

**Diplomarbeit**

**Kindliches Outcome nach vorzeitigem Blasensprung zwischen  
der 24. und 32. Schwangerschaftswoche und Standard- vs.  
Erhaltungstokolyse mit Hexoprenalin vs. Atosiban bei  
Einlingsschwangerschaften**

eingereicht von

**Maike Joksch**

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**

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD Daniela Ulrich**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler**

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 19.08.2016*

*Maika Joksch eh*

## **Vorwort**

Der Einsatz tokolytischer Substanzen stellt eine wichtige Intervention in der Geburtshilfe dar. Insbesondere nach einem erfolgten vorzeitigen Blasensprung wird diese kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden die Wirkstoffe Atosiban und Hexoprenalin hinsichtlich ihrer Wirkung auf das kindliche Kurz- und Langzeitoutcome verglichen. Der Vergleich beider Medikamente im Rahmen einer Kurzzeittokolyse stellt den Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Darüberhinaus erfolgt eine Gegenüberstellung hinsichtlich der unterschiedlich langen Verabreichungsdauer (Kurzzeittokolyse vs. Langzeittokolyse).

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützten.

Besonders möchte ich Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniela Ulrich für die Bereitstellung des Themas, ihr Engagement und die gute fachliche Betreuung danken.

Des Weiteren danke ich Herrn Ass.-Prov., Priv.-Doz. Dr. Gerhard Pichler für die Zweitbetreuung, sowie Herrn Dr. Bence Csapo für die Vermittlung der Diplomarbeit.

Mein besonderer Dank gilt darüberhinaus meinen Eltern, die zu jeder Zeit hinter mir standen und mich bedingungslos unterstützten. Mein Studium und alles was in dieser Zeit darüber hinaus ging, wäre ohne Sie nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Freund Christian für die Unterstützung und seinen unermüdlichen Ansporn bedanken.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Während sich die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit in den vergangenen Jahren zunehmend besser behandeln ließen, ist es den meisten Ländern nicht gelungen, die Anzahl der Frühgeborenen zu senken. Die Verabreichung tokolytischer Substanzen stellt eine wichtige Intervention in der Geburtshilfe dar, die aber insbesondere im Zusammenhang mit einem VBS kontrovers diskutiert wird. In Österreich werden vorzugsweise Atosiban (A) und Hexoprenalin (H) eingesetzt. Die im Rahmen einer Kurzzeittokolyse angestrebte Schwangerschaftsverlängerung von 48 Stunden zielt auf die Induktion der Lungenreife und den Transport in ein perinatales Zentrum ab. Mit dem Off-Label-Use einer Langzeittokolyse wurde hingegen ein höheres Gestationsalter und – gewicht des Kindes angestrebt. Bisher konnte in unterschiedlichen Studien kein wesentlicher Benefit einer Tokolyse bezüglich des kindlichen Kurz- und Langzeitoutcomes nachgewiesen werden.

**Methoden:** Retrospektiv wurden Daten aller Neugeborenen erhoben, die zwischen 2004 und 2013 nach VBS und darauffolgender tokolytischer Behandlung an der neonatologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz stationär betreut wurden. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der verabreichten Wirkstoffe Atosiban und Hexoprenalin bezüglich des kindlichen Kurz- und Langzeitoutcomes. Zusätzlich wurden selbige Daten bezüglich der Verabreichungsdauer (KZT vs. LZT) verglichen.

**Ergebnisse:** Atosiban zeigte ein größeres Potenzial bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung, wies jedoch gleichzeitig einen höheren Anteil an Kindern auf, die Surfactant- und PDA-Prophylaxe benötigten. Nach Hexoprenalingabe wiesen Kinder im Schnitt eine höhere Geburtsgröße in Bezug auf ihr jeweiliges Gestationsalter auf. Hinsichtlich des Auftretens manifester bakterieller Infektionen, typischer Erkrankungen Frühgeborener sowie dem Vorkommen arterieller Hypotonien zeigte sich keine der beiden Substanzen als präferabel. Auch bezüglich benötigter Sauerstoffgaben, der Dauer einer Atemunterstützung und des stationären Aufenthalts sowie des neurologischen Kurz- und Langzeitoutcomes konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

**Conclusio:** Atosiban zeigte ein größeres Potential zur Schwangerschaftsverlängerung. Bezüglich des kindlichen Kurz- und Langzeitoutcomes scheint keine der beiden Substanzen der jeweils anderen überlegen zu sein.

## **Abstract**

**Objectives:** While the treatment of preterm labor has improved over the last decades, most countries did not succeed to decrease the total number of premature infants. The application of tocolytics is controversial, in particular after preterm premature rupture of membranes (pPROM). Preferred substances in Austria are Atosiban (A) and Hexoprenaline (H). The prolongation of pregnancy for 48 hours in the context of a short-term tocolysis (STT) should allow application of corticosteroids for lung maturation. Maintenance-tocolysis (MT) is off-label-use with the goal to achieve a higher gestational age and birthweight. So far studies could not prove a benefit concerning neonatal short and longterm outcome after tocolysis, especially in neonates with pPROM.

**Study Design:** All neonates who were treated at the Division of Neonatology at the Medical University of Graz, after maternal tocolysis after pPROM between 24th and 32nd week of gestation, were included. A comparison between the tocolytic agents Atosiban (A) and Hexoprenaline (H) was conducted to evaluate differences concerning the neonatal short- and longterm outcome. Additionally, differences between STT vs. MT were assessed.

**Results:** Atosiban showed a higher potential regarding pregnancy prolongation but lead to a higher percentage of neonates, who required surfactant or PDA-prophylaxis. The Hexoprenaline group showed higher birth length percentile-related measurements. No significant differences were observed between both substances regarding bacterial infection, characteristic diseases in preterm infants, arterial hypotonia, required oxygenation as well as length of ventilation and hospitalisation. Furthermore none of the pharmaceuticals was preferable to the other in terms of neonatal neurological short- and longterm outcome.

**Conclusion:** Though Atosiban seems to have a higher potential in terms of pregnancy prolongation, none of the two pharmaceuticals was superior to the other concerning the neonatal short and longterm outcome.

## Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b>	<b>III</b>
<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>IV</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b>	<b>IX</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
<b>1.1 FRÜHGEBURTlichkeit</b>	<b>12</b>
1.1.1 DEFINITION	12
1.1.2 PERINATOLOGISCHE DEFINITIONEN	12
1.1.3 EPIDEMIOLOGIE	13
1.1.4 ÄTIOLOGIE	13
1.1.5 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE FRÜHGEBURT	14
1.1.6 AKTUELLE ENTWICKLUNG	15
<b>1.2 ERKRANKUNGEN DES FRÜHGEBORENEN</b>	<b>15</b>
1.2.1 ATEMNOTSYNDROM BEIM FRÜHGEBORENEN	15
1.2.2 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE	17
1.2.3 NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS	19
1.2.4 SPONTANE INTESTINALE PERFORATION	20
1.2.5 PERSISTIERENDER DUCTUS ARTERIOSUS	21
1.2.6 FRÜHGEBORENENRETINOPATHIE	22
1.2.7 INTRAZEREBRALE BLUTUNGEN BEI FRÜHGEBORENEN	24
1.2.8 PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE	26
1.2.9 INFEKTIONEN DES NEUGEBORENEN	28
1.2.10 ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHES LANGZEIT-OUTCOME	29
<b>1.3 APGAR-SCORE</b>	<b>30</b>
<b>1.4 VORZEITIGER BLASENSPRUNG</b>	<b>30</b>
1.4.1 DEFINITION	30
1.4.2 EPIDEMIOLOGIE	30
1.4.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	31
1.4.4 KLASSIFIKATION	31
1.4.5 KLINIK	31
1.4.6 DIAGNOSTIK	31
1.4.7 THERAPIE	32
1.4.8 KOMPLIKATIONEN	33
<b>1.5 THERAPIE DER FRÜHGEBURTlichkeit</b>	<b>33</b>
1.5.1 ANTIBIOSE	33
1.5.2 KORTIKOSTEROIDE	34
1.5.3 MAGNESIUMSULFAT	34
1.5.4 TOKOLYSE	35
1.5.5 $\beta$ -SYMPATHOMIMETIKA	37
1.5.6 OXYTOZIN-ANTAGONISTEN	38
1.5.7 WEITERE TOKOLYTIKA	39

<b>1.6</b>	<b>NEUHEITSWERT</b>	<b>42</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>43</b>
<b>2.1</b>	<b>STUDIENDESIGN UND DATENERHEBUNG</b>	<b>43</b>
<b>2.2</b>	<b>ZIEL DER ARBEIT</b>	<b>43</b>
<b>2.3</b>	<b>ARBEITSHYPOTHESEN</b>	<b>43</b>
2.3.1	HAUPHYPOTHESE	43
2.3.2	NEBENHYPOTHESEN	43
<b>2.4</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>44</b>
<b>2.5</b>	<b>GRUPPEN</b>	<b>44</b>
<b>2.6</b>	<b>AUSWERTUNG</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>46</b>
<b>3.1</b>	<b>ALLGEMEINE INFORMATIONEN</b>	<b>46</b>
3.1.1	MATERNALE DATEN	47
3.1.2	KINDLICHE DATEN	48
<b>3.2</b>	<b>VERGLEICH DER THERAPIE MIT GYNIPRAL, TRACTOCILE UND KOMBINATIONSTHERAPIE</b>	<b>58</b>
3.2.1	ALLGEMEINES	58
3.2.2	MATERNALE DATEN	58
3.2.3	KINDLICHE DATEN	62
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>76</b>
<b>4.1</b>	<b>VERGLEICH VON GYNIPRAL UND TRACTOCILE NACH KURZZEITOKOLYSE</b>	<b>76</b>
4.1.1	TOKOLYSE	77
4.1.2	KINDLICHE DATEN BEI GEBURT	77
4.1.3	APGAR-SCORE	77
4.1.4	ERKRANKUNGEN DES NEUGEBORENEN	77
4.1.5	INFEKTIONEN	78
4.1.6	DAUER UND MODUS DER BEATMUNGSTHERAPIE	79
4.1.7	VERABREICHUNG VON SURFACTANT UND PDA-PROPHYLAXE	79
4.1.8	ARTERIELLE HYPOTONIE	79
4.1.9	STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER	79
4.1.10	NEUROLOGISCHES OUTCOME	79
<b>4.2</b>	<b>VERGLEICH VON GYNIPRAL UND TRACTOCILE NACH LANGZEITOKOLYSE</b>	<b>79</b>
<b>4.3</b>	<b>VERGLEICH VON KURZZEITOKOLYSE UND LANGZEITOKOLYSE</b>	<b>81</b>
<b>4.4</b>	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSIO</b>	<b>82</b>

# Glossar und Abkürzungen

## A

AIS  
Amnioninfektionssyndrom ..... 32

## B

BMI  
Body Mass Index..... 14  
BPD  
bronchopulmonale Dysplasie ..... 17

## C

cAMP  
cyclisches Adenosinmonophosphat ..... 37  
cGMP  
cyclisches Guanosinmonophosphat ..... 39  
COX  
Cyclooxygenase ..... 40  
CPAP  
Continuous Positive Airway Pressure ..... 17  
CT  
Computertomographie..... 25

## D

DEGUM  
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der  
Medizin ..... 25  
DGGG  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und  
Geburtshilfe ..... 31

## G

g  
Gramm..... 12  
GBS  
Gruppe B Streptokokken ..... 34

## H

HIV  
Human Immunodeficiency Virus ..... 28

## I

ICR  
Intercostalraum ..... 22  
IgG  
Immunglobulin G ..... 28  
IRDS  
infant respiratory distress syndrome ..... 15  
IVH  
Intraventrikuläre Hämorrhagie..... 24

## K

kg

Kilogramm ..... 47  
KZT  
Kurzeittokolyse ..... 45

## L

LGA  
Large for gestational age ..... 12  
LZT  
Langzeittokolyse..... 45

## M

m  
Meter ..... 47

## N

NEC  
nekrotisierenden Enterokolitis..... 19  
NO  
Stickstoffmonoxid ..... 35

## P

PDA  
persistierender Ductus arteriosus..... 21  
pH  
Potentia Hydrogenii ..... 31  
PVH  
Periventrikuläre Hämorrhagie..... 25  
PVL  
Periventrikuläre Leukomalazie ..... 26

## R

ROP  
Retinopathy of prematurity ..... 22  
RSV  
Respiratory-Syncytial-Virus ..... 19

## S

SaO2  
arterielle Sauerstoffsättigung ..... 17  
SGA  
Small of gestational age ..... 12  
SIP  
Spontane intestinale Perforation ..... 20  
SSW  
Schwangerschaftswoche ..... 12

## V

VBS  
Vorzeitiger Blasensprung ..... 28  
VEGF  
Vascular Endothelial Growth Factor..... 23

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: PATIENTENKOLLEKTIV .....	46
ABBILDUNG 2: GEBURTSMODUS .....	47
ABBILDUNG 3: GESCHLECHT .....	48
ABBILDUNG 4: PDA-PROPHYLAXE .....	53
ABBILDUNG 5: SURFACTANT-GABE .....	53
ABBILDUNG 6: ARTERIELLE HYPOTONIE.....	53
ABBILDUNG 7: VERABREICHTES TOKOLYTIKUM.....	58
ABBILDUNG 8: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG KZT (G vs. T) .....	60
ABBILDUNG 9: KZT vs. LZT NACH SSW BEGINN TOKOLYSE .....	61
ABBILDUNG 10: IRDS-STADIEN (G vs. T) .....	65
ABBILDUNG 11: PDA PROPHYLAXE (G vs. T) .....	70
ABBILDUNG 12: SURFACTANTGABE (G vs. T).....	70

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEMOGRAFISCHE DATEN DER MÜTTER .....	47
TABELLE 2: ZEITANGABEN TOKOLYSE UND VBS .....	48
TABELLE 3: KINDLICHE DATEN.....	49
TABELLE 4: APGAR UND UMBILIKALE BLUTWERTE .....	49
TABELLE 5: ERKRANKUNGEN DER FRÜHGEBORENEN .....	51
TABELLE 6: BAKTERIELLE INFESTIONEN .....	51
TABELLE 7: BEATMUNGSTHERAPIE .....	52
TABELLE 8: BEATMUNGSZEIT (TAGE).....	52
TABELLE 9: NEUROLOGISCHER ENTLASSUNGSSTATUS .....	54
TABELLE 10: NEUROLOGIE 2 JAHRE.....	55
TABELLE 11: BAYLEY-TEST.....	56
TABELLE 12: ENTWICKLUNGSDIAGNOSTISCHER ABSCHLUSSBEFUND.....	57
TABELLE 13: ZEITANGABEN TOKOLYSE UND VBS (G vs. T).....	59
TABELLE 14: WECHSEL DES TOKOLYTIKUMS (NACH ERSTGABE) .....	61
TABELLE 15: KINDLICHE DATEN BEI GEBURT (G vs. T).....	63
TABELLE 16: IRDS UND BPD (G vs. T).....	64
TABELLE 17: IVH, PVH UND PVL (G vs. T).....	66
TABELLE 18: NEC UND ROP (G vs. T).....	67
TABELLE 19: MANIFESTE BAKTERIELLE INFESTION (G vs. T).....	67
TABELLE 20: DAUER DER ANTIBIOTIKAGABE (G vs. T).....	68
TABELLE 21: BEATMUNGSTHERAPIE (G vs. T).....	69
TABELLE 22: BEATMUNGSDAUER (G vs. T).....	69
TABELLE 23: PDA-PROPHYLAXE UND SURFACTANTGABE (G vs. T).....	70
TABELLE 24: ARTERIELLE HYPOTONIE (G vs. T).....	71
TABELLE 25: STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER (G vs. T).....	71
TABELLE 26: NEUROLOGISCHER ENTLASSUNGSSTATUS (G vs. T).....	72
TABELLE 27: NEUROLOGIE 2 JAHRE (G vs. T).....	73
TABELLE 28: BAYLEY-TEST (G vs. T).....	74
TABELLE 29: ENTWICKLUNGSDIAGNOSTIK ABSCHLUSSBEFUND (G vs. T).....	75

# **1 Einleitung**

## **1.1 Frühgeburtlichkeit**

### **1.1.1 Definition**

Frühgeburtlichkeit wird als Beendigung der Schwangerschaft vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem definiert, bei der ein Geburtsgewicht über 500 g gemessen wird oder Lebenszeichen vorgefunden werden (1).

### **1.1.2 Perinatologische Definitionen**

#### **1.1.2.1 Einteilung nach Gestationsalter**

Das Gestationsalter wird ab dem ersten Tag der letzten Monatsblutung gezählt und in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen und Tagen angegeben (2).

Ein Frühgeborenes kommt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Unter der 32. SSW bezeichnet man dieses auch als sehr kleines Frühgeborenes. Vor Abschluss der 28. SSW handelt es sich um extrem kleine Frühgeborene (3).

Ein Termingeborenes ist ein Kind, welches zwischen der 37. und der vollendeten 42. SSW geboren wird. Beträgt das Gestationsalter 42 SSW oder mehr, so spricht man von einer Übertragung (2).

#### **1.1.2.2 Einteilung nach Geburtsgewicht**

Die Bestimmung des Geburtsgewichts erfolgt in den ersten Lebensstunden. Von einem Untergewicht (small for gestational age = SGA) spricht man, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der bevölkerungsbezogenen Wachstumskurve liegt. Ein Übergewicht (large for gestational age = LGA) liegt bei einem Geburtsgewicht über der 90. Gewichtsperzentile vor (4).

#### **1.1.2.3 Definition von Todgeburt und Fehlgeburt**

Bei einer Todgeburt sind postnatal keine Lebenszeichen des Kindes erkennbar. Das Kind weist dabei ein Geburtsgewicht von über 500 g auf.

Als Fehlgeburt wird die vollständige Ausstoßung einer leblosen Frucht beschrieben, welche unter 500 g wiegt. Diese Definition gilt unabhängig von Geburtsmodus und Gestationsalter (2).

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die Frühgeburtenrate ist im Verlauf der letzten Jahre in den meisten Ländern stetig angestiegen. Weltweit sterben jährlich circa 1 Million Kinder an den direkten Folgen der Frühgeburtlichkeit (5).

Sie stellt weltweit die häufigste Ursache neonataler Mortalität und die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren dar. Darüber hinaus weisen Frühgeborene eine deutlich höhere Morbidität und ein größeres Risiko für langfristige Schäden auf (6).

Der Anteil der Frühgeburten variiert je nach Lokalisation. Laut einer Metaanalyse, die Frühgeburtenraten aus dem Jahre 2010 verglich, wiesen Entwicklungsländer den höchsten Prozentsatz Frühgeborener auf. Doch auch in Industrieländern mit hohem durchschnittlichen Einkommen handelte es sich bei 9,3% um Frühgeburten. Die USA (12,0%) und Österreich (10,9%) wiesen in diesem Jahr besonders hohe Frühgeburtenraten auf (7).

### **1.1.4 Ätiologie**

Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind multifaktoriell. Abhängig von geografischer Lage, Ethnizität und Gestationsalter lassen sich unterschiedlichste Gründe für eine Frühgeburt eruieren (8). Es erfolgt eine Einteilung in zwei Untergruppen: Die medizinisch indizierte Frühgeburtlichkeit, sowie die spontane Frühgeburt (1).

#### **1.1.4.1 Medizinisch indizierte Frühgeburtlichkeit**

30-40% aller Frühgeburten sind medizinisch indiziert. Die Plazentainsuffizienz und die Präeklampsie stellen die häufigsten Ursachen dar. Daneben können unter anderem Blutungen, schwere allgemeine mütterliche Erkrankungen, fetaler Distress, intrauterine Wachstumsverzögerungen oder eine Rhesusinkompatibilität eine medizinisch indizierte Frühgeburt bedingen (1, 9, 10).

#### **1.1.4.2 Die spontane Frühgeburt**

60-70% der Frühgeburten kommen spontan zur Welt. In dieser Gruppe stellen Uteruspathologien, wie Fehlbildungen, eine Zervixinsuffizienz oder Myome häufige Gründe für eine Frühgeburtlichkeit dar (9).

Am häufigsten bedingen jedoch Infektionen eine spontane Frühgeburt (11). Zu ihnen zählt der Harnwegsinfekt, eine Vaginitis, Chorioamniotitis oder auch systemische Infektionen (2). Darüberhinaus können fetale Fehlbildungen oder Mehrlingsschwangerschaften ein frühzeitiges Einsetzen der Geburt nach sich ziehen (2, 12).

### **1.1.5 Risikofaktoren für eine Frühgeburt**

In vielen Fällen lässt sich nach einer Frühgeburt nicht genau eruieren, welche Ursachen zur verfrühten Geburt führten (13). Zahlreiche Risikofaktoren machen das Eintreten einer Frühgeburt wahrscheinlicher (1). Zu ihnen zählen unter anderem Spätaborte oder Frühgeburten in der Anamnese (14, 15). Ein besonders hohes Risiko liegt vor, wenn es mehrere vorangegangene Frühgeburten der Patientin gab oder diese besonders früh zur Welt kamen (1). Auch schlechte sozioökonomische Bedingungen, wie eine weniger fundierte Schul- oder Ausbildung, Arbeitslosigkeit und ein geringes Einkommen, tragen dazu bei, dass eine Frühgeburt wahrscheinlicher wird (14). Auch ein vermehrter Tabakkonsum, der Gebrauch von Drogen, Stress, psychische Belastung und hohe körperliche Anstrengung können einen negativen Einfluss auf die Dauer der Schwangerschaft ausüben (1, 15). Mehrlingsschwangerschaften scheinen außerdem häufiger in Frühgeburten zu resultieren als Einlingsschwangerschaften (16).

Einen weiteren Risikofaktor für eine verfrühte Geburt stellt die bakterielle Vaginose dar (1). Sie kann bei 10-41% aller Frauen nachgewiesen werden und verläuft bei 50% der betroffenen Frauen asymptomatisch (17). Obwohl das Keimspektrum selbst eine relativ niedrige Virulenz aufweist, besteht Evidenz dafür, dass die Veränderung der vaginalen Flora das Risiko für eine Frühgeburt verdoppelt (18). Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer bakteriellen Vaginose und spontanem Abort und Amnioninfektionen zu bestehen (17).

Auch die Ethnizität scheint die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit zu beeinflussen. Insbesondere in den USA zeigen sich große Diskrepanzen zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen (13). Im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen kommt es bei dunkelhäutigen Müttern besonders häufig zu verfrühten Geburten (19). Frauen aus Ostasien und Lateinamerika weisen typischerweise geringe Frühgeburtswahrscheinlichkeiten auf (13).

Auch das Alter der Mutter spielt eine bedeutende Rolle. So scheint ein maternales Alter von unter 18 oder über 35 Jahren eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt mit sich zu bringen (1, 20).

Ein Body Mass Index (BMI) unter 20 vor Beginn der Schwangerschaft scheint einen ungünstigen prognostischen Faktor bezüglich der Schwangerschaftsdauer darzustellen (1). Auch eine unzureichende Gewichtszunahme, sowie Mangel- oder Fehlernährung während der Schwangerschaft können zu einer frühzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen (1, 20).

### **1.1.6 Aktuelle Entwicklung**

In der Vergangenheit ist es gelungen, die Konsequenzen der Frühgeburtlichkeit zunehmend besser zu behandeln und damit das Outcome der Frühgeborenen stetig zu verbessern. In den meisten Ländern ist es jedoch nicht geglückt, die Anzahl der Frühgeborenen zur Gänze zu senken (21).

In Österreich lag die Frühgeburtlichkeitsrate laut Statistik Austria im Jahre 2014 bei 7,9%. Der überwiegende Anteil (71%) wies bei Geburt ein Gestationsalter zwischen 34 und 36 Schwangerschaftswochen auf. Nur ein kleiner Prozentsatz von 5% wurde vor der vollendeten 28. SSW geboren. 11% kamen zwischen der 28. und 31. SSW und weitere 14% zwischen der 32. und 33. SSW zur Welt. Neugeborene, die vor der 28. SSW geboren wurden, überlebten in 68% der Fälle das erste Lebensjahr. Nach Abschluss der 32. SSW steigt die Rate der überlebenden Neugeborenen auf 99% (22).

Durch die Zunahme der Frühgeburtlichkeit entstehen neben der resultierenden Morbidität und Mortalität der Kinder auch immense Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft (21). Die jährlich entstehenden Kosten belaufen sich alleine in den USA auf mehr als 26 Milliarden Dollar (6). Auch nach ihrer initialen Entlassung weisen Frühgeborene ein hohes Risiko für weitere stationäre Aufenthalte auf. Die Nachbetreuung Frühgeborener gestaltet sich besonders kostenintensiv. Laut Underwood et al. erfolgt bei rund 15% der Frühgeborenen bei Wiederverschlechterung des Zustandes eine Hospitalisierung im ersten Lebensjahr. Die durchschnittlichen Kosten dieser Wiederaufnahme betragen 8468 \$. Akute Atemwegserkrankungen stellten den häufigsten Grund für erneute stationäre Aufenthalte dar (23).

