

**Frühzeitiger Blasensprung vor 24
Schwangerschaftswochen:
neonatale Morbidität und Mortalität**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Verena Paulsen

aus Bad Honnef

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann
2. Gutachterin: Prof. Dr. Waltraut Maria Merz

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.07.2023

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Rainer Ganschow

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1. | Einleitung | 10 |
| 1.1 | Vorzeitiger Blasensprung | 10 |
| 1.1.1 | Definition, Epidemiologie und Ätiologie | 10 |
| 1.1.2 | Physiologische und morphologische Hintergründe | 10 |
| 1.1.3 | Diagnostik | 13 |
| 1.1.4 | Risikofaktoren | 14 |
| 1.1.5 | Komplikationen | 15 |
| 1.1.6 | Das fetale inflammatorische Response-Syndrom und die diagnostische Relevanz von Zytokin-Bestimmungen | 17 |
| 1.1.7 | Latenzzeit und Management | 19 |
| 1.2 | Die Rolle des Fruchtwassers | 22 |
| 1.2.1 | Allgemeine Grundlagen und Physiologie des Fruchtwassers | 22 |
| 1.2.2 | Polyhydramnion | 23 |
| 1.2.3 | Oligohydramnion | 23 |
| 1.3 | Lungenentwicklung | 26 |
| 1.3.1 | Surfactant | 28 |
| 1.4 | Wichtige neonatale Erkrankungen | 29 |
| 1.4.1 | Respiratory Distress Syndrom (RDS) | 29 |
| 1.4.2 | Pulmonale Hypoplasie | 30 |
| 1.4.3 | Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) | 31 |
| 1.4.4 | Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) | 33 |
| 1.4.5 | Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) | 33 |
| 1.4.6 | Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) | 34 |
| 1.4.7 | Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) | 34 |
| 1.5 | Prognose von Frühgeborenen und rechtliche Hintergründe | 35 |
| 1.6 | CRIB-Score | 36 |
| 1.7 | Fragestellung | 36 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2. | Material und Methoden | 38 |
| 2.1 | Patientenauswahl | 38 |
| 2.2 | Aufbau der Studie | 38 |
| 2.3 | Datenerfassung und untersuchte Parameter | 38 |
| 2.4 | Lungenfunktionsdiagnostik | 40 |
| 2.4.1 | Physiologische Grundlagen und Messparameter | 40 |
| 2.4.2 | Ventilationsstörungen | 42 |
| 2.4.3 | Durchführung der Bodyplethysmographie und Spirometrie | 43 |
| 2.4.4 | Prinzip der Ganzkörperplethysmographie | 44 |
| 2.4.5 | Prinzip der Spirometrie | 45 |
| 2.4.6 | Unterschiede zwischen Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie | 45 |
| 2.5 | Kaufman-Assessment-Battery for Children Test (Kaufman-ABC-Test) | 46 |
| 2.6 | Statistik | 47 |
| 2.7 | Ethikkommission | 47 |
| 3. | Ergebnisse | 48 |
| 3.1 | Daten der Mütter | 48 |
| 3.1.1 | Verläufe der vorangegangenen Schwangerschaften | 49 |
| 3.1.2 | Gestationsalter und vorzeitiger Blasensprung | 49 |
| 3.1.3 | Schwangerschaftsverlauf | 52 |
| 3.1.4 | Geburt | 54 |
| 3.2 | Daten der Neugeborenen | 56 |
| 3.2.1 | Mortalität | 56 |
| 3.2.2 | Allgemeine Daten | 58 |
| 3.2.3 | Komplikationen, Fehlbildungen und Erkrankungen | 64 |
| 3.2.3.1 | pulmonale Erkrankungen | 64 |
| 3.2.3.2 | kardiale Erkrankungen und Fehlbildungen | 69 |
| 3.2.3.3 | Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | 72 |
| 3.2.3.4 | Erkrankungen des ZNS | 73 |
| 3.2.3.5 | Infektionen | 75 |
| 3.2.3.6 | Hämatologie | 75 |
| 3.2.3.7 | Stoffwechsel | 76 |
| 3.2.3.8 | Erkrankungen und Fehlbildungen des Urogenitaltraktes | 76 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.2.3.9 | Fehlbildungen der Knochen und Gelenke | 76 |
| 3.2.3.10 | Erkrankungen der Augen | 78 |
| 3.2.3.11 | Weitere Auffälligkeiten | 78 |
| 3.2.4 | Postnatales Management | 78 |
| 3.2.4.1 | Beatmung, Sauerstofftherapie | 78 |
| 3.2.4.2 | Medikamente | 79 |
| 3.2.4.3 | Hüftscreening | 80 |
| 3.2.4.4 | Hörscreening | 80 |
| 3.3 | Lungenfunktionsdiagnostik | 81 |
| 3.4 | Kaufman-ABC-Test | 83 |
| 4. | Diskussion | 86 |
| 4.1 | Allgemeine Zusammenfassung | 86 |
| 4.2 | Mortalität und deren Einflussfaktoren | 87 |
| 4.3 | Neonatales Outcome | 91 |
| 4.3.1 | Pulmonale Erkrankungen (RDS, BPD) | 91 |
| 4.3.2 | Kardiale Erkrankungen und Fehlbildungen | 96 |
| 4.3.3 | Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | 97 |
| 4.3.4 | Neurologische Erkrankungen des ZNS | 97 |
| 4.3.5 | Infektionen | 99 |
| 4.3.6 | Fehlbildungen der Knochen und Gelenke | 100 |
| 4.3.7 | Erkrankungen der Augen | 100 |
| 4.4 | Postnatales Management | 101 |
| 4.5. | Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik | 101 |
| 4.6 | Ergebnisse des Kaufman-ABC-Tests | 102 |
| 4.7 | Stärken und Limitationen der Studie | 103 |
| 4.8 | Vergleich mit der publizierten größeren Kohorte | 104 |
| 5. | Zusammenfassung | 106 |
| 6. | Abbildungsverzeichnis | 108 |
| 7. | Tabellenverzeichnis | 109 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 111 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| AFV | Amnion Fluid Volume |
| ASD | Atriumseptumdefekt |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| β-HCG | beta-humane Choriongonadotropin |
| BPD | bronchopulmonale Dysplasie |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) |
| CRIB | Clinical Risk Index für Babies |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CTG | Kardiotokogramm |
| DEGUM | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. |
| Di-Di | diamnial-dichorial |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| FEV ₁ | Einsekundenkapazität |
| FiO ₂ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| FIRS | fetales inflammatorisches Response-Syndrom |
| FS | Fertigkeitenskala |
| FVC | forcierte Vitalkapazität |

| | |
|-------------------|---|
| HFOV | Hochfrequenzbeatmung (High Frequency Oscillation Ventilation) |
| ICSI | intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IFN β | Interferon β |
| IGFBP-1 | Insulin-like Growth Factor Binding Protein -1 |
| IL-1/ -6 | Interleukin-1 / -6 |
| IMBIE | Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie |
| ITGV | intrathorakale Gasvolumen |
| IVH | intraventrikulären Hämorrhagie |
| K-ABC | Kaufman-Assessment-Battery for Children Test |
| LDH | Laktat-Dehydrogenase |
| Lfd.-Nr. | laufende Nummer |
| LISA | Less Invasive Surfactant Administration |
| MEF | maximal expiratorischen Flüsse |
| MVP | Maximum vertical pocket |
| N | Anzahl |
| NEC | nekrotisierenden Enterokolitis |
| n. s. | nicht signifikant |
| NV | Sprachfreie Skala |
| PaCO ₂ | Kohlendioxidpartialdruck |
| PAMG-1 | Plazentares α -Mikroglobulin-1 |
| PARP | Poly (ADP-Ribose)-Polymerase |
| PDA | persistierender Ductus arteriosus Botalli |

| | |
|-----------------|--|
| PEF | Peak Expiratory Flow |
| PFO | persistierendes Foramen ovale |
| PPHN | persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| PPROM | vorzeitiger Blasensprung vor 37 Schwangerschaftswochen (<i>Preterm Premature Rupture Of Membranes</i>) |
| PROM | vorzeitiger Blasensprung (<i>Preterm Rupture Of Membranes</i>) |
| PVL | periventrikuläre Leukomalazie |
| R _{aw} | Atemwegswiderstand |
| RDS | akutes Atemnotsyndrom (<i>Respiratory Distress Syndrome</i>) |
| ROP | Frühgeborenenretinopathie / Retinopathia praematurorum (<i>Retinopathy Of Prematurity</i>) |
| RV | Residualvolumen |
| SED | Skala für einzelheitliches Denken |
| SERPINH1 | Serpin H1, Hitzeschockprotein 47 |
| SGD | Skala für gesamtheitliches Denken |
| SIF | Skala die intellektuellen Fähigkeiten |
| SIRS | systemisches inflammatorisches Response-Syndroms |
| SP | Surfactant Proteine |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| T4 | Thyroxin |
| TIMP-1 / -2 | tissue inhibitor of metalloproteinases 1 / 2 |
| TLC | totale Lungenkapazität |

| | |
|--------------|--|
| TNF α | Tumornekrosefaktor α |
| VC | Vitalkapazität |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| VLBW | Very Low Birth Weight |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| VT | Atemzugvolumen |
| ZAM | Zone der veränderten Morphologie („ <i>zone of altered morphology</i> “) |

1. Einleitung

1.1 Vorzeitiger Blasensprung

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Ein vorzeitiger Blasensprung (PROM, premature rupture of membranes) ist definiert als eine Ruptur der Amnionmembranen mindestens eine Stunde vor Geburt mit begleitendem Fruchtwasseraustritt. Davon abgeleitet spricht man von einem PPRM (preterm premature rupture of membranes), wenn sich dieser vor 37 Schwangerschaftswochen und ohne Wehentätigkeit ereignet. Ein extremer PPRM ist definiert als ein Blasensprung vor 26 Schwangerschaftswochen (Al Riyami et al., 2013; Caughey et al., 2008; Simhan und Canavan, 2005). Neben diesen Begriffen hat sich in der englischsprachigen Literatur der Begriff des „Midtrimester PROM“ etabliert, der einen Blasensprung mit 16 bis 26 Schwangerschaftswochen beschreibt. Hier handelt es sich um ein seltenes Ereignis, welches laut Studienlage mit einer Inzidenz von 0,65 % aller Schwangerschaften einhergeht (Schucker und Mercer, 1996).

Mead (1980) beschreibt den vorzeitigen Blasensprung als eine häufige Komplikation, die bei 10 % aller Schwangerschaften auftritt. Die Inzidenz des PPRM liegt bei 0,4-3 % aller Schwangerschaften und 30-40 % aller Frühgeburten (Maymon et al., 1998; Peaceman et al., 2015; Waters und Mercer, 2009; Waters und Mercer, 2011). Ein Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen ereignet sich bei 0,37 % aller Schwangerschaften (Waters und Mercer, 2009). Caughey et al. (2008) benennen einen vorzeitigen Blasensprung vor 37 Schwangerschaftswochen (PPROM) als Ursache für 18-20 % aller perinatalen Todesfälle in den USA.

1.1.2 Physiologische und morphologische Hintergründe

Der genaue Pathomechanismus des vorzeitigen Blasensprungs ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch zahlreiche Studien zu dieser Fragestellung. Dabei gelten Apoptose, oxidativer Stress, Freisetzung von Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen als wichtigste Faktoren zur Schwächung der Eihäute und damit für die Entwicklung eines Blasensprungs (Lannon et al, 2014; Strauss, 2013; Tchirikov et al., 2018).

Der fetale Anteil der Eihäute setzt sich aus Amnion und Chorion zusammen. Gebildet werden diese von einem komplexen Zellverband aus Trophoblasten, epithelialen und mesenchymalen Zellen, sowie einer kollagenen Matrix (Egarter, 2001; Lannon et al., 2014). Da das Amnion selbst keine Blutgefäße oder Nerven enthält, wird es über das Fruchtwasser versorgt (Parry und Strauss, 1998). Moore et al. (2006) beschreiben, dass die Eihäute separat nach Trennung voneinander reißen würden. Dabei rupturiert initial i.d.R. das Chorion (Moore et al., 2006).

Im Bereich der strukturell geschwächten fetalen Eihäute nach einem Blasensprung benennen Malak und Bell (1994) eine „Zone der veränderten Morphologie“ („zone of altered morphology“ (ZAM)) und stellen die Hypothese auf, dass in ihr die initiale Ruptur stattgefunden habe. Der Begriff der „Zone der veränderten Morphologie“ wurde in vielen Studien aufgegriffen (Mauri et al., 2013; Parry und Strauss, 1998; Strauss, 2013). Histologisch charakterisiert sich dieser Bereich durch gespaltenes Bindegewebe sowie deutliche Reduktion der Dicke und der Zellularität (McLaren et al., 1999).

Ein verminderter Kollagenanteil oder dessen veränderte Strukturen können die Belastbarkeit der Eihäute reduzieren und so einen vorzeitigen Blasensprung bewirken (Parry und Strauss, 1998). Ein Beispiel hierfür ist das Ehlers-Danlos-Syndrom, eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die auf einer Störung der Kollagensynthese beruhen und deren Inzidenz mit 1 zu 5000 beschrieben wird (Strauss, 2013). In einer Studie zeigt Barabas (1966), dass, von 18 am Ehlers-Danlos-Syndrom erkrankten Patienten, 13 bei vorzeitigem Blasensprung zu früh geboren wurden. Strauss (2013) berichtet von einem deutlich erhöhten Risiko eines vorzeitigen Blasensprunges (40-80 %) für Erkrankte an den autosomal dominanten Formen des Ehlers-Danlos-Syndroms.

In vielen Studien wurde der Einfluss der Matrix-Metalloproteinasen auf den physiologischen sowie auf den vorzeitigen Blasensprung untersucht. Es ist bekannt, dass eine erhöhte Konzentration einzelner Matrix-Metalloproteinasen bzw. ein Ungleichgewicht zwischen diesen und deren Inhibitoren TIMP-1 und -2 eine Kollagenolyse induzieren können. Dies ereignet sich physiologisch unter einsetzender Wehentätigkeit, kann aber auch durch Infektionen wie z. B. einer Chorioamnionitis ausgelöst werden (Egarter, 2001; Fortunato et al., 1997; Parry und Strauss, 1998). Draper et al. (1995) fanden eine erhöhte Aktivität von Proteasen, v.a. Matrix-Mettalloproteinasen, in untersuchten Frucht-

höhlen nach vorzeitigem Blasensprung. Vadillo-Ortega et al. (1995) zeigten erhöhte Konzentrationen der Matrix-Metalloproteinase-9 unter Wehentätigkeit. Athayde et al. (1998) berichten über erhöhte Konzentrationen von MMP-9 im Fruchtwasser bei Patienten mit vorzeitigem Blasensprung im Vergleich zu Schwangeren mit vorzeitigen Wehen jedoch intakten Eihäuten. Sie schlossen daraus, dass MMP-9 eine wichtige Rolle in der Pathogenese des vorzeitigen Blasensprungs einnimmt. Moore et al. (2006) berichten ebenfalls von Änderungen der Matrix-Metalloproteinase-9 und dem Inhibitor TIMP-3 sowie der PARP (Poly (ADP-Ribose) -Polymerase), einem Enzym der DNA-Reparatur, im Bereich der geschwächten Eihäute. Dies führe zu einem Remodeling des Kollagens sowie zur Apoptose. Dabei seien die auslösenden Faktoren bisher nicht geklärt. Anhand von in vitro Modellen konnte der Einfluss von TNF α und IFN β gezeigt werden (Moore et al., 2006).

Matrix-Metalloproteinasen verringern die Anzahl der Proteine der Extrazellulärmatrix, zu denen auch Kollagen zählt. Des Weiteren können sie Oberflächenrezeptoren der Zellen, wie z. B. den Fas-Rezeptor, spalten und dadurch eine Liganden-stimulierte Apoptose auslösen. Zusätzlich aktivieren Matrix-Metalloproteinasen Chemokine und Zytokine (Lannon et al, 2014). Die Matrix-Metalloproteinasen -1/ -2/ -3/ -8 und -9 wurden in den Eihäuten nachgewiesen (Moore et al., 2006). Dabei sind in den aktuellen Studien die Matrix-Metalloproteinasen -2 und -9 am besten untersucht und es zeigte sich, dass diese den Anteil von Kollagen Typ IV und V in der extrazellulären Matrix der Eihäute vermindern (Strauss, 2013). Allerdings wird auch die von Trophoblasten des Chorions gebildete Matrix-Metalloproteinase -8 sowie die von Mesenchymzellen des Amnions produzierte Matrix-Metalloproteinase -1 in Verbindung mit dem Blasensprung gebracht (Strauss, 2013).

Lei et al. (1996) untersuchten die Veränderungen der Eihäute an Ratten. Sie berichten über einem dem Blasensprung vorhergehenden programmierten Zelltod in dem betroffenen Areal, wodurch die Reißfestigkeit der Eihäute herabgesetzt sei. Die Apoptose kann u.a. durch intraamniotische Infektionen ausgelöst werden (Menon und Fortunato, 2014). Ein oxidativer Stress führt ebenfalls zur Verminderung der extrazellulären Matrix und somit zur Schwächung der Eihäute (Lannon et al, 2014).

Auch Überdehnung der Eihäute z. B. durch ein ausgeprägtes Polyhydramnion oder eine Mehrlingsschwangerschaft kann durch Freisetzung von Prostaglandin E₂ und Interleukin-8 einen vorzeitigen Blasensprung auslösen (Parry und Strauss, 1998).

Zahlreiche Studien untersuchten genetische Prädispositionen, die zu einer Verminderung verschiedener Bestandteile der extrazellulären Matrix der Eihäute führen. Beispiele hierfür sind Mutationen, die die Matrix-Metalloproteinasen oder SERPINH1 (Serpine H1, Hitzeschockprotein 47) betreffen (Romero et al., 2010). Die beschriebene veränderte Morphologie kann durch Reparaturmechanismen korrigiert werden, diese sind allerdings limitiert. Aktuell werden Antioxidantien, Wachstumsfaktoren und artifizielle extrazelluläre Matrix als protektive Faktoren zur Verhinderung eines vorzeitigen Blasensprunges diskutiert (Moore et al., 2006). Hierzu ist die Studienlage derzeit nicht ausreichend.

1.1.3 Diagnostik

Diagnostiziert wird ein vorzeitiger Blasensprung zunächst mittels Anamnese und klinischem Erscheinungsbild. Meist wird von der Schwangeren ein Fruchtwasseraustritt bemerkt. In der klinischen Untersuchung werden auf mögliche Erweiterung der Zervix und Fruchtwasserabgang geachtet. Zeigt sich ein sichtbarer Austritt von Fruchtwasser in der Spekulumuntersuchung, kann von einem Blasensprung ausgegangen werden. Manuelle abdominelle Kompression des Uterus kann den Austritt fördern. Zum Nachweis kann Indikator-Papier aufgrund der unterschiedlichen pH-Werte von Fruchtwasser und vaginalen Sekreten oder Urin hilfreich sein. In Bezug auf die drohende Frühgeburt sollten während der Untersuchung Kulturen auf *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* und B-Streptokokken angelegt werden (Caughey et al., 2008; Simhan und Canavan, 2005).

Zusätzlich gibt es zahlreiche biochemische Tests zum Nachweis des Fruchtwassers. Dabei kann die entnommene Probe auf folgende Parameter getestet werden:

- α -Fetoprotein (Garite und Gocke, 1990; Kishida et al., 1996; Ni et al., 2003)
- Fetales Fibronectin (Eriksen et al., 1992; Ragosch und Hundertmark, 1996)
- Insulin-like Growth Factor Binding Protein -1 (IGFBP-1) (Kubota und Takeuchi, 1998; Ragosch und Hundertmark, 1996)

- Plazentares α -Mikroglobulin-1 (PAMG-1) (Cousins et al., 2005)
- β -HCG (Anai et al., 1997; Kim et al., 2005)
- fetales Kreatinin (Gurbuz et al., 2004; Kafali und Oksüzler, 2007)

Van der Ham et al. (2011) zeigten mittels einer Zusammenschau veröffentlichter Studien über die einzelnen biochemischen Tests, dass von den genannten Tests keiner allein für die Diagnosestellung des Blasensprunges ausreichend sei. Allerdings seien sie in Kombination zur klinischen Untersuchung hilfreiche diagnostische Parameter.

Neben dem Nachweis dieser Proteine im Labor gibt es auch die Möglichkeit der Durchführung von Schnelltests. Dabei werden am häufigsten Bedside-Tests zum Nachweis von IGFBP-1 und PAMG-1 verwendet (van der Ham et al., 2012).

1.1.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren für einen vorzeitigen Blasensprung sind vorzeitige Plazentalösung, Zervixinsuffizienz, antepartale Blutungen im zweiten oder dritten Trimester, Nikotin- oder Drogenabusus, niedriger sozioökonomischer Status, choriodeziduale Infektion, vorzeitige Wehentätigkeiten oder vorzeitige Blasensprünge in vorangegangenen Schwangerschaften sowie der Status einer Mehrgebärenden (Harger et al, 1990; Simhan und Canavan, 2005; Waters und Mercer, 2009). Auch ein Trauma oder ein Polyhydramnion können einen Blasensprung auslösen (Schucker und Mercer, 1996). Weitere maternale Risikofaktoren sind Kortison-Therapie, Erkrankungen des Kollagensystems z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom, Anämie oder ein niedriger BMI (Tchirikov et al., 2018).

Zu iatrogenen Risikofaktoren zählen die Zerclage sowie eine Amniozentese (Waters und Mercer, 2009).

Kilpatrick et al. (2006) untersuchten in einer Studie die einzelnen Risikofaktoren. Dabei zeigten sich folgende Parameter als signifikante Risikofaktoren für einen frühzeitigen Blasensprung im Bereich von 14 bis 24 Schwangerschaftswochen:

- Frühgeburt oder vorzeitiger Blasensprung in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Zervixinsuffizienz

- Zerclage
- Nikotinabusus

Für infektiöse Ursachen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Kilpatrick et al., 2006).

In vielen anderen Studien werden dagegen eine intrauterine Infektion (v.a. bakterielle) als Hauptrisikofaktoren gesehen, die die Morbidität von Mutter und Kind beeinflussen (Simhan und Canavan, 2005; Waters und Mercer, 2011). So konnten aus Kulturen von Amniozentesen, die zum Zeitpunkt eines Blasensprunges ohne Wehentätigkeit durchgeführt wurden, in 25 % bis 40 % Bakterien nachgewiesen werden (Simhan und Canavan, 2005). Eine Chorioamnionitis zeige sich dabei zum Zeitpunkt des Blasensprunges in ein bis zwei Prozent der Fälle und entwickle sich bei drei bis acht Prozent im Verlauf (Simhan und Canavan, 2005). Hinweise auf ein Amnioninfektionssyndrom geben erhöhte Leukozytenwerte, Glukose-Konzentration und Gram-Färbungen. Auch das aus dem Blasensprung resultierende Oligohydramnion bedinge ein erhöhtes Risiko einer Infektion (Sherer et al., 1997).

1.1.5 Komplikationen

Sinham und Canavan (2005) beschreiben eine Assoziation des vorzeitigen Blasensprunges vor 37 Schwangerschaftswochen mit maternaler und neonataler Morbidität sowie Mortalität aufgrund von Nabelschnurkompression, neonataler Infektion, vorzeitiger Plazentalösung und Frühgeburt.

Zu den maternalen Komplikationen zählen v.a. die Infektionen. Waters und Mercer berichten über Inzidenzen von 37 % für eine Chorioamnionitis sowie 11 % für eine Endometritis (Waters und Mercer, 2009). In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen der verbleibenden Fruchtwassermenge nach Blasensprung und dem Risiko einer Chorioamnionitis beschrieben. Patientinnen, bei denen im Ultraschall ein Fruchtwassersaum von weniger als zwei Zentimeter Durchmesser gemessen werden konnte, erkrankten häufiger daran (69 %) als Patientinnen mit größeren Volumina des restlichen Fruchtwassers (24 %) (Hadi et al., 1994; Schucker und Mercer, 1996).

Zeichen für eine Chorioamnionitis sind fetale sowie maternale Tachykardien, maternales Fieber, druckschmerzhafter Uterus und ein übelriechendes Fruchtwasser. Im Labor zeigen sich erhöhte Leukozyten- und CRP-Werte.

Romero et al. (2015) fassen folgende Diagnosekriterien für eine Chorioamnionitis aus der aktuellen Studienlage zusammen:

- Maternale Temperaturerhöhung ($>37,8^{\circ}\text{C}$)

sowie Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Uteriner Druckschmerz
- Übelriechender vaginaler Ausfluss
- Maternale Leukozytose ($> 15.000/\text{mm}^3$)
- Maternale Tachykardie ($>100\text{bpm}$)
- Fetale Tachykardie ($>160\text{bpm}$)

Eine weitere diagnostische Option bietet die Amniozentese. Sie zählt aber nicht zum Standardvorgehen. Hier gelten erhöhte LDH und Leukozytenwerte sowie ein verringerter Glukoseanteil im Fruchtwasser als Hinweise auf eine Chorioamnionitis. Eine positive Kultur oder ein Nachweis von Bakterien mittels Gram-Färbung sind beweisend für dieses Krankheitsbild (Caughey et al., 2008; Naylor et al., 2001).

Die neonatalen Komplikationen sind unter anderem abhängig vom Gestationsalter. So ist für Geburten vor 24 Schwangerschaftswochen eine Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 23 % und 54 % beschrieben worden. Bei einem Gestationsalter von weniger als 22 Schwangerschaftswochen beträgt sie unter 20 % (Grisaru-Granovsky et al., 2003).

Zur neonatalen Morbidität zählen Gomez et al. (1998) typische Erkrankungen wie akutes Atemnotsyndrom (RDS), neonatale Sepsis, Pneumonie, bronchopulmonale Dysplasie (BPD), intraventrikulären Hämorrhagie (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL) oder nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).

Waters und Mercer (2009) fassen in ihrer Studie Ergebnisse zum vorzeitigen Blasensprung zum Zeitpunkt von 14 bis 24 Schwangerschaftswochen zusammen. Dabei starben 31,6 % der Feten/Frühgeborenen während der Schwangerschaft oder Geburt. Zu-

sätzlich konnte ein signifikanter Unterschied zwischen einem Blasensprung vor, beziehungsweise nach 22 Schwangerschaftswochen gezeigt werden. Es wurden folgende Komplikationen und ihre Häufigkeiten beobachtet: Atemnotsyndrom (RDS, 65,7 %), bronchopulmonale Dysplasie (BPD, 29,1 %), pulmonale Hypoplasie (19,2 %), Sepsis (18,6 %), nekrotisierenden Enterokolitis (NEC, 4,0 %), intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) Grad III-IV (5 %), Retinopathia praematurorum (ROP) Stadium III (4,6 %) und Kontrakturen (3,1 %).

1.1.6 Das fetale inflammatorische Response-Syndrom und die diagnostische Relevanz von Zytokin-Bestimmungen

In einer Studie von Gomez et al. (1998) wurde in 57,5 % der untersuchten Fälle mit vorzeitigem Blasensprung eine mikrobielle Besiedelung der Fruchthöhle nachgewiesen. Dieser Zusammenhang war signifikant ($p < 0,05$). Lee et al. (2010) beschreiben eine mikrobielle Besiedelung bei einem Drittel aller Geburten mit einem vorzeitigem Blasensprung. Romero et al. (2015) berichten nach Zusammenschau mehrerer Studien von intraamniotischen Infektionen in 20 bis 40 % der Fälle bei vorzeitigem Blasensprung und ermitteln in einer eigenen Studie einen Prozentsatz von 57,6 %. Zusätzlich konnten sie eine inverse Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Blasensprung und der Rate an intraamniotischen Infektionen durch mikrobielle Besiedelung belegen. Vorangegangene Studien zeigten ebenfalls diesen Zusammenhang (Shim et al., 2004).

Keime in der Fruchthöhle und im Fruchtwasser können auf den Feten übergehen und so ein fetales inflammatorisches Response-Syndrom (FIRS) auslösen, welches durch eine erhöhte Interleukin-6 Konzentration im fetalen Plasma diagnostiziert wird (Gomez et al., 1998; Lee et al., 2007). Lee et al. (2010) beobachteten ein vermehrtes Auftreten des FIRS unter bestehendem Oligohydramnion.

Der Begriff des fetalen inflammatorischen Response-Syndroms leitet sich vom Begriff des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) der Erwachsenenmedizin ab, ein Sepsis-ähnliches Krankheitsbild ohne nachweisbaren Keim.

Ein SIRS ist definiert durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Bedingungen:

- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie $>90/\text{Min}$
- Tachypnoe $>20/\text{Min}$ oder Hyperventilation mit einem $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$
- Leukozytose $>12.000/\text{mm}^3$ bzw. Leukopenie $< 4000/\text{mm}^3$ oder ein Anteil von mehr als 10 % an unreifen neutrophilen Granulozyten.

(vgl. Bone et al., 1992)

Während einer bestehenden systemischen inflammatorischen Reaktion werden Zytokine ausgeschüttet, die neben den immunmodulatorischen Wirkungen beim Feten auch Einfluss auf Organe wie z. B. Gehirn, Herz oder Lunge haben können. So kann u.a. eine verminderte renale Perfusion zu einer verringerten Urinausscheidung führen, welche wiederum ein Oligohydramnion bedingen kann (Lee et al., 2010; Park et al., 2001).

Mehrere Studien beschreiben eine Beziehung zwischen Interleukin-6 (IL-6) im fetalen Plasma und dem Grad der neonatalen Morbidität (Goepfert et al., 2004; Gomez et al., 1998). Gomez et al. (1998) definieren eine Interleukin-6-Plasmakonzentration von mehr als 11 pg / ml als Marker für ein signifikant höheres Risiko für die genannten neonatalen Komplikationen, v.a. für das Atemnotsyndrom (RDS) und die neonatale Sepsis. Der signifikante Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und neonataler Sepsis wurde in weiteren Studien beschrieben (Hatzidaki et al., 1984).

Poralla et al. (2012) zeigten eine signifikante Verminderung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, X) unter erhöhten Interleukin-6 Werten. Dies kann im Verlauf eine intraventrikuläre Blutung begünstigen. Dementsprechend werden erhöhte Werte für Interleukin-6 im Nabelschnurblut und im neonatalen oder maternalen Plasma bei vorhandener intraventrikulärer Blutung (IVH) beschrieben (Heep et al., 2003; Poralla et al., 2012; Sorokin et al., 2010).

Neben Interleukin-6 spielt Interleukin-8 eine wichtige Rolle. In der Schwangerschaft findet man im dritten Trimenon erhöhte Konzentrationen von Interleukin-8 (Barclay et al., 1993; Maradny et al., 1995). Zusätzlich ist bekannt, dass u.a. die Zervix selbst Interleukin-8 bilden kann und es werden erhöhte Konzentrationen dieses Zytokins nach Dehnung der Membranen beschrieben (Dowd et al., 2001; Maradny et al., 1995). Allgemein wird Interleukin-8 in diversen Zellen, so auch in Dezidua, Chorion und Amnion gebildet

(Stierner et al., 1997). Ito et al. (1994) zeigen in einer Studie an Ratten, dass Interleukin-8 durch Progesteron supprimiert wird.

Allgemein wurde ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen im Fruchtwasser und der Entwicklung von chronischen Lungen- sowie zerebralen Erkrankungen v.a. der Zerebralparese beschrieben (Chaiworapongsa et al., 2008). So ist bekannt, dass Interleukin-1 (IL-1) und der Tumornekrosefaktor einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben und u.a. eine Somnolenz auslösen können (Gomez et al., 1998). Prostaglandin E, dessen Synthese u.a. mittels IL-1 induziert wird, kann atemdepressiv wirken (Gomez, Romero et al., 1998). Yoon et al. (1997) zeigten einen Zusammenhang zwischen Interleukin-1 β , IL-6 und TNF α und dem Auftreten von Leukomalazien sowie der Entwicklung von Zerebralparesen.

1.1.7 Latenzzeit und Management

Eine Verlängerung der Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt kann gerade bei geringem Gestationsalter die Morbidität verringern, jedoch birgt dies Risiken wie Nabelschnurvorfälle, vorzeitige Plazentalösung, perinatale Infektionen bis hin zur neonatalen Sepsis und Entwicklung neurologischer Erkrankungen wie der Zerebralparese (Peaceman et al., 2015; Simhan und Canavan, 2005).

Schucker und Mercer (1996) beschreiben eine durchschnittliche Latenzzeit von 6,6 Tagen bei einem Blasensprung vor 26 Schwangerschaftswochen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 %. In diesem Kollektiv zeigen weniger als 15 % der Fälle eine geringe Morbidität. Weiterhin wird in der Studie eine Abnahme der Latenzzeit bei steigendem Gestationsalter gezeigt.

Die inverse Korrelation zwischen Gestationsalter und Latenzzeit wurde in vielen weiteren Studien beschrieben (Dale et al., 1989; Parry und Strauss, 1998; Peaceman et al., 2015). So geben Dale et al. (1989) eine durchschnittliche Latenzzeit von 12 Tagen bei einem Blasensprung zwischen 22 und 26 Schwangerschaftswochen im Vergleich zu vier Tagen bei 32 bis 34 Schwangerschaftswochen an.

