

Universität Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztlicher Direktor: **Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg**

**Perinatales Outcome von Frühgeborenen
vor der 28. SSW von Müttern mit
vorzeitigem Blasensprung oder Infektion
im Vergleich zu allen anderen
Frühgeborenen im Ulmer Kollektiv**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von:
Katharina Grau
geb. in Augsburg
2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Katharina Hancke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heike von Baum

Tag der Promotion: 25.04.2013

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Frühgeburt	1
1.2 Vorzeitiger Blasensprung	3
1.3 Amnioninfektionssyndrom	4
1.4 Präeklampsie	5
1.5 Lungenreifeinduktion	7
1.6 Das perinatale Outcome	7
1.7 Fragestellung	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Datenerhebung	13
2.2 Kollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3 Statistische Auswertung	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Anamnestische Daten, mütterliche Risikofaktoren und Management	18
3.2 Kindliche Daten	28
3.3 Primärer Endpunkt - Kindliche Mortalität	30
3.4 Sekundäre Endpunkte - Neonatales Outcome	32
3.5 Einflussfaktoren auf die kindliche Mortalität	39
3.6 Einflussfaktoren auf das perinatale Outcome im Gesamtkollektiv	41
4 Diskussion	50
4.1 Mortalität	50
4.2 Einflussfaktoren auf die kindliche Mortalität	51
4.3 Neonatales Outcome	53
4.4 Stärken und Schwächen dieser Studie	64
5 Zusammenfassung	65
6 Literaturverzeichnis	67

7	Abbildungsverzeichnis	78
8	Tabellenverzeichnis	80
	Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
CI	Konfidenzintervall
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
g	Gramm
GBS	Streptokokken der Gruppe B nach Lancefield
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGFBP	Insulin like growth factor binding protein
IL-6	Interleukin-6
LRI	Lungenreifeinduktion
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Med.	Medium
MW	Mittelwert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PMA	postmenstrual age
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PROM	premature rupture of membranes
RDS	Atemnotsyndrom

ROP	Retinopathia praematurorum
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrose-Faktor-Alpha
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
vWTK	Vorzeitige Wehentätigkeit

1 Einleitung

1.1 Frühgeburt

1.1.1 Definition

Als Frühgeburt werden alle Geburten vor der 37. SSW (< 259 Tage nach dem ersten Tag der letzten Menstruation) bezeichnet. Dabei unterscheidet man mäßig frühe Frühgeburten (32.-36. SSW) von sehr frühen Frühgeburten (< 32.SSW) [5].

1.1.2 Prävalenz

Epidemiologische Daten bezüglich Schwangerschaft und Geburt werden in Deutschland im Rahmen der Neonatalerhebungen auf Landesebene ermittelt. Der Anteil der sehr frühen Frühgeburten (< 32.SSW) an allen Geburten in Baden-Württemberg beträgt etwa 9%. Bei der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Geburten vor der 28. SSW berücksichtigt, was einem Anteil von 3% bezogen auf alle Geburten entspricht [106-110].

1.1.3 Ursachen, Symptome und Risikofaktoren

In einer multizentrischen prospektiven Studie konnten Mc Elrath et al. folgende Ursachen der Frühgeburlichkeit vor der 28 SSW aufzeigen:

Zu 40% lag den Frühgeburten eine vorzeitige Wehentätigkeit (vWTK) zu Grunde. Bei 23% der Geburten war ein vorzeitiger Blasensprung verantwortlich und bei 18% eine Präeklampsie. In 11% der Fälle trat eine vorzeitige Plazentalösung auf. Weitere Gründe für Frühgeburten vor der 28. SSW waren das Auftreten einer Zervixinsuffizienz (5%) und fetale Indikationen bzw. eine intrauterine Wachstumsretardierung (3%) [99].

Außerdem ist eine Kategorisierung in mütterliche, fetale und sozioökonomische Ursachen möglich:

Tabelle 1: Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt nach Wolff [155]

Mütterliche Ursachen	Vorrausgegangene Früh-/Fehlgeburt
	Alter (<20 und > 40 Jahre)
	Über-/ Untergewicht
	Genussmittel/ Drogenmissbrauch
	Präeklampsie
	Infektionen
	Schwere mütterliche Erkrankungen
	Stoffwechselerkrankungen
	Uterine Störungen
Fetale Ursachen	Fehlbildungen
	Mehrlingsgravidität
	Polyhydramnie
	Intrauterine Retardierung
	Infektionen
	Fetale Erkrankungen
Sozioökonomische Faktoren	Stress, Überbelastung, Partnerbeziehung
	Sozial- und Bildungsstand

1.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese

Intrauterine Infektionen, die bei etwa 40% der Frühgeburten nachweisbar sind, sind häufig mit einer proinflammatorischen Antwort durch Zytokine, wie dem Tumornekrose-Faktor-

Alpha (TNF- α) und dem Interleukin-6 (IL-6) vergesellschaftet. Die Zytokinbildung führt zur Freisetzung von Prostaglandinen und diese wiederum zur Zervixinsuffizienz.

Faktoren, welche stressbedingt sind, sowie vermehrtes Uterusvolumen haben vielmehr die Ausschüttung von Adrenalin mit Bildung von Oxytocin zur Folge. Beide Wege können mit oder ohne Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprungs zu einer Frühgeburt führen [114, 155].

1.2 Vorzeitiger Blasensprung

Vom „rechtzeitigen Blasensprung“ unter dem man die Ruptur der Eihäute am Ende der Eröffnungsphase versteht, sind der „frühzeitige Blasensprung“ während der Eröffnungsphase und der „vorzeitige Blasensprung“ (engl.: premature rupture of membranes = PROM), welcher vor einer regelmäßigen Wehentätigkeit erfolgt, zu unterscheiden.

Bei etwa 20% aller Geburten kommt es zu einem vorzeitigen Blasensprung [43]. Ereignet sich vor der 37. SSW ein vorzeitiger Blasensprung, so wird dieser als „früher vorzeitiger Blasensprung“ (engl.: preterm premature rupture of membranes = PPRM) bezeichnet. Hiermit ist nach Caughey in 2-4% der Einlingsschwangerschaften zu rechnen [28].

Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, das zu einem vorzeitigen Blasensprung führt. Einen wichtigen Teil scheinen aufsteigende Infektionen des Urogenitaltrakts auszumachen. Einige Erreger, wie Streptokokken der Gruppe B (GBS) und Staphylococcus aureus, sowie weitere Erreger, die eine bakterielle Vaginose verursachen können, sind in der Lage Proteasen zu sezernieren. Diese dauern das Kollagen der Eihäute an, welche dadurch an Stabilität einbüßen und in Folge dessen einreißen [84]. Allerdings konnten auch erhöhte Konzentrationen von amniotischen Matrix-Metalloproteasen bei Frauen, bei denen ein früher vorzeitiger Blasensprung ohne bestehende Infektion auftrat, nachgewiesen werden. Dieser Nachweis gelang jedoch bei einem vorzeiten Blasensprung nach der 37.SSW nicht [114].

Anamnestisch äußert sich ein vorzeitiger Blasensprung durch plötzlichen Fruchtwasserabgang, der zu meist fortbesteht. Durch eine gynäkologische Untersuchung mit Spekulum-

einstellung ist ein möglicher vorzeitiger Blasensprung objektivierbar und in 90% der Fälle durch das klinische Erscheinungsbild diagnostizierbar. Mit dem Amnicheck® steht ein biochemisches Nachweisverfahren zur Verfügung mit dem Insulin like growth factor binding protein (IGFBP), welches ausschließlich intraamniotisch vorkommt, im Zervikalsekret nachweisbar ist. Durch eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen Vorhersagewert kann der Amnicheck® zum sicheren Ausschluss eines vorzeitigen Blasensprunges herangezogen werden [125].

Bei einem PPRM gilt es zunächst ein Amnioninfektionssyndrom (s. 1.3) auszuschließen bzw. zu verhindern. Entsprechend des GBS-Status der Mutter und dem Ergebnis der durchzuführenden mikrobiologischen Untersuchung im Rahmen von Zervikal- und Vaginalabstrichen ist eine Antibiose durchzuführen. Diese hat positive Auswirkungen auf die Inzidenz von Frühgeburtskomplikationen und senkt das Risiko für sepsisassoziierte Todesfälle bei Frühgeborenen [13, 35].

1.3 Amnioninfektionssyndrom

Bei einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) liegt eine prä- und/oder subpartale Infektion der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta, sowie des Kindes vor. In der Regel handelt es sich um Mischinfektionen, deren Erreger der vaginalen oder Anogenitalflora zuzuordnen sind [22]. So kommen unter anderem als mögliche Erreger Streptokokken der Gruppe A und B, Enterokokken, Escherichia coli, Gonokokken, Chlamydien, Trichomonaden, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum in Frage [16].

Begünstigt wird eine aufsteigende Infektion durch einen vorzeitigen Blasensprung, eine bakterielle Vaginose, Veränderungen der Portio uteri, schlechter sozialer Status und junges Alter der Mutter, sowie (häufige) geburtshilfliche Manipulationen [89, 120].

Man geht davon aus, dass etwa 2-4% aller Schwangerschaften von einer Amnioninfektion betroffen sind [22].

Das histologische Korrelat sind inflammatorische Zellinfiltrate der Plazenta, Eihäute und Nabelschnur [16].

Klinisch zeigt sich das Amnioninfektionssyndrom durch Fieber (rektale Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ bzw. axilläre Körpertemperatur $>37,5^{\circ}\text{C}$), fetale und/oder maternale Tachykardie, sowie erhöhte Entzündungsparameter der Mutter. Letztere beinhalten eine Konzentrationserhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und eine Leukozytose mit Linksverschiebung.

Fötides Fruchtwasser, ein druckdolenter Uterus oder ein Erregernachweis im Zervixabstrich oder Fruchtwasser können als weitere Kriterien zur Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms herangezogen werden. Besteht auch nur der Verdacht einer solchen Infektion sollte frühzeitig mit der Therapie begonnen werden. Ein konservatives Vorgehen mit einem ausreichend hochdosierten Breitspektrum-Antibiotikum ist bei milden Verläufen möglich. Unter dieser Therapie sollte ein CRP-Abfall zu beobachten sein [22]. Schreitet die Amnioninfektion fort, sollte die Schwangerschaft schnellst möglich beendet werden.

Eine gefürchtete mütterliche Komplikation ist die disseminierte intravasale Gerinnungsstörung, die eine engmaschige Gerinnungsdiagnostik erfordert. Desweiteren kann es bei der Mutter zur Entwicklung einer Sepsis und bei einer Infektion durch Streptokokken der Gruppe B zu einer Meningitis kommen.

Die kindliche Gefährdung besteht durch die bakterielle Infektion, die zu postpartaler Sepsis, Pneumonie, Meningitis, Otitis oder Gastroenteritis führen kann (s.a. Kap. 1.6 ff). Desweiteren ist das Risiko für eine Hirnblutung deutlich erhöht [22].

1.4 Präeklampsie

Die Präeklampsie gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Sie wird durch einen mütterlichen Hypertonus, d.h. systolische Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg und durch eine Proteinurie charakterisiert. Von einer Proteinurie bei einer Schwangeren spricht man ab einer Proteinmenge von 300mg im 24-Stunden-Urin [129, 148]. Ein Charakteristikum der Präeklampsie ist das Auftreten nach der 20. SSW bei einer bisher normotonen, nicht-proteinurischen Frau [26]. Bei etwa 1-7% der Schwangerschaften tritt diese Komplikation auf [148]. Sie ist für eine erhöhte fetale Morbidität und Mortalität verantwortlich, gefährdet aber auch durch mögliche schwere Verlaufsformen, wie eine Eklampsie, die durch tonisch-klonische Krämpfe gekennzeichnet

ist oder das HELLP-Syndrom (H=hemolysis, EL=elevated liver enzymes, LP = low platelets) die Gesundheit der Mutter.

Bisher konnte die Ätiologie der Präeklampsie noch nicht ausreichend geklärt werden, allerdings ist gesichert, dass eine veränderte Angiogenese und Trophoblasteninvasion einen wichtigen Faktor bei ihrer Entstehung darstellt [136, 154].

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben allerdings Frauen mit einem Body Mass Index >30, einer vorher bestehenden Nierenerkrankung, einem Alter >40 Jahre, positiven Familienanamnese oder einer bereits aufgetretenen Präeklampsie, sowie bei Nulliparität [18].

Bisher scheint eine präventive Maßnahme - vor allem bei Frauen mit schwerer Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft - die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (75-150 mg/ die) zu sein [9, 45]. Allerdings gelten eine pathologische Doppleruntersuchung ab 23. SSW, sowie eine schon manifeste Präeklampsie bzw. isolierte Hypertonie als absolute Kontraindikationen. Weder die Gabe der Vitamine C und E, noch die Einnahme Magnesiums oder Calciums konnten sich als wirksam bei der Reduktion des Präeklampsie-Risikos erweisen. Ebenso scheint der Einsatz von Fischölen ohne Wirkung zu sein [128].

Nach Empfehlungen der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) können zur Langzeittherapie der Hypertonie α -Methyl-Dopa als Mittel der ersten und kardioselektive Betablocker als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Als mögliche Alternative zur Magnesiumtherapie ist Diphenylhydantoin zu nennen. Zur Akuttherapie des Hypertonus können der Calciumantagonist Nifedipin bzw. Dihydralazin eingesetzt werden. Treten unter der Dihydralazingabe starke Nebenwirkungen auf oder erfolgt keine Wirkung, kann alternativ Urapidil eingesetzt werden. Die Blutdrucksenkung darf nur unter engmaschigen Kardiotokographie (CTG) - und Blutdruckmessungen erfolgen. Bei Vorliegen einer schweren Präeklampsie oder zentralnervösen Symptomen (Prodromalsymptomen, wie Unruhe und Hyperreflexie) wird eine antikonvulsive Therapie mit Magnesium i.v. empfohlen

Bei Gefährdung der kindlichen oder mütterlichen Gesundheit sollte eine möglichst rasche Beendigung der Schwangerschaft angestrebt werden [129].

1.5 Lungenreifeinduktion

Bei Frühgeburtsbestrebungen wird eine antenatale Gabe von halogenierten Kortikosteroiden (2x 12mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden) empfohlen, um die Reifung der fetalen Lunge zu akzelerieren (=Lungenreifung) und so das Risiko eines Respiratory-Distress-Syndromes (RDS) beim Frühgeborenen zu senken (s. Kap. 1.6.3) [102]. Ein weiterer Vorteil der Lungenreifeinduktion (LRI) ist die Reduktion der Inzidenz von intraventrikulären Hirnblutungen und auch eine Senkung der neonatalen Mortalität. Eine erhöhte Infektanfälligkeit unter den Frühgeborenen ist nach der Kortikoidsteroidapplikation - auch bei einem längeren Intervall zwischen Blasensprung und Geburt - nicht zu beobachten [116]. Allerdings konnte von French et al. in einer Kohortenstudie gezeigt werden, dass eine wiederholte Gabe mit einem geringeren Geburtsgewicht und einem um etwa 4% verringerten Kopfumfang vergesellschaftet ist, was wiederum Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung des Kindes haben kann [56, 66]. Für das Intervall zwischen Beginn der LRI und deren Abschluss (in der Regel 48 Stunden nach der erstmaligen Gabe) wird eine medikamentöse Tokolyse (Wehenhemmung), z.B. mit einem Calciumantagonisten (Adalat®) oder durch β 2-Sympathomimetika (Partusisten®), empfohlen.

1.6 Das perinatale Outcome

1.6.1 Neugeborenensepsis

Eine Neugeborenensepsis ist eine systemische inflammatorische Reaktion auf eine Infektion mit Nachweis von Bakterien in der Blutkultur. Man unterscheidet die Early-Onset-Sepsis, die innerhalb der ersten drei Lebensstage auftritt von der später auftretenden Late-Onset-Sepsis [95, 112]. Ausgehend von den Perinatalerhebungen des Landes Baden-Württemberg tritt bei 30-40% der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. SSW geboren wurden, eine Sepsis auf. Desweiteren werden in der aktuellen Literatur Inzidenzen von bis zu 81% angegeben [146, 149].

Die Infektion des Kindes kann vor, während und nach der Geburt erfolgen. Häufige Erreger sind Streptokokken der Gruppe B nach Lancefield (GBS), sowie gram-negative und

auch andere gram-positive Bakterien [47, 83]. In letzter Zeit scheint sich das Erregerspektrum zu Gunsten gram-negativer Keime zu verschieben. Als mögliche Ursache wird die Einführung der GBS-Prophylaxe diskutiert (prophylaktische Antibiose aller GBS-positiven Frauen unter Geburt) [47, 48].

Klinische Hinweise auf eine systemische bakterielle Infektion können unter anderem ein schlechter Allgemeinzustand mit Trinkschwäche, Hypothermie oder Fieber sein. Außerdem sollte beim Auftreten einer Tachykardie, Dys- oder Tachypnoe und/oder arteriellen Hypotonie an eine Sepsis gedacht werden. Desweiteren sind Verdauungsstörungen Hypo- und Hyperglykämien, respiratorische und metabolische Azidosen möglich.

Anamnestiche Faktoren bei der Diagnose einer Frühgeborenen-sepsis sind ein Intervall zwischen Blasensprung und Geburt von mehr als 18 Stunden, vorzeitige Wehentätigkeit, sowie grünes Fruchtwasser.

Da der Krankheitsverlauf häufig rasch progredient ist, sollte bei einem Verdacht auf eine Sepsis nach Abnahme der erforderlichen Blutkulturen unverzüglich mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie - meist einer Kombinationstherapie - begonnen werden. Abhängig vom Krankheitsverlauf können zusätzlich verschiedene Maßnahmen erforderlich sein, die neben der korrekten Antibiotikagabe einen wichtigen Teil des Behandlungsregimes ausmachen, um ein Organ- bzw. Multiorganversagen zu verhindern. Desweiteren kann es zu Blutungen, weiteren Infektionen und einer irreversiblen Hypotension mit Todesfolge kommen.

1.6.2 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Nekrotisierende Enterokolitis (engl.: necrotizing enterocolitis = NEC) ist eine akute intestinale Nekrose. Betroffen sind etwa 10% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g. Meist tritt die Erkrankung etwa 7-14 Tage nach der Geburt auf, wobei vor allem bei Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<1500 g) ein späterer Krankheitsbeginn möglich ist [32]. Das Geburtsalter der betroffenen Kinder korreliert negativ mit der Inzidenz der Erkrankung [140].

Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel und zeigt sich durch verschiedene Symptome einer gastrointestinalen Dysbalance. So können ein geblähtes Abdomen, Druckschmerz, intestinale Abwehrspannung und fehlende Peristaltik Hinweise auf eine NEC

sein. Weitere mögliche Symptome sind galliges oder blutiges Erbrechen, Magenreste, blutiger Stuhlgang oder auch Diarrhö.

