

**Geburtshilfliche Parameter und neonatales Outcome
bei extremer Frühgeburtlichkeit
(SSW 23+0 bis SSW 27+6)**

**- Risikofaktoren für schlechtes neonatales Outcome bei extremer
Frühgeburtlichkeit -**

eingereicht von

Jeannine Kister

Mat.Nr.: 0733052

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Margit Holzapfel-Bauer

Ao.Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Josef Haas

Dr.ⁱⁿ med. univ. Christina Stern

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.10.2011

„ Im Menschenleben ist es wie auf der Reise.

Die ersten Schritte bestimmen den ganzen Weg“

Arthur Schopenhauer (1788 – 1860)

Danksagung

Ich bedanke mich ...

... bei Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Margit Holzapfel-Bauer für die Bereitstellung des Themas, die gute wissenschaftliche und persönliche Betreuung, sowie die guten Ratschläge und die fortlaufende Unterstützung während der gesamten Zeit.

... bei meinem Zweitbetreuer Herr Ao.Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Josef Haas für die sehr gute und ausdauernde Betreuung im Bereich Statistik.

... bei Dr.ⁱⁿ med. univ. Christina Stern für die sehr gute Unterstützung und Hilfe eine Struktur in das Chaos zu bringen; ihre aufmunternden Worte und ihre Bereitschaft immer Zeit für die Klärung von Fragen zu ermöglichen.

... bei Frau OA Dr.ⁱⁿ Christa Rotky-Fast und Frau Ass. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ute Maurer - Fellbaum für die Bereitstellung der Kinderdaten im korrigierten zweiten Lebensjahr und die Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Ich bedanke mich ...

...bei Herr Olaf Staake für die ausdauernde Hilfe beim Thema Englisch.

... bei meinen Eltern, die seit meiner Kindheit immer hinter mir standen und mich mit Rat und Tat bei allen unterstützt haben! Dank euch kann ich das studieren was ich wollte und

ich bedanke mich für die Unterstützung, die mir so viel ermöglicht!

Ihr habt mich mit eurer Liebe und Erziehung geprägt und seit mir sehr wichtig!

... bei meiner Oma und Opa, die immer für mich da waren und mich unterstützt haben!

... bei Steffi, für die große Unterstützung beim Gegenlesen und Fehler ausbessern, sowie die aufbauenden Worte in schwierigen Situationen.

... bei Ida, Eva und Simone, für die aufmunternden Worte über das gesamte Studium hinweg, sowie die Ablenkung und Hilfe mal abschalten und das Leben genießen zu können, um mit neuer Energie weiter zu machen.

... und zu guter Letzt bei meinem Verlobten!

Vielen Dank Matthias für deine große Liebe, deine Unterstützung, deine Geduld und deinen unendlichen Optimismus, der es immer wieder schaffte mich zum Lächeln zu

bringen und positiv weiter zu denken!

Zudem muss ich mich bei dir bedanken, dass du mich während dieser ganzen Zeit ertragen hast und egal wie viel du zu tun hattest, dir die Zeit genommen hast, mir bei der

Gestaltung zu helfen und deine ehrliche Meinung zu sagen!

Danke, dass du an meiner Seite bist!

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>I</i>
<i>Vorwort</i>	<i>II</i>
<i>Danksagung</i>	<i>III</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>V</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>VIII</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>X</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>XI</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>XIII</i>
<i>Abstract</i>	<i>XV</i>
1. Einleitung	1
Definitionen	5
2. Methoden und Patientenkollektiv	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Patientenkollektiv	17
Einschlusskriterien	18
Ausschlusskriterien	18
2.3 Datenerhebung	19
2.4 Statistische Auswertung	21
2.5 Literaturrecherche	22

3. Ergebnisse	23
3.1. Allgemeine Daten.....	24
3.2 Maternale Parameter	25
Maternales Alter, Gravidität, Parität	25
Aborte, Frühgeburten in der Anamnese.....	27
Alkohol und Nikotinabusus.....	27
3.3 Schwangerschaftsassozierte Parameter	28
Gestationsalter	28
Schwangerschaftskomplikationen.....	31
Outcome bezogen auf Schwangerschaftskomplikationen	32
Vorzeitiger Blasensprung.....	33
IUGR (intrauterine growth restriction).....	36
vaginale Keime	36
Antibiotika	38
Entzündungsparameter.....	38
Tokolyse und Tokolysemedikamente.....	41
CTG (Cardiotokogramm)	43
Geburtsmodus	44
Geburtszeitpunkt	46
Plazentahistologie.....	46
3.4 Kindliche Parameter	50
Einling/ Mehrlingsschwangerschaft.....	50
Lungenreifeinduktion	51
APGAR-Werte	53
Geburtsgewicht	59
Kindliche Komplikationen.....	61
Tod.....	64
Bayley-Score	66

4. Diskussion	67
Schlussfolgerung	82
Literaturverzeichnis.....	84
Anhang	87
Votum der Ethikkommission	87
Datenerhebungsblatt	89

Glossar und Abkürzungen

SSW	Schwangerschaftswoche(n)
VBS	vorzeitiger Blasensprung
pPROM	preterm premature rupture of membrane
FIRS	fetal inflammatory response syndrome
AIS	Amnioninfektionssyndrom
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokogramm
UFK	Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Klinische Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz
HELLP-Syndrom	H aemolysis, e levated liver enzyme levels, l ow p latelet count
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Lactatdehydrogenase
IVF	in-vitro Fertilisation
IUGR	intrauterine growth restriction (intrauterine Wachstumsretardierung)
IRDS	infant respiratory distress syndrom
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie

IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
Bayley – Score	Bayley Scales of Infant Development Test (BSID-II)
CP	cerebral palsy: Zerebralparese
GMFCS	Cross Motor Function Classification System
SD	Standardabweichung
vWT	vorzeitige Wehentätigkeit
ZI	Zervixinsuffizienz
FB	Fruchtblasenprolaps
APGAR 1	APGAR-Wert eine Minute postpartum
APGAR 5	APGAR-Wert fünf Minuten postpartum
APGAR 10	APGAR-Wert zehn Minuten postpartum
NEC	nekrotisierende Enterokolitis

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG NIKOTINKONSUM IM PATIENTENKOLLEKTIV.....	28
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG ANZAHL PRO GESTATIONSWOCHE	29
ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DER SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN	31
ABBILDUNG 4: VERTEILUNG KEIMANZAHL	37
ABBILDUNG 5: VERTEILUNG DER HÄUFIGKEITEN DER GEFUNDENEN KEIME.....	38
ABBILDUNG 6: ABHÄNGIGKEIT DER LEUKOZYTENWERTE VON DER SCHWANGERSCHAFTSWOCHE.....	41
ABBILDUNG 7: TOKOLYSEDAUER IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER	42
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG CTG-BEFUNDE UND DOPPLERSONOGRAFIE	44
ABBILDUNG 9: DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER PLAZENTAINFEKTION PRO GESTATIONSALTERGRUPPE .	47
ABBILDUNG 10: VERTEILUNG LUNGENREIFEINDUKTION IM BEZUG ZUM GESTATIONSALTER.....	52
ABBILDUNG 11: VERTEILUNG DER APGAR-WERTE (GRUPPENWEISE)	55
ABBILDUNG 12: APGAR-WERTE (SONDERSTELLUNG 26. SSW)	56
ABBILDUNG 13: VERTEILUNG APGAR-WERTE IM BEZUG ZUM GESTATIONSALTER.....	57
ABBILDUNG 14: PROZENTUELLE VERTEILUNG DER KOMPLIKATIONEN	62
ABBILDUNG 15: VERTEILUNG KINDLICHER KOMPLIKATIONEN PRO SCHWANGERSCHAFTSWOCHE	64
ABBILDUNG 16: PROZENTUELLE VERTEILUNG DER TODESFÄLLE PRO GESTATIONSWOCHE	65
ABBILDUNG 17: ZUSAMMENHANG GESCHLECHT UND TOD.....	65

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: REFERENZWERTE ENTZÜNDUNGSPARAMETER	9
TABELLE 2: RETROSPEKTIV ERHOBENE DATEN	20
TABELLE 3: VERTEILUNG GEBURTENANZAHL PRO JAHR.....	24
TABELLE 4: DESKRIPTIVE MATERNALE PARAMETER	26
TABELLE 5: VERTEILUNG KINDLICHER RISIKOFAKTOREN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER	30
TABELLE 6: PROZENTUELLE VERTEILUNG DES BAYLEY-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER	31
TABELLE 7: VERTEILUNG DER SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN PRO GESTATIONSWOCHE	32
TABELLE 8: DESKRIPTIVE ANALYSE LATENZZEIT BLASENSPRUNG BIS ZUR GEBURT.....	34
TABELLE 9: EINFLUSS LATENZZEIT BLASENSPRUNG-GEBURT AUF DAS OUTCOME (1.ZEITPUNKT)	35
TABELLE 10: VERTEILUNG HÄUFIGKEITEN BAYLEY-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LATENZZEIT.....	35
TABELLE 11: DESKRIPTIVE DATEN DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER.....	39
TABELLE 12: VERTEILUNG ENTZÜNDUNGSPARAMETER PRO GESTATIONSWOCHE	40
TABELLE 13: FISCHER - SCORE (2)	43
TABELLE 14: VERTEILUNG GEBURTSMODUS.....	45
TABELLE 15: ZUSAMMENHANG AIS UND PLAZENTAINFEKTION	48
TABELLE 16: VERTEILUNG PLAZENTAINFEKTION IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN	49
TABELLE 17: VERTEILUNG MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN.....	50
TABELLE 18: VERTEILUNG HÄUFIGKEITEN AUF DEN BAYLEY-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT ...	51
TABELLE 19: APGAR INDEX (NACH VIRGINIA APGAR) (1)	54
TABELLE 20: DESKRIPTIVE ANALYSE DER APGAR-WERTE.....	54
TABELLE 21: VERTEILUNG KINDLICHER KOMPLIKATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT DES APGAR-WERTES	58
TABELLE 22: DESKRIPTIVE ANALYSE DES GEBURTSGEWICHTES.....	59
TABELLE 23: DESKRIPTIVE ANALYSE VOM EINFLUSS DES GEBURTSGEWICHT AUF DIE KINDLICHEN KOMPLIKATIONEN.....	60
TABELLE 24: VERTEILUNG ANZAHL DER APGAR-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GEBURTSGEWICHT (APGAR-GRUPPEN).....	61

TABELLE 25: ANZAHL DER KOMPLIKATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER 63

TABELLE 26: DESKRIPTIVE ANALYSE DER TODESFÄLLE 66

Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einer steigenden Zahl von Kindern, die extrem früh geboren wurden. Durch verbesserte medizinische Möglichkeiten überlebten immer mehr dieser Frühchen, sodass nicht mehr das Überleben als entscheidender Marker zu sehen ist, sondern das Langzeitoutcome immer wichtiger wird. Da es umstritten ist, welche Parameter am besten zur Prognose des Langzeitoutcomes geeignet sind, ist es das Ziel dieser Arbeit mütterliche, geburtshilfliche und neonatale Einflussfaktoren zu identifizieren, die einen entscheidenden Einfluss auf die neonatale Morbidität und Mortalität haben. Im Vordergrund steht dabei immer der Drahtseilakt zwischen dem Nutzen und dem möglichen Schaden für die werdende Mutter und das Ungeborene durch eine Schwangerschaftsverlängerung.

Methoden: In einer retrospektive Datenanalyse von Geburten zwischen der 23+0 bis 27+6 SSW, vom Januar 2005 bis Dezember 2010, an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde wurden alle Lebendgeburten eingeschlossen. Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 148 Kindern. Für die Betrachtung des Langzeitoutcomes (korrigiertes zweites Lebensjahr) wurden alle zwischen 2005 und 2008 geborenen Kinder eingeschlossen (insgesamt 70). Die statistische Auswertung erfolgte mittels dem Programm SPSS Inc., Chicago, II®, 18.0.

Die betrachteten mütterlichen Parameter sind das Alter, die Gravidität und Parität, Nikotinabusus und eine In-vitro-Fertilisation. Auf geburtshilflicher Seite wurde das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen, sowie geburtshilfliche Faktoren notiert und in Zusammenhang mit dem Outcome gebracht. Betrachtete Einflussfaktoren von kindlicher Seite waren das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, Einling/Mehrling, Geschlecht, APGAR-Werte, sowie kindliche Komplikationen. Für die erhobenen Parameter wurde der Einfluss auf das Outcome bei der Entlassung von der Neonatologie und auf das korrigierte zweite Lebensjahr analysiert.

Ergebnisse: Mit steigendem Gestationsalter ist ein besseres Outcome zu erwarten, wobei neonatale Komplikationen entscheidend für das Langzeitoutcome zu sein scheinen. Beim Fruchtblasenprolaps konnte nachgewiesen werden, dass es sich um eine Erkrankung der Frühschwangerschaft handelt und wie das Amnioninfektionssyndrom (AIS) signifikant häufiger in den frühen Schwangerschaftswochen auftritt. Für alle anderen Schwangerschaftskomplikationen konnte kein eindeutiger Zusammenhang auf das Outcome gezeigt werden. Für die IUGR konnte eher ein positiver Einfluss auf das Outcome bei der Entlassung von der Neonatologie gezeigt werden. Allerdings scheint sie sich negativ auf das Langzeitoutcome auszuwirken. Bei Betrachtung der Entzündungsparameter zeigte nur das CRP einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gestationsalter und dem Geburtsmodus. Ein Zusammenhang zwischen der Wahl des Geburtsmodus und dem Outcome konnte nicht gezeigt werden. Eine statistische Signifikanz konnte dagegen zwischen einer pathologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis und einem AIS, einem Fruchtblasenprolaps und einem vorzeitigen Blasensprung (pPROM) nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde die Chorioamnionitis mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert und dies wiederum mit einem schlechteren Outcome. Mehrlinge waren signifikant häufiger betroffen. Ein Einfluss auf das Outcome konnte aber nicht gezeigt werden. Auffallend war, dass sich die einmalige Gabe der Lungenreifeinduktion eher wie keine Gabe verhält. Insgesamt lässt sich sagen, dass es mit zunehmendem Gestationsalter zu einer Verringerung der Morbidität und Mortalität kommt.

Schlussfolgerung: Anhand der gewonnenen Ergebnisse und unter Verwendung weiterer Literatur lassen sich als geburtshilfliche Parameter pPROM, ein AIS und der Fruchtblasenprolaps identifizieren. Auf kindlicher Seite sind folgende Parameter aussagekräftig: das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, das Geschlecht, das Erhalten der Lungenreifeinduktion, Einling/Mehrling, APGAR 5-Wert und neonatale Morbiditäten.

Abstract

There has been an increasing number of children born with extreme prematurity for the last decades. Due to improved medical treatments more and more of these premature babies survive. Consequently it is not the survival itself which is the most decisive factor but it is the long-term outcome of the babies which is getting more and more important. There is a debate among scientists about the parameters which are most suitable for the forecast of long-term outcomes it is the aim of this thesis to identify maternal, obstetric and neonatal factors which decisively influence neonatal morbidity and mortality. In this context the balancing act between benefits and possible negative effects on the mother as well as on the unborn child caused by a longer pregnancy period is of highest priority.

Methods: It is a retrospective data analysis of births between the 23rd+0 to the 27th+6 weeks of pregnancy, which were collected between January 2005 and December 2010 at the University Hospital for obstetrics and gynecology. All live-born infants were included, so that a group of 148 infants was the object of the analysis. Considering the long-term outcomes all children born between 2005 and 2008 were included (in total 70). The statistical analysis was carried out using the program SPSS Inc., Chicago, IL, 18.0.

The studied maternal parameters were the age, gravidity and parity, abuse of nicotine and in vitro fertilization. According to obstetric facts complications during pregnancy were recorded. Furthermore purely obstetric factors were analysed. Afterwards they were related to the outcome. As far as the infants were concerned the collected data were related to gestational age, birth weight, gender, single or multiple births, APGAR-score as well as to complications. Afterwards the influence of the collected parameters on the outcome at the moment of discharge from neonatology and on the corrected second year of life were analysed.

Results: Increasing gestational age is one factor influencing a more positive outcome. Neonatal complications seem to be decisive for the long-term outcome. As far as prolapse of the amniotic sac is concerned it could be shown that it is a disease of the early pregnancy and can be found as well as the amniotic infection syndrome (AIS) significantly more frequently in early stages of pregnancy. There could no relationship between all the other complications during pregnancy and prematurity be described. As far as IUGR is concerned the analysis found a protective influence on the outcome at the moment of discharge from neonatology. Nevertheless it seems to have a negative impact on long-term outcome. Looking at the inflammatory parameters only CRP showed a statistically significant connection to gestational age and mode of delivery. The analysis did not find any connection between the choice of the mode of delivery and the outcome. Statistical significance could be shown between a pathologically proven infection of the placenta and an AIS, prolapse of the amniotic sac and a pPROM. An infection of the placenta is associated with a lower birth weight and a poorer outcome as well. Multiple births were significantly more often affected. Influence on the outcome could not be shown. It was significant that a singular administration of the antenatal steroid therapy had the same effect as a situation without its administration. Generally it can be said that increasing gestational age corresponds to lower morbidity and mortality.

Conclusion: Based on the results of the analysis on the one hand and using data from literature dealing with these issues on the other the following obstetric parameters could be identified: pPROM, AIS and a prolapse of the amniotic sac. As far as the infant is concerned the following factors are significant: gestational age, birth weight, gender, the administration of the antenatal steroid therapy, the difference between single and multiple births, an APGAR 5 - score and neonatal morbidities.

1. Einleitung

Unter einer Frühgeburt versteht man jede Geburt die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW) oder 259 Tage post Nidation stattfindet (2). Eine Frühgeburt tritt in Deutschland bei ungefähr 7 % aller Geburten auf (3). Unter einer extremen Frühgeburt versteht man dagegen in Österreich, eine Geburt ab der Grenze der Lebensfähigkeit bis zur 28. Schwangerschaftswoche (27+6/7 SSW) (26). Die obere Begrenzung schwankt jedoch in verschiedenen Studien. Man kann die Grenze der Lebensfähigkeit nicht starr definieren, weil sie von unterschiedlichen Kriterien abhängig und wahrscheinlich für jedes Kind individuell ist. Dies ist mit dem immer fortschreitenden Reifungsprozess der inneren Organe des Fetus begründbar, wobei sehr starke Schwankungen beobachtet wurden (4).

Bei einem Gestationsalter von 22+0 SSW bis 23+6 SSW spricht man von einer Grenzzone für die Lebensfähigkeit. In Deutschland und Österreich wird diese Grenzzone, im Vergleich zu anderen Ländern, nur auf eine Woche festgesetzt und liegt zwischen der 23+0 und 23+6 SSW (5). Für diesen Grenzzonenbereich gibt es keine vorgeschriebenen Therapie-schemata, sodass es schwierig ist einheitlich vorzugehen und dadurch vorliegende Daten zu vergleichen. Ebenso scheint es umstritten nur das Gestationsalter als entscheidendes Kriterium heranzunehmen. In einigen Studien wird dem Geburtsgewicht eine ebenso entscheidende Rolle zugesprochen (4, 6). Letztendlich lassen sich bei einem identischen Gestationsalter deutliche Reifeunterschiede finden, sodass man davon ausgehen kann, dass das Gestationsalter als alleiniger Faktor nicht ausreicht um eine realistische Prognose zu stellen. Über weitere entscheidende Faktoren herrscht Uneinigkeit. So sagt Tyson et al. (6), dass außer dem Gestationsalter, auch das Geburtsgewicht, das Geschlecht, der Mehrlingsstatus und die Lungenreifeinduktion entscheidend für die Prognose seien. Demgegenüber sagt Arabin et al. (7), dass neben dem Gestationsalter, das Geschlecht, das Geburtsgewicht, pränatale Komplikationen (z.B.: IUGR, VBS,...), genetische und soziale Einflüsse, die Geburt in einen Perinatalzentrum, sowie der Geburtsmodus und die Lungenreifeinduktion einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome haben.

Die Definition der Lebensfähigkeit wird gerade in diesen Grenzzonenbereich immer wieder hinterfragt. Grundsätzlich gibt es in verschiedenen Ländern keine Einigkeit darüber, weder wie man eine Lebendgeburt noch die Lebensfähigkeit definiert und auch das Management der Frühgeburt wird länderweise anders gehandhabt (8). Ethische, historische, religiöse und gesundheitspolitische Aspekte spielen gerade in diesem Bereich eine wichtige Rolle und sollten in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden.

Man befindet sich betreffend einer Geburt in den sehr frühen Schwangerschaftswochen in einem Dilemma im Bezug auf die Frage nach dem richtigen Entbindungszeitpunkt beim Auftreten von Komplikationen. Es scheint sich um einen Drahtseilakt zu handeln, bei dem man auf der Suche nach der Balance zwischen einer ausreichenden fetalen Reife und dem geringsten Risiko für die werdende Mutter und ihrem Ungeborenen durch die Fortführung der Schwangerschaft ist. Gerade weil die Frühgeburtlichkeit den Hauptgrund für perinatale Mortalität und Morbidität darstellt. Tendenziell kam es über die letzten Jahrzehnte zu einer Zunahme der Frühgeburtlichkeit mit gleichzeitiger Abnahme der perinatalen Mortalität und Veränderung der Morbidität, wobei wiedererwartend kein Anstieg für das Auftreten von motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen verzeichnet wurde (4).

Im Laufe der letzten Jahre und Jahrzehnte hat sich gerade die Überlebensfähigkeit der extremen Frühgeborenen verändert und verbessert. Aktuell ist das Überleben auch für Kinder aus der 24. Schwangerschaftswoche möglich und nach Veränderungen der österreichischen Leitlinien, wurde 2009 die Grenze der Lebensfähigkeit von vollendeten 24 Schwangerschaftswochen auf vollendete 23 Schwangerschaftswochen herunter gesetzt. Ob dies schon das Ende des Trends ist, ist zum heutigen Zeitpunkt nicht vorhersehbar. Die Inzidenz des Auftretens einer extremen Frühgeburt ist in den letzten Jahren gestiegen und macht heute ungefähr 1,1 % aller Geburten aus. Das Überleben von Kindern vor der 25+0 SSW wurde in einem Perinatalzentrum als besser nachgewiesen als in einem nicht-spezialisierten Krankenhaus. Der Unterschied entspricht dabei einer Zunahme von einer Woche im Gestationsalter (10) oder zusätzlichen 100g im Geburtsgewicht (4). Der Transport des Fetus in-utero in ein Perinatalzentrum wird dabei favorisiert, da er schonender ist (11).

Die Ursachen für eine Frühgeburt sind vielfältig und reichen von mütterlichen bis zu kindlichen Ursachen. Eine Frühgeburt kann ebenso iatrogen, zum Beispiel im Rahmen einer Amniozentese, ausgelöst werden. Insgesamt wurden 2006 in Zürich ungefähr 30-40 % der Schwangerschaften aus maternalen oder fetalen Gefährdungen vor dem regulären Geburtstermin beendet (12).

Mögliche mütterliche Ursachen sind (2):

- Sozioökonomische Faktoren (z.B.: mütterliches Alter, psychische Belastungen,...)
- Allgemeinerkrankungen (z.B.: Infektionen, endokrine Stoffwechselstörungen,...)
- Uterusanomalien, überdehnter Uterus
- Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen (z.B.: schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)
- Plazentainsuffizienz, Plazentalokalisationsstörungen
- ascendierende Infektionen der Geburtswege
- Zervixinsuffizienz
- vorzeitiger Blasensprung

Mögliche Ursachen von kindlicher Seite können sein (2):

- Mangelentwicklungen
- Chromosomenanomalien
- Fehlbildungen
- Mehrlingsschwangerschaften
- Malformationen
- fetaler Distress

Am häufigsten zeigt sich eine drohende Frühgeburt durch einen vorzeitigen Blasensprung (30 %) oder durch vorzeitige Wehentätigkeit (20 %) (2). Man kann von vier Hauptursachen für eine Frühgeburtlichkeit ausgehen. Dazu gehören Infektion, Uterusfehlbildungen, Plazentationsstörungen, sowie fetale Pathologien (2). Ob diese Ursachen ebenso eine entscheidende Rolle bei den extremen Frühgeburten spielen, soll in meiner Diplomarbeit gezeigt werden.

Ebenso soll analysiert werden, ob es prädiktive Faktoren gibt, die Aussagen bezüglich der Morbidität und Mortalität ermöglichen. Dies soll sowohl auf das Outcome der Neonatalperiode bezogen werden, als auch auf das Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr. Einige Studien zeigten übereinstimmend, dass der unmittelbar postpartale Zustand des Neugeborenen gerade vor der 25. Schwangerschaftswoche keinen prädiktiven Wert habe (5).

Durch diese Ergebnisse soll eine Grundlage für die Entscheidungsfindung der betreuenden Ärzte hinsichtlich der Beratung der werdenden Eltern geschaffen werden. Gerade in diesen frühen Schwangerschaftswochen sollte die Entscheidung über das weitere Vorgehen - ein aktives oder abwartendes Management - durch die Eltern getroffen und von den behandelnden Neonatologen und Geburtshelfern getragen werden. Um Eltern diese Entscheidung zu ermöglichen ist es notwendig, ein ausführliches Beratungsgespräch zu führen. Die Eltern sollten über mögliche Komplikationen, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Beeinträchtigungen und die Prognose - so gut wie dies möglich ist - aufgeklärt werden. Es ist wichtig den Eltern die Situation realistisch darzustellen und möglichst dabei objektiv zu bleiben, denn diese haben ein Leben lang die Konsequenzen dieser Entscheidung zu tragen. In der schwierigen Situation verlassen sich die Eltern auf die Einschätzung des beratenden Arztes und es ist unbestreitbar, dass die Grundhaltung des Arztes mit einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hat (5). Im Vordergrund sollte immer das Wohl des Ungeborenen stehen und für jede Schwangere sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

In den letzten Jahren nahm die Zahl der extremen Frühgeburten zu und immer mehr überlebten. Dieser Fortschritt führt dazu, dass hinterfragt werden muss, wie das Langzeitoutcome dieser Kinder aussieht. Dabei sollten nicht nur die Auswirkungen auf die Neonatalperiode betrachtet werden, sondern auch auf das Kleinkindalter, Schulalter bis zum Erwachsenenalter. In verschiedenen Studien wurde auf diese Lebensabschnitte bereits ein besonderes Augenmerk gelegt. In der Studie von Doyle et al. (13) wurde das Outcome im Erwachsenenalter betrachtet.

