

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Geburtshilfliche Ansätze zur  
Optimierung des neonatalen Outcomes  
sehr kleiner Frühgeborener

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Jennifer Christa Oertl  
aus Dinslaken

promoviert am 6. August 2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2018

Digital Express 24 GmbH & Co. KG, Friesenplatz 25, 50672 Köln



Diese Arbeit baut auf medizinischen Daten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln auf, die ohne meine Mitarbeit in den Jahren 2012 bis 2014 dokumentiert wurden.

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Datenbankwerk (§ 4 UrhG) wurde anhand dieser Daten von mir selbst erstellt und in Absprache mit Frau Privatdozentin Dr. Angela Kribs und Herrn Dr. Berthold Grüttner von mir selbst statistisch ausgewertet; die Ergebnisse sind selbst von mir ermittelt worden.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg durch das Studium bis hierher zur Fertigstellung meiner Dissertation begleitet haben.

Hierbei gebührt zunächst mein herzlicher Dank meinen beiden Betreuern Frau PD Dr. Angela Kribs sowie Herrn Dr. Grüttner, die mir die Ausarbeitung des Themas ermöglicht haben und mir bei fachlichen sowie organisatorischen Fragen jeglicher Art immer unterstützend zur Seite standen, sodass diese Arbeit entstehen konnte. Vielen Dank Ihnen beiden!

Für die Unterstützung bei der Einarbeitung in die statistischen Grundlagen und weiterführenden Kenntnisse der Statistik möchte ich an dieser Stelle Frau Stefanie Hamacher aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln danken – ohne Sie wäre ich manchmal aus dem Datenlabyrinth nur schwer entkommen. Vielen Dank!

Bedanken möchte ich mich außerdem bei all meinen Freunden und meiner Familie, die mich sowohl emotional als auch fachlich unterstützt haben und die Arbeit das ein oder andere Mal Korrektur lesen durften. Hervorzuheben ist an dieser Stelle Daniel, der mir in Zeiten statistischer Verzweiflung immer wieder wertvolle Tipps gegeben hat.

Abschließend möchte ich mich noch an meinen Freund Thomas wenden: Ein Dankeschön an dich wird dem nicht annähernd gerecht, wie sehr du mir bei dieser Herausforderung zur Seite gestanden hast und es nun seit vielen Jahren in meinem Leben tust. Durch viele Höhen und Tiefen hast du mir gezeigt, dass ich alles schaffen kann. Ich danke dir unendlich dafür!

Ohne Kleine gäbe es keine Großen.

Margaret Fuller (1810 - 1850)

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	9
1 Einleitung .....	10
1.1 Motivation.....	10
1.2 Zielsetzung der Arbeit .....	11
1.3 Abgrenzung des Themas .....	11
1.4 Methodik und Aufbau der Arbeit .....	11
2 Theoretische Grundlagen .....	13
2.1 Definition der Frühgeburt.....	13
2.2 Risikofaktoren der Frühgeburt.....	14
2.2.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	15
2.2.1.1 Gestationshypertonie .....	15
2.2.1.2 Präeklampsie .....	16
2.2.1.3 Eklampsie .....	17
2.2.1.4 HELLP-Syndrom .....	18
2.2.2 Blasensprung .....	19
2.2.3 Vorzeitige Wehentätigkeit.....	21
2.2.4 Tokolyse .....	21
2.2.5 Amnioninfektionssyndrom .....	23
2.3 Geburtsmodi .....	24
2.4 Komplikationen der Frühgeburlichkeit .....	25
2.4.1 Infant Respiratory Distress Syndrome .....	25
2.4.2 Bronchopulmonale Dysplasie .....	28
2.4.3 Hirnblutungen.....	31
2.4.4 Periventrikuläre Leukomalazie .....	32
2.4.5 Retinopathy of prematurity .....	33
2.4.6 Gastrointestinale Komplikationen .....	35
2.4.6.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) .....	35
2.4.6.2 Fokale intestinale Perforation (FIP) .....	37
2.4.6.3 Volvulus .....	37
2.4.6.4 Mekoniumpfropf-Syndrom / Mekoniumileus.....	38
2.5 Postnatale Diagnostik .....	39
2.5.1 Apgar-Score.....	39
2.5.2 CRIB-Score.....	40
2.5.3 Weitere Untersuchungen.....	41
2.6 Postnatale pulmonale Therapie.....	42
2.6.1 O <sub>2</sub> -Beatmung .....	42

2.6.2	Continuous positive airway pressure .....	43
2.6.3	Intubation .....	44
3	Material und Methoden.....	45
3.1	Datenquelle.....	45
3.2	Statistisches Vorgehen.....	45
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	45
3.2.2	Übersicht der betrachteten Variablen .....	46
3.2.3	Definitionskriterien des Amnioninfektionssyndroms.....	47
3.2.4	Definitionskriterien der Geburtsmodi .....	48
3.2.5	Definition des primären Endpunkts.....	48
3.2.6	Definition des sekundären Endpunkts .....	48
3.2.7	Auswertung des statistischen Modells.....	49
4	Ergebnisse .....	51
4.1	Vorstellung des Gesamtkollektivs.....	51
4.2	Primärer Endpunkt – Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen.....	51
4.2.1	Der primäre Endpunkt im univariaten Modell.....	52
4.2.2	Der primäre Endpunkt im multiplen Modell .....	53
4.2.3	Verteilung der Komplikationen der Frühgeburtlichkeit .....	54
4.3	Sekundärer Endpunkt – Überleben ohne jegliche Komplikationen .....	55
4.3.1	Der sekundäre Endpunkt im univariaten Modell .....	55
4.3.2	Der sekundäre Endpunkt im mutiplen Modell .....	56
4.4	Amnioninfektionssyndrom .....	56
4.4.1	Klinisches AIS des Frühgeborenen .....	58
4.4.2	Sicheres AIS des Frühgeborenen .....	59
4.4.3	Klinisches AIS der Mutter .....	59
4.5	Beatmungsassoziierte Parameter .....	59
4.5.1	Gabe von Surfactant .....	59
4.5.2	Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen .....	61
4.5.3	Dauer der Intubation in Tagen.....	62
4.6	Pränatale Antibiose der Mutter .....	63
4.7	Geburtsmodus .....	64
5	Diskussion.....	67
5.1	Amnioninfektionssyndrom .....	67
5.2	Beatmungsassoziierte Parameter .....	69
5.2.1	Gabe von Surfactant .....	69
5.2.2	Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen .....	71
5.2.3	Dauer der Intubation in Tagen.....	72

5.3	Pränatale Antibiose der Mutter .....	72
5.4	Geburtsmodus .....	74
5.5	Identifizierter Forschungsbedarf .....	75
6	Zusammenfassung.....	76
7	Literaturverzeichnis .....	79
8	Anhang.....	87
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	87
8.2	Tabellenverzeichnis .....	88
9	Lebenslauf .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPM	Beats Per Minute ("Schläge pro Minute")
CRIB-Score	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokografie (aus dem Englischen: Cardiotocography)
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie ("disseminated intravascular coagulation")
ELBW	Extremely Low Birth Weight (<1000g Geburtsgewicht)
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FIP	Fokale intestinale Perforation
IL-6	Interleukin-6
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion ("intrauterine growth restriction")
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus botalli
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
VLBW	Very Low Birth Weight (<1500g Geburtsgewicht)

# **1 Einleitung**

In der Einleitung werden zunächst die Hintergründe der Motivation und die medizinische Relevanz der Frühgeburtlichkeit sowie deren Management erläutert. Anschließend erfolgen die Darstellung der Zielsetzung sowie eine Abgrenzung der Thematik; dabei wird verdeutlicht, was diese Arbeit leisten soll und was nicht. Letztlich findet eine Vorstellung des methodischen Vorgehens zum Erreichen des geplanten Ziels statt.

## **1.1 Motivation**

Die perinatalmedizinischen Kenntnisse und Möglichkeiten hinsichtlich des prä- und postnatalen Geburtsmanagements Frühgeborener und der Versorgung ihrer Mütter haben sich in den letzten Jahrzehnten der Medizingeschichte immens weiterentwickelt und legen den Grundstein bzw. die Notwendigkeit einer genaueren Betrachtung im Hinblick auf eine Verbesserung ihrer Handhabung.

Auch wenn sich die Frühgeborenenrate in Deutschland einer Statistik im Jahre 2013 zufolge seit ungefähr zehn Jahren bei 9% stabil hält, so lässt sich im Bereich der extremen Frühgeburten (< 28. SSW) ein Zuwachs um 65% verzeichnen [89]. Diese Verschiebung zugunsten der extremen Frühgeburten, die mit einem überaus risikoreichen Geburtsablauf einhergehen, gibt Anlass dazu, diesen Ablauf und jegliche medizinische Versorgung im Kontext der Geburt genau zu betrachten und möglichst positiv zu beeinflussen.

Die Grenze des Überlebens liegt – vor allem begründet in der physiologischen Unreife der Lunge der Frühgeborenen – laut einer Studie der Universität von Florenz in 2007 zwischen der 22. und 24. Schwangerschaftswoche [74]. Da jedoch nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organsysteme zu diesem Zeitpunkt weitestgehend unterentwickelt sind und das Neugeborene die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 240 Tagen (40 Wochen) im Uterus der Mutter um bis zu 16-18 Wochen unterschreitet, erscheint eine Aufarbeitung der Risiken, Komplikationen und Vorgehensweisen vor, während und nach einer solch riskanten Geburt im Hinblick auf ein bestmögliches Outcome überaus sinnvoll.

Diverse Studien beschäftigen sich deshalb mit dieser Thematik und beobachten prä-, peri- und postnatale Parameter der Frühgeborenen und ihrer Mütter, um signifikante Rückschlüsse ziehen zu können. Der Fokus liegt hier jedoch meist auf der Betrachtung einzelner oder maximal einer kleinen Gruppe von Variablen, die im Hinblick auf medizinische Weiterentwicklungen untersucht werden.

## **1.2 Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit setzt sich daher zum Ziel einen Großteil der medizinisch relevanten Parameter, die im Rahmen des Geburtsmanagements eine Rolle spielen (wie etwa der Geburtsmodus, verschiedene Beatmungstherapien, pränatale Antibiotikagaben oder Infektionen), zu untersuchen und so im Rahmen einer Übersichtsarbeit einen Überblick auf den gesamten Prozess zu bieten sowie den Einfluss auf das Überleben der Frühgeborenen aufzudecken. Hierbei werden diese Parameter in Bezug zueinander gesetzt und Zusammenhänge untereinander aufgedeckt, die das Verhalten der involvierten Ärzte und die Versorgung von Mutter und Kind rund um die Geburt positiv beeinflussen sollen.

Darüber hinaus stellt sich die Arbeit der Herausforderung neue Ansatzpunkte im Bereich des Managements der Geburt sehr kleiner und extrem kleiner Frühgeborener (VLBW und ELBW) anzuführen und damit den Grundstein für weitere Forschungsarbeiten zu legen.

Auf diese Weise soll zukünftig sichergestellt werden, bei der Diagnostik bzw. der Therapie das Überleben der Frühgeborenen positiv zu beeinflussen – und vor allen Dingen zu sichern.

## **1.3 Abgrenzung des Themas**

Die hier vorliegende Übersichtsarbeit analysiert auf der Grundlage der erhobenen Daten der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $<1500\text{g}$  in der Uniklinik Köln eine Vielzahl an Parametern, weshalb keine detaillierte Ausarbeitung der einzelnen Parameter stattfindet. Vielmehr kann die Notwendigkeit weiteren Forschungsbedarfs aufgedeckt und bisher bestehende Forschungsstände erhärtet oder angezweifelt werden.

## **1.4 Methodik und Aufbau der Arbeit**

Um die Problemstellung der Arbeit angemessen bearbeiten zu können, ist diese in einer zielführenden Weise gegliedert.

So erfolgt in Kapitel 2 zunächst die Vermittlung des erforderlichen theoretischen Grundlagenwissens, welches sowohl für das Verständnis der frühgeburtlichen Risiken und Problematiken notwendig ist als auch die Basis für die in dieser Dissertation betrachteten statistischen Parameter darstellt.

Anschließend wird in Kapitel 3 das Vorgehen der Datenbeschaffung, der Erstellung des Datenbankwerks (§ 4 UrhG) sowie der statistischen Auswertung inklusive der Ein- und Ausschlusskriterien des Gesamtkollektivs detailliert beschrieben, um darauffolgend in

Kapitel 4 schließlich die statistische Auswertung in univariaten und multiplen Modellen durchführen zu können.

Die hierbei ermittelten Ergebnisse werden in der Diskussion in Kapitel 5 dargelegt und im Rahmen aktueller Forschungsstände diskutiert. Das Ziel dieses Kapitels besteht maßgeblich darin, neue Ansätze anzuführen und damit bisherige in Frage zu stellen oder aber diese zu bestätigen. Eine Sammlung von Fragestellungen bietet indessen die Grundlage für zukünftige, weiterführende Forschungsarbeiten.

Kapitel 6 stellt abschließend eine retrospektive Betrachtung dieser Arbeit dar, in der wesentliche Aspekte noch einmal zusammengefasst werden und ein Ausblick gegeben wird.

## 2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die medizinischen Grundlagen und Fachkenntnisse dargestellt, die für ein tiefergehendes Verständnis der Frühgeburtlichkeitsthematik von Bedeutung sind. Hierzu zählt zunächst eine Darstellung der grundlegenden Definition des Begriffes der Frühgeburtlichkeit sowie der Risikofaktoren, die zu dieser medizinischen Problemsituation führen können. Die sich aus der Unreife des Neugeborenen ergebenden Komplikationen und auch die Handhabung dieser werden neben der nach Leitlinien empfohlenen postnatalen Diagnostik und Therapie ebenfalls erläutert.

### 2.1 Definition der Frühgeburt

Um eine Frühgeburt handelt es sich definitionsgemäß, wenn das Neugeborene vor der vollendeten 37. SSW ( $\leq 36+6$ . SSW) oder mit einem Alter von weniger als 260 Tagen post menstruationem zur Welt kommt [8, 27, 66, 92].

Ebenso wird jedes lebend geborene Kind  $< 500$ g Geburtsgewicht als Frühgeborenes bezeichnet, sofern es einen Herzschlag, eine Nabelschnurpulsation oder eine spontan einsetzende Lungenatmung zeigte. Von der strikten Definition einer Frühgeburt bei einem Gewicht  $< 2500$ g wurde abgesehen, da eine Vielzahl an Neugeborenen nach der 37. SSW ebenfalls in diesen Bereich fällt und häufig weniger das Gewicht als vielmehr die Dauer der Schwangerschaft ausschlaggebend für Morbidität und Mortalität ist. Ab einem Geburtsgewicht von  $< 1500$  g wird das Frühgeborene dann als VLBW (very low birth weight) und  $< 1000$  g als ELBW (extremely low birth weight) bezeichnet [8, 27, 92].

<b>P07.0-</b>	Neugeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht
<i>P07.00</i>	Geburtsgewicht unter 500 Gramm
<i>P07.01</i>	Geburtsgewicht 500 bis unter 750 Gramm
<i>P07.02</i>	Geburtsgewicht 750 bis unter 1000 Gramm
<b>P07.1-</b>	Neugeborenes mit sonstigem niedrigem Geburtsgewicht
<i>P07.10</i>	Geburtsgewicht 1000 bis unter 1250 Gramm
<i>P07.11</i>	Geburtsgewicht 1250 bis unter 1500 Gramm
<i>P07.12</i>	Geburtsgewicht 1500 bis unter 2500 Gramm
<b>P07.2</b>	Neugeborenes mit extremer Unreife
	Gestationsalter von weniger als 28 vollendeten Wochen (von weniger als 196 vollendeten Tagen).
<b>P07.3</b>	Sonstige vor dem Termin Geborene
	Gestationsalter von 28 oder mehr vollendeten Wochen, jedoch weniger als 37 vollendeten Wochen (ab 196 vollendete Tage bis unter 259 vollendete Tage).

Abbildung 1: Ausschnitt ICD-10

P07.- Störungen im Zusammenhang mit kurzer Schwangerschaftsdauer und niedrigem Geburtsgewicht

Die ICD-10 – die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – führt die Einteilung Frühgeborener anhand des Geburtsgewichts sowie des Gestationsalters durch (siehe Abbildung 1). Zu finden ist diese Einordnung in Kapitel XVI der ICD-10-Systematik von 2016 [36].

## 2.2 Risikofaktoren der Frühgeburt

Ursachen einer Frühgeburt können zum einen von maternaler Seite zum anderen aber auch von fetaler Seite aus bedingt werden. Handelt es sich bei der Schwangerschaft um eine Mehrlingsschwangerschaft, lag bei der Mutter bereits vor der Schwangerschaft eine Grunderkrankung vor oder hat sich diese im Verlauf entwickelt (z.B. Gestationshypertonie, Anämie etc.), so steigt die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt. Pathologien des Uterus oder der Zervix können zum Teil weit vor der Frühgeburt auftreten und werden in ihrer Korrelation dazu diskutiert. Auch grundlegende risikobehaftete Eigenschaften der Mutter wie Nikotinabusus, körperlicher Stress oder ein junges Alter (<20 Jahre) bzw. ein fortgeschrittenes Alter (>40 Jahre) erhöhen das Auftreten einer Frühgeburt. Hinsichtlich des fetalen Risikoprofils spielen vor allem Wachstumsretardierung oder fetale Fehlbildungen eine maßgebliche Rolle; Infektionen sind beiderseits ebenfalls nicht zu vernachlässigen [8, 27, 51, 92].

Abbildung 2 illustriert den dargestellten Sachverhalt genauer und schließt weitere Risikofaktoren mit ein.

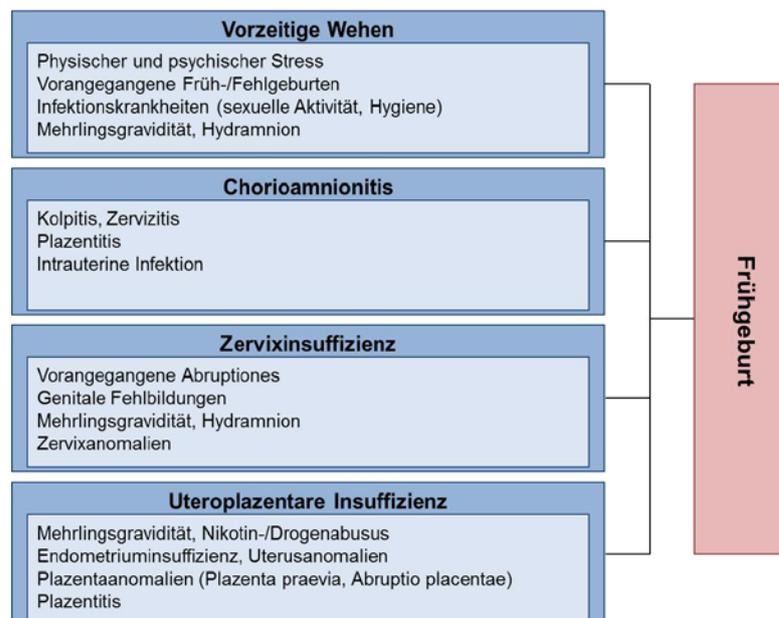


Abbildung 2: Risikofaktoren der Frühgeburt (eig. Abb. nach [8, 112])

In den folgenden Kapiteln werden relevante Erkrankungen und Risikofaktoren erläutert.

## **2.2.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen**

Bei den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die als gemeinsames Symptom eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie aufweisen, die definitionsgemäß und in Abgrenzung zur chronischen Hypertonie erst nach der abgeschlossenen 20. SSW auftritt. In etwa 6-8% der Schwangerschaften sind hypertensive Blutdruckwerte zu diagnostizieren; damit stellen hypertensive Erkrankungen neben Blutungen eine der häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft dar. Als Ursache werden immunologische Maladaptationsprozesse des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft diskutiert, die zu Störungen in der Durchblutung, Veränderungen des Gefäßendothels und zur Ausschüttung von Prostaglandinen führen [16, 112, 118]. Die klinische Symptomatik erstreckt sich hierbei über einen lediglich erhöhten Blutdruck bis hin zu einer zusätzlichen Proteinurie, die eine Präeklampsie definiert. Im schweren Verlauf kann eine Präeklampsie zur Eklampsie führen (siehe Kapitel 2.2.1.2 bis Kapitel 2.2.1.3).

### **2.2.1.1 Gestationshypertonie**

Die Gestationshypertonie ist definiert als eine Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH), die nach der abgeschlossenen 20. SSW auftritt und nicht länger als 6 Wochen nach der Geburt anhält. Zusätzliche Symptome wie etwa eine Proteinurie oder Leberwertveränderungen sind nicht zu finden. Sie beginnt meist im dritten Trimenon und zeichnet sich durch einen systolischen Blutdruck  $\geq 140$ mmHg und/oder einen diastolischen Blutdruck  $\geq 90$ mmHg aus, der vor der 20. SSW nicht existent war. Frauen mit einem Hypertonus in der Familienanamnese, die selbst an einem Diabetes Mellitus oder einer Nierenerkrankung leiden, deren BMI  $>35$  liegt oder die in einer früheren Schwangerschaft bereits Symptome einer Gestationshypertonie oder Präeklampsie aufwiesen, sind besonders gefährdet, erneut betroffen zu sein. Eine regelmäßige Kontrolle auf Proteine im Urin ab der 20. SSW ist – vor allem aufgrund des möglichen Auftretens einer Präeklampsie als Komplikation – notwendig [69, 77, 78, 115].

Übersteigt der Blutdruck Werte von 160/100mmHg nicht und sind sonstige Nebenbefunde ebenfalls nicht zu eruieren, kann die Schwangere ambulant betreut und eine stationäre Aufnahme vermieden werden: vorausgesetzt die Hypertonie wurde stationär eingestellt. Wichtig sind außerdem vor allem physische und psychische Schonung, eine engmaschige medizinische Betreuung sowie eine regelmäßige Selbstmessung des Blutdrucks durch die Schwangere, um so etwaige Komplikationen und Veränderungen frühzeitig bemerken zu können [69, 115].

### 2.2.1.2 Präeklampsie

Die Präeklampsie, auch proteinurische Gestationshypertonie, zeichnet sich durch die Leitsymptome Hypertonie (RR  $\geq$ 140/90mmHg) und Proteinurie ( $>$ 300mg/l im 24h-Urin bzw.  $>$ 30mg/mmol Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin) mit oder ohne Ödemen aus. Parallel zur Gestationshypertonie tritt die Präeklampsie erst nach der 20. SSW bei vorher unauffälligen Patientinnen auf. Je nach Zeitpunkt des Beginns der Symptome kann sie noch einmal in eine frühe (early-onset  $<$ 34. SSW) und eine späte (late-onset  $\geq$ 34. SSW) Verlaufsform eingeteilt werden, die sich vor allem im Hinblick auf das Risikoprofil von Mutter und Kind unterscheidet. Die Schwere des Blutdruckanstiegs und der Proteinurie beeinflussen das Auftreten mütterlicher und fetaler Komplikationen und sind so maßgeblich an der Prognose beteiligt. Steigt der Blutdruck systolisch auf  $\geq$ 160mmHg und/oder diastolisch auf  $\geq$ 110mmHg und ist eines der folgenden Symptome vorhanden, führt die Klinik zur Diagnose der schweren Präeklampsie [16, 77, 78, 87, 112, 115]:

- **Zentralnervensystem:** starke Kopfschmerzen mit Hyperreflexie, Bewusstseins-eintrübung
- **Optisches System:** reduzierte Sehschärfe, Photopsien, Gesichtsfeldausfälle, Diplopie, Amaurose
- **Leberbeteiligung:** steigende Transaminasenwerte/rechtsseitige Oberbauch- oder epigastrische Schmerzen
- **Lungenbeteiligung:** Lungenödem / Zyanose
- **Hämatologische Störungen:** Thrombozytopenie  $<$ 100 G/l, disseminierte intravasale Gerinnung, Hämolyse
- **Niereninsuffizienz:** Kreatinin  $\geq$ 0,09 mmol/l oder Oligurie  $<$ 500ml/24h, Anurie, Hämoglobinurie
- **Plazenta:** fetale Wachstumsrestriktion, vorzeitige Plazentalösung: akute/chronische intrauterine Hypoxie

Die Schwere der Proteinurie gilt nicht mehr als Kriterium für das Vorliegen einer schweren Präeklampsie [109].

Als Komplikation der Präeklampsie kann es im Verlauf fließend zu einer Eklampsie mit tonisch-klonischen Krampfanfällen oder zu einem HELLP-Syndrom kommen. Nicht zuletzt deshalb ist es von großer Wichtigkeit bei Auftreten mindestens eines der oben genannten Symptome und bei Risikopatientinnen eine stationäre Aufnahme einzuleiten. Eine Gewichtszunahme der Mutter von  $>$ 2kg/Woche oder ein pathologisches CTG bzw. eine pathologische Dopplersonographie als Zeichen für eine fetale Gefährdung zählen ebenfalls zu den Kriterien für die stationäre Behandlung. Bereits leichte Formen der Präeklampsie bergen die Gefahr, in eine schwere Verlaufsform überzugehen; auch hier sollte daher neben engmaschiger medizinischer Beobachtung die Indikation zur stationären Aufnahme großzügig gestellt werden, wobei sich ein spezialisiertes Perinatalzentrum besonders anbietet [77, 78, 87, 112, 115].

Die stationäre Behandlung besteht zunächst aus einer antihypertensiven Therapie, die zur Vermeidung mütterlicher und kindlicher zerebro-/kardiovaskulärer Komplikationen –

vor allem zerebraler Hämorrhagien – durchgeführt wird. Das Mittel der ersten Wahl ist Alpha-Methyldopa, aber auch Nifedipin oder selektive  $\beta_1$ -Rezeptorantagonisten (v.a. Metoprolol) eignen sich zur SIH-Behandlung, wobei letztere beide ein erhöhtes Risiko für fetale Wachstumsrestriktion aufweisen. Lässt sich die Hypertonie allerdings mit oralen Medikamenten nicht beherrschen, so kann die Nifedipindosis erhöht oder Urapidil/Dihydralazin als intravenöse Therapie im off-label-use angewandt werden. Während der antihypertensiven Therapie ist es unbedingt notwendig, die Mutter und den Fetus kontrolliert zu überwachen – wird der maternale Hypertonus zu rasch gesenkt, kann der Fetus gefährdet werden. Bei strenger Indikationsstellung kann eine zusätzliche Gabe von Furosemid im Falle eines Lungenödems notwendig sein; das Antikonvulsivum Magnesiumsulfat wird zur Eklampsie-Prophylaxe eingesetzt [11, 60, 61].

Tritt die Präeklampsie bereits vor der 22. SSW auf, ist eine Entscheidung zur Fortführung der Schwangerschaft mit dem Fokus auf eine Minimierung mütterlicher Komplikationen zu treffen. Ab der abgeschlossenen 22. bis zur 34. SSW sollten Mutter und Kind in einem Perinatalzentrum konservativ betreut und eine vorzeitige Entbindung regelmäßig unter Rücksichtnahme des Verlaufs dem abwartenden Verhalten gegenübergestellt werden. Nach abgeschlossener 34. SSW bis zur 37. SSW werden Patientinnen mit schwerer Präeklampsie möglichst bald entbunden, während bei leichten Verlaufsformen im Hinblick auf eine erhöhte Morbidität und Mortalität später Frühgeborener eine vorzeitige Entbindung gründlich abgewogen werden sollte [2, 7].

