

**Neonatale Morbidität bei Frühgeborenen nach
vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Mark Jakob
aus Hagen

2005

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Axel Heep
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Gembruch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2005

Aus der Abteilung Neonatologie der Universitätskinderklinik der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Dr. Bartmann

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung und Problemstellung..... | 7 |
| 1.1 Der vorzeitige Blasensprung..... | 8 |
| 1.2 Das Amnioninfektionssyndrom (AIS)..... | 9 |
| 1.3. Zytokine..... | 12 |
| 1.4 Störung der Lungenfunktion..... | 13 |
| 1.5 Atemnotsyndrom – Respiratory Distress Syndrom (RDS)..... | 15 |
| 1.6 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)..... | 17 |
| 1.7 Hirnschädigung beim Frühgeborenen..... | 20 |
| 1.8 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)..... | 22 |
| 2. Fragestellung..... | 23 |
| 3. Patienten und Methoden..... | 24 |
| 3.1 Das Patientenkollektiv..... | 24 |
| 3.2 Die untersuchten Parameter..... | 24 |
| 3.3 CRIB-Score..... | 26 |
| 3.4 Statistische Auswertung..... | 28 |
| 4. Ergebnisse..... | 29 |
| 4.1 Daten der Mütter..... | 29 |
| 4.1.1 Schwangerschaftsverlauf..... | 30 |
| 4.1.2 Vorzeitiger Blasensprung..... | 32 |
| 4.1.3 Die Latenzzeit..... | 32 |
| 4.2 Daten der Kinder..... | 36 |
| 4.2.1 Gestationsalter..... | 40 |
| 4.2.2 CRIB-Score..... | 41 |
| 4.2.3 Mortalität..... | 42 |
| 4.2.4 Infektionen..... | 46 |
| 4.2.5 Respirationstrakt..... | 49 |
| 4.2.6 Gastrointestinaltrakt..... | 55 |
| 4.2.7 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)..... | 56 |
| 4.2.8 Intraventrikuläre Blutungen..... | 58 |
| 4.2.9 Gelenkkontrakturen /orthopädische Erkrankungen..... | 64 |

| | |
|---|----|
| 4.2.10 Persistierende pulmonale Hypertension..... | 65 |
| 5. Diskussion..... | 66 |
| 5.1 Daten der Mütter..... | 68 |
| 5.2 Daten der Kinder..... | 69 |
| 5.2.1 CRIB-Score..... | 70 |
| 5.2.2 Mortalität..... | 70 |
| 5.2.3 Morbidität..... | 72 |
| 6. Zusammenfassung..... | 78 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 81 |
| 8. Danksagung..... | 87 |
| 9. Lebenslauf..... | 89 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AIS | Amnioninfektionssyndrom |
| ANS | Atemnotsyndrom |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrom Akutes Atemnotsyndrom |
| bds. | Beidseits |
| BPD | Bronchopulmonale Dysplasie |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | Circa |
| CPAP | Continuous positiv airway pressure |
| CRIB-Score | Clinical Risk Index for Babies |
| CRP | C-reaktives Protein |
| d | Tag |
| d.h. | das heißt |
| FiO ₂ | Fraction of inspired oxygen |
| GA | Gestationsalter |
| GG | Geburtsgewicht |
| GIT | Gastorintestinaltrakt |
| h | Stunde |
| IL | Interleukin |
| Intub. | Intubation |
| IRDS | Infant Respiratory Distress Syndrom |
| IVH | Intraventrikuläre Hämorrhagie |
| KI | Konfidenzintervall |
| LZ | Latenzzeit |
| min. | Minute |
| n | Anzahl |
| NA-pH | Nabelschnurarterien pH-Wert |
| NEC | Nekrotisierende Enterokolitis |
| neg. | Negativ |

| | |
|----------------|--|
| O ₂ | Sauerstoff |
| path. | Pathologisch |
| PDA | Ductus arteriosus persistens |
| PEEP | Positive endexpiratory pressure |
| Pneu. | Pneumothorax |
| Pkt. | Punkte |
| pos. | Positiv |
| PPHNS | persistierende pulmonale Hypertension |
| PROM | premature rupture of the membranes vorzeitiger Blasensprung |
| RDS | respiratory distress syndrom |
| s. | Siehe |
| sog. | Sogenannte |
| sonst. | Sonstige |
| SS | Schwangerschaft |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| Surf. | Surfactant |
| Syindr. | Syndrom |
| Tab. | Tabelle |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| u. | und |
| u./o. | und/oder |
| u.a. | unter anderem |
| VLBW | very-low-birth-weight |
| vB | vorzeitiger Blasensprung |
| vs. | versus |
| z.B. | zum Beispiel |
| z.T. | zum Teil |
| z.Z. | zur Zeit |

1. Einleitung und Problemstellung

Der vorzeitige Blasensprung gehört mit 3% bis 4,5 % zu den häufigsten Komplikationen während der Schwangerschaft (Gunn et al., 1970; Lee and Silver, 2001; Neuhaus et al., 1993; Parry and Strauss, 1998). Ein vorzeitiger Blasensprung vor vollendeten 24 SSW stellt eine besondere Gefahr für die Schwangere und den Feten dar. Es kann zu einer Amnioninfektion, einem oder zu einer extremen Frühgeburt kommen. Bei einem sehr frühen vorzeitigen Blasensprung muss individuell mit der Schwangeren der Abbruch der Schwangerschaft oder unter Berücksichtigung aller Risiken die Fortführung der Schwangerschaft diskutiert werden.

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt in ihren AWMF-Leitlinien bei vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 20 SSW, bei V.a. ein AIS ein abwartendes Verhalten für ein Woche (AWMF-Leitlinien, 2005). Falls es nicht zum spontanen Verschluss des Chorioamnions kommt, sollte wegen der Gefahr eine Amnioninfektion, der Ausbildung einer Lungenhypoplasie oder von Gelenkdeformitäten eine Abortinduktion empfohlen werden.

Eine Fortführung der Schwangerschaft, sollte nur nach Einbindung der Eltern in den Entscheidungsprozess und Aufklärung über die schlechte Prognose in Erwägung gezogen werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die neonatale Mortalität und Morbidität der nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW geborenen Kinder zu untersuchen. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 69 Frühgeborene, die im Zeitraum 1. Januar 1994 bis 30. Juli 2002 im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik in Bonn nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW geboren wurden. Insbesondere wurden der Einfluss der extremen Frühgeburtlichkeit und der systemischen Inflammationsreaktion auf die Entwicklung und das Ausmaß der pulmonalen und zerebralen Morbidität untersucht.

Es wurden Daten zum Schwangerschaftsverlauf und Krankheitsverlauf aus den Patientenakten ermittelt. Neben der funktionellen Unreife der Organe in Abhängigkeit vom Gestationsalter bestimmen eine Vielzahl perinataler Faktoren die Ätiologie und Pathophysiologie dieser für die Frühgeburtlichkeit typischen neonatalen Morbidität, wie z.B. die Hirnschädigungen aufgrund von Hirnblutungen, Lungenerkrankungen wie das Atemnotsyndrom aufgrund von funktioneller Unreife und die bronchopulmonale Dysplasie als Beatmungsfolge (Bancalari et al., 1979; Botet et al., 1994; Gleissner et al., 2000; Xiao et al., 2000).

1.1 Der vorzeitige Blasensprung

Der vorzeitige Blasensprung ist definiert als die Ruptur des Amnions vor Beginn der Wehentätigkeit. Als mögliche auslösende Ursachen werden genannt:

- dünne Eihäute und feste Adhärenz zwischen Chorion und Amnion
- Infektion der Eihäute
- verminderte Elastizität der Eihäute
- vorzeitige Uteruskontraktion mit Zervixdilatation
- kindliche Lageanomalien
- traumatische Ruptur infolge Kindsbewegungen
- Polyhydramnion
- Mehrlingsschwangerschaften
- Komplikation nach Amniozentese
- multifakorielles Geschehen (Bolte, 1998b)

Als Grund für die Ruptur der Eihäute vor Wehenbeginn wurden lange Zeit ausschließlich mechanisch-physikalische Ursachen und herabgesetzte Reißfestigkeit der Eihäute, die Insuffizienz des zervikalen Verschlussmechanismus und eine Druckerhöhung durch Polyhydramnion oder Mehrlingsschwangerschaft angeführt (Stegner, 1986).

Heute werden auch Veränderungen der Kollagenfasern in der extrazellulären Matrix von Chorion und Amnion, sowie ein programmierter Zelltod in den fetalen Membranen als Ursache für den vorzeitigen Blasensprung angesehen (Parry and Strauss, 1998).

Bei invasiven diagnostischen Verfahren, z.B. nach Amniozentese kann es ebenfalls zu einem vorzeitigen Blasensprung kommen (Borgida et al., 2000). Die pulmonale und zerebrale Morbidität bzw. Mortalität ist signifikant geringer bei Blasensprung im Rahmen einer Amniozentese, als beim spontanen Blasensprung, da sich das Leck häufig wieder verschließt und entsprechend eine normale oder nur leicht reduzierte Fruchtwassermenge vorliegt (Borgida et al., 2000).

Bis zu 10% aller perinatalen Todesfälle treten nach vorzeitigem Blasensprung auf (Stauber and Weyerstahl, 2001). Die Morbidität bzw. Mortalität nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab (Xiao et al., 2000).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das soziale Umfeld der Schwangeren einen großen Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf die Häufigkeit eines vorzeitigen Blasensprungs hat (Kind, 1989; Shubert et al., 1992). Die bedeutsamste Komplikation des vorzeitigen Blasensprungs ist die mütterliche und kindliche Infektion (Dinsmoor et al., 2004).

Nach einer Latenzzeit von 24 h kann in 80 % der Fälle eine Keimaszension nachgewiesen werden und das Infektionsrisiko ist somit deutlich erhöht (Botet et al., 1994; Lindner et al., 2002; Merenstein and Weisman, 1996; Wulf et al., 1985). Aus dieser Keimaszension entwickelt sich unabhängig vom Gestationsalter ein Amnioninfektionssyndrom (Ahr et al., 1997).

Allgemeine Behandlungsstrategien zielen darauf ab, die Frühgeburt und die fetalen und mütterlichen Komplikationen zu verhindern (Veille, 1988; Xiao et al., 2000). Das Vorgehen reicht von konservativen Maßnahmen, wie der stationären Aufnahme der Schwangeren und strenger Bettruhe, über medikamentöse Wehenhemmung (Obladen, 2001).

1.2. Das Amnioninfektionssyndrom

Das Amnioninfektionssyndrom ist definiert, als eine Infektion des Uterusinhaltes und ausgedehnter Anteile des Myometriums in der Schwangerschaft (Kuhn, 1990).

Erreger sind hierbei vor allem *E. coli*, β -hämolyisierende Streptokokken, Staphylokokken und *Streptococcus faecalis* (Stegner, 1986). Gehäuft findet man auch zervikale Kolonisationen der Schwangeren mit Mykoplasmen, Chlamydien, Ureaplasmen und *Gardnerella vaginalis* vor (Fischenbach, 1990).

Die Infektion wird in diesem Fall durch hämatogene Streuung, retrograd über die Tuben, iatrogen oder in erster Linie über eine ascendierende Infektion von Scheide und Zervix erfolgen (Satin et al., 1992).

Zu Beginn zeigt sich eine lokale Entzündung in den Eihäuten, welche zum Befall der Plazenta, der Amnionhöhle, zur Keimbeseidlung des Fruchtwassers und zur Infektion des Feten führen kann.

Symptome dieser Infektion sind sowohl auf maternaler, als auch auf fetaler Seite zu beobachten. Das klinische Bild des Amnioninfektionssyndroms wird durch vorzeitige Wehentätigkeit, Fieber, Tachykardie, einen erhöhten CRP-Wert und eine Leukozytose bestimmt (Vogtmann et al., 1993). Eine systemische Reaktion im Rahmen einer Amnioninfektion ist präpartal schwer zu diagnostizieren. Anhalte für die fetale Beteiligung können eine fetale Tachykardie, Oszillations- und Akzelerationsverlust im CTG sein (Vogtmann et al., 1993). Diese aufgeführten Parameter bieten leider nur Anhaltspunkte für eine Infektion.

Die histologisch gesicherte Häufigkeit des Amnioninfektionssyndroms bei vorzeitigem Blasensprung wird in der Literatur mit 1-2% und die einer primären Neugeborenenensepsis mit bis zu 4-10% angegeben (Wasunna et al., 1990).

Es zeigte sich, dass die Inzidenz eines Amnioninfektionssyndroms mit längerer Latenzzeit des vorzeitigen Blasensprungs kontinuierlich zunimmt (Berle et al., 1991).

Als sicheres Zeichen des fetalen Inflammationssyndroms kann der histologische Befund der Omphalovaskulitis angesehen werden.

Für bakterielle Infektionen des Neugeborenen gilt, dass sie häufig zur primären Sepsis und zum septischen Schock führen, und ein hohes Meningitis-Risiko bei protrahiertem Verlauf vor Therapiebeginn besteht. Zu Beginn stehen meist unspezifische Symptome im Vordergrund und es lässt sich eine Tendenz zur raschen Progredienz beobachten.

Eine Vielzahl von Studien zeigen, dass die prophylaktische Antibiotikagabe sowohl die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt verlängert, als auch intrauterine Infektionen des Feten signifikant senkt (Ahr et al., 1997; Garite, 2001; Kenyon et al., 2003; Thinkhamrop et al., 2002). Bolte (1998) dahingegen beschreibt, dass es zu keiner Verringerung der Frühgeburt oder neonataler Infektionen kommt (Bolte, 1998a).

1.3. Zytokine

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Immunregulation. Diese Proteine sind an der Steuerung der Immunantwort und dem Ablauf von Entzündungsreaktionen beteiligt. Zytokine binden an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche und wirken dadurch autokrin, parakrin oder endokrin und stimulieren die Bildung von weiteren Zytokinen in einem komplexen Netzwerk. Zytokine werden von verschiedenen Zelltypen freigesetzt und wirken auf unterschiedliche Zielzellen. Es wurden Zytokine in der Plazenta und den fetalen Membranen nachgewiesen (Yoon et al., 1997a).

Von besonderer Bedeutung in der systemischen Inflammationsreaktion sind die proinflammatorischen Zytokine. Hierunter versteht man die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8. Die mütterliche Dezidua produziert die Prostaglandine E₂ und F_{2 α} , aber auch die Interleukine IL-1 β , IL-2, IL-8 und TNF- α . Die Amnionhaut produziert in erster Linie Prostaglandin E₂, IL-1 β , IL-6, dahingegen metabolisieren Chorionzellen schnell und effektiv Prostaglandine und produzieren IL-6 und IL-8 (Baergen et al., 1994; Cheung et al., 1990; Dudley et al., 1996; Menon et al., 1995; Romero et al., 1991b).

Im normalen Schwangerschaftsverlauf ohne Anzeichen einer Infektion sind weder IL-1 noch TNF- α im Fruchtwasser nachweisbar, dahingegen kann man IL-6 und IL-8 unabhängig vom Gestationsalter in geringen Mengen nachweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass Infektionen den Zytokinspiegel steigern (Romero et al., 1990). Bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit sind die erhöhten Fruchtwasserkonzentrationen der Zytokine IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α als Hinweis auf eine Infektion zu deuten (Romero et al., 1990; Romero et al., 1991a; Yoon et al., 1997a; Yoon et al., 2000). Bei einer Chorioamnionitis als extraamniotische intrauterine Infektion sind insbesondere die Werte von IL-6 und IL-1 erhöht (Yoon et al., 1997a; Yoon et al., 2000). So kann die venöse Plasmakonzentration an IL-6 als ein sensitiver Marker zur Früherkennung einer Neugeborenen-Sepsis in den ersten Lebensstunden herangezogen werden (Buck et al., 1994; Messer et al., 1996).

Studien haben gezeigt, daß die Plasmakonzentrationen der Zytokine IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 und G-CSF bei Neugeborenen mit Sepsis stark erhöht waren (Weeks et al., 1997).

Es sind erhöhte IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut bei Neugeborenen, die im späteren Verlauf eine Sepsis, eine Pneumonie, eine NEC oder eine Hirnblutung entwickeln, zu finden (Weeks et al., 1997).

Eine Vielzahl von Zellen, zu denen hauptsächlich Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen gerechnet werden, bildet IL-6. Nach entsprechender Stimulation produzieren auch Makrophagen, T-2-Helferzellen, B-Lymphozyten, Mesangiumzellen, glatte Muskulatur, Granulozyten und Mastzellen das Zytokin. Die Synthese erfolgt nach Kontakt mit bakteriellen Endotoxinen, Viren, Interferon, IL-1 β oder TNF- α und IL-6 ist in der Lage seine Synthese selbst zu stimulieren. Glukokortikoide und IL-4 hemmen dagegen die IL-6-Synthese.

IL-6 kann die Ausschüttung vieler Hormone beeinflussen, zum einen über die Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, zum anderen durch direkten Einfluss auf einzelne endokrine Organe. Umgekehrt kann IL-6 in zahlreichen endokrinen Geweben sowohl in hormonproduzierenden, als auch in Stromazellen, unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen synthetisiert werden. Diese IL-6-Produktion unterliegt wiederum der Kontrolle durch stimulierende Hormone wie z.B. TSH, FSH, PTH oder VIP bzw. durch inhibierende Hormone, zu denen Glukokortikoide und Östrogene gerechnet werden (Weeks et al., 1997).

Einer der Haupteffekte des IL-6 ist die Koordination von Abwehr- und Reparaturprozessen in Reaktion auf schädigende Noxen jeglicher Art (Grether and Nelson, 1997). Dies betrifft sowohl unspezifische inflammatorische Reaktionen, als auch die Funktionen des spezifischen Immunsystems. So aktiviert IL-6 als physiologischer Hauptmediator die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in Hepatozyten und wirkt zusammen mit IL-1 und TNF- α auf das hypothalamische Temperaturzentrum im Sinne einer Sollwerterhöhung, d.h. Fieberinduktion (Grether and Nelson, 1997).

IL-6 spielt weiterhin eine wichtige Rolle in der Regulation lymphozytärer Funktion. Es ist in der Lage die Reifung der B-Zellen zu Immunglobulin-sezernierenden Plasmazellen zu induzieren, wobei eine vorausgehende Aktivierung durch IL-4 notwendig ist (de Bont et al., 1993). Weiterhin stimuliert IL-6 in B-Zellen die Sekretion von Antikörpern und kann unter Anwesenheit von IL-2 die Differenzierung von reifen und unreifen T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen vermitteln, ebenso stimuliert IL-6 die Proliferation von Thymozyten (de Bont et al., 1993).

1.4 Störungen der Lungenfunktion

Die Lungenentwicklung ist ein komplexer und sensibler Vorgang der Organogenese und Organdifferenzierung. Bis zur 6. SSW erfolgt die Organogenese. Als Phasen der Organdifferenzierung unterscheidet man die pseudoglanduläre Phase, die sich zwischen der 7. SSW und der 16. SSW erstreckt, und die kanalikuläre Phase in etwa von der 16. SSW bis hin zur 24. SSW. Ab ca. der 24. SSW bis hin zur Geburt des Kindes schließt sich die terminale sakkuläre Phase an (DiFiore and Wilson, 1994).

Die Lungenentwicklung ist nicht mit der Geburt abgeschlossen. Die weitere Organdifferenzierung setzt sich bis zum 6. Lebensjahr fort (DiFiore and Wilson, 1994). Damit die Lungenreife und auch die Lungenfunktion weit genug fortgeschritten ist und der Säugling lebensfähig ist, muss eine ausreichende Alveolarisierung und Surfactantproduktion erreicht sein. Selbst bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 30 SSW ist die Lungenreife häufig noch nicht ausreichend fortgeschritten, so dass es zu dem lebensbedrohlichen Bild des Atemnotsyndroms kommen kann (DiFiore and Wilson, 1994). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Entstehung einer Lungenhypoplasie bei vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 26 SSW deutlich zunimmt (McNamara et al., 1995; Wenstrom, 1992).

Die Diagnose Lungenhypoplasie ist schwer zu stellen. Die eindeutige Diagnose einer Lungenhypoplasie kann nur histologisch gestellt werden. In der vorliegenden Studie wurde eine Lungenhypoplasie nach folgenden klinischen Kriterien definiert:

- radiologischer Verdacht auf Lungenhypoplasie bei Glockenthorax, Missverhältnis Thorax- und Abdomendurchmesser
- fehlendes Ansprechen auf Surfactantgaben ohne Hinweis auf sekundäre Surfactantinhinderung bei systemischer Inflammationsreaktion
- früher Nachweis eines pulmonalen interstitiellen Emphysems am ersten Lebenstag nach Beatmung ohne klinischen Verdacht auf Pneumonie

Die Lungenentwicklung ist in das Lungenwachstum und in die Lungenreife zu gliedern. Das Wachstum der Lunge wird unter anderem von dem zur Verfügung stehenden thorakalen Raum beeinflusst. Dieser kann z.B. bei Organveränderungen, wie Splenomegalie, epigastrischen Hernien, Skelettmissbildungen, Hydrothorax oder neuromuskulären Erkrankungen, vermindert

sein. Das Lungenwachstum hängt auch von der Fruchtwassermenge und dem Druck in der Lunge ab (Langston et al., 1984).

Die Lungenreifung unterliegt ebenfalls physikalischen Einflüssen. Große Bedeutung hat Surfactant (surface active antigen) für die Lungenreifung. Diese Emulsion aus verschiedenen Phospholipiden, Proteinen und Kohlenhydraten wird von Pneumozyten II in zunehmendem Maße ab der 26. SSW produziert und breitet sich filmartig auf der Alveolarfläche aus. Es verhindert durch Minderung der Oberflächenspannung den Kollaps der Alveolen nach der Geburt (Pschyrembel, 1994).

Die Pathophysiologie der Störung der Lungenentwicklung bei Oligo-/Anhydramnion ist nicht sicher verstanden. Es wird diskutiert inwieweit die Hypoplasie der Lunge von der Verminderung des Fruchtwassers (Oligohydramnion) bei vorzeitigem Blasensprung abhängt. Manche Autoren gehen davon aus, dass es durch Verminderung des Fruchtwassers zu einer Kompression des Thorax des Feten durch die Uteruswand und damit zu einer Lungenhypoplasie kommt (Fossa and Esposito, 1994). Andere Autoren machen die Verminderung der sich in der Lunge befindlichen Flüssigkeitsmenge für die Minderentwicklung verantwortlich (Johnson and Maxwell, 1990; Nicolini et al., 1989).

1.5 Atemnotsyndrom – Respiratory Distress Syndrom (RDS)

Unter dem Atemnotsyndrom des Früh- und Neugeborenen (IRDS) versteht man alle mit Zyanose, Dyspnoe oder Tachypnoe einhergehenden Zustände des Neugeborenen aufgrund funktioneller Unreife der Lunge verbunden mit Surfactantmangel (Obladen, 2001).

Das idiopathische Atemnotsyndrom ist in erster Linie das Krankheitsbild des Frühgeborenen. Die Pathophysiologie wird beschrieben durch eine verminderte Lungencompliance, Atelektase, vermehrte Atemarbeit, erhöhten Sauerstoffbedarf der Atemmuskeln und eingeschränkte alveoläre Ventilation. In der Neonatologie wird dieses als IRDS (= infant respiratory distress syndrome) bezeichnet.

Das Atemnotsyndrom ist auch heute noch Ursache für mehr als ein Drittel aller neonatalen Todesfälle. In den letzten Jahren hat zwar die Häufigkeit abgenommen, trotzdem sind 1% aller Neugeborenen, bis zu 10 % aller Frühgeborenen und bis zu 50 % der Frühgeborenen vor der 30. SSW davon betroffen (Harms et al., 1994; Obladen, 2001; Stannigel, 1992). Studien haben

gezeigt, dass die Inzidenz des RDS bei einem vollendeten Gestationsalter von weniger als 28 SSW bei ca. 90 %, zwischen vollendeter 29. bis 32. SSW bei 48-75 % und nach vollendeter 32. SSW nur bei weniger als 20 % der Neugeborenen zu finden ist (Harms et al., 1994).