Definitionen

Eine genaue Kenntnis des exakten Schwangerschaftsalters ist von entscheidender Bedeutung gerade in den frühen Schwangerschaftswochen. Denn mit jedem Tag und jeder zusätzlichen Schwangerschaftswoche kommt es zu einer Weiterentwicklung des Fetus und damit zu einer Veränderung der Prognose, durch die weitere Reifung der Organfunktionen (8). In meiner Studie wurde das Gestationsalter auf der einen Seite anhand der Anamnese nach der letzten Menstruation und auf der anderen Seite durch Bestimmung der Scheitel-Steiß-Länge im frühen Ultraschall (circa 11. bis 14. Schwangerschaftswoche) bestimmt. Jedoch bleibt auch hier eine gewisse Ungenauigkeit der Daten. So zeigte sich, dass bei der Ultraschallmessung mit einer Abweichung von \pm vier Tagen und bei den anamnestischen Angaben der letzten Menstruation durchschnittlich mit einer Abweichung von – sechs bis + 14 Tagen gerechnet werden kann (14). Bei Bestimmung der Femurlänge beträgt die Standardabweichung ungefähr \pm fünf Tage (4). Gerade diese Spanne ist aber bei Feten an der Grenze der Lebensfähigkeit entscheidend für den Beginn einer Intervention, sodass teilweise nach der Geburt das zuvor bestimmte Gestationsalter revidiert werden muss.

Maternales Alter, Gravität, Parität

Beim angegebenen maternalen Alter handelt es sich um das mütterliche Alter zum Geburtszeitpunkt. Sowohl Gravität (Anzahl der Schwangerschaften) als auch Parität (Anzahl der Geburten) sind angegeben wurden, ohne die in dieser Studie betrachtete Schwangerschaft.

Nikotinkonsum

Bei den Angaben bezüglich des Nikotinkonsums während der Schwangerschaft wurde sich auf die Aussagen der werdenden Mütter verlassen.

Mehrlingsschwangerschaften

Die Angabe einer Mehrlingsschwangerschaft beinhaltet sowohl auf Zwillings- als auch Drillingschwangerschaften. Eine Unterteilung fand nicht statt.

Vorzeitiger Blasensprung

Unter den betrachteten Schwangerschaftspathologien lag zu Beginn das Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein eines vorzeitigen Blasensprungs. Laut Definition handelt es sich bei einem vorzeitigen Blasensprung (pPROM) um ein Zerreißen der Eihäute mit nachfolgendem Abfließen des Fruchtwassers vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche bzw. vor Beginn der Wehentätigkeit (3), wenn er mindestens eine Stunde vor der Geburt erfolgte. Ein vorzeitiger Blasensprung ist in 30-40 % der Fälle die alleinige Ursache einer Frühgeburtlichkeit und es ist bekannt, dass er mit einer Steigerung der kindlichen Mortalität und Morbidität einhergeht (15). Am häufigsten wird der vorzeitige Blasensprung durch eine ascendierende genitale Infektion hervorgerufen. Weitere Ursachen können eine Zervixinsuffizienz oder vorzeitige Wehentätigkeit sein. Pathogenetisch kommt es beim vorzeitigen Blasensprung zu einem Abfall der Lysyloxidase, sowie des Hydroxyprolin- und Kollagenanteils (15) und daraus resultierend zu einer Abnahme der maximal möglichen Belastbarkeit der fetalen Membranen. Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis von IGF₁ im Fruchtwasser mittels IGF₁-Test (Amnicheck®) oder mittels pH-Wert Testung im Scheidenbereich. Insgesamt ist die Diagnosestellung recht schwierig, weil nicht immer anamnestisch ein eindeutiger Fruchtwasserabgang erhoben werden kann oder sonografisch ein neu aufgetretenes Oligo- bzw. Anhydramnion nachweisbar ist. In unserer Studie wurde zusätzlich noch die Latenzzeit zwischen dem vorzeitigen Blasensprung und der Geburt berechnet. Hierbei verließen wir uns für den Zeitpunkt des Blasensprungs auf die Aussagen der Schwangeren. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Einteilung der Dauer zwischen Blasensprung und Geburt von weniger als 48 Stunden, zwischen 48 und 168 Stunden (dies entspricht einer Latenzzeit von bis zu einer Woche) und mehr als 168 Stunden. 48 Stunden wurde als Grenzwert gewählt, weil nach 48 Stunden eine mögliche Lungenreifeinduktion abgeschlossen ist und es damit zu einer möglichen Verbesserung des Outcomes kommt. Der zweite Grenzwert, nach einer Woche, wurde gewählt, weil dieser einer Schwangerschaftsverlängerung von einer Gestationswoche entspricht und dadurch eine Verbesserung der Prognose möglich wird. Ein vorzeitiger Blasensprung hat insofern einen Einfluss auf das Ungeborene als es dadurch zu einer neonatalen Sepsis und durch die verminderte Fruchtwassermenge zu einer Lungenhypoplasie, fetalen Deformitäten oder Kontrakturen kommen kann.

Chorioamnionitis/Amnioninfektionssyndrom

Als Folge eines vorzeitigen Blasensprunges kann es zum Auftreten einer Chorioamnionitis kommen. Hierbei spricht man von einer bakteriellen Infektion des Chorion und Amnion, meist infolge einer aufsteigenden genitalen Infektion. Ebenso kann die Plazenta mit betroffen sein und zeigt sich histologisch durch polymorphkernige Infiltrate (16). Diese Erkrankung ist bei Frühgeborenen häufig nachweisbar und zeigt einen sehr unterschiedlichen Verlauf. So verläuft sie bei der werdenden Mutter meist subklinisch oder sogar asymptomatisch, sodass die Diagnose meist erst nach der Geburt gestellt werden kann. Es kann aber auch nur zu einer Schädigung des fetalen Systems durch Zytokine (FIRS) kommen, was sich histologisch als Omphalovaskulitis darstellt. Hierbei sind beim Ungeborenen erhöhte Zytokinkonzentrationen (Interleukin-1beta) und Tumor-Nekrose-Faktor-1-Konzentrationen (TNF- α 1) im Serum nachweisbar. Es kann ebenso zu einer systemischen Infektion der Schwangeren kommen, sodass sich ein klinisch manifestes Amnioninfektionssyndrom (AIS) präsentiert. Es gibt für dieses Krankheitsbild keine Frühzeichen, weswegen es meist erst im Vollbild erkannt wird.

Parameter für eine manifeste Infektion sind (17):

- Temperaturerhöhung ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ axillär gemessen)
- mütterliche Tachykardie (≥ 100 Spm)
- fetale Tachykardie (≥ 150 Spm)
- druckschmerzhafter Uterus
- (zunehmende) Wehentätigkeit (meist therapieresistent)
- übel riechendes Fruchtwasser
- Leukozytose ($\geq 15000/\mu\text{l}$)
- CRP-Erhöhung (serieller Anstieg)

Wenn mindestens zwei Kriterien zutreffend sind, spricht man von einem manifesten Amnioninfektionssyndrom (AIS).

Bei Verdacht auf ein AIS ist mit einer antibiotischen Therapie zu beginnen und die Schwangerschaft zu beenden.

Hierzu hat die Arbeitsgemeinschaft der Materno-fetalen Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 2010 eine Leitlinie zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung herausgegeben (17). Bei einem Gestationsalter vor der 20. Schwangerschaftswoche mit vorzeitigem Blasensprung wird weder eine Lungenreifung und Tokolyse noch eine antibiotische Therapie durchgeführt. Gibt es keinen Anhalt für ein AIS, so wartet man ab und die Schwangere hat Bettruhe einzuhalten. Wichtig ist die frühzeitige Aufklärung über die schlechte Prognose für das Ungeborenen und eine engmaschige Kontrolle der Schwangeren auf ein AIS.

Tritt der vorzeitige Blasensprung zwischen 20 und 24 Schwangerschaftswochen auf und gibt es keinen Hinweis auf ein Amnioninfektionssyndrom, so wartet man weiter ab und beginnt eventuell eine antibiotische Therapie unter regelmäßigen CRP- und Fruchtwassermengenkontrollen. Grundsätzlich wird noch keine Lungenreifung gegeben. Im Gegensatz zu der Leitlinie der AGMFM wird an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe des LKH Graz zum heutigen Zeitpunkt bereits ab 23+0 SSW nach Ausschluss eines AIS die Lungenreifeinduktion verabreicht. Weiteres besagt die Leitlinie, dass eine Tokolyse bei einem manifesten AIS $\geq 23+0$ SSW kontraindiziert ist und die Entbindung angestrebt werden sollte. Bei einem vorzeitigem Blasensprung oder einer Schwangerschaftsdauer ab der 24+0 bis $< 34+0$ SSW sollte bei einem manifesten AIS eine zügige Entbindung unter antibiotischer Therapie, ohne vorherige Lungenreifeinduktion oder Tokolyse, durchgeführt werden. Gibt es keinen Hinweis auf das Vorliegen eines AIS sollte eine abwartende Therapie unter antibiotischer Therapie, Tokolyse und Lungenreifeinduktion erfolgen. Zudem engmaschige CRP-Kontrollen (aller sechs bis 24 Stunden), Cardiotokogramm (CTG)-Kontrollen, sowie ein regelmäßiger Ultraschall zur Einschätzung der fetalen Aktivität. Ziel der Tokolyse sollte der Abschluss der Lungenreifeinduktion sein und nicht länger als 48 Stunden durchgeführt werden.

Die mütterliche Gefährdung sollte ausgeschlossen werden.

Vorzeitige Wehentätigkeit

Desweiteren wurde die vorzeitige Wehentätigkeit als Schwangerschaftspathologie betrachtet. Unter einer vorzeitigen Wehentätigkeit (vWT) versteht man das verfrühte Auftreten von regelmäßigen Kontraktionen der Uterusmuskulatur. Der Nachweis der

Wehen erfolgt mittels CTG oder wenn dies nicht möglich ist, mittels anamnestisch oder palpatorisch erhobener Verhärtung des Bauches. Mögliche Ursachen sind aufsteigende Infektionen, anatomische Anomalien des Uterus, idiopathisch oder durch eine erhöhte Wandspannung bei Mehrlingsschwangerschaften und Polyhydramnion (14). Zur Hemmung der Wehentätigkeit wird an der UFK Graz Gynipral® (Hexoprenalin, β_2 -Rezeptoragonist) und Tractocile® (Atosiban; Oxytocinrezeptorantagonist) eingesetzt. Beide Medikamente werden gleichwertig eingesetzt, wobei Tractocile® den Vorrang bei Mehrlingsschwangerschaften und Schwangeren mit Gestationsdiabetes bekommt. Sollte mit dem Starttokolytikum keine Wehenhemmung erfolgen, wurde auf das zweite Medikament gewechselt. Ziel der Tokolyse ist es in erster Linie, die Zeit bis zum Abschluss der Lungenreifung zu überbrücken. Deswegen wurde in der Betrachtung der Latenzzeit zwischen weniger als 48 Stunden und mehr als 48 Stunden unterschieden. Wichtig ist der Ausschluss eines Amnioninfektionssyndroms vor Beginn der Tokolyse, da es sonst durch die Verschleierung der vorzeitigen Wehentätigkeit zu einer Bedrohung der Mutter kommen kann. Eine Tokolyse ist laut AWMF-Leitlinien nach der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche nicht mehr indiziert. Bei dem Gynipral® konnte eine Prolongation der Schwangerschaft um 24 bis 48 Stunden nachgewiesen werden, aber kein Effekt auf die perinatale Mortalität (12). Demgegenüber war bei Tractocile®, welches sowohl ein kompetitiver, nichtselektiver Oxytocinantagonist und Arginin-Vasopressin-Rezeptorantagonist ist, eine signifikant effektivere Schwangerschaftsverlängerung von 24 bis 48 Stunden und um sieben Tage nachgewiesen worden (12). Im Nebenwirkungsprofil ist Tractocile® nebenwirkungsärmer aber auch teurer, sodass es nur in speziellen Fällen angewendet wird. Zum Beispiel bei therapieresistenter Wehentätigkeit unter Gynipral® und bei Nebenwirkungen.

Die Referenzwerte für die Entzündungsparameter an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz sind in Tabelle 1 dargestellt.

Laborparameter	Referenzbereich
Leukozyten	4,4 – 11,3 g/l
CRP	0 - 8 mg/l

Tabelle 1: Referenzwerte Entzündungsparameter

Fruchtblasenprolaps

Unter einem Fruchtblasenprolaps (FB) versteht man die Vorwölbung der Fruchtblase in die Scheide durch eine Erweiterung des Zervikalkanals. Durch die Vorwölbung kommt es zu einem erhöhten Risiko für ascendierende Infektionen und damit zu einer möglichen Entzündung des Fetus.

Um mögliche ascendierende Infektionen zu diagnostizieren, wurde bei den meisten Frauen vor der Entbindung ein vaginaler Abstrich entnommen, um Informationen über das vorliegende Keimspektrum zu gewinnen. Analysiert wurden B und D Streptokokken, Gardnerella, Chlamydien, usw. Als gesichert gilt, dass es bei bakterieller Vaginose und Gonorrhö zu einer erhöhten Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit und vorzeitigem Blasensprünge kommt (15).

Zervixinsuffizienz

Bei einer Zervixinsuffizienz (ZI) handelt es sich um eine Verkürzung (< 3cm), Verbreiterung (> 3cm) und Erweichung der Zervix uteri, oft mit Vorwölbung der Fruchtblase in den inneren Muttermund oder klaffendem äußeren Muttermund (3). Dies kann die Ursache für Spätaborte oder Frühgeburten sein.

Fruchtwassermenge

In der Studie wurde auf Regelwidrigkeiten der Fruchtwassermenge geachtet. Unter einem Hydramnion (=Polyhydramnion) versteht man eine Vermehrung der Fruchtwassermenge entsprechend der oberen Grenze der Normwerte bezogen auf das Gestationsalter. Die Ursachen können mannigfaltig sein und reichen von einem idiopathischen Hydramnion über Diabetes Mellitus bis zu fetalen Fehlbildungen. Nachgewiesen wurde, dass eine Fruchtwasserentlastungspunktion effektiver sei, als die Wehenhemmung mittels Tokolytika zur Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, auch wenn es dadurch zu einem erhöhten Infektionsrisiko kommt (12). Bei einem Oligohydramnion handelt es sich demgegenüber um eine Verminderung der Fruchtwassermenge unter die untere Grenze der Normwerte bezogen auf das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung. Mögliche Ursachen können fetale

Fehlbildungen, Übertragung oder ein vorzeitiger Blasensprung sein. Beide Veränderungen der Fruchtwassermengen können eine Frühgeburt begünstigen.

Vorzeitige Plazentalösung

Eine weitere betrachtete Schwangerschaftspathologie war die vorzeitige Plazentalösung. Man versteht darunter die teilweise oder vollständige Ablösung der regelrechten Plazenta vor der Geburt des Kindes. Sie tritt selten auf, geht aber mit einer hohen kindlichen Mortalität einher. Ursachen können Traumata, plötzliche intrauterine Druck- oder Volumenänderungen (z.B.: nach pPROM), Anhydramnion oder eine Präeklampsie sein (2). Die Folge einer vorzeitigen Plazentalösung ist die sofortige Entbindung, unabhängig vom Gestationsalter oder der Lungenreifeinduktion, zur Rettung des kindlichen und mütterlichen Lebens.

Präeklampsie

Unter einer Präeklampsie versteht man eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung unbekannter Ätiologie, die sowohl für die Mutter als auch für das Kind lebensbedrohlich ist. Definiert wird eine Präeklampsie durch das Vorhandensein einer Hypertonie (Blutdruck über 140/90 mmHg), einer Proteinurie (> 300 mg/24 h) und gelegentlich mit Ödemen nach der 20. Schwangerschaftswoche bei einer zuvor normotensiven und nicht proteinurischen Schwangeren gestellt. Auch ein Einfluss auf die perinatale Mortalität und Morbidität ist bereits nachgewiesen. Bei der schweren Form der Präeklampsie kommt es zu einem weiteren Blutdruckanstieg mit zusätzlicher Multiorganbeteiligung (z.B.: Kopfschmerzen, Ohrensausen, Augenflimmern, epigastrische Beschwerden,...) bis hin zu einem eklampthischen Anfall, dessen Prophylaxe die intravenöse Magnesiumverabreichung ist. Dies senkt die nervöse Erregbarkeit.

HELLP-Syndrom

Bei dem HELLP-Syndrom handelt es sich um eine Sonderform der Präeklampsie, die ab der zweiten Schwangerschaftshälfte auftritt. Die auftretenden Symptome treten plötzlich auf und sind gekennzeichnet durch ein schweres Krankheitsgefühl, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, starke Übelkeit und zentralnervöse Symptome. Im Labor zeigt sich eine Thrombopenie ($\leq 100000 \mu\text{l}$), Erhöhung der Leberparameter (GOT, GPT), ein Anstieg der

LDH, Bilirubin und D-Dimere bei gleichzeitig erniedrigtem Haptoglobin. Es handelt sich hierbei um eine lebensgefährliche Erkrankung, die eine baldige Schwangerschaftsbeendigung notwendig macht, oft ohne zuerst Zeit zu haben eine Lungenreifeinduktion durchzuführen.

Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus

Unter einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus versteht man einen Blutdruck von mehr als 140/90 mmHg bei zweimaliger Messung im Abstand von mindestens sechs Stunden bei einer vorher normotensiven Frau nach der 20. Schwangerschaftswoche (3).

Schwangerschaftsinduzierter Diabetes

Von einem schwangerschaftsinduzierten Diabetes spricht man, wenn erstmalig in der Schwangerschaft ein Diabetes Mellitus auftritt. Die Diagnose erfolgt mittels oralen Glukosetoleranztest in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche. Die Therapie kann mittels Insulin oder nur durch Diät erfolgen. Die Komplikation des unbehandelten Diabetes umfassen ein erhöhtes Infektionsrisiko der Mutter und des Fetus und die Fetopathia diabetica, beim Ungeborenen.

In-vitro-Fertilisation

Unter einer In-vitro-Fertilisation (IVF) versteht man ein reproduktionsmedizinisches Verfahren, das die extrakorporale Befruchtung von unter Ultraschallkontrolle transvaginal aus den Ovarien entnommenen Eizellen mit präparierten Spermien, die Embryokultur und den intrauterinen Embryotransfer umfasst (3). Es ist das aktuell häufigste angewandte Verfahren der Reproduktionsmedizin und führt zu einer ansteigenden Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften.

IUGR

Unter einer IUGR (= intrauterine growth restriction) versteht man eine sonografisch diagnostizierte Verminderung des fetalen Wachstums und des geschätzten Gewichtes unterhalb der normalen Wachstumskurve. Inwieweit sich eine IUGR negativ oder positiv auf das Outcome einer extremen Frühgeburt auswirkt ist umstritten (22).

erster Outcomepunkt

Das Outcome der Kinder bei der Entlassung von der Neonatologie, welches den ersten Punkt zur Betrachtung des Outcomes darstellt, wurde anhand des Auftretens eines infant-respiratory-distress-syndroms (IRDS), einer Pneumonie, einer early- oder late-onset Sepsis, einer periventrikulären Leukomalazie (PVL), einer periventrikulären (PVH) oder intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) oder das Auftreten eines neonatalen Krampfanfalls analysiert. Durchschnittlich verblieben die extremen Frühgeborenen zwölf bis 20 Wochen auf der Neonatologie, jedoch mindestens bis zur korrigierten 35. Schwangerschaftswoche.

IRDS

Dabei handelt es sich bei einem IRDS um eine Erkrankung, bei der durch Surfactantmangel ein insuffizienter Gasaustausch verursacht wird. Es besteht zunehmende Atemnot des Neugeborenen, welche sich durch Zyanose, Dyspnoe und/oder Tachypnoe zeigt. Die Diagnose wird radiologisch gestellt und ist heute gut mittels endotrachealer Surfactant Substitution und Sauerstoffgabe therapierbar. Die Stadieneinteilung wurde für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Als Folge der längerdauernden Beatmung, über den 28. Lebenstag oder die 36. Schwangerschaftswoche hinaus, kann es zu einer chronischen Strukturveränderung der Alveolen und Bronchiolen des Neugeborenen kommen. Dies wird als bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bezeichnet.

Pneumonie

Eine weitere untersuchte Komplikation ist die Pneumonie des Neugeborenen. Hierbei handelt es sich um eine bakterielle oder virale Entzündung der kindlichen Lungen. Die Infektion kann auf hämatogenem oder transplazentarem Weg oder durch Fruchtwasser-aspiration bedingt sein. Meist stammen die Keime aus der mütterlichen Vaginalflora, allerdings kann bei sehr unreifen Frühgeborenen auch eine Pilzpneumonie beobachtet werden (1). Der Nachweis der Pneumonie erfolgt radiologisch. Das Neugeborene zeigt Atemnotsyndrome, wie Dyspnoe, Nasenflügeln, thorakale Einziehungen, Zyanose, lautes Stöhnen. Es benötigt Atemunterstützung mittels Maske oder Intubation. Es wurde

versucht mittels Bakterienkulturen einen Keimnachweis zu gewinnen, was jedoch nicht immer gelang.

Intrazerebrale Blutungen

Bei den extremen Frühgeborenen stehen vor allem Hirnläsionen wie die PVL, subependymale Blutungen beziehungsweise peri- und intraventrikuläre Blutungen im Vordergrund. Für diese Studie wurde das Auftreten einer subependymalen Blutung vernachlässigt. Die Diagnose erfolgt mittels zerebraler Sonografie. Die Stadieneinteilung wurde für diese Studie ebenfalls vernachlässigt. Unter einer periventrikulären Leukomalazie versteht man die Schädigung der weißen Hirnsubstanz lateral des dorsalen und lateralen Seitenventrikels des Neugeborenen.

neonataler Krampfanfall

Ein neonataler Krampfanfall äußert sich meistens durch diskrete neurologische Symptome wie tonische Extensionen, feine Zuckungen der Augen-, Hand- oder Fußmuskulatur. Der Krampfanfall kann als Folge von Stoffwechselstörungen, hypoxischer Hirnschädigung, Blutungen oder Infektionen auftreten (1). Die Symptomatik ist umso diskreter je unreifer das Kind ist.

Sepsis

Unter einer early-onset Sepsis versteht man eine systemische Infektion des Neugeborenen innerhalb der ersten drei Lebenstage, häufig ausgelöst durch vaginale Keime der Mutter. Hauptursächlich für die early-onset Sepsis ist ein vorzeitiger Blasensprung und ein Amnioninfektionssyndrom. Ebenfalls stellt der Befall mit B-Streptokokken einen Risikofaktor dar. Bei einer late-onset Sepsis handelt es sich um eine Erkrankung nach dem dritten Lebenstag. Diese wird ausgelöst durch Keime der Umgebungsflora (meist durch nosokomiale Erreger) oder durch endogene Infektionen. Die Symptomatik der Sepsis äußert sich durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Neugeborenen mit Hypotonie, Tachykardie, Blässe, Zentralisation, Zeichen der Ateminsuffizienz sowie zentrale Symptome z.B. Lethargie, Muskelhypotonie, Krampfanfälle oder eine gespannte Fontanelle. Laborchemisch findet sich eine Erhöhung des C-reaktiven- Proteins (CRP), sowie eine Leukozytose. Der Erregernachweis wird mittels

Blutkultur geführt. Bei negativer Blutkultur erfolgte die Diagnosestellung mittels Entzündungsparameter und klinischer Symptomatik. Stellte sich der Verdacht auf eine Sepsis wurde mit sofortiger Antibiotikagabe begonnen (1).

zweiter Outcomepunkt

Der zweite Outcomezeitpunkt dient zur Betrachtung des Langzeitoutcomes. Hierbei wurde im korrigierten zweiten Lebensjahr bei allen Kindern der Studie, die zwischen 2005 und 2008 geboren wurden, der psychomotorische Bayley-Test durchgeführt. Im Bayley Scales of Infant Development Test (BSID-II) werden die Kinder anhand ihrer motorischen, kognitiven und mentalen Leistungen durch Kinderärzte und eine/n Psychologen/in beurteilt. Es werden dabei die aktuellen kognitiven, sprachlichen, persönlich sozialen, grobmotorischen und feinmotorischen Funktionsniveaus der Kinder getestet und anhand einer Punkteskala beurteilt. Die mentale Testung ist möglich und unterstützt die Beurteilung der Testergebnisse. Die Testergebnisse werden in vier Kategorien eingestuft – altersgemäße Entwicklung, leichte, mittelgradige oder schwere Beeinträchtigungen.

Für Kinder mit einer Zerebralparese (CP) ist der Bayley-Score nicht aussagekräftig, sodass die Beurteilung dieser Kinder mittels Cross Motor Function Classification System (GMFCS) erfolgt. GMFCS basiert auf der Beurteilung selbstinitiiertes kindlicher Bewegungen unter besonderer Beachtung der Sitzfähigkeit unter Berücksichtigung des Alters der Betroffenen, sowie die Bedeutung der allgemeinen Einschränkung für das tägliche Leben. Die Einteilung erfolgt in fünf Stufen, wobei GMFCS I im Bayley-Score einer mittelgradigen Entwicklungsbeeinträchtigung entspricht und dies bedeutet, dass diese Kinder das Gehen erlernen. Eine Beurteilung von GMFCS II-IV bedeutet, dass die betroffenen Kinder das Gehen nicht erlernen können. Dies entspricht im Bayley-Score einer schweren Beeinträchtigung. Die Unterschiede der Stufen basieren auf funktionellen Einschränkungen, sowie die Notwendigkeit von Hilfsmitteln und Gehhilfen. Auf die Qualität der funktionellen Fertigkeiten wird dabei nur gering geachtet.

Ziel der Arbeit

Ziel meiner Arbeit war es die verschiedenen geburtshilflichen und neonatalen Parameter zu diagnostizieren, die einen Einfluss auf die Mortalität und die Morbidität der extremen Frühgeborenen haben. Mithilfe dieser neu gewonnenen Erkenntnisse soll die Beratung der Eltern verbessert werden können und somit eine wichtige Grundlage für die Entscheidungsfindung geliefert werden. Ebenso ist als Ziel zu sehen, den zukünftigen extremen Frühgeborenen aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

2. Methoden und Patientenkollektiv

2.1 Studiendesign

Die Diplomarbeit basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse, die zwischen Januar 2011 bis Mai 2011 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, klinische Abteilung für Geburtshilfe des LKH Graz durchgeführt wurde. Ich entschied mich für diese Studienmethode, weil sie für die Fragestellung, die Auswahl an potentiellen geburtshilflichen Risikofaktoren, als geeignet erschien. Die Daten waren bereits vorhanden waren und mussten aus diversen Dokumentationssystemen extrahiert und ausgewertet werden. Der Nachteil einer retrospektiven Datenanalyse ist, dass sie nicht so schlüssig ist, wie es eine prospektive Studie wäre. Um Informationen über die eventuell entscheidenden geburtshilflichen Parameter zu erhalten, ist das gewählte Studiendesign zu empfehlen. Die gefundenen Parameter könnten dann prospektiv näher evaluiert werden.

2.2 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Datenanalyse wurden Geburten zwischen der 23+0 und 27+6 SSW, im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2010, analysiert. Alle Geburten erfolgten auf der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz. Es ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 150 Geburten, mit 172 Kindern, wobei 148 Kinder aus 132 Geburten in die statistische Auswertung gingen. Bei der Geburt von Mehrlingen, wurde jedes Kind einzeln gewertet.

