

Aus der Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

Aus der Neonatologie der Universitätskinderklinik

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Schwangerschaftsverlängerung vor 32+0
Schwangerschaftswochen:
Nutzen und Risiken

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Uta Cornelia Winkel
aus
München
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Björn Lampe

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:

Prof. Dr. med. Franz Kainer, Dr. rer. biol. hum. Dorothee Bartels

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Frühgeburt:	
	Definition, Epidemiologie, Mortalität, Kosten, Ätiologie und Risikofaktoren....	1
1.2	Symptome, Früherkennung und Diagnostik der drohenden Frühgeburt	6
1.3	Krankheitsbilder und Prognose Frühgeborener	9
1.4	Therapie der drohenden Frühgeburt	17
2	Zielsetzung.....	22
3	Patienten und Methoden.....	23
3.1	Studienpopulation und Datenquellen	23
3.2	Definitionen	25
3.3	Statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Gruppe 1	27
4.1.1	Daten der Mütter.....	27
4.1.2	Daten der Kinder	29
4.1.3	Schwangerschaftsverlängerung (SSV)	44
4.2	Gruppe 2	58
4.2.1	Daten der Mütter.....	58
4.2.2	Daten der Kinder	64
5	Diskussion.....	69
5.1	Diskussion der Methoden	69
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	70
5.2.1	Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung	70
5.2.2	Schwangerschaftsverlängerung	71
5.2.3	Zusammenhang zwischen der Latenzzeit nach vorzeitigem Blasen- sprung (VBS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS)	72

5.2.4	Zusammenhang zwischen AIS und Infektion am 1. Lebenstag	72
5.3	Ausblick.....	74
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	77
8	Anhang.....	84
8.1	Kollektiv: Aufnahme vor 22+0 SSW	84
8.2	Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR).....	86
9	Danksagung.....	87
10	Lebenslauf	88

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BE	Basenexzess
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CRIB-Score	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
EK	Erythrozytenkonzentrat
GA	Gestationsalter
GW	Gestationswoche
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
Min.	Minimum
Max.	Maximum
n	Anzahl
O ₂	Sauerstoff
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PIP	positive inspiratory pressure
p.m.	post menstruationem
PROM	premature rupture of membranes (vorzeitiger Blasensprung)
PPROM	preterm premature rupture of membranes (früher vorzeitiger Blasensprung)
RDS	respiratory distress syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
SSV	Schwangerschaftsverlängerung

Tab.

Tabelle

VBS

vorzeitiger Blasensprung

vs.

versus

1 Einleitung

1.1 Die Frühgeburt : Definition, Epidemiologie, Mortalität, Kosten, Ätiologie und Risikofaktoren

Definition

Die normale Geburt beginnt nach der Definition der World Health Organisation (WHO) spontan zwischen abgeschlossener 37. und 42. Schwangerschaftswoche.

Als Frühgeburt wird gemäß WHO eine Geburt vor Vollendung der 37. SSW post menstruationem bezeichnet, was einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 259 Tagen p.m. entspricht [1; 66; 99].

Epidemiologie

In Deutschland beträgt die Frühgeburtlichkeit zwischen 5 und 7 %. Das entspricht ungefähr 50 000 Kindern pro Jahr. Aus den USA werden deutlich höhere Raten mit 12,5 %, entsprechend ca. 500 000 Kindern pro Jahr, berichtet. Gleichbedeutend mit ungefähr einer Frühgeburt in den USA pro Minute [11]. Weltweit kann ein Anstieg der Frühgeburtlichkeit (annähernd 14% seit 1990) auf inzwischen etwa 13 Millionen Frühgeburten pro Jahr beobachtet werden [66; 99]. In den USA beispielsweise ist die Zahl der Frühgeburten in den letzten 20 Jahren um 30 % angestiegen. (von 9,4 % auf 12,5 %) [8; 123]. Dieser Anstieg ist sehr beunruhigend, da die Frühgeburtlichkeit den Hauptgrund der perinatalen Mortalität und Morbidität darstellt [18; 48].

Ca. 75 % der perinatalen Sterblichkeit sind auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen [11; 66]. Der Anstieg der Frühgeburtenrate ist v.a. auf die stetig steigende Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften in den letzten 20 Jahren zurückzuführen [11; 12]. Die Ursache hierfür liegt in der vermehrten Behandlung der Infertilität mit Methoden der technisch assistierten Reproduktion [12; 17; 41; 110; 126]. Mit der Zunahme der technisch assistierten Reproduktion stieg die Rate an Mehrlingsschwangerschaften um 60 % [41]. Das relative Frühgeburtsrisiko ist bei Zwillingen gegenüber Einlingen um den Faktor 5,4 erhöht. Die Frühgeburtenrate bei höhergradigen Mehrlingen beträgt nahezu 100% [18]. Das Risiko für eine Geburt vor SSW 34+0 ist bei Einlingsschwangerschaften 1 bis 3 %, bei Zwillingsschwangerschaften hingegen 13 %.

Ungefähr ein Viertel aller frühgeborenen Kinder sind Mehrlinge [70]. Bei Zwillingen ist das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung doppelt so hoch wie bei Einlingsschwangerschaften [70]. Aber auch die Einlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion haben ein zweifach erhöhtes Frühgeburtsrisiko [17].

Die Zunahme der medizinisch indizierten Frühgeburten aufgrund mütterlicher oder fetaler Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung trägt neben den Mehrlingsschwangerschaften zum Anstieg der Frühgeburtenrate bei [11; 110].

Perinatale Mortalität

Die perinatale Mortalität konnte im Gegensatz zur Frühgeburtenrate in den letzten Jahrzehnten drastisch gesenkt werden. In Bayern beispielsweise nahm sie, der bayerischen Perinatalerhebung zufolge, im Zeitraum von 1979 – 2004 von 11 auf 4,8 ‰ ab [18]. Die starke Senkung der Mortalität ist auf die Fortschritte der prä- und neonatalen Medizin zurückzuführen, die die Überlebensraten insbesondere extrem kleiner (<1000g) Frühgeborener deutlich verbessert haben [61]. Ein Kind das zwischen 25+0 und 25+6 SSW geboren wird hat eine Überlebenswahrscheinlichkeit von annähernd 80 % [102]. Die Grenze der Lebensfähigkeit Frühgeborener ist in den letzten 40 bis 50 Jahren um etwa 1 SSW jedes Jahrzehnt gesunken [127]. Vor 22+6 SSW besteht aber selten bis nie eine Überlebenschance für das Kind [39].

Pränatale Maßnahmen, wie eine verbesserte vorgeburtliche Überwachung und Therapie haben zur Senkung der Mortalität beigetragen. Hier v.a. der vermehrte Einsatz von pränatalen Kortikosteroiden zur Induktion der fetalen Lungenreifung [47]. Aber es sind die Fortschritte in der neonatologischen Versorgung, die am meisten zur Steigerung der Überlebensraten Frühgeborener beigetragen haben [24]. Der Einsatz von postnatalen Surfactantpräparaten, differenzierte Beatmungstechniken so wie die Bildung von Perinatalzentren bzw. NICU's (Neonatal intensive care units) spielen hier eine große Rolle [41; 47; 61]. Folglich ist in Entwicklungsländern mit nicht ausreichender neonatologischer Versorgung die Mortalität sechsmal so hoch. Am höchsten ist sie in Afrika [128].

Die Senkung der Mortalität bringt aber ein klinisches Dilemma mit sich. Durch die verbesserte Prognose kommt es zu einer Zunahme überlebender Kinder mit schwerer Morbidität und neurologischen Funktionsstörungen [8; 11; 17; 40; 102; 126].

Der Fokus der Neonatologie verschiebt sich folglich vom reinen Überleben hin zur Lebensqualität der Kinder [61].

Kosten

Die Kosten, die durch die Frühgeburtlichkeit verursacht werden, betragen 2005 in den USA \$ 26,2 Billionen [8; 17]. Die Krankenhausaufenthaltskosten liegen zwischen 24+0 und 24+6 SSW bei etwa \$ 203 000 pro Kind. Nach 33+6 SSW sind Mortalität und Morbidität zwar sehr viel geringer, aber die Kosten sind mit ca. \$ 7000 pro Fall immer noch hoch [41]. In Deutschland betragen die Kosten jährlich 700 Millionen Euro [66]. Die Kosten der neonatologischen Versorgung zwischen 28+0 und 28+6 SSW sind die zehnfachen derer zwischen 34+0 und 34+6 SSW. Und zwischen 34+0 und 34+6 SSW sind die Kosten immer noch zehnmal höher als zwischen 37+0 und 37+6 SSW [59]. Die volkswirtschaftlichen Kosten, die mit der Frühgeburtlichkeit assoziiert sind, beinhalten nicht nur die Krankenhausaufenthaltskosten. Chronische Erkrankungen, Arbeitsplatzverluste von Familienmitgliedern, die sich um das Kind kümmern müssen sowie ein vermindertes zukünftiges Einkommen des betroffenen Kindes, verursachen ebenfalls Kosten für die Gemeinschaft [41]. Je reifer das Kind bei der Geburt desto geringer die neonatale Morbidität und die Kosten [71].

Ätiologie

Die Ursachen der Frühgeburt sind vielfältig. Und obwohl viele ätiologische Faktoren identifiziert worden sind, bleiben die Ursachen und die Vorgänge, die zur Frühgeburt führen, unzureichend verstanden [18; 24; 43; 56; 99; 123].

Es gibt zwei große Ursachengruppen der Frühgeburt : die *spontane Frühgeburt* (60 – 70 %) , und die *medizinisch indizierte Frühgeburt* (30 – 40 %) [18; 66; 89]. Zu einer spontanen Frühgeburt kommt es als Folge von vorzeitiger Wehentätigkeit oder einem frühen vorzeitigen Blasensprung (vor 37+0 SSW). Von einer medizinisch indizierten Frühgeburt spricht man, wenn aufgrund einer maternalen oder fetalen Gefährdung, also aus medizinischen Gründen, die Schwangerschaft beendet werden muss. Zu den Gründen hierfür zählen u.a. die Präeklampsie, schwere fetale intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR), vorzeitige Plazentalösung, Blutung bei Placenta praevia, oder das fetofetale Transfusionssyndrom bei Zwillingsschwangerschaften [11; 17; 18; 66]. Die ersten drei Gründe haben evtl. einen gemeinsamen ätiologischen Mechanismus, die “ ischämische plazentare Erkrankung”. Die Ischämie spielt aber auch bei der spontanen Frühgeburt eine Rolle [11].

Eine inzwischen anerkannte Meinung ist, dass zwischen den zwei großen Ursachengruppen, der spontanen Frühgeburt und der medizinisch indizierten Frühgeburt, ein gewisser Grad der Überschneidung besteht, und dass diese zwei Untergruppen evtl. gemeinsame Ursachen haben [91].

Weltweit sind infektiöse Erkrankungen die bedeutendste Ursache der Frühgeburt [119]. Vor allem Malaria und HIV spielen eine große Rolle. Malaria ist die am weitesten verbreitete infektiöse Erkrankung, die mit Frühgeburtlichkeit assoziiert ist. 40 % der schwangeren Frauen weltweit kommen während ihrer Schwangerschaft mit Malaria in Kontakt [119]. Ca. 40 % der Frühgeburten können mit Infektionen in Zusammenhang gebracht werden [10; 69; 99; 123]. Vaginale Keimbeseidlung, intrauterine Infektionen, sowie systemische mütterliche Infektionen gelten als Auslöser für vorzeitige Wehentätigkeit und vorzeitigen Blasensprung [17; 47; 56; 72; 99]. Vaginale und zervikale Infektionen stellen ein besonderes Risiko für eine Frühgeburt dar. Durch sie wird die Frühgeburtstrate um das 2,1 fache erhöht [66]. Neueste Studien bringen auch periodontale Krankheiten der Mutter mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt in Zusammenhang [17; 42]. Unterstützt wird der Zusammenhang zwischen Infektion und Frühgeburt durch erhöhte Zytokinpiegel (u.a. IL-6 und IL-8), die bei Frauen mit drohender Frühgeburt im Fruchtwasser nachgewiesen werden konnten [52]. Außerdem sind erhöhte Serumkonzentrationen der Zytokine IL-6 und IL-8 mit einem erhöhten Frühgeburtstrisiko assoziiert [70]. Zytokine sind an der Steuerung der Immunantwort und dem Ablauf von Entzündungsreaktionen beteiligt. Es wird angenommen, dass durch die Infektion Entzündungskaskaden ausgelöst werden, die zur spontanen Frühgeburt führen [70].

Risikofaktoren

Ungefähr bei der Hälfte der spontanen Frühgeburten können keine damit assoziierten Risikofaktoren gefunden werden [102]. Die Faktoren die zur Frühgeburt führen sind multipel, komplex und unzureichend verstanden [40]. Derzeit werden folgende Risikofaktoren für die Frühgeburtlichkeit verantwortlich gemacht:

Maternale und sozioökonomische Faktoren:

- afrikanisch-amerikanische bzw. schwarze Frauen (Frühgeburtstrate in den USA 17,8 %); lateinamerikanische Abstammung sowie Abstammung von den Aborigines
- vorhergegangene Frühgeburten, Fehlgeburten

- Alter unter 18 oder über 35 Jahre
- niedriger BMI
- Uterusfehlbildungen; vorausgegangene Operationen an der Cervix uteri (v.a. Konisation)
- niedriger Sozialstatus; Mangelernährung; harte Arbeit; traumatische Lebensereignisse; psychischer Stress; Depression
- exzessiver Alkoholgenuss; Drogenkonsum; Rauchen
- vaginale Blutungen; Überdehnung des Uterus; Polyhydramnion
- Infektionen (u.a. sexuell übertragbare Infektionen, bakterielle Vaginose, periodontale Infektion, systemische mütterliche Infektionen....)

[8; 17; 24; 40; 70; 84; 91; 102; 110; 126]

Fetale Faktoren:

- männliches Geschlecht
- Mehrlingsschwangerschaften
- Assistierte Reproduktion

[17; 40; 91]

Die beiden wichtigsten Risikofaktoren sind die Mehrlingsschwangerschaft (RR = 5 -6) und vorausgegangene Frühgeburten (RR = 3 - 4) oder positive Familienanamnese [17; 40; 110]. Der Median des Gestationsalters bei Geburt liegt bei Zwillingen zwischen 35+0 und 35+6 GW und bei Drillingen zwischen 31+0 und 31+6 GW.

Das Frühgeburtsrisiko beträgt nach einer stattgehabten Frühgeburt ca. 20 %, nach zwei vorangegangenen Frühgeburten ca. 40 % [66]. In den Schwangerschaften nach vorausgegangener Frühgeburt treten vorzeitige Wehen bzw. Frühgeburt häufig im selben Gestationsalter auf wie zuvor. Auch Frauen die selbst zu früh geboren wurden haben ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt [124].

Genetische Faktoren:

Eine genetische Prädisposition scheint wahrscheinlich, da positive Familienanamnese und vorangegangene Frühgeburten als Risikofaktoren gelten. Aufgrund der erhöhten Konzentrationen von entzündlichen Zytokinen, die häufig bei drohender Frühgeburt gefunden werden, haben sich die Untersuchungen auf Gen-Polymorphismen dieser

Zytokine konzentriert. Polymorphismen des Tumornekrosefaktor TNF α , IL-1 und IL-6 waren am häufigsten mit Frühgeburt assoziiert. Diese Entdeckungen unterstützen die Annahme, dass der Frühgeburtlichkeit eine genetische Prädisposition zugrunde liegt, und lassen hoffen, dass in Zukunft evtl. patientenspezifische Therapien entwickelt werden können [70; 91; 124].

1.2 Symptome, Früherkennung und Diagnostik der drohenden Frühgeburt

Die typischen *Symptome* der drohenden Frühgeburt sind:

- vorzeitige Wehentätigkeit (periodisch wiederkehrende Rückenschmerzen)
- vorzeitiger Blasensprung (Abgang von Fruchtwasser)
- Verkürzung der Zervix
- vaginale Blutung (Muttermundseröffnung, Placenta-*praevia*-Blutung)

[7; 66; 70]

Um der weltweit steigenden Frühgeburtenrate entgegenzuwirken sind präventive Maßnahmen erforderlich. Hierzu gehören die Beseitigung von Risikofaktoren, sowie Methoden zur Früherkennung. Zu letzteren zählen Anamnese, die sonographische Messung der Zervixlänge, die Bestimmung biochemischer Marker, u.a. aus dem Vaginalsekret oder mütterlichem Blut, und bakteriologische Tests [21].

Die Anamnese vorausgegangener Schwangerschaften liefert wichtige Hinweise bezüglich des Wiederholungsrisikos für eine Frühgeburt. Die Messung der Zervixlänge erfüllt nicht alle Kriterien für einen idealen Screeningtest. Sie ist aber vermutlich die am meisten angewandte Screeningmethode, insbesondere bei Schwangeren mit hohem Risiko [49]. Die vaginalsonographische Messung der Zervixlänge ist nach Grimes-Dennis et al. 2007 eine der besten, wenn nicht sogar die beste verfügbare Methode für die Vorhersage einer Frühgeburt. Je kürzer die Zervixlänge, und je früher im Gestationsalter die Verkürzung auftritt, desto höher das Frühgeburtsrisiko [48]. Nach Grimes-Dennis et al. ist die Messung der Zervixlänge aber keine Routine-Screeningmethode bei Frauen mit niedrigem Risiko, sondern nur bei Frauen mit hohem Risiko (z.B. vorhergegangene Frühgeburt) sinnvoll.

Die zuverlässigste Grenze für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko ist eine Zervixlänge von weniger als 25 mm [48; 66].

Zu den biochemischen Markern, die zur Bestimmung des Frühgeburtsrisikos nachgewiesen werden, gehört das fetale Fibronectin (fFN). Fetales Fibronectin hat einen hohen negativen Vorhersagewert für eine Frühgeburt [49]. Mit einem negativen Fibronectintest im Vaginalsekret können Schwangere mit niedrigem Frühgeburtsrisiko identifiziert werden. Jedoch hat der Test einen geringen positiven Vorhersagewert [19; 66; 102]. Weitere, weniger verbreitete, Marker die zur Abschätzung des Risikos für Frühgeburtlichkeit untersucht werden können sind: Serum- α -Fetoprotein, hCG, Serum-CRH, Östrogen, und Kollagenasen (MMP1 und 9) [21; 81; 114]. Auch erhöhte Konzentrationen zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Plasma sind mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit assoziiert [36; 70]. Der aktuelle Wissensstand lässt es nicht zu, einen bestimmten Marker zu nennen, der am sensitivsten und spezifischsten für die Vorhersage der Frühgeburt ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um evtl. in Zukunft einen idealen Screeningtest auf der Basis von biochemischen Markern entwickeln zu können.

Da aufsteigende Infektionen einen wichtigen Risikofaktor darstellen und in der Regel keine klinischen Symptome machen, ist eine routinemäßige Diagnostik vaginaler Infektionen zu diskutieren [21]. Hierzu können schwangere Frauen ein vaginales pH-Screening mit einem einfachen Selbsttest durchführen. Der vaginale pH-Wert ist physiologischer Weise sauer ($< 4,2$). Liegt er über 4,5, sollte man ein Nativpräparat anfertigen. Ein bakteriologischer Abstrich sollte bei zusätzlichen klinischen Symptomen entnommen werden [66].

Kombinationen von Markern können die Sensitivität sowie den positiven Vorhersagewert erhöhen. Beispielsweise ist der positive Vorhersagewert bei afrikanisch-amerikanischen Frauen mit einer Zervixlänge unter 25 mm und einer vorausgegangenen Frühgeburt nahezu 100 % [17]. Wenn folgende Marker positiv sind, besteht ein 50%iges Risiko für eine Geburt vor 31+0 SSW: vorangegangene Frühgeburt, Zervixlänge < 25 mm und positiver Fibronektintest [24; 45].

Früher vorzeitiger Blasensprung:

Man spricht von einem vorzeitigem Blasensprung wenn er vor Wehenbeginn eintritt. Ein früher vorzeitiger Blasensprung („preterm premature rupture of membranes“ PPRM) tritt vor 37 +0 SSW auf [9; 84; 129]. PPRM tritt in ca. 3 % aller Schwangerschaften auf und ist für annähernd ein Drittel aller Frühgeburten verantwortlich. Etwa 120 000 Schwangerschaften sind jährlich in den USA von einem frühen vorzeitigem Blasensprung betroffen [25; 55; 74; 76; 84; 111]. Intrauterine Infektionen können ursächlich sein, oder eine Konsequenz des vorzeitigem Blasensprungs darstellen [31]. In ca. 90 % der Fälle ist eine klinische Diagnose möglich [6; 66]. Folgende diagnostische Maßnahmen werden herangezogen, um die Diagnose zu sichern:

- Spekulumuntersuchung (Fruchtwasserabgang, Nabelschnurvorfall/-kompression, Muttermundweite, bakteriologische Abstriche)
- pH-Messung im Vaginalsekret (Fruchtwasser hat normalerweise einen pH von 7,1 – 7,3 ; falsch positive Ergebnisse bei bakterieller Vaginose)
- abdominale Sonographie (verminderte Fruchtwassermenge)
- immunchromatographischer Test zum Fruchtwassernachweis
- nur in Ausnahmefällen: Amniozentese mit Indigokarmin-Instillation (Abgang blauer Flüssigkeit aus Vagina bei Blasensprung)
- Ausschluss eines Amnioninfektionssyndroms AIS (Temperaturerhöhung $>38^{\circ}\text{C}$, mütterliche ≥ 100 Spm) oder fetale Tachykardie ≥ 160 Spm), druckschmerzhafter Uterus, zunehmende Wehentätigkeit, übelriechendes Fruchtwasser, Leukozytose $\geq 15\ 000/\mu\text{l}$), CRP-Erhöhung)

[6; 7; 9; 66]

Bei manifestem AIS ist eine umgehende Entbindung notwendig. (Gefährdung der Mutter und des Kindes) [6; 66]. Eine digitale vaginale Untersuchung ist bei V.a. vorzeitigem Blasensprung kontraindiziert, da sie das Infektionsrisiko nachweislich erhöht [9].

Vorzeitige Wehentätigkeit :

Es gibt keine eindeutige Definition der vorzeitigen Wehentätigkeit. Schwierigkeiten bereitet die Abgrenzung „echter“ vorzeitiger Wehen, die zur Frühgeburt führen, von „falschen“ vorzeitigen Wehen, die keine Frühgeburt nach sich ziehen. Bekannt ist, dass etwa 50 – 80 % aller Fälle mit vorzeitigen Wehen nicht zur Frühgeburt führen [18; 102; 112]. Charakteristika „echter“ vorzeitiger Wehen sind palpable, schmerzhafte, zervix-wirksame Kontraktionen, die länger als 30 Sekunden anhalten und mindestens viermal pro 20 Minuten auftreten [33]. Die Diagnose der „echten“ vorzeitigen Wehen kann vereinfacht werden durch die kombinierte Anwendung des Fibronectin-tests und der Messung der Zervixlänge. Ziel ist es, damit die häufige Überdiagnose und unnötige Behandlung von Frauen mit „falschen“ vorzeitigen Wehen zu vermeiden [17; 58; 75]. Dass die Kombination beider Methoden besser ist, als die alleinige Anwendung einer von beiden, haben mehrere Studien bestätigt [24; 46; 58]. Weitere Untersuchungen, die durchgeführt werden sollten, sind: CTG (Kardiotokographie) zur Beurteilung der Häufigkeit von Kontraktionen und des fetalen Zustandes, Spekulumuntersuchung mit Entnahme bakteriologischer Abstriche und Bestimmung des vaginalen pH-Werts, Abdominalsonographie (mit Doppler), sowie Bestimmung der Infektionsparameter [7; 19].

