

**Totgeburten in Deutschland:  
Retrospektive Datenanalyse von 168 Fällen zwischen 2003 und 2011**

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

Johanna Hildegard Hübner  
aus Würzburg

2014

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. U. Gembruch
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2014

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Psychosoziale Bedeutung von Totgeburten .....	8
1.2 Überblick .....	8
1.2.1 Definition der Totgeburt .....	9
1.2.2 Klassifikationssysteme und Einteilungen der Totgeburten.....	9
1.2.3 Weltweite Verteilung der Totgeburten.....	10
1.3 Totgeburten in Deutschland.....	11
1.3.1 Definition und Registrierung .....	11
1.3.2 Entwicklungstrend .....	12
1.3.3 Totgeburten und Säuglingssterblichkeit im Vergleich .....	14
1.4 Zielsetzung der Arbeit .....	15
1.4.1 Bestandsaufnahme für Deutschland - Retrospektive Datenanalyse.....	15
1.4.2 Prospektive Entwicklung erster Reduktions- und Betreuungsmaßnahmen .....	16
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Literaturrecherche .....	17
2.2 Studienkrankenhäuser und statistische Datenquellen .....	17
2.3 Studiendesign und Durchführung .....	18
2.3.1 Einschlusskriterien .....	18
2.3.2 Ablauf der Datenerhebung .....	19
2.4 Beschreibung der relevanten Faktoren .....	20
2.4.1 Übersichtstabelle.....	20
2.4.2 Maternale Risikofaktoren.....	24
2.4.2.1 Alter .....	24
2.4.2.2 Gewicht.....	25
2.4.2.3 Herkunft .....	25
2.4.2.4 Bildungsniveau .....	25
2.4.2.5 Noxen.....	25
2.4.2.6 Internistische Vorerkrankungen .....	26
2.4.3 Geburtshilfliche Risikofaktoren.....	27
2.4.3.1 Parität.....	27
2.4.3.2 Komplikationen vorangegangener Schwangerschaften .....	27
2.4.4 Schwangerschaft der Totgeburt.....	27

2.4.4.1	Art der Konzeption .....	27
2.4.4.2	Schwangerschaftsvorsorge .....	27
2.4.3.3	Komplikationen während der Schwangerschaft.....	29
2.4.5	Geburt der Totgeburt .....	30
2.4.6	Postmortale Untersuchungen.....	31
2.4.6.1	Plazenta und Nabelschnur.....	31
2.4.6.2	Fetale Obduktion .....	31
2.5	Statistische Analysen.....	32
2.6	Prospektive Datenumsetzung .....	33
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1	Anzahl und Rate der Totgeburten .....	34
3.2	Mütterliche Risikofaktoren bei Totgeburt .....	34
3.2.1	Mütterliches Alter .....	35
3.2.2	Mütterliches Gewicht, BMI.....	36
3.2.3	Mütterliche Herkunft .....	38
3.2.4	Mütterlicher Drogenkonsum .....	39
3.2.5	Mütterliche internistische Vorerkrankungen.....	40
3.3	Informationen zu früheren Schwangerschaften und Geburten .....	42
3.3.1	Parität und Gravidität .....	42
3.3.2	Frühere Aborte und Abbrüche .....	44
3.4	Die Schwangerschaft mit der Totgeburt.....	44
3.4.1	Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung.....	44
3.4.2	Mehrlingsschwangerschaften und Totgeburt .....	44
3.4.3	Schwangerschaftsvorsorge .....	47
3.4.4	Mütterliche Komplikationen während der Schwangerschaft .....	51
3.4.5	Fetale und plazentare Auffälligkeiten während der Schwangerschaft .....	53
3.4.6	Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft.....	55
3.5	Geburtsdaten der Totgeburt .....	57
3.5.1	Schwangerschaftswochen.....	57
3.5.2	Gewicht der Totgeburten .....	58
3.5.3	Größe der Totgeburten .....	63
3.5.4	Geschlechtsverteilung und Geschlechtsvergleiche .....	63
3.6	Postmortale Untersuchungen.....	63
3.6.1	Histologische Untersuchung der Plazenta.....	63
3.6.1.1	Gewicht der Plazenta .....	64

3.6.1.2 Auffälligkeiten der Plazenta .....	66
3.6.1.3 Plazentare Veränderungen als Ursache der Totgeburten.....	67
3.6.2 Histologische Untersuchung der Nabelschnur .....	69
3.6.2.1 Auffälligkeiten der Nabelschnur bei Totgeburt .....	69
3.6.2.2 Nabelschnurkomplikationen als Ursache der Totgeburten.....	70
3.6.3 Fetale Obduktion .....	70
3.6.3.1 Auffälligkeiten der Feten.....	70
3.6.3.2 Fetale Pathologien als Ursache der Totgeburten.....	71
3.7 Todesursachenstatistik .....	72
3.7.1 Ermittelte Todesursachen.....	72
3.7.2 Fehlende Todesursachen.....	73
3.7.3 Endstatistik der Todesursachen.....	74
3.8 Nicht auswertbare Daten.....	75
3.8.1 Bildungsniveau.....	76
3.8.2 Dopplerindices .....	76
3.8.3 Klinische Auffälligkeiten als fetale Todesursache .....	76
3.9 Übersichtstabelle der analysierten Risikofaktoren.....	77
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>79</b>
4.1 Literaturrecherche und Dokumentation .....	79
4.2 Analyse der Risikofaktoren.....	81
4.3 Quantitative und qualitative Auswertung der postmortalen Untersuchungen .....	81
4.4 Interdisziplinarität .....	84
4.5 Anzahl und Art der ermittelten Todesursachen .....	85
4.6 Strategien zur Reduktion der Totgeburtenrate.....	86
4.6.1 Aufklärung und Bewusstseinsbildung.....	86
4.6.2 Verbesserung der Datenerfassung und interdisziplinären Zusammenarbeit .....	86
4.6.3 Standardisierung der postmortalen Aufarbeitung .....	93
4.6.4 Optimierung der Schwangerschaftsvorsorge .....	97
4.6.5 Etablierung eines nationalen Totgeburtenregisters.....	98
4.6.6 Prospektive Datenerhebung.....	99
4.7 Fazit .....	99
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>100</b>
<b>6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
6.1 Abbildungen .....	102
6.2 Tabellen.....	103

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>116</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ART	Assistierte Reproduktionstechnik
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CTG	Kardiotokographie
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HELLP	Haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUWR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVF	In-vitro-Fertilisation
LIC	Low Income Countries
MBU	Mikroblutuntersuchung
MRT	Magnetresonanztomographie
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAP	Papanicolaou
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswochen
TRAP	Twin reversed arterial perfusion
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

### **1.1 Psychosoziale Bedeutung von Totgeburten**

Die Geburt eines toten Kindes stellt für alle Beteiligten ein äußerst dramatisches Ereignis dar. Nach vielen Monaten der Schwangerschaft und Vorbereitung werden die Erwartungen und die Vorfreude der Eltern mit einem Mal zerstört. Dem traumatischen Erlebnis der medikamentös eingeleiteten Entbindung des intrauterin verstorbenen Feten folgen viele Jahre der Trauer.

„Ich hielt Dich in meinem Arm, ohne Dich je in den Schlaf gewiegt zu haben. Ich habe Dich geboren, ohne Dir Leben geschenkt zu haben.“ (Gedanken wie diese finden sich auf zahlreichen Internetseiten für Betroffene.)

Verglichen mit dem Verlust eines älteren Kindes nehmen Totgeburten im psychosozialen Kontext eine besondere Stellung ein. Da nur die Eltern während der Schwangerschaft die Möglichkeit hatten, eine enge Beziehung zu dem noch nicht geborenen Kind aufzubauen, kann ihre intensive Trauer von Freunden und Verwandten oft kaum aufgefangen werden. Dieser Mangel an sozialem Rückhalt verstärkt die Verzweiflung der Eltern und kann zu pathologischen Formen des Trauerns, wie chronische oder somatisierte Trauer führen (Cacciatore, 2010a; Cacciatore, 2010b). Häufig beginnt ein langer, einsamer Leidensweg. In den betroffenen Familien wurde zudem in den folgenden Jahren ein vermehrtes Auftreten von Depressionen, Angstzuständen und posttraumatischen Belastungsstörungen beobachtet (Cacciatore, 2010a; Cacciatore, 2010b; Froen et al., 2011; Gausia et al., 2011; Hughes und Riches, 2003; Hughes et al., 2001; Stroebe et al., 2007; Trulsson und Radestad, 2004; Turton et al., 2006; Turton et al., 2009). Insbesondere bei fehlenden Informationen bezüglich der fetalen Todesursache kommen Schuldgefühle und Selbstzweifel hinzu. Demgegenüber gilt eine ätiologische Aufklärung der Todesursache als hilfreich für den Trauerprozess und bei der Entscheidung für oder gegen eine erneute Schwangerschaft.

### **1.2 Überblick**

Laut der World Health Organization (WHO) treten aktuell zwischen 2,1 – 3,8 Millionen Totgeburten weltweit pro Jahr auf (Say, 2011). Die globale Datenerhebung für diese Schätzung und ihre Interpretation wird durch einige Faktoren massiv erschwert:

### **1.2.1 Definition der Totgeburt**

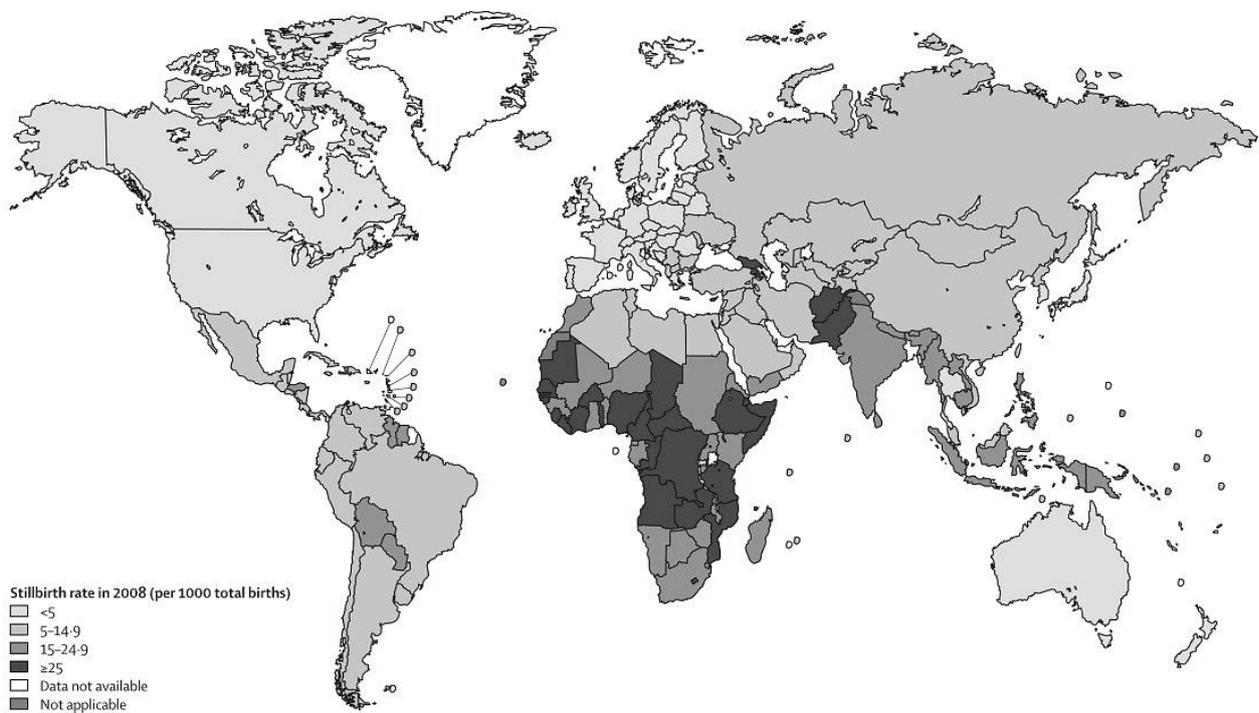
Weltweit und selbst in Europa (Zeitlin et al., 2009) existieren unterschiedliche Definitionen der Totgeburt mit starken Varianzen bezüglich des kindlichen Mindestgewichts bei der Geburt (von 400 g bis 1000 g) und des fetalen Mindestalters (von vollendeter 16. bis vollendeter 30. Schwangerschaftswoche (SSW)) (Smith und Fretts, 2007; Stanton et al., 2006; Tjong, 2003). Darüber hinaus beinhalten manche Definitionen nur ein fetales Mindestgewicht (z.B. in Deutschland oder Portugal), andere wiederum berücksichtigen nur das fetale Alter (z.B. in Dänemark oder Schweden). Das international angewandte Diagnoseklassifikationssystem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD-10) unterscheidet zwischen früher ( $\geq 22$ . SSW) und später ( $\geq 28$ . SSW) Totgeburt. Für den weltweiten Vergleich der Daten schlägt die WHO einfache Richtlinien mit einer Definition von  $\geq 1000$  g Mindestgewicht bei Geburt, oder  $\geq 28$  SSW oder  $\geq 35$  cm Scheitel-Fuß-Länge vor (Say, 2011). Diese unterschiedlichen Definitionen schränken die Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit internationaler Daten erheblich ein.

### **1.2.2 Klassifikationssysteme und Einteilungen der Totgeburten**

Seit 1954 wurden circa 33 verschiedene Klassifikationssysteme zur perinatalen Mortalität erstellt, wobei einige von ihnen aufeinander aufbauen oder über die Jahre hinweg erweitert wurden (Dudley et al., 2010; Flenady et al., 2009; Reddy et al., 2009; Varli et al., 2008). Drei der Einteilungssysteme beziehen sich explizit auf Totgeburten (Flenady et al., 2009). Die Systeme weichen allerdings bereits in ihrem Aufbau bezüglich der Art und der Anzahl der Einteilungskategorien für die Todesursachen erheblich voneinander ab. Ältere Klassifikationssysteme wie zum Beispiel die Aberdeen oder Wigglesworth Klassifikation beziehen sich ausschließlich auf klinische Informationen, während modernere Systeme die Befunde postmortaler Untersuchungen (Plazenta-histologie und fetale Obduktion) mit in die Todesursachenforschung einbeziehen. Daraus resultieren sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der ermittelten Todesursachen. Der Anteil der nicht erklärbaren Todesfälle liegt je nach Einteilung bei 11 % - 23,3 % oder 50,2 % - 88,5 % (Flenady et al., 2009; Korteweg et al., 2006; Korteweg et al., 2008).

### 1.2.3 Weltweite Verteilung der Totgeburten

98 % der weltweiten Totgeburten treten in sogenannten Low Income Countries (LIC) auf (Lawn et al., 2010; Mullan und Horton, 2011; Yakoob et al., 2010; Zulfiqar A Bhutta, 2009), davon wiederum 66 % in nur zehn Ländern (Indien, Pakistan, Nigeria, China, Bangladesch, Demokratische Republik Kongo, Äthiopien, Indonesien, Afghanistan und Tansania) (Lawe-Davies und Farrell, 2011). Abbildung 1 zeigt die geografische Verteilung der durchschnittlichen Totgeburtenrate pro 1000 Geburten (Lebend- und Totgeburten).



**Abb. 1:** Weltweite Raten der Totgeburten in ‰ für das Jahr 2009 (Say, 2011)

Auf der Weltkarte lassen sich Totgeburtenraten von  $\geq 25/1000$  für einige subsaharische und südasiatische Länder erkennen. Im Gegensatz dazu kommt es in Europa und Ozeanien zu weniger als 5 Totgeburten pro 1000 Geburten. Auf Grund der geografischen Gegebenheiten, der kulturellen Hintergründe sowie der extremen Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen, den hygienischen Standards, der wirtschaftlichen Situation und des medizinischen Fortschritts dieser Länder sind die Herausforderungen im Kampf gegen Totgeburten sehr unterschiedlich. Folglich erfordert

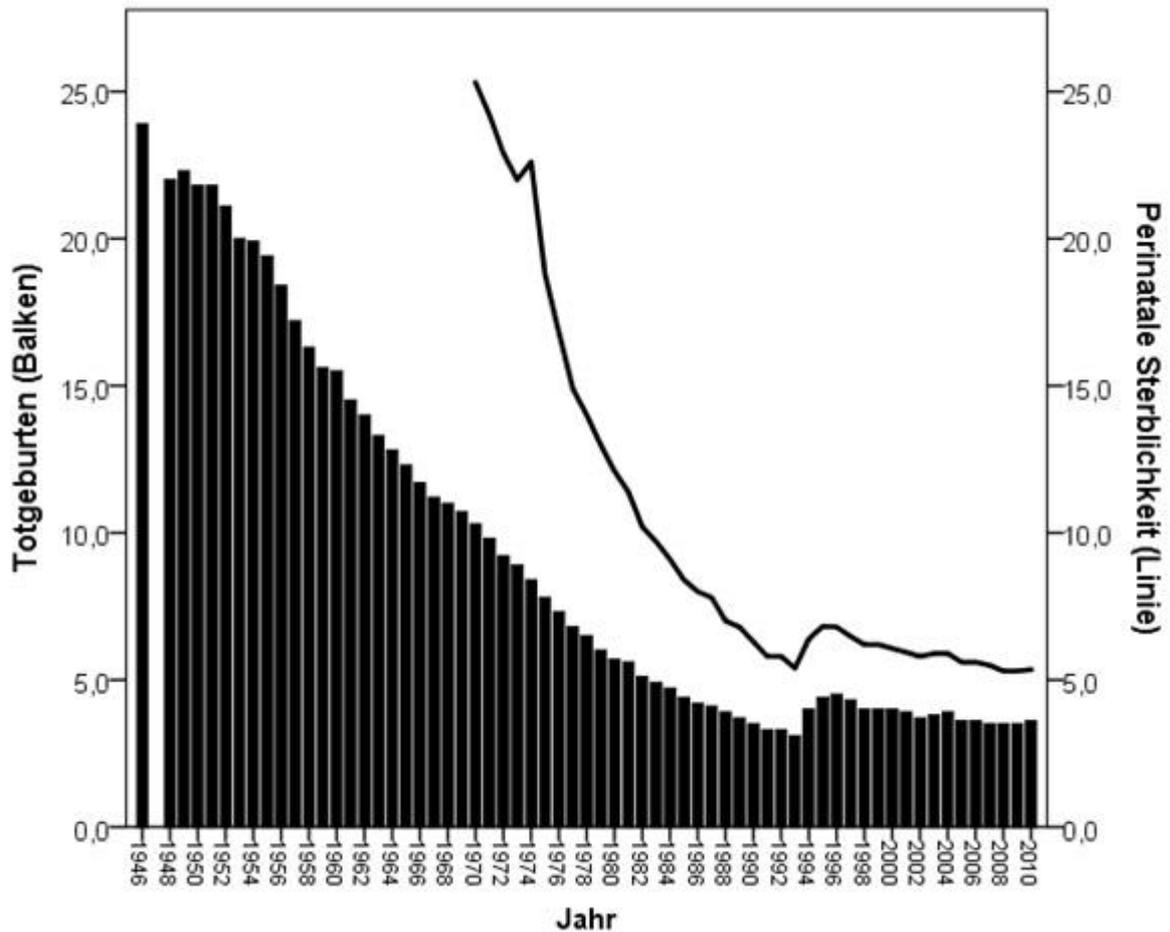
die Betrachtung der Thematik eine differenzierte Herangehensweise, sodass sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Industriestaaten, mit besonderem Fokus auf Deutschland, bezieht.

### **1.3 Totgeburten in Deutschland**

#### **1.3.1 Definition und Registrierung**

In Deutschland ist die Definition der Totgeburt - in Abgrenzung zur „Fehlgeburt“ - durch das Personenstandsgesetz von 1994 (Verordnung vom 24.03.1994: BGBl.I S.621) festgelegt: Als Totgeburt gilt ein Fetus, der nach der Scheidung vom Mutterleib kein Lebenszeichen wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder Spontanatmung aufweist und dessen Geburtsgewicht  $\geq 500$  g beträgt. Jede Totgeburt unterliegt der Meldepflicht. Die Registrierung erfolgt im zugehörigen Standesamt, wird dann an das jeweilige statistische Landesamt übermittelt und schließlich zentral durch das Bundesministerium für Statistik in Wiesbaden erfasst. Nur das Geburtsgewicht fließt in diese Statistik ein, Angaben über die Todesursache liegen nicht vor.

Die für Deutschland ermittelten Raten der Totgeburten von 1946 bis 2010 sind der Abbildung 2 zu entnehmen. Zu beachten ist allerdings, dass auch in Deutschland die Grenzen bei der Definition einer Totgeburt Änderungen unterlagen: Körperlänge  $\geq 35$  cm (19.05.1938 - 30.06.1979), Geburtsgewicht  $\geq 1000$  g (01.07.1979 - 31.03.1994) und Geburtsgewicht  $\geq 500$  g (seit 01.04.1994). Auf letztere Änderung ist auch der Anstieg der Totgeburtenrate in den Jahren 1994 und 1995 zurückzuführen.



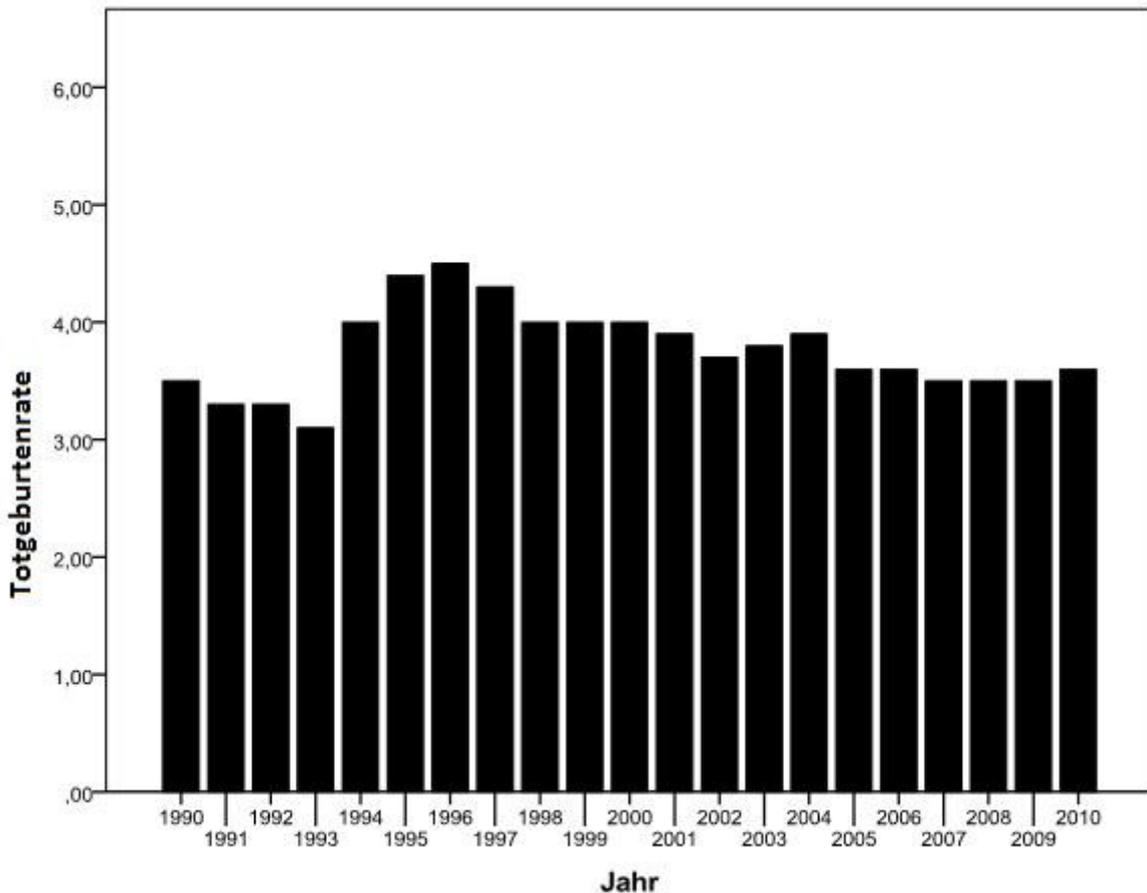
**Abb. 2:** Totgeburtenrate (Balken) und perinatale Sterblichkeit (Linie) in % für Deutschland von 1946 bis 2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Bevölkerungsforschung, 2011; Statistisches Bundesamt, 2011a)

### 1.3.2 Entwicklungstrend

Wie Abbildung 2 zeigt, wurden in Deutschland im Jahr 1946 insgesamt 23,9/1000 Kinder tot geboren. In den darauffolgenden Jahren konnte diese Rate stark und kontinuierlich reduziert werden, sodass 1993 nur noch 3,1/1000 Fälle auftraten. Anschließend kam es zu einer Steigerung der registrierten Fälle auf 4,0 (1994) und 4,5/1000 (1995) Geburten. Im weiteren Verlauf blieb die Rate der Totgeburten relativ konstant. Zusätzlich in der Abbildung dargestellt ist der Verlauf der perinatalen Sterblichkeit (verstorbene Feten  $\geq$  28. SSW bis  $\leq$  sieben Tage postpartal). Deutlich zu erkennen ist, dass die perinatale Sterblichkeit (abgesehen von der gesetzbedingten Zunahme 1994) kontinuierlich

reduziert werden konnte. Der Anteil der Totgeburten an der perinatalen Sterblichkeit hat sich mit den Jahren gesteigert und beträgt seit zehn Jahren stets über 60 % (Maximalwert: 66,7 %, 2010).

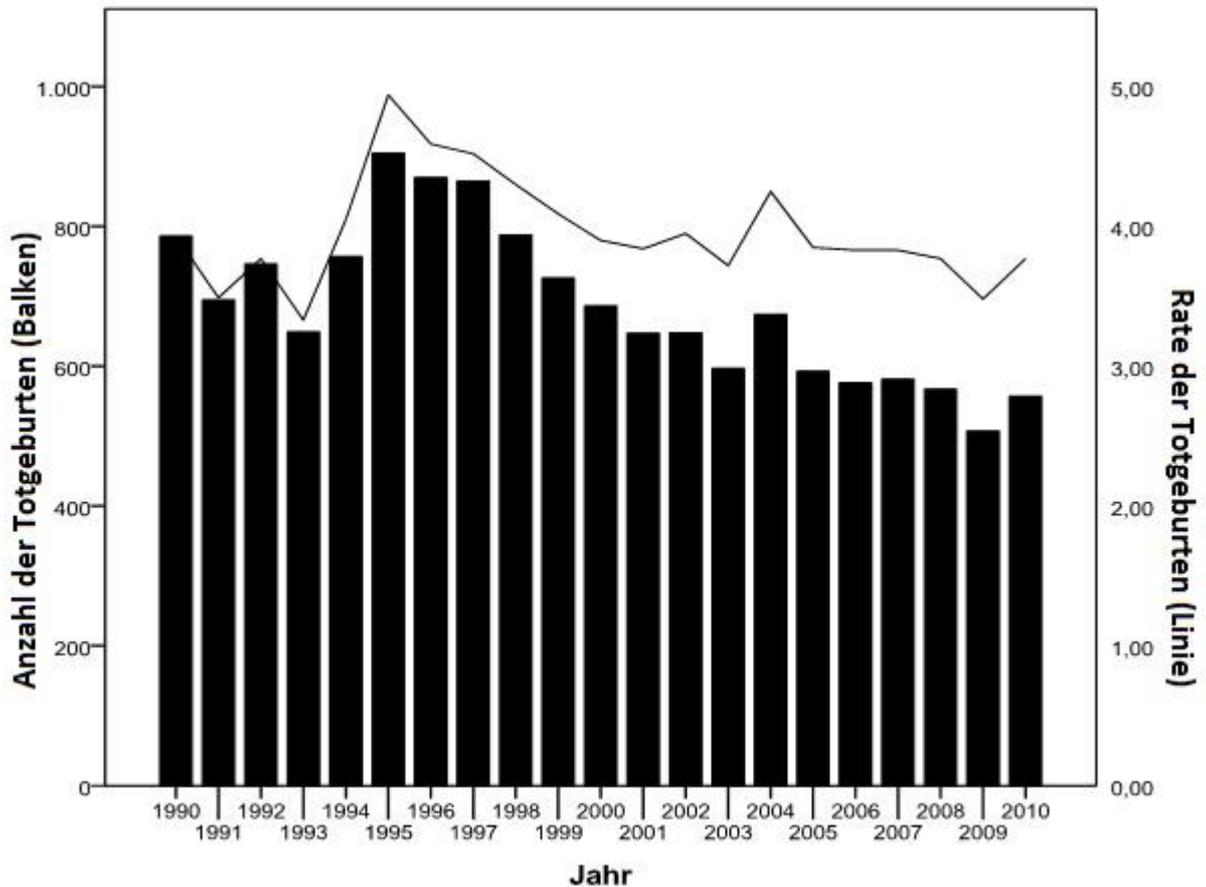
Den Entwicklungstrends der letzten zwanzig Jahren zeigt nachfolgende Abbildung:



**Abb. 3:** Totgeburtenrate in % für Deutschland von 1990-2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Statistisches Bundesamt, 2011a)

Von 1990 bis 2010 lag die durchschnittliche Totgeburtenrate bei 3,76/1000 Geburten. In absoluten Zahlen ausgedrückt kamen in dieser Zeit pro Jahr durchschnittlich 2858 Kinder in Deutschland tot zur Welt. Die Anzahl der Fälle schwankte dabei von jährlich 3573 (1996) bis 2338 (2009). In dem gleichen Zeitraum kamen pro Jahr im Mittel 749718 Kinder lebendig zur Welt, wobei sich die Geburtenzahl von 905675 (1990) bis auf 677947 (2010) verringerte. Bei stärkerer Fokussierung auf einzelne Regionen Deutschlands zeigt sich für Nordrhein-Westfalen (NRW), dem einwohnerreichsten

Bundesland, ein durchschnittliches Auftreten von 687 Totgeburten pro Jahr (von 1990 bis 2010), was rund 24 % der deutschen Gesamtanzahl ausmacht. Die Durchschnittsrate liegt dabei mit 3,96/1000 etwas über dem Bundesdurchschnitt von 3,76/1000. In Abbildung 4 sind diese Daten grafisch dargestellt. Die Balken drücken die jährliche Anzahl der Totgeburten, die Linie ihre jährliche Rate pro 1000 Geburten aus.

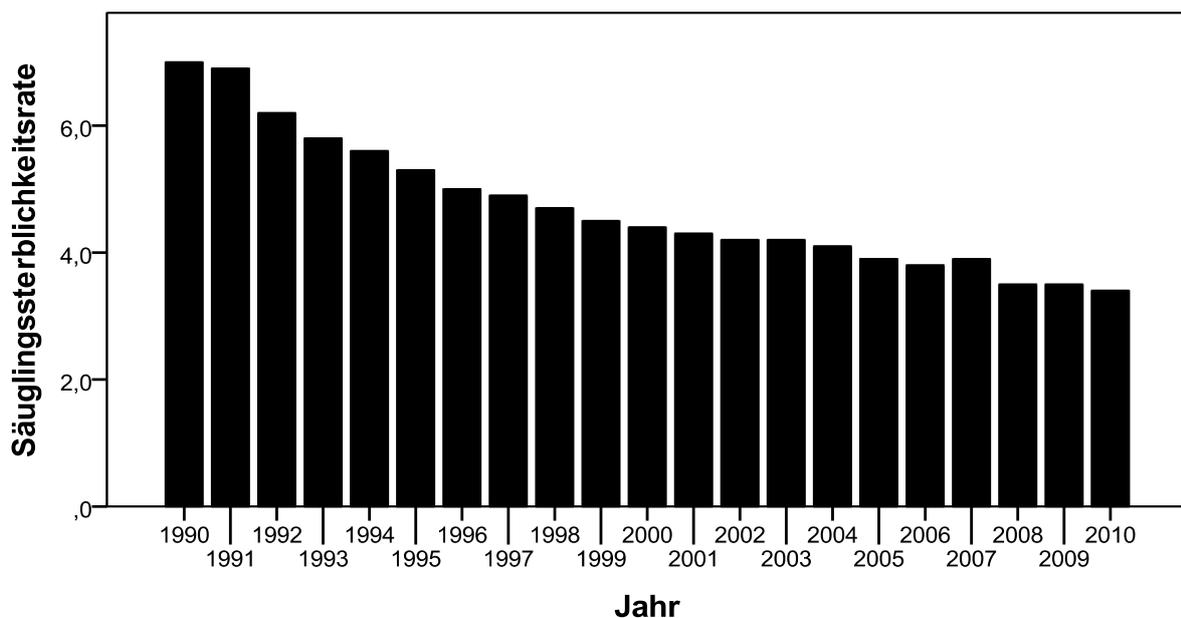


**Abb. 4:** Anzahl (Balken) und Rate in % (Linie) der Totgeburten für NRW von 1990-2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts und des Landesbetriebs für Information und Technik (Landesdatenbank, 2011; Statistisches Bundesamt, 2011a)

### 1.3.3 Totgeburten und Säuglingssterblichkeit im Vergleich

Bei diesen aktuellen Daten für NRW und die gesamte BRD fällt auf, dass sich die Rate der Totgeburten in den letzten zwanzig Jahren nur geringfügig geändert hat. Für die vier letzten registrierten Jahre wurde nicht nur eine Stagnation, sondern sogar eine leichte erneute Zunahme der Fälle von 3,5 (2009) auf 3,6 (2010) /1000 Geburten beschrieben. Trotz des allgemein hohen medizinischen Standards, der hochqualitativen Schwanger-

schaftsvorsorge und der sich permanent weiterentwickelnden Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten gelang es in Deutschland nicht, die Rate der Totgeburten weiter zu senken. Betrachtet man demgegenüber die intrapartale und perinatale ( $\leq 7$  Tage nach der Geburt) Sterblichkeit, so lässt sich eine Reduktion der Fälle für beide Zeiträume feststellen. Während Erstere auf die Entwicklung der fetalen Überwachung während der Geburt, durch Kardiotokographie (CTG) oder Mikroblutuntersuchung (MBU) und der Notsectio als Therapieoption zurückzuführen ist, spiegeln die perinatalen Verbesserungen auch die Weiterentwicklung der neonatologischen Intensivmedizin wider. Weitere Erfolge sind bei der Reduktion der Säuglingssterblichkeit, die als das Versterben eines Kindes innerhalb des ersten Lebensjahres definiert ist, zu verzeichnen. Die Rate der verstorbenen Säuglinge sank kontinuierlich von 7,0 (1990) auf 3,4 (2010) pro 1000 lebend geborenen Kindern.