Die Datenerhebung erfolgte über das an der Klinik für Geburtshilfe vorhandene Dokumentationssystem (openMedocs und PIA), welche Informationen über die Schwangerschaft, die Geburt und die Therapiemaßnahmen dieses Zeitraumes erfassten. Bei nicht vollständig vorhandenen Daten wurden zusätzlich die Patientenakten genutzt. Für die Auswertung der Kinderdaten wurden die Arztbriefe der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Kinderklinik Graz verwendet (erster Outcomepunkt), sowie die Befunde der Kinder im korrigierten zweiten Lebensjahr (zweiter Outcomepunkt). Diese Daten wurden anhand des Bayley Scores (BSID-II) erhoben. Die Durchführung des Tests erfolgte

durch die Kinderärzte der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde, klinische Abteilung für Neonatologie, Entwicklungs-diagnostische Ambulanz, des LKH Graz. Die mentale Einstufung erfolgte durch eine/n Psychologen/in. Für die Geborenen von 2009 und 2010 konnten diese Daten des zweiten Outcomepunktes nicht erhoben werden, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht das korrigierte zweite Lebensjahr erreicht hatten. Es wurden für diese Analyse die Kinder beurteilt, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 geboren wurden. Dies führte zu einem Patientenkollektiv von 78 Kindern, wobei 8 nicht zu den Kontrolluntersuchungen erschienen. Deswegen ergab sich eine Analyse von 70 Kindern.

Einschlusskriterien

In die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen wurden alle Schwangeren mit einer extremen Frühgeburt zwischen der 23+0 und der 27+6 SSW, im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2010, die an der Klinik für Geburtshilfe entbunden wurden. Es musste sich dabei um eine Lebendgeburt handeln. Das Patientenkollektiv ergab sich aus 148 Schwangeren, im Alter von 16 bis 47 Jahren.

Erfolgten zwei Schwangerschaften mit Frühgeburten im analysierten Zeitraum, so wurde jede Geburt einzeln gewertet.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Schwangeren mit genetischen oder vorbestehenden Erkrankungen wie Kardiomyopathien oder Systemerkrankungen oder Fehlbildungen des Uterus, die das Auftreten einer Frühgeburt begünstigen können.

Aus mütterlicher Indikation (Systemischer Lupus Erythematodes, Uterusfehlbildungen, Antiphospholipidsyndrom) wurden drei Kinder, in der Studie nicht berücksichtigt.

Kindliche Indikationen für einen Ausschluss waren Mehrlingsschwangerschaften mit der Diagnose eines fetofetalen Transfusionssyndroms, sowie Kinder mit Herzfehlbildungen und Kinder mit genetischen Anomalien, zum Beispiel: Trisomie 21, oder multiplen

Fehlbildungen unklarer Genese. Ebenso erfolgte der Ausschluss aller Totgeburten, beziehungsweise der Kinder, die unter der Geburt verstorben waren.

Dies führte zum Ausschluss von weiteren 21 Kindern.

Daraus folgte, dass von den 172 Kindern aus 150 Geburten aufgrund der oben genannten Kriterien, insgesamt 24 Kinder ausgeschlossen wurden, sodass insgesamt 148 Kinder in die statistische Auswertung eingingen.

2.3 Datenerhebung

Ein Antrag für die Durchführung der Studie wurde unter der Antragsnummer 23-188 ex 10/11 bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und ein positives Votum erhalten. Das gültige Votum ist im Anhang der Arbeit beigefügt (Seite 87).

Die Patientendaten wurden über das Krankenhausinformationssystem openMedocs und Pia abgefragt. Bei unvollständiger Dokumentation wurde auf die Krankenakten, im Archiv der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, zurückgegriffen. Fehlende Histologiebefunde der Plazenta wurden über Auraweb, das Dokumentationssystem der Pathologie der Universitätsklinik Graz, recherchiert. Die Anonymisierung der Patientendaten erfolgte pseudoanonymisiert mit fortlaufender Nummerierung. Anschließend wurde über das Krankenhausinformationssystem die Daten der Kinder, anhand des Entlassungsarztbriefs der Neonatologie, erhoben. Bei Unterschieden in der Vergabe der APGAR-Werte, beziehungsweise der Nabelschnur-pH-Werte, wurden die PIA-Daten herangezogen, da diese zum Geburtszeitpunkt eingetragen wurden. Die Daten für das Outcome der Kinder anhand des Bayley-Scores wurden ebenfalls über openMedocs recherchiert. Die so erhobenen Daten wurden in eine Microsoft®- Excel-Tabelle eingetragen. Die Datenerhebung erfolgte anhand der in Tabelle 2 dargestellten Parameter. Zusätzlich wurden besondere mütterliche und/oder kindliche Faktoren notiert, darunter zählten genetische Anomalien des Feten oder in der Schwangerschaft erworbene Erkrankungen zum Beispiel Harnwegsinfekte.

Für die Auswertung wichtige Schwangerschaftspathologien waren: vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, Fruchtblasenprolaps, HELLP-Syndrom, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Auffälligkeiten in der Fruchtwassermenge, sowie Keime im vaginalen Abstrich die zu einer ascendierenden Infektion führen können. Ebenso wurde der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom - durch das klinische Bild oder laborchemisch vermutet - erfasst. Bei den im Vaginalabstrich gefundenen Keimen, wurde genau vermerkt um welchen Keim es sich handelt (Streptokokken Gruppe B oder D, E.coli, Chlamydien, Candida albicans, ...).

Anamnese	Schwangerschaft	Geburt	Kindsdaten
mütterliches Alter	Mehrlinge/ Einling	Gestationsalter bei Geburt	Geburtsjahr
Gravidität/ Parität	Schwangerschafts-Pathologien	Geburtsmodus (vaginal oder Sectio)	APGAR (nach 1 min, 5 min, 10 min)
St.post Frühgeburt, St. post Abort	vorzeitiger Blasensprung und Latenzzeit bis zur Geburt	Kindslage (Schädellage, Beckenendlage, Querlage)	Geschlecht
Nikotinabusus	Antibiotikagabe	CTG, Doppler-Befund	Geburtsgewicht
Alkoholabusus	CRP, Leukozyten bei der Aufnahme	CRP, Leukozyten bei der Geburt	Lungenreifeinduktion
	Abstrich (vag. Bakterien)	Tokolyse und Tokolysedauer	Komplikationen (IRDS, PVH, PVL, IVH, Sepsis, bakt. Infektion,...)
	Sonstige Auffälligkeiten	Histologie Plazenta	Nabelschnur-pH
		Geburtszeitpunkt	Verstorben (in h)

Tabelle 2: retrospektiv erhobene Daten

Die Einteilung des Geburtszeitpunktes erfolgte nach Tages- oder Nachtdienstzeit (7:00 Uhr bis 15.30 Uhr bzw. 15.30 Uhr bis 7.00 Uhr).

Die Bestimmung des Gestationsalters erfolgte zu Beginn der Schwangerschaft über die Scheitelsteißlänge und den Zeitpunkt der letzten Menstruation.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte über das statistische Programm SPSS Inc., Chicago, II®, 18.0.

Nach dem Ausschluss von 24 Fällen, bezog sich die statistische Auswertung auf 148 Fälle. Es erfolgte die Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Gestationsalters bei der Geburt in drei Gruppen.

Gruppe I: 23+0 bis 23+6 SSW

Gruppe II: 24+0 bis 26+6 SSW

Gruppe III: 27+0 bis 27+6 SSW

Bei einzelnen Fragestellungen wurde die Gruppeneinteilung aufgehoben und jede Gestationswoche einzeln betrachtet und miteinander verglichen. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der Überlegung eines Vergleiches. Seit 2009 erfolgt an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik ein aktives Management der drohenden Frühgeburtlichkeit ab 23+0 Schwangerschaftswochen. Durch die Gruppeneinteilung sollte überprüft werden, ob diese Herabsetzung der Grenze der Lebensfähigkeit gerechtfertigt ist. Die Abgrenzung der Gruppe 3 erfolgte Bezug nehmend zu der Studie von B. Ramsauer (14) in der beschrieben wurde, dass ab 28 Schwangerschaftswochen kein Unterschied mehr in der Behandlung im Vergleich zu späteren Frühgeborenen besteht.

Die deskriptive Analyse erfolgte anhand der Bestimmung der Mittelwerte, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum, sowie der relativen und absoluten Häufigkeit berechnet. Die absolute Häufigkeit entspricht der Fallanzahl, wo hingegen die relative Häufigkeit das Verhältnis der Fälle zur Gesamtanzahl widerspiegelt. Je nach

Fragestellung wurden zur Signifikanztestung verschiedene Tests verwendet, so zum Beispiel: Chi - Quadrat - Test oder Fisher's - Exacter - Test. Alle Tests wurden mit einer Sicherheit von 95 % (= 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit) durchgeführt. Daraus folgt, dass eine statistische Signifikanz vorliegt, wenn $p < 0,05$.

Diagramme wurden mit SPSS® 18.0 und Microsoft Excel® 2007 erstellt.

Für manche statistischen Analysen konnte aufgrund fehlender Daten nicht mit der kompletten Fallzahl ($n=148$) gerechnet werden.

2.5 Literaturrecherche

Als methodische Grundlage erfolgte zu Beginn der Arbeit eine Literaturrecherche in verschiedenen elektronischen Datenbanken, zum Beispiel PubMed und Medline, mit den Schlagworten „Outcome“ und „extrem prematurity“. Anschließend wurden die Artikel in den jeweiligen Fachzeitschriften, in der Bibliothek der Medizinischen Universität, recherchiert. Zusätzlich wurden verschiedene Fachliteraturen verwendet, wobei zum Thema extreme Frühgeburtlichkeit in Lehrbüchern und älteren Fachzeitschriften nur wenige Informationen zu finden waren. Deswegen liegt das Hauptaugenmerk auf Studien der vergangenen zwei Jahre, in Deutsch oder Englisch. Ergänzend zur Suche in den Datenbanken wurde auf die Suchmaschine „google scholar“ zugegriffen.

Eine wichtige Grundlage zum Thema Frühgeburtlichkeit allgemein stellte die Fachzeitung „Der Gynäkologe“ vom Springer Verlag dar. Informationen über die Krankheitsbilder der Frühgeborenen wurden über Fachbücher des Bereichs Pädiatrie gewonnen. Die betrachteten Schwangerschaftskomplikationen und Krankheitsbilder der Schwangerschaft wurden in Lehrbüchern der Gynäkologie nachgeschlagen. Zur Suche von Definitionen wurde auf das Klinische Wörterbuch Psychrembel zurückgegriffen.

Am Ende der Arbeit erfolgte eine neuerliche Suche bei den elektronischen Datenbanken, um den aktuellsten Erkenntnisstand mit einzubeziehen.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 172 Kindern retrospektiv evaluiert. Davon wurden 148 Datensätze in die statistische Auswertung einbezogen. Der Ausschluss von 10 Zwillingen erfolgte, weil es sich um monoamniote Zwillingsschwangerschaften handelte und ein fetofetales Transfusionssyndrom diagnostiziert wurde. Bei einem fetofetalen Transfusionssyndrom handelt es sich um einen intrauterinen Blutaustausch bei monochorischen Zwillingen über arteriovenöse bzw. arterioarterielle Gefäßanastomosen (3). Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass dies zu einer Schädigung der Zwillinge führte und deswegen eine extreme Frühgeburt verursacht wurde. Ein Zwilling wurde ausgeschlossen, weil in der 16. Schwangerschaftswoche beim zweiten Zwilling ein intrauteriner Fruchttod festgestellt wurde.

Drei Kinder wurden aus maternaler Indikation ausgeschlossen. Dabei handelte es sich um Erkrankungen der Mutter, wie zum Beispiel Systemischer Lupus erythematoses, Antiphospholipidsyndrom oder Uterus duplex, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind oder begünstigend wirken.

Der Ausschluss eines Kindes erfolgte, weil es in der 21+6 SSW, im Rahmen einer zweizeitigen Zwillingsgeburt geboren wurde und damit unterhalb des analysierten Gestationsalters lag. Vier Kinder wurden wegen fetalen Herzfehlern nachträglich ausgeschlossen, drei wegen multiplen Fehlbildungen und ein Kind aufgrund eines Down Syndroms.

Zudem erfolgte der Ausschluss eines Frühgeborenen, weil die Eltern die Therapie ihres Kindes verweigerten.

3.1. Allgemeine Daten

Zwischen 2005 und 2010 gab es an der UFK Graz 15.185 Geburten. Davon waren 172 Kinder vor der 28+0 SSW geboren worden. Dies entspricht ungefähr 1,1 % aller Geburten. Aus den Jahren 2005 und 2006 wurden jeweils 28 Kinder in die Studie eingeschlossen. 2007 wurden 25 und 2008 19 Kinder in der untersuchten Gruppe geboren. 2009 lag die Zahl bei 22 Kindern und 2010 bei 26 (siehe Tabelle 3).

Jahr	Anzahl Kinder 23+0 bis 27+6 SSW	in Studie eingeschlossen	Gesamtzahl Geburten
2005	33	28	2367
2006	30	28	2300
2007	27	25	2475
2008	24	19	2667
2009	29	22	2636
2010	29	26	2740

Tabelle 3: Verteilung Geburtenanzahl pro Jahr

Die Einschätzung des Outcomes zum ersten Zeitpunkt, der Entlassung von der Klinischen Abteilung der Neonatologie der Universitätsklinik Graz, erfolgte über die Definition kindlicher Komplikationen. Bewertet wurde dabei das Auftreten einer PVH, PVL, IVH, early-onset Sepsis und late-onset Sepsis. Es erfolgte die Bildung von zwei Gruppen, wobei eine Gruppe keine Komplikationen hatte und bei der anderen mindestens eine Komplikation aufgetreten war. Das Vorliegen von mindestens einer Komplikation war mit einer Verschlechterung des Outcome assoziiert. Die Kinder verbrachten durchschnittlich zwölf bis 20 Wochen auf der Neonatologie, wobei eine Entlassung ab der korrigierten 35. Schwangerschaftswoche möglich war.

Der zweite Outcomepunkt wurde über den Bayley-Score (Bayley Scales of Infant Development; BSID-II) definiert. Bei diesem Test handelt es sich um einen Entwicklungstest, wobei verschiedene kindliche Fertigkeiten überprüft wurden. Er wurde bei den Kindern im korrigierten zweiten Lebensjahr durchgeführt. Aus diesem Grund konnten nur die Daten von den in den Jahren 2005 bis 2008 geborenen Kindern verwendet werden.

Dies waren, nach Ausschluss der verstorbenen Kinder, 78 Kinder, wobei acht nicht zur Nachkontrolle erschienen sind und sich deswegen ein Patientenkollektiv von 70 Kindern ergab. Es wurden im Bayley-Test die kognitiven Fähigkeiten, die Motorik und das Verhalten der Kinder beurteilt und zusammen bewertet. Die Einstufung erfolgte in vier Kategorien: normale/ altersgemäße Entwicklung (> -1 SD), milde (leichte) Entwicklungsstörung (-2 SD bis -1 SD), moderate Entwicklungsstörung (-3 SD bis -2 SD) und schwere Entwicklungsstörung (< -3 SD). Bei Kindern mit Cerebralparese erfolgte eine zusätzliche Einstufung mit Hilfe des „Cross Motor Function Classification System“ (GMFCS), da man den normalen Bayley-Test nicht verwenden kann. Dabei entsprach eine moderate Einschränkung GMFCS I und bedeutet, dass die Kinder das Gehen erlernen. Von einer schweren Beeinträchtigung sprach man bei GMFCS II-IV. Diese Kinder erlernen das Laufen bis zum korrigierten zweiten Lebensjahr nicht.

3.2 Maternale Parameter

Maternales Alter, Gravidität, Parität

Das durchschnittliche maternale Alter lag bei 30 Jahren. Die Standardabweichung betrug $30 \pm 5,8$ Jahre. Die jüngste Mutter war 16 und die älteste 47 Jahre alt. Die Gravidität und Parität wurden anhand der Gruppeneinteilung analysiert. Dabei ergaben sich die in Tabelle 4 aufgelisteten Ergebnisse.

		Gruppe 1 (23+0 bis 23+6 SSW)	Gruppe 2 (24+0 bis 26+6 SSW)	Gruppe 3 (27+0 bis 27+6 SSW)
Maternales Alter	Mittelwert	30	30	30
	Minimum	18	19	16
	Maximum	40	47	39
Gravidität	Mittelwert	3	2	2
	Minimum	1	1	1
	Maximum	6	9	5
Parität	Mittelwert	1	1	1
	Minimum	0	0	0
	Maximum	2	5	4

Tabelle 4: Deskriptive maternale Parameter

Es zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung der analysierten Daten. Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass keine statistische Signifikanz für das maternale Alter, die Gravidität und Parität im Bezug auf die Frühgeburtlichkeit vorliegt.

Für die Untersuchung, ob das maternale Alter einen Einfluss auf das Outcome der Kinder hat, wurde das maternale Alter in drei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bestand aus Frauen die jünger oder gleich 20 Jahre alt sind. Die Frauen aus der zweiten Gruppe waren zwischen 21 und 35 Jahre und die dritte Gruppe beinhaltet Frauen die älter als 36 Jahre waren. Ab 36 Jahren spricht man von einer Risikoschwangerschaft, die in der Vorsorge enger kontrolliert wird. In der Studie gab es 10 Frauen die jünger als 20 Jahre waren, 109 Frauen zwischen 21 und 35 Jahren und 29 Frauen die älter als 36 Jahre, zum Zeitpunkt der Entbindung, waren.

Im Bezug auf den Zeitpunkt der Entlassung von der Neonatologie ($p=0,511$) und des Bayley-Score ($p=0,325$) waren keine statistischen Signifikanzen nachweisbar. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Alter der Mutter keinen Einfluss auf das Outcome der extremen Frühgeborenen hat.

Aborte, Frühgeburten in der Anamnese

Über die Anamnese bei der Aufnahme erfolgte die Evaluation von Aborten und vorausgegangenen Frühgeburten. Für Aborte zeigte sich die folgende Verteilung:

In 99 Fällen (66,9 %) gab es vor der analysierten Schwangerschaft noch keinen Abort. 43 Frauen (29,1 %) hatten vorher schon ein bis zwei Aborte und 6 (4,1 %) hatten mehr als drei Aborte.

Anamnestisch wurden 21 vorausgehende Frühgeburten evaluiert. Dies bedeutet, dass die Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche stattfand, wobei die genaue Schwangerschaftswoche der vorzeitigen Entbindung nicht erfasst wurde. 15 Frauen hatten nur eine Frühgeburt vor der betrachteten Schwangerschaft, fünf Frauen zwei und nur eine Patientin hatte drei Frühgeburten in der Anamnese. Insgesamt gab es im Patientenkollektiv 15 Frauen die erfolgreich einer In-Vitro-Fertilisation unterzogen wurden und aufgrund dessen schwanger waren.

Alkohol und Nikotinabusus

Anamnestisch wurde der Alkohol und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft erfragt. Bei der Auswertung wurde auf die Auswertung der Alkoholabhängigkeit verzichtet, da die Fallzahl zu gering war (eine Patientin).

Für die Auswertung des Nikotinkonsums während der Schwangerschaft ergab sich ein Patientenkollektiv von 130 Personen. 36 gaben an während der Schwangerschaft regelmäßig geraucht zu haben, 94 verneinten die Aussage (siehe Abbildung 1).

In der Signifikanztestung ergab sich $p=0,208$, sodass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Nikotinkonsum und dem Auftreten einer extremen Frühgeburt gibt.

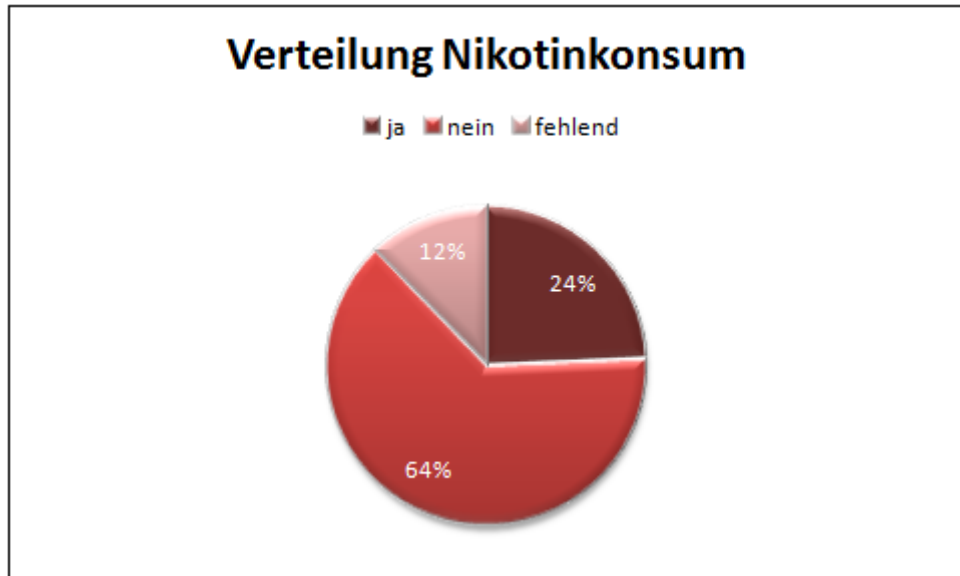


Abbildung 1: Verteilung Nikotinkonsum im Patientenkollektiv

3.3 Schwangerschaftsassozierte Parameter

Die in die Studie eingeschlossenen 148 Kinder verteilten sich auf 132 Geburten. Es gab dabei eine Drillingschwangerschaft und 16 Zwillingschwangerschaften, wobei von zwei Zwillingschwangerschaften jeweils nur ein Zwilling in die statistische Auswertung einging. Dies wurde so gehandhabt, weil ein Zwilling unter der Geburt gestorben war und es sich bei der zweiten Zwillingschwangerschaft um eine zweizeitige Zwillingsgeburt handelte, bei der der erste Geminus in der 21+6 SSW geboren wurde und damit keine Beeinflussung auf den zweiten Zwilling bestand.

Gestationsalter

Das Gestationsalter der Studiengruppe lag zwischen 23+1 und 27+6 SSW. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 26+0 SSW, wobei die Standardabweichung $26+0 \text{ SSW} \pm 11 \text{ Tage}$ betrug. Die Verteilung des Gestationsalters unter den 148 Kinder war: 14 Kinder (9,5 %) 23+0 bis 23+6 SSSW, 33 Kinder (22,3 %) 24+0 bis 24+6 SSW, 25 Kinder (16,9 %) 25+0 bis 25+6 SSW, 31 Kinder (20,9 %) 26+0 bis 26+6 SSW und 45 Kinder (30,4 %) 27+0 bis 27+6 SSW (siehe Abbildung 2).

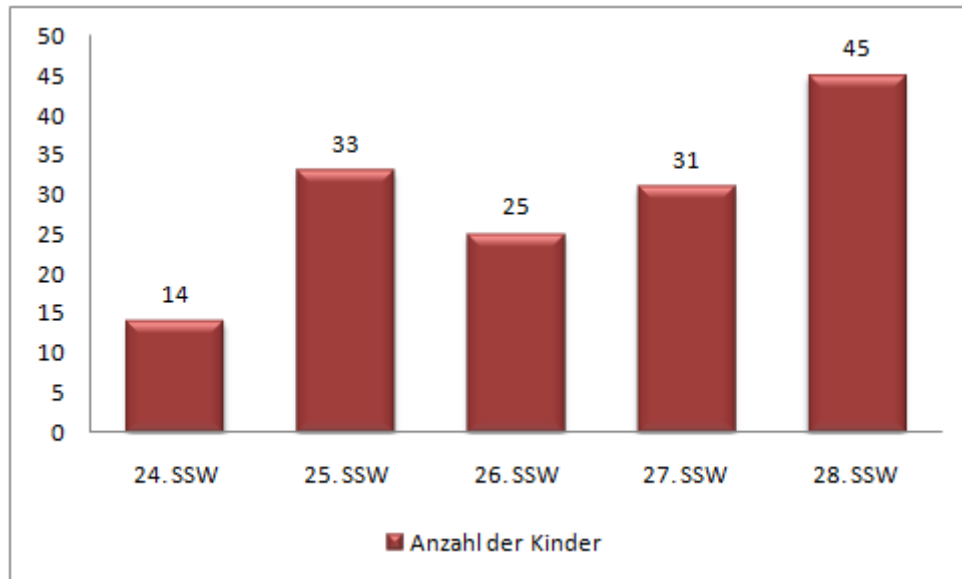


Abbildung 2: Verteilung Anzahl pro Gestationswoche

Betrachtet man das Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung von der Neonatologie in Abhängigkeit vom Gestationsalter, konnte man beobachten, dass es zwischen dem Auftreten von kindlichen Komplikationen und der Zunahme des Gestationsalters in der gruppenweisen Betrachtung einen statistischen Zusammenhang gab ($p=0,028$). Allerdings war die statistische Signifikanz nicht mehr nachweisbar, wenn man das Gestationsalter wochenweise betrachtete ($p=0,121$). Auffallend in der Verteilung des Auftretens von mindestens einer Komplikation war, dass zwischen 24 und 26 Schwangerschaftswochen Komplikationen aufgetreten sind, wobei man für 24 Schwangerschaftswochen beachten muss, dass nur wenige Kinder überlebten.

Die genaue Verteilung ist in Tabelle 5 zu sehen.

			Kindliche Komplikation		Gesamt	
			min 1	kein		
Gestationswochen	24	Anzahl	9	5	14	
		%	7,4 %	19,2 %	9,5 %	
	25	Anzahl	30	3	33	
		%	24,6 %	11,5 %	22,3 %	
	26	Anzahl	22	3	25	
		%	18,0 %	11,5 %	16,9 %	
	27	Anzahl	27	4	31	
		%	22,1 %	15,4 %	20,9 %	
	28	Anzahl	34	11	45	
		%	27,9 %	42,3 %	30,4 %	
	Gesamt		Anzahl	122	26	148
			%	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 5: Verteilung kindlicher Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Gestationsalter

In der Betrachtung der Mediane zwischen dem Auftreten von mindestens einer Komplikation (25,9) und keiner Komplikation (26,1), sowie der Minimalwerte konnten keine deutlichen Unterschiede ausgemacht werden.

In der Auswertung des Zusammenhangs zwischen Bayley-Score und Gestationsalter gab es keinen Fall in der 24. Schwangerschaftswoche. In den übrigen Schwangerschaftswochen gab es durchschnittlich ungefähr 2,5 Kinder mit einer schweren Beeinträchtigung, wobei es eine prozentuelle Zunahme in der Verteilung zwischen 25. und 28. Schwangerschaftswoche gab. Ein statistischer Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,565$). In der vollendeten 27. Schwangerschaftswoche wurden mehr als 50 % aller Kinder mit einer altersgemäßen Entwicklung eingestuft, wohingegen in den früheren Schwangerschaftswochen maximal 20 % der Kinder dieser Gruppe zugeordnet waren. Dies würde dafür sprechen, dass die nachgeburtlichen Komplikationen einen großen Einfluss auf das Outcome anhand des Bayley- Score hatten, unabhängig vom Gestationsalter bei der Entbindung.

Die genaue prozentuelle Verteilung ist in Tabelle 6 ersichtlich.

