

Universität Ulm
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. med. W. Janni

Sektion Geburtshilfe
Leiter: PD Dr. med. F. Reister

**Assoziation zwischen schwangerschaftsverlängernden Maßnahmen
bei drohender Frühgeburt vor der 28. SSW und
neonataler Morbidität und Mortalität**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

Medizinische Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Diane Stuck
geb. in Biberach

Ulm 2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: PD Dr. Frank Reister
2. Berichterstatter: PD Dr. Gebhard Fröba
Tag der Promotion: 10.07.2014

für D.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Frühgeburt	1
1.1.1 Definition der Frühgeburt	1
1.1.2 Prävalenz und gesundheitsökonomische Auswirkungen	1
1.1.3 Risikofaktoren und Ursachen.....	2
1.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese	3
1.1.5 Symptome der Frühgeburt.....	4
1.2 Die vorzeitige Wehentätigkeit.....	5
1.2.1 Bedeutung und Pathophysiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit	5
1.2.2 Diagnose der vorzeitigen Wehentätigkeit	5
1.2.3 Medikamentöse Wehenhemmung.....	6
1.3 Die vorzeitige Zervixreifung.....	9
1.4 Der vorzeitige Blasensprung	9
1.5 Die Lungenreifeinduktion	11
1.6 Das perinatale Outcome	11
1.6.1 Die Neugeborenenroseptis	11
1.6.2 Die nekrotisierende Enterokolitis.....	12
1.6.3 Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen.....	14
1.6.4 Die bronchopulmonale Dysplasie des Frühgeborenen.....	15
1.6.5 Die intrakranielle Blutung.....	15
1.6.6 Die Frühgeborenenretinopathie.....	16
1.7 Fragestellung	18
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Datenerhebung	19
2.2 Parameter.....	20
2.2.1 Basisparameter	20
2.2.2 Risikoparameter	20
2.2.3 Parameter des Therapiemanagements	20
2.2.4 Kindliche Parameter	20
2.2.5 Parameter des fetalen Outcomes	21
2.3 Patientenkollektiv.....	21
2.3.1 Fallgruppe	22

2.3.2 Kontrollgruppe	22
2.4 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Verteilung der Geburten.....	25
3.2 Anamnestiche Parameter	25
3.2.1 Mütterliches Alter bei Geburt	25
3.2.2 Schwangerschaftsdauer bei Geburt	26
3.2.3 Anzahl der Schwangerschaften und Geburten	26
3.3 Mütterliche Risikoparameter.....	27
3.3.1 Nikotin- und Alkoholabusus	27
3.3.2 Schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren	28
3.4 Parameter des Therapiemanagements	29
3.4.1 Antibiotikatherapie.....	29
3.5 Geburtsassozierte Parameter	30
3.5.1 Geburtsmodus	30
3.5.2 Schwangerschaftsalter bei Klinikaufnahme	30
3.6 Kindliche Parameter	31
3.6.1 Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt.....	31
3.6.2 Apgar-Score	33
3.7 Primärer Endpunkt: Kindliche Mortalität	34
3.8 Sekundärer Endpunkt: Schwangerschaftsverlängerung nach Beendigung der LRI	36
3.9 Sekundärer Endpunkt: Fetales Outcome	38
3.9.1 Sepsis.....	38
3.9.2 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).....	38
3.9.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).....	39
3.9.4 Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)	39
3.9.5 Intrakranielle Blutungen (ICB)	40
3.9.6 Frühgeborenenretinopathie (ROP).....	42
4 Diskussion	43
4.1 Unterschiede in der neonatalen Mortalität zwischen den beiden Gruppen.....	43
4.2 Unterschiede in der Schwangerschaftsverlängerung zwischen den beiden Gruppen	46
4.3 Unterschiede im neonatalen Outcome zwischen den Gruppen - insbesondere schwere kindliche Hirnblutungen	48
4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit	49
5 Zusammenfassung.....	51
6 Literaturverzeichnis.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia (Bronchopulmonale Dysplasie)
BS	Blasensprung
bzw.	beziehungsweise
CRH	kortikotropes Releasinghormon
CRP	C-reaktives Protein
efcni	European Foundation for the Care of Newborn Infants
h	lat. hora (Stunde)
HWI	Harnwegsinfekt
IVH	Intraventricular Hemorrhage (Intraventriculäre Hämorrhagie)
ICB	Intracranial Bleeding (Intrakranielle Blutung)
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-1 β	Interleukin 1 β
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Neugeborenen)
IGFBP-1	Insulin like growth factor binding protein-1
KI	Konfidenzintervall
KU	Kopfumfang
LRI	Lungenreifeinduktion
Max	Maximum
Min	Minimum

Med	Median
ml	Milliliter
MM	Muttermund
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
NEC	Necrotizing Enterocolitis (Nekrotisierende Enterokolitis)
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs
PAMG-1	Placental Alpha Microglobuline 1
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PROM	Premature Rupture of Membranes
PVL	Periventriculäre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom)
ROP	Retinopathy of Preterm (Frühgeborenenretinopathie)
RSV	Respiratory Synzytial-Virus
SA	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
UFK	Universitätsfrauenklinik Ulm
WHO	World Health Organisation
WT	Wehentätigkeit

1 Einleitung

1.1 Die Frühgeburt

1.1.1 Definition der Frühgeburt

Von einer Frühgeburt spricht man, wenn eine Schwangerschaft vom ersten Tag der letzten Periode aus gerechnet weniger als 260 Tage, das heißt weniger als 37 vollendete Schwangerschaftswochen (SSW), dauert. Meist handelt es sich um spontane Frühgeburten, 30-35% aller Frühgeburten sind jedoch induziert [31]. Zur übersichtlicheren Darstellung der Einteilung von Frühgeburten bezogen auf die jeweilige Schwangerschaftswoche soll Tabelle 1 dienen.

Tab. 1: Einteilung der Frühgeburt [24, 31]

Schweregrad der Frühgeburt	Schwangerschaftswochen	Häufigkeit
extrem frühe Frühgeburt	< 28 SSW	5%
sehr frühe Frühgeburt	28 – 31 SSW	15%
mäßig frühe Frühgeburt	32 – 33 SSW	20%
frühe Geburt	34 – 36 SSW	60-70%

1.1.2 Prävalenz und gesundheitsökonomische Auswirkungen

Frühgeburten zählen mit 75% zu den Hauptursachen der Mortalität im Kindesalter und tragen mit mehr als 50% zur Morbidität von Kindern bei [31]. Frühgeburten (vor allem < 32. SSW) ist assoziiert mit einer hohen neonatalen Mortalität, die umgekehrt proportional zum Schwangerschaftsalter ist [21]. Laut einer Veröffentlichung der European Foundation for the Care of Newborn Infants (efcni) von 2009/2010 liegt die Häufigkeitsrate von Frühgeburten in Europa derzeit zwischen 5,5 und 8,1%. 2010 wurden in Deutschland 9 % aller Kinder vor der vollendeten 37. SSW geboren [4]. Im europäischen Vergleich hat Deutschland damit eine der höchsten Frühgeburtsraten [25]. Die Frühgeborenenrate ist trotz der kontinuierlich sinkenden Neugeborenensterblichkeit von bundesweit der-

zeit 0,35% seit den 1980er Jahren beinahe in der gesamten Europäischen Union gestiegen [24]. Dabei spielen Gründe wie das höhere Alter von Erstgebärenden, die steigende Rate an Schwangerschaftskomplikationen (zum Beispiel Präeklampsie oder fetale Wachstumsretardierung) mit induzierten vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen und die steigende Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften nach einer Fertilitätsbehandlung sowie die steigende Prävalenz von Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle [80]. Wichtig ist dabei die Tatsache, dass mit sinkender Mortalitätsrate die Morbidität und die Anzahl der Folgekomplikationen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit zunehmen [24].

Die Kosten, die durch Frühgeburten entstehen, sind beträchtlich. Die Abschätzung der gesamten finanziellen Kosten und der Auswirkungen auf die Familie oder das Gesundheits- und Sozialsystem ist aufgrund unzureichender Datenlage schwierig [24]. Frühgeborene haben im Vergleich zu termingerecht geborenen Kindern ein 120-fach höheres Risiko zu versterben [32, 42]. 2010 trug die Frühgeburtlichkeit mit 77 % zur perinatalen Sterblichkeit in Deutschland bei. Hierbei haben insbesondere extreme Frühgeborene unter der 28. SSW ein hohes perinatales Mortalitätsrisiko von 32 % [4]. Neben der Letalität besteht ein beträchtliches Risiko für schwerwiegende Langzeitschäden unterschiedlicher Ausprägung [4]. Die häufigsten Ursachen, die zur Sterblichkeit und Morbidität von Frühgeborenen führen, sind intrakranielle Blutungen (ICB), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und Retinopathia praematurorum (ROP). Gesundheitsrisiken sind Infektionen mit dem Humanen Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) sowie motorische und kognitive Defizite [24].

1.1.3 Risikofaktoren und Ursachen

Die Risikofaktoren, die zu einer Frühgeburt führen können, stellen kein einheitliches Bild dar, sondern sind das Ergebnis multipler Einflussfaktoren. Hierbei müssen vor allem auch die zugrunde liegenden sozio-ökonomischen Faktoren berücksichtigt werden. Die tatsächlichen und oft komplexen Mechanismen, die zu einer Frühgeburt führen, bleiben in den meisten Fällen unklar [24]. Folgende Tabelle (Tab. 2) soll zur Verdeutlichung dieser Mechanismen und der Ätiologie dienen.

Tab. 2: Übersicht über Einflussfaktoren der Frühgeburtlichkeit [24, 31]

Einflussgrößen durch die Schwangerschaft	Einflussgrößen durch den Lebensstil	Gesundheitliche Einflussgrößen	Demographische Einflussgrößen
Mehrlingsschwangerschaften (15-20% aller Frühgeburten) Zustand nach Frühgeburt Infektionen (Urogenitaltrakt) Präeklampsie	Nikotin-, Alkohol-, Drogenkonsum Stress, übermäßige Arbeitsbelastung Fehlende vorgeburtliche Betreuung Fehlende soziale Unterstützung	Mütterliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Blutgerinnungsstörungen Niedriger/hoher Body Mass Index (BMI) Periodontale Entzündungen Zustand nach Konisation	Alter <17 / >37 Jahre Geringer sozioökonomischer Status Ethnische Herkunft

1.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese

Die pathophysiologischen Entstehungswege der Frühgeburt sind multifaktoriell. Folgende Graphik soll die Pathogenese von Frühgeburtlichkeit besser verdeutlichen.

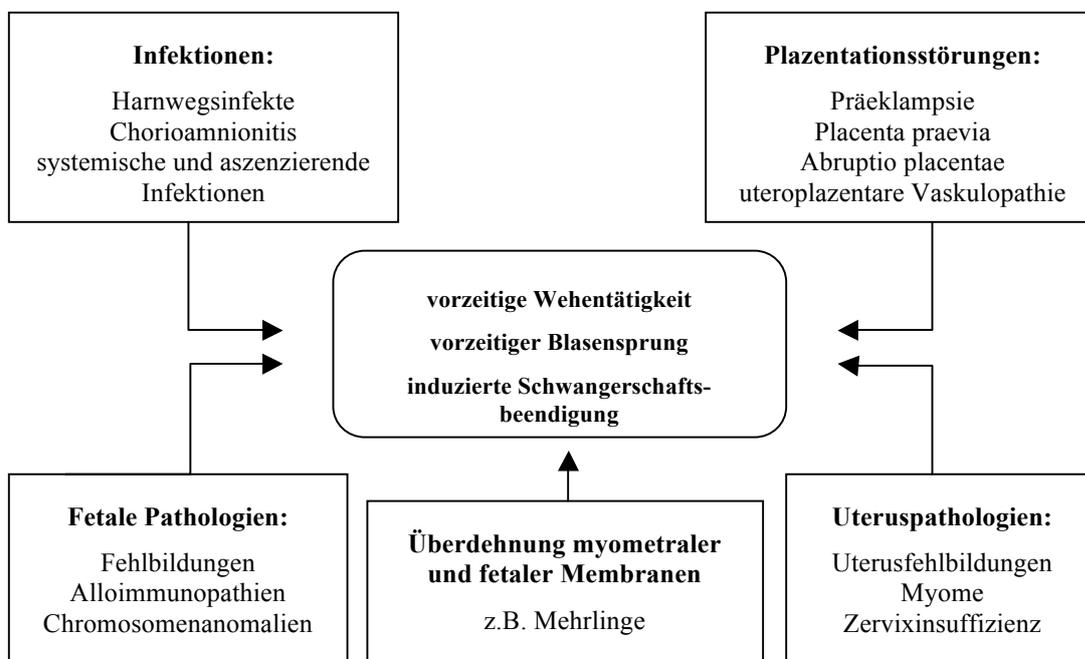


Abb. 1: Pathophysiologie der Frühgeburtlichkeit [46]

Es wurden viele biochemische Marker wie Cytokine, Chemokine, Östriol und andere, im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit untersucht. Vor allem proinflammatorisch wirksame Cytokine, wie TNF α , IL-6, IL-8 und IL-1 β , sind mit der rechtzeitigen aber auch mit der vorzeitigen Geburt assoziiert [32]. Wenige der Biomarker erwiesen sich hierbei jedoch als klinisch aussagekräftig genug um Frühgeburtsbestrebungen rechtzeitig zu detektieren und damit eine Möglichkeit zur Sekundärprävention darzustellen [31, 75]. Mikrobiologische Untersuchungen zeigten, dass intrauterine Infektionen für 25-40% der Frühgeburten verantwortlich sind. Hierbei spielen Keime wie Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma Spezies aber auch viele andere eine wichtige Rolle. Bakterien in den Eihäuten und eine darauf folgende proinflammatorische Immunantwort im Fruchtwasser konnten bei mehr als 80% der Frauen mit Kaiserschnitt und Frühgeburt bei intakter Fruchtblase gefunden werden [31]. Kommt es durch die Bildung von Cytokinen im Rahmen eines solchen proinflammatorischen Geschehens zur vermehrten Freisetzung von Prostaglandinen, lösen diese eine verstärkte und verfrühte Zervixreifung aus [81]. Ein wesentlicher und sehr komplexer pathogenetischer Mechanismus ist die vorzeitige Aktivierung der mütterlichen oder fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, beispielsweise durch Stress oder eine pathologisch verstärkte Produktion von CRH (kortikotropem Releasinghormon) aus Hypothalamus, Trophoblastenzellen oder Dezidua. Daraus resultiert eine vorzeitige Prostaglandin- und Östrogenerhöhung mit nachfolgender Kontraktion von myometranen Fasern, Cervixveränderung oder vorzeitigem Blasensprung und damit drohender Frühgeburt [53].

1.1.5 Symptome der Frühgeburt

Die drohende Frühgeburt kann, je nach Ursache und Risikofaktor, vielfältige Symptome haben und muss unterschiedlich behandelt werden. Aus Gründen der Übersicht soll hier im Einzelnen nur auf die vorzeitige Wehentätigkeit, die vorzeitige Zervixreifung und den vorzeitigen Blasensprung (unter 1.2 bis 1.4) eingegangen werden.

1.2 Die vorzeitige Wehentätigkeit

Bei 40-45% aller Frühgeburten ist die vorzeitige Wehentätigkeit der ursächliche Mechanismus, der zu einer vorzeitigen Entbindung führt [31].

1.2.1 Bedeutung und Pathophysiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit

Vorzeitige Wehen werden definiert als regelmäßige Uteruskontraktionen vor der 37. SSW, die eine Verkürzung der Zervix, jedoch keine unweigerliche Entbindung zur Folge haben [5]. Dabei kann es entweder durch eine frühzeitige Aktivierung der physiologischen Mechanismen oder aber aufgrund pathologischer Prozesse zur Frühgeburt kommen. Es gibt Prädilektionsstellen am Uterus wie z.B. die Tubenwinkel, deren glatte Muskulatur zur autonomen Erregungsbildung und damit Auslösung von Wehen befähigt ist. Von dort gehen gerichtete Kontraktionen aus, die zur Eröffnung der Zervix und zur Geburt führen. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit handelt es sich meist um unkoordinierte Uteruskontraktionen, die nur selten auch tatsächlich zur Eröffnung der Zervix führen [81]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Leitich et al. zeigte sich, dass vorzeitige Wehen bei jeder dritten Patientin ohne Therapie spontan sistieren und beinahe 60 % der hospitalisierten und unbehandelten Frauen mit vorzeitigen Wehen erst am Termin gebären [51]. Es stellt sich also die Frage, durch welche validen Detektionsmethoden sich vorzeitige Wehen besser einschätzen lassen, um dadurch den tatsächlich notwendigen Behandlungsbedarf erkennen zu können [19, 67].