**Abb. 5:** Säuglingssterblichkeit (verstorben im 1. Lebensjahr) in ‰ in Deutschland von 1990 bis 2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Bundesgesundheitsberichterstattung, 2011)

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

### 1.4.1 Bestandsaufnahme für Deutschland - Retrospektive Datenanalyse

Die vorliegende Arbeit versteht sich zunächst als eine bundesweite Bestandsaufnahme der Situation von Totgeburten. Beispielhaft für ganz Deutschland wurden am Uni-

versitätsklinikum Bonn und in sieben weiteren Krankenhäusern der Region von 2003 bis 2011 Daten erhoben. Das zentrale Ziel ihrer Auswertung ist die Darstellung der aktuellen Situation der Dokumentation und der ätiologischen Aufklärung von Totgeburten in Deutschland. Als konkrete Fragestellungen sind die Auswertbarkeit und Analyse bekannter Risikofaktoren, die Evaluation der Schwangerschaftsvorsorge inklusive Ultraschalldiagnostik, die quantitative und qualitative Durchführung postmortalen Untersuchungen sowie die Art und Anzahl der ermittelten Todesursachen zu betrachten.

#### **1.4.2 Prospektive Entwicklung erster Reduktions- und Betreuungsmaßnahmen**

In einem weiteren Schritt werden, basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen der Datenanalyse, Maßnahmen zur Reduktion von Totgeburten in Deutschland vorgeschlagen. Dabei sollen die einzelnen Aspekte wie z.B. Aufklärungsarbeit, Prävention einer Totgeburt und Maßnahmen nach der Geburt eines toten Kindes genauso berücksichtigt werden wie alle daran beteiligten Personengruppen (Schwangere, betroffene Eltern, Ärzte, usw.). Allem übergeordnet steht das zentrale Ziel der Entwicklung effektiver Reduktionsstrategien für Totgeburten in Deutschland.

## **2. Material und Methoden**

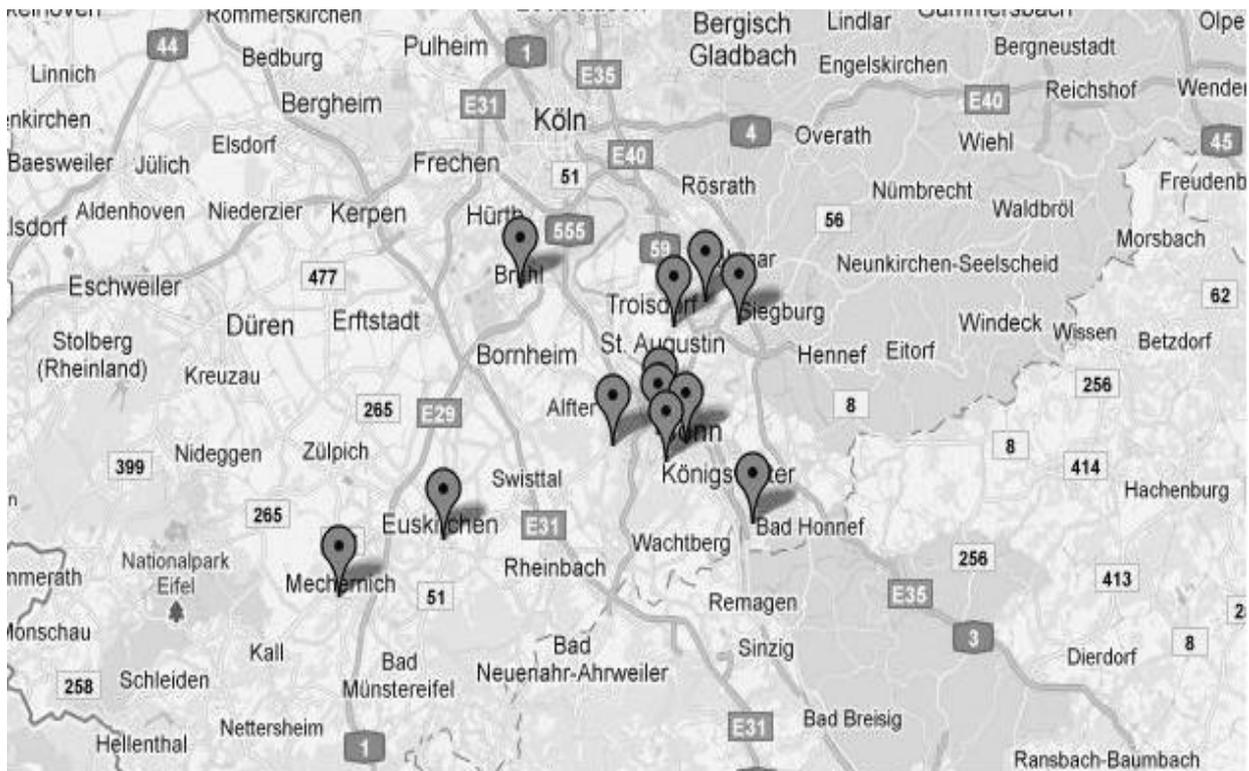
### **2.1 Literaturrecherche**

Der erste Teil und somit die Grundlage dieser Arbeit bestand aus einer umfangreichen Literaturrecherche zur Beurteilung der aktuellen Datenlage bezüglich Totgeburten in Deutschland und auf internationaler Ebene. Mit Hilfe von Google Scholar und medizinischen Suchmaschinen wie PubMed, DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) und Cochane Library konnte durch die Stichwörter „Totgeburten“, „Intrauteriner Fruchttod“ und „Risikofaktoren für Totgeburten“ beziehungsweise „Risk factors for stillbirth“, „Intrauterine fetal death“ oder „Psychological care after stillbirth“ sowohl für Deutschland wie auch für den internationalen Bereich aktuelle Literatur gesichtet werden. Um eine Aktualität der Daten und ihre Vergleichbarkeit mit Deutschland zu gewährleisten, richtete sich die Auswahl der Publikationen nach dem Erscheinungsdatum (nach dem 01.01.2000) und dem Ort der Verfassung (Länder mit hohem medizinischem Standard), hauptsächlich England, Skandinavien und USA. Den Internetzugriff ermöglichte die Verbindung mit der elektronischen Datenbank der Universitätslandesbibliothek Bonn. Insgesamt dienten Informationen aus mehr als 130 wissenschaftlichen Artikeln als Grundlage für diese Studie.

### **2.2 Studienkrankenhäuser und statistische Datenquellen**

Der zweite Schritt der Arbeit beinhaltete die retrospektive Datenerhebung der Totgeburten in Bonn und Umgebung, beispielhaft für Deutschland.

Für die Auswahl der Krankenhäuser waren zum einen ihre geografische Lage (Bonn, Rhein-Sieg-Kreis und Kreis Euskirchen), zum anderen ihre Geburtenzahl ausschlaggebend. Diese ließ sich aus der jährlich veröffentlichten Geburtenstatistik des MILUPA Konzerns entnehmen. Zur Teilnahme an der Studie wurden neben dem Uniklinikum Bonn elf weitere Kliniken eingeladen, deren durchschnittliche Geburtenzahl mindestens 350 und maximal 1724 pro Jahr betragen. Dabei handelte es sich in Bonn um das Marienhospital, das Malteser-, St. Elisabeth- und Johanniter-Krankenhaus, rechtsrheinisch um die Kliniken in Troisdorf, Siegburg und Bad Honnef sowie linksrheinisch um das Marienhospital in Euskirchen, das Marienkrankenhaus in Brühl und das Kreiskrankenhaus in Mechernich.



**Abb. 6:** Übersichtskarte mit den Studienkrankenhäusern, erstellt mit Hilfe von Google Maps

Die Quelle für alle weiteren statistischen Informationen zu Deutschland und Europa war das Statistische Bundesamt in Wiesbaden und Bonn. Durch persönlichen Kontakt und mittels der Datenbanken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) und des Europäischen Datenservice (EDS, [www.eds-destatis.de](http://www.eds-destatis.de)) konnten Tabellen zu den spezifischen Fragestellungen eingesehen beziehungsweise eigens erstellt werden.

## 2.3 Studiendesign und Durchführung

### 2.3.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende Arbeit wurden die Totgeburten der Studienkrankenhäuser von Januar 2003 bis Juli 2011 gemäß der in Deutschland durch das Personenschutzgesetz festgelegten Definition von 1994 eingeschlossen (nach §21 Abs.2: Ein Kind ohne Lebenszeichen, das bei der Geburt  $\geq 500$  g wiegt). Im Falle von Mehrlingsschwangerschaften, bei denen mehr als ein Fetus intrauterin verstarb, gingen die Feten einzeln in die Statistik ein.

Das Universitätsklinikum Bonn betreut als Perinatalzentrum Level I und Referenzzentrum für pränataldiagnostische und fetoskopische Eingriffe deutschlandweit Risikoschwangerschaften, vor allem mit fetofetalem Transfusionssyndrom (FFTS), was zu überdurchschnittlich hohen Totgeburtenraten führt. Damit diese Fälle die Statistik dieser Arbeit (beispielhaft für Deutschland) nicht verzerren, wurden Frauen, die nicht aus dem Kreis Rhein-Sieg oder Euskirchen kamen, ausgeschlossen.

### **2.3.2 Ablauf der Datenerhebung**

Die Datenerhebung für diese Studie beinhaltete fünf Schritte. Jeder dieser Schritte wurde selbstständig geplant und durchgeführt.

#### **1. Kontaktaufnahme mit den teilnehmenden Kliniken**

Durch ein offizielles Anschreiben der Abteilung für Geburtshilfe und Pränataldiagnostik des Universitätsklinikums Bonn wurden die Leiter der geburtshilflichen Kliniken der elf ausgewählten Krankenhäuser über die Hintergründe, Motivation und Durchführung der Studie aufgeklärt und um ihre Teilnahme gebeten. Während drei der angeschriebenen Abteilungen die Datenfreigabe für die Studie ablehnten und eine Klinik auf Grund eines internen Umzuges nicht teilnehmen konnte, wurde die Einsichtnahme in die Patientenakten von den restlichen sieben Krankenhäusern nach schriftlich bekundeter Schweigepflichtserklärung bewilligt. Die Datenerhebung konnte somit am Universitätsklinikum Bonn und an sieben weiteren Kliniken der Region im Umkreis von ca. 30 km durchgeführt werden.

#### **2. Identifikation der Totgeburten und Einsichtnahme in die Akten**

Nach einer ersten persönlichen Kontaktaufnahme mit den Abteilungsleitern schloss sich die Identifikation der Totgeburten während des Studienzeitraumes mittels der Durchsicht der Geburtenbücher oder der Recherche durch die krankenhausesinternen Computersysteme an. Anhand der dadurch gewonnenen Daten konnten die Akten der betroffenen Patientinnen in den jeweiligen Archiven der Krankenhäuser gefunden werden. In einem weiteren Schritt erfolgte die Einsichtnahme der kompletten Akten und die Übertragung der studienrelevanten Daten.

#### **3. Datenerhebung**

Alle Faktoren, die in wissenschaftlichen Arbeiten als Risikofaktoren identifiziert

wurden oder die für die ätiologische Aufklärung der Totgeburten Relevanz zeigten, wurden in eine Tabelle übertragen. Dabei handelt es sich um anamnestische, klinische und diagnostische Daten aus dem Mutterpass, um Informationen aus dem Kreissaal, den Geburtenbüchern und Computersystemen, aus den Anästhesieprotokollen, sowie aus Arztbriefen, konsiliarischen Gutachten, mikrobiologischen und genetischen Befunden, Ultraschalluntersuchungen inklusive Doppleruntersuchungen und vor allem auch histopathologischen Berichten. Insgesamt gingen diese Daten durch etwa 120 Variablen pro Fall in die Statistik ein (eine Zusammenfassung der wesentlichen Faktoren findet sich in Tabelle 1, ab Seite 21). Die Übertragung all dieser Informationen erfolgte in mehreren Sitzungen vor Ort in den jeweiligen Krankenhäusern.

#### **4. Nachträgliche Organisation postmortaler Befunde**

Bei fehlenden Befunden postmortaler Untersuchungen (histologische Untersuchung der Plazenta oder fetale Obduktion) wurden, nach Absprache mit den Abteilungsleitern, die kooperierenden pathologischen Institute kontaktiert. Vor Ort oder mit Hilfe der Pathologen wurde dem Verbleib fehlender Berichte nachgeforscht und dazugewonnene Informationen nachträglich in die Tabelle aufgenommen.

#### **5. Codierung der Informationen zur statistischen Auswertung**

Nach abgeschlossener Datenerhebung erfolgte die Umcodierung der verbalen Informationen in numerische Zeichen (z.B. für „Familienstand“: „verheiratet“ → 1, „ledig“ → 2, ...) bzw. die Einteilung in Kategorien (z.B. für „Alter“: „< 20 Jahre“ → 1, „≥ 20 - < 25“ → 2, ...), um die statistischen Analysen durchführen zu können.

## **2.4 Beschreibung der relevanten Faktoren**

### **2.4.1 Übersichtstabelle**

Die Datenerhebung richtete sich nach den aktuellen, wissenschaftlich belegten Risikofaktoren und ursächlich relevanten Faktoren für Totgeburten. Diese sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst dargestellt. Weitere Erläuterungen zu den einzelnen Faktoren finden sich im anschließenden Text.

<b>Informationen zur Patientin</b>	
Identifikation der Patientin	Vorname, Name, Krankenhaus, Fallnummer
Soziokultureller Hintergrund	Herkunftsland
	Familienstand (allein lebend, ledig, verheiratet, geschieden)
	Beruf, Beruf des Partners
	Verwandtenehe (ja/nein)
Charakteristika der Patientin	Alter, Gewicht, BMI
Grunderkrankungen	Allergien (mit Allergen)
	Art. Hypertonie (Familien- und Eigenanamnese, Therapie)
	Diabetes (Familien- und Eigenanamnese, Typ 1 und 2, Gestationsdiabetes, Therapie)
	Autoimmunerkrankungen (Art und Therapie)
	Gerinnungsstörungen (Art und Therapie)
	Schilddrüsenerkrankungen (Art und Therapie)
	Asthma bronchiale (Art und Therapie)
Sonstige Erkrankungen (Art und Therapie)	
Noxen	Nikotin (aufgehört, aktueller Konsum, Zigaretten/Tag)
	Alkohol (Art und Menge des Konsums)
	Andere Genussmittel (Art und Menge des Konsums)
<b>Geburtshilfliche Anamnese</b>	
Schwangerschaftsanamnese	Aktuelle Gravidität und Parität
Vorangegangene Schwangerschaften	Anzahl der Schwangerschaften, Abbrüche und Aborte
	Status des/r Kindes/r (lebend, verstorben, geschädigt)
	Datum der Geburt/en
	Entbindungsmodus (spontan, primäre Sectio, sekundäre Sectio)
	Schwangerschaftswoche

	Kindliches Gewicht
	Kindliches Geschlecht
	Auffälligkeiten (Fehlbildungen, chromosomale Störungen)
Schwangerschaften nach der Totgeburt	Anzahl der Schwangerschaften, Abbrüche und Aborte
	Status des/r Kindes/r (lebend, verstorben, geschädigt)
	Datum der Geburt/en
	Entbindungsmodus (spontan, primäre Sectio, sekundäre Sectio)
	Schwangerschaftswoche
	Kindliches Gewicht
	Auffälligkeiten (Fehlbildungen, chromosomale Störungen)
<b>Schwangerschaft der Totgeburt</b>	
Art der Konzeption	Natürlich oder durch künstliche Befruchtung (IVF, ICSI)
Schwangerschaftsvorsorge	Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen
	Rötelscreening (Durchführung, Titer)
	Clamydienscreening (Durchführung, Ergebnis)
	Toxoplasmosescreening (Durchführung, Ergebnis)
	B-Streptokokkenscreening (Durchführung, Ergebnis)
	Mykoplasmascreening (Durchführung, Ergebnis)
	Hepatitis B Status (Durchführung, Ergebnis)
	Hepatitis C Status (Durchführung, Ergebnis)
	PAP-Zytologie (Durchführung, Ergebnis)
	HIV-Test (Durchführung, Ergebnis)
	Blutgruppe (ABO und Rhesusfaktor)
	Antikörpersuchtest (Durchführung, Ergebnis)
	Zusatzserologien (Art, Ergebnis)
Ultraschalluntersuchungen	Anzahl der Termine
	Auffälligkeiten im 1. Screening

	Auffälligkeiten im 2. Screening
	Auffälligkeiten im 3. Screening
	Fruchtwassermenge (Oligo-/An-/Polyhydramnion)
	Nabelschnurbeurteilung
Informationen zur Plazenta	Lage (Vorder-/Hinter-/Seitenwand, Plazenta Praevia)
	Morphologie
	Grannum
Dopplerindices	A. umbilicalis
	A. cerebri media
	A. uterina rechts, A. uterina links
	Ductus Venosus
Fetale Karyotypisierung	Chorionzottenbiopsie (Datum, Ergebnis)
	Amniozentese (Datum, Ergebnis)
Schwangerschaftsverlauf	Auffälligkeiten (ja/nein)
	Besondere psych. Belastung (Art und Therapie)
	Hypertensive Komplikationen (Art und Therapie)
	Diabetologische Komplikationen (Art und Therapie)
	Infektionen (vaginal, systemisch, plazentar, fetal, Art des Erregers)
	Sonstige Auffälligkeiten
Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft	Art und Einnahmedosis des Medikaments
<b>Geburt der Totgeburt</b>	
Informationen zur Geburt	Stationäre Aufnahme vor Feststellung der Totgeburt (ja/nein, Indikation)
	Datum der Geburt
	Schwangerschaftswoche
	Geburtsmodus (spontan, prim. Sectio, sek. Sectio)
	Lage des Kindes
	Fetales Geschlecht

	Fetales Gewicht
	Fetale Größe
	Fetaler Kopfumfang
Bei Mehrlingen	Anzahl der Feten insgesamt
	Anzahl der verstorbenen Feten
	Chorialität der Mehrlingsschwangerschaft
	Vorliegen eines FFTS (ja/nein, Therapie: Art und Datum)
<b>Postmortale Untersuchungen</b>	
Obduktion	Durchführung (ja/nein, Ablehnung der Eltern)
	Äußerliche Auffälligkeiten
	Organische Auffälligkeiten
	Mazeration (Grad I-III)
Plazentahistologie	Durchführung (ja/nein, nur makroskopisch, mikro- und makroskopisch)
	Makroskopische Auffälligkeiten
	Mikroskopische Auffälligkeiten
	Nabelschnurauffälligkeiten
	Gewicht der Plazenta
Aufklärung der Totgeburt	Vermutete Todesursache
	Weiterführende Anmerkungen

**Tab. 1:** Übersicht über die relevanten Faktoren für Totgeburten

## 2.4.2 Maternale Risikofaktoren

### 2.4.2.1 Alter

Viele Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem maternalen Alter und der Rate von Totgeburten. Demnach haben sehr junge Frauen (< 20 Jahre) (Ananth et al., 2005; MacDorman und Kirmeyer, 2009) und Frauen fortgeschrittenen Alters (> 35 Jahre) ein erhöhtes Risiko für Totgeburten (Ananth et al., 2005; Fretts, 2005; Huang et al., 2008; MacDorman und Kirmeyer, 2009; Reddy et al., 2006; Reddy et al., 2010; Silver et al., 2007; Sutan et al., 2010).

#### **2.4.2.2 Gewicht**

Ein ebenso häufig beschriebener Risikofaktor ist mütterliches Übergewicht, das durch einen Body Mass Index (BMI) von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  definiert ist. Mit einer Risikoerhöhung um das 3,5 bis 4,6-fache (Fretts, 2010) gilt der pathologische BMI als einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren (Cnattingius und Lambe, 2002; Denison et al., 2008; Flenady et al., 2011; Salihu et al., 2007; Sebire et al., 2001; Smith, 2010; Stacey et al., 2011; Stephansson et al., 2001a; Voigt et al., 2008).

#### **2.4.2.3 Herkunft**

In vielen Studien wurde das Vorkommen von Totgeburten in unterschiedlichen ethnischen Gruppen untersucht. Dabei stellte sich ein erhöhtes Risiko für Frauen ethnischer Minderheiten im Vergleich zu Frauen der Mehrheitsbevölkerung des jeweiligen Landes heraus (Ananth et al., 2005; Dickinson, 2011; Fretts, 2010; Getahun et al., 2007; Reddy et al., 2010; Salihu et al., 2007; Willinger et al., 2009). Reime et al. und Reeske et al. befassten sich mit dieser Thematik in Bezug auf Deutschland. Ihre Ergebnisse zeigen ein erhöhtes Totgeburtenrisiko für Frauen mit Migrationshintergrund trotz adäquater Schwangerschaftsvorsorge (Reeske et al., 2011; Reime et al., 2009).

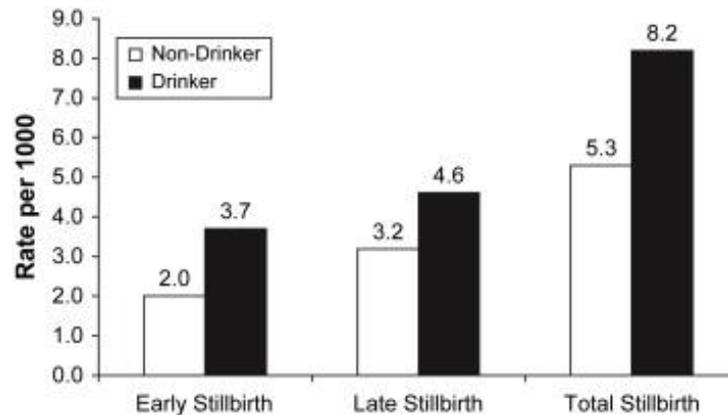
#### **2.4.2.4 Bildungsniveau**

Eine weitere einflussnehmende Eigenschaft der Mutter ist ihr Bildungsniveau. Das Risiko einer Totgeburt ist für Schwangere mit niedrigem Bildungsniveau bis zu doppelt so hoch (Luque-Fernandez et al., 2011) als für Frauen mit gehobenem Bildungsstatus (Chibber, 2005; Cnattingius und Stephansson, 2002; Huang et al., 2000; Stephansson et al., 2001b).

#### **2.4.2.5 Noxen**

Etliche Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen von mütterlichem Nikotin- und/oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft auf die Gesundheit des Feten (Aliyu et al., 2008; Ba, 2009; Cnattingius und Lambe, 2002; Froen et al., 2002; Henderson et al., 2007; Kesmodel et al., 2002; Leonardi-Bee et al., 2011; Rogers, 2009; Salihu et al., 2008; Salihu und Wilson, 2007; Smith und Fretts, 2007). Im Bezug auf Totgeburten zeigen die Studienergebnisse eine klare Risikoerhöhung durch Nikotin-

konsum sowie eine sehr starke Zunahme des Risikos, nämlich um das 6-fache, für Frauen, die während der Schwangerschaft harte Drogen, wie Kokain, zu sich nahmen (Silver et al., 2007). Auch für den Konsum von Alkohol wurde, abgesehen von wenigen Außenseiterpositionen (Henderson et al., 2007), eine klare Erhöhung der Totgeburtensrate beschrieben (siehe Abbildung 7).



**Abb. 7:** Totgeburtensraten von Einlingen/1000 Geburten von Alkohol konsumierenden (schwarz) und abstinenten Frauen (weiß) im Vergleich (Aliyu et al., 2008)

#### 2.4.2.6 Internistische Vorerkrankungen

Viele mütterliche Vorerkrankungen sind mit einem vermehrten Auftreten von Totgeburten assoziiert. In diesem Kontext werden häufig genannt:

1. Diabetes Mellitus, (Coletta und Simpson, 2010; Cundy et al., 2000; Jensen et al., 2004; Macintosh et al., 2006; Penney et al., 2003; Persson et al., 2009)
2. Arterielle Hypertonie, (Allen et al., 2004; Coletta und Simpson, 2010; Menezes et al., 2009; Zetterstrom et al., 2008)
3. Thrombophilien, (Franchi et al., 2001; Hiltunen et al., 2010; Kujovich, 2004; Many et al., 2001; Middeldorp, 2007; Werner und Lockwood, 2010)
4. Hypo- und hyperthyroide Stoffwechsellaage (Allan et al., 2000; Benhadi et al., 2009; Casey und Leveno, 2006; Coletta und Simpson, 2010; Simpson, 2002)
5. Lupus erythematodes (Clowse, 2007; Coletta und Simpson, 2010; Dhar et al., 2005; Dhar und Sokol, 2006; Khamashta, 2006; Simpson, 2002; Smith, 2010)

### **2.4.3 Geburtshilfliche Risikofaktoren**

#### **2.4.3.1 Parität**

Für Frauen, die noch keine Schwangerschaft ausgetragen haben, sowie für Frauen mit hoher Parität ( $\geq$  vier Geburten) wurde ein gesteigertes Totgeburtenrisiko beschrieben (Aliyu et al., 2005; Cnattingius und Stephansson, 2002; Flenady et al., 2011; Huang et al., 2000). Letztere müssen zusätzlich mit einem vermehrten Auftreten von Frühgeburten und Wachstumsrestriktion rechnen (Aliyu et al., 2005).

#### **2.4.3.2 Komplikationen vorangegangener Schwangerschaften**

Kam es in einer der vorangegangenen Schwangerschaften zu einer Frühgeburt oder einem wachstumsretardierten Kind, oder endete diese mit der Entbindung eines toten Kindes, so wurde in den darauffolgenden Schwangerschaften ein vermehrtes Vorkommen von Totgeburten beobachtet (Cnattingius und Stephansson, 2002; Fretts, 2010; Getahun et al., 2009; Reddy, 2010; Sharma et al., 2006; Surkan et al., 2004).

### **2.4.4 Schwangerschaft der Totgeburt**

#### **2.4.4.1 Art der Konzeption**

Für das Risiko einer Totgeburt spielen auch die Umstände der Schwangerschaftsentstehung eine Rolle. Die Totgeburtenrate bei Frauen, die Verfahren der Assistierte Reproduktionstechnik (ART) in Anspruch nahmen, wie z.B. In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), ist mit 16,2/1000 viermal höher als die Rate der Frauen, die spontan schwanger wurden (Wisborg et al., 2010). Allgemein betrachtet kommt es bei künstlichen Befruchtungen durch die Einpflanzung mehrerer Embryos - in Deutschland lag der Mittelwert im Jahr 2002 bei 2,20 Embryos nach IVF oder ICSI (de Mouzon et al., 2009) - häufig zu Mehrlingsschwangerschaften, die mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt, Wachstumsretardierung und intrauterinem Versterben einhergehen (Barigye et al., 2005; Cnattingius und Stephansson, 2002; Dudenhausen und Maier, 2010; Fretts, 2005; Silver et al., 2007; Smith und Fretts, 2007).

#### **2.4.4.2 Schwangerschaftsvorsorge**

„Durch die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sollen mögliche Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter oder Kind abgewendet

sowie Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und der Behandlung zugeführt werden" - so lauten die Mutterschutzrichtlinien des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)). Um diese Vorgabe zu erreichen, bedarf es einer adäquaten medizinischen Schwangerschaftsbetreuung. Die aktuellen Mutterschutzrichtlinien von 2011 sehen dafür bei einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf alle vier Wochen und in den letzten zwei Monaten Untersuchungen im vierzehntägigen Abstand beim Frauenarzt vor. Die Untersuchungen umfassen folgenden Elemente: Blutdruck- und Gewichtsmessung, Bestimmung der Blutgruppe, Suchtest nach irregulären Antikörpern, Urinuntersuchung (Eiweiß, Glukose, Nitrit) sowie eine Infektionsdiagnostik für Röteln, Lues, Chlamydien und Hepatitis. Empfohlen werden außerdem ein Screening für B-Streptokokken und die Durchführung eines HIV-Tests.

In Bezug auf die Kontrolle der fetalen Entwicklung sind bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf drei Ultraschalluntersuchungen mit speziellen Schwerpunkten vorgesehen:

**1. Ultraschalluntersuchung: 9. bis 12. SSW**

Kontrolle des embryonalen Sitzes und der fetalen Lebenszeichen, Biometrie 1 (ein Wert)

**2. Ultraschalluntersuchung: 19. bis 22. SSW, „Organscreening“**

Kontrolle der fetalen Lebenszeichen, Plazentalage/-struktur, Fruchtwassermenge und Organentwicklung, Biometrie 2 (vier Werte), Bilddokumentation je eines Kopf-, Rumpf- und Extremitätenmaßes sowie ggf. kontrollbedürftiger Befunde

**3. Ultraschalluntersuchung: 29. bis 32. SSW**

Kontrolle der fetalen Lebenszeichen, Plazentalage/-struktur, Fruchtwassermenge und Organentwicklung, Biometrie 3 (vier Werte), Bilddokumentation je eines Kopf-, Rumpf- und Extremitätenmaßes sowie ggf. kontrollbedürftiger Befunde

Je nach mütterlichen Risikofaktoren und Schwangerschaftsverlauf kann die medizinische Betreuung durch Frequenzsteigerung der körperlichen Untersuchungen und Ultraschallkontrollen intensiviert werden. Darüber hinaus stehen viele zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen zur Verfügung, um spezifische Auffälligkeiten erkennen und behandeln zu können:

1. Amniozentese und Chorionzottenbiopsie bei Verdacht auf chromosomale Aberrationen
2. Doppler-Untersuchungen mit fetalen (A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus) und mütterlichen Parametern (Ae. uterinae) zur Überwachung der uteroplazentaren Funktion und ggf. zur Detektion kardiovaskulärer Krankheitsbilder sowie zur Kontrolle ihres Therapieverlaufes
3. CTG zur Beurteilung des akuten fetalen Befindens
4. Fetochirurgische Eingriffe bei fetalen Auffälligkeiten wie z.B. Lasereingriffe bei FFTS oder Shunteinlagen

Im Hinblick auf die Frage der Vermeidbarkeit und für Hinweise bezüglich der ursächlichen Aufklärung der Totgeburten ist die Qualität und Quantität der Schwangerschaftsvorsorge von großer Bedeutung.

#### **2.4.3.3 Komplikationen während der Schwangerschaft**

Die Auffälligkeiten während der Schwangerschaft lassen sich grob in maternal, fetal und plazentar einteilen. Folgende Hauptkomplikationen sind mit einem erhöhten Totgeburtenrisiko verbunden und können daher richtungsweisend bei der Todesursachenforschung sein.

##### **1. Maternal**

Vaginale und systemische Infektionen (Goldenberg und Thompson, 2003; Lamont et al., 2011; McClure et al., 2010; McClure und Goldenberg, 2009), Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)/Präeklampsie/ „Haemolysis elevated liver enzyme levels, low platelet count“ (HELLP) (Basso et al., 2006; Menezes et al., 2009; Murphy und Stirrat, 2000; Silver, 2007), intrahepatische Cholestase (Coletta und Simpson, 2010; Menezes et al., 2009), Thrombosen /Embolien (s.o.) und Substanzabusus (s.o.)

##### **2. Fetal**

Infektionen (Goldenberg und Thompson, 2003; McClure et al., 2010; McClure und Goldenberg, 2009; Rawlinson et al., 2008), Chromosomeaberration/Fehlbildungen

(Pauli, 2010; Wapner, 2010), Wachstumsstörungen (Bukowski, 2010; Figueras und Gardosi, 2011; Froen et al., 2004) und FFTS mit pathologischer Verteilung der Fruchtwassermenge (Bebbington, 2010; Dudenhausen und Maier, 2010)

### 3. Plazentar

Infektionen (Goldenberg und Thompson, 2003; McClure et al., 2010; McClure und Goldenberg, 2009; Rawlinson et al., 2008), pathologisches Gewicht, auffällige Lage oder Morphologie (Placenta accreta, increta, percreta, Plazenta praevia), Plazentationsstörung, vorzeitige Ablösung und Nabelschnurauffälligkeiten (Insertio velamentosa, Nabelschnurknoten) (Amir et al., 2009; Collins, 2002; Khong, 2006; Kidron et al., 2009; Korteweg et al., 2008; Pinar und Carpenter, 2010; Silver, 2007; Tantbiroj et al., 2009).

#### 2.4.5 Geburt der Totgeburt

Um den Reifezustand und die Wachstumsentwicklung des verstorbenen Feten einschätzen zu können, sind folgende Parameter hilfreich.

1. Schwangerschaftswochen: Gemäß der ICD-10 Einteilung.
  - < 28+0: extrem Frühgeborenes
  - ≥ 28+0 - < 32+0: sehr Frühgeborenes
  - ≥ 32+0 - < 37+0: Frühgeborenes
  - ≥ 37+0 - < 42+0: zum Termin Geborenes
  - ≥ 42+0: übertragenes Neugeborenes
2. Geburtsgewicht: Gemäß der ICD-10 Einteilung.
  - < 1000 g: extrem niedriges Geburtsgewicht
  - < 1500 g: sehr niedriges Geburtsgewicht
  - < 2500 g: niedriges Geburtsgewicht
  - ≥ 2500 - ≤ 4499 g: normales Geburtsgewicht
  - ≥ 4500 g: Übergewicht

Für weitere Vergleiche wurden ebenso das Geschlecht, die Länge und der Kopfumfang der Feten in die Statistik aufgenommen.

## **2.4.6 Postmortale Untersuchungen**

### **2.4.6.1 Plazenta und Nabelschnur**

Bei der ätiologischen Aufklärung der Totgeburten ist die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Plazenta und der Nabelschnur ein wichtiger Bestandteil. Je nach angewandter Klassifikation liegt der Anteil der Plazenta-bedingten Todesfälle bei 27 % bis 72 % (Korteweg et al., 2006; Tjong, 2003). Veränderungen an der Nabelschnur wurde ebenso eine ursächliche Beteiligung an fetalen Todesfällen zugeschrieben. In diesem Zusammenhang werden Komplikationen wie Nabelschnurknoten, anormale Insertion, Entzündung oder vaskuläre Fehlbildung häufig genannt (Collins, 2002; Di Naro et al., 2001; Fleisch und Hoehn, 2008; Khong, 2006; Korteweg et al., 2008; Tantbiroj et al., 2009). Diese machen je nach Studie 8 % - 22,5 % aus (Horn et al., 2004; Varli et al., 2008).

