

# Die Normoblastenzahl im Nabelschnurblut von reifgeborenen und frühgeborenen Feten

R. Axt-Fliedner, A. K. Ertan, M. Wrobel, H.-J. Hendrik, W. Schmidt

Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik mit Hebammenlehranstalt

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. R. Axt-Fliedner, Universitäts-Frauenklinik, D-66421 Homburg/Saar; Tel.: 06841 16 8101; Fax.: 06841 16 8110; e-mail: raxtfliedner@hotmail.com

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Erhöhte Normoblastenzahlen im postpartalen Nabelschnurblut werden als Marker einer intrauterinen Hypoxämie diskutiert. Ziel der vorgelegten Untersuchung war die Bestimmung der Normoblastenzahl im Blut von Neugeborenen und eventuell Zusammenhänge mit dem Schwangerschaftsverlauf und dem kindlichen Zustand nach der Geburt aufzuzeigen.

**Methodik:** 489 Proben aus einer Nabelschnurarterie wurden im Zeitraum vom 1.8.1998-31.12.1998 in die Untersuchung aufgenommen. Die Normoblasten wurden lichtmikroskopisch in einem nach Wright gefärbten Blutausstrich auf 100 Leukozyten (WBC) bestimmt. Reife und unreife Neugeborene wurden unterschieden, ebenso wurden intrauterin wachstumsretardierte Feten (IUGR), Fälle mit Präeklampsie und Gestationsdiabetes, sowie Fälle mit rechnerischer Übertragung untersucht. Apgar-Score, arterieller und venöser pH und arterieller base excess wurden protokolliert. Das neonatologische outcome wurde dokumentiert.

**Ergebnisse:** Wachstumsretardierte reife Feten und Fälle mit Präeklampsie der Mutter wiesen signifikant höhere Normoblastenwerte im Nabelschnurblut auf als reife Neugeborene ohne entsprechende Komplikationen (Mittelwert  $\pm$  SD:  $7.5 \pm 8.8$ ,  $8.1 \pm 7.2$  vs.  $4.0 \pm 3.8$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ). Höchste Normoblastenwerte fanden sich bei wachstumsretardierten Frühgeborenen mit Präeklampsie der Mutter ( $41.6 \pm 13.0$ ,  $p < 0.01$ ). Signifikante Korrelationen bestanden zwischen der Normoblastenzahl und dem arteriellen Nabelschnur pH, dem arteriellen base excess und dem 1min Apgar-Wert. Neugeborene, die in die Kinderklinik verlegt werden mußten wiesen höhere Normoblastenwerte auf als die Neugeborenen die im Kinderzimmer der Wochenstation verblieben ( $9.0 \pm 7.7$ ,  $p < 0.001$ ).

**Schlußfolgerung:** Die Normoblastenzahl im postpartalen Nabelschnurblut Reif- und Frühgeborener scheint mit unterschiedlichen Schwangerschaftskomplikationen assoziiert zu sein und könnte für eine Stimulation der fetalen Erythropoese durch eine intrauterine Hypoxämie sprechen. Möglicherweise kann durch die zusätzliche postpartale Bestimmung der Normoblastenzahl im Nabelschnurblut das Ausmaß einer intrauterinen Hypoxämie besser abgeschätzt werden.

**Schlagwörter:** Normoblasten, intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie, Frühgeburt

## Einleitung

Die Zustandsbeurteilung des Feten während der Schwangerschaft und insbesondere während der Geburt beruht auf den modernen technischen Möglichkeiten der Perinatalmedizin wie

## Summary

### Nucleated red blood cell count in preterm and term fetuses

**Objective:** Elevated nucleated red blood cell counts (nrbc) have been discussed as a marker an intrauterine hypoxemia. We sought to determine the relationship between the nucleated red blood cell counts in a large unselected population and the course of pregnancy as well as the perinatal and neonatal outcome of the fetuses.

**Methods:** 489 singleton pregnancies during the period from 1.8.1998-31.12.1998 were enrolled in the study. Nucleated red blood cells were assessed from the umbilical artery by light microscopy. A blood smear was stained with Wright's solution and the nrbc were counted by 100 white blood cells. We examined term and preterm fetuses, intrauterine growth retardation, preeclampsia, post-term gestation and cases with gestational diabetes. Furthermore we evaluated the arterial and venous pH, the arterial base excess and the Apgar score. The perinatal and neonatal outcome of the fetuses was documented.