## **1.2 Erkrankungen des Frühgeborenen**

### **1.2.1 Atemnotsyndrom beim Frühgeborenen**

#### **1.2.1.1 Definition**

Das Atemnotsyndrom (IRDS = infant respiratory distress syndrome) stellt eine pulmonale Erkrankung Frühgeborener dar. Durch die Unreife der Lunge und dem daraus resultierenden Mangel des oberflächenaktiven Surfactant, kommt es zu einem endexpiratorischen Kollaps der Alveolen. Dies führt zu Einschränkungen der Ventilation und Oxygenierung (2, 24, 25).

#### **1.2.1.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz nimmt mit der Unreife der Frühgeborenen zu. Bei einem Gestationsalter von unter 28 SSW erkranken circa 50% der Frühgeborenen (25). Bei Frühgeborenen, die

zwischen der 24. und 27. SSW geboren werden, stellt das Atemnotsyndrom die häufigste Todes-ursache dar (26).

### **1.2.1.3 Pathogenese**

Die morphologisch und funktionell unreife Lunge eines Frühgeborenen weist einen Mangel des oberflächenaktiven Surfactant (= „surface active agent“) auf. Dieses Protein ist für die Stabilität und das Herabsetzen der Oberflächenspannung der Alveolen verantwortlich (2, 24). Eine hinreichende Surfactantsynthese erfolgt in der Regel ab der 35. SSW (27). Der Surfactantmangel des Frühgeborenen führt zu einem endexpiratorischen Alveolarkollaps. Die Folgen sind eine gestörte Ventilation und Oxygenierung, sowie die Ausbildung von Atelektasen, überblähten Lungenarealen und Dyselektasen (24).

### **1.2.1.4 Symptomatik**

Erkrankte Neugeborene weisen meist interkostale, infraclavikuläre und substernale Einziehungen auf, die durch den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur zu Stande kommen. Zudem kommt es beim Ausatmen gegen die geschlossenen Stimmbänder häufig zu einem Stöhnen. Dieser Mechanismus dient dazu, das expiratorische Lungenvolumen möglichst hochzuhalten (25). In der Regel liegt eine Hyperkapnie, eine Hypoxämie und ein ansteigender Sauerstoffbedarf vor (2).

### **1.2.1.5 Diagnostik**

Die klinische Diagnose kann anhand der Kombination eines typischen klinischen Beschwerdebildes, einer Blutgasanalyse oder dem Vorliegen eines auffälligen Röntgenbildes gestellt werden. In der Blutgasanalyse findet man zumeist Zeichen einer Hypoxie, Hyperkapnie und möglicherweise eine resultierende Azidose vor (28). Das Atemnotsyndrom wird nach radiologischem Befund in 4 Grade unterteilt. Bei einem Grad 1 wird im Thorax-Röntgen eine feingranuläre Zeichnung des gesamten Lungengewebes vorgefunden. Kann ein sogenanntes Luftbronchogramm gesichtet werden, so handelt es sich um ein Atemnotsyndrom Grad 2. Eine Unschärfe der Konturen des Zwerchfells und des Herzschattens weist auf einen 3. Grad hin. Wird in der Bildgebung eine weiße Lunge beschrieben, so liegt ein IRDS Grad 4 vor (2).

Der radiologische Befund ist dabei nur begrenzt pathognomonisch, da er je nach Respi-  
rationsphase (In- oder Expiration) und Beatmungsform unterschiedlich ausfallen kann (28).

### **1.2.1.6 Therapie**

Das Erhalten eines physiologischen Gasaustausches und einer regelrechten Hämodynamik steht bei der Therapie des Atemnotsyndroms im Mittelpunkt. Nach initialer Sauerstoffgabe

wird überprüft, ob eine Atemhilfe in Form einer CPAP- Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) benötigt wird. Reicht diese nicht aus, sollte eine Intubation und eine maschinelle Beatmung erwogen werden. Dabei ist eine engmaschige Überwachung des Kindes in Form von Blutgasanalysen, Messungen der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) und transkutane Messungen des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes notwendig (29). Die intratracheale Applikation von Surfactant, die über einen eigens für diese Anwendung gelegten Tubus vorgenommen wird, sollte möglichst frühzeitig erfolgen (30).

### **1.2.1.7 Prävention**

Grundsätzlich lässt sich die Inzidenz des Atemnotsyndroms am effektivsten über die Verhinderung der Frühgeburt senken (29). Eine potentielle Frühgeburt lässt sich über die Gabe von Tokolytika hinauszögern. Kommt es dennoch zu Geburtsbestrebungen, so können in dem gewonnenen Zeitfenster zweimalig Corticosteroide (Betamethason) im Abstand von 12 bis 24 Stunden verabreicht werden. Sie stimulieren die anatomische Reifung der Lunge und steigern die Surfactantsynthese und Sekretion (29, 31). Die postnatal beginnende Atemunterstützung mittels CPAP stellt bei Frühgeborenen mit hohem IRDS-Risiko die bevorzugte präventive Atemhilfe in der Erstversorgung dar (28).

## **1.2.2 Bronchopulmonale Dysplasie**

### **1.2.2.1 Definition**

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische Lungenerkrankung, die im Früh- und Neugeborenenalter auftritt und zu verschiedenen Umbauprozessen der Lunge führt. Diese bedingen einen verlängerten Sauerstoffbedarf des Kindes. Die Definition der BPD hat sich in der Vergangenheit häufig geändert (25). Die am häufigsten verwendeten Definitionen beschreiben ein Andauern des Sauerstoffbedarfs nach Abschluss der 36. SSW (Definition nach Shennan), beziehungsweise dem 28. Lebenstag (Definition nach Bancalari) (2, 28).

### **1.2.2.2 Epidemiologie**

30-60% der Neugeborenen unter 1000 g und circa 10% der Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 1500 g erkranken an der bronchopulmonalen Dysplasie (2).

### **1.2.2.3 Ätiologie**

Die anatomische und funktionelle Unreife der neonatalen Lunge stellen die Bedingungen für ein Entstehen der Erkrankung dar (12). Verschiedene Stimuli können die strukturellen

Veränderungen bedingen. Dazu gehören unter anderem die Hyperoxie, Volumen- und Barotraumata, Beatmung und Sauerstofftoxizität, ein persistierender Ductus arteriosus, sowie Entzündungsprozesse und Infektionen (2, 25, 32).

#### **1.2.2.4 Pathogenese**

Die Exposition gegenüber obengenannter Noxen ruft eine pulmonale Inflammationsreaktion hervor. So entsteht zunächst ein interstitielles und alveoläres Ödem. Wirken Triggerfaktoren langfristig auf die kindliche Lunge ein, so bildet sich eine Lungenfibrose mit emphysematösen Arealen und Atelektasen aus (2).

In den betroffenen Lungenarealen findet kein physiologischer Gasaustausch statt. Durch die Störung von Ventilation und Perfusion und dem daraus folgenden Rechts-Links Shunt der Lunge, entsteht ein langfristiger Bedarf an Atemunterstützung und Sauerstoff (12).

#### **1.2.2.5 Klassifizierung**

Bei der bronchopulmonalen Dysplasie wird zwischen milder, moderater und schwerer BPD unterschieden (24). Der jeweilige Schweregrad wird durch den Sauerstoffbedarf und die Form der Atemunterstützung definiert (12).

#### **1.2.2.6 Verlauf und Prognose**

Häufig stellen eine vorangegangene Langzeitbeatmung, sowie eine komplizierte Entwöhnung von den Beatmungsmaschinen den Beginn einer BPD dar. Auch nach der Extubation kommt es zu Sauerstoffsättigungsabfällen und Bradykardien (12). Anhaltende Dyspnoe und erhöhter Sauerstoffbedarf stellen die Leitsymptome der BPD dar (33). Im Verlauf kann es zu vermehrten pulmonalen Infekten, Asthma bronchiale oder obstruktiven Bronchitiden kommen (2). In vereinzelten Fällen einer schweren BPD kann eine pulmonale Hypertonie in ein Cor pulmonale übergehen (33).

#### **1.2.2.7 Therapie**

Die Sauerstoffgabe bei einer manifesten BPD ist notwendig, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu senken und somit einem pulmonalen Hypertonus entgegenzuwirken. Sie wird somit therapeutisch eingesetzt. Es wird dabei eine Sauerstoffsättigung von 93 bis 98% angestrebt. Ein frühzeitiger Einsatz von Diuretika ist bei Flüssigkeitsretention in Form von Ödemen bei gleichzeitigem Sauerstoffbedarf und Zeichen einer Rechtsherzbelastung möglich.

Die systemische Verabreichung von Steroiden bei Kindern mit BPD muss restriktiv vorgenommen werden. Bei einer Exazerbation unter Beatmung wird eine kurzzeitige Verabreichung in niedriger Dosierung empfohlen (27, 34). Eine auf die vermehrte

Atemarbeit angepasste Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, das Verhindern von pulmonalen Infektionen, Physiotherapie sowie Impfungen gegen Pneumokokken und die Verabreichung der RSV-Prophylaxe (RSV = Respiratory-Syncytial-Virus) werden empfohlen (2, 24).

### **1.2.3 Nekrotisierende Enterokolitis**

#### **1.2.3.1 Definition**

Unter der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) versteht man eine hämorrhagische, transmurale Entzündung der Dünn- und Dickdarmwand, die gehäuft bei sehr unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen auftritt. Im Verlauf entstehen Darmwandnekrosen, die zumeist das terminales Ileum oder Colon ascendens betreffen (2, 12, 29, 35).

#### **1.2.3.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis ist nicht zur Gänze geklärt und man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus (12). Risikofaktoren, wie eine Minderperfusion des Darmes, die Besiedlung mit potentiell pathogenen Keimen, die Unreife der Darmmukosa und ihrer Abwehrmechanismen, sowie die gering ausgeprägte Darmmotilität können dabei eine bedeutende Rolle spielen (2, 25).

#### **1.2.3.3 Symptomatik**

Die nekrotisierende Enterokolitis kann sich zu verschiedenen Zeitpunkten und mit variierender Symptomatik präsentieren. Sie kann schleichend oder aber fulminant beginnen. Bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung kann es zu Nahrungsverweigerung, Nahrungsretention, galligem Erbrechen und zu einem distendierten und berührungsempfindlichen Abdomen kommen (35, 36). Die prall gespannte Bauchwand präsentiert sich aufgrund der Überdehnung glänzend und zeigt eine verstärkte Venenzeichnung (25).

Auch ein fehlender oder blutig tingierter Stuhl und eine sistierende Peristaltik lassen sich bei der nekrotisierenden Enterokolitis vorfinden. Eine Flankenrötung kann als Spätsymptom einer Peritonitis auftreten und ist auf eine Perforation des nekrotischen Darmes zurückzuführen. Diese kann zu einem septischen Krankheitsbild führen (29).

#### **1.2.3.4 Diagnostik**

Eine engmaschige Verlaufskontrolle von klinischem Befund, Laborwerten und Blutkulturen sowie Gerinnungskontrollen sind diagnostisch von großer Bedeutung (29). Laborchemisch lässt sich zumeist ein Bild ähnlich einer Sepsis nachweisen (12).

Radiologisch lassen sich in einer Abdomenübersichtsaufnahme verdickte Darmwände und dilatierte Darmschlingen vorfinden. Perlschnurartige, intramurale Lufteinschlüsse der Darmwand (Pneumatosis intestinalis) sind pathognomonisch für die nekrotisierende Enterokolitis (37). Unter Umständen lässt sich außerdem Luft in den Portalvenen (Pneumatosis venae portae) oder nach einer vorangegangenen Perforation des Darmes, freie Luft im Abdomen nachweisen (29). Neben der Pneumatosis intestinalis et venae portae können auch verdickte Darmwände, Peristaltik und die Perfusion des Darmes sonographisch dargestellt werden (35, 36).

### **1.2.3.5 Therapie**

Das konservative Management einer nekrotisierenden Enterokolitis besteht aus sofortiger Nahrungskarenz, einer Magenablaufsonde, dem Beginn einer parenteralen Ernährung, sowie einer intravenösen Volumen- und Antibiotikatherapie (12, 37, 38). Auf eine CPAP-Beatmung sollte aufgrund der möglichen zusätzlichen Darmdistension verzichtet werden (2, 35, 37). Ziel dieser Therapie ist es, die Perfusion des Darmes zu verbessern (2). Bei weit fortgeschrittenem Erkrankungsbild mit gangränösen Darmabschnitten oder bereits eingetretener Darmperforation lässt sich ein chirurgisches Vorgehen zur Beurteilung und Resektion nekrotischer Darmabschnitte nicht vermeiden (38, 39).

### **1.2.3.6 Prognose**

In 20-40% endet die Erkrankung tödlich. Die Letalität hängt jedoch direkt mit dem Ausmaß der Darmnekrosen und dem Schweregrad der Erkrankung zusammen und variiert daher stark. Im Verlauf kann es zum Auftreten von intestinalen Strikturen, enterocutanen Fisteln und intraabdominellen Abszessen kommen (37). Eine Darmresektion kann zudem ein Kurzdarmsyndrom mit Malabsorption und Wachstumsrückstand des Kindes nach sich ziehen (35, 40).

### **1.2.4 Spontane intestinale Perforation**

Die spontane oder auch singuläre intestinale Perforation (SIP) stellt eine eigene Entität dar und wird von der nekrotisierenden Enterokolitis abgegrenzt. Neugeborene, die eine SIP entwickeln erkranken zumeist bereits in der 1. Lebenswoche und weisen zudem eine größere Unreife auf. Besonders häufig sind Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht betroffen. Eine Laparotomie ermöglicht die Diagnosestellung (2, 41). Wird die singuläre intestinale Perforation frühzeitig diagnostiziert, so kann sie verhältnismäßig gut therapiert werden (41). Verglichen mit einer NEC mit Perforation ist die Prognose bei einer SIP meist besser (42).

## **1.2.5 Persistierender Ductus arteriosus**

### **1.2.5.1 Definition**

Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) stellt eine anhaltende fetale Gefäßverbindung zwischen der Aorta descendens und der Pulmonalarterie dar (43). Physiologischerweise kommt es nach der Geburt zum Verschluss des Ductus (35). Bei Frühgeborenen kommt es oftmals zur Persistenz dieser Verbindung (32).

### **1.2.5.2 Ätiologie**

Ein erhöhter Prostaglandin E<sub>2</sub>-Spiegel führt bei Frühgeborenen häufig zum Persistieren des Ductus arteriosus (35). Bedingt durch die Frühgeburtlichkeit des Kindes kann das unreife Ductusgewebe in geringerem Maße mit einer Konstriktion auf einen ansteigenden Sauerstoffpartialdruck reagieren. Ein verzögerter Verschluss ist die Folge (28, 29). Das Atemnotsyndrom, eine pulmonale Hypertonie und das Vorliegen einer Sepsis stellen weitere Risikofaktoren dar (40). Der Defekt kann isoliert oder in Verbindung mit anderen kardialen Fehlbildungen auftreten (44).

### **1.2.5.3 Epidemiologie**

Je nach Literaturquelle wird bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g eine Inzidenz von 11,9% - 53% angegeben (25). Der persistierende Ductus arteriosus kommt bei Mädchen deutlich häufiger vor, als bei Jungen (2:1) (43). Er ist für 10% aller angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen verantwortlich (44).

### **1.2.5.4 Symptomatik**

Das klinische Beschwerdebild wird durch eine stark zugenommene pulmonale Perfusion und die herabgesetzte systemische Durchblutung bedingt. Dabei entscheidet die Größe des Shunts über die Schwere der Symptomatik. Es kommt zu Tachypnoe, Einziehungen, Apnoen und einem gesteigerten Sauerstoffbedarf. Das Weaning von Beatmungsmaschinen wird zusätzlich erschwert (40, 43).

Die systemische Minderperfusion kann zu Gedeihstörungen, kalten Extremitäten und herabgesetzter körperlicher Belastbarkeit führen (29). Neben einer großen Blutdruckamplitude und einem aktiven Präkordium, sind auch das auskultatorisch systolisch-diastolische Herzgeräusch, sowie die Tachykardie auf die systemischen hämodynamischen Beeinträchtigungen zurückzuführen (40). Ein kleiner persistierender Ductus bleibt meist asymptomatisch (28).

### **1.2.5.5 Diagnostik**

Das Leitsymptom eines PDA ist das auskultatorisch systolisch-diastolische Herzgeräusch, das ein Punctum maximum über dem 2. ICR zeigt. Es geht häufig mit einem tastbaren Schwirren einher (29). Zudem besteht häufig ein Pulsus celer et altus (2). Ungefähr 20% aller Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA präsentieren sich jedoch ohne ein auskultierbares Herzgeräusch (12).

Sowohl die Echokardiographie, als auch ein Echokardiogramm und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme können Hinweise auf einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli bieten (29, 35, 40, 43). Das klinische Gesamtbild des Patienten entscheidet letztlich über die Therapie (25).

### **1.2.5.6 Therapie**

Bei Frühgeborenen wird zunächst der medikamentöse Verschluss mittels Prostaglandinsynthesehemmern angestrebt (29). Diese wirken dem gefäßerweiternden Effekt von Prostaglandin E<sub>2</sub> entgegen (12). Bei ausbleibender Wirkung oder nach erneuter Öffnung des Ductus stellt der chirurgische Verschluss die Therapie der Wahl dar (25).

### **1.2.5.7 Prognose**

Die Prognose nach vollständigem Verschluss des Ductus ist gut (35). Nach Indomethacingabe in den ersten zwei Wochen postpartum verschließt sich der Ductus bei 95% der Kinder (4). Bei einer bereits präoperativ bestehenden pulmonalen Hypertonie sind schwerere Komplikationen möglich (35).

## **1.2.6 Frühgeborenenretinopathie**

### **1.2.6.1 Definition**

Bei der Retinopathia praematurorum (ROP) handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung der Netzhaut, bei der vasoproliferative Prozesse im Vordergrund stehen (12). Sie kommt vor allem bei extrem unreifen Frühgeborenen vor. Dabei lässt sich eine zunehmende Inzidenz bei abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter vorfinden (2, 25).

### **1.2.6.2 Ätiologie**

Die ROP kommt besonders häufig bei Frühgeborenen vor, die postnatal längerfristig mit hohen Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden (12). Auch ein Geburtsgewicht unter 2000 g, ein niedriges Gestationsalter, schwankende Sauerstoffsättigungen, eine Hypo-

tension bei Sepsis, Apnoen, Hypoxie, Hyperkapnie, Hypothermie und intraventrikuläre Blutungen stellen Risikofaktoren für eine Frühgeborenenretinopathie dar (12, 32, 44).

### **1.2.6.3 Pathogenese**

Pränatal lassen sich in der Retina avaskuläre Zonen vorfinden. Eine unphysiologische Hyperoxie führt zu einer verminderten Produktion des angiogenen Faktors (VEGF = vascular endothelial growth factor) und somit zu einem Wachstumsstopp der Gefäße. Eine Unterversorgung der Fotorezeptoren führt zu einer überschießenden Produktion von VEGF, die eine pathologische und unvollständige Neovaskularisierung der Retina zur Folge hat (2, 12). Die unvollständige Vaskularisierung der Netzhaut erfolgt zu Beginn entlang einer Demarkationslinie (32). Sie kann sich im Verlauf auf Retina und Glaskörper ausdehnen und Blutungen oder narbige Kontraktionen an der Retina verursachen, die zur Erblindung führen können (2, 12).

### **1.2.6.4 Klassifizierung**

#### **Zonen:**

Die Retina wird in 3 Zonen eingeteilt. Dabei liegt Zone I zentral um die Papille herum mit zweifachem Abstand von der Papille zur Fovea, Zone 2 endet nasal an der Ora serrata und Zone 3 umfasst den übrigen peripheren Retinaanteil (45). Als besonders gefährlich gilt eine ROP in Zone 1 (44). Die zirkumferente Ausdehnung wird anhand der Uhrzeiten näher beschrieben (46).

#### **Stadien:**

Man unterscheidet 5 Erkrankungsstadien der Frühgeborenenretinopathie. Findet man flache Demarkationslinien im Übergangsbereich der Netzhaut vor, so handelt es sich um ein Stadium 1. Wird diese Demarkationslinie prominent, so spricht man von einem Stadium 2. In Stadium 3 bilden sich in diesem Bereich Neovaskularisationsknospen. Diese ziehen in Richtung Glaskörper. Stadium 4 umfasst eine partielle Netzhautablösung, die sowohl außerhalb der Fovea (4a), als auch foveal (4b) vorkommen kann. Eine vollständige Ablösung der Netzhaut kommt in Stadium 5 vor (47).

#### **„Plus-Erkrankung“:**

Bei der sogenannten „Plus-Erkrankung“ stellen die Schlingelung und Dilatation der Gefäße ein besonders hohes Risiko dar (2, 47).

### **1.2.6.5 Verlauf und Prognose**

Je früher es zu einer Unterbrechung der physiologischen Gefäßreifung kommt, desto zentraler befindet sich der Defekt und umso gravierender sind die Folgen (25). Die akute Phase kann in den ersten Monaten rasch progredient verlaufen. In vielen Fällen erfolgt eine spontane Rückbildung. Sie kann jedoch auch in ein Narbenstadium übergehen oder bei fortgeschrittenen Stadien zur Erblindung führen (45).

### **1.2.6.6 Therapie**

Mit Hilfe der Laserkoagulation werden die Gefäßproliferationen zerstört und eine Netzhautablösung verhindert. Seltener kann auch eine Kryotherapie zum Einsatz kommen (12, 47).

## **1.2.7 Intrazerebrale Blutungen bei Frühgeborenen**

### **1.2.7.1 Definition**

Hirnblutungen stellen häufige Komplikationen bei Frühgeborenen dar (43). Intrazerebrale Hämorrhagien (IVH) können auch beim reifen Neugeborenen vorkommen. Sie weisen jedoch einen Pathomechanismus auf, der sich von dem der Frühgeborenen unterscheidet. Bei Frühgeborenen stellt die Unreife des Gehirns und seiner vaskulären Strukturen den wichtigsten Risikofaktor dar (25). Dabei korrelieren Blutungsrate und Schweregrad mit der Unreife des Kindes (12).

### **1.2.7.2 Epidemiologie**

Intrazerebrale Blutungen manifestieren sich vor allem bei unreifen Frühgeborenen. Die Inzidenz bei Kindern, die vor der 31. SSW geboren werden oder ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 g vorweisen, beträgt 15-25% (44).

### **1.2.7.3 Ätiologie und Pathogenese**

Die Blutung tritt bei Frühgeborenen im Bereich der subependymalen germinalen Matrix auf. Sie stellt ein unreifes, präkapilläres Netz dar, das sich in unmittelbarer Nähe der Seitenventrikel befindet (48). Diese vulnerablen Gefäße können vor ihrem Umbau in ein Kapillarnetz sehr leicht rupturieren und so zu intrakraniellen Blutungen führen (2, 40, 43). Eine Rückbildung der fragilen neuroepithelialen Zellen erfolgt zwischen der 31. und 35. Schwangerschaftswoche. Bei Neugeborenen mit einem höheren Gestationsalter findet man somit weniger häufig eine IVH vor (2, 40). Unterschiedliche Risikofaktoren können zu einer Veränderung des Blutflusses oder einer Schwankung des Blutdruckes beitragen und letztendlich zur Einblutung führen (25). Eine intrazerebrale Blutung kann sich auf die

Matrix germinalis beschränken oder bei einem Anschluss an die Ventrikel, diese tamponieren. Auch eine Ausdehnung bis ins Parenchym ist möglich (25, 44). Durch die entstehenden Fibrosierungen und der resultierenden Liquorzirkulationstörung kann ein posthämorrhagischer Hydrozephalus entstehen (43). In der Mehrzahl der Fälle tritt die intraventrikuläre Blutung in den ersten 72 Stunden nach der Geburt auf (25).

#### **1.2.7.4 Klassifikation**

Die intrazerebrale Blutung wird anhand ihres Schweregrades in verschiedene Stadien unterteilt (29). Dabei stellt die Papile-Klassifikation die ursprüngliche Gliederung dar. Sie bezieht sich auf CT-Untersuchungen und wird den gegenwärtigen pathophysiologischen Annahmen nicht mehr gerecht (2, 25). Blutungen, die sich auf die germinale Matrix beschränken, stellen nach Papile eine IVH Stadium 1 dar. Bei intraventrikulären Blutungen und fehlender Ventrikeldilatation spricht man von einem Stadium 2. Eine akute Dilatation der Ventrikel kennzeichnet hingegen ein Stadium 3. Liegt sowohl eine intraventrikuläre, als auch eine intraparenchymatöse Blutung vor, so handelt es sich um eine IVH im Stadium 4 (29).

Die Einteilung der Hirnblutungen nach DEGUM leitet sich aus sonographischen Befunden ab (2). Nach dieser wird eine subependymale Blutung als Grad 1 gewertet. Eine intraventrikuläre Blutung, die weniger als 50% des Ventrikelvolumens ausfüllt wird einem Grad 2 gleichgestellt. Überschreitet das Ausmaß der Blutung diese 50%, handelt es sich um eine IVH Grad 3. Ist das Hirnparenchym mitbetroffen, so stellt dies eine eigene Identität dar und wird als periventrikuläre Blutung (= PVH) gewertet (29).

