

Diplomarbeit

**Entwicklung der Totgeburten in der Steiermark in
den Jahren 2003-2011**

eingereicht von

Theresa Schmölzer

geb. Walchshofer

26.01.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

unter der Anleitung von Betreuer

Dr.med. Philipp Reif

und

Assoc. Prof. PD Dr.med. Philipp Klaritsch

Graz, 29.04.2014

Theresa Schmölzer

Eidesstaatliche 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 benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.04.2014

Theresa Schmölzer

Danksagungen

Zunächst geht ein großes Dankeschön an meinen Betreuer Ass. Dr. med. Philipp Reif, der mir bei Fragen immer zur Seite stand und mit Anregungen und Bemerkungen zu dieser Arbeit beitrug.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Co-Betreuer Assoc. Prof. PD Dr. med. Philipp Klaritsch bedanken, der mich vor allem mit Literatur versorgte.

Bei Herrn Prof. DI. Dr. Josef Haas möchte ich mich für die Unterstützung im Bereich der Statistik und Informatik bedanken.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Frau Dr. med. Eva Karpf, die mir mit vielen Informationen rund um die pathologischen Befunde von Plazenta und Fetus außerordentlich weiterhalf.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Häusler bedanken, der mir alle vorhandenen Informationen des Fehlbildungsregisters zukommen ließ.

Ein ganz besonders großer Dank geht an meine Eltern, die mir nicht nur dieses Studium ermöglicht haben, sondern mich außerdem in all den Jahren bestmöglich unterstützt haben. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Zudem möchte ich mich bei meinem Ehemann Patrick bedanken, der es verstand mich zu motivieren ohne mich unter Druck zu setzen, der mich aufmunterte, wenn ich es brauchte und der meine Launen anstandslos ertrug, wenn es mir zu viel war. Danke für deine nicht enden wollende Unterstützung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) stellt ein für die Eltern dramatisches Ereignis dar. Die Mehrzahl der Totgeburten ereignet sich in den Entwicklungs- und Schwellenländern. Während in den letzten Jahren in diesen Ländern teilweise drastische Verbesserungen erzielt werden konnten, ist in den Industriestaaten entgegen dem generellen Trend zur Verbesserung der medizinischen Versorgung, seit 2 Dekaden eine Stagnation zu verzeichnen. In dieser Arbeit wurde versucht, Ursachen und assoziierte Risikofaktoren aufzuzeigen. Die erhobenen Daten sollen einen Beitrag zum Diskurs über Strategien zur Prävention von Fetaltoden darstellen.

Methoden: Dies ist eine retrospektive Datenanalyse aller intrauterinen Fruchttode, die sich im Zeitraum 2003 bis 2011 in der Steiermark ereigneten. Es wurden 346 Fälle identifiziert, wovon 55 einen SS-Abbruch darstellten. Es erfolgte eine Erhebung von maternalen, fetalen und histopathologischen Parametern, die sowohl elektronisch als auch nicht- elektronisch akquiriert wurden. Die vorhandenen Daten wurden primär mittels deskriptiver Statistik analysiert.

Ergebnisse: Im Untersuchungszeitraum lag eine durchschnittliche Rate an IUFTs von 3,72 pro 1000 Geburten vor. 83,8% der Feten sind antepartal und 11% subpartal verstorben. Als häufigste Risikofaktoren wurden ein maternales Alter über 35 Jahre (20,6%), endokrinologische Erkrankungen (19,2%), Adipositas (13,4%), gynäkologische Auffälligkeiten (11,0%) und Mehrlings-schwangerschaften (9,6%) identifiziert. Die häufigsten Ursachen in der Zusammenschau aller erhobenen Befunde stellten die Plazentainsuffizienz (27,8%), die vorzeitige Plazentalösung (16,2%) und das Amnioninfektionssyndrom (12,4%) dar. In 12,7% konnte keine Ursache gefunden werden. In der Gruppe der subpartal verstorbenen Feten war das Amnioninfektionssyndrom“ mit 34,4% die häufigste Todesursache.

Conclusio: Obwohl die erhobene Rate der IUFTs im internationalen Vergleich als zufriedenstellend bezeichnet werden kann, lassen niedrigere Raten in anderen High-Income Staaten vermuten, dass eine weitere Verbesserung möglich wäre. Da die meisten Feten antepartal versterben, sollte vor allem im antenatalen Management und Monitoring ein Schwerpunkt gesetzt werden. Hierbei sollte insbesondere eine Intensivierung der Überwachung von Parametern, die auf eine Plazentainsuffizienz hindeuten, diskutiert werden.

Abstract

Background: An intrauterine fetal death (IUFD) is a dramatic event for parents. The majority of stillbirths occur in low-/ middle-income countries. While a significant improvement could be observed in some of these countries, most high-income countries have not been able to further decrease their – low – stillbirth rates in the last two decades, whereas, in general, improvements in medical care have been achieved. In the current study causes for IUFD and associated risk factors were analyzed. The acquired data may contribute to establish prevention strategies concerning fetal death.

Methods: This is a retrospective data analysis of all intrauterine fetal deaths which occurred in Styria in the period between 2003 and 2011. 346 cases were identified of which 55 were terminations of pregnancy. Maternal, fetal and histopathological parameters were acquired through electronic and non-electronic data collection systems. The existing data was analyzed primarily with descriptive statistics.

Results: In the observed period an average rate of 3,72 IUFDs per 1000 births was found. 83,8% of all fetuses died antepartum and 11% intrapartum. Mean gestational age at diagnosis was 32+1 weeks. The most common maternal risk factors identified were age beyond 35 years (20,6%), endocrine diseases (19,2%), obesity (13,4%), gynecological abnormalities (11,0%) and multiple pregnancy (9,6%). Placental insufficiency, placental abruption and chorioamnionitis were the most common causes for fetal demise accounting for 27,8%, 16,2% and 12,4% respectively. In 12,7% there was no obvious cause for IUFD. Chorioamnionitis was the most common cause for intrapartum fetal demise (34,4%).

Conclusion: Despite the generally low rate of IUFDs in our population, the even lower rates in some countries suggest that further reduction in stillbirth rates might be possible. Because of the high proportion of antepartum fetal deaths the focus should be laid in antenatal management and monitoring. Especially an intense monitoring of parameter that indicates placental insufficiency should be discussed.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Was versteht man unter einer Totgeburt?	1
2. Grundlagen zum Thema	2
2.1. Wichtige Definitionen	2
2.1.1. Definition der WHO	2
2.1.2. Hebammengesetz in Österreich	2
2.1.3. Internationale Vergleichbarkeit	3
2.1.4. Definition Abort	4
2.1.5. Definition Neonataltod	4
2.1.6. Definition der Zeitperiode perinatal	5
2.2. Entwicklung	5
2.2.1. Globale Betrachtung	6
2.2.2. Entwicklung in Österreich	9
2.3. Abklärung und Management	13
2.3.1. Evaluation	13
2.3.2. Management für folgende Schwangerschaften	15
2.3.3. Vorgehen bei intrauterinem Fruchttod ab der 20+0 SSW in Graz	16
2.3.4. Maßnahmen zur Abklärung bei intrauterinem Fruchttod in Graz	17
2.4. Häufigste Ursachen	18
2.4.1. Infektionen	19
2.4.2. Maternale Einflüsse	25
2.4.3. Fetale Komplikationen	36
2.4.4. Probleme in der Schwangerschaft	41
2.4.5. Plazentapathologien	45
3. Material und Methoden	52
3.1. Studiendesign	52
3.2. Studienkollektiv	52
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	53
3.4. Parameter	53
3.5. Probleme hinsichtlich Datenqualität und -akquisition	58

3.6. Statistik	58
4. Ergebnisse	60
4.1. Allgemeiner Teil	60
4.2. Todeszeitpunkt	62
4.3. Ort des Geschehens: Zentrum vs. Peripherie	68
4.4. Geburtsmodus und Geburtsrisiken	69
4.5. Schwangerschaftsrisiken	72
4.5.1. Kombinationen von SS-Risiken	74
4.5.2. Spezielle Risiken	75
4.6. Todesursachen	80
4.7. Zusammenhang Todesursachen und Risiken	87
4.7.1. IUFT bei Plazentainsuffizienz	87
4.7.2. IUFT bei vorzeitiger Plazentalösung	88
4.7.3. IUFT bei AIS	89
4.7.4. IUFT bei Fehlbildung	90
4.7.5. IUFT bei chromosomaler Aberration	92
4.8. Schwangerschaften vorher und nachher	94
4.9. Subpartal verstorbene Feten	96
4.9.1. Zeitpunkt des subpartalen Fruchttodes	97
4.9.2. Rund um die Geburt	100
4.9.3. SS-Risiken	102
4.9.4. Ursachen, die zum subpartalen Versterben führten	103
5. Diskussion	106
5.1. Todesursachen	107
5.2. Risikofaktoren	110
5.3. Schlussfolgerung und Plädoyer	113
Literaturverzeichnis	116

Glossar und Abkürzungen

a = Jahre

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists

AGA = appropriate for gestational age

AIS = Amnioninfektionssyndrom

AK = Antikörper

bzw. = beziehungsweise

CDC = Center of Disease Control and Prevention

CHERG = Child Health Epidemiology Reference Group

CMV = cytomegalovirus = Zytomegalie-Virus

CTG = Kardiotokogramm

d = Tage

DM = Diabetes Mellitus

E. coli = Escherichia coli

EPCOT = European prospective Cohort on Thrombophilia

et al. = et alii = und andere

EUG = Extrauterin gravidität

FFTS = fetofetales Transfusionssyndrom

GAPPS = Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth

GDM = Gestationsdiabetes

HbA1c = Glykohämoglobin

HIC = high-income countries

HIV = human immunodeficiency virus

HLA = human leukocyte antigen

HSV = Herpes simplex Virus

i.v. = intravenös

ICSI = intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IFN- γ = Interferon Gamma = „Immun-Interferon“
IR = Interruptio
IUFT = intrauteriner Fruchttod
IUGR = intrauterine growth restriction
IVF = in-vitro-Fertilisation
KO = Komplikation
L/MIC = low-/middle-income countries
LKH = Landeskrankenhaus
MKP = Mutter-Kind-Pass
mmHg = Millimeter Quecksilbersäule = Druckeinheit
MRI = Magnetic Resonance Imaging = Magnetresonanztomographie
MTHFR = Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n.n.bez. = nicht näher bezeichnet
NS = Nabelschnur
o.Ä. = oder Ähnliches
oGTT = oraler Glukosetoleranztest
OR = Odds Ratio = Quotenverhältnis
p = p-value = Wahrscheinlichkeit
PG = Prostaglandine
s. = siehe
SGA = small for gestational age
SIH = Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SLE = systemischer Lupus erythematodes
SS= Schwangerschaft
SSW = Schwangerschaftswoche(n)

St.p. = Status post

TÜ = Terminübertragung

UN = United Nations = Vereinte Nationen

vs. = versus

WHO = World Health Organisation

z.B. = zum Beispiel

Diagrammverzeichnis

<i>Diagramm 1: Anzahl der Totgeburten und Verteilung des Geschlechts nach Jahr</i>	<i>60</i>
<i>Diagramm 2: Prozentuelle Verteilung des maternalen Alters zum Zeitpunkt der Totgeburt</i>	<i>62</i>
<i>Diagramm 3: Todeszeitpunkt (anteptartal, subpartal, unbekannt) in der Gesamtgruppe sowie exklusive der induzierten Aborte</i>	<i>63</i>
<i>Diagramm 4: Subpartal verstorbene Feten in % nach Jahren</i>	<i>64</i>
<i>Diagramm 5: Todeszeitpunkt aller Fälle im Bezug auf die SS-Abschnitte</i>	<i>65</i>
<i>Diagramm 6: Einteilung in SS-Abschnitte zum Zeitpunkt des Todes der spontanen IUFTs</i>	<i>65</i>
<i>Diagramm: Verteilung der IUFT nach SSW</i>	<i>67</i>
<i>Diagramm 8: Totgeburtenrate der Steiermark in den einzelnen Jahren pro 1000 Geburten</i>	<i>68</i>
<i>Diagramm 9: Geburtsmodus aller Fälle</i>	<i>69</i>
<i>Diagramm 10: Geburtsmodus der spontanen IUFTs</i>	<i>70</i>
<i>Diagramm 11: Ursachen der IUFT laut pathologischem Befund (spontane IUFTs)</i>	<i>82</i>
<i>Diagramm 12: Ursachen IUFT nach Zusammenschau aller Befunde (spontane IUFTs), sowie gemäß pathologischer Befundung (ohne „IUFT bei Geminigravidität“ und „IUFT nach Asphyxie“)</i>	<i>83</i>
<i>Diagramm 13: Anteil der IUFTs mit bekannter/ unbekannter Ursache sowie Verteilung der Ursachen nach pathologischer Beurteilung</i>	<i>84</i>
<i>Diagramm 14: Anteil der IUFTs mit bekannter/ unbekannter Ursache sowie Verteilung der Ursachen nach Zusammenschau aller Faktoren</i>	<i>84</i>
<i>Diagramm 15: Prozentuelle Verteilung der „IUFT unbekannter Ursache“ nach SSW</i>	<i>85</i>
<i>Diagramm 16: Anteile der verschiedenen chromosomalen Aberrationen, die zum IUFT führten</i>	<i>94</i>
<i>Diagramm 17: Maternales Alter: subpartale vs. spontane IUFTs</i>	<i>97</i>
<i>Diagramm 18: Gestationsalter im Vergleich: subpartale, alle und spontane IUFTs</i>	<i>99</i>
<i>Diagramm 19: Geburtsmodi der subpartal verstorbenen Feten</i>	<i>102</i>
<i>Diagramm 20: Ursachen IUFT: subpartale im Vergleich zum Gesamtkollektiv</i>	<i>104</i>
<i>Diagramm 21: Laborwerte bei AIS bei subpartal verstorbenen Feten</i>	<i>104</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: SSW und Gewicht der Feten</i>	61
<i>Tabelle 2: Todeszeitpunkt bezogen auf die Klinikaufnahme</i>	62
<i>Tabelle 3: Subpartale und antepartale Todesfälle im Untersuchungszeitraum</i>	64
<i>Tabelle 4: Anzahl der Fetaltode in den einzelnen SSW</i>	66
<i>Tabelle 5: Anteil an Fetaltoden in den einzelnen Kliniken</i>	69
<i>Tabelle 6: Anteil an Sectiones unter Miteinbeziehung relevanter Beweggründe</i>	70
<i>Tabelle 7: Anzahl an Geburtsrisiken</i>	71
<i>Tabelle 8: Geburtsrisiken und deren Anteile</i>	72
<i>Tabelle 9: Anzahl an SS-Risiken</i>	72
<i>Tabelle 10: Anteil an SS-Risiken und deren Zugehörigkeit (maternal/fetal)</i>	74
<i>Tabelle 11: Anzahl an Wachstumsrestriktionen und deren Klassifikation im Gesamtkollektiv</i>	76
<i>Tabelle 12: Hypertensive Erkrankungen im Überblick</i>	77
<i>Tabelle 13: SS-Risiken bei Nulliparae im Vergleich zu Multiparae</i>	78
<i>Tabelle 14: Risiken bei Gemini vs. Risiken bei Einlingen</i>	79
<i>Tabelle 15: Anzahl an durchgeführten Obduktionen</i>	80
<i>Tabelle 16: Anzahl an Plazentabefunden und deren Pathogenität</i>	81
<i>Tabelle 17: Verteilung des Gestationsalters bei „IUFT bei AIS“ vs. alle spontanen IUFTs</i>	86
<i>Tabelle 18: Plazentagewicht bei Plazentainsuffizienz vs. bei allen Fällen</i>	87
<i>Tabelle 19: SS-Risiken in der Gruppe mit Plazentainsuffizienz vs. Gesamtkollektiv</i>	88
<i>Tabelle 20: Vergleich der SS-Risiken: vorzeitige Plazentalösung versus alle Fälle</i>	89
<i>Tabelle 21: SS-Risiken bei AIS vs. SS-Risiken im Gesamtkollektiv</i>	89
<i>Tabelle 22: Laborwerte bei AIS</i>	90
<i>Tabelle 23: Häufigkeit von Fehlbildungen und deren Letalität</i>	91
<i>Tabelle 24: Vergleich von SS-Risiken: bei Fehlbildungen und im Gesamtkollektiv</i>	91
<i>Tabelle 25: Art der Fehlbildungen und deren Auswirkungen</i>	92
<i>Tabelle 26: SS-Risiken bei Fällen mit chromosomaler Aberration und im Gesamtkollektiv</i>	93
<i>Tabelle 27: Anzahl an durchgeführten Karyotypisierungen, Häufigkeit von auffälligen Befunden und Anteil der chromosomalen Aberrationen, die zum IUFT führten</i>	93
<i>Tabelle 28: Komplikationen in vorangegangenen und nachfolgenden SS</i>	96
<i>Tabelle 29: Subpartal verstorbene Feten und deren Anteile nach SSW</i>	98
<i>Tabelle 30: Anzahl der Geburtsrisiken der subpartal Verstorbenen</i>	100

<i>Tabelle 31: Geburtsrisiken und deren prozentuellen Anteile in der Gruppe der subpartal verstorbenen Feten</i>	<u>100</u>
<i>Tabelle 32: Geburtseinleitung</i>	<u>101</u>
<i>Tabelle 33: Verabreichung von intravenösen Wehenmitteln</i>	<u>101</u>
<i>Tabelle 34: Anteil an Risiko-SS laut MKP bei den subpartal verstorbenen Feten</i>	<u>102</u>
<i>Tabelle 35: SS-Risiken bei subpartalen IUFT und prozentueller Anteil bezogen auf die Häufigkeit der Nennung des Risikofaktors bei Patientinnen innerhalb der Gruppe</i>	<u>103</u>
<i>Tabelle 36: Anzahl an Fehlbildungen unter den subpartal verstorbenen Feten</i>	<u>105</u>

1. Einleitung

Totgeburten stellen nicht nur für die betroffenen Eltern eine große emotionale, psychische, aber auch physische Belastung dar. Auch das betreuende Fachpersonal, wie Hebamme und Arzt/Ärztin, sind ebenso in erhöhtem Maße fachlich und emotional gefordert. Österreich, und hier insbesondere die Steiermark, liegt mit 3.4 Totgeburten pro 1000 Geburten im regionalen, wie auch im internationalen Vergleich, relativ gut. Ziel muss jedoch stets sein eine weitere Reduktion der Rate an Fetaltoden anzustreben. Mit dieser Zielsetzung wurden in dieser retrospektiven Studie alle intrauterinen Fruchttode der Jahre 2003 – 2011 in der Steiermark untersucht. Es wurde der Versuch unternommen aus den erhobenen Daten Schlüsse über Todesursachen zu ziehen, die dazu beitragen sollen, Strategien zu diskutieren, um Risikofaktoren rechtzeitig zu detektieren und entsprechende präventive Maßnahmen frühzeitig setzen zu können.

1.1. Was versteht man unter einer Totgeburt?

Die Definition einer Totgeburt variiert auf der ganzen Welt. Dies stellt insbesondere für die internationale Vergleichbarkeit statistischer Daten ein Problem dar, da sich die Anzahl der Fetaltode – je nach gezogener Definitionsgrenze – verändert. Erfolgt zum Beispiel die Abgrenzung zur Fehlgeburt bei einem fetalen Geburtsgewicht von 1000g oder einem Gestationsalter von 28 Schwangerschaftswochen (SSW) (1,2), so wird die Anzahl der Totgeburten drastisch niedriger sein, als bei einer determinierten Grenze von 350g Geburtsgewicht (3) oder einem Gestationsalter von 20 SSW (4,5). Allen Definitionen gemein ist, dass der Fetus zu keiner Zeit Lebenszeichen, wie z.B. Herzschlag, Atmung oder Pulsation der Nabelschnur, außerhalb des Mutterleibes aufweisen darf.

2. Grundlagen zum Thema

2.1. Wichtige Definitionen

2.1.1. Definition der WHO

Die World Health Organisation (WHO) hat zur Verbesserung der internationalen Vergleichbarkeit eine auf der ganzen Welt gültige Definition eingeführt. Dies dient sowohl der generellen Vergleichbarkeit internationaler Daten, als auch der Möglichkeit, eine gültige Aussage bezüglich der weltweiten Totgeburtenrate treffen zu können (1). Diese einheitliche Definition lautet wie folgt: Von einer Totgeburt spricht man, wenn ein Baby, welches zu keiner Zeit außerhalb des Mutterleibes Lebenszeichen besitzt, ein Gestationsalter von 28 SSW oder mehr erreicht hat, und/oder ein Geburtsgewicht von 1000g oder mehr aufweist (6). Das Gewicht entspricht in etwa dem einer termingerechten 28. SSW und wird in erster Linie in Entwicklungsländern verwendet, da in diesen Regionen das Gestationsalter häufig unbekannt ist. Zudem wird auch die Messung einer Scheitel-Fersen-Länge von ≥ 35 cm als Kriterium herangezogen.

2.1.2. Hebammengesetz in Österreich

Hinsichtlich dieser Arbeit gilt es nun aber eine einheitliche Definition zu finden, die zu einer nationalen und auch regionalen Vergleichbarkeit in Österreich bzw. der Steiermark herangezogen werden kann. Hierbei zu erwähnen ist, dass Österreich ein hoch entwickeltes Land mit, gemessen am internationalen Vergleich, exzellenter medizinischer Versorgung mit extrem niederschwelligem Zugang ist. Aus diesem Grund ist eine strengere Definition der Totgeburt im Vergleich zur weltweiten Definition (1), die auch in Entwicklungsländern gültig ist, zielführend. In Österreich wurde hierfür im Hebammengesetz eine allgemein gültige Definition der Totgeburt rechtlich verankert. Grundsätzlich dient diese Definition bzw. Beschreibung des Zustandes des Feten der Abgrenzung zur Lebendgeburt und zum Abort (Fehlgeburt). Die Regelung findet sich im Hebammengesetz HebG §8 Absatz 1:

„§8. (1) Hebammen haben jede Lebend- und Totgeburt innerhalb einer Woche der zuständigen Personenstandsbehörde anzuzeigen. Fehlgeburten sind nicht anzuzeigen. Die Anzeige hat neben den von der Personenstandsbehörde benötigten

Daten auch jene medizinischen und sozialmedizinischen Daten zu enthalten, die der Personenstandsbehörde ausschließlich zum Zweck der Übermittlung an das Österreichische Statistische Zentralamt bekanntgegeben werden. Bei der Anzeige sind folgende Geburtsfälle zu unterscheiden:

1. Lebendgeburt: als lebendgeboren gilt unabhängig von der Schwangerschaftsdauer eine Leibesfrucht dann, wenn nach dem vollständigen Austritt aus dem Mutterleib entweder die Atmung eingesetzt hat oder irgendein anderes Lebenszeichen erkennbar ist, wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder deutliche Bewegung willkürlicher Muskeln, gleichgültig, ob die Nabelschnur durchgeschnitten ist oder nicht oder ob die Plazenta ausgestoßen ist oder nicht;

2. Totgeburt: als totgeboren oder in der Geburt verstorben gilt eine Leibesfrucht dann, wenn keines der unter Z 1 angeführten Zeichen erkennbar ist und sie ein Geburtsgewicht von mindestens 500 Gramm aufweist;

3. Fehlgeburt: diese liegt vor, wenn bei einer Leibesfrucht keines der unter Z 1 angeführten Zeichen vorhanden ist und die Leibesfrucht ein Geburtsgewicht von weniger als 500 Gramm aufweist."

2.1.3. Internationale Vergleichbarkeit

Wie in den oberen Abschnitten bereits angesprochen ist durch diese unterschiedlichen Definitionen, die oftmals von Land zu Land, oder wie in den USA sogar von Bundesstaat zu Bundesstaat, variieren, die Vergleichbarkeit auf internationaler oder gar globaler Ebene sehr schwierig (7). Es werden verschiedenste Definitionen angewendet, die unterschiedliche Parameter, wie zum Beispiel Geburtsgewicht oder Schwangerschaftsalter oder auch die Körperlänge des Feten, miteinbeziehen. Hierbei ergibt sich hinsichtlich des Geburtsgewichts eine Breite von 350g (USA) bis zu 1000g (WHO). Das Gestationsalter variiert zwischen der 17. und 28. Schwangerschaftswoche (7–10). Würde man in Österreich die WHO Definition generell gelten lassen, so hätte man kaum Totgeburten und der Prozentsatz, der sich daraus ergeben würde, wäre folglich erheblich kleiner als es unter Verwendung des Hebammengesetzes ist.

Generell zeigen sich in den hochentwickelten und technisierten Ländern, in denen ein niederschwelliger Zugang zu medizinischer Versorgung besteht, ähnliche Definitionen, was eine internationale Vergleichbarkeit zwischen den High-Income Ländern ermöglicht (4,5). Will man nun die Totgeburtenraten auf internationaler

Ebene unter High-Income Staaten vergleichen, so ist dennoch die leichte Varianz zwischen den Definitionen bezüglich der Fetaltode zu berücksichtigen. So wird zum Beispiel in Finnland eine Totgeburt über ein Geburtsgewicht von $\geq 500\text{g}$ (dieselbe Grenze wie in Österreich) bzw. über ein Gestationsalter von ≥ 22 SSW (im Unterschied zu Österreich) definiert. Dort liegt die Totgeburtenrate bei 3,3 pro 1000 Geburten (11). Im Vereinigten Königreich hingegen gilt eine Definition von einem Gestationsalter ≥ 24 SSW. Die durchschnittliche Rate in England und Wales liegt bei 5,43/1000 ($\pm 0,25$), jedoch ist zu bemerken, dass nur Daten vom Zeitraum 2003 bis 2008 berücksichtigt sind (12). In Norwegen ist die Rate an Totgeburten niedriger mit durchschnittlich 3,52/ 1000 Geburten ($\pm 0,29$) und zeigt außerdem eine eher kontinuierliche Reduktion. Hierbei ist vor allem die deutlich strengere Definition bezüglich Totgeburten (ab einem Gestationsalter von 16 SSW) zu bedenken (13). In Australien liegt die Totgeburtenrate bei 7,36/ 1000 Geburten bei einem cut-off von ≥ 20 SSW oder einem Geburtsgewicht von $\geq 400\text{g}$ (14).

Somit können auch – getrennt von den HIC-Ländern – die Schwellen- und Entwicklungsländer untereinander verglichen werden. Für eine globale Vergleichbarkeit hat die Definition der WHO gesorgt (1,15,16).

2.1.4. Definition Abort

Wichtig ist des Weiteren die Abgrenzung zur Fehlgeburt (Abort). Hierbei ist in Österreich – und somit für diese Arbeit relevant – die strikte Abgrenzung vom Abort zum Fetaltod alleine über das Geburtsgewicht des Feten geregelt. Weder Gestationsalter, noch Scheitel-Fersen-Länge oder sonstige fetale Maße spielen eine Rolle. Geburten mit einem Geburtsgewicht unter 500g werden als Abort definiert und damit klar von Totgeburten abgegrenzt. Beiden Ausdrücken gemeinsam ist, dass als Voraussetzung dieser Begriffe zu keiner Zeit außerhalb des Mutterleibes ein Lebenszeichen vom Feten bestehen darf.

2.1.5. Definition Neonataltod

Ebenso ist die Abgrenzung zum Neonataltod wichtig. Wie bereits eingangs erläutert, kann hierbei das Hebammengesetz herangezogen werden. Dieses definiert eindeutig, dass der Fetus zu keiner Zeit außerhalb des Mutterleibes ein Lebenszeichen (z.B. Herzschlag, Atmung, Muskelzucken o.Ä.) aufweisen darf, um als Fetaltod zu gelten. Sollte das Kind auch nur für wenige Minuten Lebenszeichen

aufweisen, ist es per definitionem als Neonataltod zu werten und statistisch getrennt vom Fetaltod zu erfassen. Weiters spricht man vom frühen Neonataltod wenn das Kind innerhalb der ersten sieben Tage verstirbt. Beim späten Neonataltod handelt es sich um ein Todesereignis zwischen dem 7. und 28. Tag postpartum (17).

2.1.6. Definition der Zeitperiode perinatal

Der Begriff perinatal bezeichnet die Zeitperiode, in der der Fetus außerhalb des Mutterleibes als lebensfähig gilt (in etwa ab der 23. SSW) (7–9) bis 7 Tage nach der Geburt. Diese Bezeichnung wird im allgemeinen Sprachgebrauch, sowie in wissenschaftlichen Untersuchungen, vielfach verwendet, jedoch ist sie vom Begriff der Totgeburtsperiode zu unterscheiden. Hierbei wird zumeist die Anzahl der frühen Neonataltode miteinbezogen, was wiederum Aussagen bezüglich Ursachen, Outcome und Raten in ihrer Vergleichbarkeit erschwert.

2.2. Entwicklung

Die stetig zunehmende Dokumentationsqualität führt zu einer besseren Verfügbarkeit von relevanten und zuverlässigen Perinataldaten. Dies wiederum führt zu besseren Einschätzungen über Krankheiten und Todesfälle. Diese Entwicklung der HIC spiegelt sich in den Entwicklungsländern nicht wieder, wo unverändert hohe Dunkelziffern existieren (18). Da der Informationsgewinn, und des Weiteren die daraus resultierenden Studien und Schlüsse lückenhaft sind, können häufig nur grobe Schätzungen bezüglich eines Gesundheitsthemas vorgenommen werden. Zudem sind die Daten oftmals durch fehlende Informationen verfälscht, weswegen die genaue Datenlage unbekannt bleibt (3,19).

Ein Blick auf die regionale Verteilungskarte zeigt, dass die überwältigende Mehrheit (98%) der Totgeburten weltweit in Low-/Middle-Income Ländern vorkommen. Drei Viertel davon ereignen sich in Südasien und Afrika südlich der Sahara (3,20). In diesen Ländern ist die Datenqualität zumeist unvollständig, nicht standardisiert und in keinem einheitlichen Register erfasst. Außerdem existieren über 335 verschiedene Klassifikationssysteme (3,21,22), in denen verschiedene Parameter gewertet werden (3,22). Dies ist zum einen auf die, selbst in Gesundheitseinrichtungen vorherrschende, schlechte Dokumentationsrate und zum anderen auf den mangelnden Wissensstand des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich der Definitionen einer Totgeburt zurückzuführen (23). Aber auch die

oftmals fehlenden Informationen über das Gestationsalter stellen eine Hürde dar (24). Zudem ist in manchen Einrichtungen nicht einmal eine funktionierende Waage vorhanden, um wenigstens aufgrund des Geburtsgewichtes auf ein annähernd zutreffendes Gestationsalter schließen zu können (1). Weiters findet in diesen Ländern ein großer Anteil an Geburten – und somit auch Totgeburten – zu Hause statt und entzieht sich damit oft jeglicher Dokumentation (18). Die in manchen Bevölkerungsgruppen und ethnischen Minderheiten vorherrschende Tabuisierung dieses Themas stellt ein additives Problem dar. Daten bezüglich der weltweiten Inzidenz von Totgeburten beruhen daher in erster Linie auf Schätzungen von Gesundheitsorganisationen wie z.B. WHO, Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG), Saving Newborn Lives oder Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (GAPPS). Diese gehen von ca. 3,2 Millionen Totgeburten pro Jahr weltweit aus (3,16,25,26).

Trotz der hohen Zahl von geschätzt 3.2 Millionen Totgeburten, die sich jährlich ereignen (3,25,27), spielen Totgeburten in der globalen Gesundheitspolitik und internationalen Gesundheitsprogrammen kaum eine Rolle (28). Insbesondere schockierend ist, dass in den „Millenium Development Goals“ der UN Totgeburten keine Erwähnung finden (1,29). Zum Beispiel ist die Zahl der Totgeburten höher als die, der an HIV/AIDS verstorbenen pro Jahr (25,27), weswegen auch auf diesem Gebiet mehr Aufmerksamkeit angebracht wäre.

Schätzungen gehen davon aus, dass sich die Anzahl an Totgeburten weltweit der Anzahl an Neonataltoden annähert (30). Außerdem soll sie der Anzahl der Tode von Kleinkindern, also Kinder zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr, entsprechen (25).

2.2.1. Globale Betrachtung

Wenn man die Rate von Fetaloden weltweit in ihrer Gesamtheit betrachten möchte, so muss zwischen HIC und L/MIC unterschieden werden. Während in den High-Income Ländern seit den 1940er Jahren eine drastische Reduktion der Totgeburtenraten erzielt werden konnte, ist die Rate in Low-/ Middle-Income Ländern nach wie vor nahezu unverändert (3,20).

Probleme, wie etwa die „Unsichtbarkeit“ von Totgeburten (1,28,31,32), die „Tabuisierung“ der Thematik in Gesundheitsberichten, die Tatsache, dass Totgeburten nicht einmal in den Millenium Development Goals erwähnt sind

(32,33) und in den Statistiken zahlreicher Gesundheitsministerien nicht registriert werden, verkomplizieren den Prozess einer Weiterentwicklung des Themas.

Jedoch zeigte ein Vergleich von Totgeburtensraten 1995 und 2008, dass partiell sehr wohl eine Reduktion erreichbar ist. Die Erfolge variieren jedoch stark in den unterschiedlichen Staaten (1,20,31). China, wo seit 1995 eine Reduktion um 2/3 erreicht werden konnte, sticht hervor und zeigt damit, dass besseres Einkommen, vermehrte Aufmerksamkeit und steigende Ressourcen zu einem deutlichem Erfolg führen können (1,20).

Im Gegenzug dazu hat sich seit etwa 1980 die Rate an Totgeburten in HIC nur minimal verringert (31,34). Zurückzuführen ist dies vor allem auf die unzureichende Senkung der frühen antepartalen Todesfälle (20). Im Vergleich dazu kommt es viel seltener zum intrapartalen Versterben, also direkt unter der Geburt oder in Geburtsterminnähe (34–36). Dabei zeigte sich insbesondere bei intrapartalen Ereignissen (37) in 10-60% eine Assoziation mit einer suboptimalen Schwangerschaftsbetreuung (38–46). In den letzten 20 Jahren konnten Norwegen und Holland die größte Reduktion bezüglich der Raten der späten Fetaltode (>28.SSW) unter den High-Income Ländern erzielen. Norwegen hat hierbei generell die niedrigste Rate weltweit mit 2.2 Totgeburten auf 1000 Geburten (5).

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass die maternale und fetale Mortalität sicher einen Indikator für die Qualität eines Gesundheitssystems darstellt. Dies spiegelt sich in den Zahlen bzw. Raten an Fetaltoden vor allem im Vergleich zu Entwicklungsländern wider.

2.2.1.1. Strategien zur Reduktion von Fetaltoden

Um überhaupt Strategien entwickeln zu können, die zu einer Reduktion von Totgeburtensraten führen sollen, müssen zunächst die Ursachen und begünstigenden Faktoren für Fetaltode eingehend analysiert werden (47,48).

Die Interventionen, die erforderlich sind, unterscheiden sich in Staaten mit einer Rate von 30 Totgeburten pro 1000 Geburten deutlich von denjenigen, mit Raten von 5 pro 1000 Geburten (31). Die Nationen mit den höchsten Raten weltweit stehen in etwa dort, wo High-Income Staaten vor 100 Jahren waren. Dies ist größtenteils auf die Weiterentwicklung im geburtshilflichen Bereich, insbesondere auf das verbesserte Management in Notsituationen, zurückzuführen (49). Abgesehen

davon besteht meist ein Zusammenhang zwischen der Reduktion von Totgeburten und der gleichzeitigen Reduktion der maternalen und neonatalen Mortalität. Nicht nur die Qualität von Interventionen muss verbessert werden, sondern auch der Zugang zu lebensrettenden Maßnahmen muss gegeben sein (48,50,51).

Die frühzeitige Erkennung relevanter Schwangerschaftsrisiken stellt eine der wichtigsten Maßnahmen zur Reduktion von Fetaltoden dar. Ein weiterer Schwerpunkt, vor allem in Low-/Middle Income Ländern, ist die Bereitstellung des notwendigen Fachwissens und der benötigten Ressourcen für die Behandlung geburtshilflicher Notfälle (52,53). Zudem sollten in betroffenen Ländern antenatale Screeningmaßnahmen wie z.B. auf Syphilis, sowie eine Malariaprävention in malaria-endemischen Gebieten erfolgen (54–56).

In High-Income Nationen sollte ein Schwerpunkt auf die Zeitspanne vor der 37. SSW gelegt werden, da in dieser Zeit die meisten Totgeburten stattfinden. Insbesondere empfiehlt sich ein Screening auf Risiken, wie z.B. Wachstumsretardierungen, um gegebenenfalls eine rechtzeitige Entbindung durchführen, und dadurch die Mortalität der Feten senken zu können (5,51,57–60).

Neben den direkten Interventionen in einer Schwangerschaft erscheinen weitere Maßnahmen hinsichtlich Forschung, akkurater Datensammlung und Einforderns politischer Interessen, erforderlich. Dazu ist vor allem in Entwicklungsländern, in denen keine flächendeckende Gesundheitsvorsorge existiert, der politische Wille in diesem Sektor Geld zu investieren, einzufordern. Diese Gelder müssten in eine Basisinfrastruktur investiert werden, die ein klinisches Setting mit ausreichenden Ressourcen und geschultem Personal für eine adäquate Betreuung in Schwangerschaft und Geburt gewährleisten kann. Zum anderen ist eine vollständige Datensammlung wichtig, um genauere Häufigkeitsabschätzungen vornehmen zu können. Diese stellen wiederum die Grundlage zur Detektion jener Bereiche dar, in denen Handlungsbedarf herrscht, wie z.B. bei Screening und Behandlung von Syphilis. Dies könnte zur Vermeidung von resultierenden Komplikationen, wie z.B. der Fetaltod eine darstellt, beitragen (5).

2.2.1.2. Ziele der WHO bis 2020

Die World Health Organisation (WHO) hat auf Basis der aktuellen Raten an Fetaltoden zwei Ziele bis zum Jahr 2020 definiert.

Für High- Income Länder wird eine Reduktion auf unter 5 Totgeburten pro 1000 Geburten angestrebt. Zudem soll jede vermeidbare Totgeburt auch tatsächlich vermieden werden (31).

Für Low-/Middle Income Staaten lautet das Ziel, die Anzahl an Totgeburten um mindestens die Hälfte zu reduzieren. Dies erscheint im ersten Moment ein überambitioniertes und eher unrealistisches zu sein, jedoch konnten vereinzelt Staaten bereits zeigen, dass dieses Ziel erreichbar ist (1,20). Als Voraussetzung für die Realisierung dieses Ziels erscheint eine Kooperation auf lokaler, nationaler und internationaler, sowie staatlicher und nicht-staatlicher Ebene erforderlich (28).

Auf der internationalen Ebene bedeutet dies, dass das Ziel der Senkung der Totgeburten in maternalen und fetalen Gesundheitsinitiativen flächendeckend enthalten sein muss. Zudem ist das Aufscheinen in internationalen Gesundheitsberichten mit akkuraten Zahlen, sowie Ursachenfindung für Fetaltode unerlässlich. Darauf basierend sollte es möglich sein, Gesundheitsmodelle so zu adaptieren, dass sich das Ziel einer Reduktion der Totgeburtenrate darin widerspiegelt.

Landesweite Register zur Erhebung von Totgeburten und deren Risikofaktoren erscheinen notwendig, um Risikoschwangerschaften identifizieren zu können und diese in weiterer Folge einer engmaschigen und professionellen Betreuung zuzuführen. Im engeren Umfeld, auf lokaler Ebene, wären ein adäquates Management für Schwangerschaft und Geburt, sowie die Sicherung des Transportes in eine angemessene Einrichtung zum Zeitpunkt der Geburt, zu gewährleisten (31).

2.2.2. Entwicklung in Österreich

Österreich zählt nicht nur zu den High-Income Ländern, sondern auch unter diesen zu einem der höchst entwickelten Staaten mit hervorragender medizinischer Versorgung und Infrastruktur, die zudem jedermann zugänglich ist.

Geburtshilfliche Daten aus dem Jahr 1887 und 1987 wurden aus dem Archiv Graz ausgehoben und verglichen, und zeigten erhebliche Unterschiede und Entwicklungen. Im Jahre 1887 fanden etwa noch 85% aller Geburten zu Hause statt, während heute der Prozentsatz der Hausgeburten in etwa bei 0.46% liegt (61). Hierbei sei erwähnt, dass der Grazer Prozentsatz von 1887 in etwa dem aktuellen

Anteil der Hausgeburten zahlreicher Entwicklungsländer entspricht (62). Damit einhergehend lag die Totgeburtenrate damals bei 6.7%. Im Vergleich dazu lag sie 1987 bei 0.35%. Zudem waren wesentlich mehr Feten bereits mazeriert (2.7% vs. 0.26%), was auf ein schon länger zurückliegendes Versterben des Feten in utero hinweist (61).

Bei der Betrachtung der letzten 3 Dekaden kann man generell ein Sinken der Rate an Totgeburten verzeichnen. Dies liegt insbesondere an den großen Fortschritten in der Geburtshilfe und der Neonatologie, sowie hierbei im Speziellen bei der Einführung von Intensivstationen für Neugeborene (63).

Lediglich im Jahr 1995 war ein Anstieg der Totgeburtenrate um beinahe 1 Totgeburt pro 1000 Geburten zu verzeichnen. Dies kann jedoch auf eine Gesetzesänderung bezüglich der Definition eines Fetaltodes zurückgeführt werden. Vor 1995 wurde jeder Fetus, der eine Körperlänge von weniger als 35cm (dies entspricht in etwa einem Gewicht von 1000g) aufwies, als Abort bezeichnet, und war somit nicht in der Statistik der intrauterinen Fruchttode enthalten (64). Seit 1995 gilt das Hebammengesetz in der derzeit gültigen Fassung, welches besagt, dass jeder Fetus, der mehr als 500g besitzt, als Totgeburt zu werten ist und dementsprechend statistisch erfasst werden muss.

Seit einigen Jahren befinden sich die absoluten Zahlen der intrauterinen Fruchttode, sowie der Anteil an den Gesamtgeburtenzahlen jedoch in Stagnation (34). Es erscheint fraglich, ob die gegenwärtigen Raten überhaupt noch viel weiter gesenkt werden können, da trotz der sorgfältigen geburtshilflichen Überwachung immer noch unerwartete und teilweise unerklärbare intrauterine Todesfälle vorkommen. Eventuell könnten einschlägige Studien dazu dienen, die risikoadaptierte Schwangerenbetreuung zu optimieren (5,10,21).

Verglichen mit den skandinavischen Ländern liegt Österreich bezüglich der Rate an intrauterinen Fruchttoden bei vergleichbarer Dokumentationsqualität zurück, weswegen davon ausgegangen werden kann, dass eine Verbesserung möglich ist. Außerdem zeigte sich dort nach wie vor ein Trend zur weiteren Senkung der Rate in den letzten Jahren (5).

Zudem sind auch innerhalb Österreichs Unterschiede in den verschiedenen Bundesländern zu verzeichnen (65). Diskussionspunkt hier insbesondere wirft die Frage Zentrum vs. Peripherie auf.

Im internationalen Vergleich schneidet Österreich bezüglich der Identifizierung einer Todesursache bei Fetaltoden sehr gut ab. In etwa 80% der Fälle konnte in einer Studie eine Todesursache gefunden werden. Als häufigste Ursache konnte in 40% eine schwere Schwangerschaftsvergiftung ausgemacht werden, die in weiterer Folge zu einer chronischen, nutritiven Plazentainsuffizienz führt. Der logische Schluss führte zu der Hypothese, dass eine frühe Erkennung einer Plazentainsuffizienz und ein dementsprechendes Management in einer solchen Schwangerschaft eine weitere Reduktion der Totgeburtenszahlen zulässt. Weitere Datensammlungen und Studien, die interdisziplinäres und Bundesländer-übergreifendes Vereinen von Informationen voraussetzen, müssen also folgen, um weitere vermeidbare Risiken und Ursachen zu identifizieren und so die Anzahl an Fetaltoden zu senken (66).