Die Ätiologie der NEC ist weitestgehend unbekannt. Man geht davon aus, dass inflammatorische Mediatoren, sowie eine bakterielle Besiedelung und Störung der intestinalen Schleimhautbarriere an der Entstehung der Krankheit beteiligt sind. Postulierte Risikofaktoren sind Unreife, Keimbesiedelung des Darms, Hypoxie und intestinale Minderperfusion. Die Rolle der enteralen Ernährung als Risikofaktor ist umstritten [17, 31, 32], allerdings scheinen muttermilchernährte Frühgeborene seltener an einer NEC zu erkranken [101].

Die konservative Therapie ist vor allem supportiv. Wird eine NEC diagnostiziert sind die enterale Ernährung und eine eventuelle orale Verabreichung von Medikamenten sofort einzustellen und eine Magenablaufsonde einzubringen. Außerdem wird die Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums empfohlen. Bei schweren Verläufen mit Komplikationen, wie Darmperforationen und Peritonitiden ist eine chirurgische Intervention erforderlich.

1.6.3 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Das Atemnotsyndrom (engl.: respiratory distress syndrome = RDS) ist eine auf dem Boden eines Surfactantmangels entstehende akute Erkrankung der noch unreifen Lunge [42]. Durch das Kollabieren von Alveolen wird die pulmonale Compliance und funktionelle Residualkapazität vermindert, was zu Tachy- und/oder Dyspnoe, sternalen und interkostalen Einziehungen, Nasenflügeln, erhöhtem Sauerstoffbedarf und expiratorischem Stöhnen bei den betroffenen Frühgeborenen führt [70]. Betroffen sind etwa 60-93% aller Frühgeborenen extremer Unreife [30, 54, 146].

Als kausale Therapie ist die endotracheale Applikation von Surfactant möglich [147]. Durch die dennoch unvermeidbare Sauerstoffgabe und bei schwereren Fällen indizierte maschinelle Beatmung kann es zu weiteren Komplikationen, wie Infektionen, einem interstitiellen Lungenemphysem oder einem Pneumothorax kommen. Außerdem ist das Risiko für das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), wie auch der Frühgeborenen-Retinopathie erhöht [39, 139] (s. Kap. 1.5.4.u. 15.6.).

1.6.4 Bronchopulmonale Dysplasie

Unter der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) versteht man eine potentiell reversible chronische Lungenerkrankung, die vor allem Frühgeborene betrifft und eine Sauerstofftherapie bzw. maschinelle Beatmung über die 36. Woche postmenstrual age (PMA) hinaus erfordert. Bei extrem unreifen Frühgeborenen liegt die Inzidenz der BPD bei etwa 3-56% [21, 91, 152]. Neben der pulmonalen Unreife werden unter anderem Entzündungsprozesse, Infektionen, Sauerstofftoxizität, ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) und ein durch Beatmungstherapie entstandenes Barotrauma als mögliche Risikofaktoren in Betracht gezogen. Mögliche Spätfolgen der BPD sind eine erhöhte Infektanfälligkeit und die Entwicklung eines Cor pulmonale.

1.6.5 Intrazerebrale Hämorrhagie

Bei Frühgeborenen handelt es sich bei intrazerebralen Hämorrhagien vor allem um peri- und intraventrikuläre Blutungen.

Die Inzidenz liegt - abhängig vom jeweiligen Perinatalzentrum bzw. Kollektiv - zwischen 16 und 30% [72, 131, 146]. Die Hauptblutungsquelle sind Gefäße der Germinalmatrix. Die Gefäße dieser Hirnregion, die sich im Laufe der Hirnentwicklung nahezu vollständig zurückbildet, sind von geringer Reißfestigkeit. Auf Grund der hohen Vulnerabilität der Gefäßwände der germinalen Matrix kann es bei sub- und postpartalen Alterationen des zerebralen Blutflusses zu einer Gefäßruptur und konsekutiv zu einer peri- und/oder intraventrikulären Blutung kommen [15]. Desweiteren kommen Hypoxie, Hyperkapnie, Hypothermie, Beatmung und grobes Handling als belastende Faktoren hinzu.

Die Stadien der Hirnblutung werden nach L.A. Papile folgendermaßen eingeteilt [117]:

Stadium I: isolierte Blutung in die Germinalmatrix

Stadium II: intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation

Stadium III: intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation

Stadium IV: intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

Kinder mit Blutungen der Stadien III oder IV haben ein hohes Risiko kognitive Einschränkungen oder eine Zerebralparese zu erleiden. Außerdem ist in diesen schweren Fällen eine deutlich erhöhte Letalität zu beobachten [98]. Leichtere Blutungen haben dagegen eine gute Prognose.

1.6.6 Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum)

Bei der Retinopathia praematurorum (engl.: retinopathy of prematurity = ROP) handelt es sich um eine Störung der Vaskularisierung der noch unreifen Retina von Frühgeborenen. Sie ist mit einem Anteil von 10% die Hauptursache für Erblindung im Kindesalter in den Industrienationen und betrifft in einer höhergradigen Ausprägung (Stadium III-IV (s.u.)) etwa 16-30% aller überlebenden, extrem unreifer Frühgeborenen [52, 131]. Die durch Frühgeburtlichkeit bedingte Sauerstoffexposition führt zu der oben genannten Vaskularisationsstörung mit Obliteration der Gefäße und darauffolgender Vasoproliferation.

Als Risikofaktoren gelten ein geringes Geburtsgewicht (<1000g), extreme Unreife (Gestationsalter < 30.SSW), sowie maschinelle Beatmung und Sauerstofftherapie [139].

Die Diagnosestellung erfolgt durch Spiegelung des Augenhintergrunds. Gemäß der International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) erfolgt die Einteilung in folgende Stadien[63]:

Stadium I: Demarkationslinie

Stadium II: Leistenbildung

Stadium III: Leiste mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferation

Stadium IV: subtotale Amotio retinae

Stadium V: totale Amotio retinae

Im Stadium I und II ist bei etwa 85% der Kinder mit einer Spontanheilung zu rechnen. Eine Kryo- oder Laserkoagulation wird bei Vorliegen einer ROP im Stadium III durchgeführt [90]. Besteht eine partielle oder totale Netzhautablösung entsprechend Stadium IV oder V ist eine chirurgische Therapie in wenigen Fällen erfolgreich [6, 123].

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Outcome von Frühgeborenen vor der 28. SSW, bei denen die Mütter einen frühen vorzeitigen Blasensprung oder eine Infektion hatten, mit den Frühgeborenen vor der 28. SSW zu vergleichen, deren Mütter keinen Blasensprung oder eine Infektion hatten. Folgende Analysen und Fragestellungen sollen in diesem Kollektiv untersucht werden:

- Primärer Endpunkt: Wie unterscheidet sich die perinatale und neonatale Mortalität in den beiden Gruppen?
- Sekundäre Endpunkte: Treten folgende Parameter in einer der beiden Gruppen häufiger auf: Sepsis, nekrotisierender Enterokolitis, Atemnotsyndrom, Bronchopulmonaler Dysplasie, intrazerebraler Hämorrhagie und Retinopathia praematurorum?
- Können Einflussgrößen definiert werden, die die kindliche Mortalität und das perinatale Outcome beeinflussen, wie Geschlecht, Entbindungsmodus, Antibiose, Lungenreife und Nikotinabusus?

2 Material und Methoden

Die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm ist ein Haus der Maximalversorgung. Die Abteilung Geburtshilfe verfügt über 36 Betten. Pro Jahr werden im Durchschnitt 2400 Geburten durchgeführt. Zusammen mit der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin bildet die Universitätsfrauenklinik ein Perinatalzentrum Level 1. Durchschnittlich werden jährlich etwa 120 sehr unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g betreut.

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse sämtlicher Geburten vor der abgeschlossenen 28. SSW im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm. Durch Auswertung der entsprechenden Krankenakten konnten die mütterlichen Daten von der Aufnahme in die Frauenklinik bis zur Entbindung verfolgt, sowie die kindliche Entwicklung nach der Geburt bis zur Entlassung nach Hause – mit oder ohne Verlegung in ein heimatnahes Klinikum - nachvollzogen werden. Für die Erhebung der Patientendaten der Frauenklinik wurde ein Datenblatt konzipiert und anschließend eine Datenbank mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erstellt, die durch die kindlichen Krankheitsverläufe ergänzt wurde. Zur Identifizierung der Geburten vor der abgeschlossenen 28. SSW im oben genannten Zeitraum wurde das Administrations- und Patientenmanagement-Programm KIM SYSTEM verwendet. Die erforderlichen mütterlichen Daten und Parameter waren mithilfe des Patientenmanagement-Programms SAP, sowie durch Studium von Patientenakten, die im Archiv der Universitätsfrauenklinik abgelegt waren, zu ermitteln. Als Grundlage für die Erfassung der kindlichen Daten dienten die Arztbriefe bei Entlassung aus der Kinderklinik, sowie entsprechende Datenbestände die zur Dokumentation von der Kinderklinik angelegt und für die vorliegende Arbeit übernommen werden konnten.

2.2 Kollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt konnten 245 Schwangerschaften erfasst werden. Diese verteilten sich relativ gleichmäßig auf die untersuchten Jahrgänge (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Verteilung der erfassten Schwangerschaften mit einer Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm auf die Jahrgänge 2003-2007 (n = 245)

Jahrgang	Anzahl der Schwangerschaften
2003	56
2004	46
2005	46
2006	46
2007	51

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (s.u.) wurden zur Datenanalyse 165 Einlingsgeburten herangezogen. Diese wurden weiter in entweder eine Fall- oder eine Kontrollgruppe eingeteilt.

Der **Fallgruppe** wurden alle Schwangerschaften mit folgenden Kriterien zugeordnet:

Einschlusskriterien

- VBS
- Keimnachweis mit vWTK
- Keimnachweis und CRP-Anstieg um >10mg/l vor Entbindung
- vWTK und CRP-Erhöhung (ebenfalls um >10mg/l).

Damit entsprachen 115 Schwangerschaften den Kriterien der Fallgruppe.

Alle anderen Schwangerschaften wurden der Kontrollgruppe zugeteilt, außer es lagen ein oder mehrere der folgenden **Ausschlusskriterien** vor:

- „Keimnachweis ohne CRP-Anstieg“
- „Keimnachweis ohne vWTK“
- Intrauteriner Fruchttod
- Mehrlingsschwangerschaften

So entfielen auf die **Kontrollgruppe** 50 Einlingsschwangerschaften; 80 Schwangerschaften wurden von der Untersuchung auf Grund der Ausschlusskriterien ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

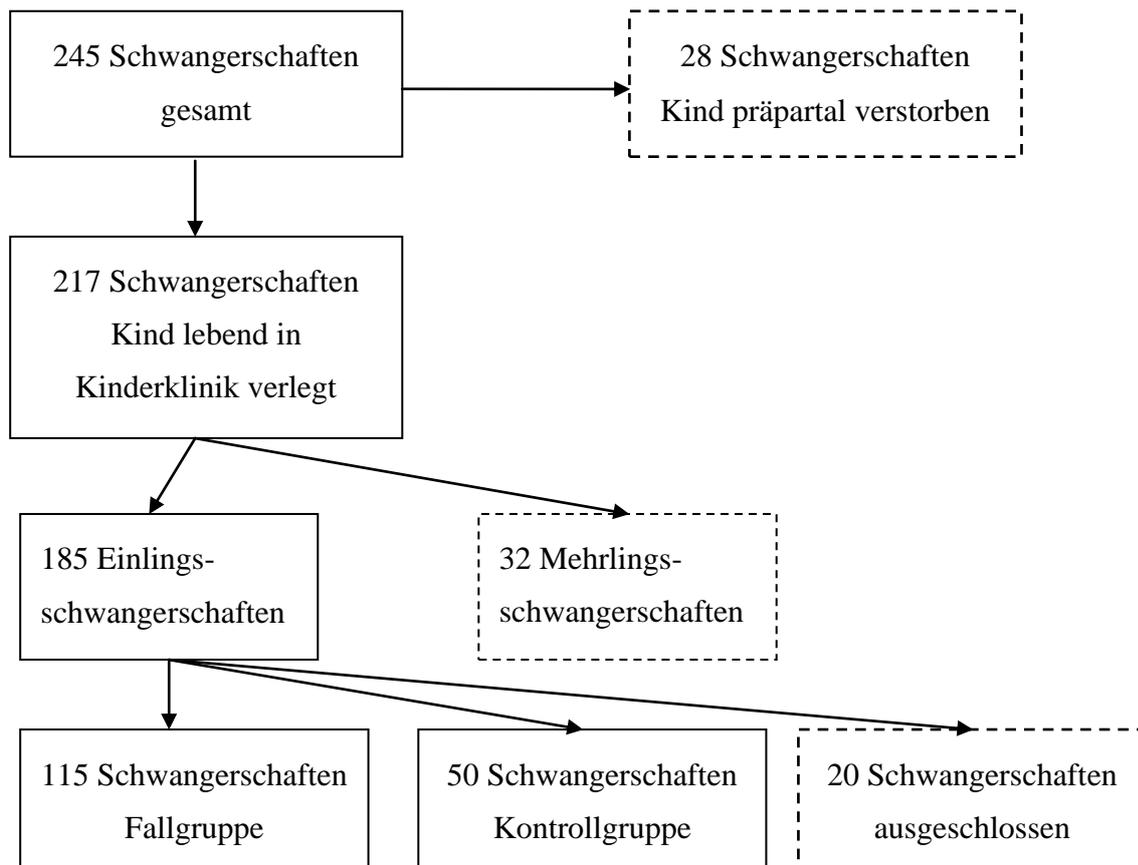


Abbildung 1: Untersuchungskollektiv: hervorgegangen durch Eingrenzung des Gesamtkollektivs bestehend aus allen Schwangerschaften mit einer Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm der Jahre 2003-2007

2.3 Statistische Auswertung

Alle zur Untersuchung herangezogenen Daten wurden auf fehlerhafte Eingaben überprüft und mittels Excel deskriptiv analysiert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (Standard Deviation = SD), Minimal (Min) - und Maximalwerte (Max), sowie der Median (Med) ermittelt. Der Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der Verteilung der Ausgangsmerkmale wurde mittels Student's t-Test für stetige Merkmale und Fisher's exact test für kategoriale Merkmale durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SAS verwendet. Dabei wurde der Effekt der Einflussgrößen Geschlecht, Entbindungsmodus, Tokolyse, Antibiotikatherapie, LRI

und Nikotinabusus auf das Auftreten des primären Endpunktes Mortalität mithilfe von univariaten logistischen Regressionsmodellen untersucht mit Angabe der Odds Ratio (OR) und des Konfidenzintervalles (Confidence Intervall= CI). Der Einfluss auf die sekundären Endpunkte Neugeborenenensepsis, nekrotisierende Enterokolitis, Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, höhergrade intrakranielle Blutung und Frühgeborenenretinopathie im höheren Stadium wurde für das Gesamtkollektiv mittels Vierfeldertafeln und χ^2 -Test sowie mit univariaten logistischen Regressionsmodellen untersucht. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Eine getrennte Auswertung von Fall- und Kontrollgruppe war auf Grund des limitierten Stichprobenumfangs nicht möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Anamnestische Daten, mütterliche Risikofaktoren und Management

3.1.1 Mütterliches Alter bei Entbindung

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Entbindung lag im Gesamtkollektiv (Fall-und Kontrollgruppe) der 165 Schwangeren bei $31,88 \pm 5,87$ Jahre (Med. 32,44 Jahre, Min. 17,96 Jahre, Max. 45,62 Jahre). In der Fallgruppe, bestehend aus 115 Patientinnen, war das durchschnittliche Alter $32,34 \pm 5,70$ Jahre (Med. 31,71 Jahre, Min. 17,96 Jahre, Max. 45,62 Jahre) und in der 50 Schwangeren beinhaltenden Kontrollgruppe $30,83 \pm 6,17$ Jahre (Med. 31,10 Jahre, Min. 18,32 Jahre, Max. 42,39 Jahre). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,132$).

Der Anteil der Patientinnen über 35 Jahre im Gesamtkollektiv lag bei 34,55% (57/165), in der Fallgruppe bei 36,52% (42/115) und in der Kontrollgruppe bei 30,00% (15/50).

Tabelle 3: Mütterliches Alter (in Jahren) bei Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm der Jahre 2003-2007 mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50)

Alter in Jahren	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	31,88	32,34	30,83
Standardabweichung	± 5,87	± 5,70	± 6,17
Median	32,44	31,71	31,10
Minimalwert	17,96	17,96	18,32
Maximalwert	45,62	45,62	42,39

3.1.2 Schwangerschaftsdauer bei Entbindung

Im Gesamtkollektiv lag die mittlere Schwangerschaftsdauer bei $178,95 \pm 8,72$ Tagen (Med. 180 Tage, Min. 155 Tage, Max. 195 Tage). In Schwangerschaftswochen ausgedrückt lag der Mittelwert des gesamten Untersuchungskollektivs bei $25,6 \pm 1,2$ SSW (Med. 25+5 SSW, Min. 22+1 SSW, Max. 27+6 SSW). Die Schwangerschaften in der Fallgruppe dauerten durchschnittlich $178,1 \pm 9,04$ Tage (Med. 178 Tage, Min. 155 Tage, Max. 195 Tage) bzw. $25,4 \pm 1,3$ SSW (Med. 25+3 SSW, Min. 22+1, Max. 27+6). Der Mittelwert der Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt der Entbindung betrug in der Kontrollgruppe $180,92 \pm 7,64$ Tage (Med. 181,5 Tage, Min. 155 Tage, Max. 195 Tage) bzw. $25,8 \pm 1,1$ Wochen (Med. 25+6,5 SSW, Min. 23+1 SSW, Max. 27+6 SSW). Die Schwangerschaftsdauer in beiden Gruppen war somit ähnlich ($p = 0,055$).