**Results:** In term fetuses cases with intrauterine growth retardation and preeclampsia had significantly higher nrbc counts than term fetuses without these complications (mean  $\pm$  SD:  $7.5 \pm 8.8$ ,  $8.1 \pm 7.2$  vs.  $4.0 \pm 3.8$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ). Highest nrbc counts were found in preterm growth retarded fetuses with preeclampsia of the mother ( $41.6 \pm 13.0$ ,  $p < 0.01$ ). Significant correlations were determined between the nrbc count and the arterial pH, the arterial base excess and the 1min Apgar score. Newborns who had to be transferred to the neonatal intensive care unit showed higher nrbc counts than those fetuses who stayed with her mother ( $9.0 \pm 7.7$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Nucleated red blood cell counts seem to be correlated to intrauterine growth retardation and preeclampsia in term and preterm gestation and could therefore reflect a possible stimulation of the fetal erythropoiesis by intrauterine hypoxemia. We speculate that nucleated red blood cell counts might become a valuable diagnostic tool in the diagnosis of intrauterine hypoxemia.

**Keywords:** Nucleated red blood cell count, intrauterine growth retardation, preeclampsia, preterm delivery

z.B. der Kardiotokographie (CTG), der fetalen Skalpblutanalyse (MBU), der Pulsoxymetrie sowie der Bestimmung der Blutgase im Nabelschnurblut. Mit der weitverbreiteten Anwendung der Kardiotokographie in den 70er Jahren war die Vorstellung verbunden, intrapartale Todesfälle und bleibende schwere Hirnschäden bei den Neugeborenen durch eine rechtzeitige Erkennung einer intrapartalen Hypoxämie vermeiden



zu können. Während in den letzten 3 Jahrzehnten tatsächlich eine drastische Reduktion der intrapartalen Mortalität von ca. 11% auf 0,2% (mehr als 50fache Reduktion) erreicht wurde, konnte allerdings ein Rückgang der schweren hypoxisch-ischämischen Hirnschäden, vor allen Dingen der infantilen Zerebralparese, nicht beobachtet werden [1]. Ihre Inzidenz wird weiterhin mit 2,5 ‰ bei reifen Neugeborenen angegeben. Neuere Untersuchungen gehen von höchstens 10%-20% perinatal verursachten Zerebralparenen aus, d.h. 200-400 Kinder jährlich in Deutschland [1]. Je nach Ausmaß und Lokalisation des Insultes entwickeln diese Kinder spastische Paresen, Choreoathetosen, Ataxien und sensomotorische Integrationsstörungen. Nicht selten sind auch Spätschäden im auditiven und visuellen System sowie Beeinträchtigungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit zu beobachten. Die Belastungen, die hieraus für die Betroffenen und ihre Angehörigen resultieren, sind von beträchtlichem Ausmaß und erfordern eine enge Kooperation zwischen Pädiatern, Neuropädiatern, Motopäden, Logopäden, Psychotherapeuten und sonstigen Spezialisten. Vorsichtige Schätzungen beziffern die Kosten, die hierbei pro Geburtenjahrgang für die Solidargemeinschaft entstehen, auf ca. 1 Mrd. DM.

In den letzten Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß eine große Mehrzahl der hypoxisch-ischämischen Hirnschäden nicht Folge einer geburtsassoziierten Asphyxie sind, sondern vielmehr antepartal entstehen können, aufgrund von z.B. rezidivierenden Nabelschnurkompression bei Oligohydramnie, fetaler Wachstumsretardierung, wiederholten Thromboembolien bei intrauterinem Fruchttod eines Zwillinges bei monochozialer Geminigravidität, fetaler Anämie oder fetalen Herzrhythmusstörungen [2, 3].

Eine chronische intrauterine Hypoxämie führt über eine Stimulierung der fetalen Sauerstoffsensoren zu einer Erhöhung der Erythropoietin Produktion und somit zu einer gesteigerten fetalen Blutbildung [4]. Hierbei werden kernhaltige Erythrozytenvorstufen aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschüttet. Die letzten kernhaltigen Erythrozytenvorstufen sind die Normoblasten, die nach Ausstoßung ihres Kernes zum Retikulozyten werden.