1.2.2 Diagnose der vorzeitigen Wehentätigkeit

Die klinische Diagnose von vorzeitiger Wehentätigkeit ist aufgrund unzureichender Objektivierbarkeit schwierig und macht eine subjektive Beschreibung durch die Patientin notwendig. Dabei gelten schmerzhaft, palpable und länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten, als verdächtig [33]. Manchmal treten jedoch vorzeitige, zervixwirksame Wehen von der Frau unbemerkt auf. Die Registrierung über die **externe Tokographie**, bei der ein Sensor die Kontraktionen in Form einer Druckkurve wiedergibt, ist ebenfalls nur bedingt zur objektiven Detektion geeignet, da Faktoren wie die Dicke der Bauchdecke oder die Position des Wehenschreibers variable Einflussgrößen darstellen. Somit ist anhand der Amplitude einer Wehe keine Aussage über die Stärke der Kontraktion möglich. Eine bessere Aussage lässt sich anhand der zeitlichen Relation der Uteruskontraktionen zur fetalen Herzfrequenz, der Frequenz der Kontraktio-

nen und der Form der Kontraktionen selbst erzielen. Diese Parameter besitzen jedoch eine unzureichende Sensitivität und Spezifität um „harmlose“ Wehen von solchen zu unterscheiden, die tatsächlich eine Frühgeburt auslösen können [81].

Fibronektin und die **sonographische Zervixlänge** sind stattdessen die einzig objektiven Parameter, die eine Einschätzung der tatsächlichen Bedeutung der vorzeitigen Wehentätigkeit erlauben [31]. Fetales Fibronektin ist ein Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix, um Chorion und Dezidua zu verbinden. Eine erhöhte Konzentration im zervikovaginalen Sekret kann auf eine gestörte Verbindung der beiden und somit auf eine drohende Frühgeburt hindeuten. Diese Verbindungsstörung wird meist durch eine choriodeziduale Infektion hervorgerufen [51].

Sowohl die Veränderung der Zervixlänge als auch die Konzentration des fetalen Fibronektins im zervikovaginalen Sekret stellt vor allem bei Frauen mit Symptomen der vorzeitigen Wehentätigkeit eine Testmöglichkeit mit einem hohen negativen prädiktiven Wert dar. Das bedeutet, dass bei einem negativen Testergebnis das Risiko einer Frühgeburt gering ist. Eine unnötige Behandlung mit entsprechenden Risiken und Nebenwirkungen für Mutter und Kind kann somit unterbleiben [50, 54, 73]. Die Verkürzung der Zervix ist nach heutigem Kenntnisstand das früheste Zeichen für Geburtsbestrebungen und daher ein sehr aussagekräftiger Indikator dafür, ob vorzeitige Wehen im Hinblick auf eine drohende Frühgeburt als relevant einzuschätzen und entsprechend behandlungsbedürftig sind. Beispielsweise liegt das Frühgeburtsrisiko bei einer Zervixlänge von mehr als 30 mm in der darauf folgenden Woche bei nur etwa 1 % [37, 51, 67].

1.2.3 Medikamentöse Wehenhemmung

Der nachgewiesene Haupteffekt der Tokolyse (Wehenhemmung) besteht in einer Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden bis maximal sieben Tage [33, 44, 74]. Dabei stellen spontane vorzeitige Wehen, die Verkürzung der funktionellen Zervixlänge und/oder eine Muttermundserweiterung die Indikation zur medikamentösen Wehenhemmung dar. Diese wird in einem Zeitraum von 24+0 SSW bis 34+0 SSW und über maximal 48 Stunden für die Durchführung der Lungenreifeinduktion (siehe Kapitel 1.5) empfohlen [9, 33]. Kontraindikationen sind hierbei intrauterine Infektionen im Zusammenhang mit einem Amnioninfektionssyndrom, ein intrauteriner Fruchttod oder ein, aufgrund von Fehlbildungen, nicht überlebensfähiger Fetus sowie mütterliche Indikationen zur Schwangerschafts-

beendigung [33]. Ziel der tokolytischen Therapie ist es, das Kind bis zum Abschluss der Lungenreife in utero zu erhalten, Zeit für die Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum zu gewinnen und darüber hinaus eine Schwangerschaftsverlängerung zu erzielen, um damit die fetale Mortalität und Morbidität zu senken [21, 33].

Bei der Auswahl des geeigneten Tokolytikums sollte das jeweilige Nebenwirkungsprofil, die Therapiekosten und vor allem die aktuelle Studienlage beachtet werden. Nachfolgend eine tabellarische Zusammenfassung der Präparate mit ihren jeweiligen Charakteristika.

Tab. 3: Tokolytika mit jeweiligem Wirkungsprofil nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [33]

Stoffgruppe	Handelsname (Wirkstoff)	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Therapiekosten/Tag	Wichtige Nebenwirkungen
Betasymptomimetika	Partusisten [®] (Fenoterol)	nachgewiesen	mittel	Lungenödem bei gleichzeitiger Celestan [®] -Gabe, Tachykardie, Tremor
Oxytocinrezeptorantagonisten	Tractocile [®] (Atosiban)	nachgewiesen	sehr hoch	selten Übelkeit, Kopfschmerzen, Tachykardie
Calciumantagonisten	Adalat [®] (Nifedipin)	nicht untersucht	niedrig	Kopfschmerzen bei Therapiebeginn, Hypotonie
Magnesium	Magnesiumsulfat	nicht nachgewiesen	mittel	Schwäche, Atemdepression
Nicht steroidale Antiphlogistika	Indomet [®] (Indometacin)	nachgewiesen	niedrig	Gastritis, intrauterin vorzeitiger Verschluss des fetalen Ductus arteriosus
Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren	Nitroglycerin	Datenlage nicht ausreichend	niedrig	Schwindel, Flush, Hypotension

Nur Betasymptomimetika (Partusisten[®]) und der Oxytocinrezeptorantagonist Atosiban (Tractocile[®]) sind in Deutschland zur medikamentösen Tokolyse zugelassen [33]. Nach derzeitigem Wissensstand sind Betasymptomimetika, Atosiban und der Kalziumantagonist Nifedipin (Adalat[®]) zur Hemmung vorzeitiger Wehen in gleichem Maße geeignet [33].

Atosiban weist, gefolgt von Nifedipin, die geringste Rate an Nebenwirkungen auf. Hingegen führen Betasympathomimetika im direkten Vergleich dieser drei Substanzen am häufigsten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zu Therapieabbrüchen [33].

Die weiteren Vorteile des Oxytocinrezeptorantagonisten **Atosiban** sind die nahezu vollständig fehlenden Kontraindikationen. Allerdings ist das Medikament vergleichsweise teuer und muss, wie auch die Betasympathomimetika, parenteral verabreicht werden [33]. Weder Betasympathomimetika noch Oxytocinrezeptorantagonisten senken die kindliche Mortalität oder verschlechtern das fetale Outcome [8]. **Betasympathomimetika** werden seit langer Zeit zur Wehenhemmung eingesetzt und stellen die am besten untersuchte Substanzklasse dar. Ein Nachteil ist die hohe Rate an mütterlichen sowie kindlichen Nebenwirkungen, wie Tremor, Palpitationen, Übelkeit oder Kopfschmerzen [8]. Vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreife (Celestan[®]), wie in Kapitel 1.5 näher beschrieben, ist eine Flüssigkeitsrestriktion auf max. 500 ml pro Tag notwendig, um das Risiko eines Lungenödems zu minimieren. Die Bolusgabe des Betasympathomimetikums Fenoterol (Partusisten[®]) bietet eine Möglichkeit die Nebenwirkungsrate zu senken und sollte deshalb den Vorrang gegenüber der kontinuierlichen intravenösen Verabreichungsform haben [33]. Heute werden bevorzugt Kalziumkanalantagonisten zur tokolytischen Therapie verwendet [28], da ihr deutlich geringeres Nebenwirkungsspektrum im Vergleich mit Betasympathomimetika einen klaren Vorteil bietet [10, 27, 43]. Der Kalziumantagonist **Nifedipin** ist das einzige Tokolytikum, das nachgewiesenermaßen die kindliche Mortalität senkt und das fetale Outcome verbessert [43]. Es hat zudem den Vorteil, dass es oral verabreicht werden kann. Außerdem sind die Tagestherapiekosten vergleichsweise gering und es weist mit 2,2 h einen signifikant schnelleren durchschnittlichen Wirkungseintritt auf als Atosiban mit 4,2 h [33]. Ein Nachteil ist die fehlende Zulassung für diese Indikation und die daraus resultierende Notwendigkeit, das Medikament im off-label-use einzusetzen. Für die Verwendung von Kalziumantagonisten zur Wehenhemmung existieren noch keine placebokontrollierten Studien. Sie wurden jedoch im direkten Vergleich mit Betasympathomimetika und Atosiban getestet und dabei als äquieffektiv und günstiger eingestuft [67, 78].

1.3 Die vorzeitige Zervixreifung

Die Zervixlängenbestimmung kann hilfreich in der Prädiktion von Frühgeburtsbestrebungen und zur Risikoabschätzung sein. Hierbei stellt eine kurze Zervix ein höheres Risiko dar. In der 24. SSW hat eine Zervixlänge von weniger als 25 mm eine Sensitivität von 37 %, eine Spezifität von 92 % und einen negativen prädiktiven Wert von 97 % eine drohende spontane Frühgeburt vor 35 SSW vorherzusagen. Das relative Risiko hierfür ist bei einer Zervixlänge von weniger als 25 mm sechsfach höher als bei einer Zervixlänge von mehr als 40 mm [37]. Die digitale Untersuchung der Zervix ist ungenau und hängt in erheblichem Maße vom Untersucher ab. Zudem ist eine Beurteilung der inneren Muttermundweite bei geschlossener Zervix unmöglich und daher nicht geeignet, Frühgeburtsbestrebungen zu detektieren [57]. Anderes gilt hingegen für die sonographische Messung der Zervixlänge, die eine präzise und einfach zu reproduzierende Untersuchungsmethode zur Erkennung von Frühgeburtsbestrebungen darstellt. Sowohl eine Trichterbildung, welche durch eine Erweiterung des inneren Muttermundes entsteht, als auch eine Verkürzung der Gesamtzervix können problemlos mittels Vaginalsonographie nachgewiesen werden [37]. Dabei geht eine Verkürzung der Zervixlänge, insbesondere vor der 20. SSW, mit einem deutlich höheren Frühgeburtsrisiko einher [3]. Die sonographische Zervixlängenmessung und die Bestimmung der Fibronektinkonzentration sind der digitalen Zervixuntersuchung deutlich überlegen und sollten ggf. kombiniert werden [67].

1.4 Der vorzeitige Blasensprung

Der vorzeitige Blasensprung ist mit 23,6 % zwischen der 24. und 32. SSW eine bedeutende Ursache der Frühgeburt [81]. Der Definition nach handelt es sich beim **rechtzeitigen** Blasensprung um die Ruptur des Amnions bei vollständig eröffnetem Muttermund. Ein **frühzeitiger** Blasensprung findet nach Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit, jedoch vor vollständiger Eröffnung des Muttermundes statt, während ein **vorzeitiger** Blasensprung (PROM = Preterm Rupture of Membranes) das Einreißen der fetalen Membranen vor Einsetzen muttermundwirksamer Wehentätigkeit, unabhängig von der Schwangerschaftsdauer, beschreibt. Der frühe vorzeitige Blasensprung (**PPROM** = Preterm Premature Rupture of Membranes) wird durch den Abgang von Fruchtwasser vor der vollendeten 37. SSW, mindestens eine Stunde vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit definiert [19].

Dies betrifft etwa 3-5 % aller Schwangerschaften und ist bei 25-40 % aller Frühgeburten ursächlich [1].

Die Diagnose des Blasensprungs gelingt in über 90 % klinisch und kann bei der Spiegeleinstellung durch Fruchtwasserabgang aus dem Zervikalkanal eindeutig gestellt werden. Jedoch kann dies beispielsweise aufgrund eines hohen Blasensprungs, einer reduzierten Fruchtwassermenge oder durch vermehrte Vaginalsekretbildung im Rahmen einer Zervizitis erschwert sein. Zum Einsatz kommen daher die Ultraschalluntersuchung mit Nachweis einer eventuell verminderten Fruchtwassermenge oder/und pH-Messmethoden, bei denen die Alkalisierung des Scheidensekretes durch Lackmuspapier oder Bromthymol nachgewiesen wird. Diese Methoden haben allerdings eine geringe Spezifität, da falsch positive Befunde häufig sind. Im klinischen Alltag hat sich deshalb der Nachweis von IGFBP-1 (Insulin like growth factor binding protein-1) mittels Amnicheck[®] als verlässliche Detektionsmethode für einen Fruchtwasserabgang bei unklaren klinischen Befunden etabliert. IGFBP-1 ist ein Protein, das im Fruchtwasser nachweisbar ist. Es wird in der fetalen Leber und der mütterlichen Dezidua produziert und kann mittels Schnelltest mit monoklonalen Antikörpern einfach und sicher erfasst werden [13, 14, 15].

Die genaue Ätiologie des frühen vorzeitigen Blasensprungs ist nicht eindeutig geklärt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, das seine Ursache auf zellulärer Ebene hat. Dabei stellt die Freisetzung von Phospholipasen, Eicosanoiden (im Speziellen Prostaglandin E₂), Zytokinen, Elastasen und Metalloproteasen einen Stimulus dar, der zur morphologischen Veränderung im Sinne einer Unterbrechung der Verbindung zwischen Chorion und Amnion führt. Obwohl die zellulären Veränderungen ähnlich sind unterscheiden sich die zugrundeliegenden Pathomechanismen beim rechtzeitigen und frühen vorzeitigen Blasensprung und sind bislang nicht eindeutig verstanden [13]. Im Zentrum der Diskussionen stehen heute als Auslöser sowohl für die vorzeitige Wehentätigkeit als auch des PPRM genitale Infektionen. Somit sollte bei vorzeitigem Blasensprung die unmittelbare Abnahme eines Zervixabstriches erfolgen [13]. Sind neben einem positiven Keimnachweis ein erhöhtes CRP, eine Erhöhung der Körpertemperatur der Mutter sowie eine fetale Tachykardie nachweisbar, spricht man von einem **Amnioninfektionssyndrom**. In diesem Fall sollte die Schwangerschaft ungeachtet des Schwangerschaftsalters unmittelbar elektiv beendet werden [81]. Kann ein Amnioninfektionssyndrom ausgeschlossen werden sollte zwischen 23+0 und 32+0 SSW die Verlängerung der Schwangerschaft angestrebt werden.

Bei positivem Keimnachweis muss eine an das Keimspektrum angepasste antibiotische Therapie, sowie eine Glukokortikoidgabe zur fetalen Lungenreife und evtl. eine tokolytische Therapie für den Zeitraum der Lungenreifeinduktion (maximal 48 Stunden) durchgeführt werden (siehe Kapitel 1.5) [13, 81].

1.5 Die Lungenreifeinduktion

Laut DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) stellen eine drohende oder indizierte Frühgeburt, eine intrauterine Wachstumsverzögerung sowie ein vorzeitiger Blasensprung, jeweils in einem Zeitraum von 23+0 bis 34+0 SSW, die Indikationen zur Durchführung einer Lungenreifeinduktion (LRI) dar [6]. Durch zweimalige intramuskuläre Gabe von jeweils 12 mg Betamethason (Celestan[®]), jeweils im Abstand von 24 Stunden, wird das Risiko eines fetalen Atemnotsyndromes reduziert [6]. Die antepartale Gabe von Glukokortikoiden ist eine wichtige und routinemäßig angewandte Maßnahme. Sie führt zur Reduktion fetaler Hirnblutungen und nekrotisierender Enterokolitiden sowie zu einem geringeren Bedarf an postpartalen Surfactantgaben wodurch die perinatale Mortalität und Morbidität gesenkt werden kann [81]. Da aktuell nicht sicher auszuschließen ist, dass es durch wiederholte Durchführung der Lungenreifeinduktion zu fetalen Wachstumsretardierungen und vermindertem Organwachstum, einschließlich des Gehirns sowie zur Nebennierensuppression und Insulinresistenz kommen kann, wird heute eine maximal 2-malige Gabe der LRI empfohlen [6, 81].