Falk et al. (2004) untersuchten das Outcome bei vorzeitigen Blasensprüngen vor 24 Schwangerschaftswochen. Dabei wurde ebenfalls eine Senkung der Komplikationen

und der Mortalitätsrate bei steigender Schwangerschaftswoche zum Ereignis des Blasensprunges beschrieben. So wurden 20 Schwangerschaftswochen als Wendepunkt genannt, der mit geringeren Mortalitätsraten sowie weniger Langzeitkomplikationen einhergehe.

Weitere Einflussfaktoren, die die Latenzzeit verkürzen, sind ein ausgeprägtes Oligohydramnion, ein verdünntes Myometrium sowie Mehrlingsschwangerschaften (Caughey et al., 2008). Die dabei eingesetzten Medikamente zur Tokolyse haben nur einen limitierten Effekt. In diversen Studien konnte die wirksame Verlängerung der Latenzzeit durch Tokolytika nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich keine signifikante Beeinflussung des perinatalen Outcomes (Christensen et al., 1980; How et al., 1998; Levy und Warsof, 1985; Simhan und Canavan, 2005). Signifikant zeigt sich eine Tokolyse zur Verlängerung der Latenzzeit um 24 bis 48 Stunden um eine Lungenreifetherapie und die Gabe von Antibiotika durchzuführen (Naylor et al., 2001).

Auch der Einsatz von Antibiotika zur Verhinderung von perinatalen Infektionen zeigte in vielen Studien einen positiven Effekt. Es zeigte sich eine Verlängerung der Latenzzeit mit gleichzeitiger Reduktion der maternalen sowie der u.a. vom Gestationsalter abhängigen neonatalen Morbidität z. B. durch Verringerung von neonataler Sepsis, Pneumonie, RDS, IVH und Chorioamnionitis (Fuhr et al., 2006; Mercer, 1998; Singh und Mercer, 2011).

Yudin et al. (2009) sehen v. a. einen Nutzen in der prophylaktischen Gabe von Antibiotika bei einem Blasensprung vor 32 Schwangerschaftswochen, insbesondere sofern noch keine Wehen eingetreten sind, um die Schwangerschaft zu verlängern und somit die maternale und neonatale Morbidität zu verringern. Auch Kenyon et al. (2013) beschreiben einen positiven Effekt vom Einsatz von Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung auf die maternale und neonatale Morbidität.

Die deutsche AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ empfiehlt eine prophylaktische Antibiotikagabe bei vorzeitigem Blasensprung zwischen 24+0 und 33+6 Schwangerschaftswochen, sowie ebenfalls zwischen 22+0 und 23+6 Schwangerschaftswochen, sofern eine Maximaltherapie gewünscht ist. Es wird eine Kombination aus einem Penicillin und einem Makrolid empfohlen. Der Einsatz von einer Kombination

aus Amoxicillin und Clavulansäure sollte vermieden werden, da unter dieser Therapie ein vermehrtes Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis beschrieben wurde (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), 2019; Kenyon et al., 2013).

Ebenfalls ist eine Antibiotikagabe bei einem positiven oder unbekanntem Status von Streptokokken der Gruppe B indiziert (Simhan und Canavan, 2005). Caughey et al. (2008) empfehlen bei positivem Nachweis von B-Streptokokken die intravenöse Gabe von Penicillin spätestens vier Stunden vor Geburt, beziehungsweise die Gabe eines intravenösen Breitspektrum-Antibiotikums bei einer diagnostizierten Chorioamnionitis.

Ebenfalls zeigt sich eine signifikante Verringerung pulmonaler neonataler Komplikationen durch eine Lungenreifetherapie mit Glukokortikoiden (Simhan und Canavan, 2005). Crowley (1995) konnte in einer Meta-Analyse eine Reduktion der Inzidenz des akuten Atemnotsyndroms um 50 % unter antenataler Kortisontherapie zeigen, jedoch ohne Beeinflussung der Inzidenz einer bronchopulmonalen Dysplasie. Zusätzlich wurde ein vermindertes Auftreten von nekrotisierenden Enterokolitiden und periventrikulärer Blutungen nachgewiesen.

In Deutschland gilt nach aktueller Leitlinie der AWMF eine zweimalige Gabe von 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden als Standard zur Lungenreifetherapie bei einem Blasensprung vor 34+0 Schwangerschaftswochen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), 2019). In einigen Studien konnte durch die Lungenreifetherapie eine verringerte Rate von RDS, IVH, NEC, perinataler und neonataler Mortalität und systemischen Infektionen in den ersten 48 Lebensstunden sowie eine verringerte maschinelle Beatmungszeit gezeigt werden (Caughey et al., 2008; Roberts et al., 2017; Vidaeff et al., 2011).

Zur Frage nach dem optimalen Geburtszeitpunkt gibt es viele Überlegungen. Hinsichtlich der Lungenreife empfiehlt sich die Verlängerung der Schwangerschaft auf 32 bis 34 Schwangerschaftswochen sofern keine Risikofaktoren wie Infektionen bestehen (Simhan und Canavan, 2005).

1.2 Die Rolle des Fruchtwassers

1.2.2 Allgemeine Grundlagen und Physiologie des Fruchtwassers

Ein Teil des Fruchtwassers stammt aus dem mütterlichen Blut und wird über das Amnionepithel sezerniert. Der Fetus trägt mit zunehmender Entwicklung einen großen Anteil dazu bei (Harman, 2008; Sadler, 2008a). So stammt der ganz überwiegende Teil des Fruchtwassers in der letzten Schwangerschaftshälfte aus sekretierter Lungenflüssigkeit und produziertem Urin des Feten (Beall et al., 2007). Dabei werden von diesem am Ende der Schwangerschaft circa 400 ml bis hin zu einem Liter pro Tag getrunken und ein geringer Anteil aspiriert (Harman, 2008; Sadler, 2008a).

Das Fruchtwasser besteht zum größten Teil aus Wasser und Elektrolyten, enthält aber auch Glucose, abgeschilferte fetale Epithelien, bakterizid wirkende Proteine sowie Lipide aus der Lunge des Feten. Das Fruchtwasservolumen nimmt mit fortschreitendem Gestationsalter zu. In der zehnten Woche entspricht es 30 ml und steigt dann auf 350 ml mit 20 Wochen und 800 bis 1000 ml mit 37 Wochen an (Sadler, 2008a). Dementsprechend können unterschiedliche Faktoren von mütterlicher aber auch fetaler Seite die Fruchtwassermenge variieren, wobei das Volumen des Fruchtwassers mit der perinatalen Mortalität und Morbidität korreliert (Harman, 2008).

Eine wesentliche Aufgabe des Fruchtwassers ist der Schutz des Feten. Das Fruchtwasser wirkt als Stoßpuffer und schützt den Feten vor Verletzungen und Kompressionen im Amnion sowie Verwachsungen mit diesem. Zusätzlich bietet es ihm Bewegungsfreiheit, sodass bei ausreichender Menge von Fruchtwasser der Fetus genug Platz für die Ausbildung des Bewegungsapparates hat. Auch wirkt das Fruchtwasser bakteriostatisch und anti-inflammatorisch und schützt somit den Feten vor Infektionen (Harman, 2008; Sadler, 2008a).

Das Fruchtwasser hat auch eine wichtige Funktion im fetalen Stoffwechsel. Durch Aspiration ist es ein essenzieller Bestandteil der Lungenflüssigkeit und ist für eine regelhafte Lungenentwicklung unverzichtbar. Weiterhin unterstützt es den Feten in der Thermoregulation (Harman, 2008). Nicht zu vergessen ist, dass eine ausreichende Menge von Fruchtwasser dem Fetus das Üben lebenswichtiger Funktionen wie Atmen, Schlucken, Bewegen und Schreien ermöglicht (Harman, 2008). Während des Geburtsvorgangs

wirkt die Amnionflüssigkeit ebenfalls auf die Eröffnung des Zervikalkanals, sofern die Membranen noch intakt sind (Sadler, 2008a).

1.2.3 Polyhydramnion

Ab einer Menge von 1500 bis 2000 ml spricht man von einem Polyhydramnion. Verursacht werden kann dies durch Fehlbildungen im Bereich des fetalen Gastrointestinaltraktes oder des zentralen Nervensystems, die den Schluckakt beeinträchtigen. Ein Polyhydramnion ist häufig ein erster Hinweis auf Ösophagusatresien, ösophago-tracheale Fisteln, Duodenalatresien oder auf einen Anenzephalus (Harman, 2008). Ebenfalls kann eine erhöhte Fruchtwassermenge durch eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte oder Polyurie aufgrund Nierenveränderungen oder Hirnverletzungen bedingt sein. Zahlreiche neurologische Erkrankungen fallen bei reduziertem Muskeltonus des Feten durch die Entwicklung eines Polyhydramnions auf. Eine durch fetale Hyperglykämie herbeigeführte Polyurie bei maternalem oder fetalem Diabetes kann ein weiterer Auslöser eines Polyhydramnions sein (Harman, 2008).

Therapeutisch kann die Fruchtwassermenge durch Punktion vermindert werden. Auch gibt es verschiedene Studien zur Gabe von Indometacin, dessen renovaskulärer Effekt die fetale Urinproduktion und somit die Fruchtwassermenge reduziert. Allerdings wurde der therapeutische Effekt bisher noch nicht vollständig mittels Studien untersucht (Harman, 2008). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass unter einer Therapie mit Indometacin von einem vermehrten Auftreten von nekrotisierenden Enterokolitiden, schweren intraventrikulären Hämorrhagien sowie periventrikulären Leukomalazien berichtet wurde (Amin et al., 2007; Hammers et al., 2015; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2018).

1.2.4 Oligohydramnion

Von einem Oligohydramnion spricht man ab einer Menge von 200 ml Fruchtwasser oder weniger. Hierfür gibt es viele Ursachen. So kann es z. B. sekundär aus einem frühzeitigen oder iatrogen bedingten Blasensprung resultieren. Jedoch kann es auch ein Zeichen einer Nierendysplasie beziehungsweise –agenesie sein. Das Oligohydramnion, welches sich meist im dritten Trimenon manifestiert, ist dann durch eine Oligo- oder Anurie des Feten bedingt.

Zur Diagnostik und Beurteilung eines Oligohydramnions ist die Kenntnis des Fruchtwasservolumens (AFV: Amnion Fluid Volume) sowie des MVP (Maximum vertical pocket) hilfreich. Harman et al. beurteilen ein MVP von weniger als zwei Zentimetern als signifikanten diagnostischen Marker für ein Oligohydramnion (Harman, 2008).

Die Auswirkungen eines Oligohydramnions können am besten anhand des Potter-Syndroms betrachtet werden. Dieses Syndrom ist nach der amerikanischen Ärztin Edith L. Potter benannt, die 1946 erstmals den Zusammenhang von bilateraler Nierenagenesie und Lungenhypoplasie sowie fazialen und anderen Fehlbildungen beschrieb (Dunn, 2007).

In ihrem betrachteten Kollektiv war die Anzahl der männlichen Betroffenen signifikant erhöht und es zeigte sich bei allen untersuchten Feten beziehungsweise Neugeborenen mit bestätigter bilateraler Nierenagenesie eine Hypoplasie der Lunge sowie bestimmte Gesichtszüge, die als „Potter-Facies“ benannt sind. Dazu gehört unter anderem eine Kombination aus Hypertelorismus, Epikanthus, einer abgeflachten Nase, Mikrognathie, sowie vergrößerte dysplastische Ohren. Zusätzlich traten häufig skelettale Fehlbildungen insbesondere der Extremitäten wie z. B. ein Pes equinovarus auf (Dunn, 2007).

Auch in späteren Publikationen zeigen sich ähnliche Beobachtungen.

Die nicht renalen Fehlbildungen wurden als Konsequenz der durch das Oligohydramnion bedingten Raumenge gesehen (Thomas und Smith, 1974).

In der Literatur sind sieben Fälle beschrieben, die eine protektive Wirkung einer adäquaten Fruchtwasserproduktion eines monoamnioten monochorioten Zwillings in Bezug auf die Entwicklung des anderen an Potter-Syndrom oder an hochgradigen Nierenfunktionsstörungen erkrankten Zwillings nachweisen (Cilento et al., 1994; Karellas et al., 2005; Klinger et al., 1997; Koffler et al., 1978; Mauer et al., 1974; McNamara et al., 1995; Perez-Brayfield et al., 2004). Berichtet wurde über monoamniote monochoriote Zwillinge, von denen jeweils einer an Nierendysplasie beziehungsweise Nierenagenesie erkrankt war. Dieser Zwilling war nicht in der Lage, Fruchtwasser zu produzieren, was unter anderen Umständen wie z. B. einer diamnioten oder einer Einlings-Schwangerschaft zwingend zu einem Oligohydramnion führen würde. In keinem dieser Beispiele erkrankte ein Zwilling an einer Lungenhypoplasie.

Dies lässt vermuten, dass eine adäquate Fruchtwassermenge im Kontext mit der Lungenentwicklung steht. Auch waren die weiteren extrarenalen typischen Fehlbildungen des Potter-Syndroms hier gering bis nicht ausgeprägt.

Diese Beispiele zeigen den engen Zusammenhang zwischen einer adäquaten Fruchtwassermenge und der regelrechten Entwicklung des Feten. Zusätzlich zeigen sie indirekt, dass Lungenhypoplasie oder skelettale Fehlbildungen, wie sie beim Potter-Syndrom auftreten, eine sekundäre Folge des Oligohydramnions sein können (Karellas et al., 2005; Klinger et al., 1997; McNamara et al., 1995; Moessinger et al., 1986; Perez-Brayfield et al., 2004; Takahashi et al., 2002).

Ein besonderer Verlauf wird von Takahashi et al. (2002) beschrieben. Bei einer zuvor diamnioten monochorialen Schwangerschaft mit einem an dysplastischen bzw. aplastischen Nieren erkranktem Zwilling mit bestehendem Oligohydramnion ab 16 Wochen rupturiert spontan das Amnionseptum mit 20 Schwangerschaftswochen. Ab dem Zeitpunkt liegt eine adäquate Fruchtwassermenge vor. Der erkrankte Zwilling weist nach der Geburt zahlreiche Fehlbildungen auf wie z. B. eine Lungenhypoplasie und VACTERL-Assoziation. Trotz Maximaltherapie verstarb der Patient am dritten Lebenstag. Als Todesursache wird ein schweres Pneumomediastinum angegeben (Takahashi et al., 2002).

Der Zeitpunkt zwischen 16 und 20 Schwangerschaftswochen wird als wichtiger Abschnitt der Lungenentwicklung gesehen, in der ein Oligohydramnion eine Lungenhypoplasie bedingen könnte (Lauria et al., 1995). Der größte inhibitorische Effekt des Oligohydramnions auf die Lungenentwicklung besteht laut Moessinger et al. (1986) zum Zeitpunkt der ersten Hälfte der kanalikulären Phase, die dem oben genannten Zeitraum von 16 bis 20 Wochen entspricht.

Mögliche Ursachen für die Entwicklung einer durch ein Oligohydramnion bedingten Lungenhypoplasie bei bilateraler Nierenagenesie können sein:

- Thorakale Kompression
- Verhinderte/ verringerte Atembewegung
- Verringerter Trachealtonus
- Verlust der Lungenflüssigkeit

(Lauria et al., 1994; Nicolini et al., 1989; Perez-Brayfield et al., 2004)

Wie wichtig fetale Atemmanöver sind, wird durch Betrachtung von Fällen sichtbar, bei denen diese durch Nervenschädigungen im Bereich des Nervus phrenicus nicht durchführbar sind. In Studien, in denen diese Situation experimentell an Schafen simuliert wurde, zeigte sich ein vermindertes Gewicht der Lungen sowie ein herabgesetztes Volumen der Flüssigkeit in den Lungen (Adzick et al., 1984; Fewell et al., 1981; Liggins et al., 1981). Es wird vermutet, dass durch die Dehnung der Lunge während der fetalen Inspiration Wachstumsreize freigesetzt werden (Wauer et al., 2004a).

Weiterhin resultiert aus dem Oligohydramnion ein verringertes Volumen der Fruchthöhle. Dies führt u.a. zu fetaler Kompression und so bezogen auf den intrathorakalen Raum zum einem zur Behinderung des Wachstums der Lunge, zum anderen zur Erschwerung der für die Entwicklung wichtigen Atemmanöver (Adzick et al., 1984). Außerdem ist der Fetus durch die geringe Menge des Fruchtwassers in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt, weshalb die Entwicklung des Muskel- beziehungsweise Knochensystems gestört sein kann. Dies erklärt das häufige Auftreten von Klumpfüßen, anderen Fehlbildungen der Extremitäten oder Schiefhalsbildungen unter einem Oligohydramnion.

Weiterhin wird die Hypothese aufgestellt, dass die Lungenflüssigkeit selbst und dementsprechend auch das Fruchtwasser Wachstumsstimuli für die Lungenreife enthalten (Wauer et al., 2004a).

Wie die oben genannten Beispiele zeigen, sind die aus einer zu geringen Fruchtwassermenge entstehenden Komplikationen abhängig von dem Zeitpunkt des Auftretens dieses Oligohydramnions in der Schwangerschaft.

1.3 Lungenentwicklung

Zum Verständnis der möglichen Komplikationen für die pulmonale Entwicklung bei Fruchtwassermangel sind Kenntnisse über die Entwicklung der Lunge eine wichtige Voraussetzung. Diese gliedert sich in fünf Phasen: die embryonale, die pseudoglanduläre, die kanalikuläre, die sakkuläre und die alveoläre Phase (Sadler, 2008b; Vogel, 2004).

In der embryonalen Phase bildet sich die Lunge und es entstehen Lappen- und Segmentbronchien sowie bronchoalveoläre Einheiten. Die Phase dauert bis zehn Schwangerschaftswochen an.

Die pseudoglanduläre Phase schließt sich bis 17 Schwangerschaftswochen an. Hier stehen das dichotome Wachstum und die Vaskularisierung der Bronchien im Vordergrund.

In der darauffolgenden kanalikulären Phase bilden sich Azini.

Ab 24 Schwangerschaftswochen schließt sich die sakkuläre Phase an, in der sich neben den Sakkuli auch Pneumozyten Typ I ausbilden, welche Bestandteil der Luft-Blut-Schranke sind. Dies ist schon ab 19 bzw. 20 Schwangerschaftswochen nachweisbar, ein effektiver Gaswechsel jedoch erst mit 22 bis 24 Wochen möglich (Sadler, 2008b; Vogel, 2004).

Ab circa 24 bis 25 Schwangerschaftswochen schließt sich der letzte Abschnitt der Fetalperiode an, die alveoläre Phase. Im Vordergrund dieses Abschnitts stehen zwei Bereiche: Die Ausbildung der Alveolen, sowie die Zunahme der Kapillardichte. Erst ab dem siebten Monat sind ausreichend Alveolen gebildet und mit Kapillaren verknüpft, sodass ein pulmonaler Gasaustausch ermöglicht wird. Dieser Prozess reift bis zum Ende der Schwangerschaft weiter. Surfactant wird circa ab 28 Schwangerschaftswochen produziert. Es ist aber erst nach 33 bzw. 34 Wochen ausreichend Surfactant vorhanden, um die Oberflächenspannung soweit herunterzusetzen, dass ein Kollabieren der Alveolen verhindert werden kann. Frühgeborene vor dem siebten Schwangerschaftsmonat bilden noch kein oder nicht genügend Surfactant, sodass die Lungenfunktion gestört ist. Surfactantmangel führt zu hoher Oberflächenspannung an der Grenze zwischen intrapulmonalem Flüssigkeitsfilm und der Luft, wodurch die Atelektasenbildung begünstigt und der alveoläre Gasaustausch verhindert wird. Dies ist die pathophysiologische Grundlage eines Atemnotsyndroms des Frühgeborenen (RDS) (Duncker und Kummer, 2003; Sadler, 2008b; Stevens, 2004).

1.3.1 Surfactant

Surfactant ist ein Antiatektasefaktor und wird im endoplasmatischen Retikulum der Pneumozyten Typ II ab 28 Schwangerschaftswochen gebildet. Er ist ein wesentlicher Faktor für die Lungenreife (Sadler, 2008b; Smith et al., 2010; Stevens, 2004). Neben der Hauptaufgabe von Surfactant im Sinne der Reduktion der Oberflächenspannung der Lunge und damit verbundener Verhinderung eines Kollapses der Alveolen spielt er eine wichtige Rolle in der angeborenen Immunabwehr und dem Schutz vor Entzündung und Remodeling der Lunge (Stevens, 2004; Whitsett, 2010).

Surfactant besteht zu 90 % aus Lipiden. Die restlichen 10 % werden von Surfactant Proteinen (SP) gebildet (SP-A, SP-B, SP-C und SP-D) (Stevens, 2004). Dabei spielen SP-A und –D eine wesentliche Rolle als Kollektine im angeborenen Immunsystem. So können sie z. B. Pathogene aggregieren oder an deren Oberfläche binden und mittels CD-14 und Toll-like-Rezeptoren Makrophagen aktivieren (Stevens, 2004; Whitsett, 2005). SP-B und SP-C spielen im intrinsischen System ebenfalls wichtige Rollen u.a. durch Bindung an Lipopolysaccharide (Whitsett, 2010). Weiterhin ist bekannt, dass SP-A und –B an der Bildung von tubulärem Myelin beteiligt sind (Whitsett et al., 2015).

Wie wichtig die Rolle der Surfactant-Proteine in Bezug auf die Lungenentwicklung sowie die allgemeine Lungenfunktion ist, wird beim Betrachten der Auswirkungen von Mutationen in ihrer Primärstruktur deutlich. So können z. B. bei Mutationen des SP-B oder –C ein akutes Atemnotsyndrom oder chronische interstitielle Lungen-erkrankungen auftreten (Whitsett und Weaver, 2002; Whitsett et al., 2015).

Glukokortikoide stimulieren Schlüsselenzyme der Surfactantsynthese, weshalb sie sich zur Lungenreifeinduktion eignen. Jedoch ist bekannt, dass medikamentöse Glukokortikoide zum Ende der Schwangerschaft an dieser Wirkung verlieren. In der Literatur wird der Bereich von 26 bis 34 Schwangerschaftswochen als besonders erfolgreich für die Induktion der Lungenreife angegeben (Stevens, 2004).

1.4 Wichtige neonatale Erkrankungen

1.4.1 Respiratory Distress Syndrom (RDS)

Das akute Atemnotsyndrom oder auch Respiratory Distress Syndrom (RDS) genannt, ist eine häufige neonatale Komplikation. Ursache ist ein Mangel an Surfactant in einer strukturell unreifen Lunge. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1959 von Avery und Mead beschrieben (Avery und Mead, 1959). Der Surfactantmangel ist primär bedingt durch fehlende oder insuffiziente Synthese v.a. bei unreifen Frühgeborenen oder resultiert sekundär aus einer verminderten Bildung, die u.a. durch Hypoxie oder Azidose vermittelt sein kann. Aktuell gelten v.a. noch nicht vollständig gebildete Surfactant-Lipide und -Proteine bei Frühgeborenen als Ursache eines insuffizienten Surfactants und damit als mögliche Auslöser eines akuten Atemnotsyndroms (Whitsett et al., 2015).

Der aus dem Surfactantmangel resultierende höhere Beatmungsdruck führt zu Epithelläsionen der terminalen Atemwege. Histologisch zeigen sich hyaline Membranen, Atelektasen und interstitielle Ödeme (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2017; Wauer et al., 2004b).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Atemnotsyndroms sind ein Gestationsalter unter 38 Schwangerschaftswochen, Geburt per Sectio, männliches Geschlecht, sowie ein mütterlicher Diabetes mellitus (Gower und Noguee, 2011).

Als diagnostische Hinweise für ein Atemnotsyndrom gelten expiratorisches Stöhnen, Tachypnoe, Dyspnoe, Einziehungen und erhöhter Sauerstoffbedarf. Mittels einer Röntgenaufnahme des Thorax wird die Diagnose gesichert. Dabei werden unterschiedliche Schweregrade unterteilt.

Als therapeutische Maßnahme ist neben einer suffizienten Beatmung die intratracheale Gabe von Surfactant möglich. Lange wurde dies daher nur bei intubierten Frühgeborenen durchgeführt, alternativ über das INSURE-Verfahren, sprich Intubation zur Surfactantgabe und anschließender Extubation. Durch die mittlerweile sehr bewährte Applikationsform LISA (Less Invasive Surfactant Administration) ist die Surfactantapplikation auch am spontanatmenden Kind möglich. Hier wird Surfactant über eine dünne Sonde direkt in die Trachea appliziert, im Anschluss wird die Sonde direkt wieder ent-

fernt (Herting et al., 2019, Kribs et al., 2007). In randomisierten Studien konnte eine niedrigere Beatmungsrate bei Frühgeborenen nach Surfactantapplikation mittels LISA gezeigt werden (Göpel et al., 2011; Kribs et al., 2015). Zusätzlich wird ein verbessertes sekundäres Outcome (verminderte Raten an schweren intraventrikulären Hämorrhagien und Pneumothoraces) beschrieben (Isayama et al, 2016; Kribs et al., 2015).

1.4.2 Pulmonale Hypoplasie

Die pulmonale Hypoplasie ist eine weitere Komplikation der Frühgeburt. Ihre Mortalität wurde in diversen Studien untersucht und z. B. von Schucker und Mercer mit 70 % angegeben (Schucker und Mercer, 1996). Hierbei korreliert das Ausmaß der Hypoplasie u.a. mit dem Zeitpunkt des Blasensprunges (Vergani et al., 1994). Schwerwiegende Ausprägungen werden v.a. in der pseudoglandulären (8-16 SSW) und der kanalikulären Phase (17-28 SSW) beobachtet. Ein letaler Verlauf wird nach einem Blasensprung in 26 Schwangerschaftswochen hingegen nur selten beobachtet (Schucker und Mercer, 1996; Waters und Mercer, 2009).

Ein Oligohydramnion wird in vielen Studien als Risikofaktor für eine pulmonale Hypoplasie benannt. Rotschild et al. (1990) berichten, dass bei bestehendem Oligohydramnion eine pulmonale Hypoplasie in 20,9 % der Fälle aufgetreten sei, im Vergleich zu 6,7 % der Fälle, bei denen trotz vorzeitigem Blasensprung das Fruchtwasservolumen unauffällig gewesen war. Dabei korreliert das Ausmaß eines Oligohydramnions mit der Entwicklung und Schwere einer pulmonalen Hypoplasie (Schucker und Mercer, 1996; van Teeffelen et al., 2010). Jelin et al. (2021) sehen in einer beobachteten Kohorte von Kindern mit renal bedingtem Anhydramnion eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der pulmonalen Hypoplasie sowie der Dauer des Anhydramnions.

Bezüglich der Inzidenz dieser Komplikation variieren die Angaben in diversen Studien zwischen 1 % und 48 % (Blott et al., 1988; Grisaru-Granovsky et al., 2008; Schucker und Mercer, 1996; van Teeffelen et al., 2010). Bei vorzeitigem Blasensprung an der Grenze der Lebensfähigkeit trete eine pulmonale Hypoplasie in neun bis 20 % der Fälle auf (Waters und Mercer, 2009).

Folgende Faktoren sind mit dem Auftreten einer pulmonalen Hypoplasie assoziiert:

- Zeitpunkt des Blasensprunges (vulnerable Phase: 15 – 28 Schwangerschaftswochen)
- Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt
- Verbleibendes Restvolumen des Fruchtwassers im Amnion (Winn et al., 2000)

Das zentrale Problem der pulmonalen Hypoplasie liegt in einer gestörten Proliferation der Alveoli und einem damit verbundenen geringeren Volumen der Lunge (Waters und Mercer, 2009).

1.4.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die bronchopulmonale Dysplasie wird definiert als ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf über den 28. Lebensstag hinaus (Gomez et al., 1998). Zum ersten Mal wurde diese Erkrankung 1967 von Northway et al. (1967) als eine schwere Verletzung der Lunge von Frühgeborenen unter Sauerstofftherapie und Beatmung beschrieben. Charakteristisch für die „klassische“ bronchopulmonale Dysplasie ist eine deutliche Verletzung der Atemwege durch die maschinelle Beatmung sowie die Zufuhr von Sauerstoff und daraus resultierender abnormer Vaskularisation, Gefäßobliteration und pulmonaler Fibrose (Sahni und Bhandari, 2021). Aufgrund der bedeutenden Veränderungen der therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren wird in vielen Studien ein Wechsel des Erscheinungsbildes der Erkrankung als „neue bronchopulmonale Dysplasie“ beschrieben (Bancalari und Claure, 2006; Chess et al., 2006; Sahni und Bhandari, 2021;). Diese Veränderung wird auch deutlich, wenn man aktuelle histologische Beschreibungen betrachtet, in denen eine Fibrose sowie Verletzungen der Atemwege wenig hervortreten. Deutlich prominenter ist hingegen die Reduktion der Alveolen (Husain et al., 1998; Jobe et al., 2001; Sahni und Bhandari, 2021). Eine Erklärung der Pathogenese der BPD ist, dass durch die Sauerstoffzufuhr eine übersteigerte Immunantwort ausgelöst wird. Durch die Freisetzung u.a. von Zytokinen kommt es zu einer gesteigerten Freisetzung von Wachstumsfaktoren z. B. VEGF sowie mitochondrialer Dysfunktion und Störungen im Zellzyklus mit resultierendem Zelltod (Sahni und Bhandari, 2021).

Neben der Sauerstofftherapie und möglichen Barotraumata sind zahlreiche weitere Risikofaktoren bekannt. Dazu zählen Entzündung, Lungenödem z. B. durch PDA und Nenniereninsuffizienz (Bancalari et al., 2003; Groneck et al., 1994).

Als Risikogruppe zählen v.a. Frühgeborene mit einem sehr geringen Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (VLBW, very low birth weight) (Jobe et al., 1998). Ruf et al. (2002) beschreiben eine signifikante Verlängerung des Sauerstoffbedarfs sehr unreifer Frühgeborener bei Ureaplasmasbesiedelung und nennen dies einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD. Ghezzi et al. (1998) beschreiben erhöhte Interleukin-8 Werte bei bestehender bronchopulmonaler Dysplasie und sehen diesen erhöhten Laborparameter unter Beachtung des Gestationsalters und des Geburtsgewichts als ein signifikantes Risiko zur Entwicklung dieser Erkrankung.

Die BPD wird in verschiedene Schweregrade unterteilt. Die Kriterien der Schweregrade unterscheiden sich in Abhängigkeit des Gestationsalters. Von einer leichten bronchopulmonalen Dysplasie spricht man bei Kindern mit einem Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen bei bestehendem Sauerstoffbedarf über den 28. Lebenstag hinaus, jedoch ohne Bedarf mit 36 SSW. Bei den weiteren Schweregraden ist bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unterhalb von 32 SSW eine Sauerstofftherapie auch zum Zeitpunkt von 36 SSW nötig, wobei die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) bei einer moderaten BPD weniger als 30 % und bei einer schweren mehr als 30 % beträgt (Jobe und Bancalari, 2001).

Bancalari et al. (2003) beschreiben eine inverse Korrelation der Inzidenz für eine bronchopulmonale Dysplasie zum Gestationsalter und Geburtsgewicht. So wurde eine Spanne der Inzidenz von 67 % bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 500 bis 750 Gramm im Vergleich zu weniger als ein Prozent bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 1251 bis 1500 Gramm beobachtet. Nach einer Studie vom „National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research“ entwickelte sich in einem Kollektiv mit einem Gestationsalter vor 32 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht unter 1000 g in 77 % der Fälle eine bronchopulmonale Dysplasie. Bei 46 % der betroffenen Patienten bestand ein Sauerstoffbedarf über 36 Schwangerschaftswochen hinaus, wobei in 30 % eine moderate und in 16 % eine schwere bronchopulmonale Dysplasie diagnostiziert wurde (Ehrenkranz et al., 2005).

1.4.4 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) ist definiert als ein erhöhter Widerstand des pulmonalen Gefäßsystems, der aus einer erschwerten bis fehlenden Umstellung des fetalen Kreislaufes mit fortbestehendem Rechts-Links-Shunt über den Ductus arteriosus Botalli besteht. Die Patienten fallen i.d.R. durch Zyanose und Azidose auf. Weiterhin kann die PPHN bei Grunderkrankungen wie z. B. der Mekoniumaspiration, pulmonalen Hypoplasie, Hypoxie oder Sepsis auftreten (Wauer, 2004).

1.4.5 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine schwerwiegende Erkrankung des Gastrointestinaltraktes von Frühgeborenen. Chen et al. (2014) beschreiben in Zusammenfassung mehrerer Studien eine inverse Korrelation zwischen der Inzidenz einer NEC und dem Geburtsgewicht. So trat eine nekrotisierende Enterokolitis in 11,5 % der Kinder mit einem Gewicht zwischen 401 und 750 Gramm auf im Vergleich zu vier Prozent bei einem Gewicht zwischen 1251 und 1500 Gramm. Die Mortalitätsangaben variieren zwischen 10 % und 50 % (Chen et al., 2014).

Ursächlich sind v.a. die Unreife des Gastrointestinaltraktes und eine damit verbundene gestörte epitheliale Barriere sowie ein noch nicht vollständig ausgereiftes Immunsystem und eine mikrobielle Dysbalance der Darmflora (Tanner et al., 2015).