### **2.2.1.3 Eklampsie**

Bei der Eklampsie handelt es sich meist um eine Komplikation einer vorbestehenden Präeklampsie, die nicht rechtzeitig erkannt und therapiert wurde. Sie zeichnet sich durch ein Auftreten von tonisch-klonischen Krampfanfällen bei einer Schwangeren mit Präeklampsie – auch während oder nach der Geburt – aus, die keiner anderen Ursache zugeschrieben werden können; wichtige differenzialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich eines epileptischen Anfalls sollten unbedingt beachtet werden. Da auch bei nur leichten hypertensiven oder gar normotensiven Blutdruckwerten und ohne vorhandene Proteinurie eine Eklampsie plötzlich entstehen kann, sollte bei Risikopatientinnen eine sensible Beobachtung erfolgen, auch wenn diese keine zuvor diagnostizierte Präeklampsie aufwiesen. Dem eklampischen Anfall selbst kann eine Aura vorausgehen, in der die Patientin nicht ansprechbar ist oder unkontrollierbare Muskelzuckungen zeigt. Einer sich anschließenden tonischen Krampfphase, die durch Gefäßspasmen entsteht, folgt eine klonische Krampfphase bei intermittierender Zyanose und Apnoe; daraufhin sind die Frauen häufig in ihrem Bewusstsein eingetrübt [69, 77, 78].

Droht eine Eklampsie, so kann die Patientin zunächst in einem abgedunkelten Raum abgeschirmt werden. Die medikamentöse Therapie des eklamptischen Anfalls erfolgt mittels intravenöser Zufuhr von Magnesiumsulfat; eine Prophylaxe sollte vorher – wie oben bereits beschrieben – ebenfalls mit Magnesiumsulfat durchgeführt werden, um eine Anfallssituation im besten Falle zu vermeiden. Therapeutisch wird Magnesium bis zu 48h postpartum verabreicht und bleibt sowohl Phenytoin als auch Diazepam im Hinblick auf die Rekonvulsionsprophylaxe und das neonatale Outcome überlegen. Bei notfallmäßigem Einsatz kann diese alternative antikonvulsive Medikation dennoch Verwendung finden. Weiterhin sind Kontrollen der Reflexe (v.a. des Patellarsehnenreflexes), der Atemfrequenz (sie sollte nicht <12/min liegen), der Nierenfunktion (>25ml/h Urinausscheidung) und des EKG's empfohlen [19, 20, 69, 87, 112].

#### **2.2.1.4 HELLP-Syndrom**

Liegt eine Präeklampsie vor, so geht diese in ungefähr 10-30% der Fälle in ein HELLP-Syndrom über; in 10-15% der Fälle kann das HELLP-Syndrom auch parallel zur Eklampsie bestehen. Das Akronym „HELLP“ steht in diesem Falle für die typische Laborbefundkonstellation, die diesem Krankheitsbild zugrunde liegt [115, 116]:

- **H:** „hemolysis“ (Hämolyse)
- **EL:** „elevated liver enzymes“ (erhöhte Leberenzyme)
- **LP:** „low platelets“ (erniedrigte Thrombozyten)

Ebenso charakteristisch sind die auftretenden rechtsseitigen Oberbauchschmerzen als weiteres Leitsymptom, die bereits Tage vor den laborchemischen Veränderungen existent sein können. Pathophysiologisch liegt der Hämolyse eine Mikroangiopathie durch Endothelzellveränderungen, Fibrinablagerungen und Thrombozytenaggregation zugrunde. Letztere führt neben einer erhöhten Thrombozytenaktivität zur Thrombozytopenie und schließlich kompensatorisch zu einem Anstieg des Thrombopoetin – als Stimulationsfaktor der Thrombopoese. Postnatal ergibt sich dadurch eine erhöhte Thromboseneigung. Klinisch können neben den typischen Oberbauchbeschwerden auch Kopfschmerzen, Sehstörungen (z.B. Augenflimmern), gesteigerte Reflexe, Übelkeit oder Erbrechen imponieren. Innerhalb weniger Stunden kann sich so im Rahmen der Erkrankung eine disseminierte intravasale Gerinnung entwickeln; weitere Komplikationen wie eine vorzeitige Plazentalösung, ein akutes Nierenversagen, ein Lungenödem, Aszites- oder Pleuraergüsse und Leberrupturen treten beim HELLP-Syndrom im Vergleich zur Präeklampsie häufiger auf. Bei bis zu 20% der Patientinnen liegen normale Blutdruckwerte vor, bei bis zu 15% fehlt eine Proteinurie und bei wiederum 15% sind beide Symptome nicht zu eruieren („HELLP-Syndrom sine preeclampsia“). Zusammenfassend sind das klinische Bild sowie der weitere Verlauf des HELLP-

Syndroms demnach unkalkulierbar. Eine gewisse Sensibilität auch auf unspezifische Symptome bei schwangeren Patientinnen ist unumgebar [68, 78, 87, 115, 116].

Therapeutisch gilt es die Symptome daher schnellstmöglich bei ihrem Auftreten zu behandeln. Da eklampische Anfälle häufig parallel zum HELLP-Syndrom vorkommen, sollten alle betroffenen Patientinnen eine intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat zur Eklampsieprophylaxe (s.o.) erhalten. Bei oben beschriebener Pathophysiologie und Vasokonstriktion im Rahmen des Syndroms sollte außerdem auf eine ausreichende, aber nicht ausladende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, sodass eine Urinausscheidung von 30-40ml/h gewährleistet wird. Um eine mütterliche Morbidität und Mortalität gering zu halten, sollte auch ohne oder mit nur leichten hypertensiven Blutdruckwerten eine antihypertensive Therapie (siehe Kapitel 2.2.1.2) durchgeführt werden [115, 116].

Trotz uneindeutiger Studienlage werden zunehmend Glukokortikoide (v.a. Methylprednisolon und Dexamethason) zur Prolongation der Schwangerschaft bei HELLP-Syndrom eingesetzt; einen positiven Effekt auf die Thrombozyten kann diese Therapie jedenfalls verzeichnen [119].

Bereits bei Verdacht eines HELLP-Syndroms ist eine stationäre Aufnahme notwendig, um etwaige Komplikationen frühzeitig behandeln und weitere Diagnostik durchführen zu können. Die Entbindungsindikation wird parallel zu der Beschreibung im Kapitel 2.2.1.2 diskutiert [78, 115, 116].

### **2.2.2 Blasensprung**

Der Blasensprung bezeichnet die Ruptur der Eihäute (Chorion und Amnion) und den daraus folgenden Abgang von Fruchtwasser. Bei Einsetzen der Wehen wird die Fruchtblase in Richtung des Muttermundes gedrückt und kann so abhängig von ihrer Belastbarkeit platzen; auch biochemische Veränderungen sind maßgeblich an diesem Prozess beteiligt. Je nach Zeitpunkt des Blasensprungs werden mehrere Entitäten differenziert:

Bei einem vorzeitigen Blasensprung (VBS) setzt dieser bereits vor dem Beginn regelmäßiger, zervixwirksamer Wehen ein (der frühe vorzeitige Blasensprung tritt bereits vor der 37. SSW ein). Ein frühzeitiger Blasensprung findet hingegen nach Beginn der regelmäßigen Wehen in der Eröffnungsperiode und ein rechtzeitig Blasensprung schließlich erst zum Ende der Eröffnungsperiode nach vollständiger Eröffnung des Muttermundes statt. Ein verspäteter Blasensprung, also einige Zeit nach vollständiger Eröffnung des Muttermundes, kommt in seltenen Fällen ebenfalls vor [63, 66, 111, 112].

Um einen Blasensprung zu diagnostizieren, reicht meist eine Inspektion der Vorlage der Schwangeren aus: diese ist feucht und riecht nicht nach Urin, sondern süßlich und fade; das Fruchtwasser erscheint meist milchig-trüb. Klinisch können die Schwangeren über einen Druck im Unterleib oder Beschwerden, die mit einer Infektion einhergehen, klagen. Ist die Diagnose nicht sicher zu stellen, kann die Lackmusprobe weiterhelfen, bei der das rötliche Lackmusindikatorpapier bei Kontakt mit dem alkalischen Fruchtwasser (pH: 7 - 7,5) blau verfärbt wird. Weitere Schnelltestmöglichkeiten wie ein Nachweis von plazentarem  $\alpha$ -Mikroglobulin-1 (PAMG-1) oder Insulin-like growth factor binding proteine-1 (IGFBP-1) existieren ebenfalls und gewinnen immer mehr an Bedeutung. Auch eine SpekulumEinstellung, mit der das durch den Zervikalkanal abfließende Fruchtwasser direkt beobachtet werden kann oder ein neu aufgetretenes Oligo-/Anhydramnion im Ultraschall, kann Gewissheit schaffen. Klinisch kommt es nach einem Blasensprung zu einer kurzzeitigen Verminderung der Wehen und zu einem Tiefertreten des kindlichen Kopfes, der einen Druck auf die Zervix ausübt und so zu einer erhöhten Oxytocin-Ausschüttung führt sowie schließlich die nachfolgenden Wehen regelmäßiger und stärker macht. Daher wird dem Blasensprung vor allem in der Eröffnungsperiode eine geburtsbeschleunigende Wirkung nachgesagt [66, 111, 112].

Der frühe vorzeitige Blasensprung ist in dieser Arbeit von höchstem Interesse. In etwa 2-5% der Schwangerschaften kommt es zu einem solchen vorzeitigen Blasensprung, der in bis zu 40% der Fälle eine Frühgeburt zur Folge hat. Als Ursachen kommen insbesondere ascendierende Infektionen wie das Amnioninfektionssyndrom, vorzeitige Wehentätigkeit, Mehrlingsgeburten, ein Hydramnion, eine Cerclage oder eine Amniozentese infrage. Vor allem bei Auftreten eines VBS ist es aufgrund der potenziellen Folgeschäden einer sich daraus ergebenden Frühgeburt von besonderer Bedeutung, den Blasensprung adäquat zu diagnostizieren und die kindliche Vitalität sowie die Infektionsparameter zu kontrollieren. Die frühzeitige Entbindung bei vorzeitigen Wehen und Blasensprung wird hierbei bereits seit geraumer Zeit kontrovers diskutiert. Oberhalb der 34. SSW wird die Entbindung für gewöhnlich vorgezogen, unterhalb der 20. SSW die Schwangerschaft aus maternaler Indikation häufig abgebrochen. Insgesamt gilt es allerdings, Individualentscheidungen zu treffen und abzuwägen, ob sich eine Prolongierung der Schwangerschaft positiv auf Mutter und Kind auswirken kann [66, 111, 112].

In den Leitlinien finden sich Empfehlungen einer prophylaktischen Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung, die zu einer Senkung der maternalen und fetalen Komorbidität sowie zu einer Prolongierung der Schwangerschaftsdauer verhelfen soll.

Angegeben sind Präparate wie etwa Cefuroxim, Mezlocillin, Piperacillin, Clindamycin, Ampicillin oder Erythromycin; ein Mittel der Wahl existiert bisher nicht [15].

### **2.2.3 Vorzeitige Wehentätigkeit**

Bei Wehen handelt es sich um rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur des Uterus, während derer sich die Plazenta- und Uterusgefäße verengen und sich die fetale Herzaktivität verlangsamt, sodass es im CTG zu einer frühen Dezeleration kommt. Vorzeitige Wehen sind gemäß der AWMF definiert als schmerzhafte, zervixwirksame Kontraktionen vor Vollendung der 36. SSW, die über 30 Sekunden andauern und mindestens vier Mal in der Stunde auftreten. Ist allerdings keine zusätzliche Pathologie des Gesundheitszustandes der Schwangeren oder des Fetus zu eruieren, kommt es lediglich in etwa einem Drittel der Fälle zu einer Frühgeburt. Bei zwei Dritteln kommt es zusätzlich zu den Wehen zu einem vorzeitigen Blasensprung oder zu einer mütterlichen bzw. fetalen Pathologie. Ursächlich sind die bereits für den vorzeitigen Blasensprung dargelegten Risikofaktoren – allen voran die ascendierenden Infektionen; ein vorzeitiger Blasensprung und die vorzeitige Wehentätigkeit gehen häufig miteinander einher. Neben dem vorzeitigen Blasensprung können die Wehen ebenso mit Schmerzen im Rücken, krampfartigen Koliken, Druckgefühlen im Becken sowie vaginalen Blutungen einhergehen [6, 93, 111].

Zeigt das CTG regelmäßige Kontraktionen passend zu den Definitionskriterien der vorzeitigen Wehen, wird die Schwangere parallel zur Diagnostik des VBS klinisch untersucht (Spekulumeinstellung, vaginaler pH, Abstriche, transvaginaler Ultraschall, Messung der Muttermundsöffnung) und je nach aktuellem Fortschritt der Schwangerschaft die Entscheidung zur Wehenhemmung (Tokolyse) getroffen [111].

### **2.2.4 Tokolyse**

Als Tokolyse bezeichnet man eine medikamentöse Hemmung der Wehentätigkeit, die mittels Tokolytika durchgeführt wird und mit der man eine Schwangerschaft im Vergleich zum Placebo um 2-7 Tage prolongieren kann. In dieser gewonnenen Zeit kann eine Lungenreifeinduktion begonnen und die Patientin ggf. in ein geeignetes Perinatalzentrum verlegt werden, um ein bestmögliches Outcome des Fetus zu erreichen. Indiziert ist eine Tokolyse bei einem Schwangerschaftsalter zwischen der 22.-34. SSW bei auftretenden zervixwirksamen Wehen, die über 30 Sekunden anhalten und mindestens viermal pro Stunde auftreten. Bevor allerdings eine Verlängerung der Schwangerschaft hervorgerufen wird, sollte die medizinische Situation von Mutter und Kind bewertet werden. Bei letalen Fehlbildungen, intrauterinem Fruchttod oder Amnioninfektionssyndrom auf fetaler Seite bzw. Erkrankungen auf maternaler Seite (v.a. eine schwere Prä-

eklampsie oder schwere vaginale Blutungen) ist eine Tokolyse kontraindiziert. Ebenso ist die Tokolyse vor der 22. SSW nicht indiziert und erscheint nach der vollendeten 34. SSW nicht mehr gerechtfertigt, da das kindliche Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko stark sinkt und sich bei der nun fortgeschrittenen Schwangerschaft ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis ergibt. Insgesamt konnte kein Vorteil einer länger als 48h induzierten Wehenhemmung festgestellt werden. Vordergründig wird die Tokolyse dazu genutzt, ein pränatales Zeitfenster zu schaffen, in welchem ein Zyklus an Glukokortikoiden zur vorzeitigen Lungenreifeinduktion verabreicht werden kann [6, 17, 111].

Zu den für die Tokolyse verwendeten Substanzgruppen gehören  $\beta$ -Sympathomimetika, Oxytozinrezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten und Prostaglandinsynthesehemmer. In Deutschland sind lediglich das  $\beta$ -Sympathomimetikum Fenoterol und der Oxytozinrezeptorantagonist Atosiban zur Wehenhemmung zugelassen. Während sie sich in ihrer Effektivität kaum unterscheiden, weisen die Präparate jedoch unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, Kosten und Applikationsformen auf [6, 80, 111]:

	<b>Fenoterol</b>	<b>Atosiban</b>	<b>Nifedipin</b>
<b>Wirkmechanismus</b>	Agonismus an zellmembranständigen $\beta$ -adrenergen Rezeptoren	Kompetitiver, nicht-selektiver Antagonist für Oxytozin	Blockiert den Kalziuminflux durch die Zellmembran
<b>Nebenwirkungen</b>	Palpitationen (18%) Tremor (39%) Übelkeit (20%) Kopfschmerz (23%) Thoraxschmerzen (10%) Hypokaliämie (39%) Hyperglykämie (10%) → eine Bolusgabe ist nebenwirkungsärmer	Palpitationen (2%) Tachykardie (6%) Hypotonie (3%) Übelkeit, Erbrechen (7-12%) Kopfschmerzen (10%)	<u>Eher schwache NW:</u> Übelkeit Flush Kopfschmerz Palpitationen <u>Einzelne Fälle schwerer NW (+ <math>\beta</math>-Mimetika):</u> Lungenödem Herzinfarkt
<b>Kontraindikationen</b>	Maternale kardiovaskuläre Erkrankungen Arterielle Hypertonie Hyperthyreose Schwere Anämie CAVE bei Diabetes Mellitus	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff	Maternale Hypotonie Linksventrikuläre Dysfunktion KHK Herzinsuffizienz Hypersensitivität auf das Medikament Maternale Lebererkrankung
<b>Zulassung zur Tokolyse</b>	ja	ja (nicht in den USA)	nein, off-label-use
<b>Wirksamkeit ggü. Plazebo</b>	ja	ja	nicht untersucht
<b>Verabreichung</b>	i.v.	i.v.	oral
<b>Therapiekosten pro Tag</b>	mittel	hoch	niedrig

Tabelle 1: Charakteristika der gängigen Tokolytika

Für das  $\beta$ -Sympathomimetikum Fenoterol liegen die meisten Erfahrungswerte vor, weshalb es am häufigsten zur Tokolyse verwendet wird; Atosiban zeigt zwar ein günstiges Nebenwirkungsprofil, allerdings sind die Therapiekosten im Vergleich hoch. Kalziumantagonisten – hier wird vor allem Nifedipin verwendet – weisen ebenfalls niedrige Nebenwirkungen auf, bergen allerdings die Gefahr von Medikamenteninteraktionen mit einer Vielzahl häufig in der Schwangerschaft eingesetzter Kreislaufmedikamente. Bevorzugt eingesetzte Präparate in der Frauenklinik der Universität zu Köln sind vor allem Nifedipin und Fenoterol. Eher selten werden dagegen Indometacin, Magnesiumsulfat oder Nitroglycerin aufgrund ihrer Nebenwirkungen eingesetzt; bei Indometacin wird hier vor allem der vorzeitige Verschluss des Ductus arteriosus bei Anwendung nach der 32. SSW gefürchtet. Bei Verwendung mehrerer Tokolytika summieren sich die Nebenwirkungen, eine Verbesserung der Wirksamkeit konnte allerdings nicht beobachtet werden – hiervon wird deshalb dringend abgeraten [6, 111].

### **2.2.5 Amnioninfektionssyndrom**

Ein Zusammenhang zwischen Infektionen des Genitaltrakts und Frühgeburtlichkeit sind inzwischen unabdingbarer Gegenstand gynäkologischer und neonatologischer Beobachtungen, sodass infolgedessen weitreichende Kontrollen der maternalen und fetalen Infektionsparameter sowie vaginale und zervikale Abstriche standardisiert durchgeführt werden [114].

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) fasst Infektionen der Eihöhle, der Eihaut, der Plazenta und des Fetus noch während der Schwangerschaft oder auch bei der Geburt zusammen. Während es in 5-10% der Frühgeburtenfälle klinisch in Erscheinung tritt, kann es histologisch sogar in bis zu 50% nachgewiesen werden [10, 66].

Bei einem vorzeitigen Blasensprung und des sich daraus ergebenden Risikos einer aufsteigenden Infektion kann sich ein AIS entwickeln; 4% der Feten sind bereits nach 24h, 20% nach 48h infiziert [66, 112]. Wichtig ist daher vor allem nach der Diagnostik eines vorzeitigen Blasensprungs ein AIS auszuschließen, indem die Infektionsparameter kontrolliert und Mutter sowie Kind klinisch und laborchemisch untersucht werden. Da es sich bei diesen Parametern nicht um frühe, sondern später im Verlauf auftretende Zeichen der manifesten Infektion handelt, ist es schwierig das AIS frühzeitig zu erkennen [15, 66]. Folgende Parameter werden bei der statistischen Auswertung zur Definition des AIS ebenfalls verwendet:

- Temperaturerhöhung ( $\geq 38,5$  °C)
- mütterliche Tachykardie ( $\geq 100$  bpm)
- fetale Tachykardie ( $> 160$  bpm)
- druckschmerzhafter Uterus

- zunehmende Wehentätigkeit
- übel riechendes, fötides Fruchtwasser
- Leukozytose ( $> 25.000/\mu\text{l}$ ) bzw. Leukozytopenie ( $< 10.000/\mu\text{l}$ )
- CRP-Erhöhung maternal und fetal

Weitere diagnostische Kriterien wie positive Erregerkulturen eines Zervikal- oder Plazentaabstriches der Mutter sowie postpartale Abstriche der Ohren/des Rachens oder eine IL-6/IL-8-Erhöhung beim Neugeborenen können hilfreich sein. Sonstige bakterielle Infektionen der Mutter bei symptomatischem klinischem Erscheinungsbild und Bakteriurie werden häufig mit  $\beta$ -Laktamantibiotika behandelt; der vorschnelle frühe Einsatz von Antibiotika in der Schwangerschaft in Bezug auf das fetale Outcome wird allerdings kontrovers diskutiert [66, 111].

Bei Verdacht auf ein manifestes AIS sollte die Schwangerschaft abhängig vom Schwangerschaftsalter entweder beendet oder aber unter intravenöser antibiotischer Gabe die Geburt eingeleitet werden. Ein Abwarten über 12h erhöht die kindliche Infektionsmorbidity [66].

### **2.3 Geburtsmodi**

Bei den Geburtsmodi wird zwischen vaginaler Entbindung und primärer (elektiver) sowie sekundärer (notfallmäßiger) Sectio caesarea unterschieden. In Abhängigkeit koexistenter maternaler und/oder fetaler Pathologien kommen alle Modi auch im Rahmen der Frühgeburtlichkeit in Frage. Neben geburtsmechanischen Pathologien stellen das Schwangerschaftsalter, das Geburtsgewicht, der Kopfumfang, maternale Erkrankungen oder fetale Fehlbildungen die Grundlage der in jedem Fall individuellen Entscheidung über den durchzuführenden Geburtsmodus dar [48].

Die Schädellage ermöglicht zusammen mit einer unhemmbaren Wehentätigkeit und physiologischer Erweiterung des Muttermundes eine vaginale Geburt, die aufgrund der schonenden Eigenschaften in diesem Fall auch empfohlen wird. Befindet sich der Fetus in einer pathologischen geburtsmechanischen Lage, die Geburt schreitet zügig voran und das CTG bzw. die laborchemischen Parameter zeigen Auffälligkeiten, so ist notfallmäßig eine sekundäre Sectio durchzuführen. Geplanter hingegen kann eine elektive Sectio bei Wehenfreiheit, unreifer Zervix, Beckenendlage oder Mehrlingen ablaufen; hier ist allerdings ein erhöhtes maternales Morbiditätsrisiko zu beachten. Sehr kleine Frühgeborene vor der abgeschlossenen 31. SSW werden häufig per primärer oder sekundärer Sectio entbunden, ab der 32. SSW wird dann eine vaginale Entbindung empfohlen, bei der der kindliche Kopf so wenig druckbelastet werden sollte wie nur möglich. Liegt eine Beckenendlage vor, so wird auch in diesem Schwangerschaftsalter eine primäre Sectio vorgezogen. Insgesamt sollte jede Entbindung unter kontinu-

ierlicher CTG-Überwachung, Sectiobereitschaft und der ständigen Möglichkeit der intensiven Erstversorgung des Frühgeborenen stattfinden [48, 105].

## **2.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit**

Je kürzer die Zeitspanne der Schwangerschaft und je geringer das Geburtsgewicht des Neugeborenen, desto häufiger und schwerwiegender fallen in der Regel auch die möglichen Komplikationen aus. In diesem Kapitel werden diese in ihren pathophysiologischen Grundzügen erläutert, relevante Ursachen aufgeführt und anhand aktueller Literatur Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie gegeben.

### **2.4.1 Infant Respiratory Distress Syndrome**

Beim Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) oder auch Atemnotsyndrom des Neugeborenen (ANS) handelt es sich um eine Erkrankung der Lunge, deren Häufigkeit mit abnehmendem Gestationsalter zunimmt; etwa 60% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 Wochen sind davon betroffen.

Der Pathomechanismus der Entstehung des IRDS liegt einerseits in einem Surfactant-Mangel, andererseits aber auch in der anatomischen Unreife des kompletten übrigen respiratorischen Systems begründet. Der Surfactant-Mangel selbst führt zu einer ausbleibenden Verminderung der Oberflächenspannung der Alveolen (geringe Compliance der Lunge), sodass ein erhöhter Druck und demnach eine vermehrte Atemarbeit zur Erweiterung dieser notwendig wird. Zudem sind sowohl die Alveolen als auch die Lungengefäße anatomisch häufig noch weit unterentwickelt was dazu führt, dass die respiratorische Oberfläche lediglich 60% im Vergleich zu der eines reifgeborenen Kindes ausmacht. Die Unreife des respiratorischen Systems im Sinne einer weichen Beschaffenheit des oberen Respirationstrakts (Kehlkopf und Trachea) sowie der Thoraxwand erschwert es dem Frühgeborenen bei noch schwacher Atem(hilfs)muskulatur zusätzlich, den notwendigen pleuralen Druck zur Lungenventilation sowie zur Aufrechterhaltung des Gasaustausches auch während der Expiration aufzubauen und einen Alveolarkollaps zu verhindern. Letzteres ist insbesondere zur Vermeidung einer respiratorischen Insuffizienz im Verlauf notwendig: Bei Inspiration in die kollabierten Alveolen, gelangt Flüssigkeit in diese und löst einen Entzündungsprozess aus, der wiederum zur Bildung hyaliner Membran an der Alveolenwand führt und in einem erschwerten Gasaustausch resultiert [54, 56, 101].

Surfactant selbst wird in Typ-II-Pneumozyten gebildet und in den Alveolarraum sezerniert; es besteht aus Phospholipiden, Proteinen sowie Kalziumionen, die bei abgeschlossener Reifung einen expiratorischen Alveolarkollaps durch Verminderung der Oberflächenspannung verhindern sollen. Da die Surfactant-Bildung allerdings erst um

die 36. Gestationswoche abgeschlossen ist, kommt es vor allem bei Frühgeborenen zu erheblichen Beschwerden – Neugeborene oberhalb der 37. Gestationswoche erkranken lediglich zu < 5% an einem IRDS [56, 101].

Ausgehend von der zuvor beschriebenen Pathophysiologie des IRDS kommt es zu Hypoxie und Azidose aufgrund der Störung im Gasaustausch, die in einer hypoxischen Vasokonstriktion der Lungengefäße und dementsprechend einer pulmonalen Hypertension (Euler-Liljestrand-Reflex) münden kann. Konsekutiv kommt es zu einer verstärkten Verminderung der Sauerstoffaufnahme, somit zu vermehrter Hypoxie und verstärktem Mangel an Surfactant. Dieser Circulus vitiosus des Atemnotsyndroms wird hier noch einmal vereinfacht dargestellt [34, 101]:

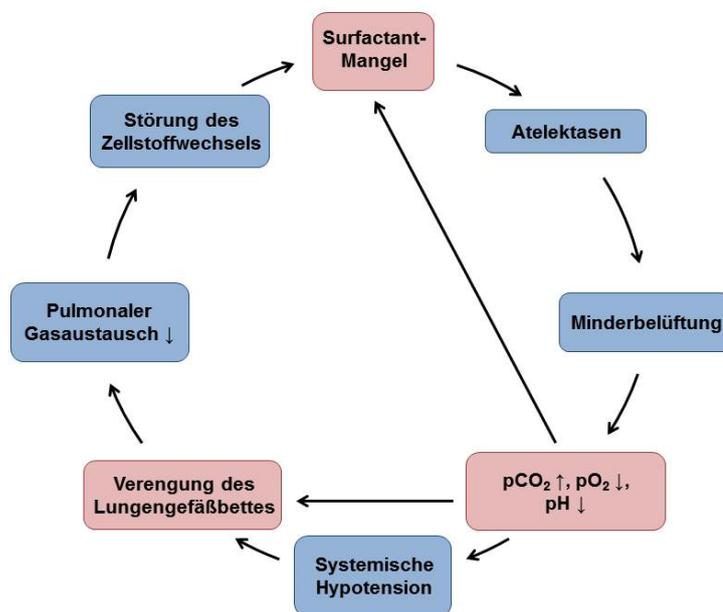


Abbildung 3: Circulus vitiosus des Atemnotsyndroms (eig. Abb. nach [34, 101])

Durch eine prophylaktische sowie therapeutische Surfactant-Gabe kann das Auftreten von Pneumothoraces um 50-70% und die Mortalität um ca. 40% vermindert werden; eine möglichst frühe Gabe im Anfangsstadium des Atemnotsyndroms ist einer späteren Therapie vorzuziehen [101].

Nicht nur eine durch Unreife ausbleibende abschließende Bildung von ausreichend Surfactant, sondern auch eine durch intrauterine Komplikationen verminderte Bildung kann dem Atemnotsyndrom zugrunde liegen; vor allem ein mütterlicher Diabetes Mellitus sowie Wachstumsretardierungen sind hier zu nennen. Postnatale Ursachen wie eine pathologische Oxygenierung, Hypothermie und pulmonale Hämorrhagie sind ebenfalls nicht zu vernachlässigen [34].

