Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

# Einfluss maternaler, schwangerschaftsassoziierter und kindlicher Faktoren sowie des pränatalen Managements bei frühem vorzeitigem Blasensprung in der Schwangerschaft auf das kindliche Outcome bei Frühgeborenen < 32 SSW an der UFK Rostock von 2010 bis 2015.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Stefanie Queisser, geboren am 28.04.1987 in Wismar
aus Rostock

Rostock, April 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004166

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Toralf Reimer,
Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich,
Klinik für Geburtsmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Pecks,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel

Datum der Verteidigung: 14.12.2022

# Inhaltsverzeichnis


I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... VII

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... IX

III. TABELLENVERZEICHNIS ..... X

1 EINLEITUNG ..... 1

1.1 Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren ..... 5

1.2 Klinik und Diagnostik ..... 8

1.3 Komplikationen ..... 11

1.4 Klinisches Management ..... 16

1.5 Patientenkollektiv der UFK in den Jahren 2010-2015 ..... 20

1.6 Fragestellung ..... 21

2 MATERIAL UND METHODEN ..... 22

2.1 Erhebung des Patientenkollektivs ..... 22
2.1.1 Einschlusskriterien ..... 22
2.1.2 Ausschlusskriterien ..... 22
2.1.3 Patientenkollektiv ..... 22

2.2 Datenerfassung ..... 24
2.2.1 Ermittelte Variablen ..... 24
2.2.2 Variablendefinition und –beschreibung ..... 25
2.2.2.1 Kindliche Parameter ..... 25
2.2.2.1.1 Nabelschnurarterien-pH ..... 25
2.2.2.1.2 5-Minuten-APGAR ..... 25
2.2.2.1.3 Lungenhypoplasie ..... 26
2.2.2.1.4 Atemnotsyndrom ..... 26
2.2.2.1.5 Bronchopulmonale Dysplasie ..... 27
2.2.2.1.6 Sepsis ..... 27
2.2.2.1.7 intrakranielle Blutung ..... 28
2.2.2.1.8 Überleben des Kindes ..... 28
2.2.2.1.9 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) ..... 28
2.2.2.1.10 Geschlecht ..... 29
2.2.2.2 Schwangerschaftsassoziierte Parameter ..... 29
2.2.2.2.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs ..... 29
2.2.2.2.2 Latenzzeit ..... 29
2.2.2.2.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt ..... 30
2.2.2.2.4 Verbliebene Fruchtwassermenge ..... 30
2.2.2.2.5 Grünes Fruchtwasser ..... 30
2.2.2.2.6 Vaginaler/ Cervixabstrich ..... 31
2.2.2.2.7 Intrauterine Infektion ..... 31
2.2.2.2.8 Lungenreifeinduktion ..... 31
2.2.2.2.9 Tokolyse ..... 31
2.2.2.2.10 Antibiose ..... 32
2.2.2.2.11 Einlings-/Mehrlingsschwangerschaft ..... 32

2.2.2.3 Mütterliche Parameter ... 32
2.2.2.3.1 Alter der Mutter bei Entbindung ... 32
2.2.2.3.2 Nikotinabusus während der Schwangerschaft ... 32
2.2.2.3.3 Parität ... 32

**2.3 Datenverarbeitung ... 33**
**2.3.1 Konzipierung der Regressionsmodelle ... 33**
**2.3.2 Einflussvariablen ... 34**
**2.3.3 Zielvariablen ... 35**
**2.3.4 Umgang mit fehlenden Werten ... 35**

**3 ERGEBNISSE ... 36**

**3.1 Univariate deskriptive Datenanalyse ... 36**
**3.1.1 Kindliche Parameter ... 36**
3.1.1.1 Nabelschnurarterien-pH ... 36
3.1.1.2 5-Minuten-APGAR ... 37
3.1.1.3 Lungenhypoplasie ... 38
3.1.1.4 Atemnotsyndrom (ANS) ... 38
3.1.1.5 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ... 39
3.1.1.6 Sepsis ... 39
3.1.1.7 Intrakranielle Blutung ... 39
3.1.1.8 Überleben des Kindes ... 40
3.1.1.9 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) ... 40
3.1.1.9.1 Mental Development Index (MDI) ... 40
3.1.1.9.2 Psychomotor Development Index (PDI) ... 41
3.1.1.10 Geschlecht des Kindes ... 42
**3.1.2 Schwangerschaftsassoziierte Parameter ... 42**
3.1.2.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs ... 42
3.1.2.2 Latenzzeit ... 43
3.1.2.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung ... 44
3.1.2.4 Verbliebene Fruchtwassermenge ... 45
3.1.2.5 Grünes Fruchtwasser ... 45
3.1.2.6 Vaginaler- / Cervixabstrich ... 46
3.1.2.7 Intrauterine Infektion ... 46
3.1.2.8 Lungenreifeinduktion ... 47
3.1.2.9 Tokolyse ... 47
3.1.2.10 Antibiose ... 47
3.1.2.11 Einlings-/ Mehrlingsschwangerschaft ... 48
**3.1.3 Mütterliche Parameter ... 48**
3.1.3.1 Alter der Mutter bei Entbindung ... 48
3.1.3.2 Parität der Mutter ... 49
3.1.3.3 Nikotinabusus während der Schwangerschaft ... 49

**3.2 Bivariate deskriptive Datenanalyse ... 50**
**3.2.1 Bivariate Analyse metrischer Einflussvariablen ... 50**
**3.2.2 Bivariate Analyse zur Zielvariable Überleben ... 52**
**3.2.3 Bivariate Analyse zur Zielvariable 5-Minuten APGAR ... 54**
**3.2.4 Bivariate Analyse zur Zielvariable schwere neonatale Komplikationen ... 55**

**3.3 Regressionsanalyse ... 57**
**3.3.1 Überleben des Kindes ... 57**
3.3.1.1 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 57
3.3.1.2 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 58
**3.3.2 Kurzfristige Parameter ... 59**
3.3.2.1 Nabelschnurarterien-pH ... 59
3.3.2.1.1 Gemischt lineares Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 59

3.3.2.1.2 Gemischt lineares Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 61
3.3.2.2 5-Minuten-APGAR ... 62
3.3.2.2.1 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 62
3.3.2.2.2 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 63
**3.3.3 Mittelfristige Parameter-schwere neonatale Komplikationen ... 64**
3.3.3.1 Variablendefinition und -deskription ... 64
3.3.3.2 Gemischtes binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 64
3.3.3.3 Gemischtes binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 66
**3.3.4 Längerfristige Parameter ... 67**
3.3.4.1 MDI ... 67
3.3.4.1.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 67
3.3.4.1.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 69
3.3.4.2 PDI ... 71
3.3.4.2.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 1 ... 71
3.3.4.2.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 2 ... 73

**4 DISKUSSION ... 75**

**4.1 Diskussion der Regressionsmodelle ... 75**

**4.2 Diskussion der Ergebnisse ... 76**
**4.2.1 Diskussion wichtiger Einflussfaktoren ... 76**
4.2.1.1 Lungenreifeinduktion ... 78
4.2.1.2 Antibiotikatherapie ... 80
4.2.1.3 Gestationsalter bei der Geburt ... 82
4.2.1.4 Latenzzeit ... 83
4.2.1.5 Standortflora ... 85
4.2.1.6 Histologischer Nachweis einer intrauterinen Infektion ... 85
4.2.1.7 Geschlecht ... 87
4.2.1.8 Parität ... 89

**4.3 Fehlerdiskussion und Fazit ... 90**
**4.3.1 Vorteile und Grenzen der Arbeit ... 90**
**4.3.2 Fazit ... 91**

**5 ZUSAMMENFASSUNG ... 92**

**6 ANHANG ... 94**

**6.1 Binär logistisches Regressionsmodell Überleben ... 94**

**6.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH ... 95**
**6.2.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH–Auswahl 1 ... 95**
**6.2.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH-Auswahl 2 ... 97**

**6.3 Binär logistisches Regressionsmodell 5-Minuten-APGAR ... 99**

**6.4 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen ... 100**
**6.4.1 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1 ... 100**
**6.4.2 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2 ... 100**

**6.5 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI ... 101**
**6.5.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI-Auswahl 1 ... 101**
**6.5.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI-Auswahl 2 ... 102**

**6.6 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI ... 104**

6.6.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI-Auswahl 1 ..... 104
6.6.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI-Auswahl 2 ..... 105

7 LITERATUR ..... 107

8 THESEN ..... 114

9 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG ..... 115

10 CURRICULUM VITAE: STEFANIE QUEISSER ..... 116

11 DANKSAGUNG ..... 117

# I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AIC | Akaike-Informationskriterium |
| AIS | Amnioninfektionssyndrom |
| ANS | Atemnotsyndrom |
| APGAR | Atmung, Herzfrequenz, Muskeltonus, Aussehen, Reflexe |
| 5´-APGAR | 5-Minuten-APGAR, APGAR(-Wert) nach 5 Lebensminuten |
| BMI | Body Mass Index |
| BPD | bronchopulmonale Dysplasie |
| BS | Blasensprung |
| CA | Chorioamnionitis |
| cm | Zentimeter |
| CPAP | „Continuous Positive Air Pressure“ |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CTG | Kardiotokogramm |
| d | Tag |
| EB | Entbindung |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| et al. | et alii = und weitere |
| FFTS | Feto Fetales Transfusionssyndrom |
| FG | Frühgeburt |
| fVBS | früher vorzeitiger Blasensprung |
| FW | Fruchtwasser |
| g | Gramm |
| Hf | Herzfrequenz |
| HCA | histologische Chorioamnionitis |
| IL | Interleukin, z.B. IL-6 |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IgG, IgM | Immunglobulin G, M |
| IL | Interleukin |
| i. m. | intramuskulär |
| i. v. | intravenös |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LRI | Lungenreifeinduktion |
| LT | Lebenstag |

| | |
|---|---|
| MDI | Mental Development Index |
| MM | Muttermund |
| n | Anzahl |
| NA-pH | Nabelschnurarterien-pH |
| PDI | Psychomotor Development Index |
| PG | Prostaglandin |
| pPROM | „previable premature rupture of membranes" = sehr früher vorzeitiger Blasensprung (< 24 SSW) |
| PPROM | „preterm premature rupture of membranes" = früher vorzeitiger Blasensprung (< 37 SSW) |
| PROM | „preterm rupture of membranes" = vorzeitiger Blasensprung |
| RDS | respiratory distress syndrome |
| RM | Regressionsmodell |
| ROP | Retinopathia praematurorum |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| SS | Schwangerschaft |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| SW | Schätzwert |
| UFK | Universitätsfrauenklinik |
| V. a. | Verdacht auf |
| VBS | vorzeitiger Blasensprung |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organisation |
| Z. n. | Zustand nach |

# II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung von Lebendgeburt, Abort und Totgeburt (modifiziert nach [138]) ..... 3
Abbildung 2: Flussdiagramm für das aufgenommene Studienkollektiv ..... 23
Abbildung 3: absolute Häufigkeiten zum NA-pH mit geschätzter Normalverteilungskurve ..... 36
Abbildung 4: absolute Häufigkeiten zum 5-Minuten-APGAR-Wert ..... 37
Abbildung 5: allgemeine (absolute) Häufigkeitsverteilung zum ANS ..... 38
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung intrakranieller Blutungen mit Gradeinteilung ..... 39
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung zum Überleben mit Differenzierung des Todeszeitpunktes ..... 40
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung zum MDI ..... 41
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung zum PDI ..... 41
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung zum GA der Feten zum Zeitpunkt des Blasensprungs ..... 43
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung zur Latenzzeit in Bezug auf den einzelnen Fetus ..... 44
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung zum fetalen Gestationsalter bei der Entbindung ..... 44
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der verbliebenen Fruchtwassermenge in Bezug auf den Fetus .... 45
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Lungenreifeinduktion in Bezug auf den Fetus ..... 47
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Feten in Bezug auf das mütterliche Alter ..... 49
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Blasensprung und Geburt des Kindes ..... 50
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Blasensprung und Latenzzeit ..... 51
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Geburt und Latenzzeit ..... 51
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung schwerer neonataler Komplikationen in Bezug auf die LRI ..... 56
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung zu schweren neonatalen Komplikation ..... 64
Abbildung 21 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 1 ..... 95
Abbildung 22 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 1 ..... 95
Abbildung 23 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 2 ..... 98
Abbildung 24 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 2 ..... 98
Abbildung 25 (Anhang): Histogramm Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 1 ..... 101
Abbildung 26 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 1 ..... 101
Abbildung 27 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 2 ..... 102
Abbildung 28 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 2 ..... 102
Abbildung 29 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 1 ..... 104
Abbildung 30 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 1 ..... 104
Abbildung 31 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 2 ..... 105
Abbildung 32 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 2 ..... 106

# III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für PPROM [26, 37, 82, 94, 97, 103,] ..... 7
Tabelle 2: ROM - noninvasive Tests im Vergleich [37, 42] ..... 10
Tabelle 3: Klassifikation maternales Fieber und Triple I (modifiziert nach [13]) ..... 12
Tabelle 4: Schwangerschaftsalter assoziiertes Management bei PPROM aktuell [13] ..... 16
Tabelle 5: Empfehlung zum Vorgehen beim VBS im Erhebungszeitraum [15] ..... 19
Tabelle 6: Geburten der Jahre 2010-2015 an der UFK Rostock (Kreißsaal) ..... 20
Tabelle 7: ermittelte Variablen ..... 24
Tabelle 8: Einflussvariablen der Regressionsmodelle ..... 34
Tabelle 9: Zielvariablen der Regressionsmodelle ..... 35
Tabelle 10: Mikrobiologischer Keimnachweis nach VBS ..... 46
Tabelle 11: angewendete Antibiotika im Rahmen des Managements an der UFK Rostock ..... 48
Tabelle 12: Kreuztabelle: Überleben-Lungenreifeinduktion ..... 52
Tabelle 13: Kreuztabelle: Überleben-Lungenreifeinduktion (ja/nein) ..... 52
Tabelle 14: Kreuztabelle: Überleben-Einling/ Mehrling ..... 53
Tabelle 15: Kreuztabelle: Überleben-Geschlecht ..... 53
Tabelle 16: Kreuztabelle: Überleben-Nikotinabusus ..... 54
Tabelle 17: Kreuztabelle: 5-Minuten-APGAR-Antibiotikagabe in der Schwangerschaft ..... 54
Tabelle 18: Kreuztabelle: 5-Minuten-APGAR-mütterlicher Nikotinabusus ..... 55
Tabelle 19: Kreuztabelle: schwere neonatale Komplikationen-Lungenreifeinduktion ..... 55
Tabelle 20: OR zur abhängigen Variable Überleben-Auswahl 1, n = 94 ..... 57
Tabelle 21: Schätzwerte zur abhängigen Variable NA-pH-Auswahl 1, n = 87 ..... 60
Tabelle 22: OR zur abhängigen Variable 5´-APGAR-Auswahl 1, n = 88 ..... 62
Tabelle 23: OR zur abhängigen Variable schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1, n = 82 ..... 65
Tabelle 24: OR zur abhängigen Variable schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2, n = 77 ..... 66
Tabelle 25: Schätzwerte zur abhängigen Variable MDI-Auswahl 1, n = 52. ..... 68
Tabelle 26: Schätzwerte zur abhängigen Variable MDI-Auswahl 2, n = 47 ..... 70
Tabelle 27: Schätzwerte zur abhängigen Variable PDI-Auswahl 1, n = 52 ..... 72
Tabelle 28: Schätzwerte zur abhängigen Variable PDI- Auswahl 2, n = 47 ..... 74
Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Regressionsmodellen ..... 77
Tabelle 30 (Anhang): OR zur abhängigen Variable Überleben-Auswahl 2, n = 94 ..... 94
Tabelle 31 (Anhang): Kovarianzparameter, NA-pH-Auswahl 1 ..... 96
Tabelle 32 (Anhang): Schätzwerte zur abhängigen Variable NA-pH-Auswahl 2, n = 81 ..... 97
Tabelle 33 (Anhang): Kovarianzparameter, NA-pH-Auswahl 2 ..... 98
Tabelle 34 (Anhang): OR zur abhängigen Variable 5´-APGAR-Auswahl 2, n = 89 ..... 99
Tabelle 35 (Anhang): Kovarianzparameter, schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1 ..... 100

Tabelle 36 (Anhang): Kovarianzparameter, schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2 ..... 100
Tabelle 37 (Anhang): Kovarianzparameter, MDI-Auswahl 1 ..... 102
Tabelle 38 (Anhang): Kovarianzparameter, MDI-Auswahl 2 ..... 103
Tabelle 39 (Anhang): Kovarianzparameter, PDI-Auswahl 1 ..... 105
Tabelle 40 (Anhang): Kovarianzparameter, PDI-Auswahl 2 ..... 106

# 1 Einleitung

Der terminnahe spontane Blasensprung (BS) ist bekanntlich Teil des physiologischen Geburtsvorganges. Kommt es jedoch zur Ruptur der Eihäute ohne zervixwirksame Kontraktionen, so wird dies als vorzeitiger Blasensprung (VBS) bezeichnet und tritt etwa bei 8 bis 10 % der Fälle auf. Vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) sprechen wir wiederum von einem frühen vorzeitigen Blasensprung (fVBS), welcher rund 2-4 % aller Einlingsschwangerschaften und 7-20 % der Geminischwangerschaften betrifft [37].

In der Literatur findet sich folgende Einteilung hinsichtlich des Blasensprunges (BS) [97]:

| | |
|---|---|
| **Rechtzeitiger Blasensprung**: | BS bei vollständig geöffnetem Muttermund<br>**ROM** (rupture of membranes) |
| **Frühzeitiger Blasensprung**: | BS in der Eröffnungsperiode der Geburt<br>**SPROM** (spontaneous premature rupture of membranes) |
| **Vorzeitiger Blasensprung**: | BS vor Einsetzen regelmäßiger, zervixwirksamer Wehentätigkeit<br>**PROM** (premature/ prelabor rupture of membranes) |
| **Früher vorzeitiger Blasensprung**: | BS < **37 SSW**, vor Einsetzen regelmäßiger, zervixwirksamer Wehentätigkeit<br>**PPROM** (preterm premature/ prelabor rupture of membranes) |
| **Sehr früher vorzeitiger Blasensprung:** | BS vor Erreichung der extrauterinen Lebensfähigkeit des Fetus (**< 24 SSW**)<br>**pPROM (**previable premature rupture of membranes). |

Malemed et al. beschrieben in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit 66.775 Schwangeren eine Rate von 1,4 % (n = 905/66775) mit PPROM, davon traten 46 % (n = 417/905) < 34 SSW auf [84].
Die Risikofaktoren umfassen dabei anamnestische, wie auszugshalber einen niedrigen sozioökonomischen Status, Untergewicht, Nikotinabusus, oder in früheren Schwangerschaften erlittene VBs, bis uteroplazentare Einflussgrößen. Zu den letzteren zählen vor allem genitale Infektionen, intrauterine Druckerhöhung bei Geminigravidität oder Polyhydramnion und invasive Pränataldiagnostik [82, 94, 97, 103].
In weniger als 10 % aller Fälle kommt es zu einem spontanen Verschluss, zudem meist nur bei iatrogen verursachtem VBS [97]. Der VBS stellt damit auch heute noch eine ernst zu nehmende Komplikation in der Schwangerschaft (SS) dar, welche ein geburtshilflicher Notfall ist und eines besonderen, gegebenenfalls individuellen und Gestationsalter (GA) abhängigen Managements bedarf [55]. Infolge der häufig zeitnah einsetzenden Wehentätigkeit drohen Frühgeburt (FG) und die damit assoziierte Mortalität und Morbidität [97, 102].

WHO-Definition: Eine Schwangerschaftsbeendigung vor 37 vollendeten SSW (bis einschließlich 36+6 SSW) wird bei Lebendgeborenem als FG bezeichnet. Die Einteilung der FG differiert weiter nach dem GA am Geburtstag. Unterschieden werden dabei [96, 129]:

| | |
|---|---|
| **Extrem frühe Frühgeburt** | Entbindung < 28 SSW |
| **Frühe Frühgeburt** | Entbindung nach 28 - < 32 SSW |
| **Moderate/Späte Frühgeburt** | Entbindung nach 32 - < 37 SSW (späte FG: 34-37 SSW). |

Als prognostische Faktoren werden in der S2k Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit 024/019“ von der „Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin“ das GA (steigende Sterblichkeit mit sinkendem GA), das Geschlecht (für männliche FG schlechtere Prognose), die antenatale Steroidtherapie sowie das Auftreten einer floriden Infektion (negativer Effekt) genannt. Das Vorliegen eines Einlings- vs. Mehrlingsstatus erscheint nach Datenlage kaum gewichtig [13].
Als mit der FG (und PROM) assoziierte Erkrankungen gelten u.a. das Atemnotsyndrom (ANS/ Respiratory Distress Syndrome/ RDS), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) sowie die Sepsis [2, 3, 13, 43, 52, 116].

Weltweit werden jährlich etwa 15 Millionen Frühgeburten registriert, welches mehr als einem von 10 Neugeborenen entspricht [96, 129], davon rund 500.000 in Europa [127].
Deutschland wies im Jahr 2017 eine Frühgeburtenrate von 8,36 % auf (seit 2008 stabil über 8 %), hiervon waren 1,3 % FG mit einem GA < 32 SSW. Die perinatale Mortalität lag bei 33,43 % für GA < 28 SSW und bei 8,01 % für FG 28-31 SSW. Weltweit überleben rund 965.000 FG pro Jahr die Neonatalperiode nicht, zusätzlich versterben 125.000 Kinder jährlich innerhalb der ersten 5 Lebensjahre an den entsprechenden Folgen [13].
Für die Zeit des COVID-19-Lockdowns 2020 konnte in einer dänischen Registerstudie eine signifikant geringere Rate extremer Frühgeborener (< 28 SSW) gegenüber den entsprechenden Zeiträumen (12. März-14. April) der vorangegangenen 5 Jahre (2015-2019) in Dänemark ermittelt werden (0,19/1.000 Geburten vs. 2,19/1.000 Geburten) [109]. Anhand deutscher Daten der Techniker-Krankenkasse konnte für den Zeitraum Januar-September 2020 ein Rückgang der Frühgeburtenrate beobachtet werden, jedoch keiner für extreme Frühchen [36]. Möglicherweise haben sich Einfluss nehmende Faktoren während des Lockdowns verändert, die es zu ermitteln gilt, um weitere präventive Maßnahmen zu gestalten.

Als ursächlich für eine vorzeitige Entbindung (EB) sind dabei die vorzeitige Wehentätigkeit (40-45 %), der fVBS (25-40 %) und iatrogene Indikationen (25-35 %) zu nennen [13, 54, 71, 116]. Folglich gilt mit etwa einem Drittel der fVBS als eine der Hauptursachen für die FG, welche wiederum mit etwa 75 % zur perinatalen Mortalität in Deutschland beiträgt [82, 101, 116].
In Abhängigkeit vom Gestationsalter (GA) zum Zeitpunkt des BSs ergeben sich weitere Risiken für den Fetus, wie beispielsweise die Lungenhypoplasie, als eine der bedeutsamsten, infolge frühem Oligo- bzw.

Anhydramnion. Darüber hinaus werden allgemein Nabelschnurkomplikationen sowie insbesondere Infektionen als häufige bzw. gravierende Komplikationen des VBS beschrieben [3, 43, 82, 97].
Der Infektion / Inflammation wird generell ein enormer Stellenwert als Faktor für die frühe FG zugesprochen. Dazu zählen neben genitalen und systemischen maternalen Infektionen vor allem intrauterine Infektionen, welche für 50 % der Frühgeburten mit einem GA < 28 SSW und entsprechend hoher neonataler Morbidität und Mortalität verantwortlich gemacht werden [54].

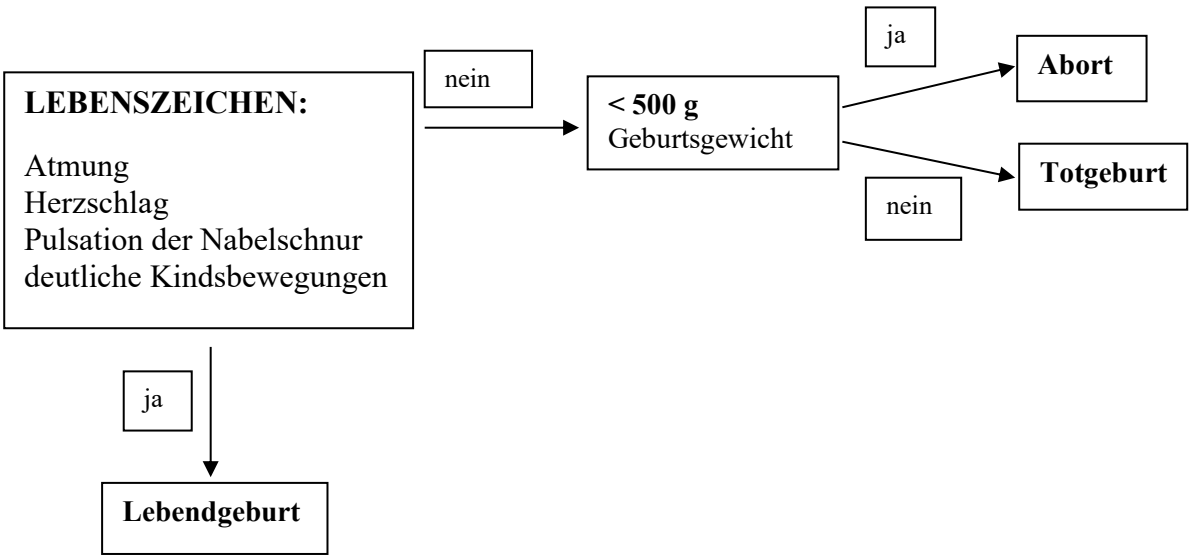



***Abbildung 1: Einteilung von Lebendgeburt, Abort und Totgeburt*** *(modifiziert nach [138])*

Die Überlebensrate bei pPROM liegt bei nur etwa 25 % [38]. Insgesamt ist der VBS mit 18-20 % der perinatalen Todesfälle assoziiert [26]. Dabei sollte, wie in Abbildung 1 schematisiert, die Lebendgeburt von Abort (Fehlgeburt) und der Totgeburt abgegrenzt werden. So ist nach Richtlinie 1501a nach dem Personenstandgesetz (PStG) die Lebendgeburt mit Anwesenheit von Lebenszeichen zu definieren. Fehlen diese, so muss zwischen Abort und Totgeburt in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht unterschieden werden. Als Grenzwert wird dabei ein Gewicht von 500 g postuliert. Liegt das Körpergewicht unter 500 g, so ist von einem Abort die Rede, ab 500 g wird eine Totgeburt verzeichnet [138].

Auch hinsichtlich der Totgeburten lässt sich ein enormes Risiko ausgehend von Infektionen feststellen. Dabei ist zu etwa 19 % eine Infektion, welche hinsichtlich des PROM ebenso eine gefürchtete Komplikation darstellt, als ursächlich zu sehen. Weiteren Anteil haben Nabelschnurkomplikationen (7 %), wobei auch diesbezüglich beim VBS ein erhöhtes Risiko zu verzeichnen ist [54, 97].

Zusätzlich zum kindlichen Risiko besteht beim VBS nicht ausschließlich ein kindliches, sondern ebenfalls ein maternales Risiko. Hier kommt dem Amnioninfektionssyndrom (AIS) eine besondere Bedeutung zu, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit länger bestehendem (vorzeitigem) BS zunimmt [19, 97].