Das klinische Erscheinungsbild kann variieren. Unspezifische Parameter wie vermehrte Apnoen, Sättigungsabfälle, Bradykardien können alleine oder kombiniert mit spezifischeren Hinweisen wie Erbrechen, blutigen Stühlen, geblähtem Abdomen und Problemen bei der Nahrungsaufnahme auftreten (Thompson und Bizzarro, 2008). Typische radiologische Zeichen sind dilatierte Darmschlingen, intramurale Luft in der Darmwand, freie Luft im Abdomen nach Perforation, Luft im Pfortadersystem oder Hinweise auf einen Ileus (Thompson und Bizzarro, 2008).

Die konservative Therapie umfasst v.a. die Gabe eines Breitbandantibiotikums sowie die Nahrungskarenz. Bei einer chirurgischen Intervention wird der Darm i. d. R. zunächst über eine Stoma-Anlage entlastet und in einer Second-look-Operation werden die nekrotischen Anteile des Darmes entfernt (Neu und Walker, 2011).

1.4.6 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Eine intraventrikuläre Blutung (intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)) ist eine häufige Komplikation bei sehr unreifen Frühgeborenen. So wurde bei Kindern mit einem Gestationsalter vor 28 Schwangerschaftswochen eine Inzidenz von 20 bis 25 % beobachtet (Poralla et al., 2012). Ursächlich ist eine Blutung der primitiven germinalen Matrix, weshalb diese Erkrankung v.a. Frühgeborene vor 32 Schwangerschaftswochen betrifft (Vergani et al., 2000).

Zu den Risikofaktoren zählen Chorioamnionitis, geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie ein akutes Atemnotsyndrom (Vergani et al., 2000; Verma et al., 1997; Vohr und Ment, 1996). Vergani et al. (2000) stellen einen Zusammenhang zwischen der Schwere einer plazentaren Infektion und der Ausprägung einer IVH her.

Die Diagnose wird mittels Schädel-Sonographie gestellt. Gleichzeitig kann so auch der Schweregrad bestimmt werden (Deeg et al., 1999).

Die intraventrikulären Blutungen werden nach Klassifikation der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.) in folgende drei Schweregrade unterteilt:

Grad 1: subependymale Blutung

Grad 2: Ventrikeleinbruchblutungen, die weniger als 50 % des Ventrikels ausfüllen

Grad 3: Blutungen, die mehr als 50 % des Ventrikels einnehmen.

In einer veralteten Klassifikation wurden Echogenitätsvermehrungen im Parenchym unter Grad 4 zusammengefasst. Nach der neuen Klassifikation werden diese Folgeschäden wie z. B. eine hämorrhagische Infarzierung als eigene Entitäten aufgeführt (Deeg et al., 1999).

1.4.7 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Risikofaktoren für eine periventrikuläre Leukomalazie sind Frühgeburt, Asphyxie, Beatmung, Hyperbilirubinämie, Sepsis und Chorioamnionitis (Resch et al., 2000; Verma et al., 1997; Yoon et al., 1996). Der Erkrankung geht meist eine Ischämie im periventrikulären Bereich oder Verletzungen der weißen Substanz voraus (Volpe, 1997). Die Inzidenz

der periventriculären Leukomalazie variiert in diversen Studien zwischen 25 bis 75 % (Volpe, 1997).

Eine gefürchtete Komplikation der periventriculären Leukomalazie ist die Zerebralparese. In einer Studie von Resch et al. (2000) bildeten sich bei 77 % des Kollektivs Hemi-, Di- oder Tertraplegien aus, nur bei 15 % wurde eine unauffällige mentale Entwicklung beobachtet.

1.5 Prognose von Frühgeborenen und rechtliche Hintergründe

Gerade bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g ist die Kenntnis von Faktoren, welche die Prognose beeinflussen, wichtig. Positiv wirken sich das weibliche Geschlecht, eine abgeschlossene Lungenreifetherapie sowie die Behandlung in einem Perinatalzentrum und die Möglichkeit zur Maximalversorgung aus. Mehrlingsschwangerschaften und bestehende Infektionen verschlechtern dagegen die Prognose (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2020).

2012 betrug die Überlebenschance für Geburten vor 26 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht unterhalb 1000 g laut der AQUA-Bundesauswertung 67,7 %. In einer Meta-Analyse wurde ein deutlicher Anstieg der Überlebenschance in Abhängigkeit des Gestationsalters beschrieben (24 % bei einem Gestationsalter von 22 SSW, 38 % bei einem Gestationsalter von 23 SSW, 60 % bei einem Gestationsalter von 24 SSW und 76 % bei einem Gestationsalter von 25 SSW) (Myrhaug et al., 2019). Dabei lag das kalkulierte Risiko einer schweren Beeinträchtigung für Überlebende mit einem Gestationsalter von 22 Schwangerschaftswochen bei 36,3 % deutlich höher im Vergleich zu der Gruppe mit einem Gestationsalter von 25 bis 27 Schwangerschaftswochen (14,0-4,2 %) (Myrhaug et al., 2019).

In der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) werden Vorgehensweisen abhängig vom entsprechendem Gestationsalter empfohlen. Kinder mit einem Gestationsalter vor 22 Schwangerschaftswochen sollten aufgrund Ihrer infausten Prognose palliativ betreut werden. Bei einem Gestationsalter von 22 Schwangerschaftswochen besteht das Risiko einer hohen Morbidität und Mortalität. Eine Maximalversorgung des Kindes bei Wunsch der

Eltern ist nach ausführlichem aufklärendem Gespräch möglich. Kinder, die mit 23 Schwangerschaftswochen geboren werden, haben in spezialisierten Zentren eine Überlebenschance von über 50 %, allerdings sind die Morbiditätsrisiken weiterhin hoch. Hier sollte ebenfalls eine gemeinsame Entscheidung mit den Eltern zwischen Maximal- oder palliativer Therapie erfolgen. Ab einem Gestationsalter von 24 Schwangerschaftswochen sollte aufgrund der hohen Überlebenschancen eine lebenserhaltende Therapie angestrebt werden (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2020).

1.6 CRIB-Score

Der Clinical Risk Index für Babies (CRIB) ermöglicht die Einschätzung der Prognose des Frühgeborenen. Dabei werden zum Zeitpunkt der Geburt Parameter wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, kongenitale Malformationen, sowie innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Geburt bestimmter maximaler Base Exzess und minimale und maximale Sauerstofffraktion erfasst. Für die einzelnen Faktoren werden Punkte vergeben, welche eine Summe zwischen null und 23 ergeben (Lodha et al., 2009). Courcy-Wheeler et al. (1995) beschreiben das Auftreten von neurologischen Störungen bei fünf Prozent der Fälle mit einem CRIB-Score im Bereich vom null bis fünf im Vergleich zu 28 % bei Kindern mit einem Wert größer elf.

1.7 Fragestellungen

Ziel dieser Doktorarbeit ist die Erhebung und Evaluation der Morbidität und Mortalität bei vorzeitigem Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen. In vielen Studien wird das Oligohydramnion als ein entscheidender Risikofaktor für die neonatale Morbidität und Mortalität gesehen. In dieser Arbeit wird der mögliche Einfluss des Oligohydramnions auf die Mortalität sowie auf Komplikationen der Frühgeburt wie z. B. Atemnotsyndrom, pulmonale Hypoplasie, intraventrikuläre Hämorrhagie und nekrotisierende Enterokolitis betrachtet. Dabei stehen die Lungenentwicklung während der Schwangerschaft sowie der mögliche Einfluss der Fruchtwassermenge im Vordergrund. Es soll untersucht werden, ob ein Oligohydramnion die Lungenentwicklung beeinträchtigen kann.

Folgende Punkte werden betrachtet:

1. Mittels Auswertung der Krankenakten der Probanden sollen die Einflüsse einzelner Parameter wie z. B. das Gestationsalter, der Zeitpunkt des Blasensprungs sowie die Latenzzeit zur Geburt oder das Geburtsgewicht auf die Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen analysiert werden. Auch mögliche Auswirkungen der genannten Parameter auf die Therapie, insbesondere des Beatmungsmanagements, werden evaluiert. Weiterhin werden mögliche Risikofaktoren, bestehende Infektionen oder Therapiemaßnahmen in der Schwangerschaft untersucht. Die Häufigkeiten einzelner typischer Erkrankungen des Frühgeborenen wie z. B. eine nekrotisierende Enterokolitis oder ein akutes Atemnotsyndrom werden betrachtet. Dabei interessieren v.a. die Mortalität und Morbidität dieser Erkrankungen bzw. ein möglicher Zusammenhang zu einem Oligo- bzw. Anhydramnion.
2. Im klinischen Teil wird der aktuelle gesundheitliche Status des Kindes mittels einer standardisierten körperlichen Untersuchung erfasst. Da sich ein wesentlicher Teil dieser Arbeit mit den möglichen Auswirkungen eines vorzeitigen Blasensprungs auf die Lungenentwicklung und damit auch möglichen Komplikationen beschäftigt, sollen hier mögliche langfristige pulmonale Störungen erkannt werden. Dazu wird die Lungenfunktion mittels einer Bodyplethysmographie und Spirometrie untersucht.
3. In den ersten Lebensjahren wird bei Frühgeborenen häufig eine verzögerte Entwicklung beschrieben. Diese Arbeit untersucht, inwiefern eine verzögerte mentale Entwicklung ab sechs Jahren feststellbar ist. Dies erfolgt mittels des Kaufman-ABC-Testes, der zur Feststellung der intellektuellen Fähigkeiten dient.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, die in Folge eines Blasensprunges vor 24 Schwangerschaftswochen im Zeitraum von 2002 bis 2012 geboren wurden und Patienten der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn waren. Als zusätzliche Voraussetzung gilt, dass der Blasensprung mindestens 24 Stunden vor der Entbindung stattfand. Diese Bedingungen treffen auf insgesamt 52 Patienten zu, deren Daten alle in den ersten Teil der Studie eingehen.

Für den klinischen Teil der Studie gilt ein Mindestalter der Probanden von sechs Jahren. Diese Bedingung stützt sich darauf, dass die Kinder in der Lage sein müssen, ausreichend an der Lungenfunktionsuntersuchung teilnehmen zu können. Dies traf auf insgesamt 20 Patienten zu. Allerdings musste ein Patient aufgrund schwerwiegender Behinderung und damit Unvermögen von der Teilnahme an den Untersuchungen ausgeschlossen werden. Weitere 12 Personen konnten aufgrund nationaler oder internationaler Umzüge beziehungsweise Kontaktverlust, u.a. auch aufgrund von Adoptionen oder bei mangelnder Kooperation nicht an der Studie teilnehmen. Somit beträgt die Gesamtsumme der Teilnehmer dieses Abschnitts sieben Patienten.

2.2. Aufbau der Studie

Die Studie umfasst zwei Teile. Zunächst wurden die Krankenakten aller Probanden ausgewertet. Im klinischen Teil wurde eine standardisierte körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Lungenfunktion wurde mittels einer Bodyplethysmographie und Spirometrie erfasst. Der Kaufman-ABC-Test erfolgte zur Feststellung der intellektuellen Fähigkeiten.

2.3. Datenerfassung und untersuchte Parameter

Im ersten Teil der Studie wurden die Daten aller Patienten aus den Krankenakten der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Bonn erfasst und ausgewertet. Zunächst wurden allgemeine Daten wie das Gestationsalter, der Zeitpunkt des Blasensprunges, Maße bei Geburt, APGAR-Wert und Nabelschnur-pH erfasst.

Aus den mütterlichen Daten wurden Lebensalter bei Geburt, vorangegangene Schwangerschaften und Geburten sowie Mehrlingsschwangerschaften erfasst. Bestand eine Mehrlingsschwangerschaft wurde die erfassten Parameter jeweils den Feten / Frühgeborenen zugeordnet und dementsprechend mehrfach gewertet. Weiterhin wurden mütterliche Risikofaktoren wie ein z. B. Nikotinabusus oder ein Gestationsdiabetes betrachtet. Bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes interessierte vor allem die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Gestationsalter, Durchführung einer Lungenreife- und Antibiotika-Therapie, eine maternale Leukozytose und erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) beziehungsweise ein diagnostiziertes Amnion-Infektionssyndrom. Weiterhin wurden der Entbindungsmodus, die kindliche Lage bei Geburt, und mögliche Komplikationen während dieser betrachtet.

In der postnatalen Phase wurden die CRP- und Interleukin-Werte der ersten 24 Stunden analysiert. Alle Diagnosen gingen in die Auswertung ein. Dazu zählen u.a. die bekannten Komplikationen einer Frühgeburt wie nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Atemnotsyndrom (RDS), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Lungenhypoplasie, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathia praematorum (ROP), persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) und Ventrikelseptumdefekt (VSD). Ein Ikterus und dessen Therapie wurde ebenfalls dokumentiert. Weiterhin wurden die Notwendigkeit, Art und Dauer einer Sauerstoff- und Beatmungstherapie und die Surfactantgabe erfasst.

Im klinischen Teil wurde mittels einer gründlichen körperlichen Untersuchung nach Auffälligkeiten geschaut.

In der Bodyplethysmographie und Spirometrie wurden folgende Parameter untersucht: der Atemwegswiderstand, das intrathorakale Gasvolumen, die Vitalkapazität, der Tiffeneau-Index, das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde sowie die Flussgeschwindigkeit bei 25 %, 50 % und 75 % des Volumens in der Expiration.

Mittels des Kaufman-ABC Testes wurden die Skalen des einzelheitlichen und ganzheitlichen Denkens sowie der intellektuellen Fähigkeiten erfasst. Die Fertigkeitenskala wurde aufgrund unterschiedlicher ethnischer Gruppen und dementsprechend schwierigem Vergleich nicht erfasst.

2.4. Lungenfunktionsdiagnostik

2.4.1. Physiologische Grundlagen und Messparameter

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion betrachtet man verschiedene Volumina beziehungsweise Kapazitäten, welche zusammengesetzten Volumina entsprechen. Die Wichtigsten werden im Folgenden aufgezählt und in Abbildung 1 veranschaulicht.

Die Totale Lungenkapazität entspricht dem gesamten Volumen der Lunge. Auch bei maximaler Expiration bleibt Luft in der Lunge zurück, welche das Residualvolumen bildet. Somit entspricht die Vitalkapazität einem Volumen, welches nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann. Sie beschreibt die Ausdehnungsfähigkeiten der Lunge und des Thorax und ist abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergröße und -position sowie vom Trainingszustand des Patienten. Wird diese während eines forcierten expiratorischen Atemmanövers gemessen, spricht man von der forcierten Vitalkapazität (FVC). Bei gesunden Patienten entsprechen sich diese Werte. Das Atemzugvolumen umschreibt das In- und Expirationsvolumen in Atemruhelage. Das inspiratorische- und das expiratorische Reservevolumen entsprechen der Menge, die nach normaler In- bzw. Expiration zusätzlich geatmet werden kann. Das inspiratorische Reservevolumen bildet gemeinsam mit dem Atemzugvolumen die Inspirationskapazität. Die funktionelle Residualkapazität bildet sich aus dem expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen (Dahlheim und Niggemann, 2010; Silbernagl und Despopoulos, 2007; Thews und Thews, 2007a).

Die Einsekundenkapazität (FEV_1) umfasst das Volumen, welches innerhalb von einer Sekunde nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann. Gemessen wird sie im Tiffeneau-Test, wobei hier neben der Einsekundenkapazität die maximalen expiratorischen Atemstromstärken erfasst werden und zusätzlich eine Volumen/Zeit- als auch eine Fluss-Volumen-Kurve erstellt werden (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015). Die relative Einsekundenkapazität beschreibt die FEV_1 in Bezug auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) und stellt dar, welcher Anteil der Vitalkapazität in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Ein Synonym hierfür ist der Tiffeneau-Index (Dahlheim und Niggemann, 2010; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015).

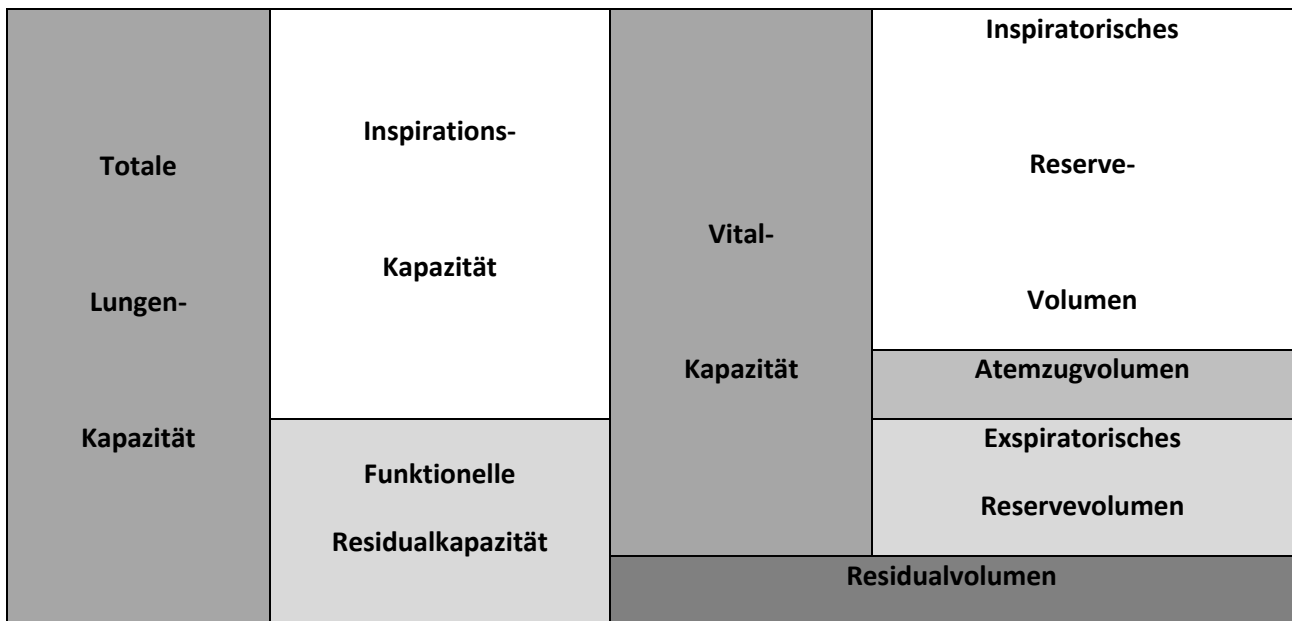


Abb. 1: Veranschaulichung der Lungenvolumina und -kapazitäten

Die Fluss-Volumen-Kurve wird durch Aufzeichnung der maximalen in- und expiratorischen Flüsse gegen das forciert geatmete Volumen auf unterschiedlichen Volumenniveaus der Lunge erstellt. Dabei werden mittels des Pneumotachographen die Atemflüsse gemessen und durch Einbeziehung der Zeit in Volumina umgerechnet. Anhand des Verlaufes dieser Kurve ist es möglich, Aussagen über eine mögliche Ventilationsstörung sowie über die Mitarbeit zu treffen. So werden z. B. im ersten Teil der expiratorischen Kurve die zentralen und im Endteil die kleineren peripheren Atemwege abgebildet. Zusätzlich sind aus ihr mehrere Parameter wie z. B. der Peak Expiratory Flow (PEF) oder die maximal expiratorischen Flüsse (MEF) bei 25 % / 50 % / 75 % der Vitalkapazität abzulesen, die im Folgenden beschrieben werden (Dahlheim und Niggemann, 2010). Der Peak Expiratory Flow (PEF) bezeichnet die maximal erreichte Atemstromstärke bei forcierter Expiration (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015). Dieser Wert kann, wie oben aufgeführt, aus der Fluss/Volumen-Kurve abgelesen oder vom Patienten selbst über ein Peakflow-Meter bestimmt werden und ist stark abhängig von der Mitarbeit (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015). Dieser Parameter ist v.a. für die Verlaufskontrolle und zum Zwecke der Therapieevaluation gebräuchlich. Weitere Werte, die aus der Fluss/Volumen-Kurve hervorgehen, sind die maximal expiratorischen Flüsse bei 25 % / 50 % / 75 % der Vitalkapazität (MEF 25 % / 50 % / 75 %). Dabei beziehen sich die Pro-

zentangaben auf den Anteil des Volumens, welches noch ausgeatmet werden kann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015).

Der Atemwegswiderstand, oder auch Resistance genannt, bezeichnet den Strömungswiderstand. Dieser ist nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz „abhängig von dem Querschnitt und der Länge des Rohres sowie von der Viskosität des strömenden Mediums“ (Thews und Thews, 2007b). Ermittelt wird dieser indirekt während einer Ganzkörperplethysmographie durch Messen der Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen sowie der Atemstromstärke. Beeinflusst wird dieser Wert v.a. von den Strömungsverhältnissen in der Trachea und den großen Bronchien (Thews und Thews, 2007b). Die genannten Parameter lassen sich in statische und dynamische Volumina einteilen, sprich ob sie unabhängig (z. B. Vitalkapazität) oder abhängig vom Verlauf der Untersuchung sind (z. B. FEV₁).

2.4.2. Ventilationsstörungen

Ventilationsstörungen werden in obstruktive und restriktive Störungen unterteilt. Obstruktive Ventilationsstörungen sind von verengten Atemwegen und daraus resultierenden erhöhten Strömungswiderständen gekennzeichnet. Hinweise auf diese Erkrankung sind eine verminderte Vitalkapazität, Einsekundenkapazität (FEV₁) sowie mittlere expiratorische Flüsse. Die Verminderung der Vitalkapazität beruht auf einem erhöhten Residualvolumen aufgrund eines vorzeitigen Atemwegsverschlusses. In der Fluss-Volumen-Kurve kann der expiratorische Schenkel konvex verformt sein. Typische Erkrankungen, die mit einer Obstruktion einhergehen sind das Asthma bronchiale und die COPD.

Bei den restriktiven Ventilationsstörungen sind die Ausdehnungsfähigkeiten der Lunge und des Thorax aufgrund unterschiedlicher Ursachen und dadurch resultierend auch der gesamte Luftgehalt der Lunge vermindert. Dies zeigt sich in der Lungenfunktionsprüfung in der Verminderung der Compliance, der totalen Lungenkapazität, sowie der Vitalkapazität. Die Fluss-Volumen-Kurve ist in der Regel nicht verändert, kann aber in allen Dimensionen verkleinert sein. Erkrankungen, die mit einer restriktiven Ventilationsstörung einhergehen, sind interstitielle Lungenerkrankungen wie z. B. die Lungenfibrose, aber auch restriktive Thoraxdeformitäten (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015; Thews und Thews, 2007b). Zur Differenzierung beider

Störungen hilft der Tiffeneau-Index, welcher bei einer obstruktiven Ursache vermindert ist (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015; Thews und Thews, 2007b).

2.4.3. Durchführung der Bodyplethysmographie und Spirometrie

Nach erfolgreich abgeschlossener Kalibrierung des Gerätes erfolgt die Eingabe der Patientendaten einschließlich Geburtsdatum, Größe und Gewicht. Letztere Parameter sind notwendig für die Erfassung der relativen Normwerte der einzelnen gemessenen Werte. Diese wurden von der European Respiratory Society 1993 publiziert. Vor der jeweiligen Messung werden jedem Patienten die Untersuchung sowie die einzelnen Atemmanöver ausführlich erklärt. Es wird auf eine bequeme und aufrechte Haltung des Patienten sowie eine korrekte Höhe des Mundstückes geachtet. Der Patient wird angewiesen, eine Nasenklemme aufzusetzen, um die Nase luftdicht abzuschließen. Die Kabinentür des Ganzkörperplethysmographen wird geschlossen und der Patient gebeten das Mundstück luftdicht zu verschließen. Zunächst atmet der Patient ruhig ein und aus, dabei werden die statischen Volumina vom Gerät ermittelt. Zusätzlich berechnet das Gerät bei langsamer Expiration das Residualvolumen sowie bei langsamer Inspiration die inspiratorische Vitalkapazität. Anschließend wird der Patient gebeten nach maximaler Inspiration forciert auszuatmen. Dieses Manöver wird mindestens drei Mal wiederholt und dient zur Ermittlung des FEV₁ sowie des Tiffeneau-Indexes. Außerdem wird durch das Gerät eine Fluss-Volumen-Kurve erstellt. Die Spirometrie wird bei offener Kabinentür ebenfalls unter Verwendung einer Nasenklemme durchgeführt. Anschließend werden die Untersuchungsergebnisse nach den Qualitätskriterien der Deutschen Atemwegliga auf Reproduzierbarkeit und Akzeptanz überprüft. (sh. dazu Tabelle 1) (Criée, 2010; Dahlheim und Niggemann, 2010; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015) Zum Schluss erfolgt die Messung des Pulses sowie der Sauerstoffsättigung mittels der Pulsoxymetrie.

Tab. 1: Kriterien für eine repräsentative forcierte Expiration der Deutschen Atemwegsliga (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015)

| Reproduzierbarkeitskriterien: | Akzeptanzkriterien: |
|---|--|
| <p>Die Differenz zwischen größtem und zweitgrößtem Wert darf bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ nicht mehr als 5 % betragen* - FVC nicht mehr als 5 % betragen* - PEF nicht mehr als 10 % betragen <p>*Bei FVC <1l darf die Differenz nicht mehr als 100ml betragen</p> | <p>Der maximale expiratorische Spitzenfluss (Peakflow PEF) soll innerhalb von 120ms erreicht werden (steiler Anstieg).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Artefakte (Husten, Glottisschluss, Leckagen, vorzeitige Beendigung, unterschiedliche Anstrengung) - Die Expiration ist erst beendet, wenn der kontinuierliche Fluss unter 0,1l xs⁻¹ abgesunken ist. |

2.4.4. Prinzip der Ganzkörperplethysmographie

Vor einer Untersuchung wird das Volumen in der Kammer des Ganzkörperplethysmographen während der Kalibration erfasst. Das Prinzip der Messung beruht u.a. auf der durch die Atemexkursion verursachten Veränderung des Thorax und der dadurch bewirkten Verschiebung des Volumens. Neben den gemessenen Volumina der einzelnen Atemmanöver, die der Patient über das Mundstück durchführt, werden zusätzlich die Luftdruckänderungen am Mund und in der Kammer registriert. Mittels dieser Parameter sind u.a. die funktionelle Residualkapazität, das Reservevolumen, sowie der Atemwegswiderstand bestimmbar (Silbernagl und Despopoulos, 2007).

Für die Messung des Atemwiderstandes benötigt man den Alveolardruck, welcher mittels des Kabinendruckes berechnet werden kann. Durch die Verschlussdruckmessung, bei der der Patient gegen ein Ventil, welches den Luftfluss blockiert, atmet, kann man ebenfalls den Alveolardruck bestimmen und so den Atemwegswiderstand (R_{aw}) berechnen. Während dieses Manövers kann zusätzlich das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) bestimmt werden. Die Grundlage dieser Berechnungen ist das Boyle-Mariotte-Gesetz, welches eine Konstanz des Produktes aus Druck und Volumen beschreibt (Criée, 2010; Dahlheim und Niggemann, 2010).

2.4.5. Prinzip der Spirometrie

Die Atmung erfolgt über das Mundstück. Dabei werden Volumenänderungen vom Gerät erkannt, worüber die Lungenvolumina berechnet werden können. Das Prinzip der Spirometrie basiert mittlerweile ebenfalls auf der Pneumotachographie.

2.4.6. Unterschiede zwischen Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Spirometrie ist eine Untersuchung, die im klinischen Alltag einfach durchzuführen ist. Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion können hierdurch erfasst und Aussagen über mögliche obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen gemacht werden. Die Ganzkörperplethysmographie hat, auch wenn sie aufwendiger ist, Vorteile. Ein wichtiger Punkt ist die deutlich geringere Beeinflussung des Ergebnisses durch die Mitarbeit, was besonders bei pädiatrischen Patienten von Bedeutung ist (Criée, 2010). Zusätzlich ermöglicht sie die Erfassung weiterer Parameter wie Atemwegswiderstand sowie Volumen der Atemwegsruhelage (Criée, 2010). Letzteres ist v.a. relevant für die Berechnung des Residualvolumens und der totalen Lungenskapazität. Tabelle 2 zeigt die möglichen Parameter, die jeweils durch die beiden Untersuchungsmethoden bestimmt werden können.

Tab. 2: Messbare Parameter der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

| Spirometrie | Ganzkörperplethysmographie |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Atemzugvolumen (VT) • Vitalkapazität (VC) • Forcierte Vitalkapazität (FVC) • Peak-Flow (PEF) • Maximale expiratorische Flüsse (MEF₇₅ %, MEF₅₀ %, MEF₂₅ %) • Einsekundenkapazität (FEV₁) | <ul style="list-style-type: none"> • Atemzugvolumen (VT) • Vitalkapazität (VC) • Forcierte Vitalkapazität (FVC) • Peak-Flow (PEF) • Maximale expiratorische Flüsse (MEF₇₅ %, MEF₅₀ %, MEF₂₅ %) • Einsekundenkapazität (FEV₁) <p>Sowie zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifischer Atemwegswiderstand • Intrathorakale Gasvolumen (ITGV) • Totale Lungenskapazität (TLC) • Residualvolumen (RV) |

2.5. Kaufman-Assessment-Battery for Children Test (Kaufman-ABC-Test)

Die Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) ist ein Standardtest zur Ermittlung von Intelligenz und Fertigkeiten für Kinder im Alter von 2 ½ bis 12 ½ Jahren. Die Entwicklung des Testes basiert auf den theoretischen Grundlagen der Intelligenzforschung. In der Studie wurde die deutschsprachige Fassung (Melchers und Preuss, 1991) verwendet.

Untergliedert wird dieser Test in die Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF) und die Fertigkeitenskala (FS). Dabei drückt erstere das Gesamtmaß der Intelligenz aus, welches dem Intelligenzquotienten (IQ) entspricht, der in anderen üblichen Tests ermittelt wird. Diese wird aus der Summe der bestimmten Werte der Skala für einzelheitliches Denken (SED) und der Skala für gesamtheitliches Denken (SGD) ermittelt. Untertests der Skala für einzelheitliches Denken sind Handbewegungen, Zahlen, Nachsprechen und Wortreihe. Betrachtet wird dabei die Problemlösung bei einzelnen Stimuli. Dagegen verlangt die Skala für gesamtheitliches Denken von dem Patienten, Aufgaben zu lösen, während sich mehrere Stimuli gleichzeitig ereignen. Sie untergliedert sich in sieben Untertests: Zauberfenster, Wiedererkennen von Gesichtern, Gestaltschließen, Dreiecke, bildhaftes Ergänzen, räumliches Gedächtnis und Fotoreihe, wobei die ersten beiden Tests für ein Alter von 2 ½ bis 4 Jahren sind und dementsprechend in dieser Untersuchung nicht angewendet wurden.

Die Fertigkeitenskala (FS) untersucht, wie gut ein Kind seine gegebene Intelligenz in Alltagssituationen anwenden kann. Dabei werden u.a. die verbale Intelligenz, das Allgemeinwissen sowie erworbene Kompetenzen wie Lesen und Rechnen betrachtet. Auf die Testung dieser Skala wurde verzichtet, da z. B. die abgebildeten Gesichter und Märchen u.a. aufgrund der unterschiedlichen kulturellen Hintergründe nicht erkannt werden konnten.

Eine Besonderheit des Testes ist die Sprachfreie Skala (NV), welche es ermöglicht, trotz eventueller Sprachbarrieren ein objektives Ergebnis zu erlangen.

Zur Befundung des Testes benutzt man die gebräuchlichen Normwerte, sprich Mittelwert ist 100, die Standardabweichung 15 (Vgl. Kaufman und O'Neal, 1987).

2.6. Statistik

Die statistischen Auswertungen der Daten wurde nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität zu Bonn (IMBIE) durchgeführt. Die Berechnungen sowie die graphischen Darstellungen erfolgten mittels SPSS für Windows, Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zur Berechnung möglicher signifikanter Zusammenhänge wurden der Pearson-Chi-Quadrat-Test, der exakte Test nach Fisher sowie der T-Test verwendet, wobei ein Konfidenzintervall von 95 % verwendet wurde. Falls nicht anders angegeben, wurden Prozente auf eine Dezimalstelle auf- bzw. abgerundet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant eingeordnet.

2.7. Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn positiv beraten (Lfd.-Nr.: 295/12). Die Studie wurde nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Daten der Mütter

Das betrachtete Kollektiv umfasst die Daten von 51 Müttern. Es wurden in dieser Studie pränatal nur die Daten der 52 lebend geborenen Kinder erfasst. Daher wurden die Schwangerschaften bei Mehrlingen einzeln betrachtet, es ergibt sich somit eine Gesamtsumme von 52 Schwangerschaften.

Das Lebensalter der Mütter beträgt im Median 32 Jahre, wobei zum Zeitpunkt der Geburt die jüngste Mutter 20 und die älteste 45 Jahre war. Die Verteilung wird in Abbildung 2 verdeutlicht. Zwischen dem Alter der Mutter bei Geburt und der Mortalität des Kindes bestand keine signifikante Korrelation ($p=0,38$).