#### **1.2.7.5 Klinik**

Intrakranielle Hirnblutungen können asymptomatisch verlaufen. Bei ausgeprägten intraventrikulären oder intraparenchymatösen Blutungen kommt es jedoch meist zur Ausprägung von Symptomen. So können subtile Veränderungen wie orale Automatismen oder aber auch Bewusstseinstörungen oder tonische Krampfanfälle auf eine Hirnblutung hindeuten (25, 48). Zudem sollte bei plötzlich gesteigertem Sauerstoffbedarf oder erstmalig auftretende Apnoen an eine IVH gedacht werden (12). Eine vorgewölbte Fontanelle, Blutdruckabfälle, eine muskuläre Hypotonie und Temperaturinstabilitäten können zusätzliche Anzeichen darstellen (43). Große Blutverluste können mit einer peripheren Vasokonstriktion, einem blassen Hautkolorit und weiteren Zeichen eines hämorrhagischen Schocks einhergehen (25, 35).

### **1.2.7.6 Diagnostik**

Die transfontanelle Sonographie am Krankenbett stellt das diagnostische Mittel der Wahl dar (25). Die Untersuchung erfolgt anhand standardisierten Schnitten in zwei Ebenen (2). Initial echoreiche Zonen präsentieren sich im Verlauf echoärmer und bilden allmählich zystische Strukturen aus (2, 12, 25). Eine Ventrikelerweiterung lässt sich sonographisch bei 30% der Patienten mit Ventrikelblutung darstellen (12).

### **1.2.7.7 Therapie**

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert keine kausale Therapie der intrakraniellen Blutung. Eine symptomatische Therapie im Sinne einer Stabilisierung von Kreislauf und Ventilation des Kindes soll eine optimale Perfusion des kindlichen Gehirns ermöglichen und Durchblutungsfluktuationen vermeiden (12, 44). Auch eine regelmäßige Überprüfung von Blutbild, Elektrolyten, Blutzucker, Gerinnung und Blutgasen, sowie die Vermeidung von unnötigen Manipulationen tragen zu diesem Ziel bei. Zudem sollten Schmerzen analgetisch und Krampfanfälle antikonvulsiv behandelt werden (2, 29, 40).

### **1.2.7.8 Prognose**

Die Prognose einer intrazerebralen Blutung hängt entscheidend vom Ausmaß der Parenchymläsion ab (49). Erst- oder zweitgradige Blutungen führen nur selten zu bleibenden zerebralen Folgeschäden. Schwere Blutungen, die einem IVH Stadium 3 oder 4 entsprechen, können durch die ausgeprägte Zerstörung neuronalen Gewebes, das neurologische Outcome der Kinder deutlich verschlechtern und bis zum Tod führen (12, 29). Bei höhergradigen Blutungen kann eine ausgeprägte Ventrikeldilatation eine Entlastung in Form eines ventrikuloperitonealen Shunts erforderlich machen (25).

## **1.2.8 Periventrikuläre Leukomalazie**

### **1.2.8.1 Definition**

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) stellt eine zerebrale Erkrankung Frühgeborener dar. Durch eine zerebrale Minderperfusion kommt es an den Grenzbereichen vaskulärer Versorgungsgebiete zu einer Ischämie, die in einem zystischen Umbau der periventrikulären weißen Substanz resultiert (12, 43). Klinisch führt die PVL häufig zu chronischen Entwicklungsstörungen im motorischen, sensorischen und kognitiven Bereich (2).

### **1.2.8.2 Epidemiologie**

Die periventrikuläre Leukomalazie kommt ungefähr zehnmal seltener, als die IVH vor.

Die Angaben zur Inzidenz der PVL variieren in der aktuellen Literatur sehr stark (25). Bei einem Gestationsalter zwischen der 23. und 32. SSW erkranken 2-5% der Frühgeborenen (2, 35).

### **1.2.8.3 Ätiologie**

Die PVL kann durch unterschiedliche Faktoren bedingt werden. Pränatal können maternale Blutungen oder eine Plazentalösung eine zerebrale Ischämie verursachen. Neben der Hypokapnie oder einem Schock stellen auch Infektionen Risikofaktoren für eine PVL dar (12).

### **1.2.8.4 Pathogenese**

Die betroffenen Areale liegen zumeist den posterioren Bereichen der Seitenventrikel dorsolateral an. In diesen Arealen liegen arterielle Randversorgungsgebiete vor (25). Bei einer Unterversorgung mit Sauerstoff können diese - aufgrund des unreifen zerebralen Autoregulationsmechanismus des Frühgeborenen - nur unzureichend versorgt werden (25, 43). Auch eine Chorioamnionitis der Mutter kann durch inflammatorische Vorgänge eine Schädigung der Präoligodendrozyten bedingen (40, 50).

### **1.2.8.5 Klinik**

Meist zeigt sich die PVL im akuten Stadium klinisch stumm (43). Bei ausgedehnten Befunden kann eine Hypomotorik oder Hypotonie auffallen (12). Auch ein Tremor oder vermehrte Irritabilität werden beschrieben (43). Zu den klinischen Spätfolgen der PVL wird die Ausbildung einer infantilen Zerebralparese gezählt, die aufgrund des anatomischen Verlaufs der verantwortlichen Neurone zumeist beinbetont auftritt (35).

### **1.2.8.6 Diagnostik**

In der Sonographie lassen sich zu Beginn der Erkrankung periventrikulär echodense Areale darstellen. Dies ist jedoch nicht obligat. Im Verlauf der folgenden Wochen werden meist perlschnurartig angeordnete Zysten in der Sonographie sichtbar. Diese hinterlassen Defekte in der weißen Substanz (2, 35).

### **1.2.8.7 Therapie**

Eine geeignete Therapie der periventrikulären Leukomalazie existiert gegenwärtig nicht. Die Förderung motorischer und kognitiver Fähigkeiten steht im Vordergrund. Hierzu werden unter anderem Frühförderprogramme, Logopädie und Physiotherapie herangezogen (25).

### **1.2.8.8 Prognose**

Je nach Lokalisation und Ausdehnung der zystischen Strukturen variiert die Prognose stark (25). Die bilaterale PVL führt anatomisch bedingt im Verlauf häufig zu einer beinbetonten Zerebralparese. Massive Befunde können auch das Sehvermögen, kognitive Fähigkeiten sowie die Funktionen der oberen Extremität beeinträchtigen (2, 12). Oftmals sind an einer PVL erkrankte Kinder ein Leben lang auf Hilfe und Unterstützung ihrer Umgebung angewiesen (25).

### **1.2.9 Infektionen des Neugeborenen**

Frühgeborene zeigen sich besonders anfällig gegenüber Infektionen, da ihr Immunsystem zum Zeitpunkt der Geburt noch eine Unreife aufweist. Im dritten Trimester erhalten Feten einen passiven Schutz gegenüber vielen Keimen durch die transplazentare Übertragung von mütterlichen IgG - Antikörpern. Frühgeborene, die vor der 30. SSW geboren werden, verfügen noch nicht über den vollen Umfang dieser Immunkompetenz (44).

Systemische oder lokale Infektionen können in utero transplazentar und transcervical, sowie peri- und postnatal übertragen werden. Während es sich bei transplazentar übertragenen Infektionen häufig um Rubella, Syphilis und das Zytomegalievirus handelt, werden HIV, Herpes simplex, Hepatis B und bakterielle Infektionen besonders häufig auf perinatalem Wege übertragen. Aszendierende Keime entstammen weitgehend der Flora des maternalen Urogenitaltraktes. Zu diesen zählen unter anderem Streptokokken der Gruppe B, Escherichia Coli, Klebsiellen und Haemophilus influenzae. Aufsteigende Infektionen werden durch einen vorzeitigen Blasensprung (= VBS) begünstigt, können jedoch auch bei zunächst intakten fetalen Membranen zu kongenitalen Komplikationen führen. Besonderes Augenmerk gilt der Entstehung von Pneumonien oder einer Sepsis. Darüberhinaus können resultierende Meningitiden, Harnwegsinfektionen und Omphalitiden das Neugeborene gefährden (44, 51). Kommt es zu einer generalisierten Infektion des Kindes, kann man zwischen einer Frühsepsis (early onset sepsis) und einer Spätsepsis (late onset sepsis) unterscheiden. Während erstere innerhalb der ersten 3 Lebenstage auftritt und ihre Erreger zumeist dem mütterlichen Urogenitaltrakt entstammen, handelt es sich bei letzterer um eine Infektion, die meist nosokomial übertragen wird und nach dem 3. Lebenstag vorkommt (4).

Alle bakteriellen Infektionen werden beim ersten Verdacht mit einer empirischen Antibiotikatherapie behandelt. Nach Erregernachweis ist die leitliniengerechte Umstellung der Antibiose indiziert. Beatmung, ausreichende Volumenzufuhr sowie Blutdruckstabilisierung stellen weitere lebensnotwendige Maßnahmen dar (4, 51).

## **1.2.10      Entwicklungsneurologisches Langzeit-Outcome**

### **1.2.10.1    Entwicklungsneurologie Frühgeborener**

Die perinatale Intensivpflege ermöglicht das Überleben extrem unreifer Frühgeborener. Bei diesen kann es zu verschiedenen Komplikationen sowie zu entwicklungsneurologischen Defiziten kommen. Dabei können neben motorischen, sprachlichen, kognitiven und sozio-emotionalen Einschränkungen auch visuelle oder auditive Beeinträchtigungen vorliegen. Diese gilt es frühzeitig zu erkennen und nach Möglichkeit zu therapieren. Dabei erfolgt die Dokumentation nach standardisierten Methoden und zu bestimmten Zeitpunkten in der Entwicklung (2, 35, 52, 53).

### **1.2.10.2    Diagnostik**

Entwicklungsneurologische Untersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Dazu erscheint es hilfreich, die Nachsorge bereits während des Klinikaufenthaltes vorzubereiten und zu beginnen. Bei vorliegenden Beeinträchtigungen des Kindes kann der Zeitabschnitt zwischen den entwicklungsneurologischen Kontrollterminen angepasst werden (2).

Neben der Erhebung von Fremd- und Eigenanamnese, nimmt die neurologische Untersuchung des Kindes einen wichtigen Stellenwert ein (25). In den ersten sechs Lebensmonaten kann die Bewertung von „General Movements“ hilfreich sein. Es handelt sich dabei um spontane, komplexe Bewegungen des ganzen Körpers, die flüssig und elegant wirken. Bei einer Zerebralparese oder anderen neurologischen Erkrankungen verändert sich der komplexe und variable Charakter der Bewegungen. Diese Methode stellt eine schnelle, nicht-invasive Untersuchung zur Früherkennung neurologischer Defizite dar, die eine hohe Spezifität und Sensitivität (jeweils 95%) vorweist (54). Doch auch die Funktion der Sinnesorgane sollte einer Überprüfung unterzogen werden. Durch unterschiedliche Tests kann eine mögliche Entwicklungsstörung näher definiert werden (25). Der „Bayley Scales of Infant Development“ stellt einen fundierten, standardisierten Entwicklungstest im klinischen und wissenschaftlichen Setting dar. Er umfasst eine Verhaltensbeurteilung sowie eine mentale und eine motorische Skala (35). Der Test findet zwischen dem ersten und 42. Lebensmonat Anwendung (55).

### **1.2.10.3 Therapiekonzept**

Entwicklungsfördernde Maßnahmen sollten genau auf den Förderbedarf des Kindes abgestimmt sein. Ziel ist die Entwicklung zur Selbstständigkeit sowie die Integrationsförderung des Kindes. Hierzu empfiehlt sich die Anbindung an eine interdisziplinäre Frühförderstelle. Je nach Bedarf können Heilpädagogik, Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie oder medikamentöse Behandlungen zum Einsatz kommen. Auch eine Versorgung mit technischen Hilfsmitteln kann notwendig sein. Zudem können Eltern das beratende Gespräch bezüglich eines geeigneten Betreuungssystems suchen. Fortschritte und Ziele sollten zu regelmäßigen Zeitpunkten kommuniziert und reflektiert werden, um das Therapiekonzept gegebenenfalls anzupassen (2, 25).

### **1.3 APGAR-Score**

Beim APGAR-Score handelt es sich um ein Beurteilungsschema, das im Rahmen der Neugeborenen-Erstversorgung Anwendung findet und dem Untersucher ermöglicht, das Kind postnatal standardisiert zu beurteilen. Nach der 1., 5. und 10. Lebensminute wird nach fünf verschiedenen Kriterien bewertet, wie gut das Kind postnatal adaptiert. Zu diesen Parametern zählen Hautfarbe, Atmung und Herzaktion sowie Muskeltonus und Reflexe beim Absaugen. In jeder Kategorie können zwischen null und zwei Punkten vergeben werden. Bei Frühgeborenen lassen sich APGAR-Werte nur bedingt bestimmen. Muskeltonus und Reflexerregbarkeit lassen sich aufgrund der Unreife nicht adäquat erheben. Der APGAR-Score stellt eine postnatale Momentaufnahme dar und kann nicht zur prognostischen Beurteilung des neurologischen Langzeit-Outcomes herangezogen werden (2, 35, 56).

### **1.4 Vorzeitiger Blasensprung**

#### **1.4.1 Definition**

Als vorzeitigen Blasensprung (VBS) bezeichnet man die Ruptur der fetalen Membranen, bevor es zum Einsetzen regelmäßiger Wehen kommt. Ein Fruchtwasserabgang vor Abschluss der 37. SSW wird als früher vorzeitiger Blasensprung definiert (3, 57).

#### **1.4.2 Epidemiologie**

In 2-5% aller Schwangerschaften tritt ein früher vorzeitiger Blasensprung auf (57). Ein Drittel aller Frühgeburten sind durch einen frühen VBS bedingt. Von allen perinatalen Todesfälle können 25% auf einen VBS zurückgeführt werden (3).

### **1.4.3 Ätiologie und Pathogenese**

Eine Vielzahl von Faktoren kann das Auftreten eines VBS begünstigen. So können ascendierende zervikale Infektionen durch Zytokin- und Prostaglandinfreisetzung frühzeitige Wehen auslösen und die Amnionmembran beschädigen. Auch die mechanische Belastung bei Mehrlingsschwangerschaften oder einem Hydramnion kann durch eine Dehnung der Zervix und des Muttermundes eine Keimbesiedlung oder Veränderungen der fetalen Membranen verursachen, die einen VBS bedingen können. Sozioökonomische Faktoren wie Übergewicht, Mangelernährung oder ein frühzeitiger VBS einer vorausgegangenen Schwangerschaft, aber auch Suchtmittelabusus oder mangelhafte Hygiene stellen wichtige Risikofaktoren dar. Vor allem Raucherinnen weisen ein hohes Risiko für einen frühen VBS auf (57, 58). Ferner spielen vaginale Blutungen während der Schwangerschaft, Operationen an der Gebärmutter sowie die Durchführung invasiver Pränataldiagnostik eine entscheidende Rolle (1).

### **1.4.4 Klassifikation**

Ein differenziertes Vorgehen im Management des VBS erfordert eine Einteilung in unterschiedliche Gruppen. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird ein VBS vor der 20. SSW als Gruppe 1 klassifiziert. Gruppe 2 umfasst Frauen, die zwischen vollendeter 20. SSW und 24. SSW einen VBS haben. Zu Gruppe 3 werden hingegen Schwangere mit einem VBS zwischen der vollendeten 24. SSW und der 34. SSW gezählt. Fand der VBS nach vollendeter 34. SSW statt, so zählen betroffene Frauen zur Gruppe 4 (57).

### **1.4.5 Klinik**

Neben einem Flüssigkeitsabgang können auch vaginale Blutungen und Ausfluss auf einen vorzeitigen Blasensprung hindeuten. Wehen treten in der Regel nicht auf. Oftmals kann jedoch ein Druckgefühl im Bereich des Unterleibs vernommen werden (1).

### **1.4.6 Diagnostik**

Der Abgang von Fruchtwasser während einer Spekulumuntersuchung stellt ein sicheres Zeichen eines vorzeitigen Blasensprungs dar. In einer sonographischen Untersuchung kann die Fruchtwassermenge bestimmt werden. Eine Oligo- oder Anhydramnie bietet einen Hinweis auf einen VBS (57). Darüber hinaus kann der immunologische Schnelltest Amnicheck zum Ausschluss eines VBS herangezogen werden (1). Auch eine pH-Verschiebung (Lackmußpapier, Nitrazintest), der Nachweis von fetalem Fibronectin und das Farnkrautphänomen können zusätzliche Hinweise auf einen VBS geben (57, 59). Da

kein Parameter eine definitive Diagnosestellung ermöglicht, kann sich diese mitunter schwierig gestalten (3).

#### **1.4.7 Therapie**

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt in ihren Empfehlungen aus dem Jahre 2010 ein therapeutisches Vorgehen, das sich nach der jeweiligen SSW der Patientin richtet. Die Einteilung in 4 Subgruppen wurde im Unterkapitel „Klassifikation“ näher beschrieben (60).

##### Gruppe 1:

Bei dem Verdacht auf ein AIS (= Amnioninfektionssyndrom) wird ein Schwangerschaftsabbruch unter Antibiose empfohlen. Bei fehlenden Zeichen einer Infektion kann ein abwartendes Verhalten erwogen werden. Beim Ausbleiben eines Amnionverschlusses gilt es, die Mutter über Gefahren und Komplikationen aufzuklären und ein weiteres Vorgehen zu diskutieren (60).

##### Gruppe 2:

In dieser Gruppe wird ein Gestationsalter angestrebt, das therapeutische Erfolge wahrscheinlicher macht. Nach Abschluss der 24. SSW wird ein Vorgehen, wie in Gruppe 3 empfohlen. Liegt ein AIS vor, so erfolgt vor Abschluss der 23. SSW ein Abort. Nach Abschluss der 23. SSW wird in dieser und allen folgenden Gruppen die zügige Entbindung unter Antibiose angestrebt (60).

##### Gruppe 3:

In dieser Gruppe erfolgt nach Ausschluss eines AIS der Beginn einer antibiotischen und tokolytischen Therapie sowie die Induktion der Lungenreife. Dabei sollte eine maximale Tokolysedauer von 48 Stunden nicht überschritten werden. Sie dient dem Abschluss der Lungenreifeinduktion (60).

##### Gruppe 4:

Bei einem Verdacht auf AIS erfolgt zumeist eine operative Entbindung. Bei Ausschluss eines AIS wird nach Abschluss der 34. SSW eine aktive Schwangerschaftsbeendigung innerhalb der nächsten 12-24 Stunden empfohlen. Lungenreife und Tokolyse finden in dieser Gruppe keine Anwendung. Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird bis zum Abschluss der 37. SSW generell empfohlen (60).

### **1.4.8 Komplikationen**

Abhängig vom Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs kann dieser zu einer verfrühten Geburt des Kindes führen. Diese geht mit zahlreichen Risiken einher. Zudem kommt es häufig zu aufsteigenden Infektionen wie dem Amnioninfektionssyndrom und der postpartalen Endometritis. In seltenen Fällen kann ein VBS auch zu einer maternalen Sepsis führen. Doch auch die vorzeitige Plazentalösung sowie die postpartale Hämorrhagie oder Plazentaretention zählen zu den Komplikationen des VBS. Die verminderte Fruchtwassermenge kann ferner eine Nabelschnurkompression oder eine pulmonale Hypoplasie des Kindes begünstigen (1, 3).

#### **1.4.8.1 Amnioninfektionssyndrom**

Unter einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) versteht man eine intrauterine Infektion, die prä- oder intrapartal auftritt und Plazenta, Fruchtwasser, Eihäute und Fetus betreffen kann. Man bezeichnet dieses Krankheitsbild auch häufig als Chorioamnionitis. Neben einem VBS können auch vorzeitige Wehen, ein protrahierter Geburtsverlauf oder bestehende Infektionen des Urogenitaltraktes zum Entstehen eines AIS führen. Ein AIS kann durch verschiedene Erreger verursacht werden. Besonders häufig werden Enterokokken, Streptokokken der Gruppe B, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, aber auch *Gardnerella vaginalis* und *Neisseria gonorrhoeae* vorgefunden. Zu den klinischen Zeichen eines AIS zählen eine Temperaturerhöhung ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), Druckschmerz im Bereich des Uterus, fetale oder maternale Tachykardie sowie fötid riechendes Fruchtwasser und eine Leukozytose ( $>15.000/\mu\text{l}$ ). Liegt ein manifestes AIS vor, so ist eine hochdosierte und gezielte Antibiotikatherapie indiziert. Zusätzlich sollte bei schwerem AIS, aufgrund einer vitalen Gefährdung der Mutter, die sofortige Entbindung angestrebt werden. Zu den Komplikationen des Amnioninfektionssyndroms zählt die Puerperalinfektion, die eine Endometritis, Adnexitis puerperalis, Endomyometritis oder eine Sepsis umfassen kann. Postpartal kann eine bakterielle Infektion des Neugeborenen unter anderem die Entwicklung einer Sepsis, Meningitis oder Pneumonie bedingen (61, 62).

## **1.5 Therapie der Frühgeburtlichkeit**

### **1.5.1 Antibiose**

Bakterielle intrauterine Infektionen stellen eine bedeutende Ursache der Frühgeburtlichkeit dar (63). In vielen verschiedenen Studien wurde daher geprüft, ob der Einsatz einer antibiotischen Therapie zu einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und der

Vermeidung einer Frühgeburt führt. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2015 belegt, dass die Gabe einer antibiotischen Prophylaxe nicht zur Risikoreduktion einer Frühgeburt oder eines vorzeitigen Blasensprungs führt. Es liegen zudem keine ausreichenden Daten zum Langzeiteffekts der Antibiose auf das ungeborene Kind vor (64). Daher sollte eine Antibiotikaphylaxe bei vorzeitigen Wehen und intakten Eihäuten nicht durchgeführt werden (65). Ausnahmen stellen jedoch das Vorliegen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs (66) und ein positiver GBS-Status dar (67).

Bei gesicherter vaginaler Infektion, insbesondere im Falle sexuell übertragbarer Erkrankungen, sollte eine gezielte antibiotische Therapie durchgeführt werden. Dies gilt auch für Schwangere mit bakterieller Vaginose nach einer Frühgeburt in der Anamnese sowie bei asymptomatischer Bakteriurie (1).

### **1.5.2 Kortikosteroide**

Die Verabreichung von Kortikosteroiden sollte zur Induktion der Lungenreife bei allen schwangeren Frauen zwischen der 24. und 34. SSW erfolgen, bei denen ein VBS diagnostiziert wurde oder das Risiko einer Frühgeburt besteht. Dabei wird die Verabreichungsdauer von 48 Stunden als zureichend beschrieben. Betamethason wird aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofil Dexamethason vorgezogen (1). Es gilt als gesichert, dass die antenatale Verabreichung von Kortikosteroiden die neonatale Morbidität und Mortalität senkt. Neugeborene weisen nach einer Kortikosteroidtherapie weniger häufig ein Atemnotsyndrom, intrakranielle Hämorrhagien oder eine nekrotisierende Enterokolitis auf (68). Da auch nach einer Therapiedauer unter 24 Stunden eine signifikante Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität verzeichnet wird, empfiehlt sich auch dann die erste Gabe des Kortikosteroids, wenn eine zweite Verabreichung aufgrund der drohenden Frühgeburt unsicher erscheint (65). Eine einmalige Wiederholung der Therapie kann bei Frauen, deren erste Verabreichung mehr als 7 Tage zurückliegt, bei andauerndem Risiko einer Frühgeburt vor der 34. SSW erwogen werden (69).

### **1.5.3 Magnesiumsulfat**

Im Jahre 1995 wurde in einer Beobachtungsstudie erstmals auf den Zusammenhang zwischen einer pränatalen Gabe von Magnesiumsulfat und der Risikoverminderung einer Zerebralparese bei Frühgeborenen aufmerksam gemacht (70).

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2009 konnte eine Neuroprotektion bei Verabreichung von Magnesiumsulfat nachgewiesen werden (71). Weitere Arbeiten belegten, dass eine

fetale Exposition gegenüber Magnesiumsulfat das Risiko einer Zerebralparese vermindere, die perinatale und neonatale Mortalität jedoch nicht signifikant beeinflussen (72, 73). Es konnte außerdem kein Nachweis über eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer nach Magnesiumsulfat erbracht werden. Schwere maternale Komplikationen wurden nach Magnesiumsulfatgabe seltener beschrieben. Leichtere Nebenwirkungen wurden jedoch häufiger vorgefunden (71, 74, 75).

## **1.5.4 Tokolyse**

### **1.5.4.1 Allgemeine Informationen**

Die medikamentöse Wehenhemmung stellt eine wichtige Intervention der Geburtshilfe dar. Obwohl ihr kein direkter neonataler Benefit zugeschrieben wird, ermöglicht die Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden die Induktion der Lungenreife und den Transport in ein perinatales Zentrum (76, 77). Dabei wirkt sich die Verabreichung von Kortikoiden besonders positiv auf das neonatale Langzeitoutcome aus (68). Sekundär wird eine längere Prolongation der Schwangerschaft und die damit einhergehende reduzierte neonatale Morbidität und Mortalität angestrebt (76).