Bereits pränatal kann mithilfe des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten im Rahmen einer Fruchtwasseruntersuchung das Ausmaß des Surfactantmangels und der fetalen Lungenunreife eingeschätzt werden. Die Untersuchung basiert auf der Tatsache, dass die Konzentration des Sphingomyelins im Fruchtwasser während der Schwangerschaft konstant bleibt und sich lediglich der Gehalt an Lecithin – dem Hauptbestandteil des Surfactant – verändert.

Klinisch lässt sich das IRDS meist innerhalb der ersten Stunden nach der Geburt durch Zeichen der erschwerten Atmung erkennen: Nasenflügeln, sternale/interkostale Einziehungen, Tachypnoe und expiratorisches Stöhnen zur Aufrechterhaltung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP). Auch ein abgeschwächtes Atemgeräusch und ein zyanotisches/bleich-graues Kolorit der Neugeborenen können Hinweis auf das Vorliegen sein. Ein frühes postnatales Auftreten der Symptomatik gilt als Indiz für einen schweren Verlauf des Atemnotsyndroms. Der sogenannte Silverman-Score kann hier bei der Beurteilung des Schweregrads des IRDS unterstützend fungieren, indem er die Ausprägung der einzelnen soeben genannten klinischen Symptome mittels Punktevergabe in einem Score vereint [34, 54, 101, 123].

Mittels radiologischer Bildgebung lässt sich das IRDS in vier Stadien einteilen [56, 59]:

Stadium	Röntgenologischer Befund
Stadium 1	Feine retikulogranuläre Verschattungen
Stadium 2	Stadium 1 + positives Aerobronchogramm über den Herzschatten hinaus
Stadium 3	Zunehmende Transparenzminderung; rechte Herzwand und Zwerchfellkontur sind nicht mehr abgrenzbar
Stadium 4	„White lung“, totale Verdichtung beider Lungen

Tabelle 2: Stadien des Infant Respiratory Distress Syndrome

Eine wichtige präventive Behandlungsmöglichkeit ist die pränatale Steroidgabe, die die erforderliche Surfactant-Produktion induziert und verbessert. Hier werden in der Regel 12 mg Betamethason im Abstand von 12h oder alternativ 6 mg Dexamethason im Abstand von 6h über insgesamt 24h verabreicht. So kann mit einer 2- bzw. 4-maligen Gabe eine pränatale Lungenreifeinduktion abgeschlossen und die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen (v.a. des Atemnotsyndroms) verringert werden. Allerdings sollte neben der Tatsache einer wirkungsvollen Therapie nicht vergessen werden, dass eine wiederholte Gabe pränataler Steroide die physiologische Entwicklung der Lunge negativ beeinflussen und die Entstehung einer Bronchopulmonalen Dysplasie wiederum begünstigen kann [32, 33, 86].

Therapeutisch kann dem drohenden expiratorischen Alveolarkollaps mittels CPAP-Beatmung (Continuous positive airway pressure) und somit der Anwendung eines

PEEP atemunterstützend begegnet werden. Der Alveolarkollaps sowie die Ansammlung von Gewebeflüssigkeit in den Alveolen und damit die Bildung hyaliner Membranen mit konsekutiv folgender respiratorischer Insuffizienz werden verhindert. Bei schweren Verläufen kann eine Intubation und gleichzeitige Surfactant-Gabe über den Tubus notwendig werden. Bei einem Gestationsalter unter 27 vollendeten SSW bietet die Surfactantgabe eine prophylaktische Option – direkt nach der Intubation oder zumindest innerhalb der ersten Lebensstunde kann es verabreicht werden. Nach gelungener postnataler Gabe des Surfactants kann und sollte eine Verminderung der Beatmungsdrücke, -frequenz und des  $F_iO_2$  erfolgen. Vor allem aufgrund des verbesserten Gasaustauschs und der so verbesserten Oxygenierungssituation ist eine erniedrigte  $F_iO_2$  unbedingt notwendig, um keine Hyperoxämie und etwaige Folgekomplikationen (z.B. ROP) zu riskieren. In der Regel werden natürliche Surfactantpräparate verwendet, die aus Kälber-, Schweine- und Rinderlungen extrahiert sowie aus menschlichem Fruchtwasser isoliert werden können. Begonnen wird mit einer Dosis von 100-200 mg/kg Körpergewicht. Eine erneute Gabe kann in dem Fall notwendig werden, wenn das Neugeborene weiterhin einen Sauerstoffbedarf  $>40\%$  aufweist [32, 54].

Mögliche Komplikationen der Therapie und der Erkrankung selbst sind ein Pneumothorax, ein Lungenemphysem und vor allem als Folge der maschinellen Beatmung die Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (siehe Kapitel 2.4.2). Nicht zuletzt deshalb sollten die Oxygenierung und Beatmung engmaschig überwacht und kontrolliert werden [56, 101].

#### **2.4.2 Bronchopulmonale Dysplasie**

Die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) stellt unter anderem eine Langzeitfolge des Atemnotsyndroms dar, weshalb das ANS einen bedeutenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität Frühgeborener innehat – etwa 40-65% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 29 Wochen bzw. 10-30% derjenigen mit einem Geburtsgewicht  $<1500g$  entwickeln eine BPD. Nach der 32. Gestationswoche ist die BPD nur noch selten zu finden [98, 100].

Im Allgemeinen ist zwischen der alten oder klassischen „old BPD“ und der neuen BPD zu unterscheiden. Die schwere, alte Form der BPD ist als eine sekundäre Lungenerkrankung zu betrachten, die neben dem ANS auch als Folge weiterer Grunderkrankungen aufgetreten ist, in deren Rahmen eine mechanische Beatmung mit hohen positiven Drücken bei hohen  $O_2$ -Konzentrationen (80-100%) notwendig war. Diese schwere Form der BPD entwickelte sich vor allem in der Zeit vor der therapeutischen Verwendung des Surfactants [49, 73, 114]. Die angewandten mittleren Beatmungsdrücke, die

Beatmungsdauer und die Toxizität der hohen O<sub>2</sub>-Konzentration spielen in der Pathogenese eine bedeutsame Rolle. Pathogenetisch ebenfalls von immenser Wichtigkeit sind Infektionen (wie auch das AIS, siehe Kapitel 2.2.5), die im Verlauf Entzündungsreaktionen an den Alveolen, den pulmonalen Gefäßen und der Bronchialschleimhaut initiieren und so zu einer irreversiblen Fibrosierung führen können sowie ein persistierender Ductus arteriosus (PDA). Insgesamt sind diese ursächlich genannten Faktoren Ursprung einer Kette pathologischer Veränderungen pulmonaler Strukturen, die neben Fibrosierungen in Nekrosen, interstitiellen Ödemen und Metaplasien münden und im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie sekundär eine Rechtsherzbelastung hervorrufen können [47, 70, 94].

Die mildere, neue Form der BPD kommt vor allem bei unreiferen Frühgeborenen ohne ein schweres ANS, nach therapeutischer Surfactantgabe, pränataler Steroidgabe und bei lediglich geringer Sauerstoffkonzentration sowie kurzer Beatmungsdauer vor. Pathogenetisch liegt die Ursache der neuen Form der BPD insbesondere in der Unreife der Lunge sowie des gesamten restlichen respiratorischen Systems und der postnatal extrauterinen Weiterentwicklung der Lunge in einem demnach unphysiologischen Zustand begründet. Der Einfluss postnataler Modalitäten (u.a. maschinelle Beatmung, Sauerstofftoxizität) spielt nur eine untergeordnete Rolle. Eine ausführliche Erklärung der diesbezüglichen pathophysiologischen Entwicklung einer möglichen respiratorischen Insuffizienz ist in Kapitel 2.4.1 zu finden. Auch bei einer unreifen, jedoch primär gesunden Lunge kann sich demnach eine BPD entwickeln – das ANS oder eine pulmonale Erkrankung ist also nicht Voraussetzung für die Entwicklung der BPD [47, 54, 101].

Wie sich die BPD klinisch manifestiert ist stark vom Schweregrad der Ausprägung abhängig; bei den schweren Verlaufsformen kommt es typischerweise zu Dyspnoe, Tachypnoe oder nächtlicher Hypoxie, die die Grundlage einer kindlichen Schlafstörung darstellt. Chronische Hypoxien zeigen im Verlauf eine Zyanose, Blässe und Wachstumsretardierungen. Ebenso sind die Frühgeborenen von rezidivierenden Atemwegsinfektionen geplagt, aus denen sich obstruktive Bronchitiden entwickeln, die gar die Gestalt eines Status asthmaticus annehmen können [81].

Die diagnostische Entscheidungsfindung, ob es sich um eine milde, moderate oder schwere Form der BPD handelt, hat sich von einer röntgenologischen Vorgehensweise hin zur Beurteilung anhand des Sauerstoffbedarfs entwickelt. Die „alte Form“ der BPD wurde mithilfe von charakteristischen Röntgenbefunden erkannt [94, 100].

Northway et al. legten radiologische Diagnostikkriterien fest, die dabei halfen, die BPD in die Stadien I-IV einzuteilen [70, 81]:

Stadium	Röntgenologischer Befund
Stadium I	Vergleichbar mit ANS → Diffuse retikulogranuläre Zeichnungen → milchglasartige Trübung der Lunge → Aerobronchogramm
Stadium II	Regenerationsphase Verstärkung der interstitiellen Zeichnung Perihiläre Verdichtungen Auslöschung der Herzkontur
Stadium III	Übergangsphase Vollbild der BPD wabige und zystische Strukturen („Schwammmuster“)
Stadium IV	Chronische Phase Verstärkung des Stadium III Fibrosen, Emphyseme, Atelektasen Kardiomegalie

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Bronchopulmonalen Dysplasie (nach Northway)

Da dieses stadiengerechte Auftreten der einzelnen Schweregrade der BPD heutzutage kaum noch vorzufinden ist und die Ausprägung der Erkrankung seit der Einführung der Surfactanttherapie abgenommen hat, wurde die Einteilung nach Northway weitestgehend verlassen.

Nach einem aktuellen Konsens des National Institutes of Health (NIH) im Jahre 2001 kann die neue BPD diagnostiziert werden, wenn der Sauerstoffbedarf ( $F_{iO_2}$ ) für  $\geq 28$  Tage (mindestens 12h pro Tag) einen Wert  $\geq 0,21$  annimmt. Liegt der  $F_{iO_2}$  zwischen 0,21 und 0,3, so wird ein Auslassversuch gestartet, indem die  $O_2$ -Gabe sukzessive verringert und der konsekutive Sättigungsabfall beobachtet wird. Sinkt die Sättigung für mehr als 15 Sekunden unter 80% oder persistiert diese für über 5 Minuten zwischen 80-89%, so ist ein Sauerstoffbedarf bewiesen. Je nach vorherrschendem Bedarf kann die BPD so in eine milde ( $F_{iO_2} = 0,21$ ) eine moderate ( $F_{iO_2} < 0,30$ ) und eine schwere Form ( $F_{iO_2} \geq 0,30 +$  Beatmung/CPAP) eingeteilt werden [47, 84, 100].

Da die durch die BPD ausgelösten morphologischen Krankheitsveränderungen nur schwer therapierbar sind und das ANS einen der relevantesten Risikofaktoren für die Entwicklung der BPD darstellt, ergibt sich ein hier ein wichtiger präventiver Ansatzpunkt; die vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen des ANS getroffen werden können, greifen hier in demselben Maße [84]. Vitamin A und Koffein werden ebenfalls als präventive Supplementationsmöglichkeiten zur Atemstimulation diskutiert [12, 28, 54, 107].

Postnatal bieten sich Inhalativa wie Salbutamol + ggf. Ipratropiumbromid/Cromoglicinsäure an, die allerdings in den ersten Lebenswochen lediglich unter

strenger Indikation angewandt werden sollten. Die effektive Sauerstofftherapie, die bei schweren Verlaufsformen zum Einsatz kommt, sollte ebenso mit Vorsicht gewählt werden, um die Entwicklung einer ROP nicht zu begünstigen (siehe Kapitel 2.4.5). Der Flüssigkeitsüberladung kann mit einer Restriktion an Flüssigkeit in Kombination mit einer Diuretikatherapie begegnet werden. Weiterhin sind Allgemeinmaßnahmen wie physiotherapeutische Übungen zur Atmungserleichterung im Sinne einer Sekretmobilisierung oder eine ausreichende Kalorienzufuhr, die aufgrund der vermehrten Atemarbeit notwendig wird, nicht zu vernachlässigen [84, 100].

### **2.4.3 Hirnblutungen**

Insbesondere Frühgeborene sind gefährdet, eine postnatale Hämorrhagie zu erleiden – die Schwere der intrazerebralen Blutung korreliert direkt mit der Unreife der Frühgeborenen (bei einem Geburtsgewicht  $\leq 1500\text{g}$  beträgt die Inzidenz ungefähr 20%). Entstehungsort der Blutungen ist die germinale Matrix oberhalb des Nucleus caudatus. Sie stellt ein Grenzgebiet hinsichtlich der arteriellen Versorgung der A. cerebri anterior/media sowie der A. carotis interna dar und erscheint häufig fragil, sodass ischämische Läsionen hier keine Seltenheit darstellen [39, 101].

Neben zerebralen Perfusionsstörungen – durch Hypertension, Volumengabe, Hyperkapnie, Hypoglykämie – und peri- sowie postnatalen Entzündungen spielen auch unreifebedingte Faktoren wie eine erhöhte Gefäßpermeabilität eine pathogenetische Rolle. Vor allem den proinflammatorischen Zytokinen, die im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms ausgeschüttet werden können, wird eine gefäßschädigende Eigenschaft zugesprochen. Im Blut von betroffenen Frühgeborenen mit einer Hirnblutung konnten im Verlauf höhere Spiegel dieser Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6) nachgewiesen werden. Darüber hinaus stellt auch der nach der ersten Lebensminute ermittelte Apgar-Wert einen sensitiven prognostischen Parameter hinsichtlich der Einschätzung einer vorbestehenden Hirnblutung dar [71]. Diagnostisch kann mittels Sonographie über die noch offene vordere Fontanelle und MRT zwischen vier Graden unterschieden werden, die sich in ihrer Ausdehnung von subependymal (Grad I) über intraventrikulär (Grad II) mit ggf. Ventrikulomegalie (Grad III) bis hin zur intraparenchymalen Hirnblutung (Grad IV) erstrecken. Als Folge der intraventrikulären Blutung kann es schließlich zur Störung des Liquorabflusses mit konsekutiver Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus – Hydrozephalus communicans – kommen [101, 104].

Im Zeitraum von 48h postnatal tritt der Großteil der Blutungen auf, die sich klinisch vor allem in den Schweregraden 3-4 durch „blass-graues oder marmoriertes Hautkolorit,

erhöhten Sauerstoffbedarf, Apnoen, einer gespannten Fontanelle, Krampfanfällen oder muskulärer Hypotonie“ präsentieren. Bei milderer Ausprägung im Rahmen von Grad 1-2 sind meist bis zur stationären Entlassung keine sonographischen Befunde mehr zu eruieren [101].

Da bisher keine kausale Therapie existiert, gilt es vor allem präventive Maßnahmen zu ergreifen und die Anzahl an Frühgeburten sowie peri- und postnatale Infektionen zu vermeiden. Eine pränatale Glukokortikoid-Gabe kann hier – neben ihrer eigentlichen präventiven Wirkung auf die Entwicklung des Respiratory Distress Syndrome (siehe Kapitel 2.4.1) – die Blut-Hirn-Schranke stabilisieren, so die pathogenetisch relevanten zerebralen Blutdruckschwankungen vermindern und den Schweregrad sowie das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen reduzieren [4]. Bei dennoch auftretender zerebraler Blutung ist ein optimales postnatales Management, welches eine Kreislaufstabilisierung und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten beinhaltet, von größter Wichtigkeit [108].

#### **2.4.4 Periventrikuläre Leukomalazie**

Bei der periventrikulären Leukomalazie (PVL) handelt es sich um eine durch Ischämie und Hypoxie des Gehirns ausgelöste, meist nekrotische Schädigung der weißen Hirnsubstanz unreifer Neugeborener im an die Hirnventrikel grenzenden Bereich, die im Verlauf zu einer infantilen Zerebralparese führen kann [65]. Je nach Schwere der Schädigung kommt es durch einen Ausfall der deszendierenden Fasern des Motorkortex zu Spastiken der oberen und/oder unteren Extremitäten, wobei initial häufig ein symptomarmes Frühgeborenes mit Hypotonie oder Lethargie in Erscheinung tritt. Hier muss differentialdiagnostisch an Nebenwirkungen von Medikamenten, Hirnblutungen oder Stoffwechselstörungen gedacht werden. Durch die topographische Nähe zum optischen und auditiven System sind klinisch auch Seh- und Hörstörungen zu finden. Vor allem Frühgeborene, die vor der 32. SSW und/oder mit einem Geburtsgewicht  $\leq 1500\text{g}$  entbunden werden, tragen ein erhöhtes Risiko an einer PVL zu leiden; bei 40-50% dieser lässt sich zumindest eine leichte Form diagnostizieren [95].

Ursächliche Mechanismen der Entstehung einer PVL werden durch folgende Abbildung illustriert [82, 95]:

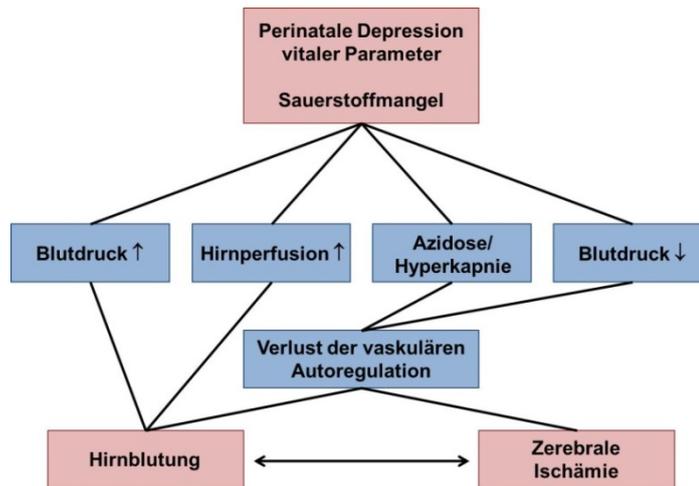


Abbildung 4: Pathomechanismus der Entstehung der Periventrikulären Leukomalazie (eig. Abb. nach [95])

Bereits circa eine Woche nach der Hirnschädigung zeigt sich sonographisch eine erhöhte periventrikuläre Echogenität als Zeichen des Infarkts, der im Laufe der Zeit nekrotisiert und schließlich Zysten ausbilden kann, die mit dem Ventrikelsystem in Verbindung stehen und eine Erweiterung der Liquorräume (Ventrikulomegalie) bedingen können [14]. Vor allem bei denjenigen Frühgeborenen, die eine intraventrikuläre Hämorrhagie oder gar einen posthämorrhagischen Hydrozephalus aufweisen, findet sich häufiger eine schwere Verlaufsform der PVL (siehe Kapitel 2.4.3). Zur Verlaufskontrolle werden regelmäßige sonographische Kontrollen (bei Kindern > 24 Monaten auch kernspintomographische Kontrollen) empfohlen; sobald kein Wachstum der Zysten mehr nachzuweisen ist, können die Kontrolluntersuchungen reduziert werden [95].

Die Therapie der Betroffenen erfolgt in erster Linie supportiv; eine Heilung im eigentlichen Sinne ist nicht möglich. Daher kommt vor allem der Prävention eine bedeutende Rolle zu; ein Monitoring der Herzfrequenz, des pCO<sub>2</sub> oder des Blutdrucks und Kontrollen der Infektionsparameter stellen hier einen Angriffspunkt dar.

#### 2.4.5 Retinopathy of prematurity

Bei der Retinopathy of prematurity (ROP) handelt es sich um eine Erkrankung der Netzhautgefäße vor allem unreifer Frühgeborener, deren Ursache unter anderem in vielen die Krankheit modulierenden Faktoren wie Gestationsalter- und gewicht, postnataler Gewichtszunahme, postnataler Sauerstoffexposition, Expression angiogener Wachstumsfaktoren wie VEGF und IGF-1 sowie Lipidmediatoren (Omega-3-Fettsäuren) begründet liegt [102].

Vor allem die hypoxischen Umgebungsbedingungen mit einem Sauerstoffpartialdruck von ungefähr 30 mmHg intrauterin sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Entwicklung der retinalen Gefäße, die physiologisch um den errechneten Geburtstermin abge-

geschlossen ist [42]. Im Falle einer frühzeitigen Entbindung des Fetus ist dieser einer relativen Hyperoxie (Sauerstoffpartialdruck von 60-100 mmHg) ausgesetzt – der Wachstumsreiz für die Netzhautgefäße entfällt; und dies zu einem Zeitpunkt, an dem die Netzhaut noch nicht vollständig ausgebildet ist. Zur Sauerstoffübersorgung extrauterin wird häufig zusätzlich noch eine O<sub>2</sub>-Beatmung der Frühgeborenen therapeutisch notwendig. Hieraus resultiert eine Vasokonstriktion der unreifen retinalen Gefäße. Wird die Beatmung nun beendet, erweitern sich die Gefäße wieder, beginnen unter Einfluss angiogener Wachstumsfaktoren – wie VEGF – unkontrolliert zu wachsen und bilden so im Laufe von wenigen Wochen eine Gewebsleiste, die das Risiko retinaler/vitrealer Blutungen, einer partiellen/totalen Netzhautablösung sowie einer späteren Glaukomentwicklung oder Erblindung erhöht [79].

Zur Entscheidung für die Notwendigkeit eines therapeutischen Eingreifens ist es von großer Bedeutung, die Frühgeborenen regelmäßig einem Augenscreening zu unterziehen und im Zuge dessen eine Klassifikation der ROP vorzunehmen. Zum einen wird sie anhand der Ausbreitung in Bezug zur Papille in Zonen von I-III, zum anderen anhand der pathologischen Veränderungen an der Grenze der zentralen vaskularisierten zur peripheren nicht-vaskularisierten Netzhaut in die Stadien 1-5 eingeteilt. Während im Stadium 1 lediglich eine schmale Demarkationslinie zu erkennen ist, breitet sich diese im Stadium 2 weiter aus („Leiste“) und führt über weitere Neovaskularisationen mit Ausdehnung in den Glaskörper im Stadium 3 zur partiellen traktiven Amotio retinae (Stadium 4a und 4b) bis hin zur totalen traktiven Amotio retinae (Stadium 5). Zusätzlich kann bei der ROP eine „Plus-disease“ („Plus-Zeichen“) diagnostiziert werden, welches sich in einer deutlicheren Schlängelung, Dilatation und Füllung der Gefäße zeigt. Bei der ebenfalls vorhandenen „Pre-plus-disease“ handelt es sich um eine höher-aktive Form der ROP, die die Kriterien der Plus-disease allerdings noch nicht erfüllt [67].

Die deutschen Leitlinien empfehlen ein augenärztliches Screening bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen bzw. einem Geburtsgewicht  $\leq 1500$  g und bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 32-36 Wochen bei einer mehr als 3-tägigen postnatalen Sauerstofftherapie. Auf die erste Untersuchung in der 6. Lebenswoche folgt entweder eine wöchentliche Kontrolle bei Vorliegen einer ROP oder eine 2-wöchentliche Kontrolle bei Nicht-Vorliegen. Ist letztlich der errechnete Geburtstermin erreicht und die Retina vollständig vaskularisiert, kann das Screening beendet werden [67]. Gegenstand der aktuellen Forschung ist eine Erniedrigung der Zahl an Frühgeborenen, die in das augenärztliche Screening mit eingeschlossen werden; vor allem da nur etwa 10% dieser eine behandlungsbedürftige ROP entwickeln, während

die restlichen Frühgeborenen sich den Komplikationen der diagnostisch notwendigen Mydriatika und der Untersuchung selbst stellen müssen.

Bis zu einem Gestationsalter von 25 Wochen ist das Risiko an einer ROP zu erkranken, die einer Behandlung bedarf, am größten. Der Großteil der therapeutischen Ansätze zielt hier auf die Hemmung angiogener Wachstumsfaktoren (v.a. des Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) ab, indem entweder VEGF-produzierende Bereiche der Retina mittels Laser- oder Kryokoagulation zerstört werden oder VEGF medikamentös durch intravitreale Gabe von z.B. Bevacizumab, Ranibizumab gehemmt wird. Ist es bereits zu einer weitreichenden Zerstörung der Retina und des Glaskörpers gekommen, kann meist nicht von einer chirurgischen Exstirpation – wie einer Vitrektomie – abgesehen werden [55].

## **2.4.6 Gastrointestinale Komplikationen**

### **2.4.6.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)**

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis (NEK) handelt es sich um eine hämorrhagisch-nekrotisierende Darmentzündung, die als die häufigste und lebensbedrohlichste Darmerkrankung bei Frühgeborenen gilt. Bis zu 15% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g sind davon betroffen. Die NEK kann den Darmtrakt punktuell oder über einen längeren Abschnitt betreffen und beschränkt sich dabei meist auf das terminale Ileum und Colon ascendens [31, 46, 108].

Externe Faktoren wie die Ernährung mit Formula- statt Muttermilch oder bakterielle/virale Infektionen sowie fetale Faktoren im Sinne eines unreifen Abwehrsystems oder einer Darmischämie führen in ihrer Konsequenz dazu, dass die Darmschleimhautbarriere für Bakterien, Toxine und Antigene durchlässig wird und sich schließlich über eine Makrophagen-/Zytokinaktivierung eine NEK entwickelt. Die anaeroben Bakterien wandern in die Darmwand und führen zu einer subserösen Gasansammlung (H<sub>2</sub>) – Pneumatosis intestinalis –, die im Röntgenbild beweisend für eine NEK ist [46, 103].

Neben dem wohl relevantesten Risikofaktor, der Frühgeburtlichkeit, werden auch weitere Faktoren wie ein ANS, eine IUGR, eine perinatale Stresssituation, ein VBS oder Herzfehler vermutet. Viele der betroffenen Patienten weisen einen persistierenden Ductus arteriosus botalli (PDA) mit großem Links-Rechts-Shunt auf, der eine Minderperfusion des Darms bedingt. Allgemein gilt, je jünger das Frühgeborene, desto häufiger und später tritt eine NEK auf; vermutlich ist dies auf den späteren Beginn der enteralen Ernährung der sehr kleinen Frühgeborenen zurückzuführen. Erst dann – in der zweiten bis vierten Lebenswoche – werden die Neugeborenen klinisch auffällig und

setzen schleimig-blutige Stühle ab. Entsprechend der Klinik kann die NEK in folgende Stadien eingeteilt werden [94, 103, 108]:

Stadium	Symptome
Stadium I	<u>Abdominelle Distension</u> - geblähtes, berührungsempfindliches Abdomen
Stadium II	<u>Bakterielle Intoxikation</u> - stark distensiertes, druckschmerzhaftes Abdomen - vermehrte Gefäßzeichnung der Bauchdecke - fehlende Darmgeräusche
Stadium III	<u>Akute Verschlechterung</u> - geblähte Bauchdecken - progrediente besenreiserartige Gefäßzeichnung - flächenhafte Rötung der Bauchdecke diffuse Peritonitis Darmperforation gangränöse Darmschlinge

Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung der NEK

Weitere typische Symptome sind Nahrungsverweigerung, galliges Erbrechen, Temperaturinstabilität, Apnoen und Bradykardien sowie Azidose und Schock mit der Gefahr einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) [100].

Neben dem bereits genannten beweisenden röntgenologischen Befund der Pneumato-sis intestinalis mit erkennbaren stehenden Darmschlingen, lassen sich bildmorpholo-gisch ebenfalls Lufteinschlüsse im Pfortadersystem finden (Pneumato-sis Venae por-tae). Die typischen Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, neutrophile Granulozy-ten) steigen meist erst bei fortschreitender Erkrankung an und stellen somit einen ge-eigneten Verlaufsparemeter dar. Blutkulturen und bakteriologische bzw. virale Stuhlun-tersuchungen können bei der Diagnosefindung ebenfalls von Bedeutung sein.