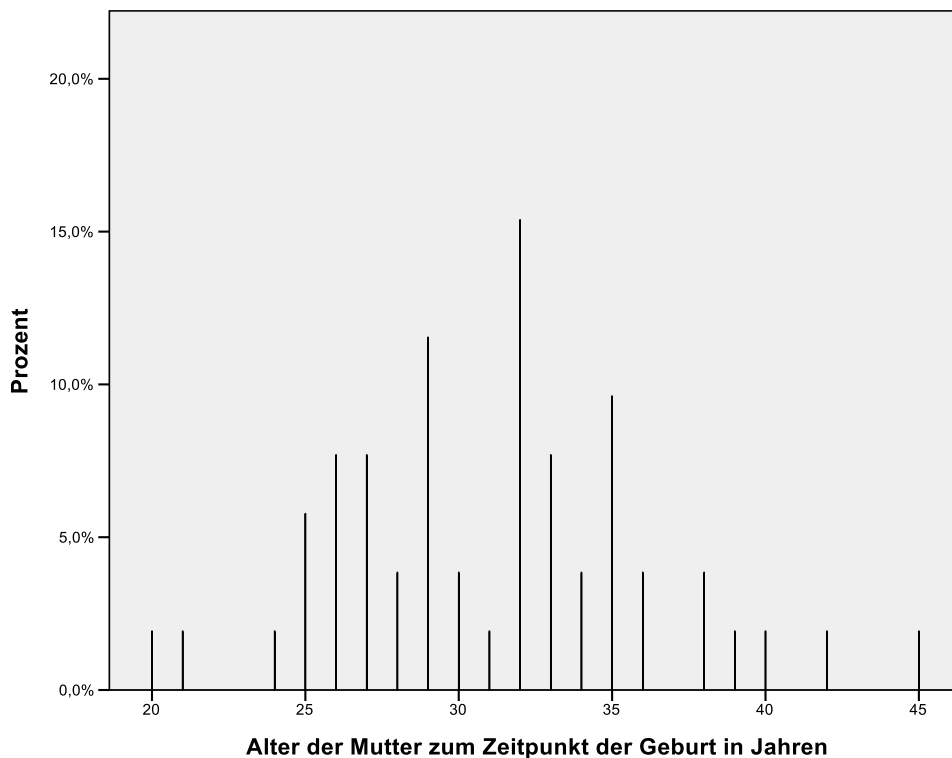


Abb. 2: Prozentualer Anteil der Mütter bezogen auf ihr Alter zum Zeitpunkt der Geburt. Fünf Schwangerschaften entstanden mit Hilfe der Reproduktionsmedizin. So wurde bei jeweils zwei Schwangerschaften eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bzw. in vitro Fertilisation durchgeführt. Bei einer Schwangerschaft wurde vorher eine

Insemination veranlasst. Es bestanden acht Mehrlingsschwangerschaften, wovon sieben diamnial-dichorial (Di-Di-Gemini) waren.

3.1.1. Verläufe der vorangegangenen Schwangerschaften

Bezüglich vorangegangener Schwangerschaften zeigte sich eine Spannweite von keiner bis sieben Schwangerschaften mit einem Median von eins. 13 Frauen waren Erstgravidae (25,5 %) sowie 22 Primiparae (43,1 %). Diese Verteilung zeigt Tabelle 3.

Tab. 3: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum bezogen auf vorangegangene Schwangerschaften der 51 Mütter

| | Mittelwert | Standard- Abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------------------|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| Vorangegangene Schwangerschaften | 1,9 | 1,8 | 1 | 0 | 7 |

Betrachtet man die Verläufe der vorangegangenen Schwangerschaften der Mütter ergeben sich folgende Daten: Bei einer Mutter ereignete sich eine Frühgeburt, eine erlitt eine Totgeburt und 14 Mütter mindestens einen Abort. Fünf Mütter führten Interruptiones durch. In keiner der vorangegangenen Verläufe kam es zu einer extrauterinen Schwangerschaft.

3.1.2 Gestationsalter und vorzeitiger Blasensprung

Das Gestationsalter bei Geburt lag zwischen 22 und 33 Schwangerschaftswochen mit einem Median von 24 Schwangerschaftswochen. Abbildung 3 stellt die Häufigkeiten der einzelnen Gestationsalter dar. Der Zeitpunkt des Blasensprungs lag zwischen 11 und 23 Schwangerschaftswochen mit einem Median von 22 Schwangerschaftswochen. Die Verteilung zeigt Abbildung 4. Der Blasensprung erfolgte 25 bis maximal 2880 Stunden vor Geburt, was einer Latenzzeit von ein bis 120 Tagen entspricht. Der Median beträgt 552 Stunden beziehungsweise 23 Tage. Abbildung 5 stellt die Latenzzeiten graphisch dar und in Abbildung 6 wird die Latenzzeit in Zusammenhang mit der Mortalität dargestellt.



Abb. 3: Anzahl der Frühgeborenen bezogen auf das Gestationsalter in SSW

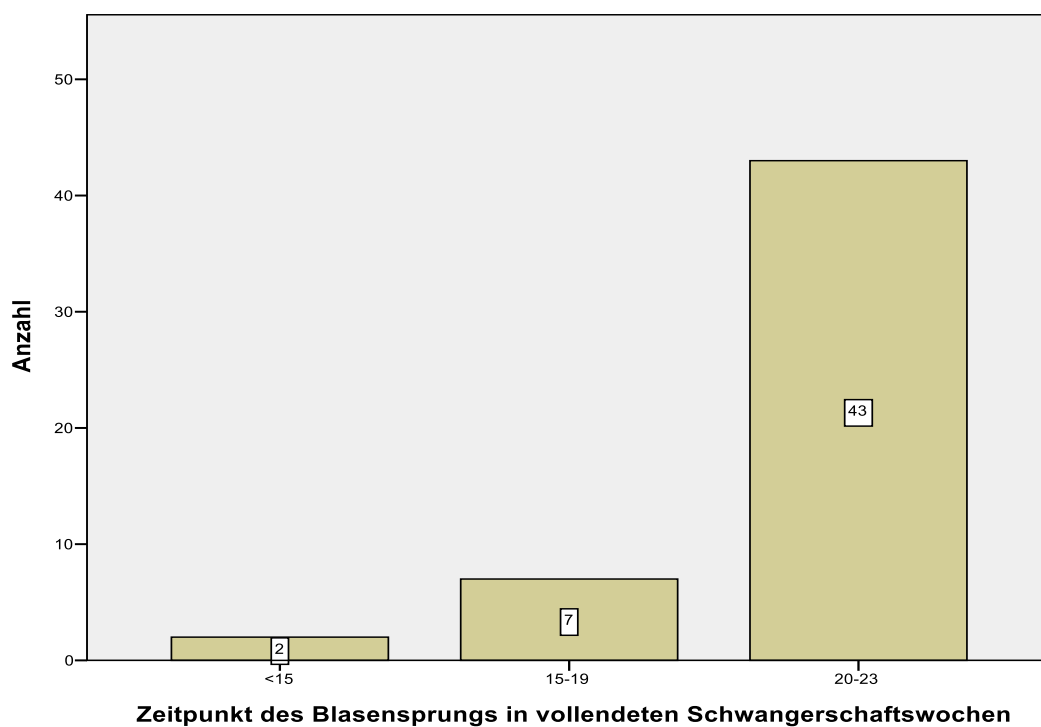


Abb. 4: Anzahl der Frühgeborenen bezogen auf den Zeitpunkt des Blasensprungs in vollendeten SSW

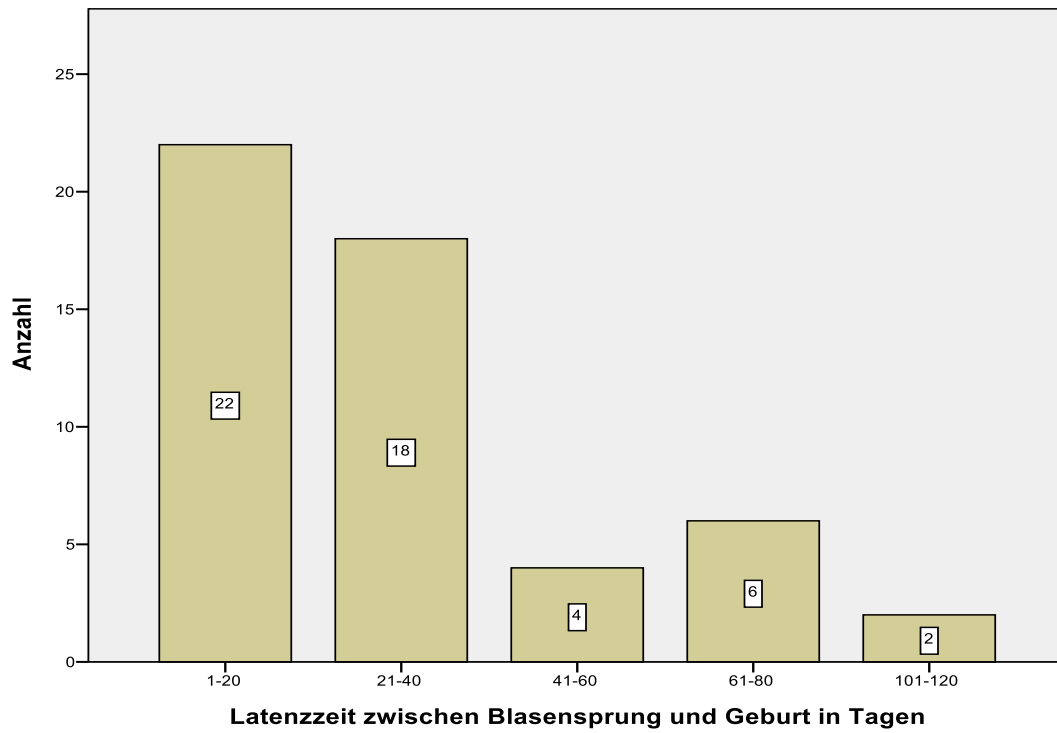


Abb. 5: Verteilung der Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt in Tagen

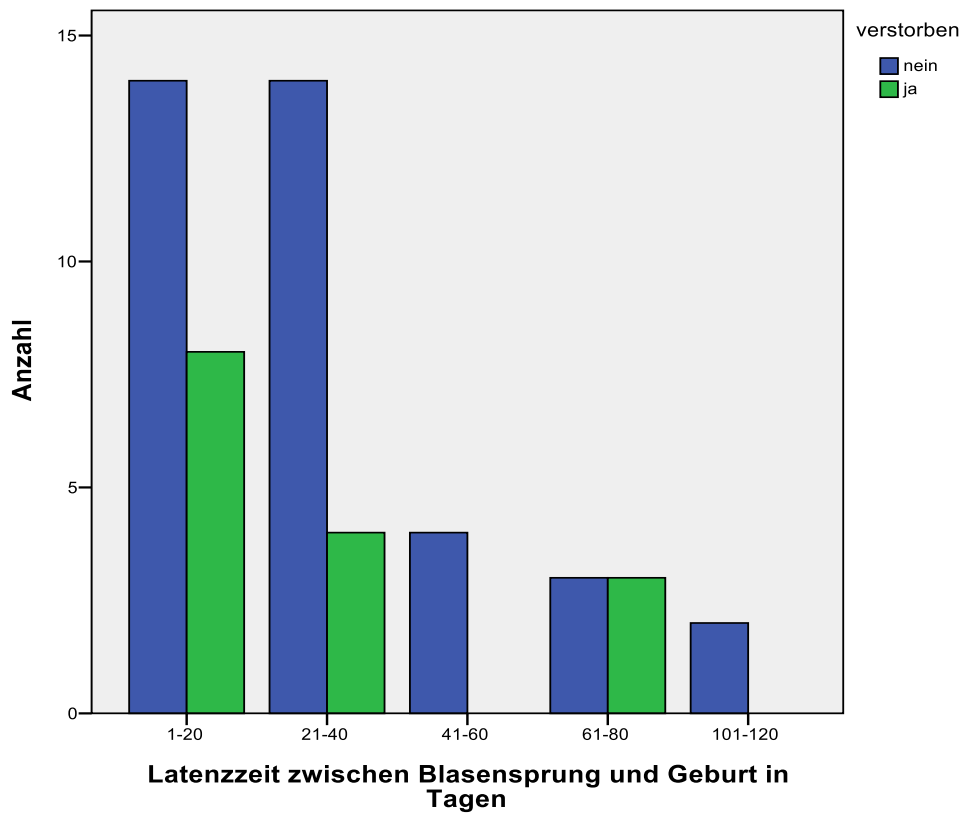


Abb. 6: Vergleich der Dauer der Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt in Tagen der verstorbenen Patienten mit dem restlichen Kollektiv

Es zeigte sich eine Signifikanz zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprungs und der Latenzzeit bis zur Geburt ($p=0,008$). Je früher der Blasensprung auftrat, desto länger wurde die Schwangerschaft im Regelfall aufrechterhalten.

Bezüglich des Zeitpunktes des Blasensprungs in der Schwangerschaft, bzw. der Latenzzeit bis zur Geburt, konnte kein Zusammenhang zur Mortalität der Kinder gefunden werden. Es zeigte sich eine Signifikanz zwischen Zeitpunkt des Blasensprungs in der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Lungenhypoplasie ($p=0,028$). So ereignete sich der Blasensprung bei Patienten mit einer pulmonalen Hypoplasie drei Wochen früher als im restlichen Kollektiv (Mittelwert). Die genauen Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen. Statistisch zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprungs und dem Auftreten eines Atemnotsyndroms des Frühgeborenen.

Tab. 4: Zeitpunkt des Blasensprungs in Bezug auf eine Lungenhypoplasie

| Lungenhypoplasie | Ja | Nein |
|---|------|------|
| Anzahl | 5 | 47 |
| Zeitpunkt des Blasensprungs (Wochen) Mittelwert | 18,4 | 21 |
| Standardabweichung | 3,85 | 2,56 |

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Blasensprunges lag in 19 Schwangerschaften ein Oligohydramnion sowie in sechs Schwangerschaften ein Anhydramnion vor. In 51,9% der Fälle lag eine normale Fruchtwassermenge vor.

Bezüglich der Mortalität sowie des Auftretens einer Lungenhypoplasie zeigt sich zum Vorhandensein eines Oligo- beziehungsweise Anhydramnions bei Diagnose des Blasensprunges kein signifikanter Zusammenhang.

3.1.3 Schwangerschaftsverlauf

Vorzeitige Wehen traten in 28 Schwangerschaften (53,8 %) auf. Eine Tokolyse wurde in 13 Fällen durchgeführt. Eine Lungenreifetherapie wurde in 41 Fällen durchgeführt. Die

Spannweite der durchgeführten Zyklen der Lungenreifetherapie reicht von ein bis drei Gaben mit einem Median von einem Zyklus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifetherapie und dem Auftreten einer Lungenhypoplasie, bzw. eines Atemnotsyndroms des Frühgeborenen, konnte nicht gezeigt werden. Tabelle 5 fasst die wichtigsten Daten des perinatalen Managements zusammen.

Tab. 5: Häufigkeit des Auftretens vorzeitiger Wehen und Durchführung einer Tokolyse und Lungenreifetherapie

| | Anzahl n =52 (Prozent %) |
|--|-----------------------------|
| vorzeitige Wehen | 28 (53,8) |
| Tokolyse | 13 (25,0) |
| Lungenreifetherapie mit Kortikosteroiden | 41 (80,4) |

In 9,6 % der Fälle (5 / 52) ereignete sich ein Nabelschnurvorfall. Eine vaginale Blutung trat bei 21,2 % (11 / 52) auf. Das Kardiotokogramm (CTG) zeigte in neun Fällen (17,3 %) auffällige Befunde.

Perinatal zeigte sich in 47 % (24/51) laborchemisch eine maternale CRP-Erhöhung und in 3,9 % (2/51) entwickelte sich Fieber. Ein Amnioninfektionssyndrom zeigte sich in 52,9 % der Fälle (27/51) und eine Chorioamnionitis wurde in 3,9 % (2/51) diagnostiziert. Bestand eine maternale CRP-Erhöhung so wurde in 64 % der Fälle ein Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert. In fünf Schwangerschaften (9,6 %) zeigte sich eine grünliche Färbung des Fruchtwassers bei Geburt, darunter konnte in zwei Fällen (40 %) die Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms nicht jedoch einer Chorioamnionitis gestellt werden. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Amnioninfektionssyndroms und der Mortalität des Frühgeborenen gezeigt werden ($p=0,01$). So lag bei 80 % der verstorbenen Kinder während der Schwangerschaft ein Amnioninfektionssyndrom vor. In einem dieser Fälle wurde nach der Geburt Interleukin-6 im Fruchtwasser bestimmt ($>40.000\text{pg/ml}$). Da diese Untersuchung im restlichen Patientenkollektiv nicht durchgeführt wurde, ist es nicht möglich, den Aussagewert der Inter-

leukin-6 Bestimmung im Fruchtwasser zu beschreiben. Bei der anamnestischen Befragung bezüglich Noxen in der Schwangerschaft gaben vier Mütter (7,8 %) an, geraucht zu haben. Tabelle 6 fasst die oben genannten Probleme und Erkrankungen während der Schwangerschaft zusammen.

3.1.4. Geburt

43 Kinder (82,7 %) wurden per Sectio auf die Welt gebracht, davon sechs (14 %) Notfallereignisse. Die restlichen Kinder wurden spontan und davon fünf (55,6 %) aus Beckenendlage, drei (33,3 %) aus Schädellage und eines (11,1 %) aus Steißfußlage geboren. Fasst man die Informationen zu der Lage der Kinder des Gesamtkollektivs zusammen, so bestand bei 26 Kindern (50 %) eine Schädellage und bei 18 (34,6 %) eine Beckenendlage. Die weiteren Daten sind Abbildung 7 zu entnehmen.

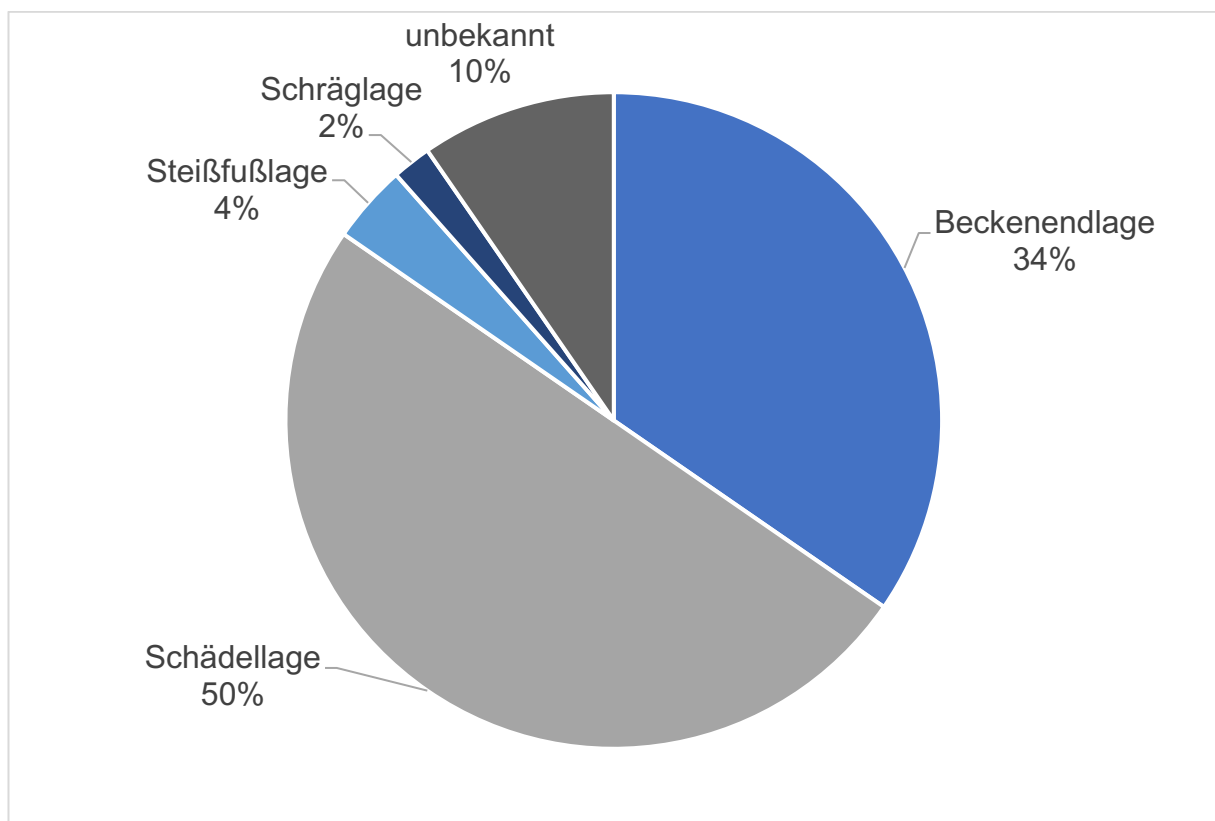


Abb. 7: Lage des Kindes bei Geburt in Prozent

Tab. 6: Probleme und Erkrankungen während der Schwangerschaft

| | Anzahl (Prozent %) |
|--|--------------------|
| Leukozytose der Mutter | 17 / 51 (33,3) |
| Fieber der Mutter | 2 / 51 (3,9) |
| maternale CRP-Erhöhung | 24 / 51 (47,0) |
| Fruchtblasenprolaps | 2 / 51 (3,9) |
| Plazentalösung | 2 / 51 (3,9) |
| Plazentainsuffizienz | 1 / 51 (2,0) |
| Placenta prävia | 2 / 51 (3,9) |
| Zervixinsuffizienz | 2 / 51 (3,9) |
| Uterus bicornis | 1 / 51 (2,0) |
| Nabelschnurvorfall | 5 / 52 (9,6) |
| plazentares oder amniales Hämatom | 3 / 51 (5,9) |
| vaginale Blutung | 11 / 51 (21,6) |
| pathologisches CTG | 9 / 52 (17,3) |
| Präeklampsie | 0 (0) |
| Amnioninfektionssyndrom | 27 / 51 (52,9) |
| Chorioamnionitis | 2 / 51 (3,9) |
| Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft | 2 / 51 (3,9) |
| Nikotinabusus | 4 / 51 (7,8) |
| Gestationsdiabetes | 1 / 51 (2,0) |

3.2 Daten der Neugeborenen

3.2.1 Mortalität

In dem betrachteten Kollektiv wurden 52 Kinder lebend geboren, es überlebten 37 (71,2 %). Die anderen 15 Frühgeborenen (28,8 %) verstarben innerhalb der ersten drei Lebenswochen. In dem Kollektiv der Kinder, die verstarben, betrug die Zeitspanne der Überlebenszeit 14 Minuten bis 19 Lebenstage. Zehn Neugeborene starben innerhalb des ersten Lebenstages. Der Mittelwert der Überlebenszeit beträgt 3,53 Tage und der Median einen Tag. Die genaue Verteilung wird in der Abbildung 8 dargestellt. Bei fünf der verstorbenen Kinder entschloss man sich für eine palliative Behandlung und in vier weiteren Verläufen wurde die Therapie eingeschränkt oder beendet. In zwei Fällen wurde eine Herzdruckmassage inklusive Katecholamingabe durchgeführt. Diese Patienten wurden mit einem Gestationsalter von 24 beziehungsweise 25 Schwangerschaftswochen geboren.

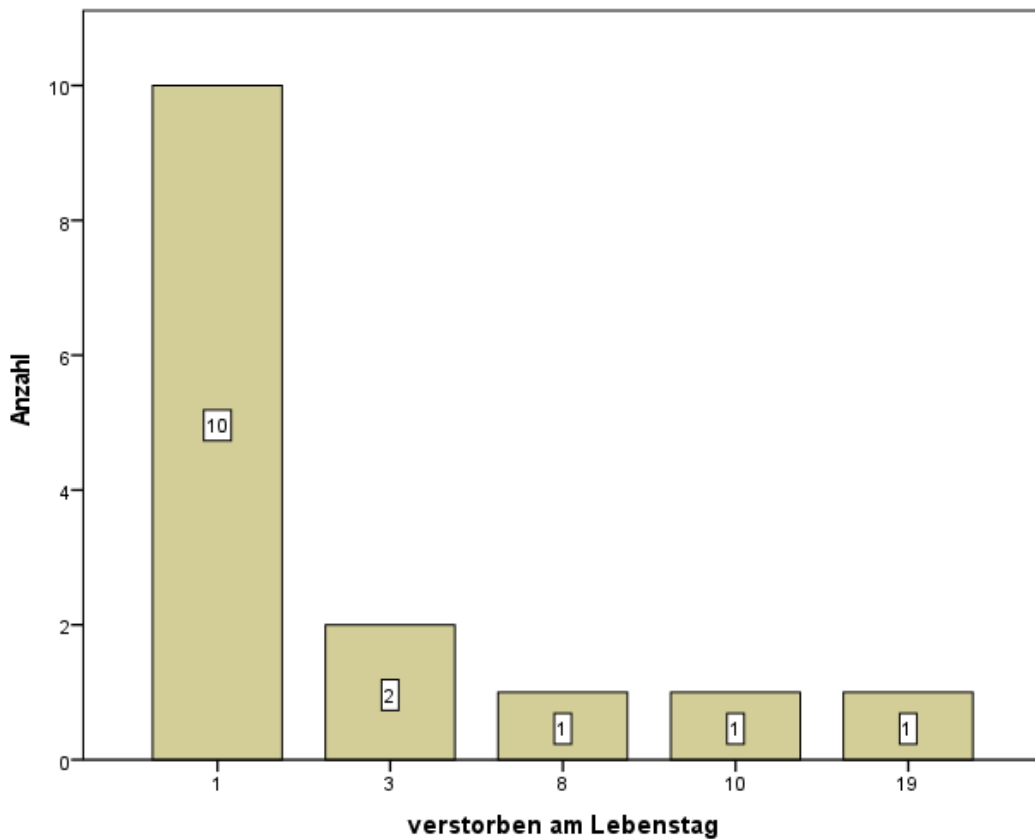


Abb. 8: Todeszeitpunkt der verstorbenen Neugeborenen bezogen auf die Lebenstage

Die Todesursachen sind in Tabelle 7 aufgeführt, Am häufigsten wurde die Unreife angegeben. Weitere Gründe waren pulmonale Hypoplasie, Neugeborenenensepsis, Atemnotsyndrom, respiratorisches Versagen, nekrotisierende Enterokolitis und Frühgeborenenanämie.

Tab. 7: Todesursachen der 15 verstorbenen Frühgeborenen

| | Anzahl n=15 |
|---------------------------------------|----------------|
| Atemnotsyndrom des Frühgeborenen III° | 1 |
| Frühgeborenenanämie | 1 |
| Lungenhypoplasie | 3 |
| NEC | 1 |
| Neugeborenenensepsis | 1 |
| Respiratorisches Versagen | 1 |
| unreifes Frühgeborenes | 7 |

Kinder, die verstarben, haben ein signifikant niedrigeres Gestationsalter ($p=0,038$). Der Mittelwert dieser Gruppe beträgt 23,7 SSW und ist damit im Vergleich zu den überlebenden Kindern, bei denen der Mittelwert des Gestationsalters 25,3 Schwangerschaftswochen beträgt, deutlich vermindert. Der Mittelwert der Latenzzeiten der Gestorbenen ist mit 26 Tagen im Vergleich zum restlichen Kollektiv nur knapp 5 Tage (30,6 Tage) kürzer (nicht signifikant).

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität der Frühgeborenen und einem Amnioninfektionssyndrom ($p=0,01$), jedoch nicht zu einer Chorioamnionitis ($p=0,498$) gefunden. Eine Sepsis steht in keiner signifikanten Korrelation ($p=0,074$) zur Mortalität. Lag der Nabelschnurarterien-pH unter 7,35, so war die Mortalität ebenfalls erhöht ($p=0,006$). In Bezug auf Geschlecht, Zeitpunkt des Blasensprunges, Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions, Alter der Mutter oder Entzündungsparameter bestanden keine signifikanten Zusammenhänge.

3.2.2 Allgemeine Daten

In die Studie gehen alle Kinder ein, die in Folge eines Blasensprunges vor 24 Schwangerschaftswochen im Zeitraum von 2002 bis 2012 lebend geboren wurden und Patienten der Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn waren. Betrachtet man die Verteilung der Geburtsjahre, zeigen sich mit 11 Geburten 2011 sowie mit 7 Geburten 2012 die stärksten Jahrgänge. Hohe Mortalitätsraten zeigen sich 2002 sowie 2009 mit jeweils 50 %, 2004 und 2006 mit jeweils 40 % und 2011 mit 36,4 %. Die genaue Geburtenverteilung sowie die Mortalität der einzelnen Jahrgänge werden in Abbildung 9 dargestellt.

Das Kollektiv erfasst 32 Jungen (61,5 %) und 20 Mädchen (38,5 %), die mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 33 Schwangerschaftswochen und einem Median von 24 Schwangerschaftswochen geboren wurden.

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Mortalitätsrate ($p=0,038$), was bedeutet, dass bei abnehmendem Gestationsalter die Anzahl der Todesfälle steigt. Dies wird auch in der folgenden Verteilung deutlich. Die Mortalitätsrate ist mit 40 % (12/30) bei Patienten mit einem Gestationsalter kleiner oder gleich 24 Schwangerschaftswochen deutlich höher als mit 13,6 % (3/22) bei Kindern mit einem Gestationsalter von mehr als 24 Schwangerschaftswochen. Dies zeigt Tabelle 8.

Tab. 8: Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 24 + 0 SSW im Vergleich zu den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter > 24 +0 SSW

| | Gestationsalter < 24+0 Wochen Anzahl (%) | Gestationsalter >24+0 Wochen Anzahl (%) |
|------------------|--|---|
| Verstorben | 12 (40 %) | 3 (13,6 %) |
| Nicht verstorben | 18 (60 %) | 19 (86,4 %) |
| Gesamtsumme | 30 | 22 |

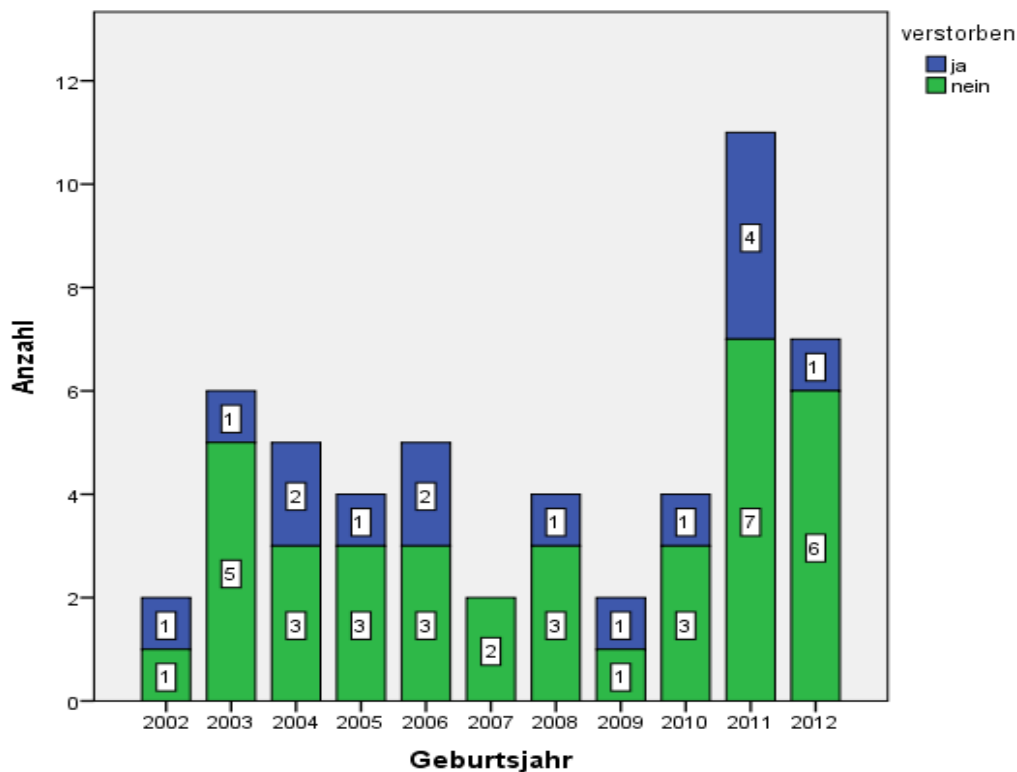


Abb. 9: Geburtenverteilung der einzelnen Jahre unterteilt in das Kollektiv der verstorbenen Patienten im Vergleich zum restlichen Kollektiv

Im Gesamtkollektiv wurde das leichteste Kind mit einem Geburtsgewicht von 390 g und das schwerste Kind mit 2500 g geboren. Der Median beträgt 650 g. Die Geburtsgewichtsentilen variieren zwischen erster und 90. mit einem Median bei der 30. Perzentile. In 86,5 % der Fälle (45/52) waren die Neugeborenen eutroph (Geburtsgewicht zwischen der zehnten und 90. Perzentile). Die restlichen 13,5 % (7/52) waren hypotroph mit einem Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile. Von diesen verstarben 42,9 % (3/7). Tabelle 9 zeigt die Verteilung des Geburtsgewichts.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Geschlecht gefunden werden. Der Mittelwert für die weiblichen Neugeborenen liegt mit 768 g etwas unterhalb des Wertes der männlichen Neugeborenen mit 799 g.