Beim Atemnotsyndrom finden sich in der Lunge atelektatische Bezirke neben überblähten Bronchiolen und Alveolargängen. In diesen Bereichen kommt es zu Epithelnekrosen und Epithelabschilferungen. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch hyaline Membranen, die als eosinophiles Material die terminalen Atemwege tapetenartig auskleiden (Morgenroth, 1986).

Das pulmonale Surfactant senkt die Oberflächenspannung der Luft-Wasser-Grenzschicht und wirkt dadurch dem expiratorischen Alveolarkollaps entgegen. Sein Fehlen bedeutet verminderte alveoläre Stabilität und ist der entscheidende Faktor in der Pathogenese des Atemnotsyndroms. Außer der Enzymreifung, die erst ab der 35. SSW vollständig ist, gibt es pränatale Faktoren, die das Entstehen der Krankheit begünstigen. Die Lungenreifung ist retardiert bei Kindern diabetischer Mütter und bei schwerer Erythroblastose (Obladen, 2001). Verstärkend wirkt auch die Kummulation von Surfactant-Inhibitoren wie Proteinen, Fibrinogen oder Fibrin (Ludwig, 1995). Eine Vielzahl von endokrinen Faktoren, wie Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone und Insulin, spielen für die Surfactantsynthese und die damit verbundene Lungenreifung eine wichtige Rolle (DiFiore and Wilson, 1994).

Die Symptome des Atemnotsyndroms treten unmittelbar postnatal oder innerhalb der ersten 24 Lebensstunden auf. Hierzu zählen:

- Tachypnoe >60/min
- Nasenflügeln
- Sternale und interkostale Einziehungen
- Expiratorisches Stöhnen/ abgeschwächtes Atemgeräusch
- Blassgraues Hautkolorit/ Zyanose (Obladen, 2001)

Der Ausprägungsgrad des Atemnotsyndroms wird durch Faktoren wie Hypoxie, Azidose, Beatmung, Infektion und Hypothermie negativ beeinflusst (Ludwig, 1995).

Sowohl prä- als auch postnatal kann man präventive Maßnahmen ergreifen. Durch eine Tokolysetherapie kann versucht werden die Schwangerschaft so lange wie möglich hinauszuzögern, damit eine verbesserte Lungenentwicklung gewährleistet ist.

Es gibt die Möglichkeit, die Surfactantsynthese in utero durch die Gabe von Glukokortikoiden zu stimulieren. Hierbei wird der Schwangeren an zwei aufeinander folgenden Tagen Betamethason

verabreicht. Diese Behandlung kann 10 bis 14 Tage später wiederholt werden. Hierdurch ist eine Steigerung der Lecithinsynthese in der fetalen Lunge bis zu maximal 200% möglich (Knörr, 1992).

Die Therapie des Atemnotsyndroms lässt sich in symptomatische und kausale Therapie gliedern. Zu der symptomatischen Therapie zählen:

- „minimal handling“ und sorgfältige Beobachtung des Säuglings
- Sauerstoffzufuhr
- Nasen-CPAP oder künstliche Beatmung mit PEEP
- Antibiotikabehandlung
- Eiweißsubstitution
- Sorgfältige Flüssigkeitsbilanz (Obladen, 2001)

Die kausale Therapie stützt sich auf die Gabe von Surfactant-Präparaten, die aus Rinder – oder Schweinelungen oder menschlicher Amnionflüssigkeit gewonnen werden. Es zeigte sich in Studien, dass eine Lungenspülung mit verdünntem Surfactant durch Ausschaltung der Surfactantinhibitoren und Ausfällung zu einer verbesserten Surfactantwirkung führen kann (Ludwig, 1995). Eine frühe Gabe des Surfactant ist bei zu erwartendem oder drohendem Atemnotsyndrom von großer Wichtigkeit. Durch die Therapie mit Surfactant konnte die Mortalitätsrate, die Inzidenz für bronchopulmonale Dysplasie und die Pneumothoraxrate gesenkt werden (Speer, 1992).

1.6. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

In den letzten Jahren überlebten immer mehr Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000g. Insbesondere in dieser Patientengruppe besteht eine ausgeprägte pulmonale und zerebrale Morbidität (Speer, 1992). Die BPD ist die Hauptursache für die pulmonale Spätmorbidität bei Frühgeborenen (Merz et al., 1989). Es handelt sich hierbei um eine interstitielle Lungenerkrankung die gekennzeichnet ist durch einen fibrotischen Lungenumbau mit Einschränkung der pulmonalen Funktion und rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen. Weiterhin kommt es durch pulmonale Hypertonie zunehmend zur Rechtsherzinsuffizienz. Das klinische Bild ist dadurch gekennzeichnet, dass es unter der Therapie eines Atemnotsyndroms zu einer progressiven respiratorischen Insuffizienz mit anhaltender Sauerstoffbedürftigkeit kommt (Johannes, 1989). Die bronchopulmonale Dysplasie ist meist eine chronische Atemwegserkrankung mit typischen Röntgenzeichen und Abhängigkeit von Sauerstoff und/oder künstlicher Beatmung über den 28. Lebenstag hinaus (Avery et al., 1987; Bancalari et al., 1979). Shennan et al. (1988) definieren die BPD unter Berücksichtigung des Unreifegrades so, dass eine O₂-Abhängigkeit noch mit 36 Wochen postmenstruellem Alter besteht.

Die BPD kann entstehen, wenn bei einem Frühgeborenen eine unreife Lunge, ein Barotrauma (durch hohe Beatmungsdrücke) und Sauerstofftoxizität zusammen kommen. Ein Ansatz die BPD zu erklären ist auch, dass das Antioxidantien-Enzymsystem bei einem sehr kleinen Frühgeborenen noch nicht vollkommen ausgeprägt ist. Andere Faktoren die zur BPD prädispositionieren sind neben Frühgeburtlichkeit und künstlicher Beatmung: ein interstitielles Lungenemphysem, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, parenterale Fettzufuhr, Infektionen mit Ureaplasma urealyticum, familiäre Asthmabelastung und genetische Risiken (Brown, 1979; Jobe and Ikegami, 2001; Ruf et al., 2002). Eine besondere Bedeutung kommt auch den prä- und postnatalen Infektionen zu. Feten bei denen ein intrauterines Amnioninfektionssyndrom besteht, sind hohen Konzentrationen von Zytokinen und Inflammationsmediatoren ausgesetzt. Diese hohen Konzentrationen scheinen sich negativ auf die Lungenreifung auszuwirken (Jobe and Ikegami, 1998). Es ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen den sofort nach der Geburt im Trachealsekret untersuchten Konzentrationen von IL-1, Leukotrien B₄, Thromboxan B₂, Prostaglandin E₂ oder der Konzentration der Leukozytenelastase, die als Indikator für erhöhte Leukozytenmigration in die

fetale Lunge steht, und dem Auftreten von bronchopulmonalen Dysplasien aufzeigen (Fujimura et al., 1993; Watterberg et al., 1996).

Jung (1995) zeigt in seiner Studie, dass mit zunehmendem Geburtsgewicht auch die Anfälligkeit für die bronchopulmonale Dysplasie sinkt. In den ersten Lebenswochen ist die Diagnose einer BPD schwierig zu stellen, da sie nicht immer klinisch oder röntgenologisch vom Atemnotsyndrom abgrenzbar ist.

Typische Symptome und Folgen der BPD sind:

- Protrahierte Beatmungs- und Sauerstoffabhängigkeit
- Chronische Hyperkapnie
- Dyspnoe, Einziehungen, mittelblasige Rasselgeräusche
- Vermehrte Schleimproduktion und damit Anfälle von Bronchospasmus
- Pulmonale Infektionen, Bronchiolitis, Atelektasen
- Cor pulmonale und die damit verbundene Herzinsuffizienz (Obladen, 2001)

Die Behandlungsansätze der BPD sind sehr vielseitig. Zum einen haben sich physiotherapeutische Maßnahmen wie Atemgymnastik oder Klopfmassage zur Begünstigung des Sekretabflusses bewährt, zum anderen sollte eine antibiotische Therapie bei Infektionen genutzt werden (Jung, 1995). Durch Diuretika kann eine Verminderung eines interstitiellen Lungenödems erreicht und damit die Lungencompliance gesteigert werden. Bronchodilatoren können zur Senkung des Atemwegwiderstandes eingesetzt werden (Jung, 1995). Glukokortikoide spielen in der Therapie der Inflammationskomponente eine wichtige Rolle.

Die systemische Gabe von Glukokortikoiden wie z. B. Dexamethason hat auch negative Effekte. Es kann zu einer diabetischen Stoffwechsellage, Störung der Homöostase der körpereigenen Glukokortikoide, einem Blutdruckanstieg, gastrointestinalen Blutungen, negativer Stickstoffbilanz und zu einer erhöhten Infektanfälligkeit durch die immunsuppressive Wirkung kommen (Collaborative, 1991; Jung, 1995; Krause, 1997; Merz et al., 1989).

Insbesondere aber gibt es Hinweise darauf, dass die Gabe von oralen Steroiden einen negativen Einfluss auf die neurologische Entwicklung der Patienten hat (Groneck, 2001).

Eine Langzeitbeatmung ist möglichst zu vermeiden und der Einsatz von CPAP sollte der Vorrang gegeben werden (Kamper and Ringsted, 1990; Lasch, 1992). Die Sauerstoffzufuhr und die Druckamplitude sollten so gering wie möglich gehalten werden (Lasch, 1992).

1.7 Hirnschädigung beim Frühgeborenen

Unter den Hirnschädigungen bei Frühgeborenen sind in erster Linie intraventrikuläre Hirnblutungen und die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie zu nennen, die besonders bei Säuglingen die vor vollendeten 32 SSW geboren werden, zu beobachten sind. Ca. 20% der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g weisen eine peri- oder intraventrikuläre Blutung auf. Hierbei treten die Blutungen in den meisten Fällen in der subependymalen Keimschicht auf, können aber auch gleichzeitig im Plexus chorioideus zu finden sein. Durch den Einbruch in die Seitenventrikel kommt es dann zu einer Ventrikeltamponade und zu einer Obstruktion der Liquorwege und einer arachnoidalen Fibrosereaktion, die bei einem Teil der Patienten die Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus bedingt (Heep et al., 2002). IVH treten zur Hälfte am ersten und bis zu 90 % in den ersten 4 Lebenstagen auf. Nach dieser Zeit sinkt das Risiko kontinuierlich ab. Eine weitere wesentliche Komplikation in Folge einer IVH stellt die posthämorrhagische ischämische Parenchyminfarzierung in der weißen Substanz dar. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist nicht sicher geklärt (Volpe, 2001).

Bei einem Frühgeborenen ergeben sich einige Besonderheiten im Zusammenhang mit einer hypoxisch-ischämischen Hirnläsion. Das Zentralnervensystem ist noch unreif, die Myelinisierung und Synapsenbildung sind noch nicht abgeschlossen. Weiterhin steht die Hirnschädigung in einem engen zeitlichen Kontext zur Umstellung von plazentärer auf pulmonale Atmung und die zerebrale vaskuläre Autoregulation ist noch unvollständig und die zerebrale Perfusion hängt von Blutdruck und $p\text{CO}_2$ ab. Bei einem Frühgeborenen ist die Blut-Hirnschranke noch nicht voll ausgebildet und somit ist die Permeabilität erhöht. Eine große Rolle spielt auch das unreife antioxidative System, was zu einer vermehrten Anhäufung von freien Sauerstoff-Radikalen führt. Risikofaktoren sind pränatal die Frühgeburtlichkeit und zu einem geringen Prozentsatz eine traumatische Geburt (Gleissner et al., 2000; Volpe, 1987). Peri- und postnatal sind folgende Risikofaktoren zu nennen:

- Asphyxie mit Reanimation (Rosenberg, 1988)
- Wechselnder zerebraler Flow (Osborn et al., 2003)
- Abrupter Blutdruckanstieg durch rasche Volumenexpansion, Pneumothorax, Absaugen oder andere Manipulationen am Kind (Volpe, 1989)

- Erhöhter zerebraler venöser Druck durch schwere Geburt, Asphyxie, Beatmungskomplikationen
- Erniedrigter zerebraler Blutfluss durch arterielle Hypotension (Bada et al., 1990)
- Sepsis des Neugeborenen (Linder et al., 2003)
- Hypothermie (Volpe, 2001)
- Infusionen von hyperosmolaren Lösungen (Volpe, 2001)

Man kann drei Verlaufsformen der IVH unterscheiden. Einen akuten Verlauf, der sich in Minuten bis wenigen Stunden entwickelt und oft letal verläuft. Es kann aber auch zu einem weniger auffälligen subakuten Verlauf kommen, der sich in wenigen Stunden bis Tagen ereignet. Hierbei wechseln sich Phasen der Besserung mit erneuten Verschlechterungen ab. Bei ca. $\frac{1}{4}$ der Fälle fehlt die klinische Symptomatik (Dubowitz et al., 1981). Symptome der IVH können unter anderem sein: die Zunahme des Kopfumfanges, Abnahme der kindlichen Aktivität, ein herabgesetzter Muskeltonus, auffällige Augenbewegungen, Hypotonie, Krampfanfälle und eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Prophylaktisch sollte man einige Maßnahmen beachten, die das Risiko der intraventrikulären Blutung mindern. Dazu gehören ein minimales handling des Frühgeborenen, die Aufrechterhaltung der zerebralen Durchblutung und eine engmaschige Blutdruckkontrolle. Weiterhin sollten alle Risikofaktoren für eine Blutung, insbesondere der Hypokapnie und Thrombozytopenie vermieden werden und die Respiratorfrequenz an die Eigenatmung angepasst werden (Ruth et al., 1988). Einer medikamentösen Prophylaxe mit Phenobarbital, Indometacin und Vitamin E konnte in einigen Studien eine protektive Wirkung zugeschrieben werden (Ment et al., 1998; Vergani et al., 2000; Volpe, 1981, 1997).

Man kann die IVH sonographisch in vier Schweregrade aufteilen (Volpe, 2001).

- Grad I : subependymale Blutung
- Grad II : partielle Füllung der Seitenventrikel (Füllung 10-50% der Ventrikelräume) ohne Ventrikeldilatation
- Grad III : partielle Füllung der Seitenventrikel (Füllung >50% der Ventrikelräume) mit Ventrikeldilatation
- Grad III + : intraparenchymatöse Infarzierung

Abhängig von der Schwere der Blutung, der Entwicklung eines Hydrozephalus und der posthämorrhagisch ischämischen Parenchyminfarzierung gestaltet sich die Prognose. Ein posthämorrhagischer Hydrozephalus entwickelt sich in 12-40 % aller intraventrikulären Blutungen, der sich jedoch zu 50 % zurück entwickelt. Insbesondere das Ausmaß der begleitenden posthämorrhagischen Parenchymläsion ist entscheidend für die Entwicklung neurologischer Komplikationen (Dammann and Leviton, 1998).

1.8 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die nekrotisierende Enterokolitis ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende und ulzerierende Entzündung des Dün- und Dickdarms, selten auch des Magens und des Rektums. Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) verläuft in drei Stadien (Stadium I: abdominelle Distension; Stadium II : Intoxikation und Störung der vitalen Funktionen; Stadium III : Komplikationen, wie Peritonitis oder Perforation) und die verschiedenen Schweregrade werden klinisch und radiologisch diagnostiziert (Obladen, 2001; Waldschmidt, 1990).

Die NEC ist die häufigste notfallmäßig zu operierende Erkrankung im Neugeborenenalter. Davon betroffen sind 1-2% aller Frühgeborenen (Obladen, 2001). Diese Erkrankung tritt meist im Zeitraum zwischen dem 5.-10. Lebenstag auf und man beobachtet, dass diese Kinder zu 98% oral ernährt worden sind. Die auslösende Ursache ist bisher noch unbekannt. Man geht davon aus, dass eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf die Entstehung der NEC nehmen. Dazu gehört die funktionelle Unreife des Magendarmtraktes. Die Epithelbarriere der Darmwand ist im Gegensatz zu einem reifen Magen-Darm-Trakt insuffizient. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Permeabilität. Ernährungsprobleme der Darmwand durch Ischämien werden als Ursachen diskutiert (Vogel, 1994; Weaver, 1992). Prädisponiert sind vor allem sehr kleine frühgeborene, unreife Säuglinge mit Atemstörungen, Rechts-links-Shunt und Herzfehlern, Schwangerschaftskomplikationen wie z. B. vorzeitige Wehentätigkeit, Cerclage, Infektionen oder Rh-Inkompatibilität. Auch Komplikationen während oder vor der Geburt spielen eine Rolle. Dazu gehören die Asphyxie, AIS, vorzeitiger Blasensprung, Nabelschnurvorfal, vorzeitige Plazentalösung und Plazenta praevia (Pohlandt, 1997; Weaver, 1992).

2. Fragestellung

Diese Arbeit soll einen Überblick über den Gesundheitszustand bzw. Gesundheitsverlauf von 69 Frühgeborenen geben, die nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW lebend geboren wurden. Frauen mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW, die sich für einen vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch oder Spontanaborte im Untersuchungszeitraum 1.01.1994 bis 30.07.2002 entschieden haben, gingen nicht in diese Studie mit ein.

Dem behandelnden Arzt soll diese Studie Anhaltspunkte zur Beratung und Entscheidungshilfe der Schwangeren liefern und Risikofaktoren der pulmonalen und zerebralen Morbidität für das Kind beschreiben.

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Arbeit untersucht:

- Wie wirkt sich der Zeitpunkt der Ruptur der Eihäute, die Zeitspanne zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt (Latenzzeit) auf die Frühgeburtlichkeit, Morbidität und Mortalität des Neugeborenen aus?
- Welche Folgen hat ein Amnioninfektionssyndrom für die neonatale Morbidität. Wie sind die untersuchten maternalen und kindlichen Infektionsmarker in Bezug auf die kindliche Morbidität/Mortalität zu beurteilen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der pulmonalen Morbidität und Mortalität mit der Latenzzeit, der prä-/postnatalen Therapie oder einer Infektion der Schwangeren und des Kindes in dieser Studie?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der zerebralen Morbidität und Mortalität mit der Latenzzeit, der prä-/postnatalen Therapie oder einer Infektion der Schwangeren und des Kindes in dieser Studie.
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der orthopädischen Behinderungen und der Latenzzeit oder einem Oligo-/Anhydramnion in dieser Studie?

3. Patienten und Methoden

3.1 Das Patientenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden Frühgeborene, die bei vB nach 13+5 SSW bis 23+6 SSW lebend geboren wurden und im Zeitraum 1.01.1994 bis 30.07.2002 im Perinatalzentrum des Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden. Das Kollektiv umfasst alle Patienten, die in der zentralen Datenbank der Kinderklinik zur EDV unterstützten Archivierung der kindlichen Stammdaten und Diagnosen ermittelt wurden. Aus dem Datensatz, sowie anhand der vorliegenden Arztbriefe der Kinder und der Mütter wurden alle relevanten kindlichen Parameter bis zur Entlassung von der neonatologischen Intensivstation oder dem Tod des Patienten in der Klinik, sowie die maternalen Parameter zum Schwangerschaftsverlauf und Schwangerschaftskomplikationen erfasst.

3.2 Die untersuchten Parameter

Folgende Parameter gingen in die vorliegende Studie mit ein: SSW zum Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs und der Geburt, Alter der Mutter, Gravida, Para, Medikamente und Therapie vor und während der Schwangerschaft, vorzeitige Wehentätigkeit und der klinischer Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom.

Der Begriff Latenzzeit ist definiert als der Zeitraum zwischen vorzeitigem Blasensprung und Zeitpunkt der Geburt. Diese Latenzzeit wird in Wochen und Tagen angegeben.

Klinische Symptome eines Amnioninfektionssyndroms wurden definiert als: das einzelne oder gemeinsame Auftreten einer Leukozytose $>10.000/\mu\text{l}$, einer Erhöhung des C-reaktiven-Proteins (CRP $>5\text{mg/dl}$) oder einer Körpertemperatur $>38^\circ$ Celsius; jeweils im Zeitraum von 72h vor Entbindung.

Für diese Arbeit wurden allgemeine anamnestische Daten wie SSW zum Zeitpunkt der Geburt, Länge, Kopfumfang, Geburtsgewicht, Nabelschnurblut pH, Apgar nach 5 min, Entbindungsart etc. erhoben, aus denen der CRIB-Score berechnet wurde.

Entzündungszeichen wie Leukozytose, erhöhter CRP-Wert und IL6-Werte wurden in den ersten 24 Lebensstunden erfasst.

Die Diagnose einer Neugeborenensepsis beruht: 1. auf der Definition des Robert Koch Instituts, welche einen positiven Keimnachweis im Blut zugrunde legt.

2. auf veränderte Laborparametern: Leukozytose $>20.000/\mu\text{l}$, Leukopenie $<4.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$, CRP ≥ 5 mg/dl, I:T-Quotient $>0,2$ und/oder IL-6-Werte 12h nach Geburt >100 pg/ml.

Weiterhin wurden die Intubation, die Intubationsdauer in Tagen, der Sauerstoffbedarf initial/maximal und die Atemhilfen HFOV, SIMV, CPAP und NO Inhalation erfasst. Eine Beatmungsdauer von mehr als 1h pro Tag wurde als ein Beatmungstag gewertet.

Ein Atemnotsyndrom des Kindes wurde radiologisch nach Giedion definiert (Giedion et al., 1973).

Als weitere Erkrankungen wurden Pneumothorax, Pneumonie, Lungenemphysem, Periventrikuläre Leukomalazie, Hirnblutungen und eine persistierende pulmonale Hypertension dokumentiert. Es wurde das Vorliegen eines offenen Ductus arteriosus und die daraus resultierende Therapie erfasst.

Eine Lungenunreife bzw. Lungenhypoplasie wurde diagnostiziert, wenn radiologisch der Verdacht, zum Beispiel bei Glockenthorax oder einem Missverhältnis Thorax- und Abdomendurchmesser, bestand, bei fehlendem Ansprechen auf Surfactantgaben ohne Hinweis auf sekundäre Surfactantinhibierung bei systemischer Inflammationsreaktion oder dem frühen Nachweis eines pulmonalen interstitiellen Emphysems am ersten Lebenstag nach Beatmung ohne klinischen Verdacht auf Pneumonie.

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) wurde nach typisch klinisch-radiologischem Befund oder bei O₂-Gabe über den 28. Tag hinaus angenommen (Avery et al., 1987; Bancalari et al., 1979).

Als Erkrankung des Gastrointestinaltraktes wurde die nekrotisierende Enterokolitis erfasst.

Als orthopädische Behinderungen wurde die Gelenkfehlstellung als Gelenkkontrakturen ermittelt. Die histologischen Untersuchungen der Plazenta und Eihäute, insbesondere auf das Vorliegen leukozytärer Infiltration als Zeichen einer Entzündung, erfolgte in Unkenntnis der übrigen Ergebnisse im Institut für Pathologie der Universität Bonn. Die Chorioamnionitis wurde histopathologisch definiert durch Zellinfiltration in Amnion und Chorionplatte.

3.3 CRIB-Score

In den vergangenen Jahrzehnten wurden eine Reihe von Scores entwickelt, um Risikofaktoren in ihrer Bedeutung für die neonatale Mortalität zu erfassen.

Der in unserer Studie verwendete Score ist der CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies). Der CRIB-Score wurde validiert, um das Mortalitätsrisiko von Frühgeborenen anhand der Beurteilung zum Zeitpunkt 12. Lebensstunde zu erheben. Der CRIB Score zeigt ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität und ergänzt sehr gut Parameter wie das Geburtsgewicht oder das Gestationsalter. (Buhrer et al., 2000; Network, 1993). Hohe CRIB-Score Werte über einen Wert von 9 Punkten sind eng mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Network, 1993). Der CRIB-Score berücksichtigt die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter. Der CRIB-Score ist ein Werkzeug zum Vergleich verschiedener Patientenkollektive (Network, 1993).