Die Chorioamnionitis (CA), synonym verwendet, tritt bei etwa 2-4 % aller Geburten, bzw. bei 10-36 % der frühen vorzeitigen Blasensprünge (fVBS) auf und ist eine endogene, prä- und subpartale, zumeist aszendierende Infektion der Fruchthöhle samt ihrem Inhalt (Eihäute, Plazenta, FW, Fetus) mit aeroben oder anaeroben Bakterien [23, 37].

Daraus wird die Notwendigkeit eines optimalen Managements dieser Erkrankungen deutlich. Die Therapieoptionen des VBSs umfassen u. a. weltweit in Abhängigkeit vom GA eine antibiotische Prophylaxe /Therapie, eine Tokolyse sowie die Gabe von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion (LRI).
Es gibt jedoch einige alternative und experimentelle Therapiemöglichkeiten, wie die Amnioninfusion oder die fetoskopische Trachealokklusion [60, 70, 124,].
Jedoch erfolgt, so das American College of Obstetrics and Gynecology im Jahr 2013, unabhängig vom Management in etwa 50 % der Fälle die Entbindung innerhalb einer Woche nach pPROM, 70-80 % innerhalb von 2-5 Wochen [3]. In der Datenanalyse von El-Messidi et al. aus dem Jahr 2010 wird im einleitenden Abschnitt beschrieben, dass nach PROM 50 % der Betroffenen innerhalb von 12 h unter die Geburt gehen, nach 24 h seien es sogar schon 70 %, nach 48 h 85 % und nach 72 h 95 % [43].
Doch werden einige Faktoren, welche die Latenz zwischen BS und Geburt beeinflussen diskutiert. Dazu zählen u. a. das GA, das Auftreten eines Oligohydramnions, die Anzahl der Feten, das Auftreten intraamniotischer Infektionen, die vorzeitige Plazentalösung sowie einsetzende Wehentätigkeit und Geburt [37]. Zudem scheint auch die Parität und das mütterliche Alter Einfluss auf die Latenzzeit haben zu können. Nulliparae weisen laut Melamed et al. eine kürzere Latenzperiode auf [84]. Multiparae konnten in der Studie von Test et al. mit einer Latenzperiode > 72 h assoziiert werden. Auch das mütterliche Alter über 35 Jahre konnte in einer Studie als möglicher Prädiktor, da hier mit einer Latenzperiode > 72 h assoziiert, detektiert werden [114]. Da der Fetus nach dem heutigen Stand der Fähigkeiten ab einem GA von etwa 24 SSW zum Zeitpunkt der Geburt eine hinreichend gute Prognose bezüglich des Überlebens hat [97] und eine weitere Prolongation das Auftreten mit der FG assoziierten Erkrankungen vermindert, gilt die Dauer der Prolongation der SS als Qualitätsmerkmal für das Management des PROM‘s.

Aufgrund der drohenden schwerwiegenden Komplikationen für Mutter und Kind bedarf der fVBS, welcher in 2-20 % aller SS auftritt, folglich besonderer Aufmerksamkeit hinsichtlich der Prävention, Diagnostik und Therapie [26, 27]. Dies begründet die thematische Aktualität sowie Bedeutung und Notwendigkeit weiterer Studien, Analysen und auch dieser Arbeit.

## 1.1 Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Die vornehmlichen, den PPROM bedingenden Prozesse werden induziert bzw. verursacht durch die Aktivierung von Matrix-Metallproteinasen und Zytokinen, oxydativen Stress sowie Apoptose. Gegebenenfalls ist auch eine synergistische Wirkung denkbar. Dabei werden hinsichtlich der Fähigkeit zur Aktivierung dieser Kaskaden die Infektion/Inflammation, die plazentale Blutung, die uterine Überdehnung und ein genetischer Polymorphismus (TNF-α) als auslösend eingeschlossen [13, 74].

Die Genese ist multifaktoriell und weitgehend ungeklärt. Die Hauptursache für den fVBS stellen Infektionen dar, welche ihn zu etwa $\frac{2}{3}$ bedingen, im Falle eines folgenden Spätabortes sogar etwa 90 % [3, 74, 125]. Zu den häufig bedeutenden Keimen zählen dabei die der bakteriellen Vaginose, „β-hämolysierende Streptokokken, E. coli, Staphylokokken, Streptococcus faecalis“ [82] sowie Neisseria gonorrhoeae und Chlamydia trachomatis [125]. Die aszendierende genitale Infektion, gleichzeitig Ursache als auch im Verlauf drohende Komplikation, bedingt die Invasion von Mikroorganismen über die Plazenta bis zur Fruchthöhle inklusive ihres Inhaltes. Die freigesetzten bakteriellen Endo- bzw. Exotoxine sowie weiterhin Phospholipasen, Proteasen und Peptidoglykane können die Fruchthöhle direkt schädigen und so einen BS bedingen. Zum anderen wird mittels aktivierter Makrophagen und Monozyten (Toll-like-Rezeptoren) die Zytokin- (IL-1-β, TNF-α) und Chemokinsynthese (IL-8, C-C motif ligand 2) sowie die Produktion von Prostaglandinen und Proteasen induziert, welche ebenfalls mit einer Schädigung der Eihäute und folgendem BS über die Aktivierung eines common pathway und resultierender vorzeitiger Wehentätigkeit assoziiert ist [13, 82, 94].

Fortner et al. führten eine Studie bezüglich des Einflusses bakterieller Kolonisation auf das Chorion durch. Dabei konnte bei PPROM eine inverse Beziehung zwischen der Anzahl von Bakterien und der Verdünnung chorionaler Membranen festgestellt werden. Die größte allseitige Chorionverdünnung in der Studie wiesen im Vergleich die Patientinnen, zeitlich etwa um den PPROM befindlich, auf. Weiterhin war generell beim BS die Ruptur auf jener Seite der Fruchtblase lokalisiert, welche die größte Verdünnung aufwies [51].

Über weitere Mediatoren werden Prostaglandin-, insbesondere PG E2 und F2 α, Leukotrien- und Arachidonsäuresynthese aktiviert und verursachen in der Regel ein Aufweichen der Eihäute und Wehentätigkeit [82, 94]. Die Kontraktionen können wiederum durch Drucksteigerung innerhalb der Fruchthöhle sowie durch Scherkräfte einen VBS hervorrufen [103, 125]. Einen weiteren Risikofaktor stellt das Polyhydramnion (Synonym: Hydramnion), definiert als eine FW-Menge > 2000 ml, dar [128]. Bedingt durch die intrauterine Druckerhöhung mit resultierender erhöhter Spannung der Eihäute, auch zu finden bei Querlage des Fetus oder einer Geminigravidität, kann der VBS die Folge sein [37, 94, 103].

Patientinnen mit vorangegangenem BS aus einer früheren SS wird ein bis zu zwei- bis vierfach erhöhtes Wiederholungsrisiko für dieses Ereignis in den folgenden SS zugeschrieben [13, 98]. Damit gilt der PPROM in der Anamnese als einer der Hauptrisikofaktoren für einen erneuten PPROM [3]. Für den frühen VBS finden sich dabei Zahlen von 16-32 % für ein erneutes Auftreten. Im Gegensatz dazu liegt

dies nach vorangegangener unkomplizierter SS hingegen bei etwa 4 % [26]. Dabei können genetische Polymorphismen, als eine Ursache zur Auslösung entsprechender biologischer Prozesse, eine Rolle spielen [74]. PPROM-spezifische Gene könnten laut Capece et al. durch den Estrogen-Rezeptor 2 (ESR2) sowie dem Signalttransduktor- und-Transkriptionsaktivator-1 (STAT1) reguliert werden [25]. Jedoch bedarf es hier zukünftig weiterer Forschung.

Weiterhin tritt in 4-12 % bei Patientinnen, die ebenso an einem fVBS erkranken, eine Abruptio placentae auf, dabei häufiger bei PPROMs in einem GA < 28 SSW. So sollen sowohl die vorzeitige Plazentalösung, als auch beispielsweise eine Infektion innerhalb der Fruchthöhle während der Früh-SS zu der Freisetzung von Proteasen führen, die im Folgenden eine Ruptur der Eihäute bedingen können [26, 37]. Die Abruptio placentae stellt eine vorzeitige Lösung der zuvor regelrecht implantierten Plazenta ab der 20.SSW dar. Klinische Leitsymptome sind akut einsetzende abdominelle Schmerzen sowie die vaginale Blutung [24].

Weitere Faktoren, welche gleichzeitig den Risiken für die spontanen FG entsprechen, sind eine verkürzte Zervixlänge, niedriger BMI, niedriger sozioökonomischer Status, Nikotinabusus, welcher die proteolytischen Prozesse an der Fruchtblase fördert, sowie die Einnahme schädigender Drogen. Darüber hinaus sollen Frauen, die in der Früh-SS vaginale Blutungen erlitten, ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für einen PPROM haben [3, 103].
Im Weiteren stellt ein geminderter Spiegel für Aminosäuren, Fettsäuren und Vitamin B12 im Blut einen möglichen Risikofaktor für PROM dar. Zudem seien diese Defizite mit einem Nikotinabusus assoziiert [103].
Auch Lennon et. al stellen den Zigarettenkonsum als bekannten Risikofaktor für PPROM heraus [74]. Ilhan et al. konnten im Weiteren eine signifikante Assoziation von PPROM mit erhöhtem oxidativem Stress sowie niedrigem Calcium- und 8-Isotriptanspiegel aufzeigen [63]. Folglich ist der Lebensweise ebenfalls eine einflussnehmende Rolle zuzuschreiben [58]. Darüber hinaus scheinen Lungenerkrankungen (respiratorischer Erkrankungen während der SS, Asthma) in Abhängigkeit der Rassenzugehörigkeit (schwarzhäutige Rasse) eine weitere ursächliche Komponente darzustellen [53].

In eher seltenen Fällen können invasive iatrogene Eingriffe während der SS ursächlich sein. Genannt werden in diesem Zusammenhang die Amniozentese, die Chorionzottenbiopsie, fetoskopische Eingriffe sowie das Anbringen einer zervikalen Cerclage. In seltenen Fällen kann es zu einem spontanen Verschluss des BS kommen. Dies trifft laut Di Renzo et al. auf einen Anteil von weniger als 10 % zu und ist in der Regel bei iatrogen verursachtem BS zu finden [37].
Auch vor der SS durchgeführten Operationen im Bereich der Zervix, insbesondere der Konisation, werden als das Risiko erhöhende Faktoren tituliert [26, 82, 97, 103, 108].
In Tabelle 1 sind zur Veranschaulichung Risikofaktoren des PPROM aufgelistet.

*Tabelle 1: Risikofaktoren für PPROM [26, 37, 82, 94, 97, 103,]*

| **Maternale Faktoren:** | **Uteroplazentare /fetale Faktoren:** |
|---|---|
| ● **VBS in der Anamnese**<br>Wiederholungsrisiko: 16-32 %,<br>ohne positive Anamnese etwa 4 % | ● **aszendierende genitale Infektion**<br>(inklusive Harnwegsinfekt, sexuell übertragbare Krankheiten)**;**<br>**CA** |
| ● **Immunschwäche, Lungenerkrankungen in der SS** | ● **vorzeitige Plazentalösung**<br>(etwa 10-15 % bei PPROM) |
| ● Dauermedikation mit **Steroiden** | ● Uterusanomalien |
| ● **Kollagenosen**:<br>z. B.: Ehlers-Danlos Syndrom,<br>Systemischer Lupus erythematosus | ● **erhöhter intrauteriner Duck/uterine Dehnung:**<br>Polyhydramnion; Querlage; Mehrlings-SS:<br>PPROM bei 7-10 % der Gemini- SS |
| ● Direktes abdominales **Trauma** (selten) | ● Z. n. **Konisation** |
| ● Z. n. **Frühgeburt** | ● Z. n. **Cerclag**e-Anlage |
| ● **Niedriger sozioökonomischer Status; Lebensweise** | ● **Zervixverkürzung** im 2. Trimester<br>(< 2,5 cm) |
| ● **Nikotinabusus, oxidativer Stress** | ● **Zervixinsuffizienz** |
| ● schädigende **Drogen** (Kokain) | ● **vorzeitige Wehen** in aktueller SS |
| ● Untergewicht (**BMI** < 19,8 kg/m$^2$) | ● **vaginale Blutung** in vorliegender SS<br>(unabhängig vom GA) |
| ● **Unterversorgung mit Nährstoffen/ niedriger Plasmaspiegel:**<br>Aminosäuren, Fettsäuren Vitamin B 12,<br>Vitamin C, 8-Isotriptan | ● Z. n. **invasiver Pränataldiagnostik** in aktueller SS:<br>z.B. Amnioncentese, Chorionbiopsie,<br>Fetoskopie |
| ● **Familienstand**: ledig, geschieden,<br>verwitwet (nicht verheiratet) | |
| ● **Anämie** | |

Die meisten fVBS treten jedoch laut Caughey et al. bei gesunden Schwangeren ohne nachweisliche Risikofaktoren auf [26].

## 1.2 Klinik und Diagnostik

Symptomatisch fällt der VBS mit dem vaginalen Abgang von meist klarer Flüssigkeit auf, welches mit dem subjektiven Gefühl der Urininkontinenz bzw. vermehrter vaginaler Sekretion assoziiert ist und somit zur diagnostischen Verzögerung führen kann. Der FW-Abgang kann folglich schwallartig oder als stetiges Tröpfeln imponieren [37, 97].
Differentialdiagnostisch sind Urininkontinenz, eine bakterielle Vaginose, der Schleimpfropfabgang als Zeichen der nahenden Geburt, jedoch auch die physiologisch vermehrte vaginale Sekretion in Betracht zu ziehen [37].
Die korrekte und frühzeitige Diagnostik ist bezüglich des SS-Alters basierten Managements und damit des perinatalen Outcomes maßgeblich. So kann auch eine falsch positive Diagnostik des BS zur unnötigen Hospitalisierung, Antibiotikagabe, LRI, invasiven Therapien (samt Risiken) und sogar zur Geburtsinduktion, was das Risiko der mit der FG assoziierten Komplikationen beinhaltet, führen. Aufgrund gravierender Risiken ist stets eine Ausschlussdiagnostik durchzuführen [37, 97].
Es bieten sich neben der Patientenanamnese verschiedene diagnostische Möglichkeiten [43]. Digitale vaginale Untersuchungen, mit dem Risiko einer Keimverschleppung, dem Entstehen aszendierender Infektionen und einer signifikanten Reduktion der Latenzperiode bis zur Geburt sind zu unterlassen bzw. auf ein Minimum zu beschränken. Angezeigt ist an erster Stelle die Untersuchung mittels steriler Spekulumeinstellung unter aseptischen Bedingungen. Hierbei kann durch FW-Abgang aus dem Muttermund eine Flüssigkeitsansammlung in der Fornix posterior, sogenanntes „Pooling“, sichtbar gemacht und die Diagnose meist bestätigt werden [13, 26, 55, 59, 94, 97, 105].
Dies trifft beispielsweise auf einen spontanen Verschluss (< 10 % der Fälle) nicht notwendiger Weise zu. Die Beurteilung der Farbe, der Menge, der Beschaffenheit und des Geruches kann bereits hinweisgebend für z.B. eine beginnende CA (grünlich, fötides FW) oder andere drohende Komplikationen sein [59, 94, 97].
Es sollte weiterhin eine sonographische Kontrolle der FW-Menge erfolgen, ein neu aufgetretenes Oligo- oder Anhydramnion kann Aufschluss geben [13, 94]. Im Verlauf sollten weitere Ultraschalluntersuchungen zur Beurteilung der FW-Menge und des fetalen Wachstums durchgeführt werden, um eine eventuell auftretende Gefährdung, beispielsweise in Form einer länger bestehenden oder im Verlauf neu auftretenden Verminderung der FW-Menge, zu detektieren [97]. Das Auftreten eines Oligohydramnions ist zum einen mit einer verminderten Latenz assoziiert [26, 37], zum anderen mit einem schlechteren Outcome [97].

Doch stellt die korrekte Diagnostik, beispielsweise bei nur geringem oder intermittierendem Flüssigkeitsabgang oder niedrig normalen Werten in der sonographischen FW-Mengenmessung, anscheinend ein häufiges Problem dar. So soll nur etwa in der Hälfte der Fälle, mit Hilfe der Patientenanamnese und der Spekulumeinstellung, eine sichere Diagnose bei PPROM gestellt werden.

In 47 % der Fälle, so deutet es sich an, seien diejenigen Ärzte, welche nur die beiden zuvor genannten Methoden nutzen, unsicher hinsichtlich der Diagnosestellung bei PPROM [37].
Zu den klassischen Tests gehörten u. a. die pH-Wert-Tests. Diese weisen laut Literatur beim VBS zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine niedrige Spezifität auf [37] (Tabelle 2). Zu Ihnen zählt die Lackmusprobe, in der sich jedoch falsch positive Testergebnisse durch schwach alkalischen Zervixschleim oder Urin erzielen lassen [94, 97, 110]. Ein weiterer pH-Test ist der Nitrazine-Test. Hierbei wird die Möglichkeit der Verunreinigung und damit die Entstehung falsch positiver Testergebnisse durch Blut, Samenflüssigkeit, Urin, alkalische antiseptische Mittel sowie durch lokale Entzündungen, wie die Zervizitis oder bakterielle Vaginose beschrieben [26, 105]. Ein länger bestehender BS oder wenig verbliebenes FW können hingegen zu einem falsch negativen Testergebnis führen [105]. Auch der Farnkrauttest gehörte zu den Standardtests [42, 105]. Dabei kommt es zur Entstehung von Kristallisationsmustern auf dem Objektträger nach Trocknung als mikroskopischer Nachweis des FWs [26, 55]. Hier ergeben sich falsch positive Ergebnisse aus bspw. Fingerabdrücken auf dem Objektträger oder der Kontamination mit Samenflüssigkeit und Zervixschleim [26].
Das Pooling, die pH-Messung und der Farnkrauttest gehen mit einer hohen Ungenauigkeit einher [55], sodass in der Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ die Empfehlung zum Einsatz biochemischer Marker auf PPROM ausgegeben wird [13].
Die biochemischen Marker sollten ausschließlich bei Schwangeren mit rupturierten Eihäuten, nicht aber bei solchen mit intakter Fruchtblase vorkommen [37]. Als immunologischen Schnelltest (Amnicheck®, Actim-PROM-Test®) und sichere Methode zur Diagnostik, mit einer bis nahezu 100%igen Sensitivität und Spezifität, bietet sich der Nachweis des im FW zu hohen Konzentration vorkommenden Insulin-like-Growth-Factor-binding-Protein-1 (IGFBP-1) an. Es wird von der fetalen Leber sowie von der Decidua gebildet. Die Konzentration steigt dabei mit zunehmendem GA an (27-145.000 ng/ml). Eine Verfälschung des Testergebnisses durch Verunreinigung mit mütterlichem Blut (58-600 ng/ml) ist möglich [37, 97, 110].
Ähnlich dem IGFBP-1 Nachweis gestaltet sich der Test auf plazentäres Alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) (AmniSure®-ROM-Test). Das von der Decidua produzierte Protein liegt im FW zu einer tausendfach höheren Konzentration vor als im mütterlichen Blut. Die Sensitivität liegt bei 98-99 %. Im Vergleich zum IGFBP-1 Nachweis (Actim-PROM-Test®) ist hier ebenso die minimale Nachweisgrenze niedriger (5 ng/ml vs. 25 ng/ml). Die PAMG-1-Testung (AmniSure®) soll weiterhin eine nachweislich höhere diagnostische Richtigkeit aufweisen, als die der Kombination der klassischen Tests (Nitrazine-pH-Test, Farnkrauttest, Pooling) [42]. Eine Verunreinigung durch Blut soll ebenso wenig beeinflussend wirken wie durch Urin oder Samenflüssigkeit, die kein PAMG-1 Protein enthalten. Selbst bei Blutkonzentrationen von 50-95 % wurden in der Untersuchung in mehr als 87 % der Fälle korrekt negative Ergebnisse nachgewiesen [37, 55, 130].
Darüber hinaus soll die hohe Testgenauigkeit konstant in Bezug auf das GA (auch frühe GA: 15-20 vollendeten SSW geeignet) sein [38]. Schlussfolgernd scheint der PAMG-1-Test der Beste, da verlässlich hinsichtlich der Diagnose und erhältlich in Form eines Schnell-Tests (Bedside-Test) sowie non-invasiv

und ohne drohende Komplikationen, im Vergleich mit anderen Tests zur Diagnostik eines BSs zu sein [37, 55]. Weitere untergeordnete Marker sind das Alpha-Feto-Protein (AFP), das fetale Fibronektin (fFN), das Prolaktin, die diamine Oxidase-Aktivität, sowie die Beta-Untereinheit des humanen Choriogonadotropins (β-hCG). Als gängige Tests gibt die Leitlinie für „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ den IGFBP-1- oder PAMG-1-Nachweis sowie eine Kombination aus AFP- und IGFBP-1-Test an [13]. In Tabelle 2 sind die Marker/Tests hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität dargestellt.

***Tabelle 2: ROM - noninvasive Tests im Vergleich*** *[37, 42]*

| **Marker/ Test (Handelsname)** | **Sensitivität (%)** | **Spezifität (%)** |
|---|---|---|
| Nitrazine (pH) | 90-97 | 16-70 |
| Farnkrauttest und/ oder Pooling | 51-98 | 70-88 |
| frühere Standardtests: Nitrazinetest, Farntest, Pooling | 87,9 | 70,5 |
| **IGFBP-1** (Actim PROM-Test) | 74-100 | 77-98,2 |
| **PAMG-1** (AmiSureROM-Test) | 98-99 | 87,5-100 |
| β-hCG | 68-95 | 70-95 |
| AFP (ROM Check) | 90-94 | 95-100 |
| fetales Fibronektin | 97-98 | 70-97 |

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis einer Eihautruptur ist die Installation von Indigokarmin in die Amnionhöhle mittels ultraschallgestützter Amniozentese mit nachfolgendem vaginalem Abgang blau gefärbten FWs innerhalb von 20-30 min. bei vorliegendem BS [37, 105]. Sich ebenfalls blau färbender maternaler Urin könnte dabei mit FW verwechselt werden [105]. Auch unterliegt diese Methode den Risiken der Amniozentese (BS und Infektion) bei im Vergleich zum non-invasivem PAMG-1-Test von Di Renzo et al. beschriebener gleichwertiger Reliabilität [37].

Ebenfalls möglich ist die mikroskopische Untersuchung des Scheidensekretes auf Amnionzellen mittels Methylenblaufärbung, fetaler Hautschuppen, Lanugohaaren, Vernixflocken sowie Mekonium [94, 110]. Jedoch ist dies vor der 32.SSW wenig effektiv, zeitaufwändig und erfordert geübte Zytologen. Weiterhin können durch Verunreinigung falsch positive Ergebnisse sowie u. a. aufgrund subjektiver Beurteilung oder unzureichendem Zellmaterial falsch negative Ergebnisse erzielt werden [43].

## 1.3 Komplikationen

Etwa 50 % der Schwangeren mit PPROM erleiden assoziierte Komplikationen [103]. Zu etwa 15-35 % wird das Auftreten einer intraamniotische Infektion bei PPROM beschrieben [105], sodass dem AIS, synonym mit dem Begriff CA verwendet, welches etwa bei 3-30 % der SS mit PPROM auftritt, seiner Prävention, Diagnostik und Therapie ein hoher Stellenwert zukommt [52]. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für AIS steigt mit zunehmender Prolongationsdauer bei PPROM, dem Vorherrschen eines Oligohydramnions, diversen vaginalen Untersuchungen und bei PPROM [26]. Ursächlich wird dabei zu etwa 90 % eine aszendierende Infektion beschrieben, kommt jedoch auch im Rahmen einer Bakteriämie (meist Leisteria monocytogenes, Streptokokken Serogruppe A), iatrogen bei Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelschnurpunktion vor [82].

Das AIS wird besonders häufig durch vaginale Keime bedingt, dazu zählen β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B, Staphylokokken, Enterokokken und gram-negative Stäbchen wie E.coli und Anaerobier [94, 110]. Oftmals ist dabei jedoch nicht nur ein Keim beteiligt, sondern eine multimikrobielle Infektion vorliegend [59]. Dabei kommt es durch aszendierende Keime, bei vaginaler oder zervikaler Besiedlung, zu einer Infektion von Plazenta, Eihäuten, FW und Fetus. Die Möglichkeit zur Überwindung vielfältiger Barrieren, wie der unbeschädigten Fruchtblase, einer geschlossenen Zervix uteri, der antibakteriellen FW-Wirkung und der immunologischen Abwehrmechanismen ist hier von Bedeutung. Die Virulenz und Keimdichte sind weitere bedeutende Faktoren [82].

Klinisch können bei AIS allgemeines Unwohlsein, Unterbauchschmerzen, febrile Temperaturen (rektal > 38° C, axillär > 37,5° C [23], maternale und fetale Tachykardie (maternale Hf: > 100 Schläge/min; fetale Hf: > 150 Schläge/min.), ein druckdolenter Uterus, fötide riechendes, putrides FW sowie therapieresistente Wehen imponieren [26, 59, 97].

Im Blutbild können eine Leukozytose (> 15.000/$\mu l$) sowie ein erhöhtes Serum C-reaktives Protein (CRP-Anstiege > 40 mg/l innerhalb von 24 h oder über 20 mg/l in zwei aufeinander folgenden Messungen) vorliegen. Jedoch kann ein ausgeprägtes AIS auch ohne die Überschreitung dieser Grenzwerte vorliegen. Da zudem eine Leukozytenerhöhung infolge der LRI mit Kortikosteroiden möglich und somit therapeutisch beeinflussbar ist, werden CRP und Leukozytenzahl als unsichere, aber hinweisgebende Parameter verwendet [97].

Der Begriff „Chorioamnionitis“ wurde jedoch in Fachkreisen bereits durch „intrauterine Inflammation oder Infektion oder beidem“, Triple I abgelöst. Die neuere Terminologie differenziert dabei die Inflammation von einer Infektion. Tabelle 3 zeigt die Klassifikation auf [13].

Die Amniozentese stellt eine weitere diagnoseunterstützende invasive, nicht standardmäßige Maßnahme dar, wobei häufig steigende Werte der Laktat-Dehydrogenase und Leukozyten sowie verminderte Glukosekonzentrationen in der Amnionflüssigkeit zu registrieren sind. Bei positiver Kultur (Zeitfaktor!) oder Gram-Färbung kann sogar der Nachweis erfolgen [26].

Insgesamt ist das Verfahren zur Detektion eines Triple I umstritten. Bei klinisch asymptomatischen Frauen kommt die Anwendung nicht in Frage und bei symptomatischen Patientinnen sollte die

Beendigung der SS erfolgen. Nur bei unklarem Infektionsherd sollte das Verfahren in Betracht gezogen werden. Zudem kann nur in ½ der Fälle auch FW gewonnen werden [13].