Zur Qualitätssicherung der Daten in Österreich sind daher eine Zusammenführung von Informationen und das Vereinheitlichen der Begriffe und Definitionen, sowie der durchzuführenden Untersuchungen post mortem, unerlässlich. Aus diesem Grund wurde 2005 in Österreich ein Geburtenregister eingeführt, in dem Informationen von 79 österreichischen Abteilungen vorhanden sind (67). Dieses Register erfasst erstmals zentral eine Vielzahl an Perinataldaten, jedoch ist insbesondere eine bessere Darstellung postmortal gewonnener Erkenntnisse erstrebenswert.

2.2.2.1. Begriffserklärungen zur besseren Vergleichbarkeit

Um vergleichende Studien durchzuführen, bedarf es einiger Begriffsdefinitionen, um relevante Parameter sinnvoll statistisch auswerten zu können. Auch auf internationaler Ebene wäre analog eine einheitliche Begrifflichkeit wünschenswert. Bezüglich folgender Definitionen herrscht zumindest national vollkommene Übereinstimmung, was seit 1.1.2008 verbindlich festgehalten ist (67):

Geburtsbeginn: Der Geburtsbeginn geht mit dem Beginn der Geburtswehen einher. Diese wiederum stellen den Beginn von sich wiederholenden, regelmäßigen Wehen dar, die zu einer Eröffnung des Muttermundes führen und daher auch als geburtsrelevante Wehen bezeichnet werden.

Geburtseinleitung: Jeder iatrogener Versuch, sei es medikamentös mit Oxytocinen/ Prostaglandinen oder mechanisch/artifiziell, um die Geburt einzuleiten (um zu geburtsrelevanten Wehen zu führen).

Primäre Sectio: eine durchgeführte Sectio (Schnittentbindung) ohne vorher in irgendeiner Art und Weise stattgefundenem Geburtsbeginn.

Sekundäre Sectio: Kann ebenso eine geplante sein, jedoch mit bereits vorangegangenen Geburtsbeginn, entweder im Sinne eines Blasensprungs oder mit Einsetzen der Geburtswehen, oder aber auch nach frustriertem Einleitungsversuch.

2.2.2.2. Aktuelle Zahlen der Statistik Austria

Jedes Jahr veröffentlicht die Statistik Austria das Demographische Jahrbuch (68), in dem unter anderem auch die Anzahl an Lebend- und Totgeburten in Bezug auf 1000 Geburten zu finden sind. Insbesondere interessant sind die Vergleiche auf nationaler Ebene zwischen den einzelnen Bundesländern. So liegt die Zahl der Totgeburten in Österreich im Jahr 2011 bei 3.76 pro 1000 Geburten, dies entspricht in absoluten Zahlen 294 Totgeburten (68). Die Steiermark liegt auf Platz 3, hinter Salzburg und Vorarlberg, mit einer Zahl von 3.4 Totgeburten pro 1000 Geburten. Die Gesamtanzahl liegt bei 35 Fetaltoden im Jahr 2011. Seit dem Jahr 2006 schwankt die Rate zwischen 4.6 (2009) und 2.5 (2008) Fetaltoden pro 1000 Geburten und zeigt keine eindeutige Tendenz zur Reduktion.

Salzburg und Vorarlberg sind gleich auf und weisen eine Rate von nur 2.4 im Jahr 2011 auf. Worauf diese niedrigen Raten zurückzuführen sind, bleibt unklar. In Vorarlberg zeigen sich in den letzten Jahren (seit 2006) immer wieder starke Schwankungen mit Raten zwischen 4.9 und 1.6 Totgeburten/ 1000 Geburten, weswegen nicht von einer generellen, kontinuierlichen Reduktion ausgegangen werden kann. In Salzburg jedoch zeigt sich eine annähernd kontinuierliche Tendenz zur Reduktion der Rate, was eher auf eine tatsächliche Verbesserung der Totgeburtenrate schließen lässt. Hierbei ist Salzburg bereits mit Norwegen vergleichbar, das mit einer Rate von 2.2 weltweit auf Platz 1 liegt.

2.3. Abklärung und Management

Die Aufarbeitung aller bereits präpartal vorhandenen Informationen aus den bis dahin erfolgten Untersuchungen, sowie neu zu akquirierende Informationen durch die Obduktion des Feten, eine makro- und mikroskopische Untersuchung der Plazenta, gegebenenfalls ein genetisches Screening und/oder eine laborchemische und mikrobiologische Untersuchung, sind notwendig, um eine Ursachenforschung zu ermöglichen (69–73). Dafür sollten möglichst einheitliche Definitionen verwendet werden, sowie die Auswahl der untersuchten Parameter einem dafür konzipierten Schema unterliegen (31).

2.3.1. Evaluation

Intrauteriner Fruchttod aus unerklärlicher Ursache ist leider nach wie vor eine häufige Bezeichnung für den Grund des Fetaltodes. Auch in High-Income Ländern werden bis zu 2/3 nach wie vor als solche kategorisiert. Um den hohen Prozentsatz an schlussendlich unerklärten Todesfällen zu reduzieren, sollte eine systematische und gut-definierte Evaluierung, die international zu etablieren ist, erfolgen (72,74). Ziel muss eine allgemein gültige Guideline für die Aufarbeitung nach intrauterinem Fruchttod sein, die ein Minimum an kostenintensiven Tests umfasst (49,69–72,75,76).

Die Ursache zu detektieren hilft nicht nur den Eltern das Geschehene besser zu verstehen, um so einen leichteren Umgang mit dem Verlust zu ermöglichen, sondern stellt zusätzlich eine Hilfe bei der Determinierung des Wiederholungsrisikos dar. Dies wiederum führt generell zu einer besseren Risikoeinschätzung in weiteren Schwangerschaften und lässt gegebenenfalls ein angepasstes Schwangerschafts- und Geburtsmanagement zu (77).

Für eine systematische Evaluation empfiehlt es sich eine Einteilung in Subgruppen, wie z.B. „Inspektion des Feten“, „maternale Laboruntersuchungen“, „fetale Autopsie“, „Plazentauntersuchung“, „genetische Analyse“ und „weitere Untersuchungen“, vorzunehmen.

Bei der Inspektion des Feten ist insbesondere auf Auffälligkeiten bzw. Fehlbildungen zu achten. Weiters kann im Groben auf den Zeitpunkt des Todes

durch die folgenden Anzeichen geschlossen werden, da dieser zumeist nicht sonographisch oder kardiotokographisch ermittelt werden kann (78):

- Eine braune oder rote Verfärbung der Nabelschnur oder eine Desquamation von ≥ 1 cm lässt auf einen Tod, der vor mindestens 6 Stunden stattgefunden hat, schließen.
- Eine Desquamation von Gesicht, Rücken oder Abdomen deutet darauf hin, dass der Fetus mindestens 12 Stunden tot ist.
- Eine Desquamation $\geq 5\%$ vom gesamten Körper oder ≥ 2 Körperzonen lässt auf ein Mindestzeitintervall von 18 Stunden schließen.
- Eine braune Hautverfärbung bedeutet mindestens 24 Stunden post mortem.
- Eine Mumifikation (ledrige Haut, dunkelbraun verfärbtes Gewebe,...) bedeutet, dass der Tod mindestens 2 Wochen zurückliegt (79).

Generell wird kontrovers diskutiert welche Parameter bei einer maternalen Laboruntersuchung essentiell sind und welche nur bei bestimmter Indikation evaluiert werden sollen. Dabei sollte zusätzlich eine Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Rechnung erfolgen. Ein Test zum Ausschluss oder Bestätigung einer fetomaternalen Hämorrhagie, wie zum Beispiel der Kleihauer-Betke Test, sowie eine Urinuntersuchung, ein Blutbild, Nüchtern-Glucose und HbA1c, Syphilisscreening, sowie ein Antikörper Suchtest sind in einem modernen klinischen Setting obligat (49,69,71,76). Eine Schilddrüsenhormonbestimmung, Lupus Inhibitor- und Cardiolipin-AK Screening, Leberfunktionstests, sowie ein Screening auf Thrombophilien sollten nur bei speziellem Patientengut, das klinisch verdächtig ist, untersucht werden.

Sowohl für die Plazentauntersuchung, als auch für die fetale Autopsie ist eine gute Dokumentation essentiell, welche Fotografien von Malformationen, Resultate von erfolgten Bildgebungen, Auffälligkeiten jeder Art, sowie relevante negative Ergebnisse umfasst (72,80–82). The Autopsy Committee of the College of American Pathologists hat eine Guideline publiziert, welche Pathologen als Hilfestellung für die Durchführung einer perinatalen Autopsie dienen soll (75). Darin sollten an erster Stelle die unmittelbar nach der Geburt gewinnbaren Daten, wie z.B. fetale Messungen (genaues Geburtsgewicht, Körperlänge, Scheitel-Steiß-Länge, Zirkumferenzen,...), Inspektion des Feten, der Plazenta (inklusive Gewicht) und der Nabelschnur, enthalten sein. In weiterer Folge ist eine histologische Aufarbeitung

der Plazenta, der Nabelschnur (Anzahl der NS-Gefäße, Länge der NS), eventuell bakterielle Kulturen aus der Plazenta, und eine pathologische Untersuchung des Feten zu fordern.

Additiv können bei bestimmten Fragestellungen bildgebende Verfahren – konventionelle Röntgenuntersuchungen oder auch MRI – von Nutzen sein. Vor allem das MRI stellt hierbei eine gute Alternative zur Autopsie dar, sollten die Eltern diese verweigern (83,84).

Für eine Karyotypisierung erzielen Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie eine höhere Rate an vitalen Zellen, die für eine erfolgreiche Kultur und somit für eine Karyotypisierung erforderlich sind, als von entnommenen Proben von der Haut oder dem NS-Blut nach der Geburt eines intrauterinen Fruchttodes (80-100% Erfolgsrate bei Amniozentese vor der Geburt vs. 10-30% Erfolgsrate bei Proben, die nach der Geburt entnommen wurden) (85,86). Im Falle einer bereits moderat vorhandenen Autolyse können die Nabelschnur oder die Chorionplatte herangezogen werden, um eine Karyotypisierung zu vollziehen (87).

Eine holländische Studie versuchte herauszufinden, welche Untersuchungen und Tests verhältnismäßig am einfachsten durchzuführen und zugleich am wertvollsten bei der Findung einer Todesursache sind (72). Wie oft ein bestimmter Test post mortem durchgeführt wurde, variierte von 98.7% für Plazentauntersuchungen bis zu lediglich 3.2% für die externe fetale Untersuchung durch einen Experten. Dabei zeigten sich die Untersuchung der Plazenta mit 95.7%, eine Autopsie des Feten mit 72.6% und eine zytogenetische Analyse mit 29.0% als die drei zielführendsten Tests zur Determinierung der im Fruchttod endenden Grunderkrankung. Zusätzlich wurden als Hauptursachen der intrauterinen Fruchttode eine pathologische Plazenta (65.2%), eine kongenitale Anomalie (4.8%) und eine Infektion (1.8%) gefunden, jedoch verblieben 23.2% nach wie vor als Fetaltode unbekannter Todesursache.

2.3.2. Management für folgende Schwangerschaften

Studien zeigen, dass in Folgeschwangerschaften nach einem intrauterinen Fruchttod häufiger ungünstige Outcomes, wie zum Beispiel Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht oder auch Wachstumsretardierungen und postpartale Blutungen, vorkommen (88–91). Ebenso ist die Rate an Interventionen, wie z.B. die frühere

Geburtseinleitung, vaginal operative Entbindung und Sectio, höher (92). Jedoch variiert das Wiederholungsrisiko für eine Totgeburt – je nach Bericht – zwischen einer 2fachen und 10fachen Erhöhung (93).

Umfragen bei Müttern bzw. Eltern, die eine Totgeburt erlitten haben, zeigten, dass sich fast alle (93.3%) zusätzliche Untersuchungen in einer Folgeschwangerschaft wünschen. Ebenso zeigte sich, dass eine vor dem Termin stattfindende Geburt von den meisten (81.0%) gewünscht wird (94).

Gordon et al. (95) untersuchte ebenso das Risiko für eine Totgeburt in einer Folgeschwangerschaft. Demnach ist das Risiko für einen wiederholten intrauterinen Fruchttod in der Folgeschwangerschaft in etwa doppelt so hoch, jedoch erreichte diese Aussage keine statistische Signifikanz. Hingegen konnte mit einer hazard ratio (HR) von 1,73 eine signifikante Assoziation zwischen einem SGA-Kind in der ersten SS und dem Totgeburtenrisiko in der Folgeschwangerschaft gefunden werden. Eine ähnliche, nicht signifikante, Erhöhung des Risikos ergab sich bei einer vorangegangenen Frühgeburt (unter 37. SSW). Das höchste Risiko jedoch für eine Totgeburt in einer nachfolgenden SS zeigten diejenigen, die in der ersten SS beides aufwiesen (SGA-Kind und Frühgeburt) mit einem absoluten Risiko von 7,19/1000. Eine erhöhte Aufmerksamkeit und Betreuung in einer Folgeschwangerschaft sollte daher bei diesen Frauen angestrebt werden.

2.3.3. Vorgehen bei intrauterinem Fruchttod ab der 20+0 SSW in Graz

Um ein einheitliches Vorgehen an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz zu gewährleisten, wurde ein Schema zur Abklärung bei intrauterinem Fruchttod erstellt. (96).

Initial bei der Aufnahme werden Blut- und Harnproben abgenommen, die im nächsten Absatz genauer beschrieben werden. Zudem sind eventuell fehlende Laboruntersuchungen vom Mutter-Kind-Pass zu ergänzen, wie zum Beispiel Screening auf Lues, HIV, Toxoplasmose oder ein Antikörper Suchtest. Wenn der dringende Verdacht auf Drogeneinfluss besteht, muss danach ebenso gescreent werden. Zervikale/vaginale Abstriche müssen ebenso entnommen werden.

Nachdem sich die Totgeburt ereignet hat, muss eine genaue Inspektion und Fotodokumentation des Feten auf externe Auffälligkeiten und Fehlbildungen

durchgeführt werden. Zusätzlich ist eine erste makroskopische Inspektion der Nabelschnur und Plazenta auf Auffälligkeiten wie zum Beispiel NS-Knoten, vorzeitige Plazentalösung, etc. unerlässlich.

Eine Plazentahistologie, sowie eine Obduktion des Feten sollten durch die Pathologie erfolgen. Sollte eine Einwilligung der Eltern nicht gegeben sein, kann alternativ, oder aber auch zusätzlich, ein post mortem MRI gemacht werden. Eine fetale Biopsie aus dem Oberschenkel ist bei spezieller Indikation für eine Karyotypisierung gemeinsam mit einer maternalen Blutprobe zu entnehmen.

Der letzte wichtige Punkt stellt die Besprechung der Untersuchungsergebnisse und Mitteilung der ermittelten Todesursache dar. Sollten zum Zeitpunkt der Entlassung der Mutter noch nicht alle Ergebnisse eingelangt sein und eine kausale Erklärung für den Fetaltod nicht möglich sein, ist ein Besprechungstermin nach etwa 2 Monaten zu vereinbaren. Sollte der Wunsch nach einer erneuten Schwangerschaft bestehen, muss über eine möglicherweise aus den Ergebnissen resultierende Vorgehensweise gesprochen werden.

2.3.4. Maßnahmen zur Abklärung bei intrauterinem Fruchttod in Graz

Die gewonnenen Blut- und Gewebeproben werden in verschiedenen Laboreinheiten analysiert. Diese sind folgende (97):

Hämatologie, Gerinnung und Molekularanalytik: Abklärung von hereditären Thrombophilien (Faktor-V-Leiden, Prothrombin, MTHFR 677, Protein C, Protein S, Lupus Inhibitor, Faktor VIII, Faktor IX, Anti Phospholipid AK)

Klinische Immunologie: Cardiolipin-Antikörper Screening

Nuklearmedizin: Thyroidhormone, IFN- γ , sowie Interleukin 2 und 6 werden analysiert

Notfall- und Basisdiagnostik: Gestoselabor (inklusive Glucose und Antithrombin)

Blutgruppenserologie: HLA Klasse 1 und 2

Chemische Labordiagnostik: HbA1c und Homocystein

Mikrobiologie: Virusstatus wird erhoben (v.a. TORCH, Streptokokken B-Abstrich, Listerien)

Klinisches Labor: Abstriche für Chlamydien, Trichomonaden, Soor und Gardnerella werden analysiert

Humangenetik: zur Karyotypisierung werden eine Biopsie vom Oberschenkel des Feten, sowie eine maternale Blutentnahme verwendet

2.4. Häufigste Ursachen

Die Häufigkeit der unterschiedlichen Ursachen für einen intrauterinen Fruchttod variiert zwischen High-Income und Low-/Middle-Income Staaten. Die führenden Ursachen für einen Fetaltod in den Industriestaaten sind zum Beispiel genetische Anomalien, Wachstumsrestriktionen in Assoziation mit einer plazentaren Minderversorgung und maternale Krankheiten, wie z.B. Adipositas und Nikotinabusus (5,57,98,99). Hingegen stellen in Schwellen- und Entwicklungsländern eher ein prolongierter Geburtsverlauf, Präeklampsie/Eklampsie, eine Abruption placentae und Infektionen die häufigsten Ursachen dar (1,100).

Eine amerikanische Studie, die Fälle von Totgeburten zwischen 2006 und 2008 untersuchte, zeigte in 60.9% eine wahrscheinliche Ursache und in 76.2% eine mögliche und/oder wahrscheinliche Ursache auf. Die häufigsten Ursachen waren eine geburtshilfliche Komplikation (z.B. Abruption placentae), Frühgeburt, sowie Mehrlingsschwangerschaften (29.3%). Eine plazentare Pathologie wurde in 23.6% der Fälle, eine maternale oder fetale Infektion in 12.9%, Nabelschnurkomplikationen in 10.4%, hypertensive Erkrankungen in 9.2% und andere maternale medizinische Krankheiten in 7.8% gefunden (101). Ebenso zeigte eine Wiener Studie ähnliche Ergebnisse, jedoch liegt der Untersuchungszeitraum wesentlich länger zurück (zwischen 1976 und 1979). Hierbei konnten in 80% der Fälle eine Ursache gefunden werden. Rund 40% – und damit die häufigste Assoziation mit dem Fetaltod – wurden auf eine chronische Plazentainsuffizienz zurückgeführt. In 12.5% wurde eine ascendierende intrauterine Infektion gefunden, welche vor allem mit E.coli, Enterokokken und anaeroben Bakterien vergesellschaftet war (66).

In den folgenden Abschnitten wird primär auf die für Industriestaaten relevanten Ursachen eingegangen.

2.4.1. Infektionen

In der Schwangerschaft können verschiedenste Erreger, die außerhalb der Schwangerschaft oft klinisch bedeutungslos sind, zu einer Schädigung des Feten bis hin zur Fehl- oder Totgeburt führen. Aus diesem Grund sollten vor allem die prädominanten, urogenitalen Infektionen, aber auch andere in einer Schwangerschaft detektierten Infektionen frühzeitig behandelt werden (102). Die präkonzeptionelle Abklärung von bestimmten Titern (z.B. Röteln) und gegebenenfalls aktive Immunisierung würde hier zu einer Risikominimierung führen.

Diesbezüglich gibt die englische Abkürzung „TORCH“ eine Zusammenfassung der, in der Schwangerschaft häufigen und zu einer Schädigung des Feten führenden, Infektionen. Diese umfasst **T**oxoplasmosis, **O**thers (wie zum Beispiel Syphilis, Malaria, Chlamydien, Trichomonaden, Soor, Gardnerella, Parvovirus B19, β -hämolisierende Streptokokken, HIV, Listerien, Mumps, Masern), **R**ubella, **C**ytomegalo Virus und **H**erpes simplex Virus. Viren und Protozoen sind häufig die Ursache für eine Schädigung des Feten pränatal, wohingegen Bakterien im Vordergrund der perinatalen Infektionen stehen. Entscheidend ist außerdem der Infektionszeitpunkt. Eine frühe Infektion (3.-14.SSW) führt häufig zum Abort, kann aber auch für einen späteren intrauterinen Fruchttod verantwortlich sein, da sie in dem frühen Stadium der Embryonalentwicklung zu Blasto- und Embryopathien führen kann (103). Im Gegensatz dazu tritt das Amnioninfektionssyndrom (AIS) zumeist später in der Schwangerschaft durch aufsteigende Keime nach Blasensprung auf. Das AIS ist eine unspezifische Infektion der Fruchthöhle, bei der die Chorionamnionitis Folge einer bakteriellen Besiedelung durch aufsteigende vaginale Keime ist. Zumeist handelt es sich dabei um gramnegative Stäbchen (vor allem E.coli), Staphylokokken oder β -hämolisierende Streptokokken.

2.4.1.1. Virale Infektionen

Bei den viralen Infektionen stehen vor allem Cytomegalo Virus (CMV), Herpes simplex Virus (HSV), der Rötelnvirus, Humanes Immunodefizienz Virus (HIV) und Parvovirus B19 im Vordergrund.

2.4.1.1.1. CMV

In der Schwangerschaft ist CMV die häufigste pränatale Virusinfektion. In der Regel verläuft die Infektion der Mutter asymptomatisch. Durch eine transplazentare Übertragung kann sie für den Feten jedoch erhebliche Auswirkungen haben. Kommt es zu einer Erstinfektion im 1. Trimenon, so kann diese zu Fehlbildungen vor allem des Herz-Kreislauf-Systems, des Gastrointestinaltraktes oder des muskuloskelettalen Apparates führen. Besteht die Infektion unter der Geburt, so kommt es zur kongenitalen Zytomegalie, die mit Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, petechialen Blutungen und physischen, sowie psychischen Retardierungen einhergehen kann (102–104). Neben der bekannten direkten viralen zytopathischen Schädigung am Feten, wird zudem eine indirekte Schädigung auf Basis einer Immundysregulation der Plazenta vermutet. Die CMV-induzierte Zytokinmodulation als potentieller Faktor für eine initiiierende und/oder exazerbierende Wirkung auf Plazenta und Fetus muss daher angenommen werden (105).

2.4.1.1.2. Rubella

Der Rötelnvirus ist ein RNA-Virus und wird durch Tröpfcheninfektion und – in diesem Kontext relevant – transplazentar übertragen. Zur pränatalen Infektion kommt es während der Virämie der Mutter. Entscheidend hierbei ist wiederum der Zeitpunkt der auftretenden Infektion. Je früher die Infektion auftritt, desto wahrscheinlicher die Schädigung des Feten und desto schlimmer die Folgen für den Feten. Im ersten Trimenon kommt es bei Infektion der Mutter in bis zu 30% zu einer Röteln-Embryopathie, die mit der so genannten Gregg'schen Trias (Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit, Herzfehler) einhergeht. Bei einer Infektion nach der 17.SSW (2. Trimenon) kommt es zwar meistens zu einer pränatalen Rötelninfektion, jedoch tritt selten eine fetale Schädigung auf (102–104).

2.4.1.1.3. HSV

Der Herpes simplex Virus kann in zwei serologisch verschiedene Subtypen, HSV-Typ 1 und HSV-Typ 2, unterteilt werden. Typ 1 ist größtenteils verantwortlich für Herpes labialis und Gingivostomatitis, kommt in 1% zu einer klinischen Manifestation und hat einen hohen Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung. Typ 2 hingegen führt zum Herpes genitalis und zeigt eine niedrigere Prävalenz als Typ 1

(102–104). Die pränatale Herpesinfektion ist vor allem mit Abortgeschehen, aber auch mit dem Fetal Tod assoziiert. Außerdem führt er in seltenen Fällen zu Hautnarben, ophthalmologischen Auffälligkeiten und neurologische Auswirkungen (106). Eine Infektion mit Herpes genitalis unter der Geburt kann mit einer neonatalen Infektion einhergehen und zu schweren Komplikationen, wie z.B. neonataler Herpessepsis oder eine Meningoencephalitis herpatica, führen (103). HSV scheint, laut verschiedenen Forschern, plazentagängig zu sein und so zu einer plazentaren Infektion zu führen, die sich in einer Deziduitis und Villitis äußert (106).

2.4.1.1.4. HIV

Das human immunodeficiency virus, HIV, ist ein Retrovirus, und kann, nachdem er durch parenterale Inokulation von Körperflüssigkeiten übertragen wurde, über Zeldestruktion und diverse Autoimmunphänomene zu einer zellulären Immunschwäche führen. Der genaue Zeitpunkt und Weg der Transmission von der Mutter auf den Feten ist nicht gänzlich geklärt, jedoch kommt es erst spät in der Schwangerschaft bzw. unter der Geburt zu einer fetalen Infektion. Zudem scheinen Wehentätigkeit, sowie Frühgeburt und Blasensprung zu einem höheren Infektionsrisiko beitragen. Aus diesem Grund wird bei einer HIV-infizierten Schwangeren in Industriestaaten eine primäre Schnittentbindung zwischen der 36. und 38. SSW durchgeführt. Dadurch kann die perinatale Virusübertragung auf 1-2% der Fälle reduziert werden (102–104). In einer Studie wurden Zusammenhänge zwischen einer Schwangeren mit HIV und des Auftretens einer Totgeburt untersucht. Dabei stellte man fest, dass die Rate an Totgeburten von 2.6/1000 auf 3.19/1000 steigt, wenn eine hohe maternale Viruslast und eine, für diese Krankheit typische, Symptomatik besteht (107). Außerdem zeigte sich, dass Feten, die sich intrauterin infizieren, eine schlechtere Prognose haben als Kinder, bei denen eine Infektion über die Muttermilch erfolgt.

2.4.1.1.5. Parvovirus B19

Das humane Parvovirus B19, umgangssprachlich als Ringelröteln bekannt, wird über Tröpfcheninfektion, Blutprodukte oder transplazentar übertragen. Es liegt in der Bevölkerung eine relativ hohe Durchseuchungsrate von etwa 50% vor. Diese Infektion ist beim gesunden Erwachsenen beinahe bedeutungs- und symptomlos. Erfolgt jedoch eine Erstinfektion während der Schwangerschaft, so kann es zu einer

massiven fetalen Anämie aufgrund einer Störung in der Erythropoese kommen, und so zu einem Hydrops fetalis führen. Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes liegt dabei deutlich unter 10%. Bei schweren Fällen sind eine Chordozentese, eine intrauterine Bluttransfusion oder eine Immunglobulingabe erwägenswert (102–104). In einer dänischen Studie konnte eine hohe Detektionsrate von Parvovirus-B19-infizierten Feten in Schwangerschaften mit schlechtem Outcome aufgezeigt werden. Dabei zeigte sich in 8.8% der Fälle diese Infektion als Ursache des letalen Ausgangs (108).

2.4.1.2. Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen spielen vor allem in der späten Schwangerschaft, insbesondere bei (vorzeitigem) Blasensprung, eine große Rolle. Zumeist kommt es zu einer ascendierenden Entzündung, die von vaginal bzw. zervikal ihren Ursprung nimmt, und so zur Frühgeburtlichkeit führt. Dabei geht man davon aus, dass der urogenitale Keim in der Amnionhöhle eine Entzündungsreaktion hervorruft, die über eine Strukturdesintegrität zum Blasensprung führt (102,103). Während in Mitteleuropa Infektionen mit Chlamydien, Listerien, Gonokokken und Gardnerella prädominieren, spielt in den Entwicklungsländern die Syphilis-Infektion eine große Rolle. Bei der Aufarbeitung eines intrauterinen Fruchttodes ist eine Suche nach Infektionen daher essentiell (109).

2.4.1.2.1. Syphilis

Syphilis, oder auch Lues, gehört zu den sexuell übertragbaren Krankheiten, oder kurz STDs (sexually transmitted diseases), und wird durch den Keim *Treponema pallidum* hervorgerufen. Erfolgt eine pränatale Infektion, so ist der Zeitpunkt der Transmission entscheidend. Je früher sich der Fetus infiziert, desto schwerwiegender sind die Folgen, die von Früh- bis hin zu Fehl- oder Totgeburt reichen. Meist erfolgt die Infektion transplazentar im Stadium II der Bakteriämie der Mutter, und nur selten während der Geburt durch eine syphilitische Läsion. Eine Screeninguntersuchung auf Syphilis mithilfe eines TPHA-Tests (*Treponema pallidum* Hämagglutinationstest), sowie gegebenenfalls eine adäquate Behandlung der Infektion ist daher möglichst früh in der Schwangerschaft indiziert, um schweren Komplikationen vorzubeugen. Therapie der Wahl ist Penicillin (102–104).

2.4.1.2.2. Listerien

Die für eine Listeriose verantwortlichen Keime sind *Listeria monocytogenes* und führen bei der Schwangeren zu einer unspezifischen, grippeähnlichen Symptomatik. Kommt es zu einer transplazentaren Infektion während der Bakteriämie der Mutter, so kann dies schwerwiegende Folgen für den Feten, bis hin zum Abort oder intrauterinem Fruchttod, haben. Eine intrauterin erfolgte Transmission kann des Weiteren beim Neugeborenen zu einer Sepsis führen, die mit 50% Letalität einhergeht (Frühform). Steckt sich der Fetus während der Geburt oder sogar danach an, so ist der Verlauf etwas milder, führt aber dennoch in 10% zum Neonataltod (Spätform). Studien zeigten, dass eine Infektion, insbesondere in der Frühschwangerschaft, in bis zu 30% der Fälle zu einer Fehl-, Tot- oder Frühgeburt führt, wobei wiederum beinahe 2/3 der überlebenden Feten infiziert sind. Hat sich der Keim einmal in der Plazenta manifestiert, so kann er durch Mikroabszesse zu wiederkehrenden Infektionen führen (102–104).

2.4.1.2.3. Chlamydien

Bei 2-20% der schwangeren Frauen finden sich *Chlamydia trachomatis* in der Zervix. Zumeist erfolgt die Ansteckung mittels Geschlechtsverkehr. Generell kommt es bei Frauen mit Chlamydien zu einer Urethritis, Zervizitis und oft auch Adnexitis, die wiederum ektopische Schwangerschaften verursachen kann. Ebenso ist eine tubare Sterilität assoziiert mit, vor allem rezidivierenden, Chlamydieninfektionen. Ein gesicherter Zusammenhang zwischen der in der Schwangerschaft auftretenden Infektion und einem daraus resultierenden, erhöhten Risiko für Komplikationen (Totgeburt, Frühgeburt) ist nicht gegeben. Jedoch finden sich zunehmend Hinweise für diese Assoziation (102–104).

2.4.1.2.4. Gonorrhö

Eine durch *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Geschlechtskrankheit, die durch Kontakt-oder Schmierinfektion der Schleimhaut entsteht. Sowohl eine pränatale Transmission durch eine Keimaszension, als auch die häufigere Form der perinatalen Infektion bei gonorrhöischer Zervizitis der Mutter sind möglich. Bei der intrauterinen Infektion sind als Komplikationen insbesondere der vorzeitige Blasensprung und die oft damit vergesellschaftete Frühgeburt zu erwähnen. Beim

Neugeborenen ist als schwerste Komplikation die Gonoblenorrhoe anzuführen, die zur Erblindung führen kann (102,103).

2.4.1.2.5. Gardnerella vaginalis

Die bakterielle Vaginose wird vor allem durch Gardnerella vaginalis verursacht. Dabei kommt es zu einer Verschiebung im vaginalen Milieu, sodass die Laktobazillen nicht mehr in der Lage sind das Wachstum pathogener Keime zu hemmen. Auch hier steht das Risiko der ascendierenden Entzündung im Vordergrund. Diese führt oft zu vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburt, aber auch zum Amnioninfektionssyndrom, welches Ursache für einen intrauterinen Fruchttod sein kann. Ebenso wird die Aszension von Chlamydien und Gonokokken durch eine bakterielle Vaginose begünstigt (102–104).

2.4.1.3. *Parasitäre Infektionen*

In der Reihe der parasitären Infektionen ist in Mitteleuropa vor allem die Toxoplasmose schwangerschaftsrelevant. In den Endemiegebieten vieler Entwicklungsländer spielt zudem Malaria eine große Rolle.

2.4.1.3.1. Toxoplasmose

Diese durch den Parasiten Toxoplasma gondii hervorgerufene Infektion wird durch Verzehr von nicht genügend gegartem Fleisch (Rind, Schaf,...) oder Kontakt mit verschmutzter Erde (Katzenkot), sowie intrauterin diaplazentar übertragen. Generell besteht ein hoher Durchseuchungsgrad mit etwa 50-80% bei Erwachsenen. Lediglich bei einer Erstinfektion der Mutter im Stadium der Parasitämie kann es in ca. 50% der Fälle zu einer Infektion des Feten kommen. Dabei korreliert die Infektionsrate mit dem Gestationsalter. Das heißt, dass im 1. Trimenon etwa eine 20%ige, im 2. Trimenon etwa eine 45%ige und im 3. Trimenon etwa eine 70%ige Transmissionsrate besteht. Mit dem Schweregrad der (bleibenden) Schäden des Feten verhält es sich dagegen umgekehrt. So kann eine Infektion im 1. Trimester zu Frühgeburt oder intrauterinem Fruchttod, aber auch zu einer Termingeburt mit körperlicher und/oder geistiger Retardierung führen. Vor allem der Hydrocephalus und intrazerebrale Verkalkungen, sowie ein Ikterus mit Hepatosplenomegalie sind häufige Krankheitsbilder. Infektionen im 3. Trimenon hingegen verlaufen häufig mild und subklinisch (102–104).

2.4.1.3.2. Malaria

Malaria stellt in den Endemiegebieten eine ernstzunehmende, schwerwiegende parasitäre Krankheit dar. Die Übertragung erfolgt über die weibliche Anopheles Stechmücke (110). Für den Großteil der Infektionen sind die Parasiten Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax verantwortlich (111). Insbesondere während der Schwangerschaft stellt eine solche Infektion ein komplexes Problem dar, das mit Wachstumsrestriktionen, Frühgeburt oder auch Totgeburt einhergehen kann. Es gibt Hinweise, dass eine Infektion mit Plasmodium vivax weniger schwerwiegende Folgen mit sich bringt (112,113). Zudem scheinen Primigravidae ein höheres Risiko für eine Malariainfektion zu haben als Multigravidae (114,115). Studien zeigten, dass in verschiedenen Regionen Afrikas über 25% der Frauen zum Zeitpunkt der Geburt mit Plasmodium infiziert sind (114,116). Eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich der Problematik erscheint in betroffenen Regionen angezeigt, wenngleich bezüglich Sicherheit der, in erster Linie chemoprophylaktischen, Möglichkeiten nur wenige Daten vorliegen.

2.4.2. Maternale Einflüsse

Für eine komplikationslose Schwangerschaft sind eine gesunde Mutter und ein adäquater Lebensstil unerlässlich. In den nächsten Abschnitten werden maternale Einflüsse beschrieben, die mit einem intrauterinen Fruchttod assoziiert sein können.

2.4.2.1. *Erkrankungen*

Jede Erkrankung stellt eine Belastung des Körpers dar und beeinträchtigt diesen. Die Schwangerschaft stellt hier eine besondere Herausforderung dar, da der Körper mit einem erhöhten Energiebedarf und einer veränderten Immunsituation konfrontiert ist (102–104). In diesem Kapitel sollen maternale Erkrankungen erfasst werden, die mit einem gehäuften Auftreten von intrauterinen Fruchttoden assoziiert werden. Die wichtigsten und/oder häufigsten Risikofaktoren stellen hierbei Diabetes mellitus und die essentielle chronische Hypertonie dar. Des Weiteren sind kardiale, sowie renale Erkrankungen, Thrombophilien, Infektionskrankheiten, Schilddrüsenprobleme und Anämie in der Schwangerschaft verkomplizierende Faktoren, die zur Schädigung des Feten führen können.

2.4.2.1.1. Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselstörung, die zu einer Dysregulierung des Blutzuckerspiegels führt und so eine hyperglykämische Stoffwechsellage hervorruft. Ursache dieser auftretenden Hyperglykämie ist entweder die verminderte und/oder ungenügende Freisetzung von Insulin durch das Pankreas, oder eine Neutralisierung des Insulins durch antagonistisch wirkende Hormone. Des Weiteren kann ein pathologisch gesteigerter Insulinverbrauch zu einer Verminderung der benötigten Insulinrezeptoren führen (110). Durch schwangerschaftsspezifische Hormone, wie das humane Plazentalaktogen, sowie erhöhte Spiegel an Cortisol und Prolaktin, kommt es zu einer erhöhten Insulinresistenz, die wiederum zu einem erhöhten Bedarf an Insulin zur Aufrechterhaltung einer normoglykämischen Stoffwechsellage führt (117). Generell tritt bei einer Schwangerschaft immer eine Verschlechterung der Stoffwechsellage ein, die mit einer Abnahme der Kohlenhydrattoleranz, Zunahme an Insulinbedarf und einer erhöhten Neigung zu Azidose und Koma assoziiert ist (102,103).

Diabetes ist mit 1-2% Prävalenz die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft, wobei grundlegend zwischen einem Gestationsdiabetes und einem vorbestehenden, manifesten Diabetes unterschieden werden muss. Der Gestationsdiabetes entsteht aufgrund einer vorbestehenden Kohlehydratstoffwechselstörung, die in der Schwangerschaft erstmals manifest (118) wird und bleibt zumeist auf die Schwangerschaftsdauer begrenzt. Hingegen liegt dem Diabetes mellitus ein relativer Insulinmangel bei Insulinresistenz (Typ II) oder ein absoluter Mangel bei Beta-Zell-Zerstörung (Typ I) zugrunde. In der Regel handelt es sich in einer Schwangerschaft um den Typ I Diabetes und nur selten um den Typ II Diabetes, wobei bemerkt werden muss, dass die Prävalenz an Typ-II-Diabetikerinnen, aufgrund der immer häufiger und früher auftretenden Adipositas und damit assoziierter Glukosetoleranzstörungen, steigend ist. In einer Studie aus Saudi Arabien hatten 3,7% der Schwangeren einen vorbestehenden Diabetes, von denen in etwa 53% Typ-I- und 47% Typ-II-Diabetikerinnen sind (119).

Diese Stoffwechselstörung begünstigt das Auftreten zahlreicher maternaler sowie fetaler Komplikationen (119–122), wie z.B. erhöhtes Infektionsrisiko (v.a. des Urogenitaltraktes), Neigung zur Präeklampsie (s. Kapitel 1.4.4.2.2.), erhöhte Rate an Polyhydramnion (aufgrund der fetalen Polyurie), Plazentainsuffizienz (bei

manifestem Diabetes mit Gefäßbeteiligung) und einem häufigeren Auftreten von fetalen Fehlbildungen. Aus diesem Grund sind eine intensivere Überwachung und adäquate Therapie unbedingt erforderlich. Diese Interventionen haben laut Studien eine signifikante Verbesserung der perinatalen Mortalität, sowie der Rate an Fetaltoden gezeigt (123). Im ersten Trimenon besteht vor allem ein Hypoglykämierisiko durch die verstärkte Insulinbereitschaft und einen generell labilen Stoffwechsel, später in der Schwangerschaft (ab der 28.SSW) steht dann, aufgrund der zunehmenden Insulinresistenz, das Hyperglykämierisiko mit einhergehender Neigung zu Azidose, Präkoma und Koma im Vordergrund (102,103).

Weitere Studien zeigen zudem, dass Frauen mit einem vorbestehenden Diabetes signifikant älter sind, eine höhere Parität aufweisen und häufiger Aborte erleiden (124). Des Weiteren ist die Rate an Totgeburten 3-5mal so hoch (119).

Yanit et al. untersuchte die Auswirkung von gleichzeitigem Auftreten von chronischer Hypertonie und vorbestehendem Diabetes versus einer der beiden Erkrankungen alleine und zeigte dabei, dass bei Schwangeren, die an beidem leiden, die Rate an Totgeburten additiv erhöht ist. (Odds Ratio von 7,1 vs. 2,5 bei chronischer Hypertonie allein vs. 3,2 bei vorbestehendem Diabetes allein) (125).

2.4.2.1.2. Essentielle chronische Hypertonie

Von einer chronischen Hypertonie spricht man, wenn diese vor Eintritt der Schwangerschaft vorbestehend ist, oder vor der 20.SSW erkannt wird, bzw. länger als 6 Wochen post partum anhält. Generell gelten für die Hypertonie mittlere Blutdruckwerte von $\geq 140/90$ mmHg. Zumeist sind diese Frauen über 30 Jahre alt, eher Nullipara, neigen zu Adipositas und leiden oftmals zusätzlich an Diabetes mellitus und/oder Nierenerkrankungen (102–104). Frauen mit vorbestehender Hypertonie gebären häufiger SGA-Feten und erleiden öfter eine Totgeburt (126). Die Hauptkomplikation der chronischen Hypertonie stellt die so genannte Pfropfpräeklampsie dar, die zusätzlich zum erhöhten Blutdruck auch mit Ödemen und einer Proteinurie einhergeht, und mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt, sowie einer intrauterinen Wachstumsretardierung vergesellschaftet sein kann. Insbesondere in diesem Fall sind eine adäquate antihypertensive Therapie und eine engmaschige Überwachung indiziert. Bei leichter Hypertonie mit

einem diastolischen Wert <100mmHg reicht oftmals eine Modifikation des Lebensstils aus (Nikotinkarenz, Alkoholreduktion, Bewegung,...). Die Prognose bei leichter Hypertonie ist sowohl für die Mutter, als auch für den Feten sehr gut (102–104).

In Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen mit chronischer Hypertonie eine deutlich erhöhte Rate an SGA Feten im Vergleich zur Normalpopulation haben (10,9% vs. 4,1%). Dieses Risiko scheint mit steigendem Alter der Mutter (≥30 Jahre) assoziiert zu sein (127). Ebenso sind die perinatale Morbidität und das Auftreten einer Präeklampsie am höchsten bei Frauen mit schwerer Hypertonie vor der 20.SSW (128).

2.4.2.1.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund der physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft und insbesondere der Spätschwangerschaft, die mit Zwerchfellhochstand und Herzverlagerung, sowie Zunahme des Herzminutenvolumens und Abnahme des peripheren Widerstands einhergeht, kommt es häufig zu kardialen Beschwerden, auch bei herzgesunden Frauen. Die Häufigkeit von klinisch relevanten Herzkrankheiten in der Schwangerschaft liegt bei etwa 1%. Davon sind mit ca. 90% rheumatische Klappenfehler mit Mitralstenose an erster Stelle, gefolgt von 5% mit angeborenen Herzfehlern und weiteren 5% mit Herzmuskelerkrankungen (102,103). In Abhängigkeit vom Schweregrad der resultierenden Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) sind therapeutische Interventionen nötig, sowie eine Intensivierung der Überwachung der Schwangerschaft obligat. Die perinatale Sterblichkeit ist besonders hoch bei Stadium NYHA III oder IV (ca. 10%) und wird unter anderem mit einer Wachstumsrestriktion assoziiert. Generell gibt es keine absolute Kontraindikation für eine vaginale Geburt, womit Schnittentbindungen geburtshilflichen Indikationen vorbehalten bleiben. Der Geburtsmodus ist vor allem vom maternalen Zustand und der voraussichtlichen kardiopulmonalen Toleranz zum Zeitpunkt der Geburt abhängig (129).

2.4.2.1.4. Renale Erkrankungen

In der Schwangerschaft kommt es durch den wachsenden Uterus zu einer Kompression der Ureteren, was, verstärkt durch den hormonellen Effekt von Progesteron, zu einer Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems und der Ureteren

selbst führt. Dadurch kommt es zu einem Rückgang der Diurese. Außerdem ist die Zusammensetzung des Harns verändert; der pH-Wert wird höher. Diese Umstände sind prädestinierend für eine Infektion des Harnsystems. Diese stellen die zweithäufigste Erkrankung in der Schwangerschaft dar. Insbesondere zu erwähnen ist, dass selbst eine asymptomatische Bakteriurie behandelt werden muss, damit die Entzündung nicht weiter ascendieren und zu einer Pyelonephritis führen kann. Dies kommt bei etwa 1-2% der Schwangeren vor und kann unbehandelt bis zum akuten Nierenversagen (ANV) oder zur Urosepsis führen. Das fetale Outcome kann durch vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitige Plazentalösung und daraus resultierender Frühgeburtlichkeit negativ beeinflusst werden (102–104).