Eine Erhöhung der Normoblastenzahl im fetalen Blut wurde bei chronischer vaginaler Blutung, Rh-Konstellation und bei Frühgeborenen beschrieben [5, 6, 7]. Neuere Studien, in denen eine erhöhte Normoblastenzahl im Blut reifer Neugeborener mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie mitgeteilt wird, bieten eventuell Hinweise über den Zeitpunkt der hypoxischen Schädigung [8, 9].

Ziel dieser Arbeit war es, die Normoblastenzahl im Blut von Neugeborenen eines nicht selektierten Kollektivs zu untersuchen und eventuelle Zusammenhänge mit dem Schwangerschaftsverlauf und dem kindlichen Zustand nach der Geburt aufzuzeigen.

### Material und Methoden

Die vorliegende prospektive Studie an der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar im Zeitraum vom 1.8.1998-31.12.1998 umfaßt 489 Schwangerschaften und 489 Blutproben aus

der Nabelarterie der Neugeborenen. In die Untersuchung wurden alle Einlingsschwangerschaften im Beobachtungszeitraum aufgenommen. Direkt postpartal wurde 2-3ml Nabelarterienblut in ein EDTA-Röhrchen aufgezogen. Noch am Tag der Geburt wurde ein Blutausschrieb angefertigt. Der trockene Blutausschrieb wurde mit der Wright'schen Lösung (Eosin-Methylenblau-Lösung, Merck, Darmstadt, Deutschland) gefärbt. Hierdurch färben sich die Kerne der Normoblasten blau, das Zytoplasma hellrot.

Die manuelle Auszählung erfolgte lichtmikroskopisch unabhängig voneinander durch zwei trainierte Untersucher. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Normoblastenzahl wurde pro 100 Leukozyten im Ausschrieb bestimmt. Die Untersuchung des Säure-Basen-Haushaltes erfolgte an einem Blut-Gas-Analysator (Radiometer Copenhagen, ABL 520).

Spontangeburt, primäre und sekundäre Sectio caesarea wurden als Entbindungsmodus protokolliert. Definitionsgemäß wurden Neugeborene der >37+0 SSW als reif eingestuft, Neugeborene der ≤ 37+0 SSW als frühgeboren angesehen. Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde bei einem Geburtsgewicht <10. Gewichtsperzentile für das Schwangerschaftsalter diagnostiziert [10]. Bei wiederholt gemessenen Blutdruckwerten >140/90 mmHg nach der 20. SSW und einer Proteinurie 2+ im Urinstix oder einer Proteinurie >300 mg/24h wurde eine Präeklampsie diagnostiziert [11]. Die Diagnose eines Gestationsdiabetes erfolgte bei einem 1h-Wert >160 mg/dl im mütterlichen Kapillarblut nach einem oGTT mit 75g Glucose zwischen der 24.-28. SSW. Eine Nabelschnurumschlingung um den Hals wurde farbdoppler-sonographisch diagnostiziert. Für das neonatale outcome wurde die Verlegung auf die neonatologische Intensivstation/Frühgeborenenstation, die Verweildauer in der Kinderklinik und die Dauer der Intubation protokolliert.

Die statistische Auswertung wurde mit einem handelsüblichen Statistikprogramm (SPSS® 8.0) durchgeführt. Der Mann-Whitney-Test wurde zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben aus einer nicht normalverteilten Grundgesamtheit herangezogen. Bei normalverteilter Grundgesamtheit wurde der Student-t-Test angewendet. Assoziationen zwischen stetigen Merkmalen wurden mittels des Pearson's Korrelationskoeffizienten beschrieben. Ein p-Wert ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurden Mittelwerte und die Standardabweichung angegeben.

### Ergebnisse

Hinsichtlich der Parität, des mütterlichen Alters und der ethnischen Zugehörigkeit bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Referenzgruppen (Referenzgruppe 1: >37 SSW, keine Präeklampsie, keine IUGR, kein Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes, Referenzgruppe 2: ≤ 37 SSW, keine Präeklampsie, keine IUGR, kein Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes) unterteilt. Die Tabellen 1 und 2 geben eine Übersicht über charakteristische Daten dieser Referenzgruppen. Der Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der Normoblasten in der Referenz-



Tabelle 1: Peri- und postpartale Daten der reifen Feten. Vergleich zwischen der Referenzgruppe und den übrigen Gruppen