Überlebende Kinder hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 848 g, welches im Vergleich zu den Verstorbenen um 208 g höher liegt. Eine Signifikanz war nicht nachweisbar ($p=0,089$). In dem Kollektiv zeigte sich eine Verminderung der Mortalitätsrate bei steigendem Geburtsgewicht. So starben 34,4 % (11/32) der Kinder mit einem Geburts-

gewicht unter 700g. Im Vergleich dazu überlebten alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von über 1350 g. Die genauen Daten sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Die Körperlänge bei Geburt variiert zwischen 26 cm und 47 cm mit einem Median von 32 cm. Daraus ergeben sich Perzentilen im Bereich von fünfter bis 85. mit einem Median auf der 40. Perzentile. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Körperlänge bei Geburt.

Der Kopfumfang beträgt im Median 22,1 cm mit einem Minimum von 19 cm und einem Maximum von 33,5 cm. Dies entspricht einem Bereich unterhalb der 3. bis zur 90. Perzentile mit einem Median auf der 20. Perzentile.

Tab. 9: Verteilung des Geburtsgewichts und Mortalität der einzelnen Kohorten

| Geburtsgewicht | Anzahl (%) N=52 | Mortalität Anzahl (%) |
|----------------|--------------------|--------------------------|
| <700g | 32 (61,5) | 11 (34,4) |
| 701-850g | 8 (15,4) | 2 (25) |
| 851-1350g | 8 (15,4) | 2 (28,6) |
| 1350-1500g | 1 (1,9) | 0 (0) |
| >1500g | 3 (5,8) | 0(0) |

Tab. 10: Körperlänge bei Geburt

| | Mittelwert | Standard- Abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|----------------|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| Länge in cm | 33 | 4 | 32 | 26 | 47 |
| Perzentile | 42 | 20 | 40 | 5 | 85 |

Mittels der Apgar-Werte, die eine, fünf und zehn Minuten nach Geburt bestimmt werden, ist es möglich, den Zustand des Neugeborenen einzuschätzen. Beurteilt werden Hautkolorit, Herzfrequenz, Atemanstrengung, Reflexe und Muskeltonus. Der nach einer Minute bestimmte Wert dient zur ersten Einschätzung des Zustandes des Neugeborenen. Bei Werten zwischen null und drei spricht man von einer schweren Depression der Neugeborenen. Dies trifft auf 28,8 % (15/52) der Kinder des Kollektivs zu. Ein Ergebnis zwischen vier und sechs umschreibt eine mäßige Depression des Patienten und wurde bei

50 % der Kinder (26/52) ermittelt. Werte von sieben und mehr sprechen für einen guten Zustand, was auf 21,2 % der Kinder (11/52) zutrifft.

In Bezug auf die Mortalität konnte ein signifikanter Zusammenhang zum Apgar-1-Minuten-Wert gefunden werden ($p=0,000038$). Kinder mit sehr niedrigen Apgar-Werten sterben demzufolge häufiger.

Nach fünf Minuten beträgt der geringste Wert null und der höchste neun (Median 7). Dieser ist etwas höher als der Median der verstorbenen Kinder, welcher sechs beträgt. Weiterhin korreliert dieser Wert mit der Mortalität ($p=0,000005$). Tabelle 11 gibt die Apgar-Werte nach fünf Minuten in Bezug auf die Mortalität an. Der CRIB-Score variiert zwischen den Werten eins und 18 mit einem Mittelwert von 9,61 und einem Median von acht. Eine Signifikanz zwischen diesem Parameter und der Mortalität konnte nachgewiesen werden ($p=0,00014$), was bedeutet, dass Kinder mit höheren Werten häufiger versterben. Dies zeigt auch Abbildung 10.

Tab. 11: Apgar- Wert nach 5 Minuten in Vergleich zur Mortalität

| | Mittelwert | Standard- Abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|-----------------|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| Gesamtkollektiv | 6,56 | 2,14 | 7 | 0 | 9 |
| Verstorben | 4,6 | 2,9 | 6 | 0 | 8 |
| Überlebt | 7,35 | 0,98 | 7 | 5 | 9 |

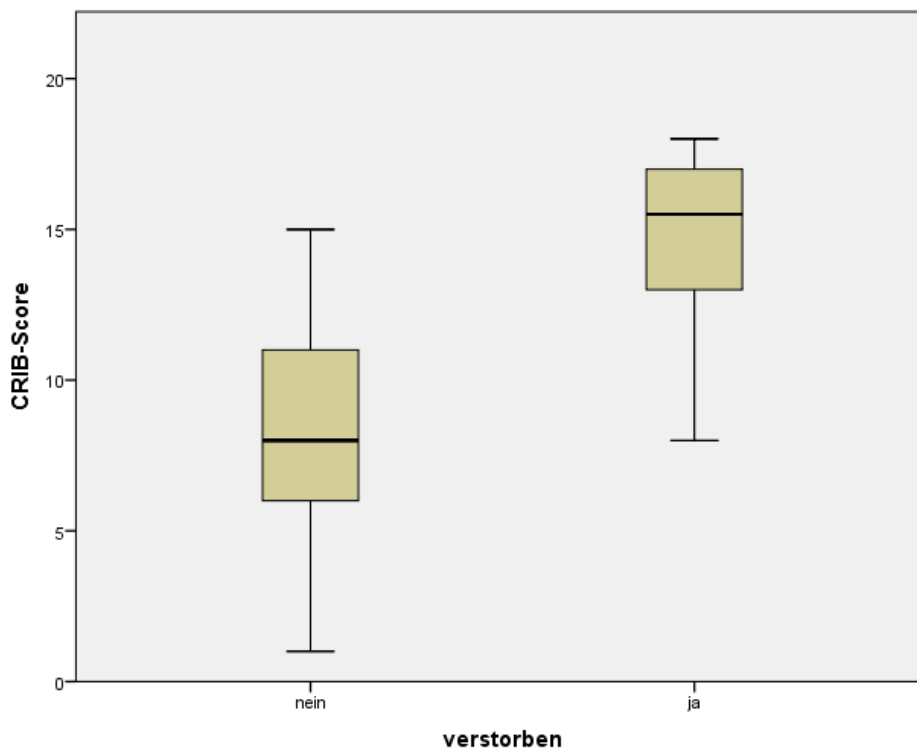


Abb. 10: Boxplot zur Spannweite des CRIB-Scores in Abhängigkeit von der Mortalität

Die Körpertemperatur bei Aufnahme wurde in 31 Fällen dokumentiert. Dabei zeigt sich eine Spannweite von 34,6°C bis 37,8°C mit einem Median von 36,8°C.

Der arterielle pH-Wert des Nabelschnurblutes wurde in 33 Fällen in den Akten dokumentiert. Hier variieren die Werte zwischen 7,09 und 7,50 mit einem Median von 7,37. Ein Nabelarterien-pH von weniger als 7,1 wurde bei einem Patienten (3 %) gemessen, weitere zwei Kinder (6 %) hatten einen Wert von weniger als 7,2. Insgesamt wurde bei vier Neugeborenen (12 %) ein pH-Wert kleiner 7,24 ermittelt, von diesen vier Kindern verstarben 3. Die Häufigkeiten der einzelnen pH-Werte aus der Nabelschnurarterie werden in Tabelle 12 dokumentiert. In 27 Fällen wurde ein Base Exzess in einem Bereich zwischen -8,8 und 4,7 mit einem Median von -1,3 bestimmt. Dies bedeutet, dass nur bei einem einzigen Patienten eine mäßig schwere Acidose bei Geburt bestand. Es gelang also offensichtlich, die Mütter immer vor Eintreten einer schweren Acidose des Feten zu entbinden.

In den ersten zwölf Lebensstunden entwickelten 12 Kinder (23,1 %) eine erhöhte Konzentration für das C-reaktives Protein (>0,2 mg/dl). Der maximale in dieser Zeitspanne

gemessene Wert beträgt 31,4 mg/dl. Der Median liegt bei 2,25mg/dl und der Mittelwert bei 5,44 mg/dl. Im weiteren Verlauf wurde in 36 Fällen (69,2 %) ein erhöhtes C-reaktives Protein dokumentiert. Bezüglich der Maximalwerte während des gesamten Aufenthaltes ergibt sich eine Spanne von 0,3 g/dl bis 228 mg/dl mit einem Mittelwert von 39,77 mg/dl und einem Median von 15,9 mg/dl. Im Vergleich ist der Mittelwert der verstorbenen Kinder mit 48,06 mg/dl höher als in der Gruppe, die überlebt hat (Mittelwert: 35,7 mg/dl, s. Tabelle 13).

In 37 Fällen wurde Interleukin-6 als weiterer Entzündungsparameter nach der Geburt bestimmt. Dabei ergaben sich Werte zwischen 3,8 pg /ml und 5140 pg/ml mit einem Mittelwert von 362,4 pg/ml und einem Median von 57,5 pg/ml. Auch hier zeigen sich höhere Werte bei Verstorbenen im Vergleich zu dem restlichen Kollektiv (Tabelle 14).

Tab. 12: Häufigkeiten der einzelnen pH-Werte aus dem Nabelschnurblut

| pH-Wert | Häufigkeit Anzahl (%) |
|---------------|--------------------------|
| <7,1 | 1 (1,9 %) |
| <7,2 | 2 (3,8 %) |
| >7,2 | 30 (57,7 %) |
| Keine Angaben | 19 (36,5 %) |

Tab. 13: Maximales CRP (mg/dl) während des stationären Aufenthaltes

| | Mittelwert | Standard- Abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|-----------------|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| Gesamtkollektiv | 38 | 51 | 16 | 0,3 | 228 |
| Verstorben | 48 | 88 | 12 | 3,9 | 228 |
| Überlebt | 36 | 42 | 17 | 0,3 | 140 |

Tab. 14: Maximaler Interleukin-6-Wert (pg/ml) während des stationären Aufenthaltes

| | Mittelwert | Standard- Abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|-----------------|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| Gesamtkollektiv | 362 | 867 | 58 | 3,8 | 5140 |
| Verstorben | 407 | 388 | 316 | 6,1 | 1000 |
| Überlebt | 350 | 964 | 43 | 3,8 | 5140 |

3.2.3 Komplikationen, Fehlbildungen und Erkrankungen

3.2.3.1 pulmonale Erkrankungen

Ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (RDS) trat in 86,5 % der Fälle (45/52) auf. Bei 39 dieser Patienten wurde eine Einteilung des Schweregrades vorgenommen, wobei Grad eins die geringste und Grad vier die schwerste Ausprägung dieser Erkrankung beschreibt. Es ergibt sich folgende Verteilung: Grad I (24,4 %), Grad II (26,7 %), Grad III (17,8 %), Grad IV (17,8 %). Bei Patienten, die zwischen zwei Graden schwankten, wurde für diese Berechnung der niedrigere Grad verwendet. Statistisch ergibt sich ein Mittelwert von 2,37 und ein Median von 2.

20 % der Kinder mit einem bekannten Atemnotsyndrom (9/45) verstarben. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und der Mortalität ($p=0,001$). Bei Betrachtung der Mittelwerte zeigt sich bei den verstorbenen Kindern ein höherer Schweregrad (3,57) im Vergleich zu den restlichen (2,1, $p = 0,001$). Ein Zusammenhang zum Gestationsalter ist nicht nachweisbar ($p=0,26$). Die genaue Verteilung verdeutlicht Tabelle 15.

Der Apgar-Wert bei einer Minute korreliert mit der Entwicklung des Atemnotsyndroms ($p=0,00024$). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie ($p=0,14$). Auch wird kein Zusammenhang zum Geschlecht, Zeitpunkt des Blasensprungs, Latenzzeit, Geburtsgewicht oder Entzündungsparameter gefunden.

In 80,8 % der Fälle (42/52) wurde ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom beobachtet.

Tab. 15: Häufigkeit des RDS bezogen auf das Gestationsalter in SSW

| Gestationsalter | RDS | |
|-----------------|------|----|
| | Nein | Ja |
| 22 | 5 | 1 |
| 23 | 0 | 9 |
| 24 | 1 | 14 |
| 25 | 0 | 9 |
| 26 | 0 | 3 |
| 27 | 0 | 3 |
| 28 | 0 | 3 |
| 29 | 0 | 1 |
| 30 | 0 | 1 |
| 31 | 1 | 1 |
| Gesamtsumme | 7 | 45 |

Die Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie (Lebenstag 28) wurde bei 11 / 52 (21.2 %) gestellt. In allen Fällen bestand im Vorfeld ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Dem zu Folge entwickelten 24,4 % der Kinder mit einem RDS eine bronchopulmonale Dysplasie. Eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Erkrankungen ist allerdings nicht nachweisbar.

Auch die bronchopulmonale Dysplasie kann in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. In dem betrachteten Kollektiv zeigte sich bei drei Fällen (27,3 %) ein milder, bei einem (9,1 %) ein moderater und bei sieben (63,6 %) ein schwerer Verlauf. Bei sechs Fällen (85,7 %) mit einem schweren Grad und bei zwei Fällen (66,7 %) mit einem leichten Grad erfolgte eine therapeutische Gabe von Kortikosteroiden. Weiterhin erhielten

zehn Kinder, bei denen keine bronchopulmonale Dysplasie diagnostiziert wurde, prophylaktisch Kortikosteroide.

Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gestationsalter, erkennt man, dass Kinder, die im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelten, knapp zwei Wochen früher geboren wurden ($p = 0,093$). Die statistische Verteilung wird in Tabelle 16 gezeigt. Es kann kein Einfluss des Zeitpunktes des Blasensprunges auf die Entwicklung dieser Erkrankung gesehen werden, jedoch spielt die Latenzzeit eine signifikante Rolle. Betrachtet man die Mittelwerte der Latenzzeiten zwischen Blasensprung und Geburt, so ist diese bei Kindern mit einer bronchopulmonalen Dysplasie im Vergleich zum restlichen Kollektiv um 16 Tage kürzer. Die genauen Werte sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tab. 16: Mittleres Gestationsalter (SSW) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p = 0,093$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|-----------|--------|------------|-------------------------|
| BPD | 11 | 23,73 | 1,35 |
| Keine BPD | 41 | 25,15 | 2,4 |

Tab. 17: Latenzzeit (Tage) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,011$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|-----------|--------|------------|-------------------------|
| BPD | 11 | 16,18 | 13,98 |
| Keine BPD | 41 | 32,76 | 28,67 |

Bei Patienten, die eine bronchopulmonalen Dysplasie entwickelt haben, ist die maximale inspiratorische Sauerstofffraktion während des stationären Aufenthaltes mit einem Mittelwert von 80,6 % höher als bei den restlichen Patienten (72,4 %). Die Diagnose einer bronchopulmonalen Erkrankung erfolgt per definitionem anhand der Beatmungsdauer und/oder einer Sauerstoffgabe in der Einatemungsluft zu einem definierten Zeitpunkt (28 Lebenstage oder 36 Wochen post menstruationem. Dementsprechend ist die Dauer einer maschinellen Beatmung bei den Betroffenen signifikant verlängert ($p=0,00014$). Die-

se Kinder erhielten im Mittel eine um 22 Tage längere Beatmungstherapie. Tabelle 18 fasst diese Werte zusammen. Weiterhin wurden alle an einer BPD erkrankten Patienten intubiert. Hier ist ebenfalls eine Korrelation statistisch nachweisbar ($p=0,025$).

Tab. 18: Maschinelle Beatmungsdauer (Tage) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,00014$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|-----------|--------|------------|-------------------------|
| BPD | 11 | 29,82 | 24,22 |
| Keine BPD | 41 | 7,18 | 9,4 |

Typische Erkrankungen von Frühgeborenen wie ein Atemnotsyndrom, PDA, Neugeborenenensepsis oder intraventrikuläre Hämorrhagie haben in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die Entwicklung der BPD. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bronchopulmonalen Dysplasie und einer Retinopathia praematurorum (ROP) ($p=0,008$).

Auch die Ausprägung der Retinopathia praematurorum wird in Schweregrade unterteilt. Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie hatten einen Mittelwert von Grad 3 im Vergleich zum restlichen Kollektiv mit einem Mittelwert von 2,25. Eine Korrelation ist statistisch nicht nachweisbar.

Zu weiteren Parametern wie Geschlecht, Zeitpunkt des Blasensprungs, Alter der Mutter, Apgar-Werte, CRIB-Score, Oligo- bzw. Anhydramnion, Amnioninfektionssyndrom, Chorioamnionitis, Nabelschnurblut-pH, Geburtsgewicht, Entzündungswerten oder Surfactanttherapie bestand keine statistische Signifikanz.

Bei 13 Patienten (25 %) wurde ein Emphysem beobachtet, dabei wurde in 12 Fällen (12/13) ein interstitielles und in dem anderen Fall ein bullöses Emphysem diagnostiziert.

Eine pulmonale Hypoplasie trat in 9,6 % der Fälle (5/52) auf, bei 3,9 % (2/52) bestand der Verdacht darauf. Von diesen sieben Patienten verstarben fünf. Ein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,14$). Ein Oligohydramnion wurde bei den an einer pulmonalen Hypoplasie erkrankten Frühgeborenen in

vier Fällen beschrieben (n. s.), jedoch wird bei keinem Fall ein Anhydramnion beobachtet.

Es kann ein Zusammenhang zum Gestationsalter gezeigt werden ($p=0,001$). Kinder mit einer diagnostizierten Lungenhypoplasie wiesen ein um vier Wochen längeres Gestationsalter (Mittelwert 28,4 Schwangerschaftswochen) im Vergleich zu den Patienten ohne Lungenhypoplasie auf (24,5 Wochen). Bei den betroffenen Kindern erfolgte der Blasensprung signifikant früher in der Schwangerschaft ($p=0,028$). So beträgt der Mittelwert in dieser Gruppe 18,4 Schwangerschaftswochen im Vergleich zu 21 Wochen. Weiterhin kann gezeigt werden, dass die Latenzzeit mit einem Mittelwert von 71 Tagen bei Kindern mit einer pulmonalen Hypoplasie hoch signifikant gegenüber dem restlichen Kollektiv verlängert ist. Hier beträgt der Mittelwert 23,8 Tage ($p=0,00008$). Ein weiterer statistischer Zusammenhang besteht zum CRIB-Score ($p=0,028$, Tabelle 19). Kinder mit einer pulmonalen Hypoplasie waren im Mittel um 629 Gramm schwerer ($p=0,001$).

Tab. 19: CRIB-Score der Frühgeborenen mit Lungenhypoplasie im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,028$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|------------------------|--------|------------|-------------------------|
| Lungenhypoplasie | 5 | 14,67 | 2,08 |
| Keine Lungenhypoplasie | 47 | 8,78 | 4,37 |

Parameter der Schwangerschaft oder maternale Werte wie z. B. ein Amnioninfektionssyndrom, Alter der Mutter oder Durchführung einer Lungenreifetherapie zeigten keinen Einfluss auf die Ausprägung dieser Erkrankung. Weiterhin wird kein Zusammenhang zu dem Geschlecht, Apgar-Werten, Nabelarterien pH, einem RDS, einer BPD, der Notwendigkeit einer Intubation sowie der inspiratorischen Sauerstofffraktion oder der Beatmungsdauer gesehen.

Elf Kinder (21,2 %) entwickelten im Verlauf einen Pneumothorax. Bei drei Patienten (5,8 %) trat ein respiratorisches Versagen auf, woran ein Kind verstarb. Die Diagnose einer Infektion der oberen Atemwege beziehungsweise einer RSV-Pneumonie konnte jeweils in einem Fall (1,9 %) gestellt werden.

14 Kinder (26,9 %) entwickelten eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPNH), von diesen verstarben fünf. Die Indikation einer Intubation zur Beatmung wurde in 13 der 14 Fälle gestellt. Neben der konventionellen oder CPAP-Therapie erhielten 12 Patienten eine hochfrequente Oszillations-Beatmung. Letztere steht im signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankung ($p=0,003$). Alle Patienten erhielten Stickstoffmonoxid. Auch hier ist eine statistische Korrelation nachweisbar ($p=0,00025$). Die höchste inspiratorische Sauerstofffraktion ist mit einem Mittelwert von 92,9 % signifikant höher als im restlichen Kollektiv, bei dem dieser Wert 66,8 % beträgt ($p=0,012$). Bei allen Betroffenen wurde ein Atemnotsyndrom diagnostiziert, ein signifikanter Zusammenhang ist nicht nachweisbar.

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zur pulmonalen Hypoplasie ($p=0,015$). Bei 28,7 % der Kinder mit einer bekannten persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen wurde eine pulmonale Hypoplasie beschrieben und bei 80 % aller Kinder mit diagnostizierter Lungenhypoplasie bestand eine PPHN. Zu anderen Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems wie bronchopulmonale Dysplasie, Emphysem, PDA, Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz bestand keine Korrelation. Auch hatten andere Erkrankungen wie z. B. nekrotisierende Enterokolitis, Neugeborenenensepsis oder intra-ventrikuläre Hämorrhagie keinen Einfluss. Das Geschlecht, Lungenreifetherapie, Oligohydramnion, Amnioninfektionssyndrom, Alter der Mutter, Gestationsalter, Zeitpunkt des Blasensprungs, Latenzzeit, Apgar-Werte, Nabelarterien-pH, Geburtsgewicht, CRIB-Score, Surfactantgabe oder Entzündungsparameter zeigen keine Korrelation.

3.2.3.2 kardiale Erkrankungen und Fehlbildungen

Bei sechs Patienten (11,5 %) wurde ein Atriumseptumdefekt (ASD) und bei zwei (5,8 %) ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) diagnostiziert. Bei 15,4 % der Fälle (8/52) wurde ein persistierendes Foramen ovale (PFO) beobachtet, bei einem Patienten (1,9 %) bestand der Verdacht darauf.

Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) wurde bei 30 Frühgeborenen (57,7 %) beschrieben. Die medikamentöse Therapie wurde in 56,7 % der Fälle (17/30) mit Indometacin und in 40 % (12/30) mit Ibuprofen durchgeführt. Bei 4/30 Patienten (13,3 %) wurde der Ductus chirurgisch ligiert.

Vergleicht man die Mittelwerte der Gestationsalter bei Geburt zwischen betroffenen Patienten und den restlichen, zeigt sich nur ein geringfügiger Unterschied (24,7 versus 25,1 SSW). Es wird ein Zusammenhang zum Zeitpunkt des Blasensprunges gefunden ($p=0,032$), was bedeutet, dass dieser bei Kindern mit einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli um knapp zwei Schwangerschaftswochen später erfolgte (Mittelwert). Die genauen Werte sind Tabelle 20 zu entnehmen. Auch die Latenzzeit hat einen relevanten Einfluss auf den PDA ($p=0,029$). Diese ist bei betroffenen Kindern circa 16 Tage kürzer (Mittelwert)

Die Apgar-Werte sind bei Kindern mit persistierenden Ductus arteriosus Botalli signifikant höher (7,33, $p=0,002$) als bei den übrigen Patienten (Apgar 5,5). Auch zum CRIB-Score besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,014$). Im Mittel ist der Wert bei Kindern mit einem PDA um vier Punkte niedriger als bei den anderen (Tabelle 21).

Die Entzündungsparameter nach Geburt haben in diesem Kollektiv keinen Einfluss, allerdings wurde bei Kindern mit diagnostizierter Neugeborenenensepsis bei 16 der 20 Fälle ein persistierender Ductus arteriosus Botalli gefunden. Anders betrachtet, entwickelten 16 der 30 Kinder mit diesem Gefäßshunt eine Sepsis. Eine Korrelation der genannten Parameter kann statistisch gezeigt werden ($p=0,009$), siehe Tabelle 22. Bestand ein Amnioninfektionssyndrom, wurde in 11 der 22 Fälle ein PDA diagnostiziert, der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,01$, Tabelle 23).

Eine signifikante Korrelation zwischen einem Atemnotsyndrom und einem PDA ($p=0,001$) besteht und bei allen Patienten mit diesem Gefäßshunt wurde ein Atemnotsyndrom diagnostiziert. Zu den weiteren bekannten Komplikationen von Frühgeborenen wie bronchopulmonale Dysplasie, Atrium- bzw. Ventrikelseptum-defekt, intraventrikuläre Hämorrhagie oder nekrotisierende Enterokolitis kann kein Zusammenhang gezeigt werden. Dies gilt auch für das Geschlecht, Alter der Mutter, Nabelarterien-pH, Geburtsgewicht oder Oligo- bzw. Anhydramnion.

Weiterhin wurde im Gesamtkollektiv bei einem Patienten (1,9 %) eine Pulmonalstenose diagnostiziert. Zwei Frühgeborene (3,8 %) entwickelten eine Kardiomyopathie. Eine Herzinsuffizienz wurde in zwei Fällen (3,8 %) dokumentiert. Ein Kind (1,9 %) hatte eine

Aorto-pulmonale Kollaterale. In 32,7 % der Fälle (17/52) wurde eine arterielle Hypotonie diagnostiziert.

Tab. 20: Zeitpunkt des Blasensprungs (Wochen) der Frühgeborenen mit PDA im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,032$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|----------|--------|------------|-------------------------|
| PDA | 30 | 21,27 | 1,46 |
| Kein PDA | 22 | 19,68 | 3,55 |

Tab. 21: CRIB-Score der Frühgeborenen mit PDA im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,014$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|----------|--------|------------|-------------------------|
| PDA | 30 | 8,33 | 4,32 |
| Kein PDA | 52 | 12,07 | 4,62 |

Tab. 22: Häufigkeit einer Neugeborenenensepsis in Abhängigkeit zu einem PDA, $p=0,009$

| | PDA | Kein PDA | Summe |
|----------------------------|-----|----------|-------|
| Neugeborenenensepsis | 16 | 4 | 20 |
| Keine Neugeborenenensepsis | 14 | 18 | 5 |
| Summe | 30 | 22 | 52 |

Tab. 23: Häufigkeit eines Amnioninfektionssyndrom in Abhängigkeit zu einem PDA, $p=0,001$

| | PDA | Kein PDA | Summe |
|------------------------------|-----|----------|-------|
| Amnioninfektionssyndrom | 11 | 16 | 27 |
| Kein Amnioninfektionssyndrom | 19 | 6 | 25 |
| Summe | 30 | 22 | 52 |

3.2.3.3 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Bei sechs Patienten (11,5 %) entwickelte sich eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), wobei bei drei dieser Patienten die Indikation zu einer operativen Therapie gestellt wurde. Alle betroffenen Kinder erhielten Antibiotika. In diesem Kollektiv verstarben 2 Kinder (2/6).

Es besteht kein Zusammenhang zu den ermittelten Entzündungsparametern nach der Geburt. Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis entwickelten in Bezug auf den maximalen CRP-Wert während des Krankenhausaufenthaltes signifikant höhere Werte. So ist der Mittelwert dieser Gruppe mit 127,9 mg/dl deutlich höher als der der restlichen Kohorte (23,23 mg/dl).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen einer nekrotisierenden Enterokolitis und einem Oligohydramnion ($p=0,075$), dagegen aber zu einem Anhydramnion ($p=0,016$) nachgewiesen werden. Typische Erkrankungen von Frühgeborenen wie RDS, BPD, PDA, Neugeborenenensepsis oder intraventrikulären Hämorrhagie haben keinen Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung. Weiterhin ist kein Zusammenhang zum Geschlecht, Alter der Mutter, Chorioamnionitis, Amnioninfektionssyndrom, Gestationsalter, Zeitpunkt des Blasensprungs, Latenzzeit, Apgar- und CRIB-Wert, Nabelarterien-pH und dem Geburtsgewicht nachweisbar.

Eine fokale intestinale Perforation wurde bei drei Patienten (5,8 %) gesehen. Eine chirurgische Therapie erfolgte in zwei Fällen.

Nach chirurgischen Eingriffen entwickelte ein Patient eine Malabsorptionsstörung. Ein Mekoniumpfropfsyndrom wurde in 5,8 % der Fälle (3/52) dokumentiert.

13 Patienten (25 %) wiesen eine Hernia inguinalis auf, davon in 5 Fällen beidseitig. Die Herniotomie wurde bei sieben Patienten während des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Eine Hernia umbilicalis wurde bei zwei Frühgeborenen (3,8 %) beobachtet.

3.2.3.4 Erkrankungen des ZNS

Die Diagnose einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) wurde in 30,8 % der Fälle (16/52) gestellt, davon häufiger (13/16) beidseits als einseitig (3/16). Die Einteilung der Schweregrade erfolgte nach alter Klassifikation, bei welcher ein vierter Grad besteht, der durch Parenchymbeteiligung charakterisiert wird. Es ergibt sich folgende Verteilung: in 3 Fällen Grad eins, in 4 Grad zwei, in 7 Grad drei und in 2 Grad vier.

Bei vier Kindern wurde therapeutisch ein Rickham-Reservoir angelegt. Fünf der 16 Betroffenen verstarben. Damit ist die Mortalitätsrate im Vergleich zum Gesamtkollektiv (28,8 %) leicht erhöht, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mortalität und einer vorhandenen intraventrikulären Blutung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls konnte keine Signifikanz zwischen dem Grad einer intraventrikulären Hämorrhagie und der Mortalität gefunden werden. ($p=0,170$). Die verstorbenen Kinder hatten in zwei Fällen eine Blutung ersten Grades, in einem Fall eine Blutung zweiten Grades und in zwei Fällen eine Blutung dritten Grades. Das Gestationsalter ist bei betroffenen Kindern mit einem Mittelwert von 24,3 Schwangerschaftswochen um eine Woche gegenüber den restlichen Patienten verkürzt (n. s.). Eine diagnostizierte Sepsis steht, im Gegensatz zu den nach der Geburt bestimmten Entzündungswerten, in Korrelation zur Entwicklung einer intraventrikulären Hämorrhagie ($p=0,004$). Die Häufigkeit einer Sepsis bei diagnostizierter intraventrikulärer Hämorrhagie wird in Tabelle 24 gezeigt.

Tab. 24: Häufigkeit einer Sepsis bei bestehender IVH, $p=0,004$

| | IVH | Keine IVH | Summe |
|--------------------------|-----|-----------|-------|
| Neugeborenensepsis | 11 | 9 | 20 |
| Keine Neugeborenensepsis | 5 | 27 | 32 |
| Summe | 16 | 36 | 52 |

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang besteht zu der Inzidenz von Neugeborenen-Krämpfen ($p=0,008$). Sieben der an einer intraventrikulären Hämorrhagie erkrankten Kinder entwickelten Neugeborenen-Krämpfe.

Es zeigt sich keine statistische Relevanz zu Komplikationen wie bronchopulmonale Dysplasie, PDA oder nekrotisierender Enterokolitis.

Alle Kinder mit einer intraventrikulären Hämorrhagie wurden intubiert und beatmet. Ein statistischer Zusammenhang ist nachweisbar ($p=0,002$). Die Dauer der maschinellen Beatmung ist bei an IVH erkrankten Kindern im Mittel um 5 Tage verlängert (n. s.). Die genauen Daten sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tab. 25: Beatmungsdauer (Tage) der Frühgeborenen mit einer IVH im Vergleich zum restlichen Kollektiv, $p=0,002$

| | Anzahl | Mittelwert | Standard- Abweichung |
|-----------|--------|------------|-------------------------|
| IVH | 16 | 16,69 | 14,61 |
| Keine IVH | 36 | 11,39 | 20,04 |

Es bestand kein Zusammenhang zu Zeitpunkt des Blasensprunges, Latenzzeit, Apgar-Werten, Nabelarterien-pH, Geburtsgewicht, CRIB-Score, Geschlecht, Oligohydramnion oder Surfactantgabe.

Es besteht eine Signifikanz für die Ductustherapie mit Indometacin ($p=0,016$) und die Behandlung mit Glukokortikoiden ($p=0,005$). Zehn der 16 Patienten mit einer intraventrikulären Blutung erhielten Steroide.

Maternale Faktoren wie das Alter der Mutter oder ein bestehendes Amnioninfektionssyndrom hatten keinen Einfluss auf eine IVH.

Eine Porenzephalie besteht bei zwei Patienten mit einer nachgewiesenen intraventrikulären Blutung. Im Vergleich wurde die Diagnose einer Porenzephalie bei keinem der nicht an einer intraventrikulären Hämorrhagie erkrankten Kindern gestellt.

Bei sechs der 16 Patienten mit einer intraventrikulären Blutung entwickelte sich im Verlauf ein posthämorrhagischer Hydrozephalus.

Eine periventrikuläre Leukomalazie entwickelten vier Frühgeborene (7,7 %). Bei diesen Patienten bestand in bei 3/4 eine intraventrikuläre Hämorrhagie und bei 1/4 eine intraze-

rebrale Blutung. Letztere wurde insgesamt bei zwei Kindern festgestellt. Hier kam es nicht zu einem posthämorrhagischen Hydrozephalus.

Neun Kinder (17,3 %) hatten mindestens einen Neugeborenen-Krampf. Zu dem Zeitpunkt bestand bei der Mehrheit (7/9) eine intraventrikuläre Hämorrhagie und in einem Fall eine intrazerebrale Blutung.