***Tabelle 3: Klassifikation maternales Fieber und Triple I (modifiziert nach [13])***

| **Klassifikation** | **Parameter** |
|---|---|
| **maternales Fieber** | • **Temperatur** oral > 39,0° C<br>• Temperatur oral > 38,0° C (2 x im Abstand von 30 min.) |
| **V.a. Triple I** | maternales Fieber ohne Fokus und<br>• fetale **Tachykardie** (Hf > 160 Schläge/min.) > 10 min.<br>ODER<br>• maternale **Leukozytose** > 15.000 µl (ohne Kortikosteroidgabe)<br>ODER<br>• purulenter **Flour** aus dem Muttermund |
| **bestätigtes Triple I** | V. a. Triple I + objektiver Befund:<br>• **Amnionflüssigkeit**: pos. Gramfärbung,<br>niedrige Glukosekonzentration (< 14 mg/dl),<br>erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Zellen/mm³), pos. Bakterienkultur<br>ODER<br>• **histopathologischer Befund** einer Inflammation/Infektion |

Weiterer Studien und Forschung bedarf es ebenfalls noch hinsichtlich der Testung biochemischer Parameter, insbesondere IL-6 (und TNF-α), des Vaginalsekretes, welche derzeit vielversprechend scheinen [13].
Es bieten sich damit keine hinreichend etablierten bzw. erprobten spezifischen Parameter zur Diagnostik, sodass das AIS hauptsächlich eine klinische Diagnose bleibt [26, 97].
Diagnostischer Goldstandard stellt die postpartale Plazentahistologie zur Sicherung der Diagnose dar. Auf die Besiedlung mit Mikroorganismen folgt die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten im Chorion (Chorionitis) und Amnion (CA). Bei Zelluntergang, als letzter Stufe, spricht man von einer nekrotisierenden CA. Außerdem kann die Infektion auf die Gefäße der Chorionplatte und die Nabelschnur, in Form einer umbilikalen Phlebitis oder Arteriitis, bis hin zu einer Funisitis übergreifen [120].

Mögliche Komplikationen, welche sich beim AIS ergeben sind Gerinnungsstörungen, Endotoxinschock und Sepsis. Eine Sepsis wird in etwa 1-5 % der Fälle bei pPROM beobachtet und kann in diesem Zusammenhang den mütterlichen Tod verursachen (0,1-0,2 %) [13, 97, 103, 105, 128]. Als kontrovers

wird die zeitnahe Entbindung bei dem Auftreten von febrilen Temperaturen diskutiert. So muss das maternale und fetale Risiko stets abgewogen werden [128].

Bei schwerem AIS, d. h. bei septischen Temperaturen, sichtbar eitrig fötidem Ausfluss aus dem Zervikalkanal sowie fetaler Tachykardie sollte eine rasche Entbindung angestrebt werden [128]. Zudem wird bei Triple I ein assoziiertes Risiko für eine Dysfunktion der Wehentätigkeit beschrieben, welche im Zusammenhang mit der Uterusatonie, postpartalen Blutungen und Bluttransfusionsbedarf steht [13]. Es wird weiterhin eine 2- bis 3-fach erhöhte Sectiorate aufgeführt sowie eine gesteigerte Morbidität bzgl. infektiösen Geschehens für die Mutter (postpartaler Endometritis, Wundinfektionen, septische Thrombophlebitis, pelvine Abszessbildung) [13], und das Neugeborene, welche hier lokal oder generalisiert auftreten kann [82].

Die Entwicklung eines FIRS (fetal inflammatory response syndrome), als fetale Immunreaktion auf eine AIS steht in besonderem Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko einer Sepsis, von Hirnschäden, einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) [13]. Weitere Komplikationen für den Fetus können aus resultierenden plazentaren Versorgungsstörungen und der Generierung therapieresistenter Wehen entstehen [94]. Insbesondere bei Frühgeburtlichkeit ergibt sich aus der Unreife sowie ebenfalls aus der intrauterinen Infektion eine erhöhte perinatale Mortalität, postnatal ein vermehrtes Auftreten pulmonaler Komplikationen, wie Atemstörung und Pneumonie, IVH und Sepsis mit Zyanose, Tachykardie, Otitis media, Pyodermie bis hin zur lebensbedrohenden Meningitis bzw. im späteren Verlauf zur psychomotorischen Retardierung [82, 94, 105]. Die möglichen pulmonalen Komplikationen resultieren ebenfalls aus der Aufnahme infizierten FWs und dessen Kontakt mit dem Respirationstrakt [59]. Es finden sich Belege hinsichtlich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer BPD, wie eines erniedrigten Risikos für ein ANS im Zusammenhang mit einer CA [18, 29]. Jedoch scheint u. a. der Gebrauch antenataler Kortikosteroide einen Rückgang der BPD nach CA zu bewirken, sodass laut entsprechenden Studien keine Risikoerhöhung bezüglich zu bestehen scheint [18].

Eine signifikant erhöhte Inzidenz des APGAR-Scores auf Werte unter 7, neonatale Pneumonie, BPD, frühe neonatale Sepsis und Morbidität konnte bei histologisch gesicherter CA in einer chinesischen Studie zwischen 2008 und 2011 mit PPROM zwischen 28+0 bis 33+6 SSW festgestellt werden. Weiterhin war die Inzidenz für die NEC höher als in der Kontrollgruppe. Bezüglich des Auftretens des ANS war jedoch keine Zunahme im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu verzeichnen [134].

Lahra et al. konnten in ihren Kohortenstudien, über einen Zeitraum von 10 bzw. 13 Jahren verlaufend, mit jeweils > 700 eingeschlossenen Teilnehmern und einer zu > 90 % erfolgten antenatalen Steroidgabe die CA in Kombination mit umbilikaler Vaskulitis (fetale inflammatorische Antwort) als protektive Faktoren für ein ANS sowie für chronische Lungenerkrankungen detektieren. Die neonatale Sepsis zeigte sich jedoch als stark mit der Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen assoziiert [72, 73].

Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer CA und prolongiertem Latenzintervall (> 72 h, bzw. > 42-168 h), der Zeitspanne zwischen PPROM und Entbindung, einem niedrigen GA zum Zeitpunkt des PROMs (< 32 SSW), einem erhöhten Serum-CRP-Spiegel der Mutter vor der Entbindung (> 8 mg/l), dem Auftreten von Oligohydramnion, der Sectio caesarea als

Entbindungsmodus, neonataler Morbidität und Mortalität sowie mit einem niedrigeren GA und Gewicht bei der Geburt auf [114, 134].

Die postpartum Endometritis, welche in 2-13 % der pPROMs auftritt, sowie die postpartale Plazentaretention und Hämorrhagie zählen zu den möglichen maternalen Folgen [26, 97, 103, 105]. Eine postpartale Infektion tritt nach PPROM bei etwa 15-25 % auf [105]. PPROM gilt ebenso als Risikofaktor für die Abruptio plazentae und zieht sie in 2-5 % der Fälle mit sich [13, 97, 105]. Das Vorliegen von Oligohydramnion erhöht das Risiko bei PPROM nochmals um das 7- bis -9-fache [13].
Dieses kann wiederum als Komplikation eine Koagulopathie bei länger persistierender Blutung, eine maternale Hypovolämie, bspw. aufgrund eines verborgenen retroplazentaren Hämatoms, im schlimmsten Fall einen hypovolämischen Schock, aufgrund des starken Blutverlustes bedingen. Bis etwa 90 % gehen jedoch ohne fetale und maternale Gefährdung einher [24].
Dagegen ist unklar, ob PROM ursächlich für die vorzeitige Lösung oder diese vielmehr das Resultat einer uterinen Druckminderung ist [26].

Hinsichtlich der fetalen Komplikationen steuern dem zu 1-2 % bestehendem Risiko des antenatalen Fruchttodes nach PPROM neben Infektionen auch Nabelschnurkomplikationen, wie der Nabelschnurvorfall mit ggf. -Kompression (bei mangelnder Abdichtung, z. B bei Quer- /Fußlage oder zunächst hochstehendem Kopf) bei [1, 26, 94, 105].
Für VBS < 20.SSW ist der Prognose für den Fetus schlecht bis infaust bei einem bestehenden Anhydramnion > 7 d. Die Überlebenschance einschließlich neonataler Gesundheit beträgt weniger als 5 %. Der spontane PPROM vor Erreichen der Überlebensfähigkeit (etwa vor Vollendung der 24.SSW) geht ebenfalls mit einer schlechten Prognose daher. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei PPROM zwischen der 16. und 19.SSW liegt bei 12 %. Bei extrauteriner Lebensfähigkeit zum Zeitpunkt des PROM ist die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich höher und liegt bei PPROM zwischen der 25. und 26.SSW bei bis zu 60 % [97].
Doret et al. geben eine Überlebensrate bei pPROM von nur 25 % an [38]. Im Gesamten wird der fVBS vergleichsweise für eine 3-fach erhöhte neonatale Morbidität sowie für 4-fach erhöhte perinatale Mortalität, wie den Spätabort, verantwortlich gemacht [26, 125]. Dabei sinkt diesbezüglich jedoch die Wahrscheinlichkeit mit Zunahme der Latenz und höherem GA [1]. Es konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie von van der Heyden et al., mit PPROM zwischen 13+0 SSW und 27+0 SSW, eine Assoziation der perinatalen Mortalität mit einem niedrigen Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des BS (PPROM in 13-20 SSW: 70 % Mortalität, PPROM in 24-27 SSW: 27 % Mortalität), einer langen Latenzzeit und einem positiven bakteriellen Nachweis in der vaginalen Kultur aufgezeigt werden [118].
Auch für die Morbidität lassen sich laut Manuck und Varner Unterschiede in Abhängigkeit des GA beim BS ausmachen. Es wurde die neonatale Morbidität sowie die Morbidität im Alter von 2 Jahren in Bezug von PPROMs < 25,0 SSW mit PPROMs 25,0-31,9 SSW verglichen. Dabei stellte sich bei den fVBS eine deutlich höhere Morbidität heraus (neonatale Morbidität: 75,6 % vs. 21,8 %; Morbidität im Kindesalter: 51,6 % vs. 22,5 %) [81].

Die möglichen Komplikationen für den Fetus nach PPROM entsprechen vor allem denen aufgrund von Unreife bei Frühgeburtlichkeit. Sepsis, NEC und IVH gehören, als Risiken des VBSs, ebenfalls zu den mit der FG assoziierten Erkrankungen [1]. Zum VBS bei frühem GA wird auch ein erhöhtes Risiko für die Schädigung der weißen Substanz beschrieben [26].
Mit etwa 40-70 % gilt jedoch das ANS als eine Hauptursache für die neonatale Sterblichkeit und tritt bei PPROM in ca. 10-40 % der Fälle auf. Für weitere 3-20 % der Todesfälle werden multibakterielle intraamniotische Infektionen, die mit einer Häufigkeit von 15-30 % beschrieben werden, verantwortlich gemacht [26].
Bezüglich des ANS des Neugeborenen wurde eine retrospektive Kontrollstudie hinsichtlich der bedingenden Risikofaktoren von Liu et al. veröffentlicht. Hierbei wurden am Termin geborene Kinder (≥ 37 SSW) mit ANS zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 im Bayi Children's Hospital einbezogen und mit einer Kontrollgruppe Neugeborener ohne ANS verglichen. Daraus ergab sich eine enge Korrelation des ANS mit PROM, mit maternal-fetaler Infektion, mit einem Oligohydramnion, einem kindlichen Reifezustand ≤ 38 SSW (smal for gestinational age) sowie starkem fetalen Distress oder Asphyxie unter der Geburt [76].

Eine der bedeutendsten Komplikationen stellt die Lungenhypoplasie dar, deren Auftreten vorwiegend durch einen VBS zum Zeitpunkt eines frühen GAs sowie durch eine deutlich geminderte residuale FW-Menge [13, 105, 113], insbesondere durch Anhydramnion < 20.SSW [97] oder länger bestehendes Oligohydramnion [131], begründet ist. Sie tritt bei pPROM < 24 SSW zu etwa 2-20 % auf [105], bei einem pPROM < 22.SSW wird ein Wert von 26 % angegeben [26]. Die Lungenhypoplasie geht mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher, ist jedoch bei VBS > 23-24 SSW in eher seltenen Fällen letal [105]. Die Möglichkeit zur Entwicklung dieses Krankheitsbildes ist abhängig von der verbleibenden FW-Menge und der Dauer der Persistenz des Anhydramnions [97]. Ein chronisches Oligohydramnion kann weiterhin, begründet im intrauterinen Platzmangel, zu Deformierungen des Fetus, wie den Potter- Sequenz ähnlichen Gesichtsanomalien, Kontrakturen und Skelettanomalien (1,5-38 %) führen [97, 13, 105, 128, 131]. Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit für Nabelschnurkompressionen und fetalem Distress während der Geburt erhöht, was häufiger zur Notwendigkeit der Durchführung einer Sectio caesarea führt [26].

## 1.4 Klinisches Management

Die Notwendigkeit eines optimalen Managements dieser, zu den häufigsten Komplikationen der SS zählenden Erkrankungen, wird deutlich. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gibt diesbezüglich GA-gerechte Leitlinien vor. Die entsprechend des Erhebungszeitraumes gültige AWMF-Leitlinie von 2006 (AWMF-Leitlinienregister Nr. 015/029, Entwicklungsstufe 1) war bereits zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit von der Konsensus-basierten S2k Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ 2020 abgelöst worden. Im Wesentlichen basiert das Behandlungskonzept heute auf den Säulen der antibiotischen Therapie, der Applikation antenataler Steroide, Tokolyse und Neuroprotektion (Tabelle 4).

***Tabelle 4: Schwangerschaftsalter assoziiertes Management bei PPROM aktuell** [13]*

| **PPROM (SSW)** | **Management** neben Kontrollen von:<br>Temperatur, RR, HF, CTG, Leukozyten, CRP, Flour, schmerzhaftem Uterus |
|---|---|
| **< 22 SSW** | • Antibiose überdenken |
| **22+0 bis 23+6 SSW** | • Wunsch nach Maximaltherapie?<br>→ siehe PPROM 24+0 bis 33+6 SSW |
| **24+0 bis 33+6 SSW** | • exspektatives Vorgehen bis (mind.) 34+0 SSW, wenn keine KI<br>• **Steroide (Zyklus):**<br>Betamethason i. m: 2x12 mg im Abstand von 24 h/<br>Dexamethason 4x6 mg alle 12 h<br>• **Antibiotika** über 7 d:<br>initial Azithromycin Einmaldosis 1 g p. o.,<br>Ampicillin 2 g i. v. alle 6-8 h für 48 h,<br>anschließend Amoxicillin 3x500 mg/ 2x875 mg p. o. für 5 d<br>• **Tokolytika** < 48 h<br>• **MgSO4** (< 32 SSW):<br>4-6 g i. v. (Bolus ≤ von 30 min.), ggf. > 12 h wiederholen |

Ein vaginaler bzw. zervikaler Abstrich zur mikrobiologischen Untersuchung zum Keimnachweis ist laut vorliegender Literatur sinnvoll [94, 97, 128, 1, 137]. Dementsprechend kann dann eine Resistogramm gerechte Therapie erfolgen.

Insgesamt sollte eine Überwachung in Hinblick auf ein Triple I erfolgen, jedoch ist derzeit keine sichere Methode zur Detektion einer Inflammation oder Infektion bekannt. Neben einer Symptomatik, wie einem schmerzhaften Uterus und purulentem Fluor aus dem Muttermund sollte auch auf maternales Fieber (Temperaturmessung) geachtet und maternale Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen, tägliche

Kontrollen der Laborparameter Leukozyten und CRP im Blut, tägliche CTG-Kontrollen, u.a. zum Ausschluss fetaler Tachykardie (Hf > 160 Schläge/min.) und uterinen Kontraktionen, durchgeführt werden. Trotz des Risikos einer Nabelschnurkompression und einer Verkürzung des Intervalls bis zum Einsetzen der Wehen durch eine verminderte FW-Menge, weist die AWMF-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ aufgrund der geringen „prädiktiven Werte für ein negatives Outcome“ keine regelmäßigen Kontrollen der FW-Menge aus [13].

Hinsichtlich des PPROM < 22 SSW besteht eine unzureichende Datenlage, da die Studienkonzepte fast ausschließlich Patientinnen nach Erreichen der fetalen Lebensfähigkeit implizieren. Aufgrund der Gefahr aszendierender Infektion scheint eine Antibiose ratsam (dem Regime PPROM (22+0) 24+0 bis 33+6 SSW entsprechend). Zudem sind die Risiken (mütterliche Sepsis, pulmonale Hypoplasie, Skelettdeformität) mit den Eltern zu thematisieren. Die antenatale Steroidtherapie, Tokolyse oder Neuroprotektion spielen vor Erreichen der Lebensfähigkeit keine Rolle [13].

Bei einem PPROM zwischen 22+0 und 23+6 SSW, an der Grenze der Lebensfähigkeit, ist das Prozedere immer mit den Eltern zu diskutieren. Bei vorliegendem Wunsch nach einer Maximaltherapie entspricht das Vorgehen dem bei PPROM 24+0 bis 33+6 SSW [13].

Für einen PPROM (22+0 bis 23+6 SSW) zwischen 24+0 und 33+6 SSW wird anhand der Datenlage und internationalem Standard ein exspektatives Vorgehen bei Abwesenheit von Kontraindikationen, wie einer „aufsteigende[n] Infektion mit CA, vorzeitige[n] Plazentalösung, ein[es] pathologische[n] CTG[s] oder erhöhte[n] Risiko[s]/[…] Vorhandensein[s] eines Nabelschnurvorfalls“, welche eine umgehende Entbindung erfordern, ausgewiesen. Entbunden werden kann laut Leitlinie ab 34+0 SSW. Ein weiteres exspektatives Vorgehen über 34+0 SSW (mit PPROM < 34 SSW) hinaus sei ebenso vertretbar. Es wird eine antenatale Applikation von Steroiden zur LRI empfohlen. Ebenso soll eine Therapie mit Antibiotika erfolgen, dessen Regime aufgrund mangelnder Datenlage nicht empfohlen werden kann. Als Vorschlag wird neben der initialen einmaligen Applikation eines Makrolids die intravenöse Gabe von einem Penicillin über 2 Tage (d) und einer anschließenden oralen Verabreichung von Amoxicillin über 5 d ausgegeben. Der Einsatz von Tokolytika gilt dem Ziel der Applikation antenataler Steroide, welche bei einer Eröffnung des Muttermundes > 4 cm oder dem V. a. Triple I nicht verabreicht werden sollten. Frühgeborenen droht aufgrund ihrer Unreife eine Hirnschädigung, typischerweise die peri-/ intraventrikuläre Hirnblutung und die periventrikuläre Leukomalazie. Die Zerebralparese gilt als Spätfolge der schweren Schädigung. Insbesondere steht auch, der Studienlage entsprechend, die CA im Zusammenhang mit der Entstehung infantiler Zerebralparesen. Aus diversen Studien ergibt sich die Senkung des Risikos bei extrem Frühgeborenen nach Applikation von Magnesiumsulfat vor der Entbindung. Dabei soll der mütterliche Serumspiegel verdoppelt werden und die Entbindung innerhalb eines 12-stündigen Intervalls nach Applikation erfolgen. Die Gabe kann bei erneut drohender FG später wiederholt werden [13].

Die Amnionreparatur stellt, insbesondere nach invasiven Eingriffen im Bereich der Fruchtblase, eine bei PPROM vielversprechende Methode dar. Hydrogel, Fibrinklebung, Gelantine-Schwämmchen und das

Amniopatch wurden bereits getestet [131]. Beim Amniopatch werden Thrombozyten und Kryoprezipitate in die Amnionhöhle injiziert, welche dann den Weg zur geschädigten Stelle der Eihaut finden sollen, um vor Ort den entsprechenden Defekt zu decken [106]. In Studien konnte bei iatrogener Genese eine Erfolgsrate von $\frac{2}{3}$ nach PPROM erreicht werden [35, 99]. Schlussfolgernd stellt das Amniopatch eine zu überdenkende, womöglich Erfolg bringende Option nach iatrogenem PPROM dar.
In der Cochrane Metaanalyse von Crowley et al. konnten jedoch keine sicheren Vorteile dieser Verfahren nachgewiesen werden [30]. Die Datenlage diesbezüglich stellt sich als unzureichend dar. Auch die Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ weist dementsprechend keine Empfehlung aus [13].
Gleichfalls gestaltete es sich für die Amnioninfusion. Die Amnioninfusion ist ein Verfahren zur Wiederauffüllung des FW-Volumens, wobei ein transzervikales von einem transabdominellen Vorgehen differenziert wird. Allerdings ist der Stellenwert aufgrund der geringen Datenlage unklar. Es liegt ein Cochrane Review vor, welches zunächst vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf einen verbesserten Nabelschnurarterien-pH-Wert (NA-pH), die Verminderung von persistierenden variablen Dezelerationen unter der Geburt, der Gefahr des neonatalen Tod, Sepsis, pulmonaler Hypoplasie, purpuraler Sepsis, sowie eine Verlängerung der Latenzperiode (> 7 d) aufzeigt. Jedoch wurden nur wenige randomisierte Studien mit kleinen Studienkollektiven (4 Studien, n = 241) für die Analyse herangezogen. Dabei gehen die erfolgversprechenden Ergebnisse vornehmlich aus einer Studie hervor, deren qualitativer Stellenwert jedoch limitiert ist [60]. Auch in der AWMF Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ wird diese Metaanalyse herangezogen und für das Ausgeben einer Empfehlung als nicht hinreichend beurteilt [13]. Zudem seien die prädiktiven Werte einer verminderten FW-Menge für ein negatives Outcome nach Mercer et al. gering [87].

Im Vergleich zur vorangegangen, bereits ungültigen Leitlinie von 2006, bestehen im Wesentlichen keine Differenzen im Management. Eine Ausnahme stellt die damalig noch nicht ausgewiesene Empfehlung zur Neuroprotektion mit Magnesium dar. Unterschiede sind noch in der Verordnung von Bettruhe, regelmäßigen Kontrollen der FW-Menge (Ultraschall/Doppler) und der Empfehlung zur aktiven Beendigung der SS ab 34+0 SSW bei kurzfristigem Ausbleiben spontaner Geburtswehen zu erkennen. Auch die Gruppeneinteilung weicht leicht ab [15]. Tabelle 5 gibt einen Überblick über das leitliniengerechte Management im Erhebungszeitraum dieser Studie.

*Tabelle 5: Empfehlung zum Vorgehen beim VBS im Erhebungszeitraum [15]*

| **PPROM (SSW)** | **Management** neben:<br>ggf. Bettruhe in Absprache mit der Patientin,<br>Kontrollen von: CRP alle 6-24 h, FW-Menge, Vitalität des Kindes |
|---|---|
| **< 20+0 SSW** | |
| **≥ 20+0 bis < 24+0 SSW** | • Antibiose **befürwortet**, keine Empfehlung<br>• manifestes AIS ≥ 23+0 SSW: Entbindung |
| **≥ 24+0 bis < 34+0 SSW** | • **Bettruhe,** CTG alle 12 h<br>• manifestes AIS ≥ 23+0 SSW: Entbindung<br>• **Steroide (Zyklus):**<br>Betamethason i. m: 2x12 mg im Abstand von 24 h<br>nicht bei AIS<br>• **Antibiotika:** ja,<br>z.B. Mezlocillin, Piperacillin, Clindamycin, Ampicillin oder Erythromycin (keine Empfehlung für ein spezielles Antibiotikum, einer Kombination oder Dauer der Anwendung)<br>• **Tokolytika: mind. 48 h (**Ziel Abschluss LRI)<br>nicht bei AIS |

## 1.5 Patientenkollektiv der UFK in den Jahren 2010-2015

Da weiterhin hinsichtlich der Lebensbedrohlichkeit für das Neugeborene und Morbidität aus klinischer Sicht, insbesondere eine Geburt < 32 SSW als mit schwerwiegendsten Problemen assoziiert anzusehen ist [11] und die perinatalen Todesfälle etwa zur Hälfte auf sehr frühe FG (< 33 SSW) entfallen, sollte nun die Wahl auf eben dieses Patientenkollektiv fallen [9]. An der Universitätsfrauenklinik (UFK) Rostock am Klinikum Südstadt werden jährlich etwa 3000 Geburten durchgeführt. Hier befindet sich ebenfalls ein Perinatalzentrum Level 1, welches etwa 50 Hochrisikofrühgeborene, das heißt mit Entbindung vor der vollendeten 32.SSW und einem Geburtsgewicht unter 1500 g, interdisziplinär betreut [62]. Es stellt eines von 4 Level 1 Zentren in Mecklenburg-Vorpommern dar, sodass die Patientinnen insbesondere aus der Region Rostock sowie auch dem weiteren ländlichen Umkreis, insbesondere bei Vorliegen einer Risiko-SS oder drohender FG, stammen [61].

***Tabelle 6: Geburten der Jahre 2010-2015 an der UFK Rostock (Kreißsaal)***

| **Fallzahl/ Zeitraum** | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** | **2015** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Geburten in der UFK Rostock** | 2940 | 2813 | 2885 | 2853 | 3136 | 3165 |
| **→ geborene Kinder** | 3016 | 2882 | 2948 | 2921 | 3220 | 3250 |
| **Geburten < 32 SSW** | 75 | 62 | 68 | 53 | 60 | 63 |
| **Mütter mit fVBS + EB < 32 SSW** | 25 | 21 | 16 | 12 | 12 | 9 |
| **→ davon Mütter mit Mehrlings-SS** | 4 | 2 | 6 | 3 | 3 | 1 |
| **Kinder fVBS + Geburt < 32 SSW** | **29** | **23** | **22** | **16** | **15** | **10** |

(Fett gedruckte Zahlen = Patientenkollektiv)

In den Jahren 2010 bis 2015 entbanden 17.792 Frauen in der UFK Rostock, wobei insgesamt 18.237 Kinder geboren wurden. 381 Geburten (~2,1 %) entfielen auf den Zeitraum vor Vollendung der 32.SSW. Deutschlandweit lag der Anteil an FG < 32 SSW 2017 bei 1,3 % [13]. Im Untersuchungskollektiv kam es bei 95 SS zu einem fVBS, wovon 20 % (n = 19/95) auf Mehrlings-SS entfielen. Der Anteil der SS mit einem fVBS und Entbindung vor Vollendung der 32.SSW lag bei 0,5 %. 0,6 % aller im Untersuchungszeitraum geborenen Kinder wurden mit einem VBS in einem GA < 32 SSW geboren. Im Allgemeinen betrifft ein fVBS etwa 3 % aller SS, wovon etwa 2 % dem Zeitraum bis zur 34.SSW (ohne Berücksichtigung des GA bei EB) zuzuschreiben sind [13]. Ablesbar ist in Tabelle 6, welche die Fallzahl an der UFK Rostock im Erhebungszeitraum abbildet, auch eine tendenzielle Abnahme der Fallzahlen der Geburten vor Vollendung der 32.SSW sowie der Fälle eines VBS´s mit EB vor der vollendeten 32.SSW, trotz stabiler bzw. steigender Geburtenrate im Untersuchungszeitraum.

## 1.6 Fragestellung

Aufgrund der drohenden schwerwiegenden Komplikationen für das Kind bedarf der fVBS folglich besonderer Aufmerksamkeit hinsichtlich der Prävention, Diagnostik und Therapie. Die Datenlage bezüglich einflusshabender Faktoren zum fVBS zeigt teils uneinheitliche Ergebnisse. Die Studiendesigns differieren insbesondere hinsichtlich des Aufbaus und der Größe des Studienkollektivs sowie der Parameterdefinitionen. Es finden sich Studien, welche den VBS, jedoch nicht den speziellen Umstand der FG berücksichtigen und umgekehrt, das GA bei der Geburt zwischen den verschiedenen Studien abweicht. Mehrlingss-SS wurden häufig nicht impliziert. Die Populationsgrößen einiger Studien stellen sich unzureichend dar, was ihre Aussagekraft deutlich beschränkt. Die Definition der Parameter, z.B. zum kindlichen Outcome, kindlichen Komplikationen, AIS etc, sind oft uneinheitlich. Dies begründet die thematische Aktualität sowie Bedeutung und Notwendigkeit weiterer Studien für dieses besonders gefährdete Patientengut (FG und VBS).