	>260 d n = 261	>290 d n = 30	IUGR <10. Perz. n = 49	IUGR <3. Perz. n = 13	Präeklampsie n = 31	Diabetes mell. Gest. diabetes n = 13
SSW (Wochen)	39.5 ± 0.5	41.4 ± 0.3	38.4 ± 1.2	37.5 ± 0.6	39.0 ± 1.1	38.5 ± 1.1
Geburtsgewicht (g)	3407 ± 379	3712 ± 440	2555 ± 254	2186 ± 195	3039 ± 693	3347 ± 561
Normoblasten /100 Leukozyten	4.0 ± 3.8	5.0 ± 4.9*	7.5 ± 8.8***	9.6 ± 10.6**	8.1 ± 7.2*	6.8 ± 7.3*
Apgar 1min	8.7 ± 1.0	8.8 ± 0.8	8.1 ± 1.7***	6.9 ± 2.4**	7.5 ± 2.8	8.3 ± 1.8
Apgar 5min	9.6 ± 0.7	9.6 ± 0.8	9.2 ± 1.0***	8.6 ± 1.0***	9.2 ± 1.0	9.4 ± 0.7
Apgar 10min	9.7 ± 1.0	9.7 ± 0.9	9.6 ± 0.7	9.3 ± 0.7***	9.7 ± 0.6	9.7 ± 0.4
pHart	7.29 ± 0.06	7.27 ± 0.05	7.27 ± 0.09	7.25 ± 0.14*	7.23 ± 0.13*	7.27 ± 0.11
pHven	7.35 ± 0.06	7.33 ± 0.04	7.33 ± 0.06**	7.32 ± 0.36***	7.31 ± 0.05*	7.34 ± 0.15
base excess mmol/l	-4.4 ± 2.7	-4.2 ± 2.3	-4.5 ± 3.4	-4.2 ± 4.6	-5.5 ± 5.0	-4.5 ± 4.0
Dauer Ki-klinik (d)	7.2 ± 4.6	8.2 ± 7.8	17.4 ± 11.0**	20.6 ± 11.4***	13.0 ± 9.6	10.2 ± 9.2
Intubationsdauer (d)	0.3 ± 0.4	1.7 ± 3.5	0.8 ± 2.3	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.5

\*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01, \*\*\*: p < 0.001  
Abkürzungen: SSW: Schwangerschaftswoche, IUGR: Intrauterine Wachstumsretardierung, d: Tag, g: Gramm

gruppe 1 war  $4.0 \pm 3.8$ . Die Spannweite betrug 0-24 Normoblasten.

Wachstumsretardierte, reife Feten <10. Perzentile wiesen signifikant höhere Normoblastenzahlen als die Feten der Referenzgruppe 1 auf (Mittelwert  $\pm$  SD:  $7.5 \pm 8.8$ ,  $p < 0.001$ , Tab. 1). Der Mittelwert der Normoblasten der reifen Feten <3. Perzentile war noch höher ( $9.6 \pm 10.6$ ,  $p < 0.01$ , Tab. 1). Die Zahl der Normoblasten korrelierte signifikant mit dem Geburtsgewicht ( $r = -0.113$ ,  $p < 0.05$ ). Die Daten der postpartalen Zustandsparameter und die Daten der Neonatalperiode der wachstumsretardierten, reifen Feten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Ebenso fielen in der Normoblastenzahl im Fetalblut signifikante Unterschiede zwischen reifen Feten ohne und mit Präeklampsie der Mutter auf (Mittelwert  $\pm$  SD:  $4.0 \pm 3.8$  vs.  $8.1 \pm 7.2$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 1). Das Vorliegen einer Präeklampsie war signifikant mit erhöhten Normoblastenzahlen im Fetalblut korreliert ( $r = 0.132$ ,  $p < 0.01$ ).

Im Falle eines Gestationsdiabetes oder eines vorbestehenden Diabetes mellitus fanden sich ebenfalls höhere Normoblastenzahlen im Fetalblut (Mittelwert  $\pm$  SD:  $6.8 \pm 7.3$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 1) und es ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes und der Normoblastenzahl darstellen ( $r = 0.131$ ,  $p < 0.01$ ).

Interessanterweise fanden sich ab dem 290. Schwangerschaftstag signifikant höhere Normoblastenzahlen (Mittelwert  $\pm$  SD:  $5.0 \pm 4.9$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 1). Eine signifikante Korrelation zwischen Schwangerschaftsdauer und Anzahl der Normoblasten im Nabelschnurblut reifgeborener Feten bestand nicht.