Kommt es in sehr seltenen Fällen tatsächlich zu einem ANV, so muss die Ursache erkannt (in der Schwangerschaft häufig: septischer Abort, vorzeitige Plazentalösung, Präeklampsie, HELLP, schwere Uterusatonie) und entsprechend therapiert werden. Hierbei kann es zu Abort, intrauterinem Fruchttod, sowie Frühgeburt und intrauterine Wachstumsrestriktion kommen.

Eine chronische Nierenerkrankung stellt zwar keine absolute Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar, sollte jedoch präkonzeptionell besprochen und, entsprechend dem Schweregrad, ein interdisziplinäres Betreuungskonzept erstellt werden. Sind bereits vor der Schwangerschaft Zeichen der renalen Insuffizienz, sowie Hypertonie und Proteinurie vorhanden, so sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Kommt es im Rahmen der Schwangerschaft – vor allem in der ersten Hälfte – zu einer deutlichen Verschlechterung der Ausgangssituation, so ist die Prognose schlecht und geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Präeklampsie, Frühgeburt, Totgeburt und intrauteriner Wachstumsrestriktion einher (102).

2.4.2.1.5. Systemischer Lupus erythematodes

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch eine gestörte T-Zellfunktion gekennzeichnet ist. Diese führt zur Aktivierung von B-Zellen und weiter zur Bildung von Auto-Antikörpern und Immunkomplexen, die sich in verschiedenen Organen des Körpers ablagern. Aufgrund der möglichen Ablagerung in verschiedenen Organen sind die Symptome ebenso unspezifisch (110). Da ein gehäuftes Auftreten von SLE bei

Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren zu bemerken ist, sind auch Schwangere damit konfrontiert. Während der Schwangerschaft sind Verläufe von einer Remission der Krankheit bis hin zur Exazerbation möglich. Für den Feten kann diese Krankheit eine große Belastung bedeuten. Das Risiko für Aborte und Fetaltode, sowie für Frühgeburt und intrauterine Wachstumsrestriktion ist bei Schwangeren mit SLE deutlich erhöht. Insbesondere im 2. und 3. Trimenon ist das Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes aufgrund einer krankheitsbedingten Thrombose (in Plazentagefäßen) häufig zu beobachten. Ebenso konnte oftmals ein kompletter kongenitaler Herzblock beim Feten festgestellt werden. Dieser entsteht intrauterin mithilfe von Immunkomplexen aus dem maternalen Blut, die über die Plazenta zum Reizleitungssystem des fetalen Herzens gelangen und dort Schaden anrichten. (102–104).

2.4.2.1.6. HIV/AIDS

Ergänzend zu Kapitel 1.4.1.1.4. wird in diesem Abschnitt das Management von HIV-positiven Müttern behandelt. Laut Mutter-Kind-Pass muss in Österreich seit 2011 bei jeder Schwangeren im Rahmen der Erstuntersuchung ein HIV-Antikörpertest durchgeführt werden. Dieser stellt eine Voraussetzung für den Bezug von Kinderbetreuungsgeld dar. Die Sinnhaftigkeit einer präkonzeptionellen Testung wird diskutiert (130).

Sollte eine Schwangere HIV-Seropositivität aufweisen, so müssen die CD4-Zellzahl und die Konzentration von HIV-RNA bestimmt werden. Dadurch kann eine Aussage bezüglich des Krankheitsstadiums und der Prognose getroffen werden, und in die Entscheidung über weitere geburtshilfliche Maßnahmen miteinfließen. Unabhängig vom Krankheitsstadium der Mutter sollten die Anzahl der CD4-Zellen und die Viruslast, sowie der Hämoglobinwert monatlich bestimmt werden. Zudem sind eine STD-Diagnostik (Chlamydien, Syphilis, Gonorrhoe,...), ein Toxoplasmose- und Hepatitisscreening und eine engmaschige Kontrolle begleitender urogenitaler Infektionen erforderlich. Gemäß eines Europäischen Konsens‘ über das Management von HIV während einer Schwangerschaft (131) sollen nicht-invasive Untersuchungen wenn möglich als Alternative zur Amniozentese erfolgen, um das Transmissionsrisiko möglichst niedrig zu halten. Auch die Society of Obstetricians and Gynecologists in Canada (132) empfiehlt, alle nicht-invasiven Screening-Methoden auszuschöpfen bevor eine Amniozentese in Erwägung gezogen wird.

Abhängig vom Krankheitsstadium der Mutter sollte bei einer nicht mit antiretroviraler Therapie (ART) behandlungsbedürftigen Schwangeren ohne Risiko ab der 32. SSW eine orale Prophylaxe mit einem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor verabreicht werden und eine elektive Schnittentbindung (möglichst mit stehender Fruchtblase) zwischen der 36. und 38. SSW erfolgen. Während der Sectio caesarea ist dieses Medikament außerdem intravenös zu verabreichen. Eine postpartale Behandlung des Neugeborenen ist erforderlich. Sollte ein geburtshilfliches Risiko bestehen, so muss die HIV-Transmissionsprophylaxe adaptiert werden, das heißt wenn z.B. eine Geminigravidität vorhanden ist, so muss die Prophylaxe bereits in der 30.SSW erfolgen und der Termin für die operative Entbindung rechtzeitig (früher) angesetzt werden.

Bei ART-behandlungspflichtigen Schwangeren muss zumeist eine anti-retrovirale Kombinationstherapie erfolgen. Aufgrund der schlechten Datenlage bezüglich der Medikamente im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft und einer eventuellen Embryotoxizität ist insbesondere in diesem Fall eine enge interdisziplinäre Betreuung wichtig (103).

2.4.2.1.7. Thrombophilien

Von einer Thrombophilie spricht man, wenn aufgrund angeborener oder auch erworbener Defekte im Gerinnungssystem eine Tendenz zur Bildung von Thrombosen und/oder Embolien resultiert. Dazu gehören insbesondere Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismen, Protein-C- oder -S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und Antithrombinmangel (133).

In der Schwangerschaft verändern sich verschiedene Gerinnungsfaktoren und führen so zu einer Hyperkoagulabilität des Hämostasesystems. Die aktivierte-Protein-C (APC) Resistenz steigt vor allem im 2. und 3. Trimenon an, die Protein-S Aktivität sinkt, Fibrinogen und die Faktoren II,VII,VIII und X steigen, hingegen kommt es zum Abfall der Faktoren XI und XIII, und die Aktivität von fibrinolytischen Inhibitoren steigt (133–135). Diese Veränderungen führen zu häufigerem Auftreten von maternalen tiefen (Bein)venenthrombosen und Pulmonalarterienembolien (136), wobei das Risiko während der Schwangerschaft um das 4-Fache und im Wochenbett um das 14-Fache erhöht ist. Es wird geschätzt, dass mindestens 50% der Frauen, die in der Schwangerschaft ein thrombembolisches Geschehen

aufweisen, auch eine angeborene oder erworbene Thrombophilie haben (137). Es wird des Weiteren angenommen, dass insbesondere die angeborenen Thrombophilien zu Thrombosen im Bereich der maternoplazentaren Verbindungszone führen, sodass eine Plazentaminderversorgung resultiert und diese wiederum in ursächlichem Zusammenhang mit Abort, Fetaltod, Wachstumsrestriktionen und Abruption placenta steht (138–141).

In einer Studie vom European prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) konnte eine signifikante Assoziation von Thrombophilien und intrauterinem Fruchttod gezeigt werden. Dabei wurde trotz restriktiver Definition des Fetaltodes (≥ 28 .SSW) eine generelle Odds Ratio (OR) von 3.6 ermittelt, wobei die Schwankungsbreite von OR 0,2 bei Faktor-V-Leiden bis hin zu OR 5,2 bei Antithrombinmangel reichte (142). Weitere Studien zeigten eine signifikante Assoziation von Faktor-V-Leiden und intrauterinem Fruchttod, jedoch kein eindeutiger Zusammenhang bei Prothrombin-Polymorphismen (143,144). Hiltunen et al. fand heraus, dass eine genetische Prädisposition für irgendeine Form der Thrombophilie in einer relativ hohen Anzahl von intrauterinen Fruchttoden gesamt (4,3%), aber insbesondere bei unerklärten Fällen (9,1%) zu finden war (145). Eine signifikante Assoziation von Faktor-V-Leiden und Totgeburten konnte bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden (144,146–148). Außerdem konnte ein starker Zusammenhang zwischen einem Faktor-V-Leiden und einem Fetaltod bedingt durch Plazentaläsionen gezeigt werden (145,149).

Die American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt keine Screening-Untersuchungen auf Thrombophilien bei asymptotischen Patientinnen mit negativer Eigen- und Familienanamnese (150,151). Zudem empfiehlt die ACOG nur dann die Untersuchung, wenn die Resultate auch Einfluss auf das ante-/sub-/postpartale Management haben (152).

2.4.2.1.8. Hypo-/Hyperthyreose

In einer Schwangerschaft kommt es physiologisch sowohl zu einer anatomischen als auch funktionellen Veränderung der Schilddrüse: Dies führt über eine Funktionssteigerung zu einer erhöhten Hormonproduktion und Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens um etwa 10-15%. Eine Schilddrüsendysfunktion ist mit negativen Auswirkungen in der Schwangerschaft assoziiert (153,154). Außerdem

scheint ein erhöhter maternaler TSH-Spiegel zu einem erhöhten Risiko für Fetaltode zu führen (155).

Der Hyperthyreose liegt zumeist ein Morbus Basedow, also eine immunogene Überfunktion aufgrund Autoantikörperproduktion, zugrunde. Eine unbehandelte Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist mit erhöhten Abort-, Fetaltod- und Frühgeburtenraten, sowie mit vermehrt auftretenden Fehlbildungen vergesellschaftet. Außerdem besteht bei der Entbindung die Gefahr einer thyreotoxischen Krise. Bei der thyreostatischen Therapie ist die Plazentagängigkeit zu bedenken, die eine fetale Schilddrüsensuppression zulässt, weswegen die niedrigst-mögliche Dosierung gewählt werden sollte (102,103,110).

Bei der Hypothyreose handelt es sich zumeist um eine Autoimmunthyreoiditis, die mit der Zerstörung des Schilddrüsengewebes einhergeht. Eine nicht-substituierte Schilddrüsenunterfunktion beeinträchtigt die Fertilität. Kommt es dennoch zur Gravidität, treten Fehl- bzw. Totgeburten und Fehlbildungen häufiger auf (156).

2.4.2.2. Lebensstil

Der Lebensstil der Mutter spielt ebenso eine große Rolle für eine Schwangerschaft. Hierbei ist Nikotinabusus ein wichtiger Faktor. Ebenso werden Übergewicht und das Alter der Mutter häufig mit dem Auftreten von intrauterinem Fruchttod in Zusammenhang gebracht (157,158). Vollständigkeitshalber ist der Konsum von Alkohol und/oder Drogen zu erwähnen, der mit erheblichen Schäden am Fetus bis hin zum Abort oder intrauterinem Fruchttod einhergehen kann.

2.4.2.2.1. Adipositas und Ernährung

In den Industriestaaten stellt die immer größer werdende Anzahl an Menschen mit Adipositas ein zunehmendes Problem dar. Die damit einhergehenden Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie und koronare Herzkrankheiten können als Gesundheitsepidemie angesehen werden (159–161). Ebenso ist Adipositas ein störender Faktor in der Schwangerschaft, wobei die steigende Prävalenz an Schwangerschaften, die durch Adipositas verkompliziert werden, auf die generell zunehmende Prävalenz der Adipositas zurückzuführen ist. Daten der CDC suggerieren, dass 20% der Frauen zum Zeitpunkt der Konzeption und sogar 30% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter adipös sind. In den USA sind beinahe 2/3 der Frauen zum Zeitpunkt der Konzeption übergewichtig (162).

Starkes Übergewicht ist vor allem mit einer erhöhten Rate an Gestationsdiabetes, Präeklampsie, intrauterinem Fruchttod und Sectio caesarea vergesellschaftet (163–165). Außerdem ist Adipositas mit einer Erhöhung an proinflammatorischen Mediatoren, sowie nitrosativem Stress der Plazenta assoziiert (166,167). Dies wiederum kann zu einer abnormalen Plazentaentwicklung und -insuffizienz führen (168–170).

Eine abwechslungsreiche Ernährung ist vor allem während einer Schwangerschaft wichtig. Ausreichend hochwertige Proteine, genügend Kohlenhydrate und weniger Fette wären ideal. Wichtig ist zudem eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 2l pro Tag, sowie genügend Mineralien und Vitamine, hierbei insbesondere genügend Folsäure, Eisen, Zink und Jod (104).

2.4.2.2.2. Maternales Alter

Frauen zwischen 20 und 29 Jahren haben das niedrigste Schwangerschaftsrisiko. Hingegen kommt es bei Frauen unter 20 Jahren häufiger zu einer intrauterinen Mangelentwicklung, Frühgeburt und vorzeitiger Wehentätigkeit. Bei Frauen unter 16 Jahren ist vor allem die Präeklampsie häufiger vertreten. Ein breites Spektrum an Schwangerschaftsrisiken mit häufigeren Aborten und operativen Entbindungen zeigt sich bei Frauen über 35 Jahren (104). Laut einer australischen Studie sind beinahe ein Viertel (23%) der gebärenden Frauen 35 Jahre oder älter, und 15% bringen in diesem Alter ihr erstes Kind zur Welt. Fortgeschrittenes maternales Alter ist auch unter Berücksichtigung von medizinischen Problemen, die mit erhöhtem Alter einhergehen, wie z.B. Mehrlingsschwangerschaft, Hypertonie, Diabetes und vorzeitige Plazentalösung, ein unabhängiger Risikofaktor für intrauterinen Fruchttod (98,171,172). Ältere Frauen haben außerdem ein höheres Risiko für eine Frühgeburt und fetale Wachstumsrestriktionen (173–175). Gordon et al. konnte eine Assoziation zwischen maternalem Alter und erhöhtem Risiko für einen antepartalen Fetaltod, sowohl für Nulliparae, als auch für Multiparae, zeigen. Zudem zeigte sich, dass über 40-jährige Nulliparae mit einer Häufigkeit von 1 Totgeburt auf 247 Geburten das höchste Risiko aufweisen (176). Die genauen Ursachen dafür sind unklar, jedoch könnte eine verringerte uteroplazentare Perfusion aufgrund einer altersbedingt reduzierten, uterinen Vaskularisation der Grund sein (177).

2.4.2.2.3. Nikotinabusus

Der Konsum von Nikotin ist nachteilig für eine Schwangerschaft. Sowohl aktives, als auch passives Rauchen wirkt sich auf die präplazentare und plazentare Perfusion aus. Dies wiederum führt zu einer intrauterinen Mangelentwicklung des Feten. Bei Raucherinnen ist der Anteil an SGA Kindern hoch, es besteht eine Neigung zu Frühgeburten und die Spontanabortrate ist verdoppelt (102,103). Baba et al. zeigte, dass Raucherinnen zudem eine erhöhte Rate an Totgeburten aufweisen. Wird Nikotinkarenz ab der ersten antenatalen Untersuchung eingehalten, so ist das Risiko für einen Fetaltod im Vergleich zu Nichtraucherinnen nicht erhöht (178).

2.4.2.2.4. Konsum von Alkohol und/oder Drogen

Beim chronischen Alkoholkonsum kommt es zum embryofetalen Alkoholsyndrom, welches durch Mikrozephalie, Ptosis, kraniofaziale Dysmorphie, sowie geistige Retardierung gekennzeichnet ist. Das Risiko und das Ausmaß der Schädigung hängen wiederum von der Dauer und dem Schweregrad des Alkoholismus zusammen. Generell sollte in einer Schwangerschaft auf Alkohol gänzlich verzichtet werden, um fetale Schädigungen zu vermeiden. Die Abort-, Fetaltod- und Frühgeburtenrate ist bei Alkoholabusus ebenso erhöht (102–104). In einer dänischen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen niedriger Alkoholexposition und dem Abortgeschehen gezeigt werden, jedoch scheint dies nicht für Fetaltode nach der 16. SSW – und somit für Totgeburten – zu gelten (179). Jedoch konnte in einer australischen Studie gezeigt werden, dass das Risiko für eine Totgeburt bei massivem Alkoholkonsum erhöht ist (180).

Drogenmissbrauch während der Schwangerschaft schädigt Mutter und Feten (181). Substanzmissbrauch wird vor allem mit einem erhöhten Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung, intrauterine Wachstumsrestriktion, Früh- und Totgeburt assoziiert (182). Zudem ist Drogenmissbrauch oft mit anderen medizinischen Problemen vergesellschaftet, die eine Schwangerschaft ebenso verkomplizieren, wie z.B. Mangelernährung, urogenitale Infektionen und sexuell übertragbare Krankheiten (181). Insbesondere wird dem Missbrauch von Kokain, Heroin und Opiaten eine erhöhte Anzahl an intrauterinen Fruchttoden zugeschrieben (183).

2.4.3. Fetale Komplikationen

2.4.3.1. Fehlbildungen und Gendefekte

Es gibt eine große Anzahl an Fehlbildungen, die aufgrund genetischer Disposition, zumeist aber multifaktorieller Genese, oder auch unbekannter Ursache entstehen können. Es gibt Fehlbildungen, die nur wenige Komplikationen und Konsequenzen mit sich bringen, aber auch solche, die oftmals schwer mit dem Leben vereinbar sind (102). Hierbei möchte ich nur auf schwerwiegendere Fehlbildungen eingehen, die mit intrauterinem Fruchttod assoziiert werden.

Bei Gametopathien kommt es zu einer Fehlverteilung der Chromosomen, die eine numerische Aberration (Monosomie, Trisomie) zur Folge haben. Zumeist enden Schwangerschaften mit solchen genetischen Anomalien in Fehlgeburten. Jedoch gibt es auch Trisomien, die zur Lebendgeburt führen können: Trisomie 21 (Down-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 13 (Patau-Syndrom) (104). Sie zählen auch – zusammen mit dem Turner-Syndrom (45,X) – zu den häufigsten zytogenetischen Anomalien, die bei Totgeburten beobachtet werden (184). Bei Fetaltoden mit Geburtsschäden ist in 20% der Fälle ein genetischer Defekt und in 14.5% eine chromosomale Anomalie vorhanden. Genetische Untersuchungen helfen Fetaltode unklarer Ursache zu reduzieren (185). In einer Studie wurden die Fälle von intrauterinem Fruchttod im Zusammenhang mit Malformationen untersucht und es zeigte sich, dass in 40.8% der Fälle eine kleinere und in 59.2% eine schwere Malformation vorlag. Zu den schweren zählten vor allem kardiale Fehlbildungen (24%), ZNS-Fehlbildungen (24%) und Syndrome (17%) (186).

Der Hydrozephalus hat eine Inzidenz von 0.5% aller Geburten und ist Folge einer gestörten Liquordynamik. Diese entwickelt sich in 80% aufgrund einer Aquäduktstenose, eines Neuralrohrdefekts, einer intrazerebralen Fehlbildung, einer fetalen Hirnblutung, Aneuploidie oder einer Infektion. Der Geburtsverlauf ist auf die Mutter und Prognose des Feten, die oftmals schlecht ist, abzustimmen (103).

Angeborene Herzfehler kommen in etwa bei 1% aller Geburten vor und bei jedem 10. handelt es sich um einen schwerwiegenden Fehler. Kongenitale Herzfehler sind oft mit Chromosomenanomalien oder anderen Fehlbildungen vergesellschaftet. Dazu zählen vor allem Ventrikelseptumdefekte, Fallot-Tetralogie und persistierender Ductus arteriosus Botalli.

Das Down-Syndrom ist die häufigste autosomale Chromosomenaberration, die zu 95% durch eine Nondisjunction und in 5% durch eine Translokation entsteht. Die Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem maternalen Alter. Das Fehlbildungs-Retardierungssyndrom ist vor allem durch kraniofaziale Dysmorphien, Muskelhypotonie, sowie diverse skelettale Malformationen und angeborene Herzfehler gekennzeichnet (102–104). In rund 10% der Trisomie-21-Feten kommt es zum intrauterinen Versterben (187). Das durchschnittliche Gestationsalter hierfür liegt bei 29 SSW.

2.4.3.2. Wachstumsretardierungen

Eine intrauterine Wachstumsretardierung wird über das Körpergewicht, den Kopfumfang, den Abdomenumfang und der Femurlänge des Feten in Zusammenhang mit dem Gestationsalter definiert. Dies bedeutet, dass der Fetus für die erreichte SSW ein zu niedriges Gewicht aufweist, und dieses per definitionem unter der 10. Perzentile (188) der Standardgewichtskurve liegt (103). Hierbei ist zwischen IUGR (intrauterine growth restriction) und SGA (small for gestational age) zu unterscheiden. Oftmals werden die beiden Begriffe in der Literatur als Synonym verwendet, was jedoch inkorrekt ist (189). Während es sich bei einem SGA-Feten zumeist um eine symmetrische und kontinuierliche Wachstumsrestriktion handelt, die keine placentare Perfusionsstörung, ausgedrückt durch pathologische Dopplerbefunde, aufweist, so ist beim IUGR-Feten eine pathologische Komponente vorhanden und wird im Englischen manchmal als „pathologischer SGA“ bezeichnet. Beim IUGR-Feten ist oftmals eine asymmetrische Wachstumsretardierung zu sehen (prinzipiell ist hierbei zuerst der Abdomenumfang betroffen). Außerdem kann die Wachstumskurve eine zunehmende Abflachung aufweisen und es liegt meistens ein pathologischer Dopplerbefund vor.

Man kann generell zwischen einer symmetrischen und asymmetrischen Wachstumsrestriktion unterscheiden. Die meisten Feten weisen eine asymmetrische Restriktion mit nur einem einzelnen Wachstumsparameter unter der Norm auf. So liegt z.B. die Körperlänge zwar in der Norm, jedoch ist das Körpergewicht unter der 10. Perzentile. Dies spricht eher für eine, in den letzten SSW entstandene, Restriktion aufgrund extrinsischer Einflüsse wie z.B. Präeklampsie, chronische Hypertonie oder uterine Anomalien. Bei einer symmetrischen Wachstumsrestriktion sind alle Wachstumsparameter (Gewicht,

Länge, Kopfumfang, Abdomenumfang) betroffen. Dies wiederum spricht eher für eine bereits länger bestehende Mangelentwicklung, z.B. aufgrund von genetischen Ursachen, Infektionen oder maternalem Alkoholabusus (102,103).

IUGR wird mit Totgeburt, Neonataltod und perinataler Morbidität in Verbindung gebracht (190–194). In über 50% der Fetaltode ist eine Wachstumsrestriktion nachweisbar, was die hohe klinische Relevanz erklärt (77). Hierbei ist freilich nicht die Wachstumsrestriktion an sich, sondern vielmehr die zugrunde liegende Plazentainsuffizienz die Ursache (195). Außerdem haben Totgeburten, die sich vor der 32. SSW ereignen, eine besonders hohe Assoziation mit IUGR (196). In Abhängigkeit vom Schweregrad des verminderten Wachstums hat der Fetus ein 5- bis 10-fach erhöhtes Risiko in utero zu versterben (197).

Wachstumsabnormitäten werden oftmals antenatal nicht detektiert und $\frac{3}{4}$ aller Feten, die ein Risiko für ein IUGR aufweisen, werden bis zur Geburt nicht als solche klassifiziert (198). Die antenatale Erkenntnis, dass der Fetus nicht adäquat wächst, ist ein Indikator für die Qualität der Schwangerschaftsbetreuung (199). Das größte Risiko haben Feten mit IUGR bei Terminüberschreitung (200). Daher muss abgewogen werden, wie lange der Fet von einem Verbleib in utero profitiert, bzw. ab welchem Zeitpunkt eine Entbindung aufgrund eines Missverhältnisses hin zum gesteigerten IUFT-Risiko vorteilhaft wird (199,200), vor allem da es keine adäquate Therapie dafür gibt (201–204).

Dass der Fetus sein Wachstumspotenzial nicht erreicht hat, kann genetische oder umweltbedingte bzw. fetale, maternale oder plazentare Faktoren haben. Zu den fetalen Faktoren zählen insbesondere genetische Einflüsse, die in 30-50% einen Beitrag zur Wachstumsrestriktion leisten (205–207), wobei maternale Gene mehr Einfluss haben als paternale. Frauen, die selbst als SGA-Kind zur Welt kamen, haben ein 2-fach erhöhtes Risiko für eine Wachstumsrestriktion bei ihren Nachkommen (208,209). Genetische Anomalien, die mit IUGR vergesellschaftet sind, inkludieren Aneuploidien (z.B. Trisomien, Monosomien), partielle Deletionen/ Duplikationen/ Mutationen (z.B. Cri-du-chat Syndrom) (210), Ringchromosomen oder plazentares Mosaik (211). Außerdem spielen Infektionen eine große Rolle für das Wachstum. Insbesondere Infektionen, die in der frühen Schwangerschaft auftreten, haben den größten Effekt auf das nachfolgende Wachstum (212).

Laut Studien (190,191) ist in den meisten Fällen eine Plazentainsuffizienz für die Wachstumsrestriktion verantwortlich (199,213). Eine abnormale Entwicklung der Plazenta, Stenosen oder Obstruktionen von placentaren Gefäßen und Lösungen der maternalen Seite beeinflussen die Plazentafunktion (214). Ebenso sind grobe strukturelle Anomalien, wie die solitäre Nabelschnurarterie (siehe Kapitel 1.4.3.3.2.), velamentöser oder marginaler Nabelschnuransatz, eine Plazenta bilobata oder circumvallata möglicherweise mit dem Auftreten von Wachstumsretardierungen assoziiert.

Maternale Faktoren stellen hierbei vorbestehende Krankheitsbilder, wie z.B. Hypertonie, Diabetes, Thrombophilien, und geburtshilfliche Komplikationen, wie z.B. Präeklampsie, dar. Diese sind oft mit reduziertem maternalen Blutvolumen assoziiert, wodurch es zu einer uteroplazentaren Minderperfusion kommt. Diese präsentiert sich wiederum als fetale Wachstumsrestriktion (215). Extremes Hungern während der Schwangerschaft kann ebenso eine große Auswirkung auf das fetale Wachstum haben. Außerdem besteht bei einer Malabsorption im Rahmen einer Zöliakie ein erhöhtes Risiko für einen Feten eine Wachstumsrestriktion zu entwickeln (216). Eine chronische maternale Hypoxie aufgrund einer Lungenerkrankung, Rechtsherzbelastung oder auch bei schwerer Anämie, ist mit reduziertem fetalen Wachstum assoziiert (217). Abusus von Zigaretten (218), Alkohol und/oder Drogen (181) können ebenfalls zur Wachstumsretardierung führen. Entweder durch einen direkten zytotoxischen Effekt oder indirekt durch begleitende Faktoren, wie z.B. inadäquate Ernährung. Eine rasche Schwangerschaftsfolge kann das fetale Wachstum ebenso beeinträchtigen, was möglicherweise auf niedrige Folsäurespeicher zurückzuführen ist (219).

2.4.3.3. Nabelschnurkomplikationen

Nabelschnurkomplikationen wie z.B. Nabelschnurumschlingungen/-vorfall oder echte Knoten werden oft als Ursache für einen Fetaltod, vor allem im 3. Trimester, angegeben (220–224). Obwohl Nabelschnurauffälligkeiten relativ häufig vorkommen, so ist eine derart fatale Konstriktion der Vaskularisation, die zum fetalen Tode führt, ein seltenes Ereignis.

Morphologische Auffälligkeiten der Nabelschnur werden mit intrauterinem Fruchttod, intrauteriner Wachstumsrestriktion und erhöhter Rate an Notsectiones

assoziiert. Besonders lange Nabelschnüre, sowie Nabelschnur-umschlingungen weisen die höchste Rate für eine thrombose-assoziierte Histopathologie auf (225).

2.4.3.3.1. Echter Nabelschnurknoten

Vom echten Nabelschnurknoten spricht man, wenn die Nabelschnur ein-oder mehrfach geknotet ist. Dies kommt bei etwa 1-2% aller Geburten vor und ist für ca. 5% der perinatalen Todesfälle verantwortlich (104). Das Vorkommen eines Nabelschnurknotens wird mit höherem maternalen Alter, Multiparität, vorangegangenen Aborten, Adipositas, Terminüberschreitung, männlichem Fetus, langer Nabelschnur und maternaler Anämie assoziiert (226). Die Entstehung eines echten Knotens rührt wahrscheinlich von der Drehung des Feten um die eigene Achse (104). Die Verknotung der Nabelschnur an sich ist nicht letal (220). Klinisch wird der Knoten nur dann bedeutsam, wenn die fetale Zirkulation beeinträchtigt wird. Dies kann bis hin zum intrauterinen Fruchttod führen (102). Es besteht ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine Totgeburt bei echtem Knoten (226). Zumeist kommt es jedoch intrapartal zu einer Kompression der Nabelschnur und somit zu einer Unterversorgung des Feten. In der Eröffnungsphase ist dann eine Schnittentbindung indiziert und in der Austreibungsperiode ist eine vaginal-operative Entbindung anzustreben, um die Zeit der fetalen Hypoxie zu minimieren.

2.4.3.3.2. Solitäre Nabelschnurarterie

Normalerweise wird der Nährstoffaustausch über die Nabelschnur durch drei Gefäße gewährleistet. Zwei Nabelschnurarterien (NSA) und eine Nabelschnurvene (NSV), die in einer gallertartigen Masse, der Wharton'sche Sulze, eingebettet sind, umhüllt von Amnion. Ist nur eine Nabelschnurarterie vorhanden, so ist dies Folge einer primären Anlagestörung und oftmals mit anderen fetalen Fehlbildungen assoziiert (102,103). Eine solitäre NSA ist die häufigste kongenitale Anomalie der Nabelschnur (227) und hat eine Prävalenz von etwa 0.6-0.8% (228,229). Feten mit dieser Anomalie haben ein 6.77-fach erhöhtes Risiko für weitere kongenitale, vor allem urogenitale und kardiovaskuläre, Fehlbildungen und ein 15.35-fach erhöhtes Risiko für chromosomale Aberrationen (228). Außerdem kommen Plazentaanomalien, Polyhydramnion, intrauterine Wachstumsrestriktion (230) und perinataler Tod häufiger vor (228,229).

2.4.4. Probleme in der Schwangerschaft

2.4.4.1. Endokrinologische Erkrankungen

Relevante endokrinologische Erkrankungen (Hypo-/Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ I und II) wurden mit Ausnahme des Gestationsdiabetes bereits im Kapitel 1.4.2.1. behandelt.

2.4.4.1.1. Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes unterscheidet sich vom vorbestehenden Diabetes mellitus insofern, als dass die Dauer des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels auf Schwangerschaft und Stillzeit begrenzt ist. Zudem sind keine verkomplizierenden Folgen aufgrund der schon länger bestehenden diabetischen Stoffwechsellage, wie z.B. eine Nephropathie oder Retinopathie, vorhanden. Beim Gestationsdiabetes handelt es sich um eine pathologische Kohlenhydrattoleranz, die aufgrund einer unzureichenden Insulinausschüttung bei peripher auftretender Insulinresistenz und vermehrtem Insulinabbau entsteht. Anamnestische Hinweise sind eine familiäre Diabetes-Belastung, wiederholte Frühgeburten, 2 oder mehr Aborte oder ein makrosomer Fet in vorangegangener Schwangerschaft. Zu den Befundrisiken gehören eine Glukosurie, vorbestehende Adipositas, eine starke Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Polyhydramnion, ein makrosomer Fetus und rezidivierende Harnwegsinfekte (102–104). Laut Mutter-Kind-Pass muss in Österreich ein oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT) zwischen der 25.-28. SSW erfolgen (130). Die Detektion beeinflusst die weitere Schwangerenbetreuung und Therapie: zunächst wird zumeist versucht mit Bewegung und Diät die Stoffwechsellage zu normalisieren, bei Versagen ist eine Insulintherapie indiziert (231). Die maternalen, sowie fetalen Komplikationen sind dieselben wie bei vorbestehendem manifesten Diabetes mellitus (siehe Kapitel 1.4.2.1.1.). Außerdem sollten alle Frauen über ihr 7-fach erhöhtes relatives Risiko einen Typ II Diabetes zu entwickeln, aufgeklärt werden und eine Gewichtskontrolle, sowie ausreichend Bewegung zur Prävention nahegelegt werden (231).

2.4.4.2. Hypertensive Erkrankungen

Zu der Gruppe der hypertensiven Erkrankungen, die sich aufgrund einer Schwangerschaft entwickeln, zählen die Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

(SIH), (Pfropf-) Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP-Syndrom. Ihnen allen gemein ist das Symptom der arteriellen Hypertonie, von der man bei einem Blutdruck von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg spricht. In Kapitel 1.4.2.1.2. ist zudem die essentielle chronische Hypertonie angeführt, die aber bereits vor der Schwangerschaft bestehend ist. Hierbei kann als verkomplizierender Faktor im Rahmen der Schwangerschaft eine Proteinurie hinzukommen, was dann als Pfropfpräeklampsie bezeichnet wird (102–104).

Fretts et al. geht davon aus, dass hypertensive Erkrankungen und Diabetes mellitus die häufigsten Krankheiten darstellen, die eine Schwangerschaft verkomplizieren (98). Als die am häufigsten beobachtete maternale Erkrankung während der Schwangerschaft werden Erkrankungen des hypertensiven Formenkreises mit 15.1% angegeben (72). Hypertensive Erkrankungen verkomplizieren 5-16% aller Schwangerschaften und stellen die führenden Ursachen für maternale, fetale und neonatale Morbidität, sowie Mortalität weltweit dar (232–238).

Für die Auswirkung auf die maternale, sowie fetale Morbidität und Mortalität ist die Unterscheidung zwischen einer isolierten Hypertonie (SIH oder essentielle Hypertonie) und einer zusätzlich auftretenden Proteinurie, im Sinne einer Präeklampsie oder auch Pfropfpräeklampsie, relevant. Eine isolierte Hypertonie führt in der Regel unter entsprechender Therapie zu keiner großen Beeinträchtigung der Schwangerschaft. Hingegen ist die Präeklampsie durch ein meist schweres mütterliches Krankheitsbild gekennzeichnet, was zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Plazentafunktion und damit einhergehenden Wachstumsrestriktion führen kann (103). Generell ist eine maternale hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft mit einem ungünstigen Outcome vergesellschaftet. In einer indischen Studie (239) wurden hypertensive mit normotensiven Schwangeren verglichen und es zeigten sich erhöhte Raten an Frühgeburten (28.8% vs. 3%), Geburtseinleitungen (52.8% vs. 3.25%), Fetaltoden (4.8% vs. 0.25%) und perinataler Mortalität (14.8% vs. 1%). Hypertensive Schwangere haben ein 1.4-fach erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (126), wobei das niedrigste Risiko bei SIH und das höchste bei Präeklampsie und chronischer Hypertonie vorliegt (240).

Frauen mit hypertensiven Erkrankungen sind eher Nulliparae (241), haben ein höheres Gewicht vor der Schwangerschaft, und haben additiv eher einen

Gestationsdiabetes oder vorbestehenden Diabetes im Vergleich zu normotensiven Frauen (126).

Generell sind therapeutische Maßnahmen zur Prävention von hypertensiven Krankheitsbildern bzw. schlechten Outcomes nicht gänzlich geklärt. Jedoch zeigen Thrombozytenaggregationshemmer eine Reduktion für das Risiko von Präeklampsie (19%), Frühgeburt (7%), perinatalem Tod (16%) und Wachstumsretardierung (8%) (242).

2.4.4.2.1. Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Bei der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) handelt es sich um eine isolierte, ab der 2. Schwangerschaftshälfte auftretende, Erhöhung des Blutdrucks, wobei zwischen milder ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) und schwerer ($\geq 160/\geq 110$ mmHg) Form unterschieden werden muss. Wichtig ist, dass diese Frauen in der Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden und auf eine eventuell additiv auftretende Proteinurie speziell geachtet wird. Allgemeinmaßnahmen, wie das Vermeiden von Stress, sowie genügend Ruhepausen und ausreichend Schlaf, sind vor allem bei der milden Form indiziert. Gegebenenfalls muss eine medikamentöse Therapie gestartet werden, wobei Substanzen wie Methyldopa, β -Blocker oder Calcium-Antagonisten zumeist eingesetzt werden (102). Frauen mit SIH sind häufiger unter 20 oder über 35 Jahren und häufiger Primiparae (5.3% vs. 2.8%). Nikotinabusus ist seltener und schwarze Frauen sind etwas häufiger davon betroffen. Außerdem haben sie eine höhere Rate an geburtshilflichen Maßnahmen als normotensive Frauen (241). Zudem haben Frauen mit SIH ein 1.4 Mal so großes Risiko für eine Totgeburt (243).

2.4.4.2.2. Präeklampsie/ Eklampsie

Bei der Präeklampsie handelt es sich um eine Hypertonie, die sich erst nach der 20.SSW entwickelt, welche mit einer ebenfalls neu auftretenden Proteinurie kombiniert ist. Die genaue Ätiologie ist nach wie vor unklar, jedoch gibt es Hinweise, dass es zu einer Störung in der Interaktion zwischen dem maternalen Immunsystem und der Plazenta bzw. dem Feten, als Antwort auf die paternalen Antigene, kommt. Risikofaktoren sind hierbei insbesondere Krankheiten mit gefäßverändernden Folgen wie z.B. Diabetes, Nierenerkrankungen oder Lupus erythematodes, eine genetische Belastung, geburtshilfliche Parameter wie Mehrlingsschwangerschaft

oder fetaler Hydrops, und das maternale Alter (<18 oder >35 Jahre) (102–104). Übergewicht und Adipositas tragen signifikant zu einer Präeklampsie bei (244–247). 2/3 aller Präeklampsieformen treten bei Primigravidae infolge einer Adaptationsstörung auf. Bei etwa 25% der Präeklampsie-Fälle ist eine solche bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft aufgetreten (248,249).

Bei einer leichten Präeklampsie sind zusätzlich zur Hypertonie mit Proteinurie meist nur geringfügige, subjektive Beschwerden zu vermerken. Hingegen können bei einer schweren Präeklampsie Symptome wie Oligourie oder Anurie, Gewichtszunahme von >1kg pro Woche aufgrund von Ödemen (ev. auch Lungenödem), Augenflimmern, Kopfschmerzen, Hyperreflexie, Linksherzversagen oder vorzeitige Wehentätigkeit, sowie eine vorzeitige Plazentalösung hinzukommen (102,103).

Die Eklampsie ist die schwerste Verlaufsform einer Präeklampsie. Zumeist entwickelt sie sich aus einer schweren Präeklampsie. Als Prodromalzeichen gelten vor allem ZNS-Symptome, wie Augenflimmern und Kopfschmerzen. Dann kommt es zu einem zumeist generalisiert tonisch-klonischen Krampfanfall mit Zyanose und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma. Therapieempfehlung erster Wahl ist die Verabreichung von hochdosiertem Magnesium, sowie eventuell die Gabe von Muskelrelaxantien. Die einzig kausale Therapie ist jedoch eine vorzeitige Schnittentbindung, die nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung möglichst nach Stabilisierung der Patientin erfolgen soll. Schwangerschaften bei Frauen mit Eklampsie haben ein 2.23-fach erhöhtes Risiko in einer Totgeburt Ausgang zu nehmen (243).

2.4.4.2.3. HELLP-Syndrom

Das **H**(haemolysis)**EL**(elevated liver enzyme levels)**LP**(low platelets)-Syndrom ist eine Sonderform der Präeklampsie. Symptomatisch präsentiert sie sich zumeist mit rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden aufgrund einer Leberkapselspannung, neurologischer Symptomatik und Blutungskomplikationen aufgrund der Thrombozytopenie, die bis zur Hirnmassenblutung reichen können. Die einzig kausale Therapie stellt auch in diesem Fall die Schnittentbindung dar, die nach Stabilisierung der Patientin erfolgen sollte (102). Hinsichtlich des tatsächlichen Geburtsmodus konnte von einer türkischen Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass

Patientinnen mit HELLP-Syndrom in 35% eine vaginale Geburt und in 65% eine Sectio hatten. Zudem sind 14.2% der Feten in utero verstorben und in 20.6% der Fälle kam es zu einer Abruption placenta (250).

2.4.4.3. Fetomaternale Blutgruppeninkompatibilität

Eine fetomaternale Blutgruppeninkompatibilität stellt für den Feten ein erhebliches Problem dar. Zumeist handelt es sich um eine Inkompatibilität im Rhesussystem, deutlich seltener im ABO-System und vereinzelt in anderen Blutgruppenfaktoren. Hierbei kommt es zu einem Übertritt von maternalen Antikörpern in das fetale System, wo sie an fetale Erythrozyten binden und so zu einer fetalen Zellyse führen. Dies äußert sich in einer generalisierten Hämolyse oder im so genannten Morbus haemolyticus fetalis. Dies wiederum kann zu einem Hydrops fetalis und in weiterer Folge zu intrauterinem Fruchttod oder zum postpartalen Kernikterus und schweren psychosomatischen Entwicklungsstörungen führen (102–104). Der Hydrops fetalis verringert die Chance für eine Lebensfähigkeit um bis zu 11% (251).

Zu einer Rhesusinkompatibilität kommt es bei einer Rhesus-negativen Mutter, die mit einem Rhesus-positiven Feten schwanger ist. Jedoch kommt es zumeist bei der 1. Schwangerschaft zu keinen Komplikationen, da die Sensibilisierung durch eine fetomaternale Transfusion erst während der Geburt, bei Fehlgeburt oder bei vorzeitiger Plazentalösung erfolgt. Hinsichtlich der Therapie gibt es 2 Möglichkeiten. Zum einen sind eine intrauterine Transfusion bei fetaler Anämie, und zum anderen die vorzeitige Entbindung als kausale Therapie möglich. Zudem sollten alle Rhesus-negativen Frauen, die einen Rhesus-positiven Feten geboren haben, prophylaktisch ein Anti-D-Immunglobulin verabreicht bekommen. Seit der Verwendung von Rhesus-Immunglobulinen sank die Prävalenz von Rhesusinkompatibilitäten, sodass mittlerweile nur mehr 6 Fälle pro 1000 Geburten verzeichnet werden (251).

2.4.5. Plazentopathologien

Bevor detailliert auf die teils komplexen Formen der Plazentopathologien eingegangen wird, werden vorab physiologische Funktion und Aufbau der Plazenta kurz erläutert.

2.4.5.1. Aufbau und Entwicklung der Plazenta

Nachdem sich Primär-, Sekundär- und Tertiärzotten bereits ausgebildet haben, beginnt etwa am 21. Tag in den Zotten die embryonale Blutzirkulation. Das Chorion, das den Keim umhüllt, bildet vermehrt Zotten im Bereich der Dezidua basalis aus, wodurch es zu einem vermehrten Einwachsen in die Dezidua kommt. Dieser Anteil (Chorion) ist der fetale Anteil, den maternalen stellt die Dezidua basalis (Endometrium) dar. Zwischen diesen beiden Anteilen befindet sich ein intervillöser Raum, in dem sich maternales Blut befindet. Das maternale Blut strömt mit hohem Druck aus etwa 70 Spiralarterien bis zur Chorionplatte, von wo es duschenartig über die Zotten zurückrieselt. Dadurch wird ein intensiver Nährstoff- und Gasaustausch zwischen Mutter und Feten gewährleistet. In diesen intervillösen Raum ragen Stammzottenbäume von der Choriondeckplatte hinein. So genannte Plazentasepten unterteilen die Plazenta in Kotyledonen (Funktionseinheiten). Diese werden durch Haftzotten zusammengehalten, die von der Choriondeckplatte bis in die Dezidua basalis reichen. Die Plazenta erreicht ihre endgültige Struktur in etwa um die 14. SSW. Von da an nimmt nur noch die Dicke und Fläche der Plazenta zu. Zum Zeitpunkt der Geburt hat die Plazenta ein mittleres Gewicht von 500g und eine Dicke von 2-4cm, welche mit dem Geburtsgewicht des Feten korreliert (102,104,252).