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss verschiedener Faktoren auf das kindliche Outcome bei einem fVBS in der SS mit resultierender FG zu ermitteln. Dabei sollte ein möglichst breites Spektrum an klar definierten Variablen eingeschlossen werden. Der Stellenwert mütterlicher, kindlicher und schwangerschaftsassoziierter Risikofaktoren sowie des klinischen Managements des vorzeitigen Blasensprungs, sollte in Bezug auf das kindliche Outcome ermittelt und diskutiert werden. Zum Outcome sollte, neben kurz- und mittelfristigen kindlichen Parametern, speziell auch eine etwas längerfristige Erhebung des Entwicklungsstands im Fokus der Betrachtung sein.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Erhebung des Patientenkollektivs

Das Projektdesign der Arbeit wurde bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock angezeigt. Die Datenerhebung erfolgte noch vor Inkrafttreten der DSGVO am 25. Mai 2018 [32]. In dem Betriebssystem nexus/KIM (Handelsname nexus/Geburtshilfe) erfolgt an der UFK die Erfassung aller Daten selektiv des Kreißsaales, beginnend bei der Aufnahme der Schwangeren, über die Entbindung bis hin zur Entlassung. Ziel der Arbeit war die Erhebung möglicher Faktoren, die das kindliche Outcome bei fVBS in der SS beeinflussen. Da die Verschlüsselung des VBS nach ICD-10 jedoch keine Hinweise auf das GA zum Zeitpunkt des BSs zulässt, musste das zu wählende Patientenkollektiv für die retrospektive Bestimmung eine Einschränkung erfahren.

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Mit Hilfe des o. g. Betriebssystems zur Datengewinnung konnte, anhand der Bedingungen vorzeitiger Blasensprung, ICD-Code: O42 sowie Entbindung in einem Gestationsalter bis 31+6 SSW im Kreißsaal der UFK Rostock zwischen 2010-2015, ein Kollektiv erstellt werden, welches dem zuvor beschriebenen kritischen Zeitabschnitt entspricht. In die weiteren Betrachtungen flossen sowohl Mehrlinge, als auch Aborte, Totgeburten und postnatal verstorbene Kinder ein.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht erfasst wurden dabei Schwangere, die nicht im Kreißsaal registriert wurden, beispielsweise ambulante Fälle. Ausgeschlossen wurden Patientinnen ohne die Diagnose VBS sowie mit EB ab 32+0 SSW.

### 2.1.3 Patientenkollektiv

Für das Untersuchungskollektiv konnten von 17.792 Schwangeren 95 gültige mütterliche Fälle (~0,5 %) ermittelt werden. Davon entfielen 18 auf Gemini-SS. Eine Frau erwartete Drillinge. Im Falle einer Mehrlings-SS wurde allen Feten ein VBS zugeordnet, auch wenn bei einem Geminus die Fruchthöhle möglicherweise noch intakt geblieben war. Eine postnatale Differenzierung des betroffenen Fetus war anhand der vorliegenden Dokumentation in dieser retrospektiven Analyse nicht möglich. Daraus ergibt sich insgesamt für das kindliche Patientenkollektiv eine Anzahl von 115. Abbildung 2 zeigt den Aufbau des Studienkollektivs.

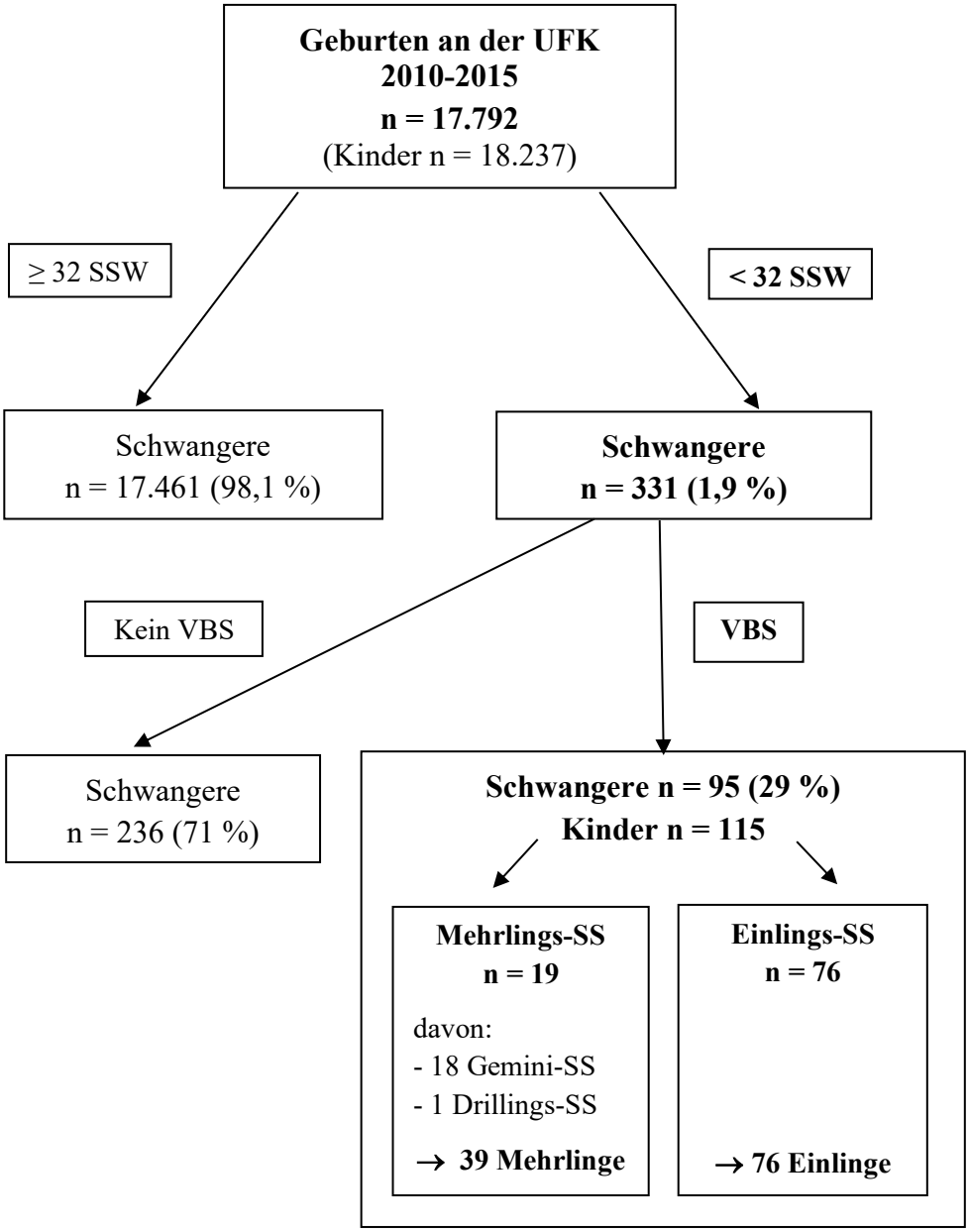



***Abbildung 2: Flussdiagramm für das aufgenommene Studienkollektiv***

## 2.2 Datenerfassung

In den archivierten mütterlichen Patientenakten sind alle Dokumente des Klinikaufenthaltes hinterlegt. Dies beinhaltet den Aufnahmebogen mit anamnestischen Hinweisen und sowie Dokumentationsbögen mit Einträgen zum stationären Verlauf, zur Geburt und Neugeborenem. Die Datengewinnung erfolgte händisch anhand von Patientenakten, welche zum einen im ausgelagerten Archiv in Beselin und zum anderem im hauseigenen Archiv des Klinikums Südstadt gelagert werden. Hinsichtlich der Ergebnisse des Entwicklungstests Bayley II der Kinder konnte die Datenbank der Neonatologie des Klinikum Südstadt verwendet werden. Die Dokumentation der ermittelten Daten erfolgte zunächst mittels einer Exceltabelle.

### 2.2.1 Ermittelte Variablen

***Tabelle 7: ermittelte Variablen***

| kindliche Parameter | schwangerschaftsassoziierte Parameter | mütterliche Parameter |
|---|---|---|
| Nabelschnurarterien-pH | *GA zum Zeitpunkt des BS* | Alter der Mutter bei EB |
| 5-Minuten-APGAR | Latenzzeit (metrisch) | Nikotinabusus in der SS |
| Lungenhypoplasie | GA zum Zeitpunkt der Geburt | Parität |
| Atemnotsyndrom | *verbliebene Fruchtwassermenge* | |
| *Bronchopulmonale Dysplasie* | *grünes Fruchtwasser* | |
| Sepsis | Vaginaler / Cervixabstrich | |
| Intrakranielle Blutung | intrauterine Infektion | |
| Überleben | Lungenreifeinduktion | |
| Bayley Scales of Infant Development: MDI | Tokolyse | |
| Bayley Scales of Infant Development: PDI | antibiotische Therapie | |
| Geschlecht | Einlings-/ Mehrlings-SS | |

(kursiv markierte Parameter wurden später nicht in die Regressionsmodelle aufgenommen; MDI=Mental Development Index, PDI= Psychomotor Development Index)

Die primäre Auswahl der zu berücksichtigenden Variablen erfolgte anhand von in der Literatur vorbeschriebenen Aspekten hinsichtlich möglicher Risikofaktoren, klinischer Diagnostik und Therapiestrategien sowie kindlichen Beeinträchtigungen. Die Tabelle 7 stellt die ermittelten Variablen dar. Die kursiv dargestellten Parameter wurden nicht in die Regressionsmodelle implementiert und wurden darum auch im Diskussionsteil nicht weiter genannt.

## 2.2.2 Variablendefinition und –beschreibung

Zur genaueren Nachvollziehbarkeit folgen in diesem Abschnitt die Variablendefinition sowie weitere Erläuterungen zu den implizierten Fallzahlen. Die für die weitere Auswertung erforderlichen Diagnosen und Zahlenwerte wurden vornehmlich aus den jeweiligen mütterlichen und kindlichen Arztbriefen, vereinzelt auch speziellen Befundberichten oder Datenbanken entnommen.

### 2.2.2.1 Kindliche Parameter

#### 2.2.2.1.1 Nabelschnurarterien-pH

Der NA-pH wird unmittelbar nach der Geburt des Kindes entnommen und in der Blutgasanalyse bestimmt. Werte < 7,00 entsprechen dabei einer schweren Azidose [50]. Entsprechend der Literatur finden sich gängige Einteilungen für den NA-pH: < 7,00; 7,00-7,09; 7,1-7,19; ≥ 7,2 [65].

In die Analyse flossen ausschließlich Werte lebend geborener Neonaten ein, einschließlich postnatal Verstorbener. Für Totgeburten und Aborte lagen keine Werte für den Parameter vor.

#### 2.2.2.1.2 5-Minuten-APGAR

Der von Virginia Apgar entwickelte Score dient zur Beurteilung der Lebensfrische eines Neugeborenen. Er wird nach der 1., der 5. und der 10. Lebensminute bestimmt, wobei dem 5-Minuten-Apgar scheinbar eine besondere Bedeutung als möglicher Vorhersagewert zugesprochen wird. Insgesamt wird die Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität und Morbidität jedoch kontrovers diskutiert [115]. Zur Beurteilung kommen Hautkolorit, Puls, Reflexe (Grimassieren/Schreien), Muskeltonus und Respiration. Jedes Kriterium kann mit 0 bis 2 Punkten bewertet werden, sodass in der Summe ein Maximalwert von 10 erreicht werden kann [10]. Ein niedriger 5´-APGAR-Wert (0-3) geht laut einer großen Studie schottischer Wissenschaftler mit einer deutlich erhöhten neonatalen sowie infantilen Mortalität einher. Ein geringerer Zusammenhang konnte auch bei einer milden Depression (APGAR-Wert: 4-6), im Vergleich mit Normalwerten (7-10) gesehen werden [64, 75].

Der 5´-APGAR wurde postnatal von den Neonatologen des Klinikums Südstadt nach publizierter Methodik erhoben [10].

#### 2.2.2.1.3 Lungenhypoplasie

Die Lungenhypoplasie weist eine hohe Mortalitätsrate auf und beschreibt eine Minderentwicklung der Lungen mit reduzierter Organgröße und resultierender Funktionsstörung. Ursächlich ist eine Störung in der Embryonalentwicklung (vor der 24.SSW) unter anderem in Folge anhaltenden FW-Mangels nach VBS, bei einer angeborenen Zwerchfellhernie oder aufgrund einer Nierenfehlbildung. Diagnostiziert wird das erniedrigte Lungenvolumen mittels radiologischer Verfahren. Der pathologisch-anatomische Befund zeigt ein niedriges Verhältnis zwischen Lungen-/ und Körpergewicht sowie eine verminderte Alveolardichte [88].

Nicht einbezogen wurden jene Fälle ante- oder subpartu verstorbener Feten, ohne vorliegenden Hinweis auf eine Lungenhypoplasie. Ebenso nicht berücksichtigt wurden bspw. postnatal verstorbene Kinder bei zurückhaltendem Vorgehen der Pädiater aufgrund infauster Diagnose bei Vorliegen eines zu geringem, derzeit nicht mit dem Leben zu vereinbarendem GAs. Eingeschlossen wurden Fälle mit der Diagnose der Lungenhypoplasie im Entlassungsbrief, als auch die Verdachtsfälle, welche als solche ebenso im Arztbrief Erwähnung fanden.

#### 2.2.2.1.4 Atemnotsyndrom

Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen ist eine Atemstörung mit klinischen sowie radiologischen Zeichen und kann aufgrund der Unreife der Lunge, einer Infektion oder anderen Ursachen auftreten. Es wird anhand röntgenologischer Kriterien in 4 Grade unterteilt, wobei Grad 4 der schwersten Ausprägung entspricht. Die Einteilung erfolgte entsprechend publizierter Methodik durch die behandelnden Neonatologen bzw. Radiologen [41].

Es wurde für die Studie die im stationären Verlauf schwerste aufgetretene Form, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, berücksichtigt. Den vorliegenden Entlassungsbriefen waren gelegentlich Angaben, wie bspw. „Grad I bis II“ zu entnehmen. Diese Patienten wurden in den jeweils höheren Schweregrad eingruppiert. Der Ausprägung „kein ANS“ wurde zur weiteren Berechnung der Wert „0“ und dem jeweiligen Grad der entsprechende Zahlenwert (ANS Grad I = 1) zugeordnet.
Ausgenommen wurden Datensätze von Kindern, die ante- oder subpartu verstarben. Des Weiteren fanden Fälle keine Berücksichtigung, bei denen ein akutes respiratorisches Versagen mit mangelnden Vitalitätszeichen noch während der Erstversorgung im Kreißsaal vorlag. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen es aufgrund einer infausten Prognose, bspw. bedingt durch ein geringes GA vor Erreichen der Lebensfähigkeit sowie nach Abortinduktion, zu einem zurückhaltenden Vorgehen der Pädiater kam.

#### 2.2.2.1.5 Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD ist eine chronische Lungenerkrankung Neugeborener aufgrund von prä- und postnataler pulmonaler Inflammation (z. B. CA), nach einer Beatmung (durch ein Barotrauma und Sauerstofftoxizität), einer Störung der Lungenentwicklung (bedingt durch die FG) bei extrauteriner relativer Hyperoxie sowie weiterer pathogenetischer Faktoren. Die Folge sind die Zerstörung des Lungengewebes mit fibrotischen Veränderungen bzw. die Rarefizierung der Alveolen. Per Definition ist die Diagnose BPD nicht vor dem 28. Lebenstag zu stellen. Neben einer persistierenden Atemstörung werden im Röntgenbild der Lunge typische Merkmale, (wie eine streifige retikuläre Zeichnung sowie Bereiche mit Überblähungen und Atelektasen), deutlich. Vornehmlich bis in das frühe Erwachsenenalter können je nach Altersstufe pulmonale Probleme, wie Respirationsstörungen aufgrund eines verminderten Residualvolumens, hospitalisierungspflichtige Infekte, hyperreagible Atemwege sowie Asthma auftreten [67].

Die Diagnose der BPD wurde dem jeweiligen Arztbrief des Kindes entnommen. Frühzeitig postnatal, vor dem Entstehen der Erkrankung, ggf. auch vor dem Zeitpunkt einer möglichen Diagnosestellung (vor dem 28. Lebenstags) verstorbene Kinder wurden im Kollektiv nicht eingeschlossen. Kinder bei denen eine BPD womöglich erst nach Abschluss des stationären Aufenthaltes in der Neonatologie am Klinikum Südstadt diagnostiziert wurde, beispielsweise nach Verlegung in ein anderes Klinikum, konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

#### 2.2.2.1.6 Sepsis

Zur neonatalen Sepsis besteht keine international gültige Definition. Laut 2019 publizierter AWMF-Leitlinie für „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ kommt es „pathophysiologisch bei einer invasiven bakteriellen Infektion des Neugeborenen zur Proliferation von Bakterien mit konsekutiver Inflammation in üblicherweise sterilen Kompartimenten des Körpers (z.B. Blut, Liquor)“. Jedoch auch ohne Erregernachweis kann eine Sepsis vorliegen. Die Diagnose kann anhand von Laborparametern des Blutes (z.B. IL-6, IL-8, CRP, I/T-Quotient, Base Excess und Glucose) und klinischer Symptomatik (u. a. Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemstörungen, kapilläre Füllungszeit, Hautkolorit, Apathie, Sauerstoffbedarf) gestellt werden, welches eine antibiotische Therapie von mindestens 5 Tagen nach sich zieht [139].

Bezüglich einer Sepsis wurden die Patienten inkludiert, bei denen diese schwerste Form einer Infektion während des stationären Aufenthalts diagnostiziert und im Arztbrief als solche formuliert wurde. Dabei erfolgte keine Unterscheidung hinsichtlich des Zeitpunktes des Auftretens (early- oder late-onset Sepsis bzw. nosokomiale Infektion). Nicht berücksichtigt wurden Aborte und subpartal verstorbene Kinder, bei denen keine weitere Diagnostik und somit keine Diagnosestellung erfolgte.

#### 2.2.2.1.7 intrakranielle Blutung

Intrakranielle Blutungen können in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Lokalisation zu anhaltenden mentalen und neuromotorischen Störungen, zur Entwicklungsverzögerung sowie zum Tod führen. Die Ursache ist dabei individuell und im Zusammenhang komplexer Risikofaktoren zu betrachten [123].
Die Diagnostik erfolgt sonografisch und wurde laut publizierter Methodik erhoben. Dabei sind 4 Grade zunehmender Ausprägung zu unterscheiden, wovon Grad III und IV als eine schwere Form der Hirnblutung gelten [33, 34, 123].

Erfasst wurden die sonographischen Befunde bis zur Entlassung unabhängig vom Zeitpunkt der Erstbeobachtung beziehungsweise des Auftretens. Dabei floss jeweils die schwerste, im stationären Verlauf beschriebene Ausprägung ein. Das Merkmal „keine intrakranielle Blutung“ wurde mit dem Zahlenwert „0“ bewertet. Im Weiteren entsprechen die gewählten Zahlenniveaus dem Grad der Blutung. Ausgeschlossen wurden Aborte, unmittelbar nach der Geburt verstorbene Kinder ohne hirnsonographischen Befund bzw. ohne gesicherte Information über das Vorliegen einer Hirnblutung.

#### 2.2.2.1.8 Überleben des Kindes

Diese Variable bezieht sich neben prä-, intra- und unmittelbar postpartalem Überleben auf den Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung von der neonatalen Intensivstation und konnte aus dem mütterlichen bzw. kindlichen Entlassungsbrief entnommen werden. Im späteren Verlauf verstorbene Kinder konnten nicht erfasst werden.

#### 2.2.2.1.9 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)

Dies stellt ein standardisiertes Testverfahren zur Ermittlung der kindlichen Entwicklung nach 2 Lebensjahren dar und differenziert dabei mentale und motorische Fähigkeiten. Der sogenannte „Power-Test“ ist stark von der tagesaktuellen Motivation des Kindes abhängig. Es liegt dabei ein Testbogen mit einem standardisierten Ablauf vor, welcher jedoch auch eine flexible Handhabung ermöglicht. Ermittelt wird schließlich ein Rohwert mit dem in Abhängigkeit vom korrigierten Alter des Kindes, d.h. das Alter ausgehend vom in der Schwangerschaft errechneten Geburtstermin, ein Indexwert (MDI = Mental Development Index, PDI = Psychomotor Development Index) bestimmt wird. Dieser umfasst Werte zwischen 50-150. Hinsichtlich der Interpretation liegen die Mittelwerte für MDI und PDI bei 100 mit einer Standardabweichung von 15. Ein Indexwert über 115 spricht für eine überdurchschnittlich gute Leistung, Werte unter 85 markieren einen unterdurchschnittlichen Bereich, Werte unter 70 sprechen für deutlich unterdurchschnittliche Fähigkeiten. Mit Hilfe des Rohwertes kann weiterhin ein kognitives bzw. motorisches Entwicklungsalter zugeordnet und mit dem korrigierten Alter verglichen und ggf. Maßnahmen, wie bspw. Frühförderung fortgeführt oder eingeleitet werden [17].

Dieser Entwicklungstest findet am Klinikum Südstadt in der Frühgeborenensprechstunde für Kinder mit Geburt in einem GA von < 32 SSW, einem Geburtsgewicht < 1500 g, Asphyxie und Hypothermiebehandlung statt. Somit entfällt unser gewähltes Patientenkollektiv auf mindestens eines der genannten Kriterien. Der Entwicklungstest wurde in den Jahren 2010 und 2011 zum kalendarischen Alter von etwa 24 Monaten und von 2012 bis 2015 im korrigierten Alter von 24 Monaten durchgeführt und in eine hauseigene Datenbank eingepflegt. Diese stand für die Ermittlung der jeweiligen Indexwerte der Kinder im Patientenkollektiv zur Verfügung.
Indexwerte, welche als < 50 ausgegeben waren, sind in dieser Analyse in den Bereich 50 eingeflossen, da es lediglich einen Indexbereich zwischen 50-150 gibt und damit keine genaueren Wertangaben im Bereich < 50 vorliegen können.
Die Differenz der eingeschlossenen zur maximal möglichen Fallzahl, ergibt sich u. a. aus der Anzahl der bis vor Testbeginn verstorbenen Kinder. Weiterhin begründet sich die Zahl in anderen möglichen Faktoren, wie z.B. einer Weiterbetreuung und ggf. Testung am Heimatort/durch den Hauskinderarzt oder Tod des Kindes nach Entlassung aus dem Klinikum. Denkbar wäre auch ein Wegzug oder eine Ablehnung des Testverfahrens durch die Sorgeberechtigten.

#### 2.2.2.1.10 Geschlecht

Das Geschlecht wurde dem Arztbrief der Mutter bzw. des Kindes entnommen. Ausgenommen waren Aborte oder Totgeburten ohne dokumentierte Angaben hinsichtlich dieser Merkmalsausprägung.

### 2.2.2.2 Schwangerschaftsassoziierte Parameter

#### 2.2.2.2.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Das GA entspricht dem kindlichen Reifealter. Der Zeitpunkt des Blasensprunges in der SS wurde aus dem jeweiligen mütterlichen Arztbrief bzw. der Patientenakte entnommen. Bei vorzeitigem Blasensprung bei einer Mehrlingsmutter erfolgte die Zuordnung dieser Merkmalsausprägung zu allen Feten, auch wenn nur einer von Ihnen betroffen war. Das GA wird aus pragmatischen Gründen zur weiteren statistischen Auswertung und in der grafischen Darstellung zunächst in Tagen angegeben.

#### 2.2.2.2.2 Latenzzeit

Die Latenzzeit gibt die Zeitspanne zwischen dem BS und der Entbindung an und wurde anhand der Dokumentationen in der Patientenakte der Mutter errechnet. Die Angabe erfolgt hier in Tagen, ein VBS mit einer Latenz von weniger als 24 Stunden wurde als 0 Tage gewertet.

#### 2.2.2.2.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt

Das GA zum Zeitpunkt der Entbindung war stets in den Arztbriefen dokumentiert. Es konnten dementsprechend alle Datensätze des erhobenen Patientenkollektivs berücksichtigt werden, inklusive der intrauterin verstorbenen Kinder, deren Todestag als Tag der EB gewertet wurde. Für die weiteren Berechnungen erfolgte, die Angabe des GAs, nicht wie im klinischen Alltag üblich, in SSW, sondern in Tagen.

#### 2.2.2.2.4 Verbliebene Fruchtwassermenge

Die normale FW-Menge schwankt in Abhängigkeit der SSW. Sie wird sonographisch, bspw. mittels des AFI (Amniotic Fluid Index) in bestimmt [80]. Differiert dieser Wert nun von der Norm, so kann ein Anhydramnion (stark vermindertes/ fehlendes FW) von einem Oligohydramnion (vermindertes FW) und Polyhdramnion (vermehrtes FW) unterschieden werden. Nach einem BS kann die FW-Menge zunächst noch normal oder vermehrt sein und erst nach einiger Zeit über ein Oligo- bis in ein Anhydramnion übergehen. Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der verbliebenen FW-Menge bietet die vertikale Messung des größten FW-Depots (SDP-single deepest pocket) [89]. Die sonographische FW-Bestimmung ist aufgrund der Untersucher- und Methodenabhängigkeit als subjektive Messgröße zu titulieren.

Zur Datengewinnung wurden die sonographischen Befundberichte der Spezialambulanz sowie die Dokumentationen im Arztbrief bzw. in der Patientenakte herangezogen und dem der Mutter zugehörigem Fetus zugeordnet. Auch in Bezug auf die FW-Menge kam es bei Mehrlingen zu keiner gezielten Zuordnung dieser Merkmalsausprägung. Allen Mehrlingen wurde der gleiche pathogene Befund zugewiesen.

#### 2.2.2.2.5 Grünes Fruchtwasser

Die Beurteilung der FW-Farbe, -Menge, -Beschaffenheit und des -Geruchs kann bereits hinweisgebend für z. B. eine beginnende CA (grünlich, fötides FW) oder andere drohende Komplikationen sein [59, 94, 97]. Die Charakterisierung der Parameter unterliegt jedoch einer gewissen Subjektivität des Untersuchers.

Im stationären Verlauf werden Amnionabgang und gegebenenfalls auch die FW-Farbe in der Patientenakte vermerkt. In der weiteren Betrachtung erfolgte bei mangelnder Dokumentation der FW-Farbe bei Amnionabgang die Gleichsetzung mit einem Normalbefund. Hinsichtlich gültig ermittelter Mehrlings-SS wurde für jeden einzelnen der Feten die gleiche Eigenschaft gewertet.

#### 2.2.2.2.6 Vaginaler/ Cervixabstrich

Jedem Fetus wurde der mikrobiologische Befund des vaginalen/Cervixabstrichs der Mutter, aus dem Zeitraum des Latenzintervalls zugeordnet. Befunde ambulant vorgenommener Abstriche fanden hier keine Berücksichtigung.

#### 2.2.2.2.7 Intrauterine Infektion

Hinsichtlich der intrauterinen Infektion wurden zur Analyse ausschließlich Fälle mit histologisch nachgewiesener CA, Plazentitis oder Funikulitis (akut, subakut, chronisch) einbezogen, unabhängig von klinischer Symptomfreiheit, von Verdachtsfällen oder Manifestationen eines AIS. Die Zuordnung der pathogenen Ausprägung erfolgte bei Mehrlings-SS an alle Kinder gleichförmig.
Ausgenommen waren jene Fälle, deren Plazenten keiner histologischen Begutachtung zugeführt worden waren bzw. für die keine hinreichende Datengrundlage vorlag.