1.3 Krankheitsbilder und Prognose Frühgeborener

Die Krankheitsbilder bzw. Komplikationen, die mit der Frühgeburtlichkeit assoziiert sind, resultieren in erster Linie aus den noch unreifen Organsystemen, die für ein Leben außerhalb der Gebärmutter noch nicht ausreichend entwickelt sind. Zu diesen neonatologischen Krankheitsbildern gehören das Atemnotsyndrom (ANS oder RDS = respiratory distress syndrome), die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Apnoen und Bradykardien, Hirnblutungen (intraventrikuläre Blutungen = IVH), die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), der persistierende Ductus arteriosus (PDA), die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of Prematurity = ROP), die Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sowie Infektionen und Hörstörungen [17; 104]. Während die Kinder die vor 31+0 SSW geboren werden die größte Morbidität und Mortalität aufweisen, machen die Kinder die zwischen 31+0 und 35+6 SSW geboren werden den größten Anteil der Frühgeburten aus. Bei einer Geburt zwischen 33+0 und 36+6 SSW sind Morbidität und

Mortalität relativ gering [17; 24; 41]. Mit steigendem Gestationsalter bei Geburt nehmen die Häufigkeit der neonatologischen Krankheitsbilder sowie die Mortalität ab.

Erkrankungen der Atemwege:

Es gibt zwei Erkrankungen der Lunge, die beim Frühgeborenen am häufigsten vorkommen: eine akute (ANS) und eine chronische (BPD) Erkrankung der Lunge.

Atemnotsyndrom (ANS)

Ursache für das Atemnotsyndrom ist ein Surfactantmangel der funktionell unreifen Lunge. Das ANS kommt fast ausschließlich bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 34+0 GW vor [90; 104]. Circa 80 % der Frühgeborenen vor 26+0 GW entwickeln ein ANS. Es steht an sechster Stelle der häufigsten Todesursachen Neugeborener in den USA [17]. Ungefähr zwischen 29+0 und 31+6 SSW beginnt die Lunge Surfactant zu produzieren [17]. Der Zeitpunkt, ab dem genügend Surfactant für die spontane Atmung zur Verfügung steht, variiert beträchtlich zwischen den Individuen [40]. Surfactant verringert die Oberflächenspannung der Alveolen (Lungenbläschen) und wirkt dadurch einem Kollaps der Alveolen in der Expirationsphase entgegen. Surfactantmangel führt folglich zu Atelektasen, sowie zu überblähten Lungenbereichen und damit zur Minderbelüftung der Lunge. Hinzu kommt, dass im Vergleich zu reifen Neugeborenen die Gasaustauschfunktion der strukturell unreifen Lunge Frühgeborener eingeschränkt ist [47]. Kurz nach der Geburt zeigen Frühgeborene mit ANS eine verstärkte Atemarbeit, sternale und interkostale Einziehungen, Tachypnoe, Dyspnoe, Nasenflügeln, expiratorisches Stöhnen, sowie häufig eine Zyanose [17; 104]. An Diagnostik sollte eine Blutgasanalyse (Hypoxämie, CO₂-Anstieg) und eine Röntgenaufnahme des Thorax (vier Stadien des ANS) gemacht werden. Außerdem sollten weitere Ursachen wie Infektionen ausgeschlossen werden, da ein ANS auch sekundär auftreten kann [104]. Komplikationen sind u.a. Pneumothorax, BPD, IVH, NEC oder PDA [17]. Die wichtigste Maßnahme zur Prävention des ANS ist die Induktion der Lungenreifung durch Gabe von Betamethason an die Schwangere. Dadurch wird nicht nur die Inzidenz und die Schwere des ANS reduziert, sondern auch die damit verbundene Mortalität [17]. Die Therapie des manifesten ANS stützt sich auf die intrabronchiale Surfactantsubstitution mit natürlichen und synthetischen Präparaten. Diese Behandlung verbessert den pulmonalen Gasaustausch und reduziert die Sterblichkeit um etwa 40 %, sowie die Pneumothoraxinzidenz um 50 – 70 % [116].

Fujiwara et al. berichteten 1980 erstmals von Frühgeborenen mit ANS, die eine deutliche Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs nach intratrachealer Applikation von Rindersurfactant zeigten [38]. Die Surfactantsubstitutionsbehandlung stellt einen entscheidenden Durchbruch in der Neonatalmedizin dar.

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die BPD ist eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen, die mit sinkendem Gestationsalter bei Geburt häufiger auftritt. Bronchopulmonale Dysplasie wird definiert als der Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff für wenigstens 28 Tage nach der Geburt [14]. Kinder, die vor 27+0 GW geboren werden, haben annähernd ein Risiko von 40 % eine BPD zu entwickeln. Im Vergleich dazu liegt das Risiko bei Kindern, die nach 27+6 GW geboren werden, bei ca. 10 %. Die BPD kommt bei etwa einem Drittel der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g vor [31]. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von < 750 g entwickelt sie sich in bis zu 80 % [47]. Als Faktoren, die zur Entwicklung der BPD beitragen, konnten neben der Unreife der Lunge die intrauterine inflammatorische Aktivierung bei AIS, das Barotrauma bei maschineller Beatmung, Sauerstofftoxizität, Infektionen, PDA sowie eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden [14; 17; 40]. Die BPD tritt heute wesentlich seltener bei Kindern über 28+0 GW auf, da sich in den vergangenen drei Dekaden die Beatmungstechniken verändert haben, und die Beatmungsdauer deutlich kürzer geworden ist [47]. Seit der Erstbeschreibung 1967 hat sich die für die BPD charakteristische Pathologie verändert [14; 47]. Typisch für die initial beschriebene Form waren ausgeprägte interstitielle fibrotische Umbauvorgänge. Vor allem durch die Einführung von Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung des ANS (pränatale Corticosteroide und postnatale Surfactantsubstitution) sowie durch ein zurückhaltenderes Vorgehen bei maschineller Beatmung kam es zu einer signifikanten Reduktion dieser „alten“ Form der BPD [14]. Dies hat jedoch nicht zu einer Reduktion der Gesamtprävalenz geführt, da es durch die verbesserte Überlebensrate von immer unreiferen Frühgeborenen zum Auftreten einer „neuen“ Art von Lungenschädigung gekommen ist [14]. Diese „neue“ Form der BPD wird als Entwicklungsstörung der Lunge angesehen und ist charakterisiert durch verminderte Alveolarisierung, pulmonal-vaskuläre Rarefizierung, Atelektasen, überblähte Alveolen, sowie ein interstitielles Ödem [14; 47; 90]. Das klinische Bild der BPD ist gekennzeichnet durch Dyspnoe, chronischen Husten, Einziehungen, Glockenform des Thorax, erhöhten Sauerstoffbedarf (evtl. sogar für mehrere Monate), Cor pulmonale, sowie vermehrte Hospitalisation aufgrund rezidivierender

bronchopulmonaler Infektionen [40; 104]. Therapeutisch ist eine ausreichende Sauerstoffgabe sowie Kalorienzufuhr von wesentlicher Bedeutung. Zusätzlich werden Diuretika zur Verminderung des Lungenödems, Bronchodilatoren zur Senkung des Atemwegswiderstands sowie Glukokortikoide aufgrund der Inflammationskomponente eingesetzt. Physiotherapeutische Ansätze mit Atemgymnastik spielen eine große Rolle [104]. Langzeitfolgen der BPD sind häufig. Hierzu gehören höhere Raten von Asthma bronchiale, eine eingeschränkte Lungenfunktion mit einer verringerten Vitalkapazität, sowie entwicklungsneurologische Einschränkungen [14; 17; 40]. Frühgeborene, die eine BPD entwickeln, haben nach Dammann et al. 2005 ein erhöhtes Risiko für eine Zerebralparese [31]. Diese Studien zeigen jedoch vor allem das Outcome der Kinder, die die „alte“ Form der BPD hatten. Leider sind derzeit nicht genügend Informationen vorhanden, um eine Aussage über das pulmonale Outcome für Patienten mit der „neuen“ Form der BPD zu treffen [14].

Apnoen und Bradykardien

Von einem Apnoe-Anfall spricht man bei Atempausen über 20 Sekunden. In der Regel treten diese Atempausen zusammen mit Bradykardien (Herzfrequenz < 100/min) auf. Rezidivierende Apnoen kommen bei 80 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g vor [90]. Hauptursache rezidivierender Apnoen ist die Unreife des Atemzentrums. Apnoen erfordern konstante Monitor-Überwachung, können aber im Allgemeinen schnell durch Stimulation beendet werden. Als medikamentöse Therapie stehen Methylxanthine wie Koffein oder Theophyllin zur Verfügung [17]. Bei mehr als zwei stimulationspflichtigen Apnoen mit Bradykardie pro Stunde sollte eine Intubation bzw. maschinelle Beatmung erwogen werden [104]. Plötzlich auftretende Apnoen können aber auch einen Hinweis auf eine Grunderkrankung, wie Sepsis, IVH, ANS, Meningitis, oder PDA darstellen [17].

Neurologie :

Hirnblutungen (IVH)

Die Gefäßversorgung des Gehirns ist bei Frühgeborenen extrem vulnerabel. Die anfälligste Region stellt die subependymale Keimschicht dar [40]. Als Risikofaktoren für Hirnblutungen gelten die noch unvollständig entwickelte cerebrale Autoregulation, Gerinnungsstörungen (häufig bei Frühgeborenen), Atemstörungen mit Schwankungen des pCO₂, ausgeprägte hämodynamische Instabilität, neonatale Infektionen, sowie Reanimation [17; 47]. Die Angaben zur Häufigkeit von Hirnblutungen variieren

zwischen den verschiedenen Zentren. Die Inzidenz ist höher, je früher die Kinder geboren werden. Ungefähr 40 % der Kinder zwischen 24+0 und 25+6 GW, und 15 % der Kinder zwischen 32+0 und 33+6 GW sind betroffen [40]. Aufgrund der Gabe pränataler Steroide, die das Risiko für Hirnblutungen reduzieren, sowie der verbesserten neonatologischen Versorgung konnte die Inzidenz gesenkt werden [17; 47]. Neunzig Prozent der Blutungen manifestieren sich bis zum dritten Lebenstag [104]. Kleinere Blutungen können asymptomatisch verlaufen. Klinische Hinweise auf eine Hirnblutung können u.a. Apnoen und zerebrale Krampfanfälle darstellen [90]. Eine Blutung, die ins Ventrikelsystem einbricht kann zu Liquorabflussstörungen und damit zu einer posthämorrhagischen Ventrikelerweiterung bzw. zu einem Hydrozephalus führen. Die Prognose der betroffenen Kinder hängt vom Schweregrad der Hirnblutung ab. Nach Hirnblutungen Grad 1-2 (d.h. subependymale oder kleine intraventrikuläre Blutungen) sind in der Regel keine wesentlichen Residuen zu erwarten. Im Gegensatz dazu sind Grad 3 Blutungen (ausgedehnte intraventrikuläre Blutung) und insbesondere Grad 3 Blutungen mit Parenchymbeteiligung Ursache schwerer neurologischer Folgezustände [47]. Zu diesen gehören u.a.: posthämorrhagische Hydrozephalus, Halbseitensymptomatik, allgemeine neurologische Entwicklungsverzögerung, zerebrale Krampfanfälle, sowie Zerebralparese [41; 47].

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Die PVL beeinflusst noch mehr als die IVH die neurologische Entwicklungsprognose sehr kleiner Frühgeborener. Die Pathogenese dieser zerebralen Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Es wird eine hypoxisch-ischämische Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz angenommen [47]. Mehrere Studien haben aber auch einen Zusammenhang zwischen Infektion (pränatal und postnatal) und Entwicklung einer PVL gezeigt [17; 31]. Die PVL betrifft etwa 3 – 4 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g [17]. Sie ist weniger vom Gestationsalter abhängig als Hirnblutungen [40]. Durch die zerebrale Minderperfusion kommt es zur Zysten- bzw. Nekrosenbildung, sowie zu einer Hirnatrophie [104]. Nachdem die PVL sich entwickelt hat, ist sie therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen. Eine PVL erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese [17]. Weitere Folgen können die Ausbildung einer Hemisymptomatik, sowie eine deutlich eingeschränkte motorische und intellektuelle Entwicklung sein [47].

Weitere Krankheitsbilder:

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Der PDA ist das häufigste kardiovaskuläre Problem bei Frühgeborenen. Bei ca. 42 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g liegt ein PDA vor [104]. Der Ductus arteriosus ist im Fetalkreislauf physiologisch. Er verbindet den Pulmonalarterienstamm mit der Aorta descendens. Da pränatal der Gasaustausch in der Plazenta erfolgt, fließt das fetale Blut durch den Ductus arteriosus an der Lunge vorbei. Der Ductus arteriosus stellt also eine Umgehung der nicht ventilierten Lunge dar. Postnatal verschließt sich normalerweise der Ductus arteriosus durch die ansteigende Sauerstoffsättigung, die zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur des Ductus arteriosus führt [90]. Durch die Unreife des Gefäßsystems und hohe Prostaglandinkonzentrationen bei Frühgeborenen kann es sein, dass der Ductus arteriosus sich nicht vollständig verschließt [17; 90]. Man spricht dann von einem persistierenden (offenen) Ductus arteriosus. Der PDA kann zu einem hämodynamisch relevanten Links-rechts-Shunt mit Volumenbelastung des Lungenkreislaufs, Lungenödem, Rechtsherzbelastung und Herzinsuffizienz führen. Folgen sind eine Verschlechterung der Beatmungssituation, sowie eine verminderte Durchblutung insbesondere des Gastrointestinaltrakts und der Nieren [17]. Ein PDA erhöht das Risiko für IVH, NEC, BPD und Tod [108]. Bei der Echokardiographie kann der PDA direkt dargestellt, und das Shuntvolumen abgeschätzt werden. Es steht eine medikamentöse und eine operative Therapie des PDA zur Verfügung. Es sollte auf jeden Fall ein frühzeitiger Verschluss angestrebt werden, um chronische Schäden zu vermeiden [104]. Bei der medikamentösen Therapie kommen Prostaglandinsynthesehemmer, v.a. Indomethacin, zum Einsatz. Da Indomethacin mit renalen, gastrointestinalen und cerebralen Nebenwirkungen verbunden ist, wurden Studien zur Therapie und Prophylaxe mit Ibuprofen durchgeführt. Nach einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration über den aktuellen Stand der klinischen Forschung aus dem Jahre 2005 scheint Ibuprofen gegenüber Indomethacin keinen Vorteil bei der Therapie des PDA zu bringen [96]. Ibuprofen wird nach einer weiteren Cochrane-Übersichtsarbeit von 2006 auch nicht zur PDA-Prophylaxe empfohlen [108]. Studienergebnisse zu Langzeitfolgen der beiden Medikamente stehen aber noch aus. Eine operative Ligatur des PDA wird bei Kontraindikationen für eine Indomethacin-Therapie, bei Versagen einer solchen Therapie, oder bei sehr großem, hämodynamisch wirksamen PDA durchgeführt [104].

Retinopathy of prematurity (ROP)

Die ROP ist eine vasoproliferative Erkrankung der Retina des Frühgeborenen, die zu Netzhautablösung und Erblindung führen kann. Es handelt sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Als wesentliche Risikofaktoren gelten Unreife und Hyperoxämie [40]. Es wurden aber auch Polymorphismen im kodierenden Gen der vaskulären Wachstumsfaktoren (VEGF) nachgewiesen, die das Risiko für eine Progression der ROP erhöhen [47]. Die ROP tritt bei etwa 90 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 750 g, und bei ca. 42 bis 47 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g bzw. 1500 g auf. Eine schwere behandlungsbedürftige ROP kommt seltener vor : 16 % der Kinder < 750 g, und 2 bis 11 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g bzw. 1500 g [17]. Es stehen Kryotherapie (Reduktion des Erblindungsrisikos um die Hälfte) und Lasertherapie (genauso effektiv) zur Verfügung [104]. Eine verbesserte und frühere Therapie der ROP hat den Anteil der Kinder mit schweren visuellen Einschränkungen oder Erblindung von 3 bis 7 % auf 1 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. 1500 g gesenkt [17]. Unter 26+0 GW sind 1 bis 2 % der Kinder von schweren visuellen Beeinträchtigungen oder Erblindung betroffen, zwischen 26+0 und 31+6 GW sind es 0,4 % [17]. Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen bei gefährdeten Kindern mit dem Ziel der rechtzeitigen Diagnose und Therapie sind für das visuelle Outcome von großer Bedeutung. Eine weitere wichtige präventive Maßnahme ist die kontrollierte Sauerstofftherapie mit Vermeidung von Hyperoxämie bei Kindern unter 31+0 GW [104]. „Optimale“ Sauerstoffsättigungswerte sind aber weiterhin umstritten [47].

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die NEC ist eine nekrotisierende entzündliche Erkrankung des Darms, deren Entstehung nicht vollständig geklärt ist. Als Ursachen werden Vorschädigungen der Darmwände, z.B. durch Minderdurchblutung, und Infektionen verantwortlich gemacht [90]. Sie tritt in erster Linie bei Frühgeborenen auf. Etwa 3 % der Kinder, die vor 32+0 GW geboren werden, und 7 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sind betroffen [17]. Die Kinder mit NEC zeigen u.a. die klinischen Symptome einer Sepsis, ein druckschmerzhaftes und geblähtes Abdomen mit fehlender Peristaltik, galliges Erbrechen und blutige Stühle [17]. Im Röntgenbild des Abdomens sieht man Luft in den Darmwänden (Pneumatosis intestinalis). Die Ernährung der betroffenen Kinder sollte ausschließlich parenteral erfolgen. Zusätzlich erhalten die Kinder eine antibiotische Therapie. Bei Perforation oder Peritonitis ist eine Operation notwendig [104]. Zu den

Langzeitfolgen einer NEC zählen: Ileostomie, Kolostomie, mehrmalige Operationen, verlängerte parenterale Ernährung, Malabsorptionssyndrom, Unterernährung, sowie häufige Krankenhausaufenthalte [17]. Es wird angenommen, dass Muttermilch einen protektiven Effekt hat [40]. Die Mortalität reicht von 40 bis 80 % [10]. Einige Studien zeigen ein schlechtes entwicklungsneurologisches Outcome bei überlebenden Kindern [10].

Prognose Frühgeborener :

Ungefähr die Hälfte aller Fälle entwicklungsneurologischer Beeinträchtigungen in der Pädiatrie (Zerebralparese und Langzeitmorbidity eingeschlossen) betreffen frühgeborene Kinder [11; 17; 56; 99]. Die Frühgeburtlichkeit hat einen bedeutenden Einfluss auf die Langzeitprognose der betroffenen Kinder. Die IVH ist einer der ungünstigsten prognostischen Faktoren für die spätere Entwicklung [130]. Annähernd ein Fünftel aller Kinder, die vor 31+0 GW geboren werden, überleben das erste Lebensjahr nicht [17]. Von den überlebenden Kindern, die unter 24+0 GW geboren wurden, hat ein Viertel eine schwere geistige oder körperliche Behinderung [110]. Bei Geburt nach 31+6 GW treten im Alter von sieben Jahren bei einem Drittel der Kinder Verhaltensschwierigkeiten und Schulprobleme auf [110]. Im Alter von 12 Jahren hat ca. ein Fünftel der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g irgendeinen Aspekt neurologischer Beeinträchtigung, und die Rate an Zerebralparese schwankt zwischen den geographischen Regionen von 8 bis 19 % [106]. Fünfundzwanzig Prozent dieser Kinder haben einen IQ unter 70 und zwei Drittel benötigen spezielle schulische Unterstützung [106]. Ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 g ist assoziiert mit einer Rate an Zerebralparese von 5 bis 7 %, sowie mit einem Risiko für einen IQ < 70 von 6 bis 8 % [50]. Es existieren nur wenige Langzeitstudien bis ins Erwachsenenalter. Die größte und bekannteste Studie zur Prognose ist die 1995 begonnene EPICure-Studie. Diese englische populationsbasierte Studie erfasste in Großbritannien und Irland von März bis Dezember 1995 4004 Geburten mit einem GA \leq 25 +6 SSW [26; 131]. Die Frühgeborenen wurden zu bestimmten Zeitpunkten entwicklungsneurologisch untersucht. Im Alter von 6 Jahren wurden 241 (von 308 Überlebenden) nachuntersucht und mit 160 termingerecht geborenen, gleichaltrigen Kontrollkindern verglichen [82]. Die Rate an schwerer, mäßiger und leichter Behinderungen lag bei 22, 24 und 34 % [82]. Das heißt nur 20 % der Kinder waren ohne Behinderung. 12 % der Kinder hatten im Alter von 6 Jahren eine Zerebralparese und 50 % der Kinder benötigten spezielle schulische Unterstützung [82]. Ein schlechtes Outcome ist bei Jungen häufiger als bei

Mädchen [40]. Entsprechende Daten zur EPICure Studie sind in Deutschland nicht vorhanden. Eine verbesserte Datenlage könnte sich durch die Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Vereinbarung über „Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen“ nach § 137 ergeben [4; 39]. Seitdem ist in Deutschland die Teilnahme an Perinatal- und Neonatalerhebungen sowie die entwicklungsneurologische Nachsorgeuntersuchung gesetzlich vorgeschrieben [39]. Auch wenn Frühgeborene seltener einen hohen Bildungsstand erreichen als Reifgeborene, führen sie ein erfülltes Leben, das nach eigenen Angaben dieselbe Qualität hat wie bei anderen Mitgliedern der Gesellschaft [40].

1.4 Therapie der drohenden Frühgeburt

Therapiemaßnahmen mit dem Ziel der Schwangerschaftsverlängerung sind: körperliche Schonung, Bettruhe, medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse), Antibiotikagabe und Cerclage. Jedoch kann keine dieser therapeutischen Maßnahmen als kurativ im Sinne einer Ursachenbeseitigung und damit Verhinderung der drohenden Frühgeburt bezeichnet werden [5].

Tokolyse

Die Erwartung, dass Medikamente zur Hemmung von Kontraktionen des Myometriums zu einer substantiellen Senkung der Frühgeburtenrate führen, hat sich nicht erfüllt. Kontraktionen stehen am Ende des komplexen Prozesses der zu Wehen führt. Die Tokolyse beeinflusst also nur das Symptom, aber nicht die den Wehen zugrunde liegende Pathologie [17; 49; 112]. Die Ursachen können durch die Tokolyse nicht behoben werden. Im Jahr 1961 wurde Isoxuprine (ein Betasympathomimetikum) als erstes Tokolytikum, das uterine Kontraktionen hemmt, veröffentlicht [121]. Derzeit gibt es eine Reihe verschiedener Medikamente, die zur Tokolyse eingesetzt werden. Hierzu gehören: β -Sympathomimetika, Oxytozinrezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, Magnesium, Prostaglandinsynthesehemmer und NO-Donatoren [18; 66]. Diese Substanzen unterscheiden sich v.a. in ihrem Nebenwirkungsprofil und den Kosten. Atosiban (Oxytozinrezeptorantagonist) ist nebenwirkungsarm, aber sehr teuer [66]. Nifedipin (Calciumantagonist) ist in Deutschland zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit nicht zugelassen [5]. Beta-Sympathomimetika sind nebenwirkungsreich

(v.a. kardiale Nebenwirkungen), aber es besteht die größte Erfahrung mit dieser Stoffgruppe für die Tokolyse. Eine genaue Beschreibung der einzelnen Tokolytika ist der DGGG-Leitlinie zu entnehmen [5]. Der Haupteffekt der Tokolyse besteht in einer Verlängerung der Schwangerschaft um 2-7 Tage gegenüber Placebo [5; 19; 66]. Bisher konnte aber durch die Tokolyse keine Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden [5; 12; 17; 18; 49; 80; 88]. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und nach Ausschluss der Kontraindikationen ist im Zeitraum zwischen der 24+0 und 34+0 SSW eine Tokolyse angezeigt [5; 18]. Eine Dauertokolyse über 48 Stunden hinaus ist in der klinischen Routine nicht angezeigt [5; 18; 22; 25; 49]. Auch wenn derzeit keine Evidenz dafür besteht, dass die Tokolyse das Outcome nach einer Frühgeburt verbessert, verlängert sie die Schwangerschaft jedoch lang genug, um eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason und einen in-utero-Transfer in ein Zentrum mit neonatologischer Intensivversorgung durchzuführen [17; 32; 49; 59; 112]. Diese beiden Maßnahmen sind mit einem signifikant besseren Outcome assoziiert [32; 112]. Leider gibt es derzeit kein „Erste-Wahl-Tokolytikum“ ohne mütterliche oder kindliche Nebenwirkungen, das das neonatale Outcome verbessert [5; 19].