Um die NEK adäquat zu behandeln, wird umgehend eine Nahrungskarenz für mindes-tens 10-14 Tage mit parenteraler Volumen- und intravenöser Antibiotikatherapie be-gonnen. Bei den gewählten Antibiotika sollte ein Anaerobier-wirksames Präparat wie z.B. Metronidazol nicht fehlen. Eine offene Magensonde kann zur Darmentlastung die-nen. Bei weiterer klinischer Überwachung und ggf. symptomatischer Therapie ist eine operative Versorgung bei Perforation und intestinaler Gangrän dringend indiziert. Auch Folgekomplikationen wie sekundäre Darmstrikturen, die vor allem am Querkolon oder der linken Kolonflexur auftreten, müssen chirurgisch versorgt werden [100].

Präventiv wird ein möglichst frühzeitiger oraler Nahrungsaufbau mit Muttermilch emp-fohlen, da in dieser viele für das Abwehrsystem des Frühgeborenen wichtige Immun-globuline enthalten sind. Auch eine Dexa- oder Betamethasongabe bei drohender Frühgeburt oder Probiotika werden diskutiert [108].

#### **2.4.6.2 Fokale intestinale Perforation (FIP)**

Bei der fokalen intestinalen Perforation (FIP) handelt es sich um eine Darmperforation bei Frühgeborenen, die im Vergleich zur NEK mit schneller systemisch septischer Manifestation zunächst auf eine abdominelle Symptomatik begrenzt ist. Ätiologisch wird eine lokale Darmischämie vermutet. Beobachtungen haben außerdem gezeigt, dass eine pränatale Gabe von NSAR bzw. eine postnatale Therapie in den ersten Lebensstagen mit Indomethacin, Steroiden oder Vasopressoren ein Risikofaktor für die Entstehung einer FIP darstellen; besonders relevant ist hierbei die Kombination von Indomethacin (bzw. Ibuprofen) mit Steroiden [3, 24, 31, 49].

Stellt man die von einer FIP betroffenen Kinder denen mit einer NEK gegenüber, so sind sie unreifer aber weniger krank und zeigen klinisch bereits in der ersten Lebenswoche Auffälligkeiten. Diese Frühgeborenen zeigen eine plötzliche Progredienz eines akuten vorgewölbten Abdomens mit einem auffälligen tympanitischen Klopfeschall während der Perkussion. Vor einer operativen Therapie ist es häufig sehr schwierig eine FIP von einer NEK zu unterscheiden; eine definitive Beurteilung kann erst bei einer Laparotomie stattfinden. In der Bildgebung ist freie Luft erkennbar, die sich intraoperativ dann lediglich als stecknadelkopfgroße Öffnung v.a. des terminalen Ileums zeigt. Im Vergleich zur NEK ist der betroffene Darmabschnitt allerdings nicht entzündet oder nekrotisch verändert [3, 84, 108].

Prognostisch erscheint eine FIP besser als eine NEK mit Perforation [84].

#### **2.4.6.3 Volvulus**

Während der Embryonalentwicklung wächst das Intestinum zunächst außerhalb der Bauchhöhle und verlagert sich im Verlauf im Rahmen einer 270°-Drehung wieder zurück, bevor die Bauchdecke sich verschließt. Läuft diese Drehung pathologisch ab, so kann es zu einem Volvulus kommen, der als Mal- oder Nonrotation der Darmschlingen definiert ist. Aufgrund der falschen Darmdrehung ist ebenfalls eine unzureichende Anhaftung des Mesenteriums an der hinteren Bauchwand mit konsekutiv erhöhter Mobilität des Darms zu befürchten, die einen rezidivierenden Volvulus oder Inkarzerationen begünstigen kann [3, 84].

In 75% der Fälle sind die Neugeborenen im ersten Lebensmonat betroffen und zeigen klinisch stärkste Bauchschmerzen, (galliges) Erbrechen, Schock und eine Ileussympomatik, die sich im Verlauf paralytisch mit Peritonitis und Perforation präsentieren kann [103].

Diagnostisch ist zum Teil das „whirlpool-sign“ in der Farbdoppler-Sonographie zu finden, welches die Verdrehung der A. und V. mesenterica superior zeigt; im Röntgenbild

ist eine abnorme Luftverteilung im Abdomen oder eine prästenotische Dünndarm-/Magendilatation erkennbar. Bei dringendem Verdacht auf einen Volvulus, der als chirurgischer Notfall gilt, muss ohne Verzögerung gehandelt werden, da der Darm nach nur wenigen Stunden irreversibel geschädigt sein kann. Therapeutisch wird eine Laparotomie mit Entdrehung („Detorquierung“) des Darmabschnitts vollzogen; die Indikation zur Resektion ist sehr streng gestellt und sollte nur bei schwerwiegenden Komplikationen durchgeführt werden (z.B. gangränöse und nekrotische Veränderungen des Darmabschnitts). Wenn möglich wird der operierte Bereich primär anastomosiert, ansonsten erfolgt die vorübergehende Anlage eines Anus praeter. Als häufige Komplikation tritt ein Kurzdarmsyndrom in Erscheinung [3, 84, 103].

#### **2.4.6.4 Mekoniumpfropf-Syndrom / Mekoniumileus**

Als Mekonium wird der erste Stuhl des Neugeborenen bezeichnet, der innerhalb der ersten 48h nach der Geburt abgesetzt werden sollte. Er wird bereits intrauterin aus eingedickter Galle und abgeschilferten Darmepithelien gebildet. Da vor allem Frühgeborene in den ersten Lebenstagen und -wochen eine verminderte Darmmotilität aufweisen, kann das bereits gebildete Mekonium nicht ausgeschieden werden und ein dem Mekoniumileus – der häufig bei Neugeborenen mit Zystischer Fibrose auftritt – ähnliches klinisches Bild (verzögerter Mekoniumabgang, galliges Erbrechen, starke abdominelle Distension) imponieren. Im Gegensatz zum Mekoniumileus liegt die Obstruktion allerdings im Kolon und nicht im distalen Ileum, sodass eine Mobilisierung des Pfropfs mithilfe von erwärmter Kochsalzlösung, Acetylcystein oder Kontrastmittel als Spülung möglich ist. Komplizierend kann es bei einer solchen Spülung und im Allgemeinen im Rahmen des Mekoniumpfropfsyndroms zu einer Perforation des Darmes mit konsekutiver Peritonitis kommen, die antibiotisch und operativ im Sinne eines Anus praeter versorgt werden muss [3, 39, 44, 100].

Da immer mehr sehr kleine Frühgeborene durch die immense Weiterentwicklung der intensivmedizinischen postnatalen Versorgung überleben und im Rahmen der Unreife eine intestinale Hypomotilität aufweisen (s.o.), sind allerdings nicht mehr nur die Kinder mit Zystischer Fibrose, sondern auch diese Frühgeborenen von einem Mekoniumileus betroffen. Die Unreife der Frühgeborenen führt über eine mesenteriale Minderperfusion bei anhaltender intrauteriner Hypoxie zur ursächlichen Darmhypomotilität. Auch hier besteht aufgrund des eingedickten, obstruktiven Mekoniums parallel zum Mekoniumpfropf die Gefahr einer Perforation und Peritonitis. Im Röntgenbild sind wegen der zähen Konsistenz keine Flüssigkeitsspiegel erkennbar, wohl aber sind die erweiterten Darmschlingen mit kleinen Bläschen oder granulär mit Mekonium gefüllt (Neuhauser-

Zeichen). Bleibt ein konservativer Darmentleerungsversuch erfolglos, so muss auch hier eine operative Therapie eingeleitet werden [37, 39, 84].

## 2.5 Postnatale Diagnostik

### 2.5.1 Apgar-Score

Der Apgar-Score geht auf die Anästhesistin Virginia Apgar (1952) zurück und beschreibt die Beurteilung verschiedener Entitäten der klinischen Untersuchung des reifen Neugeborenen. Er gilt als ein Vitalitätsindex und wird in der 1., der 5. und der 10. Minute nach der Abnabelung bestimmt, indem das Neugeborene klinisch anhand der in Tabelle 5 dargestellten Kriterien beurteilt und entsprechend Punkte vergeben werden. Die Summe der Punktzahlen zu den drei verschiedenen postnatalen Zeitpunkten ergibt schließlich den Apgar-Score [57, 84, 90].

Apgar	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Appearance (Aussehen, Hautfarbe)	blass/blau	Stamm rosig, Extremitäten blau („Akrozyanose“)	allseits rosig, keine Akrozyanose
Pulse (Herzaktion)	0/min	< 100/min	> 100/min
Grimace (Gesichtsbewegungen, Reaktion aufs Absaugen)	keine	Grimassieren	Schreien, Husten, Niesen
Activity (Muskeltonus)	kaum Tonus, schlaff	träge Flexionsbewegungen	Spontan gute, aktive Eigenbewegung
Respiration (Atmung)	keine	Langsame, unregelmäßige Atmung bzw. Schnappatmung, schwaches Schreien	Regelmäßig (ca. 40/min), Schreien

Tabelle 5: Apgar-Score

Je nach erreichter Punktzahl wird hierbei ein unterschiedliches Eingreifen notwendig [57, 84]:

- 8-10: lebensfrisches Neugeborenes, kein Handlungsbedarf
  - Routine: Absaugen, Abtrocknen, Wärmeschutz
  - nächste Apgar-Kontrolle nach 5 Minuten
- 5-7: leichte Neugeborenenendepression
  - Intervention (z.B. Atemunterstützung, Stimulation)
- 3-4: mäßige Neugeborenenendepression
  - Wärmeschutz, Beatmung mit Maske/Beutel/Intubation
  - ggf. Reanimationsmaßnahmen
- 0-2: schwere Neugeborenenendepression
  - sofortige Reanimationsmaßnahmen

Starr nach diesen anhand der Punktzahl dargestellten Vorgehensweisen kann selbstverständlich nicht vorgegangen werden. Jedes Neugeborene muss individuell und vor allem anhand aller klinischen Beobachtungen flexibel beurteilt werden. Anfänglich gute Apgar-Werte können nach wenigen Minuten negativ umschlagen und schwer asphyktische Neugeborene sollten keinesfalls erst nach der 1. Lebensminute untersucht werden. Der Score gilt somit – wie viele andere Beurteilungssysteme – als Hilfe und Orien-

tierung der klinischen Bewertung; eine individuelle Entscheidung muss immer anhand aller vorhandenen Informationen getroffen werden [57]. In der Literatur wird eine stärkere Korrelation der 5- und 10-Minuten-Apgar-Werte mit der Prognose der Neugeborenen diskutiert. Der Wert nach einer Minute scheint weniger aussagekräftig zu sein [84].

Initial ist der Apgar-Score zur Beurteilung reifer Neugeborener entwickelt worden, eine Anwendung auf Frühgeborene ist somit lediglich in limitiertem Ausmaß möglich. Die Überlebenschancen eines Frühgeborenen ist vielmehr maßgeblich davon abhängig, ob es notwendige Interventionen erhält und wie es auf diese anspricht. Dresdner Ärzte erweiterten daher unter der Leitung von Prof. Dr. Mario Rüdiger den Apgar-Score zum „Combined-Apgar“-Score, der die gesundheitliche Situation des Frühgeborenen sowie die postnatal durchgeführten Interventionen und deren Wirksamkeit miteinbezieht. Bei diesem Score kann nun maximal ein Punktwert von 17 erreicht werden. Eine maximale Punktzahl beschreibt in diesem neuen Score ein Frühgeborenes, welches keine Interventionen benötigte und durchweg stabile Vitalparameter aufwies wohingegen ein Frühgeborenes mit 0 Punkten jegliche Interventionen benötigte, auf diese jedoch nicht ansprach [85].

### **2.5.2 CRIB-Score**

Im Gegensatz zum Apgar-Score ist der CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies) initial zur klinischen Beurteilung Frühgeborener entwickelt worden; er schließt allerdings nur Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g oder einem Gestationsalter < 31 Wochen ein. Liegen letale Fehlbildungen (z.B. Trisomie 13/18, Potter-Syndrom oder Anenzephalus) vor, so wird der CRIB-Score nicht bestimmt [84].

Beobachtungsparameter sind das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, der maximale Base Excess (BE) in den ersten 12 Lebensstunden, der minimale sowie der maximale inspiratorische Sauerstoffanteil bei Beatmung ( $FiO_2$ ) in den ersten 12 Lebensstunden und angeborene Fehlbildungen [84] (siehe Abbildung 5).

Zu den akut lebensbedrohlichen Fehlbildungen zählen beispielsweise die Aortenisthmusstenose, die Fallot-Tetralogie, Harnstoffzyklusdefekte, Lungenhypoplasie, Omphalozele, Osteogenesis imperfecta oder die VACTERL-Assoziation.

1. Geburtsgewicht	Punkte	2. Gestationsalter	Punkte
> 1350g	0	> 24 SSW	0
851 – 1350g	1	< 24 SSW	1
701 – 850g	4		
< 700g	7		
3. Maximaler BE (12h)	Punkte	4. Minimaler F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (12h)	Punkte
> -7	0	< 0,4	0
-7 bis -9,9	1	0,41 – 0,6	2
-10 bis -14,9	2	0,61 – 0,9	3
< -15	3	> 0,9	4
5. Maximaler F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (12h)	Punkte	6. Fehlbildungen	Punkte
< 0,4	0	keine	0
0,41 – 0,8	1	∅ akut lebensbedrohlich	1
0,81 – 0,9	3	akut lebensbedrohlich	3
> 0,9	9		

Abbildung 5: CRIB-Score

Je höher der CRIB-Score, desto schlechter das Outcome [84]:

- 0 – 5: Mortalität und schwerste Behinderungen ca. 10-12%
- 6 – 10: Mortalität und schwerste Behinderungen ca. 30-40%
- ≥ 11: Mortalität und schwerste Behinderungen ca. 60-80%

Insgesamt zeigt sich in diversen Studien [13, 88, 113] eine gute Korrelation des CRIB-Scores zum Outcome Frühgeborener mit einem korrigierten Lebensalter von ungefähr 24 Monaten: Verstorbene Kinder zeigten einen signifikant höheren mittleren CRIB-Score als Überlebende und Kinder mit einem schweren Entwicklungsrückstand wiesen ebenfalls deutlich höhere Werte auf als Kinder mit normaler Entwicklung [84, 88].

### 2.5.3 Weitere Untersuchungen

Um die klinische Beurteilung des kindlichen Zustands am besten vorzunehmen, wird neben den bisher vorgestellten Scores der Säure-Basen-Status (Blutgase, Standardbicarbonat, pH-Wert und Base Excess) als objektives Beurteilungsmerkmal aus Nabelarterienblut bestimmt. Diese Informationen fließen in die individuelle Einschätzung des Zustands des Neugeborenen mit ein und können so auch bei der Ermittlung der Scores helfen. Der pH-Wert gibt Informationen über die pränatale Sauerstoffversorgung des Kindes und kann nach Saling in verschiedene Aziditätsgrade eingeteilt werden [43, 90]:

Nabelarterien-pH-Wert	Azidität
> 7,3	normal
7,2 – 7,29	leichte Aziditätssteigerung
7,1 – 7,19	leichte Azidose
7,0 – 7,09	fortgeschrittene Azidose
< 7,0	schwere Azidose

Tabelle 6: Einteilung des Aziditätsgrads nach Saling mit Blut aus der Nabelschnurarterie

Ab einem pH < 7,1 sollte eine schnelle Abklärung der Ursache sowie eine Behandlung der ursächlichen Pathologie erfolgen [97].

Während ein Base Excess von > -10mmol/l als physiologisch gilt, ist bei Werten ab -10 – -16 mmol/l von pathologischen und bei Werten < -16 mmol/l von sicher pathologischen Werten auszugehen [25, 96].

Neben der notwendigen medizinischen Überwachung und Untersuchung des Neugeborenen ist es von großer Wichtigkeit den Eltern die Möglichkeit zu bieten, möglichst viel Kontakt zu ihrem Kind zu haben. Die Untersuchung sollte den Kontakt von Mutter und Vater zum Kind so wenig wie möglich behindern und auf das Notwendige beschränkt sein; eine ausreichende Untersuchung und Gewährleistung der postnatalen Überwachung sollte allerdings in jedem Fall sichergestellt sein [90].

## **2.6 Postnatale pulmonale Therapie**

In der Kürze der intrauterinen Verweildauer der Frühgeborenen begründet, ist die Lunge zum Zeitpunkt der zu früh stattfindenden Geburt nicht vollständig entwickelt und es kann zu den bereits dargelegten typischen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie des IRDS oder der BPD kommen. Ursächlich für die sich entwickelnde respiratorische Insuffizienz finden sich neben dem Surfactantmangel andere morphologische, biochemische und funktionelle Faktoren, die die Lunge Frühgeborener einer reif entwickelten Lunge benachteiligen. Frühestens kann der Gasaustausch ab einem Gestationsalter von 22-24 SSW stattfinden; ab der 37. SSW ist dieser in der Regel erst als effektiv zu bezeichnen. Pränatale Steroide können hier unterstützend eingreifen [117].

Morphologisch ergibt sich durch die Unreife eine geringere respiratorische Oberfläche und dementsprechend eine geringere Fläche zum Gasaustausch im Rahmen der Luft-Blut-Schranke, was letztlich zu einer hypoxischen pulmonalen Situation führt. Funktionell ist die Atemregulation der Frühgeborenen noch nicht vollständig ausgebildet und die Totraumventilation erhöht, weshalb es schließlich zu Apnoen, Hyperkapnie und Hypoxie kommen kann. Entsprechend der hier aufgeführten, sehr variablen Pathogenese ist die Therapie zur Verbesserung der pulmonalen Situation meist nicht trivial und nur mithilfe einer gut durchdachten therapeutischen Strategie erfolgreich [117].

### **2.6.1 O<sub>2</sub>-Beatmung**

Bei unzureichender Atmung des Neugeborenen und einer zyanotischen Entwicklung etablierte sich als erster therapeutischer Ansatz die Verwendung einer O<sub>2</sub>-Nasensonde. Eine Beatmung mit einer nicht genau auf das Frühgeborene abgestimmten F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> ist heute allerdings obsolet. Im fetalen Blut beträgt der Sauerstoffpartialdruck

ungefähr 25mmHg, besonders für extreme Frühgeburten kann eine Hyperoxygenierung mit  $O_2$  gefährlich werden – nicht zuletzt können Gewebe- und Augenschäden (siehe Kapitel 2.4.5) als Folge auftreten. Eine Hyperoxygenierung (Sauerstoffsättigung > 93%) sollte deshalb in jedem Falle vermieden werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen. Sollte ein Anstieg des  $F_iO_2 > 0,6$  während der Beatmung notwendig werden, so wird zunächst an den Stellschrauben im Bereich des PEEP gedreht und dieser erhöht. Danach kann noch eine Verlängerung der Inspirationszeit versucht werden, dies ist allerdings nebenwirkungsreicher und deshalb nur zweite Wahl [26, 54, 99].

Allgemein gilt, dass die  $F_iO_2$  so hoch wie nötig, aber dennoch so niedrig wie möglich eingestellt werden sollte und vor allem eine ausreichende Perfusion der Lunge sichergestellt werden muss, um eine Erhöhung des Sauerstoff-Partialdrucks ( $pO_2$ ) erreichen zu können. Auch wenn die Therapie mit Sauerstoff helfen kann, verbleibt eine Reihe von Nebenwirkungen, die nicht zu unterschätzen sind: Entstehung schädlicher Sauerstoffradikale, Inaktivierung von Surfactant, Verschlechterung der Compliance und Vitalkapazität sowie eine gleichzeitige Vergrößerung des Totraums. Durch die Nebenwirkung der Erhöhung des intrapulmonalen Shunts aufgrund entstehender Atelektasen bewirkt die Applikation von Sauerstoff eine Verschlechterung der eigenen Aufnahme ins Blut [26].

### **2.6.2 Continuous positive airway pressure**

Die Beatmung mittels eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (PEEP) über eine Gesichtsmaske (Masken-CPAP), über nasale Silikonröhrchen (Prongs, nasale-CPAP) oder über einen weichen Endotrachealtubus, der oberhalb der Epiglottis endet (Rachen-CPAP), kann im Rahmen der Therapie des Atemnotsyndroms durchgeführt werden. Im Gegensatz zur therapeutischen  $O_2$ -Gabe greift die Beatmung mittels CPAP – als Therapie der ersten Wahl – in den Pathomechanismus des ANS ein, indem sie den endexpiratorischen Alveolarkollaps und somit die konsekutiven Pathologien, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führen können, verhindert. Das Frühgeborene wird durch die CPAP-Therapie mithilfe eines PEEP bei der Spontanatmung unterstützt. Der durchschnittlich verwendete Gasfluss beträgt 2-6 l/min, mit dem ein positiver Druck von 3-6 mmHg aufrechterhalten wird und ein adäquater Gasaustausch mit Vermeidung von Folgekomplikationen erreicht werden kann.

Durch Erhöhung der funktionellen Residualkapazität, Eröffnung atelektatischer Lungenbereiche und Verminderung des intrapulmonalen Shunts wird mithilfe der CPAP-Beatmung die Oxygenierungssituation verbessert. Da das Frühgeborene noch eine eigene Spontanatmung aufweist, die hierbei nur unterstützt wird, ist der venöse Rück-

fluss – als typische Komplikation bei der Verwendung eines PEEP – nicht eingeschränkt. Die nicht-invasiven Formen des CPAP – Gesichtsmaske, nasale und nasopharyngeale Sonden – können zum einen im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung aber auch ambulant zu Hause verwendet werden, was einen großen Fortschritt für die nicht-invasive Beatmung bedeutet [23, 32, 45, 54].

### **2.6.3 Intubation**

Wird die respiratorische Situation im klinischen Verlauf rapide schlechter, kann die Indikation zur maschinellen Beatmung im Rahmen einer naso- bzw. orotrachealen Intubation gestellt werden. Die nasotracheale Intubation wird dabei von den Kindern – vor allem von denen im Wachzustand – besser toleriert und birgt weniger Gefahren einer Larynxschädigung im Bereich der Glottis. Bei längerer Verweildauer zum Beispiel im Rahmen der Therapie eines Atemnotsyndroms ist der nasotracheale dem orotrachealen Tubus vorzuziehen. Den Vorteilen entgegen steht allerdings das erhöhte Risiko von Keimverschleppungen aus dem Nasen- in den Trachealraum, welche mit schweren Infektionen einhergehen können. Die orotracheale Intubation kann vor allem im Notfall meist schneller sowie selbst von ungeübter Hand durchgeführt werden und zeigt gewisse Vorteile, da hierunter auch eine Narkosebeatmung durchgeführt werden kann. Bei der Intubation wird meist eine Frequenz von 50-60/min bei einem Inspirations-Expiration-Verhältnis von 1:2 bei druckkontrollierter Beatmung gewählt [32].

Insgesamt birgt vor allem die maschinelle Beatmung im Sinne einer Intubation viele Komplikationen, die sich in Form eines alveolären Luftlecks (Pneumothorax, -mediastinum, -peritoneum, -perikard) sowie einer Tubusobstruktion, -dislokation oder anderer trachealer Läsionen manifestieren können. Bei zu hoch eingestelltem PEEP kann es darüber hinaus zu einer CO<sub>2</sub>-Akkumulation kommen; Überblähungen des Gastrointestinaltraktes sind ebenfalls nicht selten. Nicht zuletzt deshalb ist eine ausführliche Schwangerschaftsanamnese mit Dokumentation eines ausführlichen Risikoprofils notwendig, um die Indikation einer notwendigen Intubation adäquat einschätzen zu können [32, 45].

### **3 Material und Methoden**

In diesem Kapitel wird das methodische Vorgehen der statistischen Auswertung mitsamt der Datenbeschaffung und –weiterverarbeitung vorgestellt sowie ein Überblick über das Gesamtkollektiv gegeben. Hierbei erfolgt nach der grundlegenden Vorstellung der Datenquelle eine Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie. Der primäre sowie sekundäre Endpunkt werden anschließend für die darauffolgende statistische Auswertung festgesetzt. Nach einer detaillierten Darlegung des Datenbankwerks werden ausgehend von diesem eigens erstellte Variablen entwickelt, welche aus zusammengesetzten Informationen des Datenbankwerks bestehen. Die Zwischenergebnisse und letztlich signifikanten Parameter, die Beachtung in dieser Studie finden und Teile der univariaten und/oder multiplen Modelle bilden, sind abschließend zusammenfassend aufgeführt.

#### **3.1 Datenquelle**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden retrospektiven Studie umfasst insgesamt 245 im Jahre 2012 bis einschließlich 2014 zur Welt gekommene Frühgeborene der Universitätsklinik Köln, deren primäre postnatale Versorgung je nach medizinischer Indikation auf der neonatologischen Intensivstation und/oder im Perinatalzentrum des Hauses stattfand.

Die erforderlichen Daten konnten mithilfe einer Aktenrecherche im Archiv der Frauen- und Kinderklinik der Universität zu Köln sowie der Dokumentation der Daten aus klinik-internen Programmen wie Orbis und Neodat bzw. ViewPoint gesammelt werden. Dort werden patientenspezifische Daten sowohl der Mütter als auch der Frühgeborenen erfasst und so zur Einsicht u.a. für spätere Auswertungen zur Verfügung gestellt. Die auf diese Weise aufgenommenen Daten wurden in einem Datenbankwerk zusammengetragen und mithilfe des Statistik-Programms IBM® SPSS® Statistics Version 22 ausgewertet.

#### **3.2 Statistisches Vorgehen**

##### **3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Anhand vordefinierter Einschlusskriterien wurden die Frühgeborenen berücksichtigt, deren Geburtsgewicht weniger als 1500g betrug, um anschließend innerhalb dieses Kollektivs relevante medizinische Parameter zu analysieren und mithilfe signifikanter Korrelationen zwischen den Parametern, voranbringende Erkenntnisse im Bereich geburtshilflicher Ansätze zur Optimierung des neonatalen Outcomes sehr kleiner und extrem kleiner Frühgeborener (Very Low Birth Weight - Infants (VLBW) und Extremely

Low Birth Weight – Infants (ELBW)) zu erlangen. Diejenigen Frühgeborenen die noch vor der Entlassung aus der Uniklinik verstorben sind (n=40), wurden im Hinblick auf den primären Endpunkt „Überleben ohne schwere Komplikationen“ (siehe Kapitel 3.2.5) der Gruppe mit mindestens einer schwerwiegenden Komplikation zugeordnet. Hinsichtlich der Zielsetzung dieser Arbeit, die in einer Verbesserung des Geburtsmanagements mit möglichst positivem Outcome begründet liegt, wurden die Variablen jeweils separat noch einmal lediglich im Hinblick auf ein Überleben der Frühgeborenen betrachtet. Frühgeborene mit angeborenen (Erb-)Krankheiten wurden bereits initial von der Studie ausgeschlossen, um die Ergebnisse durch medizinisch nicht oder nur wenig beeinflussbare Faktoren nicht zu verzerren.

### 3.2.2 Übersicht der betrachteten Variablen

Zur aussagekräftigen Betrachtung wurden medizinisch relevante Daten der Mutter sowie des Frühgeborenen prä-, peri- und postnatal dokumentiert. Besonderes Augenmerk lag hierbei zum einen auf grundlegenden Patientendaten, zum anderen auf weiterführenden medizinischen Daten. Tabelle 7 zeigt einen Ausschnitt der betrachteten Variablen.