Gestationsalter	Bayley- Score			
	Normal	Leicht	Moderat	schwer
25. SSW	14,7 %	30,0 %	40,0 %	18,2 %
26. SSW	11,8 %	10,0 %	0	18,2 %
27. SSW	20,7 %	35,0 %	40,0 %	27,3 %
28. SSW	52,9 %	25,0 %	20,0 %	36,4 %

Tabelle 6: prozentuelle Verteilung des Bayley-Score in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Schwangerschaftskomplikationen

In der Studiengruppe gab es 93 Fälle mit vorzeitiger Wehentätigkeit (vWT), 61 mit vorzeitigem Blasensprung (VBS), 58 mit klinisch diagnostiziertem Amnioninfektionssyndrom (AIS), 56 mit Zervixinsuffizienz (ZI) und 30 Fälle mit Fruchtblasenprolaps (FB). Weiteres gab es 28 Fälle mit Oligohydramnion, 26 mit IUGR, jeweils 12 Fälle mit Präeklampsie und vorzeitiger Plazentalösung, 9 Fälle mit HELLP-Syndrom, 7 Fälle mit Plazentainsuffizienz, 5 Fälle mit Gestationsdiabetes, 4 Fälle mit Polyhydramnion und 2 Fälle mit Schwangerschaftsinduziertem Hypertonus (siehe Abbildung 3). Das sind insgesamt 403 Komplikationen bei 148 Fällen. Daraus folgt, dass jede Schwangere durchschnittlich 2,7 Komplikationen hatte.

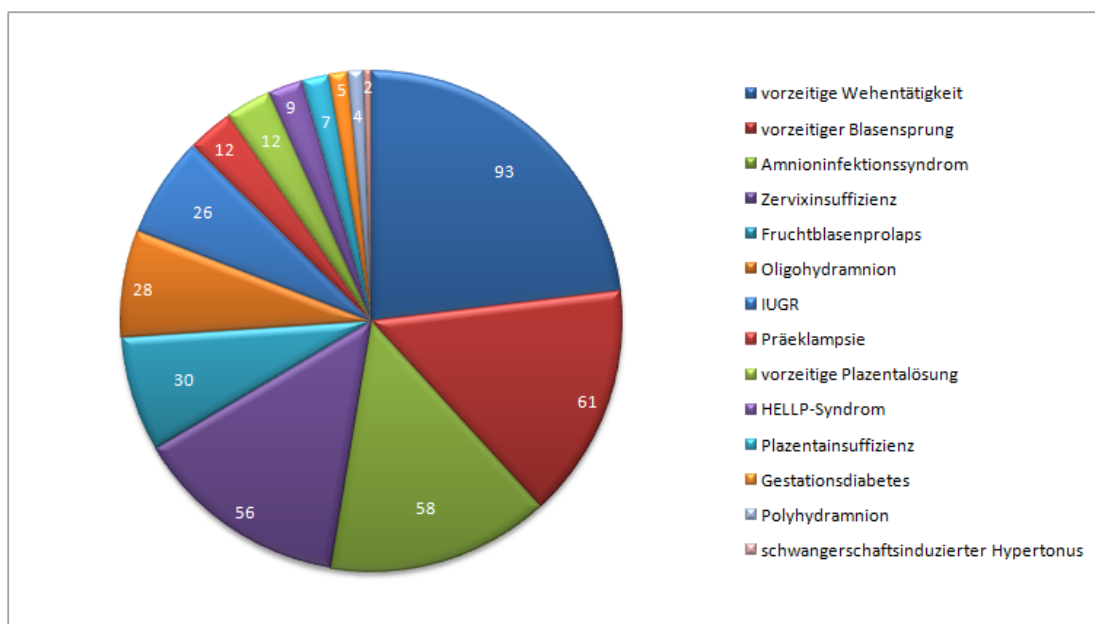


Abbildung 3: Verteilung der Schwangerschaftskomplikationen

Auffallend war die Abnahme der Fallzahl beim Fruchtblasenprolaps mit Zunahme des Gestationsalters. Dies spricht dafür, dass es sich beim Fruchtblasenprolaps um eine Komplikation der 24. bis 25. Schwangerschaftswoche handelt. Dabei fand sich eine statistische Signifikanz ($p=0,000$) für den Einfluss auf das Gestationsalter. Ebenfalls schien das Amnioninfektionssyndrom eine Frühgeburtlichkeit zu bedingen ($p=0,002$). Kein statistischer Zusammenhang zeigte sich zwischen Frühgeburtlichkeit und Zervixinsuffizienz ($p=0,228$), vorzeitiger Wehentätigkeit ($p=0,530$) und vorzeitigem Blasensprung ($p=0,976$).

Die deskriptive Verteilung ist in Tabelle 7 zu sehen.

Gestationsalter	AIS	vWT	ZI	FB	VBS
23+0 bis 23+6 SSW	8	7	8	8	6
24+0 bis 24+6 SSW	15	23	14	11	12
25+0 bis 25+6 SSW	14	15	10	4	12
26+0 bis 26+6 SSW	13	18	6	3	13
27+0 bis 27+6 SSW	8	30	18	4	18

Tabelle 7: Verteilung der Schwangerschaftskomplikationen pro Gestationswoche

Outcome bezogen auf Schwangerschaftskomplikationen

Bezogen auf das Outcome bei der Entlassung von der Neonatologie und im korrigierten zweiten Lebensjahr (Bayley-Score), zeigte sich für alle Schwangerschaftskomplikationen keine statistische Signifikanz. Die bedeutendsten Einflussfaktoren auf das Outcome bei der Entlassung von der Neonatologie waren in absteigender Wertigkeit: Fruchtblasenprolaps ($p=0,495$), Amnioninfektionssyndrom ($p=0,599$) und Zervixinsuffizienz ($p=0,709$).

Für das Outcome bezogen auf den Bayley-Scores spielte der Fruchtblasenprolaps die wichtigste Rolle. Es war keine statistische Signifikanz nachweisbar. Mit $p=0,065$ ist der Wert nicht weit von der Signifikanzgrenze ($p < 0,05$) entfernt und dies könnte als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang gewertet werden. An zweitwichtigster Stelle fand sich die Zervixinsuffizienz ($p=0,146$), gefolgt vom vorzeitigen Blasensprung ($p=0,170$).

Wie aus diesen Daten ersichtlich ist, war das Vorliegen eines Fruchtblasenprolapses assoziiert mit einem schlechteren Outcome, wobei die statistische Signifikanz nicht bewiesen werden konnte. Die nachfolgenden Schwangerschaftskomplikationen sind abhängig davon welchen Outcomezeitpunkt man betrachtete. Während das AIS beim Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung von der Neonatologie noch an zweiter Stelle steht, war es für das Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr nur an fünfter Stelle zu finden.

Vorzeitiger Blasensprung

Es gab 61 Fälle mit einem vorzeitigem Blasensprung. Zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche war die Verteilung der Frequenz der vorzeitigen Blasensprünge annähernd gleich. In der 24. Schwangerschaftswoche gab es nur sechs Fälle. Zu den 61 Fällen wurde die Latenzzeit betrachtet. Dabei erfolgte die Einteilung in drei Gruppen. Gruppe I waren Fälle, wo die Latenzzeit kürzer als 48 Stunden (= 2 Tage) war, Gruppe II 48 bis 168 Stunden (= 7 Tage) und bei Gruppe III betrug die Latenzzeit mehr als 168 Stunden. Diese Zeiteinteilung wurde gewählt, weil 48 Stunden benötigt werden um die Lungenreifung abzuschließen. Die zweite Grenze, eine Woche sollte zeigen, ob eine Veränderung der Gestationszeit um eine Woche einen Vorteil für das Outcome brachte. Im Median betrug die Latenzzeit zwischen VBS und Geburt 93 Stunden. Das Minimum lag bei einer Stunde und das Maximum bei 1488 Stunden, wobei dies eine Ausnahme darstellte. Die Standardabweichung betrug 188 ± 284 Stunden (siehe Tabelle 8).

Deskriptive Parameter	Latenzzeit
Median	93 Stunden
Minimum	1 Stunde
Maximum	1488 Stunden
Standardabweichung	188 ± 284 Stunden

Tabelle 8: Deskriptive Analyse Latenzzeit Blasensprung bis zur Geburt

Es zeigte sich für alle Gruppen keine statistische Signifikanz ($p=0,145$) in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche, sodass man davon ausgehen konnte, dass die Latenzzeit unabhängig von der Schwangerschaftswoche war. Bei der Betrachtung der Latenzzeiten für jede Schwangerschaftswoche zeigte sich, dass in der 26. Schwangerschaftswoche die längste Latenzzeit bestand (Median = 151 Stunden). Für die Latenzzeiten in den früheren Schwangerschaftswochen lag der Median bei 63 Stunden. Eine einheitliche Tendenz konnte aus den Werten nicht abgeleitet werden. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Latenzzeit und Outcome, zu beiden Zeitpunkten, konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Verlängerung der Latenzzeit bezogen auf das Outcome zeigte mit $p=0,072$ gerade keine statistische Signifikanz. Kinder die nach kurzer Latenzzeit geboren wurden hatten mehr Komplikationen. Aufgrund dessen konnte man davon ausgehen, dass in unserem Kollektiv eine Verlängerung der Latenzzeit mit wenigen postpartalen Komplikationen assoziiert war. Die günstigsten Ergebnisse konnten in der Gruppe mit einer Latenzzeit zwischen 49 und 168 Stunden erzielt werden. Allerdings muss man dabei erwähnen, dass die Latenzzeiten in den einzelnen Gruppen sehr weit gestreut haben, sodass für einen Signifikanznachweis sehr große Unterschiede in den jeweiligen Latenzzeiten auftreten hätten müssen.

In Tabelle 9 wurde der Einfluss der Latenzzeit auf das Auftreten von kindlichen Komplikationen dargestellt.

			Kindliche Komplikationen		Gesamt
			mind. 1	keine	
Latenzzeit vorzeitiger Blasensprung – Geburt	< 48 h	Anzahl	23	1	24
		%	46,0 %	9,1 %	39,3 %
	49 – 168 h	Anzahl	12	5	17
		%	24,0 %	45,5 %	27,9 %
	>168 h	Anzahl	15	5	20
		%	30,0 %	45,5 %	32,8 %
Gesamt		Anzahl	50	11	61
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 9: Einfluss Latenzzeit Blasensprung-Geburt auf das Outcome (1. Zeitpunkt)

In der deskriptiven Analyse der Latenzzeit in Bezug auf das Auftreten von mindestens einer oder keiner Komplikation war ein deutlicher Unterschied zu sehen. Der Median der Latenzzeit lag für mindestens eine Komplikation bei circa 80 Stunden, wohingegen der Median beim Auftreten keiner Komplikation bei 142 Stunden lag.

Für das Outcome ermittelt mittels Bayley - Score konnte mit $p=0,256$ kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. Insgesamt konnten in diese Bewertung 30 Kinder (die zwischen 2005 und 2008 geboren wurden und ein vorzeitiger Blasensprung vorlag) eingeschlossen werden. Es gab keinen Fall mit einer moderaten Beeinträchtigung. Die Verteilung der weiteren Fälle ist in Tabelle 10 zu sehen.

Latenzzeit	Bayley-Score		
	Normal	Leicht	Schwer
bis 48h	6	7	2
48 bis 168 h	6	4	1
ab 168 h	2	0	2

Tabelle 10: Verteilung Häufigkeiten Bayley-Score in Abhängigkeit von der Latenzzeit

IUGR (intrauterine growth restriction)

Von den 148 Kindern die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde bei 26 Kindern intrauterin eine IUGR diagnostiziert. Es wurde für die statistische Analyse die Ursache nicht berücksichtigt. In Bezug auf das Outcome, bei der Entlassung von der Neonatologie, konnte keine statistische Signifikanz ($p=0,747$) für den Zusammenhang zwischen IUGR und schlechterem Outcome nachgewiesen werden.

Ebenso konnte anhand des Bayley-Scores kein schlechteres Outcome der IUGR- Frühgeborenen nachgewiesen werden ($p=0,091$). Es konnten allerdings nur 13 Kinder analysiert werden, sodass es eventuell zu wenige Daten waren, um eine sichere statistische Aussage treffen zu können. Der Einfluss der IUGR auf das Outcome nach zwei Jahren scheint stärker zu sein, als auf das Outcome bei der Entlassung von der Neonatologie.

vaginale Keime

Bei der Aufnahme zur Entbindung wurde bei 119 Fällen ein vaginaler Abstrich entnommen. Bei 29 Schwangeren war dies aus verschiedenen Gründen nicht gemacht wurden. Mögliche Gründe waren zum einen, wenn die Geburt schon so weit fortgeschritten war, dass die Entbindung nicht mehr aufzuhalten war und zum anderen, wenn die Frauen das Resultat eines aktuellen Abstriches nachweisen konnten. Im Median konnte ein Keim pro Frau nachgewiesen werden, wobei das Minimum null Keime und das Maximum vier Keime waren. Die genaue Verteilung der Keimanzahl im Bezug zur Häufigkeit des Auftretens ist in Abbildung 4 dargestellt.

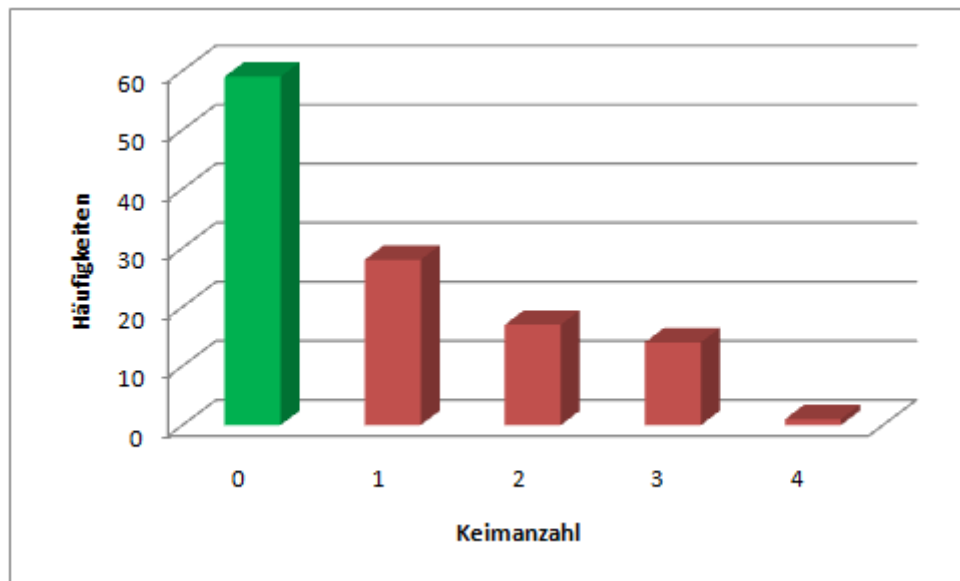


Abbildung 4: Verteilung Keimanzahl

Es gab 60 positive Abstriche mit insgesamt 103 nachgewiesenen pathogenen Keimen. E.coli war dabei mit einer Häufigkeit von 26 der häufigste Keim. An zweiter Stelle war Gardnerella (n=22), gefolgt von Enterokokken (n=14), Candida albicans (n=13), B-Streptokokken (n=8), Anaerobier (n=4) und D-Streptokokken (n=4). Desweiteren wurden Chlamydien und Ureaplasmen (jeweils n=3), Enterobacter (n=2), Klebsiella, Morganella Morganii und Bact. melaninogenicus (jeweils n=1) gefunden (siehe Abbildung 5).

Es gab keinen Keim der besonders häufig aufgetreten ist und damit einen statistisch signifikanten Einfluss hatte. Ebenso konnte in keiner Gruppe eine besonders hohe Anzahl an Keimen oder eine bestimmte Keimhäufung nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang zwischen einer positiven Bakterienkultur und einer extremen Frühgeburtlichkeit konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ($p=0,811$).

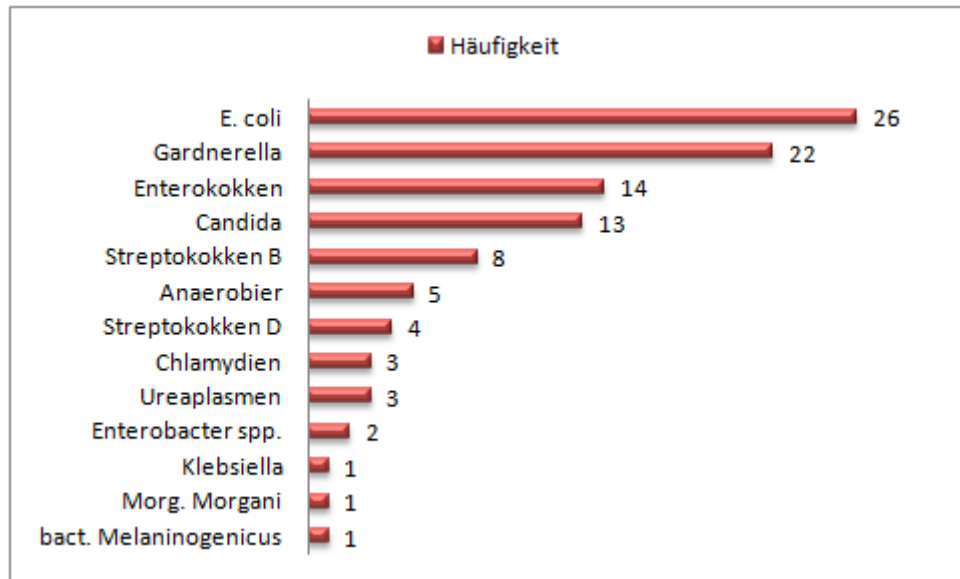


Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeiten der gefundenen Keime

Antibiotika

98 Schwangere wurden mindestens 24 Stunden vor der Geburt antibiotisch behandelt, um einer möglichen Entzündung und der damit verbundenen Frühgeburt entgegen zu wirken. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Antibiotikagabe und den Schwangerschaftswochen - unabhängig der Entzündungsparameter - war nicht nachzuweisen ($p=0,087$).

Entzündungsparameter

Als Entzündungsparameter wurde das CRP (C-Reaktives Protein) und die Leukozytenzahl der Schwangeren betrachtet. Entscheidend für die statistische Analyse waren die Werte bei der Geburt, beziehungsweise kurz davor.

a) CRP: Es wurde bei 104 Patienten ein erhöhtes CRP zur Geburt gefunden. Von einer Schwangeren war kein Wert evaluierbar. Bei der stationären Aufnahme hatten nur 70 Patientinnen ein erhöhtes CRP. Die Medianen Werte der einzelnen Schwangerschaftswochen lagen für das CRP zwischen 13,7 mg/l und 22,4 mg/l. In der 24. Schwangerschaftswoche fanden sich die höchsten Werte. Eine Tendenz der Werte war nicht erkennbar.

Die deskriptiv ermittelten Daten sind in Tabelle 11 ersichtlich.

	CRP	Leukozyten
Normalwerte	< 8 mg/l	4,4 – 11,3 g/l
Median Aufnahme	10,3 mg/l	12,01 g/l
Median Geburt	18,00 mg/l	13,93 g/l
Standardabweichung Geburt	27,2 ± 28,5	15,2 ± 4,5
Minimum Geburt	0 mg/l	4,3 g/l
Maximum Geburt	124 mg/l	28,21 g/l

Tabelle 11: Deskriptive Daten der Entzündungsparameter

b) Leukozyten: Bei der stationären Aufnahme an der UFK sind von 119 Schwangeren die Leukozytenwerte erhoben wurden. 53 Patientinnen hatten Leukozytenwerte, die im Normbereich lagen und 66 Frauen hatten eine Leukozytose (Erhöhung der Leukozytenanzahl im Blut). Bei der Geburt hatten dann 31 Frauen Leukozytenwerte die im Normbereich waren und 115 Patientinnen zeigten eine Leukozytose, wobei es zum Anstieg der Leukozyten durch die Lungenreifeinduktion (Kortisongabe) kam. Von zwei Frauen waren keine Werte abgenommen wurden. Im Vergleich der Mediane aller analysierten Leukozytenwerte in den verschiedenen Schwangerschaftswochen zeigten sich keine großen Unterschiede.

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,003$ für CRP bei der Aufnahme und $p=0,008$ für CRP bei der Geburt) für den Zusammenhang zwischen den CRP- Werten und der Schwangerschaftswoche. Je zeitiger die Entbindung im Schwangerschaftsverlauf war, umso höher waren die CRP-Werte. Eine Erhöhung der Entzündungsparameter spricht nach Ausschluss anderer Entzündungsherde für das Vorliegen einer Chorioamnionitis.

Die deskriptive Verteilung der Entzündungsparameter für jede Gestationswoche ist in Tabelle 12 ersichtlich.

		23+0 bis 23+6 SSW	24+0 bis 24+6 SSW	25+0 bis 25+6 SSW	26+0 bis 26+6 SSW	27+0 bis 27+6 SSW
CRP	Median	20,8	18,8	20,3	22,4	13,7
	Standardabweichung	41,0	30,24	23,60	27,51	23,9
	Minimum	6	2	3	1	0
	Maximum	124	115	85	116	114
Leukozyten	Median	14,81	14,51	12,2	13,04	13,3
	Standardabweichung	3,32	4,52	4,99	5,02	4,42
	Minimum	8,32	7,97	9,06	4,3	8,29
	Maximum	21,4	28,21	27,2	26,11	26,03

Tabelle 12: Verteilung Entzündungsparameter pro Gestationswoche

Keine statistische Signifikanz zeigte sich in Bezug auf die Leukozyten ($p=0,638$ bei der Aufnahme und $p=0,291$ bei der Geburt).

Es kann zu einer Leukozytose im Rahmen der Lungenreifeinduktion kommen, wobei nach drei bis vier Tagen eine Normalisierung der Werte eintreten müsste.

Die Verteilung der Leukozytenwerte wurde in Abhängigkeit vom Gestationsalters in Abbildung 6 dargestellt.

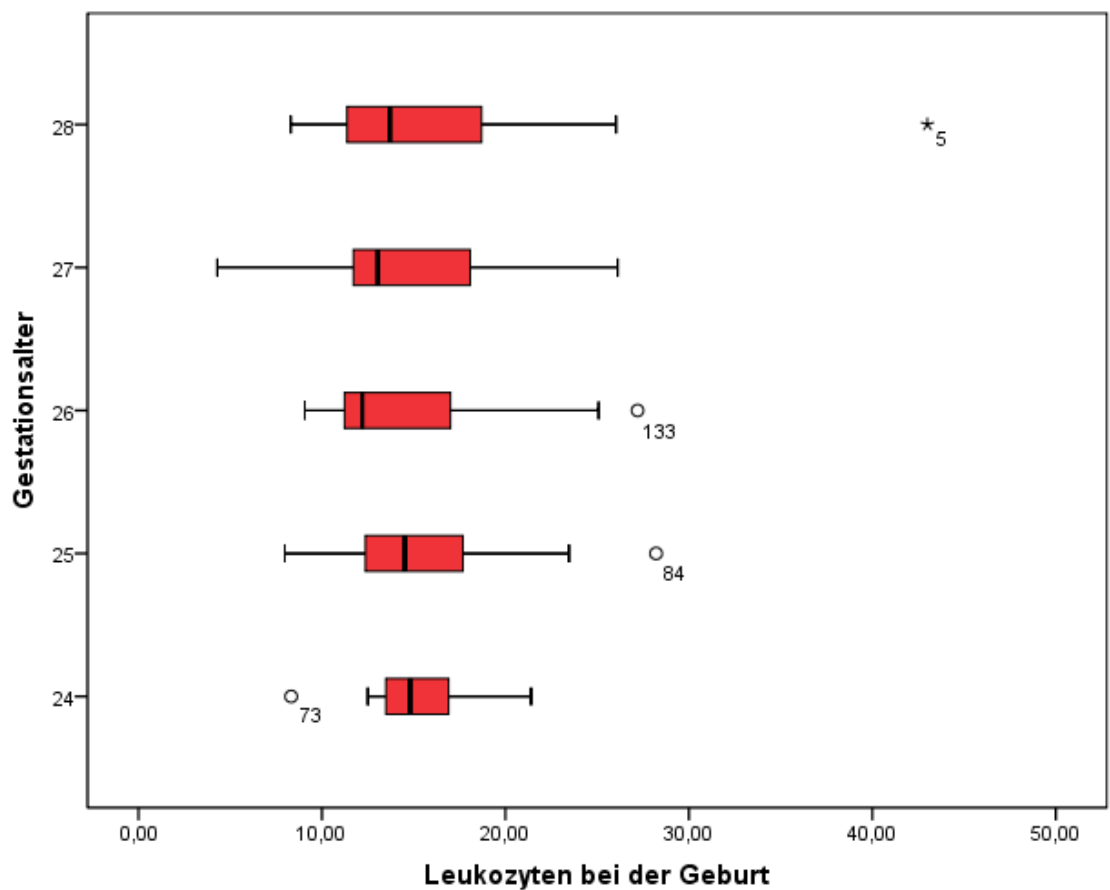


Abbildung 6: Abhängigkeit der Leukozytenwerte von der Schwangerschaftswoche

Aufgrund der erhöhten Entzündungsparameter und den klinischen Anzeichen der Mutter wurde der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom gestellt und die Geburt per Sectio caesarea durchgeführt.

Tokolyse und Tokolysemedikamente

Von den 93 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit bekamen 71 eine Tokolyse. Insgesamt erhielten 88 Frauen eine Tokolyse um mögliche Wehen zu hemmen und den Fortgang der Geburt zu stoppen. Dazu zählten Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz. An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz wurden als Tokolysemedikamente Gynipral® (Hexoprenalin) und Tractocile® (Atosiban) verwendet. Es erhielten bis zur Entbindung 41 Frauen Gynipral® und 31 Frauen Tractocile®. Bei 16 Frauen erfolgte ein Umstieg des

Medikamentes, weil das jeweils andere nicht die erwünschte Wirkung erzielte. Die relativ hohe Anzahl von Tractocile® als Tokolysemittel lässt sich über das vermehrte Auftreten von Geminigraviditäten erklären. In diesen Fällen stellte Tractocile® das Medikament der Wahl dar. Frauen die nur zur Sectiovorbereitung eine Tokolyse bekamen, wurden in die statistische Auswertung nicht eingeschlossen.

In Gruppe I (23+0 bis 23+6 SSW) erhielten sieben Schwangere (50 %) eine Tokolyse. In Gruppe II (24+0 bis 26+6 SSW) erhielten 56 Schwangere (62,9 %) und in Gruppe III (27+0 bis 27+6 SSW) 25 Schwangere (55,6 %) eine Tokolyse. Die Einteilung der Tokolysedauer erfolgte anhand von Untergruppen. Die erste Untergruppe beinhaltet eine Tokolysezeit, die kürzer als 48 Stunden war. Dadurch kann man davon ausgehen, dass die induzierte Lungenreifung noch nicht ihre volle Wirkung entfaltet hatte. In diese Kategorie fielen in Gruppe I sechs Schwangerschaften, in Gruppe II 40 und in Gruppe III 20 Schwangere. Die zweite Untergruppe bestand aus Schwangeren, in der die Tokolysedauer bis zur Geburt länger als 48 Stunden betrug. In Gruppe I gab es eine Schwangere die in diese Gruppe gehörte. In Gruppe II 16 und in Gruppe III fünf Schwangere (siehe Abbildung 7).