### **2.4.6.2 Fetale Obduktion**

Die wohl aufwendigste und gleichzeitig bedeutendste postmortale Untersuchung ist die fetale Obduktion. Bereits 1998 konnte der Anteil der unerklärbaren fetalen Todesfälle durch die so ermittelten Befunde von 44 % auf 31 % reduziert werden (Incerpi et al., 1998). In jüngeren Studien führten die Befunde der Obduktion in 22 % - 76 % zu einer Änderung oder Ergänzung der klinisch vermuteten Todesursache (Gordijn et al., 2002). Dies verdeutlicht warum sie heute, zusammen mit der Untersuchung der Plazenta, als „einzigartige, nicht ersetzbare Quelle für Informationen zur ätiologischen Aufklärung von Totgeburten“ angesehen wird (Kidron et al., 2009). Ihr Ablauf ist komplex und aufgrund der geringen Größe des Feten und der multiplen Aspekte eine äußerst anspruchsvolle Untersuchungsform. Gemäß der Richtlinien des „Handbook of Pediatric Autopsy Pathology“ (Enid Gilbert-Barness, 2005) beginnt die Obduktion mit einer ausführlichen äußerlichen Inspektion zur Identifizierung grober Auffälligkeiten (wie z.B. Fehlbildungen) und Dokumentation (Fotos). Das totgeborene Kind wird gewogen, gemessen und seine Körperöffnungen zur Überprüfung der Durchgängigkeit sondiert. Um skelettale Fehlbildungen oder Frakturen auszuschließen, erfolgt ein Röntgenbild des ganzen Körpers. Anschließend wird der Oberkörper Y-förmig geöffnet. Nacheinander werden Thorax, Abdomen und Schädel untersucht. Dabei wird jedes Organ mit den dazugehörigen Gefäßen gewogen und auf sein Äußeres, seine Vollständigkeit, seinen Entwicklungs-

zustand und seine Funktion geprüft. Für spezielle Fragestellungen stehen spezifische Untersuchungsmöglichkeiten mit unterschiedlichen Materialanforderungen zur Verfügung (Tennstedt und Vogel, 2000):

1. Zytogenetische Untersuchung von nativem Material bzw. in-Situ-Hybridisierung oder DNA-Zytometrie bei bereits formalinfixiertem Material zur Abklärung multipler Fehlbildungen mit Verdacht einer chromosomalen Ätiologie
2. Immunhistologie oder Polymerase Kettenreaktion (PCR) von Körperflüssigkeiten oder Gewebe zum Nachweis von intrauterinen Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch)
3. Biochemische Tests an schockgefrorenem Gewebe zur Detektion von Stoffwechselerkrankungen
4. Molekularpathologische Untersuchung von nativem schockgefrorenem Tumormaterial zur Abklärung einer möglichen genetischen Aberration
5. Befundabhängige histologische Untersuchung von Gewebeproben aller Art

Zum Ende der Obduktion wird jedes Organ wieder an seinen Platz gebracht, der Körper verschlossen, eventuell entstandene Hautdefekte sorgfältig versorgt und der Leichnam in einen ästhetisch annehmbaren Zustand gebracht. Für die Dokumentation des gesamten Prozedere schlägt Gilbert-Barness eine einseitige Checkliste mit Informationen zu Mutter, Kind, Schwangerschaft und Geburt sowie ein zweiseitiges, nach Organsystemen geordnetes Obduktionsprotokoll vor (Enid Gilbert-Barness, 2005).

## **2.5 Statistische Analysen**

Die statistische Auswertung der Daten bestand zunächst aus rein deskriptiven Analysen. Die Darstellung erfolgte je nach Fragestellung als Mittelwert mit Standardabweichung, in prozentualen Angaben oder als tabellarische Auflistung der jeweiligen Variablen. Für Vergleiche des Studienkollektivs mit entsprechenden Durchschnittswerten von Schwangeren bzw. Geburten im Allgemeinen wurde versucht, Daten des gleichen Zeitraums und der gleichen geografischen Region heranzuziehen. Diesen Voraussetzungen entsprachen der Europäische Bericht zur Perinatalen Gesundheit 2008, aktuelle Tabellen des Statistischen Bundesamts und vergleichbare Studien. Die statistische Durchführung

der Vergleiche mit den Erwartungswerten der Grundgesamtheit erfolgte mittels des Einstichproben-t-Test für die Mittelwerte und mit dem Binominaltest bei den Häufigkeitsvariablen. Die Fehlerwahrscheinlichkeit  $\alpha$  wurde für alle Tests auf 5 % festgelegt. Die konkrete Auswertung sowie die Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 19, 20 und 21 mit begleitender Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn durchgeführt.

## **2.6 Prospektive Datenumsetzung**

Über die Datenanalyse hinaus enthält die Arbeit zusätzlich einen prospektiven Anteil, nämlich die Darstellung von Reduktionsmaßnahmen für Totgeburten und die Entwicklung eines interdisziplinären Datenerfassungsbogens zur Verbesserung der Datenerhebung und der fächerübergreifenden Zusammenarbeit. Diesem Schritt gehen bereits publizierte Datenerfassungsbögen mit unterschiedlichen Schwerpunkten aus dem Ausland voraus (Enid Gilbert-Barness, 2005; Froen et al., 2009). Sie dienten als strukturelle Vergleichswerke. Die Datenquelle für die deutsche Version lag jedoch allein in der wissenschaftlichen Literaturrecherche und den Ergebnissen der Datenanalyse dieser Studie. Die daraus entstandene Form und Inhalte sind somit landesspezifisch, angepasst an die bestehenden Anforderungen und Möglichkeiten in Deutschland.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Anzahl und Rate der Totgeburten

In dem erfassten Zeitraum von Januar 2003 bis Juni 2011 brachten in den teilnehmenden Kliniken 161 Patientinnen ein intrauterin verstorbenes Kind zur Welt. In sieben Fällen kam es bei Mehrlingsschwangerschaft zum Versterben von zwei Feten, weshalb die Gesamtzahl der Totgeburten 168 beträgt. Die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Krankenhäuser variiert aufgrund ihrer unterschiedlichen Ausstattung und medizinischen Therapiemöglichkeiten.

Tabelle 2 zeigt die Gesamtanzahl der Totgeburten dieser Studie und ihre durchschnittliche Rate pro 1000 Geburten. (Für das Jahr 2011 konnten die entsprechenden Daten auf Grund der Aktualität nicht ermittelt werden, sodass die Addition der gesamten Fälle in nachfolgender Tabelle nicht 168 ergibt). In einer weiteren Zeile stehen die deutschlandweiten Totgeburtenraten der selben Jahre zum Vergleich (Statistisches Bundesamt, 2011a).

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Anzahl der Totgeburten der Studienkliniken	20	22	24	22	14	12	25	23
Rate der Totgeburten der Studienkliniken in ‰	2,8	3,2	3,0	2,5	1,5	1,5	2,7	2,1
Rate der Totgeburten für ganz Deutschland in ‰	3,8	3,9	3,6	3,6	3,5	3,5	3,5	3,6

**Tab. 2:** Anzahl und Rate der Totgeburten der Studienkrankenhäuser von 2003 bis 2010. Vergleichend dazu die Rate der Totgeburten für ganz Deutschland

Die durchschnittliche Totgeburtenrate dieser Studie liegt bei 2,41/1000, mit Schwankungen von 1,5 (2007, 2008) bis 3,2 (2004) und ist somit in allen erfassten Jahren geringer als der bundesweite Durchschnitt (siehe Tabelle 2).

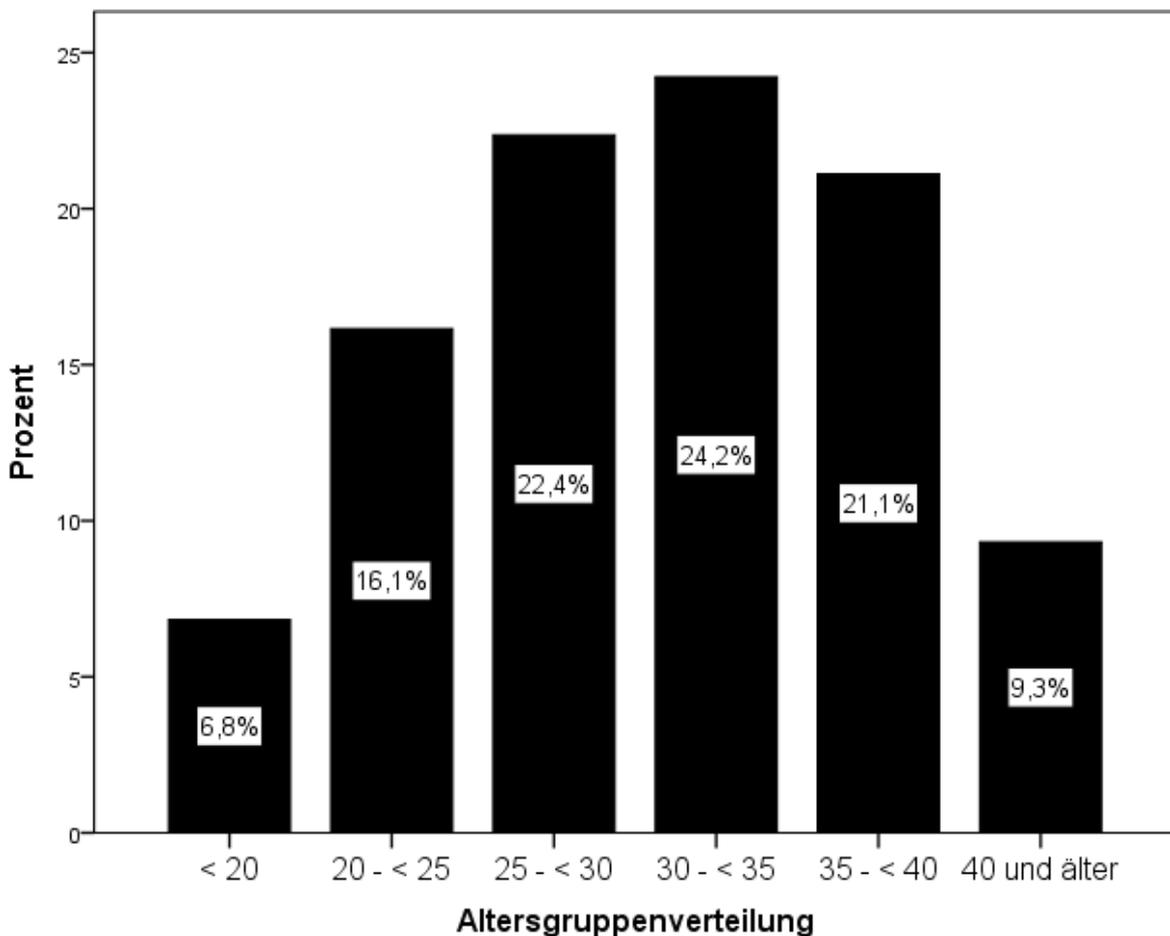
#### 3.2 Mütterliche Risikofaktoren bei Totgeburt

Die Abklärung der meisten mütterlichen Risikofaktoren ist in Deutschland Bestandteil der

Mutterschutzrichtlinien und wird im Idealfall durch den betreuenden Frauenarzt im Mutterpass dokumentiert. Folgende Faktoren wurden untersucht:

### 3.2.1 Mütterliches Alter

In dieser Arbeit liegen für das komplette Studienkollektiv (n= 161) Angaben zum mütterlichen Alter vor. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Schwangeren, eingeteilt in sechs Altersgruppen (Gruppe I: < 20, II: 20 - < 25, III: 25 - < 30, IV: 30 - < 35, V: 35 - < 40, VI: ≥ 40 Jahre).



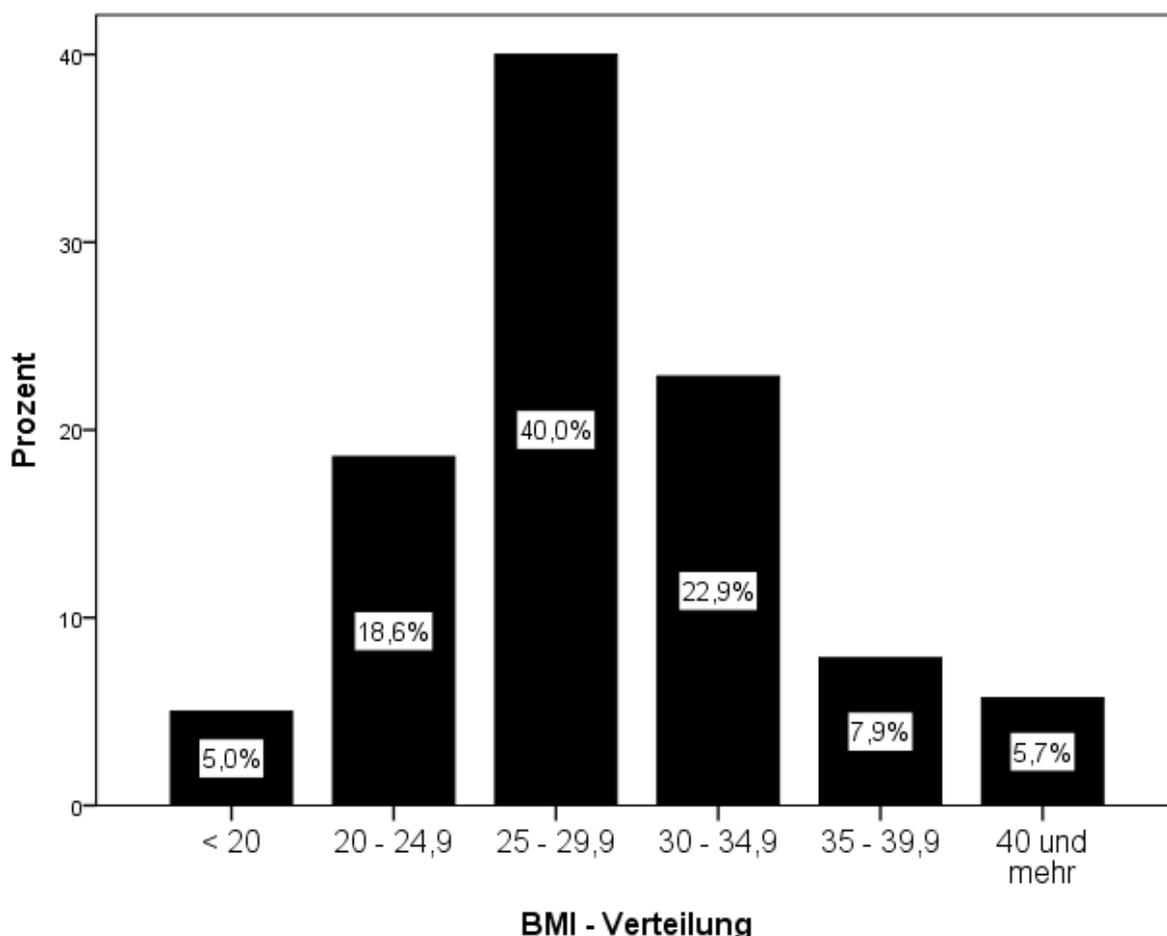
**Abb. 8:** Altersverteilung des Studienkollektivs, eingeteilt in sechs Gruppen, n=161

Für die Verteilung des Alters ergibt sich eine Spannweite von 29 Jahren, wobei die jüngste Patientin 16 und die älteste 45 Jahre alt waren. Von den sechs verschiedenen Altersgruppen ist der Altersbereich von 30 - < 35 Jahren mit 24,2 % am stärksten ver-

treten. Aktuell zählen Schwangerschaften von Müttern  $\geq 35$  Jahren zu sogenannten „Risikoschwangerschaften“. In dieser Studie sind insgesamt 30,4 % der Schwangeren  $\geq 35$  Jahre. Dieser Anteil (Schwangere  $\geq 35$  Jahre) ist unter den Patientinnen der vorliegenden Studie deutlich größer als er allgemein für schwangere Frauen in Deutschland, z.B. im Jahr 2004, war, nämlich 23,0 % (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008). Mit  $p = 0,016$  kann dieser Unterschied als signifikant betrachtet werden. Das durchschnittliche Alter der Schwangeren zum Zeitpunkt der Totgeburt liegt in dieser Studie bei 30,5 ( $\pm 6,9$ ) Jahren. Verglichen mit dem mittleren Alter der Frauen, die zwischen 2003 und 2010 in Deutschland ein Kind zur Welt brachten, ergibt sich bei einem errechneten Mittelwert von 29,8 Jahren (Eurostat, 2011) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,19$ ).

### **3.2.2 Mütterliches Gewicht, BMI**

Die Parameter, die man für die Berechnung des BMI benötigt, Größe und Gewicht, wurden nicht für alle Patientinnen dokumentiert. Komplette Datensätze gab es für 140 der Schwangeren, woraus sich ein Mittelwert des BMI von 28,7 ( $\pm 5,8$ )  $\text{kg/m}^2$  berechnen lässt. Die Schwankungsbreite geht von 16,7  $\text{kg/m}^2$  bis 47,7  $\text{kg/m}^2$ . Abbildung 9 stellt die BMI-Verteilung für die Patientinnen dieser Studien, gemäß der international anerkannten WHO-Einteilung, dar.



**Abb. 9:** BMI-Verteilung des Studienkollektivs, eingeteilt in sechs Gruppen, n = 140

Aus Abbildung 9 lässt sich entnehmen, dass das Gewicht von 76,5 % der Schwangeren über dem Normwert (BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>) lag. 40,0 % waren übergewichtig (BMI von 25,0 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>), 22,9 % gehörten zu der Gruppe Adipositas Grad I (BMI von 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>), 7,9 % zu Grad II (BMI von 35 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>) und 5,7 % zu Adipositas Grad III (BMI von  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

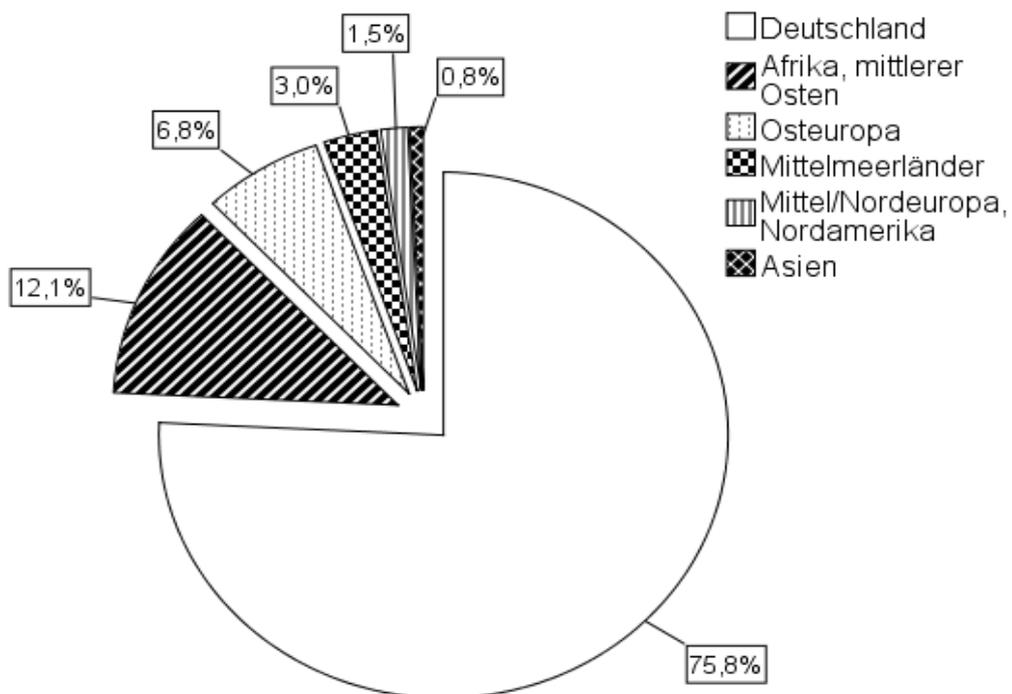
Vergleichswerte bietet eine Studie zur Adipositasprävalenz in Deutschland für das Jahr 2008. Demnach waren Frauen zwischen 18 und 44 Jahren zu 21,3% übergewichtig und zu 14,8% adipös. Für beide Werte ist der Unterschied zu den Schwangeren dieser Studie signifikant ( $p < 0,01$ ).

Bei der Auswertung dieser Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Zeitpunkt der Gewichtsmessung nicht immer genau nachvollziehbar war. Während sich die Gewichtsangaben normalerweise auf die erste Messung zu Beginn der Schwangerschaft beziehen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Messungen zu einem

späteren Zeitpunkt in die Statistik mit einfließen und die physiologische Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als Übergewicht fehlinterpretiert wurde.

### 3.2.3 Mütterliche Herkunft

Um herauszufinden, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen deutschen und ausländischen Schwangeren bezüglich der Häufigkeit von Totgeburten gibt, wurde in dieser Arbeit auch die Nationalität der Patientinnen untersucht. Für 82,0 % (132/161) der Schwangeren liegen auswertbare Daten vor. Ihre Analyse (n = 132) ist in Abbildung 10 dargestellt:



**Abb. 10:** Herkunftsländer mit prozentualen Anteilen an dem Studienkollektiv, n = 132

Von den 132 Schwangeren mit Information bezüglich ihrer Nationalität stammen 75,8 % (100/132) aus Deutschland und 24,2 % (32/132) aus dem Ausland. Bei den ausländischen Patientinnen sind Afrika mit dem Mittlerem Osten sowie Osteuropa mit jeweils 12,1 % (16/132) und 6,8 % (9/132) am stärksten repräsentiert. Diese Ausländerrate (24,2 %) steht im deutlichen Unterschied zu der Rate der ausländischen Frauen, die zwischen 2003 und 2010 in Deutschland ein gesundes Kind zur Welt brachten, nämlich 17,4 % (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2011) und zu dem Anteil aller 2004

in Deutschland geborenen Kinder mit ausländischer Mutter, nämlich 19,1 % (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008). Durch diesen signifikant erhöhten Anteil ( $p < 0,01$ ) ausländischer Frauen unter den Schwangeren mit Totgeburt wird bestätigt, dass Migrationshintergrund mit einer Risikoerhöhung für Totgeburten einher geht.

Anmerkung: Die Analyse der Herkunftsländer wurde auf Grund von unterschiedlichen Dokumentationsweisen erschwert: In einigen Krankenhäusern erfolgten die Angaben zur Nationalität gemäß der Einteilung „Region of Origin“ in sechs Kategorien (1: Deutschland, 2: Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika, 3: Mittelmeerländer, 4: Osteuropa, 5: Afrika und Mittlerer Osten, 6: Asien). Der Begriff „Herkunftsregion“ lässt dabei unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten zu, da nicht klar definiert ist, ob es sich um die Nationalität der Eltern, um den Geburtsort der Patientin oder um ihren Hauptaufenthaltsort handelt. Wiederum andere Kliniken dokumentierten das tatsächliche Herkunftsland der Schwangeren, wobei ebenfalls weitere Erläuterungen für eine exakte Interpretation fehlten.

### **3.2.4 Mütterlicher Drogenkonsum**

Die Frage nach Nikotinkonsum bejahten 24,5 % der Patientinnen (41/161), wobei zwei von ihnen vor der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufhörten, was zu einem Gesamtanteil von 24,2 % (39/161) rauchender Frauen während der Schwangerschaft führte. Das durchschnittliche Ausmaß des Nikotinkonsums betrug 10,8 ( $\pm 8,3$ ) Zigaretten pro Tag. Damit unterscheidet sich das Studienkollektiv deutlich ( $p < 0,01$ ) von den Frauen, die im Jahr 2004 in Deutschland während der Schwangerschaft rauchten, nämlich bundesweit 10,9 % (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008). Dies verdeutlicht das hohe Schädigungspotential von Nikotin auf die fetomaternalen Einheit und somit das erhöhte Risiko für die fetale Gesundheit.

In Bezug auf Alkohol gaben nur vier Patientinnen der Studie den Konsum von alkoholischen Getränken während der Schwangerschaft an. Die weitere Analyse der Menge und Häufigkeit war aufgrund unterschiedlicher Dokumentationsweisen der Krankenhäuser (von „ja“ über „gelegentlich und selten“ bis hin zu „Wein“) nicht möglich. Eine Patientin nahm während ihrer Schwangerschaft Polamidon bei bestehendem Heroinkonsum ein. Weitere Informationen über Substanzmissbrauch lagen nicht vor.

### 3.2.5 Mütterliche internistische Vorerkrankungen

Insgesamt lassen sich in dieser Studie bei 46,2 % (75/161) der Patientinnen für Totgeburten relevante internistische Vorerkrankungen bzw. die familiäre Prädisposition dafür ermitteln. In den Tabellen 3 - 7 ist die Art und Anzahl der jeweiligen Erkrankungen aufgeführt, wobei sich die prozentualen Angaben auf die komplette Studienpopulation, n = 161, beziehen.

<b>Hypertonie</b>		
	Häufigkeit	Prozent
Familiäre Hypertonie	6	3,7
Hypertonie in der Eigenanamnese	8	5,0
Z.n. Präeklampsie	2	1,2
Hypertensive Erkrankungen gesamt	16	9,9
Gesamt	161	100,0

**Tab. 3:** Hypertensive Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 16

<b>Diabetes</b>		
	Häufigkeit	Prozent
Familiärer Diabetes	11	6,8
Diabetes Typ 1 in der Eigenanamnese	3	1,9
Diabetes Typ 2 in der Eigenanamnese	2	1,2
Gestationsdiabetes	12	7,5
Gesamt	28	17,4
Gesamt	161	100,0

**Tab. 4:** Diabetische Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 28

<b>Schilddrüsenerkrankungen</b>		
	Häufigkeit	Prozent
Hypothyreose	6	3,7
Zyste/Struma	3	1,9
Gesamt	9	5,6
Gesamt	161	100,0

**Tab. 5:** Bekannte Schilddrüsenerkrankungen im Studienkollektiv, n = 9

**Gerinnungsstörungen**

	Häufigkeit	Prozent
Genetische Thrombophilien	4	2,5
Thrombembolische Vorfälle	4	2,5
Varizen, Varikosis	7	4,3
Thrombozytopenie	1	0,6
Gesamt	16	9,9
Gesamt	161	100,0

**Tab. 6:** Vorerkrankungen des Gerinnungs- und Venensystems im Studienkollektiv, n = 16**Autoimmunerkrankungen**

	Häufigkeit	Prozent
Lupus erythematodes	1	0,6
Autoimmunthrombozytopenie	1	0,6
Hashimoto Thyreoditis	2	1,2
Irreguläre Antikörper	1	0,6
Colitis Ulcerosa/Morbus Crohn	1	0,6
Gesamt	6	3,7
Gesamt	161	100,0

**Tab.7:** Bekannte Autoimmunerkrankungen im Studienkollektiv, n = 6

Vergleichswerte für Frauen, die im gleichen Zeitraum gesunde Kinder zur Welt brachten, ließen sich nicht finden. Aufgrund der teilweise starken Assoziation der Erkrankungen aus den Tabellen 3 bis 7 mit dem Auftreten von Totgeburten (s. „Material und Methoden“) ist ein erhöhtes Vorkommen in diesem Studienkollektiv anzunehmen. Bei 18,0 % der Patientinnen (29/161) bestanden außerdem Erkrankungen, die hier der Vollständigkeit wegen in Tabelle 8 aufgelistet sind. Ihr direkter Bezug zur Totgeburt ist jedoch eher unwahrscheinlich.

### Weitere Vorerkrankungen

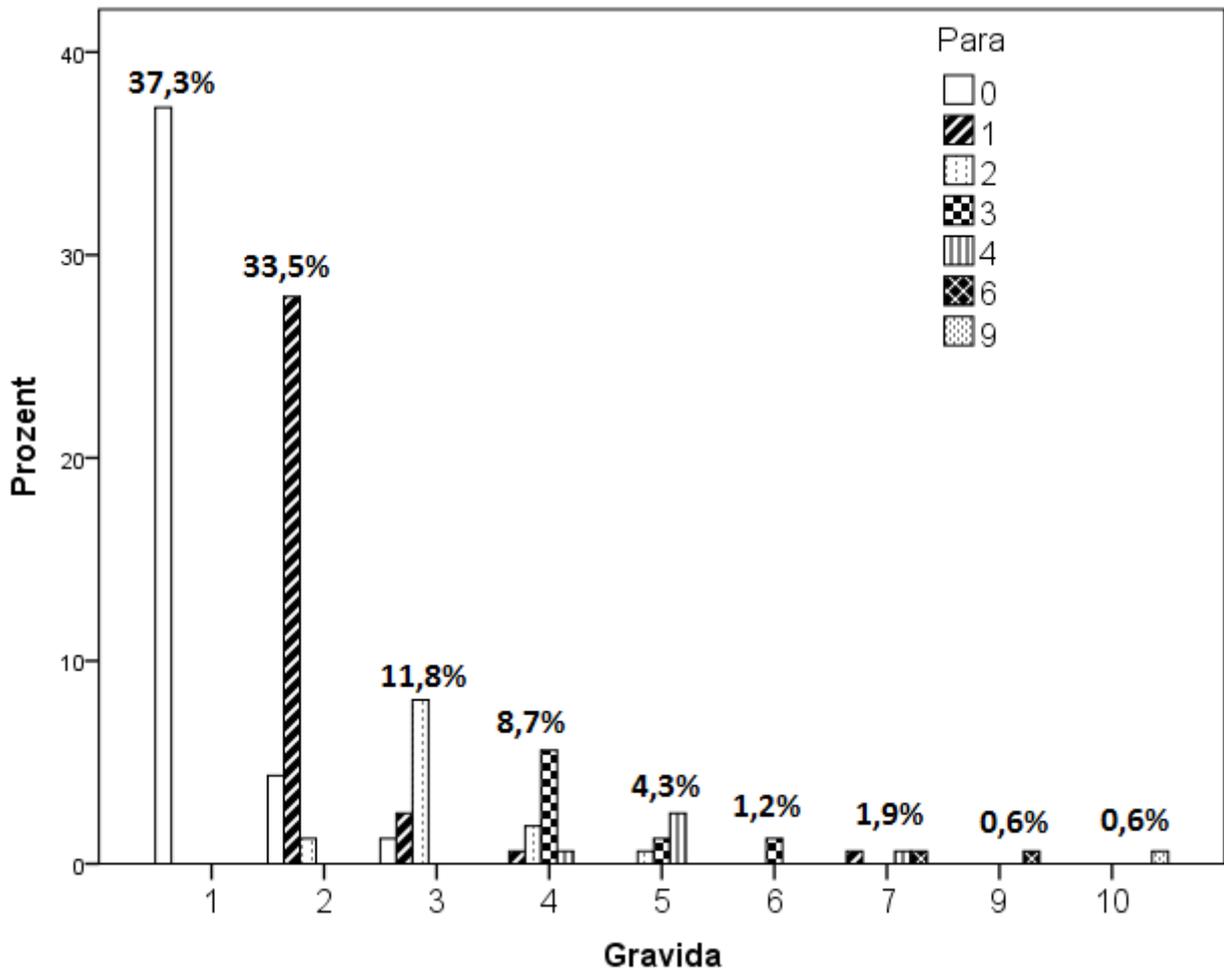
		Häufigkeit	Prozent
Gynäkologisch:			
	Endometriose	2	1,2
	Myom/Lipom/Fibrom des Uterus oder der Mamma	4	2,5
	Ovariales Teratom	1	0,6
	Ovarialzyste	2	1,2
	Uterus Bicornis	2	1,2
	Uterus Myomatosus	2	1,2
	Z.n Konisation	3	1,9
Internistisch:			
	Hepatitis	4	2,5
	Kolondivertikulitis	1	0,6
	Magenbypass	1	0,6
	Nierenstau/Nierensteine	2	1,2
	Pyelonephritis	3	1,9
Infektiös:			
	Condylomata	1	0,6
	Malaria	1	0,6
	Gesamt	29	18,0
Gesamt		161	100,0

**Tab. 8:** Art und Anzahl weiterer Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 29

### 3.3 Informationen zu früheren Schwangerschaften und Geburten

#### 3.3.1 Parität und Gravidität

Für die Anzahl der Schwangerschaften (Gravida) und bereits erfolgten Entbindungen (Para) der Patientinnen lag ein kompletter Datensatz mit n = 161 vor. Im Mittel war die Schwangerschaft mit der Totgeburt die 2,3. Schwangerschaft ( $\pm 1,6$ ) und 1,1 Geburten ( $\pm 1,4$ ) gingen voraus. Eine genaue Betrachtung ermöglicht nachfolgende Abbildung.



**Abb. 11:** Anzahl der Schwangerschaften (Gravida, inklusive der Schwangerschaft mit der Totgeburt) und Geburten (Para, ohne die Geburt des toten Kindes) für das Studienkollektiv, n = 161. Die Prozentzahl drückt die Gesamthäufigkeit der jeweiligen Anzahl der Schwangerschaften aus

Wie Abbildung 11 zeigt, waren 37,3 % der Patientinnen (60/161) mit der Totgeburt zum ersten Mal schwanger (Gravida = 1, erster Balken) und hatten folglich noch nie entbunden (Para = 0). Im Bezug auf den Anteil der Nullipara und der vielgebärenden Frauen (mit mehr als vier Geburten), die beide mit einem erhöhten Aufkommen von Totgeburten assoziiert sind, lässt sich in dieser Studie ein Anteil von 42,9 % (69/161) für Nullipara (erster Balken + mit „0“ markierter Bereich im zweiten Balken) und 5,6 % (9/161) für Vielgebärende (Para  $\geq$  4) ermitteln. Der Maximalwert beträgt dabei zehn Schwangerschaften und neun Geburten. Vergleicht man diese Daten mit entsprechenden Angaben aus ganz Deutschland (2004), so liegt der prozentuale Anteil für Nullipara unter dem allgemeinen Durchschnitt (49,8 %) und der Anteil der Vielgebärenden nicht signifikant über ihrem bundesweiten Durchschnitt (5,2 %,  $p < 0,01$ ) (EURO-PERISTAT

project in collaboration with SCPE, 2008). Die Annahme, dass Nullipara und Vielgebärende ein größeres Totgeburtenrisiko haben und damit in dieser Studie stärker vertreten sein müssten, lässt sich somit nicht bestätigen.