Verschiedene tokolytische Wirkstoffe werden zur Wehenhemmung herangezogen. Zu diesen zählen Oxytozin-Antagonisten (wie Atosiban),  $\beta$ -Sympathomimetika, Calciumantagonisten (Nifedipin), Prostaglandinsynthesehemmer (wie Indomethazin), Magnesium und NO-Donatoren. Die Wirkstoffgruppen weist unterschiedliche Wirkweisen und Nebenwirkungen auf (78). Auf die einzelnen Gruppen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### **1.5.4.2 Indikationen**

Die Tokolyse wird zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche angewandt (76). Nach der 34+0 SSW wird das Risiko einer frühgeburtlich bedingten Beeinträchtigung des Kindes als gering eingeschätzt. Durch mögliche Nebenwirkungen der Tokolyse, sowie dem problematischen Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko wird die medikamentöse Wehenhemmung nur bis zur 34+0 SSW durchgeführt (79).

Zu den Indikationen der tokolytischen Therapie zählen spontane vorzeitige Wehen, die länger als 30 Sekunden andauern und häufiger als 3 Mal innerhalb von 30 Minuten auftreten. Zudem kann eine Verkürzung der Zervixöffnung sowie der Zervixlänge eine medikamentöse Wehenhemmung indizieren (76).

### **1.5.4.3 Kontraindikationen**

Intrauterine Infektionen und eine Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft, die mütterlich oder kindlich bedingt sein kann, stellen Kontraindikationen der Tokolyse dar. Auch bei Fehlbildungen des Kindes, die ein Überleben des Fetus verhindern, ist von einer tokolytischen Therapie abzusehen. Nach der 34+0 SSW besteht zudem keine weitere Indikation zur Hemmung der Wehentätigkeit (79).

### **1.5.4.4 Langzeittokolyse**

Mit Hilfe der kurzzeitigen Wehenhemmung sollen uterine Kontraktionen während einer akuten Episode vorzeitiger Wehen unterbunden werden. Eine Erhaltungstherapie im Rahmen einer Langzeittokolyse verfolgt das Ziel einer langfristigen Hemmung der Wehentätigkeit, um somit eine Verlängerung der Schwangerschaft zu ermöglichen. Dabei wird vor allem ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht angestrebt (80).

In unterschiedlichen Studien konnte bisher jedoch kein wesentlicher Benefit der Langzeittokolyse bezüglich einer Verlängerung der Schwangerschaft und einem verbesserten neonatalen Outcome nachgewiesen werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beschreibt, dass nach Langzeittherapie von  $\beta$ -Sympathomimetika bisher keine Veränderungen des postnatalen neurologischen Status, der APGAR-Werte oder des Kopfumfangs des Kindes nachgewiesen werden konnten (79).

Laut aktueller amerikanischer Leitlinien wird eine Erhaltungstherapie aufgrund der kontemporären Datenlage nicht empfohlen (65). Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2012 demonstrierte, dass  $\beta$ -Sympathomimetika in der langfristigen oralen Anwendung nicht zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führten. In dieser Studie wurden jedoch die Wirkstoffe Terbutalin und Ritodrin untersucht. Hexoprenalin kam in keiner der untersuchten Studien zum Einsatz (81).

Kenyon et al. (2011) weisen in ihrer Arbeit darauf hin, dass ein Verlängern der Schwangerschaft im Falle eines inflammatorischen Geschehen risikobehaftet ist und das Outcome des ungeborenen Kindes verschlechtern kann (82).

Thornton beschreibt in seiner Arbeit im Jahre 2005, dass die unzulängliche Datenlage keinen routinemäßigen Einsatz einer Langzeittokolyse rechtfertigt. Es erscheine jedoch plausibel, dass eine Erhaltungstherapie durch die Prolongation der Schwangerschaft in Einzelfällen zu einem Benefit führe. Er bezieht sich dabei vor allem auf extrem Frühgeborene, bei denen ein entzündliches oder infektiöses Geschehen ausgeschlossen wurde (83).

Valenzuela et al. (2000) konnten in einer multizentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie eine Prolongation der Schwangerschaftsdauer nach Langzeittokolyse mit Atosiban dokumentieren. Die Studie schloss Patientinnen ein, die nach vorzeitiger Wehentätigkeit auf intravenöse Kurzzeittokolyse mit Atosiban ansprachen. Dabei wurden 513 Patientinnen in 2 Gruppen aufgeteilt. 252 wurden mit Atosiban als Erhaltungstherapie therapiert, die anderen 252 erhielten ein Placebo. Die Gabe der Erhaltungstherapie erfolgte als subkutane Infusion. Der Zeitabschnitt zwischen der ersten Gabe der Langzeittokolyse und der Geburt betrug in der Atosiban-Gruppe im Median 32,6 Tage. In der Placebo-Gruppe lag der Median dieser Zeitspanne bei 27,6 Tagen ( $p=0,02$ ). Abgesehen von lokalen Hautreaktionen an der Einstichstelle, präsentierte sich das Nebenwirkungsspektrum von Atosiban und dem Placebo vergleichbar. Somit konnte ein schwangerschaftsverlängernder Effekt durch Langzeittokolyse mit Atosiban, nach vorangegangener erfolgreicher Kurzzeittherapie mit selbigem, nachgewiesen werden (84).

## **1.5.5 $\beta$ -Sympathomimetika**

### **1.5.5.1 Wirkmechanismus**

Über die Bindung an  $\beta_2$ -adrenerge Rezeptoren in der Zellmembran und eine darauf folgende Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration, wird die Phosphorylierung der Myosinkinase gehemmt und somit eine myometriale Kontraktion inhibiert (61).

### **1.5.5.2 Effizienz**

In unterschiedlichen Ländern kommen verschiedene Betasympathomimetika zum Einsatz. Während Ritodrin vor allem in England und den USA Anwendung findet, stellt Fenoterol in Deutschland das einzige tokolytisch wirksame  $\beta$ -Sympathomimetikum mit arzneimittelrechtlicher Zulassung dar (79).

In Österreich und in der Schweiz wird Hexoprenalin zur Wehenhemmung eingesetzt. Dieser Wirkstoff weist eine höhere  $\beta_2$ -Selektivität auf und scheint daher seltener kardiale Nebenwirkungen zu verursachen (3). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (08.05.2016) finden sich in der Literaturdatenbank PubMed keine aktuellen und aussagekräftigen Publikationen zur Standard- oder Erhaltungstokolyse mit Hexoprenalin.

### **1.5.5.3 Nebenwirkungsprofil**

Trotz eines ähnlichen Wirkmechanismus weisen verschiedene  $\beta$ -Sympathomimetika unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf (61). Obwohl eine relative  $\beta_2$ -Selektivität besteht, kommt es vermehrt zu kardialen Nebenwirkungen (85).

Nach Hexoprenalingabe kam es gehäuft zu Muskelzittern und Tachykardien. Als weitere Nebenwirkungen sind Hypokaliämien, ein gesenkter diastolischer Blutdruck, Hypotonien und Palpitationen zu nennen. In der Vergangenheit wurde gelegentlich das Vorkommen eines Lungenödems beschrieben. Selten kam es zu Hyperglykämien und Arrhythmien (86). Betamimetische Substanzen können darüber hinaus zu fetalen Tachykardien, postnatalen Hypoglykämien und Hyperinsulinämien führen (87).

#### **1.5.5.4 Kontraindikationen**

Hexoprenalin darf nicht bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff selbst, bei Asthmatikern mit Sulfitunverträglichkeit, einem Engwinkelglaukom sowie bei schweren Nieren- und Lebererkrankungen angewandt werden (86).

Wie bei allen Vertretern seiner Substanzklasse gelten Hypertonie und Hyperthyreose, sowie sämtliche kardiovaskuläre Erkrankungen als Kontraindikationen (61). Ein Diabetes mellitus der Mutter stellt eine relative Kontraindikation dar (79).

#### **1.5.5.5 Langzeittokolyse**

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2012 verglich die Erhaltungstherapie betamimetischer Substanzen mit der eines Placebos, keiner Therapie oder anderen tokolytischen Therapeutika. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der perinatalen Morbidität und Mortalität gefunden werden. Das Auftreten von Nebenwirkungen wie Tachykardien wurde jedoch häufiger nach  $\beta$ -Sympathomimetikagabe beschrieben (81). Bedingt durch den fehlenden Effektivitätsnachweis rät die DGGG von einer Langzeittokolyse mit  $\beta$ -Sympathomimetika ab (79).

### **1.5.6 Oxytozin-Antagonisten**

#### **1.5.6.1 Wirkmechanismus**

Zum Ende der Schwangerschaft liegt eine besonders hohe Dichte der Oxytozinrezeptoren vor, die bedingt, dass der Uterus sehr sensibel auf Oxytozin reagiert (88).

Oxytozinantagonisten binden kompetitiv an den Rezeptor und unterbinden auf diesem Wege eine myometriale Kontraktion (79).

#### **1.5.6.2 Effizienz**

In einer Studie aus dem Jahre 2000 wurde die Verabreichung von Atosiban der eines Placebos gegenübergestellt. Unter Atosiban konnte eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung von 24 Stunden bis 7 Tagen beobachtet werden. Bezüglich der kindlichen

Morbidität und Mortalität wiesen die Gruppen keine wesentlichen Unterschiede auf. Diese Ergebnisse beziehen sich auf Kinder mit einem Gestationsalter  $\geq 28$ . SSW (89).

Eine randomisierte Studie aus dem Jahre 2003 verglich Nifedipin und Atosiban. Diese konnte ein größeres Potenzial zur Geburtsverzögerung und eine niedrigere maternale Nebenwirkungsrate nach Atosiban nachweisen (90).

In einer internationalen Studie aus dem Jahre 2001 zeigten Atosiban und unterschiedliche  $\beta$ -Sympathomimetika eine vergleichbare Effektivität. Der Vorteil von Atosiban lag in seinem überlegenen Nebenwirkungsprofil (91).

### **1.5.6.3 Nebenwirkungsprofil**

Bei Atosiban handelt es sich um ein nebenwirkungsarmes Tokolytikum. Unter alleiniger Anwendung konnten bisher keine schweren Nebenwirkungen beobachtet werden (79). Neben Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen kann es in seltenen Fällen zum Auftreten von Exanthenen und Fieber kommen (85). Zudem wurde das Vorkommen von Palpitationen, Hypotonie und Tachykardie beschrieben (91).

### **1.5.6.4 Kontraindikationen**

Bei bekannter Unverträglichkeit ist die Anwendung von Atosiban kontraindiziert (79).

### **1.5.6.5 Langzeittokolyse**

Nach einer erfolgreichen Kurzzeittherapie mit Atosiban kann eine Fortsetzung der Verabreichung zu einem längerfristigen Sistieren der Wehentätigkeit führen. Dies konnte im Jahre 2000 durch Valenzuela et al. nachgewiesen werden. Eine Verbesserung des kindlichen Outcomes wurde in dieser Studie nicht beobachtet (84).

## **1.5.7 Weitere Tokolytika**

### **1.5.7.1 NO-Donatoren**

Nitroglycerin stimuliert die zelluläre Guanylatcyclase, erhöht die cGMP-Konzentration und den darauffolgenden Kalziumausstrom und wirkt somit relaxierend auf die glatte Muskulatur des Myometriums (79).

NO-Donatoren zeigten in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2014 gegenüber  $\beta$ -Sympathomimetika, Calcium-Kanalblockern und Magnesiumsulfat keinen wesentlichen Benefit bezüglich kindlichem Outcome und Schwangerschaftsverlängerung (92). Ein Vergleich von transdermal verabreichtem Nitroglycerin mit einem Placebopräparat konnte im Bezug auf die letztgenannten Parameter ebenfalls keine Unterschiede aufzeigen (93).

Gegen den Einsatz von NO-Donatoren sprechen ein gehäuftes Auftreten starker Kopfschmerzen und eine hohe Therapieabbruchrate (bis zu 25%) (94).

Zudem kann es zum Auftreten von Hypotonien, Orthostasen, lokalen Hautirritationen, sowie Gelenks- und Muskelschmerzen kommen. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage wird der Routineeinsatz von NO-Donatoren nicht empfohlen (61).

### **1.5.7.2 Kalziumantagonisten**

Kalziumkanalblocker verhindern den Transport von Kalzium in die Zelle und hemmen die Freisetzung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum. Eine Verminderung der intrazellulären Kalziumkonzentration blockiert die Myosinkinasenphosphorylierung und induziert auf diesem Wege eine Relaxation des Myometriums (79, 95).

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2014 wurden 38 Studien zusammengefasst, die Kalziumkanalblocker (überwiegend Nifedipin) anderen Tokolytika wie unter anderem  $\beta$ -Sympathomimetika und Oxytozinantagonisten gegenüberstellten. In diesem Vergleich konnte keine signifikante Reduktion der Geburtsrate innerhalb der 48 Stunden nach Gabe der Kalziumantagonisten beobachtet werden. Zwei kleinere Studien verglichen Kalziumkanalblocker mit einem Placebo oder einer ausbleibenden Therapie und konnten eine signifikante Minderung der Geburtenrate in den ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn mit Kalziumkanalblockern verzeichnen. Im direkten Vergleich gegenüber  $\beta$ -Sympathomimetika zeigten Kalziumantagonisten zudem einen Benefit bezüglich einer Schwangerschaftsverlängerung, der neonatalen Morbidiät und dem maternalen Nebenwirkungsprofil (96).

Es kann unter anderem zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Flush, Palpitationen und Übelkeit kommen. Kontraindikationen stellen eine koronare Herzerkrankung, Hypotonie, eine Herzinsuffizienz und eine Dysfunktion des linken Ventrikels dar. Es besteht keine Zulassung zur Behandlung vorzeitiger Wehen (61).

### **1.5.7.3 Prostaglandinsynthesehemmer**

Prostaglandine induzieren uterine Kontraktionen. Prostaglandinsynthesehemmer, wie Indomethazin, hemmen über die Inhibierung von COX-Enzymen die Bildung von Prostaglandinen und wirken einer Kontraktion somit entgegen (79).

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2015 konnte im Vergleich zwischen Prostaglandinsynthesehemmern und einem Placebopräparat keine Unterschiede bezüglich der neonatalen Morbidität und Mortalität verzeichnen. Verglichen mit  $\beta$ -sympathomimetischen Substanzen, wiesen COX-Inhibitoren eine Reduktion der Geburtsrate in den ersten 48 Stunden

nach Medikamentengabe und eine Senkung der Frühgeburtenrate vor der 37. SSW auf. Bezüglich der neonatalen Morbidität und Mortalität zeigte sich auch hier kein Benefit (97). Bei einer Applikation, die über 48 Stunden andauerte, wurde ein erhöhtes Risiko für intraventrikuläre Hämorrhagien, nekrotisierende Enterkolitiden und periventrikuläre Leukomalazien beschrieben (98).

Nach der 32. SSW kann eine Verabreichung, die länger als 48 Stunden andauert, zu einem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen (99).

Desweiteren kann es zu einer fetalen Anurie kommen. Zu den Kontraindikationen werden renale, hepatische oder hämatologische Störungen, sowie Magen-Darm Ulcera und ein medikamentös induziertes Asthma gezählt. Für dieses Medikament besteht keine Zulassung zur Behandlung vorzeitiger Wehen (61).

#### **1.5.7.4 Magnesiumsulfat**

Als intrazellulärer Calciumantagonist wirkt Magnesiumsulfat einer Phosphorylierung der Myosinkinase entgegen und inhibiert eine Kontraktion des Myometriums (79).

Eine Review aus dem Jahre 2014 verglich eine pränatale Gabe von Magnesiumsulfat mit der eines Placebos, keiner Therapie oder einem alternativen Tokolytikum. Zwischen diesen beiden Gruppen wies die Inzidenz der Frühgeburlichkeit innerhalb der nächsten 48 Stunden keine signifikanten Unterschiede auf. Es wird auf eine mögliche erhöhte neonatale und kindliche Mortalität unter hochdosierter Wehenhemmung mit Magnesiumsulfat verwiesen (100). Zudem werden nach einer hohen Dosierung des Therapeutikums häufiger Nebenwirkungen beobachtet (101). Magnesiumsulfat kann jedoch bei erhöhtem Frühgeburtsrisiko zur antenatalen Neuroprotektion eingesetzt werden (72).

## **1.6 Neuheitswert**

Die Konsequenzen der Frühgeburtlichkeit ließen sich in den vergangenen Jahren zunehmend besser behandeln. Die Anzahl der Frühgeborenen zur Gänze zu senken ist in den meisten Ländern jedoch nicht geglückt (21). In Österreich lag die Frühgeburtlichkeitsrate im Jahre 2014 bei 7,9% (22). Die Verabreichung tokolytischer Substanzen stellt eine wichtige Intervention in der Geburtshilfe dar. Auch wenn ein direkter neonataler Benefit bisher nicht nachgewiesen werden konnte, so ermöglicht die Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden im Rahmen einer KZT die Induktion der Lungenreife und den Transport in ein perinatales Zentrum (76, 77). Diesem leitlinienkonformen Vorgehen steht der „Off-Label-Use“ der Langzeittokolyse mit dem Ziel der Schwangerschaftsverlängerung durch eine langfristige Hemmung der Wehentätigkeit gegenüber. Dabei wird ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht des Kindes angestrebt (80). In unterschiedlichen Studien konnte bisher jedoch kein wesentlicher Benefit bezüglich des neonatalen Outcomes festgestellt werden. Daher wird der Einsatz tokolytisch wirksamer Substanzen seit langer Zeit kontrovers diskutiert. Ein einheitlicher, allgemeingültiger Konsens ist in der aktuellen Fachliteratur nicht beschrieben.

In Österreich werden bevorzugt die Wirkstoffe Atosiban und Hexoprenalin eingesetzt. Da die aktuelle Fachliteratur keine Gegenüberstellung dieser beiden Substanzen umfasst, werden die beiden Tokolytika in dieser Diplomarbeit direkt miteinander verglichen.

In der gegenwärtigen Fachliteratur finden sich, wie zuvor beschrieben, keine direkten Vergleiche der beiden in Österreich verwendeten tokolytischen Substanzen. Hinzu kommt, dass Fälle mit erfolgtem VBS nur selten beschrieben werden und damit ein Vergleich zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und bestehender Literatur nur schwer gezogen werden kann. Darüberhinaus stellt vorallem das langfristige Outcome der Kinder einen Parameter dar, mit dem sich nur wenige Studien auseinandersetzen. Eben diese Themengebiete sind Gegenstand dieser Studie.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Datenerhebung**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse aus den Jahren 2004 bis 2013. Mit Hilfe des elektronischen Geburtenregisters PIA ® konnten alle Patientinnen, die im Studienzeitraum eine Tokolyse erhielten, erfasst werden. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die endgültige Studienliste erstellt. Die Daten gehen aus den Krankengeschichten, dem Krankenhausdokumentationssystem Medocs ® und PIA ® der Abteilungen für Geburtshilfe sowie der neonatologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz hervor.

### **2.2 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, einen direkten Vergleich zwischen Gynipral und Tractocile hinsichtlich des kindlichen Kurz- oder Langzeitoutcomes zu erhalten. Bei den definierten Zielgrößen handelt es sich um Geburtsgewicht und –größe, Erkrankungen des Frühgeborenen, das Vorkommen bakterieller Infektionen, der Bedarf einer Atem-unterstützung, einer PDA-Prophylaxe und Surfactantgabe, sowie die stationäre Aufenthalts-dauer und das neurologische Kurz- und Langzeitoutcome definiert. Eine Nebenzielgröße stellte die potenzielle Schwangerschaftsverlängerung dar.

### **2.3 Arbeitshypothesen**

#### **2.3.1 Haupthypothese**

Die vorherrschende  $H_0$ -Hypothese dieser Arbeit besagt, dass sich nach einer Kurzzeittokolyse keine Unterschiede in den neonatalen und kindlichen Parametern zwischen den Medikamenten Gynipral und Tractocile zeigen.

#### **2.3.2 Nebenhypothesen**

1. Das kindliche Outcome unterscheidet sich nach Verabreichung einer Langzeittokolyse nicht signifikant zwischen den Tokoytika Gynipral und Tractocile.
2. Die Verabreichungsdauer betreffend besagt die  $H_0$ -Hypothese, dass kein Unterschied zwischen einer KZT und LZT bezüglich des kindlichen Outcomes nachgewiesen werden kann.

## **2.4 Patientenkollektiv**

Von den ursprünglich 943 Einlingsschwangerschaften, wurden jene Patientinnen herausgefiltert, die einen vorzeitigen Blasensprung zwischen der 24. und 32. SSW hatten und bei denen die Tokolyse frühestens in der 24. SSW begonnen wurde.

Die nachfolgende stationäre Betreuung der Kinder an der neonatologischen Abteilung der Grazer Kinderklinik stellte ein weiteres Einschlusskriterium dar.

Ausgeschlossen wurden Neugeborene, die verstarben oder schwere Behinderungen aufwiesen, die nicht durch ihre verfrühte Geburt erklärt werden können. Nach Berücksichtigung dieser Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 100 Neugeborene.

## **2.5 Gruppen**

Es erfolgt die Aufteilung in die zwei Untergruppen KZT und LZT. Sowohl in der Gruppe der kurzzeittokolysierten Patientinnen, als auch in der Gruppe der Patientinnen, die eine Langzeittokolyse erhielten, wird zwischen Gynipral- und Tractocileapplikation unterschieden. Die Aufgliederung der Studienpopulation wird in Abbildung 1 dargestellt. Sowohl in der KZT-Gruppe, als auch in der LZT-Gruppe kann somit ein direkter Vergleich zwischen den beiden tokolytischen Substanzen gestellt werden. Darüberhinaus wird die Verabreichungsdauer unabhängig vom jeweiligen tokolytischen Agens untersucht.

## **2.6 Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Excel und SPSS Statistics 23 herangezogen. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde anhand des Kolmogoroff-Smirnov-Anpassungstests überprüft. Beim Ausbleiben einer symmetrischen Verteilung der Daten erfolgte die Darstellung überwiegend durch den Median sowie dem zugehörigen Minimum und Maximum-Wert. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde im Falle zweier unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Handelte es sich um drei unabhängige Stichproben, so fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Nominale Daten wurden in Chi<sup>2</sup>-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Bei unzureichender Fallzahl für einen Chi<sup>2</sup>-Test wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Ein Vergleich der Wirkstoffe erfolgte anhand dieses Tests dabei ausschließlich zwischen Tractocile und Gynipral. Die Kombinationsgruppe wurde bei diesem Test nicht miteinbezogen. Bei den zuvor beschriebenen Testungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p=0,05$  gewählt. Die angegebenen Prozentwerte wurden im Sinne der Übersichtlichkeit auf eine Dezimalstelle gerundet. Dies kann bei Addition der Einzelwerte zu minimalen Abweichungen des Gesamtwertes führen (nicht exakt 100%).

Nachdem sowohl unter Gynipral, als auch nach Tractocile in einigen Fällen ein Wechsel des tokolytischen Agens erfolgte, wurde dieser Anteil der Patientinnen als Kombinationsgruppe gewertet. Da sich in diesem Fall ein Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen schwer bewerkstelligen lässt, liegt das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit auf den Gruppen, die Gynipral oder Tractocile verabreicht bekamen, es jedoch nicht in Kombination erhielten.

Kruskal-Wallis-Tests schließen die Kombinationsgruppe in eine Signifikanzbestimmung mit ein. Mann-Whitney-U-Tests wurden ausschließlich zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen Gynipral und Tractocile verwendet. Sie sind in den Tabellen rechtsseitig grün hinterlegt.

Die Kurzzeittokolyse (= KZT) wurde als Wehenhemmung, die 48 Stunden nicht überschritt definiert. Lag ein längerer Zeitraum vor in dem ein tokolytisches Agens verabreicht wurde, so wurde dieses als Langzeittokolyse (= LZT) gewertet.

Entwicklungsneurologische Daten wurden anhand der Befunde in milde und schwere Retardierungen verschiedener Unterkategorien eingeteilt.

Die Literatur, die im einleitenden Teil und der Diskussion meiner Arbeit zitiert wurde, bezog ich aus den Suchmaschinen Pubmed und Google Scholar sowie aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Informationen

Die Auswahl der Studienpopulation, welche insgesamt 100 Neugeborene umfasst, wird in Abbildung 1 dargestellt.