2.4.5.2. Aufgaben der Plazenta

In erster Linie besteht die Funktion der Plazenta im Austauschen von Gas- und Nährstoffen zwischen Mutter und Fetus. Von der Mutter gelangt sauerstoffreiches und nährstoffhaltiges Blut über die Spiralarterien in den intervillösen Raum und von dort über die Umbilicalvene von der Plazenta zum Feten. Umgekehrt wird sauerstoffarmes Blut mit Abbauprodukten über die zwei Umbilicalarterien vom Feten zur Plazenta transportiert und von dort gelangt es über die Venen der Dezidua zur Mutter. Die Plazentaschranke wird ab dem 4. Schwangerschaftsmonat dünner (2-4µm), wodurch der Stoffaustausch erleichtert wird.

Eine weitere wichtige Funktion stellt die Hormonproduktion dar. Hierbei besonders zu erwähnen sind humanes Choriongonadotropin (hCG), humanes Plazentalaktogen (hPL), humanes Chorionthyreotropin (hCT), sowie Gestagene und Östrogene. Durch hCG wird zu Beginn der Schwangerschaft der Abbau des

Corpus luteum verhindert, bis der Trophoblast selbst in der Lage ist durch Progesteronproduktion die Dezidua zu erhalten. Außerdem werden die fetalen Gonaden stimuliert. Das hPL hat eine große Ähnlichkeit mit dem adulten Wachstumshormon; die genaue Funktion ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Die hPL Konzentration im maternalen Blut ist abhängig vom Funktionszustand der Plazenta, wobei bei Plazentainsuffizienz erniedrigte Werte detektiert werden. Das hCT hat eine thyreotrope Wirkung, jedoch ist die physiologische Bedeutung unklar. Progesteron hemmt einerseits die Kontraktionsfähigkeit des Myometriums und trägt andererseits zu der Umwandlung von Endometrium zur Dezidua bei. Östrogene helfen bei der Wachstumszunahme von Uterus und Mammae (102).

2.4.5.3. Pathologie der Plazenta

Die Plazenta bietet eine Fülle an Informationen, sowohl in retrospektiver Hinsicht bezüglich der Versorgungszustände des Fetus intrauterin, als auch in prospektiver Hinsicht auf die weitere Entwicklung des Neugeborenen. Die Untersuchung der Plazenta ist ein essentieller Bestandteil der histopathologischen Aufarbeitung von Fetaltoden und gibt oftmals essentielle Hinweise auf die zum Fruchttod führende Ursache (169,253–255).

2.4.5.3.1. Pathologien der Nabelschnur

Eine Infektion der Nabelschnur hat unterschiedliche Bezeichnungen wie Funisitis oder Vaskulitis. Die Standardisierung der Terminologie soll darüber Informationen liefern, woher die Infektion ihren Ursprung nimmt (256). Dies ist aufgrund des signifikanten Unterschieds einer fetalen neurologischen Schädigung wichtig (257). So ist bei einer Funisitis nur die äußere Oberfläche und die Wharton'sche Sulze betroffen, was für eine, von der Mutter ausgehende, Infektion spricht (258). Dies wiederum spricht für ein höheres Risiko für das Kind später ein neurologisches Defizit zu entwickeln (259).

Eine hohe Konzentration an Mekonium, das länger als 12 Stunden persistierend ist, kann einen Schaden an der Nabelschnur anrichten, indem es zu einer Apoptose von Muskelzellen führt (260). Histopathologisch imponiert dies durch eine apoptose-ähnliche Degeneration der Arterien mit zumeist vorhandenem inflammatorischen Infiltrat. In retrospektiven Studien wird diese Form der Gefäßnekrose mit

Terminüberschreitung, Oligohydramnion, niedrigem pH-Wert im Nabelschnurblut und neurologischem Defizit assoziiert (260–262).

Eine intrauterine Thrombose der NS-Arterie ist selten, jedoch kann es zu einer Wachstumsrestriktion oder auch zum Versterben des Feten führen (263,264). Eine venöse Thrombose ist ebenso selten und kann ebenfalls fatale Folgen haben. Eine partielle Thrombose kann eine fetale Embolie auslösen und so zu zerebralen oder renalen Infarkten führen. Ursachen für eine NS-Thrombose können NS-Komplikationen (Knoten, Vorfall,...), fetale Thrombophilien, eine Insertio marginalis oder eine Funisitis sein (264,265). In 70% der Fälle handelt es sich um eine venöse Thrombose, in 20% um eine kombiniert arterio-venöse Thrombose und in 10% um eine rein arterielle Thrombose (266).

2.4.5.3.2. Pathologien der Eihäute

Die neutrophile (akute) Chorioamnionitis ist der häufigste pathologische Befund, der bei Plazentauntersuchungen gefunden wird. Eine Infektion der Eihäute scheint aufgrund einer Fruchtwasserkontamination mit vaginaler bzw. zervikaler Flora zu entstehen, die eine maternale inflammatorische Reaktion nach sich zieht (267). Die immun-modulierte (chronische) Chorioamnionitis wird vor allem durch mononukleare Zellinfiltrate (Plasmazellen) charakterisiert. Die Ursache ist zumeist nicht bakteriell, sondern oftmals nicht-infektiös (268,269).

Ebenso kann eine Kontaminierung mit Mekonium an den Eihäuten vorkommen. Mekonium besitzt eine toxische Wirkung, da es zu einer Nekrose der amniotischen Epithelzellen oder Myozyten führen kann (260,261,270,271). Der Kontakt mit Mekonium wird mit einem fetalen inflammatorischen Infiltrat in den Gefäßen der Nabelschnur und/oder der Eihäute assoziiert, ohne dem Auftreten einer akuten Chorioamnionitis.

Maternale hypertensive Erkrankungen können sich auf unterschiedliche Weise in der Plazenta – und somit auch in den Eihäuten – manifestieren. Der häufigste Befund, der mit einer Präeklampsie assoziiert wird, ist eine akute Atherose (fibrinoide Nekrose der Gefäßwand mit Akkumulation von Makrophagen und einem mononukleären, perivaskulären Infiltrat). Andere hypertensive Erkrankungen können ähnliche Vaskulitiden der Dezidualgefäße verursachen, die mit vaskulärer

Ektasie, fibrinoider Nekrose der Gefäßwand und Thromben innerhalb der Gefäße einhergehen (272–275).

2.4.5.3.3. Parenchymale pathologische Befunde

Eine Infektion kann auch das Parenchym der Plazenta betreffen und äußert sich in einer neutrophilen (akuten) bzw. einer lymphohistiozytischen (chronischen) Villitis. Die akute Villitis, die histologisch durch Mikro- und Makroabszesse von neutrophilen Granulozyten gekennzeichnet ist, wird oftmals von einer Chorioamnionitis begleitet. Sie wird außerdem mit einer bakteriellen Infektion (meistens sekundär durch Listerien, aber auch Streptokokken) assoziiert (260,261,270,271). Die chronische Villitis ist relativ häufig (auch in 10% von reifen Plazenten zu sehen), aber sehr unspezifisch (268,276) und ist durch ein mononukleäres Zellinfiltrat innerhalb oder um die Plazentazotten (Villi) gekennzeichnet. In manchen Fällen wird der Fetus durch eine Nekrose der Plazentazotten, verursacht durch maternale Lymphozyten, beeinträchtigt, was sich klinisch in einer intrauterinen Wachstumsrestriktion äußert (277,278). Eine infektiöse Ätiologie ist selten (weniger als 5%) und ist in der Regel auf eine TORCH-Infektion zurückzuführen (279,280).

Ischämische Läsionen seitens der maternalen oder fetalen Vaskularisation können den Blutfluss von der Plazenta zum Feten reduzieren, was zu einer unzureichenden Oxygenierung und nutritiven Versorgung des Feten führt (281).

Die plazentare Zirkulation kann sowohl durch eine abnormale fetale, als auch maternale Vaskularisation beeinträchtigt sein. Maternale Abnormitäten können in Läsionen wie Plazentainfarkten, Abruption placentaе und Ischämien resultieren (282). Seitens der fetalen Seite können sich folgende Pathologien entwickeln (283): organisierte Thromben in fetalen Gefäßen (insbesondere bei Totgeburt sollte an eine virale Infektion gedacht werden), avaskuläre Plazentazotten (bei fetaler Gefäßschädigung oder Thrombembolien), sowie eine hämorrhagische Endovaskulitis (langsamer fetaler Fluss bei Herzinsuffizienz oder Polyzythämie, häufig bei IUFT) (284).

Eine plazentare Minderperfusion ist ein klassischer, histopathologischer Befund der Plazenta bei maternalen hypertensiven Erkrankungen. Hierbei entsteht der Schaden meistens aufgrund einer druckinduzierten Schädigung, und nicht aufgrund einer Unterversorgung bzw. Ischämie (285,286). Eine chronische Minderperfusion

der Plazentazotten führt meistens zu einer kleinen (unter der 10. Perzentile) ischämischen Plazenta (287–289). Zumeist führt diese chronische Unterversorgung zu Plazentainfarkten, die als schwerwiegend gelten, wenn mehr als 20% der Plazenta betroffen ist. Dies wird mit IUGR und Totgeburten assoziiert (290). Folgende spezifische histopathologische Befunde sind bei plazerer Minderperfusion zu beobachten: eine erhöhte Anzahl an synzytialen Knoten, eine villöse Agglutination, eine distale villöse Hypoplasie, vermehrtes intervillöses Fibrin, Sklerose in Arterien und Arteriolen und eine Schicht intermediärer Trophoblasten entlang der Basalplatte (282).

2.4.5.3.4. Plazentainsuffizienz

Von einer Plazentainsuffizienz spricht man, wenn der Stoffaustausch zwischen Mutter und Feten soweit gestört ist, dass sich eine Minderversorgung manifestiert. Hierbei ist die akute von der subakuten und der chronischen Form zu unterscheiden. Die akute Plazentainsuffizienz manifestiert sich in wenigen Minuten bis Stunden und führt zur intrauterinen Hypoxie und – im Falle unzureichender Therapiemaßnahmen – zum Fetalod. Dafür verantwortlich können eine vorzeitige Plazentalösung, eine Placenta praevia, NS-Komplikationen, Wehensturm oder eine verstärkte intrapartale Blutung sein. Die subakute Form tritt binnen weniger Tage ein und ist typisch bei Terminübertragung. Bei der chronischen Plazentainsuffizienz kommt es zu einer intrauterinen Mangelentwicklung bzw. Wachstumsretardierung infolge einer, über Wochen bis Monate hinweg, andauernden Unterversorgung des Feten. Dies kann – vor allem bei intrapartalen Stresssituationen – zu einer Hypoxie und zum Versterben des Feten führen. Ätiologisch werden folgende Faktoren diskutiert: Diabetes mellitus bzw. GDM, chronische Niereninsuffizienz, Infektionen, hypertensive Erkrankungen, Rhesusinkompatibilität, Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, rasche SS-Folge und Multiparität, sowie maternales Alter (unter 18 bzw. über 35 Jahre) (102–104).

2.4.5.3.5. Abruptio placentae

Eine vorzeitige Lösung der Plazenta wird definiert durch eine teilweise oder vollständige Lösung der orthotop inserierenden Plazenta vor Geburt des Kindes. Generell wird diese Diagnose klinisch gestellt, jedoch kann die Plazenta bestimmte, darauf hindeutende, histopathologische Befunde aufweisen. Ursachen können eine

plötzlich auftretende intrauterine Volumen- oder Druckveränderung (Blasensprung bei Polyhydramnion, Vena-Cava-Kompressionssyndrom,...), eine Präeklampsie (Gefäßwandveränderungen an der Plazentahafffläche mit obliterierenden Prozessen der Dezidualgefäße) oder ein Bauchtrauma (Verkehrsunfall, Sturz,...) sein. Zur Ablösung der Plazenta kommt es aufgrund einer Blutung aus den maternalen Gefäßen, die wiederum zur Bildung eines retroplazentaren Hämatoms führt. Durchsetzt das retroplazentare Hämatom das Myometrium bis zur Serosa, so spricht man vom Couvelaire-Zeichen. Bei ausgeprägter Blutung kommt es zum hämorrhagischen Schock und einer Gerinnungsstörung, sowie zur akuten Plazentainsuffizienz mit intrauteriner fetaler Hypoxie, bis hin zum intrauterinen Fruchttod (102,104). Histopathologisch finden sich neben einem retroplazentaren Hämatom, irreguläre, intervillöse Thromben und diffuse intradeziduale Hämorrhagien (252).

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von 346 Totgeburten in der Steiermark, die sich im Zeitraum von 2003-2011 ereignet haben. Die Daten wurden aus mehreren Datensystemen von unterschiedlichen klinischen Abteilungen akquiriert und mittels MS Excel 10 verwaltet. Der Großteil der Informationen wurde aus dem, seit Mai 2003 in der Steiermark etablierten, geburtshilflichen Dokumentationssystem PIA (ViewPoint, GE Healthcare, UK) gewonnen. Des Weiteren wurden Daten aus dem Fehlbildungsregister Steiermark, welches von Herrn Prof. Häusler (Frauenklinik Graz) betreut wird, hinzugefügt, sofern relevante Zusatzinformationen zu den entsprechenden Fällen im Register verfügbar waren. Die Fallzahlen wurden mit den Zahlen der Statistik Austria abgeglichen. Additive Informationen bezüglich der Pathologie des Feten und der Plazenta wurden aus allen Totenblättern und – wenn vorhanden – Obduktionsberichten, die am Institut für Pathologie Graz archiviert wurden, gewonnen. Zusätzlich wurden Daten bezüglich der Plazentabefunde und -histologie einiger Totgeburten von Frau Oberärztin Dr. Karpf (Institut für Pathologie Graz) beigesteuert. Im Patientendokumentationssystem openMedocs (SAP Österreich GmbH, Wien, AT) wurde nach weiteren relevanten Informationen wie z.B. Laborparametern, vorbestehende Erkrankungen der Mutter, u. Ä. gesucht. Abschließend erfolgte ein neuerlicher Abgleich mit den Zahlen des Demographischen Jahrbuchs der Statistik Austria.

3.2. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasst alle Frauen, die zwischen dem 1.1. 2003 und dem 31.12.2011 in der Steiermark einen intrauterinen Fruchttod im Sinne des Hebammengesetzes §8 Abs1 Z2 erlitten haben. Mitunter gezählt wurden ebenso die medizinisch induzierten Schwangerschaftsabbrüche, jedoch wurde diese Gruppe unter den Ergebnissen meist gesondert betrachtet.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden all jene Frauen, die in der Zeitperiode vom 1.1.2003 und 31.12.2011 eine Totgeburt hatten. Nicht eingeschlossen wurden Fehlgeburten (Aborte) mit einem Geburtsgewicht von unter 500g oder Fälle, in denen der Fetus neonatal verstorben ist, das heißt außerhalb des Mutterleibes Lebenszeichen aufgewiesen hatte. Die Fälle der iatrogen induzierten Totgeburten (Schwangerschaftsabbrüche bzw. Fetozide) wurden unter den Ergebnissen zumeist gesondert betrachtet, jedoch nicht ausgeschlossen, da sie per definitionem ebenso zu der Gruppe gehören.

3.4. Parameter

Die untersuchten Parameter lassen sich danach klassifizieren, ob sie den Feten, den Todeszeitpunkt, die Entbindung, vorhandene Geburtsrisiken, die Schwangerschaft generell, den Ort der Geburt, Schwangerschaftsrisiken, Komplikationen in vorangegangenen und nachfolgenden SS, Todesursachen, Plazentabefunde und Labormeter betreffen.

Zu den fetalen Parametern zählen:

- das Geschlecht
- das Gewicht (+ Perzentilen)
- Fehlbildung (ja/nein/welche)

Parameter den Todeszeitpunkt betreffend:

- annuelle Verteilung in determinierten Zeitperiode
- antepartal/subpartal verstorben
- Tod vor Klinikaufnahme (ja/nein)

Entbindungparameter:

- Geburtsmodus (vaginal, vaginal-operativ, Sectio)
- Lage des Feten (Schädellage, Beckenendlage, Querlage, Schräglage)
- Entbindungsposition (Kreißbett liegend, Kreißbett sitzend)
- Geburtseinleitung (ja/nein/Methode der Einleitung: Prostaglandine, Oxytocin, Cyprostol)

Abgesehen vom Geburtsmodus wurden die übrigen Parameter nur bei den subpartal verstorbenen untersucht.

Geburtsrisiken:

- Vorzeitige Plazentalösung
- Bradykardie
- pathologischer Dopplerbefund
- Amnioninfektionssyndrom (AIS)
- Beckenendlage (nur bei den subpartalen als solche geltend)
- NS-Komplikationen
- kindliche Fehlbildung
- Geminigravidität
- Fruchtblasenprolaps
- vorzeitiger Blasensprung
- Plazenta praevia
- Plazentainsuffizienz
- Wachstumsretardierung
- Fruchtwasserabnormität
- grünes bzw. missfärbiges Fruchtwasser.

Parameter die SS generell betreffend:

- Gestationsalter (in Wochen + Tage)
- Einlingsschwangerschaft/ Geminigravidität (in dieser Fallgruppe sind keine Mehrlingsschwangerschaften vorhanden)
- Gravidität/Parität (reicht jeweils von 1-8)

Kliniken, an denen eine Totgeburt stattgefunden hat:

- Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
- Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des
 - LKH Deutschlandsberg
 - LKH Feldbach
 - LKH Leoben
 - LKH Bruck/Mur
 - LKH Voitsberg
 - LKH Rottenmann

- LKH Wagna
- LKH Hartberg
- LKH Judenburg
- Sanatorium St. Leonhard

SS-Risiken:

- vorhanden (ja/nein/unbekannt)
- Anzahl der Risiken (0-5 bzw. unbekannt)
- Risikoschwangerschaft laut MKP (ja/nein/unbekannt)
- maternale Risiken:
 - Schwangere über 35 oder unter 18 Jahren
 - Adipositas
 - Nikotinabusus
 - Alkoholabusus
 - Hypertensive Erkrankung (chronische Hypertonie, SIH, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP, APC-Resistenz)
 - endokrinologische Erkrankung (DM Typ I oder II, GDM, Hypo- bzw. Hyperthyreose)
 - sonstige eigene schwere Erkrankung (z.B. HIV, Nierenerkrankung, zerebrales Aneurysma,...)
 - Vielgebärende (≥4 Geburten und/oder rasche SS-Folge)
 - Zervixinsuffizienz
 - psychische/soziale Belastung
 - gynäkologische Auffälligkeiten (Uterusanomalien, pathologische Zytologie, St.p. gynäkologischer Operationen, St.p. Malignom im gynäkologischen Bereich,...)
 - St.p. assistierte Reproduktion (ICSI, IVF, Ovarienstimulation)
 - St.p. Komplikationen in vorangegangener SS (Präeklampsie, GDM, Frühgeburt, SGA,...)
 - St.p. Komplikationen bei der Geburt (St.p. [Not-]Sectio, Schädel-Becken-Missverhältnis,...)
- fetale Risiken:
 - Mehrlingsschwangerschaft (hierbei nur Geminigravidität)

- Makrosomie
- Wachstumsrestriktionen (SGA, IUGR)
- fetale Fehlbildungen (diverse Syndrome, kardiale, zerebrale, pulmonale, urogenitale, vaskuläre, muskuloskelettale, gastrointestinale Fehlbildungen)
- Fruchtwasserabnormität (Oligo-, Poly-, Anhydramnion)

Komplikationen in vorangegangenen und nachfolgenden SS:

- Sectio (1xSectio, 2xSectio, ≥ 3 Sectiones)
- Abort (1xAbort, 2xAbort, ≥ 3 Aborte)
- IUFT (1xIUFT, 2xIUFT, ≥ 3 IUFTs)
- SGA
- IUGR
- GDM
- Hypertensive Erkrankungen
- Interruptio (IR)
- Kind mit Gendefekt
- Tod post partum
- EUG
- Makrosomie
- Künstliche Befruchtung
- Zervixinsuffizienz
- Frühgeburt
- Geminigravidität
- Plazentainsuffizienz
- Terminübertragung (TÜ)

Den Informationsgewinn betreffende Parameter beziehen sich auf die Untersuchungen, die vollzogen worden sind oder eben nicht, um relevante Informationen bezüglich des intrauterinen Fruchttodes zu erlangen. Darunter fallen hierbei die Obduktion des Feten, sowie die Plazentauntersuchung.

Todesursachen:

- IUFT (unbekannter Ursache)
- IUFT bei Plazentainsuffizienz

- IUFT bei vorzeitiger Plazentalösung
- IUFT bei NS-Komplikationen (NS-Knoten, NS-Umschlingung, NS-Vorfall, Insertio velamentosa, solitäre NS-Arterie)
- IUFT bei Fehlbildung (kardial, zerebral, pulmonal, urogenital, muskuloskelettal, nicht näher bezeichnet)
- IUFT bei chromosomaler Aberration (Edwards-, Turner-, Down-Syndrom)
- IUFT bei AIS
- IUFT bei FFTS
- IUFT bei Immaturität
- IUFT bei Geminigravidität (nur bei Todesursachen laut Pathologie)
- IUFT nach Asphyxie (nur bei Todesursachen laut Pathologie)
- Abruptio bei Fehlbildung (alle Fälle der SS-Abbrüche)

Parameter die Plazentabefunde betreffend:

- vorhanden (ja/nein)
- auffällig (ja/nein)
- Plazentagewicht (unter-, norm-, übergewichtig)
- histopathologische Einteilung:
 - großherdige Plazentationsstörung
 - kleinherdige Plazentationsstörung
 - retroplazentares Hämatom/Plazentarandblutung
 - NS-Auffälligkeiten (solitäre NS-Arterie, echter NS-Knoten, velamentöser NS-Ansatz)
 - Teilbild einer ascendierenden Amnioninfektion
 - Vollbild einer ascendierenden Amnioninfektion
 - Durchblutungsstörungen (intervillöse Thromben,...)
 - regelrecht ausgereift

Da bereits bei der Studienplanung erkennbar war, dass eine standardisierte Abnahme sämtlicher relevanter Laborparameter nicht in allen Fällen vorlag, wurde diese Auswertung auf die Kategorie „IUFT bei AIS“ beschränkt. In dieser Gruppe war mit einer höheren Anzahl an auswertbaren Ergebnissen der relevanten Infektionsparameter zu rechnen. Diese sind:

- Trichomonaden

- Gardnerella
- Candida albicans
- Chlamydien
- E.coli
- Ureaplasmen
- Mykoplasmen
- Streptokokken B

3.5. Probleme hinsichtlich Datenqualität und -akquisition

An den verschiedenen Abteilungen der steiermärkischen Spitäler herrschen keine einheitlichen Dokumentationsstandards, was fallweise zu einem Mangel an elektronisch verfügbaren Informationen führte. Dabei zeigten sich nicht nur abteilungsbedingte Unterschiede, sondern auch Differenzen hinsichtlich der elektronischen Dokumentationsqualität der betreuenden Ärztinnen und Ärzte.

Des Weiteren konnten für das Jahr 2003 vermutlich nicht alle Fälle ausfindig gemacht werden, da das Dokumentationssystem PIA erst Mitte Mai 2003 eingeführt wurde und somit die Fälle, die sich davor bzw. in dieser Umstellungsphase ereigneten, aus analogen Daten erhoben werden mussten. Nur wenige konnten anhand von Totenbeschau- oder Obduktionsbefundblättern gefunden werden, weswegen die für 2003 erhobene Rate an Totgeburten wahrscheinlich nicht der tatsächlichen Rate entspricht.

3.6. Statistik

Nachdem alle verfügbaren, relevanten Informationen bezüglich der 346 untersuchten Fälle gesammelt und in eine Excel-Tabelle eingetragen waren, wurden die Daten gegliedert, zusammengefasst und durch Übergruppen kodiert.

Es erfolgte eine quantitative Analyse der retrospektiv erhobenen Daten, die mit deskriptiven statistischen Anwendungen des MS Excel 10 Programmes beschrieben und ausgewertet, sowie in Tabellen bzw. Diagrammen dargestellt wurden.

Für die Signifikanzberechnungen wurden T-Tests und Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau bei $p=0,05$ festgelegt wurde.

Die erhobenen Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder Median [Minimum – Maximum] dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeiner Teil

Für den Zeitraum von 1.1.2003 bis 31.12.2011 ergab sich eine Fallzahl von insgesamt 346. Darunter waren 178 männliche (51,4%) und 125 weibliche (47,7%) Feten und 3 (0,9%) unbekanntes Geschlechts. Die Gesamtanzahl verteilte sich auf die Jahre wie folgt: 2003 waren es 28 intrauterine Fruchttode in der Steiermark, wobei hier nochmals erwähnt werden muss, dass diese Zahl aufgrund der bereits beschriebenen Problematik, unter der, in der Statistik Austria erfassten, Zahl von 40 Fällen liegt. Im Jahre 2004 ereigneten sich 46 Fälle, was sich mit den Daten der Statistik Austria deckt. Im Jahr darauf wurden 27 Fälle verzeichnet. 2006 kam es zu 42 Fetaltoden, 2007 waren es 44 und im folgenden Jahr nur 24. Das Jahr 2009 hatte die höchste Zahl an Totgeburten zu verzeichnen, nämlich 51. 2010 waren es 44 und 2011 40 Fetaltode. Die Verteilung des Geschlechts war über die Jahre verteilt annähernd 50:50. Im Jahr 2003 konnte mit 60,7% männliche und 39,3% weibliche Feten die größte diesbezügliche Differenz verzeichnet werden, worauf die fehlenden Fälle zu Beginn des Jahres vermutlich keinen Einfluss haben.

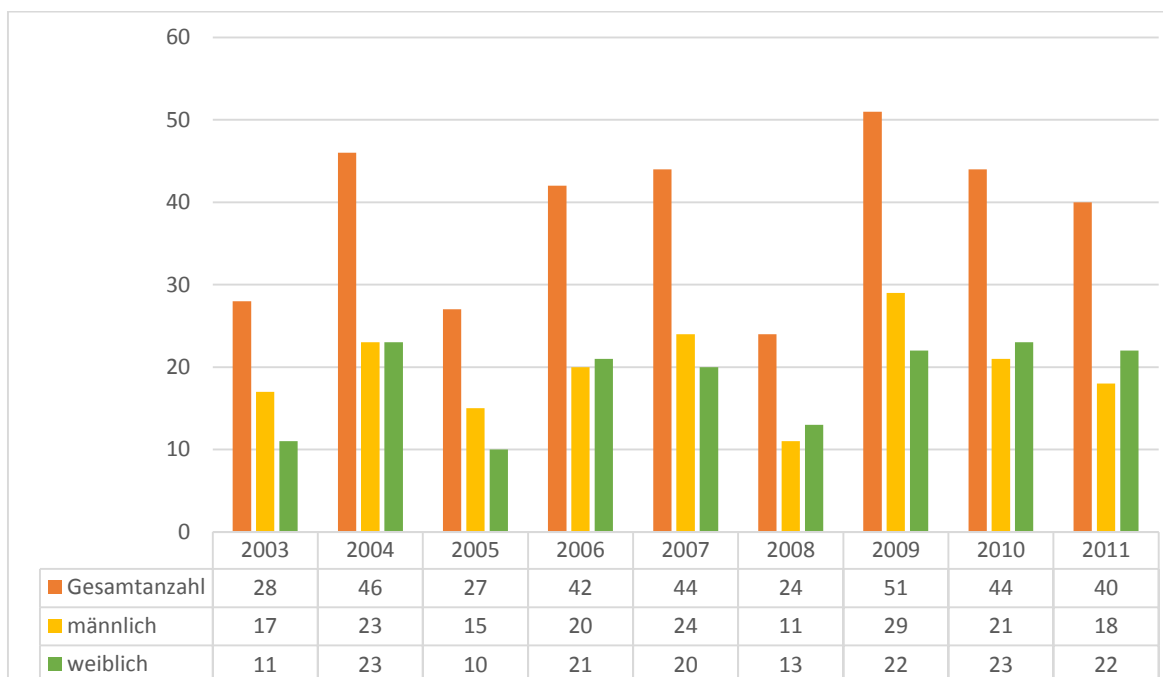


Diagramm 1: Anzahl der Totgeburten und Verteilung des Geschlechts nach Jahr

Von den erfassten 346 Fällen handelte es sich in 55 Fällen um Schwangerschaftsabbrüche (SS-Abbrüche). Bei den weiteren Ergebnissen ist

oftmals nur der Anteil intrauteriner Fruchttode ohne iatrogenes Zutun (n=291) berücksichtigt und wird im Folgenden als „spontane IUFTs“ bezeichnet. Zu Vergleichszwecken sind jedoch selektiv die SS-Abbrüche mitdargestellt.

Das durchschnittliche Körpergewicht von allen 346 Feten betrug 1607g, bei den SS-Abbrüchen hingegen waren es nur 1064g. Der schwerste Fetus war 4230g schwer, der leichteste wog 500g, was per definitionem an der Grenze zum Abort liegt. Der schwerste Fetus in der Gruppe der SS-Abbrüche wog 3000g und befand sich demnach in bereits fortgeschrittener Schwangerschaft. Würde die Definition bezüglich des Körpergewichts der WHO herangezogen werden, so hätten sich in diesem Zeitraum lediglich 180 intrauterine Fruchttode ereignet (SS-Abbrüche ausgenommen). 111 Feten (38,1%) wogen unter 1000g und würden somit in die Kategorie Abort fallen.

Die mittlere und mediane Dauer der Schwangerschaft lag bei 31+1 SSW ($\pm 6+4$ SSW) [21+3 – 41+4]. Betrachtet man die Dauer der spontanen IUFTs, so lag der Mittelwert etwas höher bei 32+1 SSW ($\pm 6+5$ SSW) und der Median bei 33+0 SSW [21+3 – 41+4]. Die kürzeste Schwangerschaftsdauer lag bei 21+3 SSW und die längste bei 41+4 SSW. Wenn man hier die Definition der WHO bezüglich des Schwangerschaftsalters anwendete, so würden 92 (31,6%) der insgesamt 291 Fälle nicht als intrauteriner Fruchttod bezeichnet, sondern als Fehlgeburt determiniert werden. Von der Gesamtanzahl der 346 Fälle (inklusive der SS-Abbrüche) würden sogar 36,4% nicht unter den Begriff Totgeburt fallen. Dies stellt ein Drittel der Gesamtanzahl der Fetaltode dar.

Werte	SSW alle	Gewicht alle	SSW spontane IUFTs	Gewicht spontane IUFTs	SSW SS-Abbrüche	Gewicht SS-Abbrüche
Median	31+1	1280	33+0	1540	26+3	850
Min	21+3	500	21+3	500	22+2	530
Max	41+4	4230	41+4	4230	39+3	3000

Tabelle 1: SSW und Gewicht der Feten

Das mittlere maternale Alter lag bei 29,9 Jahre ($\pm 6,7$). Der Median lag bei 30,3 Jahre [15,5 – 46,1]. Die jüngste Mutter war zum Zeitpunkt der Totgeburt 15,5 Jahre alt; die älteste Mutter 46,1 Jahre. Bei zwei Frauen war das Alter nicht bekannt. Ein Vergleich zwischen dem Alter der Mütter aller Fälle und der Gruppe spontaner IUFTs zeigte kaum Unterschiede. Das maternale Alter wurde folgendermaßen in 6 Untergruppen gegliedert: unter 18-Jährige, 18-25-Jährige, 25-30-Jährige, 30-35-

Jährige, 35-40-Jährige und über 40-Jährige. Die Altersgruppe zwischen 30-35-Jährige machte die größte Gruppe mit knapp 30% aus.

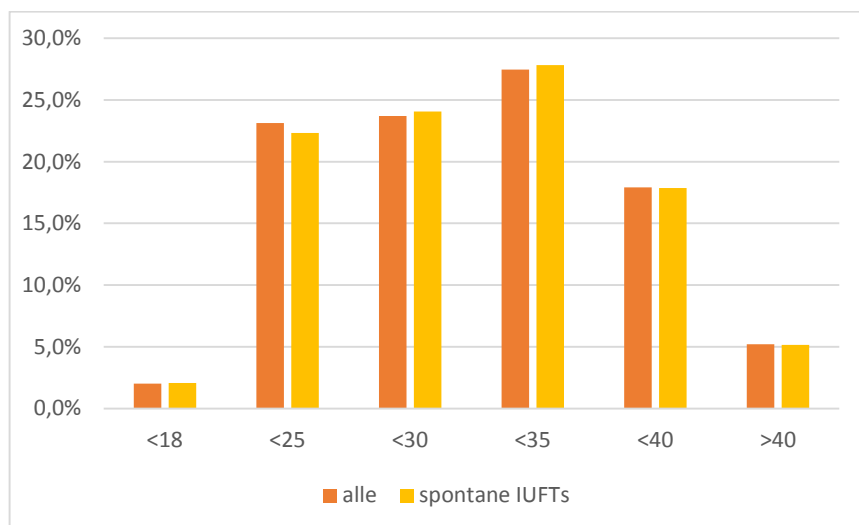


Diagramm 2: Prozentuelle Verteilung des maternalen Alters zum Zeitpunkt der Totgeburt

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus – sofern bekannt – belief sich auf 3,3 Tage ($\pm 3,0$). Wenn man nur die spontanen IUFTs berücksichtigt hätte, dann läge der Mittelwert bei 3,4 Tagen ($\pm 3,2$) [1d – 25d]. Bei 41 (alle Fälle) bzw. 32 (spontane IUFTs) Frauen war die Dauer unbekannt.

4.2. Todeszeitpunkt

In 227 Fällen (65,6%) wurde bereits bei Klinikaufnahme der Fetaltod bestätigt. Ein Todeszeitpunkt nach Klinikaufnahme kam bei 106 (30,6%) Fällen vor. Bei den restlichen 13 (3,8%) war der Zeitpunkt unbekannt.

Tod vor Klinikaufnahme	Fälle	%
ja	227	65,6%
nein	106	30,6%
unbekannt	13	3,8%
Gesamt	346	

Tabelle 2: Todeszeitpunkt bezogen auf die Klinikaufnahme

Weiters kann unterschieden werden, ob der Fetus bereits antepartal (also vor Geburtsbeginn), oder unter der Geburt, also subpartal, verstorben ist. Antepartal entspricht hier nicht der Anzahl an Totgeburten, die bei Klinikaufnahme schon als solche galten. Möglich ist nämlich, dass ein Fetus zwar bei Klinikaufnahme noch Lebenszeichen hatte, jedoch noch vor Geburtsbeginn verstarb. Unter Heranziehen aller Fälle ergab sich ein antepartal verstorbenen Anteil von 83,5% (n=289), der nach Abzug der SS-Abbrüche konstant blieb (83,8%; n=244). Subpartal verstorbenen waren 39 (11,3%; alle Fälle) bzw. 32 (11,0%; spontane IUFTs) Feten. Bei beiden Betrachtungen war der Anteil der Fälle, bei denen der Zeitpunkt unbekannt ist, mit 5,2% gleich hoch.

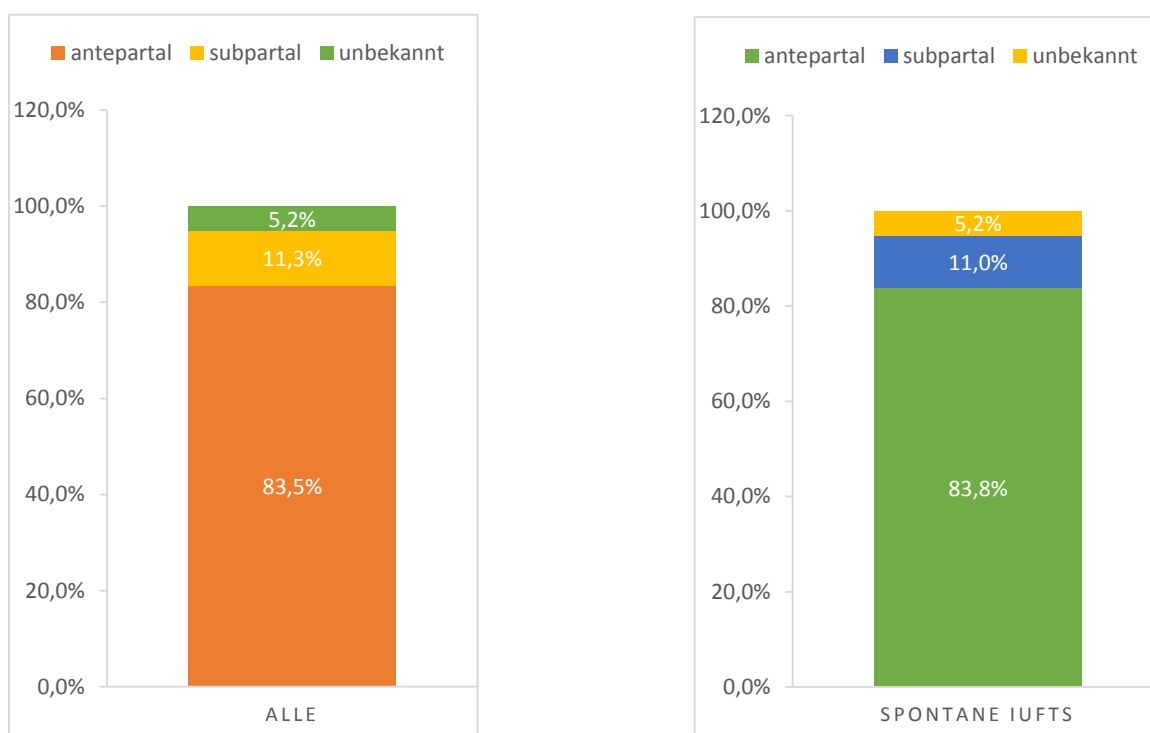


Diagramm 3: Todeszeitpunkt (antepartal, subpartal, unbekannt) in der Gesamtgruppe sowie exklusive der induzierten Aborte

Eine weitere Darstellung der ante- und subpartal verstorbenen Feten ist über die Jahre verteilt möglich. Hierbei wurden nur die spontanen IUFTs betrachtet. Im Jahr 2003 war bei einem großen Anteil (knapp 40%) der Todeszeitpunkt unbekannt. Im Vergleich zu den anderen Jahren ist der Unterschied erheblich, da ansonsten stets 95% determiniert werden konnten. Im Jahr 2005 war der Anteil der subpartal Verstorbenen im Vergleich zu den übrigen Jahren mit 25% am größten. Mit 15,2% an subpartal verstorbenen Feten kam es 2009 zu einem Anstieg von beinahe 10%

im Vergleich zum Vorjahr. 2010 war das Jahr mit dem niedrigsten Anteil an subpartalen Fetaltoden mit 2,9% (1 Fall). 2011 hingegen kam es zu einem deutlichen Anstieg an subpartal verstorbenen Feten auf 20%. Eine detaillierte Übersicht bietet Tabelle 3. In Diagramm 4 ist zudem ein graphischer Verlauf der subpartalen Todesfälle dargestellt.

Todeszeitpunkt	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	insgesamt
subpartal	2	2	5	4	4	1	7	1	6	32
antepartal	12	38	14	34	33	18	38	33	24	244
unbekannt	9	2	1	0	1	0	1	1	0	15
gesamt	23	42	20	38	38	19	46	35	30	291
subpartal in %	8,7%	4,8%	25,0%	10,5%	10,5%	5,3%	15,2%	2,9%	20,0%	11,0%
antepartal in %	52,2%	90,5%	70,0%	89,5%	86,8%	94,7%	82,6%	94,3%	80,0%	83,8%
bekannt in %	60,9%	95,2%	95,0%	100,0%	97,4%	100,0%	97,8%	97,1%	100,0%	94,8%

Tabelle 3: Subpartale und antepartale Todesfälle im Untersuchungszeitraum

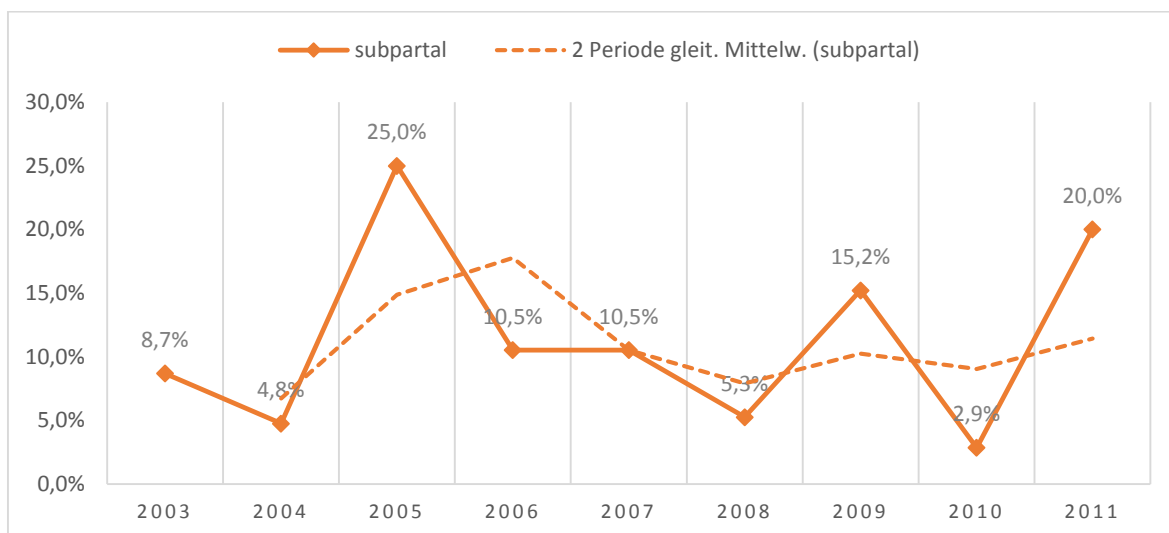


Diagramm 4: Subpartal verstorbene Feten in % nach Jahren

Abgesehen vom Todeszeitpunkt an sich ist der Zeitpunkt im Hinblick auf die Schwangerschaftsdauer zu betrachten. Hier kann zunächst in Schwangerschaftsabschnitte eingeteilt werden. Dabei ergeben sich folgende Abschnitte: am Termin „term“ (37+0 – 40+0 SSW), Terminüberschreitung „postterm“ (>40+0 SSW), frühzeitig geborene Feten, die als „preterm“ bezeichnet werden (32+0 – 36+6 SSW), sehr frühzeitig geborene Feten oder „very preterm“ (28+0 – 31+6 SSW) und diejenigen mit sehr niedrigem Gestationsalter oder auch „extremely low gestational age“ (ELGA) (<28+0 SSW). Wie bei den meisten anderen Auswertungen wurden hier sowohl alle Fälle, als auch die spontanen IUFTs untersucht. Von allen 346 Fällen wurden 61 am Termin geboren. Betrachtet man

die spontanen IUFTs, so waren es 59 Fälle. Als „postterm“ Feten wurden jeweils 14 bezeichnet. Bei der Gruppe „preterm“ waren es 82 (alle) bzw. 75 (spontane IUFTs). Um „very preterm“ Feten handelte es sich bei 60 (alle) bzw. 48 (spontane IUFTs) Fällen. In der Gruppe der ELGA- Feten belief sich die Anzahl auf 126 (alle) bzw. 92 (spontane IUFTs).