### **3.3.2 Frühere Aborte und Abbrüche**

Betrachtet man den zweiten Balken aus Abbildung 11, so sieht man, dass unter den Schwangeren, die während der Datenerhebung zum zweiten Mal schwanger waren (Gravida = 2), ein großer Anteil bereits eine Geburt hatten (mit „1“ markierter Teil des Balkens), ein kleiner Anteil jedoch nicht (mit „0“ markierter Teil des Balkens). Auch in den anderen Balken lässt sich dieses Phänomen beobachten. Dies bedeutet, dass eine der vorangegangenen Schwangerschaften der Patientin mit einem Abbruch oder Abort endete und somit nicht als Geburt gezählt wurde. In dieser Studie trifft dies in 24,2 % der Fälle (39/161) zu, mit maximal drei vorangegangenen Abbrüchen oder fünf vorangegangenen Aborten. Passende Vergleichsdaten zu diesem Thema ließen sich nicht finden.

## **3.4 Die Schwangerschaft mit der Totgeburt**

### **3.4.1 Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung**

Gemäß der erhobenen Daten wurden 3,7 % der Patientinnen dieser Studie (6/161) mit Hilfe von reproduktiven Technologien (ICSI/IVF) schwanger. Bei drei von ihnen kam es zu einer Mehrlingsschwangerschaft. Diese Rate ist im Vergleich zu Entbindungen nach ART in Deutschland im Jahr 2003 mit 2,6 % (Andersen et al., 2007) nicht signifikant ( $p = 0,26$ ). Aufgrund der steigenden Anwendung von ART, dem erhöhten Anteil älterer Frauen und unter Berücksichtigung der vielen Zwillingsschwangerschaften in dieser Studie muss jedoch von einem größeren Anteil künstlich erzeugter Schwangerschaften ausgegangen werden, die wegen mangelnder Informationsangaben in dieser retrospektiven Datenerhebung aber nicht erfasst werden konnten.

### **3.4.2 Mehrlingsschwangerschaften und Totgeburt**

Bei den Schwangerschaften dieser Studie handelt es sich in 89,4 % der Fälle (144/161) um Einlings-, in 10,6 % (17/161) um Mehrlingsschwangerschaften. Jeweils einmal kam

es zu Drillingen und Vierlingen (0,6%, 1/161), bei den weiteren 15 Mehrlingsschwangerschaften, 9,3 % (15/161), handelte es sich um Zwillinge. In der nachfolgenden Tabelle sind die Mehrlingsschwangerschaften mit ihrer Chorialität aufgelistet.

### Mehrlingsschwangerschaften

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
<u>In der gesamten Studienkohorte, n = 161</u>		
Drillinge (Triamniotisch-dichorial)	1	0,6
Vierlinge (Tetraamniotisch-trichorial)	1	0,6
Zwillinge	15	9,3
Mehrlingsschwangerschaften insgesamt	17	10,6
n	161	100
<u>Unter den Zwillingsschwangerschaften, n = 15</u>		
Diamniotisch-dichoriale Zwillinge	2	13,3
Monoamniotisch-monochoriale Zwillinge	2	13,3
Zwillinge unbekannter Chorialität	4	26,7
Monochoriale-diamniote Zwillinge	7	46,7
n	15	100

**Tab. 9:** Absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Mehrlingsschwangerschaften im Studienkollektiv, n = 161, und Chorialität der Zwillingsschwangerschaften, n = 15

Mit sieben Fällen, 46,7 % (7/15), war die häufigste Form der Zwillingsschwangerschaft die monochoriale-diamniote Schwangerschaft. Dieses Aufkommen der normalerweise eher seltenen Form der monochorialen Mehrlingsschwangerschaft lässt sich wahrscheinlich auf den Status des Bonner Universitätsklinikums als Referenzzentrum für FFTS zurückführen.

Der Prozentsatz der Mehrlingsschwangerschaften, 10,6 % (17/161), ist signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als der durchschnittliche Anteil von Mehrlingsschwangerschaften bei lebendig geborenen Kinder in Deutschland (von 2007 bis 2010), nämlich 1,67% (Statistisches Bundesamt, 2011b). Im Bezug auf die Ergebnisse vergleichbarer Studien (retrospektive 5-Jahres-Analyse von Totgeburten aus Berlin) zeigen sich jedoch mit 11,1 % starke Parallelen (Tjong, 2003). Somit bestätigt sich die Risikoerhöhung einer Totgeburt bei Mehrlingsschwangerschaften.

Des Weiteren wurde in sechs Schwangerschaften ein FFTS diagnostiziert (zwei weitere Male bestand der Verdacht darauf). Im Bezug auf das gesamte Studienkollektiv,  $n = 161$ , machen diese Fälle 3,7 % (6/161) aus. Berechnet man zudem den prozentualen Anteil von FFTS bei monochorialer Schwangerschaft ( $n = 11$ ), ergibt sich ein Wert von 54,5 % (6/11).

#### Fetofetales Transfusionsyndrom und Totgeburt

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
FFTS der gesamten Studienpopulation ( $n = 161$ )	6	3,7
FFTS der monochorialen Schwangerschaften ( $n = 11$ )	6	54,5

**Tab. 10:** Vorkommen von FFTS im gesamten Studienkollektiv,  $n = 161$ , und bei monochorialen Schwangerschaften,  $n = 11$  jeweils mit absoluter Anzahl und prozentualen Anteil

Wie Tabelle 10 zeigt, macht der Anteil der FFTS bezogen auf die monochorialen Schwangerschaften 54,5 % (6/11) aus. Bei einem allgemein durchschnittlichen Vorkommen des FFTS von etwa 9 - 15 % (Willruth et al., 2013) für monochoriale Schwangerschaften besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ).

In dieser Studie kam es sowohl bei den Fällen von FFTS wie auch allgemein bei Mehrlingsschwangerschaften sieben Mal zum intrauterinen Versterben von zwei Feten. Die Rate der fetalen Doppelmortalität lag dabei für FFTS bei 66,7 % (4/6), für Mehrlingsschwangerschaften ohne FFTS bei 27,3 % (3/11). Durch diese Doppelmortalität wird das gesundheitsschädigende Potential von Mehrlingsschwangerschaften und ihr gesteigerter Bedarf an intensiver Betreuung deutlich.

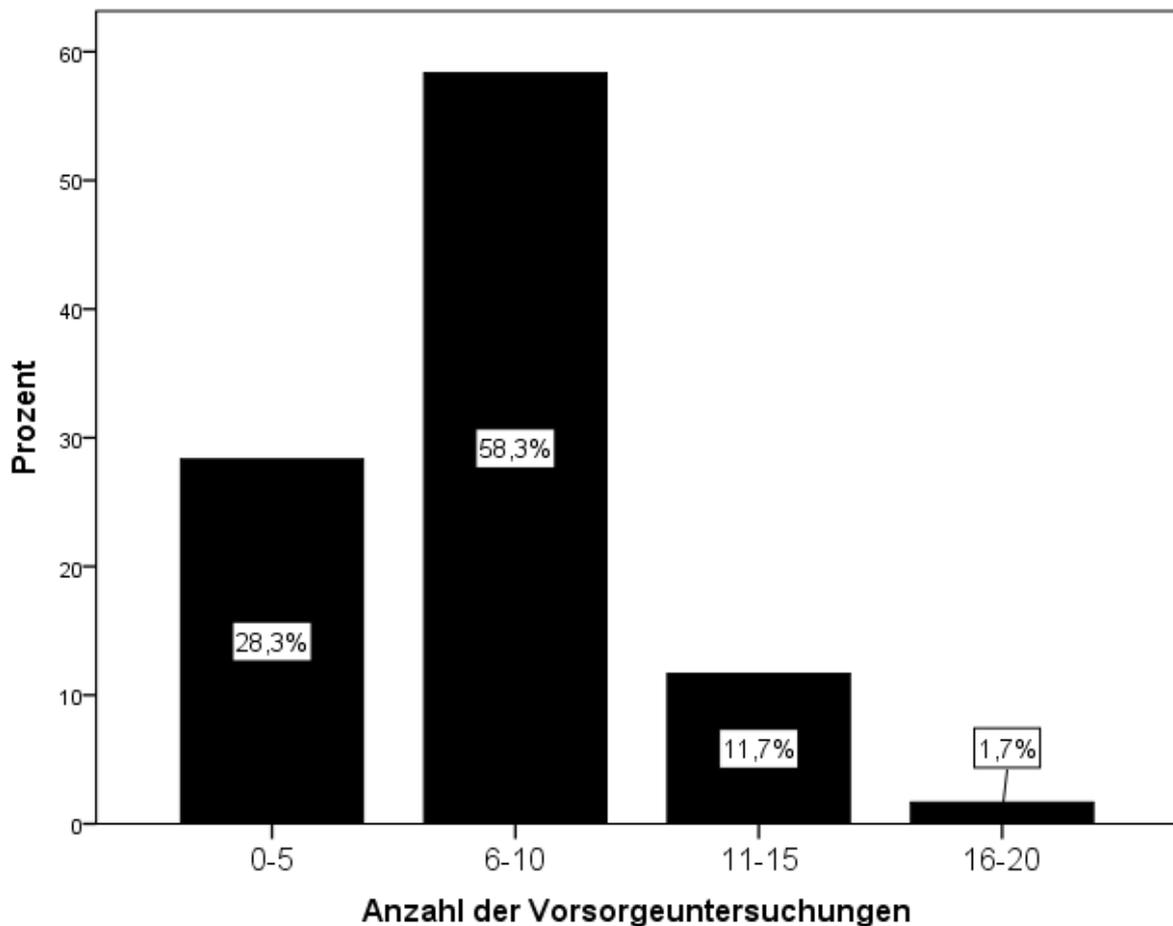
#### Intrauterines Versterben von zwei Feten

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
bei Mehrlingsschwangerschaften mit FFTS ( $n = 6$ )	4	66,7
bei Mehrlingsschwangerschaften ohne FFTS ( $n = 11$ )	3	27,3

**Tab. 11:** Fetale Doppelmortalität für Mehrlingsschwangerschaften mit FFTS,  $n = 6$ , und für Mehrlingsschwangerschaften ohne FFTS,  $n = 11$ , absolut und prozentual

### 3.4.3 Schwangerschaftsvorsorge

Die Anzahl der frauenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen wurde nicht in allen Studienkrankenhäusern dokumentiert. Für die vorhandenen Daten,  $n = 60$ , ließ sich ein Mittelwert von  $7,4 (\pm 3,0)$  Terminen errechnen. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Anzahl von Vorsorgeuntersuchungen.



**Abb. 12:** Anzahl der Vorsorgetermine für das Studienkollektiv, eingeteilt in 4 Gruppen,  $n = 60$

Wie man in Abbildung 12 erkennen kann suchten knapp ein Drittel der Schwangeren (28,3 %) den Frauenarzt nur 0 - 5 Mal auf. Mehr als die Hälfte von ihnen (58,3 %) nahmen 6 - 10 Termine wahr. Elf oder mehr Vorsorgeuntersuchungen wurden insgesamt nur in 13,4 % der Fälle (11,7 % + 1,7 %) durchgeführt. Gemäß den deutschen Mutter- und Kinderschutzrichtlinien (s. „Material und Methoden“) werden etwa elf Vorsorgeuntersuchung und drei Ultraschallkontrollen zur Betreuung einer unkomplizierten Schwangerschaft empfohlen. Demnach war die Schwangerschaftsvorsorge mit  $\geq 11$  Terminen für diese Studienpopulation nur in 13,4 % der Fälle ausreichend.

Bei dem erhöhten Totgeburtenrisiko für ausländische Frauen stellt sich die Frage, ob es Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftsvorsorge gibt. In Tabelle 12 wurde dieser Frage durch die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl von Vorsorgeuntersuchungen („Mittelwert“), ihrer Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte für die jeweiligen Herkunftsregionen nachgegangen. Darüber hinaus wurden die einzelnen Mittelwerte mit dem Mittelwert der deutschen Frauen verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft.

**Herkunftsländer der Schwangeren dieser Studie**

Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen	Deutschland	Mittelwert	7,4
		Standardabweichung	3,1
		Minimum	1
		Maximum	16
	Afrika, Mittlerer Osten	Mittelwert	6,9
		Standardabweichung	2,5
		Minimum	3
		Maximum	12
		Vergleich mit deutschem Mittelwert (p-Wert)	0,62
	Osteuropa	Mittelwert	7,0
		Standardabweichung	1,4
		Minimum	6
		Maximum	8
		Vergleich mit deutschem Mittelwert (p-Wert)	0,85
	Mittelmeerländer	Mittelwert	9,0
		Standardabweichung	3,4
Minimum		5	
Maximum		13	
		Vergleich mit deutschem Mittelwert (p-Wert)	0,34

**Tab. 12:** Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen des Studienkollektivs in Abhängigkeit der Herkunftsländer, n = 58. Die berechneten p-Werte beziehen sich auf den Mittelwertvergleich der Vorsorgeuntersuchungen von deutschen Frauen mit Frauen der jeweiligen Herkunftsregion

Wie Tabelle 12 zeigt, variieren die Durchschnittswerte der Vorsorgeuntersuchungen von 6,9 (Afrika und Mittlerer Osten) bis 9,0 (Mittelmeerländer). Im direkten Vergleich mit den

Angaben der deutschen Schwangeren war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl von Vorsorgeuntersuchungen erkennbar. Für die Vorsorgeanzahl bei Frauen aus Mittel-/Nordeuropa, Nordamerika und Asien gab es jeweils nur einen Wert (6 und 10), so dass sich die statistischen Berechnungen für diese Gruppen nicht durchführen ließen. Die Anzahl der analysierten Daten reduzierte sich damit von 60 (Informationen zur Herkunft der Patientin) auf 58.

Neben der Quantität der Vorsorgeuntersuchungen ist ihre Qualität ebenso von wichtiger Bedeutung. Bei der Datenerhebung der durch die Mutterschutzrichtlinien empfohlenen Serologien zeigten sich unterschiedliche Dokumentationsschwerpunkte der einzelnen Krankenhäuser und lückenhafte Angaben zu den durchgeführten Tests. Mit jeweils 93,8 % (151/161) und 83,2 % (134/161) fehlenden Informationen konnten die wenigsten Daten zum B-Streptokokken und HIV-Screening erhoben werden. Beide Untersuchungen sind zwar nicht Bestandteil der Pflichtvorsorge, werden jedoch vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen dringend empfohlen. Ein vollständiger Datensatz (n = 161) lag für die Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe vor. Im Bezug auf die ursächliche Aufklärung der Totgeburten können nicht vorhandene Immunitäten (z.B. für Röteln) bzw. der Nachweis eines bestimmten Erregers (z.B. Toxoplasmose) Hinweise auf mögliche Infektionen sein, die den Feten direkt über die Infizierung der Plazenta oder indirekt durch den reduzierten Allgemeinzustand der Mutter schädigen können. Ihre Bestimmung und Dokumentation ist daher ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Schwangerschaftsvorsorge.

	Screeningverfahren gemäß der Vorsorgerichtlinien						Empfohlene Serologien		
	BG	AK	Röteln	Clamy.	Lues	Hep. B	Strept.	Toxopl.	HIV
Vorhanden Anzahl	161	117	142	59	64	80	10	29	27
Fehlend Anzahl	0	44	19	102	97	81	151	132	134
Fehlend in %	0	27,3	11,8	63,4	60,2	50,3	93,8	82,0	83,2

Keine Immunität Anzahl		9					24	
Positives Ergebnis Anzahl	5		1		1	5		
Positives Ergebnis/ keine Immunität in %	3,1	5,6	0,6		0,6	3,1	14,9	

**Tab. 13:** Screeningverfahren, ihre Dokumentation und positive Testergebnisse als absolute Anzahl und in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv in %, n = 161, BG= Blutgruppe, AK=Antikörper, Clamy.= Chlamydien, Hep. B= Hepatitis B, Strept.= B-Streptokokken, Toxopl.= Toxoplasmose

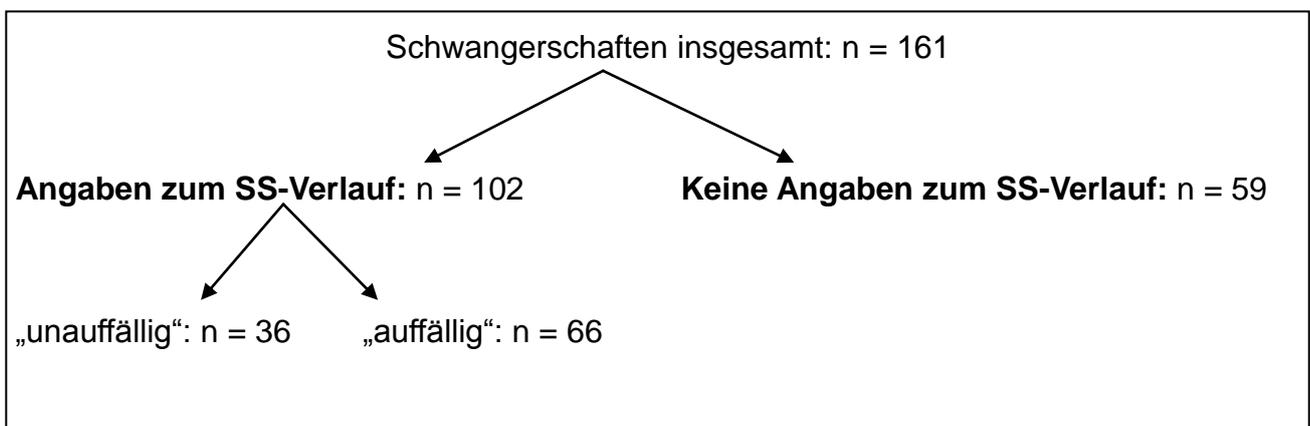
Tabelle 13 zeigt für die vorgeschriebenen und empfohlenen Untersuchungen die jeweilige Anzahl und die Prozentangabe der fehlenden sowie die Anzahl der vorhandenen Daten. In drei weiteren Zeilen werden die Schwangerschaften dargestellt, bei denen auf Grund eines nicht ausreichenden Titers oder eines positiven Testergebnisses die potentielle Gefahr einer Infektion besteht. Auch die Informationen bezüglich des Antikörper-Suchtests finden sich in dieser Tabelle in Spalte 2. Ein positives Testergebnis kann als Hinweis auf eine mögliche Schädigung des Feten durch eine feto-maternale Autoimmunreaktion betrachtet werden.

Angesichts der Tatsache, dass die Bestimmung der Blutgruppe und die vorgeschriebenen Serologien normalerweise von dem betreuenden Frauenarzt zusammen durchgeführt werden und man daher bei dem kompletten Datensatz für die Blutgruppe ähnliches für die weiteren Untersuchungen erwartet, erstaunen die vielen unvollständigen Angaben. Vermutlich handelt es sich dabei nicht um ein Versäumnis der

Durchführung, sondern eher um einen Informationsverlust zwischen den niedergelassenen Fachärzten (Mutterpass) und den weiterbehandelnden Kliniken.

### 3.4.4 Mütterliche Komplikationen während der Schwangerschaft

Informationen zum Verlauf der Schwangerschaft lagen für 102 Patientinnen, also in 63,4 % (102/161) der Fälle vor. 35,3 % dieser Schwangerschaften (36/102) wurden als „unauffällig“, 64,7 % (66/102) als „auffällig“ beschrieben. Abbildung 13 verbildlicht diese Daten.



**Abb. 13:** Darstellung der Informationen bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes für das Studienkollektiv, n = 161

Für die 66 „auffälligen Schwangerschaften“ sind die häufigsten, für Totgeburten relevanten, Komplikationen in den nachfolgenden Tabellen dargestellt. (Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf das ganze Studienkollektiv, n = 161).

Hypertensive Auffälligkeiten		
	Häufigkeit	Prozent
SIH	9	5,6
Präeklampsie/HELLP	8	5,0
Gesamt	17	10,6
Gesamt	161	100,0

**Tab. 14:** Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 17

**Diabetologische Auffälligkeiten**

	Häufigkeit	Prozent
Gestationsdiabetes	4	2,5
Pathologischer oGTT oder HBA1c	3	1,9
Diabetes Typ 1	1	,6
Gesamt	8	5,0
Gesamt	161	100,0

**Tab. 15:** Diabetologische Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 8**Infektionen**

	Häufigkeit	Prozent
Vaginal (Abstrich)	6	3,7
Systemisch	11	6,8
Plazentar	3	1,9
Pränatal fetal	1	0,6
Gesamt	21	13,0
Gesamt	161	100,0

**Tab. 16:** Infektionsbedingte Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 21

Gemäß Tabellen 14 - 16 sind die Hauptkomplikationen der Schwangerschaften SIH mit Präeklampsie und HELLP (insgesamt 10,6 %, 17/161), Blutzuckerentgleisungen mit Gestationsdiabetes (insgesamt 5,0 %, 8/161) und Infektionen (insgesamt 13, %, 21/161). Letztere traten zudem in drei Schwangerschaften auf, für die keine Angaben zu deren Verlauf vorlagen. Somit wurde in insgesamt 24 Fällen, also in 14,9 % (24/161), während der Schwangerschaft eine Infektion festgestellt. Die Differenzierung erfolgte gemäß ihrer Manifestation in vaginale, mütterlich systemische, plazentare und fetale Infektionen. Bei vorliegenden Infektionshinweisen, n = 24, konnte in 62,5 % (15/24) folgende Erreger pränatal nachgewiesen werden. (Da in einigen Fällen mehrere Erreger gefunden wurden, sind in nachfolgender Tabelle mehr als 15 Erreger aufgelistet.)

### Infektionserreger

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Fälle mit nachgewiesenem Erreger	15	62,5
B-Streptokokken	4	16,7
Enterokokken	4	16,7
Toxoplasmose	3	12,5
Zytomegalievirus	2	8,3
Candida	2	8,3
Humanes Pappilomavirus	1	4,2
Parvovirus	1	4,2
Herpes Simplex Virus	1	4,2
Klebsiella Pneumoniae	1	4,2
Röteln	1	4,2
Infektionen gesamt	24	100

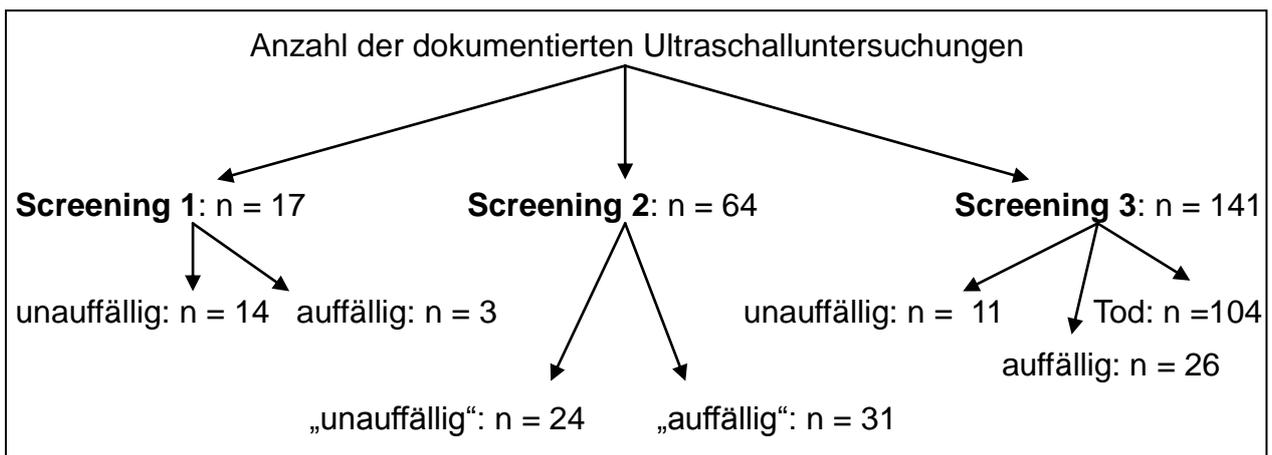
**Tab. 17:** Nachgewiesene Erreger bei den Schwangerschaften mit Infektionen im Studienkollektivs, n = 24

#### 3.4.5 Fetale und plazentare Auffälligkeiten während der Schwangerschaft

Zur Detektion von fetalen und plazentaren Auffälligkeiten während der Schwangerschaft dienen vor allem die Ultraschalluntersuchungen. Informationen bezüglich ihrer Häufigkeit und ihrer Befunde ließen sich nicht allen Akten entnehmen. Abgesehen von der geburtshilflichen Abteilung des Universitätsklinikums, die vor allem Risikoschwangerschaften von Beginn an betreut und somit auch die Ultraschalluntersuchungen durchführt und dokumentiert, wurden die Patientinnen der anderen Krankenhäuser vorwiegend von niedergelassenen Frauenärzten betreut. Die sonographischen Kontrollen erfolgten somit in den Praxen. Oft wurde dort auch das Versterben des Feten diagnostiziert. Nach Einweisung der Patientin in die Klinik erfolgte dann nur noch ein Ultraschall zur Diagnosebestätigung. Informationen zu den einzelnen Ultraschalluntersuchungen gingen dabei häufig verloren. So gab es für das Patientenkollektiv dieser Studie nur in 23,0 % der Fälle (37/161) Angaben zur Anzahl von Ultraschalluntersuchungen. Aus den Daten lässt sich ein Durchschnittswert von 7,3 ( $\pm$  5,6) berechnen. Dieser liegt deutlich über den drei empfohlenen Ultraschallkontrollen für

unkomplizierte Schwangerschaften und kann als Hinweis auf eine intensiviertere Betreuung von Risikoschwangerschaften verstanden werden.

Für den ersten vorgesehenen Ultraschalltermin (9. - 12. SSW) liegen in nur 10,6 % der Fälle (17/161) Informationen vor. Während 14 davon als „unauffällig“ beschrieben werden, stellte man bei drei Schwangerschaften bereits die in Tabelle 18 für „Screening 1“ notierten Auffälligkeiten fest. Für den zweiten Termin (19. - 22. SSW) fanden sich in 39,8 % der Fälle (64/161) dokumentierte Befunde. Der Anteil der auffälligen fetalen oder plazentaren Entwicklung war mit 31 Fällen deutlich größer als beim ersten Screening. Der dritte Ultraschalltermin (29. - 32.SSW), der für 141 der Patientinnen dokumentiert vorlag (87,6 %, 141/161), detektierte in 26 Fällen Auffälligkeiten, in 104 Fällen wurde der Tod des Feten bestätigt oder diagnostiziert. Die Anzahl der Informationen und Befunde der einzelnen Ultraschalluntersuchungen wird in Abbildung 14 verdeutlicht.



**Abb. 14:** Anzahl und grobe Befunde der drei Ultraschalluntersuchungen für das Studienkollektiv

In der nachfolgenden Tabelle sind die sonographisch ermittelten Auffälligkeiten der einzelnen Ultraschalluntersuchungen aufgelistet. Dafür wurden die vielfältigen Pathologien in sinnhafte Überbegriffe zusammengefasst. Falls eine fetale Blutentnahme Auffälligkeiten zeigte, wurden auch diese in die Statistik aufgenommen. Die Angaben in der Tabelle stellen die absoluten Häufigkeiten dar.

Auffälligkeiten		Ultraschalluntersuchungen			gesamt
		Screening 1	Screening 2	Screening 3	
Fetus	IUWR	1	6	13	20
	Hydrops Zeichen		7	15	22
	Allgemeine Fehlbildungen		10	8	18
	Kardiale Anomalien	1	10	7	18
	Gefäßmalformationen		1		1
	Auffällige Hämatopoese		3	1	4
	Makrosomie		1	1	2
	ZNS Auffälligkeiten		2	4	6
	V.a. Infektion		1	2	3
	Plazenta und Nabel- schnur	Patholog. Dopplerindices	1	5	7
An-/Oligohydramnion		2	2	4	8
Polyhydramnion			8	6	14
Auffällige Morphologie, Lage und Ablösung			5	9	14
Nabelschnurauffälligkeit			2	8	10
Mutter	Uterus Myomatosus	1			1
	Gesamtanzahl der ermittelten Auffälligkeiten	6	63	85	154

**Tab. 18:** Art und Anzahl der sonographischen Auffälligkeiten während der Schwangerschaft mit der Totgeburt

Während kardiale Anomalien (inklusive Myokardhypertrophie und Ventrikulomegalie) häufig Teil der Symptomatik bei FFTS sind und auch Veränderungen der Fruchtwassermenge dabei gehäuft auftreten, weisen die hohe Anzahl von wachstumsrestringierten Feten (20x), pathologischen Dopplerindices (13x) und Auffälligkeiten der Plazenta (mit Plazenta Praevia, vorzeitiger Ablösung und plazentarer Dysfunktion, 14x) auf eine Störung der uteroplazentaren Einheit hin.

### 3.4.6 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

Für 31,7 % (51/161) der Patientinnen wurde eine Medikamenteneinnahme während der

Schwangerschaft dokumentiert. Tabelle 19 beschreibt die für Totgeburten eventuell relevanten Medikamente mit der Häufigkeit ihrer Anwendung als absoluten Wert und als prozentualen Anteil bezogen auf das gesamte Studienkollektiv, n = 161.

<b>Medikamente</b>		
	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Eisen	10	6,2
Jod	4	2,5
Thyreostatikum	1	0,6
Insulin	1	0,6
Antibiotikum	3	1,9
β 2 Mimetikum	3	1,9
Betamethason	1	0,6
Antihypertensiva	3	1,9
Clexane/Marcumar	3	1,9
Heparin	2	1,2
ASS	3	1,9
Antidepressiva	3	1,9
Atypische Neuroleptika	1	0,6
Sedativa	1	0,6
n	161	100

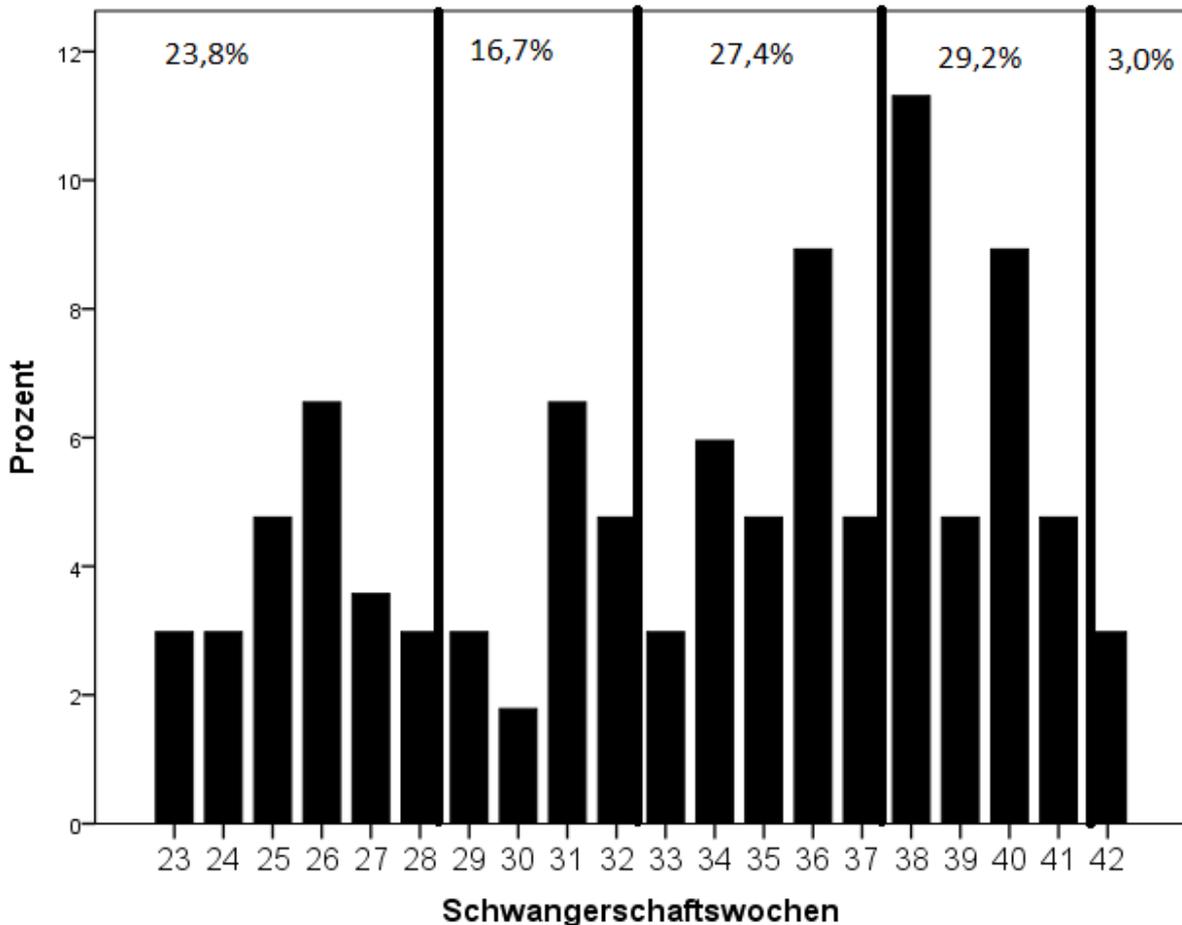
**Tab. 19:** Eingenommene Medikamente während der Schwangerschaft mit der Totgeburt

Neben häufig verschriebenen Präparaten wie Folsäure, Vitamintabletten und Magnesium, die in dieser Tabelle nicht aufgelistet sind, nahmen 20,4 % (33/161) der Schwangeren Medikamente ein, die auf einen höheren Krankheitswert mit möglicher Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung schließen lassen. Da einige Patientinnen mehrere Medikamente einnahmen, stimmt die Anzahl der Schwangeren mit Medikamenteneinnahme (33) nicht mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente (siehe Tabelle 19) überein.

### 3.5 Geburtsdaten der Totgeburt

#### 3.5.1 Schwangerschaftswochen

Für alle Totgeburten dieser Studie wurde der Zeitpunkt der Geburt dokumentiert. Dieser ist, eingeteilt in fünf Bereiche, in Abbildung 15 dargestellt.



