTH JS, Pape KE.
Pathophysiology of intracranial haemorrhage in the newborn.
J Perinat Med 1980; 8: 119-132.

WILLIAMSON WD, Desmond MM, Wilson GS, Andrew L, Garcia-Prats JA.
Early neurodevelopmental outcome of low birth weight infants surviving
neonatal intraventricular hemorrhage.
J Perinat Med 1982; 10: 34-41.

WISE BL, Chater N.
The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and
lowering cerebrospinal-fluid pressure.
J Neurosurg 1962; 19: 1038-1043.

WISE BL, Ballard R.
Hydrocephalus secondary to intracranial hemorrhage in premature infants.
Child's Brain 1976; 2: 234-241.

WOODWARD B, Pond JB, Warwick R.
How safe is diagnostic sonar?
Br J Radiol 1970; 43: 719-725.

YU VYH, Hollingsworth E.
Improving prognosis for infants weighing 1000 g or less at birth.
Arch Dis Child 1979; 55: 422-426.

ZIERVOGEL MA.
Echoencephalography in neonates and infants.
Ann Radiol 1981; 24: 25-29.

ZISKIN MC.
Survey of patient exposure to diagnostic ultrasound.
In: Reid JM, Sikow MR, eds. Interactions of ultrasound and biological
tissues.
DHEW Publication (FDA) 73-8008; 1972: 203-205.

Nawoord.

Bij het tot stand komen van dit proefschrift drogen velen een steen of steentje bij. Men wil ik bedanken voor de hulp zonder welke het schrijven van dit werk onmogelijk zou zijn geweest.

Mijn promotor Prof.Dr. J.W. Mettau, hoofd van de afdeling Pasgeborenenpathologie, dank ik voor de bijzondere steun die ik ontving bij het onderzoek en bij het opschrijven van de resultaten. Zijn waardevolle suggesties bepaalden in belangrijke mate de opzet van het werkstuk.

Prof.Dr. M. de Vlieger, die naar ik gaandeweg besepte aan de wieg van de echo-encephalografie heeft gestaan, was een goede co-promotor. Dankzij hem bevat dit boekje ook veel historische en technische informatie.

De co-referenten Prof.Dr.Ir. N. Bom en Prof.Dr. J.H. Ruys, dank ik voor hun commentaar; dit werd ten zeerste gewaardeerd.

In het bijzonder dank ik mijn collega Willem Fetter en verder Els Borst en Morteza Meradji die belangrijke bijdragen leverden bij het onderzoek.

Dank gaat verder uit naar Maarten Witsenburg die mij de techniek van de fontanellografie leerde en naar Nan Krijgsman en Richard Cooke voor hun waardevolle adviezen met betrekking tot de techniek en de beoordeling van de beelden.

Ik dank Volkert de Villeneuve, Nynke Elzenga, en Maarten Witsenburg die vele malen hun echograaf moesten missen omdat deze voor mijn onderzoek in gebruik was.

Mijn collega's van de afdeling Pasgeborenenpathologie Jan Mettau, Ralph Spritzer, Pieter Sauer, Willem Fetter, en André Koolen dank ik enerzijds vanwege de stimulerende discussies over de relevantie van de onderzoeksbevindingen en anderzijds vanwege de vrijheid die zij mij gaven om dit onderzoek af te ronden.

Verder dank ik de verpleging van de afdeling, mensen met grote harten voor kleine kinderen, die zeer meeleeften met alles wat door mij in de hoofden van "hun" kinderen werd gezien. Het was wel eens moeilijk een en ander te relativeren.

De ouders van de kinderen die bij het na-onderzoek werden gezien dank ik voor hun medewerking; hierdoor kreeg deze studie een extra dimensie.

In het bijzonder dank ik Wil van Rijnsbergen die het typewerk verzorgde. Vele uren werden zwetend achter de tekstverwerker doorgebracht voordat tenslotte de definitieve versie kon worden uitgeprint. Assistentie

verleenden Ellen Berkouwer, Annelies de Reus, en Irah de Mol.

Hilly Versprille, Ellen Hinderdael, en John de Kuyper dank ik voor het geleverde klaswerk bij het vervaardigen van het grote aantal tabellen, foto's, en figuren.

Dank gaat verder uit naar Ellen Nelemans die op nauwgezette wijze de literatuur controleerde en de literatuurlijst opstelde.

Annemarie Oudesluys dank ik voor het corrigeren van de summary.

Herman Degenhart dank ik voor de geleverde steun bij de statistische verwerking van het materiaal.

Mijn gezin dank ik voor hun geduld en hun pogingen vervreemding te voorkomen. Voor hen was het schrijven van dit proefschrift zo mogelijk een nog grotere opgave dan voor mij zelf. Vaak hadden zij de indruk dat mijn grootste belangstelling en hoogste loyaliteit niet hen maar dit werkstuk betrof, en niet zelden was dat ook zo. De afronding van dit proefschrift vervult hen met opluchting.

Tenslotte dank ik mijn ouders die de visie hadden mij op jeugdige leeftijd zelfstandig te laten zijn.

Curriculum vitae.

De schrijver van dit proefschrift werd in 1944 te Arnhem geboren.

In 1962 behaalde hij het diploma Gymnasium B aan het Grotius College te Heerlen. Hierna bezocht hij gedurende een jaar de Frederick High School in Frederick in de Verenigde Staten.

Vanaf 1963 studeerde hij geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden waar hij op 27 juni 1971 het artsdiploma behaalde.

Tijdens de militaire dienst was hij bataljonsarts van een infanterie-bataljon.

Van 1972 tot 1973 was hij als stafarts werkzaam op de Beademingsafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (hoofd: Dr. J.J. van Zanten).

Van 1973 tot 1977 werd hij opgeleid tot kinderarts in de Kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (hoofd: Prof.Dr. G.M.H. Veeneklaas, later Prof.Dr. L.J. Dooren). Op 1 juli 1977 werd hij als kinderarts ingeschreven.

Van 1977 tot 1978 was hij werkzaam op de afdeling Neonatologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (hoofd: Prof.Dr. J.H. Ruys).

Van 1978 tot 1980 was hij als kinderarts verbonden aan het Bleuland Ziekenhuis te Gouda.

Sinds 1980 is hij als kinderarts/staflid werkzaam op de afdeling Pasgeborenenpathologie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