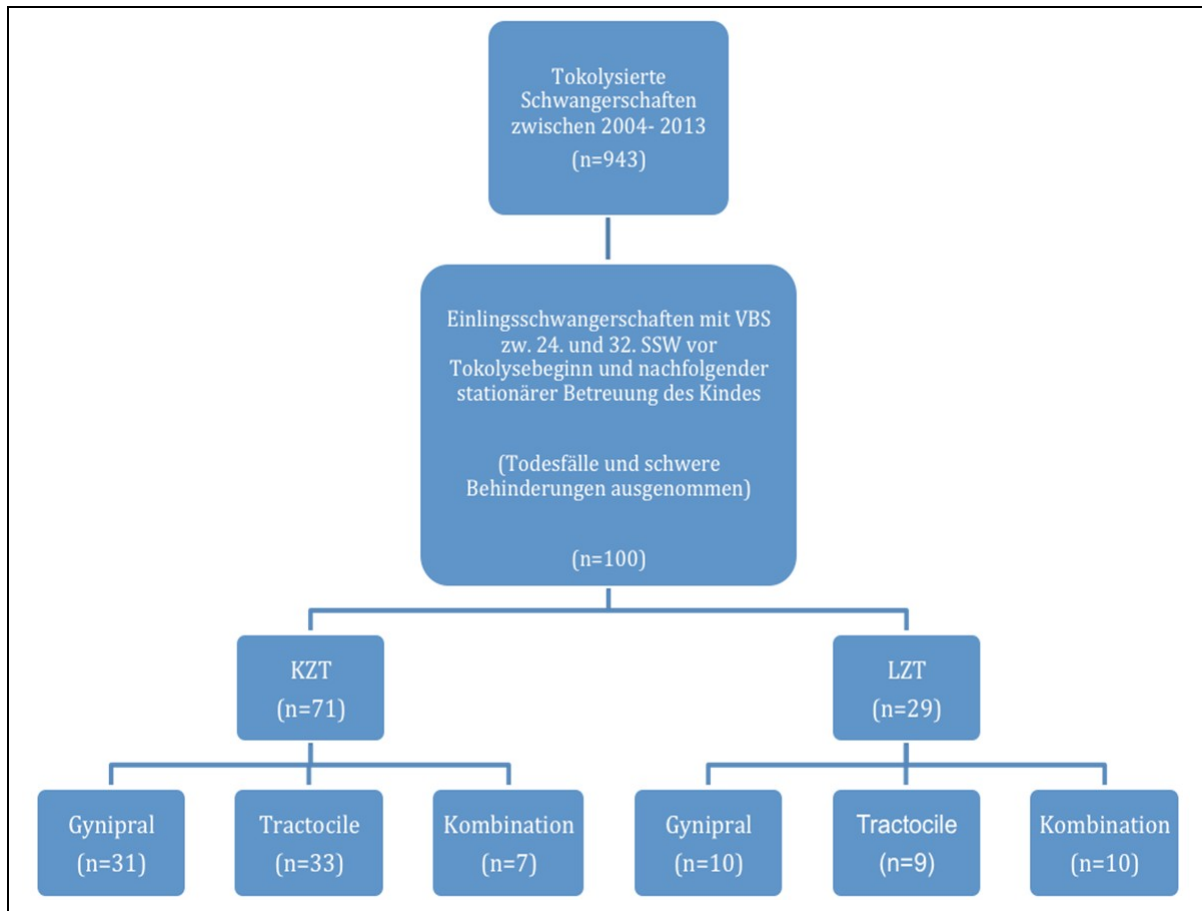


Abbildung 1: Patientenkollektiv

Von den 100 Müttern erhielten 71 eine Kurzzeittokolyse, 29 eine Langzeittokolyse. In der Gruppe der KZT wurde 31 Patientinnen Gynipral und 33 Patientinnen Tractocile verabreicht. Bei 7 Frauen erfolgte ein Wechsel der Substanz und somit die aufeinander folgende Gabe beider Substanzen. Im Rahmen einer LZT fand Gynipral bei 10 und Tractocile bei 9 Schwangeren Anwendung. Eine Kombinationstherapie wurde bei 10 Schwangeren durchgeführt.

### 3.1.1 Maternale Daten

#### 3.1.1.1 Anamnestische Daten

In Tabelle 1 werden die demographischen Daten der Mütter wiedergegeben. Der Median ihres durchschnittlichen Alters lag bei 31,3 Jahren. Dabei betrug das Lebensalter der jüngsten Mutter 17 Jahre. Die älteste Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 45 Jahre alt. Der mediane BMI betrug 23,3 kg/m<sup>2</sup>. Der Median der Gravidität lag bei 2,0.

	N	Median (Min. - Max.)
Alter der Mütter bei Geburt	100	31,3 (17,1 - 45,0)
Gewicht der Mütter bei Erstuntersuchung (kg)	84	63,5 (46,0 - 104,0)
Größe der Mütter (m)	85	1,7 (1,5 - 1,8)
BMI der Mütter	82	23,3 (17,7 - 43,9)
Gravida	100	2,0 (1,0 - 9,0)
Parität	100	1,0 (1,0 - 6,0)

Tabelle 1: Demografische Daten der Mütter

#### 3.1.1.2 Geburtsmodus

40% der Kinder wurden vaginal entbunden, 60% mittels Sectio. Dabei handelte es sich in 9% um primäre Sectiones, zu 51% um eine sekundäre Sectio. 37 von 40 vaginal entbundenen Neugeborenen kamen spontan zur Welt. In einem Fall wurde eine Zange verwendet; bei zwei Kindern kam eine Saugglocke zum Einsatz. (Abbildung 2)

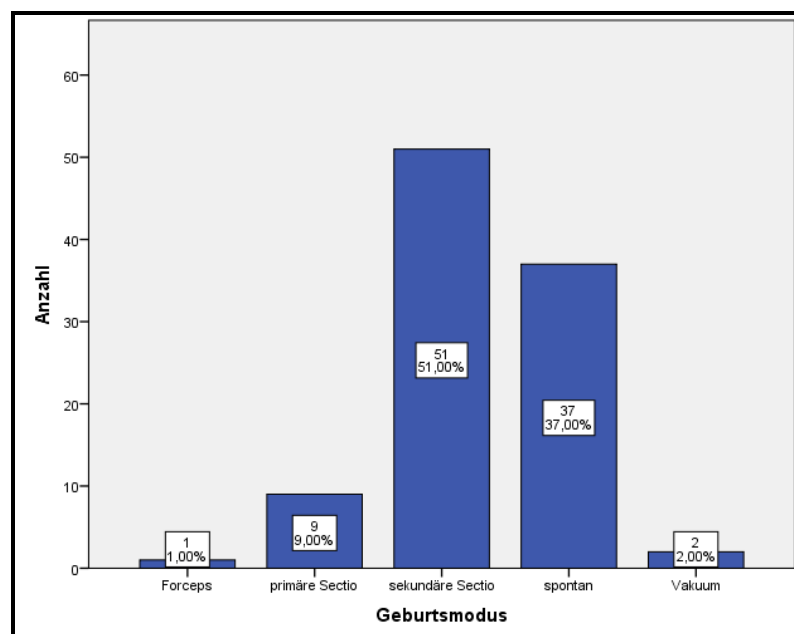


Abbildung 2: Geburtsmodus

### 3.1.1.3 Tokolyse

Tabelle 2 stellt den zeitlichen Verlauf des vorzeitigen Blasensprungs und der darauf folgenden tokolytischen Therapie dar. Der Median des Gestationsalters bei VBS lag in der 29. SSW. Zwischen VBS und Geburt lagen im Median 4,0 Tage. Die kürzeste Dauer zwischen VBS und Geburt lag bei einem Tag, die längste bei 52 Tagen. Es wurde zudem der Median des Zeitabschnittes zwischen Beendigung der tokolytischen Therapie und Geburt berechnet. Dieser lag bei einem Tag. Der längste Zeitabschnitt zwischen Beendigung der Tokolyse und der Geburt des Kindes betrug 52 Tage.

	N	Median (Min. - Max.)
SSW VBS	100	29,6 (24,0 - 32,0)
VBS bis Geburt (Tage)	100	4,0 (1,0 - 52,0)
Dauer Ende Tokolyse bis Geburt (Tage)	100	1,0 (0,0 - 52,0)
Gesamtdauer Tokolyse (Tage)	100	2,0 (0,0 - 16,0)

Tabelle 2: Zeitangaben Tokolyse und VBS

### 3.1.2 Kindliche Daten

#### 3.1.2.1 Geschlechterverteilung

In unserer Studienpopulation wurde eine Verteilung von 64% Jungen und 36% Mädchen vorgefunden, wie in Abbildung 3 beschrieben.

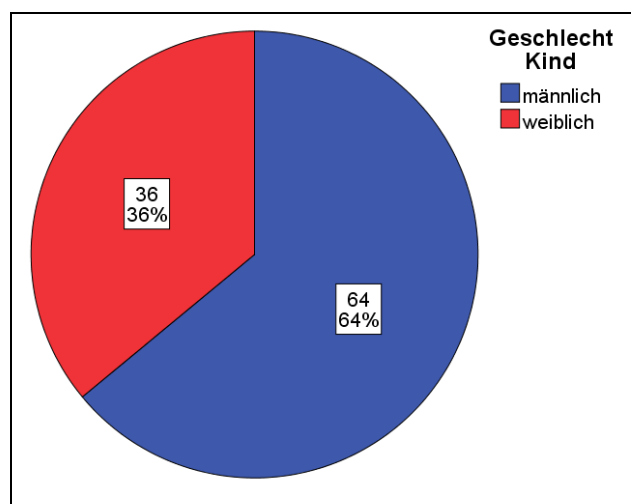


Abbildung 3: Geschlecht

### 3.1.2.2 Kindliche Daten bei Geburt

Tabelle 3 beschreibt kindliche Daten, die unmittelbar nach der Geburt erhoben wurden. Das mediane Geburtsgewicht lag bei 1545,0 g. Während beim leichtesten Neugeborenen 580 g dokumentiert werden konnten, wog das schwerste Kind 2400 g. Die mediane Geburtsgewichtspersentile betrug 50,0. Die Neugeborenen waren im Median 40,3 cm lang. Ihre mediane Geburtsgrößenpersentile lag bei 49,5.

	N	Median (Min. - Max.)
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	100	1545,0 (580,0 - 2400,0)
<b>Geburtsgewicht (Perzentile)</b>	98	50,0 (3,0 - 97,0)
<b>Geburtsgröße (cm)</b>	38	40,3 (30,0 - 47,0)
<b>Geburtsgröße (Perzentile)</b>	28	49,5 (4,0 - 95,0)
<b>Kopfumfang (cm)</b>	27	29,0 (25,5 - 33,0)
<b>Kopfumfang (Perzentile)</b>	20	39,5 (16,0 - 63,0)

Tabelle 3: Kindliche Daten

### 3.1.2.3 APGAR und umbilikale Blutwerte

Unmittelbar nach der Geburt werden die APGAR- Werte der 1., 5. und 10. Lebensminute und die umbilikalischen Blutwerte des Neugeborenen bestimmt. Ihre Mediane werden in Tabelle 4 dargestellt. In der 1. Lebensminute wurde ein Median von 8,0 berechnet. In der 5. und 10. Lebensminute lag dieser jeweils bei 9,0.

Zum Abschätzen der Stoffwechsellage des Kindes erfolgt postnatal die Messung des pH-Wertes aus arteriellem und venösem umbilikalem Blut. Der Median des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes betrug 7,3. Im venösen Nabelschnurblut wurde ein pH-Wert vorgefunden, dessen Median bei 7,4 lag. Zusätzlich wird postnatal der Base-Excess bestimmt. Der Median des gemessenen Base-Excess betrug -1,0. Dabei lagen alle gemessenen Werte zwischen -7,5 und 2,8.

	N	Median (Min. - Max.)
<b>Apgar 1min</b>	99	8,0 (2,0 - 9,0)
<b>Apgar 5min</b>	99	9,0 (5,0 - 10,0)
<b>Apgar 10min</b>	99	9,0 (0,0 - 10,0)
<b>Nabelschnur-pH</b>	90	7,3 (7,0 - 7,4)
<b>Nabelvenen-pH</b>	75	7,4 (7,2 - 7,7)
<b>Base Excess</b>	55	-1,0 (-7,5 - 2,8)

Tabelle 4: Apgar und umbilikale Blutwerte

### 3.1.2.4 Erkrankungen des Frühgeborenen

In Tabelle 5 werden die errechneten Häufigkeiten der möglichen Erkrankungen Frühgeborener präsentiert. Zu diesen zählen unter anderem das Atemnotsyndrom, die nekrotisierende Enterokolitis und die spontane intestinale Perforation. Auch die Häufigkeit der intrakraniellen Krankheitsbilder, wie der intraventrikulären- und der periventrikulären Hämorrhagie, sowie die der periventrikulären Leukomalazie werden in dieser Tabelle dargestellt. Im Folgenden soll darüber hinaus auf die Häufigkeit der bronchopulmonalen Dysplasie und der Frühgeborenenretinopathie eingegangen werden.

Ein Atemnotsyndrom wurde in 57,3% der Fälle dokumentiert. Dabei kann zwischen verschiedenen Schweregraden der Erkrankung differenziert werden. Ein Grad 1 wurde in 16,7% der Kinder diagnostiziert. In 27,1% der Fälle konnte ein Grad 2 festgestellt werden. Besonders schwere Verläufe kamen weniger häufig vor. Ein Grad 3 des Atemnotsyndroms wurde in 8,3% beschrieben. Bei 5,2% der Neugeborenen kam es zu einem IRDS Grad 4.

Die Diagnose der nekrotisierenden Enterokolitis wurde bei einem Kind gestellt. Es kam in unserer beschriebenen Studienpopulation in keinem Fall zu einer spontanen intestinalen Perforation.

Bei 14% der Neugeborenen lag eine intraventrikuläre Hämorrhagie vor. Dabei fand sich bei 8% eine IVH Grad 1, bei nur 1% der Kinder ein Grad 2 und in 5% eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3. Die periventrikuläre Hämorrhagie konnte indes nur bei 2 % der Kinder festgestellt werden. 9,1% der Kinder wiesen Zeichen einer periventrikulären Leukomalazie auf. Dabei lag eine Verteilung von 7,1% mit einer PVL Grad 1 und 2,0% mit einer PVL Grad 3 vor.

Bei 2% der Kinder manifestierte sich das Krankheitsbild der bronchopulmonalen Dysplasie.

Die Frühgeborenen-Retinopathie konnte bei 98% der Kinder ausgeschlossen werden. Es fand sich ein Kind mit einer „Retinopathia praematurorum“ Grad 1 und eines mit einer ROP Grad 2.

		N	Prozent
IRDS	Grad 1	16	16,7
	Grad 2	26	27,1
	Grad 3	8	8,3
	Grad 4	5	5,2
	nein	41	42,7
	Gesamt	96	100,0
NEC	nein	99	99,0
	ja	1	1,0
	Gesamt	100	100,0
SIP	nein	100	100,0
IVH	Grad 1	8	8,0
	Grad 2	1	1,0
	Grad 3	5	5,0
	nein	86	86,0
	Gesamt	100	100,0
PVH	nein	98	98,0
	ja	2	2,0
	Gesamt	100	100,0
PVL	Grad 1	7	7,1
	Grad 3	2	2,0
	nein	90	90,9
	Gesamt	99	100,0
BPD	nein	98	98,0
	ja	2	2,0
	Gesamt	100	100,0
ROP	Grad 1	1	1,0
	Grad 2	1	1,0
	nein	98	98,0
	Gesamt	100	100,0

Tabelle 5: Erkrankungen der Frühgeborenen

### 3.1.2.5 Infektionen und antibiotische Behandlung

In Tabelle 6 werden die manifesten bakteriellen Infektionen wiedergegeben. In 31% der Fälle lag eine manifeste bakterielle Infektion vor. Die Dauer der antibiotischen Therapie umfasste im Median 6,5 Tage (0,0 - 29,0).

		N	Prozent
Manifeste bakterielle Infektion	nein	69	69,0
	ja	31	31,0
	Gesamt	100	100,0

Tabelle 6: Bakterielle Infektionen

### 3.1.2.6 Dauer und Modus der Beatmungstherapie

Tabelle 7 beschreibt die Sauerstoffgabe und den verwendeten Beatmungsmodus. In 78,8% wurde postnatal Sauerstoff verabreicht. 39,4% der Kinder benötigten eine invasive Beatmungstherapie. Bei 79% reichte eine nicht-invasive Atemunterstützung aus.

		<b>N</b>	<b>Prozent</b>
<b>Sauerstoffgabe</b>	<b>ja</b>	78	78,8
	<b>nein</b>	21	21,2
	<b>Gesamt</b>	99	100,0
<b>Invasive Beatmung</b>	<b>ja</b>	39	39,4
	<b>nein</b>	60	60,6
	<b>Gesamt</b>	99	100,0
<b>Nicht-invasive Beatmung</b>	<b>ja</b>	79	80,6
	<b>nein</b>	19	19,4
	<b>Gesamt</b>	98	100,0

Tabelle 7: Beatmungstherapie

Tabelle 8 gibt die Mediane der Beatmungszeit der Neugeborenen wieder.

	<b>N</b>	<b>Median (Min. - Max.)</b>
<b>Invasive Beatmung (Tage)</b>	97	0,0 (0,0 - 49,0)
<b>Nicht-invasive Beatmung (Tage)</b>	86	1,0 (0,0 - 44,0)

Tabelle 8: Beatmungszeit (Tage)

### 3.1.2.7 Verabreichung von Surfactant und PDA-Prophylaxe

In Abbildung 4 wird veranschaulicht, wieviele Kinder postnatal eine PDA-Prophylaxe erhalten haben. Diese wurde bei 35% der Kinder verabreicht. Bei 64% konnte auf eine PDA-Prophylaxe verzichtet werden. Die Anzahl der Kinder, denen postnatal Surfactant gegeben wurde, wird in Abbildung 5 präsentiert. Bei 27% der Kinder fand die oberflächenaktive Substanz therapeutisch Anwendung.

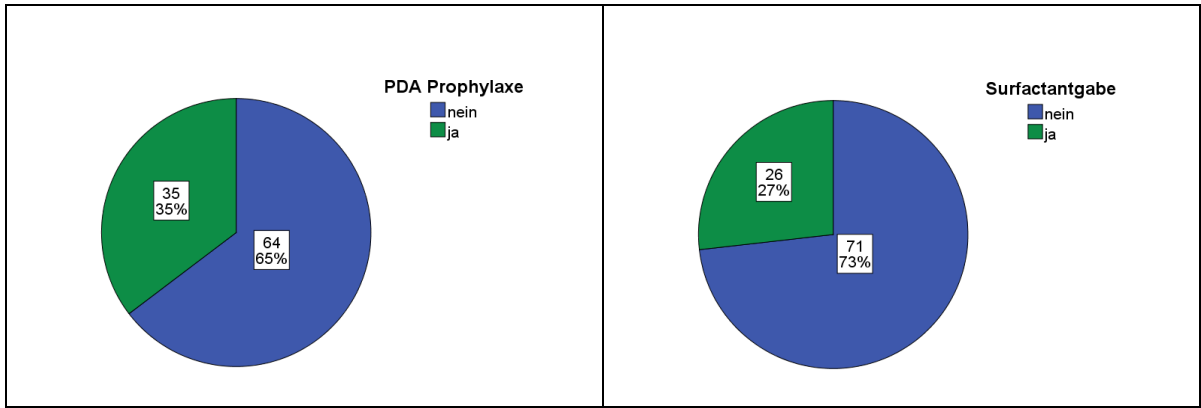


Abbildung 4: PDA-Prophylaxe

Abbildung 5: Surfactant-Gabe

### 3.1.2.8 Arterielle Hypotonie

Die Häufigkeit des Auftretens von arteriellen Hypotonien wird in Abbildung 6 wiedergegeben. 13% der Kinder wiesen diese während ihres stationären Aufenthaltes auf. Bei 87% konnten keine gravierenden Blutdruckabfälle vorgefunden werden.

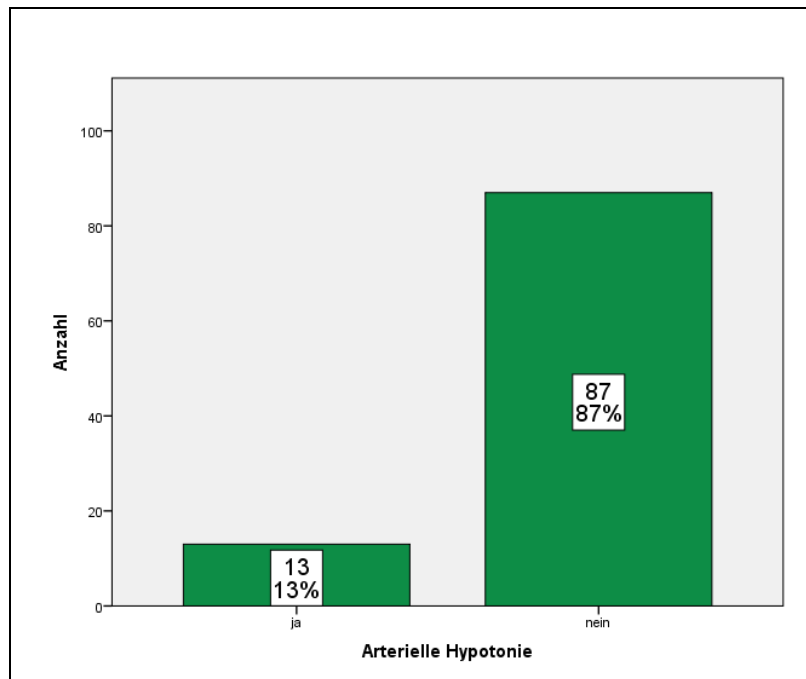


Abbildung 6: Arterielle Hypotonie

### 3.1.2.9 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer der Kinder schwankte zwischen 5 und 128 Tagen. Im Median lag eine Zeitspanne von 34 (5,0 - 128,0) Tagen vor, in denen die Neugeborenen eine stationäre Behandlung benötigten.

### 3.1.2.10 Neurologischer Entlassungsstatus

Bei Entlassung des Kindes wird eine letzte klinische Untersuchung durchgeführt. Durch diese lassen sich unter anderem Aussagen über den neurologischen Status des Kindes treffen. Die Häufigkeiten unterschiedlicher Auffälligkeiten werden in Tabelle 9 wiedergegeben.

89,5 % der Kinder wurden zum Zeitpunkt der Entlassung als neurologisch unauffällig beschrieben. Bei 10,5 % fanden sich Auffälligkeiten unterschiedlicher Art.

7,4% der Kinder wiesen eine Störung im Bereich Motorik auf. In 2,1% konnte eine Minderung der Muskelspannung erfasst werden, 4,2 % der Kinder zeigten hingegen eine hypertone körperliche Grundspannung. In 3,2% kam es darüberhinaus zu Strecktendenzen. Anderweitige neurologische Auffälligkeiten konnten zum Zeitpunkt der Entlassung nicht identifiziert werden.

		<b>N</b>	<b>Prozent</b>
<b>Neurologischer Entlassungsstatus</b>	auffällig	10	10,5
	unauffällig	85	89,5
	Gesamt	95	100,0
<b>Motorik bei Entlassung</b>	auffällig	7	7,4
	unauffällig	88	92,6
	Gesamt	95	100,0
<b>Tonus bei Entlassung</b>	hypoton	2	2,1
	hyperton	4	4,2
	Strecktendenzen	3	3,2
	normal	86	90,5
	Gesamt	95	100,0
<b>Sonstige neurologische Auffälligkeiten</b>	unauffällig	95	100,0

Tabelle 9: Neurologischer Entlassungsstatus

### 3.1.2.11 Neurologische Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren

Im Alter von 2 Jahren wurde bei einzelnen Kindern eine neurologische Nachuntersuchung durchgeführt. Zu dieser erschienen 44 der 100 postnatal stationär behandelten Kindern. Die Häufigkeiten neurologischer Auffälligkeiten werden in Tabelle 10 dargestellt. Laut klinischem Befund zeigten sich zu diesem Zeitpunkt 38,6% der Kinder neurologisch auffällig. Bei 61,4% konnte hingegen keine neurologischen Störungen festgestellt werden. Motorische Einschränkungen fanden sich bei 22,5% der Kinder. Diese waren bei 10% leicht und bei 12,5% schwer ausgeprägt. Sprachliche Einschränkungen konnten ferner bei 17,9% der Kinder festgestellt werden. Bei 12,8% stellte diese eine leichte Störung dar. 5,1% wiesen hingegen schwere sprachliche Entwicklungsverzögerungen auf. Weitere Entwicklungsverzögerungen, die nicht sprachlicher oder motorischer Natur waren, wurden in 22,8% der Kinder beschrieben. 20,5% wiesen leichte, 2,3% schwere Defizite auf.

		<b>N</b>	<b>Prozent</b>
<b>Neurologie 2 Jahre</b>	auffällig	17	38,6
	unauffällig	27	61,4
	Gesamt	44	100,0
<b>Motorische Einschränkungen</b>	leicht	4	10,0
	schwer	5	12,5
	unauffällig	31	77,5
	Gesamt	40	100,0
<b>Sprachliche Einschränkungen</b>	leicht	5	12,8
	schwer	2	5,1
	unauffällig	32	82,1
	Gesamt	39	100,0
<b>Weitere Entwicklungsverzögerungen</b>	leicht	9	20,5
	schwer	1	2,3
	unauffällig	34	77,3
	Gesamt	44	100,0

Tabelle 10: Neurologie 2 Jahre

### 3.1.2.12 Bayley-Test

Im „Bayley Scales of Infant Development“ wird neben der Psychomotorik auch die mentale Leistung und das Verhalten des Kindes beobachtet und bewertet. Prozentuelle Angaben einzelner Auffälligkeiten werden in Tabelle 11 wiedergegeben.

Dieser wurde bei insgesamt 25 von 100 Kindern durchgeführt. Bei 60% dieser Kinder konnte keine Beeinträchtigung gefunden werden. 40% boten dem Untersucher hingegen einen auffälligen Bayley Test.