Tabelle 4: Schwangerschaftsdauer (in Tagen) bei Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ulm der Jahre 2003-2007 von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50)

	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	178,95	178,10	180,92
Standardabweichung	± 8,72	± 9,04	± 7,64
Median	180	178	181,5
Minimalwert	155	155	162
Maximalwert	195	195	195

3.1.3 Gravität und Parität

Für 37,58% der Schwangeren des Untersuchungskollektivs (62/165) war die in die vorliegende Arbeit aufgenommene Schwangerschaft die erste Schwangerschaft überhaupt und für 49,70% der Patientinnen dieser Gruppe (82/165) die erste ausgetragene Schwangerschaft. Detailliertere Informationen zur Anzahl der Gravitäten und Paritäten sind aus Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Anzahl der anamnestischen Graviditäten zum Untersuchungszeitpunkt der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
1	62/165	37,58	38/115	33,04	24/50	48,00
2	35/165	21,21	24/115	20,87	11/50	22,00
>2	68/165	41,21	53/115	46,09	15/50	30,00

Tabelle 6: Anzahl der anamnestischen Paritäten zum Untersuchungszeitpunkt der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
1	82/165	49,70	50/115	43,47	32/50	64,00
2	46/165	27,88	34/115	29,57	12/50	24,00
>2	37/165	22,42	31/115	26,95	6/50	12,00

3.1.4 Mütterlicher Alkohol- und Nikotinabusus

Bei keiner der in das Untersuchungskollektiv aufgenommenen Frauen war ein Alkoholkonsum während der Schwangerschaft dokumentiert worden. Allerdings rauchten 26 der 165 Schwangeren des Gesamtkollektivs (15,76%) im Zeitraum der Schwangerschaft. Von

diesen 26 Patientinnen waren 22 der Fallgruppe (22/115 bzw. 19,13%) und vier der Kontrollgruppe (4/50 bzw. 8,00%) zuzuordnen. Dieser Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,102$).

3.1.5 Prä- und peripartale Risikofaktoren und mütterliche Diagnosen

Im gesamten Untersuchungskollektiv ist ein vorzeitiger Blasensprung bei 70 Schwangeren (70/165 bzw. 42,42%) diagnostiziert worden. In 57,58% aller in die Auswertung aufgenommen Schwangerschaften (95/165) kam es zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit und bei 57 der 165 Fälle zu einer Zervix-Insuffizienz, was einem Anteil von 34,55% entspricht. Eine Präeklampsie war bei zwölf Frauen (12/165 bzw. 7,27%), eine Plazenta praevia bei fünf Schwangeren (5/165 bzw. 3,03%) festzustellen.

Den Anteil der oben genannten Diagnosen an der Fall- und der Kontrollgruppe ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 7: Präpartale mütterliche Diagnosen und Befunde der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Vorzeitiger Blasensprung	70/165	42,42	70/115	60,87	0/50	0,00
Vorzeitige Wehentätigkeit	95/165	57,58	81/115	70,43	14/50	28,00
Zervixinsuffizienz	57/165	34,55	46/115	40	11/50	22,00
Präeklampsie	12/165	7,27	0/115	0	12/50	24,00
Plazenta praevia	5/165	3,03	3/115	2,61	2/50	4,00

In der Fallgruppe trat signifikant häufiger ein vorzeitigen Blasensprung ($p < 0,001$), eine vorzeitige Wehentätigkeit ($p < 0,001$) und eine Zervixinsuffizienz ($p = 0,032$) auf. Eine Plazenta praevia wurde in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe mit vergleichbarer Häufigkeit diagnostiziert ($p = 0,639$). Dagegen litten signifikant mehr Frauen der Kontrollgruppe an einer Präeklampsie ($p < 0,001$). Dies entspricht unseren Auswahlkriterien für die Fall- bzw. Kontrollgruppe.

Ein positiver Keimnachweis konnte bei 55,72% aller untersuchten Schwangeren (92/165) erbracht werden, wobei bei 17 Frauen (17/165) GBS in Mono- oder Mischinfektionen nachweisbar waren (siehe Tabelle 8). Der Anteil der Frauen mit Keimnachweis in der Fallgruppe machte dabei 80% aus.

Tabelle 8: Positive Keimnachweise im präpartalen Zervix-/Vaginalabstrich der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben; GBS = Streptokokken der Gruppe B nach Lancefield

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe	
	n	%	n	%
Ureaplasma urealyticum	24/165	14,55	24/115	20,87
GBS (Monoinfektion)	10/165	6,06	10/115	8,70
Staphylococcus aureus	2/165	1,21	2/115	1,74
Escherichia coli	12/165	7,27	12/115	10,43
Enterokokken	2/165	1,21	2/115	1,74
Trichomonaden	1/165	0,61	1/115	0,87
Candida albicans	8/165	4,85	8/115	6,96
Mischinfektionen/weitere	33/165	20,00	33/115	28,70

Als weiterer Indikator für eine Infektion oder ein inflammatorisches Geschehen wurde die Konzentration des CRP gemessen. Von allen Schwangeren war bei 51,52% (85/165) ein CRP-Spiegel von >10mg/l aufgefallen. In der Fallgruppe betrug dieser Anteil 60,87% (70/115), in der Kontrollgruppe lag dieser bei 30,00% (15/50). Allerdings war in letzterer kein Keimnachweis gleichzeitig möglich. Der festgestellte Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.1.6 Management

3.1.6.1 Lungenreifeinduktion

Von allen Schwangeren im Untersuchungskollektiv erhielten 95,15% (157/165) eine antenatale Gabe von Kortikosteroiden (Betametason = Celestan®). Bei 157 Schwangeren wurde die LRI begonnen und konnte bei 120 Frauen (120/165 bzw. 72,73%) abgeschlossen werden, bezogen auf alle Schwangeren, die überhaupt Celestan® erhielten sind dies 76,43% (120/157). Eine spätere Wiederholung der Lungenreifeinduktion wurde bei 4 Schwangeren (4/165 bzw. 2,42%) des Untersuchungskollektivs durchgeführt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Lungenreifeinduktion (LRI) bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
LRI erhalten	157/165	95,15	109/115	94,78	48/50	96,00
LRI abgeschlossen	120/165	72,73	86/115	74,78	34/50	68,00
LRI wiederholt	4/165	2,42	4/115	3,48	0/50	0,00

Der Anteil der Schwangeren der beiden Untersuchungsgruppen mit erhaltener, abgeschlossener und wiederholter LRI war vergleichbar ($p = 1,000$ bzw. $p = 0,447$ bzw. $p = 0,361$).

3.1.6.1.1 Tokolyse

Während ihres stationären Aufenthaltes wurde bei 75,76% der Frauen (125/165) eine medikamentöse Wehenhemmung (mit Adalat® oder Partusisten®) veranlasst. In der Fallgruppe erhielten 96 Schwangere (96/115 bzw. 83,48%) und in der Kontrollgruppe 29 Frauen (29/50 bzw. 58%) eine Tokolyse. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.1.6.2 Antibiose

Eine Antibiose erhielten 69,90% der Frauen (114/165) des Gesamtkollektivs. Die Häufigkeit einer Antibiotikagabe unterschied sich signifikant in beiden Untersuchungsgruppen ($p < 0,01$). Von den Schwangeren der Fallgruppe erhielten 87,83% (101/115) eine antibiotische Behandlung, in der Kontrollgruppe belief sich der Anteil der Patientinnen, die antibiotisch behandelt wurden auf 26,00% (13/50). Das Spektrum der angewandten Antibiotika ist der Tabelle 10 zu entnehmen:

Tabelle 10: Spektrum der eingesetzten Antibiotika bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Augmentan	62/165	37,58	53/115	46,09	9/50	18,00
Cefuroxim	6/165	3,63	5/115	4,35	1/50	2,00
Erythromycin	4/165	2,42	4/115	3,48	0/50	0,00
sonstige	8/165	4,84	6/115	5,22	2/50	4,00
Augmentan+Ampicillin	3/165	1,82	3/115	2,61	0/50	0,00
Augmentan+Erythromycin	9/165	5,45	9/115	7,83	0/50	0,00
weitere Antibiotikakombinationen	22/165	13,33	21/115	18,26	1/50	2,00

3.1.7 Geburtsmodus

Durch eine primäre oder sekundäre Sectio caesarea bzw. durch eine Notsectio entbanden 66,67% aller Frauen (110/165); 52 Geburten im Untersuchungskollektiv (52/165 bzw. 31,52%) erfolgten spontan. Auf die vaginal-operative Entbindung entfielen 3 Fälle (3/165 bzw. 1,82%).

Tabelle 11: Geburtsmodus der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Sectio caesarea	110/165	66,67	46/115	40,00	44/50	88,00
Spontan	52/165	31,52	65/115	57,39	6/50	12,00
Vaginal-operativ	3/165	1,82	3/115	2,61	0/50	0,00

Es entbunden signifikant mehr Frauen in der Fallgruppe spontan als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Im Vergleich wurde eine Sectio caesarea in der Kontrollgruppe signifikant häufiger durchgeführt ($p < 0,001$). Der Unterschied der vaginal-operativen Geburten in beiden Gruppen war dagegen nicht signifikant ($p = 0,554$).

3.2 Kindliche Daten

3.2.1 Geschlecht

Bei der Ermittlung des Geschlechterverhältnisses der Frühgeborenen des Gesamtkollektivs, konnte festgestellt werden, dass dieses nahezu ausgeglichen war (siehe

Tabelle 12). Ebenso verhielt es sich in der Fallgruppe. In der Kontrollgruppe waren 58,00% (29/50) der Kinder männlich und 42,00% (21/50) der Kinder weiblich.

Tabelle 12: Geschlecht der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Männlich	84/165	50,91	55/115	47,83	29/50	58,00
Weiblich	81/165	49,09	60/115	52,17	21/50	42,00

3.2.2 Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen des gesamten Untersuchungskollektivs betrug $756,61 \pm 238,48\text{g}$ (Med. 710g, Min. 270g, Max. 1760g) und unterschied sich in den beiden Untersuchungsgruppen ($p < 0,01$). Dabei betrug der Mittelwert des Geburtsgewichtes der 115 Kinder der Fallgruppe $801 \pm 226,21\text{g}$ (Med. 770g, Min. 440g, Max. 1760g), bei denen der Kontrollgruppe lag dieser Wert bei $652 \pm 235,62\text{g}$ (Med. 630g, Min. 270g, Max. 1740g).

Tabelle 13: Geburtsgewicht der Frühgeborenen in Gramm (g), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder

ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50)

	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	756,61	801,74	652,80
Standardabweichung	238,48	226,21	235,62
Median	710	770	630
Minimalwert	270	440	270
Maximalwert	1760	1760	1740

3.2.3 Apgar-Score

Zur postnatalen Beurteilung wurde der Apgar-Score, als Vitalitätsindex herangezogen. Hierfür werden Kolorit, Herzfrequenz, Reflexe, Tonus und Atmung beurteilt und durch Zuweisung von 0 bis maximal drei Punkte klassifiziert. Der Apgar nach einer Minute bezieht sich auf den Zustand des Neugeborenen direkt nach der Geburt; jeweils fünf und zehn Minuten nach der Geburt werden die beiden weiteren Werte ermittelt.

Die Neugeborenen wurden zur Einschätzung einer möglichen Adaptationsstörung in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: Apgar 8-10 (lebensfrische Kinder)

Gruppe 2: Apgar 4-7 (mittelgradige Depression)

Gruppe 3: Apgar 0-3 (schwergradige Depression)

Tabelle 14: Apgar-Score der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

		Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
		n*	%	n*	%	n	%
1 Minute	Gruppe 1	11/163	6,75	11/113	9,73	0/50	0,00
	Gruppe 2	94/163	57,67	64/113	56,64	30/50	60,00
	Gruppe 3	58/163	35,58	38/113	33,63	20/50	40,00
5 Minuten	Gruppe 1	114/163	69,94	76/113	67,26	38/50	76,00
	Gruppe 2	40/163	24,54	29/113	25,66	11/50	22,00
	Gruppe 3	9/163	5,45	8/113	7,08	1/50	2,00
10 Minuten	Gruppe 1	143/163	87,73	98/113	86,73	45/50	90,00
	Gruppe 2	14/163	8,59	10/113	8,85	4/50	8,00
	Gruppe 3	6/163	3,68	5/113	4,42	1/50	2,00

* die Apgar-Werte zweier Kinder konnten aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht ermittelt werden.

3.3 Primärer Endpunkt - Kindliche Mortalität

Die Daten bezüglich der Mortalität unter den Frühgeborenen beziehen sich auf die Kinder, die nach der Verlegung in die Kinderklinik der Universitätsklinik Ulm oder später in einer Klinik nach Weiterverlegung verstorben sind. Von allen 165 Frühgeborenen des Gesamtkollektivs verstarben 21 (12,73%). Die Verteilung auf die Fall- und die Kontrollgruppe ist aus Tabelle 15 ersichtlich.

Tabelle 15: Mortalität der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Verstorbene Kinder	21/165	12,73	15/115	13,04	6/50	12,00%

Diese Analysen zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in der perinatalen und neonatalen Mortalität zwischen der Fallgruppe und Kontrollgruppe nachweisbar ist (primärer Endpunkt der Analysen).

Die einzelnen postnatalen Erkrankungen der verstorbenen Kinder der Fall- und der Kontrollgruppe sind der Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Diagnosen der verstorbenen Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 geboren wurden; RDS = Atemnotsyndrom, ROP = Retinopathia praematurorum, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

	Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
RDS	10/15	66,67	5/6	83,33
Sepsis	8/15	53,33	3/6	50,00
Intrazerebrale Hämorrhagie > Stadium II	5/15	33,33	2/6	33,33
ROP > Stadium II	0/2*	0,00	2/6	33,33**
NEC	1/15	6,67	0/6	0,00
BPD	0/15	0,00	1/6	16,67

*13 wurden diesbezüglich nicht untersucht

**4 wurden diesbezüglich nicht untersucht

3.4 Sekundäre Endpunkte - Neonatales Outcome

Bei sieben Frühgeborenen der Fallgruppe (7/115 bzw. 6,10%) wurde keine Erkrankung diagnostiziert, durch die das „neonatale Outcome“ in der vorliegenden Arbeit definiert ist. In der Kontrollgruppe war dies bei zwei Kindern (2/50 bzw. 8,00%) der Fall. Maximal fünf Diagnosen waren bei zwei Frühgeborenen der Fallgruppe (2/115 bzw. 1,74%) dokumentiert. In der Kontrollgruppe lag die maximale Zahl der Diagnosen pro Kind bei vier.

3.4.1 Neugeborenensepsis

Eine Neugeborenensepsis entwickelten 108 Kinder (108/165), was einem Anteil von 65,45% entspricht. Der Anteil in der Fallgruppe war mit 60,87% (70/115) signifikant niedriger ($p < 0,03$) als in der Kontrollgruppe mit 76,00% (38/50).

Tabelle 17: Neugeborenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
	108/165	65,45	70/115	60,87	38/50	76,00

Da in der Kontrollgruppe prozentual deutlich mehr Kinder an einer Sepsis litten und eine Antibiose seltener verabreicht wurde (s. Kap. 5.1.6.3), als in der Fallgruppe, wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen präpartaler Antibiotikatherapie und dem Auftreten einer Neugeborenensepsis gibt.

Tabelle 18: Maternale Antibiose und Neugeborenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese geboren wurden (Fallgruppe)

	Kind	
	Sepsis	Keine Sepsis
Antibiose (Mutter) (n = 101)	60 (59,41%)	41 (40,59%)
Keine Antibiose (Mutter) (n = 14)	10 (71,43%)	4 (28,57%)

Fast 60% der Kinder, deren Mütter präpartal antibiotisch behandelt wurden, hatten eine Neugeborenensepsis und nur 40% keine Neugeborenensepsis. Unter den Kindern, deren

Mütter keine präpartale Antibiose erhielten, hatten allerdings über 70% eine Neugeborenen-sepsis und nur 28% keine Neugeborenen-sepsis. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0.392$).

Tabelle 19: Maternale Antibiose und Neugeborenen-sepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern ohne vorzeitigem Blasensprung und ohne Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Kind	
	Sepsis	Keine Sepsis
Antibiose (Mutter) (n = 13)	10 (76,92%)	3 (23,08%)
Keine Antibiose (Mutter) (n = 37)	28 (75,68%)	9 (24,32%)

In der Kontrollgruppe hatten sowohl die Kinder von Müttern mit präpartaler Antibiose als auch die Kinder von Müttern ohne präpartale Antibiose in ca. $\frac{3}{4}$ der Fälle eine Sepsis.

3.4.2 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Inzidenz der NEC lag im Gesamtkollektiv bei 7,88%, was 13 betroffenen Kindern (13/165) entspricht. In der Fallgruppe trat bei 11 Kindern (11/115 bzw. 9,57%) eine NEC auf, in der Kontrollgruppe waren es zwei erkrankte Kinder (2/50 bzw. 4,00%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,131$).

Tabelle 20: Nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
	13/165	7,88	11/115	9,57	2/50	4,00

3.4.3 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Ein Atemnotsyndrom wurde bei 124 Kindern des gesamten Untersuchungskollektivs (124/166 bzw. 74,40%) diagnostiziert. Der Anteil der erkrankten Kinder in Fall- und in der Kontrollgruppe ist aus Tabelle 21 ersichtlich. Die etwas geringere Häufigkeit in der Kontrollgruppe ist nicht signifikant ($p = 0,119$).

Tabelle 21: Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
	124/165	74,40	88/115	75,86	36/50	72,00

3.4.4 Bronchopulmonale Dysplasie

Im Gesamtkollektiv entwickelten 54 Kinder (54/165 bzw. 32,73%) im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie. In der Fallgruppe waren es 26 betroffene Kinder (26/115 bzw. 22,41%), in der Kontrollgruppe 28 Kinder (28/50 bzw. 56,00%). Die auffällig große Diskrepanz zwischen dem prozentualen Anteil der BPD in Fall- und Kontrollgruppe ist mit $p < 0,001$ signifikant.

Tabelle 22: Bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
	54/165	32,73	26/115	22,41	28/50	56,00

3.4.5 Intrazerebrale Hämorrhagie

Bei der Untersuchung auf die Inzidenz der intrazerebralen Hämorrhagie wurden die dokumentierten sonographischen Untersuchungsergebnisse in folgende Gruppen eingeteilt:

Intrazerebrale Hämorrhagie \leq Stadium II

Intrazerebrale Hämorrhagie $>$ Stadium II

Im gesamten Untersuchungskollektiv erlitten 21 Kinder (21/165 bzw. 12,73%) eine intrazerebrale Blutung des Stadiums III oder IV. In der Fallgruppe waren 16 Kinder (16/115 bzw. 13,91%) von einer Hirnblutung dieser Ausprägung betroffen, in der Kontrollgruppe waren 5 betroffene Kinder (5/50 bzw. 10%). Dieser geringe Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ist nicht signifikant ($p = 0,166$).

Tabelle 23: Intrazerebrale Hämorrhagie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
≤ Stadium II	144/165	87,27	99/115	86,09	45/50	90,00
> Stadium II	21/165	12,73	16/115	13,91	5/50	10,00

3.4.6 Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum)

Bei 143 Kindern des Gesamtkollektivs wurde eine Funduskopie zur ROP-Diagnostik durchgeführt. Von den 22 Kindern, die nicht untersucht wurden, gehörten 18 zu den Verstorbenen. Eine ROP < Stadium II wurde bei 41 Frühgeborenen (41/143 bzw. 28,67%) diagnostiziert; die anderen 102 Kinder (102/143 bzw. 71,33%) entwickelten entweder keine ROP oder wiesen Befunde auf, die den Stadien I oder II entsprechen. Die Anteile an einer höhergradigen ROP erkrankten Frühgeborenen waren mit 27,27% in der Fallgruppe (27/99) und mit 31,82% in der Kontrollgruppe (14/44) ähnlich ($p = 0,134$).