#### 2.2.2.2.8 Lungenreifeinduktion

Als LRI wird die Gabe von Glukokortikoiden bei einer drohenden FG bezeichnet. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung“ (Gültigkeit bis 2015) wird auf Grundlage des National Institutes of Health (USA) zwischen 24 SSW und 32 SSW (ggf. 34 SSW) die 2-malige Gabe von Betamethason 12 mg i. m. im Abstand von 24 h empfohlen, insofern kein manifestes AIS vorliegt [15].

Die LRI wurde ihrem Zeitpunkt entsprechend in der mütterlichen Patientenakte dokumentiert und erfolgte an der UFK mit Celestan®. Ursächlich für eine einmalige Applikation und damit unvollständige LRI könnte ein sehr kurzes Latenzintervall, < 24 h, zwischen BS und Geburt sein. Eine fehlende LRI ist u.a. durch ein zu geringes GA (< 24 SSW) der Feten, eine mögliche Therapieverweigerung der Mutter oder andere unbekannte Ursache bedingt sein.

#### 2.2.2.2.9 Tokolyse

Laut der zum Zeitpunkt der stationären Behandlung der Patientinnen gültigen Leitlinie „Empfehlung zum Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung“ der DGGG bzw. AWMF, welche 2015 ihre Gültigkeit verloren hat (ab Februar 2020 als S2k Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ (015/025) Version 1.1 ausgewiesen), wurde eine Tokolyse ab einer SSW von > 24+0 (> 168 d) mit dem Ziel des Abschlusses der LRI empfohlen. Für den Zeitraum > 20+0 bis < 24+0 SSW lagen keine ausreichenden Daten vor, sodass keine ausdrückliche Empfehlung ausgesprochen wurde. Für < 20+0 SSW sollte laut Leitlinie keine Tokolyse erfolgen. Bei Vorliegen eines manifesten AIS bei < 23+0 SSW war zudem eine Beendigung der SS anzustreben [15].

Die tokolytische Therapie fand sich in der Patientenakte dokumentiert wieder und wurde dem entsprechenden Fetus zugeordnet. Keine Tokolyse erfolgte der Leitlinie entsprechend bei zu geringem GA der Feten oder bspw. bei klinisch manifestem AIS.

#### 2.2.2.2.10 Antibiose

Die antibiotische Therapie wurde laut bis 2015 gültiger Leitlinie für > 24+0 SSW empfohlen und zwischen > 20+0 bis < 24+0 SSW zunächst, aufgrund des Mangels an wissenschaftlichen Erkenntnissen, nur befürwortet. Für ein GA < 20 SSW bestand keine hinreichende Datenlage [15].

Die jeweiligen Angaben zu den Antibiotikatherapien fanden sich in den Verlaufskurven des stationären Aufenthaltes. Dabei kann neben keiner Therapiezuführung, eine Monotherapie oder auch eine Kombination oder Wechsel verschiedener Präparate vorgenommen worden sein.

#### 2.2.2.2.11 Einlings-/Mehrlingsschwangerschaft

Jedem Fetus wurde der Status Einling oder Mehrling entsprechend der vorliegenden Dokumentationen zugeordnet. Eine weitere Kategorisierung der Mehrlinge bezüglich eines Zwillings- oder Drillings-Status´ erfolgte mangels Fallzahlen nicht.

### 2.2.2.3 Mütterliche Parameter

#### 2.2.2.3.1 Alter der Mutter bei Entbindung

Hinsichtlich des mütterlichen Alters wurden volle Lebensjahre zum Zeitpunkt der Entbindung berücksichtigt. Für jeden einzelnen Fetus wurde das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung bestimmt. Das Alter einer Zwillingsmutter floss damit doppelt, das Alter einer Drillingsmutter dreifach in die Analyse ein.

#### 2.2.2.3.2 Nikotinabusus während der Schwangerschaft

In den vorliegenden Anamnesebögen des Kreißsaals konnten Angaben zum Nikotinkonsum recherchiert werden. Als positiver Abusus wurde der aktive Nikotinkonsum gewertet, ein möglicher passiver Konsum wurde nicht erfasst und ist somit nicht auszuschließen.

#### 2.2.2.3.3 Parität

Angaben zur Parität fanden sich in den Kreißsaaldokumenten. Jedem Fetus wurde das Merkmal einer Erst- bzw. Mehrgebärenden (mindestens eine vorangehende Geburt) Mutter zugeordnet.

## 2.3 Datenverarbeitung

Für die weitere Analyse wurde das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 25 und 27) verwendet. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn M. Sc. Frank Weber, Mitarbeiter des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altenforschung (IBIMA), Arbeitsbereich Biostatistik an der Universitätsmedizin Rostock.

### 2.3.1 Konzipierung der Regressionsmodelle

Mit Hilfe von Regressionsanalysen sollte ein Modell konzipiert werden, welches erlaubt, einflussnehmende Variablen zu detektieren und einen, möglichst auf die Grundgesamtheit übertragbaren Schätzwert für das kindliche Outcome vorherzusagen. Aufgrund möglicher zufälliger Effekte bei Mehrlings-SS sind gemischte Regressionsmodelle präferiert worden. Hierbei dient eine „Patientennummer der Mutter“, welche jedem Fetus zugeordnet und somit bei Mehrlingen doppelt bzw. dreifach im Datensatz aufgelistet ist, als Variable für die zufälligen Effekte.

Die metrisch skalierten Zielvariablen konnten, wie im Folgenden deskriptiven Teil beschrieben, belassen und mittels des gemischten linearen Regressionsmodels analysiert werden. Für die kategorialen, ordinalskalierten Zielvariablen hingegen, war eine weitere binäre Kategorisierung notwendig, wonach vornehmlich das gemischte binär logistische Regressionsmodell zur Anwendung kam. In Bezug auf einige Zielvariablen kam es in den Modellen zu numerischen Problemen, woraufhin verschiedene Einflussvariablen oder zufällige Effekte nicht mehr berücksichtigt werden konnten. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt, Werte $p < 0{,}05$ gelten folglich als signifikant.

Um möglichst aussagekräftige Regressionsmodelle zu erhalten, muss die Zielvariable hinreichend umfassend durch die Einflussvariablen beschrieben werden können. Zudem bedarf es eines gewissen Verhältnisses zwischen implizierter Fallzahl und der Anzahl unabhängiger Variablen. Es gilt die Variablenanzahl zu limitieren. Ziel war es, Variablen mit möglichst vollständig dokumentierten Werten zu wählen, jedoch standen vor allem die medizinischen und für den klinischen Alltag relevanten Aspekte im Vordergrund. Zunächst wurden im Regressionsmodell nur besonders relevant erscheinende Einflussvariablen als „Auswahl 1“ berücksichtigt. In einer nachfolgenden Analyse sollen zusätzlich weitere Variablen in das Modell eingefügt werden („Auswahl 2“), um auch hier einen möglichen Effekt detektieren zu können (Tabelle 8).
Als relativer Vergleichswert der beiden entstandenen Regressionsmodelle der Auswahl 1 und 2 dient das Akaike-Informationskriterium (AIC). Dieser Wert ist in dem Modell, welches die Zielvariable besser erklärt, niedriger. Dabei ermöglicht es den Vergleich zwischen Modellen mit unterschiedlich erklärenden Variablen.

### 2.3.2 Einflussvariablen

***Tabelle 8: Einflussvariablen der Regressionsmodelle***

| Schritte der Analyse | Einflussvariablen |
|---|---|
| **Auswahl 1:** | • Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt |
| | • Latenzzeit |
| | • Einling/Mehrling |
| | • Lungenreifeinduktion |
| | • Antibiotikagabe |
| | • Tokolyse |
| | • Standortflora im vaginalen- / Cervixabstrich |
| | • histologisch gesicherte intrauterine Infektion |
| | • Geschlecht des Kindes |
| **Auswahl 2: (= Auswahl 1 + …)** | • Mütterliches Alter bei der Entbindung |
| | • Parität |
| | • Nikotinabusus in der Schwangerschaft |

Mit zunehmender Anzahl unvollständig dokumentierter Variablen kommt es im Regressionsmodell zu einer Minderung der eingeschlossenen Datensätze. Die weitere Selektion bzw. Reduktion der ursprünglichen Variablenauswahl erfolgte nach Aspekten wie klinischer Relevanz, Anzahl dokumentierter Beobachtungen oder Objektivität der Beurteilbarkeit sowie Untersucher(un)abhängigkeit der Ausprägungen. Darüber hinaus dürfen die Einflussvariablen untereinander keine lineare Abhängigkeit aufweisen.

Damit wurden die Variablen „Bronchopulmonale Dysplasie“, „grünes Fruchtwasser“, „verbliebene Fruchtwassermenge“ und „Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprunges“ eliminiert. Die resultierende Auswahl ist aus der Tabelle 8 zu entnehmen.

### 2.3.3 Zielvariablen

Bezüglich des Outcomes fiel die Wahl auf die in der Tabelle 9 dargestellten Variablen.

***Tabelle 9: Zielvariablen der Regressionsmodelle***

| **Einteilung** | **Zielvariablen beim Kind** |
|---|---|
| **1) Survival**: | • Überleben des Kindes |
| **2) Kurzfristige Parameter:** | • Nabelschnurarterien-pH |
| | • 5-Minuten-APGAR |
| **3) Mittelfristige Parameter:** | • Schwere neonatale Komplikationen: ANS 3.-4.Grades/ IVH 3.-4.Grades/ Sepsis/ Lungenhypoplasie |
| **4) Längerfristige Parameter**: | • MDI |
| | • PDI |

### 2.3.4 Umgang mit fehlenden Werten

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, konnten nicht in jedem Fall für die gewünschten Variablen Werte ermittelt werden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt und mindern somit die eingeschlossene Fallzahl für die entsprechende Zielvariable (siehe 3.1 univariate deskriptive Datenanalyse, S 35). Durch das Statistikprogramm SPSS erfolgt bei der Modellerstellung automatisch die Eliminierung der Datensätze jener Patienten mit fehlenden Werten aus den Regressionsmodellen. Die durch einen Ausschluss (oder Ersetzen) fehlender Werte resultierenden Parameterschätzungen können verzerrt sein.

# 3 Ergebnisse

Zunächst erfolgt hier die Bearbeitung und Darstellung aller primär in Betracht gekommenen Variablen mittels deskriptiver Verfahren wie Histogramme (für metrische Variablen) und oder Säulendiagramme (für kategorielle Variablen), um einen Überblick über das Kollektiv anschaulich darzustellen. Zusätzlich werden Mittelwert und Standardabweichung als etablierte Maßzahlen bei metrisch skalierten Variablen angegeben. Da diese jedoch nur bei einer Normalverteilung hilfreich sind, werden Median, 1. und 3. Quartil ebenfalls mit aufgeführt. In Bezug auf die kategorialen Variablen kommen vor allem die Häufigkeiten zur Auflistung, im Falle ordinaler Skalierung ebenfalls Median, 1. sowie 3. Quartil.

Im nachfolgenden Schritt werden Variablen, die aufgrund numerischer Probleme oder aufgrund einer linearen Abhängigkeit nicht in die Regressionsmodelle aufgenommen werden konnten, bivariat deskriptiv betrachtet.

## 3.1 Univariate deskriptive Datenanalyse

### 3.1.1 Kindliche Parameter

#### 3.1.1.1 Nabelschnurarterien-pH

Es ergeben sich bezüglich des NA-pH´s 105 gültige Fälle. Der errechnete Mittelwert liegt bei 7,33 (Standardabweichung 0,82).

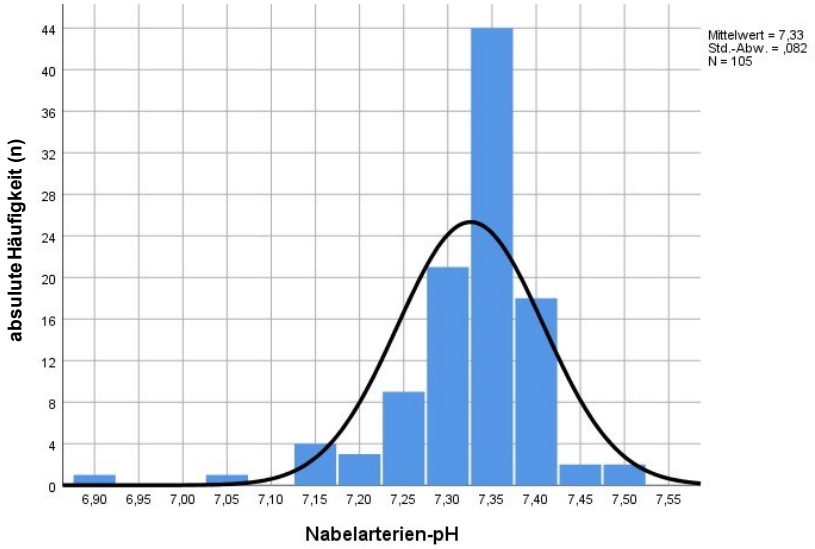



***Abbildung 3: absolute Häufigkeiten zum NA-pH mit geschätzter Normalverteilungskurve***

Der Median, welcher die in einer Rangliste geordneten Messreihe hälftig teilt, nimmt im vorliegenden Kollektiv einen Wert von 7,34 an und weicht damit nur gering vom Mittelwert ab. Auch die Angabe von Quartilen ist bei ordinalskalierten Variablen üblich und dient ebenfalls als Lagemaß. Dabei werden die Merkmalsausprägungen ebenfalls nach Größe sortiert und in vier gleich große Gruppen aufgeteilt. Das 1. Quartil zeigt die 25. Perzentile (25%-Grenze) an und das 3. Quartil markiert die 75. Perzentile (75%-Grenze). Zwischen 1. und 3. Quartil liegen 50 % der Werte. Das 1. Quartil liegt hier bei einem Wert von 7,29 und das 3. Quartil bei 7,37. Das bedeutet gleichzeitig, dass ca. 50 % der betrachteten Fälle einen Wert zwischen 7,29 und 7,37 annehmen. Im bearbeiteten Kollektiv liegt das Minimum des NA-pH´s bei 6,90 (Maximum 7,51). Ein NA-pH < 7,20 bestand bei insgesamt 6 (5,7 %) der Frühgeborenen. 3 (2,9 %; 3/105) von Ihnen wiesen einen NA-pH < 7,15 und somit mindestens eine fortgeschrittene Azidose auf. Davon war einer (1%; 1/105) von einer schweren Azidose mit einem NA-pH < 7,00 betroffen. In Abbildung 3 wurde die Häufigkeitsverteilung darstellt.

### 3.1.1.2 5-Minuten-APGAR

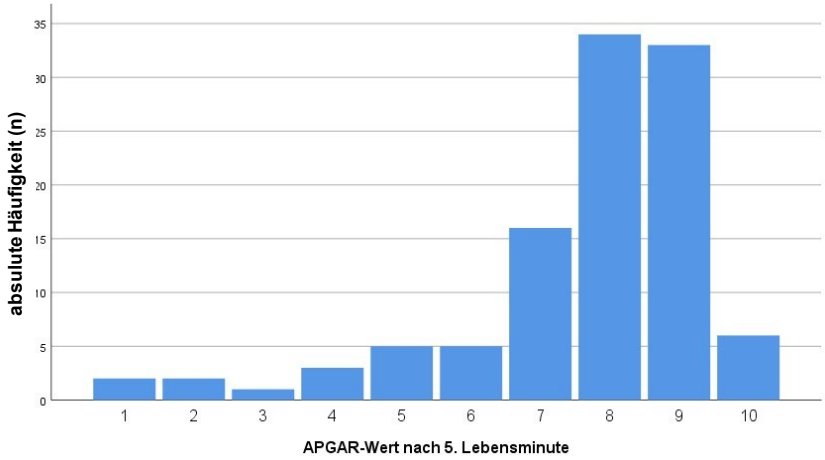



***Abbildung 4: absolute Häufigkeiten zum 5-Minuten-APGAR-Wert***

Im Durchschnitt erreichten die 107 eingeschlossenen Neugeborenen einen Wert von 7,64 (Standardabweichung 1,86). Der Median wurde mit 8,00 errechnet. Aus dem dargestellten Säulendiagramm (Abbildung 4) geht ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen ab einen APGAR-Wert von 7 hervor, welches einer guten Adaptation entspricht. Etwa 50 % des Patientenkollektivs erreichten Werte zwischen 7 (1. Quartil) und 9 (3. Quartil). An 68 % (n = 73) der Neonaten wurde ein APGAR-Wert > 7, an 83,2 % (n = 89) ein Wert > 6 vergeben. Eine starke Depression (Werte 0-3) hingegen wiesen 4,7 % (n = 5) auf.

### 3.1.1.3 Lungenhypoplasie

10 von 107, als gültig festgelegten Patienten wurden einer Lungenhypoplasie zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 9,3 %. In 8 Fällen bestand die Diagnose, in 2 Fällen der Verdacht auf diese Erkrankung. Bei 90,7 % (n = 97) der Kinder konnte keine Lungenhypoplasie ermittelt werden.

### 3.1.1.4 Atemnotsyndrom (ANS)

Lediglich 9 (9 %) der 100 einbezogenen Neonaten wiesen kein ANS auf. 91 (91 %) Datensätzen hingegen, konnte diese Diagnose entnommen werden.
In 14 Fällen (14 %) wurde der Grad des ANS nicht weiter spezifiziert und aufgrund dessen in dieser Arbeit gesondert dargestellt. Am häufigsten mit 37 % (n = 37) lag ein ANS (bis) II. Grades vor. In sinkender Fallzahl wurde der Grad III mit 20 % (n = 20), gefolgt von Grad I mit 11 % (n = 11) und schließlich Grad IV mit 9 % (n = 9) diagnostiziert. Die Abbildung 5 veranschaulicht die Verteilung im Kollektiv. Betrachtet man lediglich die Fälle ohne ANS sowie diejenigen mit Gradzuordnung, ausgenommen also jene, welche unspezifisch mit der Diagnose ANS definiert wurden, so ergibt sich aus den 86 noch gültigen Fällen ein Median sowie das 1. Quartil von 2,0. Das 3. Quartil beträgt 3,0. Auf Grundlage dieser Betrachtungsweise mit einer resultierenden reduzierten Fallzahl ergeben sich bei gleichen absoluten Häufigkeiten, hinsichtlich der relativen Häufigkeiten veränderte Werte: 10,5 % (n = 9) für kein ANS, 12,8 % (n = 11) für ANS Grad I, 43 % (n = 37) Grad II, 23,3 % (n = 20) Grad III und 10,5 % (n = 9) für Grad IV. 66,3 % (n = 57) der Neonaten hatten kein, beziehungsweise ein leichtgradiges ANS (bis 2. Grades). Ein schweres ANS (3. und 4. Grades) konnten 33,7 % (n = 29) zugeordnet werden.

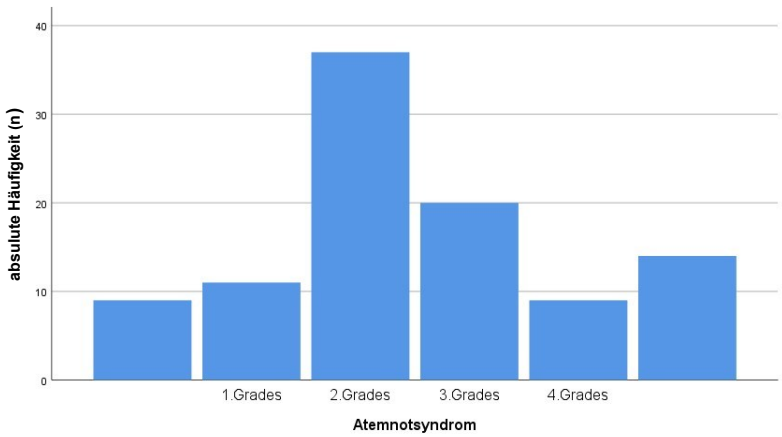



***Abbildung 5: allgemeine (absolute) Häufigkeitsverteilung zum ANS***

### 3.1.1.5 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Es ergibt sich für die BPD eine Anzahl von 103 gültigen Datensätzen. Von einer BPD betroffen waren in unserem Kollektiv 14,6 % (n = 15) der Kinder, folglich waren es 85,4 % (n = 88) nicht.

### 3.1.1.6 Sepsis

Die Fallgruppe beläuft sich hier auf n = 103. Im Studienkollektiv wurden 8 Fälle (7,8 %) einer Sepsis eruiert. 92,2 % (n = 95) der Neonaten waren nicht betroffen.

### 3.1.1.7 Intrakranielle Blutung

Die errechnete Fallzahl beträgt 102. In 73 % (n = 84) lag keine Hirnblutung vor, in 8,7 % (n = 10) eine erstgradige, in 0,9 % (n = 1) eine zweitgradige Blutung. 93,1 % (n = 95) der betrachteten Kinder wiesen somit keine oder nur eine geringgradige Hirnblutung auf. Von einer schwergradigen intrakraniellen Blutung, Grad III (n = 4) und IV (n = 3) hingegen waren 6,9 % (n = 7) betroffen (Abbildung 6). Der Median sowie das 1. und 3. Quartil belaufen sich auf 0,00.

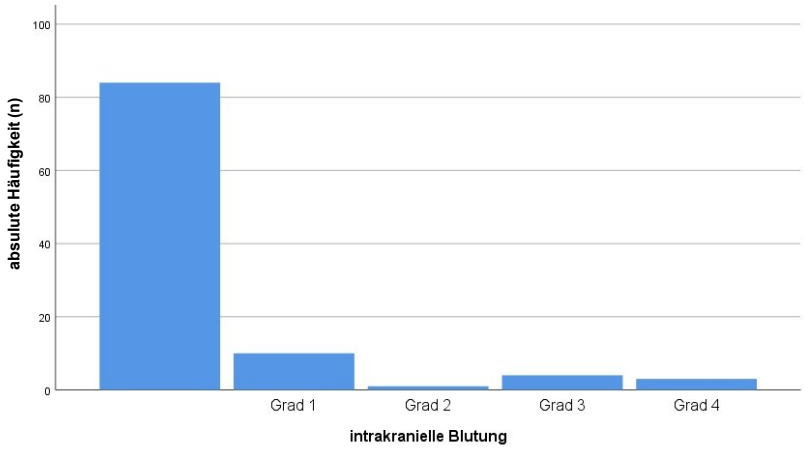



***Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung intrakranieller Blutungen mit Gradeinteilung***

### 3.1.1.8 Überleben des Kindes

Hinsichtlich der Frage nach dem Überleben beläuft sich Fallzahl auf n = 115, von denen 85,2 % (n = 98) als lebend gewertet wurden. Folglich beträgt die Mortalität 14,8 % (n = 17).
Wie in Abbildung 7 aufgezeigt, verstarben 9 Kinder (7,8 %) postnatal während des Klinikaufenthaltes und 8 (7 %) bereits intrauterin (Totgeburten/Aborte). 4 Feten (3,5 %) verstarben spontan intrauterin und 5 (4,3 %) nach einem iatrogenen Abort. Die Diskrepanz zwischen der genannten intrauterinen Todeszahl (n = 8) und der Summe der dargelegten spontanen und induzierten Aborte (n = 9) ergibt sich aus einem Fall eines induzierten Abortes mit postnatal zunächst noch nachweisbaren Lebenszeichen. Dieser induzierte Abort wurde hier als postnatal verstorben gewertet.

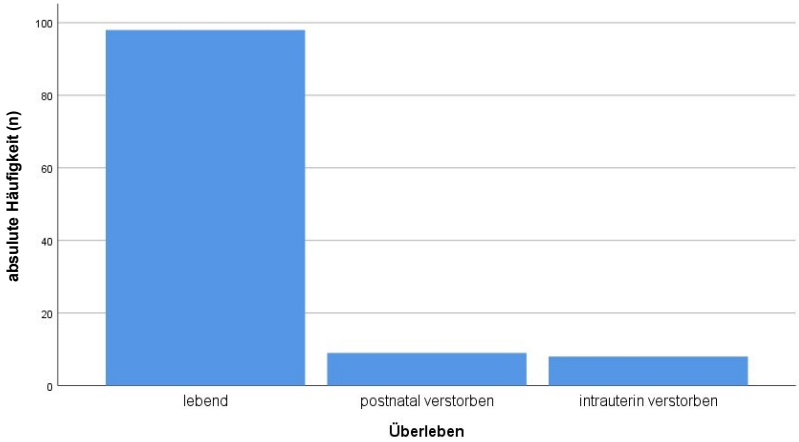



***Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung zum Überleben mit Differenzierung des Todeszeitpunktes***

### 3.1.1.9 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)

#### 3.1.1.9.1 Mental Development Index (MDI)

Insgesamt sind 67 gültige Fälle (58,3 %) von 115 vorliegend. Der Mittelwert des MDI liegt bei 94,36 (Standardabweichung 14,62), der Median bei 96,00, das 1. Quartil bei 88,00, das 3. Quartil bei 104,00. Alle genannten Werte befinden sich innerhalb des Normalbereichs kognitiver Leistung. Bei 20,9 % (n = 14) der Kinder kommen Indexwerte unter 85 vor. Bei 4 Kindern (6,0 %) sind die Leistungen mit Indexwerten < 70 deutlich unterdurchschnittlich. Das Minimum liegt bei 50. Eines (1,5 %) der untersuchten Kinder zeigt eine überdurchschnittliche Leistung von 120, was gleichzeitig dem Maximum in dieser Merkmalsausprägung entspricht. Im nachfolgenden Histogramm wird die Verteilung der absoluten Häufigkeiten deutlich (Abbildung 8).

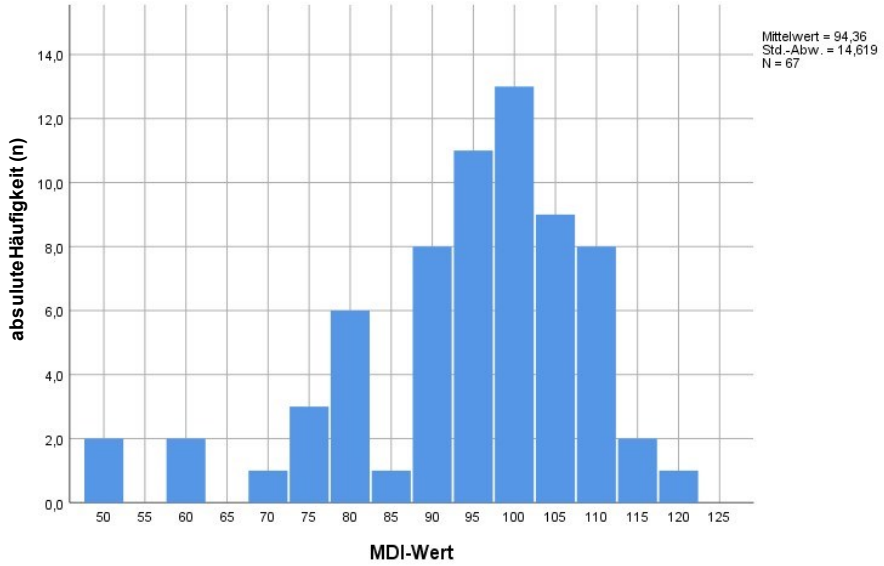



***Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung zum MDI***

### 3.1.1.9.2 Psychomotor Development Index (PDI)

Auch beim PDI werden 67 gültige Fälle (58,3 %) von 115 errechnet. Das Histogramm (Abbildung 9) verdeutlicht die Verteilung. Der Mittelwert liegt bei 95,48 (Standardabweichung 18,84). Für den Median kann ein Wert von 98,00, für das 1. Quartil einer von 88,00 und für das 3. Quartil ein Wert von 107 ermittelt werden. Auch hier entfallen alle vorangehend genannten Maßzahlen auf den Normalbereich motorischer Leistung.