Leichte sprachliche Entwicklungsverzögerungen kamen mit 32% häufiger vor, als leichte psychomotorische Defizite (16%). Schwere Entwicklungsverzögerungen wurden in diesen beiden Kategorien nicht beschrieben. Darüber hinaus wurde in 8% auf leichte, sowie in 4% auf schwere Entwicklungsverzögerungen verwiesen, zu denen keine näheren Angaben getroffen wurden.

		N	Prozent
<b>Bayley-Test</b>	auffällig	10	40
	unauffällig	15	60
	Gesamt	25	100
<b>Bayley-Test: Sprachliche Entwicklung</b>	leicht	8	32
	unauffällig	17	68
	Gesamt	25	100
<b>Bayley-Test: Psycho-Motorische Entwicklung</b>	leicht	4	16
	unauffällig	21	84
	Gesamt	25	100
<b>Bayley-Test: Entwicklungsverzögerung (ohne nähere Angaben)</b>	leicht	2	8
	schwer	1	4
	unauffällig	22	88
	Gesamt	25	100

Tabelle 11: Bayley-Test

### 3.1.2.13 Entwicklungsdiagnostischer Abschlussbefund

Bei zweijährigen Kindern mit auffälliger Entwicklungsneurologie wurden entwicklungsdiagnostische Wiedervorstellungen empfohlen. Diese wurden fortgeführt, bis ein zufriedenstellendes Entwicklungsstadium erreicht wurde oder nötige Fördermaßnahmen eingeleitet werden konnten. Diese kontinuierliche und zum Teil langfristige Reevaluation wurde bei 31 der 100 Kinder durchgeführt.

Das Kindesalter bei der letzten Nachuntersuchung betrug im Median 5 Jahre (3,0 - 8,0).

		<b>N</b>	<b>Prozent</b>
<b>Befund der letzten Nachuntersuchung</b>	auffällig	11	35,5
	unauffällig	20	64,5
	Gesamt	31	100,0
<b>Letzter Befund: Sprachliche Entwicklung</b>	leicht	1	3,6
	schwer	1	3,6
	unauffällig	26	92,9
	Gesamt	28	100,0
<b>Letzter Befund: Psycho-Motorik</b>	leicht	6	20,7
	schwer	2	6,9
	unauffällig	21	72,4
	Gesamt	29	100,0
<b>Letzter Befund: Entwicklungsverzögerung (ohne nähere Angaben)</b>	leicht	3	9,7
	schwer	3	9,7
	unauffällig	25	80,6
	Gesamt	31	100,0

Tabelle 12: Entwicklungsdiagnostischer Abschlussbefund

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, wurden 64,5% mit einem unauffälligen neurologischen Abschlussbefund aus der entwicklungsneurologischen Ambulanz entlassen. 35,5% wiesen zu diesem Zeitpunkt indes noch neurologische Auffälligkeiten auf. Sprachliche Entwicklungsverzögerungen hatten sich in der Mehrzahl zurückgebildet. Die Sprachentwicklung wurde in 92,9% zu diesem Zeitpunkt als unauffällig beschrieben. Bei zwei Kindern wurden sprachliche Defizite vorgefunden. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine schwere, im anderen Fall um eine leichte sprachliche Beeinträchtigung. Psychomotorische Störungen fanden sich bei der letzten Nachuntersuchung in 27,6%. Bei 20,7% der untersuchten Kinder lagen diese in einer leichten Form vor. 6,9% wiesen hingegen schwere psychomotorische Defizite auf. Entwicklungsverzögerungen ohne nähere Angaben wurden bei 19,4% der untersuchten Kinder beschrieben. Dabei handelte es sich in jeweils 9,7% um leichte und schwere Entwicklungsretardierungen. 80,6% der Kinder, die Nachsorgeuntersuchungen erhielten, wiesen bei ihrem letzten Besuch keine entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten mehr auf.

## 3.2 Vergleich der Therapie mit Gynipral, Tractocile und Kombinationstherapie

### 3.2.1 Allgemeines

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Therapieschemata bezüglich mütterlicher und kindlicher Daten gegenübergestellt. Der Schwerpunkt soll hierbei auf dem Vergleich der Therapeutika Gynipral und Tractocile nach Kurzzeittokolyse liegen.

Da der untersuchte Zeitabschnitt eine Periode beinhaltet, in der noch Langzeittokolyse durchgeführt wurden, findet sich zu Ende eines jeden Unterkapitels ein kurzer Vergleich von KZT und LZT. Es wird dabei nicht differenziert, welches Therapeutikum Anwendung fand.

### 3.2.2 Maternale Daten

#### 3.2.2.1 Tokolyse

##### 3.2.2.1.1 Verabreichtes Tokolytikum

In Abbildung 7 werden die Häufigkeiten der Wirkstoffgaben in den Gruppen KZT und LZT wiedergegeben. In der Gruppe, die mit KZT therapiert wurde, erhielten geringfügig mehr Frauen Tractocile. Unter den Patientinnen mit LZT lag eine geringfügig höhere Prozentzahl derer vor, die mit Gynipral behandelt wurden.

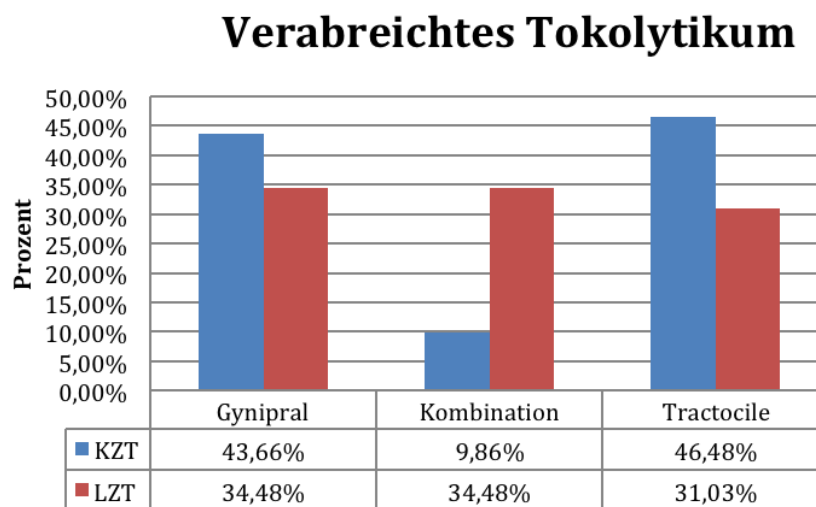


Abbildung 7: Verabreichtes Tokolytikum

### 3.2.2.1.2 Zeitangaben Tokolyse und VBS

Tabelle 13 stellt den zeitlichen Verlauf von VBS und Tokolyse bei unterschiedlichen Therapieschemata dar.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis- Test (Sig.)	MWU- Test: G vs. T (Sig.)
SSW VBS	KZT	Gynipral	31	30,6 (24,0 - 32,0)	0,385	0,179
		Kombination	7	29,7 (27,6 - 31,7)		
		Tractocile	33	29,3 (24,4 - 32,0)		
	LZT	Gynipral	10	28,6 (24,9 - 31,7)	0,758	0,604
		Kombination	10	28,1 (24,3 - 30,9)		
		Tractocile	9	29,4 (25,6 - 31,9)		
	Insgesamt	Gynipral	41	30,4 (24,0 - 32,0)	0,368	0,327
		Kombination	17	29,1 (24,3 - 31,7)		
		Tractocile	42	29,4 (24,4 - 32,0)		
SSW Beginn Tokolyse	KZT	Gynipral	31	30,0 (24,0 - 32,0)	0,197	0,078
		Kombination	7	29,0 (27,0 - 31,0)		
		Tractocile	33	29,0 (24,0 - 31,0)		
	LZT	Gynipral	10	28,0 (24,0 - 31,0)	0,695	0,549
		Kombination	10	28,0 (24,0 - 30,0)		
		Tractocile	9	29,0 (25,0 - 32,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	30,0 (24,0 - 32,0)	0,254	0,225
		Kombination	17	29,0 (24,0 - 31,0)		
		Tractocile	42	29,0 (24,0 - 32,0)		
VBS bis Geburt (Tage)	KZT	Gynipral	31	3,0 (1,0 - 20,0)	<b>0,009</b>	<b>0,017</b>
		Kombination	7	2,0 (1,0 - 3,0)		
		Tractocile	33	5,0 (1,0 - 52,0)		
	LZT	Gynipral	10	4,0 (2,0 - 36,0)	0,253	0,133
		Kombination	10	7,5 (3,0 - 44,0)		
		Tractocile	9	9,0 (5,0 - 38,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	3,0 (1,0 - 36,0)	<b>0,033</b>	<b>0,008</b>
		Kombination	17	4,0 (1,0 - 44,0)		
		Tractocile	42	5,0 (1,0 - 52,0)		
Dauer Ende Tokolyse bis Geburt (Tage)	KZT	Gynipral	31	0,0 (0,0 - 12,0)	<b>0,018</b>	0,057
		Kombination	7	0,0 (0,0 - 2,0)		
		Tractocile	33	3,0 (0,0 - 52,0)		
	LZT	Gynipral	10	0,5 (0,0 - 28,0)	<b>0,045</b>	0,095
		Kombination	10	0,0 (0,0 - 33,0)		
		Tractocile	9	7,0 (0,0 - 35,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	0,0 (0,0 - 28,0)	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>
		Kombination	17	0,0 (0,0 - 33,0)		
		Tractocile	42	3,0 (0,0 - 52,0)		
Gesamtdauer Tokolyse (Tage)	KZT	Gynipral	31	2,0 (0,0 - 2,0)	0,090	<b>0,035</b>
		Kombination	7	2,0 (1,0 - 2,0)		
		Tractocile	33	2,0 (1,0 - 2,0)		
	LZT	Gynipral	10	3,0 (2,5 - 8,0)	0,070	0,780
		Kombination	10	4,0 (3,0 - 16,0)		
		Tractocile	9	3,0 (3,0 - 7,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	2,0 (0,0 - 8,0)	<b>0,019</b>	0,304
		Kombination	17	3,0 (1,0 - 16,0)		
		Tractocile	42	2,0 (1,0 - 7,0)		

Tabelle 13: Zeitangaben Tokolyse und VBS (G vs. T)

Der zeitliche Abschnitt zwischen VBS und Geburt unterschied sich nach KZT zwischen den beiden Substanzen signifikant ( $p=0,017$ ). Während diese Dauer nach Gynipralverabreichung im Median 3 Tage betrug, so waren es unter Tractocile 5 Tage. Fasst man die Werte nach KZT und LZT zusammen, so findet man insgesamt ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen vor ( $p=0,008$ ). Unterscheidet man nicht zwischen KZT und LZT, so wiesen auch die Mediane des Zeitabschnitts zwischen Beendigung der tokolytischen Therapie und Geburt nach Gynipral und Tractocile einen signifikanten Unterschied ( $p=0,012$ ) auf. Nach Tractocilegabe lag eine längere Dauer zwischen diesen beiden Ereignissen vor. Auch bezüglich der Gesamtdauer der Tokolyse nach KZT zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Wirkstoffen ( $p=0,035$ ). Trotz identischem Median konnte die Gesamtdauer von 2 Tagen häufiger unter Tractocile erreicht werden. Dies wird in Abbildung 8 ersichtlich.

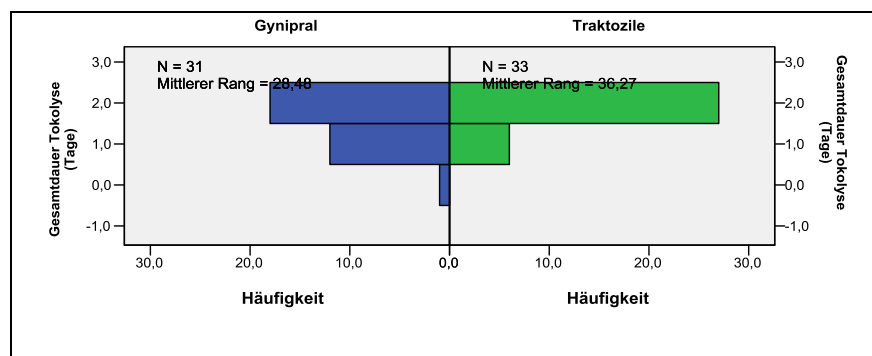


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung KZT (G vs. T)

Betrachtet man ausschließlich die Gruppen KZT und LZT, ohne auf die Wirkstoffgruppen einzugehen, so finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen. Diese beziehen sich auf die SSW des VBS ( $p=0,026$ ), die Dauer zwischen VBS und Geburt ( $p=0,000$ ) und die Gesamtdauer der Tokolyse ( $p=0,000$ ). Eine LZT wurde bevorzugt bei frühem VBS eingeleitet (Median: 28,7. SSW), während eine KZT (Median 30,4 SSW) häufiger bei etwas höherem Gestationsalter zum Einsatz kam.

Die Zeitspanne zwischen VBS und Geburt dauerte nach LZT (Median = 7,0 Tage) länger an als nach KZT (Median = 3,0 Tage).

Eine KZT wurde im Median 2 Tage verabreicht. Eine Erhaltungstherapie fand im Median 3 Tage Anwendung.

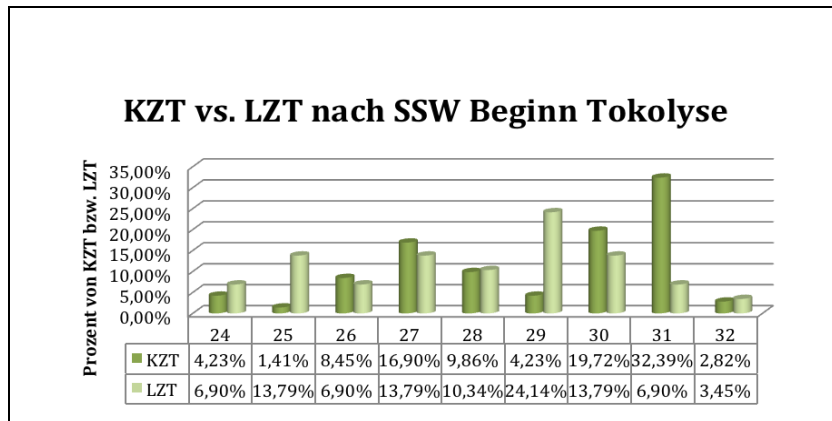


Abbildung 9: KZT vs. LZT nach SSW Beginn Tokolyse

Der Verteilung der KZT und LZT über die SSW wird in Abbildung 9 dargestellt. Es wird deutlich, dass in frühen SSW häufig zu einer LZT gegriffen wurde. Ab der 30. SSW wurde zumeist die Gabe von KZT bevorzugt. In der 32. SSW konnten wehenhemmende Maßnahmen in Form von KZT und LZT nur noch vereinzelt beobachtet werden.

### 3.2.2.1.3 Wechsel des Tokolytikums

In Tabelle 14 wird der Wechsel des tokolytischen Agens nach verabreichtem Wirkstoff bei Erstgabe dargestellt. Nach Erstgabe von Tractocile kam es bei KZT und bei LZT häufiger zu einem Wechsel.

Die Häufigkeitsverteilungen der Therapeutika zeigten weder im Rahmen einer KZT ( $p=0,438$ ), noch bei einer LZT ( $p=0,700$ ) signifikante Unterschiede.

		Wechsel des Tokolytikums nach Erstgabe von			
		Gynipral		Tractocile	
		N	Prozent	N	Prozent
KZT	ja	2	6,1	5	13,2
	nein	31	93,9	33	86,8
	Gesamt	33	100,0	38	100,0
LZT	ja	4	28,6	6	40,0
	nein	10	71,4	9	60,0
	Gesamt	14	100,0	15	100,0

Tabelle 14: Wechsel des Tokolytikums (nach Erstgabe)

### 3.2.3 Kindliche Daten

#### 3.2.3.1 Kindliche Daten bei Geburt

Tabelle 15 spiegelt die kindlichen Daten bei Geburt nach dem Einsatz von Gynipral und Tractocile wieder. Da es sich sowohl bei Geburtsgewicht und Geburtsgröße, als auch beim Kopfumfang um Werte handelt, die in Relation zum jeweiligen Gestationsalter zu betrachten sind, soll im Folgenden primär auf die Perzentilen der genannten Werte eingegangen werden.

Nach KZT mit Gynipral lag im Median eine größere Gewichtspersentile vor, als nach Tractocile. Im Rahmen der LZT wies Tractocile einen höheren Median der Gewichtspersentilen auf. Die Differenzen waren weder nach KZT ( $p=0,112$ ), noch nach LZT ( $p=0,497$ ) signifikant.

Die Geburtsgrößenpersentilen wiesen vor allem nach KZT Unterschiede auf. Es wurden höhere Mediane nach Verabreichung von Gynipral beobachtet ( $p=0,042$ ). Auch nach LZT lagen nach Gynipral höhere Messwerte der Größenpersentilen vor jedoch nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,686$ ).

Betrachtet man nur die einzelnen Wirkstoffe und unterscheidet nicht zwischen KZT und LZT, so findet sich auch insgesamt ein höherer Median der Größenpersentile von Gynipral. Es liegt ein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,030$ ).

Unterscheidet man ausschließlichen zwischen der Gabe einer KZT und einer LZT, so können weder bei der Geburtsgewichtspersentile ( $p=0,284$ ) und der Geburtsgrößenpersentile ( $p=0,856$ ), noch bei Persentilen des Kopfumfanges ( $p=0,112$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen vorgefunden werden.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis- Test (Sig.)	MWU- Test G vs. T (Sig.)
Geburtsgewicht (g)	KZT	Gynipral	31	1552,0 (580,0 - 2260,0)	0,463	0,757
		Kombination	7	1250,0 (984,0 - 1800,0)		
		Tractocile	33	1490,0 (718,0 - 2362,0)		
	LZT	Gynipral	10	1570,0 (690,0 - 2400,0)	0,527	0,447
		Kombination	10	1430,0 (1110,0 - 2070,0)		
		Tractocile	9	1710,0 (1130,0 - 2290,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	1552,0 (580,0 - 2400,0)	0,644	0,082
		Kombination	17	1410,0 (984,0 - 2070,0)		
		Tractocile	42	1575,0 (718,0 - 2362,0)		
Geburtsgewicht (Perzentile)	KZT	Gynipral	29	50,0 (3,0 - 90,0)	0,256	0,112
		Kombination	7	50,0 (19,0 - 69,0)		
		Tractocile	33	43,0 (3,0 - 87,0)		
	LZT	Gynipral	10	47,0 (21,0 - 97,0)	0,449	0,497
		Kombination	10	49,5 (18,0 - 82,0)		
		Tractocile	9	59,0 (31,0 - 85,0)		
	Insgesamt	Gynipral	39	50,0 (3,0 - 97,0)	0,570	0,349
		Kombination	17	50,0 (18,0 - 82,0)		
		Tractocile	42	47,0 (3,0 - 87,0)		
Geburtsgröße (cm)	KZT	Gynipral	13	43,0 (36,0 - 45,0)	0,092	0,148
		Kombination	1	47,0 (47,0 - 47,0)		
		Tractocile	10	39,3 (30,0 - 46,0)		
	LZT	Gynipral	5	40,0 (34,0 - 44,0)	0,705	1,000
		Kombination	5	40,0 (40,0 - 47,0)		
		Tractocile	4	40,0 (39,0 - 42,0)		
	Insgesamt	Gynipral	18	42,5 (34,0 - 45,0)	0,206	0,145
		Kombination	6	40,3 (40,0 - 47,0)		
		Tractocile	14	40,0 (30,0 - 46,0)		
Geburtsgröße (Perzentile)	KZT	Gynipral	5	61,0 (29,0 - 81,0)	<b>0,040</b>	<b>0,042</b>
		Kombination	1	95,0 (95,0 - 95,0)		
		Tractocile	9	31,0 (4,0 - 55,0)		
	LZT	Gynipral	4	48,5 (36,0 - 64,0)	0,774	0,686
		Kombination	5	49,0 (20,0 - 93,0)		
		Tractocile	4	35,0 (14,0 - 84,0)		
	Insgesamt	Gynipral	9	54,0 (29,0 - 81,0)	0,072	<b>0,030</b>
		Kombination	6	54,5 (20,0 - 95,0)		
		Tractocile	13	31,0 (4,0 - 84,0)		
Kopfumfang (cm)	KZT	Gynipral	10	30,0 (26,0 - 33,0)	0,378	0,792
		Kombination	1	28,0 (28,0 - 28,0)		
		Tractocile	6	30,2 (28,5 - 31,5)		
	LZT	Gynipral	2	27,3 (25,5 - 29,0)	0,943	1,000
		Kombination	5	28,5 (27,5 - 29,5)		
		Tractocile	3	28,0 (28,0 - 28,5)		
	Insgesamt	Gynipral	12	30,0 (25,5 - 33,0)	0,144	0,862
		Kombination	6	28,3 (27,5 - 29,5)		
		Tractocile	9	29,0 (28,0 - 31,5)		
Kopfumfang (Perzentile)	KZT	Gynipral	4	47,0 (34,0 - 63,0)	0,357	0,914
		Kombination	1	29,0 (29,0 - 29,0)		
		Tractocile	6	47,5 (29,0 - 59,0)		
	LZT	Gynipral	1	31,0 (31,0 - 31,0)	0,581	1,000
		Kombination	5	33,0 (16,0 - 41,0)		
		Tractocile	3	47,0 (23,0 - 63,0)		
	Insgesamt	Gynipral	5	46,0 (31,0 - 63,0)	0,091	0,898
		Kombination	6	31,0 (16,0 - 41,0)		
		Tractocile	9	47,0 (23,0 - 63,0)		

Tabelle 15: Kindliche Daten bei Geburt (G vs. T)

### 3.2.3.2 APGAR und umbilikale Blutwerte

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen der APGAR-Werte nach unterschiedlichen Tokolytika unter KZT und LZT festgestellt werden. Unter KZT lagen diese nach einer Minute bei 8,0 und in der 5. und 10. Lebensminute bei 9,0. Bei LZT lag der APGAR-Wert nach der 1. Lebensminute unter Gynipral (Median = 8,5) etwas höher als unter Tractocile (Median 8,0). Nach der 5. und 10. Lebensminute betrug der Median beider Wirkstoffgruppen 9,0.

Auch die Messungen des Nabelschnur-Arterien-pH und Nabelvenen-pH boten keine signifikanten Unterschiede. Die Mediane nach KZT und LZT waren bei den unterschiedlichen Wirkstoffen identisch.

### 3.2.3.3 Erkrankungen des Frühgeborenen

In Tabelle 16 werden Häufigkeiten des Atemnotsyndroms und der bronchopulmonalen Dysplasie dargestellt. Nach Verabreichung von Tractocile findet sich ein höherer Prozentsatz IRDS-erkrankter Kinder vor. IRDS Grad 1,3 und 4 wurde im Rahmen einer KZT häufiger nach Tractocilegabe diagnostiziert.

			Gynipral		Kombination		Tractocile		
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
IRDS	KZT	Grad 1	4	12,9	2	40,0	6	19,4	
		Grad 2	9	29,0	2	40,0	9	29,0	
		Grad 3	0	0,0	0	0,0	4	12,9	
		Grad 4	1	3,2	0	0,0	3	9,7	
		nein	17	54,8	1	20,0	9	29,0	
		Gesamt	31	100,0	5	100,0	31	100,0	
		LZT	Grad 1	2	20,0	2	20,0	0	0,0
	Grad 2		1	10,0	2	20,0	3	33,3	
	Grad 3		2	20,0	1	10,0	1	11,1	
	Grad 4		0	0,0	0	0,0	1	11,1	
	nein		5	50,0	5	50,0	4	44,4	
	Gesamt		10	100,0	10	100,0	9	100,0	
	BPD		KZT	nein	29	93,5	7	100,0	33
		ja		2	6,5	0	0,0	0,0	0,0
Gesamt		31		100,0	7	100,0	33	100,0	
LZT		nein	10	100,0	10	100,0	9	100,0	

Tabelle 16: IRDS und BPD (G vs. T)

Die Häufigkeitsverteilung der IRDS Grade wird in Abbildung 10 dargestellt.

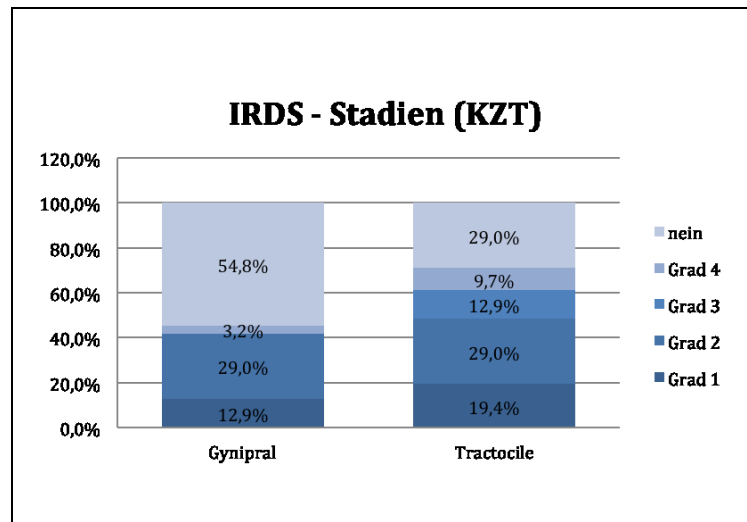


Abbildung 10: IRDS-Stadien (G vs. T)

Trifft man eine Unterteilung in zwei Gruppen und unterscheidet zwischen IRDS Grad 0-2 , sowie Grad 3-4 , so können zwischen diesen nach KZT ( $p=0,053$ ) und LZT ( $p=1,000$ ) keine signifikanten Unterschiede vorgefunden werden.