1.6 Das perinatale Outcome

1.6.1 Die Neugeborenenensepsis

Die neonatale Sepsis ist eine Erkrankung innerhalb des ersten Lebensmonats, die durch Invasion von Bakterien in die Blutbahn verursacht wird. Vor Einführung der Antibiotika fand die Neugeborenenensepsis in der Regel einen letalen Ausgang [23]. Laut Schätzungen der WHO versterben jährlich immer noch etwa eine Million Kinder daran. 42 % dieser Todesfälle ereignen sich innerhalb der ersten Lebenswoche [23, 48]. Hierbei gibt es sehr

große Unterschiede zwischen den Industrieländern, in denen, vor allem aufgrund von nosokomialen Infektionen, Frühgeborene den Großteil der betroffenen Kinder ausmachen, und den Entwicklungsländern, in denen auch reife Neugeborene aufgrund von schlechten hygienischen Verhältnissen erkranken [23]. Man unterscheidet eine early-onset (frühe) und eine late-onset (späte) Manifestation. Die frühe Form ist charakterisiert durch den Beginn innerhalb der ersten Lebenstage, einem oftmals fulminanten Verlauf und einer Letalitätsrate von 15-50 %. Die Erreger stammen dabei aus dem mütterlichen Genitaltrakt. Bei der späten Form, die erst nach einigen Tagen auftritt, sind die Erreger entweder ebenfalls aus dem mütterlichen Genitaltrakt oder aber es handelt sich um Keime aus der Umgebung. Die Letalitätsraten werden bei dieser Form etwas niedriger angegeben [72].

Das Erregerspektrum umfasst häufig beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B, die vor oder während der Geburt von der Mutter auf das Kind übertragen werden, andere grampositive Keime wie *Staphylokokkus aureus*, gramnegative Erreger wie *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* sowie Pilzinfektionen, insbesondere jene mit *Candida albicans*. Frühgeborene sind aufgrund ihres unzureichend ausgebildeten Immunsystems besonders gefährdet eine Sepsis zu entwickeln [23].

Die Symptome sind uncharakteristisch und variabel. Sie äußern sich in einem schlechten Allgemeinzustand des Kindes, wie Trinkschwäche oder Blässe, eingeschränkter Kreislauf-funktion mit peripherer Minderperfusion, Hypotonie, Störungen der Temperaturregulation wie Hypothermie oder Fieber und Störungen der Atemfunktion und des Gastrointestinaltraktes. Es können Petechien aufgrund von Gerinnungsstörungen, zerebrale Krampfanfälle und ein septischer Schock mit Multiorganversagen und Kreislaufstillstand hinzukommen [7, 23, 72].

Die Therapie erfolgt bei Verdacht mittels kalkulierter intravenös applizierter Antibiose, die nach Resistenztestung gegebenenfalls angepasst wird und intensivmedizinischer Betreuung, um ein drohendes Multiorganversagen zu verhindern [72].

1.6.2 Die nekrotisierende Enterokolitis

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine entzündliche Reaktion des Darmes, die bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm in etwa 15 % und bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 Gramm in etwa 35 % aller Fälle vorkommt. Typischerweise tritt die Erkrankung nach Einführung der enteralen Nahrungs-

zufuhr zwischen dem siebten und zehnten Lebenstag auf. Je früher das Kind geboren wird und je kleiner das Geburtsgewicht ist, desto größer ist das Risiko für das Auftreten dieser Darmerkrankung. Die pathophysiologischen Mechanismen sind ungeklärt. Es scheint weder eine Präferenz bezüglich des Geschlechts noch der ethnischen Zugehörigkeit zu geben [16, 68].

Die Symptome sind variabel und äußern sich beispielsweise durch unspezifische Zeichen einer gastrointestinalen Dysfunktion, wie einem geblähten Abdomen, Abwehrspannung, Nahrungsunverträglichkeit, galligem oder blutigem Erbrechen und Diarrhoe. Bei Progredienz kann es zum Pneumoperitoneum und zu Anzeichen eines systemischen Schocks kommen. Dabei kann die NEC in schweren Fällen einen letalen Ausgang nehmen [68].

Meist ist das terminale Ileum betroffen. Die Erkrankung kann sich dabei in fokalen, segmentalen oder diskontinuierlichen Läsionen der Mukosa und Submukosa bis hin zum transmuralen Befall manifestieren. In schweren Fällen kommt es aufgrund von Bakterien zu Gasansammlungen innerhalb der Darmwand, was sich radiologisch in einer Pneumatosis intestinii äußert [16]. Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass die nekrotisierende Enterokolitis mit einer Störung der intestinalen Schleimhautbarriere beginnt, durch die es zu einer Translokation von Bakterien über das Epithel hinaus und dem Auslösen einer Kaskade von Entzündungsmediatoren kommt, die dann zu entsprechenden klinischen Symptomen führen [16].

Die Therapie ist aufgrund fehlender kausaler Angriffspunkte lediglich supportiv und durch die oft rasche Progredienz der Erkrankung bei Diagnosestellung unzureichend effektiv. Die sofortige orale Nahrungskarenz, eine nasogastrale Sonde, intravenöse Flüssigkeitssubstitution, parenterale Antibiotikatherapie mit möglichst breitem Spektrum sowie parenterale Ernährung stellen neben einem engen Monitoring des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes die Grundmaßnahmen dar. Bei Zeichen einer Peritonitis, eines Pneumoperitoneums oder einer intestinalen Obstruktion sind chirurgische Eingriffe indiziert [16]. Die Mortalitätsrate wird mit 16-42 % beschrieben und ist abhängig vom Geburtsgewicht [29]. Die Folgen können Darmstrikturen, ein Kurzdarmsyndrom oder Cholestase sein und sich vor allem bei chirurgischem Interventionsbedarf in einer verzögerten neurologischen Entwicklung äußern [35].

Unreife, bakterielle Fehlbesiedlung, veränderter intestinaler Blutfluss und enterale Nahrungszufuhr sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC [65]. Die Rolle geneti-

scher Ursachen sowie vasoaktiver, inflammatorischer Mediatoren ist nach wie vor ungeklärt [68].

1.6.3 Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

Beim Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) handelt es sich um eine Erkrankung der hyalinen Membranen in den Lungen von Frühgeborenen. Es tritt bei einem Drittel aller Kinder auf, die vor der 28. SSW geboren werden [34]. Gehäuft findet man das IRDS beim männlichen Geschlecht [39] sowie etwa 6-fach häufiger bei Kindern diabetischer Mütter [17]. Die Pathophysiologie ist komplex. Die Ursache liegt in einem Surfactantmangel der unreifen Lungen [34]. Surfactant ist ein Gebilde aus Phospholipiden und Proteinen, das normalerweise von den Alveolarepithelzellen vom Typ II zur Reduktion der Oberflächenspannung produziert wird, um damit ein Kollabieren der Alveolen zu verhindern. Kommt es aufgrund der fetalen Unreife zur verminderten Produktion von Surfactant und dadurch zur Atelektase der kindlichen Lunge, tritt als Folge eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße und damit die Minderperfusion und Ischämie des Lungengewebes auf [22, 34].

Die Diagnostik des neonatalen Atemnotsyndromes erfolgt aufgrund der typischen klinischen Symptome und spezifischer radiologischer Befunde. Klinische Zeichen sind Nasenflügeln, Stöhnen, interkostalen Einziehungen, Zyanose und Tachypnoe, welche unmittelbar postpartum zu beobachten sind. Typischerweise treten dabei unter Raumluft ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von weniger als 6,6 kPa sowie eine zentrale Zyanose und zusätzlicher Sauerstoffbedarf auf [34].

Therapeutisch sollten bei Verdacht auf ein IRDS die Gabe von Surfactant unmittelbar nach der Geburt sowie eine adäquate Sauerstoffzufuhr erfolgen. Prophylaktisch gilt die antepartale Durchführung der Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden als Standardverfahren, um den Kollaps der Lungenbläschen zu verhindern und damit das Risiko für ein IRDS zu minimieren [71], vergleiche Kapitel 1.5.

Ein länger bestehendes IRDS kann zur bronchopulmonalen Dysplasie mit chronischer Sauerstoffabhängigkeit führen. Ebenso ist das IRDS mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Asthma bronchiale assoziiert [47].

1.6.4 Die bronchopulmonale Dysplasie des Frühgeborenen

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist ein ursächlicher Faktor für Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen und stellt einen prognosebegrenzenden Faktor dar [45, 69]. Diese chronische Lungenerkrankung ist potentiell reversibel. Kennzeichnend ist der zur ausreichenden Oxygenierung notwendige Sauerstoffbedarf über das korrigierte Alter von 36 SSW oder über den Entlasszeitpunkt aus der stationären Behandlung hinaus, bei Frühgeborenen, die vor der 32. SSW geboren werden [20]. Die Erkrankung wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Je nachdem, wie viel und über welche Applikationsform Sauerstoff zugeführt werden muss, unterscheidet man zwischen einer milden, mittelgradigen und schweren Form der BPD [41].

Das Atemnotsyndrom aufgrund von Surfactantmangel, die Toxizität von Sauerstoff, ein Barotrauma durch positiven Atemwegsdruck bei künstlicher Beatmung sowie die Frühgeburtlichkeit an sich stellen wichtige Faktoren der Pathogenese des BPD dar. Eine weitere wichtige Rolle spielen dabei auch ein persistierender Ductus arteriosus, Infektionen und eine exzessive Flüssigkeitszufuhr. Ätiologisch liegen Schädigungen der Lunge zugrunde, die bei der Behandlung eines Atemnotsyndromes entstanden sind [45]. Frühgeborene, die vor der 30. SSW geboren werden, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BPD, welche mit zunehmendem Reifegrad zum Zeitpunkt der Geburt seltener auftritt. Beispielsweise wird bei mehr als 50 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 750 Gramm eine BPD diagnostiziert. Im Gegensatz dazu sind es nur 15 % bei mehr als 1000 Gramm und 7 % bei mehr als 1250 Gramm kindlichem Gewicht [22].

Therapeutisch stehen vor allem Präventivmaßnahmen wie die Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus, Surfactantsubstitution, nichtinvasive Beatmungsformen, pränatale Glukokortikoidgaben im Rahmen einer Lungenreifeinduktionsbehandlung und die Therapie von Infektion und Inflammation im Vordergrund [20].

Spätfolgen der BPD können Lungenfunktionseinschränkungen mit chronischem Sauerstoffbedarf oder die Entwicklung eines Cor pulmonale aufgrund eines erhöhten Lungenwiderstandes sein [20, 41].

1.6.5 Die intrakranielle Blutung

Intrakranielle Blutungen (ICB) stellen mit 25-30 % eine häufige Komplikation bei Frühgeborenen dar und sind prognostisch wegweisend [58]. Es handelt sich meist um peri- und

intraventrikuläre, irreversible Blutungen. Die Einteilung erfolgt aufgrund sonographischer Befunde in vier Stadien nach Papile [60].

Tab. 4: Einteilung der intrakraniellen Blutungen in vier Stadien [60]

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
isolierte Blutung in die Germinalmatrix	intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation	intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation	intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm handelt es sich in 10–15 % der Fälle um schwergradige Blutungen der Stadien III und IV [58].

Bis zu 90 % der Blutungen treten innerhalb der ersten drei Lebensstage auf und gehen oftmals mit entsprechenden Risikofaktoren einher. Dies sind Unreife, Asphyxie, Azidose, eine traumatische Geburt oder ein Amnioninfektionssyndrom. Zusätzlich sind Reanimation oder Hypothermie sowie Blutdruckschwankungen und Gerinnungsstörungen begünstigend [58, 72].

Das klinische Bild richtet sich nach dem Schweregrad der ICB und reicht von asymptomatischem Verlauf bis hin zu Atemstillstand, Blutdruckabfall, Paresen oder Krampfanfällen [72].

Mögliche Folgen können ein Hydrozephalus occlusivus oder eine periventrikuläre Leukomalazie mit neurologischen und motorischen Defiziten sein [49, 72, 79].

1.6.6 Die Frühgeborenenretinopathie

Die Frühgeborenenretinopathie (ROP) ist eine Erkrankung, die aufgrund der steigenden Inzidenz von Frühgeburten starke Bedeutung erlangt hat. Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer ROP ist die Sauerstoffbeatmung bei Frühgeborenen. Je unreifer das Neugeborene, desto höher das Risiko für eine Retinopathie. Ursächlich für die Pathogenese ist ein erhöhter postpartaler Sauerstoffpartialdruck, während die Netzhaut noch nicht vollständig vaskularisiert ist [40, 77]. In der zweiten Phase der Erkrankung kommt es durch angiogene Faktoren zu einer unkontrollierten Vaskularisation der Retina. Die Folge kann eine Ablösung der Netzhaut mit daraus resultierender Erblindung sein. Die ROP ist die Hauptursache für Erblindungen im Kindesalter in Europa und den USA [40, 77].

Die Einteilung der Erkrankung erfolgt anhand der International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) in fünf Stadien und wird in der folgenden Tabelle mit zugehöriger Therapie und Prognose dargestellt.

Tab. 5: Einteilung der Frühgeborenenretinopathie nach der International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) in fünf Stadien

Stadium	Pathophysiologien	Therapien	Prognosen
I	Bildung einer Demarkationslinie	Beobachtung	gut
II	Leistenbildung	Beobachtung	gut
III	Leistenbildung mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen	Kryo- oder Laserbehandlung	befriedigend bei adäquater Therapie
IV	Subtotale Ablösung der Retina	Chirurgische Therapie	ungünstig
V	Totale Ablösung der Retina	Chirurgische Therapie	ungünstig
Plus disease	Vermehrte arterielle Gefäßschlängelung und venöse Dilatation im hinteren Pol		ungünstig

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Outcome von Frühgeborenen im Hinblick auf die zuvor erfolgte mütterliche tokolytische Therapie zu untersuchen. Frühgeborene, bzw. ihre Mütter, wurden retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe erhielten die Patientinnen über die Zeit der Lungenreifeinduktion hinaus weiterhin Tokolytika. In der anderen Gruppe wurde die wehenhemmende Therapie nach Vollendung der LRI nicht fortgesetzt. In die Datenauswertung wurden dabei nur die extrem frühen Frühgeburten (< 28 vollendeten SSW) mit einbezogen.

Folgende Fragestellungen sollen dabei erörtert werden:

Primärer Endpunkt:

Gibt es Unterschiede in der neonatalen Mortalität im Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe?

Sekundäre Endpunkte:

Bewirkt die Fortführung, bzw. Wiederaufnahme der tokolytischen Therapie eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft?

Bewirkt die Fortführung, bzw. Wiederaufnahme der tokolytischen Therapie eine Verbesserung des neonatalen Outcomes, besonders im Hinblick auf die Vermeidung der schweren kindlichen intrazerebralen Blutungen (Grad III und IV)?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Das Patientenkollektiv umfasst alle Frühgeborenen, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2007 vor Abschluss der 28. SSW an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm geboren wurden. Hierbei wurden auch die Schwangeren miteinbezogen, die präpartal, aufgrund der besseren medizinischen Versorgungsmöglichkeiten, aus umliegenden Kliniken zuverlegt wurden. Deren dortige Therapie wurde in der Datenerhebung berücksichtigt. Bei der Universitätsfrauenklinik Ulm handelt es sich um ein Haus der Maximalversorgung mit etwa 2400 Geburten pro Jahr. Sie stellt zusammen mit der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der Universitätskinderklinik Ulm ein Perinatalzentrum der Kategorie Level 1 dar.