Antibiotika

Bei der Anwendung der Antibiotikatherapie muss zwischen vorzeitigen Wehen mit intakter Fruchtblase und vorzeitigem Blasensprung unterschieden werden. Die routinemäßige Anwendung von Antibiotika bei erhaltener Fruchtblase aus dem alleinigen Grund der Prävention der Frühgeburt ist nicht indiziert [5]. Eine Studie der Oracle Collaborative Group, die ca. 6300 Frauen mit vorzeitigen Wehen und intakter Fruchtblase einschloss sowie eine Cochrane Meta-Analyse von elf randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Untersuchungen, die Antibiotika mit Placebo in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit verglichen, wiesen keinen Unterschied bezüglich Schwangerschaftsverlängerung, Frühgeburtenrate sowie neonataler Morbidität nach [64; 67]. Auch Ovale et al. konnte kein verbessertes Outcome nach Antibiotikatherapie bei intakter Fruchtblase zeigen [98]. Nach Groom et al. sollte bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit erhaltener Fruchtblase eine Antibiotikatherapie genau überlegt sein, und eine weit verbreitete willkürliche Anwendung von Antibiotika in der Schwangerschaft sollte vermieden werden [49]. Groom et al. stützt sich dabei auf mehrere Studien, die ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko nach Antibiotikagabe zeigen [68; 109]. Diese Studien untersuchten allerdings nur die Anwendung von Metronidazol bei asymptomatischen Frauen mit positivem Fibronectin-test oder Trichomonas-vaginalis-

infektion. Die zuvor erwähnte Cochrane Meta-Analyse äußert Sorgen bezüglich einer erhöhten neonatalen Mortalität nach Antibiotikagabe bei vorzeitigen Wehen mit intakter Fruchtblase [67]. In der Nachfolgeuntersuchung der ebenfalls erwähnten Oracle-Studie zeigt sich im Alter von sieben Jahren bei den Kindern, deren Mütter Antibiotika (Erythromycin und /oder Augmentan) erhalten haben, im Vergleich zu Kindern, deren Mütter keine Antibiotika erhalten haben, ein erhöhtes Risiko für Zerebralparese [63].

Anders bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung. Hier reduziert eine prophylaktische Antibiotikagabe die maternale und fetale Morbidität und kann zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führen [6; 17; 57]. Eine Meta-Analyse von 14 randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Untersuchungen, die 6559 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung einschloss, zeigte, dass die Antibiotikatherapie nach PROM mit einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft assoziiert ist [62]. Ebenso führte die Therapie mit Antibiotika zu einer Reduktion maternaler Infektionen, des Amnioninfektionssyndroms, neonataler Infektionen, positiver neonataler Blutkulturen, der Surfactanttherapie, des kindlichen Sauerstoffbedarfs, sowie auffälliger Schädelsonographien vor Entlassung [62]. Viele weitere Studien haben diese Ergebnisse bestätigt [13; 79; 111]. Bei August Fuhr et al. haben die Kinder von Antibiotika-behandelten Müttern signifikant weniger Infektionen, RDS, IVH und NEC aufgewiesen [13]. Auch Hutzal et al. beschreibt eine Reduktion von intraventrikulären Hirnblutungen nach Antibiotikabehandlung bei vorzeitigem Blasensprung [57]. Eine prophylaktische Antibiose sollte bei PROM also immer erfolgen [66]. Welches Antibiotikum am besten geeignet ist und wie lange die Prophylaxe durchgeführt werden soll, kann derzeit nicht mit abschließender Sicherheit gesagt werden [6].

Cerclage

Bei Schwangeren mit Zervixinsuffizienz kann mit Hilfe einer Cerclage versucht werden, eine Frühgeburt zu vermeiden. Die Prävention der Frühgeburt mittels Cerclage wird seit 1955 angewandt [56]. Einige Studien konnten bei Einlingsschwangerschaften eine Senkung der Frühgeburtenrate nach Cerclage zeigen [20], andere kommen nicht zu diesem Ergebnis [35; 122]. Am ehesten profitieren folgende Frauen von einer Cerclage: Frauen zwischen 15+0 und 23+6 SSW mit vorhergegangener Frühgeburt oder Spätabort, einer Zervixlänge von < 25 mm im transvaginalen Ultraschall und einer Einlingsschwangerschaft [17; 20; 48]. Nach österreichischen Leitlinien von 2005 ist eine Cerclage nach 25+6 SSW nicht sinnvoll [7]. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2005 zeigte sich bei Zwillingschwangerschaften eine Verdoppelung der

Frühgeburtenrate nach Cerclage [20]. Bei Zwillingschwangerschaften wird also bei Vorliegen einer Zervixinsuffizienz keine Cerclage empfohlen [60; 70; 93]. Weitere größere randomisierte Studien sind notwendig, um den Stellenwert einer prophylaktischen oder therapeutischen Cerclage zu klären, und um die geeigneten Indikationen für eine Cerclage zu identifizieren. Auch die Risiken einer Cerclage, wie erhöhte Infektionsraten der Mütter [35] und ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung [86], sollten bedacht werden. Ein vorzeitiger Blasensprung kommt bei einem Viertel der Schwangerschaften mit Cerclage vor und ca. bei der Hälfte aller Schwangerschaften mit einer Notfallcerclage [86].

Bettruhe

Obwohl häufig Bettruhe und körperliche Schonung zur Prävention der Frühgeburt empfohlen werden, konnte bisher weder bei Einlingsschwangerschaften, noch bei Mehrlingsschwangerschaften ein protektiver Effekt nachgewiesen werden [18; 29; 34; 70; 115]. Es gibt also keine Evidenz dafür, dass Bettruhe bzw. vollständige Immobilisierung die Frühgeburtsrate verringert. Da die Bettruhe negative Auswirkungen auf die Frauen haben kann, sollte sie folglich nicht routinemäßig bei allen Frauen mit drohender Frühgeburt empfohlen werden [115].

Gestagene

Zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Untersuchungen aus dem Jahr 2003 zeigten, dass bei Einlingsschwangerschaften mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko (Status nach vorausgegangener Frühgeburt) die Frühgeburtsrate durch regelmäßige Progesterongabe (17α -Hydroxyprogesteroncaproat) um ca. ein Drittel gesenkt werden konnte [30; 85]. Zwei weitere Studien aus dem Jahr 2005 bestätigen eine Senkung der Frühgeburtsrate durch Progesterongabe bei Frauen mit erhöhtem Risiko [107; 118]. Eine Studie aus dem Jahr 2007 konnte zeigen, dass auch bei Frauen mit verkürzter Zervix die Frühgeburtenrate durch Gabe von Progesteron gesenkt werden kann (19,2 % in der Progesterongruppe vs. 34,4 % in der Placebogruppe) [37]. Eine weitere Studie aus diesem Jahr mit 655 Frauen fand keine Senkung der Frühgeburtenrate bei Zwillingschwangerschaften [105]. Auch wenn eine Verlängerung der Schwangerschaft durch Progesterongabe gezeigt werden konnte, so gibt es jedoch keine Evidenz für eine Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität [49]. Der genaue Wirkmechanismus des Progesterons zur Frühgeburt prophylaxe ist unbekannt [70]. Obwohl die Anwendung von Progesteron zur Prophylaxe der Frühgeburt vielversprechend ist, sind

weitere Untersuchungen notwendig, um Indikationen, Wirkmechanismus, mögliche Nebenwirkungen und optimale Dosis zu klären [17; 49; 112].

Lungenreifeinduktion

Im Jahr 1972 beschrieben erstmals Liggins und Howie, dass antenatal an die Schwangere applizierte Glukokortikoide mit einem signifikant verringerten Auftreten von ANS und IVH assoziiert sind, sowie mit einer Senkung der neonatalen Mortalität [77]. Diese Ergebnisse wurden seitdem von vielen weiteren Studien bestätigt [28; 41; 53; 103]. Antenatale Glukokortikoide zeigten nicht nur eine Reduktion von ANS und IVH sondern auch von PVL, ROP, NEC und PDA [17; 32; 41; 44]. Seit den Empfehlungen der NIH (National Institutes of Health)- Konsensuskonferenz 1995 wurde zunächst die Lungenreifeinduktion von 23+0 SSW bis 33+6 SSW mit Betamethason 2×12 mg im Abstand von 24 Std. i.m. empfohlen [2]. Im Jahr 2000 hat das NIH seine Empfehlungen aktualisiert und empfiehlt keine routinemäßige Wiederholung der antenatalen Glukokortikoidgabe [3]. Das NIH stützt sich dabei auf mehrere Studien, die keinen Vorteil von wiederholten Gaben zeigen konnten, aber mögliche Risiken, wie Infektionen und negative Auswirkungen auf die fetale Gehirnentwicklung aufdeckten [51; 74; 94; 102; 117]. Nach Lee et al. 2004 zeigten wiederholte Gaben von antenatalen Steroiden kein verbessertes neonatales Outcome, aber ein erhöhtes Risiko für Chorioamnionitis [74]. Eine Studie von Ogunyemi et al. aus dem Jahr 2005, die 704 Kinder einschloss, beschrieb eine erhöhte Rate an positiven mütterlichen Blutkulturen, SGA-Kindern (small for gestational age), sowie intraventrikulären Hirnblutungen [94]. Bei Spinillo et al. waren wiederholte Gaben von Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für Leukomalazie und entwicklungsneurologische Einschränkungen assoziiert [117]. Generell kamen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass Betamethason gegenüber Dexamethason vorzuziehen ist [15; 16; 73]. Das NIH nennt Chorioamnionitis als Kontraindikation für eine antenatale Steroidapplikation. Eine kürzliche Untersuchung aus dem Jahr 2006 stellt dies in Frage [44]. Nach Cavalieri et al. sind weitere Studien, insbesondere Langzeituntersuchungen notwendig, um mehr Informationen über die Risiken und Nutzen der antenatalen Steroidtherapie zu erhalten [23]. Wenn wiederholte Gaben antenataler Steroide nachweisliche Risiken haben, scheinen Zweifel über eventuelle Risiken bei einmaliger Gabe berechtigt. Trotz der erwähnten Risiken bleibt die antenatale Steroidapplikation aber die wichtigste therapeutische Maßnahme um ANS und IVH vorzubeugen, sowie die Überlebensrate zu verbessern [32; 51].

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es Nutzen und Risiken der Schwangerschaftsverlängerung vor 32 + 0 SSW zu untersuchen.

Der behandelnde Arzt hat bei drohender Frühgeburt die schwierige Aufgabe die Risiken der Schwangerschaftsverlängerung (wie z.B. intrauterine Infektionen) gegen die Risiken der Frühgeburtlichkeit abzuwägen. Bis jetzt existieren zu wenige Untersuchungen, die das neonatale Outcome nach umgehender Entbindung mit dem nach Schwangerschaftsverlängerung vergleichen. Haben die Kinder eventuell mehr Infektionen oder mehr Hirnblutungen wenn die Schwangerschaft verlängert wird?

Nach Hartling et al. gibt es keine ausreichende Evidenz für die Annahme, dass eine der beiden Strategien (umgehende Entbindung vs. Schwangerschaftsverlängerung) nützlich oder schädlich für das Kind ist [54]. Ziel der Schwangerschaftsverlängerung ist es, die Funktionen bestimmter Organsysteme zu verbessern und damit die frühgeburtsassoziierten Erkrankungen (ANS, ROP, PDA etc.) zu reduzieren. Ob die Schwangerschaftsverlängerung auch Risiken für das Kind mit sich bringt, ist derzeit nicht ausreichend untersucht.

Für den behandelnden Arzt ist es wichtig, die möglichen Risiken der Schwangerschaftsverlängerung zu kennen, um den optimalen Zeitpunkt der Entbindung festzulegen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur besseren Risikoeinschätzung leisten und dem Arzt das Abwägen zwischen Nutzen und Risiken der Schwangerschaftsverlängerung erleichtern.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studienpopulation und Datenquellen

Da ein schriftliches pränatales Konsil durch die Kinderärzte meistens nur erfolgen kann, wenn eine Schwangere stabil genug ist, um eine Schwangerschaftsverlängerung zu versuchen, wurde im ersten Schritt auf die Datenbank der Pränatalkonsile zurückgegriffen. Hierbei wurden alle Patientinnen identifiziert, die in der Frühgeburtlichkeitsphase vor 32+0 SSW ein pränatales Konsil erhielten. Es wurde eine Liste von Patientinnen mit Namen, Geburtsdatum, Aufnahme datum und SSW bei stationärer Aufnahme erstellt, die vom 01.07.2003 bis zum 12.09.2006 ein pränatales Konsil erhalten hatten.

Einschlusskriterien:

- stationäre Aufnahme mit $< 32 + 0$ SSW
- Diagnosen: vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Blutungen, Placenta praevia, Präeklampsie, HELLP, IUWR

Ausschlusskriterien:

- angeborene Fehlbildungen bzw. genetische Erkrankungen der Kinder
- Aufnahme aufgrund Medikamenteneinnahme der Mutter mit eventuellen Wirkungen auf das Kind
- Drogen- bzw. Alkoholabusus der Mutter (Zigaretten ausgenommen)

Anschließend wurden die Daten dieser so selektierten 108 Frauen und ihrer 139 Kinder mittels strukturierter, standardisierter Erhebungsbögen aus den Akten bzw. Mikrofilmen des Krankenhausaktenarchivs erhoben.

Die Daten der Kinder wurden ihren Entlassungsbriefen entnommen, die in den mütterlichen Akten enthalten sind. Fehlende Angaben wurden mittels der in NEOLINK gespeicherten neonatalen Qualitätssicherungsdaten ergänzt. Die Akten von 2003 bis 2005 waren mikroverfilmt. Alle 35 verlegten Kinder wurden vollständig erfasst.

Auf diese Weise wurden ausschließlich die Schwangeren erfasst, bei denen ein pränatales Konsil vorlag. Vorrangig also diejenigen Frauen, bei denen eine Schwangerschaftsverlängerung stattgefunden hat.

Alle Schwangeren bei denen es zu einer umgehenden Entbindung gekommen ist, und die deshalb in der Regel kein pränatales Konsil erhalten haben, wurden damit nicht erfasst.

In einem zweiten Schritt wurden deshalb ergänzend über das Qualitätsmanagementprogramm der Geburtshilfe (PIA bzw. Datenbank mit perinatalen Qualitätssicherungsdaten) die Daten aller Schwangeren und der dazugehörigen Kinder erhoben, die im untersuchten Zeitraum vor 32+0 SSW mit den gleichen Diagnosen aufgenommen wurden, aber kein pränatales Konsil erhalten haben, bzw. bei denen kein pränatales Konsil vorlag. Hierbei handelt es sich um die Daten von 125 Frauen und ihrer 149 Kinder.

Gemeinsam mit diesen Daten erhält man eine Gesamtstudienpopulation von 233 Frauen (mit und ohne pränatalem Konsil) und deren 288 Kindern.

Alle Daten wurden in Microsoft Office Excel 2003 anonymisiert gespeichert.

3.2 Definitionen

Definition von Gruppen:

Es wurden zwei Gruppen gebildet, die getrennt voneinander betrachtet wurden.

Die erste Gruppe (Gruppe 1) enthält die Daten aller 233 Frauen (mit und ohne pränatalem Konsil) und ihrer 288 Kinder.

In der zweiten Gruppe (Gruppe 2) wurden die Daten der 108 Frauen mit pränatalem Konsil und ihrer 139 Kinder gesondert betrachtet.

Für bestimmte Variablen standen nur die Patientenakten als Datenquellen zur Verfügung und keine Informationen aus NEOLINK oder PIA. Deshalb konnten in Gruppe 2, deren Daten direkt aus den Patientenakten im Krankenhausarchiv erhoben wurden, Variablen untersucht werden, deren Untersuchung in Gruppe 1 nicht möglich war.

weitere Definitionen:

- Latenzzeit: Zeit vom vorzeitigen Blasensprung bis zur Geburt
- Infektion: CRP > 0,5 mg/dl + antibiotische Therapie
- Phototherapie: Bei der Phototherapie werden die Kinder unter einer Lampe mit Licht der Wellenlänge 460 nm bestrahlt. Es kommt dadurch in der Haut zur Isomerisation und Oxidation des Bilirubins zu nichttoxischen Substanzen, die renal und mit der Galle ausgeschieden werden können [90]. Das Ziel der Phototherapie ist es, eine ZNS-Schädigung (sog. „Kernikterus“) durch die pathologisch erhöhten Bilirubinwerte zu verhindern.
- x. SSW (die x-te SSW) ist gleichbedeutend mit: $(x-1)+0$ bis $(x-1)+6$ SSW

Für die statistischen Berechnungen wurde die Darstellung als x-te SSW herangezogen. Diese vereinfachte Angabe der SSW bzw. auch der GW ist in einigen nachfolgenden Tabellen und Graphiken zu finden.

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen kamen deskriptive und analytische Methoden zur Anwendung. Für die deskriptiven Analysen wurden die Daten mittels absoluter Patientenzahlen, Prozentwerten (Abweichungen von 100 % sind auf Rundungsfehler zurückzuführen) sowie Median mit Minimum (Min.) und Maximum (Max.) bei nicht normalverteilten stetigen Merkmalen dargestellt. Als Effektschätzer wurden Odds Ratios und zugehörige 95 % Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

Als univariable Testverfahren wurden verwendet:

- Mann-Whitney Test: Dieser nichtparametrische Test prüft, ob sich die Mediane von zwei Stichproben signifikant unterscheiden.
- Kruskal-Wallis Test : Dieser Test ist die Verallgemeinerung des Mann-Whitney-Tests auf mehr als zwei unabhängige Stichproben und setzt wie dieser keine Normalverteilung voraus
- Fisher's Exact Test: Dieser Test untersucht die Häufigkeitsverteilung zweier dichotomer (d.h. beide Merkmale besitzen jeweils nur 2 Ausprägungen) Merkmale, auch wenn die Zellbesetzungszahlen sehr niedrig sind.
- Chi-Quadrat Test: Dieser Test untersucht die Häufigkeitsverteilung zweier diskreter Merkmale mit beliebig vielen Ausprägungen ($R \times C$ Kontingenztafeln).

Die Berechnungen erfolgten mit GraphPad Prism 4, sowie GraphPad InStat 3. Die Graphiken und Abbildungen wurden mit Microsoft Office Excel 2003, SPSS 14.0 für Windows, und GraphPad Prism 4 erstellt (Boxplotdarstellung mit GraphPad InStat 3).

4 Ergebnisse

Als erstes folgt die Darstellung der Ergebnisse aus den Untersuchungen in Gruppe 1. Es werden die *Daten der Mütter*, die *Daten der zugehörigen Kinder* sowie in dem Kapitel *Schwangerschaftsverlängerung* die Ergebnisse der Untersuchungen zur Auswirkung der Schwangerschaftsverlängerung auf das kindliche Outcome beschrieben. In Kapitel 4.1.2 *Daten der Kinder* wird, neben sämtlichen Daten der Kinder, auch der Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung dargestellt.

Anschließend werden die Ergebnisse der Untersuchungen in Gruppe 2 dargestellt. Untersucht wurde u.a. der Zusammenhang zwischen der Latenzzeit nach vorzeitigem Blasensprung und dem Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom, sowie zwischen Amnioninfektionssyndrom und Infektion des Kindes am ersten Lebenstag.

4.1 Gruppe 1

Diese Gruppe enthält alle gesammelten Daten. Somit umfasst sie die Daten von 233 Schwangeren (mit und ohne pränatalem Konsil) und ihrer 288 Kinder.

4.1.1 Daten der Mütter

Es wurden im untersuchten Zeitraum vom 01.07.2003 bis 12.09.2006 233 Schwangere pränatal in der Frühgeburtlichkeitsphase vor 32 + 0 Schwangerschaftswochen stationär aufgenommen.

Der Median der stationären Aufnahme lag zwischen 28+0 und 28+6 SSW.

Je etwa ein Drittel der Frauen hatte einen vorzeitigen Blasensprung bzw. vorzeitige Wehen. Bei 25 % der Schwangerschaften lag eine kindliche bzw. mütterliche Gefährdung aufgrund folgender Erkrankungen vor: HELLP, Präeklampsie, bzw. IUWR.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Daten der Mütter zusammen. Mehrfachnennungen sind möglich.

Tab. 1: Daten der Mütter (n = 233; Mehrfachnennungen sind möglich)

Variable	Median (Minimum – Maximum) bzw. % (n)
SSW bei stationärer Aufnahme	29. (13. – 32.)
Alter bei stationärer Aufnahme	32 (17 – 44)
Einling	79 % (183)
Zwilling	16 % (38)
Drillinge	5 % (12)
Vorzeitiger Blasensprung (VBS)	38 % (89)
Vorzeitige Wehen (ohne VBS)	32 % (74)
IUWR	18 % (42)
HELLP	3 % (8)
Präeklampsie	8 % (18)
Blutungen	15 % (36)
Plazenta praevia	4 % (9)
Vorzeitige Plazentalösung	2 % (5)
Fetofetales Transfusionssyndrom	1 % (3)
Rhesus-Inkompatibilität	1 % (2)
RDS-Prophylaxe	91 % (211)

4.1.2 Daten der Kinder

Die Frauen, die im untersuchten Zeitraum mit < 32 + 0 Wochen stationär aufgenommen wurden, haben 288 Kinder geboren. Darunter 36 % Mehrlinge.

4.1.2.1 Allgemeine Daten

Im Median wurden die Kinder zwischen 30+0 und 30+6 Gestationswochen geboren.

Zweiundneunzig Prozent der Kinder erhielten eine RDS-Prophylaxe.

In der folgenden Tabelle sind die Daten der Kinder zusammengefasst.