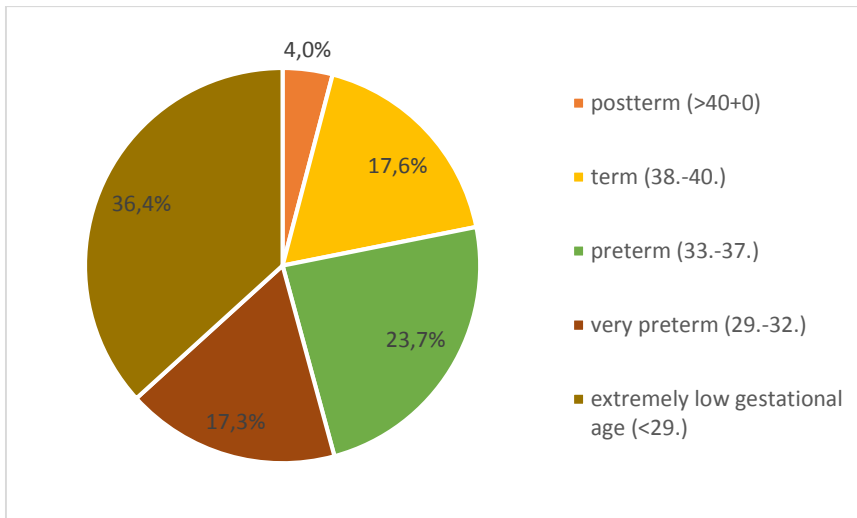


Diagramm 5: Todeszeitpunkt aller Fälle in Bezug auf die SS-Abschnitte

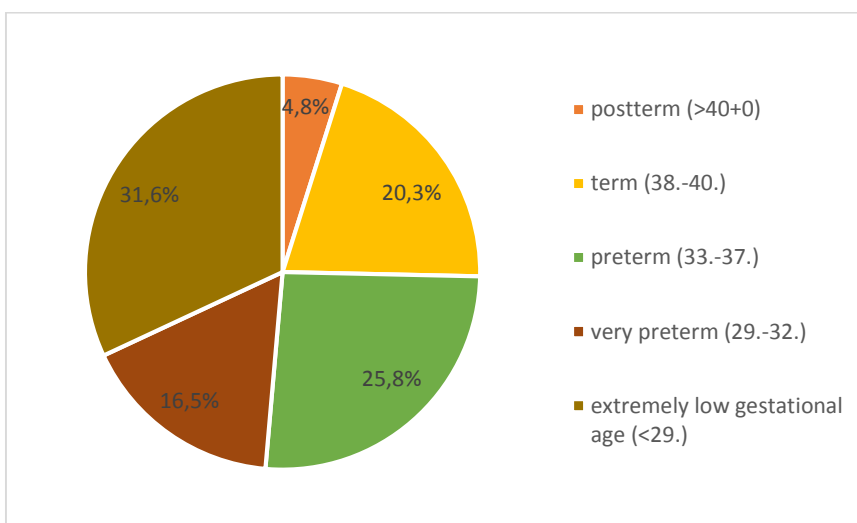


Diagramm 6: Einteilung in SS-Abschnitte zum Zeitpunkt des Todes der spontanen IUFTs

Zudem erfolgte auch eine genauere Aufteilung in Schwangerschaftswochen. Hierbei wurden sowohl alle Fälle (n=346), als auch nur die spontanen IUFTs (n=291) näher untersucht. Ebenso wurden die SS-Abbrüche allein (n=55) betrachtet.

SSW	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %	SS-Abbrüche	SS-Abbrüche in %
22.	7	2,0%	7	2,4%	0	0,0%
23.	24	6,9%	17	5,8%	7	12,7%
24.	32	9,2%	23	7,9%	9	16,4%
25.	12	3,5%	8	2,7%	4	7,3%
26.	15	4,3%	12	4,1%	3	5,5%
27.	20	5,8%	11	3,8%	9	16,4%
28.	16	4,6%	14	4,8%	2	3,6%
29.	12	3,5%	9	3,1%	3	5,5%
30.	18	5,2%	17	5,8%	1	1,8%
31.	11	3,2%	8	2,7%	3	5,5%
32.	19	5,5%	14	4,8%	5	9,1%
33.	13	3,8%	10	3,4%	3	5,5%
34.	14	4,0%	11	3,8%	3	5,5%
35.	16	4,6%	16	5,5%	0	0,0%
36.	16	4,6%	15	5,2%	1	1,8%
37.	23	6,6%	23	7,9%	0	0,0%
38.	15	4,3%	14	4,8%	1	1,8%
39.	16	4,6%	16	5,5%	0	0,0%
40.	25	7,2%	24	8,2%	1	1,8%
41.	12	3,5%	12	4,1%	0	0,0%
42.	7	2,0%	7	2,4%	0	0,0%

Tabelle 4: Anzahl der Fetaltode in den einzelnen SSW

Hierbei ist zu sehen, dass sich in der Gesamtgruppe der größte Anteil an Fetaltoden mit 9,2% (n=32) in der 24. SSW ereignet hat, wohingegen in der Gruppe der spontanen IUFTs mit 8,2% (n=24) Fetaltode am öftesten in der 40. SSW eingetreten sind. Ähnlich hoch in der Gruppe der spontanen IUFTs war der Anteil in der 24. SSW, aber auch in der 37. SSW mit jeweils 7,9% (n=23). In dieser Gruppe ist des Weiteren zu bemerken, dass sich insgesamt 19 intrauterine Fruchttode nach der 40. SSW zugetragen haben, was einem Anteil von 6,5% entspricht. Die meisten SS-Abbrüche erfolgten in der 24. und 27. SSW mit jeweils 9 Abbrüchen (16,4%), gefolgt von der 23. SSW mit 12,7% (n=7). Nach der 32. SSW erfolgte in insgesamt 9 Fällen (16,4%) ein SS-Abbruch. Eine detaillierte Übersicht der Fetaltode in den einzelnen SSW ist der Tabelle 4 und dem Diagramm 7 zu entnehmen.

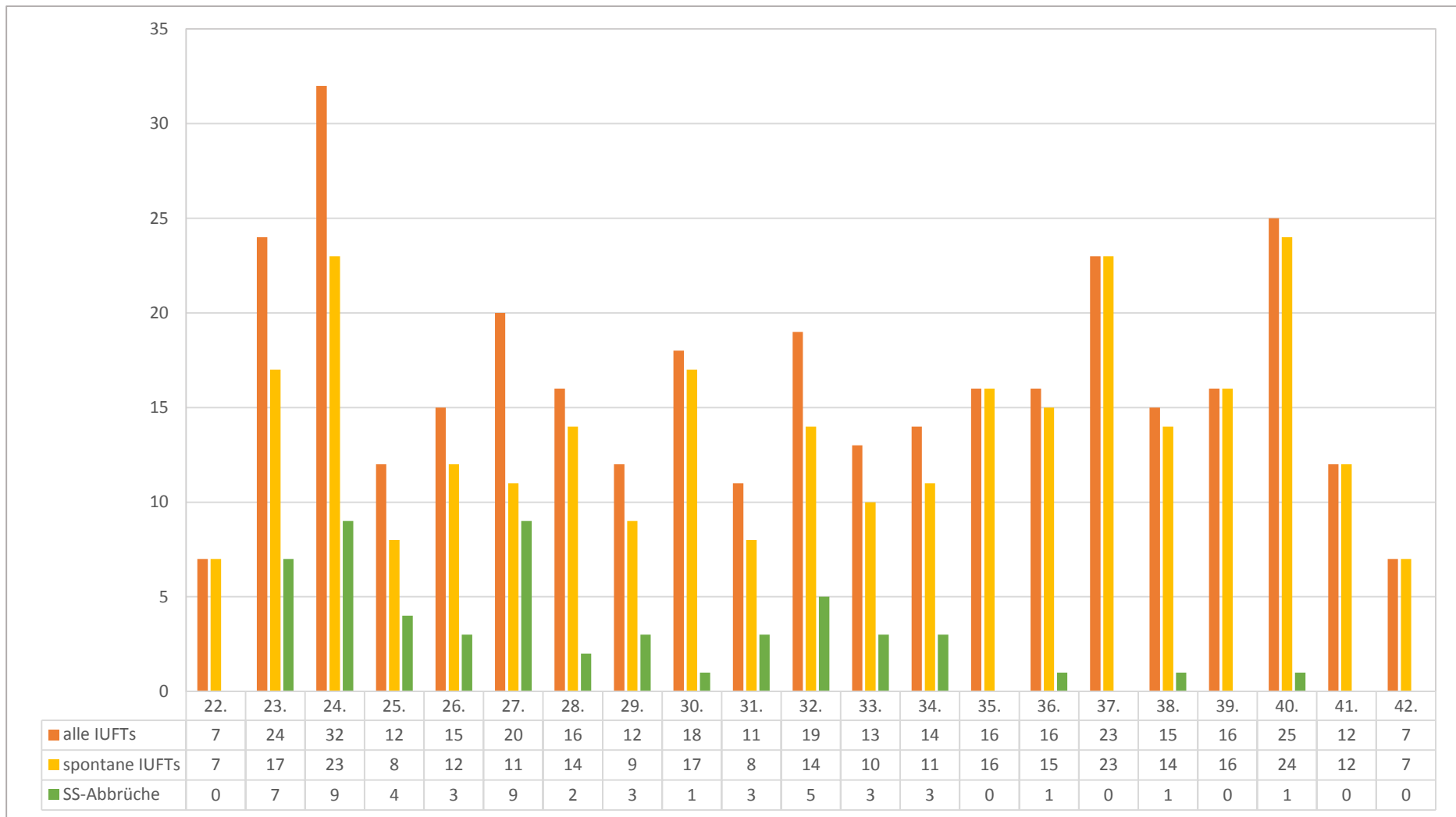


Diagramm 7: Verteilung der IUFT nach SSW

Eine weitere Möglichkeit zur Veranschaulichung stellt das Aufzeigen der Fälle pro Jahr bzw. die Totgeburtenrate pro Jahr dar. Die niedrigste Rate an intrauterinen Fruchttoden pro Jahr war mit 2,33 pro 1000 Geburten 2008 zu sehen, wohingegen das Jahr 2009 mit 4,98 je 1000 Geburten die höchste Rate aufwies. Der Mittelwert im Untersuchungszeitraum lag bei 3,72 pro 1000 Geburten ($\pm 0,89$), der Median war etwas höher mit 4,07/1000 [2,33 – 4,98]. Die Ergebnisse der einzelnen Jahre sind dem Diagramm 8 zu entnehmen.

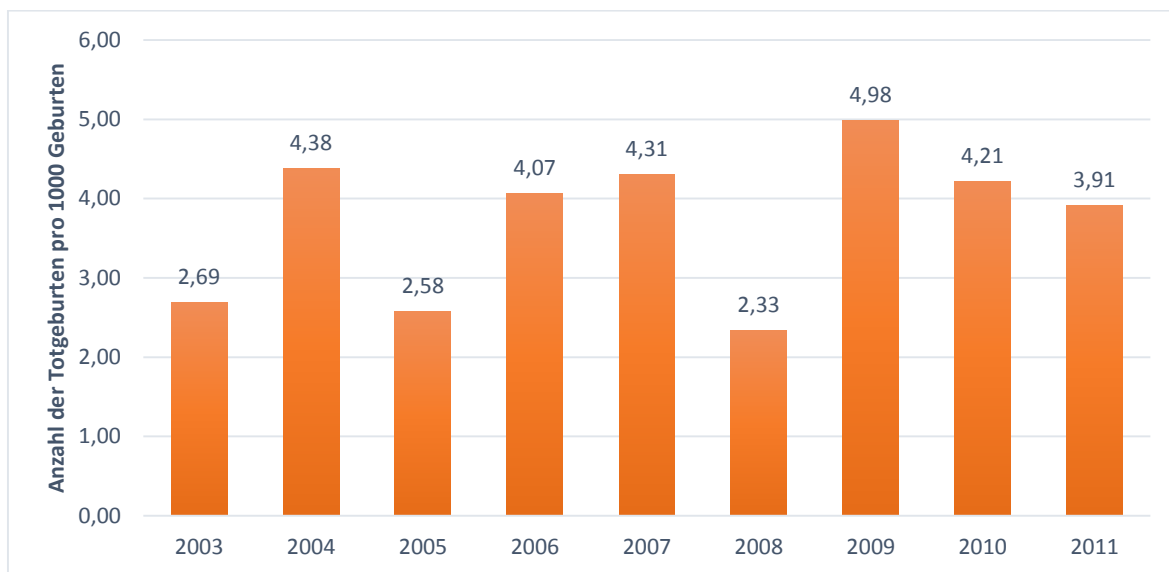


Diagramm 8: Totgeburtenrate der Steiermark in den einzelnen Jahren pro 1000 Geburten

4.3. Ort des Geschehens: Zentrum vs. Peripherie

In diesem Subkapitel werden die Geburtsorte der intrauterinen Fruchttode im Sinne der Kliniken, wo sie sich ereigneten, betrachtet. In 4 der Fälle blieb der Geburtsort unbekannt bzw. erfolgte Zuhause oder im Rettungswagen. Es wurden hier wieder sowohl alle Fälle, als auch die spontanen IUFTs analysiert. Der Großteil der Totgeburten erfolgte an der Universitätsfrauenklinik Graz mit über 50% in beiden Kategorien (56,1% von allen Fällen und 51,5% aller spontaner IUFTs). Alle genauen Anteile sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Krankenhaus	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
Universitätsfrauenklinik Graz	194	56,1%	150	51,5%
LKH Leoben	39	11,3%	36	12,4%
LKH Feldbach	31	9,0%	25	8,6%
LKH Hartberg	21	6,1%	21	7,2%
LKH Judenburg	15	4,3%	14	4,8%
LKH Deutschlandsberg	12	3,5%	12	4,1%
LKH Rottenmann	11	3,2%	11	3,8%
LKH Voitsberg	8	2,3%	8	2,7%
LKH Bruck	5	1,4%	4	1,4%
LKH Wagner	4	1,2%	4	1,4%
unbekannt	4	1,2%	4	1,4%
Sanatorium St.Leonhard	2	0,6%	2	0,7%

Tabelle 5: Anteil an Fetaltoden in den einzelnen Kliniken

4.4. Geburtsmodus und Geburtsrisiken

Beim Geburtsmodus kann zwischen einer vaginalen Entbindung, einer vaginal-operativen Entbindung (Forceps, Vakuum) oder einer Schnittentbindung (Sectio caesarea) unterschieden werden. Hierbei wurden sowohl alle Fälle (n=346), als auch nur die spontanen IUFTs (n=291) betrachtet. In 225 Fällen (spontane IUFTs) erfolgte eine vaginale Geburt. Zu einer vaginal-operativen Geburt kam es bei jeweils 8 Frauen, was einem Anteil von 2,3% (alle) bzw. 2,7% (spontane IUFTs) entspricht. Bei jeweils 7 Patientinnen (ca. 2%) war der Geburtsmodus nicht bekannt. Bei den übrigen 15,6% (n=54) bzw. 17,5% (n=51) der Frauen wurde eine Schnittentbindung durchgeführt. Für eine graphische Übersicht dieser Ergebnisse dienen die Diagramme 9 (alle Fälle) und 10 (spontane IUFTs).

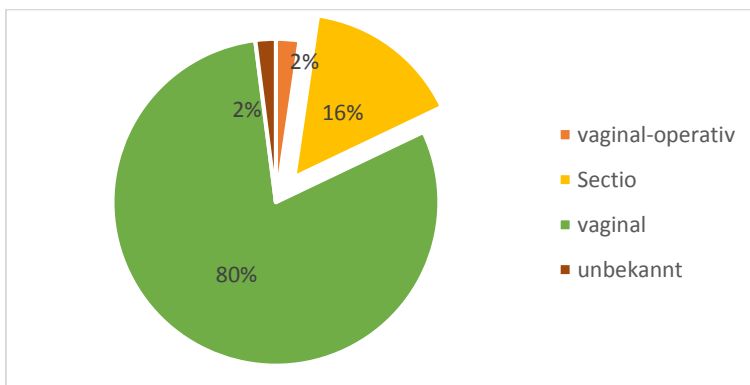


Diagramm 9: Geburtsmodus aller Fälle

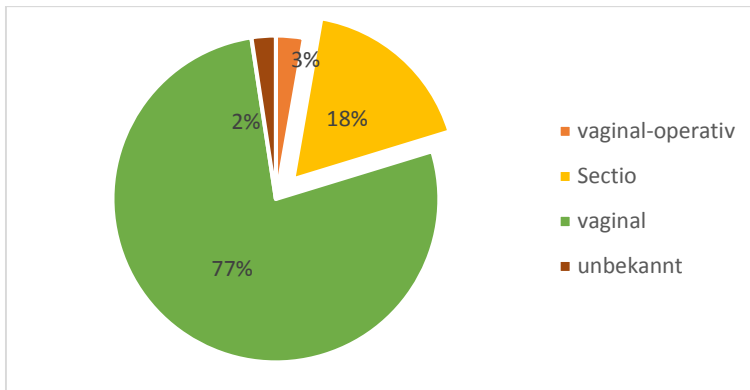


Diagramm 10: Geburtsmodus der spontanen IUFTs

Da der Anteil an Schnittentbindungen relativ hoch war, wurde des Weiteren untersucht, in wie vielen Fällen eine Zwillingsschwangerschaft mit IUFT eines Feten vorlag. Außerdem wurden ebenso die Fälle berücksichtigt, bei denen die Feten subpartal verstorben waren. Der Anteil der Sectiones bei Einlingsschwangerschaften reduzierte sich damit auf 7,2% (alle) bzw. 8,2% (spontanen IUFTs). Zieht man des Weiteren die Fälle mit vorzeitiger Plazentalösung ab, so verbleibt ein Anteil von 4,0% (alle) bzw. 4,5% (spontanen IUFTs), bei denen auf Basis der verfügbaren Informationen kein nachvollziehbarer Grund für eine Schnittentbindung vorlag.

Anzahl Sectio	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
gesamt	54	15,6%	51	17,5%
davon Gemini	19	5,5%	17	5,8%
davon subpartal	10	2,9%	10	3,4%
davon vorz. Plazentalösung	11	3,2%	11	3,8%
übrige Sectiones	14	4,0%	13	4,5%

Tabelle 6: Anteil an Sectiones unter Miteinbeziehung relevanter Beweggründe

In der Gruppe der SS-Abbrüche gab es insgesamt 3 Fälle (5,5%), in denen eine Schnittentbindung erfolgte. Bei 2 der 3 Fälle handelte es sich um eine Geminigravidität. Im verbleibenden Fall wurde eine Sectio caesarea auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin bei schwerer fetaler zerebraler Fehlbildung in der 36. SSW durchgeführt.

Geburtsrisiken stellen diejenigen dar, welche als solche im Dokumentationssystem PIA angegeben wurden und sind nicht mit den SS-Risiken gleichzusetzen. Folgende Geburtsrisiken wurden im untersuchten Kollektiv gefunden: Vorzeitige Plazentalösung, Bradykardie, pathologischer Dopplerbefund,

Amnioninfektionssyndrom (AIS), Beckenendlage (nur bei den subpartalen als solche geltend), NS-Komplikationen, kindliche Fehlbildung, Geminigravidität, Fruchtblasenprolaps, vorzeitiger Blasensprung, Plazenta praevia, Plazentainsuffizienz, Wachstumsretardierung, Fruchtwasserabnormität und grünes bzw. missfärbiges Fruchtwasser. Durchschnittlich war 1 Geburtsrisiko ($\pm 0,9$) vorhanden. Bei etwa einem Drittel (33,2% von allen und 33,7% von den spontanen IUFTs) wurde kein Geburtsrisiko vermerkt. 42,5 % (alle) und 40,2% (spontane IUFTs) wiesen 1 Geburtsrisiko auf. Nur bei wenigen (1,2% von allen und 1,4% der spontanen IUFTs) fanden sich 4 Geburtsrisiken.

Anzahl Geburtsrisiken	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
0	115	33,2%	98	33,7%
1	147	42,5%	117	40,2%
2	67	19,4%	59	20,3%
3	13	3,8%	13	4,5%
4	4	1,2%	4	1,4%

Tabelle 7: Anzahl an Geburtsrisiken

Wie häufig die einzelnen Risiken vorhanden waren, wurde nur bei der Gruppe der spontanen IUFTs untersucht. Am häufigsten wurde das Geburtsrisiko „grünes Fruchtwasser“ verzeichnet mit 22,7% (n=66), gefolgt von NS-Komplikationen mit 18,2% (n=53). Eine vorzeitige Plazentalösung wurde klinisch in 23 Fällen (7,9%) festgestellt. Die Geburtsrisiken Plazentainsuffizienz und Wachstumsrestriktion waren nur sehr selten angegeben (0,7% bzw. 1,0%), da sie für den Geburtsvorgang zumeist nicht besonders relevant sind (jedoch für das Outcome eine große Rolle spielen). Ein AIS wurde lediglich in 2 Fällen (0,7%) vermerkt, ein vorzeitiger Blasensprung hingegen in 42 Fällen (14,4%). Bei der Beckenendlage zu erwähnen ist, dass diese nur in der Kategorie der subpartal verstorbenen Feten angeführt ist, weswegen nur ein geringer Anteil von 2,4% (n=7) verzeichnet wurde. Alle weiteren Anteile finden sich in der folgenden Tabelle.

Geburtsrisiken	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
Vorzeitige Plazentalösung	23	7,9%
Bradykardie	11	3,8%
pathologischer Doppler	14	4,8%
Beckenendlage	7	2,4%
AIS	2	0,7%
NS-KO	53	18,2%
fetale Fehlbildung	19	6,5%
Geminigravidität	31	10,7%
Fruchtblasenprolaps	5	1,7%
vorzeitiger Blasensprung	42	14,4%
Plazentainsuffizienz	2	0,7%
Plazenta praevia	3	1,0%
Wachstumsretardierung	3	1,0%
Fruchtwasserabnormität	7	2,4%
grünes Fruchtwasser	66	22,7%

Tabelle 8: Geburtsrisiken und deren Anteile

4.5. Schwangerschaftsrisiken

Zunächst soll hier die generelle Frage beantwortet werden, bei wie vielen Frauen Schwangerschaftsrisiken vorliegen. Die hier angeführten Risiken stellen diejenigen dar, die im Mutter-Kind-Pass so dokumentiert wurden. Auch hier werden alle Fälle und die spontanen IUFTs betrachtet, wobei die Ergebnisse zumeist ähnlich ausfallen. Von 346 Frauen wurden bei 252 (72,8%) Schwangerschaftsrisiken (SS-Risiken) festgehalten. 21,4% (n=74) hatten keine Risiken und bei 20 Frauen (5,8%) war in dieser Rubrik „unbekannt“ vermerkt. Die Anteile sind in der Gruppe der spontanen IUFTs ähnlich verteilt: 71,5% (n=208) wiesen SS-Risiken auf, 23,0% (n=67) hatten keine und bei 5,5% (n=16) war dies unbekannt. Die Anzahl der Risiken reichte von 0 bis 5. Im Median lag 1 Schwangerschaftsrisiko vor.

Anzahl der SS-Risiken	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
0	73	21,1%	66	22,7%
1	104	30,1%	83	28,5%
2	85	24,6%	71	24,4%
3	42	12,1%	33	11,3%
4	14	4,0%	14	4,8%
5	4	1,2%	4	1,4%
unbekannt	24	6,9%	20	6,9%

Tabelle 9: Anzahl an SS-Risiken

Ein weiterer Aspekt ist jener, ob nicht nur Schwangerschaftsrisiken vorhanden sind, sondern auch eine Risiko-Schwangerschaft laut Mutter-Kind-Pass besteht. Hier verhält sich der Anteil beinahe umgekehrt verglichen mit vorliegenden Schwangerschaftsrisiken. Der Anteil an Risikoschwangerschaften lag bei 22,3% (in beiden Gruppen). Bei 72% der Frauen handelte es sich um keine Risiko-SS und 6% wurden weder so, noch so kategorisiert.

Die Schwangerschaftsrisiken können in fetale, maternale und fetomaternale unterteilt werden. In rund der Hälfte der Fälle (50,6% bzw. 54,0%) wurden nur maternale Risikofaktoren verzeichnet. Hingegen rein fetale Faktoren waren in nur 5,2% (alle) bzw. 2,4% (spontane IUFTs) der Fälle zu bemerken. In etwa einem Fünftel der Schwangerschaften (20,8% bzw. 22,3%) wurden keinerlei Risikofaktoren verzeichnet.

Der häufigste Risikofaktor betrifft das mütterliche Alter. In 21,1% (alle) bzw. 20,6% (spontane IUFTs) der Fälle waren die Schwangeren über 35 Jahre alt. Gefolgt von endokrinologischen Erkrankungen mit 17,1% (alle) bzw. 19,2% (spontane IUFTs). Mit einem Anteil von 13,0% (alle) bzw. 13,4% (spontane IUFTs) stellte Adipositas den dritthäufigsten Risikofaktor dar. Gynäkologische Auffälligkeiten waren mit 10,2% bzw. 11,0% an 4.Stelle. In den beiden Gruppen war der Anteil zumeist ähnlich hoch mit Ausnahme der fetalen Fehlbildungen, die mit 8,7% in der Gruppe aller Totgeburten im Vergleich zu 2,4% in der Gruppe der spontanen IUFTs einen signifikant höheren Anteil aufwiesen ($p=0,0002$). Alle übrigen Anteile sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Risikofaktor	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
maternal:				
Schwangere > 35a	73	21,1%	60	20,6%
Schwangere < 18a	6	1,7%	5	1,7%
Adipositas	45	13,0%	39	13,4%
Nikotinabusus	26	7,5%	21	7,2%
Alkoholabusus	1	0,3%	1	0,3%
Hypertensive Erkrankung	24	6,9%	22	7,6%
Endokrinologische Erkrankung	59	17,1%	56	19,2%
Sonstige eigene schwere Erkrankung	28	8,1%	23	7,9%
Vielgebärende	8	2,3%	6	2,1%
Zervixinsuffizienz	12	3,5%	12	4,1%
psychische/soziale Belastung	8	2,3%	7	2,4%
Gynäkologische Auffälligkeiten	35	10,1%	32	11,0%
St.p. assistierter Reproduktion	11	3,2%	9	3,1%
St.p. KO SS	33	9,5%	27	9,3%
St.p. KO Geburt	27	7,8%	27	9,3%
fetal:				
Mehrlingsschwangerschaft	30	8,7%	28	9,6%
fetale Fehlbildungen	30	8,7%	6	2,1%
Makrosomie	5	1,4%	5	1,7%
Wachstumsrestriktion	7	2,0%	7	2,4%
Fruchtwasserabnormität	8	2,3%	7	2,4%

Tabelle 10: Anteil an SS-Risiken und deren Zugehörigkeit (maternal/fetal)

4.5.1. Kombinationen von SS-Risiken

Des Weiteren interessant sind Kombinationen von bestimmten SS- Risiken. Diese wurden nur in der Gruppe der spontanen IUFTs untersucht. Zum Vergleich der jeweiligen Untergruppen wird die Gesamtgruppe (n=291) herangezogen.

In der Gruppe der über 35-Jährigen hatten 25,0% (n=15) eine endokrinologische Erkrankung, im Vergleich dazu wiesen nur 19,2% dieses Risiko in der Gesamtgruppe auf (p=0,3769). Der Anteil an hypertensiven Erkrankungen hingegen war wesentlich geringer mit 1,7% vs. 7,6% (p=0,1470). Es kamen etwas häufiger künstliche Befruchtungen (5,0% vs. 3,1%) (p=0,4385) und auch Mehrlingsschwangerschaften (11,7% vs. 9,6%) (p=0,6370) vor. Außerdem war der Anteil an Komplikationen bei vorangegangenen Geburten etwas höher mit 15,0% vs. 9,3% (p=0,2393).

Bei den Frauen mit Adipositas zu bemerken war vor allem der deutlich höhere Anteil an endokrinologischen Erkrankungen im Vergleich zur Gesamtgruppe mit 35,9% vs. 19,2% ($p=0,0221$). Ebenso bestand ein Unterschied im Anteil an hypertensiven Erkrankungen mit 17,9% ($n=39$) vs. 7,6% ($n=291$), der jedoch nicht statistisch signifikant ist ($p=0,0622$).

Betrachtet man die Gruppe der Frauen, die an einer endokrinologischen Erkrankung leiden, so war ein signifikant höherer Anteil an adipösen Frauen mit 25,0% vs. 13,4% in der Vergleichsgruppe zu vermerken ($p=0,0405$). Zudem war der Anteil an stattgefundenen künstlichen Befruchtungen erkennbar höher (8,9% vs. 3,1%), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,0575$). Der Anteil an Geminigraviditäten (23,2% vs. 9,6%) war hingegen signifikant höher mit einem p -value von 0,0306.

Patientinnen, die bereits in vorangegangener SS Komplikationen aufwiesen, hatten ebenso in einem Drittel der Fälle (33,3%) eine Komplikation bei einer vorangegangenen Geburt. Im Vergleich zur Gesamtgruppe ($n=291$), in der nur 27 (9,3%) eine Geburtskomplikation aufwiesen, war der Anteil signifikant höher ($p=0,0012$). Ebenso war der Anteil an Frauen mit Nikotinabusus signifikant höher ($p=0,0180$) in dieser Gruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe (22,2% vs. 7,2%).

4.5.2. Spezielle Risiken

Wie zuvor schon erwähnt handelt es sich bei den SS-Risiken um jene, die auch als solche im Mutter-Kind-Pass dokumentiert wurden. Jedoch ist in manchen Fällen dort nicht vollständig dokumentiert worden bzw. sind gewisse Risiken erst später detektiert worden und daher nicht eingetragen gewesen, wie z.B. eine Wachstumsrestriktion. Im Dokumentationssystem PIA wurden jedoch oftmals additive Risiken gefunden und angeführt, weswegen ich Ergebnisse bestimmter Risikofaktoren nochmals explizit anführen möchte. Hierbei wurden nur die spontanen IUFTs berücksichtigt ($n=291$).

4.5.2.1. Wachstumsretardierung

Betrachtet man alle Fälle exklusive der SS-Abbrüche so war in 96 Fällen (33,0%) eine Wachstumsrestriktion vorhanden. Davon handelte es sich in 34,4% ($n=33$) um SGA-Feten und in 42,7% ($n=41$) um IUGR-Feten, welche auch pränatal detektiert wurden. In 22 Fällen (22,9%) wurde die Wachstumsretardierung erst post mortem

– im Rahmen dieser Studie – anhand des Geburtsgewichts als solche klassifiziert. Hierbei wurde die Grenze zum AGA-Feten (appropriate for gestational age) bei einem Geburtsgewicht, das für das jeweilige Gestationsalter unter der 10. Perzentile der Standardgewichtskurve liegt, festgelegt.

Wachstumsrestriktion vorhanden	spontane IUFTs	in %
ja	96	33,0%
nein	195	67,0%
davon		
SGA	33	34,4%
IUGR	41	42,7%
nicht näher klassifiziert	22	22,9%

Tabelle 11: Anzahl an Wachstumsrestriktionen und deren Klassifikation im Gesamtkollektiv

Männliche Feten waren etwas häufiger betroffen mit 54,2% vs. 45,8%. Das mediane Gestationsalter in dieser Gruppe lag bei 34+6 [23+3 – 41+2] SSW. In diesem speziellen Kollektiv verstarb der Fetus in 90,6% bereits antepartal und in 6,3% subpartal. In dieser Gruppe war eine hypertensive Erkrankung in 11 Fällen (11,5%) vorhanden. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv war der Anteil dort ähnlich hoch mit 9,6%. Ebenso war der Anteil an diabetischen Erkrankungen beinahe gleich hoch mit 10,4% vs. 9,3% im Gesamtkollektiv. Des Weiteren war der Anteil an Frauen mit Nikotinabusus in der Gruppe der Wachstumsretardierungen nur geringfügig erhöht (8,3% vs. 7,2%).

4.5.2.2. DM und GDM

Von den insgesamt 291 Fällen lag in 27 (9,28%) ein Diabetes mellitus Typ I oder ein Gestationsdiabetes vor. Ein Typ II Diabetes war nicht existent in dieser Fallgruppe. Von den 27 Fällen handelte es sich in 24 (89%) um einen GDM und nur in 3 (11%) um einen DM Typ I. Eine begleitende Adipositas war in 40,7% vorhanden (vs. 13,4% im Gesamtkollektiv; $p=0,0009$) und ein Drittel war über 35 Jahre alt. Außerdem war in über einem Drittel der Fälle (37%) eine Wachstumsrestriktion vorliegend und in nur 1 Fall (3,7%) eine Makrosomie. Eine chronische Hypertonie war in 22,2% ($n=6$) vermerkt, eine andere hypertensive Erkrankung war nicht existent. Ebenso wurde in 6 Fällen (22,2%) eine FW-Abnormität dokumentiert,

wovon die Hälfte ein Polyhydramnion und die andere Hälfte ein Oligohydramnion war.

4.5.2.3. Hypertensive Erkrankungen

Zu den hypertensiven Erkrankungen wurde neben den bereits zuvor beschriebenen Krankheitsbildern auch die APC-Resistenz gezählt. Obwohl diese per definitionem keine hypertensive Erkrankung an sich darstellt, wird sie hier aufgeführt, da sie prädisponierend für eine Präeklampsie – und daher für dieses Kapitel relevant – ist. Insgesamt betroffen waren 28 (9,62%) Frauen. Bei 5 Patientinnen wurden 2 Erkrankungen vermerkt, wie z.B. Präeklampsie und HELLP oder SIH und Präeklampsie. Bei 8 Frauen (29%) wurde eine chronische Hypertonie detektiert, 5 (18%) entwickelten in der SS eine SIH, bei 11 Frauen (39%) kam es zu einer Präeklampsie, bei 3 (11%) führte es zu einem HELLP-Syndrom und 1 (4%) hatte Eklampsie. Eine APC-Resistenz wurde in 5 (18%) Fällen detektiert.

hypertensive Erkrankungen	Anzahl	in %	von allen spontanen IUFTs in %
chronische Hypertonie	8	28,6%	2,75%
SIH	5	17,9%	1,72%
Präeklampsie	11	39,3%	3,78%
HELLP	3	10,7%	1,03%
Eklampsie	1	3,6%	0,34%
APC-Resistenz	5	17,9%	1,72%
Anzahl Frauen	28		9,62%

Tabelle 12: Hypertensive Erkrankungen im Überblick

Von den 28 Frauen hatten 10 (36%) zusätzlich eine endokrinologische Erkrankung, wovon es sich bei 6 Patientinnen um eine diabetische Erkrankung handelte. Von diesen 10 Frauen waren 8 adipös. Für das kombinierte Auftreten einer Adipositas in diesem Kollektiv war eine signifikante Häufung nachweisbar ($p=0,023$). Von den 28 Frauen waren 11 (39%) übergewichtig. Eine Wachstumsrestriktion bestand ebenso bei 11 Fällen (39%), wovon 6 ein IUGR und 4 ein SGA aufwiesen. Bei der FW-Menge wurde in insgesamt 6 Fällen (21%) eine abnorme Menge verzeichnet, wovon 3 ein Polyhydramnion und 3 ein Oligohydramnion hatten.

4.5.2.4. Parität und Gravidität

153 der 291 Patientinnen (52,6%; spontane IUFTs) waren Nulliparae, wovon wiederum 120 auch Primigravidae (78,4%) waren. In 64,1% der Fälle waren SS-Risiken vorhanden, wobei die mittlere Anzahl an SS-Risiken 1,47 ($\pm 1,1$) betrug. Bei 28 Schwangerschaften (18,3%) handelte es sich um eine Risiko-SS laut Mutter-Kind-Pass. Zu den Multiparae wurden insgesamt 138 Frauen gezählt, wovon 108 (78,3%) SS-Risiken aufwiesen. Die mittlere Anzahl war hier mit 1,77 ($\pm 1,3$) etwas höher. In rund einem Viertel der Fälle (25,4%) galt diese Schwangerschaft auch als Risikoschwangerschaft.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim maternalen Alter. 7,2% der Nulliparae war über 35 Jahre alt, in der Gruppe der Multiparae waren es hingegen 35,5% ($p < 0,0001$). Eine signifikante Differenz fand sich auch bezüglich des Risikos nach einer künstlichen Befruchtung (5,2% der Nulliparae vs. 0,7% der Multiparae; $p = 0,038$). Die Nulliparae wiesen einen höheren Anteil an endokrinologischen und hypertensiven Erkrankungen, sowie Wachstumsrestriktionen auf. Die genaue Anzahl und die jeweiligen Anteile, sowie weitere Informationen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Risiken	Nulliparae	in %	Multiparae	in %
Adipositas	18	11,8%	21	15,2%
Alter > 35a	11	7,2%	49	35,5%
endokrinologische Erkrankung	32	20,9%	24	17,4%
DM/GDM	15	9,8%	12	8,7%
IUGR/SGA	56	36,6%	40	29,0%
hypertensive Erkrankungen	17	11,1%	11	8,0%
Cervixinsuffizienz	4	2,6%	6	4,3%
St.p. assistierte Reproduktion	8	5,2%	1	0,7%
gyn. Auffälligkeiten	18	11,8%	14	10,1%
Geminigravidität	16	10,5%	15	10,9%
Nikotinabusus	9	5,9%	12	8,7%

Tabelle 13: SS-Risiken bei Nulliparae im Vergleich zu Multiparae

4.5.2.5. Geminigravidität

Von den 291 Fällen (spontane IUFTs) handelte es sich in 11,34% ($n=33$) um eine Geminigravidität und in 88,66% ($n=258$) um eine Einlingsschwangerschaft. Das durchschnittliche Gestationsalter bei den Mehrlingsschwangerschaften betrug 29+6

SSW und bei den Einlings-SS 32+0 SSW. Die durchschnittliche Anzahl an SS-Risiken betrug bei den Gemini 2,45 Risiken pro SS und bei den Einlingen 1,35/SS. Um eine Risiko-SS laut Mutter-Kind-Pass handelte es sich bei einem Drittel der Mehrlings-SS, hingegen war bei den Einlingen in etwa jede 5. SS (20,9%) eine Risiko-SS.

Bei den einzelnen Risiken ist zu erkennen, dass der Anteil an künstlichen Befruchtungen bei den Geminigraviditäten mit 24,2% deutlich höher lag, als bei den Einlingen mit nur 0,4% ($p < 0,0001$). Ein prägnanter Unterschied bestand mit einer Signifikanz von $p = 0,0015$ auch beim Anteil an endokrinologischen Erkrankungen mit 42,4% (Gemini) vs. 16,3% (Einlinge). Mit einer Differenz von mehr als 25% (25,8%) zeigte sich zudem eine sichtbare Diskrepanz bezüglich FW-Abnormitäten mit 39,4% (Mehrlinge) vs. 13,6% (Einlinge) ($p = 0,0007$). Bei den Wachstumsrestriktionen generell war der Anteil in der Gruppe der Gemini höher mit 45,4% vs. 31,8% ($p = 0,1215$). Die Verteilung von SGA und IUGR – sofern klassifiziert – war bei den Einlingen gleichmäßig, hingegen waren bei den Mehrlingen lediglich IUGR verzeichnet. In diesem Zusammenhang zu erwähnen ist der mehr als doppelt so hohe Anteil an pathologischen Dopplerbefunden in der Gruppe der Gemini mit einem Anteil von 15,2% vs. 7,0% ($p = 0,1585$).

Risiken	Einlinge	in %	Mehrlinge	in %
St.p. künstliche Befruchtung	1	0,4%	8	24,2%
Alter > 35a	52	20,2%	8	24,2%
endokrinologische Erkrankung	42	16,3%	14	42,4%
Gyn. Auffälligkeiten	25	9,7%	6	18,2%
FW-Abnormitäten	35	13,6%	13	39,4%
IUGR	33	12,8%	8	24,2%
SGA	33	12,8%	0	0,0%
n.n.bez. Wachstumsrestriktion	16	6,2%	7	21,2%
path. Dopplerbefund	18	7,0%	5	15,2%

Tabelle 14: Risiken bei Gemini vs. Risiken bei Einlingen

4.5.2.6. Fruchtwassermenge

In 48 von 291 Fällen (16,5%) wurde eine abnorme Menge an FW registriert und dokumentiert. Davon waren knapp die Hälfte Polyhydramnien (47,9%), in 39,6% handelte es sich um ein Oligohydramnion und in 12,5% wurde ein Anhydramnion verzeichnet.

4.6. Todesursachen

Um zu einer Todesursache zu kommen, müssen bestimmte Informationen vorhanden sein. Insbesondere eine Obduktion und eine (histo)pathologische Untersuchung der Plazenta enthalten häufig wichtige Informationen. Allein durch die Obduktion ist es oftmals möglich, eine eindeutige Todesursache zu identifizieren. Aus diesem Grund werden einerseits die pathologischen Ergebnisse angeführt, und andererseits jene Ursachen aufgezeigt, die sich nach einer Zusammenschau weiterer relevanter, klinischer und laborchemischer Informationen ergaben.

Zunächst ist ein wichtiger Aspekt, ob eine Obduktion des Feten überhaupt durchgeführt wurde. In etwa bei der Hälfte der Fälle hat eine Obduktion des Feten stattgefunden (52,6% aller Fälle und 50,2% der spontanen IUFTs). Bei der Gruppe der SS-Abbrüche war der Anteil etwas höher mit 65,5%. Keine Obduktion durchgeführt wurde bei 13,6% (alle) bzw. 14,1% (spontane IUFTs) bzw. 10,9% (nur SS-Abbrüche). Der Anteil an Fällen, bei denen es nicht bekannt ist, ob eine Obduktion stattgefunden hat, war relativ hoch mit 33,8% von allen und 35,7% der spontanen IUFTs. Dieser Anteil war bei den SS-Abbrüchen etwas niedriger mit 23,6%.

Obduktion durchgeführt	spontane IUFTs	in %	alle	in %	nur SS-Abbrüche	in %
ja	146	50,2%	182	52,6%	36	65,5%
nein	41	14,1%	47	13,6%	6	10,9%
unbekannt	104	35,7%	117	33,8%	13	23,6%

Tabelle 15: Anzahl an durchgeführten Obduktionen

Ebenso wichtig sind die jeweiligen Plazentabefunde. Ganz generell stellt sich die Frage, ob eine Untersuchung der Plazenta durchgeführt wurde und ein dementsprechender Befund vorliegt. In 296 von 346 Fällen (85,5%) lag ein dementsprechender Befund vor. In 296 von 346 Fällen (85,5%) lag ein Plazentabefund vor. Davon waren 74,3% auffällig und 25,7% unauffällig. Betrachtet man nur die spontanen IUFTs, so war in 251 von 291 Fällen (86,3%) ein solcher Befund vorhanden. Von diesen 251 waren 203, also 80,9%, als auffällig zu bezeichnen. Detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 16 zu sehen.

Plazentabefunde	alle	alle in %	spontane IUFTs	spontane IUFTs in %
ja	296	85,5%	251	86,3%
nein	50	14,5%	40	13,7%
auffällig				
ja	220	74,3%	203	80,9%
nein	76	25,7%	48	19,1%
unbekannt	50	16,9%	40	15,9%

Tabelle 16: Anzahl an Plazentabefunden und deren Pathogenität

Im Weiteren wurden die Ursachen für die intrauterinen Fruchttode anhand der Plazentahistologien, sowie der Obduktionsbefunde untersucht.

Zunächst werden jene angeführt, die in den Obduktionsbefunden angegeben waren. Dazu gehören folgende Ursachen:

- unbekannte Ursache
- Plazentainsuffizienz
- vorzeitige Plazentalösung
- Fehlbildung
- chromosomale Aberration
- AIS
- NS-Komplikation
- Immaturität
- FFTS (feto-fetales Transfusionssyndrom)
- Geminigravidität
- Asphyxie

Hierbei ist zu sehen, dass in beinahe der Hälfte der Fälle (46,7%), ohne additives klinisches Wissen, keine genaue Ursache determiniert werden konnte. Die häufigste Ursache stellte hier IUFT nach Asphyxie mit 10,7% dar, gefolgt von IUFT bei Plazentainsuffizienz mit 9,6%. Ein AIS wurde in 6,9% als Ursache gefunden. Eine vorzeitige Plazentalösung fand sich in 6,2%. NS-Komplikationen wurden in 5,5% als Grund für den Fetaltod angesehen. Fehlbildungen waren in 3,4% und chromosomale Aberrationen in 2,1% ursächlich für das Geschehen. Die Diagnose IUFT bei FFTS wurde in 2,7% und bei Geminigravidität bei 4,5% gestellt. Am seltensten wurde mit 1,7% Immaturität als Ursache angegeben.