Tab. 1: Parameter des CRIB-Scores (Clinical-Risk-Index-for-Babies)

| Parameter | Punkte |
|---|---------------|
| Geburtsgewicht (g) | |
| > 1350 | 0 |
| 851-1350 | 1 |
| 701-850 | 4 |
| ≤ 700 | 7 |
| Gestationswoche bei Geburt | |
| > 24 | 0 |
| ≤ 24 | 1 |
| Kongenitale Missbildungen | |
| Keine | 0 |
| Nicht akut lebensbedrohlich | 1 |
| Akut lebensbedrohlich | 3 |
| Max. BE in den ersten 12h nach Geburt | |
| (mmol/l) | |
| > -7,0 | 0 |
| -7,0 bis -9,9 | 1 |
| -10 bis -14,9 | 2 |
| ≤ -15,0 | 3 |
| Min. FiO2 in den ersten 12h nach Geburt | |
| ≤ 0,40 | 0 |
| 0,41-0,60 | 2 |
| 0,61-0,90 | 3 |
| 0,91-1,00 | 4 |
| Max. FiO2 in den ersten 12 h nach Geburt | |
| ≤ 0,40 | 0 |
| 0,41-0,80 | 1 |
| 0,81-0,90 | 3 |
| 0,91-1,00 | 5 |

3.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte nach Beratung durch Dr. rer. nat. Konstantin Strauch vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität zu Bonn (IMBIE).

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciencies) für Windows und wurden durch das IMBIE auf Korrektheit überprüft.

Für die Überprüfung der Unabhängigkeit der einzelnen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher oder der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Lineare Regressionsrechnung wurde durchgeführt, wenn die abhängige Variable quantitativer Art war.

Für die diagnostische Aussagekraft wurden Odds-Ratio und 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet. Weiterhin wurden schrittweise logistische Regressionsanalysen zur Fragestellung nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten einzelner Erkrankungen vorgenommen.

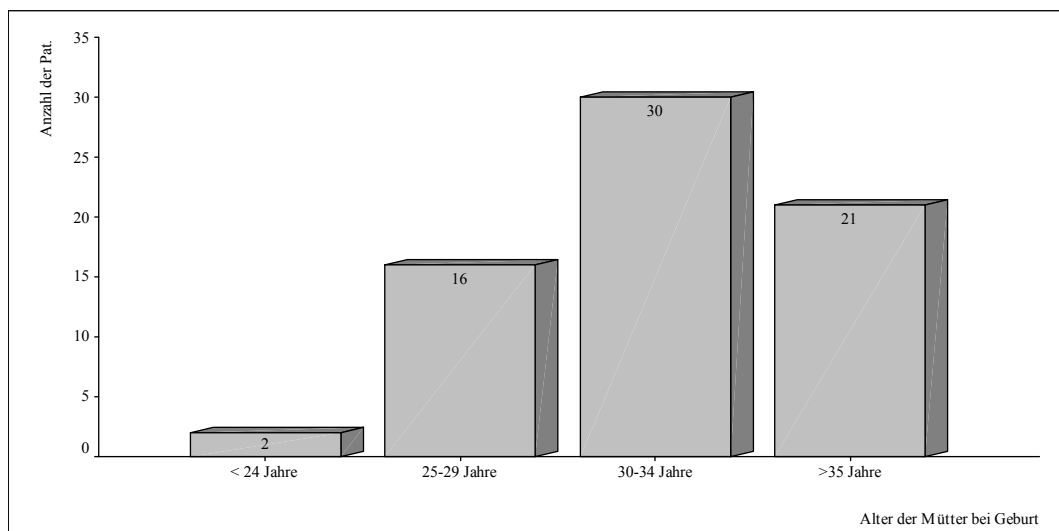
Für die Annahme einer statistischen Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% gefordert.

4. Ergebnisse

4.1 Daten der Mütter

Das Lebensalter der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW im untersuchten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Geburt betrug im Median 32 Jahre. Die jüngste Mutter war 21 Jahre, die Älteste 42 Jahre alt.

Abb. 1: Alter der Mütter im Gesamtkollektiv (n=69) nach vB vor vollendeten 24 SSW bei Geburt;
eingeteilt in vier verschiedene Altersuntergruppen bei



Im Kollektiv waren 17 Erstgravidae (24,6%) und 27 Primiparae (39,1%). Die Anzahl vorangegangener Schwangerschaften variierte zwischen einer und acht Schwangerschaften. Der Median lag bei 2,0. Die Spannweite bei den Geburten lag zwischen eins und sieben.

Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung von Alter, Gravida und Para der Mütter. Bei 17 (24,6%) der 69 Patientinnen bestand eine Geminigravidität (Tab. 3).

Tab. 2: Median, Minimum und Maximum des Alters der Mütter bei Geburt, Para und Gravida der 69 Schwangeren nach Blasensprung vor vollendeten 24 SSW

| | <i>Alter der Mutter bei Geburt</i> | <i>Para</i> | <i>Gravida</i> |
|----------------|--|-------------|----------------|
| n | 69 | 69 | 69 |
| Median | 32,0 | 2,0 | 2,0 |
| Minimum | 21 | 1 | 1 |
| Maximum | 42 | 7 | 8 |

Tab. 3: Anteil von Mehrlingsschwangerschaften bei vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW (n=69)

| | <i>n</i> | <i>%</i> |
|-------------------------------|----------|----------|
| Einling | 52 | 75,4 |
| Zwilling oder Mehrling | 17 | 24,6 |
| Gesamt | 69 | 100,0 |

4.1.1 Schwangerschaftsverlauf

Bei 45 von 69 Patienten (65%) bestand zum Zeitpunkt der Diagnose des vorzeitigen Blasensprungs ein Oligohydramnion bzw. Anhydramnion. 50 von 69 der Frauen (70%) hatten vorzeitige Wehen und eine medikamentöse Tokolyse wurde bei 59 von 69 Schwangeren (85,5%) durchgeführt. Entsprechend der Definition des klinischen Amnioninfektionssyndroms lag bei 21 von 69 der Schwangeren (30,4%) ein AIS vor.

20 der 69 Schwangeren wurden antibiotisch pränatal behandelt, dieses sind 29% des Gesamtkollektives.

Eine vorzeitige pränatale Lungenreifung erfolgte bei 56 von 69 Schwangeren, dies sind 81,2% des Gesamtkollektives. Bei dem Vergleich der Neugeborenen mit und ohne pränatale Lungenreifung, zeigten sich im Hinblick auf RDS, Intubationshäufigkeit und Mortalitätsrate keine signifikanten Unterschiede ($p=1,0$; $p=0,481$; $p=1,0$).

Bei 31 der 69 Frühgeborenen (44,9%) wurde entsprechend der Definition eine primäre Sepsis diagnostiziert.

65 der 69 Patienten (94,2%) wurden durch Sectio caesaria und vier (5,8%) spontan entbunden.

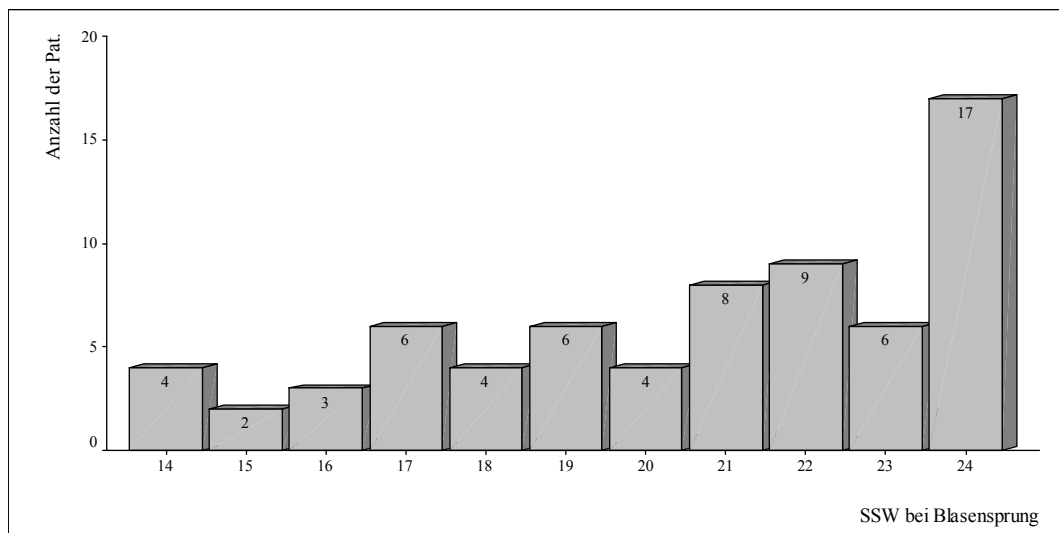
Tab. 4: Häufigkeiten der Erkrankungen und Therapien vor und nach der Geburt der Frauen und Frühgeborenen ; Gesamtkollektiv $n=69$ nach Blasensprung vor vollendeten 24 SSW

| | <i>n=69</i> | % |
|--|-------------|------|
| Oligohydramnion | 38 | 55,1 |
| Anhydramnion | 7 | 10,1 |
| vorzeitige Wehen | 50 | 72,5 |
| Tokolyse | 59 | 85,5 |
| AIS der Schwangeren | 21 | 30,4 |
| Antibiose pränatal | 20 | 29 |
| Betamethason pränatal | 56 | 81,2 |
| Primäre Sepsis des Neugeborenen | 31 | 44,9 |

4.1.2 Vorzeitiger Blasensprung

Der Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs lag im Gesamtkollektiv zwischen 13+5 SSW und 23+6 SSW. Der Blasensprung bei 29 der 69 Schwangeren fand zu einem Zeitpunkt <20+0 SSW statt und bei 40 Patientinnen lag dieser Zeitpunkt im Zeitraum 20+0 bis 23+6 SSW.

Abb. 2: SSW zum Zeitpunkt des Blasensprungs vor vollendeten 24 SSW;
Gesamtkollektiv umfasst n=69 Schwangere

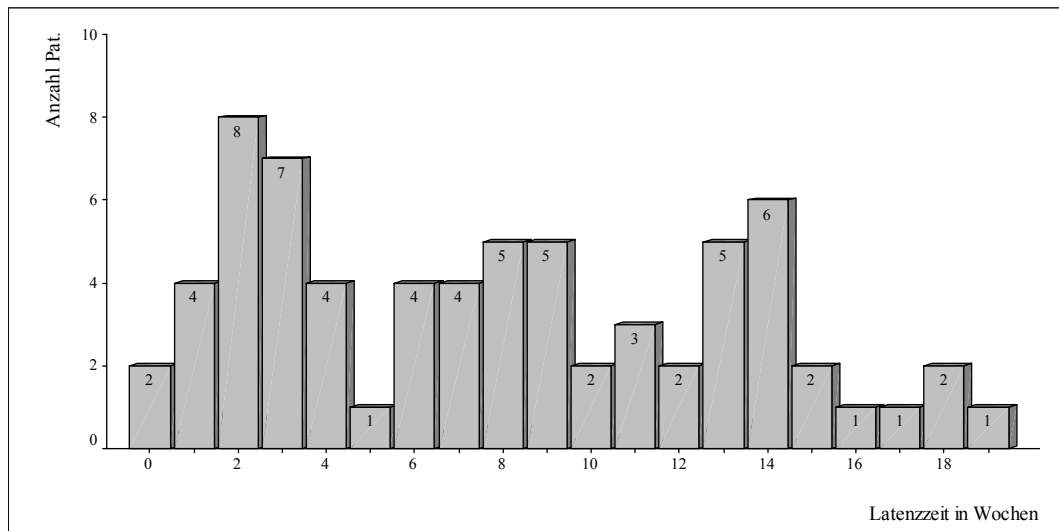


4.1.3 Die Latenzzeit

Die Schwangerschaft konnte bei den Schwangeren nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW zwischen 2 und 135 Tagen aufrechterhalten werden.

Die Anzahl der Patienten bezogen auf die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt wird in Abbildung 3 dargestellt. Der Anteil der Schwangerschaften (n=69), die länger als eine Woche aufrechterhalten werden konnten, lag bei 95,65 % (Abb.3), der Median lag bei 7 Wochen und 4 Tagen (Abb.4).

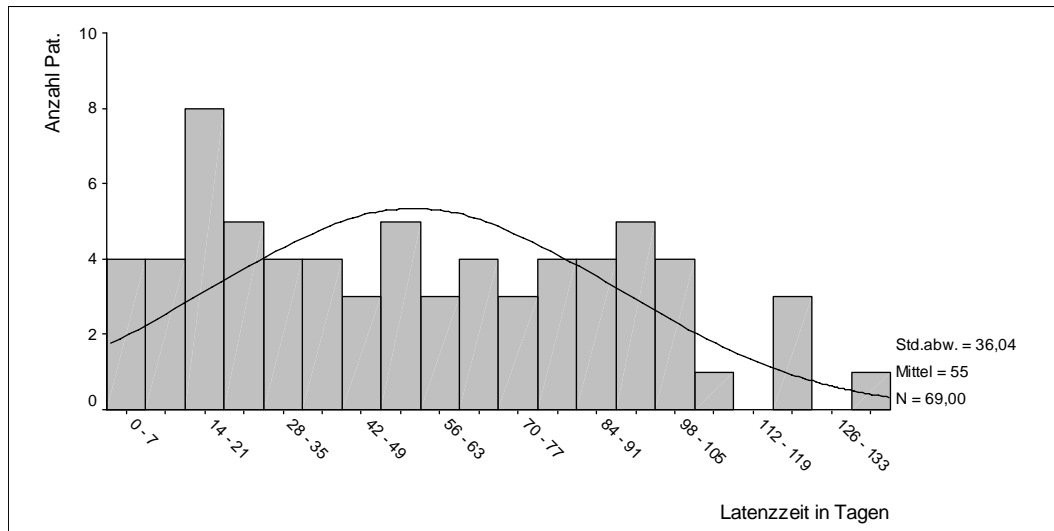
Abb. 3: Dauer der Latenzzeit in Wochen zwischen vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW und der Geburt (n=69)



Tab. 5: Median, Minimum und Maximum der SSW zum Zeitpunkt des Blasensprungs bzw. Geburt und der Latenzzeit in Tagen/Wochen (n=69)

| <i>n= 69</i> | <i>SSW bei Geburt</i> | <i>SSW bei vB</i> | <i>Latenzzeit in Tagen</i> | <i>Latenzzeit in Wochen</i> |
|----------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Median | 27,6 | 21 | 53 | 7,6 |
| Minimum | 23,3 | 14 | 2 | 0 |
| Maximum | 35,4 | 24 | 135 | 19 |

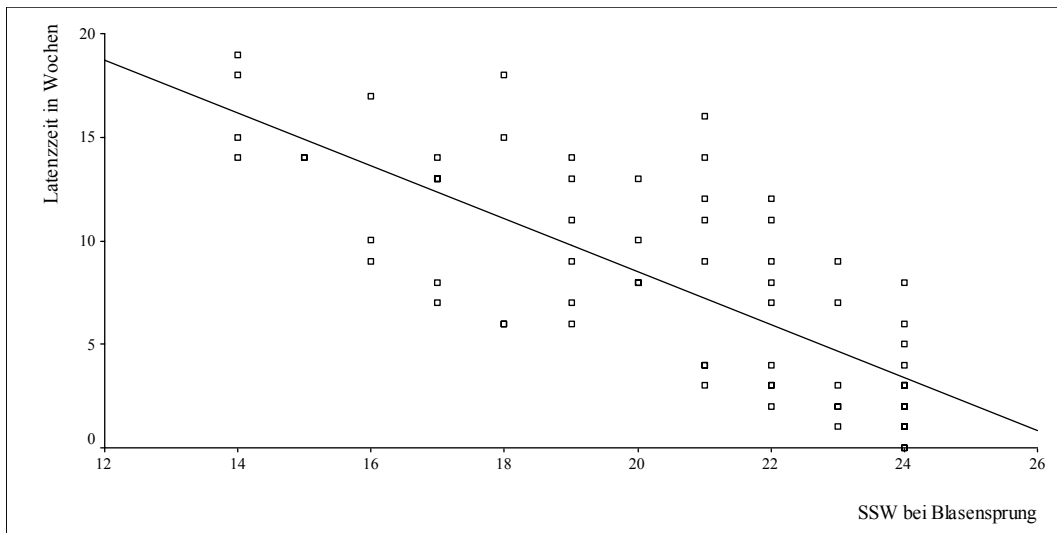
Abb. 4: Dauer der Latenzzeit zwischen Blasensprung vor vollendeten 24 SSW und der Geburt in Tagen; angegeben sind Normalverteilungskurve, Mittelwert und Standardabweichung



Bei der Betrachtung der Latenzzeit muss beachtet werden, dass die Schwangerschaftsabbrüche, welche besonders häufig bei vB vor vollendeten 20 SSW erfolgen, nicht in diese Studie mit eingegangen sind.

Lässt man dieses außer acht, ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen SSW zum Zeitpunkt des Blasensprungs und der jeweiligen Latenzzeit ($r = -0,77$; $p < 0,01$). Dieses bedeutet, dass die Schwangerschaften, bei denen sich der Blasensprung vor vollendeten 20 SSW ereignete und nicht beendet wurden, signifikant länger aufrechterhalten wurden, als Schwangerschaften nach vB im Zeitraum vollendeten 20 SSW bis zu einem Gestationsalter von weniger als 24 SSW. In Abbildung 5 wird der Zusammenhang zwischen SSW bei Blasensprung und Latenzzeit in einem Streudiagramm dargestellt.

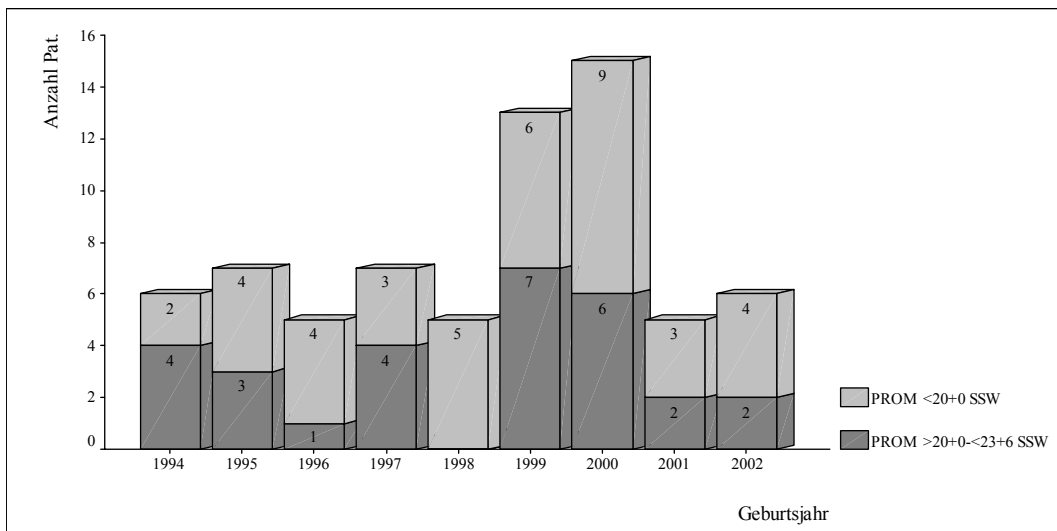
Abb. 5: Korrelation zwischen SSW zum Zeitpunkt des vB und der Dauer der Latenzzeit in Wochen; im Streudiagramm sind Schwangerschaftsabbrüche bei Blasensprung vor vollendeten 24 SSW nicht berücksichtigt; das Gesamtkollektiv betrug n=69



4.2 Daten der Kinder

Die Geburtenverteilung der einzelnen Jahre stellt Abbildung 6 dar.

Abb.6: Geburtenverteilung im Zeitraum 1.01.1994 bis 30.07.2002;
Gesamtkollektiv n=69; unterteilt in Gruppe A: PROM <20+0 SSW
Gruppe B: PROM im Zeitraum >20+0 bis <23+6 SSW



Von den 69 Patienten waren 28 weiblich und 41 männlich. Zwischen dem Geschlecht der Frühgeborenen und dem Geburtsgewicht und dem CRIB-Score lagen keine signifikanten Unterschiede vor ($p=0,171$; $p=0,667$).

Der Median des Geburtsgewichts der Frühgeborenen lag bei 1000g, wobei das leichteste Kind 350g und das schwerste Kind 2190 g bei Geburt wog. Wenn man die Patienten nach Gruppen einteilt, wie es beim CRIB-Score gemacht wird, ergibt sich die in Tabelle 6 aufgeführte Verteilung.

Tab. 6: Geburtsgewicht unterteilt in die vier Gewichtsgruppen des CRIB-Scores; numerische und prozentuale Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektives (n=69) mit vB vor vollendeten 24 SSW

| Geburtsgewicht in g | n=69 | % |
|-------------------------------|-------------|----------|
| Gruppe I: < 700 | 17 | 24,6 |
| Gruppe II: 701-850 | 10 | 14,5 |
| Gruppe III: 851-1350 | 24 | 34,8 |
| Gruppe III+: > 1350 | 18 | 26,1 |

Der Median des Geburtsgewichts der verstorbenen Kinder lag bei 720 g. Die nicht verstorbenen Kinder waren im Median 347 g schwerer, was einen signifikanten Unterschied darstellt (p=0,030).

Männliche neugeborene Kinder waren im Median 268 g schwerer als die weiblichen Frühgeborenen. Dies stellt jedoch keinen signifikanten Unterschied dar (p=0,171). Von den 69 Frühgeborenen lagen 15 Patienten (21,74%) auf oder unter der 10. Perzentile. Drei der 69 Frühgeborenen (4,35%) waren bei Geburt dystroph (< 3. Perz.), davon haben zwei überlebt.

Tab. 7: Mittelwertevergleich verschiedener Schwangerschaftsparameter und Erkrankungen der Frühgeborenen im Bezug auf das Geburtsgewicht; Gesamtkollektiv n=69 unterteilt in drei verschiedene Gruppen (I: GG <1000g (n=34); II: GG >1000g (n=35); III: GG von Gesamtgruppe (n=69)); Signifikanzen zwischen Gesamtgruppe und den verschiedenen Parametern sind mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem exakten Test nach Fisher ermittelt worden

| | <i>GG < 1000g</i> <i>n=34</i> | <i>GG > 1000g</i> <i>n=35</i> | <i>Gesamtgruppe</i> <i>n=69</i> | <i>p</i> <i>Gesamtgruppe</i> <i>Geburtsgewicht</i> |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| GG in g | 694 ±145 | 1440 ±327 | 1072 ±454 | ---- |
| Gestationsalter | 25,9 ±2,8 | 29,9 ±2,2 | 27,9 ±3,2 | 0,01 |
| LZ in Tagen | 33,8 ±27,9 | 75,3 ±31,2 | 54,9 ±36,0 | 0,01 |
| SSW bei PROM | 21,0 ±2,7 | 19,4 ±3,3 | 20,2 ±3,1 | 0,05 |
| Vorz. Wehen | 28 (82,4%) | 22 (62,9%) | 50 (72,5%) | 0,136 |
| pH-Wert NSB | 7,3 (n=20) | 7,3 (n=33) | 7,3 (n=53) | 0,666 |
| Apgar 5 min | 7,3 ±1,9 | 7,5 ±1,9 | 7,5 ±1,9 | 0,206 |
| PDA | 15 (44,1%) | 3 (8,6%) | 18 (26,1%) | 0,01 |
| BPD* | 13 (38,2%) | 4 (11,4%) | 17 (24,6%) | 0,006 |
| Primäre Sepsis | 21 (61,8%) | 10 (28,6%) | 31 (44,9%) | 0,006 |
| RDS | 26 (76,5%) | 22 (62,9%) | 48 (69,6%) | 0,066 |
| AIS | 26 (76,5%) | 22 (62,9%) | 48 (69,6%) | 0,054 |
| IVH | 17 (50%) | 9 (25,7%) | 26 (37,7%) | 0,004 |

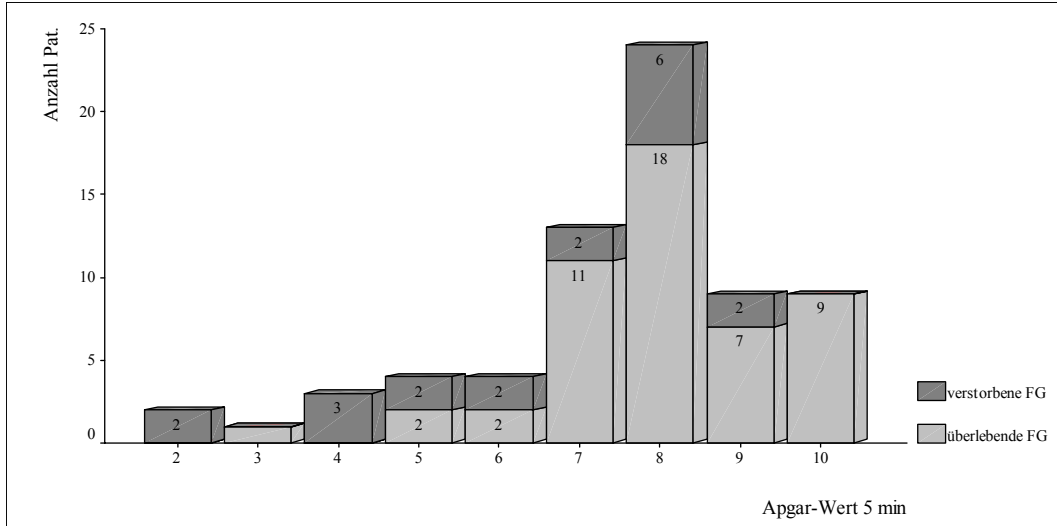
(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

Die Körperlänge der Kinder bei Geburt variierte zwischen 24 und 46 cm, mit einem Median von 36 cm. Die gemessenen Werte bei den Kopfumfängen zeigten eine Spannweite von 18 bis 32 cm, bei einem Median von 25 cm.