Für die Datenerhebung wurden mit dem Patientendokumentationsprogramm KIM-System[®] retrospektiv die für die Fragestellung relevanten anamnestischen Basisdaten erfasst und in eine Tabelle übernommen, welche mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel[®] erstellt wurde. Mit Hilfe eines für die vorliegende Arbeit konzipierten Datenblattes wurden im Anschluss daran alle Patientenakten der zu untersuchenden Jahrgänge und entsprechenden Entbindungszeiträume ausgewertet. Dabei wurden die in das elektronische Patientenmanagementprogramm SAP[®] eingescannten und asservierten Patientenakten eingesehen und auf Angaben zur mütterlichen Anamnese, auf Risikoparameter sowie therapeutische Maßnahmen hin analysiert, welche im Anschluss daran in ein Datenblatt übernommen wurden. Hierfür wurden hauptsächlich Anamnesebögen, Laborauszüge, Arztbriefe, Stations- und Kreißsaaldokumentationen, Kurvenblätter und Ultraschallbefunde verwendet. Die erhobenen Daten wurden später ebenfalls in die vorliegende Excel[®]-Tabelle eingetragen. Im Anschluss daran erweiterten wir diese um die kindlichen Parameter. Hierfür wurden zum einen Entlassbriefe der Universitätskinderklinik Ulm herangezogen, zum anderen auf Datenbanken zurückgegriffen, die von der Ulmer Universitätskinderklinik zur Erstellung einer landesweiten Perinatalstatistik routinemäßig erhoben werden. Es wurde ebenfalls die klinische Entwicklung der Kinder berücksichtigt, die im Verlauf in eine weiterbetreuende Klinik verlegt wurden.

2.2 Parameter

Im Folgenden ist eine Übersicht der wichtigsten und für die Arbeit relevantesten Parameter mit den jeweils erhobenen Einzelgrößen dargestellt:

2.2.1 Basisparameter

- Alter der Patientin bei Aufnahme und bei Entbindung
- Schwangerschaftsalter bei Entbindung
- Anzahl der Schwangerschaften und Geburten
- Datum der Aufnahme und Entbindung

2.2.2 Risikoparameter

- Alkohol- und Nikotinabusus
- Vorzeitiger Blasensprung
- Präpartale Erhöhung der Entzündungswerte (C-reaktives Protein)
- Präeklampsie (Erfassung von Blutdruck, Eiweiß im Urin, Ödeme)
- Plazenta praevia (Ultraschallbefunde)
- Vorhandensein von Keimen im Zervixabstrich (Art)
- Vorzeitige Wehentätigkeit
- Zervixinsuffizienz (Ultraschallbefunde)

2.2.3 Parameter des Therapiemanagements

- Antibiotikagabe (Art, Dauer)
- Gabe tokolytischer Medikamente (Dauer und Art)
- Durchführung, bzw. Abschluss der LRI (Dauer, Art, evtl. Wiederholung)

2.2.4 Kindliche Parameter

- Geburtsmodus
- Geschlecht

- Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt
- Apgar-Score

2.2.5 Parameter des fetalen Outcomes

- Kindliche Mortalität
- Sepsis (CRP-, IL-8-Maximum innerhalb der ersten 72 Lebensstunden)
- NEC
- BPD
- IRDS
- ICB (jeweiliges Stadium)
- ROP (jeweiliges Stadium)

2.3 Patientenkollektiv

Es wurden 249 Patientenunterlagen ausgewertet. Diese konnten in 213 Einlingsschwangerschaften und 36 Mehrlingsschwangerschaften unterteilt werden. Die Mehrlingsschwangerschaften wurden aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit vom Kollektiv ausgeschlossen. Die weitere Einteilung der 213 Einlingsgeburten erfolgte nach folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien, sodass ein Gesamtkollektiv von 127 lebend in die Kinderklinik verlegten Einlingen verblieb, welche dann jeweils der Fall- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet wurden.

Einschlusskriterien:

- Durchführung und Abschluss der LRI
- Komplette vorhandene Datensätze
- Lebend in Kinderklinik verlegte Frühgeborene
- Einlinge

Ausschlusskriterien:

- Keine oder nicht abgeschlossene LRI (also < 48 h nach Erstgabe LRI)
- Unvollständige Datensätze
- Vor Aufnahme in die Kinderklinik verstorbene Frühgeborene (intrauteriner Fruchttod und nicht prospektiv geplante Geburt)

- Mehrlinge
- Patientinnen mit Cerclage oder Muttermundverschluss

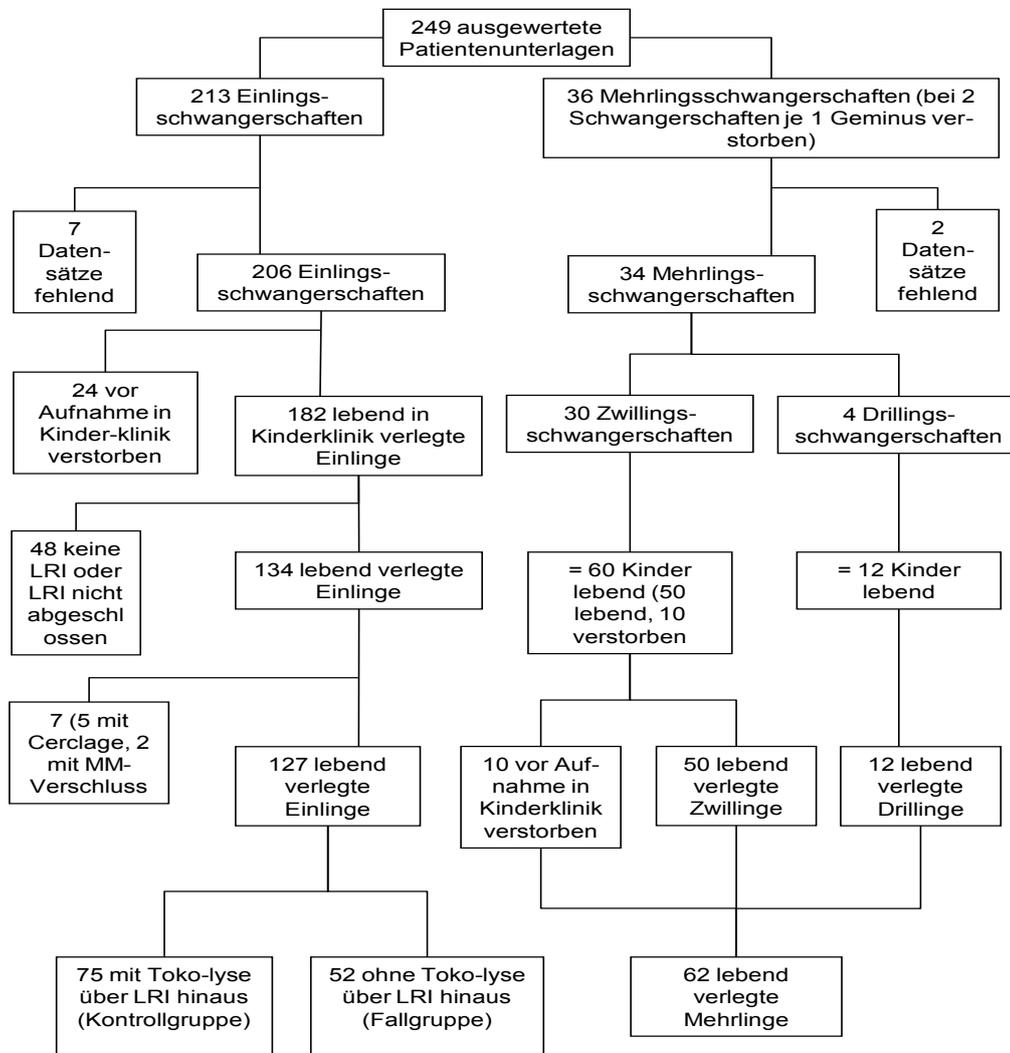
2.3.1 Fallgruppe

52 der 127 Kinder aus dem Gesamtkollektiv wurden der Fallgruppe zugeteilt. Ihre Mütter erhielten nach Beendigung der LRI keine weitere wehenhemmende, also schwangerschaftsverlängernde, Therapie.

2.3.2 Kontrollgruppe

75 der 127 Kinder aus dem Gesamtkollektiv wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Ihre Mütter erhielten nach Beendigung der LRI eine tokolytische Therapie mit dem Ziel der Verlängerung der Schwangerschaft.

Folgende Abbildung über das Patientenkollektiv von Frühgeborenen < 28+0 SSW 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm soll zur besseren Übersicht dienen:



LRI = Lungenreifeinduktion

MM-Verschluss = Muttermundverschluss

Abb. 2: Patientenkollektiv und Einteilung in Fall- und Kontrollgruppe mit jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien (Frühgeborene < 28+0 Schwangerschaftswochen, 2003 bis 2007, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm)

2.4 Statistische Analyse

Die im Ergebnisteil beschriebenen Werte für Mittelwert (MW), Minimum (Min), Maximum (Max), Median (Med) sowie Standardabweichung (SA) wurden mit Hilfe von Microsoft Excel[®] berechnet und zur besseren Übersicht in Tabellenform angegeben.

Die Konfidenzintervalle wurden anhand einer Tabelle für die Bestimmung der exakten Vertrauensgrenzen bestimmt.

Zur Prüfung der ermittelten Häufigkeitsunterschiede bezüglich des fetalen Outcomes zwischen Fall- und Kontrollgruppe wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung der Geburten

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Verteilung der Frühgeburten innerhalb der Fall- und Kontrollgruppen bezogen auf die Jahrgänge 2003 bis 2007.

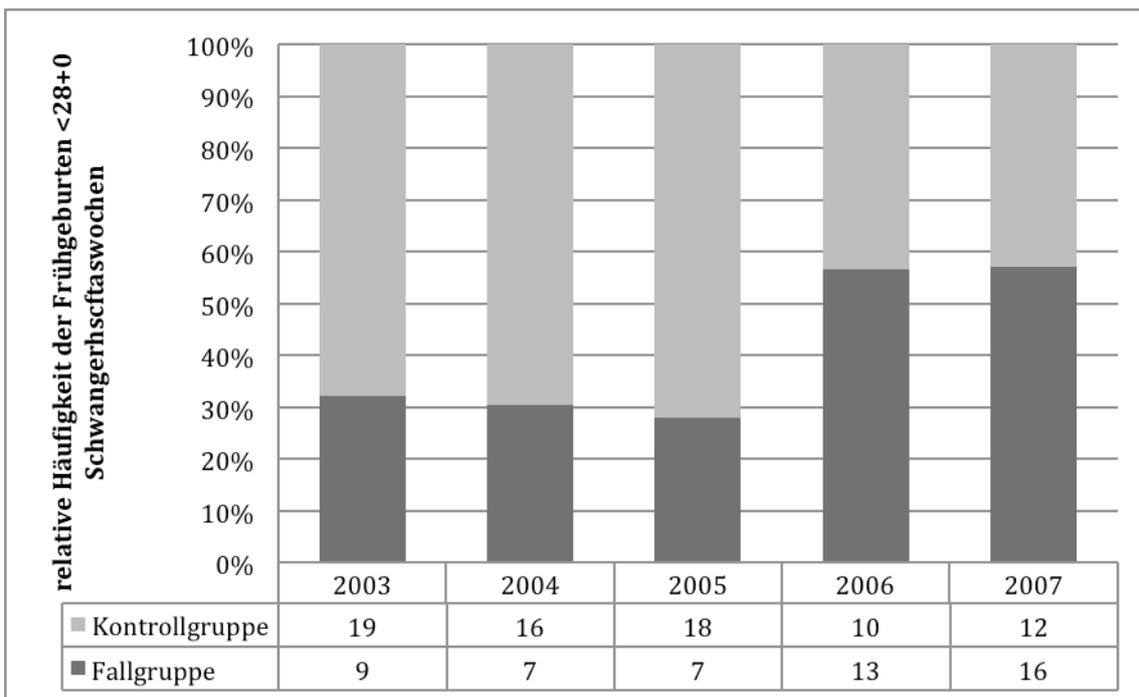


Abb. 3: Absolute und relative Verteilung der Frühgeburtenzahlen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

3.2 Anamnestische Parameter

3.2.1 Mütterliches Alter bei Geburt

Im Gesamtkollektiv (=127 Datensätze) betrug das Durchschnittsalter der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung $31,79 \pm 5,92$ Jahre. In der Fallgruppe (=52 Datensätze) waren es $32,92 \pm 5,58$ Jahre und in der Kontrollgruppe (=72 Datensätze) betrug das durchschnittliche Alter der Patientinnen $31,01 \pm 6,05$ Jahre. Insgesamt war die jüngste Patientin 17 Jahre und die älteste Patientin 45 Jahre alt. Der Anteil der Frauen, die älter als 35 Jahre waren, betrug im Gesamtkollektiv 32,3 % (=41 von 127), in der Fallgruppe 38,5 % (=20 von 52) und in der Kontrollgruppe 28 % (=21 von 75).

Tab. 6: Alter bei Entbindung der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Alter der Mutter bei Entbindung (in Tagen/Jahren)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	11612 / 31,79	12022 / 32,92	11327 / 31,01
Minimum	6330 / 17,33	8364 / 22,90	6330 / 17,33
Maximum	16663 / 45,62	16663 / 45,62	15611 / 42,74
Median	11713 / 32,07	11800 / 32,31	11483 / 31,44
Standardabweichung	± 2162 / 5,92	± 2039 / 5,58	± 2211 / 6,05

3.2.2 Schwangerschaftsdauer bei Geburt

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug im Gesamtkollektiv $181 \pm 8,37$ Tage, dies entspricht $25,86 \pm 1,2$ SSW. In der Fallgruppe waren es im Mittel $182 \pm 8,62$ Tage, ausgedrückt in Schwangerschaftswochen $26 \pm 1,23$ SSW und in der Kontrollgruppe lag der Mittelwert für die Dauer der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Geburt bei $180 \pm 8,17$ Tagen. Dies entspricht $25,71 \pm 1,17$ SSW.

Tab. 7: Schwangerschaftsdauer bei Entbindung der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Schwangerschaftsdauer bei Entbindung (in Tagen)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	181	182	180
Minimum	162	162	164
Maximum	202	202	199
Median	181	183	180
Standardabweichung	± 8,37	± 8,62	± 8,17

3.2.3 Anzahl der Schwangerschaften und Geburten

Im Gesamtkollektiv handelte es sich bei 39,4 % (=50 von 127) der Frauen um die erste Schwangerschaft. In der Fallgruppe betrug dieser Wert 30,8 % (=16 von 52) und in der Kontrollgruppe waren 45,3 % (=34 von 75) der Frauen zum ersten Mal schwanger. Die Bandbreite der Graviddität reichte von 1 bis 7 Schwangerschaften. Im Gesamtkollektiv waren 50,4 % (=64 von 127) der Patientinnen Erstgebärende. In der Fallgruppe waren dies

44,2 % (=23 von 52) und in der Kontrollgruppe 54,7 % (=41 von 75). Mehrgebärende waren mit 22,1 % (=28 von 127) im Gesamtkollektiv vertreten und verteilten sich mit 25 % (=13 von 52) in der Fallgruppe und 20 % (=15 von 75) in der Kontrollgruppe auf die jeweiligen Kollektive. Der höchste Wert für die Anzahl an Geburten pro Patientin lag bei 5.

Tab. 8: Gravität und Parität der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Gravität	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
I	50/127	39,4	16/52	30,8	34/75	45,3
II	28/127	22,1	14/52	26,9	14/75	18,7
III	21/127	16,5	9/52	17,3	12/75	16,0
>III	28/127	22,1	13/52	25,0	15/75	20,0

Parität	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
I	64/127	50,4	23/52	44,2	41/75	54,7
II	38/127	29,9	19/52	36,5	19/75	25,3
III	15/127	11,8	5/52	9,6	10/75	13,3
>III	10/127	7,9	5/52	9,6	5/75	6,7

3.3 Mütterliche Risikoparameter

3.3.1 Nikotin- und Alkoholabusus

15,8 % (=19 von 120) der Patientinnen des Gesamtkollektivs waren Zigarettenraucherinnen. Innerhalb der Fallgruppe rauchten 16,7 % (=8 von 48) und innerhalb der Kontrollgruppe 15,3 % (=11 von 72) der Frauen. Bei insgesamt sieben Patientinnen waren keine anamnestischen Angaben zu Nikotinkonsum in den Patientenakten zu finden.

Tab. 9: Nikotinabusus der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Nikotinabusus	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
ja	19/120	15,8	8/48	16,7	11/72	15,3
nein	101/120	84,2	40/48	83,3	61/72	84,7

Insgesamt wurde anamnestisch von keiner der Patientinnen aus Fall- oder Kontrollgruppe ein Alkoholabusus angegeben.