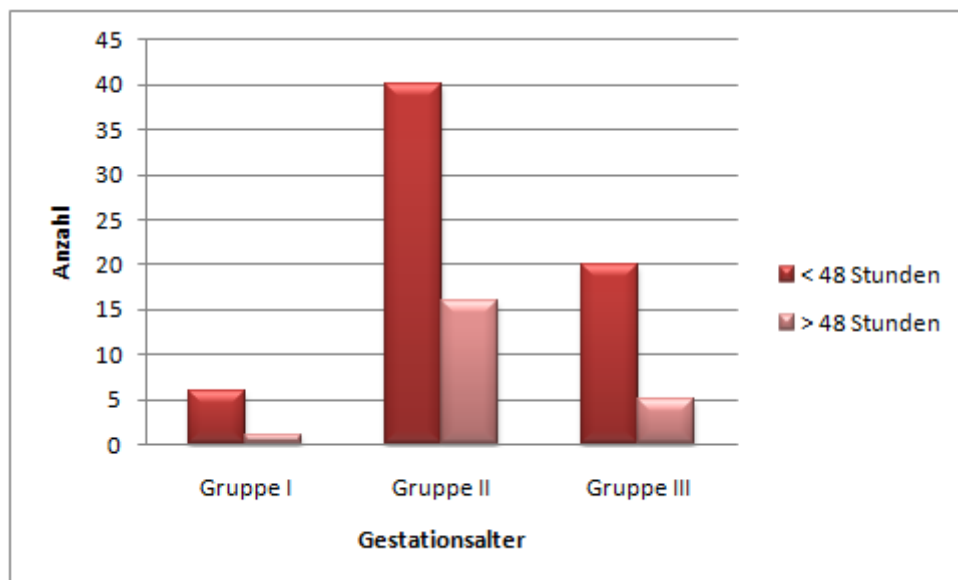


Abbildung 7: Tokolysedauer in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Statistisch konnte zwischen dem Gestationsalter und der Tokolyse ($p=0,536$), sowie der Tokolysedauer ($p=0,565$) kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Ein Einfluss auf die Wahl des Geburtsmodus konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

CTG (Cardiotokogramm)

Bei 145 Fällen wurde ein CTG vor der Entbindung geschrieben. 84 CTGs wurden als unauffällig eingestuft, 24 als suspekt und 37 als pathologisch (siehe Abbildung 8). Die Einstufung erfolgte mittels Fischer Score. In diesem Score wird die fetale Herzfrequenz, sowie Alterationen der fetalen Herzfrequenz bewertet. Für jeden betrachteten Parameter kann es zwischen null und zwei Punkten geben, sodass die maximal mögliche Punktzahl zehn Punkte beträgt. Die genauen Parameter und ihre Punktebewertung sind in Tabelle 13 zu sehen.

		0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Basale Herzfrequenz des Feten	Niveau (Spm)	< 100 > 180	100 - 120 160 - 180	120-160
	Bandbreite (Spm)	< 5	5 - 10 > 30	10 - 30
	Nulldurchgänge (n/min)	< 2	2 - 6	> 6
Alterationen	Akzelerationen	keine	periodisch	sporadisch
	Dezelerationen	späte, variable mit prognostisch ungünstigen Zusatzkriterien	variable	eine, sporadisch auftretende Dip 0

Tabelle 13: Fischer - Score (2)

Die Summe aus der Addition der Punkte beschreibt den fetalen Zustand. Werden acht bis zehn Punkte erreicht, spricht man von einem unauffälligen Befund. Zwischen fünf und

sieben Punkten erfolgte die Einstufung als suspekt und bei weniger als vier Punkten spricht man von einem pathologischen Befund, was mit einer lebensbedrohlichen Beeinträchtigung des Feten assoziiert wird (2). Fand sich ein pathologisches CTG wurde die Schwangere einer Entbindung per Sectio zugeführt. In drei Fällen fand sich ein suspektes CTG mit im Anschluss durchgeführter pathologischer Dopplersonografie. Ein pathologischer Dopplerbefund stellt immer einen Hinweis auf eine fetale Lebensbedrohung dar. Bei zehn der pathologischen CTGs fand sich auch ein pathologischer Doppler. Allerdings wurde auch bei drei unauffälligen CTGs ein pathologischer Dopplerbefund diagnostiziert.

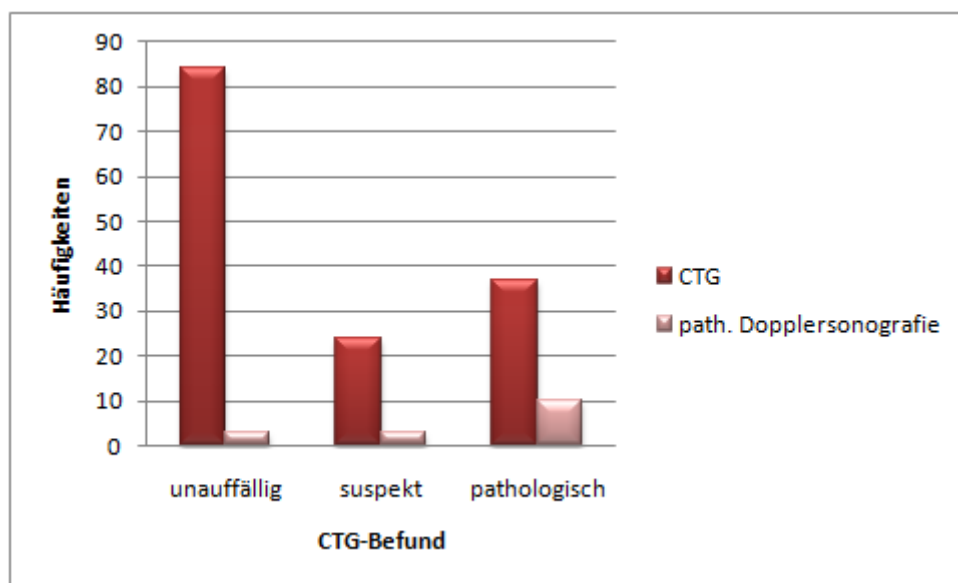


Abbildung 8: Verteilung CTG-Befunde und Dopplersonografie

Geburtsmodus

Im Geburtsmodus wurde zwischen vaginaler Entbindung und der Sectio caesarea (= Schnittentbindung) unterschieden. Es gab insgesamt 27 vaginale Entbindungen und 121 Schnittentbindungen. Auffallend war das vermehrte Auftreten von Schnittentbindungen im Verhältnis zur normalen Entbindung. Die Sectiorate an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik der Medizinischen Universität Graz beträgt ungefähr eine Sectio auf sechs bis sieben vaginale Geburten. In den frühen Schwangerschaftswochen ist das Verhältnis annähernd umgedreht (in Tabelle 14 dargestellt).

Geburtsmodus	23+0 bis 23+6 SSW	24+0 bis 26+6 SSW	27+0 bis 27+6 SSW
Vaginal	7	14	6
Sectio caesarea	7	75	39
Verhältnis	1:1	1:5	1:6,5

Tabelle 14: Verteilung Geburtsmodus

Es fällt auf, dass in der 24. Schwangerschaftswoche eine gleiche Verteilung zwischen vaginaler Entbindung und Schnittentbindung bestand, wobei man dabei einschränkend sagen muss, dass viele vaginale Entbindungen aufgrund des fortgeschrittenen Geburtsfortganges bei der Aufnahme in den Kreissaal bedingt wurden. Es zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Gestationsalter ($p=0,005$). Die Indikation zur Sectio caesarea wurde zum Beispiel beim klinischen Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (erhöhte Entzündungsparameter, vor allem CRP), einer CTG Verschlechterung oder bei einer Einstellungsanomalie des Ungeborenen gestellt. Dies könnte das veränderte Verhältnis erklären.

Anschließend wurde der Zusammenhang des Geburtsmodus auf das neonatale Outcome überprüft. Hierbei zeigte sich, dass bei einer Sectio 103 Kinder (84,4 %) mindestens eine Komplikation in der Folge hatten und bei der vaginalen Entbindung 19 Kinder (15,6 %). Eine statistische Signifikanz konnte für das Outcome, bei der Entlassung von der Neonatologie nicht nachgewiesen werden ($p=0,066$). Dieser Wert könnte allerdings als Hinweis für einen möglichen Zusammenhang gewertet werden.

In die Auswertung für den Bayley-Score sind sieben vaginale Entbindungen und 63 Schnittentbindungen einbezogen worden. Eine statistische Signifikanz für einen möglichen Zusammenhang zwischen den Geburtsmodus und den Bayley-Score konnte mittels Chi-Quadrat Test nicht nachgewiesen werden ($p=0,209$).

Wenn es zu einer CRP-Erhöhung kam, wurde bevorzugt eine Sectio bei den betroffenen Frauen durchgeführt, als die vaginale Entbindung zu warten. Aus diesen Grund, lässt sich eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen den CRP-Werten zur Aufnahme und dem Geburtsmodus finden ($p=0,021$). Das CRP zum Zeitpunkt der Geburt hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Geburtsmodus in Abhängigkeit vom

Gestationsalter ($p=0,067$ für die Sectio und $p=0,096$ für die vaginale Entbindung). Ebenso verhielt es sich mit den Leukozytenwerten ($p=0,277$ für die Sectio und $p=0,308$ für die vaginale Geburt).

Kindslage

Von den 27 vaginalen Entbindungen lagen 25 Kinder in Schädellage und zwei in Beckenendlage. Bei der Sectio caesarea gab es 60 Kinder mit Schädellage, 15 Querlagen und 46 Beckenendlagen. Die große Anzahl der Einstellungsanomalien kann mit der frühen Schwangerschaftswoche erklärt werden.

Geburtszeitpunkt

Im Vergleich der Geburtszeitpunkte ist keine Tendenz zu finden. 48 % ($n=71$) der Kinder wurden während der Dienstzeit (15.30 Uhr bis 7.00 Uhr) geboren und 52 % ($n=77$) im regulären Dienstbetrieb.

Plazentahistologie

145 Plazenten von extremen Frühgeburten wurden an das Institut für Pathologie, der Medizinischen Universität Graz gegeben, um eine histopathologische Befundung durchführen zu lassen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Vorliegen einer Infektion, einer intrauterinen Asphyxie sowie einer Plazentainsuffizienz gelegt. Bei den Infektionen wurde ein Teilbild und ein Vollbild der Chorioamnionitis, sowie das FIRS beschrieben.

Durch die unterschiedliche Befundung konnte allerdings nicht sicher gesagt werden, ob es sich bei jedem Vollbild einer Infektion automatisch um ein FIRS handelte, sodass für die statistische Auswertung der Nachweis des FIRS ohne Berücksichtigung blieb. Jedes nachgewiesene Vollbild einer Plazentainfektion wurde mit dem Nachweis eines Amnioninfektionssyndroms gleichgesetzt.

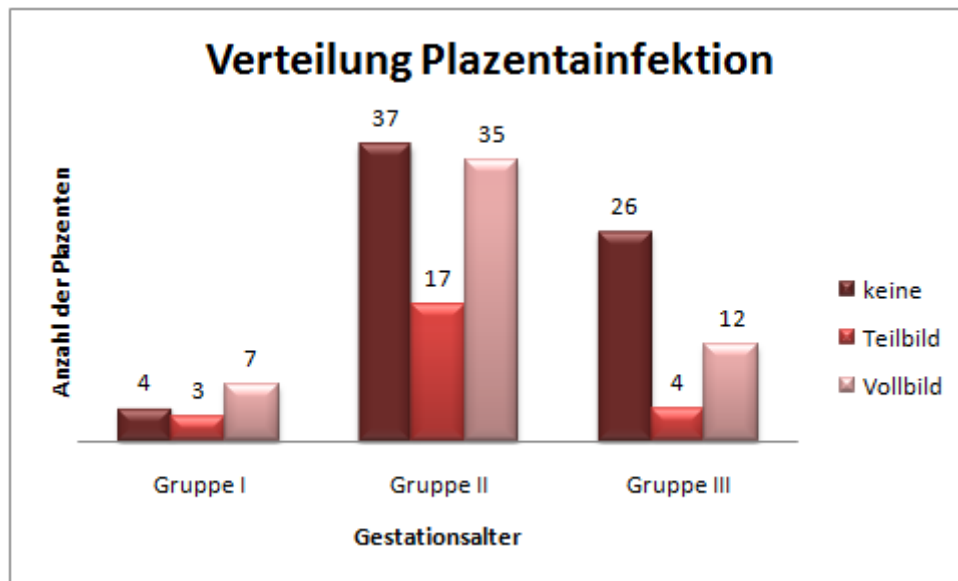


Abbildung 9: Darstellung der Verteilung der Plazentainfektion pro Gestationsaltergruppe

Wie man aus der oben dargestellten Abbildung (Abbildung 9) entnehmen kann, kam es zum Auftreten von sieben Vollbildern (50 %) einer Plazentainfektion in Gruppe I. In Gruppe II gab es 35 Vollbilder, wobei dies 39,3 % entsprach. In Gruppe III gab es zwölf Vollbilder (28,6 %) und vier Teilbilder einer Plazentainfektion. Es lässt sich daraus erkennen, dass es mit Zunahme des Gestationsalters weniger Voll- und Teilbilder einer Plazentainfektion gibt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Plazentainfektion und einer extremen Frühgeburt konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,138$). Jedoch kann man davon ausgehen, dass durch eine Infektion eine Frühgeburt begünstigt wird.

Wird klinisch oder durch Laborparameter ein AIS diagnostiziert spricht das dafür, dass auch in der Plazenta eine Infektion nachweisbar ist (Tabelle 15). Es zeigte sich für diesen Zusammenhang eine statistische Signifikanz von $p=0,000$. Es wurde in der Analyse unter Voll- bzw. Teilbild der Infektion unterschieden, wobei dies nichts an den Werten veränderte.

			Histologie-Plazenta: Infektion			Gesamt
			nein	Teilbild	Vollbild	
AIS	ja	Anzahl	10	8	39	57
		%	14,9 %	33,3 %	72,2 %	39,3 %
	nein	Anzahl	57	16	15	88
		%	85,1 %	66,7 %	27,8 %	60,7 %
Gesamt		Anzahl	67	24	54	145
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 15: Zusammenhang AIS und Plazentainfektion

Ebenfalls wurde der Einfluss der vorzeitigen Wehentätigkeit auf eine Plazentainfektion betrachtet. Hierbei stellte sich jedoch die Frage, ob die vorzeitige Wehentätigkeit nicht durch eine Plazentainfektion bedingt war. Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit $p=0,013$ zwischen der vorzeitigen Wehentätigkeit und einer Plazentainfektion.

Für das Auftreten eines Fruchtblasenprolaps und der histologischen Diagnose einer Plazentainfektion ließ sich ebenfalls eine statistische Signifikanz aufzeigen ($p=0,000$). Allerdings begünstigt ein Fruchtblasenprolaps eine aufsteigende Infektion. Welcher Faktor- Fruchtblasenprolaps oder AIS - zuerst vorlag, kann nicht geklärt werden.

Der Einfluss des vorzeitigen Blasensprunges auf eine Plazentainfektion wurde ebenfalls untersucht. Es zeigte sich dabei, wie erwartet, eine starke statistische Signifikanz ($p=0,000$).

In Tabelle 16 wurden für verschiedene Schwangerschaftskomplikationen die Ergebnisse der histologischen Plazentauntersuchung dargestellt.

Parameter	Plazentainfektion		
	Nein	Teilbild	Vollbild
AIS	10	8	39
vWT	36	21	34
Fruchtblasenprolaps	6	11	13
VBS	18	8	34
Zervixinsuffizienz	22	13	19

Tabelle 16: Verteilung Plazentainfektion in Abhängigkeit von den Schwangerschaftskomplikationen

Der Zusammenhang zwischen einer Zervixinsuffizienz und einer Plazentainfektion wurde analysiert, weil es durch die Insuffizienz ebenfalls zum Aufsteigen der Keime und zur Infektion der Eihäute kommen könnte. Es konnte für diese Schwangerschaftskomplikation kein statistisch signifikanter Zusammenhang herausgefunden werden ($p=0,166$).

Das Vorliegen einer Chorioamnionitis korreliert mit dem Geburtsgewicht ($p=0,05$). Die Gewichtseinteilung erfolgte anhand von drei Untergruppen (< 500 g, 501-700 g, > 701 g).

Eine Asphyxie war in der Plazenta nur nachweisbar, wenn es sich um ein Ereignis handelt, dass nicht akut aufgetreten ist. Insgesamt wurden in 21 Plazenten Anzeichen einer intrauterinen Asphyxie gefunden. In Gruppe I gab es keinen Fall. In Gruppe II gelang der Nachweis bei zwölf Plazenten (13,5 %) und in Gruppe III bei neun (21,4 %). Ein statistischer Zusammenhang mit einer Frühgeburtlichkeit konnte hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,130$). Ein Einfluss einer intrauterinen Asphyxie auf das Outcome, sowohl zum ersten Zeitpunkt, als auch mit dem korrigierten zweiten Lebensjahr, war nicht zu finden ($p=0,51$ und $p=0,096$ für den Einfluss auf das Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr).

Es wurde in 14 Fällen in der Plazentahistologie eine Plazentainsuffizienz nachgewiesen. Die Schwangerschaftsdauer lag hierfür zwischen 24+5 bis 27+6 SSW.

3.4 Kindliche Parameter

Einling/ Mehrlingsschwangerschaft

Auffallend war der Anteil von Mehrlingen im Patientenkollektiv. Es wurden 17 Mehrlingsschwangerschaften auf 132 Geburten gefunden. Dies entsprach einem Verhältnis von einer Mehrlingsgeburt auf sieben Einlingsgeburten und das waren 12,88 %. Normalerweise ist das Verhältnis an der UFK Graz 1: 31 und entspricht damit 3,14 % (siehe Tabelle 17). Aufgrund dieser Zahlen war davon auszugehen, dass eine statistische Signifikanz vorlag und eine Mehrlingsschwangerschaft einen Risikofaktor für eine extreme Frühgeburt darstellt.

	Geburtenanzahl (2005-2010)	Anzahl Mehrlinge	Verhältnis	Prozent
UFK	15181	477	1:31	3,14
Studie	132	17	1:7	12,88

Tabelle 17: Verteilung Mehrlingsschwangerschaften

Eine Verschlechterung des Outcome durch die Mehrlingsschwangerschaft, sowohl zum ersten (der Entlassung von der Neonatologie) als auch zum zweiten Zeitpunkt (Bayley-Score mit dem korrigierten zweiten Lebensjahr) konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ($p=0,533$ bzw. $p=0,192$).

Geschlecht

Auffallend war die Verteilung der Geschlechter bei den extremen Frühgeburten. Es wurde eine annähernd gleiche Verteilung zwischen männlich und weiblich erwartet. Es dominierte aber das männliche Geschlecht. Es wurden 51 Mädchen (34,5 %) und 97 Jungen (65,5 %) geboren.

Bei der Betrachtung des Geschlechtes - Feminin oder Maskulin - im Bezug auf das Outcome, bei der Entlassung von der Neonatologie, anhand der definierten Risikofaktoren, sowie auf das Langzeitoutcome mittels Bayley-Score, zeigte sich unabhängig vom Gestationsalter kein statistischer Zusammenhang (Tabelle 18). Bezogen auf die Entlassung von der Neonatologie ergab sie $p=0,354$ und auf den Bayley-Score $p=0,391$.

Geschlecht	Bayley-Score			
	Normal	Leicht	Moderat	Schwer
Feminin	14	4	1	4
Maskulin	20	16	4	7

Tabelle 18: Verteilung Häufigkeiten auf den Bayley-Score in Abhängigkeit vom Geschlecht

Für das Geschlecht konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Bezug auf eine Frühgeburt nachgewiesen werden. Warum es zu so einen Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung kommt, ist nicht bekannt.

Lungenreifeinduktion

102 Schwangere bekamen die Lungenreifeinduktion mittels Cortison. Dies beinhaltet eine zweimalige Gabe von Solu-Celestan® (Betamethason), im Abstand von 24 Stunden, sodass nach 48 Stunden die volle Wirkung auf die Lungenreifeung des Ungeborenen zu erwarten ist. Bei 29 Fällen fand sich eine einmalige Gabe vor der Geburt, 17 Frauen bekamen gar keine Lungenreifeinduktion, was durch den Geburtsfortschritt oder die Ablehnung der Eltern zu erklären war (siehe Abbildung 10).

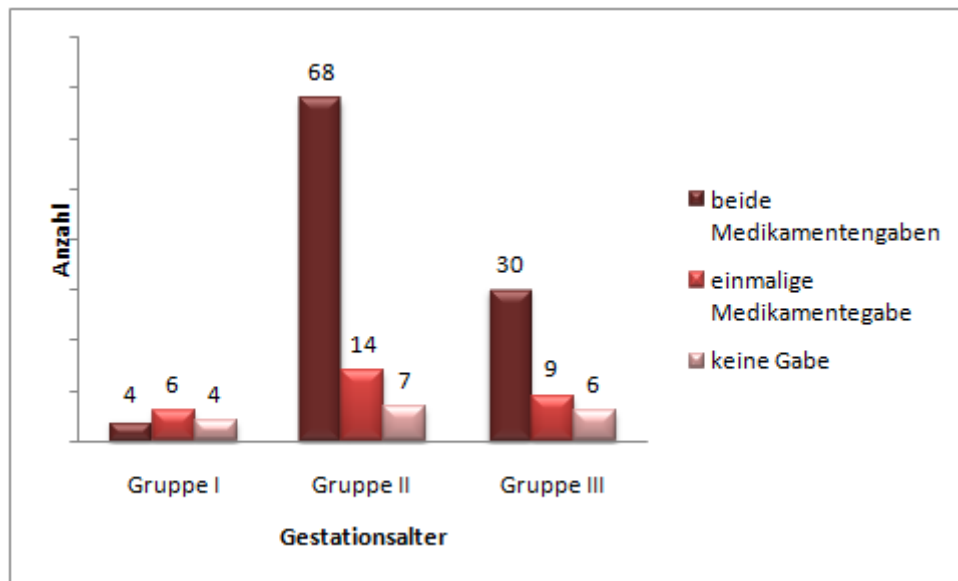


Abbildung 10: Verteilung Lungenreifeinduktion im Bezug zum Gestationsalter

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz mit $p=0,010$ für den Zusammenhang zwischen Lungenreifeinduktion und Gestationsalter. In der statistischen Analyse konnte ebenso herausgefunden werden, dass sich die einmalige Gabe der Lungenreifeinduktion statistisch eher so verhält, als wenn die Schwangere keine Lungenreifeinduktion bekommen hätte. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Ungeborenen nur davon profitieren, wenn beide Gaben verabreicht wurden. Nach Berücksichtigung dieses Ergebnisses, zeigte sich im Fisher's-Exact-Test, dass es mit $p=0,07$ keine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Lungenreifeinduktion und dem Gestationsalter mehr gab.

Zudem wurde der Einfluss der Lungenreifeinduktion auf das Auftreten einer PVH und IVH, sowie auf die PVL analysiert. Aus einer anderen Studie (15) war zu erfahren, dass durch eine Lungenreifeinduktion eine Verringerung des Auftretens von PVH, IVH und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) zu erwarten sei.

Es wurde angenommen, dass sich die einmalige Gabe wie keine Gabe verhält. Dies führte in der Analyse für den Zusammenhang zwischen Lungenreife und PVH dazu, dass keine statistische Signifikanz mit Hilfe des Fisher's - Exact - Test nachzuweisen war ($p=0,11$).

Für den Einfluss der Lungenreifeinduktion auf das Auftreten einer IVH konnte eine statistische Signifikanz, mit $p=0,026$, nachgewiesen werden. Für die IVH scheint auch schon eine einmalige Gabe, das Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung zu minimieren. Die Werte waren noch nicht signifikant, aber mit $p=0,052$ nicht weit weg davon.

Der Einfluss der Lungenreifeinduktion auf die PVL konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,835$ mittels Fisher's - Exact - Test).

Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, weil nicht alle Patienten eine Latenzzeit bis zur Geburt von mindestens 48 Stunden hatten, die nötig ist, um die vollständige Wirkung zu erreichen.

APGAR-Werte

Nach der Geburt wurden die Kinder anhand der APGAR-Werte nach einer, nach fünf und nach zehn Minuten, durch die Kinderärzte beurteilt. Dies ermöglichte eine standardisierte Beurteilung der Neugeborenen und wurde bei jeden Neugeborenen gemacht. Bei der Beurteilung spielte das Gestationsalter keine Rolle, sondern das Hauptaugenmerk lag auf dem aktuellen Zustand des Neugeborenen. Der APGAR - Score reicht von null bis zehn Punkten, wobei null den Tod des Kindes bedeutete. Die Verteilung der Punkte erfolgte anhand: Herzfrequenz, Atmung, Reflexe, Muskeltonus und Hautfarbe des Neugeborenen. Für jedes Kriterium kann es zwischen null und zwei Punkte geben (1).

Die genaue Beschreibung für die Punkteverteilung ist in Tabelle 19 dargestellt.

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Kolorit	Blau oder weiß	Stamm rosig, Extremitäten blau	Rosig
Herzschläge	Keine	< 100/min	> 100/min
Reflexe	Keine	Verziehen Gesicht, Grimassieren	Husten, Niesen, Würgen, Schreien
Tonus	Schlaff	Mittel, träge Flexionsbewegungen	gut, normale Spontanbewegungen
Atmung	Keine	Schnappatmung, langsame unregelmäßige Atmung	Regelmäßig, kräftig schreiend

Tabelle 19: APGAR Index (nach Virginia Apgar) (1)

Die APGAR- Werte sind von allen 148 Kindern bestimmt wurden. Es ergaben sich für die Verteilung folgende Daten (Tabelle 20):

	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
Mittelwert	5,47	7,51	8,07
Standardabweichung	5 ± 2 Punkte	7 ± 2 Punkte	8 ± 2 Punkte
Minimum	1	1	0
Maximum	9	10	10

Tabelle 20: deskriptive Analyse der APGAR-Werte

Wie aus der Tabelle ersichtlich, waren alle Werte, auch in den frühen Gestationswochen, vertreten. Die null bei APGAR 10 deutete darauf hin, dass das Kind postpartal verstorben war.

Für eine Einschätzung der Kinder und zur besseren Auswertbarkeit wurden die APGAR-Werte in drei Gruppen unterteilt. Gruppe I umfasst APGAR- Werte von null bis vier Punkten, Gruppe II von fünf bis sieben Punkten und Gruppe III von acht bis zehn Punkten.

Bei APGAR 1 waren in allen drei Gruppen annähernd die gleiche Anzahl von Kindern zu finden. Bei APGAR 5 und 10 fand eine Verschiebung der Häufigkeiten in Richtung der besseren APGAR-Werte statt, wobei der Anteil der in Gruppe I befindlichen Kinder relativ gleichbleibend war. Von APGAR 5 zu APGAR 10 wechselte ein großer Teil der Kinder von Gruppe II zu Gruppe III (siehe Abbildung 11).