Bei gleicher Einteilung lässt sich auch zwischen KZT und LZT kein signifikanter Unterschied ( $p=0,524$ ) nachweisen.

Die bronchopulmonale Dysplasie wurde ausschließlich nach KZT mit Gynipral bei 2 von 31 Kindern beobachtet. Die Häufigkeitsverteilung wies keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Medikamente und der Verabreichungsdauer auf.

Häufigkeiten der intra- und periventrikulären Hämorrhagie, sowie der periventrikulären Leukomalazie können aus Tabelle 17 entnommen werden.

Eine intraventrikuläre Hämorrhagie wurde häufiger nach Tractocilegabe vorgefunden. Eine IVH konnte bei LZT alleinig nach Tractocile beobachtet werden. Periventrikuläre Hämorrhagien (= IVH Grad 4) kamen nur nach kurzzeitiger Gabe von Tractocile vor.

Unterscheidet man zwischen den an einer IVH erkrankten (Grad 1 – 4) und nicht erkrankten Kindern, so finden sich sowohl nach KZT ( $p=1,000$ ), als auch nach erfolgter LZT ( $p=0,211$ ) keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten. Auch der Vergleich

zwischen Grad 0-2 und Grad 3-4 nach KZT weist keine signifikanten Unterschiede ( $p=1,000$ ) auf. Im separaten Vergleich zwischen KZT und LZT fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen erkrankten und nicht erkrankten Kindern ( $p=0,752$ ). Auch bei einer Unterteilung in Grad 0-2 und Grad 3-4 unterschieden sich die Häufigkeitsverteilungen zwischen KZT und LZT nicht signifikant ( $p=0,318$ ).

Bezüglich der periventriculären Leukomalazie wiesen die Wirkstoffe nach KZT ein nahezu gleiches Verteilungsmuster auf. Es lag kein signifikanter Unterschied ( $p=1,000$ ) zwischen erkrankten und nicht erkrankten Kindern vor.

			Gynipral		Kombination		Tractocile		
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
IVH	KZT	Grad 1	2	6,5	0	0,0	3	9,1	
		Grad 2	1	3,2	0	0,0	0	0,0	
		Grad 3	1	3,2	1	14,3	1	3,0	
		nein	27	87,1	6	85,7	29	87,9	
		Gesamt	31	100,0	7	100,0	33	100,0	
	LZT	Grad 1	0	0,0	1	10,0	2	22,2	
		nein	10	100,0	9	90,0	7	77,8	
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0	
	PVH (= IVH Grad 4)	KZT	nein	31	100,0	6	85,7	32	97,0
			ja	0	0,0	1	14,3	1	3,0
Gesamt			31	100,0	7	100,0	33	100,0	
LZT		nein	10	100,0	10	100,0	9	100,0	
PVL	KZT	Grad 1	3	10,0	0	0,0	3	9,1	
		Grad 3	0	0,0	1	14,3	0	0,0	
		nein	27	90,0	6	85,7	30	90,9	
		Gesamt	30	100,0	7	100,0	33	100,0	
	LZT	Grad 1	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
		Grad 3	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
		nein	10	100,0	8	80,0	9	100,0	
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0	

Tabelle 17: IVH, PVH und PVL (G vs. T)

Häufigkeitsverteilungen der nekrotisierenden Enterokolitis und der Frühgeborenenretinopathie werden in Tabelle 18 dargestellt.

Eine NEC wurde in unserer Studienpopulation ausschließlich nach KZT mit Gynipral (3,2%) diagnostiziert. Die Häufigkeitsverteilungen nach KZT unterschieden sich in diesem Fall nicht signifikant ( $p=0,484$ ). Im separaten Vergleich zwischen KZT und LZT, konnten keine signifikanten Unterschiede vorgefunden werden ( $p=1,000$ ).

Die Frühgeborenenretinopathie wurde nach KZT zu beinahe gleichen Anteilen in beiden Gruppen vorgefunden. Dabei wurde nach Gynipralgabe eine ROP Grad 2 und nach Tractocile eine ROP Grad 1 diagnostiziert.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
NEC	KZT	nein	30	96,8	7	100,0	33	100,0
		ja	1	3,2	0	0,0	0	0,0
		Gesamt	31	100,0	0	0,0	0	0,0
	LZT	nein	10	100,0	10	100,0	9	100,0
ROP	KZT	Grad 1	0	0,0	0	0,0	1	3,0
		Grad 2	1	3,2	0	0,0	0	0,0
		nein	30	96,8	7	100,0	32	97,0
		Gesamt	31	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	10	100,0	10	100,0	9	100,0

Tabelle 18: NEC und ROP (G vs. T)

### 3.2.3.4 Infektionen und antibiotische Behandlung

Manifeste bakterielle Infektionen konnten nach Tractocilegabe häufiger beobachtet werden (Tabelle 19). Die Häufigkeitsverteilungen zwischen den Wirkstoffen wiesen weder nach KZT ( $p=0,942$ ), noch nach LZT ( $p=0,303$ ) signifikante Unterschiede auf. Auch zwischen den Gruppen KZT und LZT fand sich bezüglich ihrer Fallzahl kein signifikanter Unterschied ( $p=0,154$ )

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Manifeste bakterielle Infektion	KZT	nein	20	64,5	5	71,4	21	63,6
		ja	11	35,5	2	28,6	12	36,4
		Gesamt	31	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	9	90,0	8	80,0	6	66,7
		ja	1	10,0	2	20,0	3	33,3
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0

Tabelle 19: Manifeste bakterielle Infektion (G vs. T)

Während die Antibiotikagaben nach KZT mit Gynipral länger notwendig waren, als nach Tractocile, lag nach LZT eine umgekehrte Verteilung vor. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Tabelle 20). Auch im Vergleich der Gruppen KZT und LZT konnten keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,857$ ) bezüglich der Dauer der Antibiose nachgewiesen werden.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis-Test (Sig.)	MWU- Test (G vs. T) (Sig.)
Antibiotikagabe (Tage)	KZT	Gynipral	22	7,0 (0,0 - 24,0)	0,986	0,919
		Kombination	6	6,0 (3,0 - 16,0)		
		Tractocile	27	5,0 (0,0 - 29,0)		
	LZT	Gynipral	7	5,0 (0,0 - 17,0)	0,741	0,836
		Kombination	4	5,0 (3,0 - 6,0)		
		Tractocile	6	7,0 (0,0 - 14,0)		
	Insgesamt	Gynipral	29	7,0 (0,0 - 24,0)	0,948	0,859
		Kombination	10	5,0 (3,0 - 16,0)		
		Tractocile	33	5,0 (0,0 - 29,0)		

Tabelle 20: Dauer der Antibiotikagabe (G vs. T)

### 3.2.3.5 Dauer und Modus der Beatmungstherapie

In Tabelle 21 werden die Häufigkeiten von benötigter Sauerstofftherapie und verwendeter Beatmungsmodi dargestellt. Nach KZT wurde eine Sauerstoffgabe häufiger nach Tractocilegabe nötig. Nach Anwendung von LZT wiesen beide Wirkstoffe eine ähnliche Verteilung auf. Es konnte weder im Rahmen einer KZT ( $p=0,424$ ), noch nach LZT ( $p=1,000$ ) ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten vorgefunden werden.

Auch eine invasive Beatmung fand häufiger nach Tractocilegabe statt. Ein signifikanter Unterschied der Anzahl der Fälle konnte jedoch weder nach KZT ( $p=0,083$ ), noch nach LZT ( $p=1,000$ ) nachgewiesen werden.

Eine nicht-invasive Beatmung wurde nach KZT häufiger nach Verabreichung von Tractocile beobachtet. Im Falle einer LZT fanden sich vergleichbare Werte. Auch bei dieser Form der Beatmung fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten nach KZT ( $p=0,377$ ) und LZT ( $p=1,000$ ).

Vergleicht man ausschließlich KZT und LZT, so können weder bezüglich der Sauerstoffgabe ( $p=0,245$ ), noch im Bereich der invasiven ( $p=0,520$ ) und nicht-invasiven ( $p=0,728$ ) Beatmung signifikante Unterschiede in der Anzahl der Fälle vorgefunden werden.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Sauerstoffgabe	KZT	nein	9	30,0	1	14,3	7	21,2
		ja	21	70,0	6	85,7	26	78,8
		Gesamt	30	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	1	10,0	2	20,0	1	11,1
		ja	9	90,0	8	80,0	8	88,9
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0
Invasive Beatmung	KZT	nein	21	70,0	4	57,1	16	48,5
		ja	9	30,0	3	42,9	17	51,5
		Gesamt	30	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	6	60,0	8	80,0	5	55,6
		ja	4	40,0	2	20,0	4	44,4
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0
Nicht-invasive Beatmung	KZT	nein	8	27,6	0	0,0	6	18,2
		ja	21	72,4	7	100,0	27	81,8
		Gesamt	29	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	1	10,0	3	30,0	1	11,1
		ja	9	90,0	7	70,0	8	88,9
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0

Tabelle 21: Beatmungstherapie (G vs. T)

Die Beatmungsdauer wird in Tabelle 22 dargestellt. Differenzen zwischen den Medianen der unterschiedlichen Gruppen konnten nur im Bereich der nicht-invasiven Beatmung nach LZT vorgefunden werden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Beatmungsdauer. Sieht man von einer Unterscheidung nach Wirkstoffen ab, so unterschied sich die Beatmungsdauer weder im Rahmen einer invasiven ( $p=0,472$ ), noch im Falle einer nicht-invasiven Beatmung ( $p=0,794$ ) zwischen KZT und LZT signifikant.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal-Wallis-Test (Sig.)	MWU-Test (G vs. T) (Sig.)
Invasive Beatmung (Tage)	KZT	Gynipral	28	0,0 (0,0 - 49,0)	0,173	0,069
		Kombination	7	0,0 (0,0 - 27,0)		
		Tractocile	33	0,0 (0,0 - 15,0)		
	LZT	Gynipral	10	0,0 (0,0 - 10,0)	0,671	0,780
		Kombination	10	0,0 (0,0 - 11,0)		
		Tractocile	9	0,0 (0,0 - 8,0)		
	Insgesamt	Gynipral	38	0,0 (0,0 - 49,0)	0,329	0,143
		Kombination	17	0,0 (0,0 - 27,0)		
		Tractocile	42	0,0 (0,0 - 15,0)		
Nicht-invasive Beatmung (Tage)	KZT	Gynipral	26	1,0 (0,0 - 30,0)	0,719	0,857
		Kombination	5	1,0 (0,0 - 44,0)		
		Tractocile	30	1,0 (0,0 - 24,0)		
	LZT	Gynipral	7	2,0 (0,0 - 38,0)	0,256	0,408
		Kombination	9	1,0 (0,0 - 8,0)		
		Tractocile	9	1,0 (0,0 - 38,0)		
	Insgesamt	Gynipral	33	1,0 (0,0 - 38,0)	0,914	0,787
		Kombination	14	1,0 (0,0 - 44,0)		
		Tractocile	39	1,0 (0,0 - 38,0)		

Tabelle 22: Beatmungsdauer (G vs. T)

### 3.2.3.6 Verabreichung von Surfactant und PDA-Prophylaxe

In Tabelle 23, sowie in den Abbildungen 11 und 12 werden die Häufigkeitsverteilungen von verabreichter PDA-Prophylaxe und Surfactantgabe dargestellt.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
PDA Prophylaxe	KZT	nein	23	76,7	5	71,4	16	48,5
		ja	7	23,3	2	28,6	17	51,5
		Gesamt	30	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	5	50,0	9	90,0	6	66,7
		ja	5	50,0	1	10,0	3	33,3
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0
Surfactantgabe	KZT	nein	26	92,9	4	57,1	20	60,6
		ja	2	7,1	3	42,9	13	39,4
		Gesamt	28	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	7	70,0	9	90,0	5	55,6
		ja	3	30,0	1	10,0	4	44,4
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0

Tabelle 23: PDA-Prophylaxe und Surfactantgabe (G vs. T)

Eine PDA-Prophylaxe wurde nach KZT mit Tractocile signifikant häufiger gegeben, als nach Gynipral ( $p=0,021$ ). Nach LZT wurde eine PDA-Prophylaxe häufiger nach Gynipral benötigt, jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,650$ ).

Eine Surfactantgabe wurde häufiger nach Verabreichung von Tractocile notwendig. Während nach LZT ( $p=0,650$ ) keine signifikanten Differenzen gefunden werden konnten, wiesen die Häufigkeiten nach KZT ( $p=0,004$ ) signifikante Unterschiede auf.

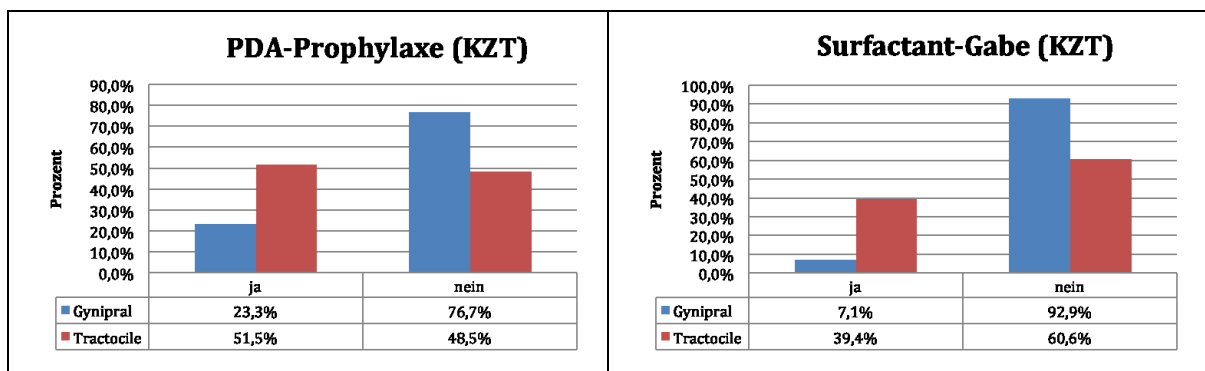


Abbildung 11: PDA Prophylaxe (G vs. T)

Abbildung 12: Surfactantgabe (G vs. T)

Untersucht man die Gabe von Surfactant und PDA-Prophylaxe ausschließlich zwischen den Gruppen KZT und LZT, so können weder bezüglich einer Surfactantapplikation ( $p=0,910$ ), noch bezogen auf die Verabreichung einer PDA-Prophylaxe ( $p=0,563$ ) signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

### 3.2.3.7 Arterielle Hypotonie

Das Vorkommen arterieller Hypotonien wird in Tabelle 24 prozentuell wiedergegeben. Unter Tractocile sah man häufiger arterielle Hypotonien ohne dass signifikante Unterschiede in der Gruppe der KZT ( $p=0,259$ ), oder LZT ( $p=1,000$ ) nachgewiesen werden konnten. Stellt man den alleinigen Vergleich zwischen KZT und LZT, so ergibt sich auch in diesem Fall kein signifikanter Unterschied ( $p=1,000$ ).

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Arterielle Hypotonie	KZT	nein	29	93,5	6	85,7	27	81,8
		ja	2	6,5	1	14,3	6	18,2
		Gesamt	31	100,0	7	100,0	33	100,0
	LZT	nein	8	80,0	10	100,0	7	77,8
		ja	2	20,0	0	0,0	2	22,2
		Gesamt	10	100,0	10	100,0	9	100,0

Tabelle 24: Arterielle Hypotonie (G vs. T)

### 3.2.3.8 Stationäre Aufenthaltsdauer

In Tabelle 25 wird auf die stationäre Aufenthaltsdauer nach Verabreichung der unterschiedlichen Wirkstoffe eingegangen. Es fanden sich nach KZT ( $p=0,712$ ) und LZT ( $p=0,604$ ) keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt konnte, unabhängig vom verabreichten Wirkstoff, kein signifikanter Unterschied zwischen KZT und LZT ( $p=0,767$ ) vorgefunden werden.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal-Wallis-Test (Sig.)	MWU-Test (G vs. T) (Sig.)
Stationärer Aufenthalt (Tage)	KZT	Gynipral	31	34,0 (7,0 - 128,0)	0,807	0,712
		Kombination	7	47,0 (17,0 - 101,0)		
		Tractocile	33	34,0 (5,0 - 86,0)		
	LZT	Gynipral	10	36,0 (18,0 - 83,0)	0,817	0,604
		Kombination	10	34,0 (5,0 - 61,0)		
		Tractocile	9	30,0 (8,0 - 60,0)		
	Insgesamt	Gynipral	41	35,0 (7,0 - 128,0)	0,988	0,956
		Kombination	17	35,0 (5,0 - 101,0)		
		Tractocile	42	32,5 (5,0 - 86,0)		

Tabelle 25: Stationäre Aufenthaltsdauer (G vs. T)

### 3.2.3.9 Neurologischer Entlassungsstatus

Häufungen neurologischer Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung werden in Tabelle 26 wiedergegeben. Neurologische Auffälligkeiten traten nach Verabreichung von Gynipral häufiger auf. Signifikante Unterschiede zwischen diesen Häufungen lagen jedoch weder nach KZT ( $p=0,671$ ), noch nach LZT ( $p=1,000$ ) vor.

Motorische Besonderheiten konnten bei einer KZT ausschließlich nach Tractocilegabe beobachtet werden. Betrachtet man Kinder, deren Mütter LZT erhielten, so fällt auf, dass in dieser Gruppe motorische Auffälligkeiten gehäuft nach Gynipral auftraten.

Abnormalitäten des Muskeltonus kamen sowohl nach KZT, als auch nach LZT häufiger nach der Verabreichung von Gynipral vor. Auch im ausschließlichen Vergleich des neurologischen Entlassungsstatus nach KZT und LZT konnten keinen signifikanten Unterschiede ( $p=0,474$ ) nachgewiesen werden.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>Neurologischer Entlassungsstatus</b>	KZT	auffällig	3	10,0	1	16,7	2	6,5
		unauffällig	27	90,0	5	83,3	29	93,5
		Gesamt	30	100,0	6	100,0	31	100,0
	LZT	auffällig	2	20,0	1	11,1	1	11,1
		unauffällig	8	80,0	8	88,9	8	88,9
		Gesamt	10	100,0	9	100,0	9	100,0
<b>Motorik</b>	KZT	auffällig	0	0,0	1	16,7	2	6,5
		unauffällig	30	100,0	5	83,3	29	93,5
		Gesamt	30	100,0	6	100,0	31	100,0
	LZT	auffällig	2	20,0	1	11,1	1	11,1
		unauffällig	8	80,0	8	88,9	8	88,9
		Gesamt	10	100,0	9	100,0	9	100,0
<b>Tonus</b>	KZT	hypoton	1	3,3	0	0,0	1	3,2
		hyperton	2	6,7	0	0,0	0	0,0
		Strecktendenzen	0	0,0	0	0,0	1	3,2
		normal	27	90,0	6	100,0	29	93,5
		Gesamt	30	100,0	6	100,0	31	100,0
	LZT	hyperton	1	10,0	1	11,1	0	0,0
		Strecktendenzen	1	10,0	0	0,0	1	11,1
		normal	8	80,0	8	88,9	8	88,9
		Gesamt	10	100,0	9	100,0	9	100,0
<b>Sonstige neurologische Auffälligkeiten</b>	KZT	unauffällig	30	100,0	6	100,0	31	100,0
	LZT	unauffällig	10	100,0	9	100,0	9	100,0

Tabelle 26: Neurologischer Entlassungsstatus (G vs. T)

### 3.2.3.10 Neurologische Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren

Im Alter von 2 Jahren wurde erneut eine neurologische Untersuchung bei Kindern durchgeführt, bei denen das Risiko für Entwicklungsverzögerungen aufgrund extremer Frühgeburtlichkeit oder Erkrankungen besonders hoch war. Die Verteilung der Auffälligkeiten wird in Tabelle 27 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt fanden sich nach Gynipral prozentuell mehr neurologische Defizite. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen konnten im neurologischen Outcome nach 2 Jahren weder in der Gruppe der KZT ( $p=0,774$ ), noch nach LZT ( $p=1,000$ ) gefunden werden.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>Neurologie 2 Jahre</b>	<b>KZT</b>	auffällig	8	47,1	2	66,7	5	41,7
		unauffällig	9	52,9	1	33,3	7	58,3
		Gesamt	17	100,0	3	100,0	12	100,0
	<b>LZT</b>	auffällig	1	20,0	1	20,0	0	0,0
		unauffällig	4	80,0	4	80,0	2	100,0
		Gesamt	5	100,0	5	100,0	2	100,0
<b>Motorische Einschränkungen</b>	<b>KZT</b>	leicht	1	6,3	1	33,3	2	20,0
		schwer	3	18,8	1	33,3	0	0,0
		unauffällig	12	75,0	1	33,3	8	80,0
		Gesamt	16	100,0	3	100,0	10	100,0
	<b>LZT</b>	schwer	0	0,0	1	20,0	0	0,0
		unauffällig	4	100,0	4	80,0	2	100,0
Gesamt	4	100,0	5	100,0	2	100,0		
<b>Sprachliche Einschränkungen</b>	<b>KZT</b>	leicht	3	20,0	0	0,0	2	20,0
		schwer	1	6,7	1	33,3	0	0,0
		unauffällig	11	73,3	2	66,7	8	80,0
		Gesamt	15	100,0	3	100,0	10	100,0
	<b>LZT</b>	unauffällig	4	100,0	5	100,0	2	100,0
	<b>Weitere Entwicklungsverzögerungen</b>	<b>KZT</b>	leicht	4	23,5	1	33,3	3
schwer			0	0,0	1	33,3	0	0,0
unauffällig			13	76,5	1	33,3	9	75,0
Gesamt			17	100,0	3	100,0	12	100,0
<b>LZT</b>		leicht	1	20,0	0	0,0	0	0,0
		unauffällig	4	80,0	5	100,0	2	0,0
		Gesamt	5	100,0	5	100,0	2	100,0

Tabelle 27: Neurologie 2 Jahre (G vs. T)

Motorische Einschränkungen fanden sich bei KZT häufiger nach Gynipral als nach Tractocile. Nach einer LZT konnten nach keinem der Wirkstoffe Auffälligkeiten festgestellt werden. Auch sprachliche Entwicklungsverzögerungen wurden häufiger nach KZT mit Gynipral beobachtet.

Weitere Entwicklungsverzögerungen wurden allein nach LZT mit Gynipral beschrieben. Nach einer KZT wurden diese geringfügig häufiger nach Verabreichung von Tractocile entdeckt.

Vergleicht man KZT und LZT separat, so fällt auf, dass auch zwischen diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,090$ ) besteht.

### 3.2.3.11 Bayley-Test

Im Bayley-Test konnten nach Gabe der unterschiedlichen Wirkstoffe keine großen Unterschiede in der Verteilung festgestellt werden.

Nach Durchführung einer KZT konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=1,000$ ) zwischen den Häufigkeiten beider Wirkstoffen nachgewiesen werden. Nach LZT wurden keine Auffälligkeiten vorgefunden.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>Bayley-Test</b>	<b>KZT</b>	auffällig	5	45,5	1	50,0	4	44,4
		unauffällig	6	54,5	1	50,0	5	55,6
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	9	100,0
	<b>LZT</b>	unauffällig	0		1	100,0	2	100,0
<b>Sprache</b>	<b>KZT</b>	leicht	4	36,4	1	50,0	3	33,3
		unauffällig	7	63,6	1	50,0	6	66,7
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	9	100,0
	<b>LZT</b>	unauffällig	0		1	100,0	2	100,0
<b>Psycho-Motorik</b>	<b>KZT</b>	leicht	2	18,2	0	0,0	2	22,2
		unauffällig	9	81,8	2	100,0	7	77,8
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	9	100,0
	<b>LZT</b>	unauffällig	0		1	100,0	2	100,0
<b>Entwicklungsverzögerung (ohne nähere Angaben)</b>	<b>KZT</b>	leicht	1	9,1	0	0,0	1	11,1
		schwer	0	0,0	0	0,0	1	11,1
		unauffällig	10	90,9	2	100,0	7	77,8
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	9	100,0
	<b>LZT</b>	unauffällig	0		1	100,0	2	100,0

Tabelle 28: Bayley-Test (G vs. T)

Während leichte sprachliche Defizite geringfügig häufiger nach Gynipral beobachtet wurden, konnten leichte psychomotorische Einschränkungen etwas häufiger nach Tractocilegabe identifiziert werden.

Leichte Entwicklungsverzögerungen ohne nähere Angaben konnten in 9,1% nach KZT mit Gynipral beobachtet werden. Nach Tractocile fand man bei jeweils 11,1% der untersuchten

Kinder leichte und schwere Entwicklungsverzögerungen vor. Unter LZT fanden sich weder nach Gynipral, noch bei Tractocile Auffälligkeiten im Bayley-Test. (Tabelle 28) Vergleicht man die Gabe von KZT und LZT ohne näher auf die Wirkstoffe einzugehen, so kann auch hier kein signifikanter Unterschied ( $p=0,250$ ) der Häufigkeiten festgestellt werden.