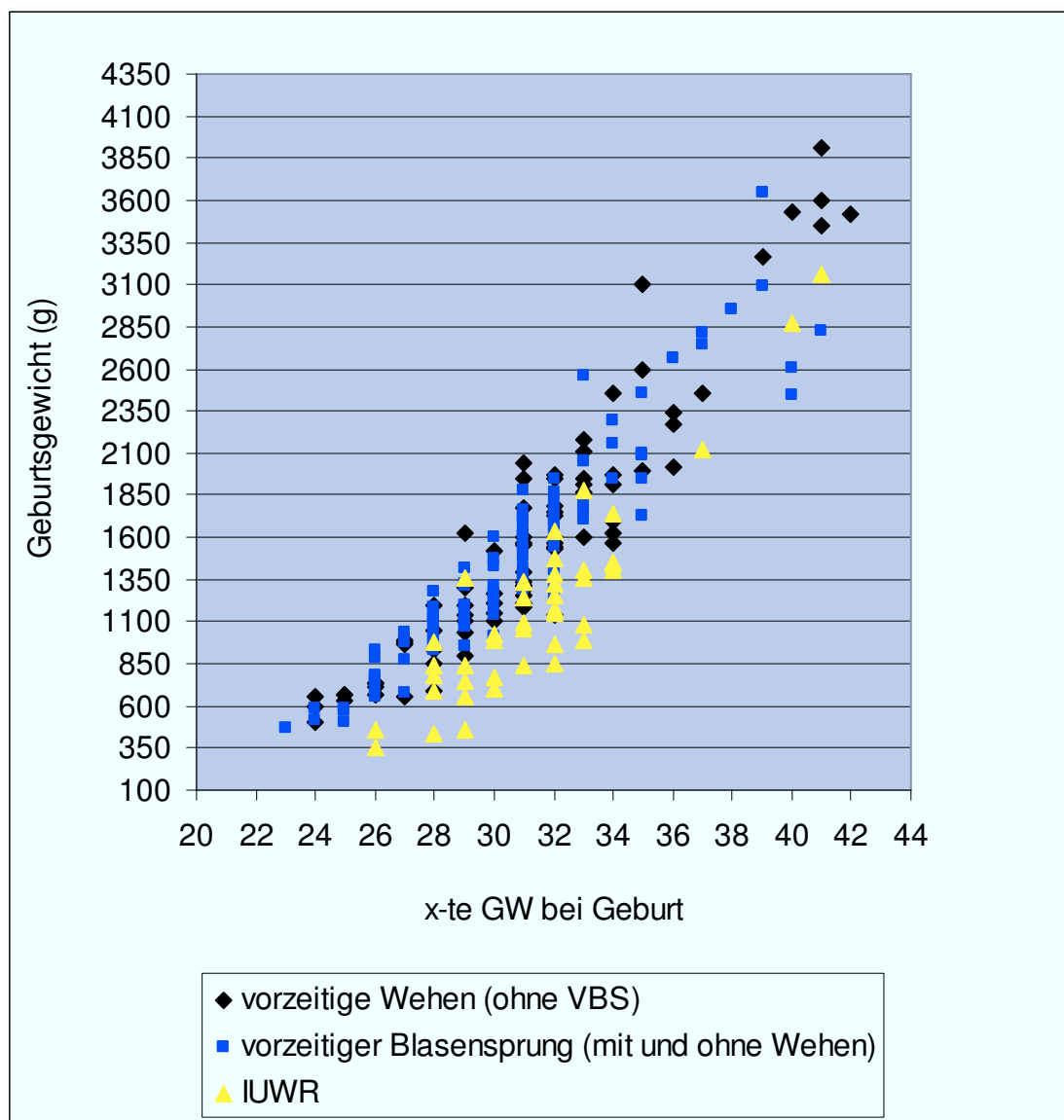
Tab. 2: Daten der Kinder (n = 288)

Variable	% (n) bzw. Median (Min. – Max.)
Geschlecht	
männlich	54 % (155)
weiblich	46 % (133)
Einlinge	64 % (183)
Zwillinge	25 % (73)
Drillinge	11 % (32)
keine RDS –Prophylaxe	8 % (24)
Gewicht (g)	1394,5 (355 – 3910)
GA	31. (23. – 42.)
Apgar 1	8 (0 – 10)
Apgar 5	9 (0 – 10)
Apgar 10	10 (0 – 10)
CRIB (n=261)	1 (0 – 15)

In Abbildung 1 sieht man die Verteilung des Geburtsgewichts nach dem Gestationsalter bei Geburt. Deutlich zu sehen ist, dass das Geburtsgewicht bei Diagnose IUWR meistens unter dem der anderen Kinder liegt.

Die 28. GW beispielsweise ist gleichbedeutend mit 27+0 bis 27+6 GW.

Abb. 1: Verteilung des Geburtsgewichts nach Gestationsalter (n=227)



4.1.2.2 Komplikationen

13 % der Kinder sind zwischen 22+0 und 26+6 GW geboren, 56 % zwischen 27+0 und 31+6 GW, 25 % zwischen 32+0 und 36+6 GW, und 6 % zwischen 37+0 und 41+6 GW.

Die Diagnose „Infektion“ wurde in Kapitel 3.2 definiert. Alle weiteren Diagnosen wurden aus den Arztbriefen, bzw. Qualitätsmanagementprogrammen NEOLINK und PIA übernommen. Bei PDA (mit Indo.) ist ein therapierelevanter persistierender Ductus arteriosus gemeint, der mit Indomethacin behandelt wurde. Unter Anämie (mit EK) ist eine Anämie zu verstehen, bei der Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden.

Tab. 3: Komplikationen nach GA bei Geburt (n = 288)

Feldangabe: %

Variable	Geburt in GW			
	23. – 27. (n = 39)	28. – 32. (n = 160)	33. – 37. (n = 72)	38. – 42. (n = 17)
Infektion*	65	27	18	24
IVH*	35	13	8	0
PVL	3	2	3	0
ROP*	62	9	3	0
ANS*	77	36	10	0
BPD*	27	4	0	0
PDA (mit Indo.)*	68	11	1	0
Anämie (mit EK)*	82	13	4	0
Tod*	21	3	0	0

* signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen (Geburt in GW)

Im Hinblick auf Infektion ($p = 0,0003$), IVH ($p = 0,0026$), ROP ($p < 0,0001$), ANS ($p < 0,0001$), BPD ($p < 0,0001$), PDA ($p < 0,0001$), Anämie ($p < 0,0001$) und Mortalität ($p < 0,0001$) sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach Gestationsalter bei Geburt zu erkennen. Nur bei PVL besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen.

Abb. 2: ANS, BPD, Infektion, IVH nach GW bei Geburt

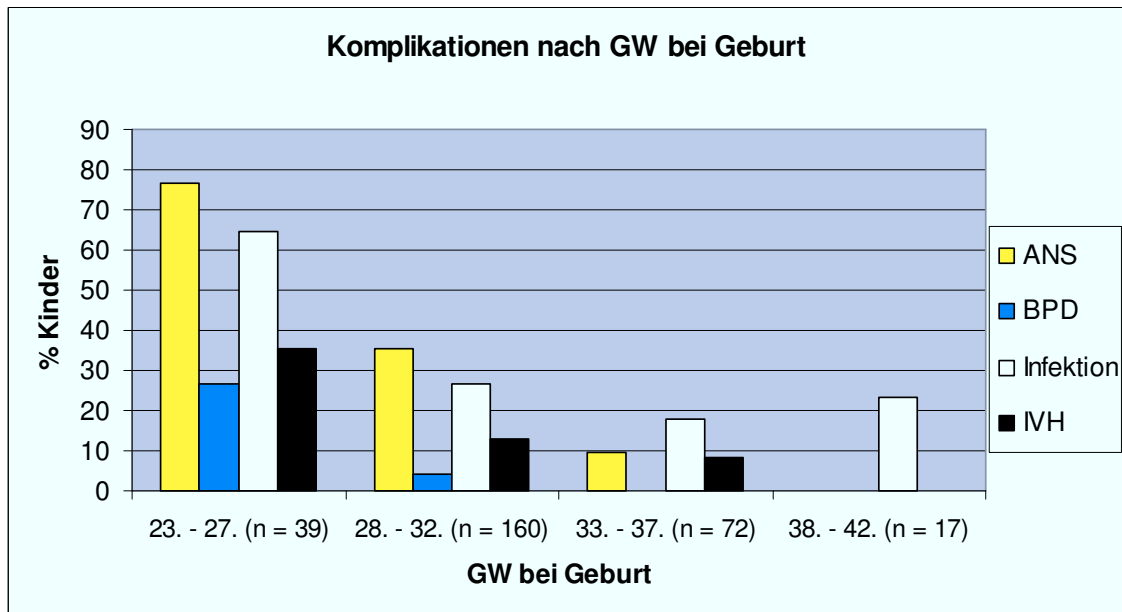
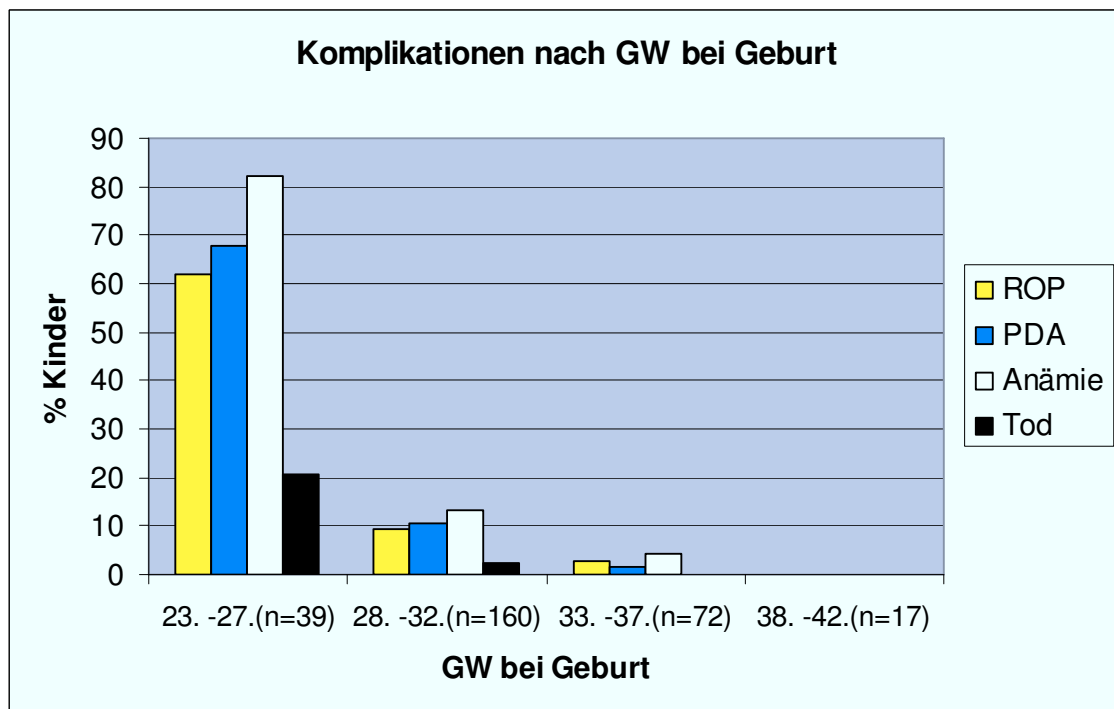


Abb. 3: ROP, PDA, Anämie, Tod nach GW bei Geburt



4.1.2.3 Gestationswoche bei Geburt und bei stationärer Aufnahme

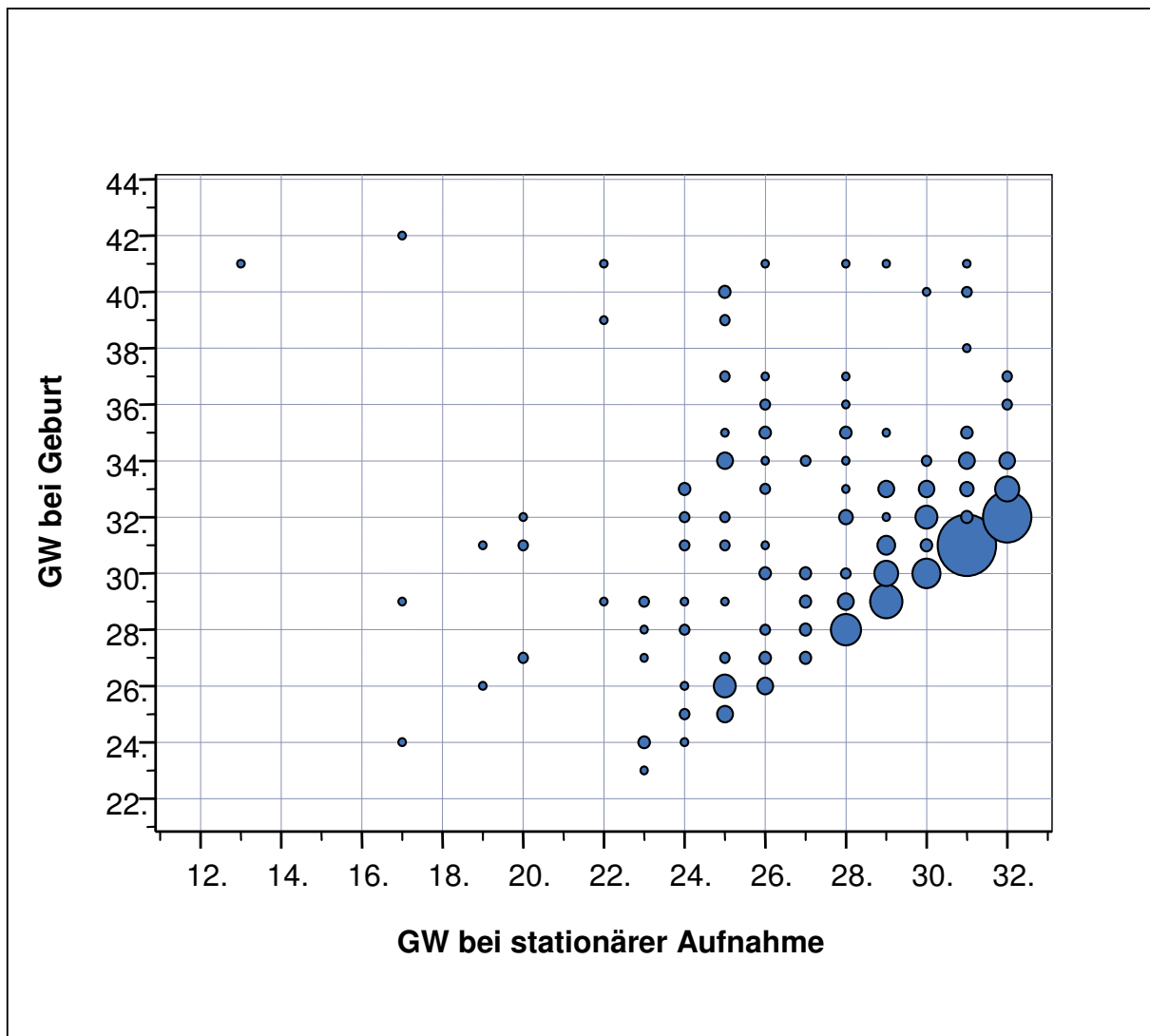
Tab. 4: Verteilung der Kinder nach GW bei stationärer Aufnahme der Mutter und bei Geburt (n = 288)

GW	bei Geburt		bei stationärer Aufnahme	
	n	%	n	%
13.			1	0,3
17.			3	1,0
19.			2	0,7
20.			5	1,7
22.			3	1,0
23.	1	0,3	8	2,8
24.	5	1,7	14	4,9
25.	7	2,4	33	11,5
26.	15	5,2	24	8,3
27.	11	3,8	14	4,9
28.	20	6,9	31	10,8
29.	27	9,4	36	12,5
30.	28	9,7	30	10,4
31.	43	14,9	45	15,6
32.	42	14,6	39	13,5
33.	29	10,1		
34.	21	7,3		
35.	11	3,8		
36.	5	1,7		
37.	6	2,1		
38.	1	0,3		
39.	3	1,0		
40.	6	2,1		
41.	6	2,1		
42.	1	0,3		

Zwischen männlichen und weiblichen Kindern besteht hinsichtlich der Gestationswoche bei Geburt und der GW bei stationärer Aufnahme kein signifikanter Unterschied. ($p = 0,638$ und $p = 0,697$; Mann-Whitney-Test).

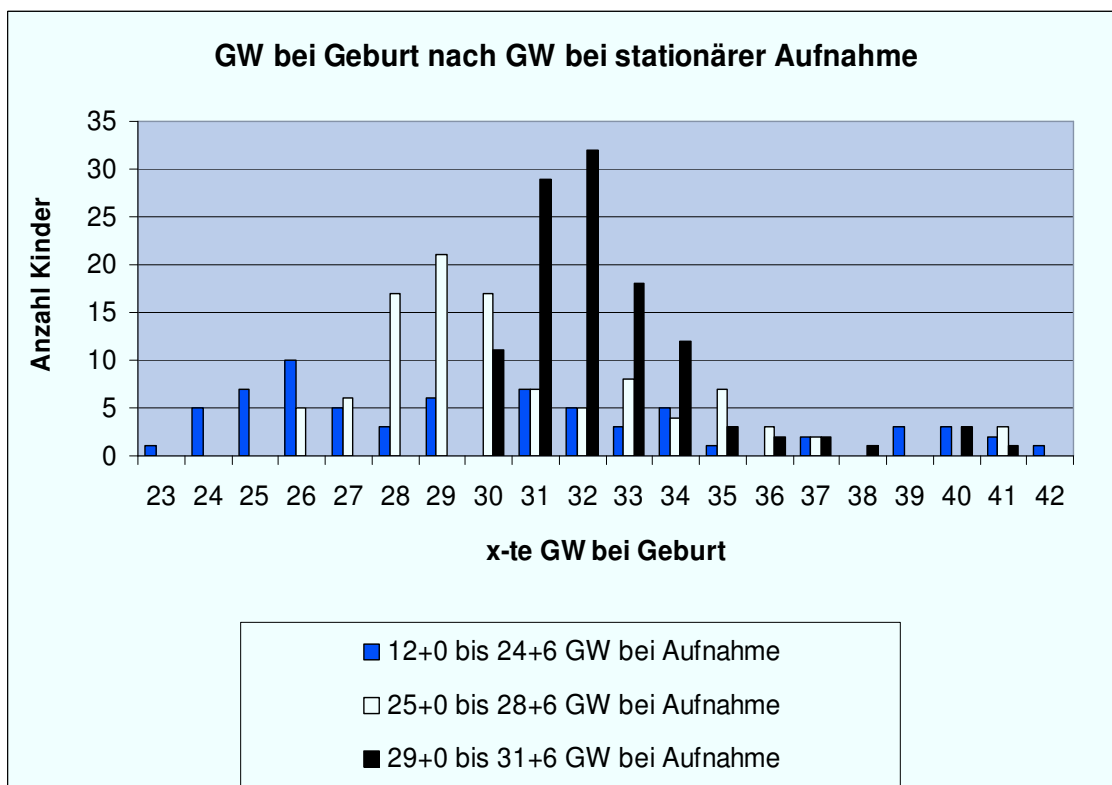
Abb. 4: GW bei Geburt nach GW bei stationärer Aufnahme der Mutter

(Die Größe der Kreise ist proportional zur Anzahl an Kindern)



Zu erkennen ist, dass der Geburtszeitpunkt von Kindern, deren Mütter bis 26+6 GW aufgenommen wurden, keinem einheitlichen Muster folgt. Im Gegensatz dazu sind die meisten Kinder, deren Mütter ab 27+0 GW (insbesondere zwischen 30+0 und 31+6 GW) aufgenommen wurden, kurz nach stationärer Aufnahme geboren. Das heißt, ab 27+0 GW wurde die Schwangerschaft immer weniger verlängert.

Abb. 5: Verteilung der Kinder nach GW bei Geburt sowie GW bei stationärer Aufnahme



Auch hier ist zu erkennen, dass die meisten Schwangerschaften ab 29+0 Gestationswochen nicht mehr lang verlängert werden.

4.1.2.4 Entbindungsmodus

Die Mehrzahl (68%) aller Kinder, auch bei den Einlingen (65%), wurde durch primäre Sectio geboren.

Im Hinblick auf den Nabelschnur-BE ist bei den Einlingen ein signifikanter Unterschied zwischen vaginal spontaner Entbindung (Median -5; Min -12; Max 2,9) und primärer Sectio (Median -2; Min -15; Max 19) zu erkennen. ($p = 0,003$; Mann-Whitney Test). Bei Apgar-wert nach 5 Minuten und CRIB-Score besteht zwischen diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über den Entbindungsmodus je nach Mehrlingsgrad.

Tab. 5: Entbindungsmodus der Kinder (n = 288)

Entbindungsmodus		%	(n)
Einling	vaginal spontan	18,0	(33)
	vaginal operativ	1,7	(3)
	primäre Sectio	65,0	(119)
	sekundäre Sectio	8,2	(15)
	Notsectio	7,1	(13)
		100	(183)
Zwilling	vaginal spontan	5,5	(4)
	vaginal operativ	5,5	(4)
	primäre Sectio	67,1	(49)
	sekundäre Sectio	16,4	(12)
	Notsectio	5,5	(4)
		100	(73)
Drilling	primäre Sectio	90,6	(29)
	sekundäre Sectio	9,4	(3)
		100	(32)

4.1.2.5 Erkrankungen und Therapien des Respirationstraktes

Einunddreißig Prozent der Kinder hatten ein Atemnotsyndrom. Von diesen Kindern wurden 93% mit Surfactant therapiert. Die Gesamtmenge Surfactant pro behandeltem Kind betrug im Median 120 mg (60 – 340).

Aufgrund von rezidivierenden Apnoen und Bradykardien haben ca. ein Drittel der Kinder eine Coffein- bzw. Theophyllin-Therapie erhalten.

Bei 7 % der Kinder war eine Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFO-Beatmung) notwendig, um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen.

Eine inhalative Stickstoffmonoxid (NO)-Therapie mit dem Ziel der Verbesserung der Oxygenierung erhielten 2 der 288 Kinder. Tabelle 6 und 7 fassen die Erkrankungen der Atemwege und die Therapiemaßnahmen zusammen.

Tab. 6: Erkrankungen der Atemwege (n = 288; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	%	(n)
ANS	31	(90)
Surfactant	29	(84)
Surfactantgabe Anzahl	1	67 (56)
	2	32 (27)
	3	1 (1)
		100 (84)
BPD	6	(16)
Pneumothorax	2	(5)

Tab. 7: Beatmung und Therapiemaßnahmen (n = 288; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	% (n) bzw. Median (Min. – Max.)
O₂	83 % (238)
tracheal intubiert	35 % (102)
Tage tracheal intubiert	6 (1 - 75)
PIP > 20 cm H₂O	8 % (23)
Tage PIP > 20 cm H₂O	2 (1 - 70)
HFO	7 % (20)
Tage HFO	5 (1 - 22)
NO	1 % (2)
Coffein/Theophyllin	35 % (102)

4.1.2.6 Infektionen

Infektion wurde folgendermaßen definiert: CRP > 0,5 mg/dl + antibiotische Therapie.

29 % der Kinder hatten während ihres stationären Aufenthaltes mindestens eine Infektion. Davon hatten etwa 62 % eine Infektion, 27 % zwei und 11 % drei Infektionen.

Die Kinder, die eine oder mehr Infektionen hatten wurden im Median 11 Tage (min. 1, max. 53) mit Antibiotika behandelt. Diejenigen, die laut Definition keine Infektion während ihres stationären Aufenthaltes hatten bekamen im Median 3 Tage (min.0, max.35) lang Antibiotika.

(Bei einem Kind lagen keine ausreichenden Informationen vor, um eine Aussage über Infektion zu treffen. Dieses wurde hier aus der Gesamtpopulation herausgenommen)

Tab. 8: Infektionen (n = 287)

Variable	% (n) bzw. Median (Min. – Max.)
Infektion	29 % (82)
Anzahl an Infektionen 1	18 % (51)
2	8 % (22)
3	3 % (9)
max. CRP bei Infektion	2,07 (0,53 – 22,4)
Tage antibiotische Therapie bei Infektion	11 (1 – 53)
Tage antibiotische Therapie ohne Infektion	3 (0 – 35)

4.1.2.7 Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung

Es wurde untersucht, ob Kinder mit Infektion mehr Hirnblutungen haben, als Kinder ohne Infektion. Zuerst wurde die Gesamtpopulation betrachtet, anschließend zwei Teilpopulationen nach GA bei Geburt.