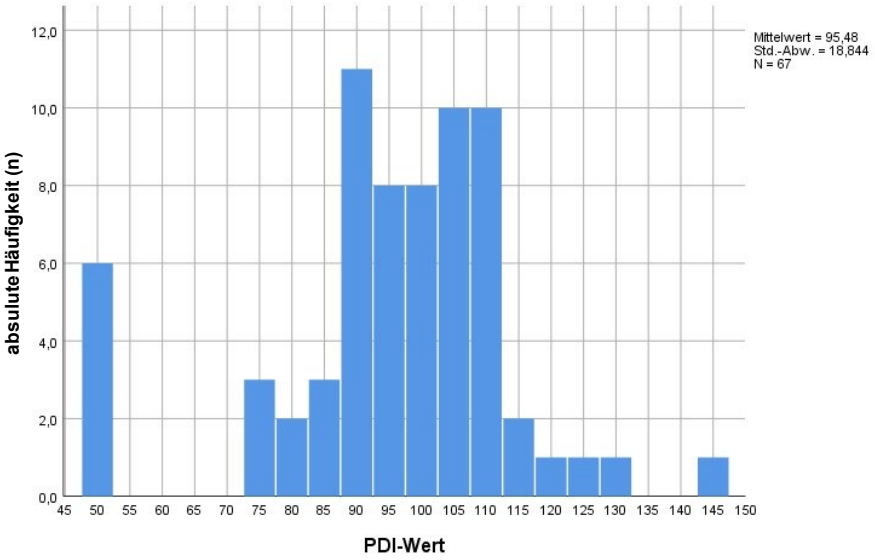



***Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung zum PDI***

In 13 Fällen (19,4 %) liegt der PDI unter 85. 6 Kinder (9 %) haben Werte im deutlich unterdurchschnittlichen Bereich (< 70) erzielt. Davon wurden 5 Kinder (7,5 %) mit einem PDI von 50 und eines (1,5 %) mit einem PDI von 51 bewertet. Werte oberhalb der Norm (PDI > 114) erreichten 5 Kinder, wobei das **Maximum** bei 144 liegt.

#### 3.1.1.10 Geschlecht des Kindes

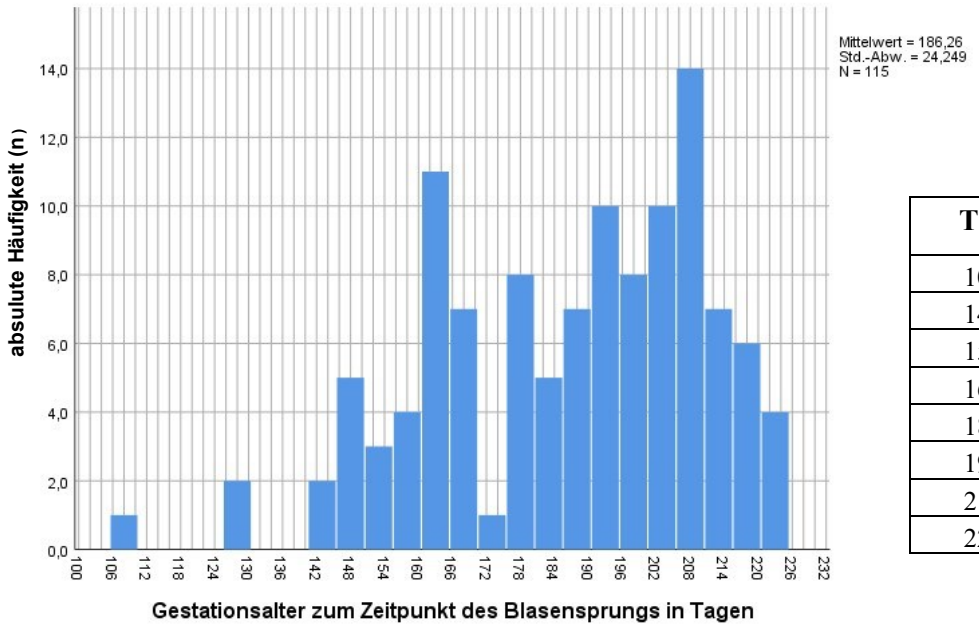
Es konnte bei 108 kindlichen Fällen das Geschlecht ermittelt werden. 56,5 % (n = 61) der Kinder waren männlich, 43,5 % (n = 47) waren weiblich. Der Mittelwert liegt bei 1,44, insofern man der Ausprägung „männlich“ eine „1“ und der Ausprägung „weiblich“ eine „2“ zuordnet.

### 3.1.2 Schwangerschaftsassoziierte Parameter

#### 3.1.2.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Der aus den 115 vorliegenden Datensätzen errechnete Mittelwert beträgt 186,26 d (Standardabweichung 24,25). Dies entspricht einer durchschnittlichen SSW von 26+4 und liegt somit etwas über der derzeitigen Grenze zur Überlebensfähigkeit, welche sich auf Grundlage der heutigen medizinischen Möglichkeiten um ein GA von 24 SSW bewegt. Der Median beträgt 191,00 d (27+2 SSW), das 1.Qartil 166,00 d (23+5 SSW) und das 3.Quartil 207,00 d (29+4 SSW). Der früheste VBS (Minimum) lag in unserem Kollektiv bei 108 d (15+3 SSW). Der späteste Zeitpunkt für einen BS in unserem Kollektiv wird, aufgrund der für die Studie gewählten Rahmenbedingungen VBS und EB vor der 32.SSW, limitiert (Maximum: 222 d = 31+5 SSW).

Der beobachtete Zeitraum für die 115 einbezogenen BS umfasst 115 d. Wie im nachfolgenden Diagramm (Abbildung 10) ersichtlich wird, scheint es etwa ab Tag 161 (23+0 SSW) eine deutliche Zunahme der Häufigkeit zu geben.
So kommt es in unserem Kollektiv zwischen dem 108. (15+3SSW) und dem 160. Tag der SS (22+6SSW) im Durchschnitt zu 0,32 BS/d und zwischen dem 161. (23+0SSW) bis einschließlich dem 209. Schwangerschaftstag (29+6 SSW) zu durchschnittlich 1,63 BS täglich. Auffällig bezüglich der Häufigkeit in diesem Zeitraum waren insbesondere Tag 208 und 209, an denen es aufeinanderfolgend zu jeweils 5 BS kam. Um Tag 210 (30+0SSW) etwa, kann hingegen tendenziell eher eine geringe Abnahme vermutet werden. Zwischen Tag 210 (30+0 SSW) und 222 (31+5SSW) der SS kam es im Durchschnitt zu 1,38 BS/d.




| Tag | SSW |
|---|---|
| 105 | 15+0 |
| 140 | 20+0 |
| 154 | 22+0 |
| 168 | 24+0 |
| 182 | 26+0 |
| 196 | 28+0 |
| 210 | 30+0 |
| 224 | 32+0 |

***Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung zum GA der Feten zum Zeitpunkt des Blasensprungs***

### 3.1.2.2 Latenzzeit

Beim vorliegenden Kollektiv (n = 115) lag die durchschnittliche Latenzphase (Zeit zwischen VBS und Entbindung) bei 13,87 d (Standardabweichung 18,48). Der Median beträgt 5,0 d, das 1. Quartil 1,0 d und das 3. Quartil 18,0 d. Etwa 14,8 % (n = 17) der Feten wurden nach weniger als 24 h geboren (Minimum), nach 1 d waren es bereits 28,7 % (n = 33), nach 2 d 34,8 % (n = 40), nach 5 d waren es 50,4 % (n = 58) und nach 46 d 93,0 % (n = 107). Das Maximum liegt jedoch bei 81 d Prolongationsdauer. Das dargestellte Histogramm (Abbildung 11) veranschaulicht die absoluten Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Latenzzeit.

Sinnvoll für die genauere Betrachtung der Verteilung erschien die weitere Einteilung in 3 Kategorien:

**-nicht prolongiert**: 0-2 d Latenz,

**-prolongiert**: 3-13 d Latenz und

**-weit prolongiert:** 14 bis 81 d.

Daraus ergeben sich etwa 3 gleich große Fallgruppen. Die Fallzahlen bewegen sich zwischen 40 für nicht prolongierte, 38 für prolongierte und 37 für weit prolongierte Intervalle.

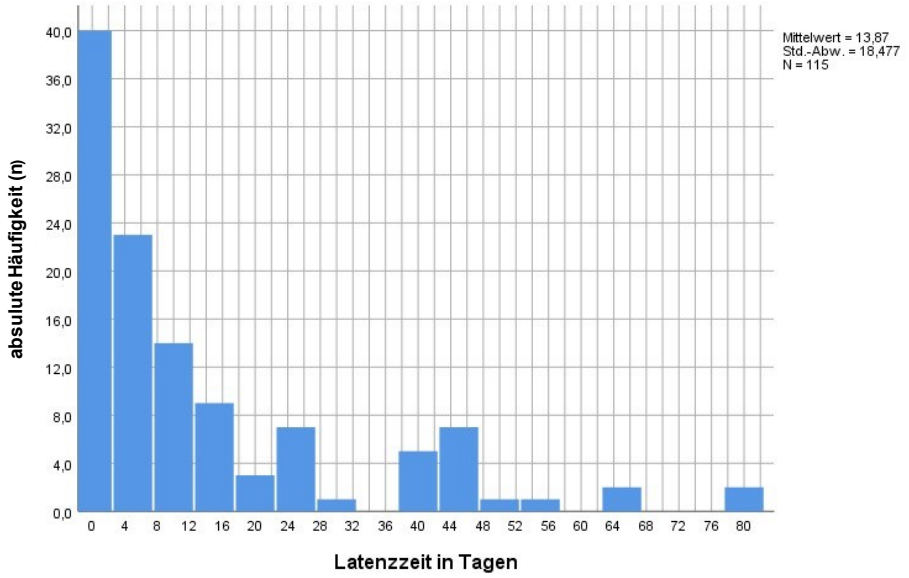
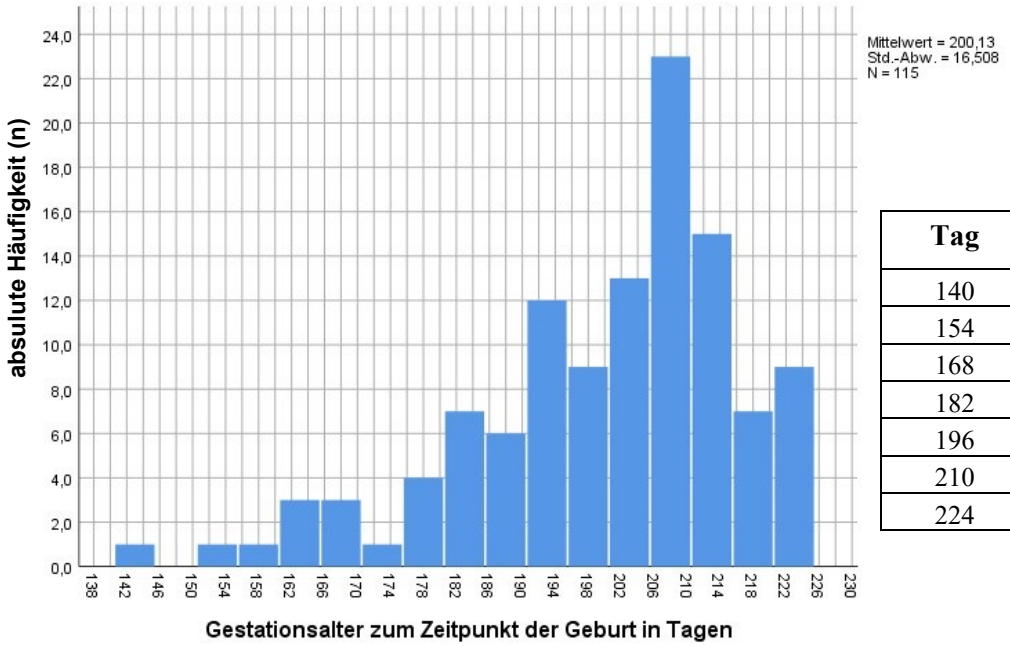



*Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung zur Latenzzeit in Bezug auf den einzelnen Fetus*

### 3.1.2.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung

In die Betrachtung wurden 115 Feten einbezogen. Lediglich 7 Kinder (6,1 %) wurden vor dem Erreichen, der für das Überleben kritischen Marke von 24 vollendeten SSW mit einem GA < 168 d geboren. Es wurde ein durchschnittliches GA von 200,13 d (28+4,13 SSW) erreicht (Standardabweichung 16,51). Der Median beträgt 204,00 d (29+1 SSW), das 1. Quartil 192 d (27+3 SSW), das 3. Quartil 212 d (30+2 SSW).




| Tag | SSW |
|---|---|
| 140 | 20+0 |
| 154 | 22+0 |
| 168 | 24+0 |
| 182 | 26+0 |
| 196 | 28+0 |
| 210 | 30+0 |
| 224 | 32+0 |

*Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung zum fetalen Gestationsalter bei der Entbindung*

Das GA des Kollektivs bei der Geburt umfasst ein Intervall von 115 d (Abbildung 12). Das niedrigste GA liegt bei 143 d (20+3 SSW), das höchste ist aufgrund unserer Rahmenbedingungen zur Kollektivauswahl bei 223 d (31+6 SSW) limitiert. In einem GA von 208 d (29+5 SSW) fand die höchste Anzahl (n = 8,7 %) an Geburten pro Tag statt. Auffällig war ebenfalls, dass innerhalb eines Zeitraumes von 8 Tagen, nämlich in einem GA zwischen 203 d (29+0 SSW) und 210 d (30+0 SSW) knapp $\frac{1}{3}$ (29,4 %) der Kinder unseres untersuchten Kollektivs geboren wurden.

### 3.1.2.4 Verbliebene Fruchtwassermenge

Von 98 Fällen mit gültigen Angaben waren bei 76,5 % (n = 75) eine verminderte FW-Menge auffällig, 23,5 % (n = 23) zeigten normale bis vermehrte FW-Mengen. Das folgende Balkendiagramm Abbildung 19 zeigt die Verteilung noch etwas genauer aufgeschlüsselt. Auf ein Anhydramnion entfallen 44,9 % (n = 44) und auf ein Oligohydramnion 31,6 % (n = 31) der Feten. Eine normale FW-Menge lag zu 20,4 % (n = 20) vor und ein Polyhdramnion wiesen 3,1 % (n = 3) auf.

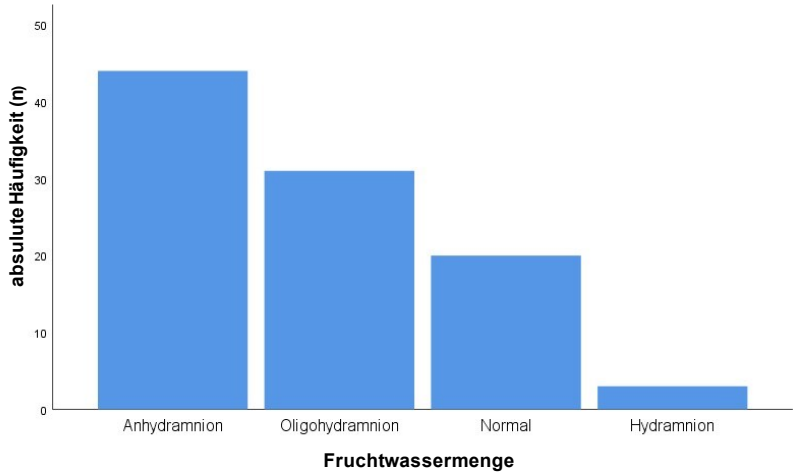



***Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der verbliebenen Fruchtwassermenge in Bezug auf den Fetus***

### 3.1.2.5 Grünes Fruchtwasser

Hier ergeben sich zunächst 85 gültige Falldaten, 30 sind fehlend. Geht man nun jedoch davon aus, dass der mangelnde Hinweis zur FW-Farbe bei Amnionabgang mit einem Normalbefund einhergeht, so ergibt sich eine um n = 16 größere Fallgruppe von 101. Ausgehend von dieser Kollektivgröße trat grünes FW in Bezug auf 11,9 % der Feten (n = 12) auf, 88,1 % (n = 89) waren nicht betroffen.

### 3.1.2.6 Vaginaler- / Cervixabstrich

Es konnten 106 fetale Fälle mit zugehörigem mikrobiologischem Abstrichbefund der Mutter ermittelt werden. 19 Mal (17,9 %) zeigte sich eine Standortflora, die übrigen 87 (82,1 %) waren von einem Keimnachweis betroffen. In Tabelle 10 wurde die Verteilung der nachgewiesenen Keime dargestellt. Dabei konnten pro Mutter auch mehrere unterschiedliche Keime detektiert werden.

***Tabelle 10: Mikrobiologischer Keimnachweis nach VBS***

| **Nachgewiesene Keime** | **Anteil am Kollektiv (n = 106)** |
|---|---|
| gram-positive Stäbchen | 30,2 % (n = 32) |
| Ureaplasma urealyticum | 27,4 % (n = 29) |
| Enterokokken (Enterokokkus faecalis/ faecium) | 24,5 % (n = 26) |
| Gardnerella vaginalis | 24,5 % (n = 26) |
| Bacteroides specificans | 23,6 % (n = 25) |
| diverse Keime u.a. Sprosspilze, Bierhefe, Candida glabrata | 28,9 % (n = 20) |
| E. coli | 14,2 % (n = 15) |
| B-Streptokokken | 12,3 % (n = 13) |
| Candida albicans | 12,3 % (n = 13) |
| gram-negative Stäbchen | 12,3 % (n = 3), |
| Klebsiella pneumoniae | 8,5 % (n = 9) |
| Staphylokokkus aureus | 2,8 % (n = 3) |
| Clamydien | 2,8 % (n = 3) |
| Mycoplasma hominis | 2,8 % (n = 3) |
| Proteus mirabilis | 2,8 % (n = 3) |

### 3.1.2.7 Intrauterine Infektion

Von den insgesamt vorliegenden 115 Datensätzen konnten 104 zur weiteren Betrachtung verwendet werden. In 44 Fällen (42,3 %) wurde histologisch eine intrauterine Infektion nachgewiesen, in 60 Fällen (57,7 %) nicht.

### 3.1.2.8 Lungenreifeinduktion

Von den eingeschlossenen 115 Fällen erhielten 97 Feten (84,3 %) einen vollständigen Zyklus zur LRI. Bei 7 Feten (6,1 %) erfolgte eine einmalige Gabe Betamethason. In 11 Fällen (9,6 %) wurde keine LRI dokumentiert. 18 Feten (15,7 %) erhielten dem zu Folge keine oder eine nur einmalige Gabe Betamethason zur LRI. Abbildung 14 zeigt die Verteilung zur LRI im Untersuchungskollektiv.

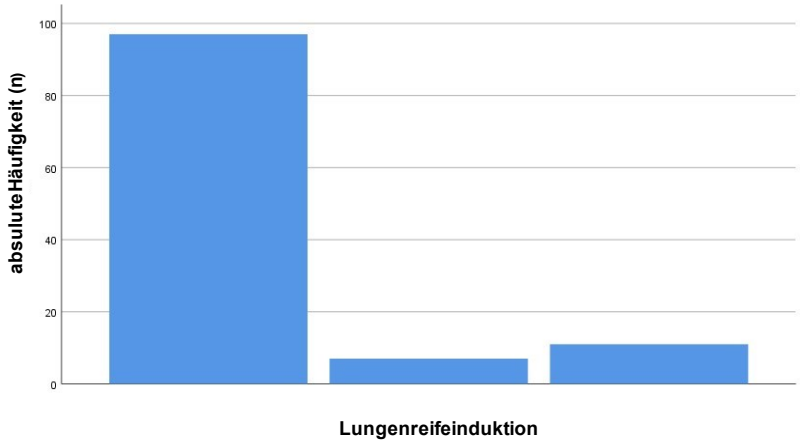



***Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Lungenreifeinduktion in Bezug auf den Fetus***

### 3.1.2.9 Tokolyse

In 97 Fällen (84,3 %) der eingeschlossenen 115 Feten wurde eine tokolytische Therapie nach damals geltenden Kreißsaalleitlinien der UFK Rostock durchgeführt. 18 (15,7 %) der Feten waren davon nicht betroffen.

### 3.1.2.10 Antibiose

Von einer antibiotischen Mono- oder Mehrfachtherapie waren 105 (91,3 %) von insgesamt 115 Feten pränatal betroffen. Die Mütter von 10 Feten (8,7 %) wurden präpartal keiner Antibiose zugeführt. Diese Fälle haben eine Entbindung in einem Latenzintervall < 24 h gemeinsam. Zu den verwendeten Antibiotika (n = 105) zählen in absteigender Reihenfolge (Tabelle 11):

*Tabelle 11: angewendete Antibiotika im Rahmen des Managements an der UFK Rostock*

| **Antibiotikum** | **Anteil am Kollektiv (n = 105)** |
|---|---|
| Metronidazol (Clont®/ Vagimid®) | 49,5 % (n = 52) |
| Mezlocillin (Baypen®) | 41,9 % (n = 44) |
| Cefuroxim | 41,0 % (n = 43) |
| Piperacillin/Tazobactam | 36,2 % (n = 38) |
| Ampicillin | 33,4 % (n = 35) |
| Clindamycin | 20,0 % (n = 21) |
| Gentamycin | 16,2 % (n = 17) |
| Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) | 9,5 % (n = 10) |
| Cefotiam (Spizef®) | 9,5% (n=10) |
| Erythromycin oder Roxythromycin | 8,5% (n=9) |

#### 3.1.2.11 Einlings-/ Mehrlingsschwangerschaft

Für das gewählte Kollektiv ergeben sich bei 95 Schwangerschaften, 76 Einlings-, 18 Zwillings- und eine Drillings-SS. Im Durchschnitt trug eine Schwangere des Kollektivs 1,21 Feten (115/95). Jedem einzelnen Fetus wurde die Kategorie Einling oder Mehrling (Zwilling bzw. Drilling) zugeordnet. Bei einer Gesamtzahl von 115 Feten, sind 76 (66,1 %) Einlings-, 36 (31,3 %) Zwillings- und 3 (2,6 %) somit Drillingskinder. Das bedeutet, dass etwa $\frac{2}{3}$ (66,1 %) der untersuchten Feten ein Einling und etwa $\frac{1}{3}$ (33,9 %) ein Mehrling sind.

### 3.1.3 Mütterliche Parameter

#### 3.1.3.1 Alter der Mutter bei Entbindung

Die eingeschlossene Fallzahl beläuft sich auf 115. Abbildung 28 zeigt die Altersverteilung des Kollektivs. Das durchschnittliche mütterliche Alter jedes einzelnen Fetus beträgt 30,84 Jahre (Standardabweichung 5,29). Der Median liegt bei 31,0 Jahren, das 1.Quartil 27,0 Jahren und das 3. Quartil 35,0 Jahren. Die jüngste Mutter war 15 Jahre alt und die älteste 44 Jahre, daraus ergibt sich eine Spannbreite von 30 Jahren für das Kollektiv. Etwa $\frac{2}{3}$, nämlich 69,6 % (n = 80) der Altersangaben entfallen auf einen Zeitraum von 10 Jahren und liegen zwischen 27 und 36 vollendeten Lebensjahren. Wie in der Abbildung 15 ersichtlich wird, entsprechen die gemessenen Werte in ihrer Häufigkeit der geschätzten Normalverteilungskurve mit nur geringen Abständen.

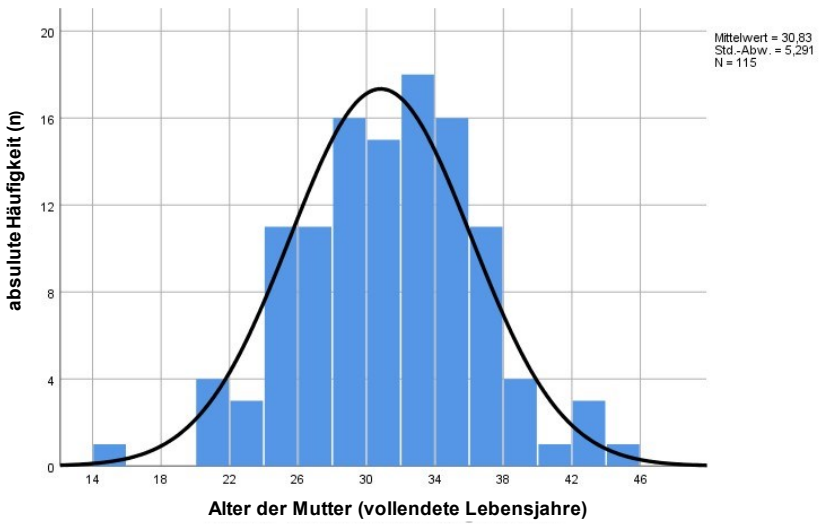



*Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Feten in Bezug auf das mütterliche Alter*

### 3.1.3.2 Parität der Mutter

Die Häufigkeiten zur Parität (n = 115) sind innerhalb beider Gruppen ausgeglichen. 49,6 % (n = 57) der Feten sind Kinder einer Erstgebärenden (Nulliprara).

### 3.1.3.3 Nikotinabusus während der Schwangerschaft

Hinsichtlich des Nikotinabusus konnten in Bezug auf 107 Feten Angaben recherchiert werden. Daraus ergaben sich 25 Fälle (23,4 %) in denen ein Fetus intrauterin durch Nikotin belastet wurde, 82 Feten (76,6 %) waren dem nicht ausgesetzt.

## 3.2 Bivariate deskriptive Datenanalyse

In diesem Kapitel erfolgt eine bivariate Analyse jener Variablen, die in (bestimmte) Regressionsmodelle nicht aufgenommen wurden. Ursächlich für die Notwendigkeit der (teilweisen) Eliminierung waren neben einer hinreichenden linearen Abhängigkeit bestimmter Einflussvariablen untereinander auch numerische Probleme in Bezug auf die Zielvariable, die eine (fast) perfekte Trennung der Gruppen bewirkten. Die betroffen Einflussvariablen vermögen somit die Zielvariable scheinbar sehr gut vorherzusagen und bedürfen einer genaueren Betrachtung.

### 3.2.1 Bivariate Analyse metrischer Einflussvariablen

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich eine hinreichend starke lineare Abhängigkeit der (metrisch skalierten) Einflussvariablen „GA zum Zeitpunkt des BS“ und „GA zum Zeitpunkt der Geburt“ ($R^2 = 0{,}420$), ebenso zwischen den Variablen „Latenzzeit“ und „GA zum Zeitpunkt des BS“ ($R^2 = 0{,}537$). Dies impliziert aufgrund ihrer Multikollinearität im Modell Probleme, sodass die Variable „GA zum Zeitpunkt des BS“ nicht in die Modelle mit eingebunden wurde. In den folgenden Streudiagrammen mit geschätzter Anpassungslinie wird dieser Zusammenhang graphisch verdeutlicht.

Ein gewisser positiver linearer Zusammenhang scheint sich aus den Variablen „GA bei BS“ und „GA bei der Geburt“ zu ergeben (Abbildung 16).