Tabelle 24: Retinopathia praematurorum bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n*	%	n**	%	n***	%
≤ Stadium II	102/143	71,33	72/99	72,73	30/44	68,18
> Stadium II	41/143	28,67	27/99	27,27	14/44	31,82

* 22 wurden diesbezüglich nicht untersucht

** 16 wurden diesbezüglich nicht untersucht

*** 6 wurden diesbezüglich nicht untersucht

3.4.7 Übersicht: Neonatales Outcome (Zusammenfassung der Kapitel 3.4.1 – 3.4.6)

Beim Untersuchen der Inzidenzen der als sekundären Endpunkt gewählten Erkrankungen fällt auf, dass eine Neugeborenenensepsis in der Kontrollgruppe in 76,00% der Fälle auftrat. In der Fallgruppe war der Anteil der Kinder, die an einer Neugeborenenensepsis litten geringer. Hier waren 60,87% der Neugeborenen betroffen. Es konnte gezeigt werden, dass Neugeborene der Fallgruppe seltener eine Neonatalsepsis entwickelten, deren Mütter präpartal antibiotisch versorgt wurden, als wenn keine Antibiose vor der Geburt erfolgte. Diese positive Auswirkung der antibiotischen Therapie auf die Häufigkeit des Auftretens einer Neonatalsepsis konnte allerdings für die Kinder der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden.

Anders verhält es sich, wenn man die Anteile der an einer NEC erkrankten Kinder in den beiden Untersuchungsgruppen vergleicht. Hier entwickelten mit einem Anteil von 9,57% mehr Kinder eine NEC, als in der Kontrollgruppe, in der der Anteil der betroffenen Kinder bei 4,00% lag.

Ein RDS trat bei 75,86% der Kinder auf, die der Fallgruppe zugeordnet werden können. Bei Kindern der Kontrollgruppe trat ein RDS in 72,00% der Fälle auf.

Die Häufigkeit der Diagnose BPD unterscheidet sich allerdings deutlich in den zwei Gruppen. In der Fallgruppe lag diese bei 22,41%, dagegen konnte eine BPD bei 56,00% der Kinder der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Beim Analysieren der Inzidenzen intrazerebraler Hämorrhagien sind die Unterschiede der Anteile der betroffenen Kinder unter den beiden Gruppen bei geringergradigen Blutungen (\leq Stadium II) diskreter, als bei schwereren Blutungen ($>$ Stadium II). 86,09% der Kinder, die der Fallgruppe zugeteilt wurden, wiesen keine Blutung, bzw. eine intrazerebrale Hämorrhagie des Stadiums I oder II auf, in der Kontrollgruppe belief sich der Anteil der Kinder mit diesem Untersuchungsbefund bei 90,00%. Allerdings wurde in der Fallgruppe bei 13,91% der Frühgeborenen eine Hirnblutung des Stadiums III bzw. IV diagnostiziert. Dagegen wurde bei 10,00% der Kinder der Kontrollgruppe eine Hirnblutung dieser Schweregrade festgestellt.

Bei der Spiegelung des Augenhintergrundes zur Diagnostik einer ROP konnten bei 72,73% der Kinder, die dieser Untersuchung unterzogen wurden, keine ROP bzw. eine ROP des Stadiums I oder II festgestellt werden. In der Kontrollgruppe war das bei 68,18% der Neugeborenen der Fall. Die Grade III und IV der Frühgeborenenretinopathie wurden bei 27,27% der untersuchten Frühgeborenen der Fallgruppe diagnostiziert. Der Anteil der Kinder mit diesem Erkrankungsgrad, die der Kontrollgruppe zugehörig sind, ist mit 31,82% zu beziffern.

3.5 Einflussfaktoren auf die kindliche Mortalität

Der Effekt der Einflussgrößen Geschlecht, Entbindungsmodus, Tokolyse, Antibiotikatherapie, LRI und Nikotinabusus auf das Auftreten des primären Endpunktes Mortalität wurde mittels univariater logistischer Regressionsanalyse untersucht.

Hieraus ergab sich für das Gesamtkollektiv, dass ausschließlich die LRI ($p = 0.045$) und die tokolytische Therapie ($p = 0.048$) einen signifikanten Einfluss auf die kindliche Mortalität haben, d.h. wenn die LRI oder die Tokolyse durchgeführt werden, ist die OR 02,17 (CI 0,48-0,985) bzw. 0,322 (CI 0,018-0,880).

Weder das kindliche Geschlecht ($p = 0.759$), der Entbindungsmodus (vaginale Entbindung $p = 0.196$ / Sectio caesarea $p = 0.437$), die Gabe von Antibiotika ($p = 0.864$) noch der maternale Nikotinabusus ($p = 0.822$) erreichten als univariater Parameter in der logistischen Regressionsanalyse das geforderte Signifikanzniveau von 5%.

Zur besseren Veranschaulichung sind die Odds Ratios der verschiedenen Einflussgrößen in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

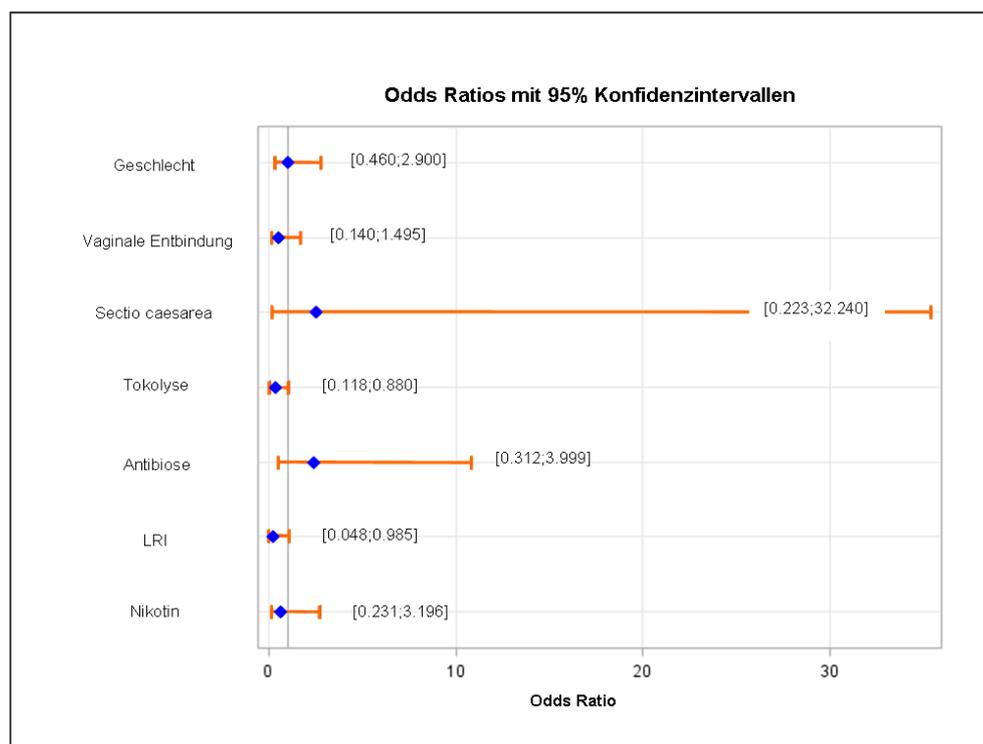


Abbildung 2: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den primären Endpunkt Mortalität bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden ($n = 165$); LRI=Lungenreifeinduktion

3.6 Einflussfaktoren auf das perinatale Outcome im Gesamtkollektiv

Bei der statistischen Datenanalyse wurde anhand von Vierfeldertafeln überprüft, ob die Verteilung der Kombinationen aus Ziel- und Einflussgrößen einen ausreichenden Stichprobenumfang für eine Berechnung der Odds Ratio zulassen.

Für folgende Merkmalskombinationen (Einflussgröße → Zielgröße) konnte demnach keine valide statistische Berechnung erfolgen:

- Lungenreifeinduktion → Nekrotisierende Enterokolitis
- Entbindungsmodus → Nekrotisierende Enterokolitis
- Entbindungsmodus → Bronchopulmonale Dysplasie
- Entbindungsmodus → Intrazerebrale Hämorrhagie
- Lungenreifeinduktion → Frühgeborenenretinopathie
- Lungenreifeinduktion → Frühgeborenenretinopathie

Für alle übrigen Merkmalskombinationen ließen sich die Odds Ratios und 95% Konfidenzintervalle ermitteln. Aus den Kapiteln 3.6.1 bis 3.6.6 sind die entsprechenden Ergebnisse zu entnehmen.

3.6.1 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Sepsis

Im Gesamtkollektiv trat bei 65,45% der Frühgeborenen eine Neugeborenensepsis auf. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich hatten weder die Lungenreifeinduktion, noch die Tokolyse, sowie eine präpartale Antibiose, der Geburtsmodus, ein mütterlicher Nikotinabusus oder das kindliche Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Sepsishäufigkeit.

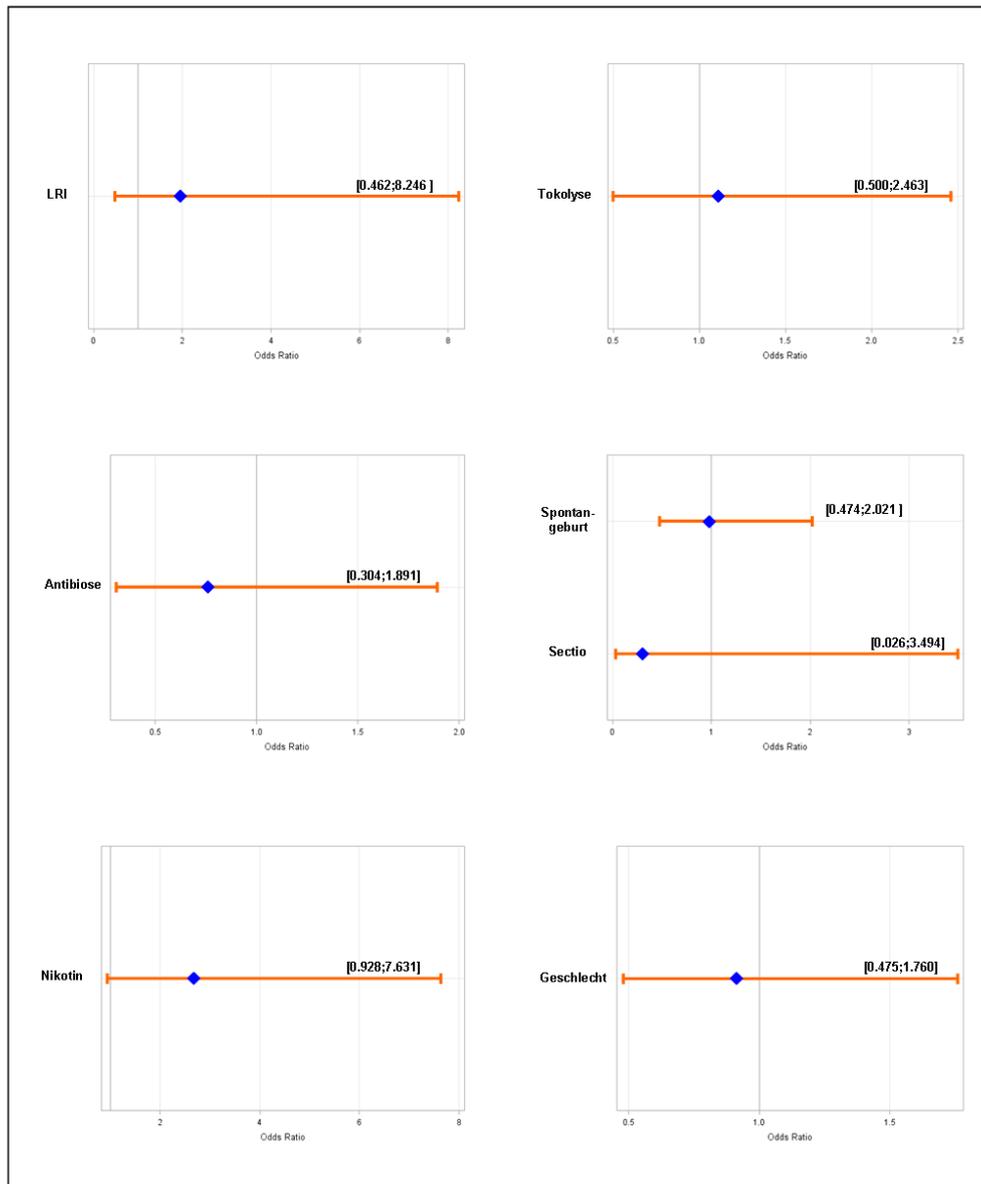


Abbildung 3: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Neugeborenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion

3.6.2 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterokolitis

Unter den 185 Neonaten des gesamten Untersuchungskollektives trat bei 7,88% eine Nekrotisierende Enterokolitis auf. Als univariater Parameter erreichte keiner der potentiellen Einflussfaktoren (Tokolyse, Antibiose, maternaler Nikotinkonsum, kindliches Geschlecht) in der logistischen Regressionsanalyse das geforderte Signifikanzniveau von 5%.

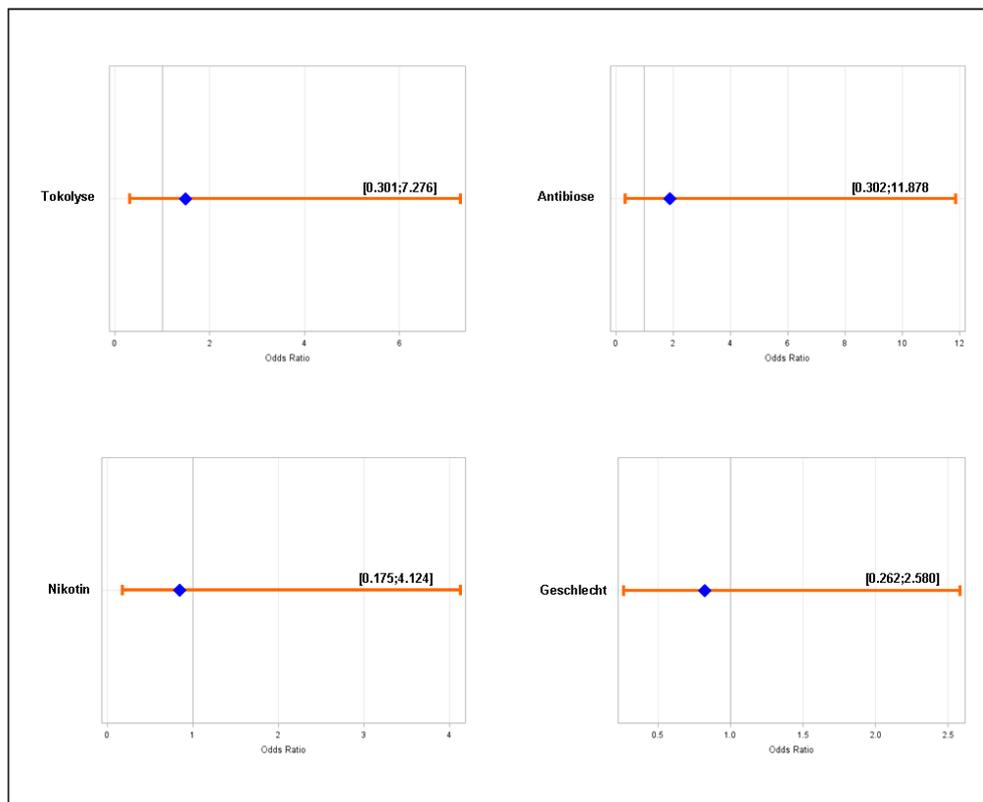


Abbildung 4: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165)

3.6.3 Einflussfaktoren auf das Auftreten eines Atemnotsyndromes des Frühgeborenen

An einem Atemnotsyndrom litten 74,4% der Frühgeborenen des Untersuchungskollektives. Keiner der untersuchten möglichen Einflussfaktoren (LRI, Tokolyse, Antibiose, Geburtsmodus, mütterlicher Nikotinabusus, kindliches Geschlecht) hatte einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens eines Atemnotsyndromes.

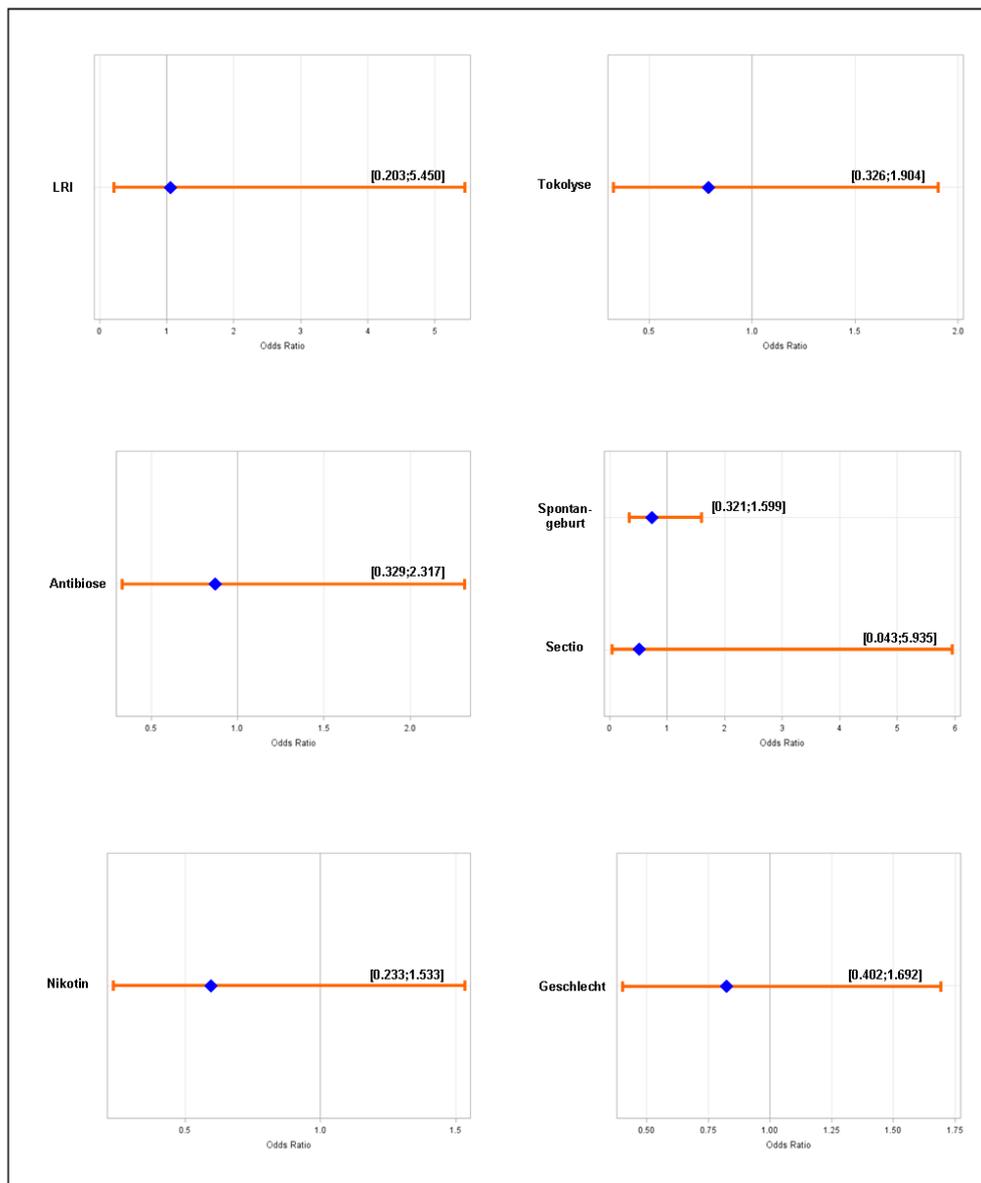


Abbildung 5: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten

28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion

3.6.4 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie

Bei 32,73% aller Neonaten des Untersuchungskollektivs trat eine BPD auf. Weder die Lungenreifeinduktion, noch die medikamentöse Wehenhemmung und die präpartale Antibiose hatten einen signifikanten Einfluss auf die BPD-Inzidenz. Ebenso verhielt es sich bei der Untersuchung des Einflusses des mütterlichen Nikotinkonsums und des kindlichen Geschlechts auf diese Frühgeburtskomplikation.