Signifikante Korrelationen bestanden weiterhin zwischen Normoblastenzahl und dem arteriellen Nabelschnur pH-Wert (pHart,  $r = 0.137$ ,  $p < 0.01$ ), dem Base Excess (BE, mmol/l,  $r = -0.11$ ,  $p < 0.04$ ) und dem 1min Apgar ( $r = -0.169$ ,  $p < 0.002$ ).

Im Nabelschnurblut von reifgeborenen Feten mit einem pHart  $\leq 7.20$ , einem 1min Apgar  $\leq 7$ , oder einem BE  $< -8$  mmol/l war

die Normoblastenzahl im Vergleich zu Feten mit einem pHart  $> 7.20$ , einem 1min Apgar  $> 7$ , oder einem BE  $> -8$  mmol/l signifikant höher ( $p < 0.01$ , bzw.  $p < 0.05$ ).

Die Normoblastenzahl der in die Neonatologie verlegten Neugeborenen war signifikant höher als die der in das Kinderzimmer verlegten Neugeborenen (Mittelwert  $\pm$  SD:  $9.0 \pm 7.7$  vs.  $4.0 \pm 3.8$ ,  $p < 0.001$ ).

Im Nabelschnurblut der frühgeborenen Feten (Referenzgruppe 2) war mit  $10.0 \pm 12.3$  vs.  $4.0 \pm 3.8$  Normoblasten (Spannweite 1-72) im Nabelschnurblut eine deutlich höhere Zahl als im Blut der reifgeborenen Feten (Referenzgruppe 1) nachweisbar ( $p < 0.001$ ).

Wachstumsretardierte Frühgeborene <3. Perzentile wiesen im Vergleich zur Referenzgruppe 2 signifikant höhere Normoblastenzahlen auf (Mittelwert  $\pm$  SD:  $22.2 \pm 9.8$ ,  $p < 0.01$ , Tab. 2). Frühgeborene <10. Perzentile hatten tendenziell eine höhere Normoblastenzahl im Nabelschnurblut (Mittelwert  $\pm$  SD:  $15.5 \pm 19.5$ ,  $p = 0.8$ , Tab. 2). Falls zusätzlich zu einer IUGR <3. oder <10. Perzentile eine Präeklampsie bestand, waren die Normoblastenzahlen signifikant erhöht (Mittelwert  $\pm$  SD:  $41.6 \pm 13.0$  und  $25.9 \pm 7.0$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ).

Die höchstens Normoblastenzahlen wurden im Blut frühgeborener Feten bei Vorliegen einer Präeklampsie gefunden (Mittelwert  $\pm$  SD:  $44.6 \pm 17.8$ ,  $p < 0.01$ , Tab. 2).

Signifikante Korrelationen bei Frühgeburlichkeit bestanden zwischen der Normoblastenzahl und dem Geburtsgewicht ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.05$ ), dem Vorliegen einer Präeklampsie ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$ ), dem pHart ( $r = -0.26$ ,  $p < 0.02$ ) und der Schwangerschaftsdauer ( $r = -0.46$ ,  $p < 0.01$ ).

Im Nabelschnurblut frühgeborener Feten fanden sich bei einem pHart  $< 7.20$ , einem 1min Apgar  $\leq 7$  und einem BE  $< -8$  mmol/l signifikant höhere Normoblastenzahlen als bei Vorliegen eines pHart  $> 7.20$ , eines 1min Apgar  $> 7$  und eines BE  $> -8$  mmol/l.



**Tabelle 2:** Peri- und postpartale Daten der frühgeborenen Feten. Vergleich zwischen der Referenzgruppe und den übrigen Gruppen