Kategorie	Betrachtete Variablen
Basisdaten der Patienten	Mutter: Alter bei Geburt Frühgeborenes: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Größe, Kopfumfang
Basisdaten der Uniklinik	Ausbildungsgrad des Geburtshelfers/des primär versorgenden Pädiaters
Pränatale Parameter	CRP-Wert der Mutter, Fieber, pathologische Zervixabstriche der Mutter Vorkommen einer Präeklampsie, Fruchtwassermenge CTG-Auffälligkeiten Pränatale Antibiose der Mutter, Pränatale Steroidgaben Zeitpunkt des Blasensprungs, Wehentätigkeit Geburtsmodus
Postnatale Parameter des Frühgeborenen	Laborwerte (CRP, IL-6, Leukozyten) pH-Wert, Base Excess, Blutkulturen CRIB- und Apgar-Score Beatmungsparameter (O <sub>2</sub> -Gabe, CPAP, Intubation) Surfactantgabe Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Tabelle 7: Ausschnitt der betrachteten Variablen

Bei der Auswertung des Ausbildungsgrades des Geburtshelfers bzw. des primär versorgenden Pädiaters wurde jeweils derjenige Arzt ausgewählt, der unter den für die Patienten zuständigen Ärzten der ranghöchste und damit der erfahrenste war.

Die antibiotische Therapie der Mütter wurde maximal 14 Tage vor der Geburt mit eingeschlossen, um frühere Antibiotikagaben aus anderen Gründen aus der Studie aus-

zuschließen und möglichst nur diejenige Therapie im Rahmen der drohenden Infektionsgefahr und Frühgeburtlichkeit zu betrachten.

### 3.2.3 Definitionskriterien des Amnioninfektionssyndroms

Eine der eigens erstellten Variablen ist das Amnioninfektionssyndrom (AIS). Im statistischen Auswertungsprozess wurden hier nach der Aufteilung des Patientenkollektivs (AIS vorhanden: ja/nein?) zunächst Variablen erstellt, die die Frühgeborenen und deren Mütter in die folgenden Gruppen einordnen konnten: Klinisches AIS des Frühgeborenen, sicheres AIS des Frühgeborenen und klinisches AIS der Mutter. Wurde mindestens eine der Gruppen mit den vorher definierten Kriterien als zutreffend bezeichnet, so wurde das Amnioninfektionssyndrom nachträglich als vorhanden beurteilt.

Die Definitionskriterien stellten sich wie folgt dar:

<b>Klinisches Amnioninfektionssyndrom des Frühgeborenen</b>
• < 10.000/µl oder > 25.000/µl Leukozyten
• Interleukin-6 (IL-6) > 100 pg/ml
• C-reaktives Protein (CRP) > 20 mg/l

Tabelle 8: Definitionskriterien Klinisches AIS des Frühgeborenen

<b>Sicheres Amnioninfektionssyndrom des Frühgeborenen</b>
• initial positive pathologische Blutkultur

Tabelle 9: Definitionskriterien Sicheres AIS des Frühgeborenen

<b>Klinisches Amnioninfektionssyndrom der Mutter</b>
• Fieber $\geq 38,5$ °C
• C-reaktives Protein (CRP) > 40 mg/l
• Baseline in der Kardiotokographie (CTG) > 160 bpm

Tabelle 10: Definitionskriterien Klinisches AIS der Mutter

Während bei der Beurteilung des Vorliegens eines sicheren AIS (Tabelle 9) bereits eine initial positive Blutkultur als ausreichend gewertet werden konnte, war es in den beiden anderen Gruppen des klinischen AIS der Frühgeborenen (Tabelle 8) und der Mütter (Tabelle 10) notwendig, mindestens zwei der drei festgelegten Kriterien zu erfüllen. Bei den ermittelten Laborparametern für das klinische AIS des Frühgeborenen wurde jeweils der höchste in den ersten 24h nach der Geburt vorkommende Wert dokumentiert. Dem klinischen AIS der Mutter hingegen lagen die Werte der höchsten im Geburtsverlauf gemessenen Temperatur und des letzten CRP-Wertes bzw. der BPM-Werte des letzten CTG vor der Geburt zugrunde. Gemäß dieser Vorgaben konnte so für jede/n Patienten/in des Kollektivs entschieden werden, ob ein AIS vorgelegen hat oder nicht. Nach einer deskriptiven Beschreibung bezogen auf das Gesamtkollektiv, wurde die Variable im Anschluss in ihre zusammengesetzten Informationen aufge-

schlüsselt und anhand dieser Daten genauer auf die möglichen Konsequenzen in der Diagnostik und dem Umgang mit dem AIS eingegangen.

### 3.2.4 Definitionskriterien der Geburtsmodi

Da innerhalb der dokumentierten Parameter ebenso Informationen über eine vorzeitige Wehentätigkeit und einen vorzeitigen Blasensprung (VBS) zur Verfügung standen, konnte die Variable des Geburtsmodus bei stattgehabter Sectio – wenn nicht bereits eindeutig aus dem Geburtsprotokoll ersichtlich – nachträglich genauer festgelegt werden.

Neben der spontanen Geburt wurde wie folgt für eine primäre bzw. sekundäre Sectio entschieden:

Voraussetzungen	Geburtsmodus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein vorzeitiger Blasensprung</li> <li>• Keine vorzeitige Wehentätigkeit</li> </ul>	Primäre Sectio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprungs und/oder</li> <li>• Vorliegen einer vorzeitigen Wehentätigkeit</li> </ul>	Sekundäre Sectio

Tabelle 11: Definitionskriterien Primäre und Sekundäre Sectio

Der Geburtsmodus mit seinen drei Kategorien wurde schließlich ebenfalls in das multiple Modell mit eingeschlossen und anschließend ausgewertet.

### 3.2.5 Definition des primären Endpunkts

Wie soeben erwähnt, wurde der primäre Endpunkt als „Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen der Frühgeburtlichkeit“ festgelegt, wobei die schweren Komplikationen wie folgt definiert sind:

Schwerwiegende Komplikationen der Frühgeburtlichkeit
Tod vor Entlassung aus der Uniklinik
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD): moderat oder schwer
Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) °III-°IV
Auftreten der Periventrikulären Leukomalazie (PVL)
Vorkommen einer operationspflichtigen Retinopathia of the Premature (ROP)
Vorkommen einer operationspflichtigen Nekrotisierenden Enterokolitis (NEK)

Tabelle 12: Schwerwiegende Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (Primärer Endpunkt)

### 3.2.6 Definition des sekundären Endpunkts

Weiterhin wurde ein sekundärer Endpunkt als „Überleben ohne jegliche Komplikationen der Frühgeburtlichkeit“ festgesetzt, der zusätzlich zu den eben aufgeführten alle in die Studie aufgenommenen Komplikationen inkludiert:

<b>Jegliche Komplikationen der Frühgeburtlichkeit</b>
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD): mild, moderat oder schwer
Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) °I-°IV
Auftreten der Periventrikulären Leukomalazie (PVL)
Retinopathia of the Premature (ROP) °I-°V
Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)
Fokale intestinale Perforation (FIP)
Volvulus
Mekoniumileus

Tabelle 13: Jegliche Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (Sekundärer Endpunkt)

Das Respiratory Distress Syndrome (RDS) wurde aus den Definitionskriterien der Komplikationen ausgeschlossen (siehe Kapitel 4.3).

### 3.2.7 Auswertung des statistischen Modells

Nach einer univariaten Betrachtung der medizinisch relevanten Variablen im binären logistischen Regressionsmodell mittels der Einschluss-Methode auf den primären Endpunkt (siehe Kapitel 4.2.1), wurde ein multiples Modell mit Rückwärtsselektion (LR-Methode,  $p_{\text{Einschluss}} = 5\%$ ,  $p_{\text{Ausschluss}} = 10\%$ ) aufbauend auf den Variablen erstellt, die in der univariaten Überprüfung hohe Signifikanzen aufweisen konnten. Zusätzlich zu diesen Variablen erschienen die Dauer der CPAP-Beatmung und das Vorhandensein des Amnioninfektionssyndroms (AIS) – trotz ihrer fehlenden Signifikanz im univariaten Modell – im multiplen Modell von medizinischer Bedeutung zu sein. Konsekutiv wurden diese beiden Variablen mit eingeschlossen und konnten hier hohe Signifikanzen zeigen (siehe Kapitel 4.2.2). Aufbauend auf den Erkenntnissen des multiplen Modells, konnten diejenigen Variablen, die aufgrund ihrer Ergebnisse als neue Ansatzpunkte im Geburtsmanagement der Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht interpretiert werden können, weiterführend statistisch ausgewertet und im Hinblick auf das Gesamtkollektiv erläutert werden.

Zusätzlich zum AIS und Geburtsmodus (siehe oben) ergaben sich nach der Betrachtung im multiplen Modell fünf weitere interessante und vor allem signifikante Variablen mit Zusammenhängen im Hinblick auf den festgesetzten primären Endpunkt:

- Pränatale Antibiose der Mutter in Tagen
- Gestationsalter des Frühgeborenen
- Menge der Surfactantgabe in mg/kg Körpergewicht
- Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen
- Dauer der Intubation in Tagen

Hierbei wird insbesondere auf die pränatale antibiotische Therapie der Mutter eingegangen, die bezüglich des Geburtsmanagements insofern neue Erkenntnisse mit sich bringt, dass sie auf das Überleben der Frühgeborenen einen negativen Einfluss innehat. Weiterhin werden die Beatmungparameter und die Surfactantmenge als unmittelbare Einflussgröße genauer durchleuchtet sowie deskriptiv dargestellt. Das Gesta-

tionsalter stellt ebenso wie das Geburtsgewicht der Frühgeborenen eine in einem bereits vordefinierten Rahmen befindliche Streubreite dar, auf die statistisch nicht gesondert, wohl aber in Bezug auf die ausgewerteten Variablen detailliert eingegangen wird.

Insgesamt kann so ein Überblick über neue Ansatzpunkte für eine Veränderung im Bereich des Geburtsmanagements sehr kleiner Frühgeborener (<1500g Geburtsgewicht) geschaffen werden, um das noch relativ junge Feld der Perinatalmedizin zu verbessern und den zu früh in der Welt Angekommenen die Möglichkeit eines Lebens mit so wenig Komplikationen wie möglich zu bieten.

## 4 Ergebnisse

Nachdem in den vorherigen Kapiteln die notwendigen theoretischen Grundlagen gelegt sowie die statistische Methodik vorgestellt wurden, werden in diesem Kapitel nach einer Vorstellung des Gesamtkollektivs die Ergebnisse der univariaten und multiplen Modelle der zuvor festgesetzten Endpunkte deskriptiv erläutert und mithilfe von Tabellen illustriert. Es folgen eine Übersicht der im vorliegenden Gesamtkollektiv aufgetretenen Komplikationen sowie ausführliche Auswertungen relevanter Parameter, die Signifikanzen aufweisen konnten. Hierbei werden die einzelnen Variablen – als Teil des multiplen Modells des primären Endpunktes – in ihre zusammengesetzten Informationen aufgeschlüsselt und ebenso in Bezug auf weitere medizinisch relevante Variablen ausgewertet. Die ermittelten statistischen Kennzahlen, wie der p-Wert, die Odds-Ratio und das 95%-Konfidenzintervall, werden zur Veranschaulichung jeweils mitangegeben.

### 4.1 Vorstellung des Gesamtkollektivs

In der vorliegenden Dissertation wurde ein Gesamtkollektiv von 245 Frühgeborenen der Universitätsklinik in Köln betrachtet, die mit einem Geburtsgewicht unter 1500g zur Welt gekommen sind. Um einen genaueren Überblick auf das Kollektiv zu gewährleisten, gibt die folgende Tabelle die Geschlechterverteilung und jeweils den Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung (standard deviation = SD) der Basisdaten der Frühgeborenen an:

Variable	Prozentuale Verteilung bzw. Mittelwert $\pm$ eine SD
Geschlecht	♂ 134 (54,7%) ♀ 111 (45,3%)
Gestationsalter	193,2 $\pm$ 23,46 Tage
Gewicht	929,23 $\pm$ 356,53 g
Größe	35,07 $\pm$ 5,28 cm
Kopfumfang	24,71 $\pm$ 3,29 cm

Tabelle 14: Vorstellung des Gesamtkollektivs

### 4.2 Primärer Endpunkt – Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht die Analyse einer Verbesserung des Geburtsmanagements Frühgeborener – insbesondere im Hinblick auf ihr postnatales Outcome. Dementsprechend konnte eine Übersicht erstellt werden, anhand derer sich eine quantitative Verteilung der Frühgeborenen erkennen lässt, deren Outcome entweder mit oder ohne schwerwiegende Komplikationen einhergeht (das Überleben konnte im Rahmen dieser Arbeit bis einschließlich des Entlassungstermins aus der Uniklinik nachverfolgt werden).

Eine Einbeziehung der verstorbenen Frühgeborenen (n=40) findet an dieser Stelle aus dem Grund statt, dass der Tod selbst als die schwerste Komplikation gilt. Insgesamt konnten 72,2% der Frühchen (n=177) ohne schwerwiegende Komplikationen bis zur Entlassung überleben, während 27,8% (n=68) zu diesem Zeitpunkt mindestens eine der Komplikationen aufwiesen.

Eine Darstellung der Verteilung der verschiedenen Komplikationen findet sich in Kapitel 4.2.3.

#### 4.2.1 Der primäre Endpunkt im univariaten Modell

Zu Beginn der Untersuchung wurde das komplette Datenbankwerk analysiert und medizinisch interessante sowie relevante Parameter zunächst im binär logistischen Regressionsmodell (Einschlussmethode) univariat im Hinblick auf den festgesetzten primären Endpunkt betrachtet.

Für eine Übersicht der hierbei signifikanten Ergebnisse sei auf die nachfolgenden Tabellen verwiesen:

Basisvariable	Kategorien bei kategorialen Variablen	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geburtsgewicht des Frühgeborenen [g]	-	1,003	1,002 – 1,004	< 0,001
Gestationsalter des Frühgeborenen [d]	-	1,057	1,040 – 1,075	< 0,001
Ausbildungsgrad des Geburtshelfers	Spez. Geburtshelfer*			0,007
	Assistenzarzt	0,123	0,031 – 0,482	0,003
	Facharzt	0,998	0,523 – 1,905	0,995
	Facharzt in Weiterbildung	2,070	0,739 – 5,795	0,166

Tabelle 15: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der Basisdaten (\*Referenzkategorie)

Pränatale Variable	Kategorien bei kategorialen Variablen	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Pränatale Antibiose der Mutter [d]	-	0,855	0,780 – 0,937	0,001
Pränatale Steroidgaben [n]	-	1,383	1,159 – 1,650	< 0,001
Vorzeitiger Blasensprung?	-	0,545	0,305 – 0,975	0,041
Geburtsmodus	spontane Geburt*			< 0,001
	primäre Sectio	4,002	1,949 – 8,218	< 0,001
	sekundäre Sectio	3,031	1,473 – 6,236	0,003

Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der pränatalen Parameter (\*Referenzkategorie)

Postnatale Variable	Kategorien bei kategorialen Variablen	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Surfactantgabe [mg pro kg/KG]	-	0,993	0,988 – 0,998	0,008
Dauer der O <sub>2</sub> -Gabe [d]	-	0,977	0,966 – 0,988	< 0,001
Dauer der Intubation [d]	-	0,873	0,824 – 0,924	< 0,001
Antibiose des Frühgeborenen [d]	-	0,945	0,919 – 0,972	< 0,001

Tabelle 17: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der postnatalen Parameter

#### 4.2.2 Der primäre Endpunkt im multiplen Modell

Um den zuvor gesetzten primären Endpunkt genauer zu ergründen und zufällige Zusammenhänge innerhalb der dokumentierten Variablen zu vermeiden, wurde ein multiples Modell erstellt, welches die signifikanten Variablen der univariaten Betrachtung in Zusammenhang setzt.

Ausnahmen bilden hier die Variablen des CRIB- und Apgar-Scores, die ebenfalls signifikante Ergebnisse im univariaten Modell erzielen konnten, deren beinhaltenden Informationen jedoch bereits im Rahmen anderer Variablen dokumentiert und deshalb im multiplen Modell nicht berücksichtigt wurden. Ein weiterer Grund dieser Exklusion stellte darüber hinaus die zum Teil unzureichende Datenlage einzelner Aspekte der beiden Variablen dar. Aufgrund medizinischen Interesses und der im multiplen Modell deutlich erkennbaren Zusammenhänge bot es sich darüber hinaus an, die Variablen des Amnioninfektionssyndroms und der Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen – trotz nicht vorhandener Signifikanz im univariaten Modell – zu betrachten.

Insgesamt ergaben sich somit die folgenden Variablen für das multiple Modell:

Eingeschlossene Variablen
Geburtsgewicht des Frühgeborenen in Gramm
Gestationsalter des Frühgeborenen in Tagen
Ausbildungsgrad des Geburtshelfers
Pränatale Antibiose der Mutter in Tagen
Anzahl der Gaben von pränatalen Steroiden
Vorzeitiger Blasensprung vorhanden?
Geburtsmodus
Vorkommen des AIS
Surfactantgabe in mg pro kg/KG
Dauer der O <sub>2</sub> -Gabe in Tagen
Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen
Dauer der Intubation in Tagen
Antibiose des Frühgeborenen in Tagen

Tabelle 18: Eingeschlossene Variablen des multiplen Modells

Nach einer Analyse der genannten Parameter im multiplen Modell mit Rückwärtsselektion (LR-Methode, p\_Einschluss = 5 %, p\_Ausschluss = 10 %), ergab sich letztlich ein Modell bestehend aus sieben Variablen, die in Kombination bezogen auf den primären Endpunkt eine Signifikanz aufweisen:

Variablen des multiplen Modells	p-Wert	Odds Ratio (OR)	95% Konfidenzintervall für OR	
			Unteres	Oberes
Gestationsalter des Frühgeborenen [d]	< 0,001	1,103	1,053	1,156
Pränatale Antibiose der Mutter [d]	0,004	0,775	0,650	0,924
Geburtsmodus: spontane Geburt	0,025			
Geburtsmodus: primäre Sectio	0,027	0,128	0,021	0,796
Geburtsmodus: sekundäre Sectio	0,584	0,619	0,111	3,441
Amnioninfektionssyndrom vorhanden?	0,002	0,164	0,051	0,529
Surfactantgabe [mg pro kg/KG]	0,106	1,009	0,998	1,019
Dauer der CPAP-Beatmung [d]	< 0,001	1,067	1,031	1,104
Dauer der Intubation [d]	0,004	0,894	0,829	0,964
Konstante	0,001	0,000		

Tabelle 19: Primärer Endpunkt im multiplen Modell

#### 4.2.3 Verteilung der Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Um ein deutlicheres Bild darüber zu erhalten, welche frühgeburtlichen Komplikationen in welcher Quantität innerhalb des Kollektivs auftreten, gibt die folgende Tabelle 20 einen Überblick und selektiert dabei jeweils, ob es sich um eine schwerwiegende Komplikation gemäß der in dieser Arbeit definierten Kriterien handelt.

Komplikation der Frühgeburtlichkeit	Häufigkeit	Fehlende Werte
Tod (vor Verlassen der Uniklinik)*	16,3% (n=40)	
Bronchopulmonale Dysplasie <ul style="list-style-type: none"> <li>· mild</li> <li>· moderat*</li> <li>· schwer*</li> </ul>	Σ: 11,0% (n=27) 9,4% (n=23) 0,4% (n=1) 1,2% (n=3)	10,2% (n=25)
Enterale Komplikation mit OP-Bedürftigkeit <ul style="list-style-type: none"> <li>· Nekrotisierende Enterokolitis*</li> <li>· Fokale intestinale Perforation</li> <li>· Volvulus</li> <li>· Mekoniumileus</li> </ul>	Σ: 7,8% (n=19) 2,9% (n=7) 4,5% (n=11) 0,4% (n=1) 0,0% (n=0)	9,8% (n=24)
Intraventrikuläre Hämorrhagie <ul style="list-style-type: none"> <li>· 1. Grad</li> <li>· 2. Grad</li> <li>· 3. Grad*</li> <li>· 4. Grad*</li> </ul>	Σ: 26,9% (n=66) 15,5% (n=38) 4,5% (n=11) 6,9% (n=17) 0,0% (n=0)	11,0% (n=27)
Periventrikuläre Leukomalazie*	2,4% (n=6)	11,8% (n=29)

Retinopathy of premature	Σ: 58,4% (n=143)	20,4% (n=50)
· 1. Grad	41,2% (n=101)	
· 2. Grad	13,9% (n=34)	
· 3. Grad	3,3% (n=8)	
· 4. Grad	0,0% (n=0)	
· 5. Grad	0,0% (n=0)	
Lasertherapie notwendig*	1,2% (n=3)	

Tabelle 20: Statistische Verteilung der mit der Frühgeburtlichkeit einhergehenden Komplikationen (\* schwerwiegende Komplikation)

### 4.3 Sekundärer Endpunkt – Überleben ohne jegliche Komplikationen

Zusätzlich zur Betrachtung des Überlebens ohne schwerwiegende Komplikationen, wurde das Gesamtkollektiv auf ein Überleben ohne Vorhandensein jeglicher Komplikationen untersucht. Hier wurden also die Komplikationen, die im primären Endpunkt als nicht schwerwiegend bewertet galten, miteinbezogen (siehe Kapitel 3.2.6).

Da es sich beim Respiratory Distress Syndrome (RDS) um ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen handelt, welches im Rahmen des Surfactantmangels und der anatomischen Lungenunreife entsteht, tritt es postnatal bei nahezu jedem Frühchen auf (in dieser Studie bei 83,9% (n=183)). Aus diesem Grund behielt sich diese Arbeit vor, das RDS nicht als Komplikation in den sekundären Endpunkt miteinzuschließen. So verblieben unter diesen Voraussetzungen letztlich 17,1% (n=42) der Frühgeborenen, die ohne jegliche in dieser Beobachtung definierten Komplikationen überlebten.

#### 4.3.1 Der sekundäre Endpunkt im univariaten Modell

Diejenigen Variablen, die bereits in Bezug auf den primären Endpunkt Signifikanzen aufweisen konnten oder von medizinischem Interesse waren und schließlich im Rahmen des multiplen Modells für diese Arbeit ausgewertet wurden, wurden parallel zum primären Endpunkt univariat auf den sekundären Endpunkt getestet:

Variable	Kategorien bei kategorialen Variablen	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Gestationsalter des Frühgeborenen [d]	-	1,079	1,054 – 1,105	< 0,001
Pränatale Antibiose der Mutter [d]	-	0,868	0,742 – 1,015	0,077
Geburtsmodus	spontane Geburt*			0,046
	primäre Sectio	2,198	0,883 – 5,471	0,091
	sekundäre Sectio	0,891	0,318 – 2,497	0,826
AIS vorhanden?	-	0,693	0,252 – 1,903	0,477
Surfactantgabe [mg pro kg/KG]	-	0,988	0,982 – 0,993	< 0,001
Dauer der CPAP-Beatmung [d]	-	0,905	0,858 – 0,954	< 0,001
Dauer der Intubation [d]	-	0,261	0,075 – 0,906	0,034

Tabelle 21: Betrachtung des sekundären Endpunkts (\*Referenzkategorie)

#### **4.3.2 Der sekundäre Endpunkt im multiplen Modell**

Eine Betrachtung des sekundären Endpunkts im multiplen Modell wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, da der Fokus auf dem primären Endpunkt des Überlebens ohne schwerwiegende Komplikationen lag. Für eine Betrachtung im univariaten Modell siehe Kapitel 4.3.1.

#### **4.4 Amnioninfektionssyndrom**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten sich das Amnioninfektionssyndrom (AIS) der sehr unreifen Frühgeborenen und die in diesem Sachverhalt zugrundeliegenden Risiken und Konsequenzen, die sich auf das weitere Leben der Mutter und des Neugeborenen auswirken, als sehr interessantes Beobachtungsmerkmal herausstellen. Auch wenn das AIS in der univariaten Betrachtung (OR 0,483 mit zugehörigem 95%-CI 0,225 – 1,033;  $p=0,06$ ) keine deutliche Signifikanz aufweisen konnte, wurde es aus medizinischem Interesse in das multiple Modell aufgenommen und zeigte dort hingegen eine hohe Signifikanz (OR 0,164 mit zugehörigem 95%-CI 0,051 – 0,529,  $p=0,002$ ) im Hinblick auf den primären Endpunkt. Diejenigen Frühgeborenen und/oder deren Mütter, die ein AIS aufwiesen, zeigten ein geringeres Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen: 63,9% ( $n=23$ ) konnten ohne schwere Komplikationen überleben, während 36,1% ( $n=13$ ) mindestens eine schwerwiegende Komplikation aufwiesen. Bei Analyse des AIS in Bezug zum sekundären Endpunkt ließen sich keine aussagekräftigen Ergebnisse ermitteln.

Anhand der dokumentierten Daten der Frühchen ( $n=245$ ) wurde diesen oder deren Müttern mithilfe der Ergebnisse der jeweiligen klinischen und laborchemischen Untersuchungen nachträglich ein klinisches und/oder sicheres Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert (Diagnosekriterien siehe Kapitel 3.2.3). Insgesamt konnte so bei 14,7% ( $n=36$ ) des Gesamtkollektivs ein Amnioninfektionssyndrom – beurteilt anhand der vordefinierten Kriterien – festgestellt werden (5,3% ( $n=13$ ) missing values).

Bezüglich des Alters und Gewichtes, waren Frühgeborene betroffen, die zum Zeitpunkt der Geburt im Mittel  $26 + 4$  SSW  $\pm 19$  Tage alt waren und  $882 \pm 313$ g wogen. Zum Alter der Mutter lässt sich sagen, dass insgesamt 27,8% ( $n=10$ ) unter 30 Jahre und 72,2% ( $n=26$ )  $\geq 30$  Jahre alt waren. Passend zum aktuellen Verlauf, dass erste Schwangerschaften in zunehmend höherem Alter stattfinden, bilden die Frauen, deren erste Schwangerschaft diese AIS-Diagnose aufwies, die größte Gruppe (33,3%,  $n=12$ ). Insgesamt nimmt die AIS-Häufigkeit dann mit zunehmender Schwangerschaftszahl ab, wobei interessanterweise auch sehr hohe Schwangerschaftszahlen von 6 (2,8%), 7 (2,8%) und 8 (5,6%) in diesem kleinen Überblick zu finden sind. Bei den

Frauen, die vorher schon einmal schwanger waren, hatten 47,2% (n=17) bereits mindestens einmal einen Abort. Der gewählte Geburtsmodus lag mit einer Mehrheit von 58,3% (n=21) bei einer sekundären Sectio, gefolgt von der primären Sectio mit 22,2% (n=8) und der spontanen Geburt 19,4% (n=7). Vorher hatten insgesamt sechs der Mütter (15,8%) entweder eine Cerclage, einen totalen Muttermundverschluss oder einen Pessar bekommen (zwei der Mütter hatten eine Kombination bestehend aus einer Cerclage zusammen mit einem totalen Muttermundverschluss).

Betrachtet man das AIS-Kollektiv gesondert, lässt sich außerdem feststellen, dass es bei 36,1% (n=13) zu einem vorzeitigen Blasensprung (VBS) kam. Noch genauer lassen sich diese 13 Frühchen in jeweils eine Gruppe einteilen, bei der der Zeitraum beginnend mit dem VBS bis zur Geburt  $\leq 3$  Tage (69,2%, n=9) und eine Gruppe, bei der er  $> 3$  Tage dauerte (30,8%, n=4).

Bei Vorliegen eines AIS kann es sich entweder um ein klinisches AIS des Frühgeborenen, ein sicheres AIS des Frühgeborenen oder um ein klinisches AIS der Mutter handeln (Kriterien siehe Kapitel 3.2.3). Ebenso können zwei oder drei der vorgestellten Möglichkeiten parallel auftreten; von Bedeutung für die Aussage, ob es sich um ein AIS handelt, ist lediglich das Zutreffen mindestens einer der drei Möglichkeiten.