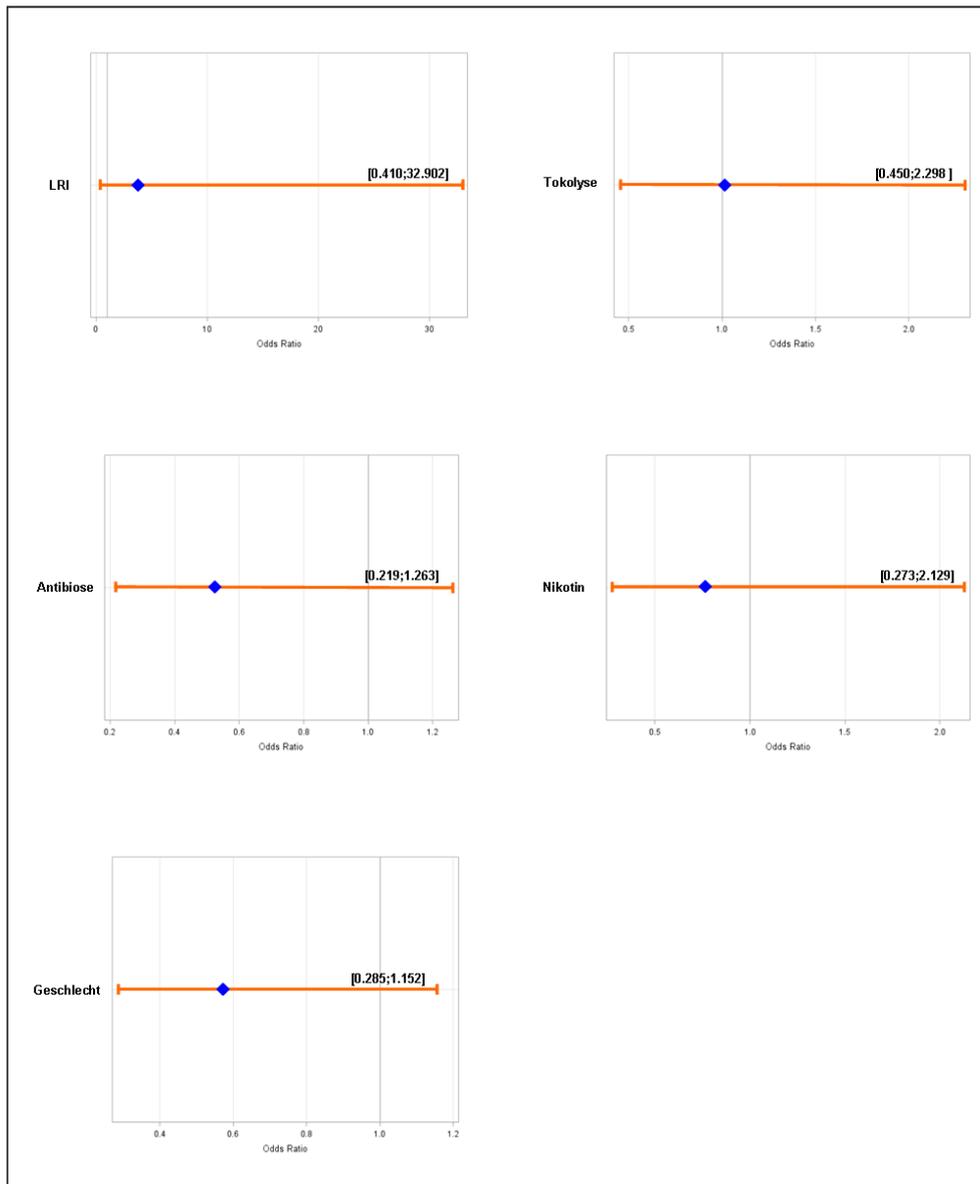


Abbildung 6: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion

3.6.5 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer intrazerebrale Hämorrhagie

Eine höhergradige intrazerebrale Hämorrhagie konnte bei 12,73% der Frühgeborenen festgestellt werden. Dabei erreichte keiner der untersuchten Faktoren (LRI, Tokolyse, Antibiose, maternaler Nikotinabusus, kindliches Geschlecht) das geforderte Signifikanzniveau von 5%.

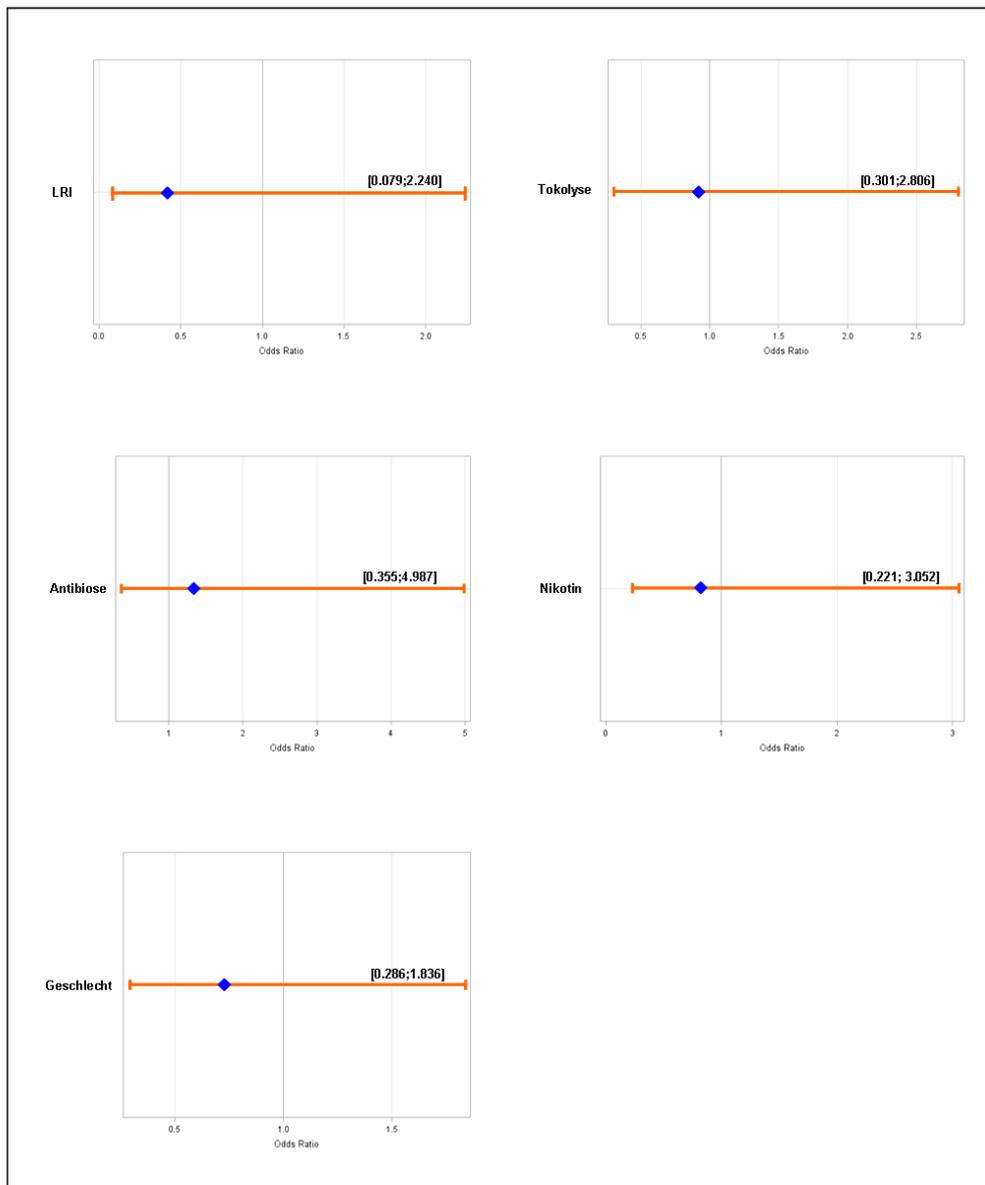


Abbildung 7: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Intrazerebrale Hämorrhagie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blausensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion

3.6.6 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum)

Bei 28,67% der Kinder des Gesamtkollektivs erbrachte die Untersuchung des Augenhintergrundes die Diagnose einer Frühgeborenenretinopathie im höheren Stadium. Zwar hatten die tokolytische Therapie, eine präpartale Antibiose, sowie das kindliche Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der höhergradigen ROP. Maternaler Nikotinabusus hingegen wirkte sich protektiv auf die Entwicklung einer ROP aus.

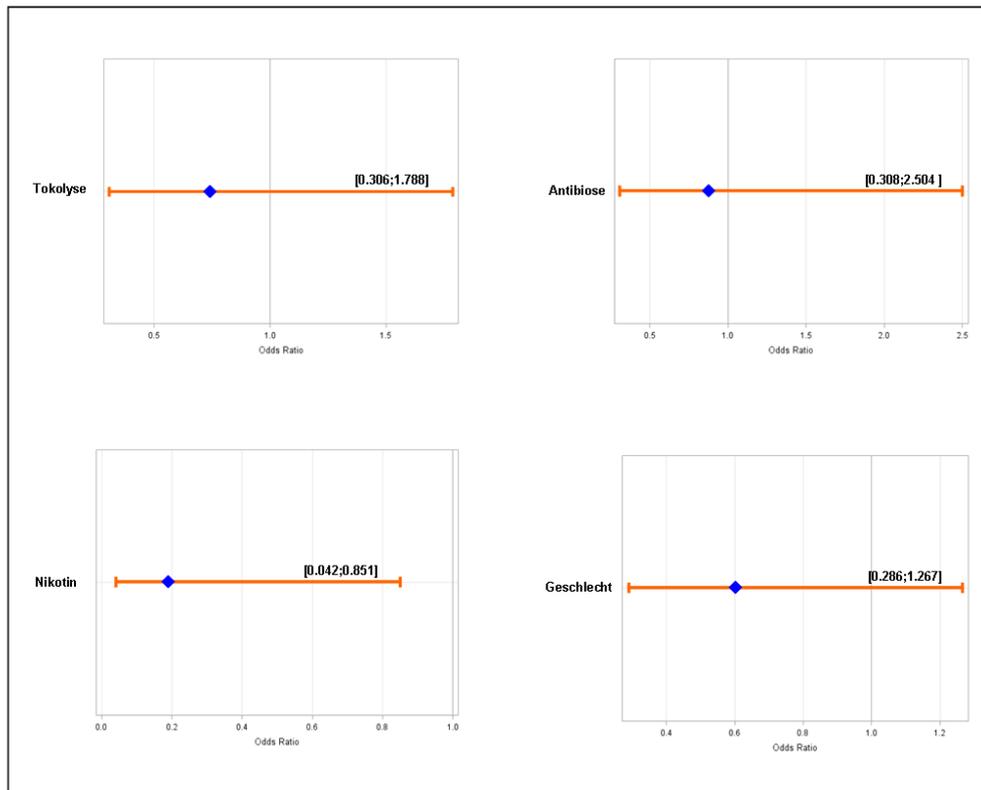


Abbildung 8: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum) bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165)

4 Diskussion

Durch Fortschritte in der Perinatal-und Neonatalmedizin in den letzten drei Jahrzehnten konnte die Mortalitätsrate sehr kleiner Frühgeborener deutlich gesenkt werden [77, 86]. Allerdings blieb im Gegensatz dazu die Rate möglicher Frühgeburtskomplikationen relativ konstant [77]. Da eine mütterliche Infektion und/oder ein (konsekutiver) früher vorzeitiger Blasensprung häufig die Ursache einer Frühgeburt sind und Auswirkungen auf das neonatale Outcome haben können [50, 115], stellten wir uns die Frage, ob die Mortalität und/oder das perinatale Outcome dieser Frühgeborenen unterschiedlich sind zu Frühgeborenen, die aus einem anderen Grund als Frühgeborene zur Welt kommen. Auf Grund des hohen Risikos frühgeburtlicher Komplikationen galt unser Interesse ausschließlich dem perinatalen Outcome von Frühgeborenen, die vor der 28. SSW geboren wurden.

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Mortalität der Kinder von Müttern mit oder ohne Infektion vergleichbar ist. Die Gabe der Lungenreife und der Tokolyse verminderte das Mortalitätsrisiko allerdings signifikant. Das Auftreten der einzelnen Frühgeburtskomplikationen war zum Teil zwischen den beiden Untersuchungsgruppen unterschiedlich. Die postnatale Sepsis und die bronchopulmonale Dysplasie traten in der Gruppe der Frauen mit Blasensprung bzw. Infektion signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe, alle weiteren Unterschiede waren nicht signifikant.

4.1 Mortalität

Laut der Baden-Württembergischen Neonatalerhebung des Jahres 2004 verstarben 15,93% der Frühgeborenen, die vor der abgeschlossenen 28. SSW geboren wurden [107]. Im Jahre 2007 lag der prozentuale Anteil verstorbener Kinder dieses Gestationsalters bei 13,24% [110].

In einer großzügig angelegten schwedischen Kohortenstudie wurde eine Mortalität von 10,31% bei Frühgeborenen < 27. SSW ermittelt [52]. In einer Studie von Newman et al. fand sich nach frühem vorzeitigem Blasensprung eine erhöhte Sterblichkeit unter den

Frühgeborenen, die in der 23. und 24. SSW geboren wurden. Lag der Geburtszeitpunkt zwischen der 25. und 27. SSW, so war die Mortalität nach PPROM nicht signifikant erhöht [111]. Furman et al. gaben dagegen ein leicht erhöhtes Mortalitätsrisiko (10,5 vs. 7,2%) nach PPROM unter Frühgeborenen der 27. und 36. SSW an [59]. Letztere Arbeit kann allerdings auf Grund der weiter fortgeschrittenen Schwangerschaften und der damit verbundenen niedrigeren Sterblichkeit nur eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden.

Die Mortalität im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit ist mit den obengenannten Werten somit vergleichbar. Die Sterblichkeit zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe unterschied sich nicht.

4.2 Einflussfaktoren auf die kindliche Mortalität

Bei der Analyse und Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf die Mortalität fielen in unserer Studie ausschließlich die Durchführung einer Lungenreifeinduktion und der Einsatz einer medikamentösen Wehenhemmung als signifikante Einflussgrößen auf.

Die Reduktion der Mortalität durch die antenatale Gabe halogenierter Kortikosteroide steht in der aktuellen Literatur außer Frage [36, 67, 97]. Das primäre Ziel der Einleitung einer tokolytischen Therapie ist die Prolongation der Schwangerschaft zum Abschluss der RDS-Prophylaxe [40, 127]. Somit ist die Tokolyse indirekt an der Senkung der kindlichen Mortalität beteiligt. Außerdem wird durch das Hinauszögern der Geburt die Überlebenswahrscheinlichkeit des Frühgeborenen erhöht (man geht von einer täglichen Steigerung der Überlebensrate von 3% zwischen der 23. und 27. SSW aus) [55, 127].

Die präpartale Antibiotikagabe hatte keinen signifikanten Einfluss auf die kindliche Mortalität in unserem Kollektiv. Mehrere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. So konnten Kenyon et al. zeigen, dass bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, aber ohne stattgehabten vorzeitigen Blasensprung, die neonatale Mortalität durch eine präpartale Antibiose nicht signifikant verringert werden kann [87]. In einer prospektiven, doppelverblindeten, placebo-kontrollierten Studie konnten McGregor et al. ebenfalls keinen signifikanten Einfluss einer Antibiotikagabe bei Schwangeren mit PPROM auf die kindliche Mortalität aufzeigen [100]. Dies entspricht weiteren Studien, die keinen signifikanten Effekt auf die

Frühgeborenenmortalität – durch die präpartale Therapie mit Antibiotika belegen konnten [4, 94, 103].

Betrachtet man den Einfluss des Geburtsmodus auf die neonatale Mortalität in unserem Untersuchungskollektiv, so konnten wir weder nach einer Sectio, noch nach einer vaginalen Entbindung signifikante Effekte auf das kindliche Überleben feststellen. In der Literatur finden sich verschiedene Angaben bezüglich des Überlebens von Frühgeborenen in Abhängigkeit der Entbindungsart. Ghi et al. konnten keinen kindlichen Überlebensvorteil nach Sectio caesarea oder vaginaler Entbindung bei Frühgeborenen aufzeigen [60]. Dagegen kamen Redman et al. auf eine höhere Überlebensrate nach Sectio bei Frühgeborenen, die in der 23. und 24. SSW entbunden wurden [130]. Auch für Frühgeborene vor der 28. SSW konnten Holmgren et al. eine geringere Mortalitätsrate nach einer Entbindung durch eine Sectio caesarea feststellen [75]. Diese zum Teil diskrepanten Angaben zeigen, dass bei der Entscheidung zu einer Sectio bzw. Spontangeburt generell eine gründliche Abwägung von maternalen und fetalen Indikationen sowie mütterlicher und kindlicher Risikofaktoren erfolgen sollte.