3.3.2 Schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren

Bei 44,2 % (=23 von 52) Patientinnen der Fallgruppe und 45,3 % (=34 von 75) Frauen der Kontrollgruppe kam es zum **vorzeitigen Blasensprung** insgesamt also bei 44,9 % aller Frauen (=57 von 127). 11,5 % (=6 von 52) Patientinnen der Fallgruppe fielen mit der Diagnose **Präeklampsie** auf. In der Kontrollgruppe waren dies 4 von 75 (=5,3 %) und im Gesamtkollektiv 7,9 % (=10 von 127). Eine **Placenta praevia** marginalis, partialis oder totalis wurde bei 4 % (=5 von 126) Frauen diagnostiziert. Verteilt auf die Einzelkollektive war diese Diagnose bei 5,9 % (=3 von 51) Frauen der Fallgruppe und bei 2,7 % (=2 von 75) der Kontrollgruppe gestellt worden (bei einer Patientin keine Angabe hierfür). **Keime** im Zervixabstrich fanden sich bei 65,7 % (=71 von 108). In der Fallgruppe waren diese bei 53,9 % (=21 von 39), in der vergleichenden Kontrollgruppe bei 72,5 % (=50 von 69) Frauen nachweisbar. Bei 19 Patientinnen wurde kein solcher Abstrich entnommen. 59,5 % (=72 von 121) der Schwangeren wiesen eine **vorzeitige Wehentätigkeit** auf. In der Fallgruppe hatten 39,6 % (=19 von 48) Frauen vorzeitige Wehen, in der Kontrollgruppe waren es 72,6 % (=53 von 73). Bei 6 Frauen konnte hierzu keine Angabe gefunden werden. Eine **vorzeitige Verkürzung der Zervix** fand sich bei 36,8 % (=42 von 114). In der Fallgruppe waren dies 19,5 % (=8 von 41), in der Kontrollgruppe 46,6 % (=34 von 73) Patientinnen. Bei 13 Frauen wurde laut Patientenakten keine Zervixlänge gemessen.

Tab. 10: Risikofaktoren in der Schwangerschaft bei den untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Risikofaktor		Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
		n	%	n	%	n	%
Vorzeitiger Blasensprung p=0,902	Ja	57/127	44,9	23/52	44,2	34/75	45,3
	Nein	70/127	55,1	29/52	55,8	41/75	54,7
Präeklampsie p=nicht verwertbar	Ja	10/127	7,9	6/52	11,5	4/75	5,3
	Nein	117/127	92,1	46/52	88,5	71/75	94,7
Placenta praevia p=nicht verwertbar	Ja	5/126	4,0	3/51	5,9	2/75	2,7
	Nein	121/126	96,0	48/51	94,1	73/75	97,3
Keimnachweis p=0,05	Ja	71/108	65,7	21/39	53,9	50/69	72,5
	Nein	37/108	34,3	18/39	46,2	19/69	27,5
Vorzeitige Wehen p<0,001	Ja	72/121	59,5	19/48	39,6	53/73	72,6
	Nein	49/121	40,5	29/48	60,4	20/73	27,4
Zervixinsuffizienz p=0,004	Ja	42/114	36,8	8/41	19,5	34/73	46,6
	Nein	72/114	63,2	33/41	80,5	39/73	53,4

3.4 Parameter des Therapiemanagements

3.4.1 Antibiotikatherapie

Eine Antibiose während des Klinikaufenthaltes erhielten 69,3 % (=88 von 127) der Schwangeren des Gesamtkollektivs. Schwangere Patientinnen (55,8 % =29 von 52) der Fallgruppe erhielten signifikant seltener eine Antibiose als Schwangere in der Kontrollgruppe (78,7 % =59 von 75), [p=0,006].

Tab. 11: Präpartale Antibiotikatherapie bei den untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Antibiose	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
ja	88/127	69,3	29/52	55,8	59/8	78,7
nein	39/127	30,7	23/52	44,2	16/8	21,3

3.5 Geburtsassoziierte Parameter

3.5.1 Geburtsmodus

29,1 % (=37) der insgesamt 127 Kinder wurden spontan geboren. Innerhalb der Fallgruppe gebaren 11,5 % (=6 der 52) und innerhalb der Kontrollgruppe 41,3 % (=31 der 75) der Mütter ihr Kind spontan. Per Kaiserschnitt wurden insgesamt 69,3 % (=88 der 127) Frauen entbunden. Mit 86,5 % (=45 von 52) Frauen in der Fallgruppe war die Sectio caesarea signifikant häufiger als bei Frauen in der Kontrollgruppe (57,3 %=43 von 75), [$p < 0,001$].

Tab. 12: Geburtsmodus bei den untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten $< 28+0$ Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Geburtsmodus	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Spontan	37/127	29,1	6/52	11,5	31/75	41,3
Sectio	88/127	69,3	45/52	86,5	43/75	57,3
Vaginal-operativ	2/127	1,6	1/52	1,9	1/75	1,3

3.5.2 Schwangerschaftsalter bei Klinikaufnahme

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Aufnahme in die Klinik betrug in der Fallgruppe 173,23 Tage (Min 132, Max 193). Die Patientinnen aus dem Kontrollkollektiv waren zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme im Mittel 174,04 Tage (Min 154, Max 193) schwanger.

Tab. 13: Schwangerschaftsalter bei Klinikaufnahme der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Schwangerschaftsalter (bei Klinikaufnahme)	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	Tage	Wochen	Tage	Wochen	Tage	Wochen
Mittelwert	173,71	24,82	173,23	24,75	174,04	24,86
Minimum	132	18,86	132	18,86	154	22
Maximum	193	27,57	193	27,57	193	27,57
Median	174	24,86	174,5	24,93	173	24,71
Standardabweichung	± 10,18	± 1,45	± 11,52	± 1,65	± 9,2	± 1,31

3.6 Kindliche Parameter

3.6.1 Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt

Durchschnittlich lag das Geburtsgewicht der Frühgeborenen in der Fallgruppe auf der 32. Perzentile, in der Kontrollgruppe auf der 36. Perzentile. Bezogen auf das Gesamtkollektiv war das leichteste Kind 270 Gramm schwer und gehörte der Fallgruppe an. Das schwerste wog 1740 Gramm und wurde ebenfalls der Fallgruppe zugeordnet. Der Mittelwert betrug 774,72 Gramm im Gesamtkollektiv. In der Fallgruppe wogen die Kinder im Durchschnitt 764,71 Gramm, in der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert für das Geburtsgewicht 781,67 Gramm. 25,2 % (=32 von 127) der Kinder des Gesamtkollektivs lagen mit ihrem Geburtsgewicht auf oder unterhalb der 10. Perzentile, 11,8 % (=15 von 127) wurden mit einem Geburtsgewicht unterhalb der < 3. Perzentile und damit dystroph geboren.

Tab. 16: Geburtsgewicht (in Gramm und Perzentile) der Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Gewicht (Gramm)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	774,72	764,71	781,67
Minimum	270	270	410
Maximum	1740	1740	1350
Median	740	700	760
Standardabweichung	± 230,54	± 280,39	± 190,24

Gewicht (Perzentile)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	34	32,35	35,79
Minimum	2	2	2
Maximum	98	98	98
Median	30	20	30
Standardabweichung	± 26,69	± 30,34	± 23,95

Die Maße für Länge und Kopfumfang, bezogen auf die Perzentilen, verteilten sich im Einzelnen wie folgenden Tabellen zu entnehmen auf die jeweiligen Gruppen. Der Mittelwert für die Länge bei Geburt lag insgesamt bei 32,98 cm, für den Kopfumfang betrug dieser Wert 231,04 mm. Im Durchschnitt betrug die Körperlänge der Kinder 32,14 cm in der Fallgruppe, und 33,55 cm in der Kontrollgruppe. Der Mittelwert für den Kopfumfang lag bei 23,25 cm in der Fall- und bei 23 cm in der Kontrollgruppe. Bei zwei Kindern aus der Fallgruppe fehlte die Angabe für Länge und Kopfumfang. Diese beiden Kinder verstarben am Tag ihrer Geburt nach Aufnahme in die Kinderklinik.

Tab. 17: Länge und Kopfumfang bei Geburt (in Perzentile) der Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Länge (Perzentile)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	39	30,96	44,75
Minimum	2	2	2
Maximum	98	98	96
Median	40	27,5	40
Standardabweichung	± 25,08	± 26,98	± 22,25

KU (Perzentile)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	34	32	35,94
Minimum	2	2	2
Maximum	98	98	98
Median	30	27,5	30
Standardabweichung	± 25,95	± 26,89	± 25,36

3.6.2 Apgar-Score

Im Mittel wiesen nach einer Minute 7,8 % (=4 von 51) der Kinder aus der Fallgruppe einen Apgar von mehr als 7 Punkten auf. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnitt für diesen Wert bei 14,9 % (=11 von 74). Der für die weitere Prognose ausschlaggebende Apgar nach 10 Minuten betrug bei der Fallgruppe in 84,3 % (=43 von 51) und bei der Kontrollgruppe 90,5 % (=67 von 74) einen Wert von mehr als 7 Punkten. Ein Apgar-Wert nach 10 Minuten zwischen 4 und 7 Punkten wurde bei 11,8 % (=6 von 51) Frühgeborenen der Fallgruppe und bei 6,7 % (=5 von 74%) Frühgeborenen der Kontrollgruppe vergeben. Zur Gruppe mit schlechten Apgar-Werten von weniger als 4 Punkten zählten 3,9 % (=2 von 51) Kinder aus der Fallgruppe und 2,7 % (=2 von 74) Kinder aus der Kontrollgruppe.

Tab. 18: Apgar-Score (nach 3, 5 und 10 Minuten, eingeteilt in drei Gruppen) der Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Apgar		Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
		n	%	n	%	n	%
1 Minute	Gruppe 1	15/125	12	4/51	7,8	11/74	14,9
	Gruppe 2	71/125	56,8	25/51	49,0	46/74	62,2
	Gruppe 3	39/125	31,2	22/51	43,1	17/74	23,0
5 Minuten	Gruppe 1	92/125	73,6	36/51	70,6	56/74	75,7
	Gruppe 2	27/125	21,6	11/51	21,6	16/74	21,6
	Gruppe 3	6/125	4,8	4/51	7,8	2/74	2,7
10 Minuten	Gruppe 1	110/125	88	43/51	84,3	67/74	90,5
	Gruppe 2	11/125	8,8	6/51	11,8	5/74	6,8
	Gruppe 3	4/125	3,2	2/51	3,9	2/74	2,7

Dabei können die jeweiligen Apgar-Werte (von 1 bis 10) in drei Gruppen eingeteilt werden, die den postpartalen Zustand des Neugeborenen beschreiben:

- Gruppe 1: Apgar 8-10 (lebensfrisch)
- Gruppe 2: Apgar 4-7 (mittelgradig deprimiert)
- Gruppe 3: Apgar 0-3 (schwergradig deprimiert)

Eine Übersicht der Verteilung der Mittelwerte, Minima, Maxima, Mediane und Standardabweichungen für die Apgar-Werte, die jeweils nach einer, nach fünf und nach zehn Minuten bestimmt wurden, ist folgender Tabelle zu entnehmen.

Tab. 19: Apgar-Werte (nach 1, 5 und 10 Minuten, Absolutwerte) der Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Apgar-Wert		Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Apgar nach 1 Minute	Mittelwert	4,7	4,27	4,99
	Minimum	0	1	0
	Maximum	10	8	10
	Median	5	4	5
	Standardabweichung	± 2,30	± 2,18	± 2,36
Apgar nach 5 Minuten	Mittelwert	8,1	7,82	8,23
	Minimum	0	0	2
	Maximum	10	10	10
	Median	8	9	8
	Standardabweichung	± 1,92	± 2,32	± 1,58
Apgar nach 10 Minuten	Mittelwert	8,9	8,78	9,03
	Minimum	0	0	3
	Maximum	10	10	10
	Median	9	10	9
	Standardabweichung	± 1,76	± 2,18	± 1,40

3.7 Primärer Endpunkt: Kindliche Mortalität

Insgesamt verstarben 12,6 % (=16 von 127) der kindlichen Patienten während ihres Aufenthaltes in der Kinderklinik, bzw. zu einem späteren Zeitpunkt in einer heimatnahen Kinderklinik oder zu Hause. In der Fallgruppe betrug die Mortalitätsrate 21,2 % (=11 von 52), in der Kontrollgruppe lag diese bei 6,7 % (5 von 75). Im Durchschnitt überlebten die verstorbenen Kinder der Fallgruppe (MW) 11,4 Tage (Min 0 Tage, Max 65 Tage) und die der Kontrollgruppe (MW) 28,8 Tage (Min 1 Tag, Max 69 Tage).

Die 95 %-Konfidenzintervalle der jeweiligen Gruppen sind der unten abgebildeten Tabelle zu entnehmen. Das KI der verstorbenen Kinder aus der Fallgruppe erstreckt sich über einen Bereich von 11,06 bis 34,70, die exakten Vertrauensgrenzen für die Kontrollgruppe sind 2,20 bis 14,88.

Tab. 20: Kindliche Mortalität der Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Mortalität	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	% [Konfidenz- intervall]	n	% [Konfidenz- intervall]
verstorben	16/127	12,6	11/52	21,2 [11,06-34,70]	5/75	6,7 [2,20-14,88]
lebend	111/127	87,4	41/52	78,9 [65,30-88,94]	70/75	93,3 [85,12-97,80]

Es sind demzufolge signifikant mehr Kinder aus der Fallgruppe verstorben als in der Kontrollgruppe [$p=0,016$].

Betrachtet man nur die Fälle der verstorbenen Kinder, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schwangerschaftsalters zum Zeitpunkt der Geburt. Dies betrug in der Fallgruppe im Durchschnitt 179,18 Tage und in der Kontrollgruppe 181,4 Tage. Ein vorzeitiger Blasensprung trat bei 7 von 11 Frauen (=63,6 %), deren Kinder post partum verstarben, auf und bei den Patientinnen der Kontrollgruppe in 3 von 5 Fällen (=60 %). Etwa 91 % der später verstorbenen Kinder der Fallgruppe kamen per Kaiserschnitt zur Welt. In der Kontrollgruppe waren es 60 %. Die kindliche Überlebensdauer betrug in der Fallgruppe 10,36 Tage, in der Kontrollgruppe waren es 28,8 Tage. In der Fallgruppe hatten 5 von 7 (= 71,4 %) der später verstorbenen Kinder eine schwergradige Hirnblutung (=Stadium III und IV, siehe Kapitel 1.6.5). In der Kontrollgruppe wurde bei 2 von 5 (= 40 %) Kindern eine solche schwergradige Hirnblutung diagnostiziert. 7 von 9 (= 77,8 %) der später Verstorbenen des Fallkollektivs hatten ein Atemnotsyndrom, im Kontrollkollektiv wurde dies bei 4 von 5 (= 8 %) Kindern diagnostiziert. Mit 70 % (7 von 10 Fällen) kam

eine Sepsis unter den später verstorbenen Frühgeborenen der Fallgruppe häufiger vor als im Kontrollkollektiv mit 2 von 5 Fällen (= 40 %).

Tab. 21: Mütterliche und kindliche Parameter innerhalb der Gruppe der post partum verstorbenen Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Parameter	Fallgruppe n=11 [%]	Kontrollgruppe n=5 [%]
Schwangerschaftsalter bei Entbindung in Tagen (Mittelwert)	179,18	181,4
Vorzeitiger Blasensprung	7/11 [63,6]	3/5 [60]
Entbindungsmodus: Spontanpartus	0/11	2/5 [40]
Entbindungsmodus: Sectio caesarea	10/11 [90,9]	3/5 [60]
Entbindungsmodus: vaginal operative Entbindung	1/11 [9,1]	0/5
Kindliche Überlebensdauer in Tagen (Mittelwert)	10,36	28,8
Gewichtszentile (Mittelwert)	55,36	25,6
Intrakranielle Blutung ≤ 2.Grades	2/7 [28,6]	3/5 [60]
Intrakranielle Blutung > 2. Grades	5/7 [71,4]	2/5 [40]
Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	7/9 [77,8]	4/5 [80]
Sepsis	7/10 [70]	2/5 [40]

3.8 Sekundärer Endpunkt: Schwangerschaftsverlängerung nach Beendigung der LRI

In der Fallgruppe konnte eine durchschnittliche Verlängerung der Schwangerschaft von 5,69 Tagen (Min 0, Max 27) erzielt werden. In der Kontrollgruppe waren es 5,29 Tage (Min 0, Max 27).