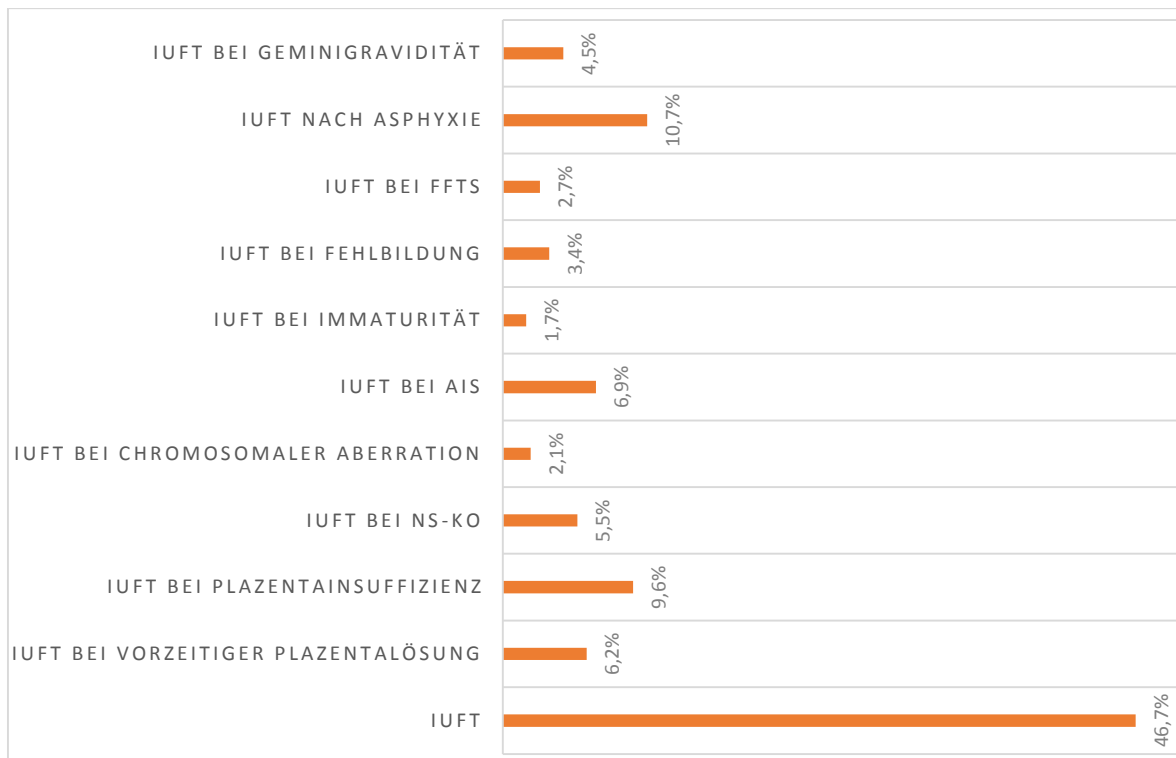


Diagramm 11: Ursachen der IUFT laut pathologischem Befund (spontane IUFTs)

Im Vergleich dazu nun die gefundenen Ursachen nach Zusammenschau aller vorhandenen Befunde. Hierbei sind die gleichen Ursachen wie zuvor angegeben, mit Ausnahme von „IUFT bei Geminigravidität“ und „IUFT nach Asphyxie“. Allein die Tatsache, dass es sich um eine Geminigravidität handelt, stellt noch keine ausreichende Erklärung für das Versterben eines Feten dar, weswegen in diesen Fällen nach anderen Ursachen gesucht wurde. Bei der intrauterinen Asphyxie ist es ähnlich, denn diese drückt zwar aus, dass das Kind aufgrund einer Hypoxie verstorben ist, gibt jedoch keine kausale Erklärung für deren Zustandekommen an. Auch in diesen Fällen wurde versucht die zugrunde liegende Ursache zu finden.

Deutlich zu erkennen ist die Verschiebung im Bereich der IUFTs, bei der keine eindeutigen Ursachen gefunden werden konnte. In dieser Rubrik fanden sich nur mehr 15,1% (vs. den vorher determinierten 46,7%) ($p < 0,0001$). Die häufigste Ursache, nach Betrachtung aller vorhandenen Informationen und Befunde, stellte die Plazentainsuffizienz mit 27,8% dar, gefolgt von der vorzeitigen Plazentalösung mit 16,2%. Bei den Ursachen „IUFT bei FETTS“ und „IUFT bei chromosomaler Aberration“ änderte sich der Anteil im Vergleich zu den pathologischen Befunden nicht bzw. nur kaum (jeweils 2,7% im Vergleich zu 2,7% bzw. 2,1%). Ein „IUFT bei AIS“ wurde in 12,4% und bei NS-Komplikation in 10,7% festgestellt. Diese

Diagnosen stellten damit im Vergleich jeweils beinahe doppelt so häufig die Ursache dar ($p=0,0342$ bzw. $p=0,0322$). Signifikant häufiger wurde die Immaturität als ursächlich angesehen (6,2% im Vergleich zu den vorher angegebenen 1,7%; $p=0,0092$). Fehlbildungen wurden in 6,2% der Fälle als Grund für den intrauterinen Fruchttod angegeben.

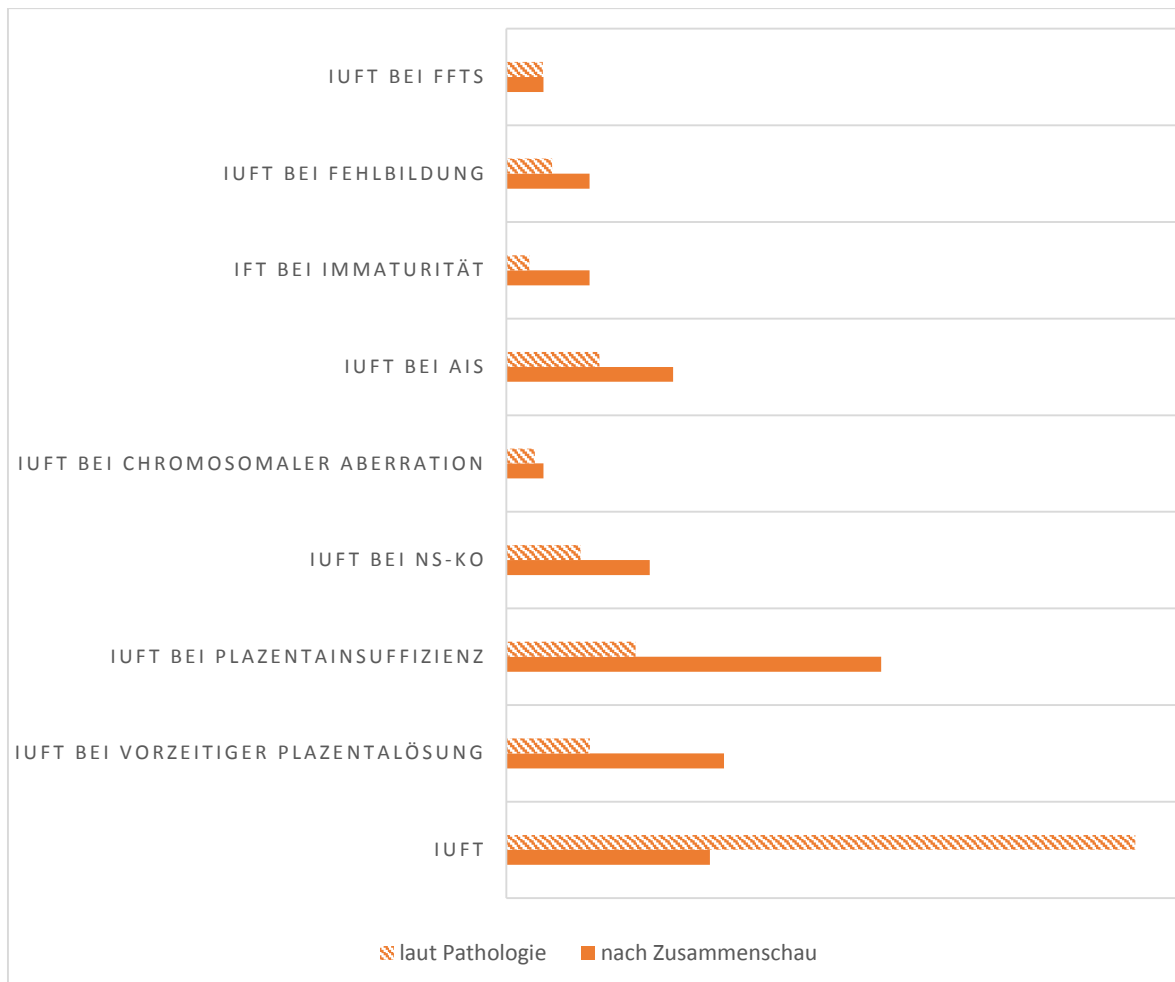


Diagramm 12: Ursachen IUFT nach Zusammenschau aller Befunde (spontane IUFTs), sowie gemäß pathologischer Befundung (ohne „IUFT bei Geminigravidität“ und „IUFT nach Asphyxie“)

Die Verteilung der Ursachen bezogen auf alle Fälle, die eine bekannte Ursache haben (210 bzw. 302 Fälle) ist zudem erwähnenswert. Hierbei ist zu bedenken, dass der Anteil an SS-Abbrüchen (15,9%) zu einer prozentuellen Verschiebung führte. So wurde außerdem der Anteil an IUFT unbekannter Ursache kleiner, sowohl bei rein pathologischer Beurteilung (von 46,7% auf 39,3%), als auch nach Zusammenschau aller Informationen (von 15,1% auf 12,7%). In den folgenden 2 Diagrammen werden zum einen die Anteile IUFT unbekannter vs. bekannter

Ursachen, und zum anderen die Verteilung der einzelnen Ursachen bezogen auf alle Fälle mit bekannter Ursache veranschaulicht.

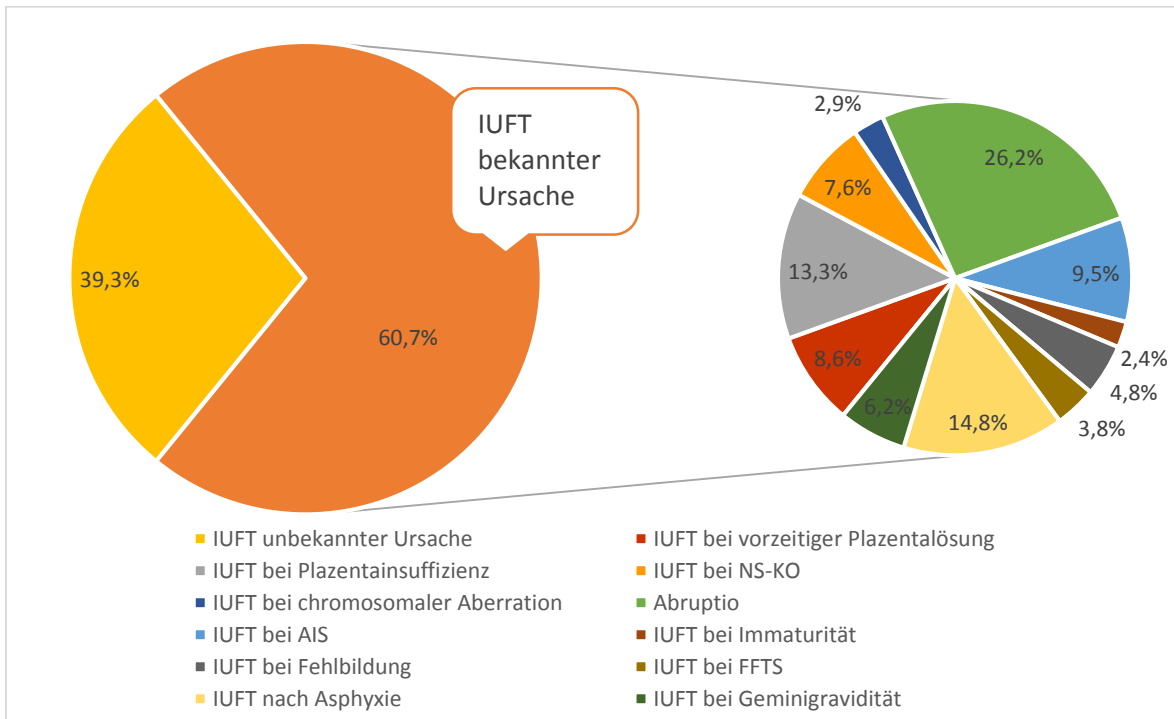


Diagramm 13: Anteil der IUFTs mit bekannter/ unbekannter Ursache sowie Verteilung der Ursachen nach pathologischer Beurteilung

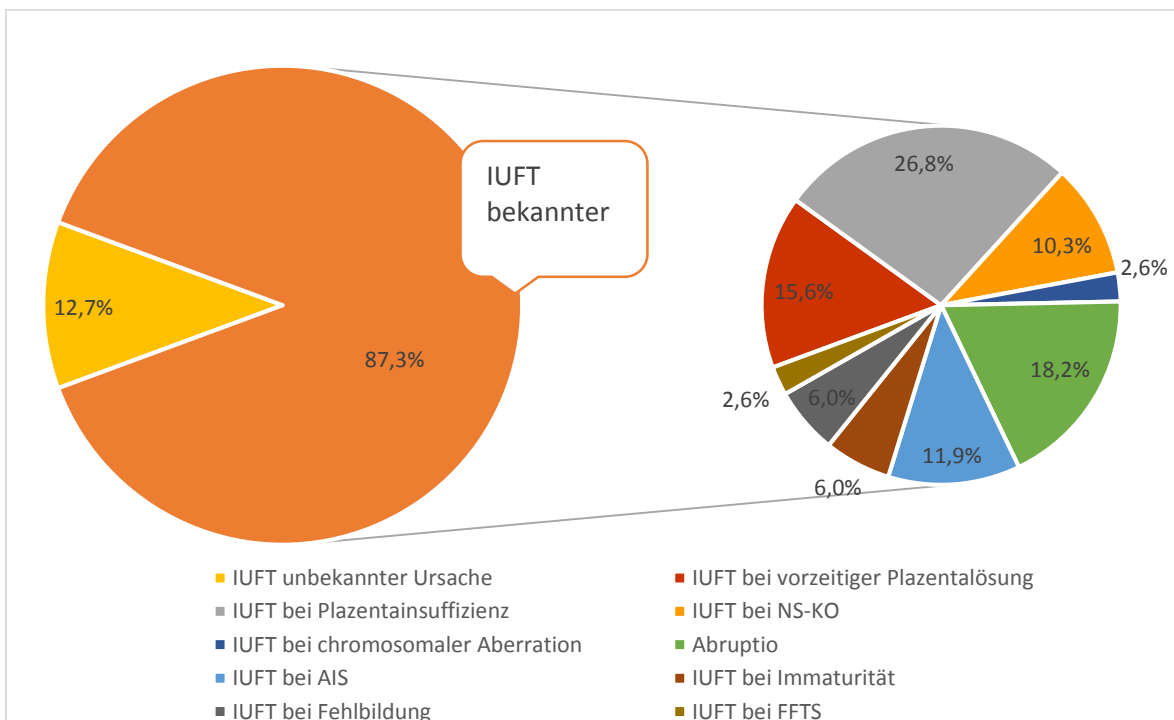


Diagramm 14: Anteil der IUFTs mit bekannter/ unbekannter Ursache sowie Verteilung der Ursachen nach Zusammenschau aller Faktoren

Es verbleibt ein Anteil von 12,7% (n=44), bei denen keine eindeutige Ursache für den intrauterinen Fruchttod gefunden werden konnte. Hingegen war es in 87,3% möglich den Grund für das Versterben der Feten zu ermitteln. Die häufigste Ursache blieb in diesem Fall die Plazentainsuffizienz mit 26,8%, gefolgt von Komplikationen, die zum SS-Abbruch (Abruptio; 18,2%) führten. Die weitere Verteilung der Ursachen ist im Diagramm 14 dargestellt.

Die Ergänzung der pathologischen Befunde durch die weiteren klinischen Parameter bzw. nach Zusammenschau aller verfügbaren Informationen führte zu einem signifikant höheren Anteil an ermittelbaren Todesursachen ($p < 0,0001$).

Die intrauterinen Fruchttode, die auch nach Berücksichtigung aller Befunde keine eindeutige Ursache aufwiesen, hatten ein medianes Gestationsalter von 35+4 [25+0 – 40+3] SSW und ein medianes Körpergewicht von 2195g [505 – 3440]. Betrachtet man die einzelnen SSW, so ist zu sehen, dass vor allem in Terminnähe ein höherer Anteil an IUFT unbekannter Ursache besteht. Vor der 26. SSW hingegen war in allen Fällen eine Ursache gefunden worden.

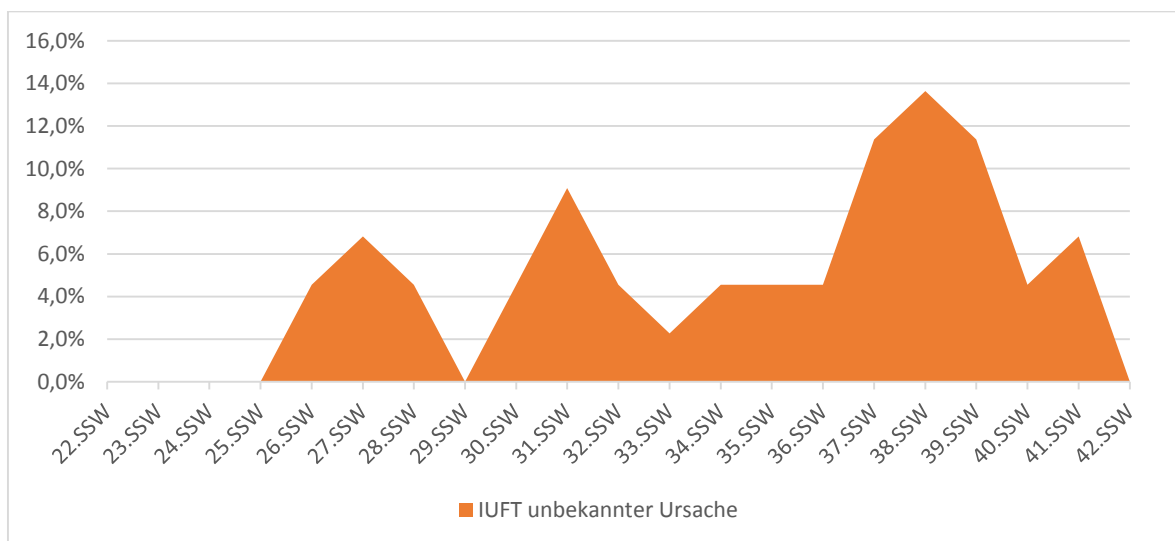


Diagramm 15: Prozentuelle Verteilung der „IUFT unbekannter Ursache“ nach SSW

Des Weiteren werden im Folgenden zu den drei häufigsten Ursachen (SS-Abbrüche ausgenommen) der durchschnittliche Todeszeitpunkt und das fetale Gewicht angegeben, sowie Auffälligkeiten, die dabei zusätzlich zu bemerken waren.

Das mediane Gestationsalter bei „IUFT bei Plazentainsuffizienz“ lag bei 34+3 [25+1 – 41+2] SSW mit einem Mediengewicht von 1730g [540 – 4020]. Hierbei war ein höherer Anteil in der 36., 37. und 40. SSW mit jeweils über 10% auffällig. Ebenso

wie bei den „IUFTs unbekannter Ursache“ wurde kein Fall vor der 26. SSW verzeichnet.

Betrachtet man alle „IUFTs bei vorzeitiger Plazentalösung“, so ergab sich ein medianes SS-Alter von 31+5 [22+1 – 41+1] SSW und ein medianes Körpergewicht von 1602g [550 – 3704]. Diese Diagnose wurde am häufigsten in der 23. SSW (10,6%) gestellt. Ein erneuter Peak war in der 30. SSW zu sehen (10,6%).

Bei den „IUFTs bei AIS“ war vor allem der sehr hohe Anteil an sehr früh in der SS auftretenden Fällen auffällig. So lagen 55,6% der Fälle im Zeitraum von der 22. bis 24. SSW. Dadurch ergab sich ein sehr niedriges medianes SS-Alter von 23+3 [21+3 – 41+0] SSW mit einem Mediengewicht von 575g [500 – 3420]. In Tabelle 17 ist ein Vergleich von „IUFT bei AIS“ mit allen spontanen IUFTs, bezogen auf das Gestationsalter, zu sehen.

Gestationsalter	IUFT bei AIS	in %	spontane IUFTs	in %
22.SSW	5	13,9%	7	2,4%
23.SSW	6	16,7%	17	5,8%
24.SSW	9	25,0%	23	7,9%
25.SSW	2	5,6%	8	2,7%
26.SSW	1	2,8%	12	4,1%
27.SSW	0	0,0%	11	3,8%
28.SSW	1	2,8%	14	4,8%
29.SSW	0	0,0%	9	3,1%
30.SSW	1	2,8%	17	5,8%
31.SSW	0	0,0%	8	2,7%
32.SSW	0	0,0%	14	4,8%
33.SSW	1	2,8%	10	3,4%
34.SSW	0	0,0%	11	3,8%
35.SSW	2	5,6%	16	5,5%
36.SSW	1	2,8%	15	5,2%
37.SSW	2	5,6%	23	7,9%
38.SSW	1	2,8%	14	4,8%
39.SSW	1	2,8%	16	5,5%
40.SSW	1	2,8%	24	8,2%
41.SSW	0	0,0%	12	4,1%
42.SSW	1	2,8%	7	2,4%

Tabelle 17: Verteilung des Gestationsalters bei „IUFT bei AIS“ vs. alle spontanen IUFTs

4.7. Zusammenhang Todesursachen und Risiken

In diesem Subkapitel werden Zusammenhänge zwischen verschiedenen Todesursachen und bestimmten SS-Risiken aufgezeigt. In den folgenden Tabellen werden Risiken angeführt, die, in der jeweiligen Gruppe der Todesursache, auffallend häufiger oder seltener vorkommen im Vergleich zur Gesamtgruppe (spontane IUFTs). Zudem wurden mit der jeweiligen Ursache assoziierte Risiken untersucht.

4.7.1. IUFT bei Plazentainsuffizienz

Beginnend mit den Fällen, bei denen als Ursache eine Plazentainsuffizienz angegeben wurde, möchte ich zunächst auf das Gewicht der Plazenta eingehen. Eine, für das jeweilige Gestationsalter untergewichtige Plazenta wurde in der Gruppe der Plazentainsuffizienz doppelt so häufig (30,9%) verzeichnet verglichen mit dem Gesamtkollektiv (14,8%) ($p=0,002$). Der Anteil an übergewichtigen Plazenten war ähnlich hoch in beiden Gruppen (6,2% vs. 5,2%). Eine normgewichtige Plazenta war seltener zu sehen bei den Fällen mit Plazentainsuffizienz (56,8% vs. 66,3%; $p=0,118$). Tabelle 18 zeigt alle diesbezüglichen Anteile.

Plazentagewicht	Plazentainsuffizienz	in %	spontane IUFTs	in %
untergewichtig	25	30,9%	43	14,8%
normgewichtig	46	56,8%	193	66,3%
übergewichtig	5	6,2%	15	5,2%
unbekannt	5	6,2%	40	13,7%

Tabelle 18: Plazentagewicht bei Plazentainsuffizienz vs. bei allen Fällen

Einen weiteren Aspekt stellen die Anteile ausgewählter Risikofaktoren dar. Hierbei war zu sehen, dass hypertensive Erkrankungen bei Plazentainsuffizienz mehr als doppelt so häufig vorkommen (22,2% vs. 9,6%; $p=0,0039$). Ebenso war Nikotinabusus bei den Frauen, die eine Plazentainsuffizienz aufwiesen (13,6% vs. 7,2%; $p=0,077$) häufiger. Der Anteil an Wachstumsrestriktionen, sowohl an SGA, als auch IUGR, war signifikant höher in der Gruppe der Plazentainsuffizienz mit insgesamt 53,1%, im Vergleich zu 33,0% ($p=0,0012$). Hingegen war die Häufigkeit der Geminigravidität mehr als doppelt so hoch im Gesamtkollektiv im Vergleich zu

den Fällen mit Plazentainsuffizienz (11,3% vs. 4,9%; $p=0,097$). Alle weiteren relevanten Ergebnisse sind Tabelle 19 zu entnehmen.

SS-Risiken	Plazentainsuffizienz	in %	Gesamtkollektiv	in %
hypertensive Erkrankung	18	22,2%	28	9,6%
Nikotinabusus	11	13,6%	21	7,2%
endokrinologische Erkrankung	22	27,2%	60	20,6%
SGA	18	22,2%	33	11,3%
IUGR	17	21,0%	41	14,1%
n.n.bez. Wachstumsrestriktion	8	9,9%	22	7,6%
path. Dopplerbefund	11	13,6%	23	7,9%
Geminigravidität	4	4,9%	33	11,3%
Nulliparae	49	60,5%	153	52,6%

Tabelle 19: SS-Risiken in der Gruppe mit Plazentainsuffizienz vs. Gesamtkollektiv

4.7.2. IUFT bei vorzeitiger Plazentalösung

In der Gruppe der „IUFT bei vorzeitiger Plazentalösung“ ist vor allem interessant, dass der Anteil an Schwangeren unter 18 Jahren deutlich höher war (8,5% vs. 1,7%; $p=0,025$). Des Weiteren war der Anteil an thyreotischen Fehlfunktionen (Hypo- bzw. Hyperthyreose) beinahe doppelt so hoch in der Gruppe der vorzeitigen Plazentalösungen (21,3% vs. 11,3%; $p=0,094$). Betrachtet man die intrauterinen Wachstumsretardierungen, so war der Anteil in beiden Gruppen ähnlich hoch (34,0% vs. 33,0%), jedoch war die Verteilung von SGA und IUGR bei den vorzeitigen Plazentalösungen ungleichmäßig zugunsten der IUGR. Ebenso zu bemerken ist der vermehrte Anteil an Geminigraviditäten mit 17,0% vs. 11,3% in der Gesamtgruppe ($p=0,332$). Der Anteil an hypertensiven Erkrankungen war etwas niedriger verglichen mit dem Gesamtkollektiv (8,5% vs. 9,6%). Alle weiteren interessanten Risikofaktoren sind in Tabelle 20 gelistet.

SS-Risiken	vorz. Plazentalösung	in %	Gesamtkollektiv	in %
Adipositas	5	10,6%	39	13,4%
GDM/DM	3	6,4%	27	9,3%
hypertensive Erkrankungen	4	8,5%	28	9,6%
Hypo-/Hyperthyreose	10	21,3%	33	11,3%
Schwangere < 18a	4	8,5%	5	1,7%
SGA	2	4,3%	33	11,3%
IUGR	9	19,1%	41	14,1%
n.n.bez. Wachstumsrestriktion	5	10,6%	22	7,6%
Geminigravidität	8	17,0%	33	11,3%

Tabelle 20: Vergleich der SS-Risiken: vorzeitige Plazentalösung versus alle Fälle

4.7.3. IUFT bei AIS

In der folgenden Tabelle sind alle relevanten SS-Risiken angegeben, die einen Unterschied in ihrem Anteil aufzeigen im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Hierbei hervorzuheben war der deutlich niedrigere Anteil an Frauen, die über 35 Jahre alt waren (8,3% vs. 20,6%; $p=0,114$). Interessant ist ebenso, dass das Vorkommen von intrauterinen Wachstumsrestriktionen (sowohl SGA, als auch IUGR) wesentlich seltener war (2,8% vs. 11,3%; $p=0,150$ und 5,6% vs. 14,1%; $p=0,196$), und auch pathologische Dopplerbefunde nicht vorzufinden waren. Auffallend war der sichtlich erhöhte Anteil an FW-Abnormitäten mit 25,0% im Gegensatz 16,5% in der Gesamtgruppe ($p=0,242$). Zu bemerken gilt, dass bei den Fällen mit AIS lediglich An- bzw. Oligohydramnien verzeichnet wurden. Weitere Informationen sind der folgenden Tabelle 21 zu entnehmen.

SS-Risiken	AIS	in %	alle	in %
Schwangere > 35a	3	8,3%	60	20,6%
SGA	1	2,8%	33	11,3%
IUGR	2	5,6%	41	14,1%
n.n.bez. Wachstumsrestriktion	2	5,6%	22	7,6%
path. Dopplerbefund	0	0,0%	23	7,9%
Geminigravidität	6	16,7%	33	11,3%
Nulliparae	17	47,2%	153	52,6%
FW-Abnormität	9	25,0%	48	16,5%
Nikotinabusus	1	2,8%	21	7,2%

Tabelle 21: SS-Risiken bei AIS vs. SS-Risiken im Gesamtkollektiv

Ebenso relevant bei den IUFT aufgrund von AIS sind Laborbefunde. Hierbei ist einerseits der Anteil an überhaupt existenten Laborbefunden interessant. Weiters

gilt zu klären, wie viele davon auffällig waren und welche Erreger nachgewiesen werden konnten. In 38,9% der Fälle waren Laborwerte vorhanden, wovon 57,1% positiv auf pathogene Keime waren. Am häufigsten wurde Gardnerella vaginalis vorgefunden (21,4%), gefolgt von E.coli (14,3%). Chlamydien, Streptokokken B und Candida albicans waren jeweils in einem Fall nachweisbar.

Laborwerte vorhanden	Anzahl	in %
ja	14	38,9%
nein	22	61,1%
davon		
E.coli	2	14,3%
Chlamydien	1	7,1%
Gardnerella	3	21,4%
Candida	1	7,1%
Strepto-B	1	7,1%
negativ	6	42,9%

Tabelle 22: Laborwerte bei AIS

4.7.4. IUFT bei Fehlbildung

Bevor nur auf die Fälle eingegangen wird, bei denen die Fehlbildung auch zum intrauterinen Versterben geführt hat, soll eruiert werden, in wie vielen Fällen eine fetale Fehlbildung vorhanden war, ob sie pränatal diagnostiziert wurde und, ob sie ursächlich für den Fetaltod war. Die Art der Fehlbildungen reichte von akzessorischen Fingern oder Fußdeformitäten bis hin zu Fehlbildungen von Herzhöhlen oder zerebralen Strukturen. In 15,5% (45 Fälle) war eine Fehlbildung (unabhängig von Art und Schweregrad) vorhanden, von denen mehr als die Hälfte (53,3%) auch pränatal festgestellt wurden. Bei einem Anteil von 40% führte die Fehlbildung sogar zum Tod des Feten. In der folgenden Tabelle 23 sind diese und weitere Anteile dargestellt.

Fehlbildung vorhanden	Anzahl	in %
ja	45	15,5%
nein	246	84,5%
pränatal diagnostiziert		
ja	24	53,3%
nein	18	40,0%
unbekannt	3	6,7%
ursächlich für IUFT		
ja	18	40,0%
nein	27	60,0%

Tabelle 23: Häufigkeit von Fehlbildungen und deren Letalität

Des Weiteren sind die SS-Risiken zu betrachten. Hierbei interessant ist, dass Wachstumsrestriktionen signifikant weniger präsent waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv (11,2% vs. 33,0%; $p=0,0161$). Hingegen wurde vermehrt ein pathologischer Dopplerbefund dokumentiert (11,1% vs. 7,9%, $p=0,064$). Der Anteil an abnormer Menge des FW war wesentlich höher in der Gruppe der „IUFT bei Fehlbildung“ mit 38,9% vs. 16,5% ($p=0,025$). Schwangere über 35 Jahre und Nulliparae wurden seltener verzeichnet in dieser Gruppe (16,7% bzw. 44,4%). Alle Anteile sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

SS-Risiken	Fehlbildung	in %	Gesamtkollektiv	in %
SGA	0	0,0%	33	11,3%
IUGR	1	5,6%	41	14,1%
n.n.bez. Wachstumsrestriktion	1	5,6%	22	7,6%
path. Dopplerbefund	2	11,1%	23	7,9%
Schwangere > 35a	3	16,7%	60	20,6%
Nulliparae	8	44,4%	153	52,6%
FW-Abnormität	7	38,9%	48	16,5%

Tabelle 24: Vergleich von SS-Risiken: bei Fehlbildungen und im Gesamtkollektiv

Ein weiterer interessanter Aspekt betrifft die Art der Fehlbildung, sowie deren Letalitätspotenzial. Die Art der Fehlbildungen wurde zunächst in folgende gegliedert: vaskulär, kardial, zerebral, gastrointestinal, muskuloskelettal, pulmonal, urogenital und nicht näher bezeichnet (n.n.bez.). Die häufigsten dokumentierten Fehlbildungen waren mit 22,4% kardialen Ursprungs, gefolgt vom

muskuloskelettalen Formenkreis mit 16,3%. In 28,6% war zwar das Vorhandensein einer Fehlbildung dokumentiert, eine genaue Determination fehlte jedoch. Von allen Fehlbildungen führten 18 zum Fetaltod, wovon 27,8% kardialer und 16,7% zerebraler Genese waren. Pulmonale und urogenitale Fehlbildungen waren in jeweils 11,1% der Fälle verantwortlich. Vergleicht man nun die Anzahl der vorkommenden Fehlbildungen mit der Anzahl derer, die auch kausal für die Totgeburt waren, so zeigen sich folgende Zusammenhänge: Bei zwei Drittel der pulmonalen Fehlbildungen kam es auch zum Versterben des Feten. In 60% der zerebralen Fehlbildungen kam es zum Fetaltod und in weniger als der Hälfte der kardialen Fälle (45%) verstarb der Fetus daran. Tabelle 25 zeigt alle weiteren Anteile auf.

Art der Fehlbildung	Anzahl	in %	davon zum IUFT geführt	in %	Letalitätsrate in %
vaskulär	1	2,0%	0	0,0%	0%
kardial	11	22,4%	5	27,8%	45%
zerebral	5	10,2%	3	16,7%	60%
gastrointestinal	1	2,0%	0	0,0%	0%
muskuloskelettal	8	16,3%	1	5,6%	13%
pulmonal	3	6,1%	2	11,1%	67%
urogenital	6	12,2%	2	11,1%	33%
n.n.bez.	14	28,6%	5	27,8%	36%

Tabelle 25: Art der Fehlbildungen und deren Auswirkungen

4.7.5. IUFT bei chromosomaler Aberration

Zunächst wurden relevante SS-Risiken in der Gruppe mit chromosomalen Auffälligkeiten verglichen mit der Gesamtheit der Fälle (spontane IUFTs) beschrieben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Anteilen der Schwangeren über 35 Jahren. In der Gruppe der chromosomalen Aberrationen waren 62,5% der Frauen in dieser Altersgruppe, hingegen waren es nur 20,6% von allen Frauen ($p=0,014$). Deutlich seltener handelte es sich bei den Frauen um Nulliparae verglichen mit dem Anteil vom Gesamtkollektiv (12,5% vs. 52,6%; $p=0,032$). Während der Anteil an SGA ähnlich hoch in beiden Gruppen war, so war der Anteil an IUGR in der Gruppe der chromosomalen Aberrationen sichtlich erhöht mit 37,5% vs. 14,1% ($p=0,098$). Der Anteil an abnormer FW-Menge war mit 37,5% ebenso nicht signifikant höher, verglichen mit einem Anteil von 16,5% in der

Gesamtgruppe (p=0,136). Eine strukturierte Aufstellung wird in Tabelle 26 aufgezeigt.

SS-Risiken	chrom. Aberration	in %	alle	in %
Schwangere > 35a	5	62,5%	60	20,6%
SGA	1	12,5%	33	11,3%
IUGR	3	37,5%	41	14,1%
path. Dopplerbefund	0	0,0%	23	7,9%
Nulliparae	1	12,5%	153	52,6%
FW-Abnormität	3	37,5%	48	16,5%

Tabelle 26: SS-Risiken bei Fällen mit chromosomaler Aberration und im Gesamtkollektiv

Für die Diagnose einer chromosomalen Aberration wird eine Karyotypisierung benötigt. Diesbezüglich stellt sich zunächst die Frage, wie häufig eine Karyotypisierung erfolgte, in welchen Fällen sie auffällig und in welchen Fällen sie ursächlich für das intrauterine Versterben des Feten war. In 11,3% fand eine Untersuchung der Chromosomen statt, wovon ein Drittel auffällig und zwei Drittel unauffällig (46XX oder 46XY) waren. Vom Drittel mit auffälligem Chromosomensatz (11 Fälle) waren 72,7% (8 Fälle) ursächlich für den Fetaltod.

Karyotypisierung vorhanden	spontane IUFTs	in %
ja	33	11,3%
nein	258	88,7%
auffällig		
ja	11	33,3%
nein	22	66,7%
ursächlich für IUFT		
ja	8	72,7%
nein	3	27,3%

Tabelle 27: Anzahl an durchgeführten Karyotypisierungen, Häufigkeit von auffälligen Befunden und Anteil der chromosomalen Aberrationen, die zum IUFT führten

Betrachtet man nun die 8 Fälle, in denen die chromosomale Aberration die Ursache für die Totgeburt darstellte, so wurden 3 Syndrome verzeichnet. In einem Fall wurde die Aberration nicht näher determiniert. Die Anteile an Down-Syndrom (Trisomie 21, 47XX,+21 oder 47XY,+21) und Edwards-Syndrom (Trisomie 18, 47XX,+18 oder

47XY,+18) waren gleich hoch mit jeweils 37,5% (je 3 Fälle). Das Turner-Syndrom (Monosomie X, 45X0) wurde in 1 der Fälle diagnostiziert.

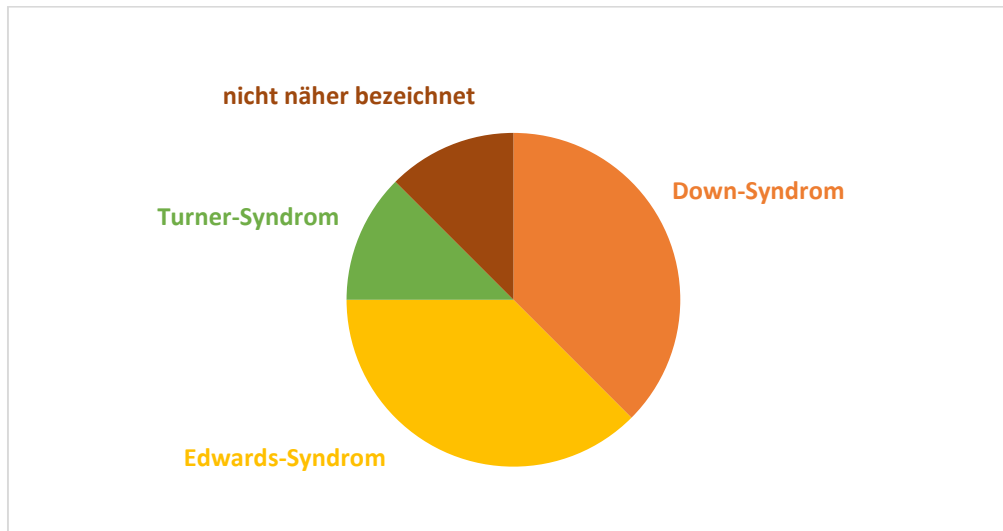


Diagramm 16: Anteile der verschiedenen chromosomalen Aberrationen, die zum IUFT führten

4.8. Schwangerschaften vorher und nachher

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Aufarbeitung und Untersuchung von intrauterinen Fruchttoden ist die geburtshilfliche Anamnese. Da sich diese Fetaltode zwischen den Jahren 2003 und 2011 ereigneten, konnten ebenso Informationen bezüglich vorangegangener bzw. nachfolgender SS akquiriert werden. Folgende besondere Komplikationen bzw. Risiken wurden hierbei miteinbezogen:

- erfolgte eine Sectio (1x, 2x, $\geq 3x$)
- kam es zu einem Abort (1x, 2x, $\geq 3x$)
- oder zu einem IUFT (1x, 2x, $\geq 3x$)
- Makrosomie
- Interruptio (IR)
- EUG
- GDM
- hypertensive Erkrankung
- SGA
- IUGR
- Plazentainsuffizienz
- Zervixinsuffizienz
- Assistierte Reproduktion

- Frühgeburt
- Terminübertragung (TÜ)
- Geminigravidität
- Kind mit Gendefekt
- fetaler Tod post partum

Hinsichtlich der vorangegangenen SS war das häufigste Ereignis ein Abortgeschehen mit insgesamt 15,8%, wobei am häufigsten 1 Abort verzeichnet wurde (11,0%). Eine oder mehr Sectiones erfolgten in insgesamt 10,2%, wobei auch hier zumeist 1 (8,9%) durchgeführt wurde. Bei den nachfolgenden SS hingegen verhält es sich mit diesen 2 Komplikationen umgekehrt, d.h. Sectiones wurden am häufigsten durchgeführt (17,5%), gefolgt von Abortgeschehen mit 11,4%. Insgesamt gab es 5 Fälle, in denen ein IUFT entweder vor oder nach diesem IUFT vorkam. Alle weiteren Anteile sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Risiken	vorherige SS	in %	in % von KO	nachfolgende SS	in %	in % von KO
Sectio	26	8,9%	25,2%	36	12,4%	22,0%
2x	1	0,3%	1,0%	14	4,8%	8,5%
3x oder >	3	1,0%	2,9%	1	0,3%	0,6%
Abort	32	11,0%	31,1%	25	8,6%	15,2%
2x	12	4,1%	11,7%	4	1,4%	2,4%
3x oder >	2	0,7%	1,9%	4	1,4%	2,4%
IUFT	2	0,7%	1,9%	2	0,7%	1,2%
2x	1	0,3%	1,0%	0	0,0%	0,0%
3x oder >	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%
Makrosomie	3	1,0%	2,9%	3	1,0%	1,8%
SGA	4	1,4%	3,9%	7	2,4%	4,3%
IUGR	0	0,0%	0,0%	8	2,7%	4,9%
IR	7	2,4%	6,8%	3	1,0%	1,8%
EUG	1	0,3%	1,0%	1	0,3%	0,6%
GDM	2	0,7%	1,9%	22	7,6%	13,4%
hypertensive Erkrankung	4	1,4%	3,9%	6	2,1%	3,7%
Kind mit Gendefekt	0	0,0%	0,0%	5	1,7%	3,0%
Tod post partum	2	0,7%	1,9%	1	0,3%	0,6%
assistierte Reproduktion	1	0,3%	1,0%	5	1,7%	3,0%
Geminigravidität	0	0,0%	0,0%	3	1,0%	1,8%
Frühgeburt	0	0,0%	0,0%	3	1,0%	1,8%
TÜ	0	0,0%	0,0%	2	0,7%	1,2%
Plazentainsuffizienz	0	0,0%	0,0%	2	0,7%	1,2%
Zervixinsuffizienz	0	0,0%	0,0%	7	2,4%	4,3%

Tabelle 28: Komplikationen in vorangegangenen und nachfolgenden SS

4.9. Subpartal verstorbene Feten

Von allen 346 Fällen sind vor allem die subpartal verstorbenen Feten besonders erwähnenswert. Insgesamt handelte es sich hierbei um 32 Fälle (11,0% von den spontanen IUFTs), von denen 24 (75%) in der klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Graz verstarben. Das mediane Gestationsalter betrug 24+0 [21+6 – 41+1] SSW. Das mediane fetale Körpergewicht betrug 711g [500g –

3410g]. In 56,3% der Fälle befand sich der Fetus in einer Schädellage und in 40,6% in einer BEL, in 3,1% war die Lage nicht angegeben. Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer betrug 4 [1 – 15] Tage. Das mediane maternale Alter lag bei 31,60 [19,55 – 40,87] Jahre. Im folgenden Diagramm wird das maternale Alter in Gruppen zusammengefasst und mit allen Fällen verglichen.