„Hirnblutung“ schließt im Folgenden alle Hirnblutungen (Grad 1 bis Grad 3 mit Parenchymbeteiligung) ein

- *Gesamtpopulation: Geburt zwischen 22+0 und 41+6 GW (n=287)*

Tab. 9: Infektion und Hirnblutung: Gesamtpopulation (Feldangabe: n)

	Hirnblutung	keine Hirnblutung	Σ
Infektion	23	59	82
Keine Infektion	16	189	205
Σ	39	248	287

Achtundzwanzig Prozent der Kinder mit Infektion, und 8 % der Kinder ohne Infektion hatten eine Hirnblutung. Die Kinder mit Infektion hatten signifikant mehr Hirnblutungen. ($p < 0,0001$; Fisher's Exact Test; OR = 4,60 ; 95% KI = 2,28 – 9,29).

Allerdings sind die Kinder mit Infektionen häufig diejenigen, die in frühen GW geboren wurden. Und in frühen GW sind auch Hirnblutungen sehr viel häufiger.

Deshalb wurden noch nachfolgende Untergruppen gebildet.

- Teilpopulation: Geburt zwischen 22+0 und 29+6 GW (n = 108)

Tab. 10: Infektion und Hirnblutung: GW 22+0 bis 29+6 (Feldangabe: n)

	Hirnblutung	keine Hirnblutung	Σ
Infektion	18	33	51
Keine Infektion	9	48	57
Σ	27	81	108

Fünfunddreißig Prozent der Kinder mit Infektion, und 16 % der Kinder ohne Infektion hatten eine Hirnblutung. Bei den Kindern, die zwischen 22+0 und 29+6 Gestationswochen geboren wurden, hatten diejenigen mit Infektion signifikant mehr Hirnblutungen ($p = 0,026$; OR = 2,91; 95% KI = 1,16 – 7,26 ; Fisher's Exact Test).

Die mediane Gestationswoche lag bei den Kindern mit Infektion zwischen 27+0 und 27+6 GW und bei den Kindern ohne Infektion zwischen 28+0 und 28+6 GW. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,005$; Mann-Whitney Test).

- Teilpopulation: Geburt zwischen 30+0 und 36+6 GW (n = 157)

Tab. 11: Infektion und Hirnblutung: GW 30+0 bis 36+6 (Feldangabe: n)

	Hirnblutung	keine Hirnblutung	Σ
Infektion	5	22	27
Keine Infektion	7	123	130
Σ	12	145	157

Neunzehn Prozent der Kinder mit Infektion, und 5 % der Kinder ohne Infektion hatten eine Hirnblutung. Auch bei den Kindern, die zwischen 30+0 und 36+6 GW geboren wurden, hatten diejenigen mit Infektion signifikant mehr Hirnblutungen. ($p = 0,035$; OR = 3,99; 95% KI = 1,16 – 13,72; Fisher's Exact Test). Kinder mit oder ohne Infektion unterschieden sich in dieser Teilpopulation nicht bzgl. des medianen Gestationsalters.

4.1.2.8 Neurologie

Vierzehn Prozent der Kinder hatten eine Hirnblutung.

Von den Kindern mit Hirnblutung hatten je 31% eine Grad 1 bzw. Grad 2 Blutung, 33% eine Grad 3, und 5% eine Grad 3 Blutung mit Parenchymbeteiligung.

Eine ROP hatten 13 % der Kinder.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der neurologischen Erkrankungen.

(Die Gesamtpopulation beträgt 282 Kinder. Herausgenommen wurden die sechs Kinder, die tot geboren wurden bzw. den ersten Tag nicht überlebt haben. Bei ihnen lagen keine Angaben zu neurologischen Erkrankungen vor).

Tab.12: Neurologische Erkrankungen (n = 282; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	%	(n)
IVH Grad 1	4	(12)
2	4	(12)
3	5	(13)
3 mit Parenchymbeteiligung	1	(2)
IVH gesamt (Grad 1-3 mit Parenchymbeteiligung)	14	(39)
PVL	2	(7)
Krämpfe	4	(10)
ROP schlechtesten Grad		
1	2	(5)
2	9	(24)
3	3	(9)
ROP gesamt (Grad 1-3)	13	(38)

4.1.2.9 Hämatologie und Kreislauf/Kardiologie

Bei 68 % der Kinder wurde aufgrund erhöhter Gesamtbilirubinkonzentrationen bzw. eines pathologischen Ikterus eine Phototherapie durchgeführt.

Siebenundzwanzig Prozent der Kinder hatten einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA). Von diesen Kindern wurden 55 % mit Indometacin therapiert.

Tab. 13: Hämatologie und Kreislauf/Kardiologie (n = 282; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	% (n) bzw. Median (Min. – Max.)
Erythrozytenkonzentrat (EK)	18 % (52)
EK-Menge in ml	26 (3 – 575)
EPO (Erythropoetin)	16 % (45)
EK + EPO	7 % (21)
Max. Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	9 (4,3 - 22,5)
Phototherapie (n=262)	68 % (178)
Tage Phototherapie	2 (0 – 16)
Katecholamine	10 % (29)
PDA	27 % (75)
PDA mit Indometacintherapie	15 % (41)

4.1.2.10 Mortalität

Elf der 288 Kinder sind verstorben. Das entspricht 4 %. Sechs der elf Kinder waren Mädchen, fünf waren Jungen.

Ein Kind entstammte einer Zwillingschwangerschaft, der Rest waren Einlinge. Bei je zwei Kindern war die Diagnose respiratorisches Versagen bzw. intrauteriner Fruchttod. Bei je einem Kind war die Diagnose Verdacht auf AIS, Abortinduktion bei AIS, bzw. extreme Unreife angegeben. Bei vier Kindern fehlte die Angabe zur Todesursache.

Tab. 14: Vergleich der Mediane des Geburtsgewichts, des Gestationsalters und des Apgar-Scores unterteilt in verstorbene und überlebende Kinder

Variable	verstorbene Kinder (n = 11)		überlebende Kinder (n = 277)	
	Median (Minimum – Maximum)		Median (Minimum – Maximum)	
Geburtsgewicht*	520	(355 – 1300)	1410	(435 – 3910)
GA*	26.	(23. – 32.)	31.	(24. – 42.)
Apgar 1*	2	(0 – 8)	8	(0 – 10)
Apgar 5*	2	(0 – 10)	10	(0 – 10)
Apgar 10*	1,5	(0 – 10)	10	(0 – 10)

* signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) zwischen den verstorbenen und überlebenden Kindern. (die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney Test ermittelt).

Sechs der elf verstorbenen Kinder sind tot geboren worden, oder haben den ersten Tag nicht überlebt. Das mediane Geburtsgewicht bei diesen Kindern betrug 482,5 g (Min 355; Max 600). Der mediane Apgar-Wert nach 5 Minuten war 1 (Min 0; Max 1).

Die übrigen fünf Kinder, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden, sind im Median 84 Tage alt geworden (Min 12; Max 252). Der mediane Apgar-Wert nach 5 Minuten bei diesen Kindern war 8 (Min 3; Max 10), und das mediane Geburtsgewicht lag bei 1140 g (Min 520; Max 1300).

Der CRIB-Score bei diesen fünf Kindern betrug im Median 5 (Min 2; Max 8). Das ist ein signifikanter Unterschied zu den überlebenden Kindern mit einem medianen CRIB-Score von 1 (Min 0; Max 15). ($p = 0,023$; Mann-Whitney Test)

4.1.3 Schwangerschaftsverlängerung (SSV)

Im Nachfolgenden sollen die Auswirkungen der Schwangerschaftsverlängerung auf die Kinder untersucht werden.

Es stellt einen Unterschied dar, ob man beispielsweise zwischen 23+0 bis 23+6 SSW die Schwangerschaft um eine Woche verlängert, oder zwischen 29+0 bis 29+6 SSW. Das kindliche Outcome wäre bei diesen Kindern nicht vergleichbar.

Deshalb wurden Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme gebildet, um die Kinder nach unterschiedlichen Tagen von Schwangerschaftsverlängerung vergleichen zu können. In diesen Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme wurden dann die Häufigkeiten der kindlichen Komplikationen in den verschiedenen Gruppen nach Tagen SSV verglichen. Vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung wurden zuerst einzeln betrachtet und anschließend in einer gemeinsamen Gruppe.

4.1.3.1 Vorzeitige Wehen (ohne vorzeitigen Blasensprung) n = 91

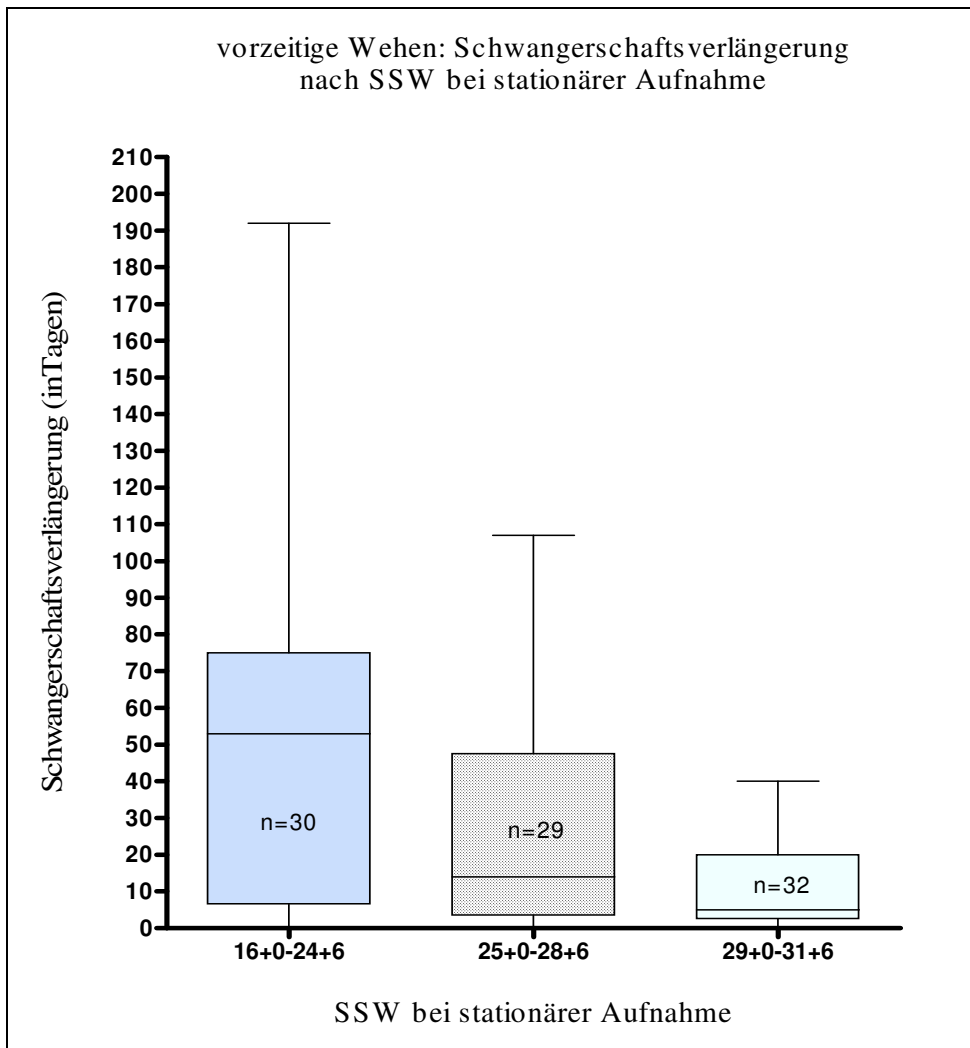
Tab. 15: Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme mit zugehörigen GW bei Geburt und Tagen an SSV (GW: Median (Min. – Max.))

Gruppe	A (n = 30)	B (n = 29)	C (n = 32)
SSW bei stationärer Aufnahme	16+0 – 24+6	25+0 – 28+6	29+0 – 31+6
Geburt in GW	30. (24. – 42.)	30. (26. – 41.)	32. (30. – 37.)
SSV (Tage)	53 (0 – 192)	14 (0 – 107)	5 (0 – 40)

Die Tage an Schwangerschaftsverlängerung unterscheiden sich signifikant zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$; Kruskal-Wallis Test).

Die folgende Abbildung stellt die Schwangerschaftsverlängerung nach SSW bei stationärer Aufnahme als Boxplot dar.

Abb. 6: SSV nach SSW bei stationärer Aufnahme



Da die Fallzahl in der Gruppe mit vorzeitigen Wehen mit 91 relativ klein ist, wurden zuerst nur zwei Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme gebildet.

Tabelle 16 a zeigt die Häufigkeiten der kindlichen Komplikationen in den verschiedenen Untergruppen. In Tabelle 16 b sind die Komplikationen aus Tabelle 16 a aufgelistet, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nach Tagen SSW gefunden wurde.

Tab. 16 a: Vorzeitige Wehen - Komplikationen nach SSV (2 Untergruppen)

Feldangabe : %

SSW bei stationärer Aufnahme	≤ 27+6		28+0 – 31+6	
	≤ 28 (n = 20)	> 28 (n = 25)	≤ 7 (n = 24)	> 7 (n = 22)
Verlängerung (Tage)	fehlende Angaben von 3 toten Kindern			
IVH	24	16	4	5
IVH Grad (Median)	3	1,5	2	2
Infektion	41	24	17	23
ANS	65	16	42	14
tracheal intubiert	71	24	29	23
BPD	24	0	0	0
Anämie (mit EK)	53	8	4	5
PDA (mit Indo.)	59	4	8	5
ROP	53	4	8	0
Tod	20	0	0	0

Auch wenn sich bei IVH und Infektion keine signifikanten Unterschiede ergeben haben, ist zu erkennen, dass in der Gruppe mit Aufnahme ≤ 27+6 SSW eine Abnahme der Häufigkeit dieser Komplikationen bei längerer SSV zu sehen ist. In der Gruppe mit Aufnahme zwischen 28+0 und 31+6 SSW ist keine Abnahme, sondern eher ein

Gleichbleiben bzw. Zunehmen dieser Komplikationen zu beobachten. Dieser Trend wird sich auch in weiteren nachfolgenden Tabellen zeigen.

Tab. 16 b: Variablen mit Signifikanz aus Tabelle 16 a

SSW bei stationärer Aufnahme	Variable	p-Wert (Fisher´s bzw. Chi-square)	Odds Ratio	95% KI
≤ 27+6	ANS	0,002	9,62	2,23 – 41,47
	tracheal intubiert	0,004	7,60	1,89 – 30,51
	BPD	0,021	17,00	0,85 – 340,10
	Anämie	0,003	12,94	2,29 – 73,04
	PDA	0,0001	34,29	3,72 – 316,28
	ROP	0,0004	27,00	2,94 – 247,62
	Tod	0,032	13,91	0,70 – 275,87

In Tabelle 17 a wurden nun drei Untergruppen (Gruppe A – C) nach SSW bei stationärer Aufnahme gebildet. (Gruppe A: vor Lebensfähigkeit; Gruppe B: extreme Unreife; Gruppe C: Unreife). Die Unterteilungen der Schwangerschaftsverlängerung wurden aufgrund der geringen Fallzahlen wie folgt festgelegt.

In Gruppe A, die ≤ 24+6 SSW aufgenommen wurde, wurde zwischen einer Schwangerschaftsverlängerung von ≤ einer Woche und mehr als einer Woche unterschieden. Ebenso in Gruppe B, die von 25+0 bis einschließlich 28+6 SSW aufgenommen wurde. In Gruppe C (Aufnahme 29+0 bis 31+6 SSW) wurde die Schwangerschaft generell nicht mehr so lang verlängert, und es wurde zwischen null Tagen, ein bis vier Tagen und mehr als vier Tagen Schwangerschaftsverlängerung unterschieden.

Tab. 17 a: Vorzeitige Wehen - Komplikationen nach SSV (3 Untergruppen)

Feldangabe : %

Gruppe SSW bei stationärer Aufnahme	A 16+0 – 24+6		B 25+0 – 28+6		C 29+0 – 31+6		
	≤7 (n = 8) fehlende Angaben von 3 toten Kindern	>7 (n = 22)	≤7 (n = 11)	>7 (n = 18)	0 (n =7)	1 – 4 (n =7)	>4 (n=18)
IVH	60	24	0	0	0	14	6
IVH Grad (Median)	3	2	0	0	0	2	2
Infektion	80	41	9	11	14	29	17
ANS	100	33	45	17	57	43	6
tracheal intubiert	100	43	36	28	29	43	11
BPD	40	5	9	0	0	0	0
Anämie (mit EK)	80	23	18	11	0	0	0
PDA (mit Indo.)	100	23	9	6	14	14	0
ROP	80	18	18	0	0	29	0
Tod	37	0	0	0	0	0	0

Auch wenn sich aufgrund der geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede bzgl. IVH und Infektion ergeben haben, ist der gleiche Trend wie oben erwähnt zu erkennen. In Gruppe A, vor der Lebensfähigkeit, ist eine Abnahme dieser Komplikationen mit Zunahme der SSV zu erkennen. In Gruppe B und C hingegen eher ein Gleichbleiben bzw. Zunehmen der Häufigkeit von Hirnblutungen und Infektionen.

Tab. 17 b: Variablen mit Signifikanz aus Tabelle 17 a

	Variable	p-Wert (Fisher's bzw. Chi-square)	Odds Ratio	95% KI
Gruppe A	Tod	0,0138	28,64	1,281 – 640,24
Gruppe C	ANS	0,0131		

4.1.3.2 Vorzeitiger Blasensprung (VBS)

a) VBS bei stationärer Aufnahme n = 57 (PPROM)

Eingeschlossen sind die Kinder derjenigen Frauen, die < 32+0 SSW mit der Diagnose früher vorzeitiger Blasensprung aufgenommen wurden.

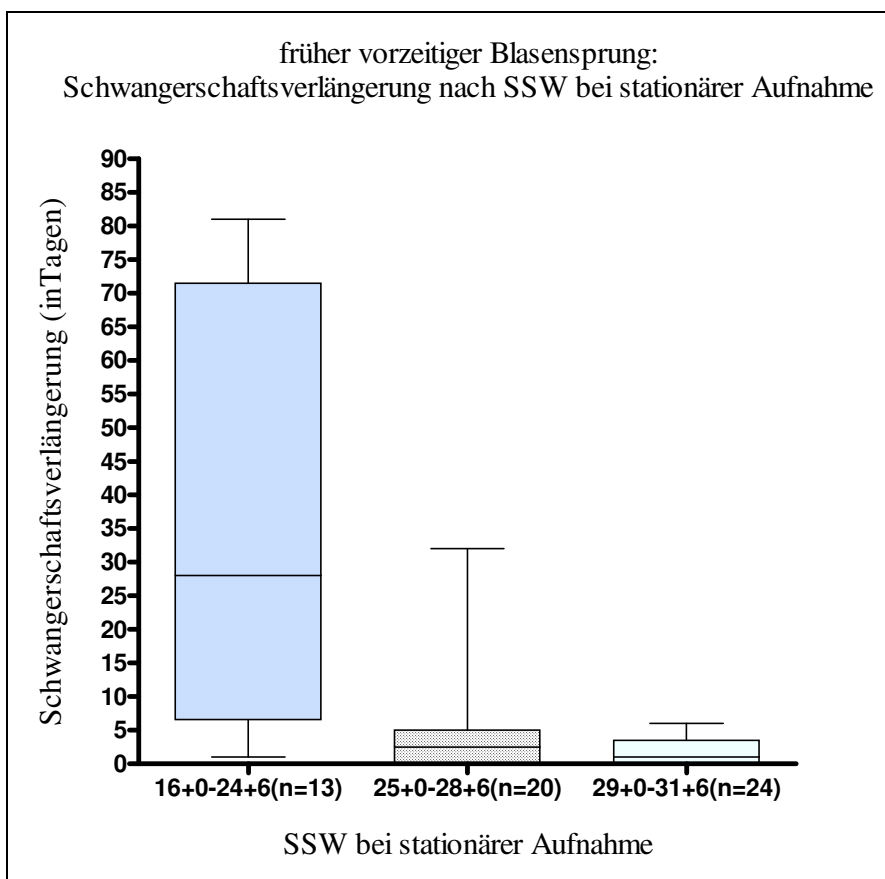
Tab. 18: Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme mit zugehörigen GW bei Geburt und Tagen an SSV (GW: Median (Min. – Max.))

Gruppe	A (n = 13)	B (n = 20)	C (n = 24)
SSW bei stationärer Aufnahme	16+0 – 24+6	25+0 – 28+6	29+0 – 31+6
Geburt in GW	27. (23. – 32.)	29. (26. – 30.)	31. (30. – 33.)
SSV (Tage)	28 (1 – 81)	2,5 (0 – 32)	1 (0 – 6)

Die Tage an Schwangerschaftsverlängerung unterscheiden sich signifikant zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$; Kruskal-Wallis Test).

Im Vergleich zu der Gruppe mit vorzeitigen Wehen wurden die Schwangerschaften hier deutlich kürzer verlängert. Zum Vergleich noch einmal die Mediane der Tage an SSV bei vorzeitigen Wehen: 53 Tage (Gruppe A), 14 Tage (Gruppe B), 5 Tage (Gruppe C).

Abb. 7 : SSV nach SSW bei stationärer Aufnahme



b) VBS gesamt $n = 104$

Diese Gruppe enthält alle Frauen mit vorzeitigem Blasensprung. Es sind also auch Frauen eingeschlossen, die eine andere Aufnahmediagnose hatten, aber im Laufe ihres stationären Aufenthalts einen vorzeitigen Blasensprung entwickelt haben. Hundertvier Kinder wurden nach einem vorzeitigem Blasensprung geboren.

Als Latenzzeit wird der Zeitraum vom vorzeitigem Blasensprung bis zur Geburt bezeichnet.

Tabelle 19 vergleicht die Häufigkeit von Infektionen der Kinder am 1. Lebenstag, zwischen einer Latenzzeit von ≤ 1 Woche und > 1 Woche.

Tab. 19: VBS: Latenzzeit und Infektion

Gruppe	D	E
Latenzzeit (Tage)	≤ 7 (n = 92)	>7 (n = 12)
Infektion (Beginn am 1. Lebenstag)	15 %	42 %
Mediane GW bei Geburt	30+0 – 30+6	28+0 – 28+6

Die Anzahl der Tage, die zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt liegen, haben einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von Infektionen der Kinder am 1. Lebenstag. ($p = 0,041$; OR = 0,25 ; 95% KI = 0,07 – 0,9; Fisher´s-Exact-Test).

Die mediane Gestationswoche bei Geburt unterscheidet sich aber signifikant zwischen den beiden Gruppen. ($p = 0,035$; Mann-Whitney Test). Das könnte auch einen Einfluss auf das Ergebnis haben, da im Allgemeinen mit sinkendem Gestationsalter Infektionen häufiger werden. Wenn man allerdings alle Kinder der GW 30+0 – 30+6 mit allen Kindern der GW 28+0 – 28+6 vergleicht, unterscheidet sich die Anzahl an Infektionen nicht signifikant. ($p = 0,414$; 95% KI = 0,21 – 1,76 ;Fisher´s Exact Test).

In Gruppe D betrug die Zeit vom Blasensprung bis zur Geburt im Median 1 Tag (Min. 0, Max. 7). Bei den Kindern mit Infektion am 1. LT im Median 1 Tag (Min. 0, Max. 4), bei denen ohne Infektion im Median 0 Tage (Min. 0, Max. 7).

In Gruppe E betrug die Zeit vom Blasensprung bis zur Geburt im Median 30 Tage (Min. 8, Max. 81). Bei den fünf Kindern mit Infektion am 1. LT war dieser Zeitraum im Median 15 Tage (Min. 9, Max. 51) lang. Bei den sieben Kindern ohne Infektion am 1. LT war die mediane Latenzzeit 47 Tage (Min. 8, Max. 81).