3.2.3.5 Infektionen

Eine Neugeborenensepsis wurde in 20 Fällen (38,5 %) diagnostiziert. In 5 Fällen gelang ein Keimnachweis. Als Erreger konnten Ureaplasmen (2/5), *Candida albicans* (2/5) und CMV (1/5) nachgewiesen werden. Bei zwei weiteren Patienten bestand eine Hautinfektion mit *Candida albicans* ohne eine septische beziehungsweise systemische Reaktion. Dementsprechend werden diese Patienten nicht ins Kollektiv miteinbezogen. Eine Neugeborenensepsis steht nicht in einer signifikanten Korrelation zur Mortalität ($p=0,074$). Weiterhin besteht ein Zusammenhang zu der Notwendigkeit einer Intubation ($p=0,043$). Dies bedeutet, dass Kinder mit Sepsis häufiger beatmungspflichtig waren. Zusätzlich ist bei diesen Kindern bezogen auf den Mittelwert die Dauer einer maschinellen Beatmung um vier Tage verlängert im Vergleich zu den Patienten, welche keine systemische inflammatorische Reaktion hatten (16 versus 12 Beatmungstage, $p = 0,522$).

Es können keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf das Gestationsalter, den Zeitpunkt des Blasensprunges, der Latenzzeit oder einer bronchopulmonalen Dysplasie gezeigt werden. Auch bei bestehendem Amnioninfektionssyndrom, beziehungsweise einer Chorioamnionitis oder einem Oligohydramnion, ist keine Korrelation zu einer septischen Reaktion zu sehen.

Gleiches gilt für die Entzündungsparameter, wobei der Mittelwert des maximalen C-reaktiven Proteins mit 56 mg/dl deutlich höher ist als jener von Kindern ohne bestehende Sepsis (28 mg/dl).

3.2.3.6 Hämatologie

23 Kinder (44,2 %) entwickelten eine Frühgeborenenanämie. Bei einem Patienten (1,9%) bestand ein Morbus haemolyticus neonatorum und bei zwei Patienten (3,8 %)

eine Thrombozytopenie. Eine Granulozytopenie wurde ebenfalls bei zwei (3,8 %) und eine Agranulozytose bei einem Neugeborenen (1,9 %) beobachtet.

3.2.3.7 Stoffwechsel

76,9 % der Frühgeborenen des betrachteten Kollektivs (40/52) wiesen eine Hyperbilirubinämie auf. Die Diagnose einer Cholestase wurde bei drei Patienten (5,8 %) gestellt. 97,5 % der Kinder mit einer Hyperbilirubinämie (39/40) erhielten eine Fototherapie. Die Dauer dieser variiert zwischen einem und 13 Tagen mit einem Median von vier Tagen. Die maximale Bilirubinkonzentration variiert in diesem Kollektiv zwischen 5,0 und 12,2 mg/dl mit einem Mittelwert von 8,47mg/dl und einem Median von 8,4mg/dl. Eine Austauschtransfusion war in keinem Fall notwendig.

Bei fünf Patienten (9,6 %) wurde die Diagnose einer Hypothyreose gestellt, bei einem weiteren Patienten (1,9 %) bestand der Verdacht darauf. Ein Low-T4-Syndrom, im Labor auffällig niedrige Werte für Thyroxin (T4) bei normaler TSH-Konzentration, wurde bei weiteren vier Patienten (7,7 %) festgestellt.

3.2.3.8 Erkrankungen und Fehlbildungen des Urogenitaltraktes

Bei vier Patienten (7,7 %) wurde im postnatalen Verlauf die Diagnose einer Nephrokalzinose gestellt, bei einem weiteren Patienten (1,9 %) bestand der Verdacht darauf. Eine Niereninsuffizienz ereignete sich in zwei Fällen (3,8 %) und eine Hydronephrose wurde bei einem Kind (1,9 %) beobachtet.

Bei den weiblichen Frühgeborenen zeigte sich in drei Fällen (3/20) eine Ovarialzyste. Zwei Jungen (2/32) wiesen eine Hydrozele testis auf. Eine Hypospadie trat unter den männlichen Patienten in 9,4 % der Fälle auf (3/32).

3.2.3.9 Fehlbildungen der Knochen und Gelenke

Insgesamt wurden 15,4 % der Patienten (8/52) mit Deformitäten des muskuloskelettalen Systems geboren. Dabei traten auch mehrere Auffälligkeiten in Kombination auf. 7,7 % der betroffenen Patienten (4/52) wiesen einen Pes calcaneovarus congenitus auf. Bei einem Patienten (1,9 %) traten nicht näher klassifizierte Deformitäten der Füße auf und bei einem weiteren nicht näher klassifizierte Fehlstellungen der Extremitäten.

Bei zwei Kindern (3,8 %) wurde eine Deformität des Thorax beschrieben. Eine Hüftluxation wurde bei zwei Patienten (3,8 %) und eine Hüftdysplasie bei einem Patienten (1,9 %) diagnostiziert.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit einer bekannten muskulo-skelettalen Fehlbildung, so bestand in fünf der acht Fälle ein Oligohydramnion und bei 2 Fällen ein Anhydramnion. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer muskulo-skelettalen Deformität und dem Bestehen eines Oligohydramnions ($p=0,124$), beziehungsweise eines Anhydramnions ($p=0,227$), gezeigt werden. Betrachtet man jedoch die einzelnen Fehlbildungen, fällt auf, dass bei allen Kindern mit einem Pes calcaneovarus congenitus in den Schwangerschaften ein Oligohydramnion oder ein Anhydramnion bestand (n. s.). Bei allen Patienten mit einer Thoraxdeformität wurde ein Oligohydramnion in der Schwangerschaft festgestellt. Gleiches gilt für die Hüftdysplasie und die Deformitäten der Extremitäten und Füße. Kinder mit muskulo-skelettalen Fehlbildungen wurden mit signifikant höherem Gestationsalter geboren ($p=0,026$). So erfolgten diese Geburten mit 26,63 Schwangerschaftswochen circa zwei Wochen später als bei den restlichen Kindern (Mittelwert). Vergleicht man die Mittelwerte des Zeitpunktes des Blasensprunges in der Schwangerschaft, so fällt auf, dass sich dieser bei Betroffenen mit 17,13 Wochen deutlich früher ereignet hat als im restlichen Kollektiv (21,23 Wochen, $p = 0,000014$). Die Latenzzeit ist bei Kindern mit einer muskulo-skelettalen Fehlbildung im Mittel um 44 Tage verlängert ($p 0,000003$).

Betroffene Patienten haben mit einem Mittelwert von 16,67 signifikant höhere CRIB-Scores als die restlichen Frühgeborenen (CRIB: 9,05; $p=0,006$). Die Apgar-Werte, der Nabelarterien-pH, das Geburtsgewicht, Entzündungsparameter, Mortalität oder Geschlecht nehmen keine Einflüsse auf die Deformitäten. Auch zeigt sich keine Korrelation zu den anderen Komplikationen wie einem Atemnotsyndrom, einer bronchopulmonale Dysplasie, einem PDA, einer NEC, einer Sepsis oder einer IVH. Maternale Faktoren wie z. B. Alter, Chorioamnionitis oder Amnioninfektionssyndrom zeigen keinen Zusammenhang zu der Entwicklung der Fehlbildungen.

3.2.3.10 Erkrankungen der Augen

Bei 15 Patienten (28,8 %) wurde eine Retinopathia praematurorum (ROP) diagnostiziert. Im betrachteten Kollektiv trat diese Folgeerkrankung einer Sauerstofftherapie stets beidseits auf. Die ROP wird in vier Schweregrade eingeteilt. Bei zwei Kindern wurde ein erster Grad, bei drei ein zweiter Grad, bei neun ein dritter Grad und bei einem Kind ein vierter Grad festgestellt. Der Median liegt bei Schweregrad drei.

Eine Plusdisease entwickelte sich bei keinem der betroffenen Patienten dieses Kollektivs. In fünf der 15 Fälle erfolgte eine operative Therapie mittels Laserkoagulation.

Alle Patienten, bei denen die Diagnose einer Retinopathia praematurorum gestellt wurde, erhielten eine Sauerstofftherapie. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sauerstoffgabe und der Ausbildung dieser Erkrankung konnte allerdings nicht festgestellt werden ($p=0,165$). Die Spannweite der maximalen inspiratorischen Sauerstofffraktion liegt mit 28 % bis 100 % etwas oberhalb der Werte des Gesamtkollektivs (Vgl. 21 % - 100 %).

3.2.3.11 Weitere Auffälligkeiten

Bei sechs Patienten (11,5 %) bestanden ein oder mehrere Hämangiome.

3.2.4 Postnatales Management

3.2.4.1 Beatmung, Sauerstofftherapie

Ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf bestand postnatal in 88,5 % der Fälle (46/52) mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) zwischen 22 % und 100 % und einen Median von 100 % bei einem Mittelwert von 79 %. Eine postnatale Maskenbeatmung erfolgte bei 48,1 % der Frühgeborenen (25/52). 82,7 % (43/52) benötigten im Verlauf eine CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) mit einer Spannweite zwischen einem und 136 Tagen (Median 33 Tage). Eine längerfristige Intubation war in 38 Fällen (73,1 %) indiziert, es wurden 92,1 % (35/38) konventionell beatmet. Bei 71,1 % (27/38) wurde eine Hochfrequenzbeatmung (High Frequency Oscillation Ventilation, HFOV) durchgeführt, 26/27 Patienten hatten dabei ein Atemnotsyndrom. Weitere Indikationen

sind Mekoniumaspiration, Lungenhypoplasie oder bestehende Zwerchfellhernie. Die notwendige maschinelle Beatmungsdauer betrug 1 bis 83 Tage (Median 7 Tage, Mittelwert 13,9 Tage). Eine Beatmung mit Stickstoffmonoxid wurde bei 51,9 % (27/52) durchgeführt. Indikationen dafür sind v.a. eine pulmonale Hypertonie, Atemnotsyndrom oder eine bronchopulmonale Dysplasie. Unter Beatmung trat in 25 % der Fälle (13/52) ein pulmonales interstitielles Ödem auf. Ein Pneumothorax wurde in 19,2 % (10/52) diagnostiziert, 7/10 Patienten benötigten eine Thoraxdrainage. Eine postnatale Surfactantgabe erfolgte bei 45 Kindern (86,5 %). Dabei wurden eine bis sechs Gaben verabreicht mit einem Median von einer Gabe und einem Mittelwert von 1,84 Gaben. 10/15 Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 23 Schwangerschaftswochen erhielten Surfactant. Höhere Werte findet man bei zwischen 24 und 25 Schwangerschaftswochen Geborenen. Hier erhielten 22/24 Patienten Surfactant. Die Anzahl der Surfactantgaben ist für die einzelnen Gestationsalter in Tabelle 26 aufgelistet. Bezüglich der Anzahl der Surfactant-Gaben und der Mortalität sowie der Surfactant-Gabe und der maximalen inspiratorischen Sauerstoffkapazität wurde kein signifikanter Zusammenhang gestellt.

Tab. 26: Anzahl der Surfactantgaben in Abhängigkeit zu dem Gestationsalter

| Gestationsalter | Surfactant erhalten | Mittelwert | Median | Minimale Gabe | Maximale Gabe |
|-----------------|---------------------|------------|--------|---------------|---------------|
| 22-23 | 10/15 | 2,36 | 2 | 1 | 6 |
| 24-25 | 22/24 | 1,59 | 1 | 1 | 5 |
| 26-27 | 6/6 | 2,17 | 2 | 1 | 4 |
| 28-29 | 2/4 | 1,5 | 1,5 | 1 | 2 |
| 30-31 | 1/1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 32-33 | 2/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Gesamtkollektiv | 43/52 | 1,58 | 1 | 1 | 6 |

3.2.4.2 Medikamente

37 Patienten (71,2 %) erhielten Katecholamine und 18 Patienten (34,6 %) Glukokortikoide. Davon wurde in 13 Fällen Dexamethason, in neun Hydrokortison und in zwei Budesonid verabreicht. Bei allen Patienten, die Glukokortikoide erhielten, wurde die Diagnose

eines Atemnotsyndroms gestellt. Betrachtet man anhand der Einteilung die Schwere des Atemnotsyndroms dieser Gruppe im Vergleich zum Gesamtkollektiv, ist der Mittelwert mit 2,53 geringfügig erhöht. (Vgl. Mittelwert Gesamtkollektiv: 2,37). Zusätzlich entwickelte sich bei 8 dieser Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie, die in 6 Fällen als schwere Ausprägung klassifiziert wurde.

86,5 % der Patienten (45/52) erhielten ein Antibiotikum. Die Indikation zu einer antimykotischen Therapie wurde in 28,8 % der Fälle (15/52) gestellt und weitere 15,4 % (8/52) erhielten dies zur Prophylaxe.

Theophyllin wurde 37 Frühgeborenen (71,2 %) und Coffein in 24 Fällen (46,2 %) gegeben.

3.2.4.3 Hüftscreening

Eine Ultraschalluntersuchung der Hüfte nach Graf erfolgte in 89,2 % der Fälle (33/37) während des stationären Aufenthaltes. Dabei werden vier Diagnosen im Ultraschall unterschieden:

- Typ 1: reifes Hüftgelenk
- Typ 2: reifungsverzögertes Hüftgelenk
- Typ 3: subluxiertes Hüftgelenk
- Typ 4: luxiertes Hüftgelenk (Vgl. Schuhmacher, 2007)

Die eigentlichen Typen können noch untergliedert werden. Die linken Hüften variierten zwischen Typ eins bis vier mit einem Mittelwert von 1,3 und einem Median von eins. Im Vergleich dazu gliedern sich die Ergebnisse der Sonographien der rechten Hüften in Typen eins und zwei mit einem Mittelwert von 1,06 und einem Median von eins. Bei 75,7 % der Kinder (28/37) konnten links und bei 83,8 % rechts (31/37) reife Hüftgelenke festgestellt werden. Bei zwei Patienten (5,4 %) war die Hüfte linksseitig luxiert.

3.2.4.4 Hörscreening

Bei 23 Frühgeborenen (62,2 %) wurde während des stationären Aufenthaltes ein Hörscreening durchgeführt, dabei zeigen sich bei drei Kindern (13 %) auffällige Befunde.

3.3. Lungenfunktionsdiagnostik

Bei 7 Patienten konnte die Ganzkörperbodyplethysmographie zweimalig mit einem Mindestabstand von einer Stunde durchgeführt werden. Betrachtet man die daraus resultierenden Mittelwerte aus den Prozentangaben des Solls der einzelnen Parameter, ergeben sich folgende Befunde:

Für die Vitalkapazität ergeben sich Werte zwischen 62-84 % mit einem Mittelwert von 75,7 %. Um als normwertig zu gelten, sollte das Ergebnis mindestens 80 % des Solls betragen. Dies ist bei drei Patienten der Fall. Die Restlichen erreichen Werte zwischen 62-78 % des Solls.

Die Einsekundenkapazität (FEV_1) umfasst das Volumen, welches innerhalb von einer Sekunde nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann. Auch hier sind die Normwerte größer oder gleich 80 % des Solls. Dies erreichen fünf Patienten. In dieser Untersuchung werden für die Einsekundenkapazität (FEV_1) Werte zwischen 59-113 % des Solls ermittelt. Der Mittelwert aller Ergebnisse liegt bei 86,6 %. Betrachtet man die Einsekundenkapazität bezogen auf die jeweils in der Ganzkörperbodyplethysmographie ermittelten Vitalkapazitäten, ergeben sich Werte im Bereich von 86-132 % des Solls mit einem Mittelwert von 108,6 %.

Der Tiffeneau-Index beschreibt das Verhältnis der Einsekundenkapazität bezogen auf die forcierte Vitalkapazität. Hier variieren die Werte zwischen 69,5 % und 96,2 % mit einem Mittelwert von 89,3 % und einem Median von 92,2 %, wobei zu beachten ist, dass bei jenem Patienten, der für den Tiffeneau-Index ein Ergebnis von 69,5 % erreicht, eine obstruktive Ventilationsstörung diagnostiziert wurde.

Weitere wichtige Parameter sind die maximal expiratorischen Flüsse bei 25 % / 50 % / 75 % der Vitalkapazität (MEF 25 % / 50 % / 75 %). Dabei beziehen sich die Prozentangaben auf den Anteil des Volumens, welches noch ausgeatmet werden kann. Die maximal expiratorische Flussgeschwindigkeit bei 75 % des Volumens in der Expiration ($MEF_{75\%}$) beträgt 42-118 % mit einem Mittelwert von 77,1 %. Im Regelfall sollte das Ergebnis über 70 % des Solls liegen, dies erreichen drei Patienten. Die $MEF_{50\%}$ variieren in diesem Kollektiv zwischen 30-127 % mit einem Mittelwert von 73,9 % des Solls. Hier gelten Ergebnisse oberhalb von 60 % des Solls als normwertig, dies trifft auf die Mes-

sung von vier Patienten zu. Die maximal expiratorische Flussgeschwindigkeit bei 25 % des Volumens in der Expiration ($MEF_{25} \%$) zeigt in dieser Messung eine Spannweite von 26-132 % des Solls mit einem Mittelwert von 70,3 % an. Auch hier sollte das Ergebnis über 60 % des Solls betragen, dies ist bei vier Patienten der Fall.

Der spezifische Atemwegswiderstand ist ein weiterer Parameter, der mittels der Bodyplethysmographie ermittelt werden kann. Er gilt als normwertig, wenn der gemessene Wert unterhalb von 200 % des Solls liegt. Dies ist bei vier Patienten der Fall. In unserem Kollektiv werden Ergebnisse zwischen 76 % und 283 % des Solls mit einem Mittelwert von 181 % ermittelt.

Die Ergebnisse für das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) variieren in dieser Untersuchung zwischen 90 und 545 % des Solls mit einem Mittelwert von 197,4 % und einem Median von 129 % des Solls. Als Normwerte gelten Angaben unter 130 % des Solls, dies ist bei vier Patienten der Fall.

Ebenfalls wurde die Spirometrie zweimalig in einem Abstand von mindestens einer Stunde durchgeführt und die Mittelwerte der Ergebnisse errechnet. Hier ergeben sich bezogen auf die Vitalkapazität Werte zwischen 53-83 % mit einem Mittelwert von 66,9 %. Der Normwert von über 80 % des Solls kann in dieser Untersuchung nur von einem Patienten erreicht werden.

Die Einsekundenkapazität ist aufgrund schlechter Mitarbeit in der Spirometrie nur von vier Patienten verwertbar. Hier zeigen sich Werte zwischen 57-110 % mit einem Mittelwert von 84,3 %. Zwei der Patienten liegen im Normbereich. Bezogen auf die ermittelte Vitalkapazität beträgt die Einsekundenkapazität 105-151,5 % des Solls mit einem Mittelwert von 123,4 %.

Auch hier wird der Tiffeneau-Index für die vier Patienten bestimmt, bei denen die Einsekundenkapazität ermittelt werden konnte. Hier zeigt sich eine Spannweite von 64,9-95,9 % mit einem Mittelwert von 85,7 %.

Für die mittleren expiratorischen Flüsse ergeben sich folgende Werte. Fünf Patienten erreichen bezogen auf die $MEF_{75} \%$ ($>70 \%$ des Solls) Werte im Normbereich. Die Spannweite liegt dabei zwischen 37-139 % des Solls mit einem Mittelwert von 82,3 %

des Solls. Bei den MEF_{50} % werden Werte von 27,5 % bis 121 % des Solls mit einem Mittelwert von 77,9 % erreicht. Zwei Patienten liegen unterhalb der 70 % des Solls, die den Normbereich definieren. Bis auf einen Patienten liegen die Ergebnisse für die $MEF_{25\%}$ im Normbereich. Hier variieren die Werte zwischen 22,5-136 % des Solls mit einem Mittelwert von 88,3 %.

Am Ende der Untersuchung wurde eine Pulsoxymetrie durchgeführt. Die kapilläre Sauerstoffsättigung liegt bei allen Patienten zwischen 97-99 % und die Mittelwerte der Puls- werte der einzelnen Patienten variieren zwischen 72 und 132 Schläge pro Minute.

In Zusammenschau aller Ergebnisse kann bei drei Patienten eine obstruktive Ventilati- onsstörung diagnostiziert werden. Bei diesen Kindern zeigen sich erhöhte Werte des Atemwegwiderstandes sowie erniedrigte Werte der Einsekundenkapazität, Vitalkapazi- tät und der mittleren expiratorischen Flüsse. Auch die Fluss-Volumen-Kurve ist bei die- sen Patienten z.T. typisch verändert.

3.4 Kaufman-ABC-Test

Von den sieben untersuchten Kindern musste das Ergebnis eines Kindes in der Wertung ausgeschlossen werden, da es nicht den seines Alters entsprechenden Test beantwor- ten konnte. Ein zuvor durchgeführter SON-R 2-Test zeigte bei einem Alter von fünf Jah- ren und elf Monaten einen Entwicklungsstand von 3,1 und 3,8 Jahren und damit einen weit unterdurchschnittlichen Intelligenzquotienten von 50.

Bei den sechs untersuchten Patienten wurde für die Skala der intellektuellen Fähigkeiten (SIF), die ein Gesamtmaß der Intelligenz ausdrückt, Werte im Bereich von 72 bis 108 mit einem Mittelwert von 88 berechnet. Ein Referenzwert für diese Skala ist 100 mit ei- ner Standardabweichung von +/- 15. In diesem Bereich liegen die Ergebnisse von drei Kindern, die restlichen liegen im unterdurchschnittlichen Bereich. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der erzielten Ergebnisse und bildet den minimalen und maximalen Wert des Referenzbereiches ab.

Mittels der Skala für einzelheitliches Denken (SED) wird die Problemlösung bei einzel- nen Stimuli untersucht. Der Referenzwert beträgt 100 mit einer Standardabweichung von +/- 15. Die Ergebnisse der Patienten liegen im Bereich zwischen 69 und 111 mit

einem Mittelwert von 90. Drei Kinder erreichen unterdurchschnittliche Ergebnisse (Abbildung 12).

Die Skala für ganzheitliches Denken (SGD) verlangt von dem Patienten, Aufgaben zu lösen, während sich mehrere Stimuli gleichzeitig ereignen. Der Referenzwert beträgt, wie bei den anderen Skalen, 100 mit einer Standardabweichung von +/- 15. Hier werden Werte von 73 bis maximal 107 mit einem Mittelwert von 87 erreicht. Dabei liegen die Ergebnisse von vier Kindern im unterdurchschnittlichen Bereich. (Abbildung 13).

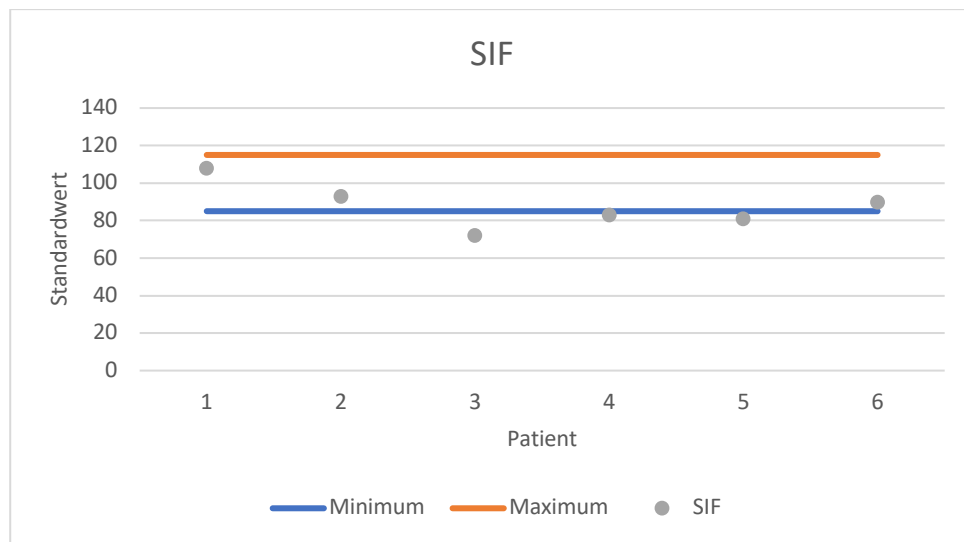


Abb. 11: Ergebnisse der SIF im Vergleich zum Referenzbereich (Minimum/Maximum)

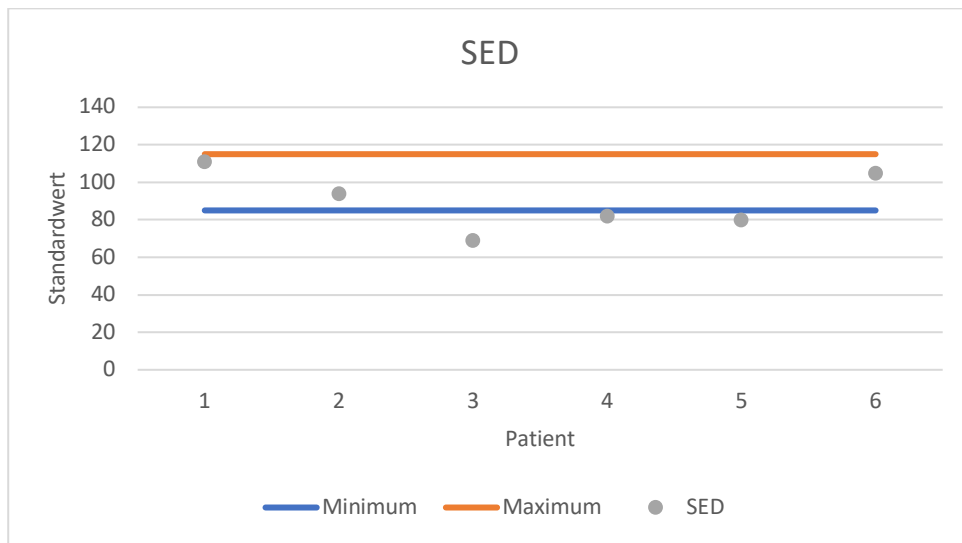


Abb. 12: Ergebnisse der SED im Vergleich zum Referenzbereich (Minimum/Maximum)

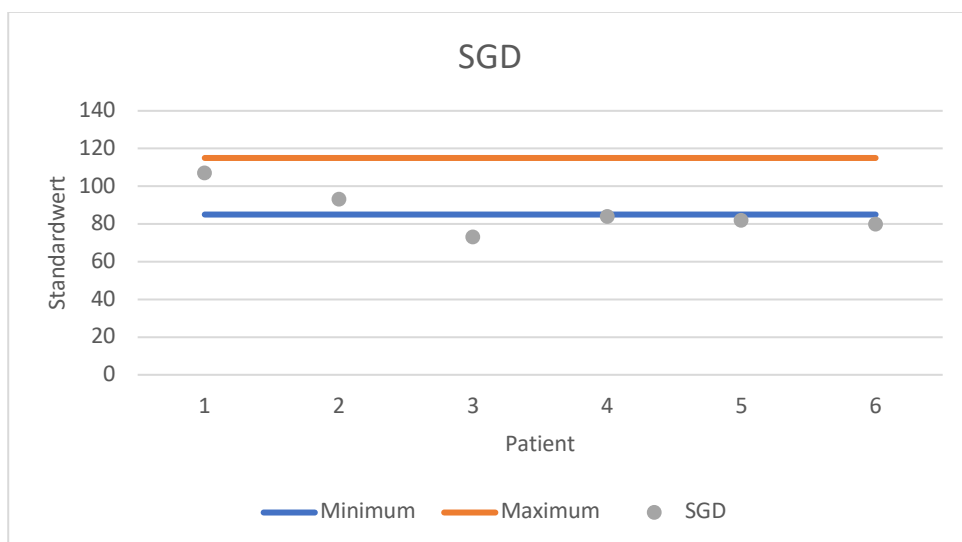


Abb. 13: Ergebnisse der SGD im Vergleich zum Referenzbereich (Minimum/Maximum)

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Zusammenfassung

Diese monozentrische Studie beschäftigt sich mit der Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen nach einem sehr frühzeitigen Blasensprung vor abgeschlossenen 24 Schwangerschaftswochen. Dieser Grenzwert wurde bewusst gewählt, denn die Fachgesellschaften empfehlen eine prospektive kurative Behandlung des Frühgeborenen ab diesem Zeitpunkt (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2020). Noch vor nicht allzu vielen Jahren gaben behandelnde Ärzte bei einem Blasensprung vor 24 SSW prospektives Vorgehen auf und verhielten sich entweder nur abwartend ohne den Einsatz von z. B. Tokolyse oder führten aktiv einen induzierten Abort durch.

Frühgeborene haben gegenüber Reifgeborenen eine erhöhte Mortalität und Morbidität. Durch Fortschritte der Perinatalmedizin konnte in den letzten Jahrzehnten das neonatale Outcome und v.a. die Mortalitätsrate deutlich gesenkt werden. Ein vorzeitiger Blasensprung ist eine häufige Komplikation, die bei 10 % aller Schwangerschaften auftritt (Mead, 1980). Vor 24 Schwangerschaftswochen beträgt seine Inzidenz 0,37 % (Waters und Mercer, 2009). In den USA gilt ein Blasensprung vor 37 Schwangerschaftswochen als Ursache für 18-20 % aller perinatalen Todesfälle (Caughey et al., 2008). Neben der Mortalität ist die Morbidität ein entscheidender Faktor für das neonatale Outcome. In der Literatur gibt es zahlreiche Studien, die beide Parameter analysieren. Ursachen der Mortalität sowie Art, Häufigkeit und Schweregrad der Morbidität in Bezug auf das Gestationsalter und den Zeitpunkt eines Blasensprunges wurden untersucht. So gelten Überlebenswahrscheinlichkeit, Entstehung von akuten oder chronischen Lungenerkrankungen, Störungen des Gastrointestinaltraktes, Infektionen und Sepsis, Fehlentwicklungen im muskulo-skelettalen System oder neurologische Erkrankungen, z. B. durch eine intraventrikuläre Hämorrhagie, als limitierende Faktoren der Prognose des Frühgeborenen. Gerade in der Pränatalmedizin ist die Kenntnis dieser Risikofaktoren für die Therapieentscheidungen relevant. Zusätzlich bietet ein Vergleich auch Möglichkeiten zur Therapieoptimierung. Eine Übersicht über die aktuelle Studienlage zu Daten des Schwangerschaftsverlaufs nach einem Blasensprung vor 24 SSW im Vergleich zu den hier erarbeiteten Ergebnissen zeigt Tabelle 27.

4.2. Mortalität und deren Einflussfaktoren

Die Mortalitätsrate ist wie die zu erwartende Morbidität ein wichtiger Parameter zur Entscheidung über das Ausmaß der Therapie. Bei Zusammenschau der aktuellen Literatur zeigt sich ein Wendepunkt bei einem Gestationsalter von 24 Schwangerschaftswochen. Kinder, die vor diesem Zeitpunkt geboren werden, zeigen deutlich höhere Mortalitätsraten als Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von 25 Schwangerschaftswochen oder später zur Welt kommen. 2012 betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für Geburten vor 26 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht unterhalb 1000 g laut der AQUA-Bundesauswertung 67,7 %. Für Frühgeburten von 22 Schwangerschaftswochen wurde eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 24 % beobachtet (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2020). Grisaru-Granovsky et al. (2003) beschreiben eine Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 23 % und 54 % bei Geburten vor 24 Schwangerschaftswochen, bei einem Gestationsalter von weniger als 22 Schwangerschaftswochen wurde eine Mortalitätsrate von 80 % beobachtet. Waters und Mercer (2009) berichten über eine Mortalitätsrate von 31,6 % aller Frühgeborenen, bei denen sich pränatal ein Blasensprung in 14 bis 24 Schwangerschaftswochen ereignete. In einer anderen Studie wurde bei Frühgeborenen mit einem vorzeitigen Blasensprung vor 25 Schwangerschaftswochen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 68 % gesehen (Patkai et al., 2013). In weiteren Studien findet man in vergleichbaren Kollektiven Überlebensraten von über 70 % (Kiver et al., 2018; Lee et al., 2015; Pharande et al., 2017).

Die Mortalität beträgt im betrachteten Kollektiv 28,8 %. Kinder, die vor oder mit 24 Schwangerschaftswochen geboren wurden, verstarben in 40 % der Fälle. Dieses Ergebnis ist gut mit den in der AWMF-Empfehlung publizierten Daten vergleichbar, obwohl es sich im eigenen Kollektiv nur um Patienten mit Blasensprung vor 24 SSW handelt.