**Abb. 15:** Schwangerschaftswochen der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168

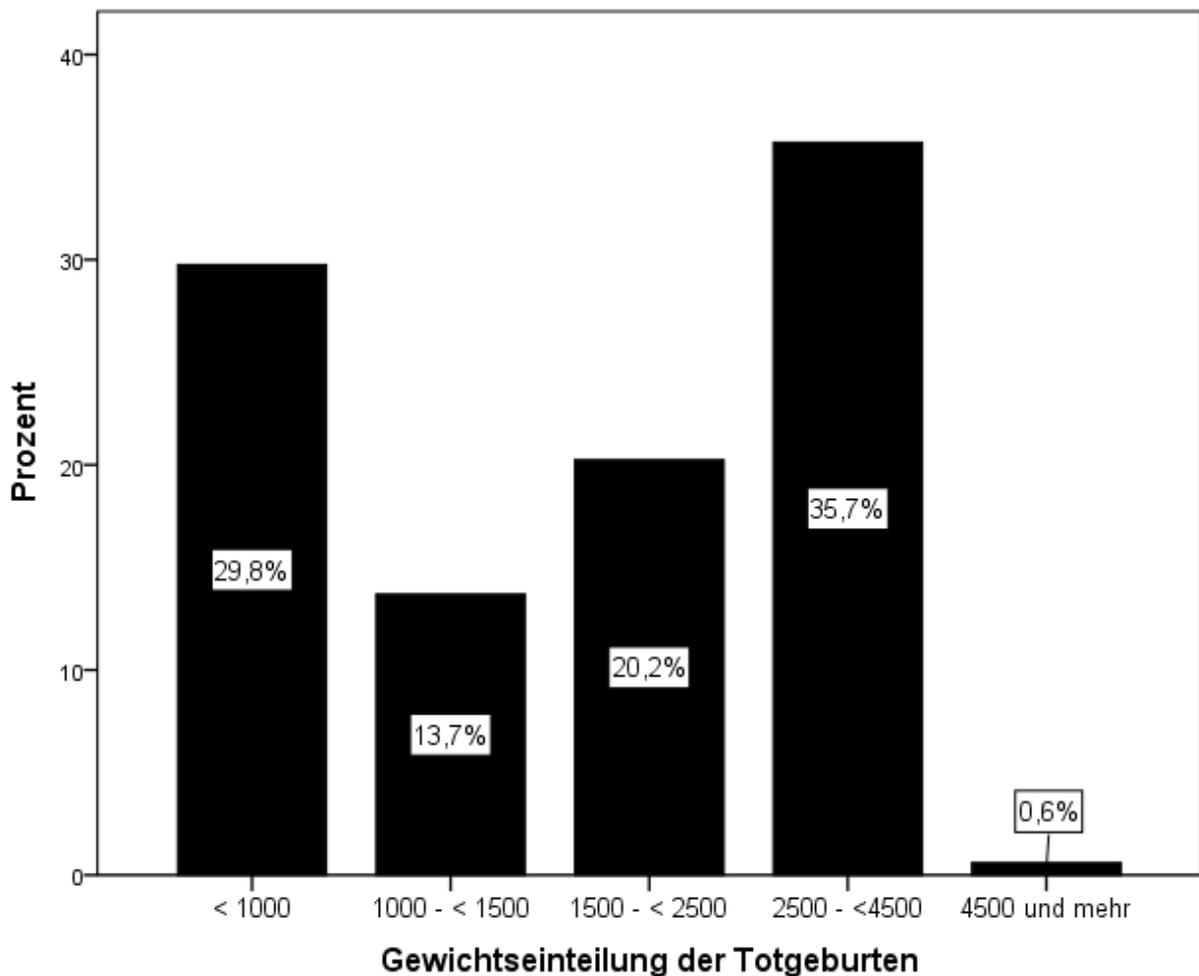
Abbildung 15 zeigt die Dauer der Schwangerschaften in dieser Studie. Die vertikalen Grenzstriche markieren dabei das Alter der extrem früh ( $\leq 28+0$ ), sehr früh ( $> 28+0 - \leq 32+0$ ), früh ( $> 32+0 - \leq 37+0$ ), zeitgerecht ( $> 37+0 - < 42+0$ ) und über den Termin hinaus ( $\geq 42+0$ ) Geborenen.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer in dieser Studie betrug 33,6 ( $\pm 5,5$ ) Wochen, wobei die kürzeste mit 21+3 und die längste mit 41+5 Schwangerschaftswochen endete. 23,8 % (40/168) der Totgeburten kamen als extreme Frühchen, 16,7 % (28/168) als sehr früh Geborene, 27,4 % (46/168) als Frühchen und 29,2 % (49/168) zum vorhergesehenen Termin auf die Welt. Bei 3,0 % (5/168) der Schwangerschaften wurde der Termin der

Geburt überschritten. Diese Daten ähneln den ermittelten durchschnittlichen Schwangerschaftswochen von Totgeburten für ganz Europa im Jahr 2004 (28,1 % für extrem früh Geborene, 18,1 % für sehr früh Geborene, 24,4 % für Frühgeborene) (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008). Sie unterscheiden sich jedoch enorm von den entsprechenden Informationen für Lebendgeburten, bei denen in Deutschland im Jahr 2004 nur 1,3 % unter der vollendeten 32. SSW und 7,5 % zwischen  $> 32+0$  und  $\leq 36+0$  SSW lagen (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008) ( $p < 0,01$  und  $p < 0,01$ ). Somit bestätigen die Daten dieser Studie das vermehrte Vorkommen von Frühgeborenen unter den Totgeburten.

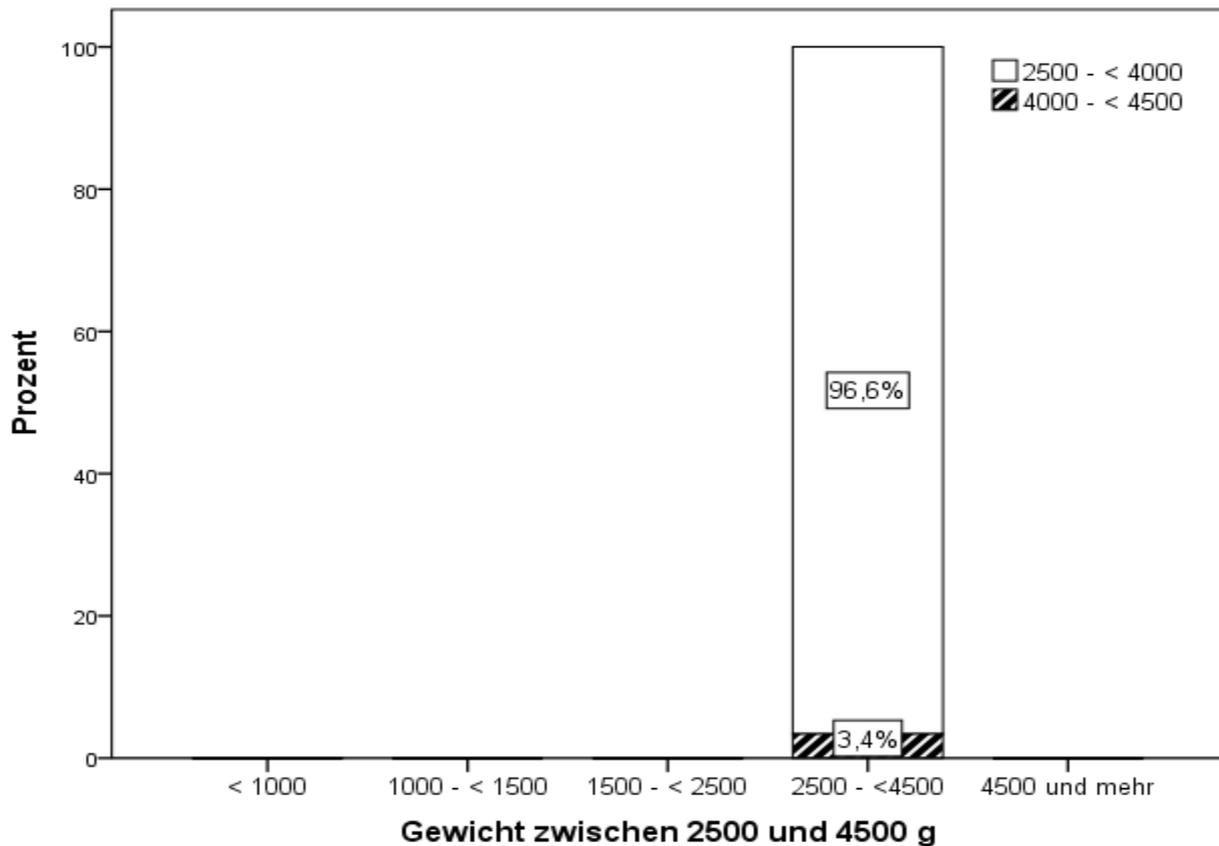
### **3.5.2 Gewicht der Totgeburten**

Auch für das Gewicht der intrauterin verstorbenen Feten ( $n = 168$ ) konnte ein kompletter Datensatz erhoben werden. Die Gewichtsverteilung gemäß der ICD-10 Einteilung ist in nachfolgender Abbildung dargestellt.



**Abb. 16:** Gewichtsverteilung der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168

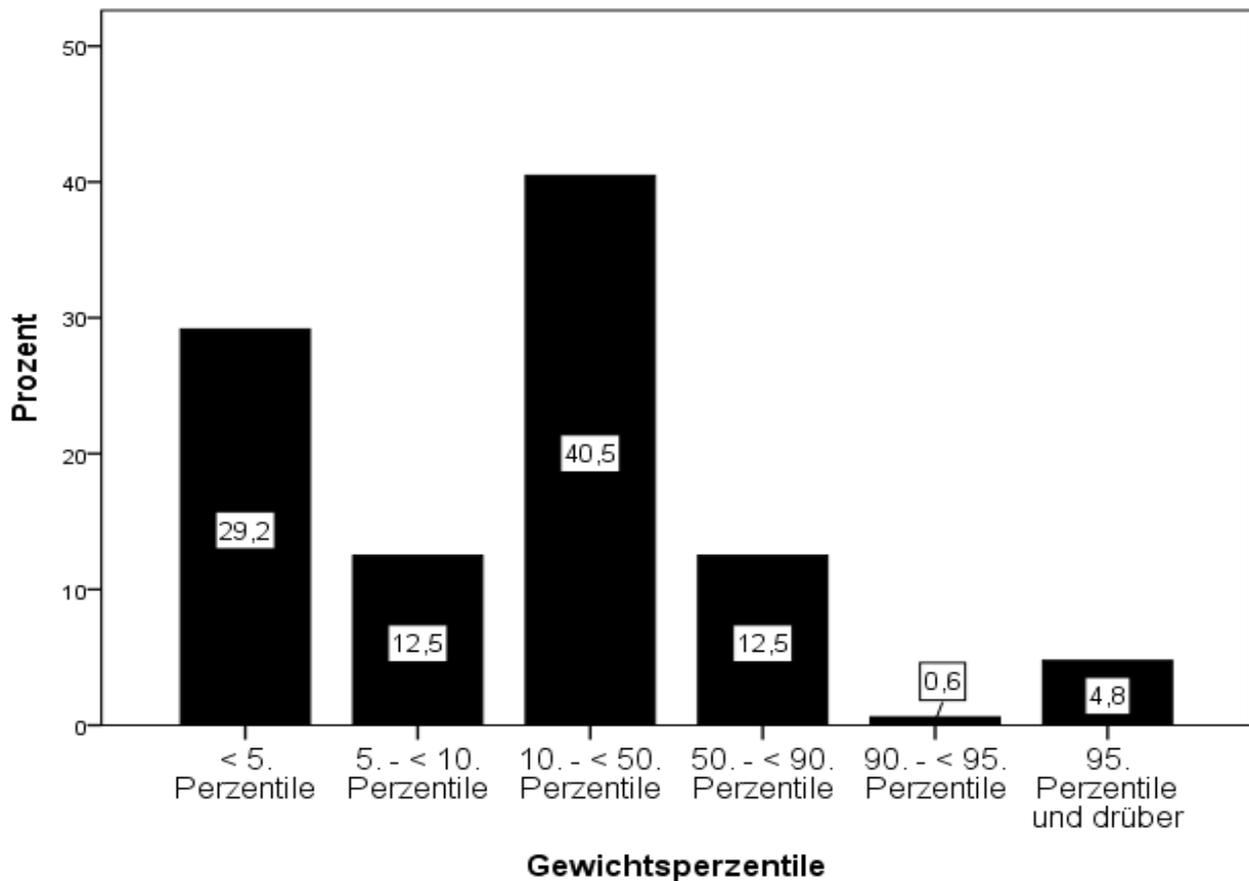
Durchschnittlich wogen die intrauterin verstorbenen Feten bei ihrer Geburt 1932,1 ( $\pm 1093,9$ ) g mit Gewichtsschwankungen von 510 g bis 4880 g. Knapp ein Drittel, 29,8 % (50/168) aller Totgeburten, wurde mit einem Gewicht von unter 1000 g geboren. Normgewichtig ( $\geq 2500$  g bis  $< 4500$  g) waren 35,7 % (60/168). Da in einigen Kliniken ein Geburtsgewicht von  $> 4000$  g bereits als „makrosom“ gilt, wurde der Anteil der Feten mit 2500 g -  $< 4500$  g nochmals aufgeschlüsselt.



**Abb. 17:** Genaue Betrachtung der Gewichtsverteilung zwischen 2500 g und < 4500 g in %, n = 60

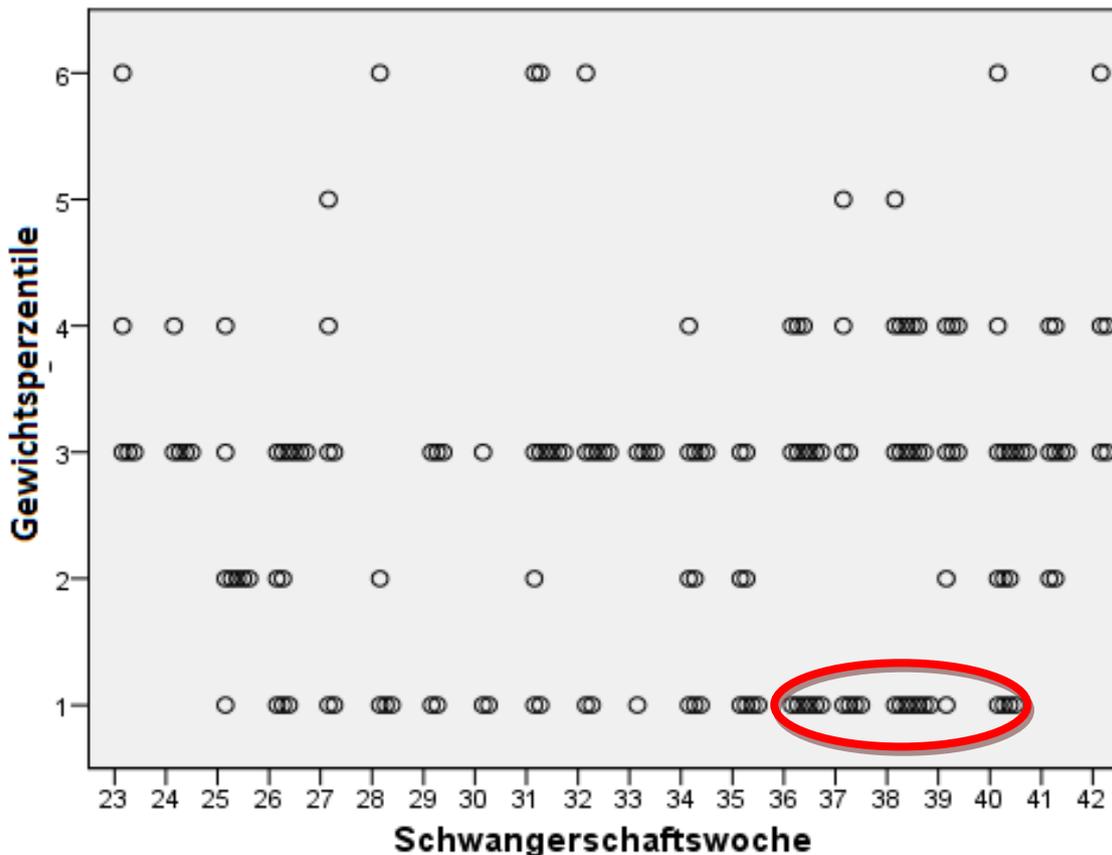
In der Gewichtsklasse von 2500 g bis < 4500 g waren 3,4 % der Feten über 4000 g schwer und zählten somit in einigen Kliniken als „makrosom“. Vergleicht man diese Gewichtsverteilung mit der von Lebendgeburten, so zeigen sich deutliche Unterschiede: Bei den Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2004 waren nur 1,2 % unter 1500 g und 5,9 % zwischen 1500 g - 2500 g (EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, 2008). Im Bezug auf die Studienergebnisse der Totgeburten sind die Differenzen höchst signifikant ( $p < 0,01$  und  $p < 0,01$ ) und betonen die hohe Prävalenz von intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUWR) und Frühgeborenen unter den Totgeburten.

In Abhängigkeit des fetalen Alters wird das Geburtsgewicht üblicherweise in Perzentilen angegeben. Für die Totgeburten dieser Studie erfolgte die Zuweisung in die jeweilige Kategorie anhand einer Tabelle, erstellt von Voigt et al. (Voigt et al., 1996), die sowohl zwischen männlichen und weiblichen Feten wie auch zwischen Einlingen und Zwillingen unterscheidet. Abbildung 18 stellt die damit ermittelte Verteilung des fetalen Gewichts nach Perzentilen dar.



**Abb. 18:** Gewichtszentile der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168

Die Abbildung zeigt, dass das Gewicht von 29,2 % (49/168) der Feten unter der 5. Perzentile lag. Dem gegenüber waren 4,8 % (8/168) über der 95. Perzentile. Diese enorme Abweichung von der Normalverteilung für die Feten mit geringem Gewicht zeigt abermals die hohe Prävalenz von IUWR in dieser retrospektiven Datenanalyse. Die Frage, ob Feten mit extrem reduziertem Gewicht in einer bestimmten Periode der Schwangerschaft gehäuft verstarben, wurde in Abbildung 19 bearbeitet: In sechs unterschiedlichen Zeilen, die jeweils einen Perzentilenbereich für das fetale Gewicht darstellen, verkörpern die Balken das prozentuale Auftreten dieser Perzentilengruppe in Relation zu der Schwangerschaftswoche.



**Abb. 19:** Darstellung der fetalen Gewichtszentile in Abhängigkeit von der SSW in %, n = 168. Gewichtszentile 1: < 5. Perzentile, 2: 5. - < 10., 3: 10. - < 50., 4: 50. - < 90., 5: 90 - < 95., 6:  $\geq 95$

Bezüglich der zeitlichen Verteilung der Gewichtszentilen auf die jeweiligen Schwangerschaftswochen lassen sich keine deutlichen Trends erkennen. Bei den Totgeburten von überdurchschnittlich schweren Kindern ( $\geq 90$ . Gewichtszentile) in der fortgeschrittenen Schwangerschaft ( $> 37$ . SSW) könnte es sich um unerkannte Fälle mit Diabetes mellitus handeln. Auffällig ist das Vorkommen von stark gewichtsreduzierten Feten ( $< 5$ . Perzentile) mit einem gestationalen Alter von  $\geq 36+0$  SSW (in der Tabelle umkreist). Es handelt sich um 13,1 % (22/168) aller Feten. Für diese stark wachstumsrestringierten Feten ist eine erhöhte Morbidität und Mortalität bekannt, weswegen sie mit besonderer Aufmerksamkeit betreut werden sollten. Bei Anzeichen fetaler Schädigung sollte die mögliche Therapieoption, die vorzeitige Entbindung zum Erhalt des fetalen Lebens, durchgeführt werden.

### 3.5.3 Größe der Totgeburten

Angaben zur Größe der intrauterin verstorbenen Feten liegen in 95,2 % der Fälle (160/168) mit einem berechneten Mittelwert von 49,7 ( $\pm$  9,2) cm vor. Die weiblichen Feten waren durchschnittlich 41,8 ( $\pm$  9,0) cm, die männlichen 43,4 ( $\pm$  9,3) cm groß, die Maximalwerte lagen bei 19 cm und 58 cm. Der Kopfumfang wurde in 76,2 % (128/168) der Fälle gemessen und lag im Mittel bei 29,6 ( $\pm$  5,3) cm, 29,0 ( $\pm$ 5,7) cm für die weiblichen, 30,1 ( $\pm$ 4,9) cm für die männlichen Feten. Es ergab sich eine Spannweite von 8 cm bis 37 cm.

### 3.5.4 Geschlechtsverteilung und Geschlechtsvergleiche

Die Geschlechtsverteilung der Totgeburten ist mit 47,0 % (79/168) weiblicher und 53,0 % (89/168) männlicher Feten annähernd ausgeglichen ( $p = 0,49$ ). Die Durchschnittswerte der kindlichen Charakteristika sind in Tabelle 20 in Abhängigkeit des Geschlechts dargestellt.

	Anzahl	Prozent	Mittleres Alter	Mittleres Gewicht	Mittlere Größe	Mittlerer Kopfumfang
weiblich	79	47,0 %	33,3 SSW	1810,0 g	41,8 cm	29,0 cm
männlich	89	53,0 %	33,9 SSW	2040,5 g	43,4 cm	30,1 cm

**Tab. 20:** Alter, Gewicht, Größe und Kopfumfang der Totgeburten dieser Studie, in Abhängigkeit des Geschlechts,  $n = 168$

Weder für die Schwangerschaftswochen ( $p = 0,47$ ), noch für das fetale Gewicht ( $p = 0,17$ ), die Größe ( $p = 0,27$ ) oder den Kopfumfang ( $p = 0,23$ ) gab es signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

## 3.6 Postmortale Untersuchungen

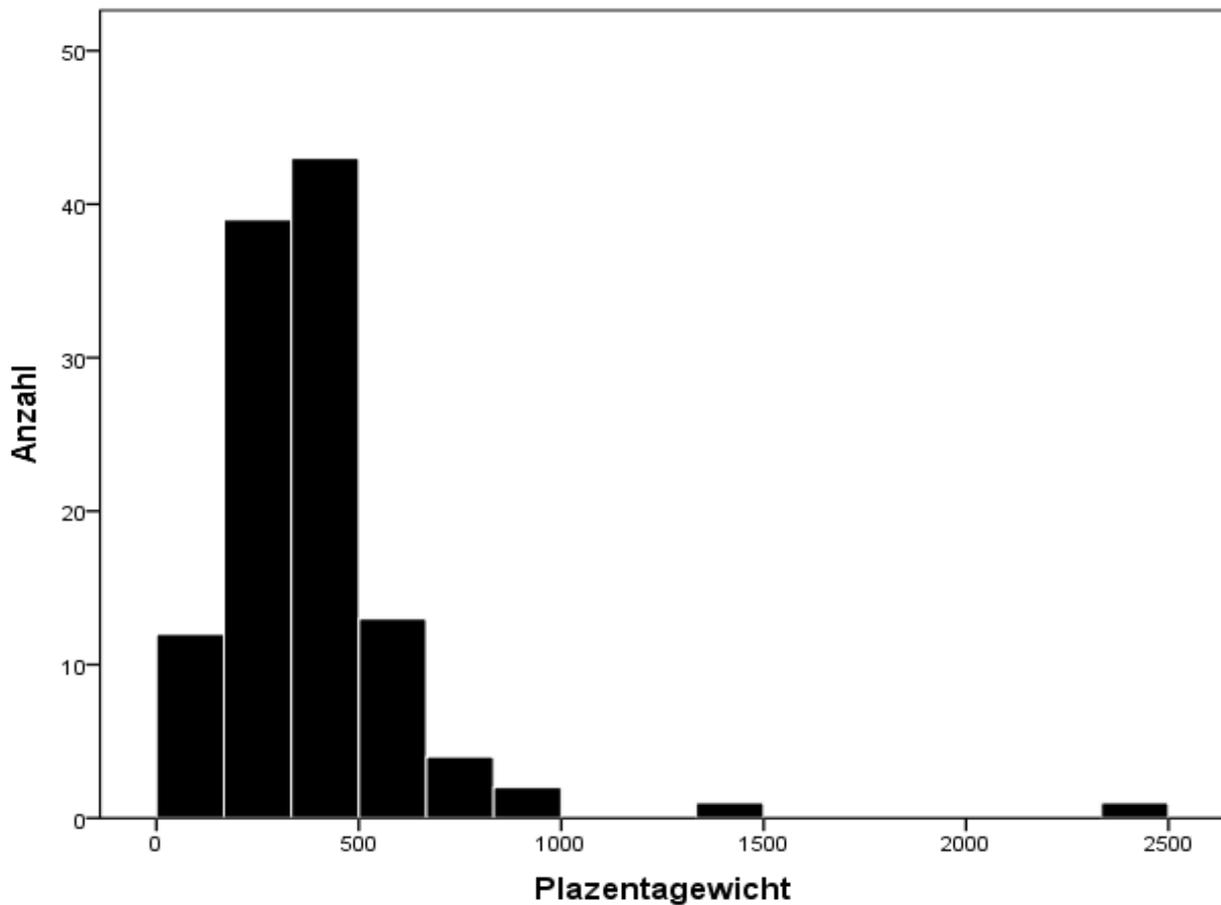
### 3.6.1 Histologische Untersuchung der Plazenta

Von den 161 Patientinnen dieser Studie waren 17 mit Mehrlingen schwanger. Da jedoch postmortal selbst fusionierte Geminiplazenten während der histologischen Untersuchung entlang der Trennmembran geteilt und jeder Plazentaanteil für sich begutachtet wird, wurde diese Betrachtungsweise auch für die statistische Auswertung dieser Studie angewendet und die gesamte Anzahl der Plazenten als  $n = 168$  festgelegt.

Der prozentuale Anteil der Plazenten, für die in den Krankenhausakten oder nach Kontaktaufnahme mit dem verantwortlichen Pathologischen Institut ein histologischer Befund vorlag, beläuft sich auf 73,2 % (123/168). In 62,5 % der Fälle (105/168) bestand die histo-pathologische Untersuchung aus einer makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung und endet mit einer Zusammenfassung der ermittelten Pathologien. Für 10,7 % (18/168) lagen nur makroskopische Beobachtungen ohne abschließende Stellungnahme vor. Bezüglich der Interpretation dieser Ergebnisse muss ergänzend hinzugefügt werden, dass die histologische Untersuchung der Plazenta in einem Studienkrankenhaus nur auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern veranlasst wird, dies jedoch nicht Bestandteil des Routineverfahrens ist. 15 Plazenten wurden somit nicht untersucht. Für einen weiteren Fall waren die postmortalen Untersuchungen auf Grund der Aktualität des Ereignisses noch nicht abgeschlossen.

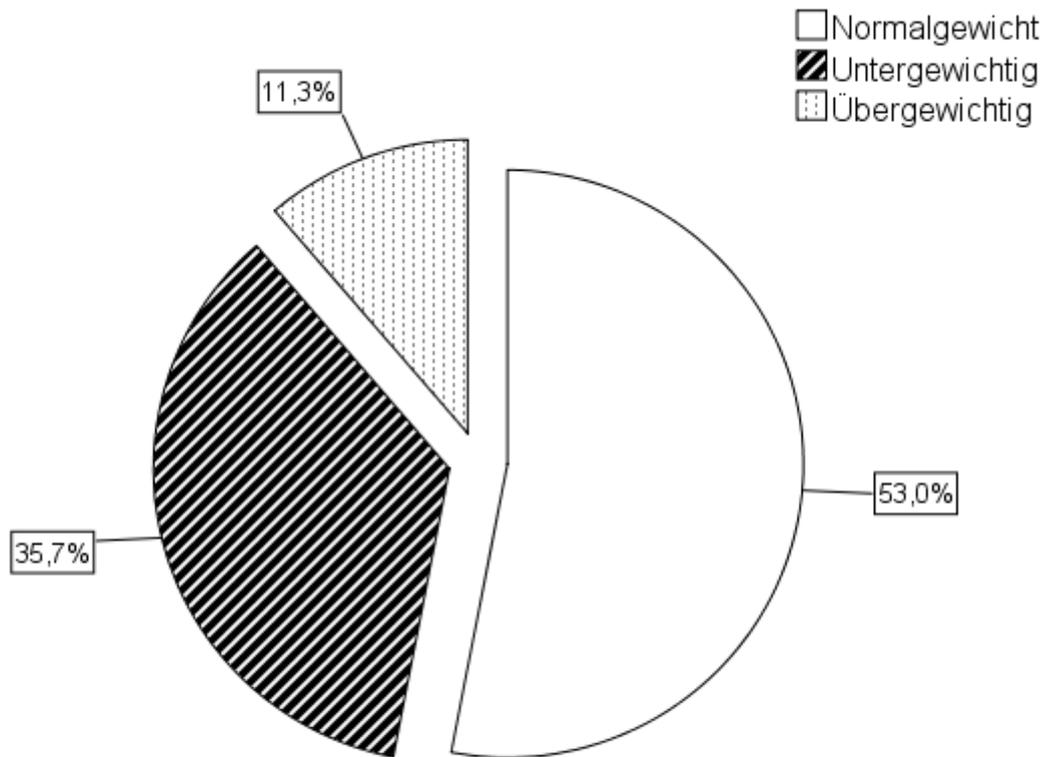
#### **3.6.1.1 Gewicht der Plazenta**

Der erste Schritt der histologischen Plazentauntersuchung ist die makroskopische Inspektion und die Gewichtsbestimmung. Für die verstorbenen Feten dieser Studie gab es in 68,4 % der Fälle (115/168) Angaben zum Plazentagewicht, die in Abbildung 20 dargestellt sind.



**Abb. 20:** Gewichtsverteilung der Plazenten dieser Studie, n = 115

Abbildung 20 zeigt, dass das Gewicht der meisten Plazenten etwa zwischen 200 g und 500 g beträgt. Dies entspricht dem physiologischen Plazentagewicht der 24. - 36. SSW. Der exakte Mittelwert der untersuchten Plazenten ergibt 389,2 g ( $\pm$  271,0), wobei die Werte zwischen 72 g und 2440 g variieren. Um diese Angaben im zeitlichen Kontext beurteilen zu können, wurden alle Gewichtsangaben in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche der Totgeburt in „Normalgewicht, Über- und Untergewicht“ eingeteilt. Das Ergebnis dieser Kategorisierung zeigt Abbildung 21.



**Abb. 21:** Einteilung des Gewichtes der Plazenten dieser Studie in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, in % n = 115

Der größte Sektor in Abbildung 21 ist mit 53,0 % (61/115) der Anteil der normalgewichtigen Plazenten. Hinzu kommen 35,7 % (41/115) unter- und 11,3 % (13/115) übergewichtige Plazenten. Das vermehrte Vorkommen untergewichtiger Plazenten ist pathophysiologisch mit den verschiedenen Formen der Plazentainsuffizienz in Verbindung zu bringen.

### 3.6.1.2 Auffälligkeiten der Plazenta

Während die Plazenta in 17,9 % der vorliegenden Untersuchungen (22/123) als „zeitadäquat entwickelt“ bezeichnet werden konnte (wobei auch in diesem Fall zusätzliche Auffälligkeiten vermerkt wurden), lassen sich für die restlichen Fälle unterschiedliche pathologische Veränderungen feststellen. All die diagnostizierten Auffälligkeiten wurden in acht Kategorien eingeteilt. Die Prozentangaben beziehen sich dabei nur auf die Fälle, für die histologische Befunde verfügbar waren, n = 123.

### Auffälligkeiten der Plazenta

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Vaskuläre Auffälligkeiten (Chorangiose, Chorangiom)	3	2,4
Fetale Gefäßanomalien (Endangiopathia obliterans)	11	8,9
Makroskopische Auffälligkeiten (Herde, Plaques, hyaliner Randsaum)	19	15,4
Infektionen (Villositis, Perivillitis, Chorioamnionitis)	21	17,1
Parenchymveränderungen (Ödeme, Fibrose, Nekrose, Knötchen, Verkalkungen)	21	17,1
Plazentations-/Implantationsstörungen (Plazenta Praevia, Hydrops placentae, Hämatome)	25	20,3
Zirkulationsstörung (Infarkte, Thromben, Ghost Villi)	47	38,2
Zottenreifungsstörung (Zottenfrühreife/-mangel, Reifungsarretierung, Hyperplasie)	60	48,8
n	123	100

**Tab. 21:** Postmortal ermittelte Auffälligkeiten der Plazenten dieser Studie, n = 123

Bei knapp der Hälfte der histologischen Plazentauntersuchungen, nämlich in 48,8 % (60/123), lassen sich Entwicklungsstörungen der Zotten erkennen. Zirkulationsstörungen mit Thromben und Infarkten stehen mit 38,2 % (47/123) an zweiter Stelle. Pathophysiologisch betrachtet sind für jede dieser Veränderungen viele unterschiedliche Ursachen bekannt. Die gestörte Perfusions- bzw. Diffusionskapazität kann zu einer fetalen Mangelversorgung führen.

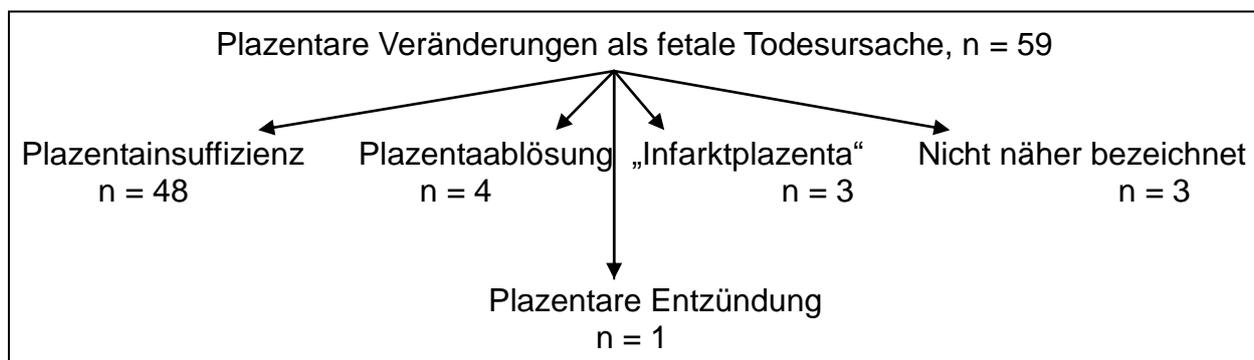
#### 3.6.1.3 Plazentare Veränderungen als Ursache der Totgeburten

In 35,1 % der Fälle (59/168) beschreiben die verantwortlichen Pathologen die Veränderungen an der Plazenta als definitive oder sehr wahrscheinliche Todesursache. Bei diesen Angaben und im Hinblick auf die weiteren Ergebnisse dieser Studie ist Folgendes zu berücksichtigen: Die histologischen Zeichen einer Plazentainsuffizienz sind sehr variabel und damit schwer standardisiert zu diagnostizieren. Zudem beeinflussen außer Veränderungen der Plazenta und/oder Nabelschnur viele weitere Faktoren das fetale Überleben, sodass eine plazenta-bedingte Todesursache immer individuell, im klinischpathologischen Kontext, diskutiert werden muss. Dabei sollte

Zurückhaltung geübt werden, da selbst bei vorliegender Plazentainsuffizienz eine nicht placentare Todesursache vorliegen kann.