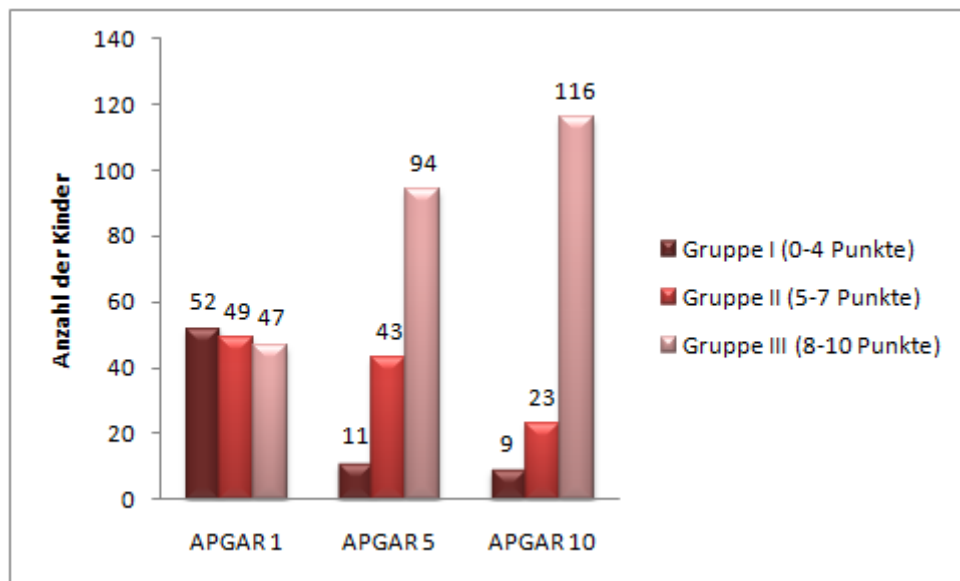


Abbildung 11: Verteilung der APGAR-Werte (gruppenweise)

a) APGAR 1: Bei APGAR-Werten zwischen 0 und 4 Punkten war eine Abnahme der Häufigkeit sichtbar. In der 24. Schwangerschaftswoche waren 78,6 % in dieser Kategorie und es kam grob zu einer Minimierung bis zu 19,4 % (27. Schwangerschaftswoche). Eine Ausnahme stellte die 26. Schwangerschaftswoche dar, wo 52 % der Kinder in diese Kategorie fielen und in der 28. Schwangerschaftswoche 22,2 %. In der Gruppe zwischen 8

und 10 Punkten kam es zu einer Zunahme der Häufigkeit mit Zunahme des Gestationsalters. So sind in der 24. Schwangerschaftswoche 7,1 % und in der 28. Schwangerschaftswoche 64,4 % innerhalb dieser APGAR - Subgruppe.

b) APGAR 5: Auffallend war der starke Unterschied der Häufigkeiten in der Punktegruppe zwischen 0 und 4 Punkten. Dort waren in der 24. Schwangerschaftswoche 50,0 % der Kinder, wohingegen aus den anderen Schwangerschaftswochen 0 bis 8,0 % der Kinder dort zu finden waren. In der Gruppe der Kinder mit APGAR-Werte zwischen 8 und 10 Punkten kam es zu einem starken Anstieg der Häufigkeiten. Während in der 24. Schwangerschaftswoche lediglich zwei Kinder (14,3 %) zu dieser Gruppe gehörten, lagen mindestens 52 % aus den anderen Schwangerschaftswochen in dieser Gruppe. Auffallend war auch hier, dass die 26. Schwangerschaftswoche eine Ausnahme darstellte.

c) APGAR 10: In der APGAR-10 Gruppe von 0 bis 4 Punkten waren 50 % in der 24. Schwangerschaftswoche im Vergleich zu APGAR 5, gleich geblieben. Aus der 25. und 28. Schwangerschaftswoche war jeweils noch ein Kind innerhalb dieser Gruppe. In der 26. und 27. Schwangerschaftswoche war kein Kind mehr in dieser Subgruppe. Die Gruppe von 8 bis 10 Punkte bestand, mit Ausnahme der 24. Schwangerschaftswoche (21,4 %), aus mehr als 72,0 % der Kinder.

Die Sonderstellung der 26. Schwangerschaftswoche wurde in Abbildung 12 dargestellt.

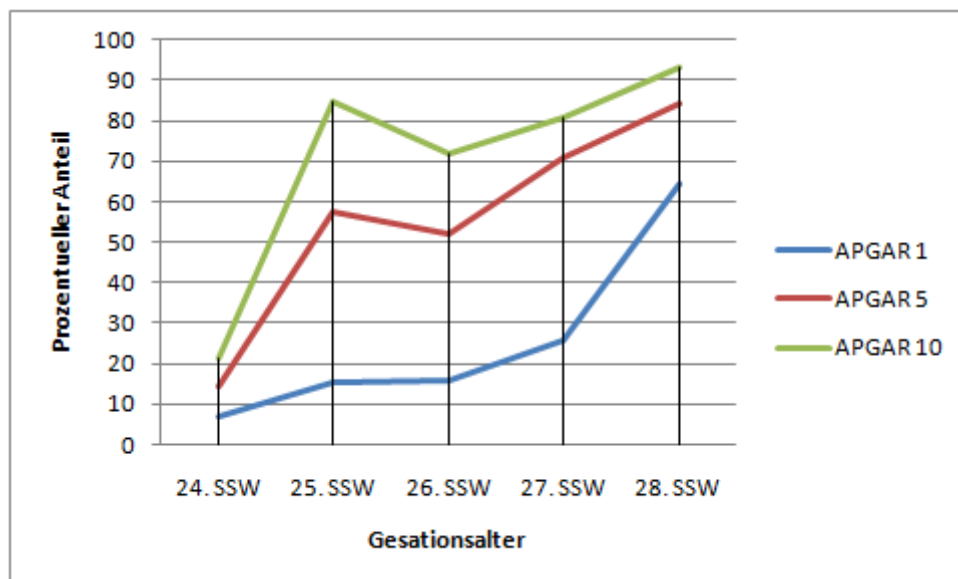


Abbildung 12: APGAR-Werte (Sonderstellung 26. SSW)

Insgesamt lässt sich sagen, dass mit der Zunahme des Gestationsalters bessere APGAR-Werte ab APGAR 5 beobachtet werden konnten, vor allem in der APGAR-Gruppe III (8 bis 10 Punkte). Die Anzahl der Kinder in der schlechten APGAR-Gruppe, zwischen 0 und 4 Punkten, blieb zwischen APGAR 5 und APGAR 10 annähernd gleich. Auffallend war die große Anzahl von Kindern (50,0 %) in der 24. Schwangerschaftswoche, welche über alle APGAR-Werte schlechte Ergebnisse erzielten und es dadurch auch wenige Kinder in dieser Gruppe gibt, die mehr als 8 Punkte erreichten. Eine Zusammenfassung der Tendenzen für die einzelnen Schwangerschaftswochen wurde in Abbildung 13 dargestellt.

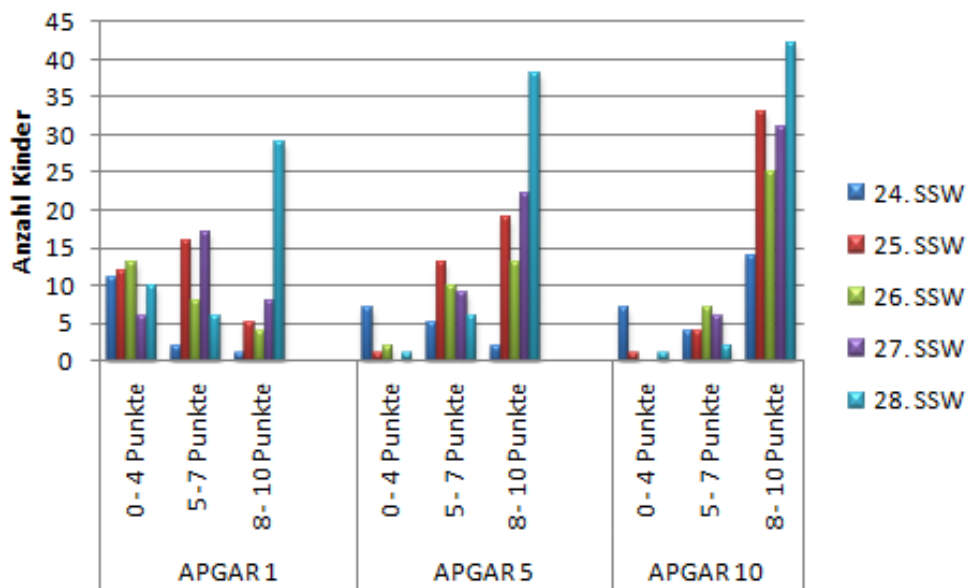


Abbildung 13: Verteilung APGAR-Werte im Bezug zum Gestationsalter

Die APGAR-Werte ließen keinen Hinweis, auf das Auftreten möglicher Komplikationen und damit auf das Langzeitoutcome zu. Es konnte, innerhalb der Gruppeneinteilung, sowohl für APGAR 1 und APGAR 5, als auch für APGAR 10 eine statistische Signifikanz ($p=0,000$) in Abhängigkeit zum Gestationsalter gefunden werden. Das bedeutet, dass mit zunehmenden Gestationsalter eher Werte in APGAR-Gruppe III zu erwarten sind und die Kinder unmittelbar nach der Geburt bessere Ergebnisse erzielten.

Es wurde ebenfalls der Einfluss der APGAR-Werte auf die kindlichen Komplikationen innerhalb der Krankenhausaufenthaltszeit analysiert. Hierbei wurde APGAR 1 vernachlässigt, da dieser für die spätere Zeit nicht aussagekräftig war.

a) APGAR 5: Zwischen dem Auftreten eines IRDS- Syndroms und den APGAR 5 - Werten lag eine statistische Signifikanz vor ($p=0,001$). Es kam mit Zunahme der APGAR-Werte zu einer Zunahme der IRDS- Fälle, wobei man eher von einer zufälligen Verteilung ausgehen muss (Tabelle 21). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PVH und den APGAR-Werten konnte nicht gefunden werden ($p=0,180$). Ebenso verhielt es sich mit der IVH ($p=0,232$), der PVL ($p=0,441$) und der early-onset Sepsis ($p=0,704$). Für die late-onset Sepsis lag $p=0,061$ vor.

APGAR 5	IRDS	PVH	IVH	PVL	Early-onset Sepsis	Late-onset Sepsis
0 - 4 Punkte	4	1	1	0	1	0
5 - 7 Punkte	38	10	14	3	7	14
8 - 10 Punkte	74	11	22	10	11	20
APGAR 10						
0 - 4 Punkte	2	0	0	0	1	0
5 - 7 Punkte	22	5	7	1	5	4
8 - 10 Punkte	92	17	30	12	13	30

Tabelle 21: Verteilung kindlicher Komplikationen in Abhängigkeit des APGAR-Wertes

b) APGAR 10: Bei APGAR 10 fand sich wiederum eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang des APGAR-Wertes und dem Auftreten eines IRDS ($p=0,000$). Für alle weiteren Komplikationen konnte kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden (PVH $p=0,296$; IVH $p=0,182$; PVL $p=0,41$; early-onset Sepsis $p=0,381$; late-onset Sepsis $p=0,157$).

Betrachtet man den Einfluss des AIS auf die APGAR-Werte, so konnte man nur für APGAR 1 eine statistische Signifikanz ($p=0,024$) finden. Für die später bestimmten APGAR-Werte dürfte ein AIS, keine entscheidende Rolle mehr spielen.

Geburtsgewicht

Betrachtet man die Schwangerschaftswochen in Bezug auf das Geburtsgewichte war auffallend, dass in jeder Schwangerschaftswoche das niedrigste Geburtsgewicht zwischen 410 und 430 g lag (Ausnahme ist die 24. Schwangerschaftswoche, wo mit 304 g ein deutlicher Unterschied zu sehen war), was mit dem Vorliegen einer IUGR begründbar wäre. Betrachtet man den Median der einzelnen Wochen, so kann man daran erkennen, dass es durchschnittlich zu einer Gewichtszunahme pro Gestationswoche um ca. 85 g kam (Tabelle 22). Zwischen 26. und 27. Schwangerschaftswoche ist nur eine geringe Gewichtszunahme des Feten zu beobachten. Ab der 28. Schwangerschaftswoche konnte mit einem durchschnittlichen Gewicht des Kindes von mehr als 1000 g gerechnet werden.

Geburtsgewicht	24. SSW	25. SSW	26. SSW	27. SSW	28. SSW
Mittelwert	584,79 g	701,88 g	736,16 g	861,9 g	971,73 g
Standardabweichung	127,89 g	130,05 g	142,55 g	175,43 g	216,55 g
Median	599,5 g	700 g	740 g	900 g	1020 g
Minimum	304 g	410 g	420 g	430 g	410 g

Tabelle 22: deskriptive Analyse des Geburtsgewichtes

Das Geburtsgewicht stand in einem statistisch hoch signifikanten Zusammenhang mit dem Gestationsalter ($p=0,000$). Dies bestätigt die Annahme, dass es mit der Zunahme des Gestationsalters zu einer Zunahme des Geburtsgewichtes kommt.

In der deskriptiven Analyse des Geburtsgewichtes in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen während der Neonatalperiode konnte gezeigt werden, dass das Geburtsgewicht bei Kindern die keine Komplikationen hatten ungefähr 80g mehr betrug als bei Kindern mit Komplikationen (Tabelle 23).

	mind. 1 Komplikation	keine Komplikation
N	122	26
Mittelwert	804,3 g	849,0 g
Standardabweichung	804 ± 207 g	849 ± 240 g
Median	802,5 g	880 g
Minimum	304 g	410 g

Tabelle 23: deskriptive Analyse vom Einfluss des Geburtsgewicht auf die kindlichen Komplikationen

Eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem Auftreten von Komplikationen konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,890$).

In der Betrachtung der durchschnittlichen Gewichtsverteilung in Bezug auf das Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr, ließ sich sehen, dass mit einer Zunahme des Geburtsgewichtes eher eine normale Entwicklung zu erwarten war. Bei einer normalen Entwicklung lag das Geburtsgewicht im Median bei 988 g, bei einer leichten Entwicklungsbeeinträchtigung bei 899 g. Bei einer moderaten Entwicklungsbeeinträchtigung fand sich im Median ein Geburtsgewicht um 720 g und bei der schweren Entwicklungsstörung um 740 g. Dabei war das mittlere Gewicht bei der schweren Beeinträchtigung 751 g, wohingegen es bei der moderaten Beeinträchtigung bei 783 g lag. Das statistische Ergebnis lag mit $p=0,057$ nahe an der statistischen Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr.

Für die Berechnungen wurden die verschiedenen Geburtsgewichte in drei Untergruppen unterteilt. Gruppe I umfasste Kinder, die weniger als 500 g zum Zeitpunkt der Geburt wogen. Das entsprach vor allem den Kindern in der 24. Schwangerschaftswoche und den Kindern die eine IUGR aufwiesen. Die zweite Gruppe bestand aus Kindern, die zwischen 501 und 700 g gewogen hatten und die dritte Gruppe aus Kindern mit mehr als 700 g. Anhand der analysierten Daten kann man keinen Rückschluss darauf ziehen, dass Kinder unter 500 g ein schlechteres Outcome hatten.

Das Geburtsgewicht schien auch einen entscheidenden Einfluss auf die APGAR-Werte zu haben (Tabelle 24). Es fand sich im Bezug zu APGAR 1/5/10 eine sehr starke Signifikanz mit $p=0,000$ (bzw. für APGAR 1: $p=0,001$).

Gewicht	APGAR 1			APGAR 5			APGAR 10		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
< 500g	9	4	2	3	6	6	3	3	9
501-700g	18	15	4	7	14	16	6	9	22
> 700g	25	30	41	1	23	72	0	11	85

**Tabelle 24: Verteilung Anzahl der APGAR-Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (APGAR-Gruppen)
(I = 0 - 4 Punkte, II = 5 - 7 Punkte, III = 8 - 10 Punkte)**

Kindliche Komplikationen

Als kindliche Komplikationen wurden Krankheitsbilder analysiert, die während des Krankenhausaufenthaltes auf der Neonatologie aufgetreten sind. Dazu gehörten das IRDS, PVH, IVH, PVL, early-onset Sepsis, late-onset Sepsis und die Pneumonie. Auch das Auftreten eines neonatalen Krampfanfalles wurde dokumentiert.

Zuerst erfolgte eine Analyse, wie viele Kinder wie viele Komplikationen hatten. Dabei ergab sich, dass bei 20 Kindern gar keine Komplikation aufgetreten waren, 42 Kinder hatten nur eine Komplikation, 42 Kinder zwei Komplikationen, 29 Kinder drei, 14 Kinder vier und nur ein Kind hatte fünf Komplikationen während des stationären Aufenthaltes.

Die Betrachtung der Verteilung der Komplikationen ergab, dass das IRDS mit 116 Fällen die häufigste Komplikation war. An zweiter Stelle kam mit 37 Fällen die IVH, gefolgt von der late-onset Sepsis mit 34 Fällen (siehe Abbildung 14).

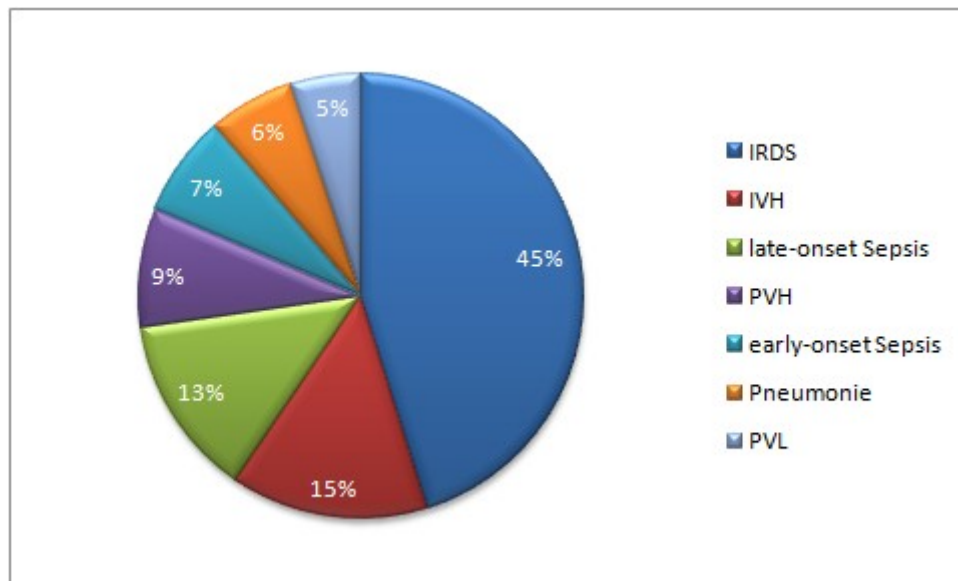


Abbildung 14: prozentuelle Verteilung der Komplikationen

Bei der Betrachtung der Komplikationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter war keine Tendenz ersichtlich (Tabelle 25). Man kann sagen, dass mehr als 50 % aller Kinder null bis maximal zwei Komplikationen hatten. Es gab nur ein Kind mit fünf Komplikationen und dieses wurde in der 28. Schwangerschaftswoche geboren. Die meisten Kinder (35,7 %) der 24. Schwangerschaftswoche hatten eine Komplikation, gefolgt von keiner, beziehungsweise drei Komplikationen (jeweils 28,6 %). In der 25. Schwangerschaftswoche hatten die meisten Kinder (33,3 %) drei Komplikationen, gefolgt von zwei Komplikationen (30,3 %) je Kind. In der 26. Schwangerschaftswoche fanden sich jeweils 32,0 % bei zwei bzw. drei Komplikationen pro Kind. Die meisten Kinder (41,9 %) in der 27. Schwangerschaftswoche zeigten zwei Komplikationen gefolgt von einer Komplikation mit 32,3 %. In der 28. Schwangerschaftswoche hatten 40,0 % der Kinder nur eine Komplikation, gefolgt von 22,2 % bei keiner bzw. zwei Komplikationen.

Komplikationen	Gestationsalter				
	24. SSW	25. SSW	26. SSW	27. SSW	28. SSW
n (pro SSW)	14	33	25	31	45
0	28,6 %	6,1 %	8,0 %	6,5 %	22,2 %
1	35,7 %	12,1 %	20,0 %	32,3 %	40,0 %
2	7,1 %	30,3 %	32,0 %	41,9 %	22,2 %
3	28,6 %	33,3 %	32,0 %	9,7 %	6,7 %
4	0	18,2 %	8,0 %	9,7 %	6,7 %
5	0	0	0	0	2,2 %

Tabelle 25: Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Es konnte mit dem Chi-Quadrat-Test eine statistische Signifikanz ($p=0,003$) für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten der unterschiedlichen Anzahl an Komplikationen und dem Gestationsalter festgestellt werden.

In der 24. Schwangerschaftswoche hatten 64,3 % der Kinder ein IRDS entwickelt. 14,3 % bekamen eine PVH oder einen neonatalen Krampfanfall. Bei 21,4 % entwickelte sich eine IVH und bei 7,1 % der Kinder eine early-onset Sepsis, late-onset Sepsis oder Pneumonie. In dieser Schwangerschaftswoche war keine PVL aufgetreten (Abbildung 15).

Zwischen der 25. und 27. Schwangerschaftswoche hatten 84,3 % der Kinder ein IRDS. 18 % erkrankten an einer PVH, 31,5 % eine IVH und 11,2 % eine PVL. Die early-onset Sepsis lag bei 12,4 % der Kinder und die late-onset Sepsis bei 30,3 %. Bei 13,5 % der Kinder trat ein neonataler Krampfanfall auf und ebenso häufig kam es zu einer Pneumonie.

In der 28. Schwangerschaftswoche hatten 71,1 % der Kinder ein IRDS-Syndrom. 8,9 % der Kinder hatten eine PVH, 13,3 % eine IVH und eine PVL war bei 8,8 % der Kinder aufgetreten. Eine early-onset Sepsis war bei 15,6 % und eine late-onset Sepsis bei 13,6 % der Kinder diagnostiziert wurden. 2,2 % der Kinder hatten mindestens einen neonatalen Krampfanfall und 6,7 % erkrankten an einer Pneumonie.

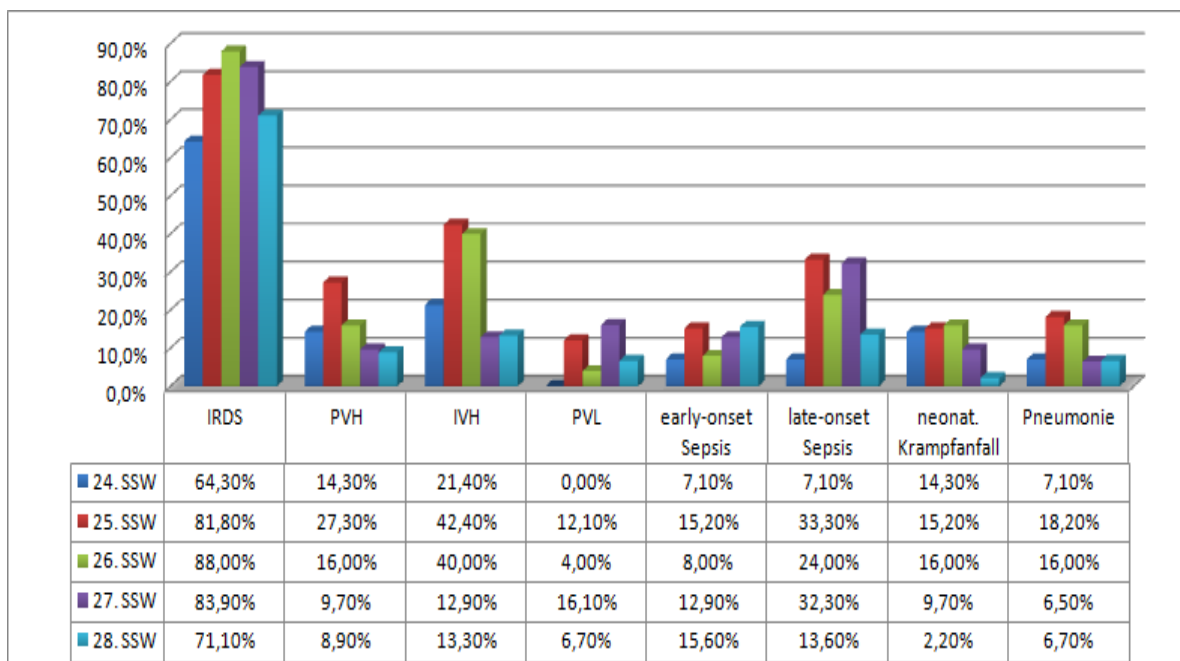


Abbildung 15: Verteilung kindlicher Komplikationen pro Schwangerschaftswoche

Tod

Insgesamt sind 33 von den 148 Kindern, die in die Studie eingeschlossen wurden, gestorben. Dies entspricht ungefähr 23 %. 2/3 der Kinder sind in der 24. und 25. Schwangerschaftswoche (n=11) verstorben. Das bedeutet, dass in der 24. Schwangerschaftswoche von den 14 geborenen Kindern, elf gestorben sind (78,6 %). Hierbei muss aber beachtet werden, dass bei einigen Kindern nach Rücksprache mit den Eltern keine lebenserhaltenden oder geburtshilfliche Interventionen (z.B.: Lungenreifeinduktion) durchgeführt wurden. Ebenfalls elf Kinder (33,3 %) sind in der 25. Schwangerschaftswoche, sieben (28,0 %) in der 26. und jeweils zwei (6,5 bzw. 4,4 %) in der 27. und 28. Schwangerschaftswoche gestorben (Abbildung 16).

Aus diesen Werten lässt sich schlussfolgern, dass es mit zunehmenden Gestationsalter zu einer Verringerung des Sterberisikos des Neugeborenen kommt.

Vom gesamten Patientenkollektiv erhielten 141 Kinder eine Therapie. Davon sind im Verlauf des Aufenthaltes auf der Neonatologie 26 Kinder (18,4 %) verstorben.

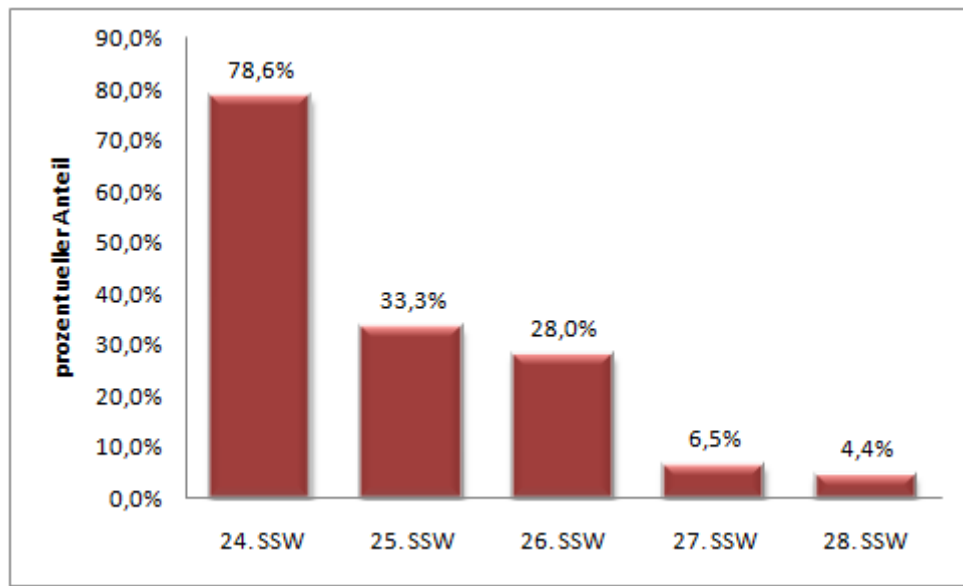


Abbildung 16: prozentuelle Verteilung der Todesfälle pro Gestationswoche

Das Geschlecht schien keine entscheidende Rolle dabei zu spielen, ob das Kind verstarb oder überlebte - unabhängig von der Gestationswoche (Abbildung 17). Es fand sich keine statistische Signifikanz ($p=0,794$) zwischen dem Geschlecht und dem Risiko des Neugeborenen zu sterben.