### 3.2.3.12 Entwicklungsdiagnostischer Abschlussbefund

Das Alter der Kinder bei ihrer letzten Nachuntersuchung wies weder nach KZT ( $p=0,104$ ), noch nach LZT ( $p=0,571$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen auf.

Während nach KZT mit Gynipral ein medianes Alter von 6 Jahren vorlag, so betrug dieses nach KZT mit Tractocile 3 Jahre. Nach LZT mit Gynipral lag das mediane Alter bei 4 Jahren, während es sich nach LZT mit Tractocile um 5 Jahre handelte.

Auch bei separater Betrachtung von KZT und LZT konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=1,000$ ) der Verteilungen ermittelt werden.

			Gynipral		Kombination		Tractocile	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Befund der letzten Nachuntersuchung	KZT	auffällig	3	27,3	2	100,0	4	57,1
		unauffällig	8	72,7	0	0,0	3	42,9
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	7	100,0
	LZT	auffällig	1	20,0	1	25,0	0	0,0
		unauffällig	4	80,0	3	75,0	2	100,0
		Gesamt	5	100,0	4	100,0	2	100,0
Psycho-Motorik	KZT	leicht	2	18,2	1	100,0	3	42,9
		schwer	1	9,1	0	0,0	0	0,0
		unauffällig	8	72,7	0	0,0	4	57,1
		Gesamt	11	100,0	1	100,0	7	100,0
	LZT	schwer	0	0,0	1	25,0	0	0,0
		unauffällig	4	100,0	3	75,0	2	100,0
Sprache	KZT	leicht	0	0,0	0	0,0	1	14,3
		schwer	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		unauffällig	9	90,0	1	100,0	6	85,7
		Gesamt	10	100,0	1	100,0	7	100,0
	LZT	unauffällig	4	100,0	4	100,0	2	100,0
Entwicklungsverzögerung (ohne nähere Angaben)	KZT	leicht	1	9,1	0	0,0	1	14,3
		schwer	1	9,1	1	50,0	0	0,0
		unauffällig	9	81,8	1	50,0	6	85,7
		Gesamt	11	100,0	2	100,0	7	100,0
	LZT	leicht	1	20,0	0	0,0	0	0,0
		schwer	0	0,0	1	25,0	0	0,0
		unauffällig	4	80,0	3	75,0	2	100,0
		Gesamt	5	100,0	4	100,0	2	100,0

Tabelle 29: Entwicklungsdiagnostik Abschlussbefund (G vs. T)

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung konnten nach KZT mehr entwicklungsneurologische Auffälligkeiten nach Tractocile identifiziert werden. Nach LZT wurden ausschließlich nach Gynipralapplikation Auffälligkeiten beobachtet.

Weder nach Verabreichung der Wirkstoffe im Rahmen einer KZT ( $p=0,332$ ), noch nach Durchführung einer LZT ( $p=1,000$ ), lagen keine signifikante Unterschiede der Häufungen vor. Nach LZT wurden weder nach alleiniger Gabe von Tractocile, noch nach Applikation von Gynipral sprachliche oder psychomotorische Auffälligkeiten auffindig gemacht.

Nach KZT konnten sowohl leichte sprachliche, als auch leichte psychomotorische Defizite häufiger nach Tractocile beobachtet werden. Nach Gynipral wurden in beiden Bereichen jedoch vereinzelt schwere Retardierungen vorgefunden.

Entwicklungsverzögerungen ohne nähere Angaben fanden sich sowohl nach KZT, als auch nach LZT häufiger nach Verabreichung von Gynipral. (Tabelle 29). Auch im isolierten Vergleich von KZT und LZT ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,241$ ).

## 4 Diskussion

### **4.1 Vergleich von Gynipral und Tractocile nach Kurzzeittokolyse**

Bei separater Betrachtung der Tokolytika lassen sich keine aktuellen Studien zu dem ausschließlich in Österreich und der Schweiz verwendeten Wirkstoff Hexoprenalin finden. In einer Studie aus dem Jahre 2000 wurde Atosiban eine signifikant größere Schwangerschaftsverlängerung gegenüber Placebo zugeschrieben. Bezüglich der kindlichen Morbidität und Mortalität konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (89). Zudem stellen einige aktuelle Studien den Wirkstoff Atosiban verschiedenen  $\beta$ -sympathomimetischen Substanzen gegenüber. Bei vergleichbarer Effektivität wies Atosiban gegenüber  $\beta$ -Sympathomimetika ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Maternale kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden häufiger nach Gabe betasympathomimetischer Substanzen beobachtet. Die "Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group" geht dabei jedoch nicht auf das Auftreten eines VBS ein. Es wird zudem auf ein Ausbleiben signifikanter Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung, Gestationsalter und Geburtsgewicht nach Atosiban und  $\beta$ -Sympathomimetika verwiesen. (102).

#### **4.1.1 Tokolyse**

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studienpopulation fand Tractocile geringfügig häufiger Anwendung. Gleichzeitig kam es unter dieser Substanz jedoch auch etwas häufiger zu einem Wechsel des tokolytischen Agens.

Studien, die Atosiban mit anderen  $\beta$ -Sympathomimetika verglichen, beschrieben, dass nach  $\beta$ -Sympathomimetikagabe Therapieabbrüche und Wirkstoffwechsel häufiger beobachtet werden konnten (102, 103).

Nach Verabreichung von Tractocile konnte eine signifikant größere Verzögerung zwischen VBS und Geburt beobachtet werden. Auch eine Verabreichungsdauer von 2 Tagen wurde signifikant häufiger nach Tractocilegabe erreicht.

So fanden auch zahlreiche Studien, die Atosiban und verschiedene  $\beta$ -Sympathomimetika miteinander verglichen, eine ähnliche Effektivität bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung jedoch bei ungünstigerem Nebenwirkungsprofil der  $\beta$ -Sympathomimetika vor (91, 103-107). Ein direkter Vergleich von Gynipral und Tractocile kann in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

#### **4.1.2 Kindliche Daten bei Geburt**

Die Geburtsgrößenperzentilen wiesen signifikant höhere Mediane nach Gynipralapplikation auf. Dieses Ergebnis spiegelt sich in aktueller Fachliteratur nicht wider. In verschiedenen Studien konnten bezüglich des Geburtsgewichts und ihrer Perzentilen keine signifikanten Unterschiede zwischen Atosiban und verschiedenen  $\beta$ -Sympathomimetika nachgewiesen werden (102, 103, 107, 108). Diesbezüglich existiert zum aktuellen Zeitpunkt kein direkter Vergleich von Gynipral und Tractocile.

#### **4.1.3 APGAR-Score**

Alle drei APGAR-Werte der beiden tokolytischen Substanzen wiesen idente oder vergleichbare Mediane auf, wie auch bereits in der Literatur beschrieben (103, 107-109). Ein Vergleich von Gynipral und Tractocile ist in der Literatur nicht vorhanden.

#### **4.1.4 Erkrankungen des Neugeborenen**

Teilt man die untersuchten Kinder nach Schweregrad eines Atemnotsyndroms in Grad 0-2 sowie Grad 3-4 ein, so fanden sich in der höhergradigen zweiten Gruppe mehr Kinder, deren Mütter zuvor Tractocile erhalten haben. Grad 0-2 konnte geringfügig häufiger nach Gynipral beobachtet werden. Auch in der Fachliteratur konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Oxytozinantagonisten (zumeist Atosiban) und verschiedenen  $\beta$ -

Sympathomimetika bezüglich des Auftretens eines Atemnotsyndromes vorgefunden werden (102, 103, 108-110).

Bezüglich der bronchopulmonalen Dysplasie unterschieden sich die Wirkstoffgruppen nicht signifikant. Eine BPD wurde ausschließlich nach Gynipral beobachtet (6,5%).

Betrachtet man die intraventrikulären Hämorrhagien, so lässt sich weder in der Unterscheidung zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Kindern, noch bei einer Einteilung in Grad 0-2 und Grad 3-4 ein signifikanter Unterschied nachweisen. Auch zu diesem Krankheitsbild findet man ausschließlich Gegenüberstellungen von Oxytozinrezeptorantagonisten (fast ausschließlich Atosiban) und unterschiedlichen  $\beta$ -Sympathomimetika, die keine signifikanten Unterschiede aufweisen (103, 108-110).

Zwischen Gynipral und Tractocile lag zudem kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorkommens periventrikulärer Leukomalazien vor. Eine PVL Grad 3 wurde ausschließlich nach Tractocilegabe diagnostiziert. Vergleichbare Fachliteratur konnte nicht gefunden werden.

Die beiden Substanzen unterschieden sich außerdem nicht signifikant bezüglich des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis. Sie wurde ausschließlich nach Gynipralapplikation beobachtet. Auch in der aktuellen Literatur fanden sich zwischen Oxytozinantagonisten und  $\beta$ -Sympathomimetika keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer NEC (110).

Die Diagnose einer ROP Grad 1 konnte in einem Fall nach Tractocile, die einer ROP Grad 2 einmalig nach Gynipral gestellt werden. In einer Studie, die Atosiban mit Ritodrin verglich, fand sich eine vergleichbare Verteilung retinaler Erkrankungen (111).

#### **4.1.5 Infektionen**

Unter beiden Substanzen wurde ein vergleichbarer Anteil manifester bakterieller Infektionen diagnostiziert. Ein Ergebnis, welches auch in der Fachliteratur wiederzufinden ist. Studien, die Atosiban und verschiedene  $\beta$ -Sympathomimetika verglichen, fanden eine ähnliche Verteilung einer Sepsis oder anderer bakterieller Infektionen vor (102, 108, 109). Diese Studien gehen jedoch nicht auf das Auftreten eines VBS ein.

#### **4.1.6 Dauer und Modus der Beatmungstherapie**

Bezüglich der Sauerstoffgaben und der Atemunterstützung mittels invasiver und nicht-invasiver Beatmung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Substanzen beobachtet werden.

Die mediane Beatmungsdauer wies im Rahmen der invasiven und nicht-invasiven Beatmung idente Werte nach beiden Substanzen auf.

Diese Ergebnisse spiegeln sich ebenso in Studien wider, in denen Oxytozinrezeptor-antagonisten und sympathomimetische Substanzen verglichen wurden (102, 103, 110).

#### **4.1.7 Verabreichung von Surfactant und PDA-Prophylaxe**

Die Verabreichung von Surfactant wurde wie die Gabe der PDA-Prophylaxe signifikant häufiger nach Tractocilegabe notwendig. Vergleichbare Studien, die in diesem Zusammenhang auf beide Merkmale eingehen, waren nicht zu finden.

#### **4.1.8 Arterielle Hypotonie**

Gynipral und Tractocile unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Auftretens arterieller Hypotonien. Tendenziell konnten diese unter Tractocile häufiger beobachtet werden. Wie in dieser Studie fanden sich diesbezüglich auch in der Fachliteratur keine signifikanten Unterschiede zwischen ihren Wirkstoffgruppen (102, 109).

#### **4.1.9 Stationäre Aufenthaltsdauer**

Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer betrug nach beiden Substanzen 34 Tage. Auch in verschiedenen Studien konnten bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer keine signifikanten Differenzen zwischen den Wirkstoffklassen vorgefunden werden (103, 108, 110).

#### **4.1.10 Neurologisches Outcome**

Neurologische Auffälligkeiten traten sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung, als auch im Rahmen des Bayley-Test sowie im Alter von 2 Jahren häufiger jedoch nicht statistisch signifikant nach Gynipralverabreichung auf.

Es konnten keine vergleichbaren Studien in der aktuellen Fachliteratur gefunden werden.

### **4.2 Vergleich von Gynipral und Tractocile nach Langzeittokolyse**

Nach Verabreichung einer Langzeittokolyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden tokolytischen Substanzen nachgewiesen werden.

Laut einer Publikation von Valenzuela et al. konnte bei einem Fortsetzen der Therapie nach initial erfolgreicher Atosibangabe eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer gegenüber Placebo beobachtet werden (84). In Publikationen, die eine Langzeittokolyse mit  $\beta$ -Sympathomimetika einer Placeboanwendung gegenüber stellten, konnte bisher kein Benefit bezüglich einer Schwangerschaftsverlängerung oder einer Verbesserung des neonatalen Outcomes nachgewiesen werden (80, 112, 113). Literatur zu einem direkten Vergleich der beiden Medikamente im Rahmen einer Langzeittokolyse lässt sich nicht auffinden. Leitlinien raten von einer LZT ab. Sie verweisen auf den fehlenden Nachweis der Effektivität sowie eines neonatalen Benefits (65, 114). Derzeit ist an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz die LZT bei VBS nicht mehr in Verwendung, daher gibt es auch nur wenige Fälle, bei denen sich die Tokolyse um mehr als 3 Tage erstreckte.

Ein Wechsel des Tokolytikums erfolgte etwas häufiger unter Tractocile. Die Medikamente unterschieden sich jedoch diesbezüglich nicht signifikant.

Auch bezüglich der Geburtsgewichts- und Geburtsgrößenperzentilen konnten keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden. Erkrankungen des Frühgeborenen fanden sich im Rahmen der LZT unter keiner der beiden Substanzen signifikant häufiger. Die beiden Tokolytika wiesen zudem keine signifikanten Unterschiede bezüglich manifester bakterieller Infektionen, antibiotischer Therapie, Sauerstoffgaben, verwendeter Beatmungsmodi und Zeitraum der benötigten Atemunterstützung nach LZT auf.

Die stationäre Aufenthaltsdauer, erforderliche Gaben von Surfactant- oder einer PDA-Prophylaxe und das Vorkommen arterieller Hypotonien unterschieden sich ebensowenig signifikant zwischen den Präparaten wie das neurologische Langzeitoutcome der Kinder.

Valenzuela et al. konnten in ihrer Publikation keinen Benefit bezüglich des neonatalen Outcomes nachweisen. Nach erfolgter Langzeittherapie mit Atosiban beziehungsweise Placebo wiesen die Kinder ähnliche Geburtsgewichte auf. Auch IRDS, IVH und NEC konnten zu vergleichbaren Anteilen in beiden Gruppen vorgefunden werden. Bei einer geringen Fallzahl konnten in dieser Studie jedoch keine eindeutigen Aussagen über das neonatale Outcome getroffen werden (84).

### **4.3 Vergleich von Kurzzeittokolyse und Langzeittokolyse**

Laut neuester hausinterner Leitlinien wird eine Langzeittokolyse nach vorzeitigem Blasensprung nicht mehr durchgeführt. Während eine LZT im untersuchten Zeitabschnitt vor allem bei frühem VBS eingesetzt wurde, fand die KZT signifikant häufiger bei etwas höherem Gestationsalter Anwendung. Der Einsatz einer LZT führte zu einer signifikant größeren Verzögerung zwischen VBS und Geburt. Die Zeitspanne zwischen Beendigung der Tokolyse und Geburt unterschied sich hingegen nicht signifikant.

Bezüglich der Geburtsgewichts- und Geburtsgrößenperzentilen fanden sich ebenso wenig signifikante Unterschiede wie hinsichtlich aller beschriebener Erkrankungen des Frühgeborenen. Zwischen den beiden Therapiekonzepten konnten außerdem keine signifikanten Unterschiede bezüglich manifester bakterieller Infektionen, antibiotischer Behandlungen, Sauerstoffgaben, der Verwendung verschiedener Beatmungsmodi sowie der Dauer der Atemunterstützung ausfindig gemacht werden.

Auch die Häufigkeiten arterieller Hypotonien, die Notwendigkeit von PDA-Prophylaxen und Surfactantgaben sowie die jeweilige mediane stationäre Aufenthaltsdauer unterschieden sich nicht signifikant zwischen KZT und LZT.

Das neurologische Langzeitoutcome der Kinder ließ keine Schlüsse auf signifikante Unterschiede nach KZT oder LZT zu.

In der aktuellen Fachliteratur lässt sich kein Vergleich von Kurz- und Langzeittokolyse mit Gynipral und Tractocile oder den jeweiligen Wirkstoffgruppen finden.

### **4.4 Limitationen**

Eine Beurteilung des kindlichen Langzeitoutcomes kann nur bei gewissenhaftem Einhalten von Nachsorgeterminen erfolgen. Beim Ausbleiben einzelner Untersuchungen kann das kindliche Befinden nur unzureichend bewertet werden. Eine prospektive Studie mit strukturierten Untersuchungsabläufen könnte in diesem Zusammenhang exaktere Ergebnisse hervorbringen.

Eine alternative Auswertung der Kombinationsgruppe ist ebenfalls möglich. Beginnt man mit den Messungen bei einem Therapieversagen erst mit Einsatz des zweiten wirksamen Tokolytikums, so verbleiben mehr auswertbare Patientenfälle. Dies könnte bezüglich einzelner analysierter Merkmale zu umfangreicheren Untersuchungsergebnissen führen.

## 5 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich über den Vergleich der beiden Substanzen als Kurzzeit-tokolytika sagen, dass unter Tractocile signifikant häufiger eine Gesamtverabreichungsdauer von 2 Tagen erreicht wurde. Der Zeitraum zwischen Beendigung der Tokolyse und Geburt war nach Tractocilegabe im Vergleich zu Gynipralgabe geringfügig länger. Die Verabreichung von Tractocile führte zusätzlich zu einem signifikant längeren Zeitabschnitt zwischen VBS und Geburt.

Nach Gynipralapplikation konnte hingegen eine signifikant größere Geburtsgrößenperzentile gemessen werden. Hinsichtlich des Auftretens manifester bakterieller Infektionen, typischer Erkrankungen Frühgeborener sowie dem Vorkommen arterieller Hypotonien zeigte sich keine der Substanzen als überlegen. Auch bezüglich benötigter Sauerstoffgaben, der Dauer einer Atemunterstützung und des stationären Aufenthaltes konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die Verabreichung einer Surfactant und PDA-Prophylaxe wurde nach Tractocile signifikant häufiger nötig. Neben der vermehrten Verabreichung von Surfactant wurden auch schwere Stadien des Atemnotsyndroms geringfügig häufiger nach Tractocilegabe beobachtet.

In Bezug auf das neurologische Kurz- und Langzeitoutcome scheinen die beiden Substanzen gleichwertig zu sein.

Vergleicht man KZT und LZT ohne explizit auf die Wirkstoffe einzugehen, so fällt auf dass nach Verabreichung einer LZT keine deutliche Schwangerschaftsverlängerung im Sinne einer verlängerten Zeitspanne zwischen Beendigung der Tokolyse und Geburt unter einem der Therapieschemata differenziert werden konnte.

Aus dem zuvor Beschriebenen lässt sich schließen, dass im Bezug auf das kindliche Outcome keine der beiden Substanzen der jeweiligen anderen klar vorzuziehen ist.

## Literaturverzeichnis

1. Rath W, Gembruch U, Schmidt S. Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung: Thieme; 2010.
2. Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitté H. Checkliste Neonatologie: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. Die Geburtshilfe: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
4. Kerbl R. Checkliste Pädiatrie: 300 Tabellen: Thieme; 2011.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1):S2-S.
6. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Science Translational Medicine*. 2014;6(262):262sr5-sr5.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
8. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Seminars in Perinatology*. 2010;34(6):408-15.
9. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe: Thieme; 2007.
10. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet*. 2007;371(9607):164-75.
11. Kurtz A, Pape HC, Silbernagl S, Persson AB, Brenner B, Burckhardt G, et al. *Physiologie*: Thieme; 2014.
12. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
14. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to Prevent Preterm Birth. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:584.
15. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *The Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.
16. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(4):305-15.
17. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2000;55(5 Suppl 1):S1-19.
18. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189(1):139-47.
19. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1317-24.
20. Schleussner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(13):227-35; quiz 36.
21. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2012;17(1):58-63.

22. Frühgeborene - Statistik Austria. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/fruehgeborene/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/fruehgeborene/index.html).
23. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2007;27(10):614-9.
24. Kiess W. *Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin: Strategien für Klinik und Praxis ; mit 374 Tabellen*: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
25. Mayatepek E. *Pädiatrie: Buch*: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
26. Patel RM, Kandeler S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):331-40.
27. Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
28. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*: Elsevier; 2015.
29. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, Bauer CP. *Duale Reihe Pädiatrie*: Thieme; 2012.
30. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 1:S22-4.
31. Msan AK, Usta IM, Mirza FG, Nassar AH. Use of antenatal corticosteroids in the management of preterm delivery. *American journal of perinatology*. 2015;32(5):417-26.
32. McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD. *Oski's Pediatrics: Principles & Practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
33. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology : SN*. 2003;8(1):63-71.
34. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010;126(4):800-8.
35. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Schaub J, Schulte FJ. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
36. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011;16(3):145-50.
37. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clinics in perinatology*. 2013;40(1):27-51.
38. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *The New England journal of medicine*. 2011;364(3):255-64.
39. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology*. 2013;40(1):135-48.
40. Lissauer T. *Neonatalogie: Eine Einführung*: Huber Hans; 2013.
41. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants:: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195(6):796-803.
42. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics*. 2006;117(4):e680-7.
43. Muntau A. *Pädiatrie*: Elsevier, Urban & Fischer; 2011.
44. Hay W, Levin M, Deterding R, Abzug M. *CURRENT Diagnosis and Treatment Pediatrics, Twenty-Second Edition*: McGraw-Hill Education; 2014.

45. Kroll P, Straub W. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*: Thieme; 2008.
46. Cernichiaro-Espinosa LA, Olguin-Manriquez FJ, Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *International ophthalmology*. 2016.
47. Augustin AJ. *Augenheilkunde*: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
48. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*. 2010;67(1):1-8.
49. Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology*. 2014;106(4):296-303.
50. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *Jama*. 2000;284(11):1417-24.
51. Marcante K, Kliegman RM. *Nelson Essentials of Pediatrics*: Elsevier Health Sciences; 2014.
52. Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2007;12(5):374-82.
53. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
54. Einspieler C, Prechtel HF. Prechtel's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2005;11(1):61-7.
55. Baumann T. *Atlas der Entwicklungsdiagnostik: Vorsorgeuntersuchungen von U1 bis U10/J1*: Thieme Georg Verlag; 2015.
56. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-22.
57. Baltzer J. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: das komplette Praxiswissen in einem Band ; 321 Tabellen*: Thieme; 2004.
58. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2008;1(1):11-22.
59. Holtermann H, Bühling KJ, Friedmann W. *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*: Elsevier Health Sciences Germany; 2012.
60. Mylonas P. DmKFDAGDI. Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. *DGGG*. 2010.
61. Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
62. Johnson CT, Farzin A, Burd I. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014;41(4):649-69.
63. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(6):941-8.
64. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;6:Cd002250.
65. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):e29-38.
66. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:Cd001058.

67. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(4):1019-27.
68. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd004454.
69. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;7:Cd003935.
70. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95(2):263-9.
71. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd004661.
72. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):354-64.
73. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(3):669-71.
74. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial\*. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(3):310-8.
75. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):895-905.
76. Rath PDmW. Tokolyse - Aktueller Stand. *Frauenarzt*. 2006;6:528-31.
77. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e6226.
78. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(5, Part 1):1020-37.
79. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. *DGGG*. 2006.
80. Berkman ND, Thorp Jr JM, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;188(6):1648-59.
81. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:Cd003927.
82. Kenyon AP, Peebles D. Myth: tocolysis for prevention of preterm birth has a major role in modern obstetrics. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011;16(5):242-6.
83. Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112 Suppl 1:118-21.
84. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1184-90.
85. Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; mit 257 Tabellen und 1417 Strukturformeln: Wiss. Verlag-Ges.; 2013.
86. Gynipral® 10 µg/2 ml-Ampullen. Available from: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/87/0-17687.pdf>.

87. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2:Cd004352.
88. Melin P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1993;7(3):577-600.
89. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille J-C, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(5):1173-83.
90. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;91(1):10-4.
91. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(2):133-42.
92. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;5:Cd002860.
93. Conde-Agudelo A, Romero R. TRANSDERMAL NITROGLYCERIN FOR THE TREATMENT OF PRETERM LABOR: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(6):551.e1-.e18.
94. Schleussner E, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S, et al. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;106(1):14-9.
95. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *American journal of perinatology*. 2016;33(3):229-35.
96. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;6:Cd002255.
97. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;6:Cd001992.
98. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):505.e1-13.
99. Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1350-3.
100. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;8:Cd001060.
101. Terrone DA, Rinehart BK, Kimmel ES, May WL, Larmon JE, Morrison JC. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1477-82.
102. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108.
103. Shim JY, Park YW, Yoon BH, Cho YK, Yang JH, Lee Y. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus

- ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113.
104. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(8):687-704.
105. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *Journal of perinatal medicine*. 2007;35(4):305-13.
106. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88.
107. Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J. [Effectiveness and safety of atosiban vs. pulsatile administration of fenoterol in the treatment of preterm labour]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2009;213(5):201-6.
108. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;98.
109. Moutquin J-M, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182.
110. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;6:Cd004452.
111. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1191-9.
112. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):484-90.
113. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The Canadian Preterm Labor Investigation Group. *The New England journal of medicine*. 1992;327.
114. Gynaecologists RCoOa. tocolysis for women in preterm labour. 2011.