Zur weiteren Analyse bietet es sich an, die Variable des AIS weiter aufzuschlüsseln und darzustellen, in welcher Häufigkeit die Frühgeborenen bzw. deren Mütter die jeweils möglichen Konstellationen der AIS-Ausprägungen aufweisen:

AIS	n	% Gesamtkollektiv	% AIS-Kollektiv
Nur klinisches AIS des Frühgeborenen	19	7,8%	52,8%
Nur klinisches AIS der Mutter	1	0,4%	2,8%
Nur sicheres AIS des Frühgeborenen	15	6,1%	41,7%
Klinisches und sicheres AIS des Frühgeborenen	0	-	-
Klinisches AIS der Mutter und des Frühgeborenen	0	-	-
Sicheres AIS des Frühgeborenen und klinisches AIS der Mutter	0	-	-
Klinisches AIS der Mutter und des Frühgeborenen und sicheres AIS des Frühgeborenen	1	0,4%	2,8%
$\Sigma$	36	14,7%	100,1%*

Tabelle 22: AIS-Konstellationen

\* Rundungsbedingt ergibt die Summe hier nicht den genauen Wert von 100%

Hierbei wird deutlich, dass sich die Mehrheit der Fälle des AIS (94,5%, n=34) ausschließlich über Diagnostikparameter des Frühgeborenen ermitteln lassen. Bei 52,8% (n=19) des Gesamtkollektivs konnte anhand von Laborparametern (CRP, IL-6 und Leukozyten) ein klinisches AIS und bei 41,7% (n=15) mithilfe der initial positiven Blut-

kultur ein sicheres AIS angenommen werden. Ein positives Ergebnis aller drei Parameter in Kombination findet sich lediglich in einem der Fälle (2,8%). Während sich das AIS über die Diagnostik bei der Mutter in 2,8% (n=1) zeigt, kommen die übrigen Konstellationen nicht vor.

#### 4.4.1 Klinisches AIS des Frühgeborenen

Bei Zutreffen von mindestens zwei der drei Kriterien des klinischen AIS (bestehend aus den Variablen Höchster CRP- / Leukozyten- / IL-6-Wert des Frühgeborenen in den ersten 24h postnatal), wurde in dieser Arbeit ein solches beim Frühgeborenen anhand der Daten nachträglich diagnostiziert. Parallel zu der Auswertung im vorherigen Kapitel soll anhand der Häufigkeiten der theoretisch möglichen Konstellationen des Vorkommens der pathologischen Laborparameter verdeutlicht werden, welcher pathologische Wert von besonderem Interesse in der Diagnostik des AIS sein könnte. Insgesamt weisen 8,2% (n=20) des Gesamtkollektivs der Frühgeborenen und somit 55,6% hinsichtlich des AIS-Kollektivs ein klinisches AIS auf, wobei in dieser Gruppe ebenso diejenigen inkludiert sind, die zusätzlich ein sicheres AIS oder deren Mütter zusätzlich ein klinisches AIS aufweisen (24,9% (n=61) missing values).

Zur weiteren Auswertung ist es von Interesse, welche/r der Laborparameter im zuvor definierten pathologischen Bereich liegen. Tabelle 23 veranschaulicht die möglichen Konstellationen. Hierbei wird deutlich, dass ein alleiniges Vorliegen nur eines pathologischen Parameters im Kollektiv nicht vorhanden ist – bei Vorliegen nur eines Kriteriums würde laut Definition in dieser Arbeit auch kein AIS diagnostiziert werden. Anführend wird das klinische AIS des Frühgeborenen über die pathologische Parameterkombination bestehend aus Leukozyten und IL-6 diagnostiziert (33,3%, n=12). Alle drei Parameter führen dann noch in 11,1% der Fälle (n=4) und IL-6 und CRP in 8,3% der Fälle (n=3) zur Diagnose. Schlusslicht bilden die Laborwerte der Leukozyten und des CRP mit 2,8% (n=1).

Klinisches AIS des Frühgeborenen	n	% Gesamtkollektiv	% AIS-Kollektiv
Leukozyten	0	-	-
IL-6	0	-	-
CRP	0	-	-
Leukozyten und IL-6	12	4,9%	33,3%
Leukozyten und CRP	1	0,4%	2,8%
IL-6 und CRP	3	1,2%	8,3%
Leukozyten, IL-6 und CRP	4	1,6%	11,1%
Σ	20	8,2%	55,5%*

Tabelle 23: Konstellationen klinisches AIS des Frühgeborenen  
\* Rundungsbedingte Abweichung des wahren Wertes (55,6%)

#### **4.4.2 Sicheres AIS des Frühgeborenen**

Neben der nachträglichen Diagnose des klinischen AIS des Frühgeborenen, wurde auch das sichere AIS diagnostiziert. Hierbei war ein pathologisches Ergebnis der initialen Blutkultur von Bedeutung. Bei 6,5% (n=16) des Gesamtkollektivs (bzw. 44,4% des AIS-Kollektivs) konnte ein solches positives Ergebnis gefunden werden (8,6% (n=21) missing values).

Die häufigste identifizierbare Gattung der Erreger stellen hier die Staphylokokken dar; bei 15 der 16 Frühgeborenen können diese im Blut nachgewiesen werden. Dabei waren sowohl Koagulase-negative (*S. aureus* und *S. warneri*) als auch Koagulase-positive (*S. capitis*, *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*) Staphylokokken zu finden. Mit 43,8% (n=7) war die Spezies des *S. epidermidis* mit Abstand der häufigste Befund. Neben den Staphylokokken wurden zudem noch *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* und die *Micrococcus* spp. zu jeweils 6,3% (n=1) auf dem Laborbericht vermerkt.

#### **4.4.3 Klinisches AIS der Mutter**

Wie bereits in Tabelle 22 ersichtlich, konnte nur bei zweien der Mütter ein AIS nachträglich erkannt werden (0,8% des Gesamtkollektivs bzw. 5,6% des AIS-Kollektivs). Zur Diagnose hat hier einmal die pathologische Wertekombination des CRP und der CTG-Baseline und einmal der Temperatur und der CTG-Baseline geführt.

Insgesamt kann das Amnioninfektionssyndrom als wichtiger Einflussfaktor auf das weitere Überleben der Frühgeborenen angesehen werden. Diagnostiziert wird es – ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie – vor allem im Rahmen von pathologischen Laborwerten und positiven Blutkulturen, die postnatal von den Neugeborenen erhoben werden. Hierbei führen vor allem von der Norm abweichende Leukozytenwerte (< 10.000/µl oder > 25.000/µl) und erhöhte Interleukin-6-Werte (> 100 pg/ml), weniger häufig auch ein erhöhtes CRP (> 20 mg/l) zur Diagnose. Positive Blutkulturen (v.a. der Nachweis von Staphylokokken) zeigen ebenso einen das AIS-hervorsagenden Charakter. Eine genauere Betrachtung der hier dokumentierten mütterlichen Parameter erscheint nicht zielführend; nur einzelne Fälle des AIS konnten auf diese Art und Weise festgestellt werden.

### **4.5 Beatmungsassoziierte Parameter**

#### **4.5.1 Gabe von Surfactant**

Aufgrund des guten Ergebnisses in der univariaten Betrachtung der Variable der Surfactant-Verabreichung (OR 0,993 mit zugehörigem 95%-CI 0,988 – 0,998;

$p=0,008$ ), wurde diese in das multiple Modell mit eingeschlossen. Hier verblieb sie nach Auswertung mittels der Rückwärts-LR-Methode im Modell, konnte allerdings dann kein deutliches Signifikanzniveau mehr aufweisen (OR 1,009 mit zugehörigem 95%-CI 0,998 – 1,019;  $p=0,106$ ). Hinsichtlich der beiden weiteren Beatmungsparameter, die innerhalb dieser Studie ausgewertet werden, erweist sich die Menge der Surfactantgabe – vor allem im Hinblick auf die Aussagekraft des Ergebnisses im multiplen Modell, dass das Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen mit einer Erhöhung der Dosis zunimmt – jedoch als medizinisch relevant.

Übertragen auf den primären Endpunkt verteilt sich das Surfactant-Kollektiv wie folgt: 78,2% ( $n=129$ ) Frühchen überleben ohne schwerwiegende Komplikationen; 21,8% ( $n=36$ ) zeigen mindestens eine Komplikation auf. Bezogen auf den sekundären Endpunkt kann die Variable der Surfactant-Dosis in gleicher Korrelation wie zuvor beschrieben Signifikanzen aufweisen (OR 0,988 mit zugehörigem 95%-CI 0,982 – 0,993;  $p < 0,001$ ).

67,3% ( $n=165$ ) des Gesamtkollektivs erhielt postnatal mindestens eine Dosis Surfactant; 9,1% ( $n=15$ ) von diesen wurden zwei Dosen verabreicht. Innerhalb des Surfactant-Kollektivs erhielt der größte Teil die Dosis unter Spontanatmung (93,9%,  $n=155$ ). Die Dosierung angegeben in mg pro kg Körpergewicht zeigt mit Werten von minimal 53,57 mg/kg KG bis maximal 312,5 mg/kg KG eine große Spannweite. Im Mittel wurde den Frühchen eine Dosis von  $135,96 \pm 48,05$  mg/kg KG verabreicht. 8,5% ( $n=14$ ) verstarb noch vor Verlassen des Krankenhauses nach einem mittleren Überleben von 21 Tagen. Die Mehrheit unter diesen (85,7%,  $n= 12$ ) verstarb bereits innerhalb der ersten 9 Lebenstage. Durchschnittlich wogen die Frühgeborenen  $904 \pm 317$  g und wiesen ein Gestationsalter von  $189 \pm 18$  Tagen auf.

57% ( $n=94$ ) benötigten keine Intubation; die restlichen 42,4% ( $n=70$ , ein Wert fehlte) wurden über einen Zeitraum von  $9,83 \pm 10,93$  Tagen intubiert. Bei paralleler Auswertung zur Intubation benötigten lediglich 5,5 % ( $n=9$ ) keine CPAP-Beatmung während der Rest (93,9%,  $n=155$ ; ein fehlender Wert) im Mittel  $21,06 \pm 18,167$  Tage (Median: 15) eine solche erhielt. Pränatal wurden bereits 93,9% ( $n=155$ ) derjenigen Frühchen, die postnatal noch Surfactant benötigten, Steroide verabreicht. Auf mindestens einen vollständigen Zyklus (vier Gaben von jeweils 6mg Dexamethason bzw. 2 Gaben von jeweils 12 mg Betamethason) kamen letztlich 65,4% ( $n=108$ ).

Hinsichtlich der verabreichten Menge Surfactant konnte in der vorliegenden Studie eine weite Streuung festgestellt werden (Range von 53,57 – 321,5 mg/kg KG, im Mittel  $135,96 \pm 48,05$  mg/kg KG). Betrachtet man diese Frühchen nun zum einen gruppiert

anhand der pränatalen Steroidgabe ihrer Mütter – kein, nicht abgeschlossener und abgeschlossener Zyklus (siehe Tabelle 24) und zum anderen gruppiert anhand der verabreichten Surfactant-Dosis (siehe Tabelle 25) ergibt sich folgendes Bild:

Gruppe <u>Pränatale Steroide</u>	% (n)	Surfactant-Dosis [mg/kg KG]	O <sub>2</sub> - Beatmung [d]	CPAP- Beatmung [d]	Intubations- dauer [d]
Keine	6,1 (10)	140,1 ± 42,5 (M: 134,94)	12,2 ± 15,8 (M: 2,0)	23,3 ± 20 (M: 20,5)	4,3 ± 7,1 (M: 0, 70%)
Unvollständiger Zyklus	28,5 (47)	133,4 ± 48,2 (M: 119,05)	11,1 ± 21,6 (M: 2,0)	16,9 ± 16 (M: 12,0)	3,3 ± 8 (M: 0, 68,1%)
Vollständiger Zyklus	65,4 (108)	136,7 ± 48,8 (M: 128,39)	20,6 ± 34,3 (M: 3,0)	20,9 ± 19,1 (M: 13,0)	4,6 ± 9,1 (M: 0, 50,9%)

Tabelle 24: Pränatale Steroide – Einfluss auf die Beatmungsparameter im Surfactant-Kollektiv

Gruppe <u>Surfactant</u> [mg/kg KG]	% (n)	Alter [d]	Gewicht [g]	O <sub>2</sub> - Beatmung [d]	CPAP- Beatmung [d]	Intubations- dauer [d]
> 50≤100	22 (36)	200,9 ± 11 (M: 202)	1167,9 ± 183 (M: 1160)	3,7 ± 6,6 (M: 1)	11,5 ± 11,1 (M: 6,5)	0,6 ± 1,9 (M: 0, 80,6%)
> 100≤150	47 (77)	189,6 ± 16,1 (M: 188)	917,8 ± 277,5 (M: 900)	18,6 ± 32,9 (M: 3)	20,1 ± 18,4 (M: 15)	3,6 ± 6,9 (M: 0, 55,8%)
> 150	31 (51)	179,6 ± 18,5 (M: 174)	701 ± 307,7 (M: 579)	25,1 ± 34,1 (M: 4)	25,6 ± 20,1 (M: 22)	7,6 ± 12,1 (M: 2)

Tabelle 25: Surfactant-Dosis – Einfluss auf die Beatmungsparameter im Surfactant-Kollektiv

#### 4.5.2 Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen

In der univariaten Betrachtung konnte die Dauer der CPAP-Beatmung keine Signifikanz aufweisen ( $p=0,071$ ). Trotzdem wurde der Parameter unter anderem aufgrund des medizinisch großen Interesses hinsichtlich der Problematik der erst spät einsetzenden und daher nicht abgeschlossenen Lungenreife bei Frühgeborenen in das multiple Modell eingeschlossen. Wie vermutet zeigte sich im multiplen Modell ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des primären Endpunkts (OR 1,067 mit zugehörigem 95%-CI 1,031 – 1,104,  $p < 0,001$ ). Je länger die Frühgeborenen mit einer CPAP-Beatmung unterstützt wurden, desto seltener kam es im weiteren Lebensverlauf zu schwerwiegenden Komplikationen. Insgesamt konnten 82,4% ( $n=169$ ) der CPAP-beatmeten Frühchen und damit deutlich mehr im Vergleich zum intubationspflichtigen Kollektiv ohne schwerwiegende Komplikationen überleben; lediglich 17,6% ( $n=36$ ) wiesen mindestens eine schwerwiegende Komplikation auf. Bezogen auf den sekundären Endpunkt zeichnet sich ein negativer Zusammenhang der Variable der CPAP-

Beatmung ab (OR 0,905 mit zugehörigem 95%-CI 0,858 – 0,954;  $p < 0,001$ ), der eine Verminderung des komplikationslosen Überlebens verdeutlicht.

83,7% ( $n=205$ ) des Gesamtkollektivs wurde für mindestens einen Tag mit einer CPAP-Maske beatmet. Im Mittel dauerte die CPAP-Beatmung  $18 \pm 18$  Tage (Median:10); eine Intubation war zusätzlich für  $4 \pm 8$  Tage notwendig. Bei einem Modalwert von 0 Tagen bei  $n=130$  wird deutlich, dass viele der Frühgeborenen hier keine Intubation benötigten. Die Zahl der verstorbenen Frühgeborenen vor Entlassung aus der Uniklinik beschränkt sich hier auf 3,9% ( $n=8$ ) bei einem Median von 7 Tagen. Insgesamt 75% der Verstorbenen ( $n=6$ ) starben bereits innerhalb der ersten acht Lebensstage. Im Vergleich zum Kollektiv der intubationspflichtigen Frühgeborenen und in Anbetracht des Gesamtkollektivs sind die hier beobachteten Frühchen mit einem Gestationsalter von  $195 \pm 21$  Tagen und einem Geburtsgewicht von  $979 \pm 322$  g im Mittel älter und schwerer.

Pränatale Steroide wurden insgesamt 93,2% ( $n=191$ ) gegeben, von denen 71,7% ( $n=137$ ) mindestens vier Gaben und damit einen vollen Zyklus erhielten. 82,9% ( $n=170$ ) erhielten zudem Surfactant, davon 96,5% ( $n=164$ ) unter Spontanatmung.

#### **4.5.3 Dauer der Intubation in Tagen**

Sowohl in der univariaten Betrachtung (OR 0,873 mit 95%-CI 0,824 – 0,924,  $p < 0,001$ ) als auch im multiplen Modell (OR 0,894 mit 95%-CI 0,829 – 0,964,  $p=0,004$ ) zeigt sich die Intubationsdauer im Hinblick auf den primären Endpunkt als signifikant. Je länger die Frühgeborenen intubiert werden, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese ohne schwerwiegende Komplikationen überleben. Genauer waren dies 56,1% ( $n=46$ ), die ohne schwere Komplikationen überlebten und 43,9% ( $n=36$ ), die mindestens eine schwere Komplikation aufwiesen. Parallel zu diesen Ergebnissen – nur mit weniger ausgeprägter Signifikanz – verhält sich die Variable der Intubationsdauer im Hinblick auf den sekundären Endpunkt des Überlebens ohne jegliche Komplikationen (OR 0,261 mit zugehörigem 95%-CI 0,075 – 0,906,  $p=0,034$ ).

Im vorliegenden Gesamtkollektiv waren 33,5% ( $n=82$ ) der Frühchen mindestens für einen Tag intubiert. Im Mittel lag die Intubationsdauer bei  $9 \pm 10$  Tagen (Median: 6). 17,1% ( $n=14$ ) verstarben noch vor ihrer Entlassung aus der Uniklinik; im Durchschnitt waren sie zu diesem Zeitpunkt bereits seit 21 Tagen geboren. Der Median (=5) zeigt allerdings, dass die meisten Frühgeborenen bereits viel früher verstorben sind (eine genauere Betrachtung zeigt, dass 85,7% innerhalb der ersten 9 Lebensstage verstarben; zwei Ausreißer mit einer Überlebenszeit von 103 und 155 Tagen verzerren hier den Mittelwert). Die intubationspflichtigen Frühchen wiesen ein Geburtsgewicht von

780 ± 317 g und ein Gestationsalter von 181 ± 18 Tagen auf. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv handelt es sich hierbei um kleinere und leichtere Frühgeborene.

Trotz der Gabe von pränatalen Steroiden (eine Gabe entspricht hierbei 6mg Dexamethason; bei Verabreichung von 12mg Betamethason wurde die Dosis zwei Gaben Dexamethason gleichgesetzt) bei insgesamt 96,3% (n=79), konnte die Lungenreifung nur unzureichend initiiert und unterstützt werden, sodass eine Intubation postnatal notwendig wurde. 23,1% (n=19) der Frühchen erhielten 1-3 Gaben an pränatalen Steroiden und damit mindestens eine Gabe zu wenig, um einen vollständigen Zyklus abzuschließen. Mindestens einen vollständigen Zyklus erhielten 73,2% (n=60). Eine postnatale Surfactantgabe erhielten bis auf 3,7% (n=3) alle intubationspflichtigen Frühgeborenen; in der Mehrzahl der Fälle unter Spontanatmung (82,9%, n=68). Eine Intubation war in diesen Fällen erst später notwendig, während bei 13,4% (n=11) die Surfactantgabe in Intubation über den Tubus stattfand.

#### **4.6 Pränatale Antibiose der Mutter**

Da der beobachtete Parameter der pränatalen Antibiosetherapie der Mütter zum einen in der univariaten Betrachtung hohe Signifikanz aufweisen konnte (OR 0,855 mit 95%-CI 0,780 – 0,937; p=0,001) und zum anderen einen medizinisch interessanten neuen Ansatzpunkt im Management mit den Müttern und Frühchen perinatal aufdecken kann, wurde er in das multiple Modell mit eingeschlossen. Hier bestätigte sich die gezeigte Signifikanz des univariaten auch im multiplen Modell (OR 0,775 mit 95%-CI 0,650 – 0,924, p=0,004) – mit dem Ergebnis, einer Abnahme des Überlebens ohne schwerwiegende Komplikationen bei zunehmender Dauer der pränatalen Antibiosetherapie der Mutter. Diese Korrelation eröffnet den Grundstein zur weiteren Analyse der Notwendigkeit und Gefahr der pränatalen Antibiose (weitere Informationen siehe Kapitel 5.3).

Quantitativ bedeutet dies für den primären Endpunkt einen Anteil von 41,3% (n=33) mit mindestens einer schweren Komplikation (inklusive des Todes) und 58,8% (n=47) ohne schwerwiegende Komplikationen. Hinsichtlich des sekundären Endpunkts lässt sich parallel zum primären Endpunkt ein negativer Zusammenhang, allerdings eine weniger deutliche Signifikanz ermitteln (OR 0,868 mit 95%-CI 0,742 – 1,015; p=0,077).

Betrachtet man das Gesamtkollektiv im Hinblick auf diejenigen Mütter, die pränatal eine Antibiose benötigten, so ergibt sich eine Gruppe von n=80 (32,7% des Gesamtkollektivs), die durchschnittlich 5 ± 3 Tage therapiert wurde. 33,7% (n=27) dieser Mütter hatte bereits vor dieser Schwangerschaft mindestens einen Abort vorzuweisen. Darüber hinaus kam es bei 61,1% (n=49) auch hier wieder zu einem riskanten Verlauf mit vorzeitigem Blasensprung (VBS), der im Mittel 171,97 ± 270 Stunden (Median: 75) vor

der Geburt stattfand. Durch drei Ausreißer, bei denen der VBS über 30 Tage vor der Geburt stattfand, wird der Mittelwert hier angehoben. Bei 40,3% (n=31) fand sich außerdem zu wenig Fruchtwasser. Das Ergebnis eines pränatalen Zervixabstrichs konnte bei 50% (n=40) der antibiotisch behandelten Mütter pathologische Keimnachweise zeigen.

Die Frühchen der pränatal antibiotisch therapierten Mütter weisen ein Gestationsalter von  $183 \pm 23$  Tagen und ein Geburtsgewicht von  $855 \pm 385$  g auf. 22,5% (n=18) verstarben bereits vor Entlassung aus der Klinik; 66,7% von diesen (n=12) bereits am Tag der Geburt. Der führende Geburtsmodus der Frühchen war die sekundäre Sectio mit 51,2% (n=41), gefolgt von der spontanen Geburt (36,3%, n=29) und der primären Sectio (12,5%, n=10). Betrachtet man nur die verstorbenen Frühchen, so wurden hier 50% (n=9) spontan entbunden.

Doch nicht nur die Tatsache, dass die Mutter pränatale Antibiotika erhielt, sondern auch quantitative Werte sind in dieser Auswertung von großer Bedeutung. Betrachtet man dementsprechend den zeitlichen Rahmen einer solchen Antibiotikatherapie aufgeteilt in drei verschiedene Gruppen, lässt sich mit zunehmender Länge der Therapie eine erhöhte Notwendigkeit sowohl postnataler Antibiose des Frühgeborenen, als auch eine deutlicher ausgeprägte Unreife im Hinblick auf Gestationsalter und Gewicht erkennen:

Pränatale Antibiose [d]	n (%)	Postnatale Antibiose des Frühgeborenen [d]	Gestationsalter [d]	Geburtsgewicht [g]
0	165 (67,3)	$9,4 \pm 8,9$ (M: 6)	$198,2 \pm 22,2$ (M: 198)	$965,3 \pm 337,1$ (M: 980)
1-3	33 (13,5)	$13,8 \pm 13,9$ (M: 7)	$189,2 \pm 22,3$ (M: 197)	$937,7 \pm 434$ (M: 945)
4-7	31 (12,7)	$14,6 \pm 11,3$ (M: 10)	$180,6 \pm 23,3$ (M: 175)	$827 \pm 347,3$ (M: 680)
8-14	16 (6,5)	$20,9 \pm 17,2$ (M: 18,5)	$174,1 \pm 19,5$ (M: 167)	$738,1 \pm 327,3$ (M: 617,5)

Tabelle 26: Auswirkungen der pränatalen Antibiose auf die postnatale Therapie des Frühgeborenen

#### 4.7 Geburtsmodus

Ebenfalls von großem medizinischem Interesse ist der Geburtsmodus im Rahmen der Frühgeburtlichkeit. Dieser konnte im univariaten ( $p < 0,001$ ) mehr als im multiplen Modell ( $p=0,026$ ) Signifikanzen im Hinblick auf den primären Endpunkt aufweisen, blieb dem Modell aber trotzdem bis zuletzt erhalten.

Im univariaten Modell ergab sich ein positiver Zusammenhang der primären bzw. sekundären Sectio im Vergleich zur spontanen Geburt, die als Referenzkategorie gewählt wurde. Hinsichtlich des primären Endpunktes bedeutet dies genauer, dass ein Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen bei einer primären Sectio oder sekundären Sectio häufiger erreicht werden kann; die primäre Sectio ist der sekundären hier noch

überlegen. Im multiplen Modell hingegen – in Kombination mit der Betrachtung etwaiger Einflussfaktoren – ergibt sich ein negativer Zusammenhang, der ein Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen nach der spontanen Geburt als häufiger aus- gibt.

Bei genauerer Betrachtung des Sachverhalts wird deutlich, dass sich diese Umkehr zunächst bei Einschluss der Variablen Geburtsmodus, Gestationsalter des Frühgeborenen [d], Pränatale Antibiose der Mutter [d] und Vorkommen des Amnioninfektions- syndroms nicht zeigt. Erst bei weiterer Einbeziehung der Beatmungsparameter Intuba- tionsdauer [d], CPAP-Beatmung [d] und der Gabe von Surfactant in mg pro kg/KG wird der negative Zusammenhang deutlich. Hinsichtlich der Interpretation der Variable be- deutet dies, dass bei Betrachtung des Überlebens inklusive der Beatmungsparameter im multiplen Modell – die in ihrer Quantität allerdings auch eine hohe Korrelation zum gesundheitlichen Zustand des Frühgeborenen besitzen – eine spontane Geburt zu einem besseren Outcome führen kann. Noch genauer zeigt aber allein die primäre Sectio, die bei weder frühzeitig einsetzendem Blasensprung noch vorzeitiger Wehentä- tigkeit in ihrem zeitlichen Rahmen eingeplant werden konnte, hier eine Signifikanz. Die sekundäre Sectio als notfallmäßige Entbindung bei VBS und/oder vorzeitiger Wehentä- tigkeit kann mit einem  $p=0,584$  kein Signifikanzniveau erreichen. Demnach zeigt sich hier keine Überlegenheit der spontanen Geburt zur sekundären Sectio, allenfalls eine leichte Unterlegenheit der primären Sectio gegenüber der spontanen Geburt mit einer Odds Ratio von 0,128 (zugehöriges 95%-CI 0,021 – 0,796;  $p=0,027$ ). Insgesamt scheint in der Grundgesamtheit die Tatsache zu überwiegen und zu überzeugen, dass das Überleben der Frühgeborenen ohne schwerwiegende Komplikationen wahrschein- licher bei einer primären oder sekundären Sectio im Vergleich zur spontanen Geburt ist.

Deskriptiv beschrieben setzt sich die Grundgesamtheit aus 245 Geburten zusammen, von denen 22,4% ( $n=55$ ) spontane Geburten, 35,5% ( $n=87$ ) sekundäre und 42% ( $n=103$ ) primäre Sectiones darstellten. Ein Überleben ohne schwerwiegende Komplika- tionen konnte bei der spontanen Geburt in 50,9% ( $n=28$ ), bei der sekundären Sectio in 75,9% ( $n=66$ ) und bei der primären Sectio in 80,6% ( $n=83$ ) der Fälle erreicht werden. Hier wird die Überlegenheit der Sectiones hinsichtlich des Überlebens deutlich. Todes- fälle waren führend in der Gruppe der spontanen Geburten mit 34,5% ( $n=19$ ) zu ver- zeichnen, die primäre und sekundäre Sectio waren diesbezüglich vergleichbar häufig (primär: 10,7%,  $n=11$ ; sekundär: 11,5%,  $n=10$ ). Auch im univariaten Modell bei Be- trachtung der Mortalität zeigen die Sectiones mit einer Odds Ratio 0,227 (primäre Sec- tio) und 0,246 (sekundäre Sectio) mit den zugehörigen 95%-CI von 0,098 – 0,523 und

0,104 – 0,583 ( $p=0,001$ ) eine deutliche Überlegenheit gegenüber der spontanen Geburt. Bei der Untersuchung des sekundären Endpunkts, also schließlich des Überlebens ohne jegliche Komplikationen lässt sich allerdings kein deutlicher Zusammenhang finden.

Beim postnatalen Parameter des Apgar-Scores zeigt sich ein besseres Outcome der per Sectio geborenen Frühchen, während der CRIB-Score hier keine aussagekräftigen Daten liefern kann – im Mittel bleibt hier allerdings weiterhin die primäre Sectio an führender Stelle (siehe Tabelle 27). Da im Zusammenhang mit den Geburtsmodi häufig das Vorkommen einer intraventrikulären Hämorrhagie in Diskussion steht, wird diese Variable in Tabelle 28 statistisch untersucht.