4.1.3.3 Schwangerschaftsverlängerung allgemein n = 215

Betrachtungsgruppe enthält: Vorzeitige Wehen, VBS, Blutungen, Plazenta praevia, Oligohydramnion und vorzeitige Plazentalösung.

(ausgeschlossen: IUWR, Präeklampsie, HELLP, FFTS u. RH-Inkompatibilität)

Tab. 20: Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme mit zugehörigen GW bei Geburt und Tagen an SSV (GW: Median (Min. – Max.))

Gruppe	A (n = 58)	B (n = 79)	C (n = 78)
SSW bei stationärer Aufnahme	≤ 24+6	25+0 – 28+6	29+0 – 31+6
Geburt in GW	29. (23. – 42.)	30. (26. – 41.)	32. (30. – 40.)
SSV (Tage)	50,5 (0 – 195)	11 (0 – 107)	4 (0 – 79)

Die Tage an Schwangerschaftsverlängerung unterscheiden sich signifikant zwischen den drei Gruppen ($p < 0,0001$; Kruskal-Wallis Test).

Tabelle 21a zeigt die Häufigkeiten der kindlichen Komplikationen in den verschiedenen Untergruppen. Es wurden die oben stehenden drei Gruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme, mit je zwei Untergruppen nach Schwangerschaftsverlängerung gebildet. Der Tabelle 21b sind wiederum die Variablen mit Signifikanz aus Tabelle 21a zu entnehmen.

Tab. 21 a: Komplikationen nach Schwangerschaftsverlängerung (SSV)

Feldangabe : %

Gruppe SSW bei stationärer Aufnahme	A $\leq 24+6$		B 25+0 – 28+6		C 29+0 – 31+6	
	≤ 7 (n = 16) fehlende Angaben von 3 toten Kindern	> 7 (n = 42) fehlende Angaben von 1 totem Kind	≤ 2 (n = 15)	> 2 (n = 64)	0 (n = 16)	> 0 (n = 62)
Verlängerung (Tage)						
IVH	38	22	20	9	0	10
IVH Grad (Median)	3	2	3	1	0	2
Infektion	77	37	40	17	6	14
Ohne RDS – Prophylaxe	0	2	33	0	37	10
ANS	85	29	67	28	37	10
Tracheal intubiert	100	41	67	28	25	18
BPD	31	7	13	5	0	0
Anämie (mit EK)	92	27	47	11	0	5
PDA (mit Indo.)	85	19	27	9	6	2
ROP	77	12	33	9	0	5
Tod	25	5	0	0	0	2

Tab. 21 b: Variablen mit Signifikanz aus Tabelle 21 a

Gruppe	Variable	p-Wert (Fisher's)	Odds Ratio	95% KI
A	Infektion	0,023	5,78	1,37 – 24,35
	ANS	0,0008	13,29	2,55 – 69,24
	tracheal int.	0,0002	37,8	2,10 – 679,65
	BPD	0,049	5,63	1,07 – 29,74
	Anämie	< 0,0001	32,73	3,80 – 282,20
	PDA	< 0,0001	22,69	4,17 – 123,39
	ROP	< 0,0001	24,0	4,88 – 118,16
	Tod	0,043	6,67	1,08 – 40,99
B	o. RDS-Proph.	0,0001	67,57	3,47 – 1314,9
	ANS	0,007	5,11	1,53 – 17,04
	tracheal int.	0,007	5,11	1,53 – 17,04
	Anämie	0,003	7,12	1,97 – 25,70
	ROP	0,029	4,83	1,24 – 18,90
C	o. RDS-Proph.	0,013	5,6	1,5 – 20,89
	ANS	0,013	5,6	1,5 – 20,89

In Gruppe A (Aufnahme $\leq 24+6$ SSW) zeigt sich eine signifikante Abnahme der Infektionen bei Verlängerung über eine Woche, im Vergleich zu Verlängerung ≤ 1 Woche.

Hinsichtlich IVH und Infektion zeigt sich hier wieder der Trend, dass in Gruppe A die Häufigkeiten dieser beiden Erkrankungen bei längerer SSV deutlicher abnehmen, als in Gruppe B, und in Gruppe C schließlich eher wieder zunehmen.

Dieser Trend wird in den nachfolgenden zwei Abbildungen deutlich.

Abb. 8: IVH (Darstellung von Tab. 21 a)

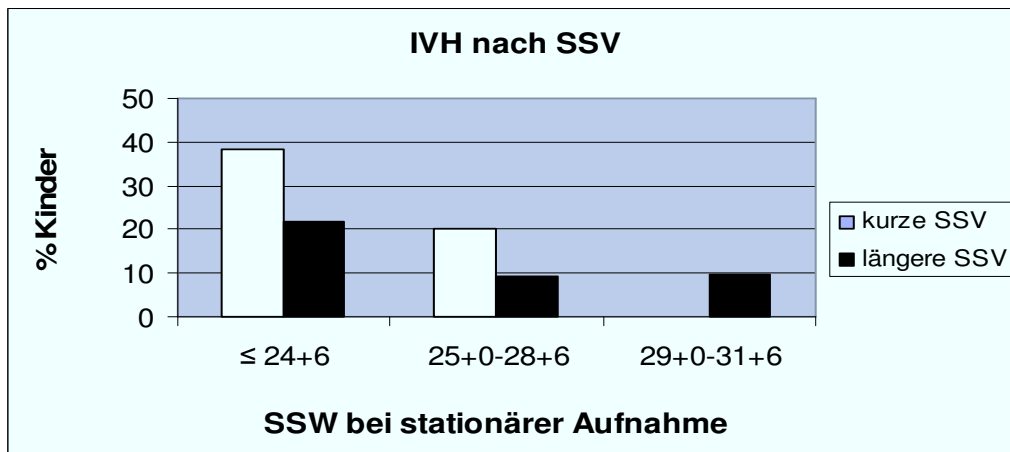


Abb. 9: Infektion (Darstellung von Tab. 21 a)

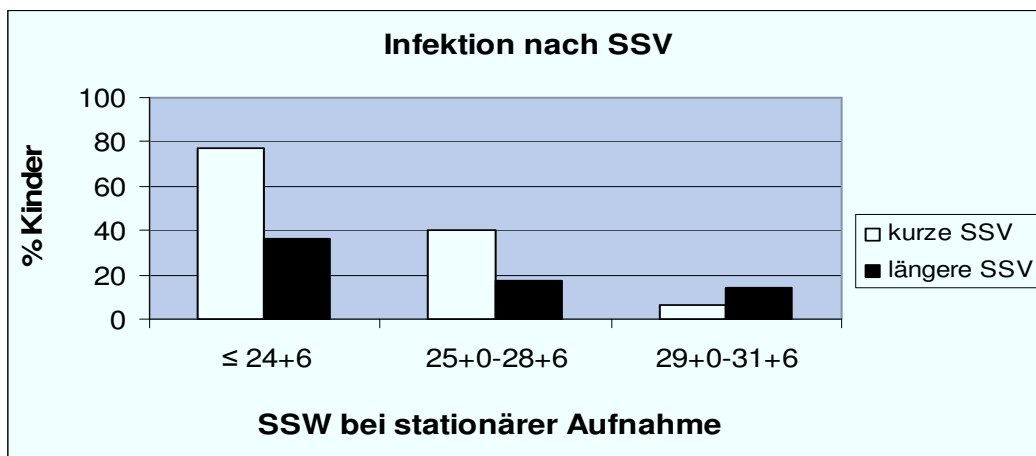


Tabelle 22 untersucht die *Zunahme der Hirnblutungen bei SSV in Gruppe C* genauer.

Tab. 22: Hirnblutung nach SSV bei Aufnahme **zwischen 29+0 und 31+6 SSV**

Feldangabe: n

	Hirnblutung	keine Hirnblutung	Σ
SSV ≤ 1 Tag	0	28	28
SSV 2 – 25 Tage	6	32	38
Σ	6	60	66

Bei einer Schwangerschaftsverlängerung (SSV) von ≤ 1 Tag haben 0 % der Kinder eine Hirnblutung. Bei einer SSV von 2 bis 25 Tagen haben 16 % eine Hirnblutung.

Die Kinder nach SSV von 2 bis 25 Tagen haben signifikant mehr Hirnblutungen. (p = 0,034; OR = 0,09; 95 % KI = 0,005 – 1,628; Fisher's Exact Test). Bei einer SSV von über 25 Tagen hat allerdings keines der 12 Kinder eine Hirnblutung.

Tabelle 23 a behält die drei Gruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme bei. Aber es wurden diesmal jeweils drei Untergruppen nach SSV gebildet.

Tab. 23 a: Komplikationen nach Schwangerschaftsverlängerung (SSV)

Feldangabe : % ; * fehlende Angaben von 4 toten Kindern

Gruppe SSW bei Aufnahme	A ≤ 24+6			B 25+0 – 28+6			C 29+0 – 31+6		
	≤ 10 (n = 18)*	>10 ≤ 60 (n = 19)	> 60 (n= 21)	≤ 4 (n =24)	> 4 ≤ 20 (n = 25)	> 20 (n=30)	0 (n=16)	>0 ≤ 3 (n=22)	> 3 (n=40)
IVH	43	32	9	12	24	0	0	9	10
IVH Grad (Median)	3	2	2	3	1	0	0	1,5	2
Infektion	79	47	24	37	24	7	6	23	10
Ohne RDS – Prophylaxe	6	0	0	21	0	0	37	14	7
ANS	86	58	0	54	52	7	37	23	2
tracheal intubiert	100	68	14	50	52	7	25	36	7
BPD	29	16	0	8	12	0	0	0	0
Anämie (mit EK)	93	53	0	37	20	0	0	5	5
PDA (mit Indo.)	79	42	0	25	16	0	6	5	0
ROP	77	26	0	21	24	0	0	9	2
Tod	28	5	0	0	0	0	0	5	0

Tab. 23 b: Variablen mit Signifikanz aus Tab. 23 a

	Variable	p-Wert (Chi-square)
Gruppe A	Infektion	0,0063
	ANS	< 0,0001
	tracheal intubiert	< 0,0001
	Anämie	< 0,0001
	PDA	< 0,0001
	ROP	< 0,0001
Gruppe B	Infektion	0,0219
	ANS	0,0002

In Gruppe A und B konnte eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von Infektionen mit Zunahme der Schwangerschaftsverlängerung gezeigt werden. In Gruppe C (Aufnahme $\geq 29+0$ SSW) ist bzgl. des Auftretens von IVH und Infektion eher wieder ein Trend zur Zunahme mit längerer Schwangerschaftsverlängerung zu erkennen.

In Tabelle 24 a wurden nur zwei Gruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme, mit jeweils zwei Untergruppen nach SSV, gebildet.

Tab. 24 a: Komplikationen nach SSV

Feldangabe : % ; * fehlende Angaben von 4 toten Kindern

SSW bei stationärer Aufnahme Verlängerung (Tage)	$\leq 26+6$		$> 26+6$	
	≤ 30	>30	≤ 3	>3
	(n = 42)*	(n = 46)	(n = 51)	(n = 76)
IVH	34	11	8	9
Infektion	58	22	18	14
ANS	71	15	35	14
PDA	55	7	10	3

Tab. 24 b: Variablen mit Signifikanz aus Tabelle 24 a

SSW bei stationärer Aufnahme	Variable	p-Wert (Fisher's)	Odds Ratio	95% KI
≤ 26+6	IVH	0,0151	4,264	1,356 – 13,404
	Infektion	0,0014	4,950	1,911 – 12,823
	ANS	< 0,0001	13,675	4,703 – 39,765
	PDA	< 0,0001	17,706	4,664 – 67,216
>26+6	ANS	0,0092	3,223	1,365 – 7,612

Bei Aufnahme ≤ 26+6 SSW konnte eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von IVH und Infektion bei Verlängerung über 30 Tage im Vergleich zu ≤ 30 Tage gezeigt werden. Im Gegensatz dazu ist bzgl. der Häufigkeiten von IVH und Infektion bei Aufnahme über 26+6 SSW kein signifikanter Unterschied zwischen Verlängerung ≤ 3 Tage und > 3 Tage zu erkennen.

4.2 Gruppe 2

Diese Gruppe enthält die Daten der 108 Frauen, bei denen ein pränatales Konsil stattgefunden hat, und ihrer 139 Kinder. Diese Daten wurden direkt aus den Patientenakten im Krankenhausarchiv erhoben.

4.2.1 Daten der Mütter

Es wurden 108 Frauen mit < 32 + 0 Schwangerschaftswochen stationär aufgenommen.

4.2.1.1 Allgemeine Daten

Der Median der stationären Aufnahme lag zwischen 27+0 und 27+6 SSW. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Daten der Mütter.

Tab. 25: Daten der Mütter (n = 108; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	Median (Min. – Max.) bzw. % (n)
Gravida	2 (1 – 10)
Para	1 (1 – 7)
Aborte	0 (0 – 5)
SSW bei stationärer Aufnahme	28. (13. – 32.)
Alter bei stationärer Aufnahme	32,5 (18 – 41)
Einling	73 % (79)
Zwilling	22 % (24)
Drillinge	5 % (5)
Vorzeitiger Blasensprung (VBS)	41 % (44)
Vorzeitige Wehen (ohne VBS)	38 % (41)
IUWR	17 % (18)
HELLP	2 % (2)
Präeklampsie	4 % (4)
Blutungen	21 % (23)
Plazenta praevia	6 % (6)
Uterus myomatosus	6 % (6)
Anhydramnion	3 % (3)
Oligohydramnion	31 % (34)
Polihydramnion	2 % (2)

4.2.1.2 Risikofaktoren

Achtunddreißig Prozent der Frauen hatten in der Vorgeschichte mindestens einen Abort.

Zwanzig Prozent der Frauen waren über 35 Jahre alt.

4.2.1.3 Entbindungsmodus

Ein Fünftel der Geburten waren vaginal spontan. Bei drei Fünftel handelte es sich um primäre Sectios. Unter vaginal operativen Entbindungen versteht man die Entbindung mit einer Saugglocke bzw. mit einer Zange.

Tab. 26: Entbindungsmodus (n = 108)

Entbindungsmodus	% (n)
Vaginal spontan	20 (22)
Vaginal operativ	4 (4)
Primäre Sectio	60 (65)
Sekundäre Sectio	12 (13)
Notsectio	2 (2)
Vaginal spontan + Vaginal operativ	2 (2)

4.2.1.4 Therapiemaßnahmen

Siebenundsiebzig Prozent der Frauen haben eine intravenöse Tokolyse erhalten, wobei nur 67 % der Frauen vorzeitige Wehen hatten. Von den 16 Frauen ohne vorzeitige Wehen, die eine Tokolyse erhalten haben, hatten 63 % einen vorzeitigen Blasensprung und 25 % Blutungen (davon die Hälfte bei Placenta praevia totalis).

Eine Abortinduktion erfolgte einmal wegen Amnioninfektionssyndrom zwischen 22+0 und 22+6 SSW und einmal aufgrund intrauterinen Fruchttods zwischen 28+0 und 28+6 SSW bei Oligohydramnion und IUWR.

Tab. 27: Therapiemaßnahmen (n = 108; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	Median (Min. – Max.) bzw. % (n)
Antihypertensive Therapie	70 % (74)
Tokolyse i.v.	77 % (83)
Tage Tokolyse i.v.	4 (0 – 37)
respiratorische Insuffizienz unter Tokolyse	2 % (2)
Cerclage	17 % (18)
totaler Muttermundverschluß	1 % (1)
RDS-Prophylaxe	97 % (105)
medikamentöse Geburtseinleitung	9 % (10)
Abortinduktion	2 % (2)

4.2.1.5 Cerclage

Bei 17 % aller Frauen wurde aufgrund einer Zervixinsuffizienz eine Cerclage durchgeführt. Von den 53 Frauen mit Zervixinsuffizienz haben 36 % eine Cerclage erhalten. Im Folgenden werden die Gruppen Zervixinsuffizienz mit Cerclage und Zervixinsuffizienz ohne Cerclage verglichen.

Tab. 28: Cerclage und Infektion (Feldangabe: Median (Minimum – Maximum))

	max. mütterl. CRP vor Geburt	Tage antibiotische Therapie	Anzahl versch. Antibiotika
Zervixinsuffizienz mit Cerclage (n = 19)	2,42 (0,63 – 12,3)	19 (3 – 94)	2 (1 – 6)
Zervixinsuffizienz ohne Cerclage (n = 34)	1,63 (0,11 – 16,8)	9 (0 – 26)	1 (0 – 4)

Das maximale CRP der Mutter vor Geburt, die Tage antibiotischer Therapie während stationärem Aufenthalt bis zur Geburt, sowie die Anzahl verschiedener Antibiotika, die die Mutter bekommen hat, unterscheiden sich signifikant zwischen der Gruppe mit und ohne Cerclage ($p = 0,024$; $p = 0,001$; $p = 0,003$; Mann-Whitney Test). Die Mütter, die eine Cerclage erhalten haben, hatten im Median 1 (0 – 2) Abort in der Vorgeschichte, diejenigen ohne Cerclage 0 (0 – 5) Aborte. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,003$; Mann-Whitney Test). Die Gruppe mit Cerclage ist im Median zwischen 22+0 und 22+6 SSW (Min. 13.; Max. 28.) stationär aufgenommen worden, die ohne Cerclage zwischen 27+0 und 27+6 SSW (Min. 24.; Max. 32.) ($p < 0,0001$; Mann-Whitney Test).

Bei den Frauen mit Zervixinsuffizienz, die $\leq 25+6$ SSW aufgenommen wurden ($n = 30$) besteht kein signifikanter Unterschied in den Tagen Schwangerschaftsverlängerung zwischen der Cerclage-Gruppe ($n = 18$) mit 53 Tagen im Median (6 – 195) und der Gruppe ohne Cerclage ($n = 12$) mit 69 Tagen medianer SSV (4 – 111) ($p = 0,966$; Mann-Whitney Test). Bei den Frauen mit ZI, die $\geq 26+0$ SSW aufgenommen wurden ($n = 23$), wurde nur einmal eine Cerclage durchgeführt.

Die Anzahl kindlicher Infektionen am 1. Lebenstag, sowie das zugehörige max. CRP unterscheiden sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit und ohne Cerclage ($p = 0,189$; $p = 0,792$).

4.2.1.6 Infektion

Neunundsiebzig Prozent der Frauen hatten ein erhöhtes CRP während ihres stationären Aufenthalts bis zur Geburt. Eine antibiotische Therapie erhielten 82%. Von den 19 Frauen, die keine Antibiotika erhalten haben, waren 58 % stationär wegen IUWR des Kindes.

Tab. 29: Infektionsparameter und Antibiose ($n = 108$)

Variable	Median (Min. – Max.) bzw. % (n)
max. CrP vor Geburt	1,24 (0,11 – 16,8)
CrP kurz vor Geburt (0-2Tage)	0,54 (0,0 – 10,1)
Amnioninfektionssyndrom (AIS)	34 % (37)
V.a. AIS	13 % (14)
Antibiotische Therapie	82 % (89)
Tage antibiotische Therapie	7 (0 – 94)

Tabelle 30 gibt einen Überblick über die verabreichten Antibiotika. Die meisten Frauen haben 1 oder 2 verschiedene Antibiotika erhalten. Augmentan war das am häufigsten verabreichte Antibiotikum.

Tab. 30: Antibiotika (n = 105; Mehrfachnennungen möglich)

Variable		% (n)	
Antibiotika	Ampicillin	26	(27)
	Cefuroxim	9	(9)
	Elobact	8	(8)
	Augmentan	49	(52)
	Clont	26	(27)
	Gentamycin	1	(1)
	Fluomycin	9	(9)
	Erythromycin	5	(5)
	Clarythromycin	11	(12)
	Tobramycin	8	(8)
	Amoxicillin	4	(4)
Anzahl verschiedener Antibiotika	0	18	(19)
	1	38	(40)
	2	28	(29)
	3	9	(9)
	4	5	(5)
	5	2	(2)
	6	1	(1)

4.2.1.7 Zusammenhang zwischen der Latenzzeit nach VBS und AIS

Vergleicht man die Frauen mit AIS nach VBS (n = 22) mit denjenigen ohne AIS nach VBS (n = 15), dann zeigt sich, dass die Latenzzeit (VBS bis Geburt) bei den Frauen mit AIS signifikant länger war, als bei denen ohne AIS. Im Median 6 Tage (0 – 51) bei denen mit AIS, im Vergleich zu 0 Tagen (0 – 28) bei denen ohne AIS (p = 0,0002; Mann-Whitney Test).

Das heißt: je länger die Latenzzeit nach vorzeitigem Blasensprung desto größer das Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom.

4.2.2 Daten der Kinder

Die 108 Frauen, die im untersuchten Zeitraum mit < 32 + 0 Wochen stationär aufgenommen wurden, haben 139 Kinder geboren.

4.2.2.1 Infektion

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine mütterliche CRP-Erhöhung einen Einfluss auf die Höhe des kindlichen CRP bei Infektion am ersten Lebenstag hat.

Tab. 31: Einfluss der mütterlichen CRP-Erhöhung auf das max. CRP des Kindes bei Infektion am 1. Lebenstag:

Feldangabe: Median (Minimum – Maximum)

Variable	max. CRP der Mutter vor Geburt	
	≤ 0,5 (n = 31)	> 0,5 (n = 103)
max. CRP des Kindes bei Infektion am 1. LT	1,2 (0,9 – 2,9)	2,8 (0,7 – 7,8)

Die Mediane des maximalen CRP des Kindes bei Infektion am ersten Lebenstag unterscheiden sich signifikant zwischen den Kindern nach mütterlicher CRP-Erhöhung und ohne mütterliche CRP-Erhöhung ($p = 0,036$; Mann-Whitney Test).

Das heißt: das maximale CRP des Kindes bei Infektion am ersten Lebenstag ist signifikant höher, wenn die Mutter während ihres stationären Aufenthalts vor Geburt ein erhöhtes CRP hatte.

4.2.2.2 Zusammenhang zwischen AIS und Infektion am ersten Lebenstag

Tab. 32: AIS und Infektion am 1. LT

	Infektion 1. LT	Keine Infektion 1. LT	Σ
AIS	15	29	44
kein AIS	6	63	69
Σ	21	92	113

Vierunddreißig Prozent der Kinder bei denen ein Amnioninfektionssyndrom vorlag haben am ersten Lebenstag eine Infektion. Bei den Kindern ohne AIS haben 9 % der Kinder am ersten Lebenstag eine Infektion. Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar ($p = 0,001$; OR = 5,43; 95 % KI = 1,92 – 15,43; Fisher's Exact Test).

4.2.2.3 Vorzeitiger Blasensprung (VBS) und Oligohydramnion

Nachfolgend wurde untersucht, ob die Kinder nach VBS mit Oligohydramnion mehr Komplikationen haben, als die Kinder nach VBS ohne Oligohydramnion.

Tab. 33: Komplikationen nach vorzeitigem Blasensprung (VBS) mit Oligohydramnion/Anhydramnion und ohne Oligo- bzw. Anhydramnion

Feldangabe: % (n)

Variable	VBS mit Oligo- /Anhydramnion (n = 18)	VBS ohne Oligo- /Anhydramnion (n = 34)
ANS	39 % (7)	9 % (3)
tracheal intubiert	56 % (10)	18 % (6)
IVH	39 % (7)	9 % (3)

Sowohl bei der Häufigkeit der IVH und des ANS ($p = 0,022$; OR = 6,58; 95% KI = 1,44- 29,99; Fisher's Exact Test), als auch bei der Anzahl intratracheal intubierter Kinder ($p = 0,010$; OR = 5,83; 95% KI = 1,62 – 21,01; Fisher's Exact Test) sind signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erkennen.