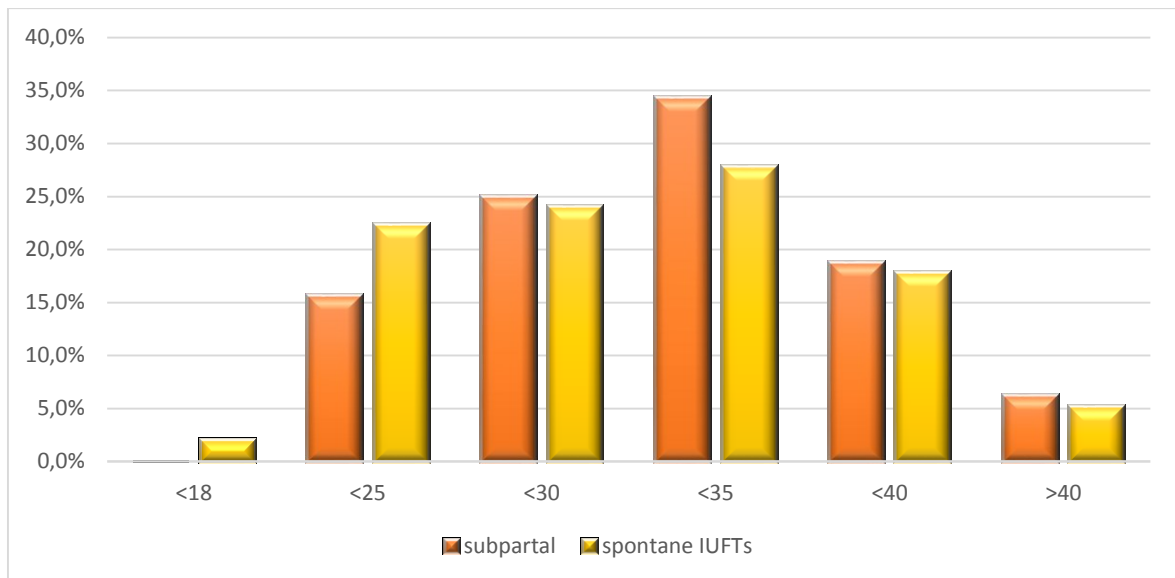


Diagramm 17: Maternales Alter: subpartale vs. spontane IUFTs

4.9.1. Zeitpunkt des subpartalen Fruchttodes

Der Zeitpunkt der subpartal verstorbenen Feten hinsichtlich des Gestationsalters differierte stark im Vergleich zum Gesamtkollektiv. So wurden hier mehr als die Hälfte (56,3%) der Fälle vor der 26. SSW verzeichnet. Des Weiteren war mit 9,4% ein Peak in der 37. SSW zu sehen. Bezieht man nun die Anzahl der subpartalen IUFT auf alle Fälle (spontane IUFTs), so ergibt sich der Anteil, der in der jeweiligen SSW subpartal verstorbenen Feten. In der 24. SSW handelte es sich beinahe in der Hälfte der Fälle (47,8%) um subpartal verstorbene Feten, gefolgt von der 42. SSW mit 28,6%. In jeweils etwa einem Viertel der Fälle verstarben die Feten in der 23. und 25. SSW subpartal. Alle weiteren Anteile sind der folgenden Tabelle 29 zu entnehmen.

SSW	Anzahl subpartale	in %	Anzahl spontane IUFTs	subpartale Anteile von allen
22.	1	3,1%	7	14,3%
23.	4	12,5%	17	23,5%
24.	11	34,4%	23	47,8%
25.	2	6,3%	8	25,0%
26.	0	0,0%	12	0,0%
27.	1	3,1%	11	9,1%
28.	1	3,1%	14	7,1%
29.	0	0,0%	9	0,0%
30.	0	0,0%	17	0,0%
31.	0	0,0%	8	0,0%
32.	2	6,3%	14	14,3%
33.	0	0,0%	10	0,0%
34.	0	0,0%	11	0,0%
35.	1	3,1%	16	6,3%
36.	1	3,1%	15	6,7%
37.	3	9,4%	23	13,0%
38.	0	0,0%	14	0,0%
39.	2	6,3%	16	12,5%
40.	0	0,0%	24	0,0%
41.	1	3,1%	12	8,3%
42.	2	6,3%	7	28,6%

Tabelle 29: Subpartal verstorbene Feten und deren Anteile nach SSW

Vergleicht man nun die prozentuellen Anteile der IUFT nach SSW zwischen den subpartalen Fällen und dem Gesamtkollektiv (sowohl alle, als auch nur spontane IUFTs), so ist ein deutlicher Unterschied in der Verteilung zu sehen. Insbesondere der Anteil an subpartal verstorbenen Feten in der 23., 24. und auch 25. SSW war deutlich höher. Ebenso prägnant war der Unterschied in der 42. SSW. Im folgenden Diagramm 18 werden die prozentuellen Anteile aller drei Gruppen nach SSW dargestellt.

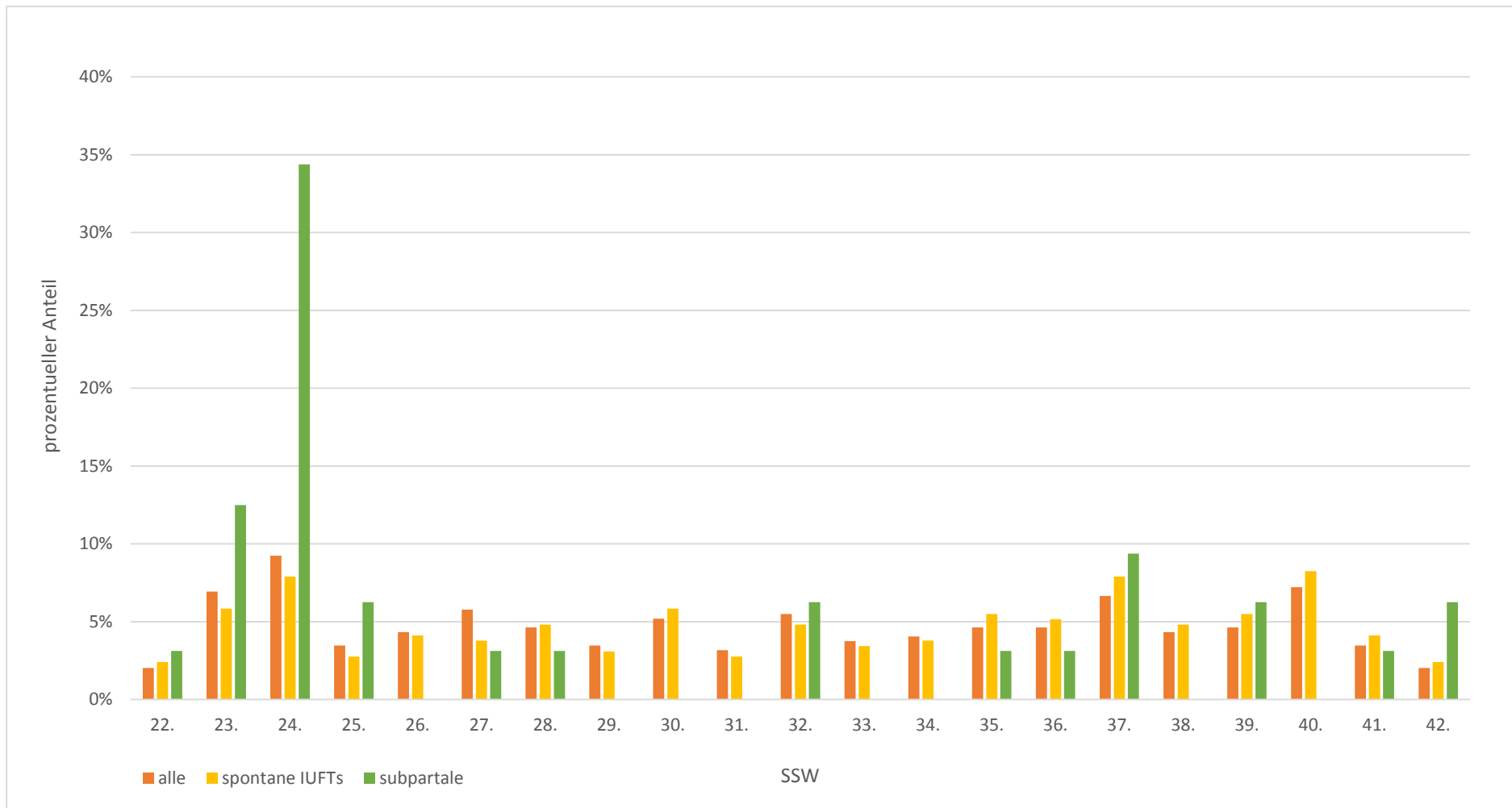


Diagramm 18: Gestationsalter im Vergleich: subpartale, alle und spontane IUFTs

4.9.2. Rund um die Geburt

Zunächst wird auf die Geburtsrisiken eingegangen. Im Durchschnitt waren 1,56 Geburtsrisiken ($\pm 1,17$) pro Schwangere vorhanden. Ein Viertel der Fälle wies 1 Geburtsrisiko auf, in 21,9% der Fälle wurde kein Risiko dokumentiert. In 37,5% waren 2 Risiken verzeichnet. In Tabelle 30 finden sich die Anzahlen an Geburtsrisiken und deren Anteile.

Anzahl Geburtsrisiken	subpartale	in %
0	7	21,9%
1	8	25,0%
2	12	37,5%
3	2	6,3%
4	3	9,4%

Tabelle 30: Anzahl der Geburtsrisiken der subpartal Verstorbenen

Von den Geburtsrisiken war der vorzeitige Blasensprung das häufigste Risiko (37,5%), gefolgt von der Beckenendlage in 21,9%. Die Bradykardie und die kindliche Fehlbildung wurden jeweils in 15,6% der Fälle als Risiko vermerkt. Alle Geburtsrisiken und deren Anteile wurden in der folgenden Tabelle 31 dargestellt.

Geburtsrisiken	Anzahl	in %
Beckenendlage	7	21,9%
Bradykardie	5	15,6%
path. Dopplerbefund	2	6,3%
vorz. Plazentalösung	3	9,4%
NS-Komplikation	3	9,4%
Geminigravidität	3	9,4%
Fruchtblasenprolaps	2	6,3%
AIS	1	3,1%
vorz. Blasensprung	12	37,5%
kindliche Fehlbildung	5	15,6%
FW-Abnormität	4	12,5%
Grünes FW	3	9,4%

Tabelle 31: Geburtsrisiken und deren prozentuellen Anteile in der Gruppe der subpartal verstorbenen Feten

Des Weiteren wurde untersucht in wie vielen Fällen eine CTG-Kontrolle erfolgte. In beinahe 2/3 der Fälle ($n=21$; 65,6%) wurde sie durchgeführt, in 3,1% ($n=1$) war keine CTG-Kontrolle dokumentiert und in 31,3% ($n=10$) wurde keine CTG-Kontrolle gemacht.

Zudem wurde erhoben in wie vielen Fällen die Geburt eingeleitet wurde. In 10 von 32 Fällen (31,1%) erfolgte eine Geburtseinleitung, wobei in 6 Fällen Cyprostol und in jeweils 2 Fällen Prostaglandine vaginal, Prostaglandine intravenös und Oxytocin verabreicht wurde. In 2 Fällen wurden 2 verschiedene Medikamente gegeben.

Geburtseinleitung	Anzahl	in %
ja	10	31,3%
nein	22	68,8%
mit		
Cyprostol	6	18,8%
PG vaginal	2	6,3%
PG i.v.	2	6,3%
Oxytocin	2	6,3%

Tabelle 32: Geburtseinleitung

Ebenso stellt sich die Frage nach der Häufigkeit von verabreichten Wehenmitteln. Bei 7 von 32 Patientinnen (21,9%) wurde eine intravenöse Wehenaugmentation dokumentiert, wobei bei 5 Frauen (71,4%) Oxytocin und bei 2 Frauen Prostaglandine i.v. (28,6%) verabreicht wurde.

Wehenmittel verabreicht	subpartale	in %
ja	7	21,9%
nein	23	71,9%
unbekannt	2	6,3%
davon		
Oxytocin	5	71,4%
Prostaglandin i.v.	2	28,6%

Tabelle 33: Verabreichung von intravenösen Wehenmitteln

Der gewählte Geburtsmodus bei den subpartalen IUFT stellt einen weiteren Aspekt der Auswertung dar. Hierbei war ein Anteil von beinahe einem Drittel (31,3%) Sectiones zu erkennen. In 65,5% erfolgte eine Spontangeburt und in 3,1% eine vaginal-operative Entbindung. Von den 10 Fällen, bei denen eine Sectio durchgeführt wurde, handelte es sich in 9 Fällen um Notsectiones.

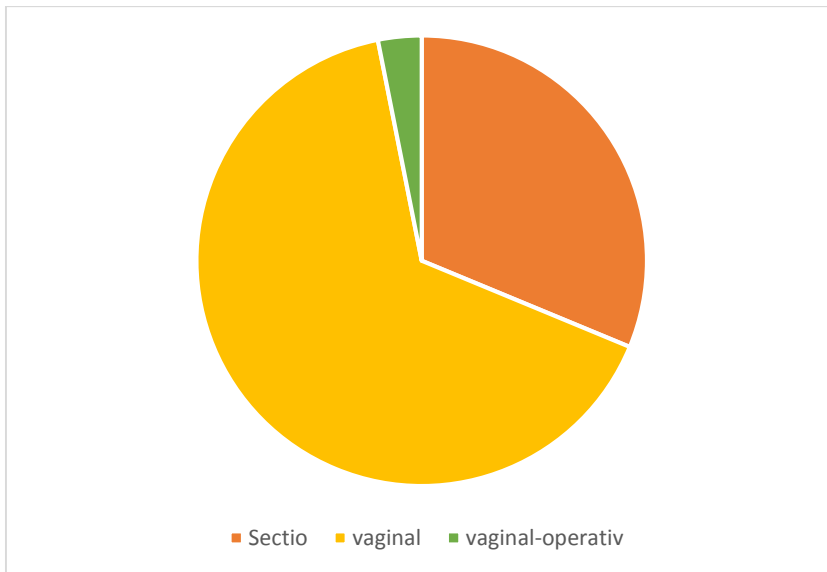


Diagramm 19: Geburtsmodi der subpartal verstorbenen Feten

4.9.3. SS-Risiken

25 der 32 Frauen (78,1%) wiesen zumindest 1 Schwangerschafts-Risiko auf. Die durchschnittliche Anzahl an SS-Risiken betrug 1,59 ($\pm 1,25$) pro Schwangere. In 18,8% handelte es sich laut Mutter-Kind-Pass um eine Risikoschwangerschaft.

Risiko-SS	subpartale	in %
ja	6	18,8%
nein	26	81,3%

Tabelle 34: Anteil an Risiko-SS laut MKP bei den subpartal verstorbenen Feten

Bei den SS-Risiken handelte es sich um folgende: Schwangere über 35 oder unter 18 Jahren, Adipositas, Nikotinabusus, hypertensive oder endokrinologische Erkrankung, fetale Fehlbildungen, gynäkologische Auffälligkeiten, sonstige eigene schwere Erkrankung, St.p. Komplikation in der SS oder bei der Geburt, Wachstumsretardierung, Mehrlingsschwangerschaft, St.p. künstliche Befruchtung, Zervixinsuffizienz, Makrosomie und Fruchtwasserabnormität. In je einem Viertel der Fälle waren eine Adipositas, ein maternales Alter von über 35 Jahren und eine abnorme Menge an FW dokumentiert worden. Eine hypertensive Erkrankung wurde in 12,5% der Fälle festgestellt und eine Wachstumsretardierung in 18,8%. Verhältnismäßig hoch war der Anteil an sonstigen eigenen schweren Erkrankungen mit 18,8%, im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit 7,9%. Alle weiteren relevanten SS-Risiken und deren Anteile sind Tabelle 35 zu entnehmen.

SS-Risiken	subpartale	in %
Schwangere > 35a	8	25,0%
Schwangere < 18a	0	0,0%
Adipositas	8	25,0%
Nikotinabusus	1	3,1%
hypertensive Erkrankung	4	12,5%
endokrinologische Erkrankung	6	18,8%
fetale Fehlbildungen	3	9,4%
gyn. Auffälligkeiten	5	15,6%
sonstige eigene schwere Erkrankung	6	18,8%
St.p. KO SS	1	3,1%
St.p. KO Geburt	4	12,5%
Wachstumsretardierung	6	18,8%
Mehrlingsschwangerschaft	3	9,4%
St.p. künstliche Befruchtung	2	6,3%
Zervixinsuffizienz	2	6,3%
Makrosomie	1	3,1%
Fruchtwasserabnormität	8	25,0%

Tabelle 35: SS-Risiken bei subpartalen IUFT und prozentueller Anteil bezogen auf die Häufigkeit der Nennung des Risikofaktors bei Patientinnen innerhalb der Gruppe

4.9.4. Ursachen, die zum subpartalen Versterben führten

Die hier angeführten Ursachen entsprechen denjenigen aus Kapitel 4.6. nach Zusammenschau aller Informationen. Der Anteil an IUFT unbekannter Ursache war mit nur 3,1% (vs. 15,1% im Gesamtkollektiv) erheblich geringer ($p=0,0636$). Den größten Anteil machten die „IUFT bei AIS“ mit 34,4% aus (vs. 12,4%; $p=0,0024$), gefolgt von „IUFT bei Immaturität“ mit 21,9% (vs. 6,2%; $p=0,0064$). Im Unterschied zum Gesamtkollektiv war der Anteil an „IUFT bei Plazentainsuffizienz“ nur sehr gering und machte 3,1% aus (vs. 27,8%; $p=0,0010$). Die Anteile an „IUFT bei Fehlbildungen“ und „IUFT bei chromosomalen Aberrationen“ waren etwas höher verglichen mit allen spontanen IUFTs (9,4% vs. 6,2%; $p=0,4495$ und 6,3% vs. 2,7%; $p=0,2596$). Im folgenden Diagramm sind die unterschiedlichen Anteile der beiden Gruppen (subpartale vs. spontane IUFTs) veranschaulicht.

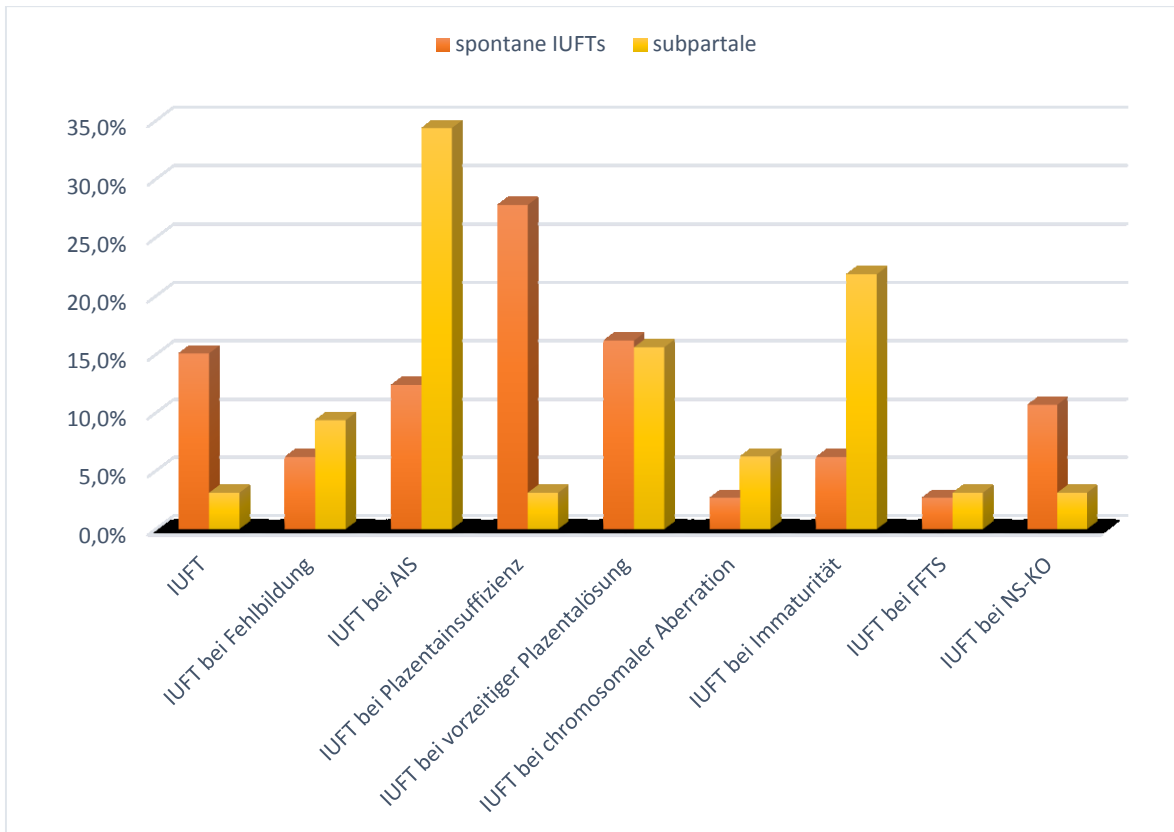


Diagramm 20: Ursachen IUFT: subpartale im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Näher betrachtet werden nun die Fälle mit AIS als Todesursache. Hierbei ist zu sehen, dass in mehr als der Hälfte der Fälle (54%) Laborwerte vorhanden waren, die sich auf E.coli (18%), Gardnerella (9%) und Candida albicans (9%), sowie negative Befunde (18%) aufteilen.

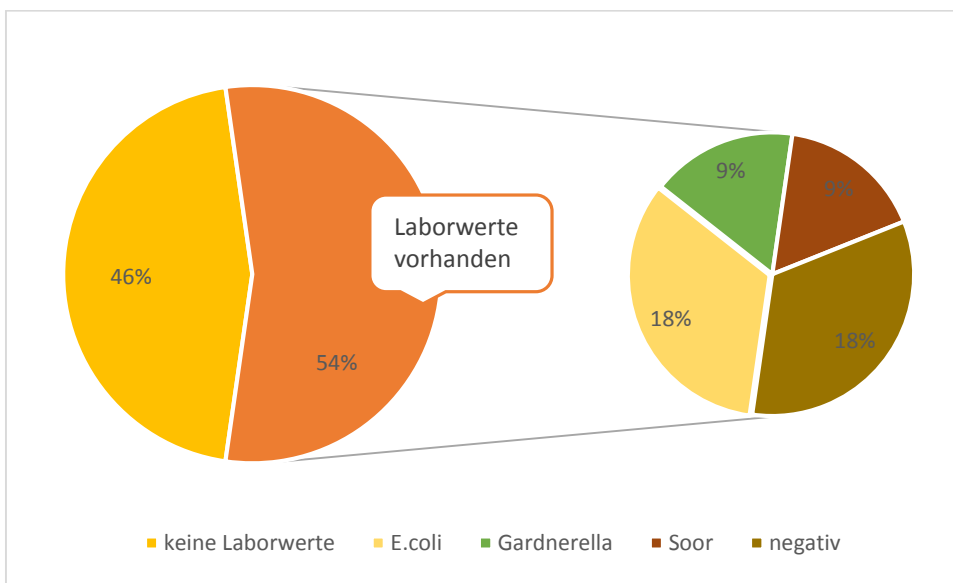


Diagramm 21: Laborwerte bei AIS bei subpartal verstorbenen Feten

Ebenso werden hier weitere Informationen bezüglich Fehlbildungen angeführt. Dabei wird zunächst die Frage, wie häufig eine Fehlbildung vorhanden war, und wie viele davon pränatal diagnostiziert wurden, behandelt. In 28,1% der Fälle konnte eine Fehlbildung festgestellt werden, von denen in einem Drittel diese auch zum Fetaltod führte. 55,6% der Fehlbildungen wurden pränatal diagnostiziert.

Fehlbildungen vorhanden	Anzahl	in %
ja	9	28,1%
nein	23	71,9%
davon pränatal diagnostiziert		
ja	5	55,6%
nein	4	44,4%

Tabelle 36: Anzahl an Fehlbildungen unter den subpartal verstorbenen Feten

5. Diskussion

Das mediane Gestationsalter der 291 Fälle (spontane IUFTs) in dieser Studie betrug 33+0 [21+3 – 41+4] SSW. Die Ergebnisse sind hier durchaus vergleichbar mit Korteweg et al. (72), bei denen eine mediane SS-Dauer von 32+0 [20+0 – 42+4] SSW ermittelt wurde. Erstaunlich ist, dass sich immerhin ein Viertel der Fälle (spontane IUFTs) um den Geburtstermin ereigneten. In einer amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass sogar die Hälfte der späten Fetaltode (> 28.SSW) um den Termin vorkommen (291). Weitere Studien zeigen, dass das Risiko für eine Totgeburt in der Spätschwangerschaft, vor allem nach der 38. SSW, konstant steigend ist (99,292–297). Auch in dieser Studie wurden Peaks in der 37. und 40. SSW verzeichnet (7,9% bzw. 8,2%).

Bezüglich des Todeszeitpunkts wird vor allem zwischen ante- und subpartal verstorbenen Feten unterschieden. In dieser Studie machte der Gesamtanteil an subpartalen Fällen 11,0% und an antepartalen 83,8% aus. Verglichen mit einer britischen Studie (298), in der der Anteil an subpartal verstorbenen Feten 16% betrug, ist der, in unserem Kollektiv ermittelte, Anteil also vergleichsweise niedrig. Für die Gesamtheit der HIC wird der Anteil an intrapartalen Fetaltoden mit 14% angegeben (1), was ebenfalls über dem steirischen Prozentsatz liegt. Es wird angenommen, dass die Rate an subpartal verstorbenen Feten die Qualität der geburtshilflichen Betreuung und Sorgfalt widerspiegelt. Die Rate an antepartal verstorbenen Feten hingegen scheint das Wachstumspotential des Feten und das Niveau der Betreuung während der SS zu reflektieren (35). Die Zahlen würden daher eher für eine anzustrebende Verbesserung im Bereich der antenatalen Betreuung sprechen, um eine Reduktion der Totgeburtenrate erzielen zu können. Dies kann möglicherweise über die Entwicklung von Strategien zur besseren antepartalen Identifikation von Risikoschwangerschaften gelingen. Der Anteil an intrapartal verstorbenen Feten, der aus publizierten Daten weltweit hervorgeht, liegt in etwa zwischen 15% und 40% (35). Eine Studie aus Pakistan (299) verzeichnete z.B. einen subpartalen Anteil von 42%. Daraus kann geschlossen werden, dass das Reduktionspotential im intrapartalen Setting mit den derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln der Geburtsüberwachung vermutlich gering ist.

5.1. Todesursachen

In dieser Studie konnte nach Zusammenschau aller vorhandenen Informationen in 87,3% aller Fälle (n=346) eine Todesursache identifiziert werden. Ein intrauteriner Fruchttod unbekannter Ursache wurde in 12,7% verzeichnet. In anderen Studien (98,99,101,157,300,301) betrug dieser Anteil zwischen 25% und 60%. Hohe Raten unbekannter Ursachen können zum einen entstehen, wenn keine ausreichende Ursachenforschung betrieben wird. Andererseits kann auch eine unzureichende Erfassung von Risikofaktoren, die als Ursache für das Geschehen in Frage kommen, in den Klassifikationssystemen dafür verantwortlich sein (99,157,300,302). Dies impliziert, dass im internationalen Vergleich ein verhältnismäßig großer Stellenwert auf Ursachenforschung und Dokumentation gelegt werden soll.

Zu den diesbezüglichen Untersuchungen zählen insbesondere die Plazentamorphologie und –histologie, sowie die Autopsie des verstorbenen Feten. In 86,3% wurde die Plazenta untersucht und darunter 80,9% als auffällig diagnostiziert, während diese Zahlen in einer vergleichbaren holländischen Studie (72) 98,7% und 89,2% betragen. Hinsichtlich der niedrigen Autopsierate von 50,2% in unseren Daten, verglichen mit der Studie von Korteweg et al. (72), in der in 68,8% Obduktionsbefunde vorlagen, ist anzumerken, dass in dieser Studie in 35,7% der Fälle unbekannt war, ob eine Obduktion durchgeführt wurde oder nicht. Der tatsächliche Anteil der durchgeführten Obduktionen liegt also möglicherweise höher. Hierbei erscheint einer Verbesserung der Befundübermittlung und zentrale Erfassung von Obduktionsbefunden notwendig.

Interessant hierbei ist, dass, obwohl die (histo)pathologischen Untersuchungen häufig wichtige Informationen bezüglich der Todesursache liefern, diese allein oftmals nicht ausreichend für eine eindeutige Diagnose sind. Deutlich zu sehen ist dies bei der Anzahl an intrauterinen Fruchttoden unbekannter Ursache. So liegt – wie zuvor bereits erwähnt – der Anteil nach klinischer Zusammenschau bei 12,7%, hingegen nach Heranziehen rein pathologischer Befunde bei 39,3%. Daran ist deutlich zu erkennen, dass es wichtig ist alle vorhandenen Informationen nach Vorliegen aller durchgeführten Untersuchungsergebnisse nochmals im Kontext zu beurteilen, um eine Todesursache zu determinieren. Dies setzt voraus, dass alle

erhobenen Befunde beim „case manager“ einlangen bzw. von diesem abrufbar sind. In weiterer Folge ist ein abschließendes Gespräch mit den Eltern zu fordern, in dem die vorliegenden Ergebnisse besprochen und mögliche Präventivmaßnahmen für Folge-Schwangerschaften diskutiert werden.

In dieser Studie stellt die Plazentainsuffizienz mit 27,8% die häufigste Ursache für einen intrauterinen Fruchttod dar. Vergleicht man mit Korteweg et al. (72), so stellen auch bei deren Kollektiv Plazentapathologien die Hauptursache dar. Der Anteil liegt jedoch mit 65,2% deutlich höher. Dabei ist zu beachten, dass sowohl eine Insuffizienz und vorzeitige Lösung der Plazenta, als auch NS-Komplikationen in dieser Kategorie subsummiert werden. Bei ähnlichen Einteilungen wie in dieser Arbeit zeigen eine amerikanische (101) und eine schwedische Studie (303) ähnlich hohe Proportionen an IUFT bei Plazentainsuffizienz (23,6% bzw. 23%). Diese hohen Anteile deuten klar auf die Wichtigkeit einer ausreichenden Plazentafunktion für die Entwicklung eines gesunden Feten hin. Deshalb sollten in der antenatalen Betreuung, vor allem bei Vorliegen von Risiko- oder prädisponierenden Faktoren, auch Untersuchungen der uteroplazentaren Perfusion erfolgen. Zudem ist zu bemerken, dass in dieser Studie in der Gruppe der „IUFT bei Plazentainsuffizienz“ signifikant häufiger hypertensive Erkrankungen ($p=0,0039$), sowie intrauterine Wachstumsrestriktionen ($p=0,002$) vorkommen. Ein Zusammenhang mit Nikotinabusus ist zwar deutlich häufiger zu verzeichnen (13,6% vs. 7,2%), erreichte auf Basis der vorliegenden Daten jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,07$). Diese Analyse unterstreicht, dass durch die hypertensive Erkrankung eine Schädigung an der uteroplazentaren Funktionseinheit entsteht, die wiederum zu einer Wachstumsrestriktion bis hin zum Fruchttod führen kann. Weiters konnte auch in den vorliegenden Daten gezeigt werden, dass Nikotinabusus signifikant häufiger mit einem verminderten fetalen Wachstum assoziiert ist.

An zweiter Stelle der Todesursachen steht mit 16,2% die vorzeitige Plazentalösung. Laut Fretts et al. (304) kommt eine Abruptio placentae zwar nur in rund 1% aller SS vor, macht aber 10-20% der Totgeburten aus. Verglichen mit der amerikanischen Studie (101) ist der Anteil in unserem Kollektiv mehr als doppelt so hoch (7,4% vs. 16,2%). Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie vor allem bei jüngeren Müttern (<18a) signifikant häufiger eine Abruptio placentae vorkommt (8,5% vs. 1,7%). Andere Studien hingegen lassen eher vermuten, dass ein fortgeschrittenes

maternales Alter mit Abruption placentaee assoziiert ist (305–312). Die Ergebnisse dieser Studie wu'den sich daher eventuell durch ein erhoehtes Risiko fu' Praeeklampsie bei sehr jungen Frauen, was wiederum mit einem erhoehten Risiko fu' eine vorzeitige Plazentaloesung einhergeht, erkl'aeren lassen. In dieser Studie zeigte sich jedoch ein etwas erniedrigter Anteil an hypertensiven Erkrankungen in der Gruppe der „IUFT bei vorzeitiger Plazentaloesung“ im Vergleich zum Gesamtkollektiv (8,5% vs. 9,6%). Ebenso differiert dieses Ergebnis mit denen anderer Studien, in denen hypertensive Erkrankungen als deutlicher Risikofaktor mit ORs zwischen 1,8 und 7,8 (je nach Art und Schweregrad der Erkrankung) fu' Abruption placentaee angegeben werden (306,308,313–317).

Die Kategorie IUFT bei Amnioninfektionssyndrom (AIS) weist in dieser Studie einen Anteil von 12,4% auf. Goldenberg et al. (318) berichten, dass Infektionen in HIC fu' etwa 10-25% der Totgeburten verantwortlich sind. Vergleicht man den Anteil dieser Studie mit anderen rezenten Daten (101,303,319,320), so finden sich aehnliche Anteile zwischen 13% und 19%. In der bereits zuvor zitierten hollaendischen Studie (72) wurde der Anteil an infektionsbedingten Fetaltoden mit lediglich 1,8% angegeben. Erw'aehnungswert ist zudem die Betrachtung der subpartalen Faelle (n=32), da in dieser Kategorie der „IUFT bei AIS“ mit 34,4% (n=11) die haeufigste Todesursache darstellt. Die Mehrzahl der Faelle (73%) faellt hier in die sehr fruehe Lebensfaehigkeit (vor Vollendung der 24. SSW). Dies deutet darauf hin, dass die noch sehr unreifen Feten der, aus Infektion und Geburtsstress entstehenden, Belastung vergleichsweise schlechter gewachsen waren, als reifere Feten. Moeglicherweise spielen hier jedoch auch die Auswirkungen der Dauer zwischen Blasensprung und Geburt eine Rolle. In fruehen Schwangerschaftswochen, insbesondere vor Erreichen der Lebensfaehigkeit, steht zumeist ein Prolongieren der Schwangerschaft im Vordergrund, waehrend bei Blasensprung in spaeteren SSW eine rasche Entbindung angestrebt wird. Daraus ergeben sich unterschiedliche Zeitraeume, waehrend denen der Fetus bei gesprungener Fruchtblase in utero verbleibt. Subklinische Infektionssyndrome haben dadurch speziell in fruehen Wochen moeglicherweise mehr Zeit den Feten zu schaedigen. Zu dieser Fragestellung wurden jedoch im Rahmen der aktuellen Untersuchung keine Daten erhoben.

NS-Komplikationen weisen – verglichen mit anderen Studien (303,319) – mit 10,7% einen relativ hohen Anteil auf. Lediglich in der Arbeit der Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group (101) wurde ein ähnlich hoher Anteil verzeichnet (10,4%).

Fehlbildungen (6,2%) und chromosomale Aberrationen (2,7%) sind oftmals miteinander vergesellschaftet, weswegen diesbezügliche Ergebnisse in manchen Studien zusammengefasst werden. 15%-20% der Totgeburten weisen eine wesentliche Malformation auf (304,321). Diese Rate variiert jedoch von Land zu Land und wird vor allem durch das pränatale Diagnostizieren einer Fehlbildung, und dem damit möglicherweise einhergehenden Abbruch der SS, beeinflusst. In der Studie von Korteweg et al. (72) liegt der Anteil an chromosomalen Aberrationen vergleichbar bei 3,2%, jedoch der, der Fehlbildungen mit nur 1,6%, deutlich darunter. Die Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group (101) legt den Gesamtanteil von strukturellen und genetischen Abnormitäten in der amerikanischen Studienpopulation bei 13,7% fest. Dies mag mit den, in den USA restriktiveren gesetzlichen und vor allem ethisch-religiösen Bedingungen in Bezug auf Schwangerschaftsabbrüche zu tun haben.

Dass die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Fehlbildung mit dem maternalen Alter ansteigt, ist bekannt und wird u.a. bei der Berechnung des Trisomie Risikos im Rahmen des Combined-Tests berücksichtigt. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte in der Gruppe der Frauen über 35 ein signifikant höherer Anteil an chromosomalen Aberrationen gefunden werden ($p=0,014$).

5.2. Risikofaktoren

Viele Risikofaktoren für intrauterinen Fruchttod sind bereits bekannt und kommen in diesem speziellen Kollektiv gehäuft vor. Dazu gehören vor allem das maternale Alter, Adipositas, Wachstumsrestriktionen, Mehrlingsschwangerschaften, Nikotinabusus und maternale Erkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes mellitus.

In dieser Studie ist der häufigste Risikofaktor das maternale Alter. Ein Fünftel der Frauen (20,6%) sind über 35 Jahre alt. Hierbei insbesondere interessant ist der Aspekt der erhöhten Anteile an endokrinologischen Erkrankungen, künstlichen Befruchtungen und Mehrlingsschwangerschaften in dieser Risikogruppe, verglichen mit allen untersuchten Fällen. Studien (322–324) zeigen, dass die Inzidenz der

spontanen Hypothyreose mit zunehmendem Alter beinahe exponentiell steigend ist. Insbesondere eine indische Studie (325) deutet darauf hin, dass die Gruppe der 18- bis 35-Jährigen die niedrigste Prävalenz für eine Hypothyreose im Erwachsenenalter aufweist, und in der Gruppe der 36- bis 49-Jährigen eine Hypothyreose mit einer OR von 1,49 signifikant häufiger auftritt. Somit wäre eine vermehrt auftretende Hypothyreose eine Erklärung für den erhöhten Anteil an endokrinologischen Erkrankungen bei den über 35-Jährigen. Dies wiederum kann zu Fertilitätsstörungen führen, weswegen vermehrt künstliche Befruchtungen stattfinden. In weiterer Folge kann dies, neben dem maternalen Alter als Risikofaktor für Mehrlingsschwangerschaften an sich, – möglicherweise bedingt durch multiple Embryonentransfers – zu einer weiteren Steigerung des Anteils an Mehrlingsschwangerschaften in diesem Kollektiv führen. Froen et al. (157) berichtet von einem erhöhten Risiko für Totgeburten bei Frauen über 35 mit einer OR von 5,1. Die geschätzte Totgeburtenrate bei Frauen mit fortgeschrittenem Alter (>35 Jahre) liegt bei 11-14/1000 Geburten. Ältere Frauen neigen außerdem zu Frühgeburten und wachstumsretardierten Feten (173–175,326). Gordon et al. (176) zeigte, dass das absolute Risiko für eine Totgeburt bei Frauen über 40, insbesondere am Termin und bei Terminüberschreitung, deutlich höher ist (2,2/1000 vs. 0,85/1000). Am höchsten ist das Risiko bei Frauen über 40, die zudem Nulliparae sind. Ebenso zeigte sich häufiger eine Assoziation mit einer perinatalen Infektion als Ursache für den Fetaltod bei Frauen über 40.

Der Anteil an Patientinnen mit endokrinologischen Erkrankungen in dieser Studie machte 19,2% (n=56) aus. Hierbei ist in dieser Gruppe ein höherer Anteil an zusätzlich bestehender Adipositas, sowie an künstlichen Befruchtungen und Mehrlingsschwangerschaften zu sehen. Die zuvor aufgestellte These wird dadurch bestärkt. Hinzu kommt, dass bei einer Hypothyreose eine Neigung zur Gewichtszunahme besteht, die zu einer Adipositas führen kann.

Jedoch ist auch zu bemerken, dass unter den Frauen mit Diabetes (n=27, 9,3%) ein hoher Anteil zusätzlich adipös war (40,7%). Überraschend waren hingegen der hohe Anteil an Wachstumsrestriktion mit 37% und der geringe Anteil an makrosomen Feten mit 3,7% in der Gruppe der Diabetikerinnen. Eine britische Studie (121) zeigte, dass Frauen mit Diabetes mellitus verglichen mit Nicht-Diabetikerinnen ein 2-fach erhöhtes Risiko für eine Totgeburt haben. Ebenso

konnten Poon et al. (298) zeigen, dass die Prävalenz der Frauen mit DM in der Gruppe der Fetaltode erhöht ist. Auch diese Studie zeigt, dass, verglichen mit Fretts (98), der die Prävalenz in allen SS bezüglich DM mit 2,5%-5% angibt, bei Frauen, die eine Totgeburt erlitten haben, in etwa 2-3 mal so häufig ein DM vorhanden ist. Durch eine ausreichende Beratung der Schwangeren, präkonzeptionelle Betreuung und ein adaptiertes Management der vorliegenden Erkrankung während der SS kann das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod in diesem Kontext gesenkt werden (327).

Der Anteil an Frauen mit Adipositas liegt in dieser Studie bei 13,4%. Generell ist die Prävalenz an maternaler Adipositas stetig steigend und wird mit erhöhtem Risiko für perinatale Mortalität assoziiert (328–332). Adipöse Frauen neigen eher zu Nikotinabusus und gleichzeitigen SS-Komplikationen durch GDM und Präeklampsie (333). In dieser Studie zeigte sich zwar kein Zusammenhang zwischen Adipositas und Nikotinabusus, jedoch ist in diesem Kollektiv ein deutlich erhöhter Anteil an endokrinologischen und hypertensiven Erkrankungen zu sehen.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor, und mit dem DM zusammen die häufigsten medizinischen Gegebenheiten, die eine SS verkomplizieren (126,327,334–336), sind hypertensive Erkrankungen. Deren Anteil beträgt in dieser Studie 9,6%. Poon et al. (298) verglichen unter anderem die Anteile an hypertensiven Erkrankungen bei Lebendgeburten (3,3%) mit denen bei Totgeburten (20,0%) und fanden heraus, dass diese Krankheiten statistisch hoch-signifikant häufiger ($p < 0,0001$) bei Fetaltoden zu sehen sind. Auf Basis einer systematischen Review von Fretts (98) wird das erhöhte Risiko bei chronischer Hypertonie mit einer OR von 1,5-2,7 quantifiziert. In dieser Arbeit konnten außerdem folgende, mit hypertensiven Erkrankungen assoziierte, Risikofaktoren ausfindig gemacht werden: 39% waren zudem adipös und in über einem Drittel (36%) war eine fetale Wachstumsrestriktion zu sehen.

Die Rate an Geminigraviditäten hat sich in den letzten Jahrzehnten mehr als verdoppelt, die Rate an Drillingen hat sich um das 6-fache erhöht und die Anzahl an Vierlingen hat sich sogar verzehnfacht (326,337,338). Insbesondere ist dies auf die zunehmende Anwendung von Reproduktionstechniken und das fortgeschrittene Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption zurückzuführen (339,340). In dieser Studie wurden Geminigraviditäten mit einem Anteil von 11,3% erfasst. Besonders

auffällig im Vergleich mit den Einlingen dieser Studie ist der signifikant höhere Anteil an künstlichen Befruchtungen in der Gruppe der Gemini, der sich teilweise auf den Transfer mehrerer Embryonen zurückführen lässt. Poon et al. (298) zeigten, dass künstliche Befruchtungen statistisch signifikant häufiger bei Totgeburten im Vergleich zu Lebendgeburten durchgeführt wurden (6,2% vs. 3,7%). Ebenso ist der Anteil an endokrinologischen Erkrankungen deutlich erhöht ($p=0,0015$), was wiederum die ursprünglich aufgestellte These unterstützt. Des Weiteren auffallend ist der signifikant höhere Anteil an abnormen FW-Mengen. Zudem ist ein pathologischer Dopplerbefund mehr als doppelt so häufig bei Gemini, jedoch wurde hierfür keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,1585$). Außerdem ist laut Bell et al. (341) die Totgeburtenrate höher bei Feten, die einer Mehrlingsschwangerschaft entstammen, als bei Einlingen (19,6/1000 vs. 4,7/1000).