	≤ 260 d n = 44	IUGR <10. Perz. n = 24	IUGR <3. Perz. n = 13	Präeklampsie n = 11
SSW (Wochen)	33.6 ± 2.4	31.6 ± 2.5	29.5 ± 2.2	33.2 ± 2.6
Geburtsgewicht (g)	2298 ± 703	1504 ± 358	1186 ± 245	1655 ± 633
Normoblasten/100 Leukozyten	10.0 ± 12.3	15.5 ± 19.5	22.2 ± 26.9 **	44.6 ± 59.2 **
Apgar 1min	6.9 ± 2.0	5.6 ± 1.9	5.3 ± 2.2 *	5.8 ± 2.4
Apgar 5min	8.2 ± 1.9	7.8 ± 1.2	7.5 ± 1.3	8.3 ± 1.2
Apgar 10min	7.8 ± 3.6	6.6 ± 4.0	6.2 ± 4.3	8.4 ± 2.9
pHart	7.30 ± 0.07	7.29 ± 0.07	7.26 ± 0.08 *	7.24 ± 0.09 *
pHven	7.34 ± 0.08	7.33 ± 0.06	7.30 ± 0.08	7.27 ± 0.1 **
base excess mmol/l	- 3.5 ± 3.0	- 2.9 ± 3.1	- 3.0 ± 4.2	- 3.8 ± 3.4
Dauer KI-klinik (d)	31.6 ± 21.8	44.1 ± 18.2	49.6 ± 24.9	44.4 ± 25.6
Intubationsdauer (d)	1.3 ± 2.9	1.4 ± 3.2	2.6 ± 4.5	1.7 ± 3.1

\*: p< 0.05, \*\*: p< 0.01, \*\*\*: p< 0.001  
Abkürzungen: SSW: Schwangerschaftswoche, IUGR: intrauterine Wachstumsretardierung, d: Tag, g: Gramm

Der Entbindungsmodus und die Dauer der Entbindung hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Normoblastenzahl im Nabelschnurblut. Das Vorliegen einer sonografisch diagnostizierten Nabelschnurumschlingung war ohne signifikanten Einfluß auf die Zahl der Normoblasten.

**Diskussion**

In der Beurteilung der Entstehung von hypoxisch-ischämischen Organschäden beim Neugeborenen hat sich in den letzten Jahren ein Wandel vollzogen. In den 70er und 80er Jahren galt die intrapartale Hypoxie des Feten als die Hauptursache für eine hypoxisch-ischämische Organschädigung des Neugeborenen. Es finden sich aber bei Kindern mit einer zerebralen motorischen Bewegungsstörung, die früher vor allen Dingen als Konsequenz einer intrapartalen Hypoxie angesehen wurde, nur sehr selten Zeichen für eine derartige Geburtskomplikation [1]. In großen epidemiologischen Studien wiesen antepartale Risikofaktoren eine bessere Korrelation mit dem späteren Auftreten einer Zerebralparese auf als intrapartale Komplikationen [12].

Unter anderem hat die trotz der Möglichkeiten der modernen Perinatalmedizin unveränderte Inzidenz der Zerebralparesen dazu geführt, den intrauterinen vor der Geburt entstehenden Schädigungen des Feten, größere Beachtung zu schenken.

Eine chronische intrauterine Hypoxämie führt über den hämatopoietischen Wachstumsfaktor Erythropoietin innerhalb von 48 Stunden zur Stimulation der fetalen Blutbildung mit Ausschwemmung unreifer, kernhaltiger Erythrozytenvorstufen, in das periphere Blutbild [13]. Normoblasten sind kernhaltige Erythrozytenvorstufen kurz vor der Kernausstößung.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel der vorgelegten Untersuchung, die Zahl der Normoblasten im Nabelschnurblut reifer, risikoloser Neugeborener zu bestimmen. Darüberhinaus soll-

ten der Einfluß der intrauterinen Wachstumsretardierung, der Präeklampsie, des Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus und der rechnerischen Übertragung > 290d auf die Zahl der Normoblasten im Nabelschnurblut bestimmt werden. Dazu wurden 489 Blutproben der Nabelschnurarterie von Neugeborenen eines unselektionierten Kollektivs nach Wright gefärbt und die Zahl der Normoblasten/100 Leukozyten lichtmikroskopisch bestimmt.

Es ist bekannt, daß von der Embryonalperiode bis zum 3. Trimenon die Zahl der Normoblasten im Fetalblut abfällt. So finden sich in der 11.SSW etwa 10% Normoblasten im embryonalen Blut, wohingegen in der 20.SSW nur noch 1% Normoblasten zu finden sind [14]. Die Zahl der Normoblasten/100 Leukozyten wird bei reifen Neugeborenen in der Literatur zwischen 2-7, je nach zugrunde gelegtem Kollektiv, angegeben [15, 16]. Dies wird durch unsere Studie bestätigt, in der die Normoblastenzahl im Blut reifer, risikoloser Neugeborener bei 4.0 ± 3.8 lag. Hanlon-Lundberg et al. fanden in einem Kollektiv reifer, eutropher Neugeborener durchschnittlich 8.5 ± 10.2 Normoblasten [15]. In diesem Kollektiv waren Fälle mit Präeklampsie miteingeschlossen, so daß hierdurch die höhere Normoblastenzahl erklärt werden könnte.