Tab. 14: Schwangerschaftsverlängerung nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion der untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Schwangerschaftsverlängerung (in Tagen)	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	5,46	5,69	5,29
Minimum	0,0	0,0	0,0
Maximum	27,0	27,0	27,0
Median	3,0	3,0	3,0
Standardabweichung	5,86	5,13	5,13

Betrachtet man die Schwangerschaftsverlängerung im Wochen-Intervall, so konnte bei 76,9 % der Patientinnen aus dem Fallkollektiv die Schwangerschaft bis zu einer Woche prolongiert werden. In der Kontrollgruppe waren es 70,7 %. Noch immer schwanger waren nach acht Tagen bis hin zu zwei Wochen noch 9,9 % der Frauen aus der Fallgruppe und 22,7 % aus der Kontrollgruppe. Eine Prolongation der Schwangerschaft über drei Wochen hinaus gelang bei 5,8 % der Patientinnen aus der Fall- und bei 1,3 % derer aus der Kontrollgruppe.

Tab. 15: Schwangerschaftsverlängerung nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion nach Zeitintervallen bei den untersuchten Patientinnen mit Frühgeburten <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Schwangerschaftsverlängerung	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
0-7 Tage	93	73,2	40	76,9	53	70,7
8-14 Tage	22	17,3	5	9,6	17	22,7
15-21 Tage	8	6,3	4	7,7	4	5,3
>21 Tage	4	3,2	3	5,8	1	1,3

3.9 Sekundärer Endpunkt: Fetales Outcome

3.9.1 Sepsis

Die Diagnose einer Sepsis konnte insgesamt bei 61,9 % (=78 von 126) Kindern gestellt werden. In der Fallgruppe wiesen 68,6 % (=35 von 51) der Kinder Zeichen einer Sepsis auf, in der Kontrollgruppe waren es 57,3 % (=43 von 75), [p=0,2]. Bei einem Kind fehlte diese Angabe in den Patientenunterlagen.

Tab. 22: Neonatale Sepsis bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Sepsis						
Ja	78/126	61,9	35/51	68,6	43/75	57,3
Nein	48/126	38,1	16/51	31,4	32/75	42,7
Keine Angabe	1		1			

3.9.2 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

In der Fallgruppe manifestierte sich die nekrotisierende Enterokolitis bei 4,1 % (=2 von 49) der Frühgeborenen. In der Kontrollgruppe waren es 5,4 % (=4 von 74) Kinder, die Symptome einer NEC zeigten, [p=0,739]. Die Datenangaben zur NEC fehlten bei 4 Kindern (jeweils 3 in der Fallgruppe und 1 Kind in der Kontrollgruppe).

Tab. 23: Kindliche nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Nekrotisierende Enterokolitis	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Ja	6/123	4,9	2/49	4,1	4/74	5,4
Nein	117/123	95,1	47/49	95,9	70/74	94,6
Keine Angabe	4		3		1	

3.9.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die Inzidenz der BPD lag in der Fallgruppe bei 42,6 % (=20 von 47) und in der vergleichenden Kontrollgruppe bei 32,9 % (=23 von 70) Kindern, [$p=0,286$]. In 10 Fällen wurde keine Aussage zum Auftreten einer BPD in den Datensätzen gefunden.

Tab. 24: Kindliche bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Bronchopulmonale Dysplasie	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Ja	43/117	36,8	20/47	42,6	23/70	32,9
Nein	74/117	63,3	27/47	57,5	47/70	67,1
Keine Angabe	10		5		5	

3.9.4 Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)

Im Gesamtkollektiv fand sich bei 77,4 % (=96 von 124) der Kinder ein Atemnotsyndrom nach der Geburt. Innerhalb der Fallgruppe wurde dieses Krankheitsbild bei 82 % (=41 von 50) Frühgeborenen und bei 74,3 % (=55 von 74) Kindern der Kontrollgruppe diagnostiziert, [$p=0,316$]. Bei 3 Kindern war keine Angaben zu dieser Erkrankung gemacht worden.

Tab. 25: Kindliches Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Atemnotsyndrom	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
Ja	96/124	77,4	41/50	82	55/74	74,3
Nein	28/124	22,6	9/50	18	19/74	25,7
Keine Angabe	3		2		1	

3.9.5 Intrakranielle Blutungen (ICB)

Höhergradige intrakranielle Blutungen (> Stadium II, siehe Kapitel 1.6.5), zeigten sich bei 14,9 % (=7 von 47) der Kinder aus der Fallgruppe. In der Kontrollgruppe waren es 16,7 % (=12 von 72) Kinder, die diese schwere Komplikation aufwiesen [p=0,067]. Bei 8 Kindern fehlte die Angabe für eine stattgehabte Hirnblutung, da entsprechende sonographische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. 5 dieser Kinder gehörten der Fallgruppe an, 4 davon verstarben. 3 der 8 nichtuntersuchten Kinder waren der Kontrollgruppe zuzuordnen und überlebten.

Tab. 26: Kindliche intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Intrakranielle Blutung	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
≤ Stadium II	100/119	84,0	40/47	85,1	60/72	83,3
> Stadium II	19/119	16,0	7/47	14,9	12/72	16,7
Keine Angabe	8		5		3	

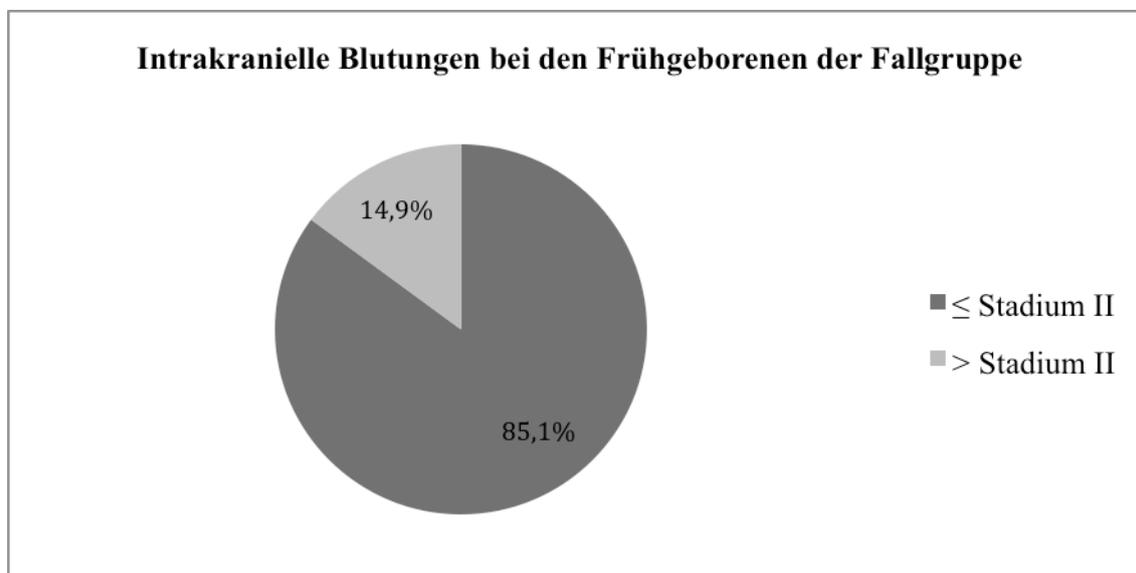


Abb. 4: Relative Verteilung der intrakraniellen Blutungen innerhalb der Fallgruppe (in ≤ Stadium II und > Stadium II) bei Frühgeborenen <28+0 Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

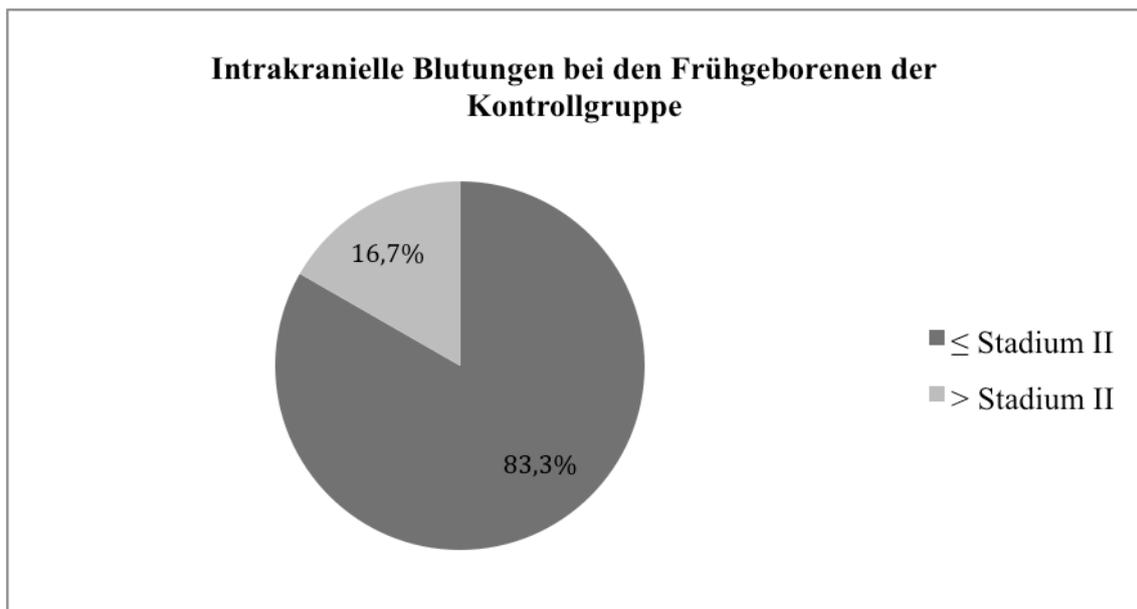


Abb. 5: Relative Verteilung der intrakraniellen Blutungen innerhalb der Kontrollgruppe (in \leq Stadium II und $>$ Stadium II) bei Frühgeborenen $<28+0$ Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Entbindung betrug bei den Kindern mit schwerer Hirnblutung durchschnittlich 179,22 Tage. Im Gegensatz dazu 180,64 Tage bei den Frühgeborenen, die leichtgradige Hirnblutungen aufwiesen.

Tab. 27: Schwangerschaftsdauer bei Entbindung (eingeteilt nach Schweregrad der intrakraniellen Blutung) bei Frühgeborenen $<28+0$ Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

	Intrakranielle Blutung \leq Stadium II	Intrakranielle Blutung $>$ Stadium II	Intrakranielle Blutung unbekannt/nicht untersucht
Schwangerschaftsdauer bei Entbindung in Tagen	180,64	179,22	184,88

3.9.6 Frühgeborenenretinopathie (ROP)

Durch augenärztliche Kontrolluntersuchungen am Augenhintergrund konnte bei 27,1 % (=13 von 48) Kindern der Fallgruppe eine Frühgeborenenretinopathie > Stadium II entdeckt werden. Diese schwere Form der ROP wurde bei 21,1 % (=15 von 71) der Kinder aus der Kontrollgruppe diagnostiziert [$p=0,257$]. Insgesamt wurden 7,6 % (=9 von 119) Kinder nicht untersucht und bei 8 von 127 Kindern war keine Angabe zur Frühgeborenenretinopathie in den Patientenunterlagen verzeichnet.

Tab. 28: Frühgeborenenretinopathie (eingeteilt in Schweregrad, \leq Stadium II und $>$ Stadium II) bei Frühgeborenen $<28+0$ Schwangerschaftswochen von 2003 bis 2007 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Ulm

Frühgeborenenretinopathie	Gesamtkollektiv		Fallgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%	n	%
\leq Stadium II	34/119	28,6	11/48	22,9	23/71	32,4
$>$ Stadium II	28/119	23,5	13/48	27,1	15/71	21,1
keine	48/119	40,3	19/48	39,6	29/71	40,9
nicht untersucht	9/119	7,6	5/48	10,4	4/71	5,6
keine Angabe	8		4		4	

4 Diskussion

Diese retrospektive Datenanalyse ist eine der wenigen Studien, die das neonatale Outcome in Abhängigkeit von der Dauer einer maternal verabreichten Tokolyse untersucht. Unsere Studie konnte zeigen, dass, im Gegensatz zu Patientinnen, die länger tokolytisch behandelt wurden, eine signifikant erhöhte Mortalität der Kinder jener Mütter besteht, welche nur während der Lungenreifeprophylaxe eine tokolytische Therapie erhielten. Alle übrigen untersuchten kindlichen Parameter erbrachten keinen signifikanten Unterschied im direkten Vergleich der beiden Behandlungsregime. Zudem wurde gezeigt, dass trotz reduzierter kindlicher Mortalität die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer durch Fortführung der Tokolyse nicht verlängert werden konnte.

4.1 Unterschiede in der neonatalen Mortalität zwischen den beiden Gruppen

In der Gruppe, in der die Patientinnen nach Beendigung der LRI keine Fortführung der tokolytischen Therapie erhielten, verstarben signifikant mehr Kinder als in der Vergleichsgruppe, in der die Mütter auch über das Ende der LRI mit Tokolytika behandelt wurden.

Unsere Ergebnisse widersprechen den bisher publizierten Daten mit ähnlichem Studiendesign, die keinen Unterschied in der perinatalen Sterblichkeit bei Fortführung der Tokolyse versus alleiniger Beobachtung oder Placebo-Gabe nachweisen [12, 52, 56, 66]. Oft ist jedoch die kleine Populationsgröße ein großer Nachteil und muss in der Interpretation der entsprechenden Ergebnisse berücksichtigt werden. So untersuchten beispielsweise Brown et al. in einer Studie mit zwei Kollektiven zu je 23 Patientinnen, die initial akuttokolytisch behandelt wurden, ob eine Fortführung der wehenhemmenden Therapie versus Placebogabe einen Unterschied im fetalen Outcome verursacht. In keiner der beiden Gruppen war jedoch überhaupt ein Fall von kindlicher Mortalität aufgetreten [11]. Dieses Ergebnis kann somit nur indirekt mit unserer Studie verglichen werden.

Der Fortschritt in der neonatalen Medizin zwischen 2003 und 2007 lässt eine Konstanz, bzw. eher steigende Überlebensrate von Frühgeborenen erwarten. Betrachtet man zudem die Zunahme der Anzahl an Patientinnen, die im Verlauf des Untersuchungszeitraumes der

Fallgruppe, also ohne weitere Tokolyse nach LRI, zugeordnet wurden (vergleiche Abb. 3), erscheint unser Ergebnis hinsichtlich der verminderten Mortalität bei länger andauernder tokolytischer Therapie noch interessanter.

Der größte Risikofaktor für kindliche Mortalität unter den Frühgeborenen ist die fetale Unreife [19, 66]. Vergleicht man unsere beiden Kollektive, so ergibt sich kein Unterschied bezüglich des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Entbindung und verdeutlicht unser Ergebnis in diesem Kontext noch mehr. Ebenso finden sich keine spezifischen Häufungen innerhalb der einzelnen Jahrgänge. Die Fälle an verstorbenen Kindern verteilen sich in beiden Gruppen homogen auf den untersuchten Zeitraum zwischen 2003 und 2007. Andere Parameter, die fetale Morbidität betreffend, sind gleichermaßen in beiden Gruppen zu finden, sodass auch hierin kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Dasselbe gilt für den Geburtsmodus und die übrigen mütterlichen Parameter. Die Gründe für das jeweilige Versterben des einzelnen Kindes scheinen vielfältiger Art, oft multifaktoriell bedingt und müssen im Einzelfall genau analysiert werden. Auffällig ist, betrachtet man die Fälle der verstorbenen Kinder separat, dass die Frühgeborenen der Fallgruppe ohne weiterführende Tokolyse insgesamt eine kürzere Lebensdauer (in Tagen) zu haben scheinen als die der Vergleichsgruppe. Ebenso gibt es mehr Fälle von hochgradigen Hirnblutungen unter den verstorbenen Kindern aus der Fallgruppe. Diese beobachteten Häufungen sind jedoch im Hinblick auf die niedrigen Fallzahlen die Mortalität betreffend nicht signifikant sondern nur eine Tendenz. Vergleicht man die Mortalitätsfälle mit dem Gesamtkollektiv, so hatten die Mütter, deren Kinder post partum verstarben, häufiger einen vorzeitigen Blasensprung als die Mütter deren Kinder überlebten. Dies spiegelt sich auch in der leicht erhöhten (nicht signifikanten) Sepsisrate unter den verstorbenen Frühgeborenen wieder. In der internationalen Literatur findet sich jedoch kein gutes Vergleichskollektiv. Entsprechende Fallzahlen sind meist zu gering [11, 56].