Bei der Betrachtung der Apgar-Werte nach 5 min. erkennt man, dass der minimalste vergebene Wert zwei und der höchste Wert zehn betragen.

Der Median der Apgar-Werte nach 5 min. betrug 8. Es konnte eine Signifikanz von $p=0,003$ zwischen dem Apgar-Wert nach 5 min. und der Mortalität ermittelt werden. Abbildung 7 zeigt den signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Apgar-Werten nach 5 min und einer erhöhten Mortalität. Im Hinblick auf das Geschlecht waren keine Signifikanzen zum Apgar-Wert erkennbar ($p=0,386$).

Abb. 7: Apgar-Werte 5 min nach Geburt und Mortalität;
vorliegende Werte bei 53 von 69 Frühgeborenen; Signifikanz zwischen
Apgar-Wert und Mortalität $p=0,003$ (Mann-Whitney-U-Test)



Bei 53 von 69 der Patienten lag ein pH-Wert, welcher aus arteriellen Nabelschnurblut ermittelt wurde, vor.

Der hier bestimmte pH-Wert betrug im Median 7,32, bei einem minimalen pH-Wert von 7,07 und einen maximalen Wert von 7,48. Eine schwere perinatale Asphyxie bei einem Wert unter 7,1 fand sich in einem Fall. 19 der Frühgeborenen (35,85%) hatten einen pH-Wert unter 7,2 und 33 der Frühgeborenen (64,15%) hatten einen pH-Wert über 7,21. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen pH-Wert und Mortalität zu beobachten.

4.2.1 Gestationsalter

Abbildung 8 zeigt die Verteilung des rechnerischen Gestationsalters der Kinder bei Geburt. Das jüngste Frühgeborene wurde nach 23+2 SSW geboren und das älteste Kind nach 35+3 SSW. Der Median betrug 28 SSW (27 + 4).

Abb. 8: Gestationswoche bei Geburt und Mortalität im Bezug auf SSW bei Geburt; Gesamtkollektiv n=69 Frühgeborene nach vB vor vollendeten 24 SSW

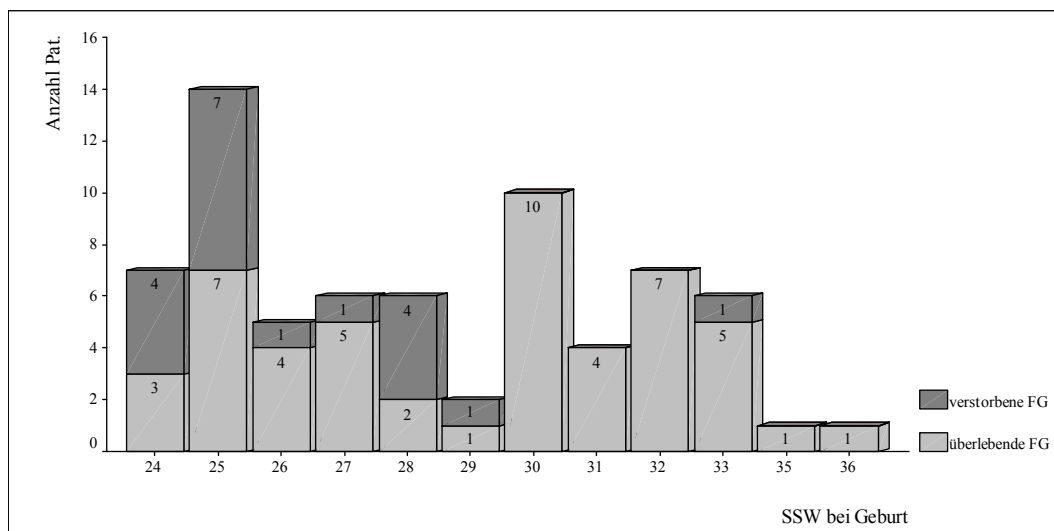
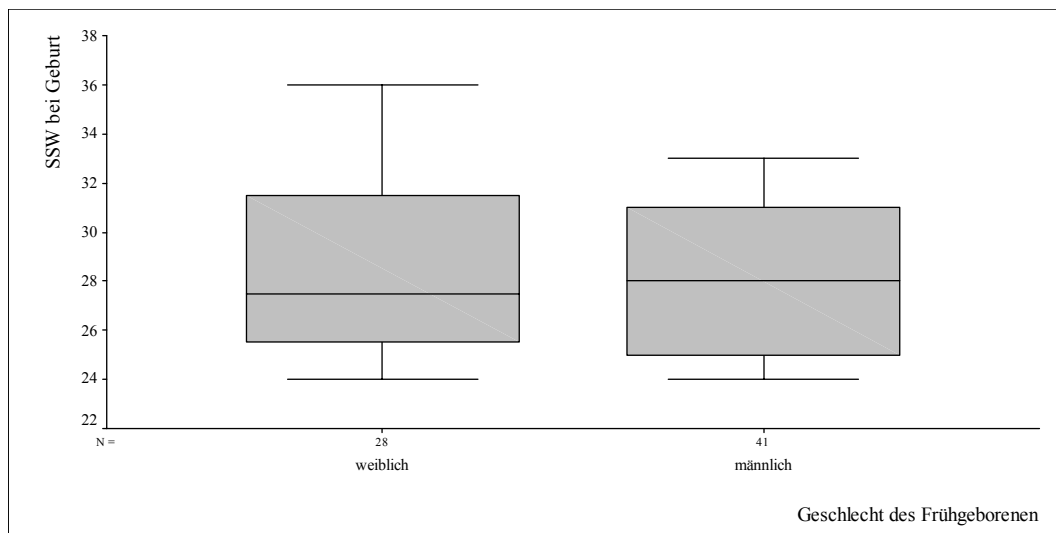


Abbildung 8 verdeutlicht graphisch die signifikant erhöhte Mortalität bei einer geringen Gestationswoche bei Geburt. Es konnte eine Signifikanz von $p=0,001$ ermittelt werden.

Es haben sich keine signifikanten Unterschiede auf das Geschlecht der Frühgeborenen in Bezug auf die Gestationswoche bei Geburt ergeben ($p=0,798$). Durch die Abbildung 9 wird dieses verdeutlicht.

Abb. 9: Geschlechterverteilung der Frühgeborenen bezogen auf Gestationsalter bei Geburt;
 Gesamtkollektiv n=69; Signifikanz p=0,798 (Mann-Whitney-U-Test);
 (Schwarzer Balken: Median; Box: 25%, 75%, 95% KI; Spannweite:
 männliche Patienten: 24-36 SSW; weibliche Patienten: 24-33 SSW)



4.2.2 CRIB-Score

Im untersuchten Kollektiv (n=69) ergab sich im CRIB-Score eine mediane Punktezahl von 9 Punkten. Die geringste Punktezahl betrug 0 und die höchste Punktezahl 19.

Beim Mittelwertevergleich der Punktezahl zeigte sich bei den verstorbenen Frühgeborenen ein Punktwert von 13,26 und bei den Überlebenden ein Punktwert von 5,86. Dieses stellt einen signifikanten Unterschied dar (p=0,001). Bei 29 Patienten (42%) wurde eine CRIB-Score Punktezahl von >10 ermittelt.

4.2.3 Mortalität

Die Abbildung 10 stellt die Mortalität in den ersten 28 Lebenstagen des untersuchten Kollektives dar. Von den 69 Patienten verstarben 19 und 50 Frühgeborene überlebten.

Die Verteilung der Mortalität in den einzelnen Geburtsjahren ist der Abbildung Nr. 11 zu entnehmen.

Abb. 10: Mortalität der Frühgeborenen nach vB vor vollendeten 24 SSW in der ersten 28 Lebenstagen; Gesamtkollektiv n=69

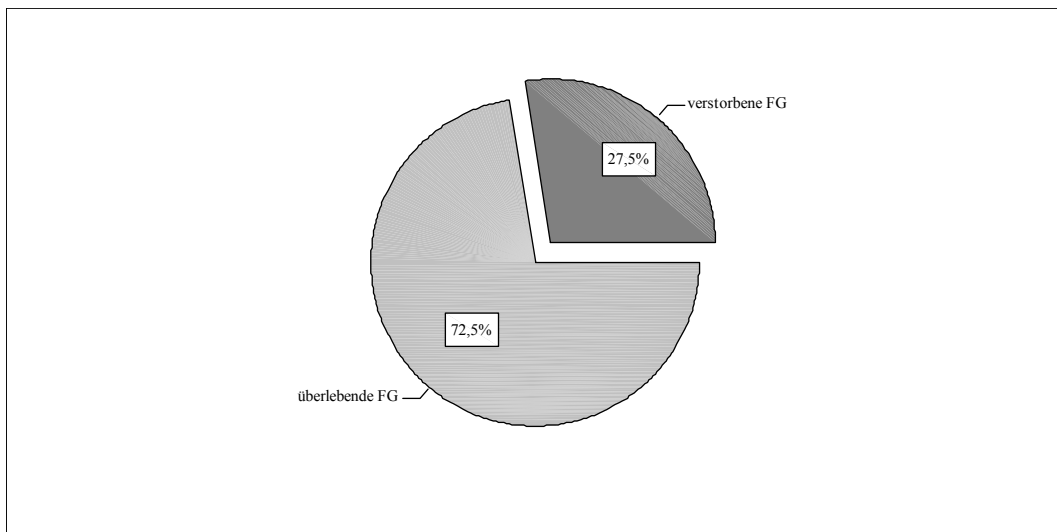
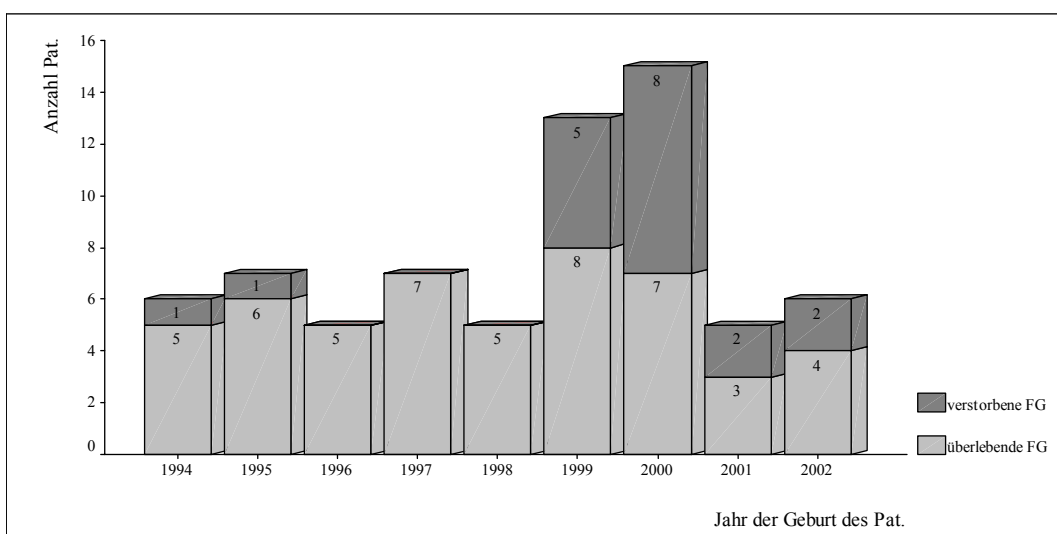


Abb. 11: Mortalität der Frühgeborenen mit vB vor vollendeten 24 SSW im Zeitraum 1.01.1994 bis 30.07.2002; Gesamtkollektiv umfasste 69 Patienten



Die geschlechtsspezifische Verteilung der Mortalität ist nahezu gleich. Es sind sowohl beim Geburtsgewicht ($p=0,03$), beim Gestationsalter bei Geburt ($p=0,001$), als auch bei der Latenzzeit ($p=0,044$) signifikante Unterschiede im Hinblick auf Mortalität zu beobachten. Ein niedriges Geburtsgewicht, eine frühe SSW bei Geburt und je geringer die Latenzzeit war, desto höher war die Mortalität.

Bei der Untersuchung der IL-6 Werte 12 h nach der Geburt, bei Cutt off $>100\text{pg/ml}$ und $>25\text{pg/ml}$, zeigten sich keine Signifikanzen im Hinblick auf die Mortalität.

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte für Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt und der Latenzzeit unterteilt für überlebende und verstorbene Frühgeborene und für das Gesamtkollektiv aufgeführt.

Eine Übersicht derjenigen Risiken, die mit der Mortalität assoziiert sind, bietet die Darstellung der Odds-Ratio in Tabelle 9. Die Odds-Ratio besagt für die einzelnen Risiken, um welchen Faktor die Wahrscheinlichkeit des Versterbens ansteigt, wenn das Risiko vorhanden ist; im Vergleich zu Kindern, bei denen es nicht vorhanden ist.

Tab. 8: Mittelwertevergleich des GG, Gestationsalters und der Latenzzeit unterteilt in überlebende FG ($n=50$), verstorbene FG ($n=19$) und des Gesamtkollektives ($n=69$)

| | Überlebendes Kind n=50 | Verstorbens Kind n=19 | Gesamt n=69 |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| GG in g | 1144 \pm 466 | 885 \pm 368 | 1073 \pm 454 |
| SSW Geburt | 28,7 \pm 3,2 | 25,9 \pm 2,3 | 27,9 \pm 3,2 |
| Latenzzeit in d | 60,6 \pm 35,9 | 39,7 \pm 32,6 | 54,8 \pm 36,0 |

Tab. 9: Mortalität in der Gesamtgruppe n=69 bezogen auf Schwangerschaftsparameter, Erkrankungen und Blutwert der FG; angegeben sind Odds-Ratio, 95% KI und Signifikanz (ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test und dem Exakten Test nach Fisher; CRP: n=58; IL6: n= 26)

| <i>Parameter</i> | <i>Grenzwert</i> | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
|------------------------|------------------|-------------------|---------------|----------|
| Geburtsgewicht | ≤1000g | 0,34 | 0,12 - 1,02 | 0,030 |
| Gestationsalter | ≤29SSW | 0,04 | 0,01 - 0,35 | 0,000 |
| Latenzzeit | <4 Wochen | 0,28 | 0,09 - 0,85 | 0,027 |
| CRIB-Score | <9 | 9,64 | 0,72 - 34,13 | 0,000 |
| AIS | klin. Diagnose | 5,21 | 1,08 - 25,10 | 0,039 |
| Primäre Sepsis | Vorhanden | 3,85 | 1,25 - 11,88 | 0,029 |
| PDA | Vorhanden | 0,69 | 0,19 - 2,43 | 0,761 |
| BPD* | Vorhanden | 0,28 | 0,06 - 1,34 | 0,124 |
| IVH | Vorhanden | 6,17 | 1,94 - 19,58 | 0,002 |
| Apgar 5 min | <7 | 0,34 | 0,12 - 1,02 | 0,059 |
| CRP 24h | > 5 mg/dl | 2,14 | 0,46 - 10,10 | 0,381 |
| IL-6 12h | > 100 pg/ml | 2,78 | 0,43 - 18,03 | 0,391 |
| IL-6 12h | > 25 pg/ml | 7,50 | 0,99 - 56,78 | 0,059 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

In einem schrittweisen logistischen Regressionsmodell (Tabelle 10) zur Fragestellung nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten des Todes des Kindes, wurden die Variablen Geburtsgewicht, Gestationsalter, Latenzzeit, CRIB-Score, Amnioninfektionssyndrom, primäre Sepsis, persistierender Ductus arteriosus, intraventrikuläre Blutung, Atemnotsyndrom (RDS), Apgar 5 min, Leukozytenzahl >10.000/μl, CRP zur 24h nach Geburt im Serum > 5mg/l, IL-6 zur 12h nach Geburt > 100 pg/ml und IL-6 zur 12h nach Geburt >25 pg/ml untersucht.

In diesem Modell waren die Variablen Gestationsalter, intraventrikuläre Blutung (IVH) und Atemnotsyndrom (RDS) unabhängig prädiktiv für das Auftreten des Todes des Kindes (Gestationsalter: Odds-Ratio: 0,01; 95% KI: 0,001 - 0,200; p=0,003; IVH: Odds-Ratio: 33,95; 95% KI: 2,13 - 542,18; p=0,013; Atemnotsyndrom: Odds-Ratio: 27,63; 95% KI: 2,3 - 331,98).

Tab. 10: Unabhängige prädiktive Faktoren für das Auftreten des Todes eines Frühgeborenen nach vB vor vollendeten 24 SSW; Multivariantes logistisches Modell (stufenweise logistische Regression; p mit Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher ermittelt; n=69; CRP: n=58; IL-6: n=26; Nabelschnur pH: n= 57)

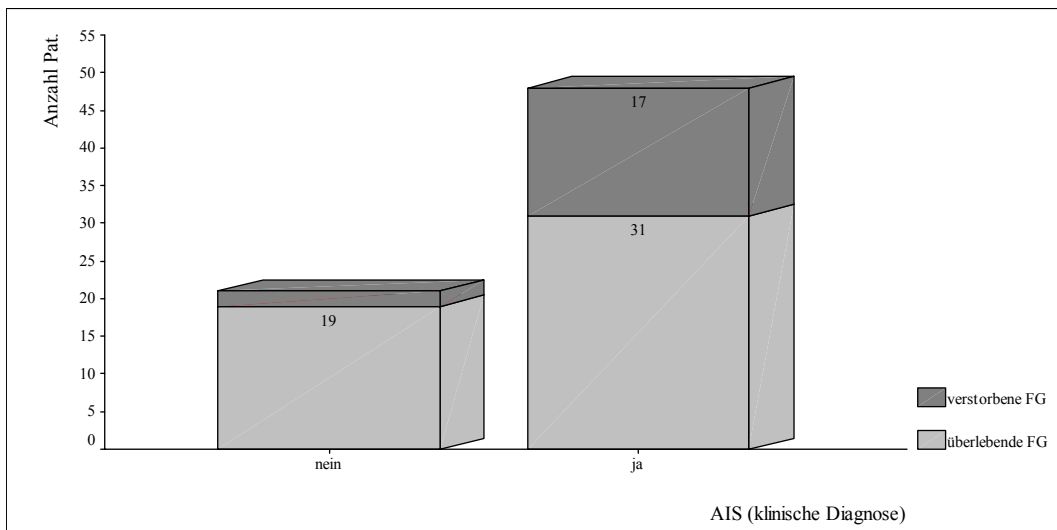
| <i>Variabel</i> | <i>Uni-faktoriell</i> <i>p</i> | <i>Multifaktoriell stufenweise logistische Regressionsanalyse</i> | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---|---------------|--------------|
| | | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
| Geburtsgewicht | 0,030 | | | |
| Gestationsalter | 0,000 | 0,010 | 0,001 - 0,20 | 0,003 |
| Latenzzeit | 0,027 | | | |
| CRIB-Score | 0,000 | | | |
| Leukozytenzahl | 0,725 | | | |
| CRP > 5mg/l | 0,381 | | | |
| NS-Blut-pH | 0,731 | | | |
| IL-6 >100pg/ml | 0,391 | | | |
| AIS | 0,039 | | | |
| Primäre Sepsis | 0,029 | | | |
| PDA | 0,761 | | | |
| BPD* | 0,124 | | | |
| IVH | 0,002 | 33,95 | 2,13 - 542,18 | 0,013 |
| RDS | 0,007 | 27,63 | 2,3 -331,98 | 0,009 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

4.2.4 Infektionen

Bei 21 der Schwangeren (30,4%) wurde klinisch ein Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert. Dem zugrunde lag das Auftreten von erhöhten Entzündungsparametern und/oder Fieber. Kinder bei deren Müttern ein AIS in der Schwangerschaft vorlag, bekamen eher eine Sepsis ($p=0,007$) und die Mortalität der Frühgeborenen war erhöht ($p=0,039$).

Abb. 12: Mortalität in den ersten 28 Lebenstagen in Bezug auf das AIS der Schwangeren; Gesamtkollektiv umfasste 69 Patienten; Signifikanz zwischen AIS und Mortalität $p=0,039$ (Exakter Test nach Fisher)



Betrachtet man nur das CRP, so zeigt sich das bei 46 der 67 Schwangeren, bei denen ein CRP-Wert vorlag eine Erhöhung von mehr als 5mg/dl zu beobachten war. In Bezug auf die Mortalität ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,021$). 20 Schwangeren, bei denen klinisch ein AIS diagnostiziert wurde, kam eine antibiotische Behandlung zu.

Bei 31 der Neugeborenen (44,9%) kam es zu einer primären Sepsis. Ein signifikanter Unterschied ($p=0,029$) zeigte sich im Hinblick auf die Mortalität, so starben Neugeborene eher, wenn sie eine Sepsis nach Geburt aufwiesen. Kinder mit einer Neugeborenensepsis wurden signifikant öfter intubiert und beatmet ($p=0,022$) und bekamen häufiger eine BPD ($p=0,023$). Keine Signifikanzen wurden in Hinblick auf Apgar nach 5 min, CRIB-Score und SSW bei Geburt gefunden.

Tab. 11: Häufigkeiten der Infektionen und Infektionsparameter; Gesamtkollektiv 69 Patienten (CRP: n=58; IL-6: n=26); Signifikanzen in Bezug auf Mortalität (Exakter Test nach Fisher)

| | n=69 | % | Mortalität / p |
|---------------------------------|-------------|----------|-----------------------|
| Klinisch AIS | 21 | 30,4 | 0,039 |
| Primäre Sepsis | 31 | 44,9 | 0,029 |
| Leukozytose | 12 | 17,4 | 0,725 |
| CRP >5 mg/dl (24h) | 10 (n=58) | 17,2 | 0,381 |
| IL-6 >100 pg/ml (12h) | 8 (n=26) | 30,8 | 0,059 |
| IL-6 >25 pg/ml (12h) | 14 (n=26) | 53,9 | 0,391 |

Im Einzelnen wurden Leukozytenzahl, C-reaktives-Protein und IL-6 nach der Geburt untersucht. 12 der 69 Patienten (17,4%) hatten eine Leukozytose nach der Geburt. Hinsichtlich Mortalität und Leukozytose ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Direkt nach der Geburt hatte keines der Frühgeborenen (n= 67) einen erhöhten CRP Wert, jedoch nach 12 h konnte bei 8 der Kinder (13,8%) (n= 58) ein Wert über 5 mg/dl ermittelt werden.

Es wurden IL-6 Messungen direkt nach der Geburt (n=32) und nach 12 h (n=25) durchgeführt. Direkt nach der Geburt und 12h nach der Geburt, zeigten sich bei 11 Patienten (34,4%) erhöhte IL-6 Werte über 100 pg/ml, was auf eine Sepsis hinweisend ist, aber nicht als signifikant zu bezeichnen ist.