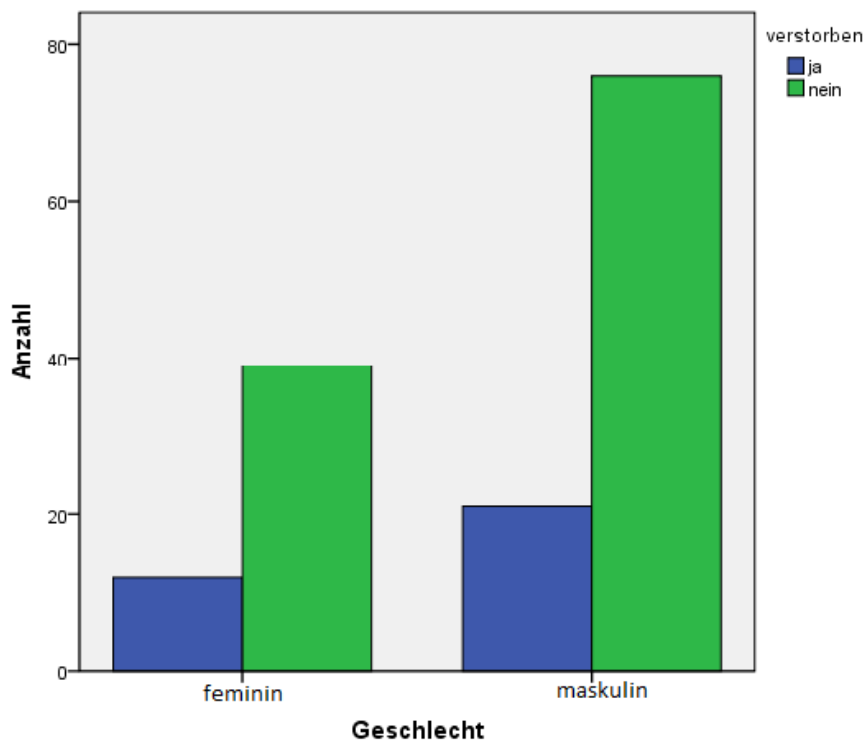


Abbildung 17: Zusammenhang Geschlecht und Tod

Bei allen verstorbenen Kindern wurde ausgewertet, wie lange sie bis zu ihrem Tod gelebt haben. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe von Kindern, bekam nach Rücksprache mit den Eltern keine Therapie. Die Kinder der zweiten Gruppe, erhielten eine intensive Therapie und sind letztendlich leider doch verstorben (siehe Tabelle 26).

Insgesamt waren 33 Kinder verstorben. Gruppe I umfasste sieben Kinder. Dort erfolgte nach der Geburt nur ein abwartendes Verhalten. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug bei diesen Kindern eine Stunde. Demgegenüber befanden sich in der Therapiegruppe 26 Kinder und diese lebten ungefähr 72 Stunden.

	mit Therapie	Abwartendes Verhalten
N	26	7
Median	72 h	1 h
Standardabweichung	98 ± 111 h	2 ± 1,8 h
Minimum Überleben	2 h	0 h
Maximales Überleben	408 h	6 h

Tabelle 26: deskriptive Analyse der Todesfälle

Bayley-Score

Der Bayley-Score wurde von 70 Kindern erhoben. Diese extremen Frühgeborenen wurden alle zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 geboren und der Bayley - Score wurde im korrigierten 24. Lebensmonat durchgeführt. In diesem Zeitraum waren 22 Kinder verstorben und konnten nicht mit in die Analyse eingeschlossen werden. Im untersuchten Patientenkollektiv fanden sich 34 Kinder (48,6 %) die altersgemäß entwickelt waren, 20 Kinder (28,6 %) mit einer leichten Entwicklungsstörung, fünf Kinder (7,1 %) mit moderater Entwicklungsstörung und elf Kinder (15,7 %) mit schwerer Entwicklungsbeeinträchtigung. Von den untersuchten Kindern zeigten drei Kinder eine Hemiparese, zwei Kinder eine spastische Tetraplegie und zwei eine spastische Diplegie. Die Kinder mit Tetraplegie wurden anhand des GMFCS-Score mit GMFCS II-IV eingestuft, die Kinder mit spastischer Diplegie mit GMFCS I.

4. Diskussion

Warum es zu einer steigenden Zahl von extremen Frühgeburten insgesamt kommt ist nicht sicher geklärt. Mögliche Ursachen könnten in dem steigenden mütterlichen Alter bei der Geburt und den verbesserten Reproduktionstechniken, sowie den daraus resultierenden zunehmenden Anteil an Mehrlingsgeburten, liegen (8, 15). Wenn dies den tatsächlichen Ursachen entspricht, dürfte der Anteil an extremen Frühgeborenen tendenziell weiter steigen, weil es bis zum heutigen Zeitpunkt zu einer Zunahme des mütterlichen Alters, im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten kommt. In der Reproduktionsmedizin wird aktuell bereits darauf geachtet, die Zahl der transferierten Embryonen zu reduzieren oder zumindest eine Verminderung der Mehrlinge anzustreben, um einer extremen Frühgeburtslichkeit entgegen zu wirken. In der Studie von Bode et al. (18), wurde darüber diskutiert, ob eine IVF einen Einfluss auf die Frühgeburt habe, da sich innerhalb der Gruppe der extremen Frühgeborenen eine relativ große Zahl an Kindern befand, die mittels IVF gezeugt wurden. Es konnte jedoch keine statistische Korrelation nachgewiesen werden.

Ein von mir vermuteter Einflussfaktor, der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, bestätigte sich nicht. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden, sodass man davon ausgehen kann, dass die durchs Rauchen bedingten Veränderungen der Plazenta, in diesen frühen Schwangerschaftswochen keinen Einfluss haben. Inwieweit eine mögliche Minderentwicklung des Fetus (IUGR) eine Rolle spielt, soll später gezeigt werden.

Im Bezug auf das Gestationsalter wurde in dieser retrospektiven Analyse, übereinstimmend mit anderen Studien (9, 18) herausgefunden, dass es mit dem Anstieg des Gestationsalters zu einer verminderten Rate an Mortalität und Morbidität kommt. Selbst eine Verlängerung der Schwangerschaft in gerechneten Tagen, soll einen messbaren positiven Einfluss auf die Morbidität und Mortalität des Kindes haben (14). Dabei gab es Studien, die eine statistische Signifikanz nachweisen konnten (19). In unserer Studie konnte dies für das Gestationsalter nicht gezeigt werden. Schwierigkeiten im

Studienvergleich lagen an den unterschiedlichen Definitionen, bis zu welchen Schwangerschaftswochen man von einer extremen Frühgeburtlichkeit spricht (teilweise bis zu vollendeten 30 Schwangerschaftswochen (18)). In den meisten Studien galt das Gestationsalter als dominierender Vorhersageparameter, jedoch wird die Bedeutung meiner Meinung nach immer mehr eingeschränkt, weil es ein Zusammenspiel von vielen Faktoren zu sein scheint, die letztendlich bei jedem individuellen Kind eine unterschiedliche Bedeutung haben. Dies wird durch die Aussage gestützt, dass die entscheidenden Vorhersageparameter für schwere neurosensorische Beeinträchtigungen (z.B.: beidseitige Erblindung, Taubstummheit,...) Läsionen im Gehirn, postnataler Steroidbedarf ≥ 21 Tage und eine Chorioamnionitis seien und für das Gestationsalter kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war (20). Die erwartete Wahrscheinlichkeit für ein ungünstiges Outcome, kann dabei sehr unterschiedlich sein für Kinder desselben Gestationsalters, in Abhängigkeit ihrer Risikofaktoren. So ist zum Beispiel für zwei Kinder die zwischen 24 und 25 Schwangerschaftswochen geboren wurden, die geschätzte Wahrscheinlichkeit zu sterben oder eine schwere Beeinträchtigung zu haben 33 % beziehungsweise 87 %. Das Kind mit einer 33 % Wahrscheinlichkeit ist ein 750g schweres (Gewicht innerhalb des Normbereiches) Mädchen, welches pränatal Kortikosteroide erhalten hat. Die 87 % Wahrscheinlichkeit hingegen hat ein 525g schwerer (zu leicht für sein Gestationsalter) männlicher Gemini, welcher keine pränatalen Kortikosteroide erhalten hat. Dies verdeutlicht nochmals stark, dass das Gestationsalter allein keine genaue Aussage zum möglichen Outcome zulässt und nur als Hinweis genommen werden kann.

Für den Fruchtblasenprolaps als Schwangerschaftspathologie konnte im Bezug auf das Gestationsalter ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Da es zum vermehrten Auftreten in den sehr frühen Schwangerschaftswochen kam, kann man davon ausgehen, dass es mit steigendem Gestationsalter zu einer Verminderung des Risikos eines Fruchtblasenprolaps kommt und damit zur Reduktion des Risikos einer Frühgeburt. Ebenso konnte ein Fruchtblasenprolaps assoziiert werden mit einem schlechteren Outcome in Bezug auf die Entlassung von der Neonatologie.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen meiner Studie, wo das Amnioninfektionssyndrom keinen signifikanten Einfluss auf das neonatale Outcome hatte, soll es ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Zerebralparese sein (20) und zu einem deutlich verschlechterten

Outcome führen (14). Zudem soll eine Chorioamnionitis einen bewiesenen Risikofaktor für die fetale Morbidität darstellen, vor allem im Bezug auf die neonatale Lungen- und Hirnentwicklung (16). Desweiteren wurde gezeigt, dass das Fehlen einer Chorioamnionitis ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben der Frühgeborenen darstellt. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Chorioamnionitis auf fetaler Seite Adaptionsmechanismen induziert werden, die die Lungenreifung steigern, sodass ein IRDS seltener auftritt. Allerdings besteht gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Ebenfalls konnte in einer Studie (16) bewiesen werden, dass eine fetale Inflammation (FIRS) bzw. eine neonatale Sepsis zu einem 11-fach höheren Risiko für die Entwicklung einer PVL führt. Vor allem sind die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz und subkortikale Regionen von der Infektion betroffen, was ebenso zu einem erhöhten Risiko von peri- bzw. intraventrikulären Hirnblutungen führt. Deswegen sollte bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom schnellstmöglich die Entbindung erfolgen, um eine kindliche Infektion und damit schwerwiegende Komplikationen zu verhindern. In einer aktuellen Studie wurde bewiesen, dass die Chorioamnionitis signifikant assoziiert war mit Kurzzeit- und Langzeitmorbiditäten (21).

In dieser Studie wurde die Hypothese überprüft ob der vorzeitige Blasensprung ein entscheidender Parameter war. Es zeigte sich allerdings, dass der vorzeitige Blasensprung in keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome stand. In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für Behinderungen und zerebrale Langzeitschäden umso größer wurde je zeitiger im Schwangerschaftsverlauf der vorzeitige Blasensprung auftrat. Zudem besteht ein signifikant höheres Risiko in Bezug auf chronische Lungenkrankheiten im ersten Lebensjahr (15). Die Beurteilung der Lungenkrankheiten muss vorsichtig interpretiert werden, da extreme Frühgeborene insgesamt ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen haben (13). Anhand der gewonnenen Daten zeigte sich, dass mit einer kürzeren Latenzzeit bis zur Geburt häufiger Komplikationen auftraten. Eine Ursache könnte eine ausgeprägte Entzündung der Eihäute sein, die auch kausal den Blasensprung bedingte. In diesen Fällen konnte die Schwangerschaft nicht mehr verlängert werden.

Laut Yun Wang (21) haben keine mütterlichen Erkrankungen und geburtshilfliche Komplikationen einen Einfluss auf die Mortalität. Die häufigsten geburtshilflichen

Komplikationen waren in seiner Studie in absteigender Häufigkeit der vorzeitige Blasensprung, Präeklampsie und das Amnioninfektionssyndrom. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen waren der vorzeitige Blasensprung und das Amnioninfektionssyndrom als häufigste Komplikation zu finden.

Die Auswirkung einer IUGR wird sehr diskutiert. In unserer Studie zeigte sich keine Verschlechterung des Outcomes durch ein IUGR. Daraus kann man schlussfolgern, dass es zu keinem zusätzlichen Risiko für das extreme Frühgeborene kommt. Dies könnte über den erhöhten intrauterinen Stresspegel (Kortison) durch die Mangelsituation erklärbar sein, welcher sich als protektiver Faktor für Frühkomplikationen herausstellen könnte. Es wurde ein vermindertes Auftreten von Frühkomplikationen festgestellt. So treten zum Beispiel seltener Hirnblutungen auf (22).

Als Erklärung nimmt man an, dass es bereits intrauterin zu einen „Umschalten“ des Fetus von der Zellproliferation auf die Zelldifferenzierung kommt, was eine deutliche Reifung bewirken würde (4). Das würde bedeuten, dass der Fetus einer höheren Schwangerschaftswoche in der Organentwicklung entspräche und damit weniger anfällig für die Komplikationen der Neonatalperiode sei, im Vergleich zu normal entwickelten Feten. Demgegenüber sei die Rate an bleibenden neurologischen Schäden bei diesen Kindern höher (4). Das erhöhte Risiko für ein schlechteres Langzeitoutcome deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Inwieweit die Gabe von Antibiotika bei fehlenden Entzündungszeichen sinnvoll ist, ist unbekannt. Beim vorzeitigen Blasensprung sollten Antibiotika gegeben werden, damit versucht werden kann die Schwangerschaft fortzuführen. Ob bei einem vorzeitigen Blasensprung die Gabe bis zur Geburt sinnvoll sei, konnte nicht ermittelt werden. Einigkeit besteht in verschiedenen Studien nur darin, dass bei steigenden Entzündungsparametern und/oder klinischen Zeichen einer Infektion die Entbindung angestrebt werden sollte.

Durch den Nachweis des statistischen Zusammenhanges zwischen dem CRP und dem Vorliegen einer Chorioamnionitis oder einer stattfindenden Entzündung, sollte bei erhöhten Werten ebenfalls die Geburt angestrebt werden, um die Infektion des Fetus zu vermeiden. Es sollte vorrangig auf die Ergebnisse des CRP vertraut werden als auf die

Leukozytenwerte. Während der Schwangerschaft kommt es zu einem idiopathischen Anstieg der Leukozytenzahl und nach der Lungenreifeinduktion mittels Kortison kommt es ebenfalls zu einem Anstieg über ca. drei Tage. Die Leukozyten gelten daher als späte und unspezifische Marker für eine Entzündung und zeigen nicht die aktuelle Situation der Schwangeren und ihres Ungeborenen an.

Für die Tokolyse gibt es keinen Hinweis darauf, welches Medikament besser geeignet ist oder ob eine Dauertokolyse gegenüber der 48 Stunden Gabe einen Vorteil bringt (14). Jedoch konnte in früheren Studien bewiesen werden, dass eine orale Tokolyse mittels Magnesium keinen weiteren Nutzen hat (12). Zu überlegen ist, ob in den frühen Schwangerschaftswochen eher Tractocile verwendet werden sollte, da es nebenwirkungsärmer und effektiver ist. Dies könnte dazu führen, dass die Wehentätigkeit zeitiger gestoppt werden kann und dies würde zu einer geringeren psychischen Belastung der Schwangeren führen. In einer Studie konnte herausgefunden werden, dass durch die Tokolyse das Mortalitätsrisiko gesenkt werden konnte (9).

Der Vorteil einer Entbindung durch Sectio caesarea für das Neugeborene ist sehr umstritten. Auf der einen Seite steht immer noch die reale mütterliche Gefährdung. Jedoch ist das Risiko für Schäden heutzutage gering und deswegen wird eher zu einer Schnittentbindung tendiert. Jedoch ist umstritten ob eine Frühgeburt per se überhaupt eine Sectioindikation darstellt, solange keine Gefahr für den Feten und/oder die werdende Mutter besteht (7). Ebenso ist unbekannt, ob diese Entbindungsart weniger traumatisierend für das Kind ist. Das Ziel sollte sein, dass Kind vor einer intrauterinen Asphyxie oder Infektion zu schützen. In der Studie von Hentschel et al. (4) wird angegeben, dass es durch eine Schnittentbindung bei sehr unreifen Frühgeborenen weniger neurologische Schäden gäbe. Wichtig sei dabei zu erwähnen dass der aktuelle Mangel an Beweisen für den Vorteil eines Kaiserschnittes nicht heißt, dass es klare Beweise für den Vorteil einer vaginalen Entbindung gibt (11). Demgegenüber formuliert B. Ramsauer, dass bei einem zügigen Geburtsfortschritt, ohne zusätzliche Risikofaktoren, einer vaginalen Geburt der Vorzug gegeben werden sollte, weil eine Sectio eine vergrößerte Schnittführung und mehr Erfahrung des Gynäkologen bedarf (14) und die Operation in diesen frühen Schwangerschaftswochen technisch schwer durchzuführen ist.

Es gibt unumstrittene Indikationen für eine Sectio, wie zum Beispiel bei einem manifesten Amnioninfektionssyndrom oder einer vorzeitigen Plazentalösung. Heutzutage wird aber bereits ein CRP-Anstieg als Indikation für eine Schnittentbindung gesehen, was kritisch hinterfragt werden sollte. Es besteht die Gefahr zu schnell zu reagieren und damit zu einer möglichen Verschlechterung des Outcomes und der Überlebenschancen des Neugeborenen zu führen. Wichtig bleibt die Aufklärung der Mutter über die Gefahren einer Sectio und auch die Bedeutung für das Kind, sodass auf die Meinung der Mutter Rücksicht genommen und für jede Frau eine individuelle Entscheidung, über den Zeitpunkt und die Art der Entbindung, getroffen werden sollte. Die statistische Signifikanz des CRP auf den Geburtsmodus muss aus diesen Grund auch mit Vorsicht betrachtet werden, da er „künstlich“ getragen sein kann, begründet durch die Einleitung der Schnittentbindung aufgrund erhöhter Entzündungsparameter. Für die Leukozytose konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden, weil sie nur eine untergeordnete Rolle auf die Entscheidung des Entbindungszeitpunktes spielt.

Es konnte ein statistischer Zusammenhang gefunden werden zwischen der Chorioamnionitis auf der einen Seite und der klinischen Diagnose des AIS, der vorzeitigen Wehentätigkeit, des Fruchtblasenprolaps, dem vorzeitigen Blasensprung und dem Geburtsgewicht auf der anderen Seite. Durch die Verminderung des Geburtsgewichtes bei einer Infektion, kann man davon ausgehen, dass alle vorher benannten Parameter damit indirekt einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität haben. Dies sollte uns bei einer vorzeitigen Wehentätigkeit zu denken geben, ob nicht eine sofortige Geburt sinnvoller ist, als der Versuch die Schwangerschaft zu verlängern.

Unumstritten ist der Einfluss von Mehrlingsschwangerschaften auf die Frühgeburtlichkeit. Hierfür konnte ein deutlich vermehrtes Auftreten bei den extremen Frühgeborenen nachgewiesen werden. Das relative Risiko für eine Frühgeburt beträgt bei Zwillingen das 5,4-fache (12) und steigt mit der Anzahl der Mehrlinge an. Jedoch ist keine Veränderung beim Outcome ersichtlich im Vergleich zu Einlingen desselben Gestationsalters und denselben Grundbedingungen (z.B.: IUGR,...). Angaben über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Mehrlinge sind widersprüchlich. In einigen Studien sollen nicht mehr Zwillinge als Einlinge sterben, in anderen wird die Mortalität unter Zwillingen die vor der

30. Schwangerschaftswoche geboren werden mit derselben Anzahl verglichen, wie mit Einlingen vor der 25. Schwangerschaftswoche (21).

Auffallend bei der Geschlechtsverteilung ist, dass sich in unserer Studie unter den extremen Frühgeborenen viel mehr Jungen (65,5 %) als Mädchen (34,5 %) befanden. Warum es zu diesem Ungleichgewicht kommt ist nicht bekannt. Eine Möglichkeit wäre, dass die Mädchen bereits intrapartal verstorben sind. In vergleichbaren Studien gab es diese Geschlechterdifferenz nicht (18, 21). Zwar lag auch dort der Anteil der Jungen etwas höher als der Anteil der Mädchen, doch liegt ein annähernd gleiches Verhältnis vor wie bei den termingeborenen Kindern. In der Sterblichkeit konnte kein Geschlechtsunterschied nachgewiesen werden. Ein Unterschied fand sich darin, dass Mädchen und auch Einlinge weniger wahrscheinlich intensive Therapie benötigten (6). Daraus könnte man schlussfolgern, dass das Geschlecht und Einlinge/Mehrlinge einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome haben.

Einheitlichkeit besteht in den gefundenen Studien darüber, dass die pränatale Kortikoidtherapie das Risiko für ein IRDS deutlich senkt und damit eine der bedeutendsten Maßnahmen zur Mortalitätsreduktion darstellt (4). Gleichzeitig soll durch die Gabe auch das Risiko für Hirnblutungen und für die NEC gesenkt werden. Dies konnte in unserer Studie nur für die PVH und tendenziell für die IVH ($p=0,052$) nachgewiesen werden, wobei der Einfluss auf die NEC nicht analysiert wurde, weil diese Erkrankung nur bei zwei Kindern auftrat. Die abweichenden Ergebnisse sind vielleicht durch die geringe Studienteilnehmerzahl erklärbar. Verwunderlich erscheint dagegen, dass sich in unserer Studie die einmalige Gabe statistisch eher so verhält, als wenn keine Gabe erfolgte. Dagegen wurde in einer Studie erwähnt, dass bereits nach 18 Stunden (was einer einmaligen Gabe entspräche) die Maximalwirkung erreicht sei (14). Zudem fand sich bei fast allen Kindern ($n=116$) unserer Studie ein IRDS, sodass die prognostizierte Verbesserung schwer nachvollziehbar war. Vielleicht lag der Einfluss der pränatalen Kortikosteroidgabe auf einer Verringerung des Schweregrades. Bei Lorenz et al. (19) konnte sowohl für die Surfactant-Therapie als auch für die pränatalen Kortikosteroide nicht nachgewiesen werden, dass sie das neurologische Outcome verbessern, wenn es zu einer Blutung kommt. Gleichzeitig stellen sie aber die These auf, dass es durch die Kortikosteroide zu einer zunehmenden

Prävalenz von Zerebralpareesen käme. Dies wurde in keiner anderen Studie bemerkt oder analysiert.

Aufgrund unserer Daten kann man davon ausgehen, dass die APGAR-Werte nicht zur Vorhersage der Komplikationen während der Neonatalperiode geeignet sind. Der statistisch nachgewiesene Zusammenhang zwischen den APGAR-Werten und den IRDS lässt sich damit erklären, dass das IRDS direkt nach der Geburt auftritt und somit gleich zu einer Punktverminderung, durch den Einfluss auf die Atmung, führen kann. Man könnte also davon ausgehen, dass mit schlechten APGAR-Werten ein erhöhtes Risiko für ein IRDS besteht.

In einigen Studien dagegen wurde berichtet, dass mit einem APGAR 5-Wert ≤ 3 Punkte ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Mortalität verbunden sei (9). Außerdem sei ein APGAR 5-Wert ≤ 3 Punkte ein unabhängiger Risikofaktor für das 24 Stunden überleben. In unserer Studie konnte nur nachgewiesen werden, dass ein AIS zu schlechteren APGAR-Werten nach einer Minute führt. Ebenso wurde festgestellt, dass mit steigendem Gestationsalter bessere Werte zu erwarten sind.

Der von mir vermutete Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einem schlechten Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr konnte statistisch nicht sicher nachgewiesen werden.

Das Geburtsgewicht hat eine sehr unterschiedliche Stellung in den einzelnen Studien. Bei einigen wird es als dominierender Faktor gesehen und die Kinder anhand des Geburtsgewichtes in Gruppen eingeteilt (13). In anderen Studien wiederum, konnte nur eine geringe Signifikanz nachgewiesen werden (20). Ebenso wurde herausgefunden, dass eine gynäkologische Schätzung des Gestationsalters (aufgrund der Menstruationsanamnese, frühe Schwangerschaftsuntersuchung und Laborparametern) das Überleben besser vorhersagen kann, als das geschätzte Geburtsgewicht (19). Zu einer verbesserten Aussage bezüglich des Einflusses des Geburtsgewichtes wäre es vielleicht sinnvoll nicht die absoluten Werte zu betrachten, sondern die jeweiligen Werte im Verhältnis zur Perzentile. Eventuell kommt es dann zu Unterschieden auf das Outcome zwischen Kindern die auf bzw. oberhalb der unteren Grenze (≥ 3 . Perzentile) und unterhalb dieser liegen. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei einem Geburtsgewicht < 800 g die Mortalität signifikant höher ist (21) und sich genauso verhält, als wenn diese Kinder

jünger als 25 Schwangerschaftswochen wären. Ebenso sollte daran gearbeitet werden, die Bestimmung des Gestationsalters zu verifizieren damit die Schwankungen minimiert werden. Eine Möglichkeit wäre es, immer alle drei Methoden - Anamnese, Scheitel-Steiß-Länge und Femurlängenbestimmung im Ultraschall - zu verwenden, um genauere Werte zu bekommen. Dafür müsste man dem Trend entgegenwirken, dass Assistenzärzte tendenziell nur noch die Ultraschallmessung verwenden (11).

Bei unserer Studie gab es scheinbar gute Ergebnisse in der 24. Schwangerschaftswoche bezüglich des Auftretens von kindlichen Komplikationen. Dies erweckte den Eindruck, dass es dort die geringste Anzahl an Problemen (geringer Anteil an auftretender Sepsis, keine PVL,...) gab. Die geringe Anzahl an aufgetretenen Komplikationen ist allerdings damit zu erklären, dass 78,6 % (11 von 14) der extremen Frühgeborenen dieses Gestationsalters verstorben sind und der Tod nicht als Komplikation in der Analyse gewertet wurde. Die Komplikationen die diese Kinder bekommen haben, wurden mit in die statistische Auswertung einbezogen. Jedoch sind nicht von allen verstorbenen Kindern, vor allem von denen die keine Therapie erhielten, die Komplikationen bekannt gewesen, sodass diese bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden und ein besseres Ergebnis vortäuschen konnten. Um eine detailliertere Aussage über das Ausmaß zu bekommen müsste man die Daten mit dem Tod, als maximal mögliche Komplikation, erneut auswerten.