Zahlreiche Studien ergaben eine erhöhte Mortalität bei Kindern rauchender Mütter [25, 41, 88, 135]. Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus in der Schwangerschaft und kindlicher Mortalität konnte in dieser Arbeit nicht belegt werden. Auch immer wieder diskutierte Überlebensvorteile weiblicher Frühgeborener gegenüber Frühgeborenen männlichen Geschlechts [23, 68, 78, 145] wurden für das vorliegende Untersuchungskollektiv nicht bestätigt. Sowohl für den fehlenden Zusammenhang des maternalen Nikotinabusus auf die Senkung der Mortalität, als auch des kindlichen Geschlechts kann das relativ kleine Gesamtkollektiv ursächlich sein.

4.3 Neonatales Outcome

4.3.1 Neugeborenensepsis

Bei Frühgeborenen < 28. SSW ist in der Literatur eine sehr unterschiedliche Inzidenz der Neugeborenensepsis von 30-80% angegeben [146, 149]. Die Analyse der Häufigkeit einer Sepsis in unserem Untersuchungskollektiv lag mit ca. 65% im mittleren Bereich, was prinzipiell den bisherigen Publikationen entspricht. Auffällig ist, dass in der Kontrollgruppe signifikant mehr Kinder eine Sepsis entwickelten, als in der Fallgruppe, obwohl nur Frauen ohne Infektion in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Kinder von Müttern der Fallgruppe, die vor der Geburt eine Antibiose erhielten, seltener eine Sepsis entwickelten. Dies entspricht auch der aktuellen Datenlage, nach der sich eine präpartale Antibiotikagabe bei frühem vorzeitigem Blasensprung positiv auf das postpartale Outcome – vor allem auf das Risiko eine Neonatalsepsis zu entwickeln – auswirkt (s. Kap. 4.3.2) [35].

Im Gegensatz zur Fallgruppe, konnte in der Kontrollgruppe kein Unterschied im Auftreten der Sepsis bei durchgeführter bzw. nicht durchgeführter Antibiose nachgewiesen werden. D.h. also, dass in unserem Kollektiv die mütterliche Antibiose in der Kontrollgruppe keinen präventiven Einfluss auf die Neugeborenensepsis hat. Diese höhere Rate an Neugeborenensepsis in unserer Kontrollgruppe könnte einerseits durch die geringe Gesamtzahl an eingeschlossenen Patientinnen liegen (n = 50), andererseits spricht es dafür, dass die Ursache der Neugeborenensepsis bei Kindern der Kontrollgruppe einen anderen Ursprung hat als bei Kindern in der Fallgruppe.

4.3.2 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Sepsis

Die Induktion der Lungenreife durch die antenatale Gabe von Glukokortikoiden hatte in unserem Untersuchungskollektiv keinen signifikanten Effekt auf die Sepsisinzidenz unter den Neonaten. Dies steht im Einklang mit zahlreichen Studien und Publikationen, die keine erhöhte Infektionsanfälligkeit oder Sepsisinzidenz nach Kortisongabe für die Lungenreifinduktion beschreiben [29, 116, 132].

Nach einer tokolytischen Therapie scheint sich auch das Risiko einer Frühgeborenenensepsis - einer schwedischen Kohortenstudie nach - nicht signifikant zu ändern [52]. Dies traf auch für die Untersuchungspopulation der vorliegenden Arbeit zu. Des Weiteren besteht nach einer Metaanalyse von Conde-Agudelo et al. kein Unterschied zwischen dem Einfluss von Nifedipin und dem eines β 2-Mimetikum auf die Sepsisinzidenz [33]. Beide Tokolytika fanden Anwendung bei Frauen unseres Kollektivs.

In unserer Arbeit hatte eine präpartale Antibiose keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der Neugeborenenensepsis im Gesamtkollektiv. Mercer et al. fanden aber bei Kindern von Müttern mit PPRM deutlich reduzierte Sepsisraten nach Antibiotikagabe [103]. Beim Vorliegen einer vorzeitigen Wehentätigkeit bei intakter Fruchtblase, konnte in einer anderen Studie kein Vorteil einer präpartalen antibiotischen Therapie bezüglich der Reduktion der Sepsishäufigkeit nachgewiesen werden [134]. Dies entspricht auch unseren Ergebnissen, dass Frühgeborene der Fallgruppe von einer mütterlichen Antibiose profitiert haben und Kinder, die der Kontrollgruppe zugeordnet sind, keinen Nutzen bezüglich der Sepsisinzidenz von der präpartalen antibiotischen Therapie davontrugen.

Auch bestand kein signifikanter Unterschied, ob die Frühgeborenen des Gesamtkollektivs vaginal oder per Sectio entbunden wurden. Durie et al. zeigten in einer dreizehn Geburtenjahrgänge umfassenden retrospektiven Kohortenstudie auf, dass der Geburtsmodus keinen Einfluss auf die Sepsisinzidenz bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, die aus Schädellage geboren wurden, hat [46]. Dagegen ermittelten Wylie et al. einen Trend zu einem geringeren Risiko einer Neugeborenenensepsis nach Sectio, allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant [158].

Frühgeborene rauchender Mütter unseres Untersuchungskollektivs hatten kein signifikant erhöhtes Risiko an einer Neugeborenenensepsis zu erkranken. Dennoch entwickeln nach dem heutigen Wissensstand Kinder rauchender Mütter häufiger eine Neugeborenenensepsis [142]. Die absolute Anzahl aktiv rauchender Mütter war im untersuchten Kollektiv recht gering, was eine Erklärung für das entsprechende Ergebnis liefern könnte.

In unserer Arbeit war kein geschlechtsabhängiger Unterschied feststellbar, was die Sepsishäufigkeit betraf. Der Vergleich mit anderen Kollektiven bezüglich dieser Fragestellung gestaltet sich schwierig, da hierzu keine hinreichenden Arbeiten existieren. Zwar scheint das männliche Geschlecht häufiger, als das weibliche an einer Sepsis zu erkranken – vor

allem im Säuglingsalter - doch ist eine Übertragbarkeit dieser Aussage auf Frühgeborene extremer Unreife fraglich [7, 19, 137].

4.3.3 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Häufigkeit einer Enterokolitis im untersuchten Kollektiv liegt geringfügig unter der in der aktuellen Literatur angegebenen Inzidenz von 10% [27, 32, 146]. Kinder, die der Fallgruppe zugeteilt wurden, erkrankten allerdings etwas häufiger, als Neugeborene der Kontrollgruppe. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Erkenntnissen, nach denen für die Ausbildung einer NEC mitunter proinflammatorische Zytokine, die im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms gebildet werden, verantwortlich sind [32]. Aziz et al. konnten zeigen, dass Kinder von Müttern mit frühem vorzeitigem Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom ein deutlich höheres Risiko haben an einer NEC zu erkranken, als ohne das Vorliegen einer maternalen Infektion [11].

4.3.4 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterokolitis

Eine medikamentöse Wehenhemmung hatte in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der Nekrotisierenden Enterokolitis unter den Frühgeborenen des Gesamtkollektivs. Daten zur tokolytischen Therapie als Einflussfaktor auf die NEC-Häufigkeit liegen vor allem für Indomethacin als Tokolytikum vor. Hierzu ist die Datenlage allerdings widersprüchlich. Einigen Studien zufolge hat eine antenatale Indomethacingabe keinen Effekt auf die NEC-Häufigkeit unter Frühgeborenen [44, 118]. Dagegen stehen die Ergebnisse anderer Studien, die nach Indomethacinapplikation vor der Geburt eine erhöhte Gefahr eine NEC zu entwickeln feststellten [96, 113, 143]. Allerdings ist zu beachten, dass dieser Wirkstoff auch im Verdacht steht, das Risiko einer NEC zu erhöhen, wenn er postnatal zur Therapie eines persistierenden Ductus arteriosus angewendet wird [58, 64, 65]. Somit ist die Übertragbarkeit auf die medikamentöse Wehenhemmung mittels Kalziumkanalblocker und/oder β 2-Mimetika, wie es in unserem Studienkollektiv erfolgte, fraglich. In einer Metaanalyse zeigte sich jedoch, dass nach einer Nifedipin-Tokolyse weniger NEC-

Fälle aufzutreten scheinen, als nach einer Wehenhemmung durch β 2-Sympathomimetika [33]. Diesen Unterschied können wir auf Grund der niederen Fallzahlen nicht nachweisen.

Eine antenatale Antibiose hatte ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit der NEC unter den Frühgeborenen unseres Untersuchungskollektivs. Hutzal et al. kamen in einer Metaanalyse zu den entsprechenden Ergebnissen für Frühgeborene aus Schwangerschaften mit PPROM oder vorzeitigem Wehentätigkeit [76]. Im Gegensatz dazu treten einer Studie von Mercer et al. zufolge, nach frühem vorzeitigem Blasensprung weniger NEC-Fälle auf, wenn eine Antibiotikagabe präpartal erfolgte [103]. In einer doppelverblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie kamen Fuhr et al. zu einem analogen Ergebnis [57]. Dies zeigt auch hier eine divergierende Datenlage.

Nikotinabusus in der Schwangerschaft führte in unserem Untersuchungskollektiv zu keinem signifikant erhöhten Risiko an einer NEC zu erkranken. Myles et al. untersuchten unter anderem den Einfluss von mütterlichem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft auf das Auftreten einer NEC. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass keine Assoziation zwischen Zigarettenrauch und NEC zu bestehen scheint. Allerdings wurden ausschließlich Schwangerschaften in die Untersuchung eingeschlossen, in denen es zu einem PPROM kam [105]. Leider liegen für den Vergleich mit weiteren Kollektiven keine ausreichenden Studien vor.

Eine etwaige signifikante Geschlechterwendigkeit bezogen auf die NEC-Häufigkeit des Kollektivs der vorliegenden Arbeit konnte nicht festgestellt werden. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer Kohortenstudie von Stevenson et al., die ebenfalls keine Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht, bezüglich des NEC-Risikos, ergab [145]. Ebenso fanden Carter et al. keine Assoziation zwischen Geschlecht und dem Auftreten einer NEC [27].

4.3.5 Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

In der aktuellen Literatur findet man unterschiedliche Angaben bezüglich der Inzidenz des RDS bei Frühgeborenen. Sie liegt in verschiedenen Arbeiten zwischen 60 und 93% [30, 54, 146]. Dies entspricht der RDS-Inzidenz unseres Gesamtkollektivs, wobei die ermittelten Ergebnisse für die Fall- und die Kontrollgruppe ähnlich waren. Dies ist mit den Ergeb-

nissen einer aktuellen prospektiven Studie von Zanardo et al. vergleichbar, nach der kein erhöhtes Risiko für ein RDS nach PPRM oder Amnioninfektionssyndrom aufgezeigt werden konnte [160]. Auch Gouyon et al. fanden in einer Kohortenstudie keinen signifikanten Einfluss des PPRM auf die Inzidenz des Atemnotsyndromes. Allerdings wurden in diese Studie ausschließlich Einlingsschwangerschaften der Schwangerschaftswochen 34 bis 41 eingeschlossen [62]. Etwa ein Viertel der Schwangeren der Kontrollgruppe entwickelten eine Präeklampsie. Diese scheint nach einer retrospektiven Kohortenstudie von Jelin et al. die RDS-Häufigkeit bei Frühgeborenen <29. SSW zu erhöhen [80]. Aufgrund der geringen absoluten Zahl der Präeklampsie-Patientinnen in der Kontrollgruppe ist es unwahrscheinlich, dass sich dieser mögliche Effekt in der vorliegenden Arbeit auf die RDS-Inzidenz auswirkt.

4.3.6 Einflussfaktoren auf das Auftreten eines Atemnotsyndromes des Frühgeborenen

Der protektive Einfluss der antenatalen Glukokortikoidgabe auf das Auftreten eines Atemnotsyndromes beim Frühgeborenen durch Akzeleration der Lungenreife ist unumstritten [49, 102, 116]. Für das Kollektiv dieser Arbeit konnte kein signifikant protektiver Effekt einer LRI auf die RDS-Inzidenz ermittelt werden. Zu beachten ist, dass bei nahezu allen Schwangeren eine Lungenreifeinduktion begonnen wurde und bei nahezu dreiviertel der Patientinnen abgeschlossen wurde. Somit ist der Anteil der Schwangeren ohne präpartale Glukokortikoidapplikation bzw. mit abgeschlossener Lungenreifeinduktion relativ klein, womit das oben genannte Ergebnis erklärt werden kann.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines RDS steht in direktem Zusammenhang mit der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht [133]. Je weiter eine Schwangerschaft fortgeschritten ist, desto geringer ist das Risiko für ein Atemnotsyndrom. Somit bietet die Einleitung einer tokolytischen Therapie zwei positive Effekte auf die Vermeidung eines RDS. Zum einen ist per se die Verlängerung der Schwangerschaft ein bedeutender Vorteil, zum anderen bietet sich so die Möglichkeit, den Zeitpunkt der Geburt bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion hinauszuzögern [141]. Dieser Einfluss war in unserer Arbeit nicht signifikant.

Eine präpartale Antibiose hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit des Atemnotsyndroms unter den Frühgeborenen unseres Kollektivs. Romero et al. konnten bei Frühgeborenen von Müttern mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Eihäuten auch keine protektive Wirkung einer präpartalen Antibiotikagabe auf die RDS-Inzidenz nachweisen [134]. Hutzal et al. konnten in einer Metaanalyse, die randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien mit Schwangeren mit PPROM oder vorzeitiger Wehentätigkeit vor der 34 SSW einschloss, ebenfalls keine Reduktion der RDS-Häufigkeit bei antenataler Antibiose feststellen [76].

Die aktuelle Datenlage zum Einfluss des Geburtsmodus auf das Auftreten eines Atemnotsyndromes bei Frühgeborenen ist uneinheitlich - mit einer Tendenz zu verringerten RDS-Raten nach einer Spontangeburt. Jain et al. ermittelten für Frühgeborene eine deutlich höheres Risiko ein Atemnotsyndrom zu entwickeln, wenn diese per Sectio entbunden wurden und noch keine Wehentätigkeit bestand [79]. Dieses Risiko war nach Spontangeburt deutlich niedriger. Ein entsprechendes Ergebnis wies auch eine Studie von Curet et al. auf [38]. Herbst et al. wies eine erhöhte RDS-Inzidenz nach Sectio gegenüber einer Spontangeburt bei Frühgeborenen, die zwischen der 25. und 36. SSW aus Steißlage geboren wurden, nach [69]. Wylie et al. fanden dagegen keinen Unterschied für aus Schädellage entbundene Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1250 g [158]. In unserer Arbeit war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Sectio und Spontangeburt bezüglich der RDS-Inzidenz festzustellen.

Nikotinabusus in der Schwangerschaft ist in zahlreichen Studien mit einer geringeren Atemnotsyndromhäufigkeit unter Frühgeborenen vergesellschaftet [24, 37, 92, 153]. Als Hintergrund wird durch das Rauchen erzeugter fetaler Stress vermutet, der mit erhöhten Cortisolspiegeln einhergeht und so zu einer Beschleunigung der Lungenreife führt [37]. Außerdem konnten Wuenschell et al. in vitro zeigen, dass Nikotin zu einer Stimulation der Surfactant-Gen-Expression führt [157]. In unserer Arbeit war ein maternaler Nikotinkonsum nicht mit einem signifikant geringeren RDS-Risiko vergesellschaftet.

Nach einer Studie von Stevenson et al. haben Frühgeborene (<1250g) männlichen Geschlechtes ein signifikant höheres Risiko ein Atemnotsyndrom zu entwickeln als weibliche Frühgeborene [145]. Auch Perelman et al. konnten zeigen, dass bei männlichen Frühgeborene häufiger ein RDS auftritt als bei weiblichen [119]. Des Weiteren scheinen letztere eher von einer LRI zu profitieren [151]. Dagegen hatten in einer Kohortenstudie von

Gouyon et al. männliche Neugeborene kein höheres Risiko ein Atemnotsyndrom zu entwickeln. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass ausschließlich Schwangerschaften mit einem Geburtstermin in der 34. bis 41. SSW in diese Arbeit eingeschlossen wurden [62]. In unserer Studie war die obengenannte Geschlechterwendigkeit ebenfalls nicht festzustellen.

4.3.7 Bronchopulmonale Dysplasie

Betrachtet man die bisher veröffentlichten Angaben zur Inzidenz der BPD verschiedener Literaturangaben fällt auch hier ein recht weitgefasster Rahmen auf. So finden sich Angaben von 3-56% [21, 91, 152]. Dabei ist zu beachten, dass verschiedene Definitionen der BPD gebräuchlich sind, in der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich die Sauerstoffgabe über die 36. Woche PMA zur Diagnose einer BPD herangezogen und berücksichtigt [81]. Die Häufigkeit im Gesamtkollektiv liegt im obengenannten Bereich, wobei allerdings ein weitaus größerer Anteil der Frühgeborenen der Kontrollgruppe eine BPD entwickelte, als Kinder der Fallgruppe. Zu erwarten wäre nach Vergleich mit anderen Arbeiten und der aktuellen Datenlage eine höhere Inzidenz in der Fallgruppe, da präpartale und perinatale Infektionen einen nicht unwesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD darstellen [81, 82, 150]. Da in unserer Studie allerdings die Sepsis in der Kontrollgruppe signifikant häufiger war als in der Fallgruppe, könnte dies ein Grund dafür sein, dass auch die BPD häufiger auftritt. So identifizierten Zanardo et al. ein histologisch gesichertes Amnioninfektionssyndrom als Risikofaktor für eine BPD. Allerdings hatte das Vorliegen eines PPROMs keinen Einfluss auf die BPD-Häufigkeit in dieser Studie [160].

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer BPD sind ein PDA, Sauerstofftoxizität bei inadäquat hoher Sauerstoffkonzentration oder ein Barotrauma durch hohe Beatmungsdrücke, welche in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

4.3.8 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie

Die Lungenreifeinduktion hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten der bronchopulmonalen Dysplasie unter den Frühgeborenen. Eriksson et al.

konnten zwar in einer einundzwanzig Geburtsjahrgänge inkludierenden Kohortenstudie einen Trend für eine geringere BPD-Inzidenz nach Lungenreifeinduktion feststellen [49]. Allerdings findet sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Studien kein protektiver Einfluss antenataler Glukokortikoide in Bezug auf diese Frühgeburtskomplikation [12, 52, 71].

Ebenso zeigte sich, dass eine medikamentöse Wehenhemmung die BPD-Häufigkeit in unserer Arbeit nicht signifikant beeinflusste. Dies ist mit den Ergebnissen einer großangelegten Kohortenstudie aus Schweden vereinbar, in der ebenfalls kein Effekt einer tokolytischen Therapie auf die BPD-Inzidenz nachgewiesen werden konnte [52]. Der Vergleich mit weiteren Publikationen bezüglich des Einflusses einer Tokolyse, sowohl im Allgemeinen, als auch speziell mit Fenoterol und/oder Nifedipin auf das Auftreten einer BPD gestaltet sich schwierig, da kaum suffiziente Daten zu diesem Thema vorliegen. Nach einer Tokolyse mit Indomethacin scheinen unter Frühgeborenen vermehrt Fälle von BPD aufzutreten [51, 144], allerdings wurde dieses Pharmakon zu keiner Zeit bei Frauen unseres Kollektivs zur Wehenhemmung angewendet.