In einzelnen Studien wurde der Versuch unternommen, anhand der Normoblastenzahl im Nabelschnurblut reifer Feten mit neurologischen Symptomen in den ersten Tagen postpartum im Vergleich zu Kontrollfällen, den Zeitpunkt einer ante- oder intrapartalen Hypoxämie einzugrenzen. Dabei wurde anhand der CTG-Verläufe eine Einteilung in wahrscheinlich antepartal entstandene und in intrapartal aufgetretene Hypoxämien getroffen. Die höchsten Normoblastenwerte und die längste Clearancedauer, gemessen an der Abnahme der Normoblasten im Blut des Neugeborenen, wurde bei reifen, eutrophen Neugeborenen mit neurologischen Symptomen und Verdacht auf vorbestehende hypoxisch-ischämische Schädigung beobachtet [9].



Bislang wurde der Einfluß der IUGR und der Präeklampsie auf die Normoblastenzahl im Fetalblut nicht untersucht. Studien zur Erythropoietin-konzentration im Fetalblut deuten daraufhin, daß Erythropoietin eher geeignet scheint, eine akute fetale Hypoxämie anzuzeigen [17].

Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Normoblastenzahl mit dem Geburtsgewicht bei reifen wachstumsretardierten Feten und, als Ausdruck eines möglichen hämatopoietischen Reizes durch eine intrauterine Hypoxämie, signifikant höhere Normoblasten bei Vorliegen einer IUGR oder Präeklampsie bei reifen Feten. Ebenso fanden wir signifikant höhere Normoblasten im Falle eines Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus. Hier mag die Hyperglykämie und der Hyperinsulinismus zu einer zu einer Aktivierung des hämatopoietischen Systems geführt haben. Ähnliche Ergebnisse wurden von Green et al. berichtet [18]. Interessanterweise fand sich bei einer rechnerischen Übertragung >10 Tage ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Normoblastenzahl, so daß in diesen Fällen eine veränderte fetale Oxygenierung vermutet werden kann [19].

Referenzwerte für Normoblasten im Nabelschnurblut Frühgeborener anzugeben ist nicht unproblematisch, da die Zahl der Normoblasten bei Frühgeborenen abhängig ist vom Gestationsalter und die Anzahl kontinuierlich bis zum 3. Trimenon sinkt. Oski et al. geben die durchschnittliche Normoblastenzahl bei Frühgeborenen mit 21/100 Leukozyten an [5]. Philip et al. fanden in einem Kollektiv von Frühgeborenen <1500g erhöhte Normoblasten bei wachstumsretardierten Frühgeborenen und gaben einen Durchschnittswert für Normoblasten bei eutrophen Frühgeburten der 30. SSW von  $21 \pm 30$  an [7]. Dies steht mit unseren Ergebnissen bei wachstumsretardierten Frühgeborenen im Einklang. Die niedrigeren Zahlen in der Gruppe der eutrophen Frühgeburten unserer Studie sind möglicherweise durch die unterschiedlichen Kollektive zu erklären. Eine Präeklampsie im Falle einer Frühgeburt führte unseren Daten zu Folge im Vergleich zu wachstumsretardierten Frühgeborenen zu einer stärkeren Stimulation der fetalen Erythropoese und es zeigte sich bei Vorliegen einer Präeklampsie der ausgeprägteste Anstieg der Normoblasten im Kollektiv der Frühgeburten.

Zusätzlich ließ sich in unserem Kollektiv darlegen, daß sich bei reifen und unreifen Feten mit einem Imin Apgar < 7 und einem pHart < 7.20 signifikant mehr Normoblasten im Blut nachweisen lassen als bei Feten, die in einem klinisch guten Zustand zur Welt kommen. Ebenso waren die Normoblasten bei den reifen Neugeborenen, die in die Kinderklinik verlegt wurden signifikant erhöht.

Intermittierende Kompressionen der Nabelschnur führten in tierexperimentellen Studien zur hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung [3]. Die Normoblastenzahl wurde in diesen Untersuchungen nicht bestimmt. In unserem Kollektiv ließen sich in Fällen mit Nabelschnurumschlingung keine Unterschiede in der Normoblastenzahl feststellen, so daß zumindest eine Stimulation der Erythropoese durch eine Nabelschnurumschlingung unwahrscheinlich erscheint. Ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit ist sicherlich der fehlende Verlauf der Normoblasten im Blut der Neugeborenen. Hierzu sind weitere Untersuchungen im Gange.