Tab. 34: Outcome nach vorzeitigem Blasensprung (VBS) mit Oligohydramnion/Anhydramnion und ohne Oligo- bzw. Anhydramnion

Variable	VBS mit Oligo- /Anhydramnion (n = 18) Median (Min. – Max.)	VBS ohne Oligo- /Anhydramnion (n = 34) Median (Min. – Max.)
Atemhilfe bis Lebenstag	5,5 (0 – 57)	1 (0 – 90)
stationärer Aufenthalt inTagen	55 (0 – 90)	22 (3 – 135)
Apgar-Wert nach 5 Minuten	9 (0 – 10)	10 (7 – 10)
CRIB-Score	1 (0 – 8)	0 (0 – 15)

Die Mediane von „Atemhilfe bis Lebenstag“ ($p = 0,045$), „stationärer Aufenthalt in Tagen“ ($p = 0,027$), „Apgar-Wert nach 5 Minuten“ ($p = 0,015$) sowie des CRIB-Score ($p = 0,017$) unterscheiden sich signifikant (Mann-Whitney Test).

Aber auch die mediane Gestationswoche unterscheidet sich signifikant (zwischen 28+0 und 28+6 GW bei VBS **mit** Oligohydramnion vs. 32+0 – 32+6 GW bei VBS **ohne** Oligohydramnion; $p = 0,001$; Mann-Whitney Test).

Tabelle 35: Oligohydramnion nach Latenzzeit

Variable	Latenzzeit (VBS bis Geburt in Tagen)	
	≤ 7 (n = 42)	> 7 (n = 11)
Oligohydramnion	19 % (8)	91 % (10)

Zwischen der Latenzzeit nach vorzeitigem Blasensprung und Oligohydramnion besteht ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$; OR = 0,02; 95 % KI = 0,002 – 0,21; Fisher's Exact Test).

Wenn man die Kinder mit Oligohydramnion zwischen den Gruppen mit ≤ 7 und > 7 Tage Latenzzeit vergleicht, haben die Kinder in der Gruppe mit > 7 Tage signifikant mehr Komplikationen. (*Hirnblutung*: $p = 0,049$, 95% KI = 0,0006 – 0,88; *ANS*: $p = 0,009$, 95% KI = 0,001 – 0,72; *Infektion am 1. LT*: $p = 0,029$, 95% KI = 0,002 – 1,08; *Anzahl tracheal intubierter Kinder*: $p = 0,0034$; 95% KI = 0,0009 – 0,34; Fisher's Exact Test).

Auch der CRIB-Score unterscheidet sich signifikant ($p = 0,042$; CRIB-Score 3 (0 – 8) in der Gruppe > 7 Tage vs. 1 (0 – 2) in der Gruppe ≤ 7 ; Mann-Whitney Test).

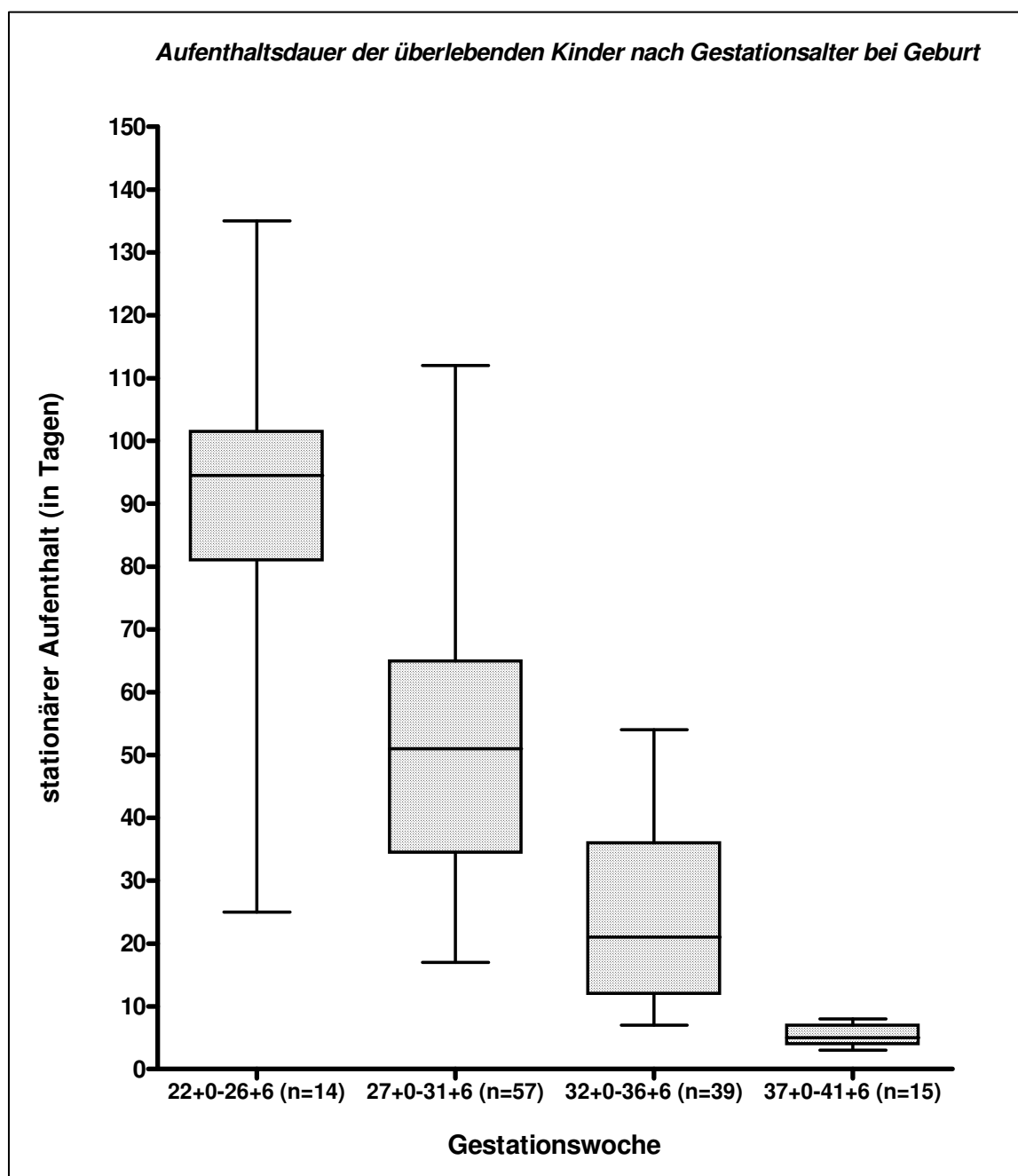
Die mediane Gestationswoche unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,468$; der Median lag in beiden Gruppen zwischen 28+0 und 28+6 GW).

4.2.2.4 Geburtslage

Einundsiebzig Prozent der 139 Kinder wurden aus einer regelrechten Schädellage geboren. Bei 23 % bestand eine Beckenendlage (BEL) und bei 6 % eine Querlage. Zwischen den Kindern mit regelrechter Schädellage und den Kindern mit BEL bzw. Querlage bestand kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf CRIB-Score, Apgar-Wert nach 5 Minuten und Nabelschnur-ph.

4.2.2.5 Stationäre Aufenthaltsdauer

Abb. 10: Aufenthaltsdauer der überlebenden Kinder nach Gestationswoche



5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden Nutzen und Risiken der Schwangerschaftsverlängerung vor SSW 32 + 0 untersucht. Insgesamt gingen in die Untersuchung die Daten von 233 Frauen und deren 288 Kindern ein.

Eine SSV bei Frauen, die bis einschließlich 27+6 bzw. 28+6 SSW stationär aufgenommen werden, scheint für das Kind positiv zu sein. Die frühgeburtsbedingten Komplikationen nehmen ab und es zeigen sich keine Risiken für das Kind. Diese Aussage stimmt mit DiRenzo et al. überein. Nach DiRenzo et al. kann eine SSV von 1 bis 2 Wochen bei Frauen zwischen 22+0 und 28+0 SSW das perinatale Outcome deutlich verbessern [32]. Wird die Geburt zwischen 22+0 und 28+0 SSW um einen Tag hinausgezögert, steigt die Überlebenschance um ca. 3 % [32; 59; 66]. Nach vorliegender Untersuchung ist etwa ab 28+0 bzw. 29+0 SSW eine SSV mit keiner signifikanten Abnahme der Komplikationen mehr assoziiert. Hingegen scheint das Risiko für Infektionen und Hirnblutungen evtl. anzusteigen.

5.1 Diskussion der Methoden

Die Daten von 108 Frauen und 139 Kindern wurden direkt im Archiv aus den Akten erhoben. Für die Erhebung der restlichen Daten wurden die Qualitätsmanagementprogramme PIA und NEOLINK verwendet. Dies könnte einen Nachteil darstellen, da die Daten nicht denselben Quellen entstammen.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Aktenführung oft ungenau war. Zum Beispiel bei der SSW, sowie bei Gravida und Para lagen des Öfteren widersprüchliche Angaben vor. Bei den Diagnosen wie „AIS“ wurde sich auf die Angaben in den Arztbriefen verlassen. Es handelt sich auch um rein klinisch gestellte Diagnosen.

Für Nachfolgeuntersuchungen wäre es sinnvoll, ein gemeinsames Qualitätsmanagementprogramm für Mütter und Kinder einzuführen. Es sollte die wichtigsten pränatalen Daten (Aufnahmediagnose, SSW bei Aufnahme, Tage SSV...), sowie die wichtigsten neonatalen Daten (Infektionen, Hirnblutungen, ANS.....) enthalten. Sowohl bei PIA als auch bei NEOLINK sind nur teilweise beide Daten, von Müttern und Kindern, zu finden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Es gibt nur wenige kleine Untersuchungen, die das neonatale Outcome nach Schwangerschaftsverlängerung mit dem nach umgehender Entbindung verglichen haben [27; 76; 87; 92]. Weiterhin untersuchen diese nur das Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung nach 29+6 SSW.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal auch das neonatale Outcome nach Schwangerschaftsverlängerung bei vorzeitigen Wehen untersucht. Im Unterschied zu den erwähnten Studien wurden Frauen mit < 32 + 0 Wochen bei stationärer Aufnahme in die Untersuchung eingeschlossen.

5.2.1 Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung (Kapitel 4.1.2.7)

In einer großen Kohortenstudie des NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) Neonatal Research Network, konnten Stoll et al. zeigen, dass neonatale Infektionen mit einem schlechten entwicklungsneurologischen Outcome und Wachstumsstörungen assoziiert sind [120]. Sechstausenddreundneunzig ELBW (Extremely low-birth-weight)-Kinder wurden zwischen 18. und 22. Lebensmonat nachuntersucht. Neonatale Infektionen waren mit einem erhöhten Risiko für Zerebralparese, Seh- und Hörstörungen, psychomotorische Entwicklungsstörungen, IVH, PVL, und BPD assoziiert [120].

Linder et al. zeigten ebenfalls, dass eine frühe Sepsis mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen assoziiert ist [78].

Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse. Sowohl bei Geburt zwischen 22+0 und 29+6 GW (n = 108), als auch bei Geburt zwischen 30+0 und 36+6 GW (n = 157) konnte gezeigt werden, dass diejenigen Kinder mit Infektion signifikant mehr Hirnblutungen hatten. Infektion wurde dabei folgendermaßen definiert: CRP > 0,5 mg/dl + antibiotische Therapie.

Im Unterschied zu den beiden oben erwähnten Studien konnte die vorliegende Arbeit den Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung nicht nur für sehr kleine Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (Linder et al.) bzw. < 1000 g (Stoll et al.)

zeigen, sondern auch für größere Kinder, die zwischen 30+0 und 36+6 GW geboren wurden.

5.2.2 Schwangerschaftsverlängerung (Kapitel 4.1.3)

Vorzeitiger Blasensprung (n = 104; Kapitel 4.1.3.2 b))

Khashoggi et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit 220 Fällen von PPRM zwischen 26+0 und 35+6 Wochen eine Zunahme der Rate maternaler und neonataler Infektionen mit verlängerter Latenzzeit zeigen [65]. Allerdings ist dies eine Studie aus Saudi Arabien und es bestand kein Zugriff auf den Volltextartikel. Aber auch Simhan et al. berichten über ein erhöhtes Risiko neonataler Infektionen bei Schwangerschaftsverlängerung nach PPRM [111].

McElrath et al. kommen zu gegenteiligen Ergebnissen [83]. 430 Kinder nach PPRM wurden untersucht. Es konnte kein Anstieg des Risikos für neonatale Infektionen mit Zunahme der Latenzzeit nach PPRM gezeigt werden. Anzumerken ist aber, dass nur Kinder mit Geburt < 28 Wochen eingeschlossen wurden.

Die vorliegende Arbeit zeigt ein vermehrtes Auftreten von Infektionen am ersten Lebenstag nach einer Latenzzeit > 1 Woche im Vergleich zu ≤ 1 Woche. Sie bestätigt also die Ergebnisse derjenigen Studien, die eine Zunahme neonataler Infektionen mit verlängerter Latenzzeit zeigen. Die Fallzahl in der Gruppe mit > 1 Woche Latenzzeit ist mit 12 allerdings sehr klein. Im Vergleich zu den oben erwähnten Untersuchungen wurden nicht nur Fälle von frühem vorzeitigem Blasensprung eingeschlossen, sondern auch Fälle von vorzeitigem Blasensprung nach 36+6 SSW.

Dass McElrath zu einem gegenteiligen Ergebnis kommt, könnte u.a. an der Definition der Infektion liegen. Im Gegensatz zu der Definition in dieser Arbeit (CRP > 0,5 mg/dl + antibiotische Therapie), musste bei McElrath eine positive Blutkultur für die Diagnose vorliegen.

Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit stellt das Einschlusskriterium „Geburt < 28 GW“ bei McElrath einen Vorteil dar, weil damit der Einfluss der Gestationswoche auf die Häufigkeit von Infektionen verringert wird. Somit ist es besser möglich nur den Einfluss der Latenzzeit auf die Häufigkeit von Infektionen zu untersuchen.

Generell ist bekannt, dass die Häufigkeit von Infektionen mit sinkendem Gestationsalter bei Geburt zunimmt.

In dieser Arbeit wurden keine Untergruppen nach Gestationswochen gebildet. Dieser Einflussfaktor sollte bei weiteren größeren Untersuchungen in Zukunft mit berücksichtigt werden. Meistens liegt eine kurze Latenzzeit nämlich bei späteren Gestationswochen vor, in denen die Kinder sowieso weniger Infektionen haben, als in früheren Gestationswochen.

5.2.3 Zusammenhang zwischen der Latenzzeit nach vorzeitigem Blasensprung (VBS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS) (Kapitel 4.2.1.7)

Vorliegende Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die Latenzzeit bei Frauen *mit* Amnioninfektionssyndrom nach VBS signifikant länger war, als bei denen *ohne* AIS nach VBS. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussage mehrerer Studien, dass mit zunehmender Latenzzeit das Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom steigt [27; 65; 66; 83; 87; 92; 101; 113]. Diese Aussage gilt bereits als sehr sicher. Interessant wären weitere Studien, die Untergruppen nach dem Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs bilden. Ist bei VBS in späteren Gestationswochen das Risiko für ein AIS mit zunehmender Latenzzeit genauso hoch, wie bei VBS in früheren Gestationswochen? Weiterhin sollten in diesem Zusammenhang die Wirkungen der verschiedenen Antibiotika auf die Entwicklung eines AIS untersucht werden.

Nach Beinder et al. und Medina et al. ist das Risiko für eine intrauterine Infektion bei Schwangerschaftsverlängerung nach PPRM 13 – 60 % [18; 84].

5.2.4 Zusammenhang zwischen AIS und Infektion am ersten Lebenstag (Kapitel 4.2.2.2)

Studien zu dem Einfluss der Chorioamnionitis auf das neonatale Outcome kommen zu gegenteiligen Ergebnissen.

Auf der einen Seite gibt es Untersuchungen die bei PPRoM mit Chorioamnionitis, im Vergleich zu PPRoM ohne Chorioamnionitis, ein erhöhtes Risiko für neonatale Infektionen, IVH, PVL, Zerebralparese, ROP, sowie BPD nachweisen [95; 100; 101; 125].

Auf der anderen Seite gibt es zwei Studien, die zu dem Ergebnis kommen, dass das neonatale Outcome mit und ohne Chorioamnionitis nach PPRoM gleich ist [83; 97]. Der Nachteil z.B. der Studie von Osmanagaoglu et al. ist, dass die Diagnose Chorioamnionitis nur klinisch gestellt wurde und nicht histologisch gesichert. Die Untersuchung von McElrath et al. kommt zu der Aussage, dass aufsteigende transzervikale Infektionen nach PPRoM nicht zu einer höheren Morbidität führen. Allerdings vergleicht sie nicht direkt die beiden Gruppen mit und ohne Chorioamnionitis nach PPRoM. Sie berichtet über ein erhöhtes Risiko für Chorioamnionitis mit zunehmender Latenzzeit, konnte aber keine Zunahme des Risikos für IVH oder Sepsis mit steigender Latenzzeit zeigen.

Vorliegende Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit von Infektionen am ersten Lebenstag bei Kindern mit AIS größer ist, als bei Kindern ohne AIS (34 % vs. 9 %).

Der Vorteil dieser Untersuchung gegenüber den oben erwähnten ist, dass Infektionen am ersten Lebenstag betrachtet wurden. Somit konnte besser der direkte Einfluss der intrauterinen Infektion untersucht werden. Bei den vorherigen Studien konnte es sich auch um Infektionen zu einem späteren Zeitpunkt handeln.

Ein Nachteil der vorliegenden Untersuchung ist, dass sich bei der Diagnose „AIS“ auf Angaben in den Arztbriefen verlassen wurde. Weiterhin konnte es sich auch nur um die klinische Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms handeln.

Weitere größere Untersuchungen sind hier notwendig, um die Risiken für das Kind bei Amnioninfekt besser einschätzen zu können. Um den Einfluss des Amnioninfekts auf kindliche Infektionen zu untersuchen, sollten Infektionen am ersten Lebenstag betrachtet werden. Weiterhin fehlen Langzeituntersuchungen von Kindern, die nach AIS geboren wurden. Außerdem sollten Untergruppen nach Gestationswochen gebildet werden, um den Einfluss des Gestationsalters auf die Häufigkeit von Infektionen zu verringern.

5.3 Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Nutzen und Risiken der Schwangerschaftsverlängerung vor 32 + 0 SSW aufzuzeigen. Diese Untersuchung deutet daraufhin, dass ca. ab 28+0 SSW eine Schwangerschaftsverlängerung evtl. Risiken, wie Hirnblutungen oder Infektionen mit sich bringt. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen für diese Untersuchung noch stark limitiert waren. Bis jetzt stellt diese Arbeit die einzige Untersuchung dar, die das neonatale Outcome nach Schwangerschaftsverlängerung in Untergruppen nach SSW bei stationärer Aufnahme vergleicht. Ebenso fehlen Studien zu vorzeitigen Wehen.

Nach Simhan et al. sollte ab 33+0 SSW keine Schwangerschaftsverlängerung bei PPRM mehr stattfinden, da dann die Risiken bei Schwangerschaftsverlängerung gegenüber den Risiken bei sofortiger Entbindung deutlich überwiegen [111]. Auch die DGGG-Leitlinien zum Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung empfehlen bei PROM \geq 34 +0 Wochen eine aktive Beendigung der Schwangerschaft nach 12-24 Std. (wenn kein spontaner Wehenbeginn einsetzt) [6].

Diese Arbeit wirft nun die Frage auf, ob nicht schon früher ab 28+0 bzw. 29+0 SSW eine umgehende Entbindung besser ist, als eine Schwangerschaftsverlängerung. Und dies nicht nur bei VBS, sondern auch bei vorzeitigen Wehen.

Es zeigte sich nämlich, dass etwa ab 29+0 SSW keine signifikante Abnahme von frühgeburtsbedingten Komplikationen durch Schwangerschaftsverlängerung mehr erreicht werden konnte. Hingegen kann eine Erhöhung des Risikos für Hirnblutungen und Infektionen bei Schwangerschaftsverlängerung ab ca. 29+0 SSW nicht ausgeschlossen werden.

Es besteht ein dringender Bedarf nach größeren Studien die dem behandelnden Arzt die Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaftsverlängerung erleichtern. Diese sollten sowohl für vorzeitige Wehen, als auch für vorzeitigen Blasensprung durchgeführt werden.

Des Weiteren wären Unterteilungen nach SSW bei stationärer Aufnahme mit anschließendem Vergleich zwischen verschiedenen Tagen an Schwangerschaftsverlängerung, wie in dieser Arbeit, sinnvoll. Insbesondere sollte das neonatale Outcome bei SSV ab 28+0 SSW untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Weltweit kann ein Anstieg der Frühgeburtlichkeit beobachtet werden. Die Frühgeburtlichkeit stellt eines der wichtigsten Gebiete der Gynäkologie bzw. Geburtshilfe dar, und erfordert, als Grenzgebiet zwischen der Gynäkologie und der Neonatologie, eine enge Zusammenarbeit beider Fachgebiete.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es Nutzen und Risiken der Schwangerschaftsverlängerung vor SSW 32 + 0 zu untersuchen, um dem behandelnden Arzt die Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaftsverlängerung, je nach Gestationsalter, zu erleichtern.

Hierfür wurden retrospektiv die Daten von 233 Frauen, die im Zeitraum vom 01.07.2003 bis 12.09.2006 mit $< 32 + 0$ Schwangerschaftswochen stationär aufgenommen wurden, und deren 288 Kindern erhoben.

Nachfolgend eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

- Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer vom vorzeitigen Blasensprung bis zur Geburt das Risiko für neonatale Infektionen steigt. (Verglichen wurde die Häufigkeit von Infektionen am ersten Lebenstag zwischen einer Latenzzeit von > 1 Woche und ≤ 1 Woche).
- Je länger die Latenzzeit nach vorzeitigem Blasensprung desto größer das Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom.
- Die Häufigkeit von Infektionen am ersten Lebenstag ist bei Kindern mit AIS größer, als bei Kindern ohne AIS (34 % vs. 9 %).
- Zusammenhang zwischen Infektion und Hirnblutung: Sowohl bei Geburt zwischen 22+0 und 29+6 GW ($n = 108$), als auch bei Geburt zwischen 30+0 und 36+6 GW ($n = 157$) konnte gezeigt werden, dass die Kinder mit Infektion signifikant mehr Hirnblutungen haben, als diejenigen ohne Infektion.
- Ab 28+0 SSW hat Schwangerschaftsverlängerung kaum noch eine Abnahme von frühgeburtsbedingten Komplikationen mehr zur Folge.

Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig, da eine Erhöhung des Risikos für Hirnblutungen und Infektionen bei SSV ab 28+0 SSW nicht ausgeschlossen werden kann. Um das beste Vorgehen für Mutter und Kind je nach SSW bei stationärer Aufnahme und Aufnahmediagnose zu ermöglichen, und um Langzeitschäden zu vermeiden, sind weitere Untersuchungen sehr wichtig.