In dieser Studie war die am häufigsten genannte placentare Todesursache die Plazentainsuffizienz (47x). Ebenso genannt wurden eine vorzeitige Plazentaablösung (4x), eine „Infarktplazenta“ (3x) und Chorioamnionitis (1x). In weiteren drei Fällen wurde nur „placentare Todesursache“ notiert. All diese Fälle gingen als „sichere (diagnostizierte) placentare Todesursachen“ in die Statistik ein.

Diese Informationen sind in nachfolgender Abbildung noch einmal dargestellt.



**Abb. 22:** Darstellung der als ursächlich für die Totgeburten angesehenen placentaren Veränderungen dieser Studie, n = 59

Für 12 weitere Totgeburten lag keine Stellungnahme der Pathologen vor. Die placentaren Befunde waren jedoch gravierend (ausgeprägte Chorioamnionitis, hochgradige Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösung, multiple Chorangiome), sodass sie das fetale Versterben mindestens begünstigten, wenn nicht sogar verursachten. Zählt man diese „unsicheren placentaren Todesursachen“ zu den „sicheren“ hinzu, so lassen sich insgesamt 71 der Todesfälle (59 sicher + 12 unsichere) auf eine placentare Todesursache zurückführen. Im Bezug auf die gesamten Studienfälle bedeutet dies 42,3 % (71/168).

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse bezogen auf das komplette Studienkollektiv, n = 168 findet sich in folgender Tabelle.

### Plazentare Todesursachen

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Durch den Pathologen diagnostiziert (sichere Todesursache)	59	35,1
Annehmbar auf Grund der plazentaren Veränderungen (unsichere Todesursache)	12	7,1
n	168	100
Insgesamt	71	42,3

**Tab. 22:** Plazentare Pathologien als Todesursache in dieser Studie, n = 71

### 3.6.2 Histologische Untersuchung der Nabelschnur

#### 3.6.2.1 Auffälligkeiten der Nabelschnur bei Totgeburt

Informationen über die Nabelschnur wurden zum einen durch Beobachtungen im Kreissaal (Verdrillungen, Knoten oder Umschlingungen um den fetalen Körper), zum anderen durch die histologische Untersuchung nach der Geburt erhoben (Entzündungen, Thrombosierung, vaskuläre Fehlbildung, pathologische Insertion). Bei 35,7 % der Feten (60/168) wurden perinatal bzw. postmortal folgende Auffälligkeiten der Nabelschnur beobachtet. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Fälle mit Informationen bezüglich einer Nabelschnurkomplikation, n = 60.

#### Nabelschnurkomplikationen

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Verdrillung	11	18,3
Umschlingung	14	23,3
Torsion/Kompression/Thrombosierung	12	20,0
Anormale Insertion	8	13,3
Knoten (falsche oder echte)	9	15,0
Vaskuläre Fehlbildung	4	6,7
Funikulitis	2	3,3
Nabelschnuranomalien gesamt	60	100

**Tab. 23:** Beobachtete Nabelschnuranomalien in dieser Studie, n = 60

### 3.6.2.2 Nabelschnurkomplikationen als Ursache der Totgeburten

Viele der in Tabelle 24 aufgelisteten Veränderungen kommen auch bei lebend geborenen Kindern vor. Acht von ihnen (5x Nabelschnurtorsionen, 3x Nabelschnurknoten) wurden allerdings durch die Kompression der Gefäße und der daraus resultierenden Mangelperfusion mit konsekutiver fetaler Hypoxie als ursächlich für das intrauterine Versterben angesehen. Im Bezug auf das gesamte Studienkollektiv sind daher 4,8 % (8/168) der fetalen Todesfälle auf Nabelschnurkomplikationen zurückzuführen.

**Nabelschnurkomplikationen als Todesursache**

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Durch den Pathologen diagnostiziert (sichere Todesursache)	8	4,8
n	168	100
Insgesamt	8	4,8

**Tab. 24:** Nabelschnurkomplikationen als Todesursache in dieser Studie, n = 8

### 3.6.3 Fetale Obduktion

Die fetale Obduktion ist in der Aufklärung der Totgeburten eine wichtige Informationsquelle. Grobe Deformitäten, organische Malformationen und sogar fetale Stoffwechselerkrankungen können mit ihrer Hilfe detektiert werden. Auf Grund ihrer Invasivität müssen die betroffenen Eltern schriftlich in die Untersuchung einwilligen. Diese entscheiden sich jedoch häufig gegen die Durchführung der Autopsie. Eine Ablehnung wurde für 20,5 % der Fälle (33/161) dieser Studie vermerkt. Die Daten der fetalen Obduktion konnten in 13,7 % (23/168) der Fälle eingesehen werden.

#### 3.6.3.1 Auffälligkeiten der Feten

Die durch die Obduktion ermittelten Auffälligkeiten der verstorbenen Feten wurden gemäß ihrer Zugehörigkeit zu einem Organ oder einem Symptomkomplex in zehn Kategorien eingeteilt. Die prozentualen Angaben ihrer Häufigkeit in Tabelle 25 beziehen sich auf die Anzahl der durchgeführten fetalen Obduktionen, n = 23.

### Fetale Auffälligkeiten

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Anomalien der fetalen Gefäß- oder Organentwicklung	14	60,9
Eumorph, keine äußerlichen Fehlbildungen	11	47,9
Fetale Autolyse (als Zeichen eines Versterbens vor >2 Tagen)	8	34,8
Fruchtwasser-/Mekoniumaspiration	4	17,4
Äußerliche Malformationen	4	17,4
Hydrops Fetalis Zeichen	2	8,7
Wachstumsretardierung	2	8,7
Anomalien des zentralen Nervensystems	2	8,7
Infektionen	2	8,7
Makrosomie	1	4,3
n	23	100

**Tab. 25:** Auffälligkeiten der obduzierten Feten dieser Studie, n = 23

#### 3.6.3.2 Fetale Pathologien als Ursache der Totgeburten

Einige der oben genannten fetalen Auffälligkeiten sind nicht zwangsläufig mit dem intrauterinen Versterben assoziiert, sondern finden sich auch bei lebend geborenen Kindern. Bei einer Zwillingsschwangerschaft, bei der beide Feten intrauterin verstarben, wurde die vorliegende TRAP - Sequenz als Todesursache angesehen. Somit sind 1,2 % (2/168) der Todesfälle dieser Studie auf eine „fetale“ Ursache zurückzuführen.

Des Weiteren wurde durch die Beobachtungen der Pathologen und der Bestimmung des fetalen Karyotyps während oder nach der Schwangerschaft für weitere vier Feten eine chromosomale Aberration in Form einer Trisomie diagnostiziert (2 × T13, 1 × T18, 1 × ohne Angabe des dreifachen Chromosoms). In zwei weiteren Fällen bestand der Verdacht auf eine chromosomale Anomalie, jedoch ohne Bestätigung.

Tabelle 26 fasst die Anzahl und Art der fetalen bzw. chromosomalen Todesursachen für das Studienkollektiv, n = 168, zusammen.

### Fetale Auffälligkeiten als Todesursache

	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Durch den Pathologen diagnostiziert (sichere Todesursache)	2	1,2
Trisomie (sichere Todesursache)	4	2,4
Verdacht auf Trisomie (unsichere Todesursache)	2	1,2
n	168	100
Insgesamt	8	4,8

**Tab. 26:** Fetale und chromosomale Auffälligkeiten als Todesursache in dieser Studie, n = 8

## 3.7 Todesursachenstatistik

### 3.7.1 Ermittelte Todesursachen

Bei der Aufklärung der Totgeburten sind die Anzahl und die Art der ermittelten Todesursachen von besonderer Bedeutung. Durch die Anzahl der aufgeklärten Fälle lassen sich Rückschlüsse auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Fachbereiche und die Effektivität der postmortalen Aufarbeitung unter gezielter Ausschöpfung der jeweiligen Untersuchungsverfahren ziehen. Die Identifizierung der Todesursachen ist vor allem für die langfristige Prävention und Reduktion der Totgeburten entscheidend. Sie bildet die Grundlage zur Ermittlung der Risikofaktoren, zur Identifikation von Bereichen mit Forschungs- bzw. Intensivierungsbedarf, für eine Beurteilung der aktuellen Schwangerschaftsvorsorge und ihrer Optimierung, um das Auftreten von Totgeburten zu verringern.

Zur abschließenden Beurteilung der Aufarbeitung der Totgeburten dieser Studie wurden in Tabelle 27 die Anzahl und die Art aller gefundenen Todesursachen zusammengetragen. Die Ursachen der einzelnen Bereiche (plazentar, fetal, durch die Nabelschnur bedingt) sind dabei in „sichere“, und „unsichere Todesursachen“ eingeteilt.

### Art und Anzahl der ermittelten fetalen Todesursachen in dieser Studie

		Häufigkeit Anzahl	Prozent %
<b>Sichere Todesursachen</b>	Plazenta	59	35,1
	Nabelschnur	8	4,8
	Chromosomenaberration	4	2,4
	Fetal (TRAP – Sequenz)	2	1,2
	<b>Gesamt</b>	<b>73</b>	<b>43,5</b>
<b>Unsichere Todesursachen</b>	Plazenta	12	7,1
	V.a. Chromosomenaberration	2	1,2
	<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>8,3</b>
<b>Todesursachen gesamt</b> (sichere und unsichere)		<b>87</b>	<b>51,8</b>

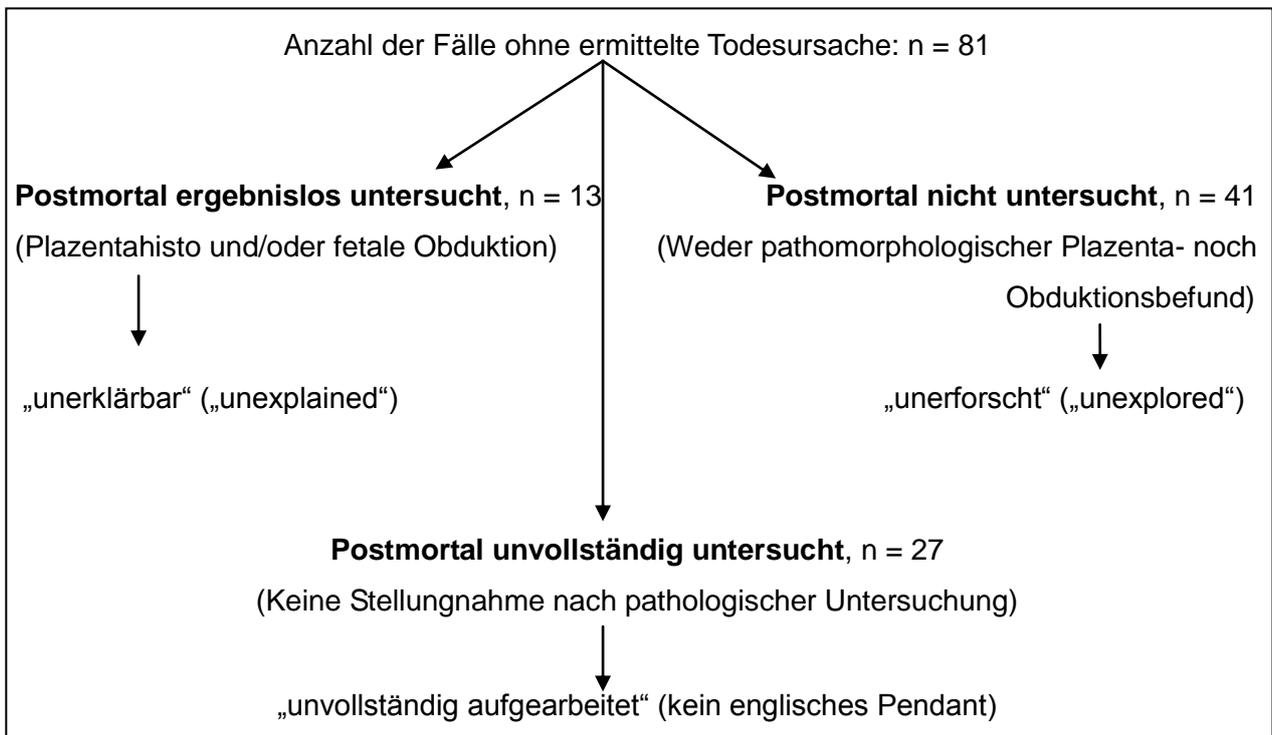
**Tab. 27:** Ermittelte Todesursachen (sichere und unsichere) in dieser Studie, n = 87

Gemäß der Todesursachenstatistik wurde in 51,8 % (87/168) der Fälle eine definitive oder wahrscheinliche Ursache gefunden.

#### 3.7.2 Fehlende Todesursachen

In einem weiteren Schritt wurden die 48,2 % (81/168) der Fälle ohne ermittelte Todesursache betrachtet. In 13 Fällen konnte durch eine postmortale Untersuchung (Plazentahistologie und/oder fetale Obduktion) keine Todesursache ermittelt werden. Im Bezug auf das gesamte Studienkollektiv gingen sie mit 7,7 % (13/168) als „unerklärbare Todesursache“ in die Statistik ein. In der englischsprachigen Literatur steht für diese Fälle der Begriff „unexplained“. Ebenso postmortal untersucht (Plazentahistologie und/oder fetale Obduktion) wurden 16,1 % (27/168) der weiteren Fälle. Allerdings fehlte in diesen Berichten eine Bemerkung bezüglich der Pathogenität der Auffälligkeiten. Dies war insbesondere der Fall für histologische Plazentauntersuchungen, bei denen nur eine makroskopische Beurteilung vorlag. Aufgrund dieser nicht vollendeten Aufarbeitung, die keine Vermutung der Todesursache erkennen lässt, werden diese Fälle als „unvollständig aufgearbeitet“ angesehen. Im Gegensatz dazu fehlte für 24,4 % der Fälle (41/168) die Dokumentation jeglicher postmortalen Untersuchungen (weder Histologie der Plazenta noch fetale Obduktion). Diese Fälle kommen somit in die Kategorie

„unerforscht“, bzw. „unexplored“.



**Abb. 23:** Anzahl und Charakteristika der Fälle ohne ermittelte Todesursache in dieser Studie, n = 81

Die Differenzierung der Fälle ohne ermittelte Todesursache wird in nachfolgender Tabelle 28 nochmals dargestellt.

### Fehlende Todesursachen

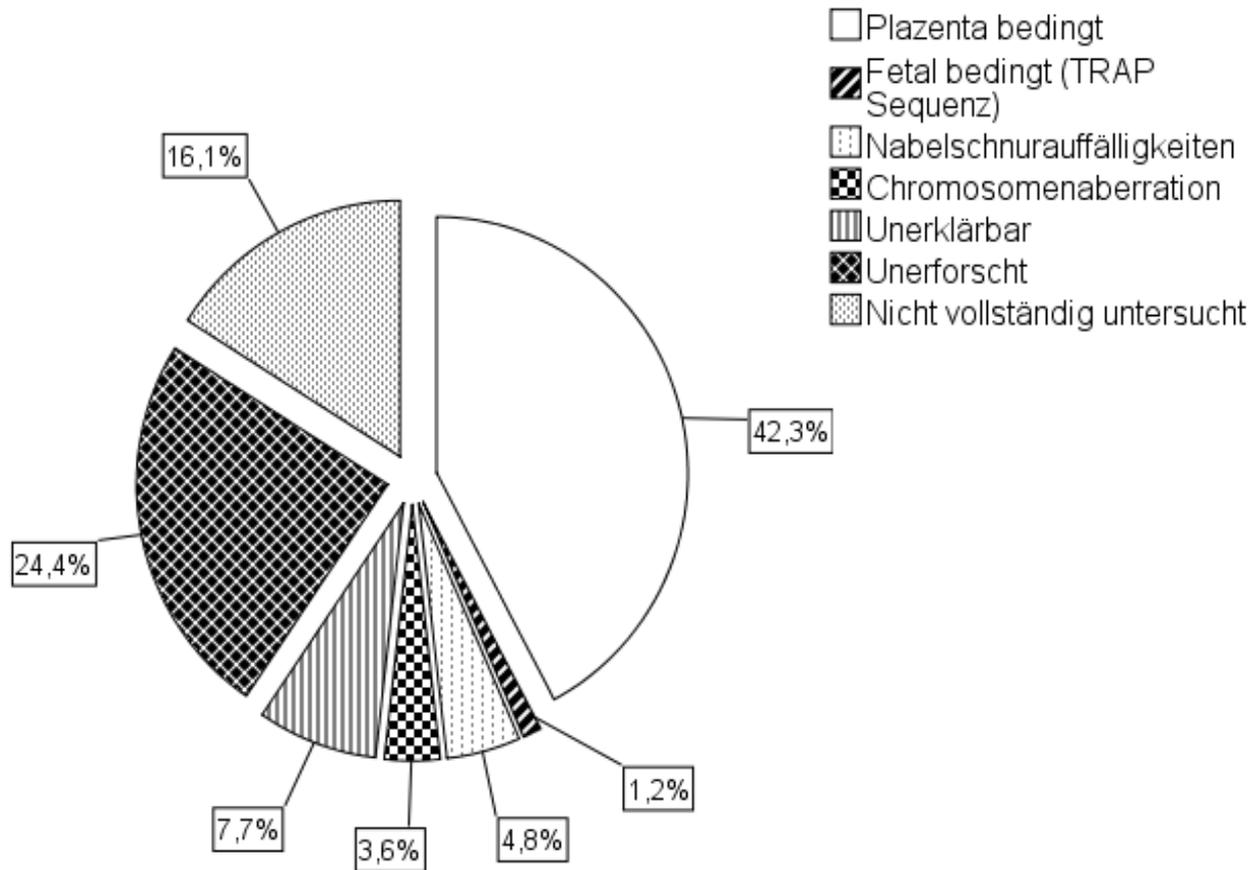
	Häufigkeit Anzahl	Prozent %
Unerklärbare Todesursachen	13	7,7
Unvollständig aufgearbeitete Fälle	27	16,1
Unerforschte Fälle	41	24,4
n	168	100
Gesamt	81	48,2

**Tab. 28:** Fehlende Todesursachen in dieser Studie, n = 81

### 3.7.3 Endstatistik der Todesursachen

Die einzelnen Ergebnisse der postmortalen Untersuchungen lassen sich zu der in Ab-

bildung 24 dargestellten Endstatistik der Aufarbeitung der Totgeburten dieser Studie zusammenfügen.



**Abb. 24:** Endstatistik der Todesursachen dieser Studie, n = 168

Die Einteilung und ihre prozentuale Verteilung der Todesursachen finden sowohl Übereinstimmungen als auch Differenzen mit bereits veröffentlichten Datenanalysen (Korteweg et al., 2006; Varli et al., 2008). Auffällig ist der große Anteil von 24,4 % (41/168) unerforschter Fälle dieser Studie. Die weitere Interpretation ist dem Diskussionsteil vorbehalten.

### 3.8 Nicht auswertbare Daten

Aufgrund von unzureichender oder unterschiedlicher Dokumentation in den einzelnen Krankenhäusern kam es für einige Faktoren zu lückenhaften Datensätzen. Während einige der Daten dennoch, mit geringerer Gesamtanzahl, ausgewertet werden konnten, war die statistische Auswertung einiger Faktoren unmöglich.

### **3.8.1 Bildungsniveau**

Die einzigen Angaben, die in den Akten der Patientinnen Hinweise auf deren Bildungsstatus lieferte, waren Informationen bezüglich ihrer momentanen Beschäftigung. Da jedoch die Dokumentationsweisen der einzelnen Krankenhäuser voneinander abwichen (während in einem Krankenhaus Überbegriffe wie „Angestellte“ oder „leitende Angestellte“ dokumentiert wurden, notierten andere Kliniken den tatsächlichen Beruf) und noch dazu einige der dokumentierten Informationen keine Rückschlüsse auf das Bildungsniveau ermöglichten (z.B. „Hausfrau“ oder „arbeitslos“), konnte die Auswertung dieses Faktors nicht durchgeführt werden.

### **3.8.2 Dopplerindices**

Aufgrund einer zu geringen Anzahl dokumentierter Dopplerindices (A. umbilicalis, A. cerebri media, Aa.uterinae und Ductus venosus) wurde in der weiteren statistischen Auswertung auf die konkreten Werte verzichtet. Auffälligkeiten der Strömungswiderstände gingen, wenn als solche diagnostiziert (z.B. „Notch der A. uterina rechts“), in die Statistik unter „Auffälligkeiten der Ultraschalluntersuchungen“ mit ein.

### **3.8.3 Klinische Auffälligkeiten als fetale Todesursache**

In dieser Studie wurden 66 Schwangerschaften (41,0 %, 66/161) als „auffällig“ bezeichnet. Dabei lagen mehrere relevante Auffälligkeiten wie hypertensive oder diabetische Komplikationen und Infektionen (siehe Tabellen 14 - 16) vor. Einige, wie z.B. Präeklampsie und HELLP gehen mit einem hohen Krankheitswert und einer starken Bedrohung der fetalen Gesundheit einher, sodass in diesen Fällen eine klinische Verdachtsdiagnose bezüglich der fetalen Todesursache gestellt werden konnte. Durch die retrospektive Datenanalyse dieser Arbeit ließen sich diese Verdachtsdiagnosen jedoch nicht immer objektiv beurteilen. Darüber hinaus wurden sie in einigen Fällen nicht an die pathologischen Institute weitergegeben, sodass abschließend eine klinisch gestellte Verdachtsdiagnose und ein separater histopathologischer Befund ohne Bezug auf die vermutete Ursache vorlagen. Aus dieser Situation heraus erfolgte die Entscheidung, in dieser Arbeit Komplikationen während der Schwangerschaft mit der Totgeburt zu nennen, die Todesursachenstatistik jedoch auf die postmortal gesehenen, histopathologischen Veränderungen zu stützen.

### 3.9 Übersichtstabelle der analysierten Risikofaktoren

Tabelle 29 zeigt zur Übersicht die Analyse der einzelnen Faktoren, mit den jeweiligen Mittelwerten, interessanten Verteilungen im Studienkollektiv, den gefundenen Vergleichswerten (falls vorhanden) und den errechneten Signifikanzen. Die Vergleichswerte beziehen sich immer auf Deutschland. Die Jahre ihrer Berechnung wurden in Klammern hinzugefügt.

<b>Faktor</b>	<b>Studienwert</b>	<b>Vergleichswert aus Deutschland</b>	<b>Signifikanzniveau, p-Wert</b>
Alter (M), in Jahre	30,5	29,8 (2003-2010)	Nicht sign., p = 0,19
> 35 Jahre	30,4 %	23,0 % (2004)	Signifikant, p = 0,016
BMI (M) in kg/m <sup>2</sup>	28,7		
Übergewichtig	40,0 %	21,3 % (2008)	Signifikant, p < 0,01
Adipös	22,9 %	14,8 % (2008)	Signifikant, p < 0,01
Ausländerinnen	24,2 %	19,1 % (2004)	Signifikant, p < 0,01
		17,4 % (2003-2011)	Signifikant, p < 0,01
Raucherinnen	24,2 %	10,9 % (2004)	Signifikant, p < 0,01
Vorerkrankungen	46,2 %	Keine Vergleichsdaten	
Nullipara	42,9 %	49,8 % (2004)	Nicht sign., p = 0,83
Para ≥ 4	5,6 %	5,2 % (2004)	Nicht sign., p = 0,48
Aborte/Abbrüche	24,2 %	Keine Vergleichsdaten	
ART	3,7 %	2,6 % (2003)	Nicht sign., p = 0,26
Mehrlinge	10,6 %	1,7 % (2007-2010)	Signifikant, p < 0,01
FFTS	54,5 %	Allgemein 15 %	Signifikant, p < 0,01
Vorsorgetermine (M)	7,4		
Frauen aus:			
- Deutschland (M)	7,4		
- Afrika/Mittlere Osten	6,9		Nicht sign., p = 0,62

(M)			
- Osteuropa (M)	7,0		Nicht sign., p = 0,85
-Mittelmeerländern (M)	9,0		Nicht sign., p = 0,34
SS- Komplikationen	64,7 %	Keine Vergleichsdaten	
SS- Medikamente	20,4 %	Keine Vergleichsdaten	
SSW der Geburt (M)	33+6		
< 32+0	40,5 %	1,3 % (2004)	Signifikant, p < 0,01
≥ 32+0 - < 36+0	27,4 %	7, 5% (2004)	Signifikant, p < 0,01
Gewicht (M)	1932,1 g		
< 1500 g	43,5 %	1,2 % (2004)	Signifikant, p < 0,01
1500 g - < 2500 g	20,2%	5,9 % (2004)	Signifikant, p < 0,01

**Tab. 29:** Übersicht der analysierten Faktoren mit ihren Vergleichswerten und berechneten Signifikanzen („M“ = Mittelwert, „SS“ = Schwangerschaft und „Nicht sign.“ = Nicht signifikant)

## **4. Diskussion**

Die Reduktion der Totgeburten stagniert in den letzten Jahren in Deutschland. Das Ziel dieser Arbeit ist, Gründe für diese Entwicklung aufzudecken und mit Hilfe der gewonnenen Daten Maßnahmen zur Prävention von Totgeburten zu entwickeln. Die Ergebnisse der einzelnen Schritte, begonnen bei der Literaturrecherche über die Dokumentation und Analyse der Risikofaktoren bis hin zur Beurteilung der postmortalen Untersuchungen und ätiologischen Aufklärung der Totgeburten, werden im Folgenden erläutert.

### **4.1 Literaturrecherche und Dokumentation**

Bereits während der Literaturrecherche fiel auf, dass die meisten Artikel der letzten zwölf Jahre aus dem angloamerikanischen Raum stammen. Fachliteratur aus Deutschland bzw. von deutschen Autoren erschien dagegen deutlich unterrepräsentiert. Dieser Eindruck, dass man sich in Deutschland in den letzten Jahren wenig mit Totgeburten beschäftigt hat, verstärkt sich bei der Betrachtung der hiesigen Dokumentation der fetalen Todesursachen. Aktuell existieren weltweit mehr als 30 Klassifikationssysteme für Totgeburten (Dudley et al., 2010; Flenady et al., 2009; Reddy et al., 2009; Varli et al., 2008). Dies zeigt, dass in vielen Ländern ein Erkennen der Problematik und ein lösungsorientiertes Auseinandersetzen damit stattgefunden haben. Deutschland dagegen, wo Totgeburten nur als solche registriert, ihre Ursachen jedoch auf nationaler Ebene nicht weiter dokumentiert werden, scheint weit von einem standardisierten Einteilungssystem der Todesursachen entfernt.

Bei der Datenerhebung und -analyse dieser Studie kam es zu mehreren Schwierigkeiten. Die gängigen Risikofaktoren für Totgeburten werden eigentlich durch die deutschen Mutterschutzrichtlinien in der Schwangerenvorsorge erfasst und im Mutterpass dokumentiert. Doch sie fehlten häufig in den Akten der nachfolgend betreuenden Krankenhäuser. Dies mag daran liegen, dass Informationen bei der Anamnese nicht vollständig erfragt oder, bei Betreuung der Schwangerschaft durch niedergelassene Fachärzte, nicht aus dem Mutterpass in die Klinikakten übertragen wurden. Letzteres zeigte sich in dieser Arbeit vor allem durch die mangelnden Informationen bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes (102/161), der Infektionserologien (z.B. für Lues 64/161) und für Befunde der Ultraschalluntersuchungen (z.B. 1.

Ultraschalluntersuchung: 17/161). Insgesamt vermitteln die vielen fehlenden Informationen den Eindruck, dass die Motivation für eine korrekte und vollständige Dokumentation der Totgeburten bei dem verantwortlichen Fachpersonal fehlt, sei es aus Überforderung mit der Situation oder aus mangelndem Bewusstsein für den hohen Stellenwert dieser Datenerhebung.

Des Weiteren unterscheiden sich die standardmäßig genutzten Anamnesebögen der einzelnen Krankenhäuser. Während zum Beispiel in manchen Kliniken die Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen abgefragt wird, kommt diese Frage in anderen Anamnesebögen gar nicht vor. Dies führt, wie diese Studie zeigt, zu unvollständigen Datensätzen (z.B.  $n = 60$  für die Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen), bei denen eventuell wichtige Informationen für die Aufklärung der Totgeburten verloren gehen.

Abgesehen davon kam es teilweise auch bei vorhandenen Datenangaben zu Schwierigkeiten, diese eindeutig als Risikofaktoren zu identifizieren und auszuwerten. Durch unklare Definition der Frage wie z.B. „Herkunft“ der Schwangeren oder durch unterschiedliche Dokumentationsweisen der Antworten wie es z.B. für die Frage „Beruf“ erfolgte, war es teilweise nicht möglich, Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Risikofaktor, in diesen Fällen „Migrationshintergrund“ und „Bildungsniveau“; zu ziehen. Besonders für diese beiden Faktoren wäre die gezielte Frage nach der Migration und den bereits in Deutschland gelebten Jahren bzw. nach dem Ausbildungs- oder Hochschulabschluss passender, um Klassifikationsprobleme bei Angaben wie „Hausfrau“ oder „arbeitslos“ vermeiden zu können.

Die Krankenhäuser, die für Frauen mit Totgeburt die Entbindung vornehmen, haben mit der genauen Dokumentation der einzelnen Fälle eine große Verantwortung. Sie sind der zentrale Ort, an dem die Informationen aus den gynäkologischen Praxen und allen beteiligten Fachbereichen der Klinik zusammenlaufen, an dem sich die einzelnen Elemente der Aufarbeitung, klinische sowie postmortale Befunde zusammenfügen und alle relevanten Daten vereint werden. Die umfangreiche Dokumentation der Hintergründe und Untersuchungsergebnisse jedes intrauterin verstorbenen Feten gilt als Grundvoraussetzung für die Vertiefung unseres Verständnisses bezüglich des fetalen Todeshergangs. Dies verlangt zum einen nach einem deutschlandweiten Konsensus bezüglich der Datenerfassung, zum anderen nach einer ausführlichen Anamnese und einer vollständigen Dokumentation besonders auch der Fälle, bei denen die Schwanger-

schaftsvorsorge außer Haus stattfand und sich die Patientin erst nach Diagnosestellung in der Klinik vorstellte.

#### **4.2 Analyse der Risikofaktoren**

Die Analyse aller Risikofaktoren ist in zweierlei Hinsicht sehr wichtig. Zum einen lässt sich das Risikoprofil der Schwangeren für Totgeburten aktualisieren und präzisieren. Dies soll in Zukunft die Identifikation von Risikoschwangerschaften mit intensiviertem Betreuungsbedarf erleichtern. Des Weiteren lässt die quantitative Analyse bestimmter Faktoren Rückschlüsse auf gesellschaftliche Veränderungen zu (z.B. mehr Frauen > 35 Jahre), die ihrerseits als Teilerklärung für die stagnierende Reduktion der Totgeburtenrate interpretiert werden können.

Die Datenanalyse dieser Studie bestätigt durch das signifikant erhöhte Vorkommen von älteren ( $\geq 35$  Jahre), adipösen, rauchenden und ausländischen Schwangeren ihr erhöhtes Risiko für Totgeburten. Bezüglich der verstorbenen Feten ziehen die signifikant vermehrten Mehrlingsschwangerschaften und die vielen gewichtsreduzierten Feten die Aufmerksamkeit auf sich. Ihr gehäuftes Vorkommen in diesem Studienkollektiv bestätigt ihre erhöhte Morbidität und Mortalität. Festzuhalten bleibt, dass Mehrlingsschwangerschaften und intrauterine Wachstumsrestriktion als Warnsignal für mögliche fetale Schädigungen stehen und daher immer sonographisch ausgeschlossen bzw. intensiviert betreut werden sollen.

Weniger entscheidend für das Totgeburtenrisiko schienen in dieser Studie der Nullipara- bzw. Vielgebärende-Status zu sein, deren Studienanteil sich nicht signifikant von der allgemeinen Schwangerenpopulation in Deutschland unterschied.

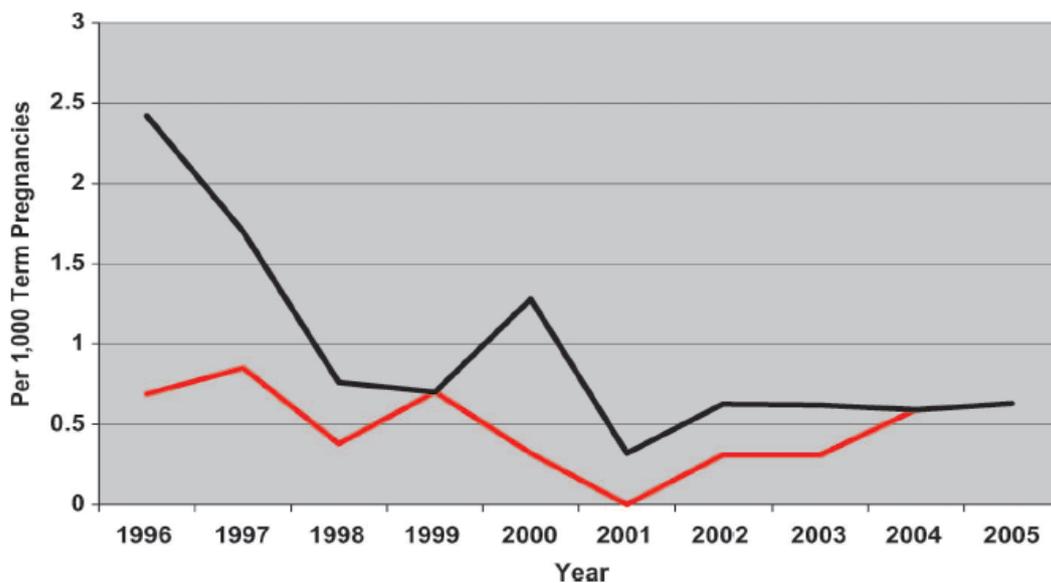
Die bereits erwähnten maternalen Charakteristika, der hohe Anteil an internistischen Vorerkrankungen, an Mehrlingsschwangerschaften und an FFTS lassen sich gut mit dem aktuellen Trend zu später gebärenden Frauen in Zusammenhang bringen. Diese Risikofaktoren werden zukünftig in Deutschland vermehrt auftreten. Um ein damit verbundenes erneutes Ansteigen der Totgeburtenrate zu verhindern, bedarf es daher neuer Präventionsstrategien.