Bei 14 von 26 Patienten (53,8%), bei denen ein Wert vorlag, zeigten sich IL-6 Werte über 25 pg/ml 12 h nach Geburt. Kinder, die eine primäre Sepsis entwickelten hatten, signifikant höhere Werte über 25 pg/ml 12 h nach der Geburt (p=0,003). Bei erhöhten IL6-Werten über 25pg/ml zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Ausbildung eines RDS (p=0,035).

Bei 48 der 69 Neugeborenen wurde das Blut nach der Geburt auf pathologische Erreger untersucht und nur in einem Fall konnte ein positiver Nachweis erbracht werden. 25 der 69 Patienten (36,2%) wurden auf Ureaplasmen untersucht, von denen 8 Patienten (32%) positiv getestet wurden. Es ergaben sich sowohl beim Erregernachweis, als auch bei Ureaplasmenachweis keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Geburtsgewicht, ein AIS, eine primäre Sepsis oder das Geschlecht.

Es lag bei 17 der 69 Patienten eine Plazentahistologie vor. Dies sind nur 24,6% des Gesamtkollektives. Insgesamt (n=17) lagen 13 Plazentitis, 8 Funisitis/Omphalitis, 14 Chorioamnionitis und 4 Plazentainfarkte vor.

Tab. 12: Häufigkeit einer histologischen Chorioamnionitis in Bezug auf Infektionen und Infektionsparameter; vorliegende Plazentahistologien n=17; Gesamtkollektiv n=69; Signifikanzen ermittelt mit dem exakten Test nach Fisher

| | Chorioamnionitis (n=17) | | p |
|--------------------------|-------------------------|------|-------|
| | ja | nein | |
| Klinisch AIS | | | |
| ja | 12 | 2 | 0,465 |
| nein | 2 | 1 | |
| Primäre Sepsis | | | |
| ja | 10 | 0 | 0,051 |
| nein | 4 | 3 | |
| Leukozytose | | | |
| ja | 5 | 0 | 0,515 |
| nein | 9 | 3 | |
| CRP >5 mg/dl | | | |
| ja | 2 | 8 | 1,000 |
| 24h (n=12) | 0 | 2 | |
| IL-6 >100pg/ml | | | |
| ja | 2 | 0 | 1,000 |
| 12h (n=7) | 4 | 1 | |
| Mortalität | | | |
| ja | 9 | 2 | 1,000 |
| nein | 5 | 1 | |

Bei 7 Histologien wurde gleichzeitig eine Plazentitis, Funisitis, Chorioamnionitis festgestellt. Bei vier Plazenten lag nebeneinander eine Plazentitis und Chorioamnionitis und bei zwei Plazenten eine Chorioamnionitis und ein Plazentainfarkt vor. In einem Fall lagen eine Plazentitis und ein Plazentainfarkt vor und in einem Fall konnte weder eine Entzündung noch ein Infarkt der Plazenta nachgewiesen werden. In Tabelle 12 sind die Signifikanzen zwischen einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis und Infektionen oder Entzündungsparametern aufgeführt.

4.2.5 Respirationstrakt

An einem Atemnotsyndrom (RDS) litten 48 der 69 Patienten (69,6%) nach der Geburt. 20 der 69 Patienten (29%) des Kollektivs hatten ein RDS im Stadium eins oder zwei, 28 Patienten (40,5%) der Patienten hatten ein RDS im Stadium drei oder vier. Je höher das Stadium des RDS, desto höher war auch die Mortalität bei den untersuchten Kindern ($p = <0,001$). Hinsichtlich der Überlebensrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Frühgeborenen mit und ohne RDS ($p = 0,004$). Von den 19 verstorbenen Kindern litten 18 an einem RDS, von den 50 Kindern, die überlebt haben, hatten 30 Frühgeborene ein RDS. Verdeutlicht wird dieses in Abbildung 13.

Abb. 13: Mortalität der 69 Frühgeborenen Kinder nach vB vor vollendeten 24 SSW mit und ohne Atemnotsyndrom (RDS)

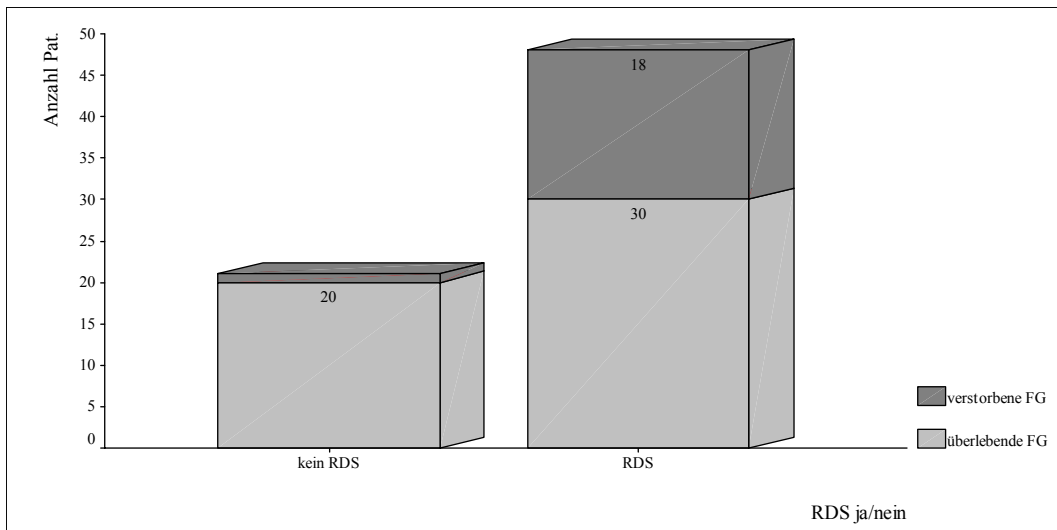


Abb. 14: Atemnotsyndrom (RDS) aufgeteilt nach Grad I bis III+; Gesamtkollektiv n=69

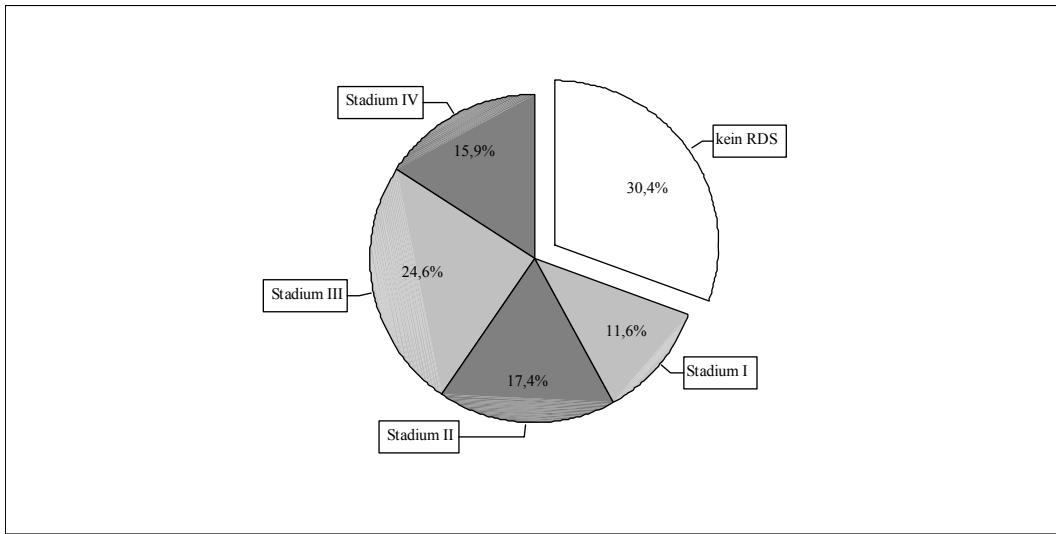


Abb. 15: Kumulative prozentuale Verteilung der Mortalität in Bezug auf Atemnotsyndrom (RDS) aufgeteilt nach Grad I bis III+ bei 69 Patienten nach vB vor vollendeten 24 SSW

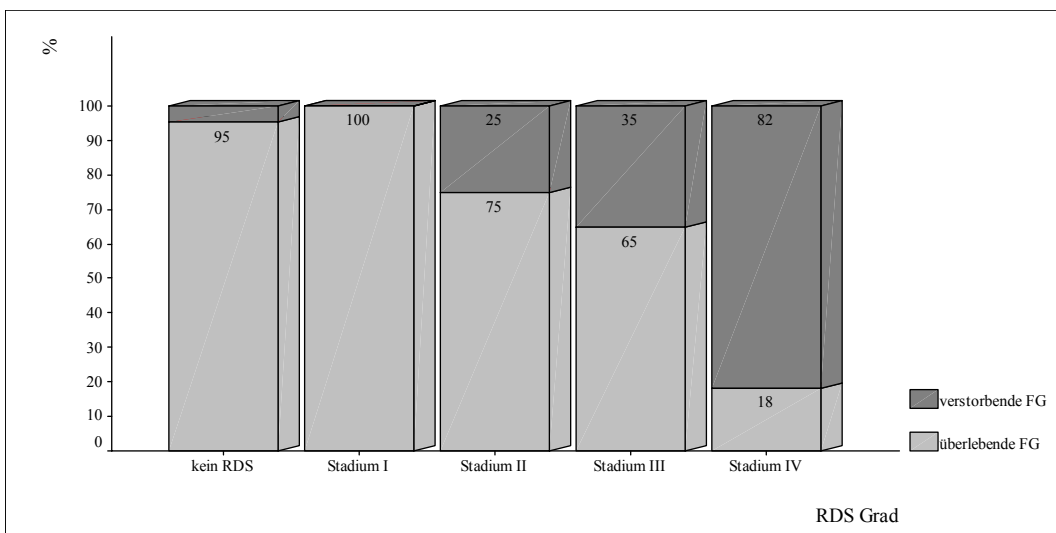


Tabelle 13 beschreibt, dass das Gestationsalter bei Geburt einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines RDS hatte ($p=0,009$). Je kürzer die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt, desto größer war der Anteil an Patienten mit RDS ($p=0,02$).

Zwischen dem Apgar Wert nach 5 min und dem Auftreten eines RDS bestand eine Signifikanz von $p=0,007$. Im Geschlecht, Geburtsgewicht, CRIB-Score, Nabelschnur pH, den Laborparametern und der SSW zum Zeitpunkt des vB zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 13: Atemnotsyndromhäufigkeit in Bezug auf Mortalität, Gestationswoche, Latenzzeit und Apgar-Wert nach 5 min; Gesamtkollektiv $n=69$; Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fisher und dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt

| | <i>Kein RDS n=21</i> | <i>RDS n=48</i> | <i>Gesamt n=69</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|----------|
| Verstorben(Folge des RDS) | 1 (4,8%) | 18 (37,5%) | 19 (27,5%) | 0,004 |
| SSW bei Geburt (Ursache) | 29,4 \pm 3,2 | 27,3 \pm 3,0 | 27,9 \pm 3,2 | 0,009 |
| Latenzzeit /d (Ursache) | 69,9 \pm 34,8 | 48,2 \pm 34,9 | 54,8 \pm 36,0 | 0,02 |
| Apgar 5 min (Ursache) | 8,4 \pm 1,3 | 7,1 \pm 2,0 | 7,5 \pm 1,9 | 0,007 |

Eine Übersicht derjenigen Risiken, die mit einem Atemnotsyndrom assoziiert sind, bietet die Darstellung der Odds-Ratio in Tabelle 14. Die Odds-Ratio besagt für die einzelnen Risiken, um welchen Faktor die Wahrscheinlichkeit eines Atemnotsyndroms ansteigt, wenn das Risiko vorhanden ist, im Vergleich zu Kindern, bei denen es nicht vorhanden ist.

In einem schrittweisen logistischen Regressionsmodell zur Fragestellung nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten eines Atemnotsyndroms wurden die Variablen Geburtsgewicht, Gestationsalter, Latenzzeit, Amnioninfektionssyndrom, Primäre Sepsis, persistierender Ductus arteriosus, intraventrikuläre Blutung, Apgar 5 min, Leukozyten $> 10.000/\mu\text{l}$ nach Geburt, CRP 24h nach Geburt im Serum $> 5\text{mg/l}$, IL-6 zur 12h nach Geburt $> 100\text{pg/ml}$ und IL-6 12h nach Geburt $> 25\text{pg/ml}$ untersucht. In diesem Modell zeigte sich, dass es keine unabhängige prädiktive Variable für das Auftreten eines Atemnotsyndroms gab.

Tab.14: Atemnotsyndrom in der Gesamtgruppe n=69 bezogen auf Schwangerschaftsparameter, Erkrankungen und Blutwerte der FG; angegeben sind Odds-Ratio, 95% KI und Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test oder exakter Test nach Fisher; CRP: n=58; IL6: n= 26)

| <i>Parameter</i> | <i>Grenzwert</i> | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
|------------------------|------------------|-------------------|---------------|----------|
| Geburtsgewicht | ≤ 1000g | 0,52 | 0,18 - 1,49 | 0,297 |
| Gestationsalter | ≤ 29 SSW | 0,41 | 0,14 - 1,17 | 0,116 |
| Latenzzeit | < 4 Wochen | 0,30 | 0,09 - 1,04 | 0,061 |
| AIS | klin. Diagnose | 3,06 | 1,03 - 9,09 | 0,051 |
| Primäre Sepsis | Vorhanden | 3,78 | 1,19 - 11,98 | 0,034 |
| PDA | Vorhanden | 2,73 | 0,70 - 10,69 | 0,233 |
| Apgar 5 min | < 7 | 0,37 | 0,12 - 1,17 | 0,111 |
| CRP 24h | > 5 mg/dl | 2,0 | 0,38 - 10,54 | 0,708 |
| IL-6 12h | > 100 pg/ml | 3,82 | 0,38 - 38,83 | 0,362 |
| IL-6 12h | > 25 pg/ml | 1,83 | 0,32 - 10,57 | 0,665 |

53 der 69 Frühgeborenen (76,8%) mussten nach ihrer Geburt intubiert werden und 64 der 69 Patienten (92,8%) sind beatmet worden. Alle diese erhielten eine Mindestkonzentration an O₂ von FiO₂ 0,21. Initial wurden die Patienten im Median mit einem FiO₂ von 0,79 beatmet und der maximale FiO₂ betrug im Median 0,80. Es sind 13 Patienten (26%) der Überlebenden der ersten vier Wochen (n=50) nach Geburt über den 28 Tag hinaus beatmet worden und drei Frühgeborene (6%) hatten auch nach errechneter 36.SSW noch einen O₂ Bedarf.

56 der 69 Schwangeren (81,2%) mit Blasensprung vor vollendeten 24 SSW sind vor Geburt mit Glukokortikoiden (Dexamethason) behandelt worden. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Glukokortikoidtherapie in der Schwangerschaft auf das Auftreten eines RDS oder im Hinblick auf die Mortalität gefunden werden.

Hinsichtlich der Surfactantgaben zeigte sich folgendes Bild: 35 der 69 Patienten erhielten nach ihrer Geburt am ersten Lebenstag Surfactant. Im Median kamen den Säuglingen zwei Gaben zu, wobei mindestens eine Gabe und höchstens fünf Gaben erfolgten. Aus Tabelle 15 kann die Verteilung der Häufigkeit der Surfactantgaben ersehen werden.

Tab. 15: Anzahl der Surfactantgaben nach der Geburt im untersuchten Kollektiv (n=69) nach Blasensprung vor vollendeten 24 SSW

| <i>Surfactant-gaben</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
|-------------------------|----------|----------|
| 1 | 9 | 25,7 |
| 2 | 12 | 34,3 |
| 3 | 9 | 25,7 |
| 4 | 4 | 11,4 |
| 5 | 1 | 2,9 |
| Gesamt | 35 | 100,0 |

Ein Therapieerfolg durch Senkung des Sauerstoffbedarfs konnte bei 14 der 69 Patienten, dieses sind 40% des therapierten Kollektivs, erreicht werden. Es zeigten sich keine Signifikanzen bei der Anzahl der Gaben und ihrer positiven Wirkung. Die Mortalität wurde durch die Surfactantgaben nicht signifikant beeinflusst ($p=0,69$).

Einige Patienten entwickelten unter der Beatmung weitere Lungenerkrankungen. Hierzu gehört die Pneumonie, die sich bei 6 der 69 Frühgeborenen (8,7%) entwickelte. Ein Pneumothorax trat bei 11 von 69 Patienten auf (15,9%) und ein Lungenemphysem entwickelte sich bei 12 der 69 Patienten (17,4%) mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW (Tabelle 16).

Tab. 16: Häufigkeit verschiedener sekundärer Lungenkomplikationen; Gesamtkollektiv umfasste 69 Patienten nach vB vor vollendeten 24 SSW

| <i>Sekundäre Lungenkomplikationen</i> | <i>n=69</i> | <i>n=19 Verstorbene</i> |
|---|-------------|-----------------------------|
| Pneumonie | 6 (8,7%) | 2 (10,5%) |
| Pneumothorax | 11 (15,9%) | 7 (36,8%) |
| Lungenemphysem | 12 (17,4%) | 5 (26,3%) |
| BPD (d 28) | 17 (24,6%) | 1 (5,3%) |
| BPD (36 SSW) | 4 (5,8%) | 0 (0%) |

Bei 10 der 69 Patienten (14,5%) lag eine Lungenhypoplasie bei Geburt vor. Von diesen 10 Patienten mit dieser Entwicklungsstörung sind acht Patienten verstorben. Es besteht hier eine Signifikanz von $p=0,0003$. Auch beim CRIB-Score ($p=0,014$) und beim Apgar nach 5 min ($p=0,002$) sind signifikante Unterschiede erkennbar. Im Hinblick auf das Geschlecht, Amnioninfektionssyndrom, Alter der Mutter, SSW bei Geburt, pH-Wert des Nabelschnurblutes und Geburtsgewicht sind keine Signifikanzen zu ermitteln.

Eine bronchopulmonale Dysplasie, definiert als ein über den 28. LT bestehender Sauerstoffbedarf, bestand bei 17 der 50 überlebenden Frühgeborenen (34%). Hinsichtlich des Geschlechtes, Alter der Mutter, Latenzzeit, Apgar Wert nach 5 min und dem pH-Wert des Nabelschnurblutes, ließen sich keine Signifikanz zur BPD feststellen.

Zwischen IVH ($p=0,011$), einem persistierenden Ductus arteriosus ($p=0,009$) und einem RDS ($p=0,014$) und dem Auftreten einer BPD zeigten sich signifikante Unterschiede. Wenn eine primäre Sepsis vorlag ($p=0,023$) und je geringer die SSW bei Geburt ($p=0,014$) war, desto eher kam es zu einer bronchopulmonalen Dysplasie.

Bei der Untersuchung der IL-6 Werte zur 12 h nach der Geburt, bei Cutt off $>100\text{pg/ml}$ und $>25\text{pg/ml}$, zeigten sich keine Signifikanzen im Hinblick auf eine BPD.

4.2.6 Gastrointestinaltrakt

Nekrotisierende Enterokolitis

Eine Komplikation aus dem Gastrointestinaltrakt, die im untersuchten Kollektiv vorkam, ist eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), welche in drei Stadien eingeteilt wird (Stadium I: abdominelle Distension; Stadium II : Intoxikation und Störung der vitalen Funktionen; Stadium III : Komplikationen, wie Peritonitis oder Perforation (Waldschmidt, 1990). Die verschiedenen Schweregrade werden klinisch und radiologisch ermittelt (Obladen, 2001).

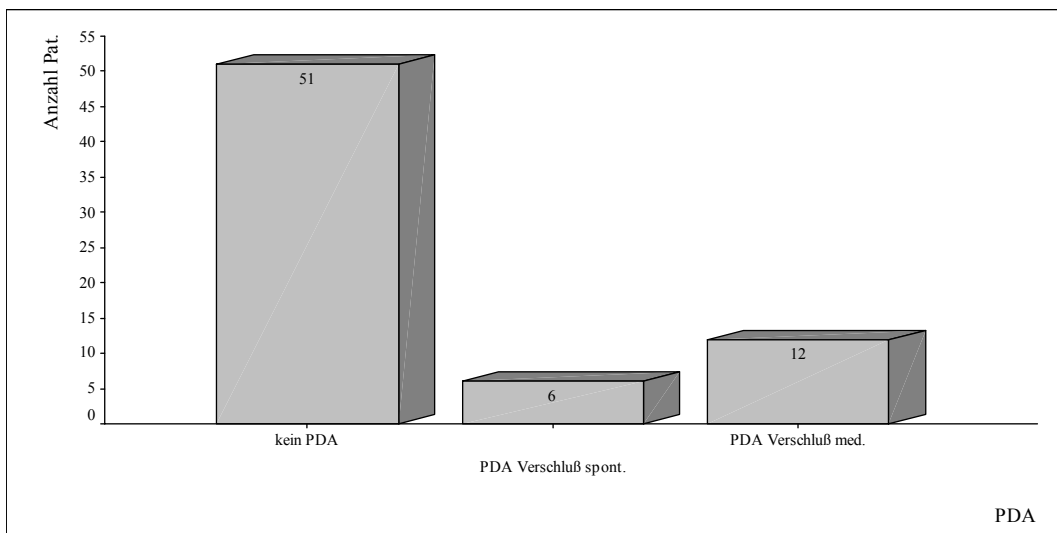
5 der 69 Frühgeborenen (7,2%) mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW hatten diese Darmkomplikation. Von diesen 5 Kindern gehörten vier zu den Überlebenden und ein Kind zu den Verstorbenen.

Vier der fünf Erkrankten wiesen eine NEC im Stadium I und ein Frühgeborenes eine NEC im Stadium II auf. Bei dem verstorbenen Kind lag Stadium I der nekrotisierenden Enterokolitis vor. Bei keinem der Patienten mit einer nekrotisierenden Enterokolitis wurde eine operative Intervention durchgeführt.

4.2.7 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Ein PDA fand sich bei 18 der 69 Frühgeborenen (26,1%) mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW. Bei 6 Patienten, bei denen ein persistierender Ductus arteriosus vorlag, verschloss er sich später ohne Therapie. Bei 12 der Patienten mit PDA (n=18) ist eine medikamentöse Therapie mit Indometacin erfolgreich vorgenommen worden. Eine operative Therapie durch Ligatur des PDA war in keinem Fall notwendig.