Ein weiterer Grund für die verringerte Mortalität in der Gruppe mit fortgeführter tokolytischer Therapie im Vergleich zur Gruppe ohne weitere tokolytische Therapie nach LRI könnte die Art der Wehenhemmung an sich sein. Möglicherweise ist ein bislang unbekannter positiver Effekt auf die kindliche Morbidität und somit evtl. auch Mortalität durch die tokolytischen Medikamente mit ursächlich für die geringere Sterblichkeit der Kinder, deren Mütter über einen längeren Zeitraum mit Tokolytika behandelt wurden. Beispielsweise beschreiben Sayin et al. eine Verbesserung der uterinen und plazentaren Perfusion, die

möglicherweise aus der Nifedipin-Gabe resultiert [66]. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurden zwei Kollektive verglichen, die entweder nach Akuttokolyse weiterhin eine wehenhemmende Therapie mit oral verabreichtem Nifedipin erhielten (n=37) oder keine weitere Fortsetzung der Tokolyse (n=36) statt fand. Hierbei zeigte sich zwar kein Unterschied bezüglich der neonatalen Morbidität und Mortalität im Vergleich der beiden Gruppen, es wird jedoch ein signifikanter Unterschied in der Schwangerschaftsprogation zu Gunsten einer Fortführung der Tokolyse proklamiert. Dieser Benefit, den die Autoren möglicherweise in den günstigen pharmakologischen Einflüssen von Nifedipin begründet sehen, resultiert zwar in einer Verlängerung des Schwangerschaftsalters jedoch nicht in einer Reduktion der fetalen Mortalität. Nachteile dieser Studie liegen im kleinen Patientenkollektiv (insgesamt 73 Fälle), in einer fehlenden placebokontrollierten Vergleichsgruppe und in der Tatsache, dass aufgrund der kleinen Studienpopulation ebenso Patientinnen mit Geminigravidität rekrutiert wurden, was keinen direkten Vergleich mit Einlingsschwangerschaften zulässt [66].

Kalziumantagonisten sind aktuell nicht für die Wehenhemmung zugelassen. Sie werden im off-label-use angewendet. Obwohl das Nebenwirkungsspektrum um ein Vielfaches geringer angegeben wird, verglichen mit beispielsweise Magnesium i.v. oder Betamimetika [10], werden Fälle von asymptomatischer mütterlicher Hypotension mit entsprechender fetaler Kompromittierung [38] bis hin zum intrauterinen Fruchttod [76] beschrieben. Lyell et al. zeigten, dass von 100 Frauen, die Nifedipin zur Akuttokolyse erhielten, bis zu 34 % dieser Patientinnen Nebenwirkungen durch das verabreichte Medikament hatten, von welchen 10 % als Nebenwirkungen schwerer Art eingestuft wurden [55]. Ferguson et al. beschrieben einen Abfall des mütterlichen diastolischen Blutdruckes um durchschnittlich 11 % mit konsekutiver Reflextachykardie [27]. In keiner Studie mit größeren Fallzahlen, wurde jedoch eine direkte negative Auswirkung auf die Sterblichkeit der Frühgeborenen beschrieben. Verglichen mit Placebo oder alleiniger Beobachtung wurde weder ein Benefit noch ein Nachteil für das fetale Outcome und/oder die fetale Mortalität durch Fortführung der tokolytischen Therapie nachgewiesen.

Eine Ursache für den Unterschied unserer Ergebnisse verglichen mit ähnlichen Arbeiten die neonatale Sterblichkeit betreffend, könnte in der Tatsache begründet liegen, dass unsere Daten lediglich Fälle extrem früher Frühgeborener unterhalb 28 vollendeten SSW beinhalten. Vergleichskollektive anderer Studien ziehen den Cutoff bei 34. SSW [12], oder

werten das Erreichen von 37. SSW als primäres Outcome [56]. Würde man diese Daten im Hinblick auf die fetale Morbidität und Mortalität ausschließlich zum Zeitpunkt $< 28+0$ SSW analysieren, so könnte man ggf. ebenso Unterschiede hinsichtlich der neonatalen Sterblichkeit im Vergleich der Kollektive finden. In keiner dieser Studien findet eine genaue Separation der Fälle von Mortalität und Morbidität auf die jeweiligen SSW statt.

Insgesamt kann in unserer Studie im Gegensatz zu bisher publizierten Daten eine signifikant erhöhte neonatale Mortalität bei pränatalem Verzicht der Tokolyse über die LRI hinaus beobachtet werden. Dieser Unterschied kann abschließend nicht vollständig erklärt werden.

4.2 Unterschiede in der Schwangerschaftsverlängerung zwischen den beiden Gruppen

Die Fortführung der Tokolyse nach erfolgreicher initialer Akuttherapie von Frühgeburtsbestrebungen hat zum Ziel, die Schwangerschaft zu verlängern und das fetale Outcome zu verbessern. Ein Grund für die Fortführung der tokolytischen Therapie ist die Überlegung, dass nach einem Akutereignis von drohender Frühgeburt der Stimulus für diese weiterhin vorhanden sein könnte und die Patientin und ihr Ungeborenes somit weiterhin dem erhöhten Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind [56]. Die durch vorzeitige Wehentätigkeit ausgeschütteten Prostaglandine sorgen für die Überexpression von Oxytocinrezeptoren, was wiederum das Frühgeburtsrisiko einem Circulus vitiosus entsprechend unterhalten kann [70].

Vergleicht man die beiden Kollektive der vorliegenden Arbeit, bewirkt die Fortführung, bzw. Wiederaufnahme der Tokolyse nach Beendigung der Lungenreifeinduktion keine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft. Es konnte weder ein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsprolongation noch des Gestationsalters bei Geburt zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten zahlreiche vergleichbare Studien mit jedoch meist heterogenem Studiendesign [12, 66]. In einer aktuellen prospektiven, kontrolliert randomisierten, doppelt verblindeten Multicenterstudie von Lyell et al [56] wurden 68 Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. SSW eingeschlossen. Eine Gruppe (n=33)

erhielt nach Lungenreifeinduktion und Tokolyse weiterhin eine Wehenhemmung mit Nifedipin, die andere Gruppe erhielt stattdessen ein Placebo. Die Fortführung der Tokolyse zeigte keine Verlängerung der Gravidität, keine Reduktion des Frühgeburtsrisikos im Hinblick auf die SSW zum Zeitpunkt der Entbindung und keine Verbesserung des fetalen Outcome oder des kindlichen Überlebens. Allerdings muss hier die Heterogenität der Studie hervorgehoben werden: Anders als in unserem Kollektiv waren Patientinnen mit Zwillingen neben den Einlingsschwangerschaften eingeschlossen und Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung, Plazenta praevia oder intrauteriner Infektion ausgeschlossen.

Carr et al. untersuchten 74 Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. SSW; 37 Frauen erhielten nach initialer Tokolyse mit intravenös verabreichtem Magnesium eine Fortführung der tokolytischen Therapie mit Nifedipin bis zur 37. SSW, die andere Hälfte der Patientinnen (=37) erhielt keine weitere medikamentöse Wehenhemmung [12]. Es gab keine Vergleichsgruppe von Patientinnen, die eine Placebo-Gabe oder ein anderes Tokolytikum erhielten. Die Zuteilung der Patientinnen in die jeweilige Gruppe erfolgte randomisiert. Fälle mit intrauterin verstorbenen Feten wurden nicht in die Auswertung mit eingeschlossen. Ebenso wurde die spätere neurologische Entwicklung der Kinder nicht weiter beobachtet. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Schwangerschaftsprolongation und des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt zwischen den beiden Gruppen. In einem Cochrane Review von 2010 mit der Fragestellung, ob die Aufrechterhaltung der Tokolyse mit Kalziumkanalantagonisten bei drohender Frühgeburt zu einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer führt, war die oben beschriebene Studie von Carr die einzige, die den Einschlusskriterien entsprach [30]. Zehn weitere Studien wurden ausgeschlossen, da hier die Patientinnen danach randomisiert wurden, ob sie generell eine Tokolyse erhielten oder nicht. Die Autoren der Cochrane-Analyse kamen zu dem Ergebnis, dass die Datenlage bislang unzureichend ist. In einer Übersichtsarbeit von Meirowitz et al. [59] wurde ebenfalls zusammengefasst, dass die Datenlage uneinheitlich und unzureichend ist, um eine klare Aussage darüber zu treffen, ob die Fortführung der medikamentösen tokolytischen Therapie auf ausreichend Evidenz begründet ist. In einer Metaanalyse von Sanchez-Ramos et al. wurden 12 Studien mit insgesamt 1590 Patientinnen ausgewertet. Hierbei erhielten Patientinnen nach initialer erfolgreicher medikamentöser Wehenhemmung, entweder weiterhin Tokolytika oder keine weitere Therapie. Zusammenfassend beschreiben die Autoren, dass die Fortführung der Tokolyse nicht zur Verlängerung der Schwangerschaft oder Verbesserung des fetalen Outcome führt [64].

4.3 Unterschiede im neonatalen Outcome zwischen den Gruppen - insbesondere schwere kindliche Hirnblutungen

Hinsichtlich fetaler intrazerebraler Blutungen ergibt sich in der hier vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Da es sich beim Krankheitsbild der hochgradigen intraventrikulären Hämorrhagien insgesamt um ein seltenes Ereignis handelt, sind die Fallzahlen auch in vergleichbaren Studien oftmals entsprechend niedrig. Beleuchtet man unsere Zahlen im bestehenden Literaturkontext, so lässt sich festhalten, dass es sich mit den jeweiligen Ergebnissen anderer Studien deckt. Beispielsweise beschreiben Berkman et al. in einer Metaanalyse von 2003, in der 8 Studien über die Fortführung der Tokolyse über die LRI hinaus ausgewertet wurden, dass eine Aufrechterhaltung der Tokolyse zu keiner Verbesserung des fetalen Outcome führt [8]. Insbesondere wird hier keine Erhöhung der kindlichen Hirnblutungsrate im Vergleich von Tokolyse versus Placebo oder keiner Therapie beschrieben. Bei genauerer Analyse der Daten gab es in dieser Übersichtsstudie keinen Unterschied bezüglich der Rate an fetalen intrazerebralen Hämorrhagien zwischen den einzelnen tokolytischen Substanzen (hier Betamimetika, Kalziumantagonisten, Magnesium, nichtsteroidale Antiphlogistika und Ethanol).

Ein Zusammenhang zwischen hochgradigen fetalen intrazerebralen Hämorrhagien und einer sehr frühen Frühgeburtlichkeit ist in der Fachliteratur mehrfach beschrieben [8, 58]. Demzufolge könnte man schlussfolgern, dass das geringere Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt mit höheren Raten an kindlichen Hirnblutungen einhergeht. Da unsere Daten allerdings zeigen, dass sich das Schwangerschaftsalter zum Geburtszeitpunkt zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidet, können wir dies nicht bestätigen. Betrachtet man die Fälle hochgradiger kindlicher Hirnblutungen genauer, so ergibt sich ein heterogenes Bild der zugrundeliegenden Ursachen, insbesondere sind diese zum Zeitpunkt der Geburt nicht jünger als die Kinder ohne hochgradige Hirnblutung. Es lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse von beispielsweise Geburtsmodus oder anderer mütterlicher oder kindlicher Parameter auf das Gesamtkollektiv ziehen.

Die Patientinnen der Fallgruppe wurden signifikant häufiger per Kaiserschnitt entbunden. Möglicherweise gibt es negative Einflussfaktoren auf das kindliche Outcome durch den gewählten Entbindungsmodus, welche in die Analyse der Daten entsprechend einbezogen werden müssen. Ertugrul et al. zeigten u.a. dass die neonatale Mortalität bei Kindern von Frauen, die vor der abgeschlossenen 37. SSW per geplantem Kaiserschnitt entbunden wurden, signifikant höher war als bei Kindern von Frauen, die nach der 37. SSW entbunden wurden [26]. Auch Yee et al. konnten ein vermindertes Risiko für Anpassungsstörungen nach dem 270. Schwangerschaftstag nachweisen [82]. In diese Studien wurden allerdings nur Kinder nach der 36. SSW eingeschlossen. In einer Cochrane-Analyse von Alfirevic et al. wird die Frage untersucht, ob es einen Vorteil bezüglich der kindlichen Mortalität und

Morbidität gibt, je nachdem ob Frühgeborene (zwischen 24 und 36 SSW) per vaginaler Geburt oder per Sectio caesarea geboren werden. Es konnte kein Unterschied in der kindlichen Mortalität bei Kaiserschnittentbindung im Vergleich zur normalen Geburt nachgewiesen werden [2]. Allerdings halten die Autoren fest, dass auf Grund der geringen Fallzahl der eingeschlossenen Studien keine Rückschlüsse auf die Entbindungspolitik gezogen werden sollte. Somit können wir nur vermuten, dass es zwar einerseits keinen echten Unterschied zwischen vaginaler Geburt und Kaiserschnittentbindung auf die Mortalität bei Frühgeborenen geben sollte, andererseits zeigt unsere Studie, dass unreife Kinder durchaus durch einen Kaiserschnitt kompromittiert sein können.

Carr et al. konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Geburtsgewichts, der Beatmungsdauer, eines IRDS, einer NEC und ICB oder der Dauer des Klinikaufenthaltes der Kinder feststellen [12]. In dieser Studie erhielten je 37 Patientinnen entweder eine Fortführung der Tokolyse oder keine weitere Wehenhemmung. Ebenso zeigen andere, bereits weiter oben beschriebene Vergleichsarbeiten [56, 66] dieselben Erkenntnisse im Hinblick auf die fetale Morbidität. Eine Fortführung der Tokolyse scheint zu keiner Verringerung der neonatalen Morbidität zu führen. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit

Da es sich bei der Auswertung der Daten um eine retrospektive Analyse handelt, ist eine entsprechende Ungleichheit der Gruppen gegeben, die zum Teil Signifikanz aufwies. Der Entbindungsmodus Sectio kam in der Fallgruppe signifikant häufiger vor, die vorzeitige Wehentätigkeit und Cervixinsuffizienz seltener als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede könnten auch den Unterschied in der Mortalität beeinflussen. Sie sind allerdings durch das retrospektive Design bedingt und im Voraus nicht zu erwarten gewesen.

Dem gegenüber ist eine besondere Stärke dieser Arbeit, dass klare Ein- und Ausschlusskriterien in der Datenerhebung definiert wurden. So wurden nur Einlingsschwangerschaften in die Auswertung eingeschlossen und nur Fälle berücksichtigt, in denen die LRI auch abgeschlossen wurde. Des Weiteren wurden nur Frühgeborene vor der 28. SSW berücksichtigt. Dadurch ist unsere Studie homogener als viele bisherige Studien, die Mehrlingsgraviditäten [56] und/oder höhere Schwangerschaftswochen bzw. einen größeren Zeitraum mit einschlossen [8, 12, 59]. Eine weitere Stärke unserer Arbeit ist die Gruppengröße insge-

samt, die zwar auf den ersten Blick klein erscheint. Vergleicht man unsere Kollektivgröße mit ähnlichen Publikationen, so ist die Patientenpopulation unserer Arbeit jedoch größer als die der meisten Vergleichsarbeiten (Carr et al. 1999 mit n=74, [12], Brown et al. 1981 mit n=46, [11], Sayin et al. 2004 mit n=73, [66]).