#### **4.3 Quantitative und qualitative Auswertung der postmortalen Untersuchungen**

Häufig wurde in der Literatur die herausragende Rolle postmortalen Untersuchungen bei

der Aufklärung von Totgeburten beschrieben. Reduktionen der zunächst unaufgeklärten Fälle von 22 % bis 76 % (Gordijn et al., 2002) wurden durch die histologische Untersuchung der Plazenta und der fetalen Obduktion beobachtet. Aus diesem Grund galt der quantitativen und qualitativen Durchführung postmortaler Untersuchungen in dieser Analyse besondere Beachtung. Da diese nur durch klinische Vorinformationen ihre höchste Effektivität entfalten können, wurde im gleichen Rahmen die Interdisziplinarität, in diesem Fall zwischen den Geburtshelfern und den Pathologen, evaluiert.

73,2 % der Plazenten (123/168) wurden histologisch untersucht. Diese Rate ist geringer als der Prozentsatz einer vergleichbaren Studie aus Deutschland (97,0 %, in einer retrospektiven 5- Jahresstudie in Berlin (Tjong, 2003)) und anderen internationalen Angaben (92,3 % in Australien und 89,0 % in England (Khong, 2006)). Angesichts der Tatsache, dass Veränderungen der Plazenta immer häufiger als fetale Todesursache identifiziert werden (Korteweg et al. führten 59,2 % der fetalen Todesfälle auf plazentare Pathologien zurück (Korteweg et al., 2006)), und die histologische Untersuchung einen geringen Aufwand darstellt, sollte der Anteil untersuchter Plazenten deutlich höher sein.



**Abb. 25:** Entwicklungstrend der plazentaren Todesursachen (untere Linie) und der unerklärbaren Todesfälle (obere Linie) von 1996 bis 2005 (Walsh et al., 2008)

Um langfristig das Verständnis der fetalen Todesfälle zu vertiefen und ihre Ursachen aufzuklären, gab das Royal College of Pathology bereits 1988 eine optimale Obduktionsrate von mindestens 75 % an (Tjong, 2003). Der entsprechende Anteil von fetalen Obduktionen dieser Studie ist mit 13,7 % (23/168) weit davon entfernt. Internationale

Vergleichswerte beschreiben Obduktionsraten von 47,4 % (Irland), 58,1 % (Wales), 62,0 % (Norwegen) (Horn et al., 2004) und durchschnittlich < 50 % (USA) (Silver, 2007). Mögliche Erklärungen für die geringen Obduktionsraten sind wahrscheinlich in der konkreten Situation nach der Entbindung der Totgeburt zu suchen. Zum einen könnte es sich um ein Versäumnis des betreuenden Arztes handeln, die betroffenen Eltern über die Möglichkeit einer fetalen Obduktion aufzuklären. Zum anderen werden sich viele Eltern aus Überforderung, mangelnden Informationen oder religiösen Gründen gegen die weitere Untersuchung des Feten entscheiden. Darüber hinaus ist, zum Beispiel bei starker fetaler Mazeration oder bereits antenatal festgestellter letaler Trisomie, eine Obduktion nicht mehr möglich bzw. notwendig.

Um diese Situation zu verbessern, ist es die Aufgabe des behandelnden Arztes, die Eltern einfühlsam und umfangreich über die genauen Abläufe der Obduktion und ihren Nutzen in der Aufklärung der unklaren Todesfälle zu informieren. Gewonnene Erkenntnisse könnten für das Paar bereits für eine nächste Schwangerschaft im Bezug auf die medizinische Betreuung und das Wiederholungsrisiko von Bedeutung sein (Silver et al. beschreiben dies in 26 - 51 % der Fälle (Silver, 2007)). Für Fälle in denen die Obduktion von den Eltern abgelehnt wird, könnte auch ein postmortales MRT, nicht invasiv und in den meisten Kliniken direkt verfügbar, weitere Informationen liefern (Germer, 2012).

Mit diesem Ziel vor Augen sollte in Deutschland die histologische Untersuchung der Plazenta in die Standardmaßnahmen nach Totgeburt integriert werden (was international schon vielerorts verlangt wird) (Horn et al., 2004; Khong, 2006; Pinar und Carpenter, 2010) und den Eltern in einem ausführlichen Beratungsgespräch alle nötigen Informationen bezüglich der fetalen Obduktion gegeben werden.

Im Bezug auf die qualitative Auswertung der histologischen Befunde lässt sich feststellen, dass die Plazentahistologien aller Studienkrankenhäuser in nur drei unterschiedlichen pathologischen Instituten der Region durchgeführt wurden. Während sich die Befunde teilweise in ihrer Ausführlichkeit voneinander unterschieden, war ihr Aufbau mit makroskopischer und mikroskopischer Betrachtung sowie anschließender Stellungnahme für alle gleich. Abgesehen von 18 Fällen, bei denen eine abschließende Epikrise fehlte, waren die restlichen Informationen vollständig und hilfreich bei der Ermittlung der fetalen Todesursache.

Die vorliegenden Obduktionsberichte wurden alle in der kinderpathologischen Abteilung

der Universität Bonn angefertigt. Mit den dort, speziell für Kinderpathologie ausgebildeten Fachkräften, entsprechen sie den Richtlinien der fetalen Obduktion. Dies ist durch den deutschlandweiten Fachkräftemangel mit insgesamt nur 15 Abteilungen für Kinderpathologie in Deutschland (Homepage der Arbeitsgemeinschaft deutscher Kinderpathologen) nicht überall möglich. Tennstedt et al. schildern die große Bedeutung der speziellen Ausbildung, Erfahrung und Ausrüstung für die kindliche Obduktion. Seltene und komplizierte Befunde könnten bei einer einfachen Routineobduktion manchmal nicht entdeckt oder rekonstruiert werden (Tennstedt und Vogel, 2000). Anzustreben wäre demnach, dass die Obduktionen in Deutschland nur von erfahrenen Kinderpathologen durchgeführt werden.

#### **4.4 Interdisziplinarität**

Damit die Pathologen ihre Untersuchungsressourcen in einem vertretbaren Kosten-Nutzen-Verhältnis ausschöpfen können, sind sie auf Angaben bisheriger Befunde und klinische Informationen sowie auf spezifische Hinweise bezüglich einer möglichen Todesursache angewiesen. In dieser Studie wurde der Informationsfluss zwischen den geburtshilflichen Abteilungen und den pathologischen Instituten als ein Indikator für interdisziplinäre Zusammenarbeit genauer betrachtet: Das zu untersuchende Material wird üblicherweise direkt aus den Kreissälen verschickt. Die verantwortlichen Pathologen dokumentieren auf ihren Befunden die Art des eingesendeten Materials, z.B. „Geminiplazenta“ und die übermittelten Informationen. Dabei handelte es sich um Angaben wie „Infantus mortus am Termin“, „Fetale Trisomie 21“ oder „Totgeburt bei V.a. HELLP-Syndrom der Mutter mit konsekutiver disseminierter intravasaler Gerinnung“. Während in einigen Fällen wichtige klinische Hinweise vorlagen, fehlten meistens jegliche Informationen. In diesen Fällen bleibt dem Pathologen nur eine Routineuntersuchung ohne den ökonomisch gerechtfertigten Einsatz von spezifischer Diagnostik. Ressourcen bleiben ungenutzt, Todesursachen vielleicht unerkannt. Um diese Situation zu verändern, bedarf es einer Verbesserung des interdisziplinären Informationsflusses. Dies forderte u.a. Horn et al.: „Don't touch an infant for autopsy purpose before you've called the clinician“ (Horn et al., 2004). Darüber hinaus sollte während der Todesursachenforschung jederzeit die Möglichkeit für telefonische Rücksprachen bestehen.

#### 4.5 Anzahl und Art der ermittelten Todesursachen

Die Anzahl und die Art der ermittelten Todesursachen sind bei der Aufklärung der Totgeburten ein zentrales Thema. Während die Anzahl der erklärbaren Todesfälle etwas über die Durchführungsquote und Effektivität der postmortalen Untersuchungen aussagt, spiegelt die Art der diagnostizierten Todesursachen, die sich zum Beispiel enorm zwischen Entwicklungs- und Industrieländern unterscheidet, den medizinisch-hygienischen Standard des Landes, die Therapiemöglichkeiten sowie die Qualität der medizinischen Schwangerschafts- und Geburtsbetreuung wider.

In dieser Studie konnte eine Todesursache in 51,8 % (87/168) der Fälle gefunden werden. Die verbleibenden 48,2 % (81/168) ohne diagnostizierte Ursache ließen sich weiter in „unerklärbare Fälle“ (7,7 %, 13/168), in „unvollständige Fälle“ (16,1 %, 27/168) und in „unerforschte Fälle“ (24,4 %, 41/168) einteilen.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen Studien ist durch Unterschiede bezüglich des Studiendesigns, der Einschlusskriterien (z.B. Definition der Totgeburt), der Größe des Studienkollektivs und der Analysekriterien erschwert. In fast allen Studien findet sich jedoch die Kategorie der „unerklärbaren Fälle“. Ihr Anteil variiert von 3,9 % (Korteweg et al., 2006) bis 50,9 % (Walsh et al., 2008). Dass der entsprechende Prozentsatz in der vorliegenden Arbeit nur bei 7,7 % liegt erweckt den Eindruck, dass die Aufklärung der fetalen Todesfälle effektiv vollzogen wurde. Dies bestätigt sich jedoch bei Betrachtung der zwei weiteren Kategorien ohne identifizierte Todesursache nicht: In mehr als 16 % fehlen Teile der postmortalen Untersuchungen, sodass diese Fälle weder als abgeschlossen betrachtet noch für die Beratung der Betroffenen oder für die Dokumentation der Todesursachen genutzt werden können. Für all die pränatal und postmortal durchgeführten Untersuchungen muss deren Vollständigkeit gewährleistet sein, um ein Endergebnis zu definieren, auf das sich die weiterbehandelnden Mediziner berufen und mit dem auf wissenschaftlicher Ebene weitergearbeitet werden kann.

Darüber hinaus fehlen in den Akten von knapp einem Viertel der Fälle (24,4 %, 41/168) jegliche Informationen zu postmortalen Untersuchungen. In drei dieser Fälle ergab eine Bestimmung des fetalen Karyotypes die Identifikation der Todesursache, sodass weitere Investigationen nicht mehr notwendig waren. Für die verbleibenden 22,6 % (38/168) bleibt die Todesursache ungeklärt.

Abschließend lässt sich über die Anzahl der ermittelten Todesursachen folgendes

festhalten:

In einem Land wie Deutschland, technisch weit entwickelt, ausgestattet mit einem umfassenden Gesundheitssystem, flächendeckender medizinischer Versorgung und gut ausgebildetem Fachpersonal wäre eine höhere Aufklärungsrate der Todesfälle zu erwarten gewesen. Der auffallend niedrige Anteil von nur 51,8% aufgeklärter Fälle lässt sich nicht auf mangelnde Untersuchungsmöglichkeiten zurückführen, sondern deutet eher auf eine Vernachlässigung der Thematik hin. Besonders im Hinblick auf die stagnierende Reduktion von Totgeburten und das zukünftig vermehrte Vorkommen der Risikofaktoren mangelt es an öffentlichem Bewusstsein und an der Motivation der beteiligten Fachbereiche, sich aktiv für eine Reduktion der Totgeburtenrate einzusetzen. Grundsätzlich betrachtet erfährt das Thema „Totgeburt“ momentan in Deutschland zu wenig Beachtung.

#### **4.6 Strategien zur Reduktion der Totgeburtenrate**

Mit Hilfe der gewonnenen Daten dieser Studie wurden folgende Reduktionmaßnahmen für Totgeburten entwickelt.

##### **4.6.1 Aufklärung und Bewusstseinsbildung**

Totgeburten treten zehnmal häufiger auf als der plötzliche Kindstod (Fretts, 2010; Smith und Fretts, 2007), sind jedoch in der Öffentlichkeit weniger präsent. Um in Deutschland ein Bewusstsein für Totgeburten zu entwickeln, bedarf es einer umfangreichen Aufklärung der Schwangeren (im Idealfall in ihrer Muttersprache) und, gerade im Hinblick auf die heutzutage vermehrt vorkommenden Risikofaktoren, einer intensiven öffentlichen Thematisierung.

##### **4.6.2 Verbesserung der Datenerfassung und interdisziplinären Zusammenarbeit**

Ausführlich wurde in dieser Arbeit auf die momentan defizitäre Datenerhebung bei Schwangeren mit Totgeburt hingewiesen. Da jedoch vergleichbare, vollständige Informationen die Grundvoraussetzung für eine effektive Aufklärung der fetalen Todesursachen sind, bedarf es in Deutschland eines standardisierten Systems zur Datenerfassung. Dieses sollte flächendeckend von allen geburtshilflichen Abteilungen verwendet werden, alle relevanten Risikofaktoren und Komplikationen während der Schwangerschaft

beinhalten und allen involvierten Fachbereichen ausreichend Platz für Untersuchungsbefunde bieten. Im Rahmen dieser Studie wurde ein solcher Datenerfassungsbogen speziell für Deutschland entwickelt. Die Stammdaten der Patientin, Risikofaktoren und Schwangerschaftsinformationen werden von den geburtshilflichen Abteilungen dokumentiert und nach der Totgeburt mitsamt dem zu untersuchenden Material in die pathologischen Institute gesandt. Für die Basisinformationen der postmortalen Untersuchungen (z.B. Gewicht der Plazenta) und deren Befunde ist der nächste Abschnitt des Datenbogens vorgesehen. Somit werden zum einen der interdisziplinäre Datenfluss verbessert und zum anderen geburtshilfliche und histopathologische Informationen in einem Dokument vereint. Sollte es zu Untersuchungen durch weitere Fachabteilungen kommen (z.B. Mikrobiologie oder Genetik), so werden diese mit Art und Ergebnis der Untersuchung ebenfalls dokumentiert. Am Ende des Dokumentationsbogens steht eine abschließende Zusammenfassung aller Informationen mit Angaben bezüglich der, wenn vorhanden, ermittelten Todesursache. Zur statistischen Auswertung sollte der gesamte Datenbogen in einem deutschen Totgeburtenregister archiviert werden.

## **Datenerfassung der Totgeburten in Deutschland**

Klinik: \_\_\_\_\_ Ort/Postleitzahl: \_\_\_\_\_

### **Teil 1: Klinischer Teil**

(auszufüllen von den betreuenden Frauenärzten, Klinikärzten und Pränataldiagnostikern)

#### **1A. Allgemeine SS- Anamnese:**

Gravida: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_ (mit IUFT)

Gewicht bisheriger Kinder: \_\_\_\_\_

Komplikationen vorheriger SS?  Nein/  Ja,  Abort  Totgeburt  IUWR

Frühgeburt  Fehlbildungen  Chromosomale Aberration: \_\_\_\_\_

Sonstige \_\_\_\_\_

#### **1B. Aktuelle SS-Anamnese:**

Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen: \_\_\_\_\_

durch  Niedergelassene/r: \_\_\_\_\_  Klinik

Schwangerschaft nach ART?  Nein/  Ja,

durch \_\_\_\_\_

Mehrlingsschwangerschaft?  Nein/  Ja, Anzahl der Feten:\_\_\_\_  
 Chorialität:\_\_\_\_\_

Auffälligkeiten in der SS? Nein /  Ja,

- Klinisch:  Infektion  
 Gestationsdiabetes  
 Vorzeitige Wehen  
 Präeklampsie/HELLP  
 Vorzeitiger Blasensprung  
 Blutungen  
 Sonstige:\_\_\_\_\_

- Sonographisch:  Biometrie:\_\_\_\_\_
- Dopplerindices:  Fetal/  Uterin
  - Fruchtwasser:  Poly/  Oligohydramnion
  - FFTS: Therapie  Nein/  Ja:\_\_\_\_\_
  - TRAP Sequenz
  - Plazentamorphologie:\_\_\_\_\_
  - Sonstige:\_\_\_\_\_

### **1C. Die Totgeburt/en:**

Datum: \_\_\_\_\_ (tt.mm.jjjj) SSW: \_\_\_\_\_ (z.B. 32+3)

Anzahl der Totgeburten:\_\_\_\_\_

Geschlecht, Gewicht, Größe, Kopfumfang (nur der intrauterin verstorbenen Feten):

Fet 1: \_\_\_\_\_

Fet 2: \_\_\_\_\_

Fet 3: \_\_\_\_\_

Fetale Auffälligkeiten bei Geburt? (z.B.Fehlbildungen)

Fet 1:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Bestimmung des fetalen Karyotyps?

Fet1:  Ja,; \_\_\_\_\_ Fet 2:  Ja,; \_\_\_\_\_ Fet 3:  Ja,; \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?

Fet 1:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

**1D. Mütterliche Charakteristika:**Alter: \_\_\_\_ J BMI: \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup> Schulabschluss<sup>1</sup>: \_\_\_\_Migrationshintergrund:  Nein/  Ja, seit \_\_\_\_ Jahren in DeutschlandNikotinabusus?  Nein/  nicht in SS/  Ja, Zigaretten/ Tag: \_\_\_\_Alkoholabusus in der SS?  Nein/  Ja, etwa \_\_\_\_ g Alkohol pro TagMedikamente in der SS?  Nein /  Ja, \_\_\_\_\_Vorerkrankungen:  keine /  Ja, arterielle Hypertonie, eingestellt  Nein/  Ja Diabetes:  Typ I  Typ II  Gestationsdiabetes Hyperthyreose  Hypothyreose Thrombose  Embolie Thrombophilien Autoimmunerkrankungen: \_\_\_\_\_ Psychiatrische Erkrankungen: \_\_\_\_\_ Infektionskrankheiten: \_\_\_\_\_ Sonstige: \_\_\_\_\_**1E. Genetische Befunde** (wenn vorhanden)

Datum: \_\_\_\_\_

Durchgeführte

Untersuchung: \_\_\_\_\_

Befund: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?  Nein/  Ja: \_\_\_\_\_**1F. Mikrobiologische Befunde** (wenn vorhanden)

Datum: \_\_\_\_\_

Durchgeführte

Untersuchung: \_\_\_\_\_

Befund: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar  Nein/  Ja: \_\_\_\_\_**1G. Auffällige Laborbefunde** (wenn vorhanden) Leukozyten: \_\_\_\_  CRP: \_\_\_\_  HB: \_\_\_\_  Thrombozyten: \_\_\_\_ LDH: \_\_\_\_  GOT: \_\_\_\_  GPT: \_\_\_\_ Sonstige: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> H: Hauptschule, R: Realschule, G: Gymnasium bzw. deren ausländische Korrelate, K: Kein Schulabschluss, U: Universitätsabschluss

## **2. Teil: Postmortale Untersuchungen**

(auszufüllen von den Pathoolgen, Mikrobiologen, Genetikern, ...)

### **2A. Plazenta/en**

Gewicht:: Plaz. 1: \_\_\_\_\_g     Übergewicht     Normgewicht     Untergewicht  
 Plaz. 2: \_\_\_\_\_g     Übergewicht     Normgewicht     Untergewicht  
 Plaz. 3: \_\_\_\_\_g     Übergewicht     Normgewicht     Untergewicht

Makroskopische Auffälligkeiten:

Plaz. 1:  Nein/  Ja,  
            Blutkoagel/Hämatom     Thromben/Infarkte     Auffällige Verfärbung  
 Plaz. 2:  Nein/  Ja,  
            Blutkoagel/Hämatom     Thromben/Infarkte     Auffällige Verfärbung  
 Plaz. 3:  Nein/  Ja,  
            Blutkoagel/Hämatom     Thromben/Infarkte     Auffällige Verfärbung

Sonstige: \_\_\_\_\_

Mikroskopische Auffälligkeiten:

Plaz. 1:  Nein/  Ja,  
            Zottenreifungsstör.     Thromben/Infarkte     Entzündung     Angiopathien  
 Plaz. 2:  Nein/  Ja,  
            Zottenreifungsstör.     Thromben/Infarkte     Entzündung     Angiopathien  
 Plaz. 3:  Nein/  Ja,  
            Zottenreifungsstör.     Thromben/Infarkte     Entzündung     Angiopathien

Sonstige: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?

Fet 1:  Nein/   
 Ja, \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/   
 Ja, \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/   
 Ja, \_\_\_\_\_

### **2B. Nabelschnur**

Makro- /Mikroskopische Auffälligkeiten?

Fet 1:  Nein/  Ja,  
            Kompression     Anormale Insertion     Unvollst. Vaskulogenese     Entzündung  
 Fet 2:  Nein/  Ja,  
            Kompression     Anormale Insertion     Unvollst. Vaskulogenese     Entzündung  
 Fet 3:  Nein/  Ja,  
            Kompression     Anormale Insertion     Unvollst. Vaskulogenese     Entzündung

Sonstige: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?

Fet 1:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

**2C. Fetale Obduktion:**  Von den Eltern nicht erwünscht

Makroskopische Auffälligkeiten:

Fet 1:  Nein/  Ja,

Skelettale Malformationen: \_\_\_\_\_

Einzelne Dysmorphien: \_\_\_\_\_

Syndrom: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja,

Skelettale Malformationen: \_\_\_\_\_

Einzelne Dysmorphien: \_\_\_\_\_

Syndrom: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja,

Skelettale Malformationen: \_\_\_\_\_

Einzelne Dysmorphien: \_\_\_\_\_

Syndrom: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Mikroskopische Auffälligkeiten:

Fet 1:  Nein/  Ja,

Organmalformationen: \_\_\_\_\_

Organfunktionsstörung: \_\_\_\_\_

ZNS Anomalien: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja,

Organmalformationen: \_\_\_\_\_

Organfunktionsstörung: \_\_\_\_\_

ZNS Anomalien: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja,

Organmalformationen: \_\_\_\_\_

Organfunktionsstörung: \_\_\_\_\_

ZNS Anomalien: \_\_\_\_\_

Sonstige: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?

Fet 1:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 2:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

Fet 3:  Nein/  Ja, \_\_\_\_\_

## **2D.Weitere Untersuchungen**

Fachbereich: \_\_\_\_\_

Art der Untersuchung: \_\_\_\_\_

Befund: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?  Nein /  Ja: \_\_\_\_\_

Fachbereich: \_\_\_\_\_

Art der Untersuchung: \_\_\_\_\_

Befund: \_\_\_\_\_

Todesursache erklärbar?  Nein /  Ja: \_\_\_\_\_

## **Teil 3: Zusammenfassung**

(auszufüllen von den verantwortlichen Pathologen)

Durchgeführte Untersuchungen:  Plazenta-/Nabelschnurhistologie  
 Fetale Obduktion  
 Neuropathologische Untersuchung  
 Mikrobiologische Untersuchungen  
 Humangenetische Untersuchungen  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

Todesursache ermittelt:  Nein,

- postmortal nicht untersucht
- unvollständige Untersuchungen
- trotz Untersuchungen nicht ermittelt

Ja,

- Plazentar:
  - chron. nutritive Insuffizienz
  - chron. respiratorische Insuffizienz
  - Infarktplazenta
  - vorzeitige Ablösung
  - Infektion (AIS, Chorioamnionitis,...): \_\_\_\_\_
  - Sonstige: \_\_\_\_\_

- Fetal:
  - Letale chromosomale Aberration: \_\_\_\_\_
  - Entwicklungsstörung (Organentwicklung/-funktion)

- Erkrankungen (z.B. M. Hämolyticus fetalis)  
   Infektion: \_\_\_\_\_  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

- Maternal:  
   Präeklampsie/HELLP  
   Diabetes  
   Infektion: \_\_\_\_\_  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

- Nabelschnurkomplikation: \_\_\_\_\_  
   Kombination: \_\_\_\_\_  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

An zentrales Register gesendet:

Datum: \_\_\_\_\_

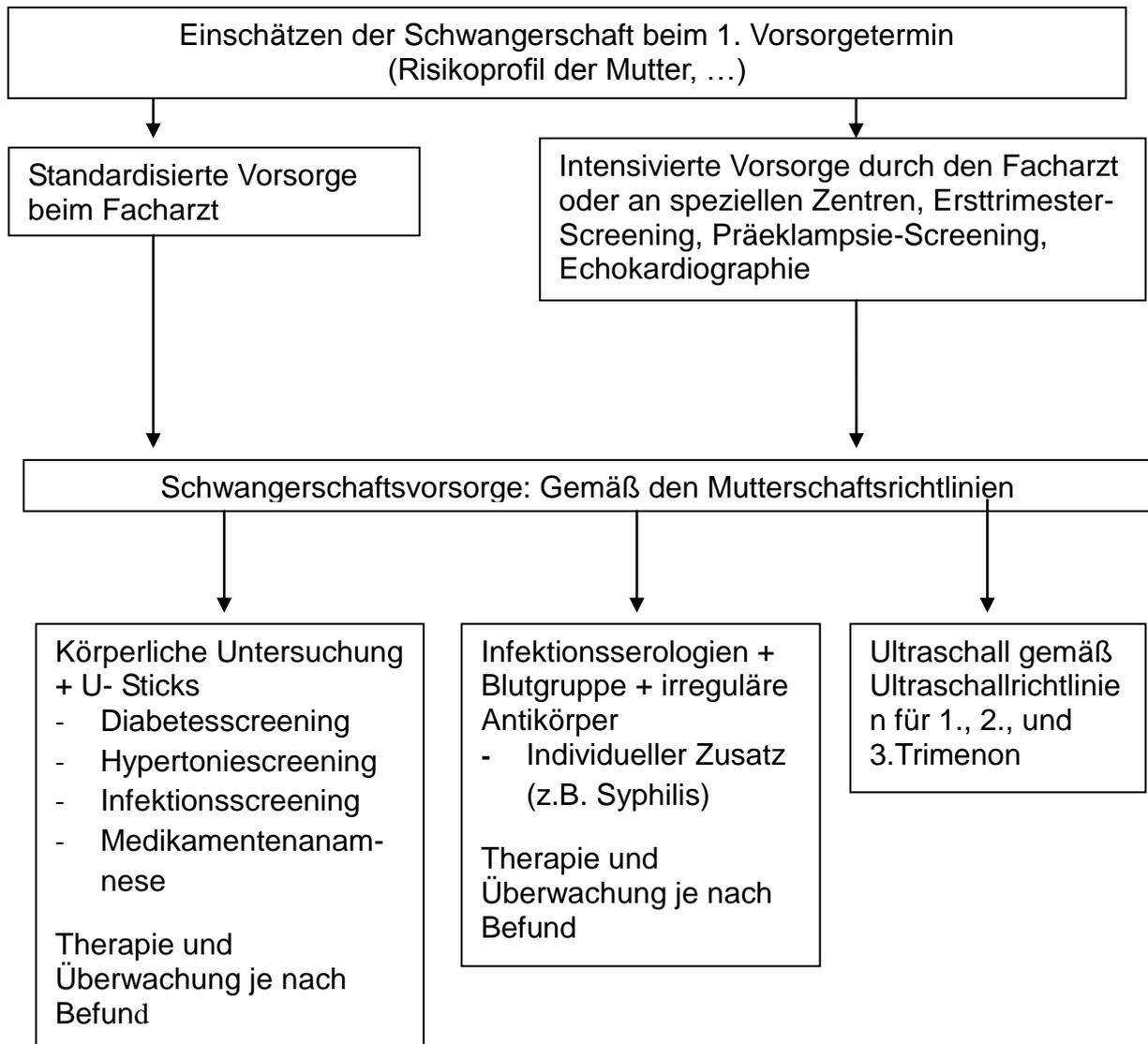
Unterschrift: \_\_\_\_\_

Klinikstempel:

#### **4.6.3 Standardisierung der postmortalen Aufarbeitung**

Nach der Diagnose einer Totgeburt sollten einige Untersuchungen nach einem festen Algorithmus stattfinden (Germer, 2012; Silver und Heuser, 2010; Wapner, 2010), wobei die vorliegenden pränatalen und geburtshilflichen Befunde zu berücksichtigen sind. Ein solcher Algorithmus wurde ebenso im Rahmen dieser Arbeit in Anlehnung an weitere Autoren (Crombach und Vetter, 2007; Germer, 2012) entworfen. Dieser sieht unter anderem die histologische Plazentauntersuchung nach kinderpathologischem Standard (Enid Gilbert-Barness, 2005) mit Stellungnahme bezüglich der fetalen Todesursache vor. Bei Ablehnung der fetalen Obduktion könnte auch ein fetales MRT erforderliche Informationen liefern. Bezüglich der genetischen Untersuchung sehen Reddy et al. deutliche Vorteile in der Mikroarrayanalyse gegenüber einer herkömmlichen Karyotypisierung (Reddy et al., 2012), wobei stets die Kosten-Nutzen-Relation berücksichtigt werden sollte.

## Algorithmus: Prävention und Maßnahmen bei Totgeburten



### Bei

- Auffälligkeiten der fetalen Morphologie: Karyotypisierung
- Auffälligkeiten der fetalen Organe: Screening nach Stoffwechselerkrankungen, Infektionen und/oder genetischen Erkrankungen
- Auffällige Lage der Plazenta, vorzeitige Plazentaablösung: Engmaschige Ultraschallkontrollen, ggfs. stationäre Aufnahme, vorzeitige Entbindung
- Auffälligkeiten der Fruchtwassermenge: Ausschluss vorzeitiger Blasensprung
- Auffälligkeiten der fetalen Biometrie und der Dopplerindices:

**1. Diagnose****IUWR****(Uteroplazentare Dysfunktion)**

Bauchumfang &lt; 2,5. Perzentile

Schätzwicht &lt; 10. Perzentile

unauffällige Anatomie

erhöhter Widerstand der A. umbilicalis

**SGA****(Small For Gestational Age)**

Ausschöpfen des genetischen

Potentials

Schätzwicht &lt; 10. Perzentile

unauffällige Anatomie

unauffällige fetale und maternale  
Dopplerindices**2. Fetale Überwachung**

Dopplersonographie der fetalen Arterien und Venen

Erhebung des biophysikalischen Profils

Kardiotokographie

**3. Wahl des Entbindungszeitpunktes und des Entbindungsmodus**

Bei allen Komplikationen gilt: Engmaschige Kontrolle des fetalen und maternalen Wohlbefindens, Sectio bei Anzeichen von fetalem Stress und ausreichender fetaler Reifung (ab > 24+0 SSW möglich).

## Nach der Diagnose eines intrauterin verstorbenen Kindes

Psychosoziale Betreuung der Angehörigen (ausführliches Gespräch, den Eltern anbieten, sich von dem Kind zu verabschieden, Aufklärung über Beerdigungsmöglichkeiten und Selbsthilfegruppen)

### Todesursache bereits bekannt:

- Histologische Untersuchung der Plazenta
- Ausfüllen des Datenerfassungsbogens, Zusendung an das Totgeburtenregister
- Beratung bzgl. des Wiederholungsrisikos, ggfs. weiterführende Diagnostik

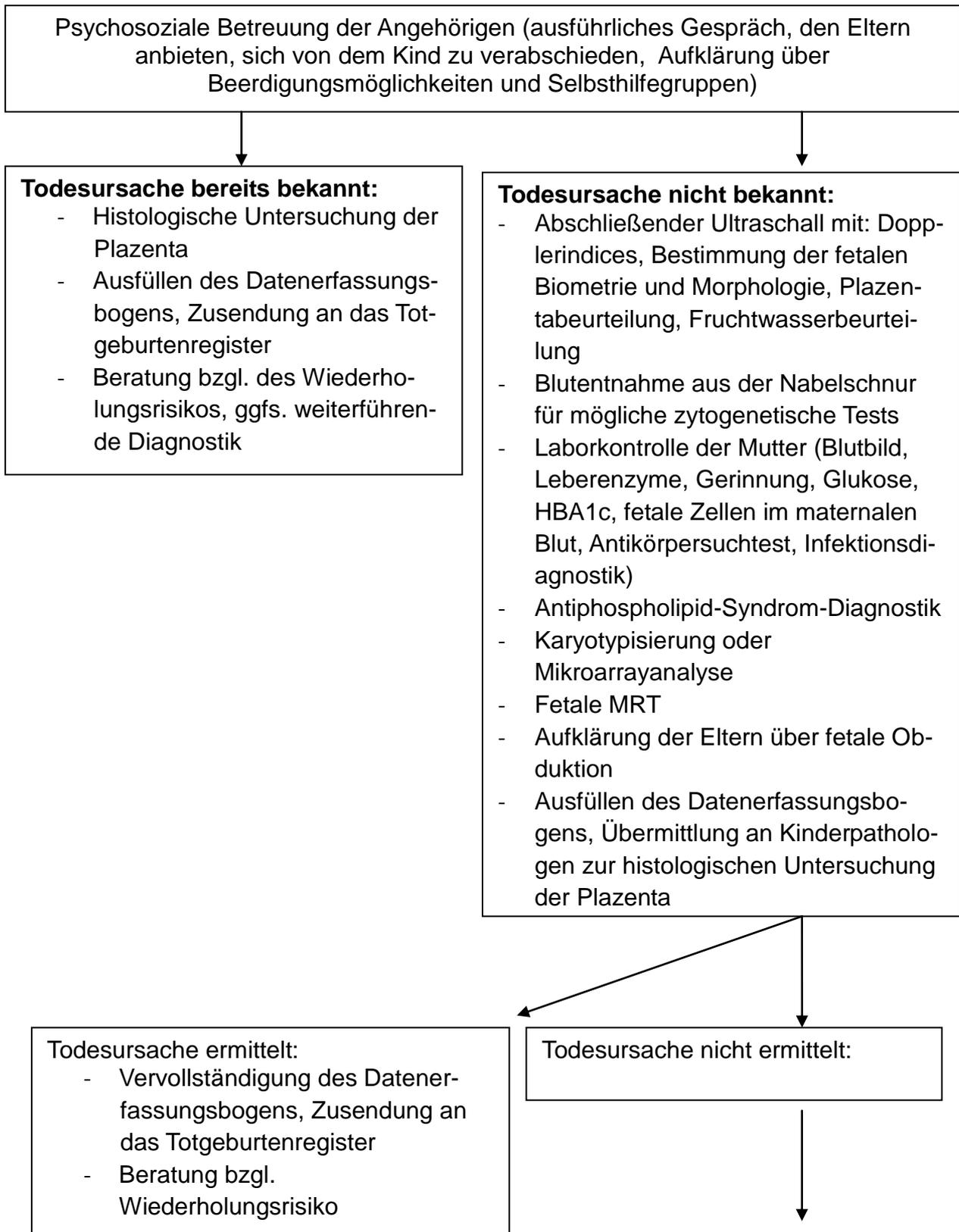
### Todesursache nicht bekannt:

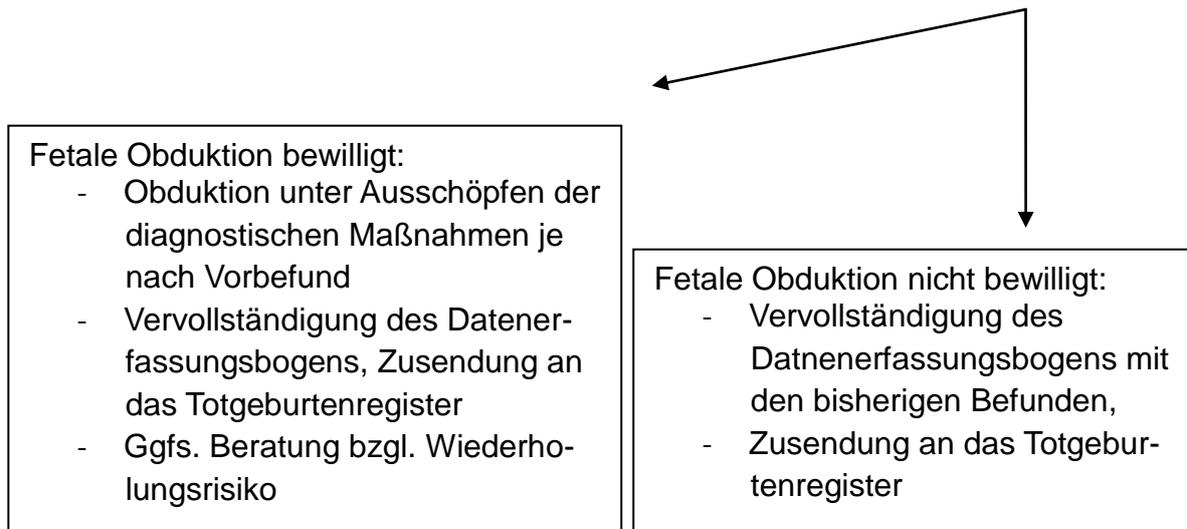
- Abschließender Ultraschall mit: Dopplerindices, Bestimmung der fetalen Biometrie und Morphologie, Plazentabeurteilung, Fruchtwasserbeurteilung
- Blutentnahme aus der Nabelschnur für mögliche zytogenetische Tests
- Laborkontrolle der Mutter (Blutbild, Leberenzyme, Gerinnung, Glukose, HBA1c, fetale Zellen im maternalen Blut, Antikörpersuchtest, Infektionsdiagnostik)
- Antiphospholipid-Syndrom-Diagnostik
- Karyotypisierung oder Mikroarrayanalyse
- Fetale MRT
- Aufklärung der Eltern über fetale Obduktion
- Ausfüllen des Datenerfassungsbogens, Übermittlung an Kinderpathologen zur histologischen Untersuchung der Plazenta

### Todesursache ermittelt:

- Vervollständigung des Datenerfassungsbogens, Zusendung an das Totgeburtenregister
- Beratung bzgl. Wiederholungsrisiko

### Todesursache nicht ermittelt:





#### 6.4.4 Optimierung der Schwangerschaftsvorsorge

Unter Berücksichtigung der gesellschaftlichen Risikofaktoren für Totgeburten ist die Optimierung der Schwangerschaftsvorsorge eine wichtige Präventionsmaßnahme: Risikoschwangerschaften sollten unter Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten intensiv begleitet werden. Leider werden immer noch größere Gruppen dieser Schwangeren unzureichend betreut oder entziehen sich den nötigen Vorsorgeuntersuchungen. Zu nennen sind hier immigrierte Frauen mit mangelnden Sprachkenntnissen, Frauen aus niedrigen sozioökonomischen Schichten und Frauen mit Substanzmissbrauch.