Abb. 16: Häufigkeit eines PDA und dessen Therapie; Verschluss spontan oder nach medikamentöser Therapie mit Indometacin; Gesamtkollektiv n=69



Tab. 17: Mittelwertevergleich und Häufigkeit einzelner Schwangerschaftsparameter und Erkrankungen im Bezug auf PDA; Gesamtkollektiv n=69 (Kollektive der Erkrankten in der Tabelle angegeben); Signifikanzen errechnet mit Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher

| | <i>PDA</i> | | <i>p</i> |
|--------------------------------|------------|-------------|----------|
| | <i>ja</i> | <i>nein</i> | |
| SSW bei Geburt | 26,0 | 29,1 | 0,0005 |
| SSW bei PROM | 20,1 | 21,7 | 0,032 |
| Geburtsgewicht in g | 735,9 | 1191,8 | 0,0001 |
| CRIB-Score | 10,8 | 6,9 | 0,018 |
| Apgar 5 min | 7,7 | 7,4 | 0,933 |
| Verstorbene FG (n=19) | 4 | 15 | 0,761 |
| RDS (n=48) | 15 | 33 | 0,233 |
| AIS (klinisch) (n=21) | 4 | 17 | 0,553 |
| Lungenhypoplasie(n=10) | 1 | 9 | 0,274 |
| IVH (n=26) | 13 | 13 | 0,001 |
| Primäre Sepsis (n=31) | 13 | 18 | 0,012 |
| BPD* (n=17) | 9 | 8 | 0,009 |
| IL-6 >100pg/ml (12h) | 3 | 5 | 1,000 |
| IL-6 > 25pg/ml (12h) | 5 | 9 | 1,000 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

Tabelle 17 verdeutlicht, dass die SSW bei Geburt und die SSW bei vB Einfluss auf den Ductus arteriosus haben. Je eher die Geburt ($p=0,0005$) und je früher der vorzeitige Blasensprung stattfand ($p=0,032$), desto höher war das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus. Auch zwischen IVH, der Neugeborenenensepsis und der später auftretenden BPD zeigten sich Signifikanzen ($p=0,001$; $p=0,012$; $p=0,009$). Beim Geburtsgewicht und CRIB-Score sind signifikante Unterschiede zu erkennen ($p=0,0001$; $p=0,018$). Es gab keine erkennbaren Signifikanzen im Hinblick auf das Geschlecht, die Mortalität, RDS, AIS, Lungenhypoplasie, Apgar oder Laborparameter des Blutes. Bei der Untersuchung der IL-6 Werte 12 h nach der

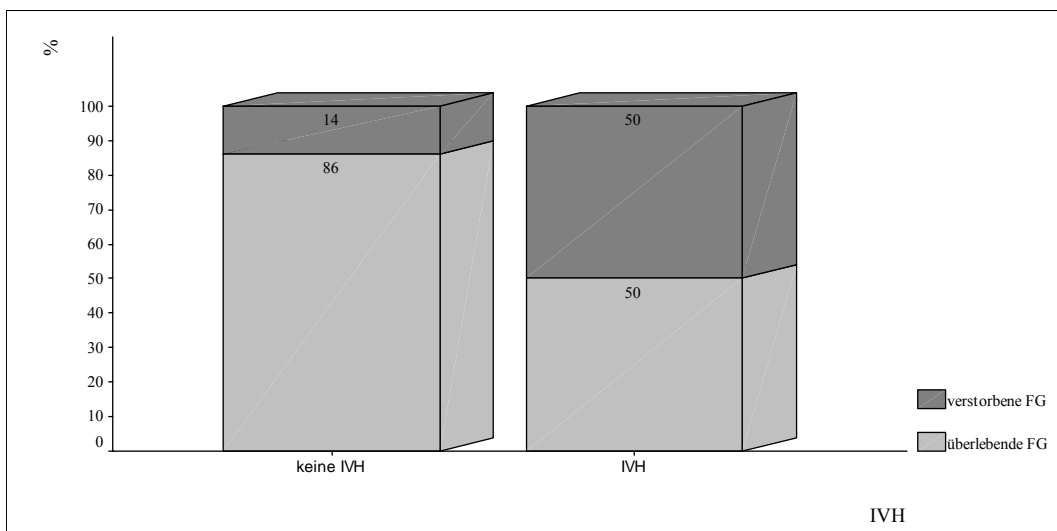
Geburt, bei Cutt off $>100\text{pg/ml}$ und $>25\text{pg/ml}$, zeigten sich keine Signifikanzen im Hinblick auf einen PDA.

4.2.8 Intraventrikuläre Blutungen

Zu den in unserem Kollektiv auftretenden zerebralen Schädigungen gehört die intraventrikuläre Hirnblutung, die bei 26 der 69 der Patienten (37,7%) auftrat. Eine periventrikuläre Leukomalazie wurde bei keinem der 69 Frühgeborenen beschrieben.

13 der 26 der Patienten (50%) mit einer IVH im Verlauf verstarben, wohingegen die Mortalität in der Gruppe der Frühgeborenen ohne IVH deutlich geringer war. Von den 43 Patienten ohne eine Hirnblutung verstarben 6 der Patienten (13,95%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p=0,002$). Die Abbildung 17 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen einer Hirnblutung und der Mortalität.

Abb. 17: Prozentuale Darstellung der Mortalität beim Vorliegen einer IVH in den ersten vier Lebenswochen bei Frühgeborenen ($n=69$) nach Blasensprung vor vollendeten 24 SSW



Betrachtet man die Ausprägung der intraventrikulären Hirnblutung von Grad I bis Grad III+ bei den 26 Patienten mit IVH, so zeigt sich, dass bei 12 Patienten eine Blutung Grad I oder Grad II und bei 14 Frühgeborenen eine Blutung Grad III oder Grad III+ auftrat. Bei Frühgeborenen mit der Hirnblutung Grad III oder Grad III+ lag die Mortalität signifikant höher ($p=0,047$) als bei denen mit einer weniger ausgeprägten Hirnblutung. Tabelle 18 und Abbildung 18 verdeutlichen den Zusammenhang zwischen Ausprägung der IVH (Grad I bis III+) und der Mortalität.

Tab. 18: Häufigkeit und Verteilung der Ausprägung, eingeteilt von Grad I bis III+, einer intraventrikulären Hirnblutung (IVH) bei 69 Frühgeborenen nach vB vor vollendeten 24 SSW

| <i>IVH</i> | <i>n=69</i> | <i>%</i> | <i>Kumulierte %</i> |
|------------------|-------------|----------|---------------------|
| keine IVH | 43 | 62,3 | 62,3 |
| Grad I | 5 | 7,2 | 69,6 |
| Grad II | 7 | 10,1 | 79,7 |
| Grad III | 10 | 14,5 | 94,2 |
| Grad III+ | 4 | 5,8 | 100,0 |

Abb. 18: Mortalität mit und ohne intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) aufgeteilt nach deren Ausprägung von Grad I bis III+; Gesamtkollektiv $n=69$ Patienten nach vB vor vollendeten 24 SSW; Signifikanzen: IVH Grad I/II vs. Grad III/ III+ $p=0,047$; IVH gesamt vs. keine IVH $p=0,062$ (Mann-Whitney-U-Test)

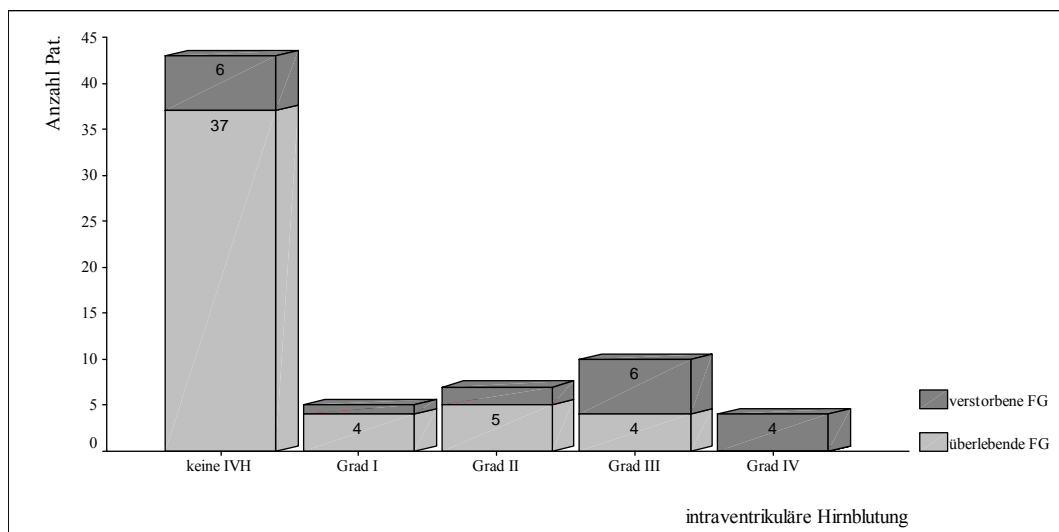


Tabelle 19 vergleicht die Häufigkeiten und Mittelwerte verschiedener Schwangerschaftsparameter und Erkrankungen in Bezug auf eine IVH. Hierbei war der CRIB-Score bei Patienten mit einer IVH vs. keine IVH signifikant wahrscheinlicher erhöht (MW: 12 vs. 5,4; $p=0,001$). Das Geburtsgewicht war ebenfalls signifikant niedriger bei Patienten mit einer Blutung, gegenüber denen ohne eine solche IVH ($p=0,004$). Es bestehen Signifikanzen zwischen Hirnblutungen und PDA ($p=0,001$), einer Neugeborenenensepsis ($p=0,0001$) und einer BPD ($p=0,011$). Kinder, bei deren Müttern ein AIS nach der klinischen Definition während der Schwangerschaft vorlag, hatten eine erhöhte IVH Gefahr ($p=0,001$). Es zeigte sich je geringer die SSW bei Geburt und je kürzer die Latenzzeit war, desto häufiger kam es zu einer IVH ($p=0,0002$; $p=0,009$). Die Verteilungen, Mittelwerte und Signifikanzen sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

Tab. 19: IVH Häufigkeiten und Mittelwertevergleich in Bezug auf verschiedene Schwangerschaftsparameter und Erkrankungen; Gesamtkollektiv $n=69$; Signifikanz wurde mit dem exakten Test nach Fisher und dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt

| | <i>IVH</i> <i>n=26</i> | <i>Keine IVH</i> <i>n=43</i> | <i>Gesamt</i> <i>n=69</i> | <i>p</i> |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------|
| Verstorben | 13 (50%) | 6 (14 %) | 19 (27,5%) | 0,002 |
| CRIB-Score | 12 \pm 4,6 | 5,4 \pm 5,6 | 7,9 \pm 6,1 | 0,001 |
| GG in g | 879 \pm 371,5 | 1189,9 \pm 463,4 | 1073 \pm 454,3 | 0,004 |
| PDA | 13 (50%) | 5 (11,6) | 18 (26%) | 0,001 |
| Primäre Sepsis | 19 (73,1%) | 12 (27,9%) | 31 (44,9%) | 0,001 |
| AIS | 19 (44,2%) | 2 (7,7%) | 21 (30,4%) | 0,001 |
| BPD * | 11 (42,3%) | 6 (14%) | 17 (24,6%) | 0,011 |
| LZ in Tagen | 40,0 \pm 32,8 | 63,8 \pm 35,3 | 54,8 \pm 36 | 0,009 |
| SSW Geburt | 26,1 \pm 2,4 | 29,0 \pm 3,2 | 27,9 \pm 3,2 | 0,001 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

Eine Übersicht derjenigen Risiken, die mit einer intraventrikulären Blutung bzw. mit einer schweren IVH (Grad III und Grad III+) assoziiert sind, bietet die Darstellung der Odds-Ratio in den Tabellen 20 und 21. Die Odds-Ratio besagt für die einzelnen Risiken, um welchen Faktor die Wahrscheinlichkeit einer IVH bzw. schweren IVH ansteigt, wenn das Risiko vorhanden ist, im Vergleich zu Kindern, bei denen es nicht vorhanden ist.

Tab. 20: Intraventrikuläre Blutungen (IVH) in der Gesamtgruppe n=69 bezogen auf Schwangerschaftsparameter, Erkrankungen und Blutwerte der FG; angegeben sind Odds-Ratio, 95% KI und Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test oder exakter Test nach Fisher; CRP: n=58; IL-6: n= 26; Nabelschnurblut pH-Wert: n=57)

| <i>Parameter</i> | <i>Grenzwert</i> | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
|------------------------|------------------|-------------------|---------------|----------|
| Geburtsgewicht | ≤1000g | 7,6 | 2,27 - 25,50 | 0,004 |
| Gestationsalter | ≤29 SSW | 0,09 | 0,02 - 0,36 | 0,001 |
| Latenzzeit | <4 Wochen | 0,22 | 0,06 - 0,79 | 0,018 |
| CRIB-Score | <9 | 8,96 | 2,93 - 27,44 | 0,001 |
| AIS | klin. Diagnose | 7,90 | 1,49 - 41,95 | 0,001 |
| Primäre Sepsis | Vorhanden | 7,01 | 2,35 - 20,92 | 0,001 |
| PDA | Vorhanden | 5,82 | 1,24 - 27,30 | 0,001 |
| BPD* | Vorhanden | 4,52 | 1,42 - 14,50 | 0,011 |
| RDS | Vorhanden | 3,6 | 1,05 - 12,28 | 0,03 |
| Apgar 5 min | <7 | 0,81 | 0,30 - 2,18 | 0,432 |
| CRP 24h | > 5 mg/dl | 3,0 | 0,74 - 12,17 | 0,112 |
| IL-6 12h | > 100 pg/ml | 5,5 | 0,84 - 36,20 | 0,602 |
| IL-6 12h | > 25 pg/ml | 3,6 | 0,71 - 18,25 | 0,50 |
| NS-pH-Wert | > 7,1 | 0,486 | 0,03 - 5,23 | 0,673 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

Tab. 21: Intraventrikuläre Blutungen (IVH) nach Grad I bis III+ in der Gesamtgruppe n=69 bezogen auf Schwangerschaftsparameter, Erkrankungen und Blutwerte der FG; angegeben sind Odds-Ratio, 95% KI und Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test oder exakter Test nach Fisher; CRP: n=58; IL-6: n= 26; Nabelschnurblut pH-Wert: n=57).

| <i>Parameter</i> | <i>Grenzwert</i> | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
|------------------------|------------------|-------------------|---------------|----------|
| Geburtsgewicht | ≤1000g | 2,25 | 0,42 - 12,09 | 0,429 |
| Gestationsalter | ≤29 SSW | 1,83 | 0,15 - 25,15 | 1,0 |
| Latenzzeit | <4 Wochen | 0,40 | 0,08 - 1,94 | 0,431 |
| CRIB-Score | <9 | 1,83 | 0,32 - 10,57 | 0,665 |
| AIS | klin. Diagnose | 1,18 | 0,07 - 21,18 | 1,0 |
| Primäre Sepsis | Vorhanden | 1,83 | 0,32 - 10,58 | 0,665 |
| PDA | Vorhanden | 0,54 | 0,11 - 2,55 | 0,695 |
| BPD* | Vorhanden | 0,56 | 0,115 - 2,68 | 0,692 |
| RDS | Vorhanden | 4,33 | 0,39 - 48,61 | 0,306 |
| Apgar 5 min | <7 | 0,93 | 0,62 - 1,40 | 0,453 |
| CRP 24h | > 5 mg/dl | 2,0 | 0,28 - 14,20 | 0,646 |
| IL-6 12h | > 100 pg/ml | 9,99 | 0,65 - 154,36 | 0,242 |
| IL-6 12h | >2 5 pg/ml | 0,80 | 0,08 - 8,47 | 1,0 |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

Zur Untersuchung der Frage nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten des Todes der Frühgeborenen wurden die Faktoren Geburtsgewicht, Gestationsalter, Latenzzeit, CRIB-Score, Amnioninfektionssyndrom, Primäre Sepsis, persistierender Ductus arteriosus, Atemnotsyndrom (RDS), Apgar 5 min, Leukozytenzahl >10.000/μl, CRP zur 24h nach Geburt im Serum > 5mg/l und IL-6 zur 12h nach Geburt > 100 pg/ml in einem schrittweisen logistischen Regressionsmodell untersucht (Tabelle 22). In diesem Modell waren die Variablen CRIB-Score, Amnioninfektionssyndrom und persistierender Ductus arteriosus unabhängig prädiktiv für das Auftreten des Todes (Tab 23: CRIB-Score: Odds-Ratio: 9,56; 95% KI: 2,41 – 37,89; p=0,001; AIS: Odds-Ratio:12,35; 95% KI: 1,63 – 93,56; p=0,015; PDA: Odds-Ratio:11,41; 95% KI: 2,34-56,18; p=0,003).

Kein Zusammenhang zeigte sich bei der Betrachtung von Geschlecht, Geburtsgewicht, Apgar Wert, pH-Wert der Nabelschnurarterie und/oder Lungenreife vor Geburt.

Außerdem ließ sich kein Zusammenhang zwischen IVH und dem gehäuften Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis, RDS, Oligohydramnion, dem Alter der Mutter bei Geburt, der SSW zum Zeitpunkt des vB und den Therapien mit Antibiotika, Kortikoiden, Indometacin und Surfactant nachweisen. Bei der Untersuchung der IL-6 Werte 12 h nach der Geburt, bei Cutt off >100pg/ml und >25pg/ml, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine IVH vs. schwere IVH.

Abb. 22: Unabhängige prädiktive Faktoren für das Auftreten des Todes eines Frühgeborenen nach vB vor vollendeten 24 SSW bezogen auf IVH; Multivariantes logistisches Modell (stufenweise logistische Regression; p mit Mann-Whitney-U-Test oder exakter Test nach Fisher ermittelt; n=69; CRP: n=58; IL-6: n=26; Nabelschnur pH: n= 57)

| <i>Variabel</i> | <i>Uni-faktoriell</i> <i>p</i> | <i>Multifaktoriell stufenweise logistische Regression</i> | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---|---------------|--------------|
| | | <i>Odds-Ratio</i> | <i>95% KI</i> | <i>p</i> |
| Geburtsgewicht | 0,004 | | | |
| Gestationsalter | 0,001 | | | |
| Latenzzeit | 0,018 | | | |
| CRIB-Score | 0,000 | 9,56 | 2,41 - 37,89 | 0,001 |
| Leukozytenzahl | 0,347 | | | |
| CRP >5mg/l | 0,112 | | | |
| NS-Blut-pH | 0,673 | | | |
| IL-6 >100pg/ml | 0,602 | | | |
| AIS | 0,001 | 12,35 | 1,63 - 93,56 | 0,015 |
| Primäre Sepsis | 0,000 | | | |
| PDA | 0,001 | 11,41 | 2,34 - 56,18 | 0,003 |
| BPD* | 0,011 | | | |
| RDS | 0,030 | | | |

(*O₂ Bedarf > 21% am d 28)

4.2.9 Gelenkkontrakturen /orthopädische Erkrankungen

Gelenkkontrakturen bei Geburt nach vB vor vollendeten 24 SSW traten bei 8 der 69 Patienten (11,6%) und Hämatome bei 5 der 69 Frühgeborenen (7,2%) auf. Es konnten keine Signifikanzen im Hinblick auf Oligo- oder Anhydramnion, SSW bei Geburt, Latenzzeit zwischen vB und Geburt oder SSW bei PROM gefunden werden.

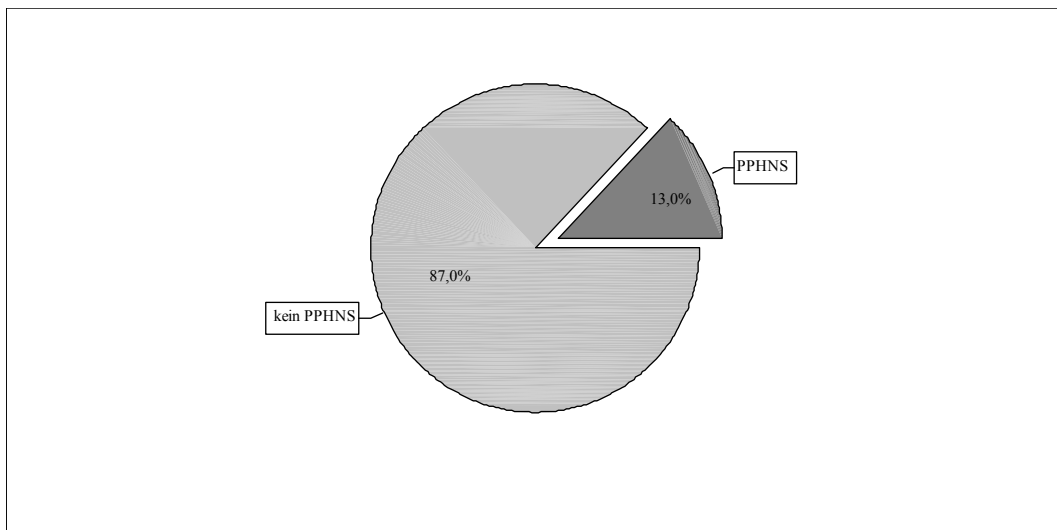
Tab. 23: Orthopädische Erkrankungen und Gelenkfehlstellung nach vB vor vollendeten 24 SSW; Gesamtkollektiv n=69; orthopädische Erkrankungen und Kontrakturen bei n=8 Patienten

| <i>Patienten mit orthopädischen Erkrankungen und Gelenkkontrakturen (n=10)</i> | <i>Art der Erkrankungen und Kontrakturen</i> |
|--|---|
| Pat. Nr. 4 | Skoliose, Hüftdysplasie und Beinefehlstellung bds. |
| Pat. Nr. 13 | Linksrotierte, fixierte Beinefehlstellung bds., Beine hochgeschlagen |
| Pat. Nr. 29 | Skoliose, Arthrogyrosis multiplex |
| Pat. Nr. 31 | Fehlstellung, Deformität aller Extremitäten und des Gesichts, endständige Kontraktur der großen Gelenke bds. |
| Pat. Nr. 38 | Hüftverknöcherungsverzögerung Typ II a bds. |
| Pat. Nr. 46 | Fehlstellung, Deformität und Verbiegung der Beine bds. |
| Pat. Nr. 50 | Hüftluxation links, kongenitaler Klumpfuß III°; Kontraktur der Hüfte und des Knies mit Abduktions- bzw. Streckhemmung |
| Pat. Nr. 55 | Hüftverknöcherungsverzögerung Typ II a bds. |

4.2.10 Persistierende pulmonale Hypertension

Bei 9 der 69 Frühgeborenen (13 %) nach vB vor vollendeten 24 SSW stellte sich eine persistierende pulmonale Hypertension (PPHNS) ein (siehe Abbildung 18). Alle diese 9 Patienten wurden mit NO behandelt. Es konnten keine Signifikanzen im Hinblick auf Oligo- oder Anhydramnion, SSW bei Geburt, Latenzzeit, SSW bei PROM, AIS, RDS, BPD, Geschlecht, Mortalität, Laborparametern, Geburtsgewicht, Apgar-Wert nach 5min oder CRIB-Score gefunden werden.

Abb. 19: Häufigkeit einer persistierenden pulmonalen Hypertension (PPHNS) bei 69 Frühgeborenen nach vB vor vollendeten 24 SSW



5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, die neonatale Morbidität und Mortalität lebend geborener Patienten nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW zu untersuchen.

In den letzten Jahren sind zur Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung vor der 24. SSW eine Reihe an Studien erstellt worden (Dewan and Morris, 2001; Dinsmoor et al., 2004; Falk et al., 2004; Hadi et al., 1994; Lindner et al., 2002; Nourse and Steer, 1997; Scholz et al., 2002; Shumway et al., 1999; Xiao et al., 2000).

Es gibt in diesen einigen Unterschiede in den Zielsetzungen, den untersuchten Parametern, den Ein- und Ausschlusskriterien und im Patientenkollektiv. Dewan und Morris. (2001) geben einen Überblick über Studien aus dem Zeitraum 1978 bis 1994, welche sich mit dem outcome Frühgeborener nach vorzeitigem Blasensprung befassen. Hier werden vor allem Totgeburten, neonatale und perinatale Mortalität miteinander verglichen (Dewan and Morris, 2001). Auf Morbidität wird in diesem Vergleich nicht eingegangen. Falk et al. (2004) und Scholz et al. (2002) beschreiben in ihren Studie ebenfalls in erster Linie die Latenzperiode, die Antibiotikagabe während der Schwangerschaft, die Inzidenz einer Amnioninfektion und die Mortalität. Neonatale Morbidität wird nicht untersucht (Falk et al., 2004; Scholz et al., 2002).

Bei Dinsmoor et al. (2004), Nourse et al. (1997) und Shumway et al. (1999) schließen die Untersuchungen sowohl den Zeitraum vor der Geburt, als auch die neonatale Morbidität und Mortalität mit ein. Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten gehen mit in die Studie mit ein.

Die vorliegende Studie untersucht wie auch die Studien von Lindner et al. (2002), Xiao et al. (2000), Hadi et al. (1994) in erster Linie die neonatale und perinatale Morbidität und Mortalität.

Die unterschiedliche Fokussierung auf einzelne Schwerpunkte macht einen genauen Vergleich der Studien unabdingbar. So unterscheiden sich die beschriebenen Morbiditätsraten und Mortalitätsraten deutlich, weil die Ein- und Ausschlusskriterien sich unterscheiden.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen insbesondere pulmonale und cerebrale Erkrankungen, deren Ursachen und Folgen. Es zeigte sich, dass 69,6% der 69 Frühgeborenen an einem Atemnotsyndrom litten und dieses signifikant mit einer erhöhten Mortalität einherging.

Auch eine intraventrikuläre Hirnblutung, welche bei 37,7% der 69 Frühgeborenen auftrat hatte einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität. Es wurde der Zusammenhang

zwischen dem Zeitpunkt der Ruptur der Eihäute, der Latenzzeit und der Frühgeburtlichkeit untersucht. Weiterhin wurden die Zusammenhänge zwischen dem Amnioninfektionssyndrom und der neonatalen Morbidität nachgeprüft. Das Auftreten von Infektionen in der Schwangerschaft verschlechterte die Prognose der Frühgeborenen deutlich.