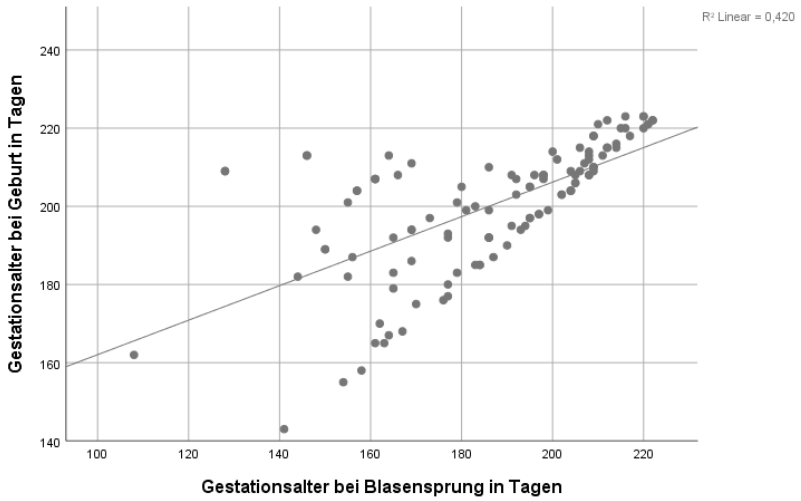



***Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Blasensprung und Geburt des Kindes***

Je später es in der SS zum BS kommt, umso größer scheint auch das GA des Kindes zur Geburt im untersuchten Kollektiv zu sein. Zwischen dem GA zum Zeitpunkt des BS und der Latenzzeit ist der

Zusammenhang eher negativ. Je größer das GA zum Zeitpunkt des VBS ist, umso kürzer erscheint die Prolongationsdauer (Abbildung 17).

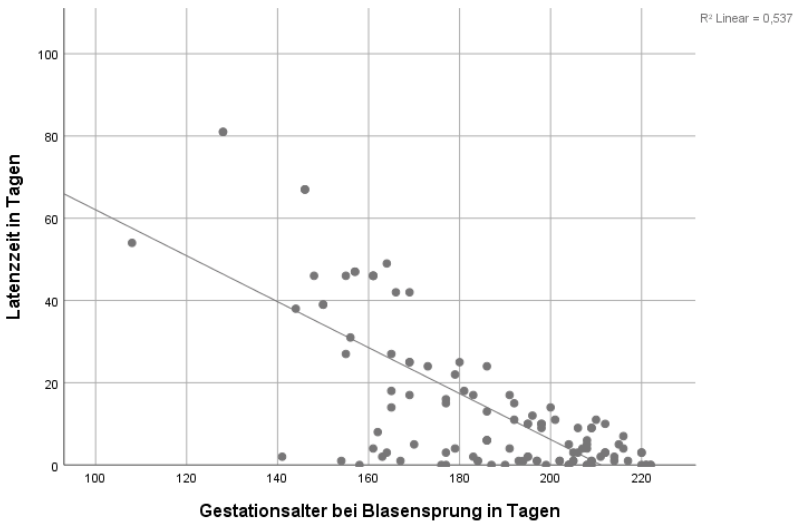



***Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Blasensprung und Latenzzeit***

Im Streudiagramm der „Latenzzeit“ und dem „GA zum Zeitpunkt der Geburt“ rechtfertigt sich das Belassen dieser Einflussvariablen in den Regressionsmodellen bei weitgehender Unabhängigkeit der Variablen ($R^2 = 0{,}002$). (Abbildung 18)

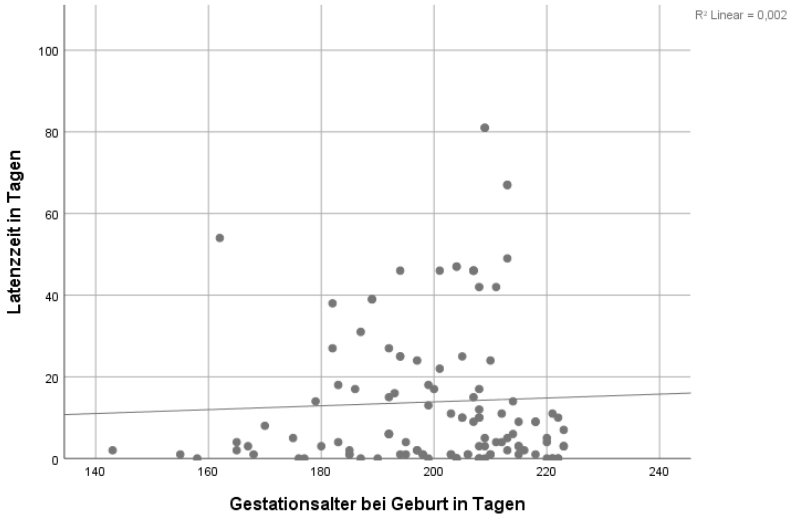



***Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Geburt und Latenzzeit***

### 3.2.2 Bivariate Analyse zur Zielvariable Überleben

Hinsichtlich des Überlebens konnten die möglichen Einflussvariablen „Einling/ Mehrling“, „Geschlecht“ und „mütterlicher Nikotinabusus in der SS“ nicht im Regressionsmodell belassen werden.

In Bezug auf die „LRI“ war, wie auch die nachfolgende Kreuztabelle (Tabelle 12) zeigt, zunächst die Einteilung in 3 Kategorien erfolgt. Hier überlebten alle Kinder (100 %, n = 7), die eine einmalige Gabe Betamethason erhalten hatten, keines verstarb. 11 der einbezogenen Kinder erhielten keine LRI, von ihnen verstarben 72,7 % (n = 8), 27,3 % (n = 3) überlebten. Deutlich wird, dass die klare Mehrheit der Kinder, denen in der SS zweimalig Betamethason verabreicht wurde, nämlich 90,7 % (n = 88) überlebten.

***Tabelle 12: Kreuztabelle: Überleben-Lungenreifeinduktion***

| | | Lungenreifeinduktion | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | vollständig | unvollständig | Keine LRI | Gesamt |
| **Überleben** | lebend | 88 | 7 | 3 | 98 |
| | tot | 9 | **0** | 8 | 17 |
| Gesamt | | 97 | 7 | 11 | 115 |

Da die LRI eine für den klinischen Alltag gegenwärtige und als relevant zu erwartende Einflussgröße darstellt, wurde der Versuch unternommen, sie weiter in das Regressionsmodell einzubinden. Durch Umcodierung („vollständig“ bzw. „unvollständig vs. nicht erfolgt“) konnte eine hinreichend gute Umverteilung bewirkt und eine praktikable Gruppenstärke erreicht werden (Tabelle 13).

***Tabelle 13: Kreuztabelle: Überleben-Lungenreifeinduktion*** *(ja/nein)*

| | | Lungenreifeinduktion | | |
|---|---|---|---|---|
| | | LRI | Keine LRI | Gesamt |
| **Überleben** | lebend | 95 | **3** | 98 |
| | tot | 9 | 8 | 17 |
| Gesamt | | 104 | 11 | 115 |

Zu bedenken gilt, dass die vorgenommene modellgerechte Gruppierung der Variable in der Regressionsanalyse womöglich einen (leicht) veränderten Zusammenhang zum Überleben ergeben kann. Nach neuer Codierung ergeben sich für die LRI (n = 104) nun 91,3 % (n = 95) Überlebende. Die Gruppe ohne LRI erfuhr keine Veränderung.

Auch hinsichtlich der Variable „Einling/ Mehrling“ ergibt sich ein annähernd perfekter Zusammenhang aus den gegebenen Daten. Nur 2,5 % (n = 1), der als Mehrling (n = 39) geborenen Kinder verstarben (Tabelle 14), beinahe alle Mehrlinge überlebten. Von den als Einling (n = 76) geborenen Kindern hingegen überlebten 21,1 % (n = 16) nicht. 94,1 % (n = 16) der insgesamt verstorbenen Kinder (n = 17) waren Einlinge.

***Tabelle 14: Kreuztabelle: Überleben-Einling/ Mehrling***

| | | **Einling / Mehrling** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Einling | Mehrling | Gesamt |
| **Überleben** | lebend | 60 | 38 | 98 |
| | tot | 16 | **1** | 17 |
| Gesamt | | 76 | 39 | 115 |

Die Einflussvariable „Geschlecht“ führte ebenfalls zu einem Problem im Regressionsmodell. Es verstarben in Bezug auf die absolute Häufigkeit genauso viele weibliche (n = 5) wie männliche (n = 5) Kinder. Dementsprechend überlebten 10,6 % der Mädchen und 8,3 % der Jungen nicht (Tabelle 15).

***Tabelle 15: Kreuztabelle: Überleben-Geschlecht***

| | | **Geschlecht** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | männlich | weiblich | Gesamt |
| **Überleben** | lebend | 55 | 42 | 97 |
| | tot | 5 | 5 | 10 |
| Gesamt | | 60 | 47 | 107 |

Lediglich 8 % (n = 2), der durch mütterlichen Nikotinabusus in der SS belasteten Feten (n = 25) verstarben. Der Anteil verstorbener Kinder in der Gruppe ohne Exposition (n = 82) beträgt hingegen 17,1 % (n = 14). Es scheint einen positiven Zusammenhang zwischen dem mütterliche Nikotinkonsum und dem Überleben zu geben, denn auch von allen verstorbenen Kindern (n = 16) entfallen lediglich 12,5 % (n = 2) auf exponierte Feten. Die nachfolgende Kreuztabelle zeigt die entsprechende Verteilung der Fallzahlen auf (Tabelle 16).

***Tabelle 16: Kreuztabelle: Überleben-Nikotinabusus***

| | | **fetale Belastung durch mütterlichen Nikotinabusus** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Exposition | Keine Exposition | Gesamt |
| **Überleben** | lebend | 23 | 68 | 91 |
| | tot | **2** | 14 | 16 |
| Gesamt | | 25 | 82 | 107 |

## 3.2.3 Bivariate Analyse zur Zielvariable 5-Minuten APGAR

In der nachfolgenden Kreuztabelle (Tabelle 17) wird die Verteilung der Fälle in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie in der SS und dem Erleiden einer neonatalen Depression, gemessen am 5´-APGAR-Wert deutlich. 100 % (n = 14/14) der deprimierten Kinder waren intrauterin einer Antibiotikatherapie ausgesetzt, 100 % (n = 7/7) der Feten ohne Antibiose wurden als postnatal als lebensfrisch beurteilt. In 82,7 % (n = 67/ 81) der Fälle mit antibiotischer Behandlung lag keine Depression vor.

***Tabelle 17: Kreuztabelle: 5-Minuten-APGAR-Antibiotikagabe in der Schwangerschaft***

| | | **Antibiotikagabe** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Antibiose | Keine Antibiose | Gesamt |
| **5`-APGAR** | Depression | 14 | **0** | 14 |
| | Keine Depression | 67 | 7 | 74 |
| Gesamt | | 81 | 7 | 88 |

83,4 % (n = 15) aller in der 5. Lebensminute als deprimiert bewerteten Neonaten (n = 18) waren intrauterin keinem Nikotin ausgesetzt. Lediglich $\frac{1}{6}$ (n = 3) der deprimierten Kinder hatten Mütter, die in der SS Nikotin konsumierten. Nur 12,5 % (n = 3) der exponierten Feten (n = 24) erlitten postnatal eine Depression, jedoch aber 20 % (n = 15) der nicht exponierten (n = 75). (Tabelle 18)

***Tabelle 18: Kreuztabelle: 5-Minuten-APGAR-mütterlicher Nikotinabusus***

| | | **fetale Belastung durch mütterlichen Nikotinabusus** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Exposition | Keine Exposition | Gesamt |
| **5`-APGAR** | Depression | **3** | 15 | 18 |
| | Keine Depression | 21 | 60 | 81 |
| Gesamt | | 24 | 75 | 99 |

## 3.2.4 Bivariate Analyse zur Zielvariable schwere neonatale Komplikationen

Die fehlende LRI führte im Untersuchungskollektiv bei 80 % zu schweren neonatalen Komplikationen (n = 4/5), nur ein Kind (20 %, n = 1/5) erlitt diese nicht. Die Fallzahlzahl für die Gruppe der Patienten ohne LRI ist (n = 5) sehr klein. Dies gilt ebenso für die Gruppe mit unvollständig durchgeführter LRI (n = 7), worin sich eine beinahe gleichmäßige Verteilung für das Erleiden (42,9 %, n = 3) oder Entfallen (57,1 %, n = 4) schwerer neonataler Komplikationen ergibt (Tabelle 19).

***Tabelle 19: Kreuztabelle: schwere neonatale Komplikationen-Lungenreifeinduktion***

| | | **Lungenreifeinduktion** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | vollständig | unvollständig | Keine LRI | Gesamt |
| **schwere neonatale Komplikationen** | ja | 34 | 3 | 4 | 41 |
| | nein | 55 | 4 | **1** | 60 |
| Gesamt | | 89 | 7 | 5 | 101 |

Der Anteil der Kinder mit Z. n. zweimaliger Betamethason-Applikation präpartal (n = 89) ist, wie auch das nachfolgende Säulendiagramm (Abbildung 19) veranschaulicht, bei ebenfalls großer einbezogener Fallzahl in der Gruppe der Kinder ohne schwere Komplikationen mit 61,8 % (n = 55/89) größer als der Anteil mit schweren Komplikationen (38,2 %, n = 34/89).

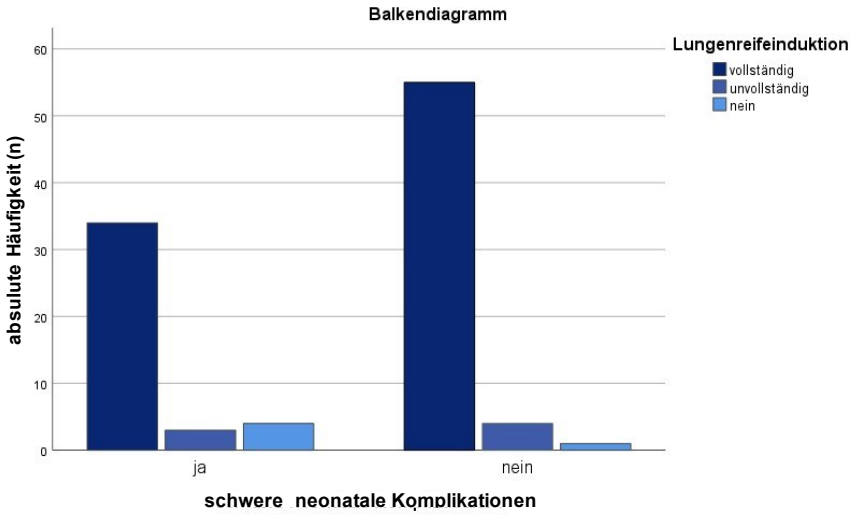



***Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung schwerer neonataler Komplikationen in Bezug auf die LRI***

## 3.3 Regressionsanalyse

### 3.3.1 Überleben des Kindes

Aufgrund auftretender numerischer Probleme während der Konzipierung des gemischten binär logistischen Regressionsmodells zum „Überleben“, bei der Aufnahme der „Patientennummer“ als zufällige Effekte sowie der Einflussvariablen „Geschlecht“, „Einling/Mehrling“ und der ordinalskalierten Variable „LRI“ wurde ein binär logistisches Modell unter Einbezug der LRI (als binär skalierte Variable) und unter Ausschluss der übrigen zuvor genannten Variablen erstellt. Die Variable wurde hierbei in „LRI“ für eine vollständig und „keine LRI“ für eine unvollständig oder nicht erfolgte LRI umcodiert. (Siehe Punkt 3.2.2, S. 51)

#### 3.3.1.1 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1

Anhand des binär logistischen Regressionsmodells wurde die Wahrscheinlichkeit zu Überleben in Abhängigkeit der ausgewählten Einflussvariablen geschätzt. Als Referenzkategorie für die Zielvariable wurde die Ausprägung „tot“ festgelegt. In das Modell konnten damit 94 Fälle (n = 94) eingeschlossen werden. Die Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der Analyse. Die signifikanten Parameter wurden fett hervorgehoben. Die Parameter, welche einen Trend aufzeigen wurden kursiv markiert.

***Tabelle 20: OR zur abhängigen Variable Überleben-Auswahl 1, n = 94***

| **Parameter** | **Exp(B)=OR** | **Sig.** | **95% Wald-Konfidenzintervall Exp(B)** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| (Konstanter Term) | 1,053E-12 | ,010 | 7,120E-22 | ,002 |
| LRI = ja | 1,662 | ,773 | ,053 | 52,632 |
| Tokolyse = ja | 3,224 | ,333 | ,302 | 34,469 |
| *Antibiotika = ja* | *15,068* | *,193* | *,253* | *896,323* |
| Standortflora = ja | ,180 | ,248 | ,010 | 3,301 |
| *histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein* | *,055* | *,123* | *,001* | *2,183* |
| Latenzzeit in Tagen | ,976 | ,493 | ,911 | 1,046 |
| **GA bei Geburt in Tagen** | **1,161** | **,007** | **1,042** | **1,295** |

Aufgeführt wird für die jeweilige Einflussvariable die Signifikanz der Parameterschätzung, Exp (B), welches dem Odds Ratio (die mit dem Regressionskoeffizienten potenzierte e Funktion) entspricht, sowie das Konfidenzintervall (KI), ein Erwartungsbereich welcher etwa zu 95 % den „wahren“ Parameter überdeckt (95%-KI). Zudem ist zu beachten, dass jeder binär skalierten Variable die dazugehörige Referenzkategorie mit Exp(B) = 1 gegenüber steht.

Dem Zusammenhang zwischen dem GA bei der Geburt und dem Überleben kommt im vorliegenden Regressionsmodell wohl die größte Bedeutung, bei bestehender Signifikanz (p = 0,007) und engem Konfidenzintervall (95%-KI = 1,042-1,295), zu. Mit jedem weiteren Tag bezüglich des Reifealters des Fetus steigt die relative Wahrscheinlichkeit zu Überleben um 16,1 % (OR = 1,161) an.
Ein Trend ist dem Regressionsmodell zudem für den positiven Einfluss der Antibiotikatherapie hinsichtlich des Überlebens zu entnehmen. Die hohe Odds Ratio (OR = 15,068) im Modell offeriert eine um etwa 15-fach höhere Überlebenschance als bei der Referenzgruppe ohne antibiotische Therapie. Jedoch besteht ein insignifikantes Ergebnis (p = 0,193) und eine erheblich große Spannbreite des Konfidenzintervalls (95%-KI = 0,253-896,323). Das große Konfidenzintervall, trotz nur weniger „missing-Werte“ im Modell, kann möglicherweise durch die ungleiche Verteilung innerhalb der Gruppe zurückgeführt werden, in der 91,3 % (n = 105/115) antibiotisch therapiert wurden.
Hinsichtlich des Einflusses auf das Überleben kann darüber hinaus dem histologischen Nachweis einer Choriomnionitis/ Plazentitis ein negativer Trend zugesprochen werden. Die relative Wahrscheinlichkeit zu überleben, sinkt bei Infektionsfreiheit um 94,5 % (OR = 0,055; p = 0,123; 95%-KI = 0,001-2,183) im betrachteten Kollektiv. Folglich steht hier eine histologisch gesicherte Infektion im Zusammenhang mit einer höheren Überlebenschance als ein negativer histologischer Infektionsnachweis.
Die übrigen Variablen zeigten keinen hinreichenden Effekt auf das Überleben.

Das Akaike-Informations-Kriterium (AIC), als relativ im Vergleich zu anderen Regressionsmodellen zu interpretierendes Gütekriterium, liegt bei einem Wert von 47,339. Alleinig anhand der Höhe des AIC´s kann keine Aussage über die Modellqualität gemacht werden.

#### 3.3.1.2 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2

Bei Hinzunahme der 2. Auswahl trat ebenso ein numerisches Problem auf. Hier konnte die Einflussvariable „Nikotinabusus in der SS“ als problematisch detektiert und dementsprechend aus dem Modell entfernt werden. Zusätzlich zur Auswahl 1 kommen schließlich die Beobachtungen „Parität“ und „mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Entbindung“ hinzu. Die eingeschlossene Fallzahl von 94 blieb nach Adjustierung des Modells bestehen (Anhang Tabelle 30).

Im Vergleich der Parameter ergeben sich keine wesentlichen Änderungen zum Modell der Auswahl 1. Das **GA** bei der Geburt verbleibt auch hier bei etwa konstant gebliebenen Werten für das Odds Ratio

(OR = 1,162), die Signifikanz (p = 0,007) und das Konfidenzintervall (95%-KI = 1,042-1,296) als folglich bedeutende Einflussgröße im Modell.
Ein Trend war auch weiterhin für den positiven Einfluss der Antibiotikatherapie, mit hohem Odds Ratio (OR = 10,49) aber p > 0,2 (p = 0,258; 95%-KI = 0,179-614,074) zu sehen.
Ebenso war der vorbeschriebene Trend eines negativen Einflusses auf das Überleben mit weiter p < 0,2 (p = 0,114) bei histologisch nicht nachweisbarer CA/Plazentitis (OR = 0,038; 95%-KI = 0,001-2,199) ersichtlich.

Die hinzugefügten Variablen „mütterliches Alter bei der Geburt“ und „Parität“ zeigten keinen Effekt auf das Überleben.

Das AIC ist im Vergleich zu dem Modell, welches die Auswahl 1 beinhaltet, mit 50,649 höher und ist damit von eher niederer Güte. Der Einschluss der Variablen „mütterliches Alter“ und „Parität“ erbringt scheinbar keine Modellverbesserung.

## 3.3.2 Kurzfristige Parameter

### 3.3.2.1 Nabelschnurarterien-pH

Für die metrische abhängige Variable „NA-pH“ konnte ein gemischt lineares Regressionsmodell unter Berücksichtigung zuvor beschriebener möglicher zufälliger Effekte entwickelt werden.

#### 3.3.2.1.1 Gemischt lineares Regressionsmodell-Auswahl 1

In der Tabelle 21 wurden für die Auswahl 1, mit n = 87 berücksichtigter Datensätze, die entsprechenden Regressionskoeffizienten, hier als Schätzwerte (SW) ausgegeben, inklusive des p-Wertes für die Signifikanz und das 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Bei einer ersten Betrachtung der SW fallen vergleichsweise hohe Koeffizienten und statistisch signifikante p-Werte < 0,05 für die LRI auf, gefolgt von der Standortflora im vaginalen bzw. Cervix-Abstrich und dem Geschlecht des Kindes.
Eine vollständig durchgeführte LRI in der SS bewirkt auf Grundlage der vorliegenden Daten eine signifikante (p ≈ 0,000) Erhöhung des NA-pHs um 0,30 (95%-KI = 0,167-0,435) im Vergleich zu jenen, welche einer LRI nicht zugeführt werden. Auch die einmalige Gabe von Betamethason erwirkt eine statistische signifikante (p = 0,001) Erhöhung des NA-pHs um 0,25 (95%-KI = 0,112-0,394) gegenüber der Referenzkategorie „keine LRI“. Das jeweilige 95%-KI weist eine eher geringe Spannweite auf. In Zusammenschau der Parameter erweist sich die LRI als geeignete und einflussreiche Variable auf den NA-pH.
Im Geschlechtervergleich erhöht sich der NA-pH bei Knaben um 0,03 (95%-KI = 0,003-0,060). Dieser Effekt ist mit p = 0,033 statistisch signifikant.

Die Abwesenheit pathogener Keime im Abstrich senkt hingegen den NA-pH statistisch signifikant (p = 0,041) um -0,04 (95%-KI = -0,086 bis -0,002) zur Vergleichsgruppe mit einem positivem Keimnachweis.
Den übrigen Einflussvariablen „Einling“, „Tokolyse“, „Antibiose“, „histologisch gesicherte intrauterine Infektion“, „Latenzzeit“ und „GA bei der Geburt“ ist anhand der gegebenen Daten kein hinreichender Effekt auf den NA-pH beizumessen.

***Tabelle 21: Schätzwerte zur abhängigen Variable NA-pH-Auswahl 1, n = 87***

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 7,189462 | ,000 | 6,900350 | 7,478574 |
| Einling | ,016146 | ,448 | -,026284 | ,058576 |
| **LRI = vollständig** | **,300838** | **,000** | **,166534** | **,435141** |
| **LRI = unvollständig** | **,253213** | **,001** | **,112301** | **,394126** |
| Tokolyse = ja | -,016364 | ,621 | -,082240 | ,049512 |
| Anitibiose = ja | -,039323 | ,289 | -,113059 | ,034412 |
| **Standortflora = ja** | **-,043987** | **,041** | **-,086088** | **-,001886** |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -,001994 | ,917 | -,040052 | ,036064 |
| **Geschlecht = männlich** | **,031446** | **,033** | **,002575** | **,060317** |
| Latenzzeit in Tagen | -,000287 | ,583 | -,001331 | ,000756 |
| GA bei Geburt in Tagen | -,000566 | ,455 | -,002072 | ,000940 |

Im Histogramm und Q-Q-Diagramm (Anhang Abbildungen 21, 22) scheinen die Residuen einer Normalverteilung zu folgen und erfüllen somit eine weitere notwendige Voraussetzung zur Anwendbarkeit des Regressionsmodells.
Die Varianz der Patientennummern, welche symbolisch den Müttern zugehörig und im Falle von Mehrlings-SS entsprechend mehrfach vergeben worden ist, ist statistisch signifikant (p = 0,004) größer als die der Residuen (Anhang Tabelle 31). Somit scheinen tatsächlich Unterschiede zwischen den Patientennummern zu bestehen. Demzufolge gilt die Aufnahme der Patientennummern für Mehrlinge als zufällige Effekte auch datenbasiert als gerechtfertigt.

Das Regressionsmodell mit der Auswahl 1 und der Zielvariable NA-pH weist ein AIC von -153,272 auf.

#### 3.3.2.1.2 Gemischt lineares Regressionsmodell-Auswahl 2

In dem mit der Auswahl 2 angepassten gemischt linearen Regressionsmodell, mit einer involvierten Fallzahl von 81, kann der LRI und dem Geschlecht weiterhin ein positiver Effekt, bei bestehender statistischer Signifikanz mit einem p-Wert < 0,5, auf den NA-pH zugesprochen werden. Die Koeffizienten haben sich geringfügig verändert (Anhang Tabelle 32).

Zwei Gaben Betamethason (p ≈ 0,000, 95%-KI = 0,149-0,435) antenatal erhöhen im vorliegenden Modell den NA-pH um 0,29 (Modell Auswahl 1 um 0,3) und eine Einmalige Gabe (p = 0,003; 95%-KI = 0,086-0,392) um 0,24 (Modell Auswahl 1 um 0,25) zum Referenzparameter „keine Betamethasongabe“.
Das männliche Geschlecht (p = 0,045; 95%-KI = 0,001-0,066) verbleibt ebenfalls als signifikante Größe, welche weiterhin mit einer pH-Erhöhung um etwa 0,03 gegenüber dem redundanten Parameter („weibliches Geschlecht“) im Zusammenhang steht.
Hinsichtlich der „Standortflora“ (SW = -0,04; p = 0,065; 95%-KI = -0,087-0,003) wird jedoch eine Veränderung deutlich. Der Trend hinsichtlich eines negativen Einflusses auf den NA-pH wird weiterhin ersichtlich, allerdings ist dieser Effekt nun nicht mehr signifikant und das Konfidenzintervall erschient problematisch, da es sowohl einen negativen als auch einen positiven möglichen Einfluss auf den pH offeriert. Hiernach wäre bei dem mikrobiologischen Nachweis einer Standortflora nicht ausschließlich eine Senkung des NA-pHs anzunehmen, sondern ebenso eine geringfügige Erhöhung möglich.