5.3. Schlussfolgerung und Plädoyer

Zunächst ist anzumerken, dass diese Studie eine retrospektive Datenanalyse ist, die vor allem durch die mangelnde Vollständigkeit erhebbarer Daten in ihrer Aussagekraft limitiert ist. Dennoch entstand eine umfangreiche Datensammlung mit zahlreichen maternalen, fetalen, histopathologischen und laborchemischen Parametern, deren Auswertung Ergebnisse lieferte, die durchaus mit anderen Studien vergleichbar sind.

Obwohl die Totgeburtenrate in der Steiermark im weltweiten Vergleich auf niedrigem Niveau liegt, so ist dennoch jeder Fetaltod, der potentiell vermeidbar gewesen wäre, eine Tragödie. Andere Länder zeigen, dass selbst bei niedriger Ausgangsrate eine Verbesserung möglich ist. Hierfür sind eine Aufarbeitung der Fälle, sowie eine Determinierung der zugrunde liegenden Ursachen und Risikofaktoren unerlässlich.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer genauen Aufarbeitung der einzelnen Fälle zumeist eine Ursache gefunden werden konnte und assoziierte Risikofaktoren durchaus identifiziert werden konnten. Hierfür waren insbesondere Untersuchungen wie die Obduktion, eine histopathologische Plazentauntersuchung, sowie die Informationen über medizinisch relevante Begleiterkrankungen und Risikofaktoren relevant. Ein einheitliches System, in dem die intrauterinen Fruchttode aufgearbeitet, dokumentiert und klassifiziert werden

können, würde in vielerlei Hinsicht hilfreich sein. Zunächst kann man den Eltern ein Maximum an Informationen und im Idealfall auch die Gründe für das Versterben des Feten liefern. Zudem sind die gewonnenen Informationen für die Prävention eines neuerlichen IUFT in einer potentiellen Folgeschwangerschaft relevant. Zudem können die gesammelten Daten dazu beitragen pathogenetische und pathophysiologische Mechanismen besser zu verstehen, um daraus mögliche Präventionsstrategien ableiten zu können. Zusätzlich könnte eine solche Datenbank auch als Mechanismus der Qualitätsverbesserung und -kontrolle dienen.

Daten bezüglich des SS-Verlaufes sind von größter Bedeutung. Insbesondere im Bereich der Wachstumsrestriktionen ist es wichtig, diese als solche zu erkennen. Die Rate an Totgeburten in dieser Gruppe liegt zwar generell höher als im Gesamtkollektiv, steigt jedoch zusätzlich deutlich an, wenn diese im Schwangerschaftsverlauf nicht erkannt wird. In einer großen Kohorten Studie mit 92.218 untersuchten Fällen (342) konnte ein diesbezüglicher Anstieg der Totgeburtenrate von 2,4/1000, wenn keine Wachstumsrestriktion vorhanden war, auf 9,7/1000, wenn eine vorhanden, aber antenatal detektiert wurde und auf 19,8/1000, wenn sie nicht erkannt wurde, gezeigt werden.

Generell kann gesagt werden, dass eine adäquate antenatale Betreuung, gegebenenfalls auch schon präkonzeptionell, für eine Verbesserung der perinatalen Mortalität unerlässlich ist. Dies gilt umso mehr, wenn maternale Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder chronische Hypertonie, vorliegen. Bei diesen Frauen sind engmaschige Verlaufskontrollen, sowie bestmögliche Therapie der Grunderkrankung einzufordern.

Des Weiteren kommt der geburtshilflichen Anamnese große Bedeutung zu. Vor allem bei Frauen, die bereits eine Totgeburt erlitten haben, ist eine engmaschige Betreuung, sowohl hinsichtlich medizinischer, als auch psychosozialer Gesichtspunkte, zu gewährleisten. Bestandteil davon sollte eine detaillierte Aufklärung über die Situation und mögliche Wiederholungsrisiken, sowie eventuelle Präventionsansätze sein. Besteht keine geburtshilfliche Vorgeschichte, so ist auf den derzeitigen Gesundheitszustand und den Lebensstil einzugehen. Insbesondere Adipositas bzw. das Essverhalten an sich und Nikotinabusus sind Risikofaktoren, die im Rahmen einer Schwangerschaft einer Modifikation bedürfen und zugänglich sein können. Ein weiterer Aspekt ist das erhöhte Risiko bei

Mehrlingsschwangerschaften, die durch die flächendeckende Einhaltung der single-embryo-transfer Politik reduziert werden könnten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der intrauterine Fruchttod als zumeist multifaktorielles Geschehen betrachtet werden muss. Neben der umfassenden Abklärung möglicher Ursachen und den daraus resultierenden Konsequenzen für die weitere Familienplanung, stehen für die Betroffenen die Fragen nach dem „Warum?“ und nach dem „Warum ich?“ zumeist im Vordergrund. Dabei gilt es komplexe Sachverhalte verständlich und nachvollziehbar mit viel Empathie darzulegen und der Patientin ein größtmögliches Maß an Sicherheit und Betreuung zu vermitteln.

Literaturverzeichnis

1. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, u. a. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet*. 23. April 2011;377(9775):1448–63.
2. Lander T. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. 2006;iv + 69 pp.
3. Lawn JE, Yakoob MY, Haws RA, Soomro T, Darmstadt GL, Bhutta ZA. 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S2.
4. Goldenberg RL, Foster JM, Cutter GR, Nelson KG. Fetal deaths in Alabama, 1974-1983: a birth weight-specific analysis. *Obstet Gynecol*. Dezember 1987;70(6):831–5.
5. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, u. a. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*. 14. Mai 2011;377(9778):1703–17.
6. World Health Organization. Definitions and indicators in Family Planning Maternal & Child Health and Reproduction Health. Geneva: WHO Press; 2001.
7. Cartledge PH, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet*. 19. August 1995;346(8973):486–8.
8. Sachs BP, Fretts RC, Gardner R, Hellerstein S, Wampler NS, Wise PH. The impact of extreme prematurity and congenital anomalies on the interpretation of international comparisons of infant mortality. *Obstet Gynecol*. Juni 1995;85(6):941–6.
9. Wilson AL, Fenton LJ, Munson DP. State reporting of live births of newborns weighing less than 500 grams: impact on neonatal mortality rates. *Pediatrics*. November 1986;78(5):850–4.
10. Gissler M, Mohangoo AD, Blondel B, Chalmers J, Macfarlane A, Gaizauskiene A, u. a. Perinatal health monitoring in Europe: results from the EURO-PERISTAT project. *Inform Health Soc Care*. März 2010;35(2):64–79.
11. Statistics Finland. Official Statistics of Finland: Births [Internet]. Helsinki; 2013. Verfügbar unter: https://www.stat.fi/til/synt/index_en.html
12. UK National Statistics. Births Statistics 2008: Series FM1 No. 37 [Internet]. Newport; 2009. Verfügbar unter: <http://www.statistics.gov.uk/hub/population/births-and-fertility/live-births-and-stillbirths>
13. Statistics Norway. Statistical Yearbook of Norway 2013 [Internet]. Oslo; 2013. Verfügbar unter: <http://www.ssb.no/a/english/aarbok/tab/tab-071.html>
14. Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan. Australia's mothers and babies 2010: Perinatal statistics series No. 27 [Internet]. Canberra: AIHW National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit; 2012. Verfügbar unter: <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129542372>
15. WHO. ICD 10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, vol 2, 2nd edn. Geneva; 2004.

16. WHO. Neonatal and perinatal mortality - country, regional and global estimates 2004. Geneva: World Health Organization; 2007.
17. World Health Organization. ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth revision: Volume 2: Instruction manual. Geneva: World Health Organization; 1993.
18. Setel PW, Sankoh O, Rao C, Velkoff VA, Mathers C, Gonghuan Y, u. a. Sample registration of vital events with verbal autopsy: a renewed commitment to measuring and monitoring vital statistics. *Bull World Health Organ.* August 2005;83(8):611–7.
19. Parsons L, Duley L, Alberman E. Socio-economic and ethnic factors in stillbirth and neonatal mortality in the NE Thames Regional Health Authority (NETRHA) 1983. *Br J Obstet Gynaecol.* März 1990;97(3):237–44.
20. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, u. a. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet.* 16. April 2011;377(9774):1319–30.
21. Frøen JF, Gordijn SJ, Abdel-Aleem H, Bergsjø P, Betran A, Duke CW, u. a. Making stillbirths count, making numbers talk - issues in data collection for stillbirths. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:58.
22. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJHM, Bergman KA, Bouman K, u. a. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* April 2006;113(4):393–401.
23. Victora CG, Rubens CE, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (4 of 7): delivery of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10 Suppl 1:S4.
24. Blanc AK, Wardlaw T. Monitoring low birth weight: an evaluation of international estimates and an updated estimation procedure. *Bull World Health Organ.* März 2005;83(3):178–85.
25. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet.* 6. Mai 2006;367(9521):1487–94.
26. Jamison DT, Shahid-Salles SA, Jamison J, Lawn JE, Zupan J. Incorporating Deaths Near the Time of Birth into Estimates of the Global Burden of Disease. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ, Herausgeber. *Global Burden of Disease and Risk Factors [Internet].* Washington (DC): World Bank; 2006 [zitiert 6. November 2013]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11805/>
27. WHO. Perinatal and neonatal mortality for the year 2000: country, regional and global estimates. Geneva: World Health Organization; 2006.
28. Frøen JF, Cacciatore J, McClure EM, Kuti O, Jokhio AH, Islam M, u. a. Stillbirths: why they matter. *Lancet.* 16. April 2011;377(9774):1353–66.
29. Kramer MS, Liu S, Luo Z, Yuan H, Platt RW, Joseph KS, u. a. Analysis of perinatal mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol.* 15. September 2002;156(6):493–7.
30. UNICEF. *State of the World's Children 2009. Maternal and Newborn Care.* New York; 2009.
31. Goldenberg RL, McClure EM, Bhutta ZA, Belizán JM, Reddy UM, Rubens CE, u. a. Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet.* 21. Mai 2011;377(9779):1798–805.

32. WHO, UNICEF. Countdown to 2015 decade report (2000-2010): taking stock of maternal, newborn and child survival. Geneva: World Health Organization; 2010.
33. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ.* 1994;72(3):495–509.
34. Woods R. Long-term trends in fetal mortality: implications for developing countries. *Bull World Health Organ.* Juni 2008;86(6):460–6.
35. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ.* Juni 2005;83(6):409–17.
36. Lawn JE, Lee ACC, Kinney M, Sibley L, Carlo WA, Paul VK, u. a. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Oktober 2009;107 Suppl 1:S5–18, S19.
37. PMMRC. Perinatal and maternal mortality in New Zealand 2008: fourth report to the minister of Health July 2009 to June 2010. Wellington: Perinatal and Maternal Mortality Review Committee, Ministry of Health; 2010.
38. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ.* 2. August 1997;315(7103):279–81.
39. De Reu PA, Nijhuis JG, Oosterbaan HP, Eskes TK. Perinatal audit on avoidable mortality in a Dutch rural region: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Januar 2000;88(1):65–9.
40. Tan KH, Wyldes MP, Settatee R, Mitchell T. Confidential regional enquiry into mature stillbirths and neonatal deaths--a multi-disciplinary peer panel perspective of the perinatal care of 238 deaths. *Singapore Med J.* April 1999;40(4):251–5.
41. Vredevoogd CB, Wolleswinkel-van den Bosch JH, Amelink-Verburg MP, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. [Perinatal mortality assessed: results of a regional audit]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 10. März 2001;145(10):482–7.
42. Krebs L, Langhoff-Roos J, Bødker B. Are intrapartum and neonatal deaths in breech delivery at term potentially avoidable?--a blinded controlled audit. *J Perinat Med.* 2002;30(3):220–4.
43. Essén B, Bødker B, Sjöberg NO, Langhoff-Roos J, Greisen G, Gudmundsson S, u. a. Are some perinatal deaths in immigrant groups linked to suboptimal perinatal care services? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Juni 2002;109(6):677–82.
44. Richardus JH, Graafmans WC, Bergsjø P, Lloyd DJ, Bakkeig LS, Bannon EM, u. a. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* Oktober 2003;14(4):267–76.
45. Saastad E, Vangen S, Frøen JF. Suboptimal care in stillbirths - a retrospective audit study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(4):444–50.
46. De Lange TE, Budde MP, Heard AR, Tucker G, Kennare R, Dekker GA. Avoidable risk factors in perinatal deaths: a perinatal audit in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Februar 2008;48(1):50–7.

47. Pattinson R, Kerber K, Buchmann E, Friberg IK, Belizan M, Lansky S, u. a. Stillbirths: how can health systems deliver for mothers and babies? *Lancet*. 7. Mai 2011;377(9777):1610–23.
48. Bhutta ZA, Yakoob MY, Lawn JE, Rizvi A, Friberg IK, Weissman E, u. a. Stillbirths: what difference can we make and at what cost? *Lancet*. 30. April 2011;377(9776):1523–38.
49. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, u. a. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. Mai 2007;196(5):433–44.
50. Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE, u. a. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S3.
51. Darmstadt GL, Yakoob MY, Haws RA, Menezes EV, Soomro T, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: interventions during labour. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S6.
52. Sloan NL, Nguyen TNN, Do TH, Quimby C, Winikoff B, Fassihian G. Effectiveness of lifesaving skills training and improving institutional emergency obstetric care readiness in Lam Dong, Vietnam. *J Midwifery Womens Health*. August 2005;50(4):315–23.
53. Paxton A, Maine D, Freedman L, Fry D, Lobis S. The evidence for emergency obstetric care. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Februar 2005;88(2):181–93.
54. Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, Goldenberg RL, Eisele TP, Bhutta ZA. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3:S3.
55. Walker GJA, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med*. Juni 2007;12(3):198–206.
56. Rogerson SJ. Malaria in pregnancy and the newborn. *Adv Exp Med Biol*. 2010;659:139–52.
57. Smith GCS, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet*. 17. November 2007;370(9600):1715–25.
58. Yakoob MY, Menezes EV, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: behavioural and nutritional interventions before and during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S3.
59. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S4.
60. Haws RA, Yakoob MY, Soomro T, Menezes EV, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S5.
61. Burghardt E, Mayer HO. [Obstetrics in Graz. A comparison 1887-1987]. *Wien Klin Wochenschr*. 22. Dezember 1989;101(24):843–50.
62. Fellman J, Eriksson AW. Stillbirth rates in singletons, twins and triplets in Sweden, 1869 to 2001. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. April 2006;9(2):260–5.
63. Waldhoer T, Haidinger G, Wald M, Heinzl H. Non-random geographical distribution of infant mortality in Austria 1984-2002. *Wien Klin Wochenschr*. Juni 2006;118(11-12):341–7.

64. Waldhör T, Vutuc C, Haidinger G, Mittlböck M, Kirchner L, Wald M. Trends in infant mortality in Austria between 1984 and 2002. *Wien Klin Wochenschr.* August 2005;117(15-16):548–53.
65. Föger M, Föger B. [Trends in perinatal, neonatal and post-neonatal mortality in Austria and Tyrol, with special reference to 1979-1988]. *Pädiatr Pädologie.* 1991;26(6):257–62.
66. Gruenberger W, Gerstner GJ. The causes of antepartum fetal death: a clinico-pathological study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1980;7(4):210–4.
67. Heim K, Hofmann H, Lang U, Oberaigner W, Helmer H, Husslein P. Einheitliche Definition geburtshilflicher Begriffe für das Geburtenregister Österreich. 2008;
68. Statistik Austria. Demographisches Jahrbuch 2011 [Internet]. Wien: Bundesanstalt Statistik Österreich; 2012. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/bevoelkerung/geburten/publdetail?id=25&listid=25&detail=539
69. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlage RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol.* Juni 1998;178(6):1121–5.
70. Eller AG, Branch DW, Byrne JLB. Stillbirth at term. *Obstet Gynecol.* August 2006;108(2):442–7.
71. Martinek IE, Vial Y, Hohlfeld P. [Management of in utero foetal death: Which assessment to undertake?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* Oktober 2006;35(6):594–606.
72. Korteweg FJ, Erwich JJHM, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJGM, u. a. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol.* Januar 2012;206(1):53.e1–53.e12.
73. Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 383: Evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Obstet Gynecol.* Oktober 2007;110(4):963–6.
74. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthén-Varli I, Kublickas M, u. a. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* April 2002;81(4):284–92.
75. Bove KE. Practice guidelines for autopsy pathology: the perinatal and pediatric autopsy. Autopsy Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* April 1997;121(4):368–76.
76. Frøen JF, Vege A, Ormerod E, Stray-Pedersen B. [Finding the cause of death in intrauterine death--which examination should be done?]. *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række.* 30. Januar 2001;121(3):326–30.
77. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 12. November 2005;331(7525):1113–7.
78. Marchetti D, Belviso M, Marino M, Gaudio R. Evaluation of the placenta in a stillborn fetus to estimate the time of death. *Am J Forensic Med Pathol.* März 2007;28(1):38–43.
79. Genest DR, Singer DB. Estimating the time of death in stillborn fetuses: III. External fetal examination; a study of 86 stillborns. *Obstet Gynecol.* Oktober 1992;80(4):593–600.
80. Saller DN Jr, Lesser KB, Harrel U, Rogers BB, Oyer CE. The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA J Am Med Assoc.* 22. Februar 1995;273(8):663–5.

81. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol.* Dezember 1999;94(6):915–20.
82. Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA, Hack M. The relationship between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr Res.* Juni 2000;47(6):721–6.
83. Thayyil S, Chitty LS, Robertson NJ, Taylor AM, Sebire NJ. Minimally invasive fetal postmortem examination using magnetic resonance imaging and computerised tomography: current evidence and practical issues. *Prenat Diagn.* August 2010;30(8):713–8.
84. Woodward PJ, Sohaey R, Harris DP, Jackson GM, Klatt EC, Alexander AL, u. a. Postmortem fetal MR imaging: comparison with findings at autopsy. *AJR Am J Roentgenol.* Januar 1997;168(1):41–6.
85. Khare M, Howarth E, Sadler J, Healey K, Konje JC. A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* Dezember 2005;25(13):1192–5.
86. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJHM, Timmer A, Veeger NJGM, Ravisé JM, u. a. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol.* April 2008;111(4):865–74.
87. Wolfe KQ, Herrington CS. Interphase cytogenetics and pathology: a tool for diagnosis and research. *J Pathol.* April 1997;181(4):359–61.
88. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome after previous stillbirth resulting from causes other than maternal conditions and fetal abnormalities. *Birth Berkeley Calif.* März 2000;27(1):33–7.
89. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Februar 2001;41(1):29–35.
90. Lurie S, Eldar I, Glezerman M, Sadan O. Pregnancy outcome after stillbirth. *J Reprod Med.* April 2007;52(4):289–92.
91. Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Januar 2008;115(2):269–74.
92. Robson S, Thompson J, Ellwood D. Obstetric management of the next pregnancy after an unexplained stillbirth: an anonymous postal survey of Australian obstetricians. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* August 2006;46(4):278–81.
93. Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol.* November 2007;110(5):1151–64.
94. Robson SJ, Leader LR, Dear KBG, Bennett MJ. Women's expectations of management in their next pregnancy after an unexplained stillbirth: an Internet-based empirical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Dezember 2009;49(6):642–6.
95. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Stillbirth risk in a second pregnancy. *Obstet Gynecol.* März 2012;119(3):509–17.
96. Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz. Interne Richtlinien: Vorgehen bei Intrauterinem Fruchttod. Graz; 2010.

97. Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz. Interne Richtlinien: Maßnahmen bei Intrauterinem Fruchttod. Graz; 2010.
98. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. Dezember 2005;193(6):1923–35.
99. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet*. 23. Mai 1987;1(8543):1192–4.
100. McClure EM, Saleem S, Pasha O, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. März 2009;22(3):183–90.
101. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA J Am Med Assoc*. 14. Dezember 2011;306(22):2459–68.
102. Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. Gynäkologie und Geburtshilfe: Sicher durch Studium und Praxis. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2002.
103. Dudenhausen J. Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen. 20. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co; 2008.
104. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
105. Hamilton ST, Scott G, Naing Z, Iwasenko J, Hall B, Graf N, u. a. Human cytomegalovirus induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2012;7(12):e52899.
106. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol Elmsford N*. Mai 2006;21(4):436–45.
107. Kim H-Y, Kasonde P, Mwiya M, Thea DM, Kankasa C, Sinkala M, u. a. Pregnancy loss and role of infant HIV status on perinatal mortality among HIV-infected women. *BMC Pediatr*. 2012;12:138.
108. Carlsen K, Beck BL, Bagger PV, Christensen LS, Donders GGG. Pregnancy loss ascribable to parvovirus B19/erythrovirus is associated with a high prevalence of trisomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):328–34.
109. Monari F, Gabrielli L, Gargano G, Annessi E, Ferrari F, Rivasi F, u. a. Fetal bacterial infections in antepartum stillbirth: A case series. *Early Hum Dev*. 13. September 2013;
110. Greten H. Innere Medizin. 12. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
111. Dhiman S, Yadav K, Goswami D, Das N, Baruah I, Singh L. Epidemiology and Risk Analysis of Malaria among Pregnant Women. *Iran J Public Health*. 2012;41(1):1–8.
112. Singh N, Shukla MM, Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ*. 1999;77(7):567–72.
113. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, u. a. Effects of Plasmodium vivax malaria in pregnancy. *Lancet*. 14. August 1999;354(9178):546–9.
114. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, u. a. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. Februar 2007;7(2):93–104.

115. Das LK. Malaria during pregnancy and its effects on foetus in a tribal area of Koraput District, Orissa. *Indian J Malariol.* Juni 2000;37(1-2):11–7.
116. Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ.* 1983;61(6):1005–16.
117. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* August 1988;67(2):341–7.
118. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* August 1998;21 Suppl 2:B161–167.
119. Wahabi HA, Esmaeil SA, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan RA. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes.* 2012;5:496.
120. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dezember 2011;40(4):727–38.
121. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, u. a. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 22. Juli 2006;333(7560):177.
122. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G, u. a. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* Mai 2008;18(4):291–7.
123. Syed M, Javed H, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 13. April 2011;11(Suppl 3):S2.
124. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycosylated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006;6:30.
125. Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* Oktober 2012;207(4):333.e1–6.
126. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 6. August 2004;4(1):17.
127. Haelterman E, Bréart G, Paris-Llado J, Dramaix M, Tchobroutsky C. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol.* 15. April 1997;145(8):689–95.
128. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* Februar 1996;103(2):123–9.
129. Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, u. a. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 26. August 2011;32(24):3147–97.

130. Bundesministerium für Gesundheit Österreich. Mutter-Kind-Pass [Internet]. Verfügbar unter: http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass
131. Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Wörner I, Guiliano M, u. a. Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *AIDS Lond Engl*. Juni 2002;16 Suppl 2:S1–18.
132. Davies G, Wilson RD, Désilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, u. a. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. Februar 2003;25(2):145–8, 149–52.
133. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. Dezember 1999;54(12):754–65.
134. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Juli 1997;177(1):162–9.
135. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*. Oktober 1986;68(4):881–5.
136. Kupfermanc MJ, Yair D, Bornstein NM, Lessing JB, Eldor A. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke J Cereb Circ*. April 2000;31(4):892–5.
137. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 6. November 2008;359(19):2025–33.
138. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost JTH*. November 2010;8(11):2443–9.
139. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, u. a. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*. 15. Dezember 1996;125(12):955–60.
140. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, u. a. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol*. November 1998;179(5):1324–8.
141. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. April 2000;107(4):565–9.
142. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, u. a. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 5. Oktober 1996;348(9032):913–6.
143. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, Rowland CM, Bare LA, Young BA, u. a. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*. Januar 2007;127(1):68–75.
144. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, u. a. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res*. 2006;117(6):681–4.

145. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, u. a. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth--a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* Juni 2010;125(6):505–10.
146. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, u. a. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 7. Januar 1999;340(1):9–13.
147. Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, u. a. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nîmes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemost.* Juni 1999;81(6):891–9.
148. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, u. a. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 5. Oktober 2000;343(14):1015–8.
149. Redline RW. Thrombophilia and placental pathology. *Clin Obstet Gynecol.* Dezember 2006;49(4):885–94.
150. Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet.* 1. Juni 2002;359(9321):1919–20.
151. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* September 2001;114(3):512–28.
152. Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* September 2011;118(3):730–40.
153. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):774–83.
154. Sarkar D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab.* Dezember 2012;16(Suppl 2):S350–351.
155. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonse GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* Juni 2009;160(6):985–91.
156. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, u. a. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* Oktober 2011;96(10):3234–41.
157. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol.* März 2001;184(4):694–702.
158. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, u. a. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 16. April 2011;377(9774):1331–40.
159. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA J Am Med Assoc.* 27. Oktober 1999;282(16):1523–9.

160. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA J Am Med Assoc.* 27. Oktober 1999;282(16):1530–8.
161. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 6. April 2000;404(6778):635–43.
162. Kim SY, Dietz PM, England L, Morrow B, Callaghan WM. Trends in pre-pregnancy obesity in nine states, 1993-2003. *Obes Silver Spring Md.* April 2007;15(4):986–93.
163. Frias AE, Grove KL. Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy. *Semin Reprod Med.* Dezember 2012;30(6):472–8.
164. Nohr EA, Vaeth M, Bech BH, Henriksen TB, Cnattingius S, Olsen J. Maternal obesity and neonatal mortality according to subtypes of preterm birth. *Obstet Gynecol.* November 2007;110(5):1083–90.
165. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 2001;184(3):463–9.
166. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, u. a. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* März 2008;29(3):274–81.
167. Roberts VHJ, Smith J, McLea SA, Heizer AB, Richardson JL, Myatt L. Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrate stress in the human placenta. *Placenta.* Februar 2009;30(2):169–75.
168. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol.* Dezember 2008;61(12):1254–60.
169. Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta.* August 2009;30(8):700–4.
170. Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol.* 15. Februar 2009;587(Pt 4):905–15.
171. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA J Am Med Assoc.* 19. August 1992;268(7):886–90.
172. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 15. Januar 2008;178(2):165–72.
173. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* Oktober 2004;104(4):727–33.
174. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *JAMA J Am Med Assoc.* 1. Dezember 1993;270(21):2574–7.
175. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol.* Februar 2002;26(1):25–30.

176. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:12.
177. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. Februar 1983;61(2):210–6.
178. Baba S, Wikström A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of Snuff and Smoking Habits in Early Pregnancy on Risks for Stillbirth and Early Neonatal Mortality. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 13. August 2013;
179. Andersen A-MN, Andersen PK, Olsen J, Grønbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol*. April 2012;41(2):405–13.
180. O'Leary C, Jacoby P, D'Antoine H, Bartu A, Bower C. Heavy prenatal alcohol exposure and increased risk of stillbirth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Juli 2012;119(8):945–52.
181. Narkowicz S, Płotka J, Polkowska Ż, Biziuk M, Namieśnik J. Prenatal exposure to substance of abuse: a worldwide problem. *Environ Int*. April 2013;54:141–63.
182. Kennare R, Heard A, Chan A. Substance use during pregnancy: risk factors and obstetric and perinatal outcomes in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Juni 2005;45(3):220–5.
183. Ornoy A. The effects of alcohol and illicit drugs on the human embryo and fetus. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2002;39(2):120–32.
184. Wapner RJ. Genetics of stillbirth. *Clin Obstet Gynecol*. September 2010;53(3):628–34.
185. Medina Castro D, Castro Llamas J, Grether González P, Aguinaga Ríos M. [Genetic disease and diagnostic strategies in stillbirth]. *Ginecol Obstet México*. Mai 2012;80(5):313–9.
186. Carles D, Pelluard F, Alberti EM, Gangbo F. [Fetopathological examination and congenital anomalies in the third trimester]. *Bull Académie Natl Médecine*. November 2005;189(8):1789–1799; discussion 1799–1801.
187. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Towner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn*. Juli 2005;25(7):608–11.
188. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. August 1967;71(2):159–63.
189. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. Oktober 2004;9(5):387–94.
190. M Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Juni 2004;18(3):397–410.
191. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. September 2008;115(10):1250–5.
192. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 10. April 1993;341(8850):938–41.

193. Koops BL, Morgan LJ, Battaglia FC. Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age: update. *J Pediatr.* Dezember 1982;101(6):969–77.
194. Lubchenco LO, Searls DT, Brazie JV. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. *J Pediatr.* Oktober 1972;81(4):814–22.
195. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravisé JM, Erwich JJHM. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta.* Januar 2008;29(1):71–80.
196. Weeks JW, Asrat T, Morgan MA, Nageotte M, Thomas SJ, Freeman RK. Antepartum surveillance for a history of stillbirth: when to begin? *Am J Obstet Gynecol.* Februar 1995;172(2 Pt 1):486–92.
197. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* August 2001;108(8):830–4.
198. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol.* März 1986;93(3):212–6.
199. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* April 2011;204(4):288–300.
200. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* Oktober 2012;207(4):318.e1–6.
201. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000167.
202. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Betamimetics for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000036.
203. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000137.
204. Laurin J, Persson PH. The effect of bedrest in hospital on fetal outcome in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(5):407–11.
205. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, Reilly M, Lichtenstein P. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 2006;194(2):475–9.
206. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* März 2000;107(3):375–81.
207. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol.* 1. April 2007;165(7):734–41.
208. Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW. Second-generation consequences of small-for-dates birth. *Pediatrics.* August 1989;84(2):343–7.

209. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. April 2006;113(4):430–40.
210. Walenkamp MJE, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Juni 2008;22(3):433–46.
211. Gross SJ. Intrauterine growth restriction: a genetic perspective. *Clin Obstet Gynecol*. Dezember 1997;40(4):730–9.
212. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. Oktober 2007;38(10):1439–46.
213. Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol*. September 2001;185(3):674–82.
214. Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. Dezember 1997;40(4):740–9.
215. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 8. Januar 2000;355(9198):87–92.
216. Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol*. September 1999;94(9):2435–40.
217. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. Juni 1994;89(6):2673–6.
218. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*. Juli 1994;84(7):1127–31.
219. Van Eijsden M, Smits LJM, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr*. Juli 2008;88(1):147–53.
220. Sørnes T. Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand*. März 2000;79(3):157–9.
221. Carey JC, Rayburn WF. Nuchal cord encirclements and risk of stillbirth. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Mai 2000;69(2):173–4.
222. Schäffer L, Burkhardt T, Zimmermann R, Kurmanavicius J. Nuchal cords in term and postterm deliveries—do we need to know? *Obstet Gynecol*. Juli 2005;106(1):23–8.
223. Clapp JF 3rd, Stepanchak W, Hashimoto K, Ehrenberg H, Lopez B. The natural history of antenatal nuchal cords. *Am J Obstet Gynecol*. August 2003;189(2):488–93.
224. Larson JD, Rayburn WF, Crosby S, Thurnau GR. Multiple nuchal cord entanglements and intrapartum complications. *Am J Obstet Gynecol*. Oktober 1995;173(4):1228–31.
225. Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, u. a. Gross abnormalities of the umbilical cord: related placental histology and clinical significance. *Placenta*. Dezember 2009;30(12):1083–8.

226. Airas U, Heinonen S. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol.* April 2002;19(3):127–32.
227. Kondi-Pafiti A, Kleanthis KC, Mavriagiannaki P, Iavazzo C, Bakalianou K, Hassiakos D, u. a. Single umbilical artery: fetal and placental histopathological analysis of 24 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):214–6.
228. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* Oktober 2010;116(4):843–50.
229. Khalil MI, SAGR ER, Elrifaei RM, Abdelbasit OB, Halouly TAL. Outcomes of an isolated single umbilical artery in singleton pregnancy: a large study from the Middle East and Gulf region. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1. Oktober 2013;
230. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJM, Bilardo CM, Mol BWJ, u. a. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 14. Juni 2013;
231. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. [Gestational diabetes mellitus]. *Wien Klin Wochenschr.* Dezember 2012;124 Suppl 2:58–65.
232. De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol.* April 2000;182(4):760–6.
233. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ.* 5. Mai 2001;322(7294):1089–1093; discussion 1093–1094.
234. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol.* Juli 1988;72(1):91–7.
235. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiol Camb Mass.* Juli 1995;6(4):391–5.
236. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* März 2003;13(3):157–62.
237. Xiong X, Buekens P, Pridjian G, Fraser WD. Pregnancy-induced hypertension and perinatal mortality. *J Reprod Med.* Mai 2007;52(5):402–6.
238. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):203–12.
239. Yadav S, Saxena U, Yadav R, Gupta S. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal and foetal outcome: a case controlled study. *J Indian Med Assoc.* Oktober 1997;95(10):548–51.
240. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* September 2011;205(3):260.e1–9.
241. Ananth CV, Basso O. Impact of Pregnancy-Induced Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality in First and Higher Order Births: A Population-Based Study. *Epidemiol Camb Mass.* Januar 2010;21(1):118–23.

242. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull.* 2003;67:161–76.
243. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* November 1995;74(10):788–93.
244. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiol Camb Mass.* März 2007;18(2):234–9.
245. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol.* April 2007;36(2):412–9.
246. Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Chavez MR, Kirby RS, Smulian JC. Primary preeclampsia in the second pregnancy: effects of changes in prepregnancy body mass index between pregnancies. *Obstet Gynecol.* Dezember 2007;110(6):1319–25.
247. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab TEM.* Dezember 2007;18(10):365–70.
248. Chesley SC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol.* 1. März 1976;124(5):446–59.
249. Singh MM, Macgillivray I, Mahaffy RG. A study of the long-term effects of pre-eclampsia on blood pressure and renal function. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* November 1974;81(11):903–6.
250. Erdemoğlu M, Kuyumcuoğlu U, Kale A, Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(3):213–6.
251. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Juli 2008;112(1):164–76.
252. Böcker, Denk, Heitz, Moch. *Pathologie.* 4. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2008.
253. Gordijn SJ, Dahlstrom JE, Khong TY, Ellwood DA. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. *Pathology (Phila).* Februar 2008;40(2):176–9.
254. Korteweg FJ, Erwich JJHM, Holm JP, Ravisé JM, van der Meer J, Veeger NJGM, u. a. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet Gynecol.* Oktober 2009;114(4):809–17.
255. Rayburn W, Sander C, Barr M Jr, Rygiel R. The stillborn fetus: placental histologic examination in determining a cause. *Obstet Gynecol.* Mai 1985;65(5):637–41.
256. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C, u. a. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* Oktober 2003;6(5):435–48.
257. Redline RW. Placental pathology and cerebral palsy. *Clin Perinatol.* Juni 2006;33(2):503–16.
258. Qureshi F, Jacques SM, Bendon RW, Faye-Peterson OM, Heifetz SA, Redline R, u. a. *Candida funisitis: A clinicopathologic study of 32 cases.* *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* April 1998;1(2):118–24.

259. Mittendorf R, Montag AG, MacMillan W, Janeczek S, Pryde PG, Besinger RE, u. a. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol.* Juni 2003;188(6):1438–1434; discussion 1444–1446.
260. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Mai 1992;79(5 (Pt 1)):760–6.
261. Naeye RL. Can meconium in the amniotic fluid injure the fetal brain? *Obstet Gynecol.* November 1995;86(5):720–4.
262. Lewis SH, Gilbert-Barness E. The placenta and its significance in neonatal outcome. *Adv Pediatr.* 1998;45:223–66.
263. Klaritsch P, Haeusler M, Karpf E, Schlembach D, Lang U. Spontaneous intrauterine umbilical artery thrombosis leading to severe fetal growth restriction. *Placenta.* April 2008;29(4):374–7.
264. Sato Y, Benirschke K. Umbilical arterial thrombosis with vascular wall necrosis: clinicopathologic findings of 11 cases. *Placenta.* Juli 2006;27(6-7):715–8.
265. Ariel I, Anteby E, Hamani Y, Redline RW. Placental pathology in fetal thrombophilia. *Hum Pathol.* Juni 2004;35(6):729–33.
266. Heifetz SA. Thrombosis of the umbilical cord: analysis of 52 cases and literature review. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* 1988;8(1):37–54.
267. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol.* Dezember 1993;36(4):795–808.
268. Gersell DJ. Chronic villitis, chronic chorioamnionitis, and maternal floor infarction. *Semin Diagn Pathol.* August 1993;10(3):251–66.
269. Jacques SM, Qureshi F. Chronic chorioamnionitis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* Dezember 1998;29(12):1457–61.
270. Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* November 1995;86(5):830–3.
271. Miller PW, Coen RW, Benirschke K. Dating the time interval from meconium passage to birth. *Obstet Gynecol.* Oktober 1985;66(4):459–62.
272. Khong TY. Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. *Arch Pathol Lab Med.* Juli 1991;115(7):722–5.
273. Khong TY, Pearce JM, Robertson WB. Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol.* August 1987;157(2):360–3.
274. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, u. a. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* Juli 1991;98(7):648–55.
275. Davies BR. Decidual vascular lesions of fibrinoid necrosis/atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1. September 1982;144(1):118.

276. Althsuler G. Placental villitis of unknown etiology: harbinger of serious disease? A four month's experience of nine cases. *J Reprod Med*. November 1973;11(5):215–22.
277. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology in recurrent intrauterine fetal growth retardation. *Placenta*. April 1987;8(2):167–73.
278. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol*. Januar 2005;192(1):264–71.
279. Redline RW. Recurrent villitis of bacterial etiology. *Pediatr Pathol Lab Med J Soc Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc*. Dezember 1996;16(6):995–1001.
280. Nakamura Y, Sakuma S, Ohta Y, Kawano K, Hashimoto T. Detection of the human cytomegalovirus gene in placental chronic villitis by polymerase chain reaction. *Hum Pathol*. August 1994;25(8):815–8.
281. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. Juli 2006;195(1):29–39.
282. Redline RW, Boyd T, Campbell V, Hyde S, Kaplan C, Khong TY, u. a. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. Juni 2004;7(3):237–49.
283. Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. *Hum Pathol*. August 2000;31(8):945–54.
284. Sander CH, Kinnane L, Stevens NG. Hemorrhagic endovasculitis of the placenta: a clinicopathologic entity associated with adverse pregnancy outcome. *Compr Ther*. Mai 1985;11(5):66–74.
285. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. Oktober 2004;9(5):357–69.
286. Cetin I, Foidart J-M, Miozzo M, Raun T, Jansson T, Tsatsaris V, u. a. Fetal growth restriction: a workshop report. *Placenta*. Oktober 2004;25(8-9):753–7.
287. Fox H. Pathology of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol*. September 1986;13(3):501–19.
288. Rayburn W, Sander C, Compton A. Histologic examination of the placenta in the growth-retarded fetus. *Am J Perinatol*. Januar 1989;6(1):58–61.
289. Rodriguez JG, Porter HJ, Andrews HS, Soothill PW. Placental lesions: is growth a predictor of bad outcome? *Fetal Diagn Ther*. Juni 1997;12(3):163–6.
290. Tettey Y, Wiredu EK. Autopsy studies on still births in Korle Bu Teaching Hospital: pathological findings in still births and their placentae. *West Afr J Med*. März 1997;16(1):12–9.
291. MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 28. Januar 2009;57(8):1–19.
292. Cotzias CS, Paterson-Brown S, Fisk NM. Prospective risk of unexplained stillbirth in singleton pregnancies at term: population based analysis. *BMJ*. 31. Juli 1999;319(7205):287–8.

293. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *Br J Obstet Gynaecol.* Februar 1998;105(2):169–73.
294. Caughey AB, Musci TJ. Complications of term pregnancies beyond 37 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* Januar 2004;103(1):57–62.
295. Stallmach T, Hebisch G, Meier K, Dudenhausen JW, Vogel M. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. *Obstet Gynecol.* April 2001;97(4):505–9.
296. Divon MY, Haglund B, Nisell H, Otterblad PO, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* April 1998;178(4):726–31.
297. Campbell MK, Ostbye T, Irgens LM. Post-term birth: risk factors and outcomes in a 10-year cohort of Norwegian births. *Obstet Gynecol.* April 1997;89(4):543–8.
298. Poon LCY, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):156–65.
299. Bhutta ZA, Cross, Rizvi A, Raza. Child Mortality. NIPS and Macro International. Pakistan Demographic & Health Survey 2007. 2008;
300. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol.* Februar 2000;95(2):215–21.
301. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* August 2004;16(2):79–94.
302. Alessandri LM, Stanley FJ, Newnham J, Walters BN. The epidemiological characteristics of unexplained antepartum stillbirths. *Early Hum Dev.* September 1992;30(2):147–61.
303. Varli IH, Petersson K, Bottinga R, Bremme K, Hofsjö A, Holm M, u. a. The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1202–12.
304. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol.* Januar 1992;79(1):35–9.
305. Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol.* 1. November 1991;134(9):965–72.
306. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental Abruption among Singleton and Twin Births in the United States: Risk Factor Profiles. *Am J Epidemiol.* 15. April 2001;153(8):771–8.
307. Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Oktober 1996;88(4 Pt 1):511–6.
308. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* Oktober 2006;108(4):1005–16.
309. Misra DP, Ananth CV. Risk factor profiles of placental abruption in first and second pregnancies: heterogeneous etiologies. *J Clin Epidemiol.* Mai 1999;52(5):453–61.
310. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Januar 1999;13(1):9–21.

311. Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochat R, Rowley D. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979-1987. *Obstet Gynecol.* Dezember 1991;78(6):1081–6.
312. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol.* Februar 1997;89(2):221–6.
313. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 25. Juli 1996;335(4):257–65.
314. Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* September 1991;78(3 Pt 1):451–61.
315. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 1990;162(2):366–71.
316. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* August 1994;171(2):410–6.
317. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* Mai 1997;104(5):572–8.
318. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 24. April 2010;375(9724):1482–90.
319. Korteweg FJ, Erwich JJHM, Holm JP, Ravisé JM, van der Meer J, Veeger NJGM, u. a. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet Gynecol.* Oktober 2009;114(4):809–17.
320. Flenady V, Frøen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, u. a. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:24.
321. Morrison I, Olsen J. Weight-specific stillbirths and associated causes of death: an analysis of 765 stillbirths. *Am J Obstet Gynecol.* 15. August 1985;152(8):975–80.
322. Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, u. a. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 1. Januar 2006;154(1):21–8.
323. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol.* September 1998;33(6):535–41.
324. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Oktober 2002;12(10):839–47.
325. Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):647–52.
326. Oleszczuk JJ, Cervantes A, Kiely JL, Keith DM, Keith LG. Maternal race/ethnicity and twinning rates in the United States, 1989-1991. *J Reprod Med.* Juni 2001;46(6):550–7.
327. Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM, Scorza WE, Knuppel RA. Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol.* Dezember 2002;100(6):1183–9.

328. Ørskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol.* Juli 2003;102(1):115–20.
329. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 15. Januar 1998;338(3):147–52.
330. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Februar 2004;103(2):219–24.
331. Naeye RL. Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* August 1990;52(2):273–9.
332. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 2001;184(3):463–9.
333. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* März 1994;83(3):357–61.
334. Livingston JC, Maxwell BD, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Minerva Ginecol.* Februar 2003;55(1):1–13.
335. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *BMJ.* 4. Dezember 2004;329(7478):1312.
336. Coletta J, Simpson LL. Maternal medical disease and stillbirth. *Clin Obstet Gynecol.* September 2010;53(3):607–16.
337. Smulian JC, Ananth CV, Kinzler WL, Kontopoulos E, Vintzileos AM. Twin deliveries in the United States over three decades: an age-period-cohort analysis. *Obstet Gynecol.* August 2004;104(2):278–85.
338. Saliyu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Potentially preventable excess mortality among higher-order multiples. *Obstet Gynecol.* Oktober 2003;102(4):679–84.
339. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Kramer MS, Allen AC, Liu S, u. a. Preterm birth, stillbirth and infant mortality among triplet births in Canada, 1985-96. *Paediatr Perinat Epidemiol.* April 2002;16(2):141–8.
340. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, u. a. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med.* 12. November 1998;339(20):1434–9.
341. Bell R, Glinianaia SV, Rankin J, Wright C, Pearce MS, Parker L. Changing patterns of perinatal death, 1982-2000: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* November 2004;89(6):F531–536.
342. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108.