Tab. 27: Vergleichende Übersicht der Literatur über die wichtigsten Daten der Schwangerschaft

| Quelle | Anzahl n | GA bei PROM | GA bei PROM Mittelwert | GA bei PROM Median | GA bei Geburt | GA bei Geburt Mittelwert | GA bei Geburt Median | Latenzzeit in Tagen | Latenzzeit in Tagen Mittelwert | Latenzzeit in Tagen Median |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Brumbaugh et al., 2014 | 54 | 19.7- 23.1 | - | 22.3 | 25.0- 29.9 | 26.6 | - | 20.3-65.1 | - | 43.4 |
| Chauleur et al., 2009 | 12 pPROM spontan | 15.0- 23.8 | - | 21.1 | 23.1- 28.3 | - | 27.6 | 1-99 | - | 45.5 |
| | 13 pPROM iatrogen | 15- 23.0 | - | 21 | 27- 39.1 | - | 28.3 | 24-163 | - | 52 |
| Dinsmoor et al., 2004 | 46 | 16.9- 24 | - | 22.0 | | 25.8 ± 3.4 | - | 0-96 | - | 13 |
| Everest et al., 2008 | 40 | <24 | 19.8 ± 2.5 | - | - | 28.4 ± 3.1 | - | 33-77 | 55 | - |
| Falk et al., 2004 | 57 | 14-23 | 20.3 | - | - | - | - | 1-161 | 6.0 | - |
| Grisaru- Granovsky et al., 2003 | 25 | 16-24 | 22.7 ± 1.0 | - | 21-36 | - | - | - | 15.5 ± 4.3 | - |
| Kibel et al., 2016 | 104 | 20-23 | 22.6 ± 1.0 | - | - | 24.8 ± 2.6 | - | - | 15.3 ± 18.3 | - |
| Kieffer, et al., 2016 | 31 | 14.0- 23.8 | - | - | 26-32 | 28.4 ± 2 | | 14-105 | - | 52 |
| Kiver, et al., 2018 | 33 | 15.0- 23.7 | | 21+4 | 22-34 | - | 25.4 | 1-126 | -- | 38 |

| Quelle | Anzahl n | GA bei PROM | GA bei PROM Mittelwert | GA bei PROM Median | GA bei Geburt | GA bei Geburt Mittelwert | GA bei Geburt Median | Latenzzeit in Tagen | Latenzzeit in Tagen Mittelwert | Latenzzeit in Tagen Median |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Lee et al., 2015 | 92 | 14-24 | 21.4 | - | 24.1- 39.3 | 28.6 | - | - | 53.8 ±33.2 | - |
| Pharande, et al., 2017 | 225 | 19.3- 23 | - | 22.14 | - | 26.4 ± 2.28 | - | 8.6-51.6 | -- | 26.2 |
| Sim et al., 2017 | 130 | 12.1- 23.8 | | 21.1 | 21.4- 25.5 | - | 23.8 | 3-29 | -- | 11.5 |
| van der Heyden et al., 2013 | PROM >13 and <20 97 | - | - | - | - | 24.1 ±6.8 | - | - | - | - |
| | PROM >20 and <24 101 | -- | - | - | - | 26.1 ± 3.4 | - | - | - | - |
| van der Ma- rel et al., 2016 | 68 | 12.4- 23.9 | - | 21.6 | 23.9- 36.7 | - | 28.1 | 4-136 | - | 51.5 |
| Wagner, et al., 2016 | 40 | 20.1- 23.0 (IQR) | -- | 22.3 | 25.3- 30.9 (IQR) | - | 27.7 | 24.3-74.5 (IQR) | - | 49.5 |
| Spannweite | 25-225 | 12.1- 24 | 19.9-23 | 21-22.4 | 21- 39.3 | 24.1-28.6 | 23.8- 31.2 | 1-163 | 6-53.8 | 11.5-52 |
| Diese Stu- die | 52 | 11+2 - 23+6 | | 22 | 22+2 - 33+5 | | 24 | 1-120 | | 23 |

Erwartungsgemäß kann im untersuchten Kollektiv aus Bonn eine signifikante Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Geburt und der Mortalität gezeigt werden. Auch dieser Zusammenhang findet sich in anderen Studien (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 2020; Grisaru-Granovsky et al., 2003).

Durch therapeutische Maßnahmen wird versucht, die Schwangerschaft bis zur extrauterinen Lebensfähigkeit des Feten aufrechtzuerhalten. Daraus resultiert, dass die Latenzzeit zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprungs und der Geburt umso länger ist, je früher der Blasensprung erfolgt. Diese inverse Korrelation zwischen Gestationsalter und Latenzzeit erwies sich als signifikant. Auch andere Studien beschreiben diesen Zusammenhang (Dale et al., 1989; Parry und Strauss, 1998; Peaceman et al., 2015; Schucker und Mercer, 1996).

Die Latenzzeit beträgt in dieser Arbeit im Durchschnitt 28,6 Tage mit einem Median von 23 Tagen. Damit liegt sie in der Spannweite von 6 bis 55 Tagen, die von diversen Studien benannt wird (Dinsmoor et al., 2004; Everest et al., 2008; Falk et al., 2004; Grisaru-Granovsky et al., 2008; Lee et al., 2015; Muris et al., 2007; Patkai et al., 2013; van der Heyden et al., 2010; Waters und Mercer, 2009; Xiao et al., 2000). So berichten z. B. Schucker und Mercer (1996) von einer durchschnittlichen Latenzzeit von 6,6 Tagen bei einem Blasensprung vor 26 Schwangerschaftswochen mit einer Überlebenschance von 30 %. Dale et al. (1989) nennen eine gemittelte Latenzzeit von zwölf Tagen bei einem Blasensprung zwischen 22 und 26 Schwangerschaftswochen, im Vergleich zu vier Tagen bei 32 bis 34 Schwangerschaftswochen. Lindner et al. (2002) untersuchten ein Kollektiv, bei dem sich der Blasensprung vor 20 Schwangerschaftswochen ereignete. Hier beträgt die Latenzzeit im Durchschnitt 63 Tage.

Es konnte nicht gezeigt werden, dass eine längere Latenzzeit Einfluss auf die Mortalität hat. Dies kann aber damit zusammenhängen, dass die Latenzzeit, umso länger ist, je früher sich der Blasensprung ereignet. Frühgeborene, bei denen ein Blasensprung zum Zeitpunkt eines früheren Gestationsalters stattfindet, zeigen auch eine erhöhte Mortalität und Morbidität.

Der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprungs und der Mortalität wird auch in einer Studie von Farooqi et al. (1998) deutlich. Hier werden Mortalitätsraten von

60 %, 8 % und 0 % beschrieben bei einem Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs von 14-19, 20-25 und 26-28 Schwangerschaftswochen. In einer anderen Studie wird ein höheres Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs in Kombination mit einer verlängerten Latenzzeit als Prädiktor für das Überleben von Kindern, bei denen sich ein Blasensprung vor 23 Schwangerschaftswochen ereignete, genannt (LeMoine et al., 2020).

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Interleukin-Konzentrationen im fetalen Plasma und dem Grad der neonatalen Morbidität beschrieben (Goepfert et al., 2004; Gomez et al., 1998). In unserem Kollektiv zeigen sich höhere Zytokin-Konzentrationen bei Verstorbenen im Vergleich zu den überlebenden Patienten, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

4.3 Neonatales Outcome

Das neonatale Outcome wird wesentlich von der Morbidität beeinflusst. Dabei sind Komplikationen pulmonaler, kardialer, hämorrhagischer oder infektiöser Genese zu beachten. Die wichtigsten werden im Verlauf besprochen. Eine Übersicht auch in Zusammenschau der aktuellen Literatur ist in Tabelle 28 dargestellt.

4.3.1 Pulmonale Erkrankungen (RDS, BPD)

Zu den häufigsten pulmonalen Erkrankungen von Frühgeborenen zählen ein akutes Atemnotsyndrom (RDS), eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und eine Lungenhypoplasie. Dabei resultieren die Ursachen für die Komplikationen aus der Frühgeburtlichkeit und der damit verbundenen Unreife der Lungen.

Ein akutes Atemnotsyndrom des Frühgeborenen wurde bei 86,5 % der Patienten diagnostiziert. Die Angaben zur Inzidenz variieren in der Literatur deutlich mit einer Spannweite von 20 % bis 100 %. So berichten Waters und Mercer (2009) von 65,7 %. In einer anderen Studie wurde bei 28 % der Frühgeborenen, bei denen sich ein Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen ereignete, ein RDS diagnostiziert (van der Heyden et al., 2010). Dinsmoor et al. (2004) berichten in ihrer Studie von einer Häufigkeit von 83 % bei einem Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen. In einer anderen Untersuchung von Frühgeborenen nach einem Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen

beträgt die Inzidenz eines RDS 43,4 % (Lee et al., 2015). Brumbaugh et al. (2014) berichtet über ein Auftreten eines RDS bei allen Patienten der beobachteten Kohorte, in der berichteten Kohorte von Grisaru-Granovsky et al. (2003) trat ein Atemnotsyndrom nur in 20 % der Fälle auf. Die großen Unterschiede dieser Ergebnisse sind möglicherweise dadurch bedingt, dass unterschiedliche Definitionen für das Krankheitsbild RDS verwendet wurden.

Im Bonner Kollektiv zeigten sich signifikante Auswirkungen des Vorhandenseins eines akuten Atemnotsyndroms und dessen Schweregrad auf die Mortalität der Patienten.

Die Angaben zur Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie bei Frühgeborenen mit einem vorzeitigen Blasensprung variieren zwischen 21,6 % und 90 % (Brumbaugh et al., 2014; Dinsmoor et al, 2004; Ehrenkranz et al., 2005; Kibel et al., 2016; Waters und Mercer, 2009). So beschreiben z. B. Kibel et al. (2016) ein Auftreten der BPD bei 29,1 % der Fälle. In einer Studie vom „National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research“ entwickelten 77 % der Fälle diese Erkrankung (Ehrenkranz et al., 2005). In unserer Arbeit zeigt sich eine Inzidenz von 21,1 %. Diese ist damit vergleichbar mit der in der Literatur zu findenden Spannweite der Häufigkeiten.

Betrachtet man das Gestationsalter der Patienten, so erkennt man, dass Kinder, die im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie entwickeln, im Mittel knapp zwei Wochen früher geboren wurden. Dieser Zusammenhang ist in unserer Arbeit jedoch nicht signifikant. Auch eine Korrelation zum Geburtsgewicht kann nicht gezeigt werden. Diese Zusammenhänge entsprechen der pathophysiologischen Erwartung und bedürfen wahrscheinlich einer größeren Fallzahl, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu ergeben. Dafür spricht, dass Bancalari et al. (2003) eine inverse Korrelation der Inzidenz für eine bronchopulmonale Dysplasie zum Gestationsalter sowie zum Geburtsgewicht beschreiben. Allerdings berichtet diese Arbeit über die Gesamtgruppe sehr kleiner Frühgeborener unabhängig davon ob ein sehr frühzeitiger Blasensprung vorlag oder nicht.

Tab. 28: Vergleichende Übersicht des neonatalen Outcomes bei einem Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen

| | Zeitraum | Anzahl N | Pulmonale Hypoplasie, n (%) | RDS, n, (%) | BPD, n (%) | Sepsis, n (%) | IVH III-IV, n (%) | ROP III/ IV, n (%) | NEC, n (%) | Muskulo- skelettale Deformität, n (%) |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|--|
| Brumbaugh et al., 2014 | 2002-2011 | 58 | 26 (45) | 58 (100) | 43 (90) | 3 (5) | 4 (7) | 3 (6) | 1 (2) | - |
| Chauleur et al., 2009 | 1999-2004 | 17 | - | 12 (70.6) | 4 (23.5) | 1 (5.9) | 1 (5.9) | - | - | - |
| Dinsmoor et al., 2004 | Sept .1996- Feb. 2002 | 35 | - | 29 (82.9) | 8 (22.9) | 12 (34.3) | 4 (11.4) | - | - | - |
| Everest et al., 2008 | 2001-2005 | 40 | 10 (25) | - | - | 1 (2.5) | 0 (0) | 1 (2.5) | - | - |
| Falk et al., 2004 | 1995-1999 | 27 | 3 (11.1) | - | - | 3 (11.3) | - | - | - | 2 (7.4) |
| Grisaru-Granovsky et al., 2003 | 1995-2001 | 25 | 3 (12.0) | 5 (20) | - | 5 (20) | 2 (8) | 2 (8) | 1 (4) | 0 (0) |
| Kibel et al., 2016 | 2004-2014 | 51 | - | - | 11 (21.6) | 7 (13.7) | - | 6 (11.8) | 3 (5.9) | 15 (29.4) |
| Kieffer et al., 2016 | 2003-2010 | 31 | 7 (22.6) | 6/27 (88.8) | 14/25 (56) | - | 2/27 (7.4) | - | 1/27 (3.7) | - |
| Kiver et al., 2018 | Jan. 2010- Mar. 2016 | 44 | 13 (30) | 44 (100) | 21 (48) | 25 (57) | - | 2 (4.5) | 1 (2.2) | - |
| Lee et al., 2015 | 2002-2014 | 92 | - | 36/81 (43.4) | 42/81 (52.9) | 16/81 (19.8) | - | - | 4/81 (4.9) | 8/81 (9.9) |
| Pharande et al., 2017 | 2007-2011 | 225 | 11 (4.9) | - | 88 (39) | 82 (36.4) | 23/201 (10.3) | - | 6 (2.7) | - |
| Sim et al, 2017. | 2008- | 61 | 12/59 | 48 | 38/45 | 13 | 1 | 14/36 | 9/49 | 11 |

| | Zeitraum | Anzahl N | Pulmonale Hypoplasie, n (%) | RDS, n, (%) | BPD, n (%) | Sepsis, n (%) | IVH III-IV, n (%) | ROP III/ IV, n (%) | NEC, n (%) | Muskulo- skelettale Deformität, n (%) |
|---|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------|----------------|------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|--|
| | 2014 | | (20.3) | (78.7) | (84.4) | (21.3) | (1.6) | (38.9) | (18.4) | (18.0) |
| van der Heyden et al., 2013 (PROM < 24 weeks) | 1994-2009 | 69 | 20 (29) | - | - | 5 (7.2) | 2 (2.9) | - | 2 (2.9) | - |
| van der Marel et al., 2016 | 2002-2011 | 68 | - | 39/66 (59.1) | 25/60 (41.7) | 40/67 (59.7) | 5 (7.3) | 7/43 (16.3) | 4/67 (6) | 14/66 (21.2) |
| Wagner et al., 2016 | 2005-2015 | 40 | - | - | 13 (22.5) | - | 5 (12.5) | 7 (17.5) | 3 (7.5) | - |
| Diese Studie | 2002-2012 | 52 | 5 (9,6) | 45 (86,5) | 11 (21,2) | 20 (38,5) | 9 (17,3) | 10 (19,2) | 6 (11,5) | 8 (15,4) |
| Total n (%) | 1994 - 2015 | 935 | 110/630 (17,5) | 322/466 (69,1) | 318/733 (43,4) | 233/863 (27,0) | 61/693 (8,8) | 52/389 (13,4) | 41/788 (5,2) | 58/363 (16,0) |

Eine pulmonale Hypoplasie tritt in 9,6 % der Fälle auf, bei 3,9 % bestand ein Verdacht darauf. Dies ist vergleichbar mit den Angaben zu den Inzidenzen in der aktuellen Literatur. Hier variieren die Werte zwischen 1 % und 48 % (Blott et al., 1988; Grisaru-Granovsky et al., 2008; Schucker und Mercer, 1996; van Teeffelen et al., 2010; Waters und Mercer, 2009). Die Mortalität dieser Erkrankung beträgt im betrachteten Kollektiv 71,4 %, was vergleichbar mit anderen Studien ist, z. B. geben Schucker und Mercer (1996) 70 % an. In anderen Studien werden ähnliche Mortalitätsraten mit einer Spannweite von 50 % bis 70 % angegeben (Laudy und Wladimiroff, 2000; Moessinger et al., 1989; Vergani, 2012).

Es zeigen sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer pulmonalen Hypoplasie und dem Gestationsalter, beziehungsweise dem Zeitpunkt des Blasensprungs. Bei den betroffenen Kindern erfolgte der Blasensprung signifikant früher in der Schwangerschaft. Weiterhin kann gezeigt werden, dass die Latenzzeit bei Kindern mit einer pulmonalen Hypoplasie gegenüber dem restlichen Kollektiv verlängert ist. Kilbride et al. (1996) beschreiben einen vorzeitigen Blasensprung als Auslöser einer pulmonalen Hypoplasie. In anderen Studien wird eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypoplasie und dem Zeitpunkt des Blasensprungs beschrieben (Vergani et al., 1994). Dies ist physiologisch durch die Embryologie der Lunge zu erklären. Vulnerable Zeitpunkte scheinen v.a. die pseudoglanduläre Phase (8-16 SSW) und die kanalikuläre Phase (17-28 SSW) zu sein, in denen die Entstehung schwerwiegender Verläufe dieser Erkrankung beobachtet wurden. Ein letaler Verlauf wird nach einem Blasensprung nach 26 Schwangerschaftswochen hingegen nur selten beobachtet (Schucker und Mercer, 1996; Waters und Mercer, 2009). In einer Studie von Kieffer et al. (2016) zeigt sich in der Gruppe, in der ein frühzeitiger Blasensprung zwischen 14+0 und 23+6 auftrat, mit 22,6 % eine deutliche höhere Inzidenz für eine pulmonale Hypoplasie im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne vorzeitigen Blasensprung, bei denen die Inzidenz 1,6 % betrug.

Zusätzlich wird in einigen Studien von einem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines Oligohydramnions mit der Entwicklung und Schwere einer pulmonalen Hypoplasie berichtet (Schucker und Mercer, 1996; van Teeffelen et al., 2010). Dieses Ergebnis kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Vergleicht man die Daten mit anderen Studien, so lässt sich vermuten, dass ein vorzeitiger Blasensprung v. a. Auswirkungen

auf die pulmonalen Komplikationen hat. Brumbaugh et al. (2014) beobachten im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Inzidenzen für eine pulmonale Hypoplasie und pulmonale Hypertonie in dem Kollektiv, bei dem sich ein vorzeitiger Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen ereignete.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifetherapie und dem Auftreten einer Lungenhypoplasie, bzw. eines Atemnotsyndroms des Frühgeborenen, kann nicht gezeigt werden. Dies widerspricht der aktuellen Studienlage, bei der eine signifikante Verringerung pulmonaler neonataler Komplikationen durch eine Lungenreifetherapie mit Glukokortikoiden beschrieben wird (Crowley, 1995; Simhan und Canavan, 2005). Des Weiteren wurde eine verringerte Rate von RDS, IVH, NEC und neonataler Mortalität durch die Lungenreifetherapie gezeigt (Caughey et al., 2008; Vidaeff et al., 2011). Möglicherweise handelt es sich aber nur um einen scheinbaren Widerspruch, der lediglich einer nicht ausreichenden Fallzahl geschuldet ist.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht zum CRIB-Score. Kinder mit Lungenhypoplasie hatten höhere Werte nach Geburt (und damit ein höheres Mortalitätsrisiko) als Patienten ohne Lungenhypoplasie.

In unserer Arbeit zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer pulmonalen Hypoplasie und einer persistierenden pulmonalen Hypertonie (PPHN). Bei 28,7 % der Kinder mit einer bekannten persistierenden pulmonalen Hypertonie des Frühgeborenen wird eine Lungenhypoplasie beschrieben und bei 80 % aller Kinder mit diagnostizierter pulmonaler Hypoplasie besteht eine PPHN. In der aktuellen Literatur zählt die Lungenhypoplasie neben Mekonium-Aspiration, Pneumonie, RDS, Sepsis und Zwerchfellhernie zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer persistierenden pulmonalen Hypertonie (Rosenzweig et al., 2004; Teixeira-Medonca, 2013).

4.3.2 Kardiale Erkrankungen und Fehlbildungen

Es besteht eine Korrelation zwischen einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli und einer Neugeborenssepsis. Bei Kindern mit diagnostizierter Sepsis wurde in 80 % der Fälle dieser Gefäßshunt gefunden. Anders betrachtet, entwickelten 53,3 % aller Kinder mit einem Shunt eine Sepsis. Andere Studien benennen einen persistierenden Ductus

arteriosus Botalli als einen Risikofaktor für die Ausbildung einer neonatalen Sepsis (Carriero et al., 2003; Stoll et al., 2002).

Bestand pränatal ein Amnioninfektionssyndrom, wurde in 40,7 % ein PDA diagnostiziert. Auch dieser Zusammenhang erwies sich als signifikant. Auch zeigt sich eine statistische Korrelation zwischen einem Atemnotsyndrom und einem PDA. Bei allen Patienten mit diesem Gefäßshunt wurde ein Atemnotsyndrom diagnostiziert.

4.3.3 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Im betrachteten Kollektiv entwickelte sich in 11,5 % der Fälle eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Dieser Wert ist vergleichbar mit den Angaben aus anderen Studien. Hier variieren die Häufigkeiten für eine NEC bei den betrachteten Kollektiven mit einem stattgehabten vorzeitigen Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen zwischen 2 % und 18,4 % (Brumbaugh et al., 2014; Grisaru-Granovsky et al., 2008; Patkai et al., 2013; Sim et al., 2017; van der Heyden et al., 2010; Waters und Mercer, 2009). Von den Patienten, die in unserem Kollektiv an einer NEC erkrankt waren, verstarben 33,3 %. In der Literatur variieren die Mortalitätsangaben zwischen 10 % und 50 % und sind somit vergleichbar (Chen et al., 2014; Lee und Polin, 2003; Reber und Nankervis, 2004)

Es zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen einer NEC und einem Oligohydramnion bzw. Anhydramnion. Die in einigen Studien beschriebene inverse Korrelation zwischen der Inzidenz einer NEC und dem Geburtsgewicht kann in dieser Studie nicht gezeigt werden (Chen et al., 2014; Lee und Polin, 2003).

4.3.4 Neurologische Erkrankungen des ZNS

Die Diagnose einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) wurde in 30,8 % der Fälle gestellt. Dieses Ergebnis liegt in der gleichen Größenordnung wie bei vergleichbaren Studien. Hier berichten z. B. Poralla et al. (2012) von einer Inzidenz von 20 % bis 25 % bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter vor 28 Schwangerschaftswochen (ohne sehr frühzeitigen Blasensprung). In einer anderen Studie wurde in einem Kollektiv, bei dem ein Blasensprung zwischen 18 und 26 Schwangerschaftswochen auftrat, eine Häufigkeit von 28,5 % angegeben (Esteves et al., 2015).

Bezogen auf die klinisch hoch relevanten Schweregrade III und IV variieren die Häufigkeiten zwischen 0 % bis 12,5 % der Fälle (Dinsmoor et al., 2004; Everest et al., 2008; Wagner et al., 2016; Waters und Mercer, 2009). Hier liegt die beobachtete Anzahl in unserer Arbeit mit 17,3 % höher.

Als Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie zählen in der aktuellen Literatur eine Chorioamnionitis, ein geringes Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht sowie ein akutes Atemnotsyndrom (Vergani et al., 2000; Verma et al., 1997; Vohr und Ment, 1996). Zwar ist das Gestationsalter der betroffenen Kinder in unserer Arbeit mit einem Mittelwert von 24,3 Schwangerschaftswochen um eine Woche gegenüber dem restlichen Kollektiv vermindert, jedoch zeigte sich keine Signifikanz. Auch zu den weiteren genannten Risikofaktoren kann keine statistische Korrelation nachgewiesen werden. Es zeigt sich jedoch ein relevanter Zusammenhang zwischen einer IVH und einer Neugeborenenensepsis. Dieser Aspekt wird auch in anderen Studien beschrieben (Carrieri et al., 2003; Stoll et al., 2002; Stoll und Hansen, 2003). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang besteht zu der Inzidenz von Neugeborenen-Krämpfen. 46,7 % der an einer intraventrikulären Hämorrhagie erkrankten Kinder entwickeln Neugeborenen-Krämpfe. Weiterhin besteht eine Signifikanz zur therapeutischen Indometacin-Gabe. In einer Untersuchung zeigte sich ein erhöhtes Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie bei der antenatalen Exposition mit Indometacin, welches als Tokolytikum verwendet wurde (Hammers et al., 2015), wohingegen eine weitere Studie einen günstigen Effekt von der postnatalen Indometacin-Gabe u.a. zum Shunt-Verschluss auf die Ausprägung einer IVH beschreibt (Ballabh, 2014).

Pränatal erfolgte in 41 Schwangerschaften (80,4 %) eine Lungenreifetherapie. Aus diesem Kollektiv entwickelten 36,6 % (15/41) eine intraventrikuläre Hämorrhagie. In unserer Untersuchung kann weder ein Zusammenhang zwischen einer IVH und einer pränatalen noch zu einer postnatalen Therapie mit Glukokortikoiden gezeigt werden. Einige Studien, beschreiben eine günstige Wirkung der Gabe von Steroiden auf eine IVH. (Vohr und Ment, 1996). McCrea und Ment (2008) benennen das Fehlen einer Therapie mit Glukokortikoiden als Risikofaktor für eine IVH.

4.3.5 Infektionen

Die Angaben zur Häufigkeit von intraamniotischen Infektionen bei frühzeitigem Blasensprung variieren zwischen 20 % und 57,6 % (Dinsmoor et al, 2004; Romero et al., 2014). In diesem Kollektiv wurde bei 21,2 % der Patienten postnatal eine Infektion festgestellt. Laborchemisch zeigte sich in 47 % eine maternale CRP-Erhöhung. Ein Amnioninfektionssyndrom bestand in 52,9 % der Fälle und eine Chorioamnionitis in 3,9 % der Fälle. Damit sind diese Werte vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien.

Die Angaben zur Inzidenz einer Neugeborenenensepsis bei Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen variieren zwischen 2,5 % und 57 % (Dinsmoor et al., 2004; Everest et al., 2008; Kiver et al., 2018; van der Heyden et al., 2010; Waters und Mercer, 2009). Damit sind diese Werte vergleichbar mit der Inzidenz einer Neugeborenenensepsis im betrachteten Kollektiv mit 38,5 % der Fälle.

Eine Korrelation zwischen einer Neugeborenenensepsis und einer daraus resultierenden erhöhten Mortalität konnte nicht gezeigt werden. Hingegen wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren beschrieben. In einer zusammenfassenden Studie der Daten des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) werden die Auswirkungen von einer Neugeborenenensepsis auf Kinder mit geringen Geburtsgewichten (VLBW) beschrieben. Dabei zeigt sich bei Kindern mit einer early onset Sepsis im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für ein akutes Atemnotsyndrom (63 % vs. 43 %), sowie für eine intraventrikuläre Hämorrhagie (32 % vs. 12 %), einer bronchopulmonalen Dysplasie (62 % vs. 35 %) und einer erhöhten Mortalität (37 % vs. 13 %) (Stoll und Hansen, 2003). Auch bei Patienten mit late onset Sepsis zeigte sich eine erhöhte Mortalität (18 % vs. 7 %) und ein vermehrtes Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (41 % vs. 16 %) (Stoll und Hansen, 2003). In unserer Arbeit kann eine Korrelation zwischen einer Neugeborenenensepsis und einer IVH gesehen werden. Zu weiteren Erkrankungen wie z. B. einer BPD zeigt sich in unserer Arbeit keine Signifikanz, allerdings besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu der Notwendigkeit einer Intubation.

4.3.6 Fehlbildungen der Knochen und Gelenke

Insgesamt wurden 15,4 % der Patienten mit Deformitäten des muskulo-skelettalen Systems geboren. Damit ist die Inzidenz vergleichbar mit den Angaben in der Literatur, hier wird eine Spannweite von 0-29,4 % beschrieben (Grisaru Granovsky et al., 2003; Kibel et al., 2016, van der Marel et al., 2016) Die Latenzzeit ist bei diesen Patienten im Durchschnitt um 44 Tage verlängert, mit einer deutlichen Signifikanz. Vergleichbare Beobachtungen findet man in der Literatur. Christianson et al. (1999) berichten über ein vermehrtes Auftreten von muskulo-skelettalen Deformationen, je früher und schwerer ein Oligohydramnion auftritt. Auch Vergani et al. (1994) nennen den Zeitpunkt des Blasensprungs, die Dauer der Latenzzeit sowie das Ausmaß des Oligohydramnions als wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten einer muskuloskelettalen Erkrankung. Die früher geäußerte Sorge, dass ein langanhaltender Blasensprung zu einem hohen Prozentsatz an muskulo-skelettalen Pathologien führt, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

4.3.7 Erkrankungen der Augen

Bei 28,8 % der Fälle wurde eine Retinopathia praematurorum (ROP) diagnostiziert. Das Stadium III bestand dabei bei 17,3 % aller Patienten. Die Angaben bezüglich der Inzidenz dieser Erkrankung variieren in der Literatur. Bezogen auf die Stadien III und IV finden sich in der Literatur Häufigkeiten von 2,5 % bis 22,2 % (Everest et al., 2008; Grisaru-Granovsky et al., 2008; Patkai et al., 2013; Waters und Mercer, 2009).

Alle Patienten, bei denen die Diagnose einer Retinopathia praematurorum gestellt wurde, erhielten eine Sauerstofftherapie. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen einer bronchopulmonalen Dysplasie und der Entwicklung einer ROP. Port und Chan et al. beschreiben eine bronchopulmonale Dysplasie neben einem geringen Geburtsgewicht und Gestationsalter, sowie dem Vorhandensein von Sepsis, IVH und NEC als Risikofaktor für eine Retinopathia praematurorum (Port et al., 2014).

4.4. Postnatales Management

Bezüglich der Anzahl der Surfactant-Gaben und der Mortalität sowie der Surfactant-Gabe und der maximalen inspiratorischen Sauerstoffkapazität wurde kein signifikanter Zusammenhang gestellt.

4.5. Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik

Zur Lungenfunktionsdiagnostik im späteren Kindesalter nach PPRM gibt es nur wenige Literaturangaben.

Thompson et al. (1992) führten Messungen der funktionellen Residualkapazität bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren durch, bei denen ein frühzeitiger Blasensprung stattfand. Dabei konnten sie keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollpopulation feststellen und vermuteten, dass die pränatale Lungenentwicklung nicht zwangsläufig von einem, durch einen vorzeitigen Blasensprung bedingtem, Oligohydramnion beeinflusst würde.

Hingegen beschreiben mehrere andere Studien einen Zusammenhang zwischen einem bestehendem Oligohydramnion und dem Auftreten einer pulmonalen Hypoplasie, was eine Beeinflussung der pränatalen Lungenentwicklung vermuten lässt (Schucker und Mercer, 1996; van Teeffelen et al., 2010; Vergani et al., 1994; Waters und Mercer, 2009).

In einer Studie wurden 11 Patienten mit einem vorzeitigen Blasensprung vor 22 Schwangerschaftswochen und einer Latenzzeit von mindestens 14 Tagen im Alter von etwa 10 Jahren mittels Lungenfunktionsuntersuchung nachgesorgt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Hier zeigten sich deutlich geringere z-Scores für FEV1, Tiffeneau-Index und MEF 25-75 bei u.a. höherem Atemwegswiderstand und Residualvolumen in der Gruppe der Kinder, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung beschrieben wurde. Es wurde der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für obstruktive Ventilationsstörungen durch den Blasensprung geäußert (Bentsen et al., 2017).

In dieser Untersuchung zeigt sich bei drei Patienten eine obstruktive Ventilationsstörung. Zusätzlich sind bei mehreren Patienten die Werte der einzelnen Parameter im Bereich von minus einer Standardabweichung. Dies könnte vermuten lassen, dass die Entwick-

lung der Lunge von der Fruchtwassermenge und somit auch einem Blasensprung beeinflusst würde. Jedoch ist die untersuchte Kohorte zu klein, um sie mit einer Kontrollgruppe, bei denen der Verlauf der Schwangerschaft unauffällig war, vergleichen zu können, geschweige denn Signifikanzen zu betrachten. Die Ergebnisse können jedoch eine Tendenz hinweisen, die in einer größeren Studie überprüft werden müsste.

4.6. Ergebnisse des Kaufman-ABC-Tests

In der Literatur gibt es zahlreiche Angaben und Untersuchungen zur kognitiven Entwicklung von Frühgeborenen. Hier konnte gezeigt werden, dass neben den bekannten Risiken auch die neurologische Entwicklung und somit u.a. der Intelligenzquotient beeinträchtigt sein kann. Dies ist zum einen durch die höhere Morbidität und z. B. damit erhöhtem Auftreten von Zerebralparalysen und intraventrikulären Hämorrhagien bedingt, kann jedoch auch unabhängig von diesen Komplikationen auftreten.

Wolke und Meyer vergleichen die Ergebnisse des Kaufman-ABC-Tests von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen (<1500g und/oder vor 32 Schwangerschaftswochen geboren) mit einer Kontrollgruppe. Dabei zeigen sich in der Gruppe der ehemals Frühgeborenen IQ-Werte, die ca. 0,8 SD unter den Ergebnissen der Kontrollgruppe liegen. Besonders niedrige Werte erreichen sie in der Skala für ganzheitliches Denken, der geringste Unterschied zur Kontrollgruppe ergibt sich dagegen in der Skala für einzelheitliches Denken. Weiterhin kann eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen beobachtet werden. Es wird beschrieben, dass eine schwere kognitive Beeinträchtigung 34-mal häufiger in der Gruppe der Frühgeborenen auftritt (Wolke und Meyer, 1999).

Larroque et al. (2008) konnten einen statistischen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen für die Skala der intellektuellen Fähigkeiten von termingerechten und Frühgeborenen vor 33 Schwangerschaftswochen zeigen. Ein Ergebnis von weniger als 70 wurde von 11 % der Frühgeborenen im Vergleich zu 3 % der termingerecht Geborenen erreicht. Hingegen hatten 68 % der Frühgeborenen im Vergleich zu 89 % der Kontrollgruppe Werte von 85 oder mehr.

Auch wird von einem im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Risiko für eine mittlere bis schwere Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung bei Kindern, bei denen ein frühzeitiger Blasensprung stattgefunden hat, berichtet (Spinillo et al., 1995).