Mit der vorgelegten Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die Normoblastenzahl im Nabelschnurblut Reifgeborener und Frühgeborener mit unterschiedlichen Schwangerschaftskomplikationen assoziiert zu sein scheint. Höchste Zahlen fanden sich in Fällen mit Präeklampsie. Erhöhte Normoblasten im Nabelschnurblut direkt post partum scheinen auf eine antepartale intrauterine Hypoxämie hinzudeuten und geben zusätzlich möglicherweise einen Hinweis auf den zeitlichen Ablauf einer antepartalen Hypoxämie. Die Abgrenzung der intrapartal entstandenen von den antepartal erfolgten hypoxisch-ischämischen Organschäden ist gerade vor dem Hintergrund der Frage der Vermeidbarkeit von erheblicher Bedeutung.

Die in der Spätschwangerschaft entstehenden hypoxisch-ischämischen Organschäden rücken mehr und mehr in den Blickpunkt des Interesses. Die postpartale Bestimmung der Normoblasten ist kostengünstig und rasch durchführbar. Möglicherweise kann auf diesem Weg das Ausmaß und der zeitliche Ablauf einer intrauterinen Hypoxämie und damit eine Gefährdung des Neugeborenen besser abgeschätzt werden.

## Literatur

- 1 Jaisle F (1996) Zur Ätiologie der Zerebralparese. *Z Geburtsh u Neonatol* 200: 169-175
- 2 Schifrin BS (1995) Antenatal fetal assessment: overview and implications for neurologic injury and routine testing. *Clin Obstet Gynecol* 38: 132-151
- 3 Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gunning MI, Davis S, Gluckman PD (1995) Repeated episodes of umbilical cord occlusion in fetal sheep lead to preferential damage to the striatum and sensitize the heart to further insults. *Pediatr Res* 37: 707-713
- 4 Thomas RM, Canning CE, Cotes PM, Lynch DC, Rodeck CH, Rossiter CE, Huellius ER (1983) Erythropoietin and cord blood hemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. *Br J Obstet Gynecol* 90: 795-800
- 5 Oski FA, Naiman JL (1982) Hematologic problems in the Newborn, ed 3. Philadelphia, WB Saunders: 1-31
- 6 Anderson GW (1941) Studies on the nucleated red blood cell count in the chorionic capillaries and the cord blood of various ages of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 42: 1-14
- 7 Philip AGS, Tito AM (1989) Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Dis Child* 143: 164-169
- 8 Phelan JP, Korst LM, Ahn MO, Martin GI (1998) Neonatal nucleated red blood cell and lymphocyte counts in fetal brain injury. *Obstet Gynecol* 91: 485-486
- 9 Korst LM, Phelan JP, Ahn MO, Martin GI (1996) Nucleated red blood cells: An update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 175: 843-846
- 10 Hohenauer L (1980) Intrauterine Wachstumskurven für den deutschen Sprachraum. *Z Geburtsh u Perinatol* 18: 167-173
- 11 Davey DA, MacGillivray I (1988) The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158: 892-898
- 12 Nelson KB, Ellenberg JH (1988) Intrapartum events and cerebral palsy. In: Kubli et al.: Perinatal events and brain damage in surviving children. Springer Verlag, Heidelberg, 139-148
- 13 Merenstein GB, Blackmon LR, Kushner J (1970) Nucleated red cells in the newborn. *Lancet* 1: 1293-1294
- 14 Simpson JL, Elias S (1993) Isolating fetal cells from maternal blood. *JAMA* 270: 2357-2361



- 15 Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhuizen FF (1997) Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 176: 1149-1156
- 16 Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, Martin GI (1995) Nucleated red blood cells: A marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 173: 1380-1384
- 17 Maier RF, Böhme K, Dudenhausen JW, Obladen M (1993) Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 81: 575-580
- 18 Green DW, Mimouni F (1989) Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *Clin Lab Observ* 116: 129-131
- 19 Axt R, Ertan k, Hendrik H, Wrobel M, Mink D, Schmidt W (1999) Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term and post-term neonates. *J Perinat Med* 27: 376-381