7 Literaturverzeichnis

- 1 (1970). "The prevention of perinatal mortality and morbidity. Report of a WHO Expert Committee." World Health Organ Tech Rep Ser **457**: 1-60.
- 2 (1994). "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes." NIH Consens Statement **12**(2): 1-24.
- 3 (2001). "Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000." Obstet Gynecol **98**(1): 144-50.
- 4 (2005). "Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V, Banz Nr. 205."
- 5 (2006). "DGGG : Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt." AWMF 015/025.
- 6 (2006). "DGGG : Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung." AWMF 015/029.
- 7 (2006). "Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft." Speculum **24**(18-22).
- 8 (2006). "Preterm birth: crisis and opportunity." Lancet **368**(9533): 339.
- 9 (2007). "ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists." Obstet Gynecol **109**(4): 1007-19.
- 10 Adams-Chapman, I. and B. J. Stoll (2006). "Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant." Curr Opin Infect Dis **19**(3): 290-7.
- 11 Ananth, C. V. and A. M. Vintzileos (2006). "Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes." J Matern Fetal Neonatal Med **19**(12): 773-82.
- 12 Ancel, P. Y. (2004). "Perspectives in the prevention of premature birth." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **117 Suppl 1**: S2-5.
- 13 August Fuhr, N., C. Becker, et al. (2006). "Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study." J Perinat Med **34**(3): 203-6.
- 14 Baraldi, E. and M. Filippone (2007). "Chronic lung disease after premature birth." N Engl J Med **357**(19): 1946-55.
- 15 Baud, O., L. Foix-L'Heliass, et al. (1999). "Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants." N Engl J Med **341**(16): 1190-6.
- 16 Baud, O. and A. Sola (2007). "Corticosteroids in perinatal medicine: how to improve outcomes without affecting the developing brain?" Semin Fetal Neonatal Med **12**(4): 273-9.
- 17 Behrman, R. E. and A. S. Butler (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention, The National Academies Press, Institute of Medicine (IOM).
- 18 Beinder, E. (2006). "Drohende Frühgeburt." Gynäkologe **39**: 299-310.
- 19 Beinder, E. and K. Vetter (2007). "Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit." Gynäkologe **40**: 279-289.
- 20 Berghella, V., A. O. Odibo, et al. (2005). "Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data." Obstet Gynecol **106**(1): 181-9.

- 21 Bergmann, R. L. and J. W. Dudenhausen (2003). "Prädiktion und Prävention der Frühgeburt." Gynäkologe **36**: 391-402.
- 22 Berkman, N. D., J. M. Thorp, Jr., et al. (2003). "Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence." Am J Obstet Gynecol **188**(6): 1648-59.
- 23 Cavalieri, R. L. and W. R. Cohen (2006). "Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks?" J Matern Fetal Neonatal Med **19**(5): 265-9.
- 24 Chandiramani, M. and A. Shennan (2006). "Preterm labour: update on prediction and prevention strategies." Curr Opin Obstet Gynecol **18**(6): 618-624.
- 25 Combs, C. A., M. McCune, et al. (2004). "Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes." Am J Obstet Gynecol **190**(6): 1723-8; discussion 1728-31.
- 26 Costeloe, K., E. Hennessy, et al. (2000). "The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability." Pediatrics **106**(4): 659-71.
- 27 Cox, S. M. and K. J. Leveno (1995). "Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation." Obstet Gynecol **86**(6): 875-9.
- 28 Crowley, P. (2000). "Prophylactic corticosteroids for preterm birth." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000065.
- 29 Crowther, C. A. (2001). "Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy." Cochrane Database Syst Rev(1): CD000110.
- 30 da Fonseca, E. B., R. E. Bittar, et al. (2003). "Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study." Am J Obstet Gynecol **188**(2): 419-24.
- 31 Dammann, O., A. Leviton, et al. (2005). "Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome." Bjog **112 Suppl 1**: 4-9.
- 32 Di Renzo, G., E. Al Saleh, et al. (2006). "Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus?" Bjog **113 Suppl 3**: 72-7.
- 33 Di Renzo, G. C. and L. C. Roura (2006). "Guidelines for the management of spontaneous preterm labor." J Perinat Med **34**(5): 359-66.
- 34 Dodd, J. M. and C. A. Crowther (2005). "Hospitalisation for bed rest for women with a triplet pregnancy: an abandoned randomised controlled trial and meta-analysis." BMC Pregnancy Childbirth **5**(1): 8.
- 35 Drakeley, A. J., D. Roberts, et al. (2003). "Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials." Obstet Gynecol **102**(3): 621-7.
- 36 Farina, A., E. S. LeShane, et al. (2005). "High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: a risk factor for spontaneous preterm delivery." Am J Obstet Gynecol **193**(2): 421-5.
- 37 Fonseca, E. B., E. Celik, et al. (2007). "Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix." N Engl J Med **357**(5): 462-9.
- 38 Fujiwara, T. and H. Maeta (1980). "Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease." Lancet **1**: 55-59.
- 39 Genzel-Boroviczény, O. and K. Friese (2006). "Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit." Deutsches Ärzteblatt **28-29**: 1960-1964.
- 40 Gibson, A. T. (2007). "Outcome following preterm birth." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.
- 41 Gilbert, W. (2006). "The cost of preterm birth: the low cost versus high value of tocolysis." Bjog **113**(s3): 4-9.

- 42 Goepfert, A. R. and R. Goldenberg (2004). "Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth." Obstetrics and Gynecology **104**(4): 777-783.
- 43 Goffinet, F. (2005). "Primary predictors of preterm labour." Bjog **112 Suppl 1**: 38-47.
- 44 Goldenberg, R. L., W. W. Andrews, et al. (2006). "The Alabama preterm birth study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32-week newborns with various markers of intrauterine infection." Am J Obstet Gynecol **195**(4): 1020-4.
- 45 Goldenberg, R. L., A. R. Goepfert, et al. (2005). "Biochemical markers for the prediction of preterm birth." Am J Obstet Gynecol **192**(5 Suppl): S36-46.
- 46 Gomez, R., R. Romero, et al. (2005). "Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes." Am J Obstet Gynecol **192**(2): 350-9.
- 47 Gortner, L. and E. Landmann (2005). "Prognose extrem unreifer Frühgeborener." Monatsschrift Kinderheilkunde **153**: 1148-1156.
- 48 Grimes-Dennis, J. and V. Berghella (2007). "Cervical length and prediction of preterm delivery." Curr Opin Obstet Gynecol **19**(2): 191-5.
- 49 Groom, K. M. (2007). "Pharmacological prevention of prematurity." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.
- 50 Hack, M., D. J. Flannery, et al. (2002). "Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants." N Engl J Med **346**(3): 149-57.
- 51 Hagberg, H. and B. Jacobsson (2005). "Brain injury in preterm infants--what can the obstetrician do?" Early Hum Dev **81**(3): 231-5.
- 52 Hagberg, H., C. Mallard, et al. (2005). "Role of cytokines in preterm labour and brain injury." Bjog **112 Suppl 1**: 16-8.
- 53 Harding, J. E., J. Pang, et al. (2001). "Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?" Am J Obstet Gynecol **184**(2): 131-9.
- 54 Hartling, L., R. Chari, et al. (2006). "A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes." J Matern Fetal Neonatal Med **19**(3): 177-87.
- 55 Hnat, M. D., B. M. Mercer, et al. (2005). "Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding." Am J Obstet Gynecol **193**(1): 164-8.
- 56 Hollier, L. M. (2005). "Preventing preterm birth: what works, what doesn't." Obstet Gynecol Surv **60**(2): 124-31.
- 57 Hutzal, C. E., E. M. Boyle, et al. (2008). "Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis." Am J Obstet Gynecol.
- 58 Iams, J. D. (2003). "Prediction and early detection of preterm labor." Obstet Gynecol **101**(2): 402-12.
- 59 Jacquemyn, Y. (2006). "Use of tocolytics: what is the benefit of gaining even more time?" Bjog **113 Suppl 3**: 78-80.
- 60 Jorgensen, A., Z. Alfirevic, et al. (2007). "Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss: individual patient data meta-analysis." Bjog.
- 61 Jotzo, M. (2006). "Wenn Leben mit Leid beginnt." Monatsschrift Kinderheilkunde **154**: 630-638.
- 62 Kenyon, S., M. Boulvain, et al. (2004). "Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review." Obstet Gynecol **104**(5 Pt 1): 1051-7.
- 63 Kenyon, S., K. Pike, et al. (2008). "Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial." Lancet **372**(9646): 1319-27.

- 64 Kenyon, S. L., D. J. Taylor, et al. (2001). "Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group." Lancet **357**(9261): 989-94.
- 65 Khashoggi, T. Y. (2004). "Outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes." Saudi Med J **25**(12): 1957-61.
- 66 Kiechle (2007). Gynäkologie und Geburtshilfe, Urban&Fischer.
- 67 King, J. and V. Flenady (2002). "Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes." Cochrane Database Syst Rev(4): CD000246.
- 68 Klebanoff, M. A., J. C. Carey, et al. (2001). "Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection." N Engl J Med **345**(7): 487-93.
- 69 Klein, L. L. and R. S. Gibbs (2005). "Infection and preterm birth." Obstet Gynecol Clin North Am **32**(3): 397-410.
- 70 Krampl, E. and K. Klein (2007). "[Prematurity in multiple pregnancies]." Gynakol Geburtshilfliche Rundsch **47**(2): 64-9.
- 71 Lam, F., N. B. Istwan, et al. (2005). "Evaluation of the pregnancy prolongation index (PPI) as a measure of success of obstetric interventions in the prevention of preterm birth and associated morbidities." Am J Obstet Gynecol **192**(6): 2047-52; discussion 2053-4.
- 72 Lamont, R. F. and A. N. Jaggat (2007). "Emerging drug therapies for preventing spontaneous preterm labor and preterm birth." Expert Opin Investig Drugs **16**(3): 337-45.
- 73 Lee, B. H., B. J. Stoll, et al. (2006). "Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone." Pediatrics **117**(5): 1503-10.
- 74 Lee, M. J., J. Davies, et al. (2004). "Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes." Obstet Gynecol **103**(2): 274-81.
- 75 Leitich, H. (2005). "Controversies in diagnosis of preterm labour." Bjog **112 Suppl 1**: 61-3.
- 76 Lieman, J. M., C. G. Brumfield, et al. (2005). "Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery?" Obstet Gynecol **105**(1): 12-7.
- 77 Liggins, G. C. and R. N. Howie (1972). "A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants." Pediatrics **50**(4): 515-25.
- 78 Linder, N., O. Haskin, et al. (2003). "Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study." Pediatrics **111**(5 Pt 1): e590-5.
- 79 Logghe, H. and J. J. Walker (2004). "Towards improved neonatal outcome: future strategies." Semin Fetal Neonatal Med **9**(6): 491-8.
- 80 Lopez Bernal, A. (2007). "Overview. Preterm labour: mechanisms and management." BMC Pregnancy Childbirth **7 Suppl 1**: S2.
- 81 Makrigiannakis, A., M. Semmler, et al. (2007). "Maternal serum corticotropin-releasing hormone and ACTH levels as predictive markers of premature labor." Int J Gynaecol Obstet **97**(2): 115-9.
- 82 Marlow, N., D. Wolke, et al. (2005). "Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth." N Engl J Med **352**(1): 9-19.
- 83 McElrath, T. F., E. N. Allred, et al. (2003). "Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation." Am J Obstet Gynecol **189**(3): 794-8.

- 84 Medina, T. M. and D. A. Hill (2006). "Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management." Am Fam Physician **73**(4): 659-64.
- 85 Meis, P. J., M. Klebanoff, et al. (2003). "Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate." N Engl J Med **348**(24): 2379-85.
- 86 Mercer, B. M. (2003). "Preterm premature rupture of the membranes." Obstet Gynecol **101**(1): 178-93.
- 87 Mercer, B. M., L. G. Crocker, et al. (1993). "Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial." Am J Obstet Gynecol **169**(4): 775-82.
- 88 Mercer, B. M. and A. A. Merlino (2009). "Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth." Obstet Gynecol **114**(3): 650-68.
- 89 Moutquin, J. M. (2003). "Classification and heterogeneity of preterm birth." Bjog **110 Suppl 20**: 30-3.
- 90 Muntau, A. (2004). Intensivkurs Pädiatrie, Urban & Fischer Verlag.
- 91 Murphy, D. J. (2007). "Epidemiology and environmental factors in preterm labour." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.
- 92 Naef, R. W., 3rd, J. R. Allbert, et al. (1998). "Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management." Am J Obstet Gynecol **178**(1 Pt 1): 126-30.
- 93 Norman, J. E. (2007). "Cervical function and prematurity." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.
- 94 Ogunyemi, D. (2005). "A comparison of the effectiveness of single-dose vs multi-dose antenatal corticosteroids in pre-term neonates." J Obstet Gynaecol **25**(8): 756-60.
- 95 Ogunyemi, D., M. Murillo, et al. (2003). "The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants." J Matern Fetal Neonatal Med **13**(2): 102-9.
- 96 Ohlsson, A., R. Walia, et al. (2005). "Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003481.
- 97 Osmanagaoglu, M. A., S. Unal, et al. (2005). "Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes." Arch Gynecol Obstet **271**(1): 33-9.
- 98 Ovalle, A., R. Romero, et al. (2006). "Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation?" J Matern Fetal Neonatal Med **19**(8): 453-64.
- 99 Pararas, M. V., C. L. Skevaki, et al. (2006). "Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **25**(9): 562-9.
- 100 Polam, S., A. Koons, et al. (2005). "Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants." Arch Pediatr Adolesc Med **159**(11): 1032-5.
- 101 Ramsey, P. S., J. M. Lieman, et al. (2005). "Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes." Am J Obstet Gynecol **192**(4): 1162-6.
- 102 Resnik, R. (2005). "Issues in the management of preterm labor." J Obstet Gynaecol Res **31**(5): 354-8.
- 103 Roberts, D. and S. Dalziel (2006). "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD004454.

- 104 Roos, R. and O. Genzel-Boroviczény (2003). Neonatologie - Das Neo-ABC, Georg Thieme Verlag.
- 105 Rouse, D. J., S. N. Caritis, et al. (2007). "A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins." N Engl J Med **357**(5): 454-61.
- 106 Saigal, S., L. den Ouden, et al. (2003). "School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts." Pediatrics **112**(4): 943-50.
- 107 Sanchez-Ramos, L., A. M. Kaunitz, et al. (2005). "Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials." Obstet Gynecol **105**(2): 273-9.
- 108 Shah, S. S. and A. Ohlsson (2006). "Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants." Cochrane Database Syst Rev(1): CD004213.
- 109 Shennan, A., S. Crawshaw, et al. (2006). "A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study." Bjog **113**(1): 65-74.
- 110 Shennan, A. H. and S. Bewley (2006). "Why should preterm births be rising??" Bmj **332**(7547): 924-5.
- 111 Simhan, H. N. and T. P. Canavan (2005). "Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies." Bjog **112 Suppl 1**: 32-7.
- 112 Simhan, H. N. and S. N. Caritis (2007). "Prevention of preterm delivery." N Engl J Med **357**(5): 477-487.
- 113 Smith, G., C. Rafuse, et al. (2005). "Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabour rupture of the membranes of women in Canada." J Obstet Gynaecol Can **27**(6): 547-53.
- 114 Smith, G. C., I. Shah, et al. (2006). "Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity." Int J Epidemiol **35**(5): 1169-77.
- 115 Sosa, C., F. Althabe, et al. (2004). "Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003581.
- 116 Speer, C. P. (2002). "Surfactant substitution therapy." Monatsschrift Kinderheilkunde **150**: 659-668.
- 117 Spinillo, A., F. Viazzi, et al. (2004). "Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity." Am J Obstet Gynecol **191**(1): 217-24.
- 118 Spong, C. Y., P. J. Meis, et al. (2005). "Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery." Am J Obstet Gynecol **193**(3 Pt 2): 1127-31.
- 119 Steer, P. (2005). "The epidemiology of preterm labour." Bjog **112 Suppl 1**: 1-3.
- 120 Stoll, B. J., N. I. Hansen, et al. (2004). "Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection." Jama **292**(19): 2357-65.
- 121 Tan, T. C., K. Devendra, et al. (2006). "Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review." Singapore Med J **47**(5): 361-6.
- 122 To, M. S., Z. Alfirevic, et al. (2004). "Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial." Lancet **363**(9424): 1849-53.
- 123 Tribe, R. M. (2007). "A translational approach to studying preterm labour." BMC Pregnancy Childbirth **7 Suppl 1**: S8.

- 124 Varner, M. W. and M. S. Esplin (2005). "Current understanding of genetic factors in preterm birth." Bjog **112 Suppl 1**: 28-31.
- 125 Viscardi, R. M., C. K. Muhumuza, et al. (2004). "Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants." Pediatr Res **55**(6): 1009-17.
- 126 Wen, S. W., G. Smith, et al. (2004). "Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome." Semin Fetal Neonatal Med **9**(6): 429-35.
- 127 Whitelaw, A. (2007). "Does Apgar score predict outcome in individual extremely preterm infants?" Acta Paediatr **96**(2): 154-5.
- 128 WHO (2006). Neonatal and Perinatal Mortality : Country, Regional and Global Estimates.
- 129 Wolfensberger, A., R. Zimmermann, et al. (2006). "Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes." Fetal Diagn Ther **21**(4): 366-73.
- 130 Wolff, F. (2007). "Grenzen des Lebens." Gynäkologe **40**: 78-84.
- 131 Wood, N. S., K. Costeloe, et al. (2003). "The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **88**(6): F492-500.

8 Anhang

8.1 Kollektiv: Aufnahme vor 22+0 SSW

Im untersuchten Zeitraum wurden 13 Frauen vor der Lebensfähigkeit des Kindes, bzw. vor 22+0 SSW, aufgenommen.

Tab. 36: Daten der Mütter (n = 13; Mehrfachnennungen möglich)

Variable	Median (Minimum – Maximum) bzw. % (n)
SSW bei stationärer Aufnahme	20. (13. – 22.)
Alter bei stationärer Aufnahme	31 (25 – 41)
Einling	92 % (12)
Zwilling	8 % (1)
Drillinge	0 % (0)
Vorzeitiger Blasensprung (VBS)	38 % (5)
Vorzeitige Wehen (ohne VBS)	61 % (8)
IUWR	8 % (1)
HELLP	0 % (0)
Präeklampsie	0 % (0)
Blutungen	46 % (6)
Plazenta praevia	0 % (0)
Vorzeitige Plazentalösung	8 % (1)
Fetofetales Transfusionsyndrom	0 % (0)
RDS-Prophylaxe	100 % (13)

Aufnahmediagnose

Fünf Frauen wurden mit vorzeitigem Wehen aufgenommen, vier mit Zervixinsuffizienz, drei mit vorzeitigem Blasensprung und eine Frau mit vorzeitiger Plazentalösung.

Schwangerschaftsverlängerung

Im Median wurde die Schwangerschaft 80 Tage verlängert (Min. 43; Max. 195).

Acht Frauen (61%) haben eine Cerclage erhalten.

Tab. 37: Daten der Kinder (n = 14)

Variable	% (N) bzw. Median (Min. – Max.)
Geschlecht männlich	50 % (7)
weiblich	50 % (7)
Gewicht (g)	1310 (520 – 3600)
GA	31. (24. – 42.)
Apgar 1	8 (5 – 9)
Apgar 5	9 (7 – 10)
Apgar 10	10 (9 – 10)
CRIB (n = 11)	1 (0 – 8)

Die Kinder wurden im Median zwischen 30+0 und 30+6 Gestationswochen geboren.

Komplikationen der Kinder (n = 14)

Drei Kinder hatten während ihres stationären Aufenthalts eine Infektion. Zwei Kinder hatten eine Hirnblutung Grad 1. Ein ANS lag bei drei Kindern und eine ROP bei zwei Kindern vor.

Ein Kind ist an respiratorischem Versagen gestorben.

8.2 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR)

Fünfzehn Prozent der 288 Kinder (n=44) hatten eine IUWR.

Der Median der stationären Aufnahme der Mütter lag zwischen 28+0 und 28+6 SSW (Min. 19.SSW, Max. 32.SSW).

Die Kinder wurden im Median zwischen 31+0 und 31+6 GW geboren (Min. 26.GW, Max. 41.GW).

Bei drei Kindern (7 %) lag in der Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom vor, bei sieben Kindern (16 %) eine Präeklampsie.

Sechszwanzig der 44 Kinder sind männlich (59 %).

Drei Kinder (7 %) sind verstorben. Zwei an intrauterinem Fruchttod (29.GW, 460g und 26.GW, 355g), eines an respiratorischem Versagen.

In der Gruppe derer, die vor der Lebensfähigkeit bis einschließlich 24+6 SSW stationär aufgenommen wurden (n = 7) betrug die Zeit von stationärer Aufnahme bis Geburt im Median 48 Tage (Min. 3, Max. 110).

Bei den Schwangeren, die zwischen 25+0 und 28+6 SSW aufgenommen wurden (n = 16), war dieser Zeitraum im Median 9,5 Tage (Min. 0, Max. 35) lang.

Bei stationärer Aufnahme zwischen 29+0 und 31+6 SSW (n = 21) betrug dieser Zeitraum im Median 7 Tage (Min 0, Max 68).

Der mediane Zeitraum von stationärer Aufnahme bis Geburt unterscheidet sich signifikant zwischen diesen drei Gruppen (p = 0,032; Kruskal-Wallis Test).

9 Danksagung

Besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény für die freundliche Überlassung dieses sehr interessanten Themas, dafür dass sie mir jederzeit bei Fragen weitergeholfen hat, und für zahlreiche Anregungen.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Frau Dr. rer. biol. hum. Dorothee B. Bartels vom Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover, die mich bei der statistischen Auswertung meiner Daten tatkräftig unterstützt hat. Ihre zahlreichen, sehr hilfreichen Anregungen haben mir die statistische Auswertung erst ermöglicht.

Herrn Prof. Dr. med. Franz Kainer danke ich für die freundliche Hilfe bei der Beantwortung meiner zahlreichen gynäkologischen Fragen.

Auch danke ich Frau Dr. med. Martina von Poblitzki, die mir bei dem Einstieg in meine Doktorarbeit sehr geholfen hat.

Inbesondere möchte ich mich auch bei den sehr hilfsbereiten und immer freundlichen Archivmitarbeitern für ihre geduldige Hilfe bei der Aktensuche bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und Ermutigung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

10 Lebenslauf

Uta Winckel

- Geboren:** 06.03.1983 in München
- Eltern:** Dipl. Kfm. Waldemar Winckel
Dipl. Psych. Elke Winckel
- Grundschule:** September 1989 – Juli 1993 Aufkirchen
- Gymnasium:** September 1993 – Juli 2002 Gymnasium Starnberg
Leistungskurse Mathematik, Französisch
Facharbeit in Mathematik
Abiturnote 1,3
- Sprachen:** - 1999 Austausch mit der australischen Geelong Grammar School
- 2000 Sprachkurs in Frankreich (Montpellier)
- Studium:** LMU: Beginn des Humanmedizinstudiums WS 2002
- Physikum: September 2004 – Note 2
 - Famulaturen:
 - 1) 07.03.2005 – 05.04.2005 Neurochirurgie Großhadern
 - 2) 01.08.2005 – 31.08.2005 Unfallchirurgie Murnau
 - 3) 07.03.2006 – 05.04.2006 Praxis Allgemeinmedizin
 - 4) 21.08.2006 – 19.09.2006 Anästhesie Murnau
 - Praktisches Jahr:

Chirurgie: 10.12.2007 – 30.03.2008
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Anästhesie: 31.03.2008 – 25.05.2008
Kreisklinik Fürstenfeldbruck

26.05.2008 – 20.07.2008
University of Washington/Seattle/USA

(Children's Hospital,
University of Washington Medical Center,
Harborview Medical Center,
Veterans Affairs)

Innere Medizin: 18.08.2008 – 07.12.2008
Klinikum Traunstein

Beruf: seit 01.08.2009 Assistenzärztin in der Anästhesiologie am
Klinikum der Universität München

Hobbys: Bergwandern, Skifahren, 11 Jahre Klavier, 10 Jahre
Ballett, Fitness