Mura et al. (2013) vergleichen die Ergebnisse der Skala für intellektuelle Fähigkeiten von Patienten mit einem vorzeitigem Blasensprung mit denen der Kontrollgruppe, bei denen die Frühgeburt z. B. idiopathisch oder vaskulär bedingt war. Eine statistisch signifikante Differenz konnte nicht gezeigt werden. Das durchschnittliche Ergebnis der Gruppe mit vorzeitigem Blasensprung beträgt 95,4 (+/- 20,2) und 11 % erreichten Werte unterhalb von 70. Es zeigte sich eine Signifikanz zu der Latenzzeit, was bedeutet, dass Kinder mit einer geringeren Latenzzeit schlechtere Werte erzielten als Kinder mit einer Latenzzeit, die länger als drei Tage andauerte.

Dass das Geburtsgewicht auf die kognitive Entwicklung keinen Einfluss hat, zeigten Bickle Graz et al. (2015), die Kinder, die vor 32 Schwangerschaftswochen mit einem geringeren Geburtsgewicht als ihrem Gestationsalter entsprechend untersuchten.

Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit den Resultaten dieser Studie. So liegen die Werte für die SIF und SED von drei der sechs untersuchten Kinder unterhalb von 85. Betrachtet man die Ergebnisse der SGD liegen hier sogar vier Kinder unterhalb des Normbereiches. Dies entspricht den Beobachtungen von Wolke und Meyer, dass sich gerade das Reagieren auf mehrere Stimuli für ehemals Frühgeborene als besonders schwierig erweist. (Wolke und Meyer, 1999).

4.7. Stärken und Limitationen der Studie

Stärken der Studie liegen in ihrem unizentrischen Design, das alle Patientinnen, die in Folge eines Blasensprungs vor 24 Schwangerschaftswochen im Zeitraum von 2002 bis 2012 geboren wurden und deren Frühgeborene dann in der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn therapiert wurden, einschließt. Alle Patientinnen nach Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen wurden prospektiv mit dem Ziel der Erreichung der extrauterinen Lebensfähigkeit des Feten zu erreichen behandelt.

Eine Limitation dieser Studie liegt in der geringen Größe des Kollektivs (52 Patienten). Allerdings muss man beachten, dass sich ein vorzeitiger Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen nach einer Literaturangabe nur bei 0,37 % aller Schwangerschaften ereignet (Waters und Mercer, 2009) und zudem in der überwiegenden Zahl der Fälle zu einem Abort führt. Dies macht einen Beobachtungszeitraum über viele Jahre (hier 11 Jahrgänge) notwendig und ist gleichzeitig verantwortlich für das retrospektive Studien-

design. Leider konnten für die Nachuntersuchungen mit Lungenfunktion und Intelligenztest zu wenige Patienten gewonnen werden, um aus den Ergebnissen gültige Aussagen zu generieren.

4.8 Vergleich mit der publizierten größeren Kohorte

Mittlerweile wurden diese Daten mit zusätzlichen Daten aus den Geburtsjahren 1994 - 2001 mit dem Schwerpunkt auf das neonatale Outcome veröffentlicht (Paulsen et al., 2023). Insgesamt konnten die in dieser Arbeit berichteten Ergebnisse auch in der größeren Kohorte von insgesamt 117 Patienten bestätigt werden.

Einzelne Beobachtungen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, jedoch nicht signifikant waren, konnten in der größeren Kohorte mit statistischer Signifikanz bestätigt werden.

So bestand in dieser Arbeit bei allen Patienten mit der Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie im Vorfeld ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, eine signifikante Korrelation war jedoch nicht nachweisbar. In der publizierten größeren Kohorte konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen gezeigt werden ($p=0,006$).

Ebenfalls konnte in den publizierten Daten ein Einfluss eines Anhydramnions auf das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie gezeigt werden ($p=0,03$). Eine signifikante Korrelation zu einem Oligohydramnion bestand in beiden Arbeiten nicht.

Bestand ein persistierender Ductus arteriosus Botalli so wurde in der größeren Kohorte auch ein erhöhtes Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie ($p=0,001$) und einer intraventrikulären Hämorrhagie ($p=0,001$) gesehen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer intraventrikulären Hämorrhagie und der Mortalität konnte ebenfalls bestätigt werden ($p=0,03$). Wie in dieser Arbeit beschrieben, bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie und dem Vorhandensein einer Neugeborenenensepsis, jedoch konnte in der publizierten Kohorte ebenfalls ein Zusammenhang zu dem Vorhandensein einer intra-amniotischen Infektion ($p=0,007$) gezeigt werden.

In dieser Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Deformitäten des muskulo-skelettalen Systems bei diagnostiziertem Oligohydramnion in der Schwangerschaft vermutet, konnte aber u.a. bei sehr kleiner Kohorte nicht bestätigt werden. In der publizierten größeren Kohorte war dieser Zusammenhang leicht signifikant ($p=0,043$).

Insgesamt sind auch diese Ergebnisse vergleichbar mit den Daten, die in der Literatur beschrieben sind. Dabei ist die publizierte Kohorte die zweitgrößte, die bisher veröffentlicht wurde. Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die Mortalität von Kindern mit einem frühzeitigen Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen vergleichbar mit Kindern ohne einen vorzeitigen Blasensprung ist. Jedoch zeigte sich bei den Kindern nach einem vorzeitigen Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen ein erhöhtes Risiko für eine pulmonale Hypoplasie.

5. Zusammenfassung

Ein Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen tritt in <1 % aller Schwangerschaften auf. Diese Schwangerschaften wurden vor 1990 meist beendet. Mittlerweile hat sich die Überlebensrate dieser Kinder u.a. durch den Einsatz von antenatalen Kortikosteroiden, postnataler Surfactant-Gabe und inhalativem Stickstoffmonoxid deutlich verbessert. In der Literatur werden Überlebensraten von über 70 % beschrieben, in diesem Kollektiv betrug sie 71,2 %. Neben der Mortalität ist jedoch auch die Morbidität, die durch die Frühgeburt aber auch durch den Blasensprung selbst bedingt wird, entscheidend. Aufgrund der drohenden Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit ist eine ausführliche Beratung der Eltern notwendig. Hierfür ist die Kenntnis des maternalen und neonatalen Outcomes essentiell. Insgesamt ist dafür die Datenlage bisher nicht ausreichend, eindeutige prädiktive pränatale Faktoren sind nicht bekannt. Zur Morbidität über die Säuglingsperiode hinaus sind nur wenige Daten bekannt.

Ziel dieser Studie ist es, das neonatale Outcome dieser Kohorte auch unter Einbezug des längerfristigen Verlaufs über die Säuglingsperiode hinaus mit dem Fokus auf die Lungenfunktion und die kognitive Entwicklung zu untersuchen. Insgesamt konnten 52 Frühgeborene in diese Studie eingeschlossen werden. Der Blasensprung trat zwischen elf und 23 SSW auf (Median 22 SSW). Das Gestationsalter betrug 22-33 SSW (Median 24 SSW) und das Geburtsgewicht lag zwischen 390 – 2500g (Median 650g). In die klinische Verlaufs-Studie konnten 7 Kinder eingeschlossen werden.

Bezüglich der pränatalen Einflussfaktoren auf das neonatale Outcome konnten die bekannten Faktoren (Zeitpunkt des Blasensprungs, Gestationsalter, Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt) bestätigt werden.

Folgende Assoziationen konnten in dieser Studie beobachtet werden: Eine wichtige Komplikation eines vorzeitigen Blasensprungs ist das Entstehen eines Oligo- oder Anhydramnions. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NEC sowie dem Vorhandensein eines Anhydramnions, nicht jedoch zu einem Oligohydramnion. Anders als in der Literatur bisher beschrieben, konnte in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer muskulo-skelettalen De-

formität oder einer pulmonalen Hypoplasie und dem Bestehen eines Oligo-/ Anhydramnions gezeigt werden.

Die häufigsten neonatalen Komplikationen sind RDS (86,5 %), BPD (21,2 %), pulmonale Hypoplasie (9,6 %), PPHN (26,9 %), IVH (30,8 %), NEC (11,5 %), ROP (28,8 %) und muskuloskelettale Fehlbildungen (15,4 %). Diese Inzidenzen sind vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen. Allerdings ist in diesem Kollektiv der Anteil der Frühgeborenen mit einer schweren IVH (Grad 3 und 4) mit 17,5 % aller Patienten deutlich höher als in vergleichbaren Studien. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden.

In der durchgeführten Lungenfunktionsdiagnostik konnte bei drei der sieben Patienten eine obstruktive Ventilationsstörung diagnostiziert werden. Zu diesem Punkt findet man in der Literatur nur vereinzelte Daten ebenfalls sehr kleiner Kohorten.

Bei den sechs Kindern, bei denen ein K-ABC durchgeführt werden konnte, wurden bei der Hälfte der Patienten Werte im unterdurchschnittlichen Bereich ermittelt. Ähnliche Ergebnisse werden in der Literatur beschrieben. Ursächlich wird hier das Auftreten von Zerebralpareesen und intraventrikulären Hämorrhagien diskutiert, wobei die Entwicklungsstörung auch unabhängig von diesen Erkrankungen beobachtet wird.

Somit ergeben sich Hinweise darauf, dass ein vorzeitiger Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen sowie die daraus resultierende (oft extreme) Frühgeburtlichkeit Auswirkungen auf die pulmonale und kognitive Entwicklung mit möglicher Ausbildung von Langzeitfolgen hat. Allerdings ist es aufgrund ungenügender quantitativer Teilnahme der Patienten an Lungenfunktion und Entwicklungstest bisher nur möglich, aus den vorliegenden Daten Hypothesen abzuleiten.

6. Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|--|----|
| Abbildung 1: | Veranschaulichung der Lungenvolumina und -kapazitäten | 41 |
| Abbildung 2: | Prozentualer Anteil der Mütter bezogen auf ihr Alter zum Zeitpunkt der Geburt | 48 |
| Abbildung 3: | Anzahl der Frühgeborenen bezogen auf das Gestationsalter in SSW | 50 |
| Abbildung 4: | Anzahl der Frühgeborenen bezogen auf den Zeitpunkt des Blasensprungs in vollendeten SSW | 50 |
| Abbildung 5: | Verteilung der Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt in Tagen | 51 |
| Abbildung 6: | Vergleich der Dauer der Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt in Tagen der verstorbenen Patienten mit dem restlichen Kollektiv | 51 |
| Abbildung 7: | Lage des Kindes bei Geburt in Prozent | 54 |
| Abbildung 8: | Todeszeitpunkt der verstorbenen Neugeborenen bezogen auf die Lebensstage | 56 |
| Abbildung 9: | Geburtenverteilung der einzelnen Jahre unterteilt in das Kollektiv der verstorbenen Patienten im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 59 |
| Abbildung 10: | Boxplot zur Spannweite des CRIB-Scores in Abhängigkeit von der Mortalität | 62 |
| Abbildung 11: | Ergebnisse der SIF im Vergleich zum Referenzbereich | 84 |
| Abbildung 12: | Ergebnisse der SED im Vergleich zum Referenzbereich | 85 |
| Abbildung 13: | Ergebnisse der SGD im Vergleich zum Referenzbereich | 85 |

7. Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Kriterien für eine repräsentative forcierte Expiration der Deutschen Atemwegsliga | 44 |
| Tabelle 2: | Messbare Parameter der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie | 45 |
| Tabelle 3: | Mittelwert, Median, Minimum und Maximum bezogen auf vorangegangene Schwangerschaften der 51 Mütter | 49 |
| Tabelle 4: | Zeitpunkt des Blasensprungs in Bezug auf eine Lungenhypoplasie | 52 |
| Tabelle 5: | Häufigkeit des Auftretens vorzeitiger Wehen und Durchführung einer Tokolyse und Lungenreifetherapie | 53 |
| Tabelle 6: | Probleme und Erkrankungen während der Schwangerschaft | 55 |
| Tabelle 7: | Todesursachen der 15 verstorbenen Frühgeborenen | 57 |
| Tabelle 8: | Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 24 + 0 SSW im Vergleich zu den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter > 24 +0 SSW | 58 |
| Tabelle 9: | Verteilung des Geburtsgewichts und Mortalität der einzelnen Kohorten | 60 |
| Tabelle 10: | Körperlänge bei Geburt | 60 |
| Tabelle 11: | Apgar- Wert nach 5 Minuten in Vergleich zur Mortalität | 61 |
| Tabelle 12: | Häufigkeiten der einzelnen pH-Werte aus dem Nabelschnurblut | 63 |
| Tabelle 13: | Maximales CRP (mg/dl) während des stationären Aufenthaltes | 63 |
| Tabelle 14: | Maximaler Interleukin-6-Wert (pg/ml) während des stationären Aufenthaltes | 64 |
| Tabelle 15: | Häufigkeit des RDS bezogen auf das Gestationsalter in SSW | 65 |
| Tabelle 16: | Mittleres Gestationsalter (SSW) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 66 |
| Tabelle 17: | Latenzzeit (Tage) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 66 |
| Tabelle 18: | Maschinelle Beatmungsdauer (Tage) der Gruppe mit diagnostizierter BPD im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 67 |
| Tabelle 19: | CRIB-Score der Frühgeborenen mit Lungenhypoplasie im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 68 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 20: | Zeitpunkt des Blasensprungs (Wochen) der Frühgeborenen mit PDA im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 71 |
| Tabelle 21: | CRIB-Score der Frühgeborenen mit PDA im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 71 |
| Tabelle 22: | Häufigkeit einer Neugeborenenensepsis in Abhängigkeit zu einem PDA | 71 |
| Tabelle 23: | Häufigkeit eines Amnioninfektionssyndrom in Abhängigkeit zu einem PDA | 71 |
| Tabelle 24: | Häufigkeit einer Sepsis bei bestehender IVH | 73 |
| Tabelle 25: | Beatmungsdauer (Tage) der Frühgeborenen mit einer IVH im Vergleich zum restlichen Kollektiv | 74 |
| Tabelle 26: | Anzahl der Surfactantgaben in Abhängigkeit zu dem Gestationsalter | 79 |
| Tabelle 27: | Vergleichende Übersicht der Literatur über die wichtigsten Daten der Schwangerschaft | 88 |
| Tabelle 28: | Vergleichende Übersicht des neonatalen Outcomes bei einem Blasensprung vor 24 Schwangerschaftswochen | 93 |

8. Literaturverzeichnis

Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Villa RL, Finkbeiner W. Experimental pulmonary hydropneumothorax and oligohydramnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg* 1984; 19(6): 658–665

Al Riyami N, Al-Ruheili I, Al-Shezaw F, Al-Khabori M. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and fetal/maternal outcomes. *Oman Med J* 2013; 28 (2): 108–111

Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(5): 486.e1-486.e10.

Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89(2): 261–264

Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, Menon R. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1248–1253

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97 (5 Part1): 517–523

Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41(1): 47–67

Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin in neonatol* 2003; 8(1): 63–71

Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30(4): 164–170

Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *Br Ned J* 1966; 2 (5515): 682–684

Barclay CG, Brennand JE, Kelly RW, Calder AA. Interleukin-8 production by the human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(3): 625–632

Bentsen MH, Satrell E, Reigstad H, Johnsen SL, Vollsæter M, Røksund OD, Greve G, Berg A, Markestad T, Halvorsen T. Mid-childhood outcomes after pre-viable preterm premature rupture of membranes. *J Perinatol* 2017; 37(9): 1053–1059

Bickle Graz M, Tolsa J-F, Fischer Fumeaux CJ. Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PloS one* 2015; 10(5): e0125769

Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1146–1150

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992J 101(6): 1644–1655.

Brumbaugh JE, Colaizy TT, Nuangchamnong N, O'Brien EA, Fleener DK, Rijhsinghani A, Klein JM. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2014; 124(5): 992–998

Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 599–609

Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1): 11–22

Chaiworapongsa T, Hong J-S, Hull WM, Romero R, Whitsett JA. Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(9): 663–670

Chauleur C, Rochigneux S, Seffert P, Chene G, Billiemaz K, Collet F. Neonatal outcomes and four-year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(7): 801–806

Chen A-C, Chung M-Y, Chang JH, Lin H-C. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(1): 7–11

Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30(4): 171–178

Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 187–190

Christianson C, Huff D, McPherson E. Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios. *Am J Med Genet* 1999; 86(5): 430–433

Cilento BG, Benacerraf BR, Mandell J. Prenatal and postnatal findings in monozygotic, monoamniotic twins discordant for bilateral renal agenesis-dysgenesis (perinatal lethal renal disease). *J Urol* 1994; 151(4): 1034–1035

Courcy-Wheeler RH de, Wolfe CD, Fitzgerald A, Spencer M, Goodman JD, Gamsu HR. Use of the CRIB (clinical risk index for babies) score in prediction of neonatal mortality and morbidity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 73(1): F32-36

Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. Am J Perinatol 2005; 22(6): 317–320

Criée CP. Ganzkörperplethysmographie. Med Klein (Munich) 2010; 105(9): 652-660

Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1): 322–335

Dahlheim M., Niggemann B. Lungenfunktionsdiagnostik in der täglichen Praxis: Grundlagen, Durchführung und Befundung. Consilium pneumologicum Sonderausgabe 2010, Heft 1

Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. Maternal and neonatal consequences of expectant management. Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989; 30(3): 257–262

Deeg KH, Staudt F, Rohden L von. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. Ultraschall Med 1999; 20(4): 165–170

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG); 2019: Prävention und Therapie der Frühgeburt. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>, (Zugriffdatum 30.09.2022)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2015: Spirometrie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html> (Zugriffdatum 30.09.2022)

Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(1): 183–187

Dowd J, Laham N, Rice G, Brennecke S, Permezel M. Elevated interleukin-8 concentrations in cervical secretions are associated with preterm labour. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51(3): 165–168

Draper D, McGregor J, Hall J, Jones W, Beutz M, Heine RP, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1506–1512

Duncker HR, Kummer W. Lungen. in Benninghoff A, Drenckhahn D, Hrsg. *Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1*. München Jena: Urban & Fischer, 2003: 574-577

Dunn PM. Dr Edith Potter (1901 1993) of Chicago: pioneer in perinatal pathology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(5): F419-20

Egarter C. Der frühe vorzeitige Blasensprung. *Der Gynäkologe* 2001: 732–738

Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1353–1360

Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992; 80(3 Pt.1): 451–454

Esteves JS, Sá RAM de, Carvalho PRN de, Coca Velarde LG. Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(7): 1108–1112

Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(3): F207-11

Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, Lieberman E. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol* 2004; 24(10): 611–616

Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 895–901

Fewell JE, Lee CC, Kitterman JA. Effects of phrenic nerve section on the respiratory system of fetal lambs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51(2): 293–297

Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 731–741

Fuhr N, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. *J Perinat Med* 2006; 34(3): 203–206

Garite TJ, Gocke SE. Diagnosis of preterm rupture of membranes: is testing for alpha-fetoprotein better than ferning or nitrazine? *Am J Perinatol* 1990; 7(3): 276–278

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI); 2017: Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-021.html> (Zugriffsdatum 30.09.2022)

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI); 2020: Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-019.html> (Zugriffsdatum 30.09.2022)

Ghezzi F, Gomez R, Romero R, Yoon BH, Edwin SS, David C, Janisse J, Mazor M. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78(1): 5–10

Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, Wense A von der, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9803): 1627–1634

Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1375–1381

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 194–202

Gower WA, Noguee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(4): 223–229

Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, Samueloff A. Expectant management of mid-trimester premature rupture of membranes: a plea for limits. *J Perinatol* 2003; 23(3): 235–239

Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of

bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93(5): 712–718

Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3): 270–271

Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 1139–1144

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

Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1 Pt 1): 130–137

Harman CR. Amniotic fluid abnormalities. *Seminars in perinatology* 2008; 32: 288–294
Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bossios A, Galanakis E, Giannakopoulou C. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2005; 84(7): 632–638

Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6): F501-504

Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(6): F655-F659

How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(1): 8–12

Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29(7): 710–717

Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(6): 611–624

Ito A, Imada K, Sato T, Kubo T, Matsushima K, Mori Y. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994; 301 (Pt 1): 183–186

Jelin EB, Hooper JE, Duregon E, Williamson AK, Olson S, Voegtline K, Jelin AC. Pulmonary hypoplasia correlates with the length of anhydramnios in patients with early pregnancy renal anhydramnios (EPRA). *J Perinatol* 2021; 41(8): 1924–1929

Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53(1): 81–94

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723–1729

Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(3): 157–160

Karellas ME, Gatti JM, Murphy JP. Acute renal failure in a monozygotic twin presenting with cloacal exstrophy. *J Urol* 2005; 173(1): 230–231

Kaufman AS, O'Neal MR, Avant AH, Long SW. Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for pediatric neuroclinicians. *J Child Neurol* 1987; 2(1): 3–16

Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD001058

Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, Melamed N. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2016; 128(2): 313–320

Kieffer A, Pinto Cardoso G, Thill C, Verspyck E, Marret S. Outcome at Two Years of Very Preterm Infants Born after Rupture of Membranes before Viability. *PloS one* 2016; 11(11): e0166130

Kilbride HW, Yeast J, Thiabeault DW. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3 Pt 1): 675–681

Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 1168-1174

Kim Y-H, Park Y-W, Kwon H-S, Kwon J-Y, Kim B-J. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2005; 84(8): 802–805

Kishida T, Yamada H, Negishi H, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and/or nitrazine test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69(2): 77–82

Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2018; 46(5): 555–565

Klinger G, Merlob P, Aloni D, Maayan A, Sirota L. Normal pulmonary function in a monoamniotic twin discordant for bilateral renal agenesis: report and review. *Am J Med Genet* 1997; 73(1): 76–79

Koffler H, Aase JM, Papile LA, Coen RW. Persistent cloaca with absent penis and anal atresia in one of identical twins. *J Pediatr* 1978; 93(5): 821–823

Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007; 17(4): 364–369

Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W, Welzing L, Vochem M, Hoppenz M, Bühner C, Mehler K, Stützer H, Franklin J, Stöhr A, Hertling E, Roth B. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169(8): 723–730

Kubota T, Takeuchi H. Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24(6): 411–417

Lannon SMR, Vanderhoeven JP, Eschenbach DA, Gravett MG, Adams Waldorf KM. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes. *Reprod Sci* 2014; 21(19): 1215–1227

Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé J-C, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud J-C, Bréart G, Kaminski M. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371(9615): 813–820

Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(5): 482–494

Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995; 86(3): 466–475

Lee JY, Ahn TG, Jun JK. Short-Term and Long-Term Postnatal Outcomes of Expectant Management After Previably Preterm Premature Rupture of Membranes With and Without Persistent Oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 2015; 126(5): 947–953

Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatal* 2003; 8(6): 449–459

Lee SE, Romero R, Jung H, Park C-W, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3): 294.e1-6

Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med* 2010; 38(1): 39–44

Lei H, Furth EE, Kalluri R, Chiou T, Tilly KI, Tilly JL, Elkon KB, Jeffrey JJ, Strauss JF. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1996; 98(9): 1971–1978

LeMoine F, Moore RC, Chapple A, Moore FA, Sutton E. Neonatal Survivability following Previably PPRM after Hospital Readmission for Intervention. *AJP Rep* 2020; 10(4): e395-e402

Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5): 621–623

Liggins GC, Vilos GA, Campos GA, Kitterman JA, Lee CH. The effect of spinal cord transection on lung development in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1981; 3(4): 267–274

Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. *J Pediatr* 2002; 140(2): 177–182

Lodha A, Sauvé R, Chen S, Tang S, Christianson H. Clinical Risk Index for Babies score for the prediction of neurodevelopmental outcomes at 3 years of age in infants of very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(11): 895–900

Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(5): 375–386

Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 843–849

Mauer SM, Dobrin RS, Vernier RL. Unilateral and bilateral renal agenesis in monoamniotic twins. *J Pediatr* 1974; 84(2): 236–238

Mauri A, Perrini M, Mateos JM, Maake C, Ochsenbein-Koelble N, Zimmermann R, Ehrbar M, Mazza E. Second harmonic generation microscopy of fetal membranes under deformation: normal and altered morphology. *Placenta* 2013; 34(11): 1020–1026

Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261(4): 173–181

McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35(4): 777–792

McLaren J, Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes prior to labour: identification of an area of altered morphology overlying the cervix. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 237–241

McNamara MF, McCurdy CM, Reed KL, Philipps AF, Seeds JW. The relation between pulmonary hypoplasia and amniotic fluid volume: lessons learned from discordant urinary tract anomalies in monoamniotic twins. *Obstet Gynecol* 1995; 85(5 Pt 2): 867–869

Mead PB. Management of the patient with premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 1980; 7(2): 243–255

Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(7): 427–437

Mercer BM. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(2): 461–468

Moessinger AC, Santiago A, Paneth NS, Rey HR, Blanc WA, Driscoll JM. Time-trends in necropsy prevalence and birth prevalence of lung hypoplasia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3(4): 421–431

Moessinger AC, Collins MH, Blanc WA, Rey HR, James LS. Oligohydramnios-induced lung hypoplasia: the influence of timing and duration in gestation. *Pediatr Res* 1986; 20(10): 951–954

Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta* 2006; 27(11-12): 1037–1051

Mura T, Picaud J-C, Larroque B, Galtier F, Marret S, Roze J-C, Truffert P, Kuhn P, Fresson J, Thiriez G, Arnaud C, Mercier G, Picot M-C, Ancel P-Y, Ledesert B. Cognitive

impairment at age 5 years in very preterm infants born following premature rupture of membranes. *J Pediatr* 2013; 163(2): 435–440

Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131(2): 163–168

Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019; 143(2): e20180933.

Naylor CS, Gregory K, Hobel C. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001; 18(7): 397–413

Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 255–264

Ni CY, Jia WX, Yi WM, Feng LH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 5): 542–545

Nicolini U, Fisk NM, Rodeck CH, Talbert DG, Wigglesworth JS. Low amniotic pressure in oligohydramnios--is this the cause of pulmonary hypoplasia? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5): 1098–1101

Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276(7): 357–368

Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC, Jun JK. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 459–462

Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 663–670

Patkai J, Schmitz T, Anselem O, Mokbat S, Jarreau P-H, Goffinet F, Azria E. Neonatal and two-year outcomes after rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166(2): 145–150

Paulsen V, Jakob M, Gembruch U, Heep A, Bartmann P. Previaible preterm premature rupture of membranes: 117 cases with neonatal outcomes in light of current research. *J Neonatal Perinatal Med* 2023; 16(1): 21–31

Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, Thorp JM, Ramin SM, Malone FD, O'Sullivan MJ, Hankins GDV. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015; 32(1): 57–62

Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Smith EA. Monoamniotic twin discordant for bilateral renal agenesis with normal pulmonary function. *Urology* 2004; 64(3): 589

Pharande P, Mohamed A-L, Bajuk B, Lui K, Bolisetty S. Preterm infant outcomes in relation to the gestational age of onset and duration of prelabour rupture of membranes: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1(1): e000216

Poralla C, Hertfelder H-J, Oldenburg J, Müller A, Bartmann P, Heep A. Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology* 2012; 102(4): 270–275

Port AD, Chan RVP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(10): 1669–1677

Ragosch V, Hundertmark S, Hopp H, Opri F, Weitzel HK. Insulin like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) und fetales Fibronectin in der Diagnostik eines vorzeitigen Blasensprunges. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(6): 291–296

Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004; 31(1): 157–167

Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000; 159(9): 663–670

Roberts AB, Mitchell J. Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in preterm premature rupture of membranes. *Early Hum Dev* 1995; 41(1): 27–37

Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 361.e1-361.e30

Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, Ahmed AI, Shaman M, Lannaman K, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(12): 1394–1409

Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(1): 2–22

Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(1): 46–52

Ruf B, Klauwer D, Reiss I, Schiefer HG, Gortner L. Chronische Atemstörung sehr kleiner Frühgeborener: Besiedlung mit *Ureaplasma urealyticum* als ätiologischer Faktor? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002; 206(5): 187–192

Sadler TW. Entwicklung der Eihäute und der Plazenta: Amnion und Nabelschnur. In: Sadler TW, Hrsg. Medizinische Embryologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2008a:142-145

Sadler TW. Respirationstrakt: Trachea, Bronchien und Lungen. In: Sadler TW, Hrsg. Medizinische Embryologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2008b: 268-273

Sahni M, Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr* 2021; 8(1): 21

Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20(5): 389–400

Schumacher R. Hüftgelenkdysplasie und postnatales Hüftgelenkscreening. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J, Hrsg. Pädiatrie. Heidelberg: Springer Verlag, 2007: 68 – 73

Sherer DM, Spong CY, Salafia CM. Residual amniotic fluid volume in preterm rupture of membranes: association with fetal presentation and incidence of clinical and histologic evidence of infection. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 125–128

Shim S-S, Romero R, Hong J-S, Park C-W, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1339–1345

Silbernagl S, Despopoulos, Atmung. In: Silbernagl S, Despopoulos, Hrsg. Taschenatlas Physiologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2007:106-137

Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med* 2017; 45(1): 29–44

Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 32–37

Singh K, Mercer B. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 344–350

Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(3): 135–142

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(4) B2-B8

Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2010; 27(8): 631–640

Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(11): 882–887

Stevens PA. Das Surfactantsystem. In: Wauer RR, Hrsg. *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2004: 11-27

Stiemer B, Buschmann A, Bisson S, Hensel K, Gramm HJ, Hopp H, Weitzel HK. Interleukin-8 in urine: a new diagnostic parameter for intra-amniotic infection after premature rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(4): 499–502

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile L-A, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): 285–291

Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27(4): 293–301

Strauss JF. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture. *Reprod Sci* 2013; 20(2): 140–153

Takahashi R, Kakizawa H, Itow T, Yamada M, Nakae S, Shintaku Y, Nagata M, Nakayama M. Pulmonary hypoplasia with an unusual prenatal history. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(3): 218–221

Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, Martin CA. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol* 2015; 185(1): 4–16

Teixeira-Mendonça C, Henriques-Coelho T. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. *Rev Port Cardiol* 2013; 32(12): 1005–1012

Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med* 2018; 46(5): 465–488

Thews G., Thews O. Ventilation: In: Schmidt RF, Lang F., Hrsg..*Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2007a: 761-766

Thews G., Thews O. Atmungsmechanik: In: Schmidt RF, Lang F., Hrsg..Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg: Springer Verlag, 2007b: 766-776

Thomas IT, Smith DW. Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. *J Pediatr* 1974; 84(6): 811–815

Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008; 68(9): 1227–1238

Thompson P, Greenough A, Nicolaidis KH. Longitudinal assessment of infant lung function following pregnancies complicated by prolonged and preterm rupture of the membranes. *Eur J Pediatr* 1992; 151(6): 455–457

Vadillo-Ortega F, González-Avila G, Furth EE, Lei H, Muschel RJ, Stetler-Stevenson WG, Strauss JF. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor. *Am J Pathol* 1995; 146(1): 148–156

van der Ham DP, van Melick MJGJ, Smits L, Nijhuis JG, Weiner CP, van Beek JHJ, Mol BWJ, Willekes C. Methods for the diagnosis of rupture of the fetal membranes in equivocal cases: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(2): 123–127

van der Ham DP, van Teeffelen ASP, Mol BWJ. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(&): 408–412

van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, Notten KJB, Janssen T, Nijhuis JG, Willekes C, Porath M, van der Post JA, Halbertsma F, Mol BWJ, Pajkrt E. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(1): 125–130

van der Marel I, Jonge R de, Duvekot J, Reiss I, Brussé I. Maternal and Neonatal Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes before Viability. *Klin Padiatr* 2016; 228(2): 69–76

van Teeffelen ASP, van der Ham DP, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Mol BWJ. The accuracy of clinical parameters in the prediction of perinatal pulmonary hypoplasia secondary to midtrimester prelabour rupture of fetal membranes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148(1): 3–12

Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5 Pt 1): 1359–1364

Vergani P, Patanè L, Doria P, Borroni C, Cappellini A, Pezzullo JC, Ghidini A. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 2000; 21(4): 402–407

Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(2): 89–94

Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, Visintainer P. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(2): 275–281

Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 337–343

Vogel M. Morphologische Entwicklung der fetalen und neonatalen Lunge. In: Wauer RR, Hrsg. *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2004: 3-10

Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1996; 44(1): 1–16

Volpe JJ. Brain injury in the premature infant--from pathogenesis to prevention. *Brain Dev* 1997; 19(8): 519–534

Wagner P, Sonek J, Mayr S, Abele H, Goelz R, Hoopmann M, Kagan KO. Outcome of pregnancies with spontaneous PPROM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 121–126

Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 307–312

Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3): 230–240

Wauer RR, Flemmer AW, Kalache K. Funktionelle Entwicklung der Lunge. In: Wauer RR, Hrsg. *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2004a:28-41

Wauer RR. Epidemiologie neonataler respiratorischer Erkrankungen. In: Wauer RR, Hrsg. *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2004:90-97

Wauer RR, Gortner L, Schmalisch G. Surfactanttherapie beim neonatalen Atemnotsyndrom. In: Wauer RR, Hrsg. *Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2004b: 109-132

Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347(26): 2141–2148

Whitsett JA. Surfactant proteins in innate host defense of the lung. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 175–180

Whitsett JA. Review: The intersection of surfactant homeostasis and innate host defense of the lung: lessons from newborn infants. *Innate Immun* 2010; 16(3): 138–142

Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol* 2015; 10: 371–393

Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1638–1644

Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(2): 94–109

Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90(1): 67–71

Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, Syn HC. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1433–1440

Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 19–26

Yudin MH, van Schalkwyk J, van Eyk N. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(9): 863–867