Nichtsdestotrotz bleibt eine Heterogenität der Kollektive bestehen, die sich retrospektiv nicht angleichen lässt. Dies ist auch das Problem verschiedener Übersichtsarbeiten, wie die Metaanalyse von Meiorowitz et al. zeigt. Hier wurden sieben Studien zur Frage der Wertigkeit einer Aufrechterhaltung der Tokolyse nach initial erfolgreicher Therapie von Frühgeburtsbestrebungen mit wehenhemmenden Medikamenten miteinbezogen. Zwar zeigten die Ergebnisse der einzelnen Studien allesamt [11, 18, 36, 52, 61, 62, 63], dass weder das fetale Outcome verbessert noch die Schwangerschaft durch Fortführung der Tokolyse verlängert werden kann. In der Zusammenschau kamen die Autoren der Übersichtsarbeit jedoch zum Schluss, dass aufgrund der Heterogenität der einzelnen Studien und der zum Teil nur geringen Fallzahlen keine Metaanalyse mit den bisher bestehenden Daten möglich ist. Beispielsweise werden in den verschiedenen Studien unterschiedliche tokolytische Substanzen verwendet, wodurch alleine der Vergleich mit anderen Arbeiten nicht mehr störungsfrei möglich ist. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die neuere Cochrane-Analyse von 2010, in der aufgrund der Selektionskriterien im Endeffekt nur eine Arbeit herangezogen wurde [30]. Hierbei wird eine weitere Stärke deutlich, da es sich bei unserer Arbeit um eine unizentrische Datenanalyse handelt. Ebenso ist der Erhebungszeitraum von 5 Jahren ein gut gewählter zeitlicher Rahmen, um Vergleiche zwischen den einzelnen Jahren, was die medizinische Versorgung anbelangt, ziehen zu können.

Abschließend können wir feststellen, dass in unserem Kollektiv die kindliche Mortalität bei Fortführung der Tokolyse nach LRI zwar signifikant niedriger ist als im Falle der Beendigung einer tokolytischen Therapie nach Abschluss der LRI, allerdings sollten aufgrund des retrospektiven Ansatzes zunächst prospektive, verblindete und placebokontrollierte Studien durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

5 Zusammenfassung

Die hier vorliegende retrospektive, unizentrische Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die Fortführung der tokolytischen Therapie über die Zeit der Lungenreife (LRI) hinaus einen Benefit hinsichtlich des kindlichen Outcomes und einer damit eng assoziierten Schwangerschaftsverlängerung durch Reduktion der fetalen Unreife liefert. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. 52 Patientinnen erhielten nach Beendigung der LRI keine Fortführung der tokolytischen Therapie (Fallgruppe), 75 Patientinnen wurden auch nach abgeschlossener LRI weiterhin tokolytisch behandelt (Kontrollgruppe). Primärer Endpunkt war die neonatale Mortalität, sekundäre Endpunkte waren das kindliche Outcome sowie die Schwangerschaftsverlängerung.

Betrachtet man den primären Endpunkt „neonatale Mortalität“, so zeigte sich hier eine signifikant höhere Mortalität in der Fallgruppe, die in der vergleichbaren Literatur bislang nicht beschrieben wurde. Ein Erklärungsmodell für den Unterschied unserer Ergebnisse im Vergleich mit den bisherigen Daten ist eventuell der Einschluss von ausschließlich sehr frühen Frühgeburten unterhalb der abgeschlossenen 28. Schwangerschaftswoche (SSW). Weitere Gründe für die Ursache sind möglicherweise in einem bislang noch unklaren positiven Effekt der tokolytischen Substanzen auf das Ungeborene selbst zu finden, weshalb die Fortführung der medikamentösen Wehenhemmung möglicherweise in Einzelfällen gerechtfertigt erscheint. Die genauen Gründe für die reduzierte Mortalität und den möglichen Benefit durch eine Fortführung der tokolytischen Therapie sind abschließend jedoch nicht eindeutig zu klären.

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass durch eine Fortführung der Tokolyse über die Zeit der LRI hinaus weder eine Reduktion der kindlichen Morbidität noch eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft um mehr als 48 Stunden erreicht werden kann. Dies entspricht bisherigen Veröffentlichungen.

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse sollten prospektiv angelegte randomisierte, placebokontrollierte Untersuchungen an größeren Kollektiven erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Aagaard-Tillery, K., Nuthalapaty, F., Ramsey, P., Ramin, K. (2005). Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *American Journal of Perinatology*, 22, 287-297.
2. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. (2012). Cesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Systematic Reviews* 13, (CD000078).
3. Andrews, W., Copper, R., Hauth, J., Goldenberg, R., Neely, C., Dubard, M. (2000). Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 95, 222-226.
4. AQUA, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (2010). Bundesauswertung zum Vertrauensjahr 2010 16/1 Geburtshilfe. www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html (01.03.2011)
5. Beller, F. (2003). Behandlung von vorzeitigen Wehen. *Frauenarzt*, 44, 1200-1204.
6. Berger, R., Dudenhausen, J., Gortner, L., Hackelöer, B., Schneider, K., Vetter, K. (2010). Leitlinie: Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung. *DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.*
7. Bergström, S. (2003). Infection-Related Morbidities in the Mother, Fetus and Neonate. *The Journal of Nutrition*, 133, 1656-1660.
8. Berkman, N., Thorp, J., Lohr Jr., K., Carey, T., Hartmann, K., Gavin, N., Hasselblad, V., Idicula, A. (2003). Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188, 1648-1659.
9. Blumenfeld, Y., Lyell, D. (2009). Prematurity prevention: the role of acute tocolysis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21, 136-141.
10. Bracero, L., Leikin, E., Kirshenbaum, N., Tejani, N. (1991). Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *American Journal of Perinatology*, 8, 365-369.
11. Brown, S., Tejani, N. (1981). Terbutalin sulfate in the prevention of recurrence of premature labor. *Obstetrics and Gynecology*, 57, 22-25.
12. Carr, D., Clark, A., Kernek, K., Spinnato, J. (1999). Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181, 822-827.

13. Caughey, A., Robinson, J., Norwitz, E. (2008). Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Rupture of Membranes. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 1, 11-22.
14. Chen, F., Dudenhausen, J. (2008). Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *American Journal of Perinatology*, 25, 243-246.
15. Chen, F., Dudenhausen, J. (2010). Untersuchungsmethoden zum Nachweis des vorzeitigen Blasensprungs. *Frauenarzt*, 51, 416-420.
16. Claud, E. (2009). Neonatal Necrotizing Enterocolitis - Inflammation and Intestinal Immaturity. *Anti-inflammatory and anti-allergy agents in medical chemistry*, 8, 248-259.
17. Cowett, R. (2002). The infant of the diabetic mother. *Neo Reviews*, 3, 173-189.
18. Creasy, R., Globus, M., Laros, R., Parer Jr., J., Roberts, J. (1980). Oral ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 137, 212-219.
19. Culhane, J., Iams, J., Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371, 75-84.
20. Deakins, K. (2009). Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory Care*, 54, 1252-1262.
21. Di Renzo, G., Roura, L. (2006). Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*, 34, 359-366.
22. Donn, S., Dalton, J. (2009). Surfactant replacement therapy in the neonate: beyond respiratory distress syndrome. *Respiratory Care*, 54, 1203-1208.
23. Edmond, K., Zaidi, A. (2010). New Approaches to Preventing, Diagnosing and Treating Neonatal Sepsis. *PLoS Med*, 7, e1000213.
24. European Foundation for the Care of Newborn Infants, efcni (2009). *report 2009/2010*. http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures_Reports_Factsheets_Position_Papers/benchmarking_report/german_translation_of_benchmarking_report.pdf (01.03.2011).
25. Euro-Peristat Project (2008). European Perinatal Health Report 2008. www.europeristat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html (01.03.2011).
26. Ertugrul, S., Grün, I., Müngen, E., Muhcu, M., Kilic, S., Atay, V. (2012). Evaluation of neonatal outcomes in elective repeat cesarean delivery at term according to weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics Gynaecology*, 13, 1447-0756.

27. Ferguson, J., Dyson 2nd, D., Schutz, T., Stevenson, D. (1990). A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics und Gynecology*, 163, 105-111.
28. Fox, N., Gelber, S., Kalish, R., Chasen, S. (2008). Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among u.s. maternal-fetal medicine specialists. *Obstetrics and Gynecology*, 112, 42-47.
29. Fritzgibbons, S., Ching, Y., Yu, D., Carpenter, J., Kenny, M., Weldon, C., Lillehei, C., Valim, C., Horbar, J., Jaksic, T. (2009). Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of Pediatric Surgery*, 44, 1072-1075.
30. Gaunekar, N., Crowther, C. (2004). Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 3 (CD004071).
31. Goldenberg, R., Culhane, J., Iams, J., Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371, 75-84.
32. Gotsch, F., Gotsch, F., Romero, R., Erez, O., Vaisbuch, E., Kusanovic, J., Mazaki-Tovi, S., Kim, S., Hassan, S., Yeo, L. (2009). The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *The Journal of Meternal-Fetal und Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 22, 5-23.
33. Hackelöer, B., Beinder, E., Dudenhausen, J., Feige, A., Hecher, K., Rath, W., Schleußner, E., Schneider, H., Spätling, L., Vetter, K. (2006). Leitlinie: Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. *DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.*
http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?tx_damfrontend_pi1%5BcatEquals%5D=64&tx_damfrontend_pi1%5BtreeID%5D=3076&tx_damfrontend_pi1%5Bid%5D=573&tx_damfrontend_pi1%5Bsort_title%5D=ASC (01.03.2011).
34. Hermansen, C., Lorah, K. (2007). Respiratory distress of the newborn. *American Family Physician*, 76, 987-994.
35. Hintz, S., Kendrick, D., Stoll, B., Vohr, B., Fanaroff, A., Donovan, E., Poole, E., Blakely, M., Wright, L., Higgins, R. (2005). Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 115, 696-703.

36. How, H., Hughes, S., Vogel, R., Gall, S., Spinnato, J. (1995). Oral terbutaline in the outpatient management of preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173, 1518-1522.
37. Iams, J., Goldenberg, R., Meis, P., Mercer, P., Moawad, A., Das, A., Thom, E., McNellis, D., Copper, R., Johnson, F., Roberts, J. (1996). The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *The New England Journal of Medicine*, 334, 567-572.
38. Impey, L. (1993). Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 100, 959-961.
39. Ingemarsson, I. (2003). Gender aspects of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, 34-38.
40. Jandeck, C. (2000). Okuläre Veränderungen bei Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe*, 97, 799-818.
41. Jobe, A., Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 1723-1729.
42. Joseph, K., Demissie, K., Kramer, M. (2002). Obstetric intervention, stillbirth and preterm birth. *Seminars in Perinatology*, 26, 250-259.
43. King, J., Flenady, V., Papatsonis, D., Dekker, G., Carbonne, B. (2003). Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 43, 192-198.
44. King, J., Grant, A., Keirse, M., Chalmers, I. (1988). Beta-Mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 95, 211-222.
45. Kinsella, J., Greenough, A., Abman, S. (2006). Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*, 367, 1421-1431.
46. Kirschner, W., Hoeltz, J. Über die Epidemiologie der Frühgeburtslichkeit. In: Friese, K., Plath, C., Briese, V. (Hrsg.) Frühgeburt und Frühgeborenes, 1. Auflage, Springer Heidelberg, S. 117 - 124, (2000)
47. Koivisto, M., Marttila, R., Saarela, T., Pokela, M.-L., Valkama, A., Hallman, M. (2005). Wheezing illness and re-hospitalization in the first two years of life after neonatal respiratory distress syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 147, 486-492.

48. Lawn, J., Cousens, S., Zupan, J. (2005). 4 million neonatal deaths: when? where? why? *The Lancet*, 365, 891-900.
49. Lee, J., Kim, H., Jung, E., Kim, ES., Shim, G., Lee, J., Choi, C., Kim, EK., Kim, B., Choi, J. (2010). Risk factors for Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Journal of Korean Medical Science*, 25, 418-424.
50. Leitich, H., Kaider, A. (2003). Fetal fibronectin - how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, 66-70.
51. Leitich, H., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., Husslein, P. (1999). Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181, 1465-1472.
52. Lewis, R., Mercer, B., Salama, M., Walsh, M., Sibai, B. (1996). Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175, 834-837.
53. Lockwood, C., Ramin, S., Barss, V. (2012). Pathogenesis of spontaneous preterm birth. Up To Date, http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth?source=search_result&search=Pathogenesis+of+spontaneous+preterm+birth+lockwood&selectedTitle=1%7E150 (01.02.2013)
54. Lu, G., Goldenberg, R., Cliver, S., Kreaden, U., Andrews, W. (2001). Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstetrics and Gynecology*, 97, 225-228.
55. Lyell, D., Pullen, K., Campbell, L., Ching, S., Druzin, M., Chitkara, U., Burrs, D., Caughey, A., El-Sayed, Y. (2007). Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 110, 61-67.
56. Lyell, D., Pullen, K., Mannan, J., Chitkara, U., Druzin, M., Caughey, A., El-Sayed, Y. (2008). Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 112, 1221-1226.
57. Maul, H. (2009). Zervixlängenmessung in der Schwangerschaft. *Frauenarzt*, 50, 512-514.
58. McCrea, H., Ment, L. (2008). The Diagnosis, Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clinics in perinatology*, 35, 777-92.

59. Meirowitz, N., Ananth, C., Smulian, J., Vintzileos, A. (1999). Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 8, 177-183.
60. Papile, LA., Burstein, J., Burstein R., Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. *Journal of Pediatrics* 92, 529-34.
61. Parilla, B.-V., Dooley, S., Minogue, J., Socol, M. (1993). the efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169, 965-969.
62. Ricci, J., Hariharan, S., Helfgott, A., Reed, K., O'Sullivan, M. (1991). Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165, 603-610.
63. Rust, O., Bofill, J., Arriola, R., Andrew, M., Morrison, J. (1996). The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175, 838-842.
64. Sanchez-Ramos, L., Kaunitz, A., Gaudier, F., Delke, I. (1999). Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181, 484-490.
65. Sangild, P., Siggers, R., Schmidt, M., Elnif, J., Bjornvad, C., Thymann, T., Grondahl, M., Hansen, A., Jensen, S., Boye, M., Moelbak, L., Buddington, R., Weström, B., Holst, J., Burrin, D. (2006). Diet- and colonization-dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Gastroenterology*, 130, 1776-1792.
66. Sayin, N., Varol, F., Balkanli-Kaplan, P., Sayin, M. (2004). Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*, 32, 220-224.
67. Schüssler, B. (2007). Therapie der vorzeitigen Wehen: Ein Update. *Frauenheilkunde aktuell*, 4, 4-11.
68. Schnabl, K., Aerde, J., Thomson, A., Clandinin, M. (2008). Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 2142-2161.
69. Schramm, D. (1999). Aktuelle Aspekte der bronchopulmonalen Dysplasie. *Perinatalmedizin*, 10, 105-108.

70. Soloff, M., Jeng, Y., Copland, J., Strakova, Z., Hoare, S. (2000). Signal pathways mediating oxytocin stimulation of prostaglandin synthesis in select target cells. *Experimental Physiology*, 85, 51-58.
71. Speer, C. (2002). Surfactantsubstitutionstherapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 150, 659-668.
72. Speer, C.: Über die Neonatologie. In: Koletzko, B. (Hrsg.) *Kinder- und Jugendmedizin*, 13. Auflage, Springer Heidelberg, S. 47 – 100 (2007)
73. Tanir, H., Sener, T., Yildiz, Z. (2008). Cervicovaginal fetal fibronectin for prediction of preterm delivery in symptomatic cases: a prospective study. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 35, 61-64.
74. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. (1992). Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *The New England Journal of Medicine*, 327, 308-312.
75. Tu, F., Goldenberg, R., Tamura, T., Drews, M., Zucker, S., Voss, H. (1998). Prenatal plasma matrix metalloproteinase-9 levels to predict spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*, 92, 446-449.
76. Van Veen, A., Pelinck, M., Van Pampus, M., Erwich, J. (2005). Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112, 509-510.
77. Wani, V., Kumar, N., Sabti, K., Raizada, S., Rashwan, N., Shukkur, M., Harbi, M. (2010). Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors. *Indian Journal of Ophthalmology*, 58, 204-208.
78. Wex, J., Connolly, M., Rath, W. (2009). Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9, 9-23.
79. Whitelaw, A., Thoresen, M., Pople, I. (2002). Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 86, 72-74.
80. Wilcox, A., Skjaerven, R., Buekens, P., Kiely, J. (1995). Birth weight and perinatal mortality. A comparison of the United States and Norway. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273, 709-711.
81. Wolff, F. (1997). Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe*, 30, 726-736.
82. Yee, W, Amin, H., Wood, S., (2008). Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstetrics and Gynecology*. 111, 823-8.

Für viel Geduld, Ermutigung und Zuspruch danke ich
meinen Eltern, Holger und KH

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.