Die präpartale Antibiotikagabe war in unserer Arbeit nicht mit einem geringeren BPD-Auftreten assoziiert. Dies entspricht den Daten von Romero et al., die bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Eihäuten keinen signifikanten Einfluss auf die BPD-Inzidenz feststellen konnten [134]. In einer Metaanalyse von Hutzal et al., die randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien mit Schwangerschaften bei PPRM oder vorzeitiger Wehentätigkeit vor der 34 SSW einschloss, konnte ebenfalls keine Reduktion der BPD-Häufigkeit bei antenataler Antibiose aufgezeigt werden [76].

Als weiterer Einflussfaktor auf das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie konnte ein mütterlicher Nikotinabusus ausgeschlossen werden. Antonucci et al. untersuchten gezielt in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, ob Rauchen während der Schwangerschaft das Risiko für die Entwicklung einer BPD bei Frühgeborenen < 1500g verändert. Sie kamen zu dem Ergebnis, das Zigarettenkonsum kein Risikofaktor für diese Frühgeburtskomplikation ist [8].

Das Geschlecht der Neonaten unseres Untersuchungskollektivs hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer BPD. Im Gegensatz dazu wurde in einer amerikanischen Kohortenstudie für männliche Frühgeborene ein höheres Risiko eine BPD zu entwickeln ermittelt [145]. Zu einem entsprechenden Ergebnis für Frühgeborene zwischen der 24. und der 26.SSW kamen auch Binet et al. in einer aktuellen Publikation [20].

4.3.9 Intrazerebrale Hämorrhagie

Abhängig vom jeweiligen Perinatalzentrum und untersuchten Kollektiv ist eine Inzidenz hochgradiger intrazerebraler Hämorrhagien (Stadium III und IV) von 16-30% zu erwarten [72, 131, 146]. Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe lag die ermittelte Häufigkeit intrazerebraler Hämorrhagien unter dem angegebenen Wert. Dabei war auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festzustellen. Nach den Ergebnissen einer großangelegten Kohortenstudie von Alexander et al. wäre eine positive Korrelation zwischen klinisch-manifestem Amnioninfektionssyndrom und dem Auftreten einer hochgradigen intrakraniellen Blutung zu erwarten gewesen [3]. In einer anderen Studie zeigten Aziz et al. ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine intrazerebrale Hämorrhagie nach Amnioninfektionssyndrom und frühem vorzeitigem Blasensprung [11]. Auch scheint sich das Vorliegen einer Präeklampsie protektiv auf die Entwicklung intrazerebraler Hämorrhagien auszuwirken [122]. Für unser Kollektiv können wir feststellen, dass die Rate an höhergradigen intrazerebralen Hämorrhagien deutlich niedriger ist als in internationalen Publikationen. Dies könnte an der perinatalen und insbesondere der neonatalen intensivmedizinischen Betreuung liegen und somit erklären, dass es keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen gibt.

4.3.10 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie

Zu dem Einfluss der Lungenreifeinduktion auf das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen existieren in der Literatur recht einheitliche Ergebnisse. Linder et al. fanden bei Frühgeborenen nach antenataler Glucocorticoidgabe ein verringertes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien der Grade III und IV [93]. Ebenso ermittelten auch Eriksson et al. und Bajwa et al. ein reduziertes Risiko intraventrikulärer Blutungen nach dieser Maßnahme [12, 49]. Auch weitere Arbeiten unterstreichen diesen protektiven Effekt [1, 14]. Diese Risikoreduktion konnte von uns am ehesten auf Grund der beinahe bei allen Patientinnen durchgeführter LRI nicht bewiesen werden.

Da die Wahrscheinlichkeit einer intrazerebralen Hämorrhagie mit der Dauer einer Schwangerschaft abnimmt [133], wäre auch im Hinblick auf die Vermeidung dieser Früh-

geburtskomplikation eine Prolongation der Tragzeit anzustreben. Allerdings ermittelten Doyle et al. eine erhöhte Hirnblutungsrate bei extrem unreifen Frühgeborenen nach Tokolyse mittels Indomethacin [44]. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf unsere Arbeit ist allerdings kritisch zu hinterfragen, da die Schwangeren unseres Untersuchungskollektivs ausschließlich mit Fenoterol und/oder Nifedipin tokolytisch behandelt wurden. Hingegen hervorzuheben ist, dass in einer großangelegten Metaanalyse Nifedipin gegenüber β 2-Sympathomimetika signifikant überlegen war, was die Reduktion intrazerebraler Hirnblutungen betraf [33].

Die Datenlage zum Effekt einer präpartalen antibiotischen Therapie auf die Häufigkeit des Auftretens einer Hirnblutung ist sehr homogen. Eine antenatale Antibiose erbrachte in vielen Studien keinen Einfluss auf die Inzidenz der Hirnblutungen [52, 103, 134]. Dies entspricht auch dem Ergebnis unserer Arbeit, nach dem kein signifikanter Einfluss einer Antibiotikagabe auf diese Frühgeburtskomplikation nachzuweisen war.

Nikotinabusus während der Schwangerschaft erhöhte die IVH-Inzidenz unter den Neonaten unseres Gesamtkollektivs nicht. Somit unterscheidet sich dieses Ergebnis nicht von denen anderer Arbeiten [52, 105].

Ebenso war analog zu anderen Arbeiten kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen bezüglich ihres Risikos eine intraventrikuläre Blutung zu erleiden aufzuzeigen [52, 124].

4.3.11 Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum)

In der aktuellen Literatur ist beschrieben, dass bei bis zu einem Drittel aller extrem unreifen Frühgeborenen eine ROP des Stadiums III oder IV festzustellen ist [52, 61]. Diese doch recht hohe Inzidenz konnte auch in unserem Kollektiv nachgewiesen werden. Dabei lag der relative Anteil betroffener Kinder in der Fallgruppe geringgradig unter dem der Kontrollgruppe.

In einer retrospektiven Kohortenstudie konnten Woo et al. aufzeigen, dass ein klinisch-manifestes Amnioninfektionssyndrom als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP angesehen werden kann, ebenso wiesen sie einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Präeklampsie und der Entstehung einer ROP nach. Ein vorzeitiger

Blasensprung erhöhte das Risiko für eine Frühgeborenenretinopathie allerdings nicht [156]. In anderen Arbeiten konnte bestätigt werden, dass das Vorliegen einer maternalen Infektion bzw. Chorioamnionitis das Risiko einer ROP erhöht [104, 121]. Seiberth et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Präeklampsie hochsignifikant mit einer Frühgeborenenretinopathie assoziiert ist [138]. Somit könnte die nur geringgradige Diskrepanz zwischen Fall- und Kontrollgruppe erklärt werden.

4.3.12 Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum)

In der vorliegenden Arbeit hatte eine Tokolyse keinen Einfluss auf die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie. Dies kommt den Ergebnissen einiger Studien gleich, nach denen eine tokolytische Therapie die Häufigkeit höhergradiger bzw. behandlungsbedürftiger Retinopathien nicht beeinflusst [34, 52]. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer retrospektiven Kohortenstudie ein stark protektiver Effekt einer medikamentösen Wehenhemmung bei Frühgeborenen von Müttern mit Infektion [156]. Dieser wurde vor allem der Schwangerschaftsprolongation zum Abschluss der Lungenreife mit Kortikosteroiden zugesprochen. Hierzu ist anzumerken, dass in einer großen Zahl von Studien eine Reduktion der ROP-Häufigkeit bzw. deren Schweregrad nach antenataler Kortikoidgabe zu verzeichnen war [2, 73, 85].

Die Einleitung einer präpartalen antibiotischen Therapie beeinflusste die Häufigkeit der ROP unter den Neonaten unseres Gesamtkollektivs nicht signifikant. Andere Arbeiten entsprechen diesem Ergebnis [52, 156].

In der aktuellen Literatur finden sich Hinweise, dass eine positive Raucheranamnese in der Schwangerschaft mit einem reduzierten ROP-Risiko assoziiert ist [52, 74]. Postulierte Ursachen hierfür sind unter anderem erhöhte Antioxidantienlevel [53] und eine nikotininduzierte Angiogenese [126]. In unserer Arbeit konnte ebenfalls eine geringere ROP-Häufigkeit nach Nikotinabusus während der Schwangerschaft nachgewiesen werden.

Die Datenlage zur Geschlechtsabhängigkeit der ROP ist sehr widersprüchlich. Einigen Studien nach scheinen Frühgeborene männlichen Geschlechts eher eine ROP zu entwickeln, als weibliche [52, 159]. In anderen Untersuchungen konnte indessen keine Ge-

schlechterwendigkeit bezüglich der ROP-Inzidenz bestätigt werden [85, 156]. So auch in der vorliegenden Arbeit.

4.4 Stärken und Schwächen dieser Studie

Eine Schwäche dieser Studie ist sicherlich die Gesamtzahl an eingeschlossenen Schwangeren bzw. Frühgeborenen. Allerdings muss man hier beachten, dass der Anteil der sehr frühen Frühgeborenen nur 3% von allen Geburten einnimmt, so dass die Anzahl von insgesamt 165 eingeschlossenen Schwangeren bzw. Frühgeborenen in einem Zeitraum von 5 Jahren an einem Zentrum durchaus realistisch ist. Es entspricht den epidemiologischen Daten einer anderen Studie und Ergebnissen der Baden-Württembergischen Neonatalstatistiken, die einen Anteil von Frühgeburten vor der 28. SSW an allen Geburten von 3-5% angeben [10, 106-110].

Eine Stärke dieser Studie ist, dass es eine unizentrische Studie war und somit einerseits ein sehr homogenes Kollektiv und andererseits homogene Therapieschemata verwendet wurden. Dadurch kann ein Bias auf Grund verschiedener klinik-interner Behandlungswege oder Medikamente vermieden werden. Eine weitere Stärke dieser Studie ist, dass das Untersuchungskollektiv trotz der geringen Fallzahl keine signifikant divergierenden Ergebnisse zu den bisher publizierten Daten liefert, so dass von einer validen Datengrundlage ausgegangen werden kann.

5 Zusammenfassung

Die Rate der Frühgeburten ist über Jahre hinweg relativ stabil - mit leicht steigender Tendenz. Der Anteil von Geburten extrem unreifer Frühgeborenen vor der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) steigt allerdings überproportional an. Diese haben ein stark erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Bei etwa einem Viertel der Schwangerschaften, die in einer Frühgeburt enden, liegt ein vorzeitiger Blasensprung (VBS) vor, bei über einem Drittel eine vorzeitige Wehentätigkeit (vWTK). Als Ursache hierfür wird eine multifaktorielle Ätiologie angenommen, der allen voran ein infektiöses Geschehen zu Grunde liegt. In Folge der hohen Relevanz eines VBS und/oder einer maternalen Infektion wurde hierauf der Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit gelegt.

Hierfür wurden Geburten vor der abgeschlossenen 28. SSW der Geburtenjahrgänge 2003 bis 2007 der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ulm retrospektiv ausgewertet. Es wurden Mehrlingsschwangerschaften, Schwangerschaften mit „Keimnachweis ohne Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP)“ und „Keimnachweis ohne vWTK“ in der aktuellen Schwangerschaftsanamnese, sowie mit intrauterinem Fruchttod ausgeschlossen. Das Untersuchungskollektiv – bestehend aus 165 Schwangeren und deren Kindern - wurde in eine Fallgruppe (VBS und/oder maternale Infektion) und in eine Kontrollgruppe (kein VBS oder keine maternale Infektion) aufgeteilt. Analysiert wurden maternale Diagnosen und Risikofaktoren, das peripartale Management, sowie die kindliche Mortalität und Morbidität, einschließlich potentieller Einflussfaktoren auf die letztgenannten beiden Punkte. Es sollte geklärt werden, ob sich das Überleben und das Outcome von Frühgeborenen nach VBS oder mütterlicher Infektion im Vergleich zu Frühgeborenen von Müttern ohne VBS oder Infektion unterscheidet.

Die kindliche Mortalität betrug etwa 13%. Sie unterschied sich in beiden Untersuchungsgruppen nicht und entspricht der kindlichen Mortalität von Frühgeborenen dieser Altersgruppe in der nationalen und internationalen Literatur. Beim Vergleich der Häufigkeiten einer Neugeborenen Sepsis fielen erhöhte Infektionsraten bei Kindern der Kontrollgruppe auf. Hierbei konnte ermittelt werden, dass eine präpartale Antibiose keinen protektiven Effekt auf diese Komplikation bei Kindern, deren Mütter weder einen VBS noch eine Infektion aufwiesen, hatte. Dagegen sank die Sepsis-Häufigkeit nach einer antibiotischen

Therapie prä- und perinatal in der Fallgruppe. Die Inzidenz der Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) im Gesamtkollektiv lag geringfügig unter den in der aktuellen Literatur angegebenen Daten. Für die Kinder der Fallgruppe ergab sich ein positiver Trend zur Entwicklung einer NEC, was ebenfalls in Einklang mit dem derzeitigen Wissensstand steht. Der relative Anteil der Frühgeborenen, die an einem Atemnotsyndrom litten war in Fall- und Kontrollgruppe ähnlich. Allerdings hatten Frühgeborene von Müttern ohne Infektion oder VBS ein signifikant erhöhtes Risiko eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zu entwickeln. Da eine maternale Infektion als bedeutender Risikofaktor für eine BPD gilt ist zu vermuten, dass die BPD-Fälle der Kontrollgruppe anderen Faktoren zu Grunde liegen. Die Inzidenz der höhergradigen kindlichen Hirnblutungen liegt sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe unter den in der aktuellen Literatur angegebenen Häufigkeiten; diese niedrige Inzidenz spricht u.a. für die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Perinatalzentrum. Aus anderen Arbeiten geht hervor, dass etwa ein Drittel der Frühgeborenen extremer Unreife eine höhergradige Retinopathia praematurorum entwickelt. Diese doch recht hohe Inzidenz konnte auch in dieser Arbeit für beide Untersuchungsgruppen bestätigt werden. Bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Mortalität fielen ausschließlich die Lungenreifeinduktion und die Tokolyse durch ihren signifikant protektiven Effekt auf. Die präpartale Antibiose, der Geburtsmodus, ein mütterlicher Nikotinabusus, sowie das kindliche Geschlecht wirkten sich nicht signifikant auf das Überleben der Frühgeborenen aus. Die Untersuchung der Einflussfaktoren auf die das perinatale Outcome definierenden Frühgeburtskomplikationen ergab keine signifikanten Auffälligkeiten. Eine Ausnahme stellte der eher protektive Effekt des maternalen Zigarettenkonsumes auf das Auftreten einer höhergradigen Frühgeborenenretinopathie dar. Jener bemerkenswerte Effekt wurde bereits in zahlreichen früheren Arbeiten festgestellt und in einigen experimentellen Studien genauer untersucht. Postulierte Ursachen hierfür sind unter anderem erhöhte Antioxidantienlevel und eine nikotin-induzierte Angiogenese.

Diese Arbeit zeigt, dass - bei entsprechendem prä- und perinatalem Management - Frühgeborene nach frühem VBS und maternaler Infektion signifikant seltener an einer postnatalen Sepsis erkranken als Kinder von Müttern ohne frühen VBS. Die Mortalität unterscheidet sich allerdings zwischen den beiden Gruppen nicht. Es muss unterstrichen werden, dass die vorliegenden Resultate auf einem relativ kleinen Studienkollektiv basieren und um genauere Aussagen treffen zu können, an einem größeren Kollektiv untersucht werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbasi S, Oxford C, Gerdes J, Sehdev H, Ludmir J: Antenatal corticosteroids prior to 24 weeks' gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants. *Am J Perinatol* 27: 61-66 (2009)
2. Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM: Risk factors for acute retinopathy of prematurity. *Compr Ther* 33: 73-77 (2007)
3. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ: Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 91: 725-729 (1998)
4. Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S: A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invest* 41: 82-84 (1996)
5. Ancel PY, Bréart, G.: Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologie* 33: 356-359 (2000)
6. Andrews AP, Hartnett ME, Hirose T: Surgical advances in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin* 39: 275-290 (1999)
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303-1310 (2001)
8. Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S: Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med* 32: 272-277 (2004)
9. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA: Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369: 1791-1798 (2007)
10. Auger N, Le TU, Park AL, Luo ZC: Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 11: 67 (2011)
11. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB: Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22: 780-784 (2009)
12. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE: Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 141: w13212 (2011)
13. Bar J, Maayan-Metsger A, Hod M, Ben Rafael Z, Orvieto R, Shalev Y, Sirota L: Effect of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes on neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 17: 237-241 (2000)

14. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ: Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol* 118: 113-122 (2011)
15. Berger R, Garnier Y: Pathophysiologie perinataler Hirnschäden. *Gynäkologe* 31: 661-679 (1998)
16. Berger R. JA, Garnier Y.: Pathogenese der infektionsassoziierten perinatalen Hirnschädigung. *Frauenarzt* 8: 844-850 (2003)
17. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU: Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 111: 529-534 (2003)
18. Bhattacharya S, Campbell D, Liston W, Bhattacharya S: Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Pub Health* 7: 168 (2007)
19. Bindl L, Buderus S, Dahlem P, Demirakca S, Goldner M, Huth R, Kohl M, Krause M, Kuhl P, Lasch P, Lewandowski K, Merz U, Moeller J, Mohamad Y, Peters M, Porz W, Vierzig A, Ruchard J, Scharf J, Varnholt V: Gender-based differences in children with sepsis and ARDS: the ESPNIC ARDS Database Group. *Intensive Care Med* 29: 1770-1773 (2003)
20. Binet ME, Bujold E, Lefebvre F, Tremblay Y, Piedboeuf B: Role of Gender in Morbidity and Mortality of Extremely Premature Neonates. *Am J Perinatol* 2011: 4 (2011)
21. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ: Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 124: 866-874 (2009)
22. Briese V: Chorioamnionitis. *Gynäkologe* 32: 507-511 (1999)
23. Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Benson J, Cooper D: Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch Dis Child* 61: 559-564 (1986)
24. Burguet A, Kaminski M, Truffert P, Menget A, Marpeau L, Voyer M, Roze JC, Escande B, Cambonie G, Hascoet JM, Grandjean H, Breart G, Larroque B: Does smoking in pregnancy modify the impact of antenatal steroids on neonatal respiratory distress syndrome? Results of the Epipage study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F41-F45 (2005)
25. Butler NR, Goldstein H, Ross EM: Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J* 2: 127-130 (1972)
26. Canti ICT, KomlÃ³s Mr, Martins-Costa SrH, Ramos JGL, Capp E, Corleta HvE: Risk factors for cardiovascular disease ten years after preeclampsia. *Sao Paulo Med J* 128: 10-13 (2010)
27. Carter BM, Holditch-Davis D: Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 8: 285-290 (2008)
28. Caughey AB, Robinson MJ, Norwitz ER: Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Rev Obstet Gynecol* 01: 11-22 (2008)