Geburtsmodus	% (n)	Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen	Apgar [min] 1 – 5 – 10 (Median)	CRIB-Score
Spontane Geburt	22,4 (55)	50,9 (28)	5 – 6 – 8	4,3 ± 5 (M: 2)
Sekundäre Sectio	35,5 (87)	75,9 (66)	6 – 7 – 8	5,2 ± 4,8 (M: 3)
Primäre Sectio	42 (103)	80,6 (83)	7 – 8 – 9	4,2 ± 3,9 (M: 3)

Tabelle 27: Vergleich der Geburtsmodi

Geburtsmodus	p-Wert	IVH Rechts – Links [% (n)]	IVH rechts und/oder links [% (n)]	IVH-Schweregrad Rechts – Links [Median]	Posthämorrhagischer Hydrozephalus Rechts – Links [% (n)]
Spontane Geburt (n=55)	0,004	20 (11) – 29,1 (16)	30,9 (17)	2 – 1,5	3,6 (2) – 1,8 (1)
Sekundäre Sectio (n=87)	0,238	27,6 (24) – 27,6 (24)	34,5 (30)	2 – 2	5,7 (5) – 0 (0)
Primäre Sectio (n=103)	0,002	10,7 (11) – 16,5 (17)	18,4 (19)	1 – 1	0 (0) – 0 (0)

Tabelle 28: IVH-Vorkommen innerhalb der Geburtsmodi

## 5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die zuvor erarbeiteten Ergebnisse vor dem Hintergrund aktueller Literatur- und Leitlinienrecherche diskutiert sowie weiterer Forschungsbedarf festgehalten und adressiert. Hierfür wird jede der Variablen aus dem multiplen Modell im Rahmen einer umfassenden Betrachtung kritisch gewürdigt.

### 5.1 Amnioninfektionssyndrom

In einem Schwangerschaftsalter, bei dem der Fetus bereits als reifes Neugeborenes gilt – definitionsgemäß nach der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche – fällt die Entscheidung zur vorzeitigen Geburt bei auftretenden Komplikationen wie ascendierender Infektionen des Genitaltrakts, Poly- oder Oligohydramnion, vorzeitigem Wehentätigkeit oder konsekutivem vorzeitigem Blasensprung meist leicht: die Geburt wird eingeleitet, um Infektionen zu vermeiden [66]. Bei einem unreifen Fetus allerdings, vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche, erweist sich dieser Sachverhalt als weitaus schwieriger. Neben der möglichen Infektionsquelle ist hier vor allem auch die Unreife des Kindes zu betrachten. Abhängig vom Zeitpunkt der auftretenden Komplikationen kann es notwendig werden, eine extreme Frühgeburt zu induzieren.

Ausgehend von dieser Problematik erscheint es notwendig, das beobachtete Gesamtkollektiv hinsichtlich des Amnioninfektionssyndroms und etwaiger Ursachen zu untersuchen, um neue Erkenntnisse zielführend zu Präventionsmöglichkeiten, diagnostischen Hilfestellungen und therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten zu erlangen.

Hinsichtlich des in dieser Arbeit gesetzten primären Endpunkts konnten insgesamt 63,9% des Kollektivs, bei dem entweder die Mutter oder das Frühgeborene ein Amnioninfektionssyndrom aufwies, ohne schwerwiegende Komplikationen überleben; 36,1% wiesen neben dem AIS mindestens eine schwerwiegende Komplikation auf. Betrachtet man das AIS-Kollektiv nun genauer, ergibt sich eine Problematik der Diagnostik: Bei 94,5% (n=34) lässt sich das AIS ausschließlich beim Frühgeborenen über postnatale laborchemische Parameter und Erregernachweise in der Blutkultur bestimmen; eine genauere pränatale Diagnostik des Fetus ist allerdings nicht vorgesehen. In der GNPI-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ wird im Sinne der pränatalen Diagnostik ein „kombinierter Abstrich aus Introitus vaginae und Anus“ der Mutter angegeben. Neben den in dieser Studie festgelegten Diagnosekriterien des AIS ließen sich hier parallel zu den Vorgaben aus der Leitlinie die Ergebnisse des pränatalen zervikalen Abstriches der Mutter auswerten. Innerhalb des Patientenkollektivs, welches nach den vordefinierten Kriterien ein AIS vorzuweisen hatte, ließ sich bei 33,3% der

Mütter ein pathologischer Erregernachweis im Zervixabstrich herausstellen, bei dem hauptsächlich Streptokokken der Gruppe B, Mykoplasmen (*Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum*), *Candida albicans*, *E.coli* und *Staphylococcus aureus* vorzufinden waren. Anhand dieser Ergebnisse mit einhergehender klinischer Symptomatik kann die Entscheidung zur antibiotischen Therapie gefasst werden. Inwieweit eine solche sinnvoll erscheint, wird in Kapitel 5.3 diskutiert. Auch bei den Frühgeborenen selbst wurde ein initialer Abstrich postnatal durchgeführt. Mittels der durch diese Untersuchung erhaltenen Erregernachweise kann rückwirkend auf einen nosokomialen oder der Vaginalflora der Mutter entstammenden Ursprung geschlossen werden [29]. Während die Nachweise sowohl der Streptokokken Gruppe B, *E.coli* und *S. aureus* aus mütterlichem Zervixabstrich, als auch *S. aureus* und *E.coli* aus dem Abstrich des Frühgeborenen für eine Infektionsquelle in der mütterlichen Vaginalflora sprechen, lassen sich ebenso Hinweise auf eine postnatale nosokomiale Infektionsursache finden. Hierfür wiederum sprechen die Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) wie *S. aureus*, die bei Müttern und Frühgeborenen, aber auch *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*), *Enterococcus* spp. (*E. faecalis*) oder *Klebsiella* spp. (*K. oxytoca*), die vorrangig beim Frühgeborenen nachgewiesen wurden. Inwieweit es sich also um eine Infektion mütterlichen oder nosokomialen Ursprungs handelt, lässt sich hier nur vermuten.

Weiterhin lassen sich die bei den Frühgeborenen untersuchten Laborparameter hinsichtlich ihrer potentiell möglichen und letztlich in der Untersuchung nachgewiesenen Kombinationen betrachten. Bei den genannten Parametern handelt es sich um das C-reaktive Protein (CRP), die Leukozytenzahl und Interleukin-6 (IL-6). Masseva et al., die in ihrer Studie in 2013 das AIS ähnlich der hier vorliegenden Studie anhand der Laborparameter des CRP, IL-6 (hier allerdings aus maternalem Blut) und der Leukozytenzahlen untersuchten, gaben eine Ergebniskombination aus CRP und Leukozytenzahlen des Frühgeborenen als ausschlaggebend für die Diagnostik des AIS an; das CRP im allgemeinen wird in vielen Studien als vielversprechender Marker beschrieben [76]. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich allerdings, dass bei 60% (n=12) der Frühchen, die ein klinisches AIS aufwiesen, dieses mithilfe pathologischer Parameter der Leukozyten und IL-6 diagnostiziert werden konnte. Eine Kombination aus auffälligen CRP- und Leukozytenwerten konnten hier nur 5% (n=1) zeigen. Anhand dieser Ergebnisse erscheint eine Untersuchung des IL-6 des Frühgeborenen als richtungsweisend zu gelten und sollte dementsprechend im Rahmen der Standarddiagnostik mitbestimmt werden.

Die Diagnostik des AIS verbleibt problematisch; eine Bestimmung vor allem der Leukozyten und des IL-6 beim Frühgeborenen, aber auch Blutkulturen bei eben diesem und Zervixabstriche der Mutter geben als Vorbote des AIS Hinweise auf die Infektion. Auf-

grund der Tatsache, dass es bei 36,1% (n=13) der Mütter mit folgender Frühgeburt zu einem vorzeitigen Blasensprung kam, bliebe für zukünftige Studien der Ansatz weiterer Fruchtwasseruntersuchungen bzw. zusätzlicher Maßnahmen zur Vermeidung eines VBS als zielführende Möglichkeit offen [75].

## **5.2 Beatmungsassoziierte Parameter**

Die Lunge mitsamt der Bronchien und Alveolen entwickelt sich im Vergleich zu den anderen Organen des neugeborenen Organismus erst sehr spät. Ab der 24. SSW. wird durch die Typ-II-Pneumozyten Surfactant hergestellt, welches die Oberflächenspannung der Alveolen vermindert und so einem postnatalen Alveolarkollaps vorbeugen soll. In ausreichender Menge liegt Surfactant um die 30. SSW. vor [91]. Verständlich erscheint es also, dass die Lunge der hier betrachteten Frühgeborenen noch eine sehr unreife Entwicklungsstufe aufweist. Bei einem Gestationsalter unter 27 Wochen sollte nach dem derzeitigen Kenntnisstand eine Therapie mit Kortikosteroiden erfolgen [30]. Eine Betrachtung und Analyse der verabreichten Surfactantmenge und der genauen Dosierung sowie der weiteren Notwendigkeit einer CPAP-Beatmung oder Intubation erscheint an dieser Stelle sinnvoll und soll im Folgenden erläutert werden.

### **5.2.1 Gabe von Surfactant**

Trotz der im multiplen Modell nicht mehr eindeutigen Signifikanz des Parameters, wird er aufgrund des hohen medizinischen Interesses in Verbindung zu den beiden anderen Beatmungsparametern (Intubation und CPAP-Beatmung), die sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell als signifikant bewertet werden konnten, hier ausführlich ausgewertet.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie erhielten insgesamt 67,3% (n=165) mindestens eine postnatale Dosis Surfactant. Mit zunehmender Dosis ließ sich im univariaten Modell eine Verschlechterung des Überlebens im Hinblick auf den primären Endpunkt verzeichnen (OR 0,993 mit zugehörigem 95%-CI 0,988 – 0,998; p=0,008); trotz der knapp nicht mehr im Rahmen des Signifikanzniveaus liegenden Werte ergibt sich allerdings in der multiplen Betrachtung die interessante Veränderung, dass nun das komplikationsarme Überleben verbessert werden kann (OR 1,009 mit zugehörigem 95%-CI 0,998 – 1,019, p=0,106). Eine Reduktion der Mortalität [73] ist hier allerdings weder univariat noch multivariabel zu erkennen.

Die Surfactant-Gabe kann prophylaktisch bei gefährdeten Neugeborenen (bis zu 60 Minuten postnatal) oder auch interventionell bei Verdacht eines RDS (>60 Minuten postnatal) erfolgen. Da es sich bei den hier betrachteten sehr unreifen Frühgeborenen allerdings größtenteils um zuerst genannte handelt, wird weitestgehend die prophylak-

tische Gabe direkt postnatal durchgeführt. Diverse Studien zeigen eine Überlegenheit dieser Methode hinsichtlich der RDS-Inzidenz und der notwendigen Beatmungsdauer [52], andere Studien lediglich eine Nicht-Unterlegenheit [83], und wiederum andere Studien eine Unterlegenheit [40] – exklusive der Kombination von prophylaktischer Surfactantgabe mittels InSurE und begleitender CPAP-Beatmung. Bei Auftreten eines RDS zeigt die Studienlage einen Vorteil der kombinatorischen Therapie bestehend aus früher CPAP-Beatmung und der InSurE-Methode (Intubation – Surfactant – Extubation) [40]. Aktuelle Studien suchen – nach Feststellung einer Gleichwertigkeit der CPAP-Beatmung im Vergleich zur initialen Intubation – darüber hinaus nach Möglichkeiten, die Surfactant-Applikation in Kombination mit der CPAP-Beatmung und ohne Intubation durchzuführen [54]. Angesichts derzeitiger Meta-Analysen kann eine alleinige CPAP-Beatmung im Vergleich zur Surfactantgabe bei Intubation zwar das Überleben ohne BPD nicht verbessern, dennoch den in der vorliegenden Studie fokussierten primären Endpunkt des Überlebens ohne schwerwiegende Komplikationen unterstützen [53, 54]. Wie in vielen Aspekten verbleibt aber auch hier ein großer Diskussions- und Forschungsbedarf. Der Großteil der beobachteten Frühchen (93,9%, n=155) erhielt die Surfactantdosis unter Spontanatmung und kann möglicherweise davon profitiert haben. Interessant wird die genauere Betrachtung der Dosierung des verabreichten Surfactant, da die aktuelle Studienlage nur wenige Informationen über effektive Dosierungsangaben liefern kann. Eine erste Dosierung wird in den Leitlinien in Höhe von 50-200 mg/kg KG empfohlen; veraltete Studien [35, 41] fanden keinen Vorteil bei einer 200 mg/kg KG verabreichten Dosis im Vergleich zu 100 mg/kg KG, allerdings einen Nachteil bei einer Gabe von nur 50 mg/kg KG.

In der vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der verabreichten Menge Surfactant eine weite Streuung festgestellt werden (Range von 53,57 – 321,5 mg/kg KG, im Mittel eine Dosierung von  $135,96 \pm 48,05$  mg/kg KG), von der hier abgeratenen Dosierung weit unter 100 mg/kg KG kam es nur in einem Fall mit 53,57 mg/kg KG; die weiteren Dosierungen beginnen dann bei 74,63 mg/kg KG, die in diesem Rahmen vertretbar sind.

Bei Betrachtung derjenigen Frühgeborenen, deren Mütter keine pränatalen Steroide erhielten, zeigt sich eine höhere notwendige Surfactant-Dosis im Vergleich der Gruppe mit Verabreichung pränataler Steroide (siehe Tabelle 24). Grundlegend für die Entscheidung der Höhe der Dosis ist aber vor allem auch der gesundheitliche Zustand des Frühchens. Die CPAP-Beatmung war mit pränataler Steroidgabe für kürzere Zeit notwendig, die Werte der Intubation sind vor allem aufgrund einer hohen Anzahl von Frühchen, die nicht intubiert werden mussten, weniger aussagekräftig.

Deutlich wird eine Steigerung der notwendigen Versorgung der Frühgeborenen, die ausgehend der medizinischen Beurteilung der primärversorgenden Pädiater in dem Sinne korrekt verlief, als das diejenigen Frühchen, die sofort postnatal eine höhere Dosis Surfactant verabreicht bekamen, diese – wie die Beatmungsparameter in Tabelle 25 zeigen – auch benötigten. Eine solche erhöhte Dosis kommt aber vor allem auch durch das erniedrigte Gewicht der Frühchen in kritischeren postnatalen Situationen zustande – deutlich wird dies bei Betrachtung des Geburtsalters und -gewichts. Eine definitive Aussage zur Dosierung kann demnach nur insoweit getroffen werden, dass die Entscheidung anhand des individuellen Falls getroffen werden sollte. Entgegen [35, 41], die zu dieser Zeit extreme Frühchen aufgrund des noch nicht erreichten medizinischen Fortschritts nicht einschließen konnten, hieße es an dieser Stelle allerdings einen Gedankenanstoß bezüglich einer noch höheren Dosis der sehr kleinen Frühgeborenen (hier die letzte Gruppe in Tabelle 25) zu geben, die trotz einer in dieser Studie höheren Dosis häufiger und länger mittels CPAP oder Intubation beatmet werden mussten. Da eine Angleichung im Rahmen der beatmungspflichtigen Tage nicht ansatzweise an die vorherigen Gruppen mit niedriger Dosierung erreicht werden konnte, wäre eine Dosiserhöhung ein Ansatz zur Überprüfung eines besseren Outcome speziell bei dieser Gruppe.

### **5.2.2 Dauer der CPAP-Beatmung in Tagen**

Aufgrund der organischen Lungenunreife der Frühgeborenen bleibt eine postnatale CPAP-Beatmung trotz bereits verabreichter Surfactant-Therapie meist notwendig. Abhängig vom gesundheitlichen Risikozustand des Frühgeborenen liegt die benötigte Beatmungsdauer individuell in unterschiedlichen Zeitrahmen. 83,7% (n=205) der Frühgeborenen des vorliegenden Kollektivs wurden mittels einer CPAP-Maske beatmet; ein komplikationsarmes Überleben – entsprechend des primären Endpunkts – nahm bei univariater Betrachtung mit zunehmender Beatmungsdauer ab (OR 0,984 mit zugehörigem 95%-CI 0,967 – 1,001,  $p=0,071$ ). Im multiplen Modell zusammen mit Intubation und Surfactant-Therapie konnte das komplikationsarme Überleben wiederum verbessert werden (OR 1,067 mit zugehörigem 95%-CI 1,031 – 1,104,  $p < 0,001$ ). Für dieses kombinatorische Vorgehen mittels CPAP-Beatmung und InSurE vor allem bei RDS-Vorkommen gibt es auch in der aktuellen Studienlage Empfehlungen [40]. Doch nicht nur das komplikationsarme Überleben, sondern auch die Mortalität werden bei diesem Vorgehen günstig beeinflusst (OR 0,915 mit zugehörigem 95%-CI 0,857 – 0,978,  $p=0,008$ ).

Weitere aktuelle Studien sehen einen Vorteil einer direkt postnatalen CPAP-Beatmung ohne vorherige Surfactantgabe als Alternative zur initialen Intubation [54, 72, 106]. Betrachtet man in der vorliegenden Studie in diesem Sinne nur diejenigen Frühgeborenen, die ausschließlich eine CPAP-Beatmung ohne vorherige Surfactantgabe und ohne Intubation erhielten, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,996$ ) im Hinblick auf den primären Endpunkt; im Hinblick auf die Mortalität lässt sich keine Aussage treffen, da in dieser Gruppe kein Frühgeborenes verstorben ist. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich somit eine Tendenz hin zur Kombination von CPAP-Beatmung und InSurE erkennen. Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich bei denjenigen Frühgeborenen, die unter anderem per CPAP beatmet wurden eine Reduktion (OR 0,939 mit zugehörigem 95%-CI 0,889 – 0,993;  $p=0,027$ ); hier existieren allerdings auch zahlreiche fehlende Werte derjenigen Frühgeborenen, die zeitnah nach der Geburt verstorben sind und somit keine Beatmung mehr erhalten konnten/mussten.

### **5.2.3 Dauer der Intubation in Tagen**

Hält die respiratorische Insuffizienz des Frühgeborenen trotz durchgeführter Maskenbeatmung an, kann eine Intubation notwendig werden. Zu diesem Zeitpunkt ist der gesundheitliche Zustand im Vergleich zu denjenigen Frühgeborenen, die lediglich eine CPAP-Beatmung und gegebenenfalls Surfactant benötigen, meist bereits verschlechtert. Bei 33,5% ( $n=82$ ) der Frühgeborenen war es im vorliegenden Kollektiv notwendig eine Intubation durchzuführen. Univariat (OR 0,873 mit 95%-CI 0,824 – 0,924;  $p < 0,001$ ) sowie multivariabel (OR 0,894 mit 95%-CI 0,829 – 0,964;  $p=0,004$ ) fand sich im Hinblick auf ein Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen ein negativer Zusammenhang, der die Komplikationen mit zunehmender Intubationsdauer verschlechterte. Da der Intubationsvorgang vor allem bei Frühgeborenen häufig nicht erfolgreich durchgeführt werden kann und mit weitreichenden Komplikationen zu rechnen ist – unter anderem Hypoxämie, Bradykardien, erniedrigter Hirndruck, systemische/pulmonale Hypertonie oder Traumata der Luftwege [73] – erscheint die Zunahme der Komplikationen hinsichtlich des primären Endpunkts bei der Intubation nachvollziehbar. Hinsichtlich der Mortalität lässt sich sowohl univariat als auch im multiplen Modell keine weiterbringende Aussage treffen. Die Studienlage und die Ergebnisse der vorliegenden Daten allerdings führt zur Annahme, dass die non-invasive Methode der CPAP-Beatmung – sofern medizinisch indiziert – der Intubation vorzuziehen ist.

### **5.3 Pränatale Antibiose der Mutter**

Im Verlauf der letzten 15 Jahre lässt sich ein Anstieg der pränatal verabreichten Antibiotika bei Schwangeren verzeichnen [9]. Bei diversen Infektionen während der Schwan-

gerschaft und konsekutiv befürchtetem vorzeitigem Blasensprung ist es üblich geworden der Mutter pränatal eine Antibiose zu verabreichen, um diesem vorzubeugen und die Schwangerschaft zu prolongieren. Inwiefern eine solche Therapie notwendig und eine Prolongierung sinnvoll ist, bleibt fragwürdig. Die antibiotische Therapie vorzeitiger Wehen ohne klinische Zeichen eines Infekts führt darüber hinaus bei bestimmten Präparaten im weiteren Lebensverlauf der Kinder zu einer erhöhten Inzidenz der infantilen Zerebralparese [50]. Als oberstes Ziel verbleibt ausnahmslos das Überleben der Frühgeborenen mit minimalen Komplikationen.

In der vorliegenden Studie zeigt die Grundgesamtheit ein deutlich schlechteres Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen, wenn die Mutter pränatal eine antibiotische Therapie erhalten hat (univariat: OR 0,855 mit 95%-CI 0,78 – 0,937,  $p=0,001$ ; multivariabel: OR 0,775 mit 95%-CI 0,65 – 0,924,  $p=0,004$ ). Insgesamt erhielten 32,7% der Mütter ( $n=80$ ) eine pränatale Antibiose, die maximal 14 Tage vor der Geburt begonnen wurde. Durch diese zeitliche Vorgabe soll eine Eingrenzung der jeweiligen Ursache erreicht werden. Je länger die Antibiose verabreicht wurde, desto länger musste auch das Frühgeborene – welches mit zunehmender Antibiosedauer zum Zeitpunkt der Geburt unreifer war und weniger wog – postnatal antibiotisch behandelt werden. Bezüglich der Unreife ist allerdings nur ein geringer Unterschied zwischen der Gruppe ohne und der mit lediglich 1-3 Tagen pränataler Antibiose zu erkennen.

Diejenigen Frauen, die keine Antibiose erhielten und trotzdem ein besseres Outcome ihrer frühgeborenen Kinder zeigten, wiesen zu 21,8% ( $n=36$ ) pathologische Zervixabstriche, zu 19,4% ( $n=32$ ) einen VBS und zu 33,9% ( $n=56$ ) vorzeitige Wehen auf. Trotz der hier theoretisch riskanten Infektionssituation wurde die bevorstehende und frühzeitige Geburt abgewartet und ohne antibiotische Therapie prolongiert. Anhand der Ergebnisse in Tabelle 26 sowie der univariaten und multiplen Regressionsmodelle gilt es die Prolongierung einer bevorstehenden frühzeitigen Geburt zu überdenken und den Ansatz einer möglichst zeitnahen Geburt mit dem Ziel eines bestmöglichen Outcome des Frühgeborenen in Betracht zu ziehen. Denn: Ist ein Frühgeborenes mit einem Gestationsalter von 27. Wochen aber ohne vorherige Infektion der Mutter oder eigene postnatale Sepsis nicht der präferierte Weg gegenüber dem 28 Wochen alten Frühgeborenen mit eben diesen Problematiken? Offen bleibt jedoch die Frage, ab welcher Schwangerschaftswoche die primäre Entbindung ohne Antibiose einer Prolongation mit Antibiose vorzuziehen ist. Die Gruppe der pränatal am längsten antibiotisch behandelten Frühgeborenen war bei der Entbindung im Median 31 Tage jünger als die unbehandelten Frühgeborenen – bei den ELBW bedeuten diese 31 Tage Welten. Der Geburtshelfer steht hier vor dem Dilemma, am besten genau einen Tag vor einer kind-

lichen Sepsis entbinden zu müssen. Verlässliche Frühwarnsysteme sind bislang jedoch nicht etabliert. Individuelle Therapieentscheidungen unter Einbeziehung der werdenden Eltern und aller beteiligten Fachdisziplinen stellen momentan die einzige zielführende Handlungsoption dar.

#### **5.4 Geburtsmodus**

Es existieren viele Faktoren, die Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen haben; eine Analyse einzelner Faktoren bleibt hier meist wenig zufriedenstellend. Einer der interessantesten allerdings bleibt der Geburtsmodus – viele Studien beschäftigten sich bereits mit der Frage ob ein gewisser Geburtsmodus einem anderen überlegen ist und die Morbidität und Mortalität Frühgeborener senken kann. Wie auch in dieser Studie (primäre Sectio: OR 4,002,  $p=0,000$ , 95%-CI 1,949 – 8,218 und sekundäre Sectio: OR 3,031,  $p=0,003$ , 95%-CI 1,473 – 6,236 im univariaten Modell) kommen viele zu dem Ergebnis einer Überlegenheit der Sectio im Vergleich zur vaginalen Geburt [58, 64]. Diese Überlegenheit zeichnet sich neben dem besseren komplikationslosen Überleben der Frühgeborenen bereits postnatal anhand der ermittelten Apgar-Werte 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt aus (siehe Tabelle 27). Auch längerfristig betrachtet, ist das allgemeine Überleben in der Gruppe der per primären und sekundären Sectiones entbundenen Kinder höher (primäre Sectio: OR 0,227 mit zugehörigem 95%-CI 0,098 – 0,523,  $p=0,001$ ; sekundäre Sectio: OR 0,246 mit zugehörigem 95%-CI 0,104 – 0,583;  $p=0,001$ ). Bei spezifischem Bezug auf ein Gestationsalter unter 28 Wochen wiederum wird allerdings eine weniger ausgeprägte Überlegenheit diskutiert [18], die Durie et al. selbst bei einem Alter unter 26 Wochen revidieren. Insbesondere Komplikationen wie die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) werden mit dem Geburtsmodus in Zusammenhang gebracht und untersucht [21]. Die in dieser Arbeit untersuchte Grundgesamtheit zeigt vor allem im Rahmen einer primären Sectio – gegenübergestellt der vaginalen Geburt – ein deutlich geringeres Vorkommen der gefürchteten Komplikation der IVH (OR 0,269 mit zugehörigem 95%-CI 0,118 – 0,613;  $p=0,002$ ); die Werte der sekundären Sectio lassen hier keinen aussagekräftigen Vorteil erkennen. Bei näherer Betrachtung des IVH-Vorkommens wird deutlich, dass nicht nur die Quantität bei der vaginalen Geburt höher ist als bei der primären Sectio, sondern auch, dass der Schweregrad (deutlich anhand des Medians siehe Tabelle 28) ausgeprägter ist und konsekutive Komplikationen der IVH – wie der hier betrachtete posthämorrhagische Hydrozephalus – häufiger auftreten. Zusammenfassend kann diese Studie eine weitere Aufklärung in Richtung der Risiken auftretender IVH in Relation zu den Geburtsmodi unterstützen; dennoch bleibt anzumerken, dass es sich hierbei lediglich um eine Stichprobenuntersuchung ( $n=245$ ) handelt.

## 5.5 Identifizierter Forschungsbedarf

Ausgehend der Ergebnisse, die sich aus der vorliegenden Dissertation ergeben haben, konnte abschließend erheblicher Forschungsbedarf identifiziert werden, der die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung im Hinblick auf das prä- und postnatale Geburtsmanagement bedarf.

Die folgenden Fragestellungen legen hierbei den Grundstein für weitere Untersuchungen:

- I. *Welche laborchemischen Parameter eignen sich am besten zur Diagnostik des Amnioninfektionssyndroms?*
- II. *Erscheinen eine erweiterte Diagnostik des AIS anhand pränataler laborchemischer Kontrollen des Frühgeborenen sowie eine Fruchtwasseruntersuchung vor dem Hintergrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung adäquat?*
- III. *Lassen sich bessere Möglichkeiten zur Diagnostik des AIS anhand maternaler Pathologien finden?*
- IV. *Inwiefern kann eine kombinierte postnatale Beatmungstherapie bestehend aus CPAP und Surfactant die Morbidität und Mortalität verbessern?*
- V. *Sollte die Schwangerschaft bei pathologischen Entzündungswerten der Mutter mittels Antibiotikatherapie prolongiert oder vorzeitig ohne Therapie beendet werden? Welche Schwangerschaftswoche stellt den Break-Even-Point dar?*

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, ein Kollektiv aus Frühgeborenen der Uniklinik Köln (Geburtszeitpunkt: 2012-2014), die ein Geburtsgewicht unter 1500g aufweisen, zusammen mit ihren Müttern retrospektiv bezüglich perinataler Aspekte im Geburtsverlauf zu beobachten. Hierfür wurden anhand statistischer Auswertungen Ergebnisse zur Verbesserung der Handhabung des Frühgeburtenmanagements herausgearbeitet.