Diese Studie hat gezeigt, dass neben einem niedrigen Gestationsalter bei Geburt und der damit verbundenen funktionellen Unreife des Frühgeborenen die Infektion einen entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat.

Wir konnten zeigen, dass orthopädische Erkrankungen und Kontrakturen bei Oligo- bzw. Anhydramnion nur eine untergeordnete Bedeutung haben.

Methodenkritik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie. Es sind einige Anmerkungen zur Methodik im Folgenden zu machen. In die Patientenauswahl kamen nur solche Patienten nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW, welche lebend nach 23+6 SSW geboren wurden. Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche vor vollendeten 24 SSW gingen nicht in die Studie mit ein, da die Daten nicht vollständig retrospektiv zu ermitteln waren oder fehlten.

Weiterhin wurde nicht zwischen spontanen vorzeitigem Blasensprung und einem durch invasive Diagnostik verursachten Blasensprung unterschieden, da dieses gemäß der Dokumentation in den mütterlichen Akten retrospektiv nur unzureichend zu ermitteln war.

Da die Prognose in Hinblick auf Morbidität und Mortalität des Patienten nach Blasensprung im Rahmen einer Amniozentese signifikant besser als nach spontanem Blasensprung ist, sollte dieses bei den vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt werden (Borgida et al., 2000).

Einige Parameter der Auswertung sind nicht konstant im untersuchten Kollektiv erhoben worden. Hierzu zählen insbesondere die Entzündungsparameter wie CRP und IL-6 Werte.

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus verschiedenen Diagnosedefinitionen von Erkrankungen. Sowohl die Diagnose des Amnioninfektionssyndroms, als auch die der Lungenhypoplasie sind in dieser Studie klinisch gestellt worden. Die sichere Diagnosestellung anhand von Plazentahistologien konnte aufgrund unzureichender Datenmengen nicht erfolgen. Uns lagen nur 17 Plazentahistologien und 2 Autopsieberichte vor und somit haben wir uns an den klinischen Parametern zur Diagnosefindung orientiert. Es konnten auch keine signifikanten

Zusammenhänge zwischen der klinisch gestellten Diagnose AIS und der histologischen gefunden werden.

5.1 Daten der Mütter

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie sind auf der maternalen Seite im Gegensatz zu denen der Kinder deskriptiver Art. Die Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW waren im Median 32 Jahre alt, 17 von diesen waren Erstgravidae und 27 Erstparae. 75% der Schwangeren hatten eine Einlings- und 25% eine Mehrlingsschwangerschaft. Für die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten in Deutschland kann die Hellinregel herangezogen werden (Fellman and Eriksson, 1990). Hiernach ist das Verhältnis von Einlings- zu Zwillingschwangerschaften 1: 85, zu Drillingschwangerschaften 1:85² und zu Vierlingschwangerschaften 1:85³. Durch künstliche Befruchtung und Hormonbehandlungen hat die Rate an Mehrlingsschwangerschaften zugenommen.

Die mediane Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt betrug 53 Tage. In vergleichbaren Studien wurden Latenzzeiten zwischen ein und 14 Tagen beobachtet (Lindner et al., 2002; Morales and Talley, 1993; Nourse and Steer, 1997; Scholz et al., 2002). Die große Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und den der angeführten Studien ist darauf zurückzuführen, dass in unsere Studie nur die Patienten eingeschlossen wurden, welche nach der 24 SSW lebend geboren wurden. Spontanaborte oder Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von Komplikationen, wie ein Amnioninfektionssyndrom, gingen nicht mit ein. Lindner et al. betrachten in Ihrer Studie ebenfalls nur Patienten, welche nach der 24 SSW lebend geboren wurden und finden in Ihrer Untersuchungsgruppe (n=19) eine mediane Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt von 63 Tagen (Lindner et al., 2002; Morales and Talley, 1993; Xiao et al., 2000). Wenn man die Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche mit einbezieht, so kommen Lindner et al. beim gleichen Patientenkollektiv auf eine mediane Latenzzeit von 14 Tagen (Lindner et al., 2002).

Eine häufige Komplikation der bestehenden Schwangerschaft nach vorzeitigem Blasensprung ist das Amnioninfektionssyndrom (Nourse and Steer, 1997; Scholz et al., 2002). Dieses wurde in unserer Untersuchung, entsprechend einer klinischen Definition bei 30,4% der Schwangeren klinisch diagnostiziert. Die eindeutige Diagnose eines AIS kann nur durch die histologischen Ergebnisse der Plazentahistologien gestellt werden (Wu, 2002). Es liegen nur 17

Plazentahistologien vor, durch die die klinische Diagnose nicht signifikant bestätigt werden konnte. 20 der 69 Schwangeren wurden antibiotisch pränatal behandelt, dieses sind 29% des Gesamtkollektives. Betrachtet man den Einfluss der pränatalen Antibiotikagabe auf die Mortalität, so zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede sind in Bezug auf die Senkung der primären Sepsis des Frühgeborenen ermittelt worden. Bestätigt wird dieses durch die Studien von Ahr et al. (Ahr et al., 1997) für Patientinnen mit frühem vorzeitigem Blasensprung, die bei einer prophylaktischen Antibiotikagabe keinen Vorteil für Schwangere und Feten zeigen konnte. Morales et al. (1989) untersuchten den Einfluss von prophylaktischen Ampicillingaben mit und ohne Lungenreifungsinduktion bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung, wobei eine prolongierte Antibiotikagabe bis zur Geburt Schwangeren mit positiver zervikaler Bakterienkultur vorbehalten war (Morales et al., 1989). Sie fanden im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede der Latenzzeit oder der mütterlichen bzw. neonatalen Infektmorbidität. Kenyon et al. (2003) und Xiao et al. (2000) kommen zu anderen Ergebnissen. In diesen Studien wird der signifikante positive Einfluss einer antibiotischen Therapie auf die pränatale Infektionen und Mortalität herausgestellt. Weitere Studien müssen in der Zukunft folgen um diese Diskrepanz der angeführten Studien zu klären.

Eine Tokolyse- und Glukokortikoidtherapie kamen 85,5% bzw. 81,2% der Frühgeborenen zu, um die Schwangerschaftsverlängerung und Lungenreifung positiv zu beeinflussen (Kuhn, 1990). Einen signifikant messbaren Vorteil dieser pränatalen Therapie wurde nicht erbracht. Auch Nourse et al. (1997) finden keinen positiven Effekt auf RDS, IVH/PVL oder der Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt.

Das eine tokolytische Behandlung und damit eine Verlängerung der Schwangerschaft einen positiven, wenn auch nicht messbaren Vorteil hat, liegt jedoch auf der Hand. Aufgrund der Nebenwirkung einer tokolytischen Therapie sollte diese auch nur eingesetzt werden, wenn Wehentätigkeit vorliegt. Durch eine Prolongation der Schwangerschaft, können sowohl die allgemeine Reife, als auch die pulmonale Situation des Feten verbessert werden. (Botet et al., 1994; DiFiore and Wilson, 1994; Merenstein and Weisman, 1996). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei einer Prolongation der Schwangerschaft die Gefahr einer Amnioninfektion steigt. Regelmäßige Amniozentesen und Messung der Glucose im Fruchtwasser sind bei einer Prolongation zum Ausschluss eines AIS angezeigt.

5.2 Daten der Kinder

5.2.1 CRIB-Score

In einigen Studien wird der Einsatz von Punktesystemen empfohlen, um eine Aussage über ein bestehendes Risiko für neonatale Morbidität und Mortalität treffen zu können (Rautonen et al., 1994; Richardson et al., 1993). In unserem Kollektiv wurden der CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies) erhoben. Dieser Score wurde ermittelt, um das Mortalitätsrisiko für Frühgeborene zu beschreiben (Rautonen et al., 1994). In unserer Studie hatten verstorbene Kinder im Durchschnitt eine signifikant höhere Punktzahl (ca.13 Punkte) als die Überlebenden (ca. 6 Punkte).

Legt man als Grenzwert eine Punktzahl von 9 zugrunde, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Punktzahl im CRIB-Score und einem Atemnotsyndrom (RDS). Ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen CRIB-Score und einer intraventrikulären Blutung (Rautonen et al., 1994; Richardson et al., 1993).

5.2.2 Mortalität

Die Mortalität im untersuchten Kollektiv betrug 27,5%. In vergleichbaren Studien ermittelt Morales et al. (1993) eine Sterblichkeit von 60 % und Xiao et al. (2000) berichtet von einer Mortalität von 43%. Auch Dinsmoor et al. (2004), Farooqui et al. (1998) und Nourse et al. (1997) kommen mit einer Sterblichkeit von 53%, 57% und 43% zu einer höheren Sterblichkeit.

Die Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass in unserem Kollektiv Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von Oligohydramnion, Amnioninfektionssyndrom und sonographischen Anhalt für Lungenhypoplasie nicht in die Studie mit eingingen.

Die hohe Diskrepanz beschreibt auch Scholz et al. (2002). Die neonatale Überlebensrate nach vorzeitigem Blasensprung nach Amniozentese wird mit 78% bis 100% in der Literatur angegeben (Scholz et al., 2002).

Die Mortalitätsrate von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und einem Gestationsalter zwischen 25. SSW und 29. SSW ohne vorzeitigem Blasensprung liegt in einer Studie von Bartels et al. (2005) mit einer Population von 1623 Patienten deutlich niedriger bei 12,1 % (Bartels et al., 2005).

Unsere Studie zeigt, dass ein vorzeitiger Blasensprung vor der 24. SSW die Mortalität signifikant beeinflusst und widerspricht Morales et al. und Lindner et al. in ihren Studien, welche im wesentlichen die Frühgeburtlichkeit für die Mortalität verantwortlich machen (Lindner et al., 2002; Morales and Talley, 1993).

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Mortalität. Im Median war das Geburtsgewicht der verstorbenen Patienten um 347g leichter als bei den Überlebenden. Zur Beurteilung der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren wurde eine stufenweise multifaktorielle logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich, dass das Gestationsalter unabhängig von den anderen untersuchten Parametern assoziiert war mit der Mortalität im untersuchten Kollektiv.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Studien von Xiao et al. (2000) und Morales et al. (1993).

Neben dem Geburtsgewicht zeigten sich auch im Hinblick auf die Latenzzeit signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten. Bei den 69 Frühgeborenen der vorliegenden Studie steigt das Mortalitätsrisiko an je kürzer die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt war. Dieser Zusammenhang wird durch andere Studien nicht unterstützt (Lindner et al., 2002; Morales and Talley, 1993; Xiao et al., 2000). Morales et al. (1993) berichten über einen medianen Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs von 21,1 SSW bei den Verstorbenen gegenüber 23,5 SSW bei den Überlebenden. Ähnliche Ergebnisse sind bei Xiao et al. (2000) zu finden, die den Zeitpunkt des vB mit 20,4 SSW (Verstorbene) bzw. 22,6 SSW (Überlebende) angeben.

Die Diskrepanz zwischen unserer Studie und der Literatur ist damit zu erklären, dass bei vorzeitigem Blasensprung kleiner 20 SSW sich die Schwangeren eher für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden haben, als bei vorzeitigem Blasensprung im Zeitraum 20-24 SSW. In unserer Studie wurden die Schwangerschaftsabbrüche bei vorzeitigem Blasensprung und Totgeburten nicht berücksichtigt.

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Mortalitätsunterschiede im untersuchten Kollektiv (n=69), wie in der Studie von Merz et al. (1989) gefunden.

Eine signifikant erhöhte Mortalität der Patienten in unserem Kollektiv bestand vor allem bei Frühgeborenen deren Mütter in der Schwangerschaft ein Amnioninfektionssyndrom oder eine primäre Neugeborenenensepsis, ein Atemnotsyndrom oder eine intraventrikulärer Hirnblutung

aufwiesen. Dieses wird durch Hadi et al. (1994), Morales et al. (1993), Lindner et al. (2002), Nourse et al. (1997), Dinsmoor et al. (2004) und Xiao et al. (2000) bestätigt.

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g oder einem Gestationsalter von weniger als 35. SSW erleiden in 12% bis 38% eine intrakranielle Hirnblutung (Vergani et al., 2000; Volpe, 1989; Xiao et al., 2000). Insgesamt entwickelten in unserem Kollektiv (n=69) 37% der Frühgeborenen eine IVH. Morales und Talley (1993) beschreiben eine Rate von 42% und Gibmeier und Jorch (1996) beschreiben eine nur halb so hohe Inzidenz von 22% einer IVH bei Frühgeborenen nach einem frühen vorzeitigen Blasensprung (Gibmeier and Jorch, 1996). In der Studie von Gibmeier und Jorch werden jedoch nur die IVH Grad III und III+ ausgewiesen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Rate an IVH in unserer Studie die in der Literatur beschriebene Inzidenz stützt. In unserem Kollektiv verstarben 71,4 % der Frühgeborenen mit einer IVH im Stadium III und III+. Dieses stellt eine signifikant höhere Sterblichkeit bei einer schweren IVH im Stadium III und III+ gegenüber einer IVH im Stadium I und II dar. Wir konnten somit die Ergebnisse nach Papile et al (Papile et al., 1978) bestätigen. Diese zeigen, dass schwere Hirnblutungen im Stadium III oder III+ mit einer hohen Mortalität verbunden sind. Im Vergleich erscheint der Parameter Tod und/oder IVH III° besser, da bei IVH GRAD III+ teilweise auch aktiv die Therapie beendet wird.

Unserer Studie zeigt, dass die Verhinderung eines Amnioninfektionssyndroms und die Prolongation der Schwangerschaft und damit die Senkung von pulmonalen und zerebralen Komplikationen bei Patienten mit vorzeitigem Blasensprung höchste Priorität haben.

5.2.3 Morbidität

Infektionen

Bei 30,4 % der Schwangeren lag nach klinischer Definition ein Amnioninfektionssyndrom vor. Diese Inzidenz entspricht anderen Studien. Morales und Talley (1993) beschreiben eine Inzidenz von 23%, Nourse et al. von 39,5% und Hadi et al. (1993) eine Inzidenz von 26,4 %.

Shumway et al. (1999) unterscheidet zwischen klinischem Amnioninfektionssyndrom bei Oligohydramnion und ohne Oligohydramnion. Dort zeigt sich das bei 48 % bzw. bei 39 % die klinische Diagnose Amnioninfektion gestellt wurde. An dieser Stelle ist auf die hohe Diskrepanz

zwischen der klinischen Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms und der histologisch gestellten Diagnose hinzuweisen, welche sich auch bei Shumway et al. (1999) finden.

Kinder bei deren Müttern in der Schwangerschaft ein Amnioninfektionssyndrom angenommen wurde, hatten eine signifikant höhere Mortalität, es trat häufiger eine primäre Sepsis auf und es kam häufiger zu einer bronchopulmonalen Dysplasie. Xiao et al (1999) beschreiben ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und einer intrauterinen Infektion. Sie beschreiben in Ihrer Studie eine Häufigkeit von 25% bei den Überlebenden und eine Rate von 75% bei den verstorbenen Frühgeborenen.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die intrauterine Infektion einen entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat.

Ahr et al. (1997) beschreiben, dass ein Anstieg der fetalen Sepsisrate bei steigender Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt zu beobachten ist (Ahr et al., 1997). Dieses kann durch die vorliegende Studie bestätigt werden, denn es besteht ein signifikanter Zusammenhang von $p=0,05$ zwischen Latenzzeit und einem Amnioninfektionssyndrom. Hadi et al. (1993) bestätigen in Ihrer Studie diesen Zusammenhang ebenfalls.

Die Diagnose einer intrauterinen Infektion wurde in vielen Studien, wie auch bei unserer Studie, durch klinische Parameter, wie erhöhte Körpertemperatur der Mutter, einer Erhöhung der maternalen Herzfrequenz, erhöhte CRP-Werte, erhöhte IL-6 Werte oder eine Leukozytose gestellt (Watterberg et al., 1996; Weeks et al., 1997).

In der vorliegenden Studie wurden die Plazenten von 17 der 69 Patienten histologisch untersucht. Die klinische Diagnose eines AIS konnte durch die Plazentahistologien nicht bestätigt werden. Dies bestätigen sowohl Weeks et al. (1997) und Watterberg et al.(1997) in ihren Studien (Watterberg et al., 1996; Weeks et al., 1997). Die fehlende Korrelation kann zum einen an der nicht ausreichend großen Fallzahl liegen, wird aber auch in einer Studie von Wilson-Costello et al.(1998) (Wilson-Costello et al., 1998) beschrieben.

Dass eine Chorioamnionitis mit erhöhter IL-6-Konzentrationen in der Amnionflüssigkeit, im Nabelschnurblut und Plasma assoziiert ist, stellten verschiedene Untersucher in klinischen Studien fest (Weeks et al., 1997; Yoon et al., 1997a; Yoon et al., 2000). IL-6 stellt einen sensitiven Parameter in der Frühdiagnose kindlicher Infektionen dar und wird heute routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt (Buck et al., 1994; Miller et al., 1990).

In unserer Studie untersuchten wir die IL-6 Konzentrationen im Plasma direkt nach der Geburt und 12 h danach. Es zeigten sich erhöhte IL-6 Werte über 100pg/ml in 33 % der Fälle. Dieses

kann zwar als Hinweis auf eine Infektion gewertet werden, jedoch fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Morbidität und Mortalität. Zwischen erhöhten IL-6 Werten und einem klinisch diagnostizierten AIS fand sich eine Signifikanz von $p=1,000$ und in Bezug auf eine primäre Sepsis eine Signifikanz von $p=0,182$. Zu beachten ist, dass in unserer Studie IL-6 Werte nur in einem geringen Anteil vorlagen.

Intrauterine Infektionen können zu einer Hirnschädigung des unreifen Gehirns des Feten mit neurologischen Folgeschäden führen (Yoon et al., 1997a; Yoon et al., 2000). Zytokine können die weiße Substanz schädigen, indem sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden und beim Feten zu einer direkten Gewebszerstörung oder zu Rupturen der Gefäße und somit zu zerebralen Blutungen führen.

In unserer Studie konnten wir eine Korrelation zwischen der Infektion der Schwangeren vor Geburt und einer Hirnschädigung nicht bestätigen. Dieses kann auf nur unzureichend vorliegende Ergebnisse der Plazentahistologien und die damit nicht gesicherten intrauterinen Infektionen zurückzuführen sein.

Der Hauptfaktor für hohe Mortalität und zerebrale Morbidität ist die Infektion nach vorzeitigem Blasensprung. Diese zu verhindern oder sie frühzeitig zu behandeln kann zu einer Senkung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate führen. Bei einem klinisch angenommen Amnioninfektionssyndrom vor der 20. SSW sollte jedoch die extrem schlechte Prognose die in verschiedenen Studien beschrieben wurden berücksichtigt werden (Dinsmoor et al., 2004; Scholz et al., 2002). Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung sollten Komplikationen wie ein AIS, eine Lungenhypoplasie oder eine IVH ausführlich erläutert und ggf. ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden (AWMF-Leitlinien, 2005).

Respirationstrakt

Lungenunreife, Lungenerkrankungen und Lungenkomplikationen stellen häufige Risiken für Frühgeborene dar. In dieser Studie wurde die Lungenhypoplasie bei Geburt anhand der klinischen Definition untersucht. Die eindeutige Diagnose einer Lungenhypoplasie kann nur histologisch gestellt werden. Wir haben die Diagnose klinisch nach radiologischen Kriterien, dem fehlenden Ansprechen auf Surfactantgaben oder dem frühen Nachweis eines pulmonalen interstitiellen Emphysems am ersten Lebenstag gestellt. In unserem Kollektiv bestand eine

Lungenhypoplasie bei 14,5% der 69 Kinder, von denen 80% verstarben. Diese Lungenhypoplasierate finden auch Rotschild et al. in ihrer Studie (Rotschild et al., 1990). Wenstrom (1992) kommt in seiner Studie, die nur eine Fallzahl von 30 Patienten aufweist, zu einem Anteil von 26% mit einer Lungenhypoplasie (Wenstrom, 1992). Kilbride et al. (1996) untersuchten 108 Patienten nach vorzeitigem Blasensprung kleiner 29. SSW und beschreiben das Risiko einer Lungenhypoplasie mit 21%. Somit ist die in unserer Studie gefundene Inzidenz mit der Literatur vergleichbar (Kilbride et al., 1996; Rotschild et al., 1990; Vergani et al., 1994). Es konnte in der vorliegenden Studie keine Signifikanz in Bezug auf die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt und der Gestationswoche bei Geburt gefunden werden. Wenstrom (1992) berichtet über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Länge der Latenzzeit und dem Auftreten einer Lungenhypoplasie. Auch Rotschild et al. (1990) bestätigen je früher der Blasensprung stattfand, desto höher war die Rate an Lungenhypoplasie. Die zugrunde liegenden Definitionen der Lungenhypoplasie unterscheiden sich in den angeführten Studien deutlich. In unserer Studie lagen uns kaum Biopsien der Verstorbenen vor und somit gingen die pathologisch definierten Lungenhypoplasien nicht mit in diese Studie ein. Vergleichbare Kriterien wie in unserer Studie benutzten Rotschild et al. (1990).

Die Diagnose eines Atemnotsyndroms Frühgeborener gehört zu den häufigsten Todesursachen in der Frühgeborenenmedizin (Ludwig, 1995; Speer, 1992). In unserer Studie litten 79,6% der 69 Frühgeborenen nach der Geburt an einem Atemnotsyndrom (RDS). Diese Inzidenz bestätigt die Rate von 75%, welche von Morales und Talley (1993) beschrieben wurde. Nourse et al. (1997) beschreiben eine Inzidenz von 68,3% und Dinsmoor et al. (2004) von 83%. Die Inzidenz bei Frühgeborenen ohne vorzeitigem Blasensprung liegt bei bis zu 50 % (Schmidt and Sims, 1994). Somit konnte unsere Studie zeigen, dass durch einen vorzeitigen Blasensprung die Rate an RDS deutlich steigt.

Die Mortalität bei den Patienten war signifikant größer mit, als ohne Atemnotsyndrom und bestätigt somit die angeführten Studien. Je höher das Stadium des RDS war, desto höher war auch die Mortalität.

Bei einer niedrigen Gestationswoche bei Geburt, war der Anteil an Kindern mit Atemnotsyndrom signifikant höher, als bei Kindern, die zu einem späteren Zeitpunkt geboren wurden. Dies ist durch die funktionelle Unreife der Lungen zu erklären.

Je kürzer die Latenzzeit dauerte, desto größer war der Anteil der Kinder mit Atemnotsyndrom. Dieses liegt daran, dass ein großer Anteil des Kollektivs mit vorzeitigem Blasensprung zwischen 22+0 und 23+6 SSW in der 24 SSW geboren wurden und somit eine funktionelle Unreife vorlag. Es konnte ein nachweislicher Therapieerfolg bei 40% der 69 mit Surfactant behandelten Frühgeborenen aufgezeigt werden. Eine Metaanalyse von neun kontrollierten Studien mit natürlichen und fünf Studien mit künstlichen Surfactant ergab eine signifikante Senkung der Letalität und einiger Beatmungskomplikationen bei den behandelten Kindern gegenüber Patienten, welche keine Surfactantsubstitution erhielten (Obladen and Segerer, 1991). Die Mortalität konnte in unserer Studie durch die Surfactanttherapie jedoch nicht nachweislich gesenkt werden. Diese Diskrepanz ist damit zu erklären, dass in unserer Studie gegenüber den angeführten Studien deutlich unreifere Frühgeborene im Kollektiv vertreten waren.

Eine bronchopulmonale Dysplasie, definiert als ein über den 28. LT bestehender Sauerstoffbedarf, bestand bei 34% der überlebenden Säuglinge (Avery et al., 1987; Bancalari et al., 1979). Dieser prozentuale Anteil kann in etwa durch weitere Studien belegt werden (Collaborative, 1991; Gibmeier and Jorch, 1996; Merz et al., 1989).

Bei Frühgeborenen ohne vorzeitigem Blasensprung vor der 24. SSW kommt es nur in 13,2% der Fälle zu einer bronchopulmonalen Dysplasie (Hentschel et al., 2005).