29. Celik C, Acar A, Cicek N, Koc H, Ak D, Akyurek C: Corticosteroid treatment for prevention of prematurity complications. *Arch Gynecol Obstet* 267: 90-94 (2002)
30. Claas MJ, Bruinse HW, van der Heide-Jalving M, Termote JU, de Vries LS: Changes in survival and neonatal morbidity in infants with a birth weight of 750 g or less. *Neonatology* 98: 278-288 (2010)
31. Claud EC, Walker WA: Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Fed Am Soc Exp Biol J* 15: 1398-1403 (2001)
32. Claud EC: Neonatal Necrotizing Enterocolitis -Inflammation and Intestinal Immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 8: 248-259 (2009)
33. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP: Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 204: 134 e1-134 e20 (2011)
34. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR: The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 106: 659-671 (2000)
35. Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE: Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol* 39: i134-i143 (2010)
36. Crowley P: Antenatal corticosteroids--current thinking. *Br J Obstet Gynecol* 110 Suppl 20: 77-78 (2003)
37. Curet LB, Rao AV, Zachman RD, Morrison J, Burkett G, Poole WK: Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 147: 446-450 (1983)
38. Curet LB, Zachman RD, Rao AV, Poole WK, Morrison J, Burkett G: Effect of mode of delivery on incidence of respiratory distress syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 27: 165-170 (1988)
39. Deakins KM: Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 54: 1252-1262 (2009)
40. Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G: Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? *Br J Obstet Gynecol* 113 Suppl 3: 72-77 (2006)
41. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM: Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. *Am J Prev Med* 39: 45-52 (2010)
42. Donn SM, Dalton J: Surfactant replacement therapy in the neonate: beyond respiratory distress syndrome. *Respir Care* 54: 1203-1208 (2009)
43. Doody DR, Patterson MQ, Voigt LF, Mueller BA: Risk factors for the recurrence of premature rupture of the membranes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 11 Suppl 1: 96-106 (1997)
44. Doyle NM, Gardner MO, Wells L, Qualls C, Papile LA: Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol* 25: 336-340 (2005)

45. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF: Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD004659 (2007)
46. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, Mackley AB, Paul DA: Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. *Am J Perinatol* 28: 195-200 (2011)
47. Edmond K, Zaidi A: New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 7: e1000213 (2010)
48. Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P: Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infect Dis Obstet Gynecol* 11: 221-226 (2003)
49. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Od lind V, Kieler H: Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88: 933-938 (2009)
50. Ernest JM: Neonatal consequences of preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 41: 827-831 (1998)
51. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M: Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr* 124: 782-788 (1994)
52. EXPRESS Group: Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 99: 978-992 (2010)
53. Fayol L, Gulian JM, Dalmaso C, Calaf R, Simeoni U, Millet V: Antioxidant status of neonates exposed in utero to tobacco smoke. *Biol Neonate* 87: 121-126 (2005)
54. Fehlmann E, Tapia JL, Fernandez R, Bancalari A, D'Aprémont I, Garcia-Zattera MJ, Grandi C, Ceriani Cernadas JM: [Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study]. *Arch Argent Pediatr* 108: 393-400 (2010)
55. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesstrom G: The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 86: 503-511 (1997)
56. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP: Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 180: 114-121 (1999)
57. Fuhr A, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H: Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. *J Perinat Med* 34: 203-206 (2006)
58. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G: Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 22: 535-540 (2002)

59. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M: Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92: 209-216 (2000)
60. Ghi T, Maroni E, Arcangeli T, Alessandrini R, Stella M, Youssef A, Pilu G, Faldella G, Pelusi G: Mode of delivery in the preterm gestation and maternal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23: 1424-1448 (2010)
61. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B: The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 116: 15-23 (2005)
62. Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C: Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol* 39: 769-776 (2010)
63. Graham E: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123: 991-999 (2005)
64. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, 3rd: Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 224: 350-355 (1996)
65. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH: Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 23: 278-285 (2003)
66. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E: Effect of Very Low Birth Weight and Subnormal Head Size on Cognitive Abilities at School Age. *N Engl J Med* 325: 231-237 (1991)
67. Hagberg H, Jacobsson B: Brain injury in preterm infants--what can the obstetrician do? *Early Hum Dev* 81: 231-235 (2005)
68. Hamon I, Valdes V, Franck P, Buchweiller MC, Fresson J, Hascoet JM: [Gender-dependent differences in glutathione (GSH) metabolism in very preterm infants]. *Arch Pediatr* 18: 247-252 (2011)
69. Herbst A, Kallen K: Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133: 25-29 (2007)
70. Hermansen CL, Lorah KN: Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 76: 987-994 (2007)
71. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O: Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res* 35: 549-553 (2004)
72. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM: Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86: F86-F90 (2002)
73. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD: Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 116: 601-605 (1998)

74. Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, Yokoyama N, Sugiyama D, Nishimura K, Matsuo M, Negi A: Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 24: 1024-1027 (2010)
75. Holmgren PA, Hogberg U: The very preterm infant - a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 525-531 (2001)
76. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, Kirpalani H: Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 199: 620 e1- 620 e8 (2008)
77. Iacovidou N, Varsami M, Syggellou A: Neonatal outcome of preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci* 1205: 130-134 (2010)
78. Ingemarsson I: Gender aspects of preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 110 Suppl 20: 34-38 (2003)
79. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M: Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22: 491-500 (2009)
80. Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB: Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23: 389-392 (2010)
81. Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1723-1729 (2001)
82. Jobe AH, Ikegami M: Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respir Res* 2: 27-32 (2001)
83. John WL, John LS: Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol* 198: 440-450 (2008)
84. Karat C, Madhivanan P, Krupp K, Poornima S, Jayanthi NV, Suguna JS, Mathai E: The clinical and microbiological correlates of premature rupture of membranes. *Indian J Med Microbiol* 24: 283-285 (2006)
85. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W: Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 5: 18 (2005)
86. Kennedy JD: Lung function outcome in children of premature birth. *J Paediatr Child Health* 35: 516-521 (1999)
87. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 372: 1319-1327 (2008)
88. Kleinman JC, Pierre MB, Jr., Madans JH, Land GH, Schramm WF: The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 127: 274-282 (1988)
89. Krauss-Silva L, Moreira M, Alves M, Rezende M, Braga A, Camacho K, Batista M, Savastano C, Almada-Horta A, Guerra F: Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol. *Reproductive Health* 7: 14 (2010)

90. Lang G., Lang G. K.: Netzhaut (Retina). In: Lang G. (Hrsg.) *Augenheilkunde*, 3.Aufl, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S.321-356 (2004).
91. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Tempresa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 107: E1 (2001)
92. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Van Vunakis H, Weiss ST: Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 79: 564-570 (1992)
93. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L: Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 111: e590-e595 (2003)
94. Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, Wein R, Chien D, Brown BL, Alvarez M, Cetrulo CL: Double-blind; placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 169: 970-976 (1993)
95. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J: Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 11: 138-142 (2009)
96. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ: Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 170: 102-106 (1994)
97. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK: Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95: F95-F98 (2009)
98. McCrea HJ, Ment LR: The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 35: 777-792, vii (2008)
99. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A, for the ESI: Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification. *Am. J. Epidemiol* 168: 980-989 (2008)
100. McGregor JA, French JI, Seo K: Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 165: 632-640 (1991)
101. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF: Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 29: 57-62 (2009)
102. Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, de Araujo Peres C, Russo RH, Kopelman BI, Camano L: Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J* 121: 45-52 (2003)

103. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Paul RH, Bottoms SF, Merenstein G, Thom EA, Roberts JM, McNellis D: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *J Am Med Assoc* 278: 989-995 (1997)
104. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, Ghirri P, Boldrini A: Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 27: 319-323 (2011)
105. Myles TD, Espinoza R, Meyer W, Bieniarz A, Nguyen T: Effects of smoking, alcohol, and drugs of abuse on the outcome of "expectantly" managed cases of preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Med* 7: 157-161 (1998)
106. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Gesamtstatistik 2003, Arbeitsgruppe Neonatalerhebung Baden-Württemberg.
107. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Gesamtstatistik 2004, Arbeitsgruppe Neonatalerhebung Baden-Württemberg.
108. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Gesamtstatistik 2005, Arbeitsgruppe Neonatalerhebung Baden-Württemberg.
109. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Gesamtstatistik 2006, Arbeitsgruppe Neonatalerhebung Baden-Württemberg.
110. Neonatalerhebung Baden-Württemberg: Gesamtstatistik 2007, Arbeitsgruppe Neonatalerhebung Baden-Württemberg.
111. Newman DE, Paamoni-Keren O, Press F, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E: Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 280: 7-11 (2009)
112. Ng PC, Ang IL, Chiu RWK, Li K, Lam HS, Wong RPO, Chui KM, Cheung HM, Ng EWY, Fok TF, Sung JJY, Lo YMD, Poon TCW: Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest* 120: 2989-3000 (2010)
113. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 329: 1602-1607 (1993)
114. Olgun NS, Reznik SE: The matrix metalloproteases and endothelin-1 in infection-associated preterm birth. *Obstet Gynecol Int* 2010: 26
115. Osmanagaoglu MA, Unal S, Bozkaya H: Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 271: 33-39 (2005)

116. Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM: The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. *Pediatrics* 63: 73-79 (1979)
117. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92: 529-534 (1978)
118. Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, Thomas HA, Dooley SL: Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol* 96: 120-123 (2000)
119. Perelman RH, Palta M, Kirby R, Farrell PM: Discordance between male and female deaths due to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 78: 238-244 (1986)
120. Petersen EE: Lebensbedrohliche Infektionen in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 30: 694-701 (1997)
121. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T: Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159: 1032-1035 (2005)
122. Pontello D, Ianni A, Driul L, Della Martina M, Veronese P, Chiandotto V, Furlan R, Macagno F, Marchesoni D: Prenatal risk factors for intraventricular hemorrhage, neonatal death and impaired psychomotor development in very low birth weight infants. *Minerva Ginecol* 60: 223-229 (2008)
123. Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A: Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl)* 123: 2929-2937 (2010)
124. Quinones JN, Stamilio DM, Coassolo KM, Macones GA, Odibo AO: Is fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction (IUGR)? *Am J Obstet Gynecol* 193: 1233-1237 (2005)
125. Ragosch V, Hundertmark S, Hopp H, Opri F, Weitzel HK: [Insulin-like-growth-factor-binding-protein 1 (IGFBP-1) and fetal fibronectin in diagnosis of premature rupture of fetal membranes]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56: 291-296 (1996)
126. Rao SP, Sikora L, Hosseinkhani MR, Pinkerton KE, Sriramarao P: Exposure to environmental tobacco smoke induces angiogenesis and leukocyte trafficking in lung microvessels. *Exp Lung Res* 35: 119-135 (2009)
127. Rath W: Tokolyse- aktueller Stand. *Frauenarzt* 528-541 (2006)
128. Rath W, Fischer, T.: The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 106: 733-738 (2009)
129. Rath W, Heilmann, L. , Faridi, A. , Wacker, J., Klockenbusch W.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Bluthochdrucks in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 7: 847-851 (2002)
130. Redman ME, Gonik B: Cesarean delivery rates at the threshold of viability. *Am J Obstet Gynecol* 187: 873-876 (2002)
131. Rettwitz-Volk W: [Mortality and morbidity of preterm infants--a synopsis of the german neonatal census 2001]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 207: 143-147 (2003)

132. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004454 (2006)
133. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK: Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1629-1641 (1992)
134. Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, Klebanoff M, Sabo V, Evans J, Thom E, et al.: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 169: 764-774 (1993)
135. Salihu HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR: Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Matern Child Health J* 7: 219-227 (2003)
136. Schmidt M., Dogan C., R. K: Die Bedeutung von Angiogenesefaktoren zur Früherkennung der Präeklampsie. *Frauenarzt* 4: 351-354 (2007)
137. Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F: Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 133: 1200-1205 (1998)
138. Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologic* 214: 131-135 (2000)
139. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY: Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 34: 169-178 (2005)
140. Shimaie Cross F, Yiming C, David Y, Joe C, Michael K, Christopher W, Craig L, Clarissa V, Jeffrey DH, Tom J: Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Paediatr Surg* 44: 1072-1076 (2009)
141. Smith GN: What are the realistic expectations of tocolytics? *Br J Obstet Gynecol* 110 Suppl 20: 103-106 (2003)
142. Sochaczewska D, Czeszynska MB, Konefal H, Garanty-Bogacka B: [Maternal active or passive smoking in relation to some neonatal morphological parameters and complications]. *Ginekol Pol* 81: 687-692 (2010)
143. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellogg H, Salari V, Thomas R: The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Pediatrics* 128: e54-62 (2010)
144. Soraisham AS, Sauve R, Singhal N: Indomethacin tocolysis and neurodevelopmental outcome. *Indian J Pediatr* 78: 946-952 (2011)
145. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA: Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83: F182-F185 (2000)
146. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP,

- Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126: 443-456 (2010)
147. Suresh GK, Soll RF: Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinatol* 28: 671-694 (2001)
 148. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM: Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 7: 467-474 (2011)
 149. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT: Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96: F9-F14 (2011)
 150. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD: 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: 1009-1017 (2004)
 151. Weitzel HK, Lorenz U, Kipper B: Clinical aspects of antenatal glucocorticoid treatment for prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 15: 441-446 (1987)
 152. Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rudiger M: Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 11: 7 (2011)
 153. White E, Shy KK, Daling JR, Guthrie RD: Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 67: 365-370 (1986)
 154. Winer N, Tsazaris V: [Latest developments: management and treatment of preeclampsia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37: 5-15 (2008)
 155. Wolff F: Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 30: 726-736 (1997)
 156. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim SN, Choe G, Ahn J: Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011: 1 (2011)
 157. Wuenschell CW, Zhao J, Tefft JD, Warburton D: Nicotine stimulates branching and expression of SP-A and SP-C mRNAs in embryonic mouse lung culture. *Am J Physiol* 274: L165-L170 (1998)
 158. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD: Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 198: 640 e1-e7; discussion e1-e4 (2008)
 159. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR: Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J Aapos* 10: 253-261 (2006)
 160. Zanardo V, Vedovato S, Cosmi E, Litta P, Cavallin F, Trevisanuto D, Chiarelli S: Preterm premature rupture of membranes, chorioamnion inflammatory scores and neonatal respiratory outcome. *Brit J Obstet Gynecol* 117: 94-98 (2010)

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Untersuchungskollektiv: hervorgegangen durch Eingrenzung des Gesamtkollektivs bestehend aus allen Schwangerschaften mit einer Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm der Jahre 2003-2007	16
Abbildung 2: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den primären Endpunkt Mortalität bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI=Lungenreifeinduktion	40
Abbildung 3: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Neugeborenenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion	42
Abbildung 4: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165)	43
Abbildung 5: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion	44
Abbildung 6: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion	46

Abbildung 7: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Intrazerebrale Hämorrhagie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165); LRI = Lungenreifeinduktion47

Abbildung 8: Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen verschiedener Einflussgrößen auf den sekundären Endpunkt Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum) bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese oder ohne VBS und ohne Infektion geboren wurden (n = 165)49

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt nach Wolff [155].....	2
Tabelle 2: Verteilung der erfassten Schwangerschaften mit einer Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm auf die Jahrgänge 2003-2007 (n = 245).....	14
Tabelle 3: Mütterliches Alter (in Jahren) bei Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm der Jahre 2003-2007 mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50)	19
Tabelle 4: Schwangerschaftsdauer (in Tagen) bei Entbindung vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ulm der Jahre 2003-2007 von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50)	20
Tabelle 5: Anzahl der anamnestischen Graviditäten zum Untersuchungszeitpunkt der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben.....	21
Tabelle 6: Anzahl der anamnestischen Paritäten zum Untersuchungszeitpunkt der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben.....	21
Tabelle 7: Präpartale mütterliche Diagnosen und Befunde der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben.....	22
Tabelle 8: Positive Keimnachweise im präpartalen Zervix-/Vaginalabstrich der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben; GBS = Streptokokken der Gruppe B nach Lancefield.....	23

Tabelle 9: Lungenreifeinduktion (LRI) bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben	24
Tabelle 10: Spektrum der eingesetzten Antibiotika bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben.....	26
Tabelle 11: Geburtsmodus der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 entbunden haben.....	27
Tabelle 12: Geschlecht der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	28
Tabelle 13: Geburtsgewicht der Frühgeborenen in Gramm (g), die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden (Gesamtkollektiv n = 165, Fallgruppe n = 110, Kontrollgruppe n = 50).....	28
Tabelle 14: Apgar-Score der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	30
Tabelle 15: Mortalität der Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	31
Tabelle 16: Diagnosen der verstorbenen Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 geboren wurden; RDS = Atemnotsyndrom, ROP = Retinopathia praematurorum, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie.....	32

Tabelle 17: Neugeborenenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	33
Tabelle 18: Maternale Antibiose und Neugeborenenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese geboren wurden (Fallgruppe).....	33
Tabelle 19: Maternale Antibiose und Neugeborenenensepsis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern ohne vorzeitigem Blasensprung und ohne Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Kontrollgruppe) geboren wurden	34
Tabelle 20: Nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	35
Tabelle 21: Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	35
Tabelle 22: Bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	36
Tabelle 23: Intrazerebrale Hämorrhagie bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	37
Tabelle 24: Retinopathia praematurorum bei Frühgeborenen, die vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in den Jahren 2003-2007 von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung (VBS) und/oder Infektion in der derzeitigen Schwangerschaftsanamnese (Fallgruppe) oder ohne VBS und ohne Infektion (Kontrollgruppe) geboren wurden	38

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. med. Katharina Hancke bin ich für die stets gezeigte Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit zu sehr herzlichem Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Lebenspartner Herrn Dr. med. Friedemann Zengerling vielen Dank für die Geduld und Unterstützung während der Ausarbeitung dieser Arbeit aussprechen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Katharina Grau
Anschrift: Bockgasse 14
89073 Ulm
Geburtsdatum: 14.07.1986
Geburtsort: Augsburg

Schulbildung:

1992-1996 Grund-, Haupt- und Realschule
Sontheim an der Brenz
1996-2001 Margarete-Steiff-Gymnasium
Giengen an der Brenz
2001-2005 Schiller-Gymnasium
Heidenheim an der Brenz
2005 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

2005-2007 Vorklinisches Studium der
Humanmedizin an der
Universität Ulm
2007-2012 Klinisches Studium der
Humanmedizin an der
Universität Ulm