Auffallend ist das verbesserte Überleben ab der 25. Schwangerschaftswoche. In anderen Studien hingegen, wurde diese Verbesserung erst ab vollendeten 25 Schwangerschaftswochen festgestellt (23). Die in unserer Studie festgestellten Überlebensraten stimmen im Bereich der 24. und 25. Schwangerschaftswoche mit den Daten der EPICure und MOSAIC-Studie überein (10). Im Vergleich zu der Studie von Tyson et al. (6) verstarben bei uns mehr Kinder in der 24. Schwangerschaftswoche (78,6 % vs. 74 %). Dafür lag die Sterblichkeit in den folgenden Schwangerschaftswochen unterhalb der angegebenen Werte (33,3 % vs. 44 % in der 25 SSW). Dies könnte die Verbesserung der neonatalen Mortalität über die letzten Jahre widerspiegeln. Die Angaben für Überlebenszahlen in der 22. Schwangerschaftswoche schwanken zwischen 0 % und 21,4 % (19). Dies ist damit erklärbar, dass vor der 24. Schwangerschaftswoche übereinstimmend keine Wiederbelebung durchgeführt wird (11, 4). Ob es eine tendenzielle Zunahme des Überlebens ab

vollendeten 23 Schwangerschaftswochen gibt, lässt sich aus der jetzigen Studie nicht sagen. Um dies zu erfahren, müssten die Daten nach 2009 mit den vorherigen Daten in einer erneuten Studie verglichen werden. Ebenso wurde festgestellt, dass es zu einer Abnahme der Variabilität im Überleben mit jeder Woche mehr im Gestationsalter kommt (19). Mögliche erklärbare Ursachen sind die einheitlichen Vorgaben betreffend der geburtshilflichen Interventionen und der neonatalen Therapie.

Vergleicht man die Zeit, welche die Kinder vor ihren Tod gelebt haben, stimmen die Ergebnisse bei Kindern ohne Therapie mit andern Studien überein (6). Allerdings findet sich ein deutlicher Unterschied bei den extrem Frühgeborenen die trotz intensiver Therapie gestorben sind. Bei uns überlebten diese durchschnittlich $4 \pm 4,5$ Tage, wohingegen die Überlebenszeit in anderen Studien bei $22,4 \pm 45,2$ Tagen liegt (6). Den Unterschied kann ich mir nur dadurch erklären, dass an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe des LKH Graz bereits zeitig das Gespräch mit den Eltern gesucht wird und sich in einer frustrierten Situation frühzeitig entschieden wird die intensive Therapie zu beenden. Eine weitere mögliche Erklärung, wäre die geringe Anzahl an Kindern die es betrifft. Inwieweit es auch eine Verbesserung der Morbidität gibt, wurde nicht berücksichtigt. Tendenziell war zu erkennen, dass es mit steigendem Gestationsalter zu einer Verringerung der kindlichen Morbidität kam.

Bezüglich des Bayley-Scores liegt eine Schwäche dieser Studie darin, dass nicht nachvollzogen werden konnte, wo die acht Kinder verblieben sind, die nicht zur Nachkontrolle erschienen. Es kann damit nicht gesagt werden, ob sie an Langzeitfolgen oder Krankheiten verstorben (z.B.: Pneumonie, BPD) oder nur verzogen sind. Tendenziell lässt sich im Vergleich zu den 1990ern ein besseres Outcome erwarten, mit einer zunehmenden Anzahl von Kindern, die keine Beeinträchtigungen aufweisen (18).

Auffallend war, dass durch die Frühgeburtlichkeit die Kinder eine hohe Inzidenz von persistierendem Ductus arteriosus aufwiesen. Die Prophylaxe erfolgte mittels Indomethacin. Ebenso fand sich eine hohe Rate an nosokomialen Infektionen (late-onset Sepsis), die aber keinen Einfluss auf das Outcome im korrigierten zweiten Lebensjahr zu haben schienen. In meiner Studie wurde nicht darauf eingegangen, ob die Kinder Probleme mit dem Gehör oder den Augen hatten, die durch die Frühgeburt

bedingt wurden. Ebenso wurde nicht beurteilt wie der Muskeltonus der ehemaligen Frühgeborenen war. Laut der Studie von Leversen et al. (20) gehören zu den bedeutendsten neurosensorischen Beeinträchtigungen die Zerebralparese, Erblindung des Neugeborenen sowie Taubheit. Sowohl das Auftreten von schweren als auch von geringen (einseitige Blindheit, Strabismus, Myopie, verminderter Gehörsinn,...) neurosensorischen Beeinträchtigungen steigt mit einer Abnahme des Gestationsalters signifikant an (20). Für die Zerebralparese gibt es ebenfalls einen signifikanten statistischen Zusammenhang mit dem Auftreten von großen sonografischen Läsionen im Gehirn (20). Wobei man daraus nicht schlussfolgern kann, dass es bei jeder Läsion zur Entwicklung einer Zerebralparese kommt. Dies spricht noch für die Absorptionsfähigkeit und Entwicklungsfähigkeit des Gehirnes im Kindesalter. Nicht verwunderlich ist deswegen, dass je zeitiger die Kinder im Schwangerschaftsverlauf geboren wurden, umso größer die erwartete Prävalenz für schwere zerebrale Pathologien (20) war.

Bei Frühgeborenen nach 25 Schwangerschaftswochen sollten laut Leverson et al. (20) vor allem Taubheit und Erblindung besonders häufig auftreten, wogegen in früheren Schwangerschaftswochen eher die Zerebralparese dominierte. Vor allem eine verlängerte postnatale Kortisonbehandlung sollte einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Zerebralparese darstellen. In meiner Datenerhebung wurde im Bezug auf das Outcome nicht darauf geachtet, ob die Kinder postnatal Kortison zur Behandlung von Lungenkrankheiten bekamen. Die Kinder mit Zerebralparese machten in meinem Patientenkollektiv ungefähr 2 % aus. Dies entsprach einem erhöhten Anteil an Kindern, wobei bis zu einen zirka 80-fach erhöhten Auftreten berichtet wurde (13).

Vor allem gering gradige neurosensorische Beeinträchtigungen scheinen die Folge von postnatalen Morbiditäten zu sein, sodass sie meist auch erst im Vorschulalter auftreten (20). Hierbei muss man aber nochmal darauf hinweisen, dass die Mehrheit der extrem Frühgeborenen keine schweren Beeinträchtigungen hatten.

Ein weiterer prädiktiver Faktor scheint die Notwendigkeit einer postpartalen Beatmung zu sein. Kinder die keine Atemunterstützung mittels Intubation brauchten, haben ein besseres Outcome (6), sowohl im Bezug auf die Mortalität als auch auf das Auftreten von schweren Behinderungen.

In der Studie von Hentschel et al. (4) wurden als entscheidende Parameter für die Prognose das Geschlecht, Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft, Eutrophie oder Dystrophie und die ethische Zugehörigkeit favorisiert. Vom ethischen Aspekt ist man heutzutage völlig abgewichen und er wird weder bei Tyson et al. (6) noch bei Arabin et al. (7) erwähnt.

Zur Hilfe der individuellen Risikoabschätzung eines Ungeborenen für die neonatale Mortalität beziehungsweise für das Risiko mit einer schweren Behinderung zu überleben gibt es folgende Internetseite:

http://www.nichd.nih.gov/about/org/cdbpm/pp/prog_epbo/epbo_case.cfm

Diese Wahrscheinlichkeitsberechnung beruht auf der Studie von Tyson et al., welcher das Geschlecht, den Mehrlingsstatus, pränatale Kortikosteroidgabe, das Gestationsalter und das Geburtsgewicht als Prognoseparameter verwendete (6). Jeder dieser Parameter soll dabei einer Woche mehr im Gestationsalter entsprechen. Verbessernd auf die Prognose wirkt sich dabei das weibliche Geschlecht, Einling mit pränataler Kortikosteroidgabe und ein möglichst normales Geburtsgewicht (je höher das Gewicht umso besser) aus.

Diese Berechnung sollte für jedes Ungeborene verwendet werden und könnte für die behandelnden Neonatologen die Grundlage, neben krankenhausspezifischen Ergebnissen, bieten für eine ausführliche Aufklärung und Beratung der Eltern. Dies könnte zu einer Objektivierung der Meinung der eher pessimistisch eingestellten Gynäkologen in Bezug auf das Outcome führen (11).

Obwohl die Grenze der Lebensfähigkeit auf vollendete 23 Schwangerschaftswochen herunter gesetzt wurde, stimmten die Studien überein, dass erst ab der 25. Schwangerschaftswoche großzügig Interventionen durchgeführt werden sollten, wobei die eigene Sichtweise des behandelnde Arztes entscheidend sei für das Ausmaß des Einsatzes (11, 6). Für Kinder in der 24. Schwangerschaftswoche sollte immer eine individuelle Entscheidung, in Abhängigkeit der Risikofaktoren und erhobenen Parameter getroffen werden, wobei der Wunsch der Eltern mit berücksichtigt werden sollte. Ebenso sollte diese Entscheidung in Abhängigkeit des Zustandes des Kindes bei der Geburt, der Verfügbarkeit krankenhausbbezogener Daten, Informationen bezüglich der Langzeitmorbidity und der elterlichen Präferenzen (8) geschehen.

Es wird favorisiert, dass die Kinder in-utero in die jeweilige Spezialklinik transportiert werden, wenn es noch möglich ist, weil dort signifikant bessere Ergebnisse nachzuweisen sind (10). Übereinstimmend in Europa ist die Definition der Ziele. So ist das Kurzzeitziel das Überleben und für das Langzeitoutcome steht die Minimierung der Schäden unter Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Wobei die Lebensqualität wieder unterschiedlich und individuell definiert wird und die spätere Entwicklung des extremen Frühgeborenen auch sehr von den Einstellungen seiner Eltern abhängt. Zwischen den Ländern der europäischen Union lassen sich sehr große Unterschiede vor allem in den niedrigen Schwangerschaftswochen finden. Dies geht von der Einstellung „Lebenserhaltung um jeden Preis“ zu „Vermeidung von Leben mit schwerer Behinderung“ (7). Der ethische Aspekt dieser Entscheidungsfindung darf auf keinen Fall vernachlässigt werden und besteht hauptsächlich, laut C. Kind (24) aus drei Problemen. Diese wären: [1] inwieweit die ärztliche Pflicht ein Leben zu erhalten im Widerspruch mit der zukünftigen Lebensqualität steht, [2] wer für das extreme Frühgeborene der Hauptentscheidungsträger ist und [3] inwieweit es gesellschaftlich verantwortbar ist, so viele Ressourcen und Kosten in die Rettung der extrem Frühgeborenen zu stecken. Es handelt sich hierbei insgesamt um ein sehr komplexes Thema, doch denke ich, dass zumindest der dritte Konflikt keiner Diskussion bedarf. Denn jeder würde wollen, dass für sein Kind in dieser Situation, dass das Bestmögliche getan würde unabhängig davon wie viel es kostet. Die Frage nach dem hauptverantwortlichen Entscheidungsträger ist dagegen schwierig. Auf der einen Seite tendiere ich sehr dafür, die Entscheidung allein den Eltern zu überlassen. Allerdings erscheint es auch nicht gerecht, ihnen in dieser schweren Situation die Entscheidung über Leben und Tod aufzuzwingen, zumal sie keine Ahnung haben, was jede Entscheidung für ihr weiteres Leben bedeuten würde. Zudem denke ich, unabhängig davon wie ausführlich und gut das Beratungsgespräch war, dass die Tragweite durch die Eltern nicht abgeschätzt werden kann und sie vielleicht aus Angst entscheiden. Den behandelnden Ärzten die alleinige Entscheidung zu überlassen ist, meiner Meinung nach, auch der falsche Weg, denn dies würde dazu führen, dass die Eltern sich immer übergangen fühlen und es geht schließlich um ihr weiteres Leben. Ich denke, dass die Entscheidung in einem beiderseitigen Gespräch erfolgen sollte, wo es auch erlaubt sein sollte über Ängste und Sorgen zu sprechen. Vielleicht ist es möglich einen Mittelweg zu finden, wobei der Arzt durchaus die Interessen des Ungeborenen oder extrem

Frühgeborenen vertreten, aber auch Verständnis für die Eltern mitbringen sollte. Dies führt gleich zum ersten Konflikt, inwieweit steht die Lebenserhaltung im Widerspruch mit der zu erwartenden Lebensqualität. Ich vermag nicht zu sagen, ob eine Lebenserhaltung um jeden Preis stattfinden sollte, doch würde ich mir auch nicht trauen über die Lebensqualität von anderen zu urteilen. Jeder definiert Lebensqualität anders und es wurde auch schon in Studien gezeigt, dass auch schwer beeinträchtigte ehemalige extreme Frühgeborene ihr Leben als wertvoll einschätzten (13). Mit Sicherheit wird es immer Ausnahmen geben, aber vor der Geburt kann man sowieso nicht davon ausgehen, dass das Kind schwer beeinträchtigt sein wird. Zeigt sich im Therapieverlauf eine starke Verschlechterung mit der Sicherheit einer schweren Beeinträchtigung, so sollte aus elterlicher Sicht noch einmal darüber nachgedacht werden, wie sie die Situation einschätzen und inwieweit diese für sie tragbar ist.

Aktuell gibt es die ersten Studien über das Outcome von extremen Frühgeborenen im frühen Erwachsenenalter. Die Datenlage ist noch gering und es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass die Ergebnisse mit denen von zukünftigen Erwachsenen übereinstimmen, da es relativ große Fortschritte in der Therapie gab. In der Studie von Doyle et al. (13) kam man zu dem Ergebnis, dass extrem Frühgeborene weniger kontinuierliche gesundheitliche Probleme hätten als Kinder mit chronischen Erkrankungen (z.B.: Mukoviszidose). Zudem zeigte sich, dass extreme Frühgeborene dieselbe Bandbreite der Körpergröße erreichen, was darauf schließen lässt, dass die Körpergröße eines Menschen genetisch determiniert ist. Trotzdem waren sie durchschnittlich kleiner als eine vergleichbare Kontrollgruppe. Im Bezug auf das Körpergewicht konnte gezeigt werden, dass auch extrem Frühgeborene sich der Tendenz der westlichen Welt zur Fettleibigkeit anschließen. Aus Stoffwechselsicht fand man heraus, dass die Knochendichte, gemessen im unteren Lendenwirbelbereich und Oberschenkelhals, niedriger war, vor allem bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Die daraus resultierenden Konsequenzen, wie zum Beispiel vermehrte Frakturanfälligkeit und Osteoporose, können derzeit nur erahnt werden. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des Nüchterninsulinspiegels, einer gestörten Glukosetoleranz und einer vermehrten Insulinresistenz ohne dass bis dahin ein Diabetes Mellitus ausgebrochen ist. Auf kardiovaskulärer Seite gibt es widersprüchliche Angaben. Übereinstimmend ist die Aussage, dass es bereits im

jungen Erwachsenenalter zu einem Hypertonus kommt. Dabei herrscht Uneinigkeit, ob es nur eine systolische Erhöhung ist oder doch auch der diastolische Druck mit erhöht ist. Letztendlich lässt sich aber sagen, dass der systolische Blutdruck progressiv zunimmt, um wöchentlich 0,31 mmHg, mit Abnahme des Gestationsalters. Betreffend des Atemtraktes wurde gezeigt, dass es zum vermehrten Auftreten von Atemwegsobstruktionen und Atelektasen kommt, wobei FEV₁ nicht signifikant geringer ist. Asthma bronchiale tritt signifikant häufiger auf, ebenso wie rezidivierende Bronchitiden. In der Studie von Crump et al. (25) wird angegeben, dass Asthma bei extremen Frühgeborenen 2,4-fach häufiger im jungen Erwachsenenalter auftritt. Auch schlafbezogene Atemstörungen wurden 2,2-fach häufiger bei Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500 g beobachtet. Ab dem Vorschulalter konnte man ebenfalls Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit nachweisen. Hierbei ist bemerkenswert, dass die Aufgaben genauer gelöst wurden als in der Kontrollgruppe (13). Neben dem zunehmenden Risiko von Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit bei extremen Frühgeburten konnte auch ein vermehrtes Auftreten von Schizophrenie (keine Signifikanz), Autismus (statistisch signifikant erhöht mit niedrigen Gestationsalter) und Depression (assoziiert mit niedrigem Geburtsgewicht) nachgewiesen werden. Zudem kommt es zum vermehrten Auftreten von funktionellen Einschränkungen bezüglich Vorstellungskraft, Hörvermögen, Geschicklichkeit, Tollpatschigkeit und Lernbehinderungen. Dies soll ungefähr die Hälfte aller Frühgeborenen im Schul- und Teenageralter betreffen, die keine schweren neurologischen Behinderungen haben (19). Weiter sagt Doyle et al., dass ehemalige extreme Frühgeborene schlechter belastbar sind und ein Vermeidungsverhalten zeigen. Dies würde sich darin äußern, dass wenige sich von zu Hause lösen, sie seltener einen Partner haben und damit weniger sexuelle Erfahrungen machen. Deswegen ist die erniedrigte Fertilität, im Vergleich zur Normalgruppe, nachvollziehbar. Zusammenfassend lässt sich trotzdem sagen, dass die meisten extremen Frühgeborenen ein produktives und gesundes Leben führen.

Der Vorteil meiner Analyse liegt darin, dass die Qualität der medizinischen Versorgung über den gesamten Zeitrahmen gleich hoch war, da es sich um ein und dieselbe Klinik handelt. Durch den langen Zeitrahmen entsteht aber auch der Nachteil, dass es zu einer Veränderung der Therapiestrategien gekommen sein kann. Da an der Universitätsklinik

für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinische Abteilung für Geburtshilfe bereits vor der Herabsetzung der Schwangerschaftsdauer auf vollendete 23 Schwangerschaftswochen Interventionen durchgeführt wurden, wird es zu keiner Bevorteilung der später geborenen extremen Frühgeburten gekommen sein. Ein weiterer Nachteil könnte die geringe Studienteilnehmerzahl sein, sodass einige Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durch die Entwicklung des exogenen Surfactant gegen Ende der 1980er Jahre und der pränatalen Kortikosteroidtherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens gekommen ist. Meiner Meinung nach ist heute nicht mehr vorhersagbar, welcher Parameter am entscheidendsten für die Mortalität und Morbidität ist. Ich denke viel mehr, dass dies für jede Schwangere individuell geprüft werden muss. Sowohl das Gestationsalter als auch das Geburtsgewicht scheinen einen eigenständigen Einfluss auf das Outcome zu haben. Ebenso ist von entscheidender Bedeutung, dass die Schwangere pränatal Kortikosteroide erhalten. Worauf man keinen Einfluss hat, ist das Geschlecht des Ungeborenen und ob es sich um eine Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft handelt. Diese Faktoren und ihre Einflüsse kann man nur im Beratungsgespräch, was von Neonatologen und Gynäkologen unter Verwendung von evidenzbasierten Daten geführt werden sollte, mit berücksichtigen.

Tendenziell würde ich anhand der Ergebnisse dafür plädieren, dass erst ab vollendeten 24 Schwangerschaftswochen eine intensive Therapie begonnen werden sollte, weil vorher die Überlebensraten und der Anteil der Überlebenden ohne schwere Behinderungen sehr gering sind. Jedoch sollte die pränatale Lungenreifeinduktion auch schon früher durchgeführt werden, falls das extrem Frühgeborene nach der Geburt als „älter“ eingestuft werden sollte.

Durch die steigende Anzahl an Überlebenden einer extremen Frühgeburt sollte nicht mehr das Überleben als grundlegender Marker betrachtet (21), sondern vielmehr ein Augenmerk auf die Langzeitkomplikationen gelegt werden.

Es lassen sich als wichtigste geburtshilfliche Parameter der vorzeitige Blasensprung, das Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms, sowie der Fruchtblasenprolaps identifizieren. Zur Vorhersage der neonatalen Langzeitfolgen sollte anhand der gewonnenen Daten das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, pränatale Kortikosteroidgabe, das Geschlecht, Einling oder Mehrlingsgeburt, der fünf Minuten APGAR-Wert und neonatale Morbiditäten verwendet werden. Je nach Zeitpunkt der Prognose muss zum Beispiel auf den APGAR-Wert, sowie die neonatalen Morbiditäten verzichtet werden. Dabei darf man nicht vergessen, dass es nur berechnete Wahrscheinlichkeiten sind und bei mehr als der Hälfte aller extremen Frühgeborenen keine schweren Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

Meiner Meinung nach ist genauso wichtig, dass die Ärzte eine neutrale Stellung einnehmen und es damit zur Berücksichtigung des mütterlichen Willens kommt. Eine genaue Prognose ist nie vorhersagbar. Umso wichtiger erscheint es mir, die werdenden Eltern vorsichtig über alles aufzuklären, was passieren könnte. Zu Beginn wird es schwierig sein über Behinderungen zu sprechen, weil in der heutigen Gesellschaft eine Behinderung immer noch ein Tabu-Thema zu sein scheint, mit dem nur schwerwiegende Beeinträchtigungen assoziiert werden. Dies könnte dazu führen, dass sich die Eltern eher für eine Therapiebeendigung oder gegen das Kind entscheiden, obwohl es vielleicht nur eine geringe Einschränkung gehabt hätte. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es entscheidend zu sein scheint, den Eltern genau zu erklären, wie das Leben und der Alltag mit dieser und jener Behinderung verlaufen würde – was ihr Kind könnte oder nicht könnte.

Literaturverzeichnis

- (1) Sitzmann C ed. Duale Reihe - Pädiatrie. 3. Auflage Thieme Verlag,2007.
- (2) Stauber M, Weyerstahl T ed. Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage Thieme Verlag, 2007.
- (3) Psychrembel, Klinisches Wörterbuch 260. Auflage, Berlin, New York, Walter de Gruyter, 2004.
- (4) Hentschel R. Die Bedeutung des Geburtsgewichts und der Schwangerschaftsdauer in der modernen Neonatologie. Geburtsh Frauenheilk 2005;65(03):272,278.
- (5) Roll C. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. Der Gynäkologe 2010 Jun 01(6):495-498.
- (6) Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity - moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008 Apr 17;358(16):1672-1681.
- (7) Arabin B., Hellmeyer L. Unterschiede der Behandlungsgrenzen in Europa. Der Gynäkologe 2010 Jun 01(6):483-494.
- (8) Pollak ,Arnold, Fuiko ,Renate. Extreme Frühgeburten – Überleben und Leben an der Grenze der Machbarkeit. Wien Klin Wochenschr 2005 May 01(9):305-307.
- (9) EXPRESS Group, Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA 2009 Jun 3;301(21):2225-2233.
- (10) Dudenhausen J.W. Indikationen zur Schnittentbindung an der Grenze der Lebensfähigkeit. Der Gynäkologe 2010 Jun 01(6):472-474.

- (11) Khan R, Burgoyne L, O'Connell M, Dempsey EM. Antenatal management of the expectant mother and extreme preterm infant at the limits of viability. *Ir Med J* 2010 Oct;103(9):266-269.
- (12) Beinder E. Drohende Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2006 Apr 18(4):299-310.
- (13) Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2010 Aug;126(2):342-351.
- (14) Ramsauer B. Geburtshilfliche Kriterien für Kinder an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Der Gynäkologe* 2010(43):464-471.
- (15) Egarter C. Der frühe vorzeitige Blasensprung. *Der Gynäkologe* 2001 Aug 01(8):732-738.
- (16) Kramer BW, Garnier Y. Chorioamnionitis - Eine inflammatorische Multiorganerkrankung des Fetus? *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67(06):602,610.
- (17) Friese K., Gingelmaier A., Mylonas I. Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) - Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen Mai 2006 (bestätigt Mai 2008 und Juni 2010) (AWMF online 015/029 (S1)) <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>, zugegriffen am 03. April 2011.
- (18) Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009 Sep;124(3):866-874.
- (19) Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol* 2001 Oct;25(5):348-359.
- (20) Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaaresen PI, Farstad T, Skranes J, et al. Predicting neurosensory disabilities at two years of age in a national cohort of extremely premature infants. *Early Hum Dev* 2010 Sep;86(9):581-586.

(21) Wang Y, Tanbo T, Ellingsen L, Abyholm T, Henriksen T. Effect of pregestational maternal, obstetric and perinatal factors on neonatal outcome in extreme prematurity. Arch Gynecol Obstet 2011 Mar 9.

(22) Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. Early Hum Dev 2009 Mar;85(3):163-169.

(23) Ahner R, Kohlhauser C, Bikas D, Rabl M, Langer M, Pollak A, et al. Grenzen der fetalen Lebensfähigkeit und Konsequenzen für das geburtshilfliche Management. Geburtsh Frauenheilk 2000;60(01):20,25.

(24) Kind C. Ethische Überlegungen als besondere Herausforderung für den Geburtshelfer und den Neonatologen. Der Gynäkologe 2001 Aug 01(8):744-750.

(25) Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. Pediatrics 2011 Apr;127(4):e913-20.

(26) Gilch A, Urlesberger B, Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde; Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit; Leitlinie der Arbeitsgruppe Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin und der Arbeitsgruppe Ethik

(http://444.docs4you.at/Content.Node/Spezialbereiche/Neonatologie/Erstversorgung_von_Fruehgeborenen.pdf), zugegriffen am 11.07.2011.

Anhang

Votum der Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928
Fax: +43 / 316 / 385-14348

VOTUM gültig bis 28.01.2012

EK-Nummer: 23-188 ex 10/11
Studientitel: Geburtshilfliche Parameter und neonatales Outcome bei extremer Frühgeburtlichkeit (SSW 23+0 bis SSW 27+6)
Prüfer: Dr. Margit Holzapfel-Bauer
Univ.Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Sponsor: *) Med.Universität Graz
Ansprechpartner: Jeannine Kister, 8020 Graz, Ghagagasse 17/14
CRO: -

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 28.01.2011 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 18.01.2011, begutachtet im 'expedited Review' am 28.01.2011

✓ Antragsformular	10.01.2011
✓ Originalprotokoll 1.1	10.01.2011
✓ Sonstiges: Konzeptformular für wissenschaftliche Arbeiten	

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich weder um eine klinische Prüfung nach AMG noch nach MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die

EK-Nummer: 23-188 ex 10/11

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at, DVR-Nr. 210 9494
UID ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510

Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 28. Jänner 2011



Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Vorsitzender



Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Datenerhebungsblatt

Nummer (unsortiert):

Grav./Para:**St.post Abort:****St. post Frühgeburt:****Gemini:****Alter Mutter:****SSW (Geburt):****Nikotinabusus:****Alkohol:****Vorz.Blasensprung (SSW):****Latenzzeit VBS - Geburt (in Stunden):****AB- Gabe:****in Dienstzeit Geburt (15:30-7:00):****Aufnahme CRP:****CRP bei Geburt:****Leukozyten bei Aufnahme:****Leukozyten bei Geburt:****CTG:****Tokolyse:** mit**Tokolysedauer:****Vag. Bakterien:****Geburtsmodus:****Kindslage:****SS – Pathologie:****Histo Plazenta:****Geburtsjahr Kind:****lebend?****APGAR :** 1 5 10**Geschlecht:****Geburtsgewicht:****Lungenreifeinduktion:****Ko Kind:****Nabelschnur pH:****Sonstiges (Malformation, Trisomie 18,...):**