Es bestand im Hinblick auf die Auftretenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer des vorzeitigem Blasensprungs und der bronchopulmonalen Dysplasie. Die betroffenen Kinder hatten bei Geburt jedoch ein signifikant geringeres Gestationsalter und eine signifikant häufigeres Auftreten einer primären Sepsis. Wie auch schon in anderen Studien gezeigt, können auch die multifaktoriellen Auslöser der bronchopulmonalen Dysplasie in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden (Johannes, 1989; Jung, 1995). Ein hohes Gestationsalter zur Vermeidung der BPD ist auch nach unseren Ergebnissen anzustreben und bestätigt die Ergebnisse zahlreicher Studien (DiFiore and Wilson, 1994; Jung, 1995; Merz et al., 1989).

Gastrointestinaltrakt

Die nekrotisierende Enterokolitis war bei 7,2% der 69 Patienten mit vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW zu finden. Diese Häufigkeit ist mit der in der Literatur bei

Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g von 8,2% vergleichbar (Weaver, 1992). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer nekrotisierenden Enterokolitis und Erkrankung des Frühgeborenen, dem Geschlecht, Laborparametern, Gestationswoche bei Geburt, Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt oder allgemeinen Anamnesedaten der Patienten.

Hirnschädigungen beim Frühgeborenen

Bei 37,7% der 69 untersuchten Frühgeborenen zeigte sich in der Ultraschalluntersuchung eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH). Somit konnten die Ergebnisse von Morales und Talley (1993) bestätigt werden, die eine Rate an IVH von 42% in Ihrer Studie ermittelten. In anderen Studien zeigen sich deutlich niedrigere Ergebnisse von ca. 20 % (Volpe, 1989, 1997; Yoon et al., 1997b). Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den Kollektiven in der vorliegenden Studie und bei Morales und Talley (1993) um extrem unreife Frühgeborene mit IVH handelt und somit die höhere Inzidenz der IVH zu erklären ist. Nourse et al. (1997) und Dinsmoor et al. (2004) kommen in Ihren Studien auf Inzidenzen von 10% bzw. 11% bei schweren IVH. Im Gegensatz zu unserer Studie sind dort Aborte und Schwangerschaftsabbrüche mit eingerechnet, so dass die niedrigeren Inzidenzraten zu erklären sind.

Wenn man das Patientenkollektiv (n=69) in Gewichtsgruppen aufteilt, ergibt sich folgendes Bild: bei Kindern mit einem GG unter 1000g (n=34) zeigte sich eine IVH in 50 % und bei Kindern mit einem GG über 1000g (n=35) zeigte sich eine IVH in 25,7% der Fälle. Die gehäuften Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g wurden von Volpe (1981 und 1989) bestätigt (Volpe, 1981, 1989).

Die periventrikuläre Leukomalazie trat bei keinem der 69 Frühgeborenen auf. Wir konnten die in der Literatur beschriebene Inzidenz einer PVL von ca. 3-6 % nicht bestätigen (Fanaroff and Hack, 1999; Perlman et al., 1996; Zupan et al., 1996). Dieses kann an einer zu niedrigen Fallzahl unseres Patientenkollektives (n=69) liegen. 50% der 26 Frühgeborenen mit einer IVH verstarben im Verlauf. Betrachtet man nur die Patienten mit einer IVH mit dem Grad III und III+ (n=14), zeigt sich eine Mortalität von 70 %. Je niedriger das Gestationsalter, desto signifikant höher war die Rate an Frühgeborenen mit einer intraventrikulären Hirnblutung. In unserer Studie konnten wir auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem klinisch diagnostizierten

Amnioninfektionssyndrom der Schwangeren, einer primären Sepsis und dem Auftreten einer IVH zeigen. Mehrere Untersuchungen haben ebenfalls gezeigt, dass intrauterine Infektionen einen signifikanten Einfluss auf intrazerebrale Blutungen haben (Gomez et al., 1997; Romero et al., 1998).

Um genauer sagen zu können, in wie weit die einzelnen Faktoren Einfluss auf eine IVH haben, führten wir weitere Tests durch.

In einem schrittweisen logistischen Regressionsmodell zur Fragestellung nach der Unabhängigkeit prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer IVH und einer schweren IVH wurden verschiedene Variablen untersucht. In diesem Modell waren die Variablen CRIB-Score >9, Amnioninfektionssyndrom und persistierender Ductus arteriosus unabhängig prädiktiv für das Auftreten einer IVH (CRIB-Score: Odds-Ratio: 9,56; 95% KI: 2,41 – 37,89; p=0,001; AIS: Odds-Ratio:12,35; 95% KI: 1,63 – 93,56; p=0,015; PDA: Odds-Ratio:11,41; 95% KI: 2,32 - 56,18). Das eine Chorioamnionitis in einem hohen Maß mit einer Gehirnschädigung des Frühgeborenen assoziiert ist wird durch zahlreiche Studien bestätigt (Yoon et al., 1997a; Yoon et al., 1997b; Yoon et al., 2000; Yoon et al., 1996). Für schwere IVH fanden sich keine unabhängig prädiktiven Variablen.

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer zerebralen Schädigung und erhöhten IL-6 Werten im Serum des Frühgeborenen ermittelt werden.

Durch verschiedene Studien wurde gezeigt, dass erhöhte IL-6 Werte im Nabelschnurblut und im Verlauf im Serum ein vom Gestationsalter, Geburtsgewicht, vorzeitigem Blasensprung, klinischem Verdacht eines Amnioninfektionssyndroms unabhängiger Faktor für das Vorliegen schwerer neonataler Morbidität ist (Weeks et al., 1997; Yoon et al., 1996).

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Morbidität und Mortalität von 69 Frühgeborenen, welche nach vorzeitigem Blasensprung vor vollendeten 24 SSW und nach der 24. SSW im Zeitraum 1.01.1994 bis 30.06.2002 lebend geboren wurden, untersucht. Schwangerschaftsabbrüche und Spontanaborte gingen in die Studie nicht mit ein, und zwischen spontanem Blasensprung und vorzeitigem Blasensprung nach Amniozentese wurde nicht unterschieden, da diese Daten nur unzureichend dokumentiert waren oder fehlten.

Der Median des Gestationsalters bei Geburt der 69 Patienten betrug 27 SSW und 4 Tage. Das Geburtsgewicht lag im vorliegenden Kollektiv im Median bei 1000g. Der vorzeitige Blasensprung fand im Median in der 21. SSW statt und die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und der Geburt dauerte im Median 53 Tage.

Ziel dieser retrospektiven Studie waren die kausalen Zusammenhänge zwischen vorzeitigem Blasensprung und verschiedenen Morbiditäten und der Mortalität des untersuchten Kollektives zu untersuchen. Es sind folgende Ergebnisse zu berichten:

Die Überlebensrate der Frühgeborenen lag bei 72,5 %. Je niedriger das Gestationsalter und das Geburtsgewicht bei Geburt, eine umso höhere Mortalität zeigte sich. Ausschlag gebend für die Mortalität war neben der funktionellen Unreife des Neugeborenen bei niedrigem Gestationsalter die intrauterine Infektion der Patienten und die daraus resultierenden pulmonalen und zerebralen Erkrankungen bzw. Komplikationen.

Das klinisch diagnostizierte Amnioninfektionssyndrom der Schwangeren (33%) und die kindliche primäre Sepsis (45%) stellten häufige Komplikationen dar. Die vorliegende Studie zeigt, dass diese Infektionen mit erhöhten Mortalitäten einhergingen. Es fand sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang bei intrauteriner Infektion bzw. Neugeborenssepsis und dem gehäuften Auftreten eines Atemnotsyndroms, einer bronchopulmonalen Dysplasie oder intraventrikulären Blutungen. Unsere Studie zeigt, dass die Behandlung der intrauterinen Infektion und die damit verbundene Prolongation der Schwangerschaft einen entscheidenden Einfluss auf die Morbidität der Patienten hat.

Wir konnten keine Vorteile durch pränatale Antibiotikagabe ermitteln. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6 Werten über 25 pg/ml und einer primären Sepsis gezeigt werden.

48 der 69 Frühgeborenen (69,6%) litten an einem Atemnotsyndrom und es zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität. Die Gabe von Surfactant, aufgrund funktioneller Unreife der Lunge bei Geburt, beeinflusst die Beatmungssituation positiv, es hatte jedoch keinen nachweislich signifikant positiven Einfluss auf die Sterblichkeit. Die Lungenhypoplasie stellt mit 14,5% ein eher untergeordnetes Problem dar.

Eine bronchopulmonale Dysplasie konnte bei 34 % der überlebenden 50 Patienten dokumentiert werden. Es bestehen signifikante Zusammenhänge mit intrauterinen und primären Infektionen, schweren Hirnblutungen, dem Atemnotsyndrom und einer geringen Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt.

Zerebrale Komplikationen gehören zu den Haupttodesursachen. Bei 37,7% der 69 Patienten trat eine intraventrikuläre Blutung im Verlauf auf, was sich signifikant auf die Mortalität auswirkte. Nach einer Chorioamnionitis in der Schwangerschaft, zeigte sich eine signifikant höhere zerebrale Schädigung. Frühgeborene mit einem niedrigem Gestationsalter und einem daraus resultierenden extrem niedrigen Geburtsgewicht $\leq 1000\text{g}$ (n=34) stellen eine Hochrisikogruppe dar. Hirnblutungen, besonders Blutungen III und III+ Grades treten bei ihnen häufiger als bei reiferen Frühgeborenen mit deutlich erhöhter Mortalität auf.

Skeletterkrankungen und Kontrakturen aufgrund eines Oligo-/Anhydramnion konnten bei 8 der 69 Patienten dokumentiert werden. Unsere Studie konnte zeigen, dass orthopädische Erkrankungen eine untergeordnete Rolle als Komplikation des vorzeitigen Blasensprungs darstellen.

Erreicht man bei vorzeitigem Blasensprung vor vollendeter 24. SSW eine Prolongation der Schwangerschaft ohne AIS über die 28. SSW hinaus bzw. erreicht der Patient ein Geburtsgewicht von $>1000\text{g}$, dann ist die Prognose gut.

7. Literaturverzeichnis

- Ahr A, Scharl A, Gohring UJ, Neuhaus W, Kaufmann M. 1997. [Blind prophylactic antibiotic administration in premature rupture of fetal membranes]. *Zentralbl Gynakol* 119:111-116.
- Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. 1987. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79:26-30.
- AWMF-Leitlinien. 2005. Empfehlungen beim Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Universität Düsseldorf - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
- Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W, 3rd, Somes GW, Clark FC, et al. 1990. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 117:607-614.
- Baergen R, Benirschke K, Ulich TR. 1994. Cytokine expression in the placenta. The role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist expression in chorioamnionitis and parturition. *Arch Pathol Lab Med* 118:52-55.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. 1979. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 95:819-823.
- Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. 2005. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F53-59.
- Berle P, Weiss E, Probst D. 1991. [Maternal morbidity after abdominal cesarean section in relation to bacterial amniotic fluid colonization and premature rupture of fetal membranes]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 51:722-728.
- Bolte A. 1998a. Geburtshilfliches Vorgehen bei fetaler Mangelentwicklung und spätere kindliche Entwicklung. *Fetale Entwicklung*.: Urban und Schwarzenberg.
- Bolte A. 1998b. Geburtshilfliches Vorgehen bei fetaler Mangelentwicklung und spätere kindliche Entwicklung. *Fetale Erkrankung*: Bolte A, Schlensker KH.
- Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. 2000. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 183:937-939.
- Botet F, Cararach V, Sentis J. 1994. Premature rupture of membranes in early pregnancy. Neonatal prognosis. *J Perinat Med* 22:45-52.
- Brown ER. 1979. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 95:865-866.
- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. 1994. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 93:54-58.
- Buhrer C, Grimmer I, Metze B, Obladen M. 2000. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants. *Intensive Care Med* 26:325-329.
- Cheung PY, Walton JC, Tai HH, Riley SC, Challis JR. 1990. Immunocytochemical distribution and localization of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human fetal membranes, decidua, and placenta. *Am J Obstet Gynecol* 163:1445-1449.
- Collaborative cdtg. 1991. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. Collaborative Dexamethasone Trial Group. *Pediatrics* 88:421-427.
- Dammann O, Leviton A. 1998. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 5:190-201.

- de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, de Leij LH. 1993. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 33:380-383.
- Dewan H, Morris JM. 2001. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41:389-394.
- DiFiore JW, Wilson JM. 1994. Lung development. *Semin Pediatr Surg* 3:221-232.
- Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. 2004. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 190:183-187.
- Dubowitz LM, Levene MI, Morante A, Palmer P, Dubowitz V. 1981. Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage: a correlation with real-time ultrasound. *J Pediatr* 99:127-133.
- Dudley DJ, Edwin SS, Dangerfield A, Van Waggoner J, Mitchell MD. 1996. Regulation of cultured human chorion cell chemokine production by group B streptococci and purified bacterial products. *Am J Reprod Immunol* 36:264-268.
- Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, Lieberman E. 2004. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol* 24:611-616.
- Fanaroff AA, Hack M. 1999. Periventricular leukomalacia--prospects for prevention. *N Engl J Med* 341:1229-1231.
- Fellman JO, Eriksson AW. 1990. A mathematical model for recurrent twinning. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 39:307-316.
- Fischenbach. 1990. *Genitale Infektionen und Schwangerschaft*. Darmstadt: Steinkopf Verlag.
- Fossa S, Esposito V. 1994. Fetal pulmonary hypoplasia. *J Perinat Med* 22 Suppl 1:125-130.
- Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M. 1993. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics* 92:564-569.
- Garite TJ. 2001. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 28:837-847.
- Gibmeier G, Jorch G. 1996. Surfactanttherapie bei Neugeborenen < 1500 g Geburtsgewicht. *Perinatalmedizin* 8:9-14.
- Giedion A, Haefliger H, Dangel P. 1973. Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol* 1:145-152.
- Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. 2000. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 28:104-110.
- Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. 1997. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:135-176.
- Grether JK, Nelson KB. 1997. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Jama* 278:207-211.
- Groneck P. 2001. [Perinatal glucocorticosteroid therapy: time for reconsideration]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 205:231-235.
- Gunn GC, Mishell DR, Jr., Morton DG. 1970. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol* 106:469-483.
- Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. 1994. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 170:1139-1144.

- Harms K, Osmer R, Kron M, Schill M, Kuhn W, Speer CP, Schroter W. 1994. [Mortality of premature infants 1980-1990: analysis of data from the Gottingen perinatal center]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 198:126-133.
- Heep A, Stoffel-Wagner B, Soditt V, Aring C, Groneck P, Bartmann P. 2002. Procollagen I C-propeptide in the cerebrospinal fluid of neonates with posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F34-36.
- Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, Muller M, Adams M, Bucher HU. 2005. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. *Eur J Pediatr*.
- Jobe AH, Ikegami M. 1998. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 53:81-94.
- Jobe AH, Ikegami M. 2001. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 13:124-129.
- Johannes D. 1989. Zur Entstehung der Bronchopulmonalen Dysplasie des Säuglings unter besonderer Berücksichtigung der Röntgenbefunde. Leipzig: Med. Diss.
- Johnson P, Maxwell DJ. 1990. Normal amniotic pressure in oligohydramnios after preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 163:1103-1104.
- Jung D. 1995. Dexamethason- Therapie bei sehr kleinen Frühgeborenen mit Bronchopulmonaler Dysplasie. In: Med. Diss. Ulm.
- Kamper J, Ringsted C. 1990. Early treatment of idiopathic respiratory distress syndrome using binasal continuous positive airway pressure. *Acta Paediatr Scand* 79:581-586.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. 2003. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001058.
- Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. 1996. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 175:675-681.
- Kind C. 1989. [Perinatal infections--epidemiologic aspects]. *Arch Gynecol Obstet* 246 Suppl:S4-11.
- Knörr K, Knörr-Gärtner, H., Beller, FK., Lauritzen, CH. 1992. Lehrbuch der Gynäkologie: Springer Verlag.
- Krause M. 1997. [New concepts of corticosteroid treatment in pulmonary diseases of the premature infant]. *Klin Padiatr* 209:308-314.
- Kuhn W. 1990. Das Amnioninfektionssyndrom. Genitale Infektionen. Darmstadt: Steinkopf Verlag.
- Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. 1984. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 129:607-613.
- Lasch P. 1992. aktuelle Tendenzen der Beatmung.: Ferdinand Enke Verlag.
- Lee T, Silver H. 2001. Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 28:721-734.
- Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. 2003. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 111:e590-595.
- Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. 2002. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. *J Pediatr* 140:177-182.
- Ludwig. 1995. [Surfactant update. International Symposium on current aspects and developments]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 199:1-16.

- McNamara MF, McCurdy CM, Reed KL, Philipps AF, Seeds JW. 1995. The relation between pulmonary hypoplasia and amniotic fluid volume: lessons learned from discordant urinary tract anomalies in monoamniotic twins. *Obstet Gynecol* 85:867-869.
- Menon R, Swan KF, Lyden TW, Rote NS, Fortunato SJ. 1995. Expression of inflammatory cytokines (interleukin-1 beta and interleukin-6) in amniochorionic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 172:493-500.
- Ment LR, Westerveld M, Makuch R, Vohr B, Allan WC. 1998. Cognitive outcome at 4 1/2 years of very low birth weight infants enrolled in the multicenter indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 102:159-160.
- Merenstein GB, Weisman LE. 1996. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Semin Perinatol* 20:375-380.
- Merz U, Kuehl G, Linderkamp O. 1989. [Dexamethasone therapy in bronchopulmonary dysplasia]. *Klin Padiatr* 201:11-15.
- Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. 1996. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Padiatr* 129:574-580.
- Miller LC, Isa S, LoPreste G, Schaller JG, Dinarello CA. 1990. Neonatal interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Padiatr* 117:961-965.
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. 1989. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 73:721-726.
- Morales WJ, Talley T. 1993. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 168:503-507.
- Morgenroth K. 1986. *Das Surfactantsystem der Lunge*: Verlag Walter de Gruyter.
- Network IN. 1993. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 342:193-198.
- Neuhaus W, Eibach HW, Ahr A, Bolte A. 1993. [Premature rupture of fetal membranes: problems and obstetric management]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53:843-848.
- Nicolini U, Fisk NM, Rodeck CH, Talbert DG, Wigglesworth JS. 1989. Low amniotic pressure in oligohydramnios--is this the cause of pulmonary hypoplasia? *Am J Obstet Gynecol* 161:1098-1101.
- Nourse CB, Steer PA. 1997. Perinatal outcome following conservative management of mid-trimester pre-labour rupture of the membranes. *J Paediatr Child Health* 33:125-130.
- Obladen. 2001. *Neugeborenen Intensivpflege, 5. Auflage* ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Obladen M, Segerer H. 1991. [Surfactant substitution in very small premature infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 139:2-15.
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M. 2003. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 112:33-39.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. 1978. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Padiatr* 92:529-534.
- Parry S, Strauss JF, 3rd. 1998. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 338:663-670.
- Perlman JM, Risser R, Broyles RS. 1996. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 97:822-827.

- Pohlandt F. 1997. Leitlinien zur nekrotisierenden Enterokolitis (NEC). *Perinatalmedizin* 9:87-88.
- Pschyrembel. 1994. klinisches Wörterbuch, Auflage 257 ed: de Gruyter.
- Rautonen J, Makela A, Boyd H, Apajasalo M, Pohjavuori M. 1994. CRIB and SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates. *Lancet* 343:1272-1273.
- Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. 1993. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 91:969-975.
- Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. 1990. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. *J Clin Invest* 85:1392-1400.
- Romero R, Ceska M, Avila C, Mazor M, Behnke E, Lindley I. 1991a. Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8 in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 165:813-820.
- Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. 1998. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 179:186-193.
- Romero R, Mazor M, Manogue K, Oyarzun E, Cerami A. 1991b. Human decidua: a source of cachectin-tumor necrosis factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 41:123-127.
- Rosenberg AA. 1988. Regulation of cerebral blood flow after asphyxia in neonatal lambs. *Stroke* 19:239-244.
- Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. 1990. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 162:46-52.
- Ruf B, Klauwer D, Reiss I, Schiefer HG, Gortner L. 2002. [Colonisation of the airways with ureaplasma urealyticum as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants?]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 206:187-192.
- Ruth V, Virkola K, Paetau R, Raivio KO. 1988. Early high-dose phenobarbital treatment for prevention of hypoxic-ischemic brain damage in very low birth weight infants. *J Pediatr* 112:81-86.
- Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML, Kline DM. 1992. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol* 79:913-915.
- Schmidt PL, Sims ME. 1994. Effect of antepartum glucocorticoid upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 148:178-186.
- Scholz HS, Arian MG, Benedicic C, Petru E, Haas J, Weiss PA. 2002. Outcome of pregnancies after non-amniocentesis-induced premature rupture of membranes at 14 to 23 weeks' gestation. *Wien Klin Wochenschr* 114:50-53.
- Shubert PJ, Diss E, Iams JD. 1992. Etiology of preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:251-263.
- Shumway JB, Al-Malt A, Amon E, Cohan B, Amini S, Abboud M, Winn HN. 1999. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *J Matern Fetal Med* 8:20-23.
- Speer CP. 1992. Surfactant-Substitution beim Atemnotsyndrom Frühgeborener: Möglichkeiten, Risiken und Grenzen. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
- Stannigel H. 1992. [Current therapy of respiratory distress syndrome in the newborn infant]. *Gynäkologie* 25:164-168.
- Stauber M, Weyerstahl T. 2001. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Stegner H. 1986. Gynäkologie und Geburtshilfe, 4. Auflage ed. Stuttgart: Enke Verlag.
- Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. 2002. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002250.

- Veille JC. 1988. Management of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 15:851-862.
- Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. 1994. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 170:1359-1364.
- Vergani P, Patane L, Doria P, Borroni C, Cappellini A, Pezzullo JC, Ghidini A. 2000. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 21:402-407.
- Vogel M, Ment, L. 1994. *Pathologie des Neugeborenen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Vogtmann C, Ruckhaberle KE, Handrick W, Huckel D, Viehweg B. 1993. [Value of perinatal characteristics for diagnosis of perinatal infections]. *Zentralbl Gynakol* 115:61-67.
- Volpe JJ. 1981. Neurology of the newborn. *Major Probl Clin Pediatr* 22:403-463.
- Volpe JJ. 1987. Neurology of the newborn. *Major Probl Clin Pediatr*:1-648.
- Volpe JJ. 1989. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part I. *Ann Neurol* 25:3-11.
- Volpe JJ. 1997. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 24:567-587.
- Volpe JJ. 2001. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders.
- Waldschmidt J. 1990. *Das akute Abdomen im Kindesalter*. Diagnose und Differentialdiagnose. Weinheim: VCH edition medizin.
- Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, Hawkins PN, Pepys MB. 1990. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *Eur J Pediatr* 149:424-427.
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. 1996. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 97:210-215.
- Weaver L. 1992. *Gastrointestinal disorders*. textbook of neonatology. Robertson NS.
- Weeks JW, Reynolds L, Taylor D, Lewis J, Wan T, Gall SA. 1997. Umbilical cord blood interleukin-6 levels and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 90:815-818.
- Wenstrom KD. 1992. Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:397-408.
- Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. 1998. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics* 102:315-322.
- Wu YW. 2002. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:25-29.
- Wulf KH, Emmrich P, Graeff H, Huch A, Kunzel W, Ludwig H. 1985. [Pregnancy monitoring and labor induction following premature rupture of fetal membranes]. *Arch Gynecol* 238:257-262.
- Xiao ZH, Andre P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. 2000. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 90:67-71.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. 1997a. 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* 177:19-26.

- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, Chi JG. 1997b. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 177:406-411.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. 2000. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 183:1124-1129.
- Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, Syn HC. 1996. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 174:1433-1440.
- Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, Gabilan JC. 1996. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 38:1061-1067.

8. Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. Bartmann danke ich für die Möglichkeit zur Anfertigung und der Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Heep für die intensive Betreuung, die vielen hilfreichen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung.

Für die Durchführung der histologischen Untersuchungen der Plazenten danke ich dem Institut für Pathologie der Universität Bonn.

Herrn Dr. Strauch vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität zu Bonn (IMBIE) danke ich für die freundliche statistische Beratung.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für Ihre Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.