Im theoretischen Grundlagenteil der Arbeit (siehe Kapitel 2) wurde zunächst das notwendige Fachwissen überblickend vermittelt, um das Verständnis für die Relevanz der Thematik zu ermöglichen. Denn: Es zeichnet sich eine Tendenz zu immer kürzeren Geburtsverläufen und dementsprechend immer jüngeren und unreiferen Neugeborenen ab; mit dem Alter der Mutter steigt gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt. Allerdings trägt eben diese Tatsache der zunehmenden Frühgeburtenrate dazu bei, dass sich der medizinische Fortschritt und die Versorgung in diesem Bereich wesentlich verbessert haben und das Überleben gestiegen ist. Damit einhergehend steigen allerdings auch die Komplikationen, die durch die Frühgeburten bedingt sind. Eine Fokussierung auf die Versorgung der kleinen Frühgeborenen erschien daher angesichts dieses aktuellen Verlaufs sinnvoll sowie vor allem notwendig und war Gegenstand dieser Arbeit.

In Kapitel 3 wurden zur Bearbeitung der Zielvorgabe grundlegende Definitionen und Kriterien festgesetzt sowie Variablen aus zusammengesetzten, dokumentierten Daten selbst erstellt, um medizinisch relevante Aspekte wie das Amnioninfektionssyndrom – als einen der wichtigsten Risikofaktoren der Frühgeburt – oder die Geburtsmodi präzise zu definieren. Darüber hinaus wurden der primäre (Überleben ohne schwerwiegende Komplikationen) sowie der sekundäre Endpunkt (Überleben ohne jegliche Komplikationen) mitsamt der einbezogenen Komplikationen der Frühgeburten festgelegt, um die Variablen im Hinblick auf die Endpunkte statistisch auszuwerten.

Im Ergebnisteil (siehe Kapitel 4) konnten nach einer zunächst univariaten statistischen Betrachtung auf den primären Endpunkt die hierbei signifikanten Parameter im anschließenden multiplen Modell herausgearbeitet werden: Das Gestationsalter des Frühgeborenen, eine notwendige pränatale Antibiose der Mutter, der Geburtsmodus, das Vorhandensein eines Amnioninfektionssyndroms sowie die pulmonale Therapie mittels Surfactant, CPAP-Beatmung und/oder Intubation. Alle diese Faktoren konnten – wenn auch in unterschiedlichem Maße – als beeinflussende Faktoren auf das Outcome der Frühgeborenen identifiziert werden.

Das Amnioninfektionssyndrom stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine Frühgeburt dar; bei drohendem AIS oder der Diagnose eines bestehenden AIS stellt sich die Frage nach einer Prolongierung der Schwangerschaft mittels antibiotischer Therapie von Mutter und Kind oder der vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft. Hinsichtlich der Unreife des Kindes zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft ergibt sich die Problematik einer individuellen Entscheidungsfindung mit Nutzen-Risiko-Abwägung. Problematisch bei dieser Entscheidungsfindung zeigte sich die Diagnostik des AIS, die sich ausgehend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit über laborchemische Auswertungen zu knapp 95% im Blut der Frühgeborenen, nicht jedoch in Pathologien der Mütter treffen ließ. Pränatal wird somit eine sichere Diagnostik des AIS erschwert, sofern keine weiteren invasiven Maßnahmen am Fetus selbst durchgeführt werden. Pathologische Laborparameter der Frühgeborenen – vor allem erniedrigte oder erhöhte Leukozytenwerte und ein erhöhtes IL-6 gaben Hinweis auf ein Vorliegen des AIS, aber auch der zusätzlich erhöhte CRP-Wert oder das postnatale Anlegen von Blutkulturen konnten bei der Diagnosesicherung helfen. Pränatal bei der Entscheidung für oder gegen eine Prolongierung der Schwangerschaft ist dies aber nicht hilfreich.

Bei Betrachtung der pränatalen Antibiotikagabe an die Mütter bei soeben genanntem Verdacht auf ein AIS konnte ein Zusammenhang einer Verschlechterung des Überlebens der Frühgeborenen bei antibiotischer Therapie aufgedeckt werden. Die unreiferen Frühgeborenen erhalten medizinisch indiziert über eine längere Dauer eine pränatale Antibiose und benötigen zudem im postnatalen Verlauf eine verlängerte Antibiotikatherapie. Beim Vergleich dieser Frühgeborenen und deren Mütter mit denjenigen Müttern, die keine pränatale Antibiose trotz pathologischer Zervixabstriche, eines vorzeitigen Blasensprungs oder vorzeitiger Wehen und somit der Gefahr einer Infektion und drohenden Frühgeburtlichkeit aufwiesen (siehe Kapitel 5.3), zeigte sich ein besseres Überleben der Frühgeborenen. Insgesamt stellte sich daher die Frage, inwiefern es zielführend ist und vor allem wann der richtige Zeitpunkt besteht, eine Schwangerschaft bei drohender Frühgeburt frühzeitig zu beenden oder diese mittels antibiotischer Therapie zu verlängern – und vor allem welche Auswirkungen dies auf das ungeborene Kind hat.

Im Hinblick auf den gewählten Geburtsmodus im Rahmen der Frühgeburt zeigte sich in dieser Arbeit ein Vorteil der Sectio im direkten Vergleich zur spontanen Entbindung. Die primäre Sectio blieb hier der sekundären Sectio (Definitionskriterien siehe Kapitel 3.2.4) bezüglich eines komplikationslosen Überlebens allerdings noch überlegen. Diese Überlegenheit zeigte sich zum einen anhand der Apgar-Werte nach der Geburt,

zum anderen anhand der Quantität des Auftretens einer Intraventrikulären Hämorrhagie bzw. deren Komplikation des posthämorrhagischen Hydrozephalus.

Bei univariater Untersuchung der pulmonalen Therapie der Frühgeborenen konnte ebenfalls herausgearbeitet werden, dass die Frühchen mit zunehmender Dosis an Surfactant unreifer geboren wurden sowie eine vermehrte zusätzliche pulmonale Unterstützung (O<sub>2</sub>-Beatmung, CPAP-Beatmung, Intubation) benötigten. Dieser Sachverhalt ergab sich vor allem daraus, dass die Gabe an Surfactant immer eine Individualentscheidung des primär versorgenden Pädiaters erforderte, der seine Entscheidung anhand des gesundheitlichen Zustands und der Reifesituation des Frühgeborenen traf. Im multiplen Modell allerdings zeigte sich die Surfactantgabe im Hinblick auf das komplikationslose Überleben als vorteilhaft; hier wurde die Gabe des Surfactants zusammen mit den anderen pulmonalen Parametern (CPAP-Beatmung und Intubation) in Verbindung gesetzt und die kombinatorische Anwendung ausgewertet. Während die CPAP-Beatmung das Überleben der Frühgeborenen ohne schwerwiegende Komplikationen in der univariaten Betrachtung ebenfalls nicht verbessern konnte, zeigte auch hier die Kombination mit Intubation und Surfactantgabe positive Ergebnisse. Die Intubation hingegen konnte bei zunehmender Dauer keinen Vorteil in der Beatmungstherapie aufweisen; diejenigen Frühgeborenen, bei denen eine Intubation notwendig wurde, zeichneten sich im Allgemeinen allerdings auch durch einen verminderten gesundheitlichen Zustand aus.

Da im Rahmen der vorliegenden Dissertation lediglich ein Überblick über ein beobachtetes Kollektiv sehr kleiner Frühgeborener gegeben werden konnte und viele Ansatzpunkte als Grundlage weiterer Forschungsarbeiten genutzt werden können, wurde abschließend in Kapitel 5.5 eine Übersicht über den hieraus identifizierten Forschungsbedarf eingefügt.

Letztlich bleibt festzuhalten, dass das medizinische Gebiet der Frühgeburtlichkeit und der daraus resultierenden notwendigen neonatologischen Intensivmedizin sich aus der Notwendigkeit heraus in den letzten Jahren immens weiterentwickelt hat und auch in der Zukunft von großer Bedeutung sein wird. Langfristige Beobachtungen Frühgeborener werden in den nächsten Jahren zeigen, welche Auswirkungen sich durch die Frühgeburtlichkeit im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter ergeben. Doch trotzdem stellt sich die Frage, wie früh ein Neugeborenes auf die Welt geholt werden kann und sollte. In jedem Fall verdient es die bestmögliche Behandlung, denn:

Die Kleinen von heute sind die Großen von morgen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Allen MC, Donohue PK, Dusman AE (1993). The Limit of Viability – Neonatal Outcome of Infants born at 22 to 25 Weeks' Gestation. *New England Journal of Medicine*. 329(22): 1597-1601
- [2] Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ (2011). Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011(6966): 214365
- [3] Bahr M (2011). Chirurgie im Neugeborenenalter. In: Maier R, Obladen M. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. 8. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 239-294
- [4] Ballabh P (2014). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clinics in Perinatology*. 41(1): 47-67
- [5] Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, Ville Y, Frydman R, Dehan M (2000). The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 107(7): 877-884
- [6] Beinder E (2010). Frühgeburt. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg.). *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 519-525
- [7] Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, Sibai BM (2008). Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 199(3): 247.e1-6
- [8] Breckwoldt M, Pfeleiderer R (2008). Regelwidrige und pathologische Geburt. In: Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- [9] Broe A, Pottegård A, Lamont RF, Jørgensen JS, Damkier P (2014). Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 121(8): 988-996
- [10] Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X (2014). Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 12:CD010976
- [11] Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J (1998). A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 105(3): 300-303
- [12] Couroucli XI, Placencia JL, Cates LA, Suresh GK (2016). Should we still use vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia?. *Journal of Perinatology*. 36(8):581-585
- [13] De Brito ASJ, Matsuo T, Gonzalez MRC, De Carvalho ABR, Ferrari LSL (2003). CRIB score, birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation. *Revista de Saúde Pública*. 37(5): 597-602
- [14] Deeg KH (2005). Gehirn. In: Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie: Lehrbuch und Atlas*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 1-180
- [15] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2006): Leitlinie – Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung.

- [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-029\\_S1\\_Empfehlungen\\_zum\\_Vorgehen\\_beim\\_vorzeitigen\\_Blasensprung\\_06-2006\\_06-2011\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf) (Zuletzt abgerufen am 22.10.2016)
- [16] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2013): S1-Leitlinie – Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf) (Zuletzt abgerufen am 22.10.2016)
- [17] Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G (2006). Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 113(3): 72-77
- [18] Drife J (2006). Mode of delivery in the early preterm infant (< 28 weeks). *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 113(3): 81-85
- [19] Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D (2010). Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10(10):CD000128
- [20] Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D (2010). Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12(12): CD000127
- [21] Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, Mackley AB, Paul DA (2011). Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. *American journal of perinatology*. 28(3):195-200
- [22] Ehlen M (2014). Erstversorgung von Frühgeborenen und Surfactantgabe unter Spontanatmung. In: Ehlen, M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 171-174
- [23] Ehlen M (2014). Grundlagen der neonatologischen und pädiatrischen Intensivmedizin. In: Ehlen, M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 44-73
- [24] Ehlen M (2014). Neonatologische und intensivmedizinische Aspekte spezieller kinderchirurgischer Krankheitsbilder (in Stichworten). In: Ehlen, M. *Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 212-218
- [25] Ehrich JHH, Reiter K (2014). Störungen des Wasser- und Elektrolyt- sowie des Säure- und Basen-Haushalts. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP (Hrsg.). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 1403-1416
- [26] Fanconi S, Burger R (2004). Maschinelle Beatmungsmethoden und pulmonale Intensivpflege. In: Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M. *Pädiatrische Pneumologie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 424-445
- [27] Fischer T (2011). Risikoschwangerschaft, Notfälle in der Schwangerschaft. In: Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage. München: Elsevier-Verlag, S. 350-375
- [28] Gawronski CA, Gawronski KM (2016). Vitamin A Supplementation for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Cornerstone of Care or Futile Therapy?. *Annals of Pharmacotherapy*. 50(8): 680-684
- [29] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2006): S2-Leitlinie Neonatologie – Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. [http://www.hygiene-luebeck.uksh.de/uksh\\_media/Dateien\\_Kliniken\\_Institute+/Diagnostikzentrum/Infektiologie\\_Mikrobi](http://www.hygiene-luebeck.uksh.de/uksh_media/Dateien_Kliniken_Institute+/Diagnostikzentrum/Infektiologie_Mikrobi)

ologie\_HL/Dokumente/Leitlinien/Bakterielle+Infektionen+bei+Neugeborenen.pdf (Zuletzt abgerufen am 22.10.2016)

[30] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2009): Leitlinie – Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021_S2_Surfactanttherapie_des_Atemnotsyndroms_Fruehgeborener_RDS_abgelaufen.pdf)

021\_S2\_Surfactanttherapie\_des\_Atemnotsyndroms\_Fruehgeborener\_RDS\_abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 22.10.2016)

[31] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2010): S2k-Leitlinie – Nekrotisierende Enterokolitis (NEK). [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2010-abgelaufen.pdf)

009l\_S2k\_Nekrotisierende\_Enterokolitis\_2010-abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 22.10.2016)

[32] Gortner L (2004). Akute Erkrankungen. In: Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M. Pädiatrische Pneumologie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 486-501

[33] Gortner L (2010). Idiopathisches Atemnotsyndrom. In: Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 166-172

[34] Gortner L, Bartmann P (2012). Krankheiten der Atmungsorgane. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 119-126

[35] Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, Seitz RC, Hieronimi G, Kuhls E, Jorch G, Hentsche R, Reiter HL, Bauer J, Versmold H, Meiler B (1994). High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatrica*. 83(2): 135-141

[36] Graubner B (2015). ICD-10-GM 2016 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision-German Modification. Köln: Deutscher Ärzteverlag

[37] Griese M, Paul K, Schöni MH (2014). Zystische Fibrose. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP (Hrsg.). Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 805-808

[38] Grill A, Olischar M, Weber M, Pollak A, Leitich H (2014). Type of delivery onset has a significant impact on postnatal mortality in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *Acta Paediatrica*. 103(7): 722-726

[39] Groneck P, Speer CP, Bauer K (2011). Intensivmedizin bei Früh- und Neugeborenen. In: Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J. Die Intensivmedizin. 11. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 1115-1158

[40] Gupta N, Saini SS, Murki S, Kumar P, Deorari A (2015). Continuous positive airway pressure in preterm neonates: An update of current evidence and implications for developing countries. *Indian pediatrics*. 52(4): 319-328

[41] Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC (1993). Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Archives of Disease in Childhood*. 69(3): 276-280

[42] Heckmann M (2008). Pathogenese der Retinopathia praematurorum. *Der Ophthalmologe*. 105(12): 1101-1107

[43] Heller A (2015). Nach der Geburt: Wochenbett und Rückbildung. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

- [44] Hellstern G (2012). Neonatalperiode, peri- und pränatale Erkrankungen. In: Bald M, Biberthaler P, Blattmann C, Bosse HM, Engelmann G, Fitzke G, Freisinger P, Hellstern G, Hempel M, Pape-Feußner N, Trollmann R, Zimmermann T. Kurzlehrbuch Pädiatrie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 17-42
- [45] Hentschel R (2010). Atemunterstützende Verfahren und Beatmungstherapie. In: Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 213-225
- [46] Höllwarth M (2013). Nekrotisierende Enterokolitis. In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.). Kinderchirurgie: viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, S. 369-381
- [47] vom Hove M, Henn C, Meir J, Miehe U, Prenzel F (2011). Pulmonale Langzeitfolgen der bronchopulmonalen Dysplasie. Kinder- und Jugendmedizin. 11(1): 38-42
- [48] Kainer F, Steldinger R, Klosterhalfen T (2013). Risikogeburt. In: Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 576-640
- [49] Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N (2006). Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. Pediatrics International. 48(6): 599-603
- [50] Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ (2008). Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. The Lancet. 372(9646): 1319-1327
- [51] Kirschner W, Hoeltz J (2000). Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit. In: Friese K, Plath C, Briese V (Hrsg.). Frühgeburt und Frühgeborenes: Eine interdisziplinäre Aufgabe. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 117-124
- [52] Kong X, Cui Q, Hu Y, Huang W, Ju R, Li W, Feng Z (2016). Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less than 32 Weeks' Gestation: A Multicenter Controlled Trial of Prophylaxis Versus Early Treatment in China – A Pilot Study. Pediatrics and Neonatology. 57(1): 19-26
- [53] Kribs A, Roll C, Gopel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W, Welzing L, Vochem M, Hoppenz M, Bühner C, Mehler K, Stützer H, Franklin J, Stöhr A, Herting E, Roth B (2015). Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 169(8): 723-730
- [54] Kribs A, Wieg C, Roth B (2016). Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) - Erkenntnisstand 2016. Neonatologie Scan 2016. 05(03): 197-217
- [55] Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG (2012). Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie. Der Ophthalmologe. 109(12): 1189-1197
- [56] Krombach GA (2015). Lunge und Pleura. In: Krombach GA, Mahnken AH. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax: Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatomischer Landmarken und klinischer Symptome. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 254-317
- [57] Larsen R (2016). Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 9. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- [58] Lee HC, Gould JB (2006). Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. Obstetrics and Gynecology. 107(1): 97-105
- [59] Lorenz U (1982). Antepartale Lungenreifebestimmung durch Fruchtwasseranalyse. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

- [60] Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S (2011). How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 72(3): 394-401
- [61] Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group (2007) The Magpie Trial: A randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 114(3): 289-99
- [62] Maseva A, Dimitrov A, Marinov B, Nikolov A, Frandeva B (2013). Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth. *Akusherstvo i ginekologija*. 52(2): 15-21
- [63] Maul H, Freerksen N (2010). Vorzeitiger Blasensprung. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg.). *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 576-586
- [64] Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F (2006). Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Maternal and Child Health Journal*. 10(1): 47-53
- [65] Muntau AC (2011). *Intensivkurs Pädiatrie*. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH
- [66] Münzer B (2015). Pathophysiologie in der zweiten Schwangerschaftshälfte. In: Mändle C, Opitz-Kreuter S. *Das Hebammenbuch: Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe*. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, S. 296-318
- [67] Oberacher-Velten I, Segerer H, Helbig H (2012). Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe*. 109(12): 1182-1188
- [68] O'Brien JM, Barton JR (2005). Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 48(2): 460-477
- [69] Opitz-Kreuter S (2015). Früh- und Spätgestosen. In: Mändle C, Opitz-Kreuter S. *Das Hebammenbuch: Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe*. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, S. 233-249
- [70] Oppermann HC (2013). Thoraxdiagnostik in der neonatalen Intensivmedizin. In: Schuster W, Färber D (Hrsg.). *Kinderradiologie 2 – Bildgebende Diagnostik*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, S. 141-186
- [71] Osborn DA, Evans N, Kluckow M (2003). Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 112(1): 33-39
- [72] Papile LA, Polin RA, Carlo WA, Tan R, Kumar P, Benitz W, Eichenwald E, Cummings J, Baley J, Raju TN, Barfield WD, Keels E, Jefferies A, Wang KS, Macones G, Couto J, Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. (2014). Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 133(1): 171-174
- [73] Pfister RH, Soll RF (2012). Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clinics in Perinatology*. 39(3): 459-481
- [74] Pignotti MS, Donzelli G (2008). Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics*. 121(1): e193-e198
- [75] Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G (2011). Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 39(5): 302-308
- [76] Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G (2011). Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of

premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 11(1): 26

[77] Rath W (2009). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES). In: Rath W, Friese K. *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 73-97

[78] Rath W (2010). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Rath W, Gembuch U, Schmidt S (Hrsg.). *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 379-392

[79] Reim M, Kirchhof B, Wolf S (2003). *Diagnosen am Augenhintergrund: Vom Befund zur Diagnose*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

[80] Reimer T, Friese K (2000). Therapie der drohenden Frühgeburt. In: Friese K, Plath C, Briese V (Hrsg.). *Frühgeburt und Frühgeborenes: Eine interdisziplinäre Aufgabe*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 198-205

[81] Rieger C (1985). Sonstige Lungenerkrankungen. In: Harnack GA (Hrsg.). *Therapie der Krankheiten des Kindesalters*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 509-516

[82] Robel-Tillig E (2010). Perinatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen. In: Jorch G, Hübler A. *Neonatalogie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 490-493

[83] Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R (2012). Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12(3): 000510

[84] Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H (2010). *Checkliste Neonatalogie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

[85] Rüdiger M, Konstantelos D, TEST-APGAR Consortium (2015). Apgar score and risk of cause-specific infant mortality. *The Lancet*. 385: 505-6

[86] Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrhardt H (2016). Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 3(1): 23

[87] Schiessl B (2011). Schwangerschaftspathologien. In: Maass N, Schiessl B (2011). *Gynäkologie und Geburtshilfe in 5 Tagen*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, S. 135-198

[88] Schiffer PM, Adams M, Latal B, Bucher HU (2008). Vorhersagewert des CRIB-Scores bezüglich Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen <32 0/7 SSW. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatalogie*. 212(S1): PV35

[89] Schleußner E (2013). Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 110(13): 227-236

[90] Schmidt S (2012). Grundlagen der Erstversorgung des Neugeborenen. In: Feige A, Rath W, Schmidt S (Hrsg.). *Kreislauff-Kompendium: Das Praxisbuch für die Geburtshilfe*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 39-42

[91] Schmitz F (2014). Atmungsorgane und Pleura. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spaniel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG. *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 541-577

[92] Schneider A, Schneider V, Schlunck G (1997). *Geburtshilfefibel*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag

- [93] Schneider H, Spätling L (2006). Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Die Geburtshilfe. 3. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, S. 461-496
- [94] Schneider K, Krüger-Stollfuß I, Kursawe R (2011). Bildgebende Diagnostik im Kindesalter. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 678-708
- [95] Schulte FJ (2001). Neurologie des Neugeborenen. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, S. 396-408
- [96] Singer D (2013). Pädiatrische Notfälle. In: Scholz J, Sefrin P, Böttiger BW, Dörger V, Wenzel V. Notfallmedizin. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 359-387
- [97] Skibbe X, Löseke A (2013). Gynäkologie und Geburtshilfe für Pflegeberufe. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- [98] Speer CP (2004). Chronische Krankheiten. In: Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M. Pädiatrische Pneumologie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 502-508
- [99] Speer CP (2010). Grundzüge der Stabilisierung und Reanimation von Früh- und Neugeborenen. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg.). Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 686-687
- [100] Speer CP (2013). Neonatologie. In: Koletzko G, Harnack GA. Kinder- und Jugendmedizin. 14. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 51-106
- [101] Speer CP (2013). Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 125-192
- [102] Stahl A, Lagreze WA, Agostini HT (2012). Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe*. 109(12): 1174-1181
- [103] Steinau G (2010). Kinderchirurgie. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 727-752
- [104] Stephani U, Jansen O (2007). Folgen frühkindlicher Tirkulationsstörungen und Hypoxien. In: Stephani U, Jansen O. Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 182-196
- [105] Strauss A (2006). Geburtshilfe Basics. 1. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag
- [106] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL (2013). European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 103(4): 353-368
- [107] Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, Aghai ZH (2014). Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 27(16): 1698-1702
- [108] Teising D (2016). Versorgung von Früh- und Neugeborenen. In: Teising D, Jipp H. Neonatologische und pädiatrische Intensiv- und Anästhesiepflege - Praxisleitfaden. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 245-272
- [109] Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 3(1): 44-47

- [110] Treugut H, Ostendorf P (2013). Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen, Schocklunge, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: Diethelm L, Heuck F, Olsson O, Strnad F, Vieten H, Zuppinger A. Handbuch der medizinischen Radiologie – Röntgendiagnostik der oberen Speise- und Atemwege, der Atemorgane und des Mediastinums. Band IX, Teil 5c. Heidelberg: Springer-Verlag, S. 251-280
- [111] von Tucher E, Henrich W (2013). Frühgeburt und Amnioninfektionssyndrom. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, S. 119-142
- [112] Uhl B (2013). Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- [113] Vakrilova L, Emilova Z, Slüncheva B, Kalaïdzhieva M, Pramatarova T, Iarükova N (2007). Using the CRIB as an early prognostic index for very low birthweight infants, treated in neonatal intensive care unites. *Akusherstvo i ginekologiya*. 46(1): 66-73
- [114] Viehweg B (2000). Prävention der Frühgeburt. In: Friese K, Plath C, Briese V (Hrsg.). Frühgeburt und Frühgeborenes: Eine interdisziplinäre Aufgabe. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 137-149
- [115] Wacker J (2013). Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, S. 83-95
- [116] Wacker J (2013). HELLP-Syndrom. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag, S. 97-104
- [117] Wauer RR (2000). Beatmungsstrategien für Frühgeborene. In: Friese K, Plath C, Briese V (Hrsg.). Frühgeburt und Frühgeborenes: Eine interdisziplinäre Aufgabe. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 252-277
- [118] Wolff F (2004). Geburtshilfe. In: Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F (Hrsg.). Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe – Das komplette Praxiswissen in einem Band. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.165-338
- [119] Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T (2010). Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 10(9): CD008148

## **8 Anhang**

### **8.1 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ausschnitt ICD-10.....	13
Abbildung 2: Risikofaktoren der Frühgeburt (eig. Abb. nach [8, 112]).....	14
Abbildung 3: Circulus vitiosus des Atemnotsyndroms (eig. Abb. nach [34, 101]).....	26
Abbildung 4: Pathomechanismus der Entstehung der Periventrikulären Leukomalazie (eig. Abb. nach [95]).....	33
Abbildung 5: CRIB-Score .....	41

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der gängigen Tokolytika .....	22
Tabelle 2: Stadien des Infant Respiratory Distress Syndrome .....	27
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Bronchopulmonalen Dysplasie (nach Northway).....	30
Tabelle 4: Klinische Stadieneinteilung der NEK.....	36
Tabelle 5: Apgar-Score .....	39
Tabelle 6: Einteilung des Aziditätsgrads nach Saling mit Blut aus der Nabelschnurarterie.....	41
Tabelle 7: Ausschnitt der betrachteten Variablen .....	46
Tabelle 8: Definitionskriterien Klinisches AIS des Frühgeborenen.....	47
Tabelle 9: Definitionskriterien Sicheres AIS des Frühgeborenen .....	47
Tabelle 10: Definitionskriterien Klinisches AIS der Mutter.....	47
Tabelle 11: Definitionskriterien Primäre und Sekundäre Sectio .....	48
Tabelle 12: Schwerwiegende Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (Primärer Endpunkt).....	48
Tabelle 13: Jegliche Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (Sekundärer Endpunkt)...	49
Tabelle 14: Vorstellung des Gesamtkollektivs .....	51
Tabelle 15: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der Basisdaten (*Referenzkategorie).....	52
Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der pränatalen Parameter (*Referenzkategorie).....	52
Tabelle 17: Signifikante Ergebnisse der univariaten Modelle der postnatalen Parameter .....	53
Tabelle 18: Eingeschlossene Variablen des multiplen Modells.....	53
Tabelle 19: Primärer Endpunkt im multiplen Modell.....	54
Tabelle 20: Statistische Verteilung der mit der Frühgeburtlichkeit einhergehenden Komplikationen.....	55
Tabelle 21: Betrachtung des sekundären Endpunkts (*Referenzkategorie).....	55
Tabelle 22: AIS-Konstellationen .....	57
Tabelle 23: Konstellationen klinisches AIS des Frühgeborenen.....	58
Tabelle 24: Pränatale Steroide – Einfluss auf die Beatmungsparameter im Surfactant-Kollektiv.....	61
Tabelle 25: Surfactant-Dosis – Einfluss auf die Beatmungsparameter im Surfactant-Kollektiv.....	61
Tabelle 26: Auswirkungen der pränatalen Antibiose auf die postnatale Therapie des Frühgeborenen.....	64
Tabelle 27: Vergleich der Geburtsmodi .....	66
Tabelle 28: IVH-Vorkommen innerhalb der Geburtsmodi.....	66

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.