In dieser Studie waren 13,1 % der Feten stark gewichtsrestringiert (< 5. Perzentile) und verstarben mit einem Gestationsalter von  $\geq 36+0$ . Die deutsche Forschergruppe um Vetter et al. beschäftigte sich mit intrauteriner Wachstumsretardierung und entwickelte Leitlinien zu deren Überwachung und Geburtseinleitung. Diese sehen z.B. für eine isolierte Wachstumsrestriktion ohne weitere Erkrankungen eine vaginale Entbindung ab 30+0 vor. Für wachstumsrestringierte Feten mit pathologischen Dopplerindices ist nach individueller Abschätzung eine Notsectio bereits ab 28+0 indiziert (Crombach und Vetter, 2007).

Zur Früherkennung und Kontrolle der Wachstumsrestriktion und anderen fetalen Komplikationen sind Ultraschalluntersuchungen geeignet. Neben den drei Untersuchungen (letzte Untersuchung gemäß Mutterschutzrichtlinien: 29. - 32. SSW) wird eine weitere Ultraschallkontrolle zwischen 34. und 36. SSW zur Erkennung von später IUWR und Plazentainsuffizienz empfohlen.

Die oben dargestellten Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Aufmerksamkeit für IUWR gesteigert werden muss und die vorzeitige Entbindung zur Vermeidung eines intrauterinen Versterbens bei ausreichendem fetalen Alter in Erwägung gezogen werden sollte. In diesem Zusammenhang ist auch die Anwendung von „customized percentile“ zu diskutieren. Diese richtet sich nicht nach den nationalen Durchschnittswerten, sondern ermittelt für jeden Fetus ein individuelles Wachstumspotential. Parameter, die in die Berechnung einfließen, sind unter anderem die Größe und die Nationalität der Mutter, das Geschlecht des Feten und das Geburtsgewicht bereits geborener Kinder. Dadurch werden zum einen Gewichtspersentilen der persönlich angepassten Wachstumskurven international vergleichbar, zum anderen reduzieren die „customized percentile“ die Ausfallrate („Falsch positive Rate“), d.h. die Anzahl der Feten, deren physiologischer Minderwuchs (z.B. bei kleinen Eltern) fälschlicherweise als Wachstumsrestriktion eingeordnet wurde. Die Diagnosestellung von IUWR wird damit exakter und führt zu einer besseren Identifikation der Fälle mit Handlungsbedarf. In einigen Studien ließen sich diese Vorteile der individuell angepassten Gewichtspersentile im Vergleich zur populationsbasierten Wachstumskurve herausstellen (Figueras und Gardosi, 2011; Gardosi, 2004; Gardosi et al., 2011; Poon et al., 2012).

Inwieweit das seit diesem Jahr in die Schwangerenbetreuung aufgenommene Screening bezüglich eines Gestationsdiabetes auch Totgeburten verhindern wird, bleibt abzuwarten.

#### **4.6.5 Etablierung eines nationalen Totgeburtenregisters**

Bisher beschränkt sich die Aufarbeitung der Totgeburten in Deutschland auf die Kooperation der einzelnen Kliniken mit den pathologischen Instituten, die gewonnenen Daten wurden jedoch nicht auf nationaler Ebene gesammelt und analysiert. Dies erklärt die fehlenden Informationen bezüglich der fetalen Todesursachen in deutschlandweiten Statistiken und verwehrt die Chance auf nationale Programme für ursachengerichtete Reduktionsmaßnahmen. Um dies zu ändern, bedarf es einer zentralen Datenregistrierung, Auswertung, statistischen Analyse und Veröffentlichung, z.B. im Rahmen einer jährlichen Bestandsaufnahme der Prävalenz und Ursachen der Totgeburten in Deutschland. Schwerpunkte liegen dabei auf der Aktualisierung des Risikoprofils für Totgeburten und auf der Identifizierung neuer, hierauf abzielender Forschungsfragen.

Über die Funktion als Daten- und Forschungszentrum hinaus sind die Koordination von psychologischer Hilfe für Betroffene, die Ausrichtung von Seminaren für medizinisches Fachpersonal und die Etablierung regionaler, nationaler und internationaler Konferenzen mit interdisziplinärer Befundbesprechung weitere Arbeitsbereiche.

#### **4.6.6 Prospektive Datenerhebung**

Um die aktuellen Zahlen der Totgeburten und ihre Todesursachen deutschlandweit zu erfassen, müssen vollständige Daten prospektiv gesammelt werden.

#### **4.7 Fazit**

Die Datenanalyse dieser Studie zu Totgeburten in Deutschland konnte Mängel bezüglich der aktuellen Dokumentation, der interdisziplinären Zusammenarbeit und der postmortalen Untersuchung aufdecken. Gleichzeitig ließen sich Maßnahmen zur Verbesserung der Situation identifizieren. Diese, z.B. die standardisierte Datenerfassung oder die vermehrte Anwendung des Ultraschalls, sind in der Schwangerschaftsvorsorge leicht umsetzbar und könnten zu einer raschen Verbesserung der Totgeburtenprävention beitragen. Langfristig sollte die Aufklärungsrate der fetalen Todesursachen gesteigert werden (z.B. durch standardisierte postmortale Maßnahmen bei einer Totgeburt), um ursachenbezogene Reduktionsmaßnahmen entwickeln zu können. Damit Deutschland weiterhin, im aktuellen gesellschaftlichen Wandel mit wachsenden Herausforderungen an die Schwangerschaftsbetreuung, den Anschluss an die Totgeburtenreduktion nicht verliert, bedarf es darüber hinaus einer zentralen Datenregistrierung für die statistischen Auswertungen der fetalen Todesursachen, der Identifikation von Forschungsfragen und der Organisation von Konferenzen mit interdisziplinärer Befundbesprechung.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war, bei aktuell stagnierender Reduktion von Totgeburten in Deutschland Gründe für diese Entwicklung zu ermitteln und Möglichkeiten der Gegenregulation aufzuzeigen. Dafür wurden in der Bonner Region, beispielhaft für ganz Deutschland, die pränatalen (mütterlichen, fetalen und bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes) und postmortalen Informationen von 168 Totgeburten analysiert. Die Daten wurden retrospektiv über den Zeitraum von 2003 bis 2011 am Universitätsklinikum Bonn sowie an sieben weiteren Kliniken erhoben. Die anschließende Analyse der Daten beinhaltete neben einer deskriptiven Auswertung auch die Beurteilung der Risikofaktoren durch Vergleiche des Studienkollektivs mit Geburten oder Schwangeren allgemein in Deutschland. (Einstich-proben-t-Test und Binominaltest, Fehlerwahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$  ).

Auf Grund unterschiedlicher und teilweise lückenhafter Dokumentation ließen sich nicht alle Risikofaktoren auswerten. Eine signifikante Risikoerhöhung ( $p < 0,05$ ) konnte für maternales Alter  $\geq 35$  Jahre, Migrationshintergrund der Schwangeren, Adipositas und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft bestätigt werden. Ebenso signifikant erhöht war das Vorkommen von Mehrlingsschwangerschaften und FFTS. Bei 29,2 % der verstorbenen Feten lag das Gewicht unter der 5. Perzentile. 13,1 % verstarben stark gewichtsrestringiert ( $< 5.$  Perzentile) mit einem Alter von  $\geq 36+0$ . Die Aufarbeitung der fetalen Todesfälle mit 73,2 % untersuchten Plazenten und 13,7 % fetaler Obduktionen erbrachte für 51,8 % die Identifikation von sicheren oder unsicheren Todesursachen. In 7,7 % konnte trotz Untersuchung keine Todesursache ermittelt werden, in 16,1 % waren die postmortalen Untersuchungen nicht vollständig und in 24,4 % der Fälle fanden keine postmortalen Untersuchungen statt.

Abschließend ist festzustellen, dass sich die bestätigten Risikofaktoren gut mit dem aktuellen gesellschaftlichen Wandel in Zusammenhang bringen lassen und zukünftig vermehrt zu Risikoschwangerschaften für Totgeburten führen werden. Die Aufarbeitung der fetalen Todesfälle erscheint dabei in Deutschland momentan vernachlässigt, weshalb viele Todesursachen unbekannt bleiben. Die Ermittlung der Todesursache ist jedoch notwendig, um Forschungsfragen definieren und die Schwangerschaftsvorsorge im Sinne einer Reduktion der Totgeburtenrate optimieren zu können. Als Maßnahmen werden deshalb eine einheitliche, vollständige und interdisziplinäre Dokumentation, die

Einführung einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft (34.- 36. SSW), standardisierte Maßnahmen nach der Geburt eines toten Kindes und die deutschlandweite, zentrale Registrierung aller Informationen empfohlen.

## 6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 6.1 Abbildungen

Abb. 1: Weltweite Raten der Totgeburten in ‰ für das Jahr 2009 (Say, 2011)	10
Abb. 2: Totgeburtenrate (Balken) und perinatale Sterblichkeit (Linie) in ‰ für Deutschland von 1946 bis 2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Bevölkerungsforschung, 2011; Statistisches Bundesamt, 2011a)	12
Abb. 3: Totgeburtenrate in ‰ für Deutschland von 1990-2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Statistisches Bundesamt, 2011a)	13
Abb. 4: Anzahl (Balken) und Rate in ‰ (Linie) der Totgeburten für NRW von 1990-2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts und des Landesbetriebs für Information und Technik (Landesdatenbank, 2011; Statistisches Bundesamt, 2011a)	14
Abb. 5: Säuglingssterblichkeit (verstorben im 1. Lebensjahr) in ‰ in Deutschland von 1990 bis 2010. Erstellt mittels Informationen des Statistischen Bundesamts (Bundesgesundheitsberichterstattung, 2011)	15
Abb. 6: Übersichtskarte mit den Studienkrankenhäusern, erstellt mit Hilfe von Google Maps	18
Abb. 7: Totgeburtenraten von Einlingen/1000 Geburten von Alkohol konsumierenden (schwarz) und abstinenten Frauen (weiß) im Vergleich (Aliyu et al., 2008)	26
Abb. 8: Altersverteilung des Studienkollektivs, eingeteilt in sechs Gruppen, n=161	35
Abb. 9: BMI-Verteilung des Studienkollektivs, eingeteilt in sechs Gruppen, n = 140	37
Abb. 10: Herkunftsländer mit prozentualen Anteilen an dem Studienkollektiv, n = 132	38
Abb. 11: Anzahl der Schwangerschaften (Gravida, inklusive der Schwangerschaft mit der Totgeburt) und Geburten (Para, ohne die Geburt des toten Kindes) für das Studienkollektiv, n = 161. Die Prozentzahl drückt die Gesamthäufigkeit der jeweiligen Anzahl der Schwangerschaften aus	43
Abb. 12: Anzahl der Vorsorgetermine für das Studienkollektiv, eingeteilt in 4 Gruppen,	47
Abb. 13: Darstellung der Informationen bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes für das Studienkollektiv, n = 161	51
Abb. 14: Anzahl und grobe Befunde der drei Ultraschalluntersuchungen für das Studienkollektiv	54
Abb. 15: Schwangerschaftswochen der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168	57
Abb. 16: Gewichtsverteilung der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168	59
Abb. 17: Genaue Betrachtung der Gewichtsverteilung zwischen 2500 g und < 4500 g in %, n = 60	60
Abb. 18: Gewichtspersentile der Totgeburten dieser Studie in %, n = 168	61
Abb. 19: Darstellung der fetalen Gewichtspersentile in Abhängigkeit von der SSW in %, n = 168. Gewichtspersentile 1: < 5. Persentile, 2: 5. - < 10., 3: 10. - <50., 4: 50. - <90., 5: 90 - < 95., 6: ≥ 95	62

Abb. 20: Gewichtsverteilung der Plazenten dieser Studie, n = 115	65
Abb. 21: Einteilung des Gewichtes der Plazenten dieser Studie in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, in % n = 115	66
Abb. 22: Darstellung der als ursächlich für die Totgeburten angesehenen placentaren Veränderungen dieser Studie, n = 59	68
Abb. 23: Anzahl und Charakteristika der Fälle ohne ermittelte Todesursache in dieser Studie, n = 81	74
Abb. 24: Endstatistik der Todesursachen dieser Studie, n = 168	75
Abb. 25: Entwicklungstrend der placentaren Todesursachen (untere Linie) und der unerklärbaren Todesfälle (obere Linie) von 1996 bis 2005 (Walsh et al., 2008)	82

## 6.2 Tabellen

Tab. 1: Übersicht über die relevanten Faktoren für Totgeburten	24
Tab. 2: Anzahl und Rate der Totgeburten der Studienkrankenhäuser von 2003 bis 2010. Vergleichend dazu die Rate der Totgeburten für ganz Deutschland	34
Tab. 3: Hypertensive Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 16	40
Tab. 4: Diabetische Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 28	40
Tab. 5: Bekannte Schilddrüsenerkrankungen im Studienkollektiv, n = 9	40
Tab. 6: Vorerkrankungen des Gerinnungs- und Venensystems im Studienkollektiv, n = 16	41
Tab. 7: Bekannte Autoimmunerkrankungen im Studienkollektiv, n = 6	41
Tab. 8: Art und Anzahl weiterer Vorerkrankungen im Studienkollektiv, n = 29	42
Tab. 9: Absolute Anzahl und prozentualer Anteil der Mehrlingsschwangerschaften im Studienkollektiv, n = 161, und Chorialität der Zwillingschwangerschaften, n = 15	45
Tab. 10: Vorkommen von FFTS im gesamten Studienkollektiv, n = 161, und bei mono-chorialen Schwangerschaften, n = 11 jeweils mit absoluter Anzahl und prozentualem Anteil	46
Tab. 11: Fetale Doppelmortalität für Mehrlingsschwangerschaften mit FFTS, n = 6, und für Mehrlingsschwangerschaften ohne FFTS, n = 11, absolut und prozentual	46
Tab. 12: Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen des Studienkollektivs in Abhängigkeit der Herkunftsländer, n = 58. Die berechneten p-Werte beziehen sich auf den Mittelwertsvergleich der Vorsorgeuntersuchungen von deutschen Frauen mit Frauen der jeweiligen Herkunftsregion	48
Tab. 13: Screeningverfahren, ihre Dokumentation und positive Testergebnisse als absolute Anzahl und in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv in %, n = 161, BG= Blutgruppe, AK=Antikörper, Clamy.= Chlamydien, Hep. B= Hepatitis B, Strept.= B-Streptokokken, Toxopl.= Toxoplasmose	50
Tab. 14: Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 17	51

Tab. 15: Diabetologische Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 8	52
Tab. 16: Infektionsbedingte Schwangerschaftskomplikationen im Studienkollektiv, n = 21	52
Tab. 17: Nachgewiesene Erreger bei den Schwangerschaften mit Infektionen im Studienkollektiv, n = 24	53
Tab. 18: Art und Anzahl der sonographischen Auffälligkeiten während der Schwangerschaft mit der Totgeburt	55
Tab. 19: Eingenommene Medikamente während der Schwangerschaft mit der Totgeburt	56
Tab. 20: Alter, Gewicht, Größe und Kopfumfang der Totgeburten dieser Studie, in Abhängigkeit des Geschlechts, n = 168	63
Tab. 21: Postmortal ermittelte Auffälligkeiten der Plazenten dieser Studie, n = 123	67
Tab. 22: Plazentare Pathologien als Todesursache in dieser Studie, n = 7	69
Tab. 23: Beobachtete Nabelschnuranomalien in dieser Studie, n = 60	69
Tab. 24: Nabelschnurkomplikationen als Todesursache in dieser Studie, n = 8	70
Tab. 25: Auffälligkeiten der obduzierten Feten dieser Studie, n = 23	71
Tab. 26: Fetale und chromosomale Auffälligkeiten als Todesursache in dieser Studie, n = 8	72
Tab. 27: Ermittelte Todesursachen (sichere und unsichere) in dieser Studie, n = 87	73
Tab. 28: Fehlende Todesursachen in dieser Studie, n = 81	74
Tab. 29: Übersicht der analysierten Faktoren mit ihren Vergleichswerten und berechneten Signifikanzen („M“ = Mittelwert, „SS“ = Schwangerschaft)	78

## 7. Literaturverzeichnis

- Aliyu MH, Salihu HM, Keith LG, Ehiri JE, Islam MA, Jolly PE. Extreme parity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 446-453
- Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, Chakrabarty S, Alio AP, Kirby RS, Salihu HM. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. *Alcohol* 2008; 42: 369-374
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-130
- Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4: 17
- Amir H, Weintraub A, Aricha-Tamir B, Apel-Sarid L, Holcberg G, Sheiner E. A piece in the puzzle of intrauterine fetal death: pathological findings in placentas from term and preterm intrauterine fetal death pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 759-764
- Ananth CV, Liu S, Kinzler WL, Kramer MS. Stillbirths in the United States, 1981-2000: an age, period, and cohort analysis. *Am J Public Health* 2005; 95: 2213-2217
- Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007; 22: 1513-1525
- Ba A. Alcohol and B1 vitamin deficiency-related stillbirths. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 452-457
- Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monozygotic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005; 2: e172
- Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006; 296: 1357-1362
- Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 15-20
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985-991

- Bevölkerungsforschung Bf, 2011: Perinatalsterblichkeit in Deutschland, West- und Ostdeutschland, von 1955 bis 2010. [http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/08/Abbildungen/a\\_08\\_33\\_perinatalsterblichkeit\\_d\\_w\\_o\\_1955\\_2010.html](http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/08/Abbildungen/a_08_33_perinatalsterblichkeit_d_w_o_1955_2010.html) (Zugriffsdatum: 01.03.2013)
- Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 673-680
- Bundesgesundheitsberichterstattung, 2011: Säuglingssterblichkeit 2005 bis 2007 im internationalen Vergleich. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=13894&suchstring=Säuglingssterberate&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=GRA&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_reit=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=13&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=49890479&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=13894&suchstring=Säuglingssterberate&query_id=&sprache=D&fund_typ=GRA&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_reit=0&seite=&p_lfd_nr=13&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=49890479&hlp_nr=3&p_janein=J) (Zugriffsdatum: 12.09.2012)
- Cacciatore J. Stillbirth: patient-centered psychosocial care. *Clin Obstet Gynecol* 2010a; 53: 691-699
- Cacciatore J. The unique experiences of women and their families after the death of a baby. *Soc Work Health Care* 2010b; 49: 134-148
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1283-1292
- Chibber R. Unexplained antepartum fetal deaths: what are the determinants? *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 286-291
- Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 237-252, v
- Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 2002; 26: 286-295
- Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 25-30
- Coletta J, Simpson LL. Maternal medical disease and stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 607-616
- Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol* 2002; 26: 79-82
- Crombach G, Vetter K. Intrauterine Wachstumsrestriktion Teil II. Klinisches Management. *Der Gynäkologe* 2007: 16
- Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 33-39

- de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson D. World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002. *Hum Reprod* 2009; 24: 2310-2320
- Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008; 115: 720-725
- Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1444-1455
- Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res* 2006; 4: 310-321
- Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 150-157
- Dickinson JE. The continuing dilemma of stillbirth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 1-2
- Dudenhausen JW, Maier RF. Perinatal problems in multiple births. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 663-668
- Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, Pinar H, Coustan D, Bukowski R, Stoll B, Koch MA, Parker CB, Reddy UM. A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 254-260
- Enid Gilbert-Barness DED-S. Pediatric Autopsy - fetus, newborn and child. In: Press H, Hrsg. *Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*. Totowa, New Jersey 2005: 7-41
- EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE EE, 2008: EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com) (Zugriffsdatum: 10.08.2011)
- Eurostat, 2011: Durchschnittsalter der Mutter bei der Geburt <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&init=1&plugin=1&language=de&pcode=tps00017> (Zugriffsdatum: 20.11.2011)
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 288-300
- Fleisch MC, Hoehn T. Intrauterine fetal death after multiple umbilical cord torsion-complication of a twin pregnancy following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 277-279

- Flenady V, Froen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, Russell L, Charles A, Harrison C, Chauke L, Pattinson R, Koshy R, Bahrin S, Gardener G, Day K, Petersson K, Gordon A, Gilshenan K. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 24
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Froen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377: 1331-1340
- Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, Facchetti F, Radaelli T, Bozzo M, Pardi G, Faioni EM. Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss. *Br J Haematol* 2001; 114: 641-646
- Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 588-596
- Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-1935
- Froen JF, Arnestad M, Vege A, Irgens LM, Rognum TO, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Comparative epidemiology of sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F118-121
- Froen JF, Cacciatore J, McClure EM, Kuti O, Jokhio AH, Islam M, Shiffman J. Stillbirths: why they matter. *Lancet* 2011; 377: 1353-1366
- Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-807
- Froen JF, Gordijn SJ, Abdel-Aleem H, Bergsjø P, Betran A, Duke CW, Fauveau V, Flenady V, Hinderaker SG, Hofmeyr GJ, Jokhio AH, Lawn J, Lumbiganon P, Meriardi M, Pattinson R, Shankar A. Making stillbirths count, making numbers talk - issues in data collection for stillbirths. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 58
- Gardosi J. Customized fetal growth standards: rationale and clinical application. *Semin Perinatol* 2004; 28: 33-40
- Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A. The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25: 2-10
- Gausia K, Moran AC, Ali M, Ryder D, Fisher C, Koblinsky M. Psychological and social consequences among mothers suffering from perinatal loss: perspective from a low income country. *BMC Public Health* 2011; 11: 451

- Germer U. Diagnostik und Management nach Totgeburt. FOKO 2012 Gynkongress Ausgabe 3, Publimed. [Übersichtsartikel] 2012: 1
- Gesundheitsberichtserstattung des Bundes SBD, 2011: Lebendgeborene, Totgeborene, Gestorbene und Saldo der Lebendgeborenen und Gestorbenen. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht. [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=2711590&nummer=187&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=44694881](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=2711590&nummer=187&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=44694881) (Zugriffsdatum: 01.03.2013)
- Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 499-507
- Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick C, Chen W, Jacobsen SJ. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 378 e371-376
- Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 861-873
- Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 480-488
- Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007; 114: 243-252
- Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, Paunio M, Rasi V. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth--a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2010; 125: 505-510
- Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-138
- Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 215-221
- Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178: 165-172
- Hughes P, Riches S. Psychological aspects of perinatal loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 107-111
- Hughes P, Turton P, Hopper E, McGauley GA, Fonagy P. Disorganised attachment behaviour among infants born subsequent to stillbirth. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 791-801

- Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121-1125
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819-2823
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 305-312
- Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 685-694
- Khong TY. The placenta in stillbirth. Elsevier. [Mini Symposium] 2006: 11
- Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta* 2009; 30: 700-704
- Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJ, Bergman KA, Bouman K, Ravise JM, Heringa MP, Holm JP. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG* 2006; 113: 393-401
- Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravise JM, Erwich JJ. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008; 29: 71-80
- Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412-424
- Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 175-186
- Landesdatenbank LluTN-W, 2011: Lebengeborene insgesamt-Gemeinde-Jahr. <https://www.landesdatenbank.nrw.de/ldb NRW/online;jsessionid=7DD15F0EE646A0B842596F3ACF30F3B0?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1320168668401&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12612-01i&auswahltext=&werteabruf=starten> (Zugriffsdatum: 06.05.2013)
- Lawe-Davies, Farrell, 2011: New global and country estimates [http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal\\_perinatal/stillbirth/Press\\_release\\_stillbirths\\_2011/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/stillbirth/Press_release_stillbirths_2011/en/index.html) (Zugriffsdatum: 03.03.2012)
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 Suppl 1: S1

- Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 127: 734-741
- Luque-Fernandez MA, Lone NI, Gutierrez-Garitano I, Bueno-Cavanillas A. Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007-08. *Eur J Public Health* 2011:
- MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1-19
- Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333: 177
- Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1041-1044
- McClure EM, Dudley DJ, Reddy UM, Goldenberg RL. Infectious causes of stillbirth: a clinical perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 635-645
- McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 182-189
- Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9 Suppl 1: S4
- Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 276-282
- Mullan Z, Horton R. Bringing stillbirths out of the shadows. *Lancet* 2011; 377: 1291-1292
- Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 221-231
- Pauli RM. Stillbirth: fetal disorders. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 646-655
- Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003; 110: 315-318
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005-2009

- Pinar H, Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 656-672
- Poon LC, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 156-165
- Rawlinson WD, Hall B, Jones CA, Jeffery HE, Arbuckle SM, Graf N, Howard J, Morris JM. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology* 2008; 40: 149-160
- Reddy UM. Management of pregnancy after stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 700-709
- Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GC, Pauli RM, Wapner RJ, Gardosi J, Pinar H, Grafe M, Kupferminc M, Hulthen Varli I, Erwich JJ, Fretts RC, Willinger M. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 901-914
- Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 764-770
- Reddy UM, Laughon SK, Sun L, Troendle J, Willinger M, Zhang J. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1119-1126
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, Pinar H, Willinger M, Stoll BJ, Heim-Hall J, Varner MW, Goldenberg RL, Bukowski R, Wapner RJ, Drews-Botsch CD, O'Brien BM, Dudley DJ, Levy B. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012; 367: 2185-2193
- Reeske A, Kutschmann M, Razum O, Spallek J. Stillbirth differences according to regions of origin: an analysis of the German perinatal database, 2004-2007. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 63
- Reime B, Lindwedel U, Ertl KM, Jacob C, Schucking B, Wenzlaff P. Does underutilization of prenatal care explain the excess risk for stillbirth among women with migration background in Germany? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1276-1283
- Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152-160
- Salihu HM, Dunlop AL, Hedayatzadeh M, Alio AP, Kirby RS, Alexander GR. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 552-557

- Salihu HM, Sharma PP, Getahun D, Hedayatzadeh M, Peters S, Kirby RS, Alio AP, Gaafer-Ahmed H. Prenatal tobacco use and risk of stillbirth: a case-control and bidirectional case-crossover study. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 159-166
- Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007; 83: 713-720
- Say L, 2011: National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995. [http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal\\_perinatal/stillbirth/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/stillbirth/en/index.html) (Zugriffsdatum: 09.11.2011)
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1175-1182
- Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, Ananth CV, Kirby RS. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 391-397
- Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-167
- Silver RM, Heuser CC. Stillbirth workup and delivery management. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 681-690
- Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, Bukowski R, Carpenter M, Hogue C, Willinger M, Dudley D, Saade G, Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 433-444
- Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002; 26: 42-50
- Smith GC. Predicting antepartum stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 597-606
- Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007; 370: 1715-1725
- Stacey T, Thompson JM, Mitchell EA, Ekeroma AJ, Zuccollo JM, McCowan LM. Relationship between obesity, ethnicity and risk of late stillbirth: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 3
- Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet* 2006; 367: 1487-1494
- Statistisches Bundesamt D, 2011a: Eheschließungen, Geborene und Gestorbene. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Eheschliessungen/Eheschliessungen.html> (Zugriffsdatum: 01.03.2013)

- Statistisches Bundesamt D, 2011b: Frauen mit Mehrlingsgeburten. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content75/GeburtenMehrlinge.psml> (Zugriffsdatum: 12.12.2011)
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001a; 184: 463-469
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001b; 30: 1296-1301
- Stroebe M, Schut H, Stroebe W. Health outcomes of bereavement. *Lancet* 2007; 370: 1960-1973
- Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-785
- Sutan R, Campbell D, Prescott GJ, Smith WC. The risk factors for unexplained antepartum stillbirths in Scotland, 1994 to 2003. *J Perinatol* 2010; 30: 311-318
- Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, Parast MM. Gross abnormalities of the umbilical cord: related placental histology and clinical significance. *Placenta* 2009; 30: 1083-1088
- Tennstedt C, Vogel M. [Autopsy of the fetus. Proposed investigatory strategy as a decision aid in the autopsy of fetues with special conditions]. *Pathologe* 2000; 21: 383-387
- Tjong C. Einzelfallanalysen von Totgeburten – retrospektive 5-Jahre-Analyse an einem Perinatalzentrum unter Berücksichtigung der Vermeidungsfaktoren. [Dissertation] 2003: 144
- Trulsson O, Radestad I. The silent child--mothers' experiences before, during, and after stillbirth. *Birth* 2004; 31: 189-195
- Turton P, Badenhorst W, Hughes P, Ward J, Riches S, White S. Psychological impact of stillbirth on fathers in the subsequent pregnancy and puerperium. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 165-172
- Turton P, Evans C, Hughes P. Long-term psychosocial sequelae of stillbirth: phase II of a nested case-control cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12: 35-41

- Varli IH, Petersson K, Bottinga R, Bremme K, Hofsjo A, Holm M, Holste C, Kublickas M, Norman M, Pilo C, Roos N, Sundberg A, Wolff K, Papadogiannakis N. The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1202-1212
- Voigt M, Schneider KTM, Jährig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: 550-558
- Voigt M, Straube S, Zygmunt M, Krafczyk B, Schneider KT, Briese V. Obesity and pregnancy--a risk profile. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212: 201-205
- Walsh CA, Vallerie AM, Baxi LV. Etiology of stillbirth at term: a 10-year cohort study. *J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2008; 21: 493-501
- Wapner RJ. Genetics of stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 628-634
- Werner EF, Lockwood CJ. Thrombophilias and stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 617-627
- Willinger M, Ko CW, Reddy UM. Racial disparities in stillbirth risk across gestation in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 469 e461-468
- Willruth A, Geipel A, Berg C, Fimmers R, Gembruch U. Assessment of cardiac function in monochorionic diamniotic twin pregnancies with twin-to-twin transfusion syndrome before and after fetoscopic laser photocoagulation using Speckle tracking. *Ultraschall Med* 2013; 34: 162-168
- Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2010; 25: 1312-1316
- Yakoob MY, Lawn JE, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Stillbirths: epidemiology, evidence, and priorities for action. *Semin Perinatol* 2010; 34: 387-394
- Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, Alexander S, Barros H, Blondel B, Bouvier-Colle MH, Buitendijk S, Cans C, Correia S, Gissler M, Macfarlane A, Novak-Antolic Z, Zhang WH, Zimbeck M. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 681-682
- Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. The association of maternal chronic hypertension with perinatal death in male and female offspring: a record linkage study of 866,188 women. *BJOG* 2008; 115: 1436-1442
- Bhutta ZA, Darmstadt GL, Haws RA, Kinney M, Lawn JE, and Yakoob MY. Stillbirths- the global picture and evidence-based solution. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 8

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran natürlich bei den Krankenhäusern, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihre Kooperation und tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung hätte die Gesamtanzahl von 168 Fällen nicht erreicht werden können.

Des Weiteren möchte ich mich beim IMBIE der Universität Bonn für die nette und kompetente Beratung in statistischen Angelegenheiten bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Professor Dr. med. Ulrich Gembruch, Direktor der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin der Universitätsfrauenklinik Bonn, für seine Zeit und seine Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Gast, die mich mit viel Engagement und Motivation von Beginn bis Ende dieser Arbeit begleitet hat. Ihre Betreuung war stets sehr intensiv und hilfreich.

Danken möchte ich außerdem meinen Freunden und meiner Familie für ihre Begleitung und Unterstützung.