In Bezug auf die übrigen, auch im Modell der Auswahl 1 enthaltenen Einflussvariablen gehen keine relevanten Änderungen hervor. Die neu etablierten unabhängigen Variablen erbringen ebenfalls keine relevanten Effekte auf den NA-pH.

In dem Histogramm sowie Q-Q-Diagramm der Residuen (Anhang Abbildungen 23, 24) zeigen sich diese annähernd normalverteilt und erfüllen damit eine weitere der Bedingungen zur Anwendbarkeit des Regressionsmodells.
Schlussfolgernd aus dem Schätzwert der Varianz der Patientennummern, welcher mit einem Wert von 0,004 (p = 0,007) größer ist als der der Residuen (SW = 0,002; p = 0,02), bestätigt sich auch hier die Korrektheit der Aufnahme der Patientennummern als zufällige Effekte in das Regressionsmodell (Anhang Tabelle 33).

Das AIC des Regressionsmodells mit der Auswahl 2 ist mit einem Wert von -113,162 größer als der AIC der Auswahl 1 und erklärt die abhängige Variable „NA-pH“ somit schlechter. Demzufolge ist das 1. Modell zu bevorzugen.

### 3.3.2.2 5-Minuten-APGAR

Anhand des angewendeten Regressionsmodells zum 5-Minuten-APGAR wurde durch die Auswahl der Referenzkategorie „Depression“ die Chance eines Neonaten ermittelt, als lebensfrisch (APGAR-Wert: 7-10) ohne Depression beurteilt zu werden. Um funktionsfähige Regressionsmodelle zu erhalten war es notwendig, die Einflussvariablen „Patientennummer“ (zufällige Effekte) sowie die „Antibiotikagabe“ und den „mütterlichen Nikotinabusus“ aus den Analysen zu entfernen.

#### 3.3.2.2.1 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1

Es wurden 88 kindliche Datensätze berücksichtigt. Die Tabelle 22 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse.

***Tabelle 22: OR zur abhängigen Variable 5´-APGAR-Auswahl 1, n = 88***

| **Parameter** | **Exp (Coefficient) = OR** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | ,000 | ,192 | 8,632E-10 | 71,031 |
| Einling | 1,028 | ,975 | ,173 | 6,096 |
| *LRI = vollständig* | *13,967* | *,277* | *,115* | *1695,849* |
| LRI = unvollständig | ,620 | ,856 | ,003 | 115,880 |
| Tokolyse = ja | ,490 | ,602 | ,033 | 7,356 |
| *Standortflora = ja* | *,231* | *,115* | *,037* | *1,437* |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | ,609 | ,561 | ,112 | 3,301 |
| Geschlecht = männlich | 1,292 | ,750 | ,263 | 6,349 |
| **Latenzzeit in Tagen** | **,946** | **,010** | **,907** | **,986** |
| *GA bei Geburt in Tagen* | *1,052* | *,185* | *,976* | *1,133* |

Als einzige Variable im Modell kann der „Latenzzeit“ ein signifikanter Effekt auf den 5´-APGAR zugesprochen werden. Erhöht sich die Latenzzeit (OR = 0,95; p = 0,01; 95%-KI = 0,91-0,99) um einen

Tag, so sinkt die Chance des Kindes keine Depression zu erleiden signifikant um 5,4 % bei auch engem und überzeugenden 95%-KI.
In Bezug auf das GA bei der Geburt (OR = 1,05; p = 0,19; 95%-KI = 0,98-1,13) lässt sich der Trend zu einem positiven Einfluss auf den 5-Minuten-APGAR ableiten. Hier wird im Modell die Chance auf Lebensfrische in der 5. Lebensminute um 5,2 % pro zusätzlichem Reifetag zum Zeitpunkt der Geburt, nicht signifikant bei einem p < 0,2, erhöht. Folglich verdoppelt sich etwa alle 20 d die Chance mit einem 5`-APGAR-Wert größer als 6 beurteilt zu werden.
Ebenfalls ein Trend lässt sich zum Einfluss eines Keimnachweises im vaginalen oder Cervixabstrich auf den 5`-APGAR erkennen. Der Nachweis einer Standortflora (OR = 0,23; p = 0,12; 95%-KI = 0,04-1,14) vermindert im Regressionsmodell mit 77 % die Chance, einen 5´-APGAR-Wert zwischen 7 und 10 zu erreichen, konträr zum redundanten Parameter Keimnachweis. Auch hier stellt sich der ermittelte Wert nicht signifikant, jedoch mit einem p < 0,2 dar.
Die vollständig durchgeführte LRI (OR = 13,97, p = 0,28, 95%-KI = 0,12-1695,85) fällt, trotz nicht bestehender Signifikanz des Ergebnisses mit einem p-Werte > 0,2, mit einem hohen Wert für die Odds Ratio auf. Die zweimalige antenatale Kortikosteroidgabe erhöht im vorliegenden Modell die Chance für den Neonaten keine Depression zu erleiden deutlich um das fast 14-fache gegenüber einer unterlassenen Therapie. Das Konfidenzintervall erscheint nicht hinreichend eng, zeigt jedoch deutlich den anzunehmenden positiven Effekt.
Die übrigen Variablen im Modell zeigen auf Grundlage der gegebenen Daten keine relevanten Effekte auf den 5`-APGAR.

Das AIC für das Regressionsmodell zum 5-Minuten-APGAR der Auswahl 1 beträgt 73,987.

#### 3.3.2.2.2 Binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2

Für das Modell der Auswahl 2 beläuft sich die eingeschlossene Fallzahl auf 89.

In Bezug auf die auch im Modell mit der Auswahl 1 einbezogenen Einflussvariablen ergeben sich keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse (Anhang Tabelle 34).

Die Latenzzeit (OR = 0,94; p = 0,015; 95%; KI = 0,90-0,99) bleibt weiterhin eine signifikante Größe im Regressionsmodell mit negativem Einfluss auf den 5´-APGAR. Weiterhin eine Tendenz zum einen hinsichtlich eines negativen Einflusses auf die neonatale Anpassung zeigt der Nachweis einer Standortflora (OR = 0,23; p = 0,14; 95%-KI = 0,03-1,66) im Abstrich, zum anderen hinsichtlich eines positiven Einflusses der zweimaligen antenatalen Kortikosteroidgabe (OR = 14,38; p = 0,32; 95%-KI = 0,07- 28883,35) für die, trotz eines p > 0,2, ein sehr hoher Wert für die Odds Ratio errechnet wurde.

Im Gegensatz zum Vorangegangenen zeigt das GA bei der Geburt in diesem Modell keinen hinreichenden Effekt auf den 5´-APGAR. Bezugnehmend auf die neu hinzugefügten Variablen, das „mütterliche Alter“ und „Parität“, konnte ebenfalls kein Effekt ermittelt werden.

Hinsichtlich des Akaike-Informationskriteriums ist der Wert für das Regressionsmodell der Auswahl 2 mit 78,969 höher als jener des Modells mit der Auswahl 1 (AIC = 73,987). Somit stellt das 1. Regressionsmodell das von höherer Güte dar.

### 3.3.3 Mittelfristige Parameter-schwere neonatale Komplikationen

#### 3.3.3.1 Variablendefinition und -deskription

Als neu konzipierten Parameter zur mittelfristigen Beurteilung des Outcomes wurden schwere neonatale Komplikationen zu einer binären Variablen zusammengefasst. Hierbei flossen die Diagnose einer Sepsis, einer Lungenhypolplasie, eines schweren ANS, hier definiert als Grad III-IV sowie einer höhergradigen intrakraniellen Blutung, IVH Grad III-IV, während des stationären Aufenthaltes auf der neonatalen Intensivstation ein. Hier kam es zu einer Reduktion der gültigen Fallzahl bspw. aufgrund von Aborten, unmittelbar postnatal verstorbener Kinder ohne weitere Angaben hinsichtlich der hier gewählten Parameter sowie weiterer fehlender Angaben auf 101 Fälle. 40,6 % (n = 41) der Kinder waren von mindestens einer schweren Komplikation betroffen. Dies wird im folgenden Säulendiagramm graphisch verdeutlicht.

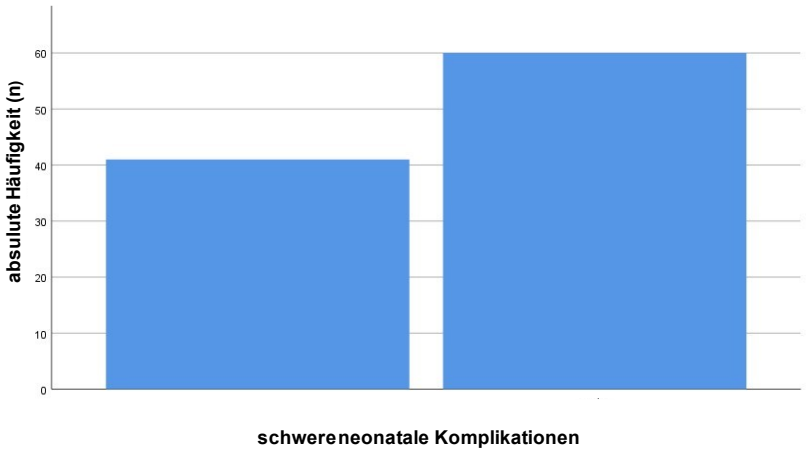



***Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung zu schweren neonatalen Komplikation***

#### 3.3.3.2 Gemischtes binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 1

Im folgenden gemischten binär logistischen Regressionsmodell wurden 82 Fälle eingeschlossen (Tabelle 23). Ermittelt wurde die Chance keine schwerwiegende neonatale Komplikation zu erleiden. (Varianzparameter zu den Patientennummern als zufällige Effekte-siehe Anhang). Die Einflussvariable „LRI“ konnte aus numerischen Gründen in die Modelle nicht mit einbezogen werden.

Für die antenatale antibiotische Therapie (OR = 19,18; p = 0,03; 95%-KI = 1,20-282,88) ist ein deutlicher positiver Effekt, mit einer hohen OR, auf die Abwesenheit schwerer neonataler Komplikationen zu sehen. In unserem Untersuchungskollektiv konnte in der Regressionsanalyse eine signifikant 19,2-mal größere Chance für das Nichtauftreten einer schweren Komplikation mit Antibiotikatherapie in der SS errechnet werden, als ohne Therapie. Das 95%-KI stellt sich dabei mit einer sehr großen Spannbreite dar.
Als ebenfalls das Outcome begünstigende Variable erweist sich hier das „GA zum Zeitpunkt der Geburt" (OR = 1,10; p = 0,01; 95%-KI = 0,91-0,99). Mit jedem weiteren Tag steigt die relative Wahrscheinlichkeit keine schweren Komplikationen aufzuweisen signifikant um 9,3 %. Gleichbedeutend verdoppelt sich die Chance auf Komplikationsfreiheit etwa alle 10,75 Tage zunehmenden Reifealters.
Für die Latenzzeit (OR = 0,945; p = 0,02; 95%-KI = 0,91-0,99) wird hier ein negativer Effekt hinsichtlich des Outcomes deutlich. Pro Tag zwischen BS und Geburt sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen keiner schweren Komplikation signifikant um 5,1 %.
Für die Variablen „Einling", „Standortflora", keine histologisch gesicherte intrauterine Infektion sowie das „männliche Geschlecht" und „Tokolyse" konnte im vorliegenden Regressionsmodell kein Effekt für das Vorliegen schwerer neonataler Komplikationen ermittelt werden.

Das AIC für das gemischte binär logistische Regressionsmodell mit der Auswahl 1 zur Zielvariable „schwere neonatale Komplikationen" beträgt 388,968.

***Tabelle 23: OR zur abhängigen Variable schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1, n = 82***

| **Parameter** | **Exp (Coefficien) = OR** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 9,020E-9 | ,009 | 1,041E-14 | ,008 |
| Einling | 1,365 | ,709 | ,261 | 7,148 |
| Tokolyse = ja | ,299 | ,327 | ,026 | 3,418 |
| **Antibiose = ja** | **19,184** | **,032** | **1,301** | **282,882** |
| Standortflora = ja | 1,509 | ,656 | ,241 | 9,469 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | 1,019 | ,981 | ,227 | 4,571 |
| Gechlecht = männlich | 1,419 | ,603 | ,373 | 5,396 |
| **Latenzzeit in Tagen** | **,949** | **,015** | **,910** | **,989** |
| **GA bei Geburt in Tagen** | **1,093** | **,011** | **1,021** | **1,170** |

### 3.3.3.3 Gemischtes binär logistisches Regressionsmodell-Auswahl 2

In diesem erweiterten Modell konnten 77 Datensätze eingeschlossen werden (Tabelle 24).

***Tabelle 24: OR zur abhängigen Variable schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2, n = 77***

| **Parameter** | **Exp (Coefficient) = OR** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95%** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 1,858E-10 | ,014 | 3,508E-18 | ,010 |
| Einling | 1,558 | ,662 | ,207 | 11,710 |
| Tokolyse = ja | ,167 | ,283 | ,006 | 4,522 |
| *Antibiose = ja* | *11,584* | *,135* | *,459* | *292,568* |
| Standortflora = ja | 1,486 | ,704 | ,187 | 11,833 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | ,644 | ,634 | ,103 | 4,029 |
| Geschlecht = männlich | 2,241 | ,316 | ,455 | 11,044 |
| **Latenzzeit in Tagen** | **,942** | **,021** | **,895** | **,991** |
| **GA bei Geburt in Tagen** | **1,125** | **,012** | **1,027** | **1,234** |
| mütterliches Alter in Jahren | ,996 | ,957 | ,848 | 1,169 |
| *Parität = erstgebärend* | *,292* | *,185* | *,046* | *1,833* |
| mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft | ,380 | ,396 | ,039 | 3,651 |

Ein Effekt der Latenzzeit und des GAs ist weiterhin auch in dem Regressionsmodell mit der Auswahl 2 hinsichtlich des Auftretens neonataler Komplikationen zu sehen. Die Latenzzeit (OR = 0,942; p = 0,21; 95%-KI = 0,90-0,99) und das GA (OR = 1,13; p = 0,1; 95%-KI = 1,03-1,23) behalten ihre Bedeutung bezüglich bestehender Signifikanz und ungefähren Ausprägung der OR bei. Die Latenzzeit erhöht im Modell die Wahrscheinlichkeit des Eintretens neonataler Komplikationen um 5,8 % pro Tag, wohingegen ein steigendes GA diese Gefahr um 12,5 % pro Tag vermindert.

Hinsichtlich der Parität (OR = 0,29; p = 0,19; 95%-KI = 0,05-1,83) konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Jedoch ist für diesen Einflussfaktor eine Tendenz hinsichtlich eines negativen

Einflusses auf das kindliche Outcome abzulesen. So sinkt die Chance postnatal keine schweren Komplikationen zu erleiden für den Fetus mit einer erstgebärenden Mutter um 70,8 %.
Im Vergleich zum vorherigen Modell erweist sich das Ergebnis zur antibiotischen Therapie (OR = 11,58; p = 0,13; 95%-KI = 1,46-292,57) in der SS nicht länger als signifikant. Der Zusammenhang mit dem Ausbleiben schwerer Komplikationen erscheint in diesem Modell weniger ausgeprägt, bei hier geringerer OR. Trotz dessen ist eine Tendenz für einen positiven Einfluss der antibiotischen Therapie hinsichtlich der Freiheit schwerer Komplikationen zu sehen.
In Bezug auf die übrigen Variablen ist, auch hinsichtlich der neu hinzugefügten, wie „mütterliches Alter" und „mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft", kein Effekt erkennbar.

In den Modellen (Auswahl 1 und Auswahl 2) zur Einflussvariable „schwere neonatale Komplikationen" zeigt sich zum Schätzwert der Varianz der Patientennummern bei zwar kleinem p-Wert, keine Signifikanz (Anhang Tabellen 35, 36).

Das AIC beträgt 379,334 und ist somit kleiner als das der Auswahl 1 (AIC = 388,968), wonach das 2. Model**l** von höherer Güte zu bevorzugen ist.

## 3.3.4 Längerfristige Parameter

Für die Auswertung der Bayley Scales of Infant Development fanden für die metrischen Variablen Mental Development Index, kurz MDI, und Psychomotor Development Index, PDI, gemischte lineare Regressionsmodelle, unter Berücksichtigung zufälliger Effekte für Mehrlingsgeburten, Anwendung.

### 3.3.4.1 MDI

#### 3.3.4.1.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 1

Zum Mental Development Index konnten 52 Datensätze eingeschlossen werden. Die Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der gemischten linearen Regressionsanalyse mit der Auswahl 1.

Bei einer orientierenden Betrachtung der Werte fallen sehr hohe Schätzwerte für die LRI sowie hohe Werte für eine antibiotische Therapie in der SS, gefolgt von weiterhin relevant erscheinenden Einflussvariablen, wie dem „Geschlecht" sowie der „Latenzzeit", auf. Die Ergebnisse für die übrigen Einflussvariablen deuten auf einen vernachlässigbar geringen bzw. keinen Einfluss hin.
Die LRI zeigt sowohl bei vollständiger als auch unvollständiger Durchführung eines Zyklus' während der SS einen deutlichen Effekt mit resultierender Erhöhung des MDI´s im Vergleich zu Kindern ohne Betamethasontherapie. Dabei steht im Modell eine einmalige Gabe (SW = 61,7; p = 0,01; 95%-KI = 18,3-105,1) von 12 mg Betamethason im Zusammenhang mit der Erhöhung des MDI´s um 61,7 Punkte. Dieser Regressionskeoffizient ist signifikant. Das KI zeigt sich plausibel, jedoch mit einer

breiten Spannweite. Als signifikant (p = 0,02) erweist sich ebenso der positive Einfluss mit einer MDI-Erhöhung um 55,4 Punkte durch eine zweimalige Kortikosteroidgabe (SW = 55,4; p = 0,02; 95%-KI = 11,2-99,6), mit einem überzeugendem Konfidenzintervall ähnlich großer Spannweite. So ist bei durchgeführter LRI auf Grundlage der Daten des Untersuchungskollektivs der MDI des Kindes im Alter von etwa 2 Jahren um mindestens 11 bis 18 Punkte höher anzunehmen, als bei Kindern ohne eine LRI in der SS. Die großen KI lassen sich anhand der großen Anzahl von „missing-Werten" erklären, sodass nur eine begrenzte Aussagekraft der Ergebnisse resultiert.

***Tabelle 25: Schätzwerte zur abhängigen Variable MDI-Auswahl 1, n = 52.***

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95%** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 106,070268 | ,022 | 15,985185 | 196,155352 |
| Einling | ,357760 | ,954 | -12,179701 | 12,895222 |
| **LRI=vollständig** | **55,414590** | **,015** | **11,227692** | **99,601488** |
| **LRI=unvollständig** | **61,686274** | **,007** | **18,278162** | **105,094386** |
| Tokolyse = ja | -,407772 | ,975 | -26,712865 | 25,897321 |
| *Antibiose = ja* | *-14,112823* | *,199* | *-36,001876* | *7,776230* |
| Standortflora = ja | 5,998914 | ,312 | -5,884473 | 17,882301 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -3,930728 | ,458 | -14,562013 | 6,700556 |
| *Geschlecht = männlich* | *-3,969481* | *,075* | *-8,426171* | *,487209* |
| *Latenzzeit in Tagen* | *-,261367* | *,114* | *-,588439* | *,065704* |
| GA bei Geburt in Tagen | -,244059 | ,278 | -,693975 | ,205857 |

Für die Anwendung von Antibiotika antenatal (SW= -14,1; p = 0,199; 95%-KI = -36,0-7,8) stellt sich ein Trend für einen negativen Einfluss auf die weitere mentale Entwicklung der Feten dar. Auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten zeigt sich im Regressionsmodell nach Antibiotikagabe ein um 14,1 Punkte schlechterer MDI als unter Nichtanwendung antibiotischer Maßnahmen. Dieses Ergebnis weist keine Signifikanz auf, dennoch ein niedrigen p-Wert < 0,2. Das KI ermöglicht auch einen positiven Effekt auf den MDI, was ein wenig unplausibel scheint. Allerdings erweist sich dieser Bereich im Verhältnis zur Höhe des geschätzten Regressionskoeffizienten und der Größe des KIs als eher klein.

Das Geschlecht (SW = -4,0; p = 0,08; 95%-KI = -8,4-0,5) zeigt ebenfalls einen Trend für einen Einfluss auf den MDI. Anhand der Parameterschätzungen im vorliegenden Regressionsmodell erweist sich das männliche Geschlecht als nachteilig, da es mit einem um 4,0 Punkte niedrigerem MDI im Gegensatz zu einem Mädchen verbunden ist. Der p-Wert stellt sich sehr niedrig, aber nicht mehr signifikant dar. Das enge KI zeigt sich trotz geringem Spielraum annehmbar plausibel für eine mögliche, kaum relevante Erhöhung des MDIs auf Grundlage des männlichen Geschlechts um maximal 0,5 Punkte.
Der Einflussvariablen Latenzzeit (SW = -0,26; p = 0,11; 95%-KI = -0,59-0,66) ist aus der Ergebnistabelle ebenfalls einen Trend für einen negativen Einfluss auf den MDI zu entnehmen. Die Parameterschätzung liegt dabei bei -0,26 Punkten pro Tag nach stattgehabtem VBS. Das bedeutet eine Senkung des MDIs um 1,8 Punkte pro Woche, um 7,3 pro Monat (4 Wochen) oder um 22,0 pro SS-Tertial (3 Monate/84Tage). Der p-Wert ist dabei niedrig, wenn gleich nicht signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet sowohl eine positive als auch negative Ausprägung und lässt damit auch eine MDI-Erhöhung mit zunehmender Latenzzeit zu. Das Fenster für einen möglichen positiven Einfluss ist mit 0,07 Punkten pro Tag, was 0,46 Punkte pro Woche, 1,8 Punkte pro Monat oder 5,9 Punkte für 3 Monate bedeutet, sehr klein. Hinsichtlich der negativen Auswirkung auf den MDI wird eine untere Grenze von -0,59 Punkte pro Tag ausgegeben, was einer Senkung des MDI um höchstens 4,1 Punkte für eine Woche, 16,5 für einen Monat und 49,4 Punkte für 3 Monate Prolongationszeit entspricht.

Anhand des Histogramms und des Q-Q-Diagramms (Anhang Abbildungen 25, 26) wird ersichtlich, dass die Residuen einer Normalverteilung weitgehend folgen. Damit gilt diese Voraussetzung für das Regressionsmodell als hinreichend erfüllt.
Die Aufnahme der zufälligen Effekte in das Regressionsmodell erweist sich als gerechtfertigt, da die geschätzte Varianz der Variable „Patientennummern“ (SW = 211,5) signifikant (p ≈ 0,00) größer als die der Residuen (SW = 9,1) ist und somit tatsächlich Unterschiede zwischen den Patientennummern zu bestehen scheinen (Anhang Tabelle 37).

Das AIC für das gemischt lineare Regressionsmodell zum MDI mit den Einflussvariablen der Auswahl 1 liegt bei 355,608.

#### 3.3.4.1.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 2

In das gemischt lineare Regressionsmodell zum MDI mit der Variablenauswahl 2 konnten 47 Datensätze eingeschlossen werden (Tabelle 26).

Auch unter Hinzunahme weiterer möglicher Einflussfaktoren bleibt die LRI, sowohl bei vollständiger (SW = 53,8; p = 0,01; 95%-KI = 4,3-103,3) als auch bei unvollständiger Durchführung (SW = 61,3; p = 0,02; 95%-KI = 10,9-111,8) die bedeutendste signifikante Einflussgröße im Regressionsmodell, deren Regressionskoeffizienten und KI keine wesentliche Veränderung im Vergleich zur Auswahl 1 erfahren.

Für die antibiotische Therapie (SW = -19,4; p = 0,16; 95%-KI = -47,2-8,4) ist dem Regressionsmodell der Auswahl 2 weiterhin ein Trend für einen negativen Einfluss auf den MDI zu entnehmen. Der Schätzwert nimmt eine im Vergleich zum vorangegangenen Modell noch weiter negativere Ausprägung an und ist bei kleinem p-Wert < 0,2, nicht signifikant, dennoch weiter bedeutsam.
Für das männliche Geschlecht (SW = -3,5; p = 0,18; 95%-KI = -8,99-1,99) zeigt sich im Vergleich zum Modell der Auswahl 1 ein analoger Trend hinsichtlich des Einflusses auf den MDI mit einer ähnlich geschätzten Ausprägung der MDI-Minderung um nun 3,5 zur Referenzgruppe der Mädchen.

***Tabelle 26: Schätzwerte zur abhängigen Variable MDI-Auswahl 2, n = 47***

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 98,769826 | ,067 | -7,336742 | 204,876395 |
| Einling | 2,021134 | ,784 | -12,957063 | 16,999332 |
| **LRI = vollständig** | **53,790703** | **,034** | **4,270114** | **103,311292** |
| **LRI = unvollständig** | **61,337200** | **,019** | **10,872885** | **111,801515** |
| Tokolyse = ja | 4,085139 | ,790 | -27,061733 | 35,232012 |
| *Anitibiose = ja* | *-19,370876* | *,164* | *-47,159476* | *8,417724* |
| Standortflora = ja | 7,329823 | ,279 | -6,274620 | 20,934266 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -4,356394 | ,482 | -16,886024 | 8,173237 |
| *Geschlecht = männlich* | *-3,498222* | *,182* | *-8,988533* | *1,992090* |
| Latenzzeit in Tagen | -,217385 | ,266 | -,609853 | ,175083 |
| GA bei Geburt in Tagen | -,256134 | ,350 | -,808864 | ,296596 |
| mütterliches Alter in Jahren | ,277665 | ,623 | -,868205 | 1,423535 |
| Parität=erstgebärend | ,047841 | ,994 | -12,930469 | 13,026151 |
| mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft | 3,271003 | ,660 | -11,810338 | 18,352343 |

Für die Latenzzeit (SW = -0.22; p = 0,27; 95%-KI = -0,61-0,18) ergibt sich in diesem Modell eher eine Verschlechterung der Ergebnisse, aus denen nun kein Effekt auf den MDI mehr abzuleiten gilt. Der Regressionskoeffizient zeigt hier eine geringere Ausprägung, der p-Wert stellt sich auf p > 0,2 angestiegen und das KI (95%-KI = -0,61-0,18) weiter verbreitert dar, als im Modell mit der Auswahl 1 (Auswahl1: p = 0,114; 95%-KI = -0,59-0,07).

Den, in diesem Modell neu hinzugefügten, Variablen „mütterliches Alter“ (SW = 0,28; p = 0,62; 95%-KI = -0,9-1,4), „Parität“ (SW = 0,05; p = 0,99; 95%-KI = -12,9-13,0) und „mütterlicher Nikotinabusus in der SS“ (SW = 3,3; p = 0,66; 95%-KI = -11,8-18,4) kommt hier, bedingt durch die geringen Parameterschätzungen, großen p-Werte und sehr breiten, unplausiblen 95%-KI keine Bedeutung hinsichtlich des Einflusses auf den MDI zu.

Es ergibt sich eine als hinreichend anzunehmende Normalverteilung der Residuen. (Graphiken: Histogramm und Q-Q-Diagramm der Residuen (Anhang Abbildungen 27, 28)).
Anhand der Schätzung der Kovarianzparameter (Anhang Tabelle 38) wird aufgrund des größeren Schätzwertes für die Varianz der Patientennummern (SW = 245,9, p ≈ 0,00) gegenüber den Residuen (SW = 10,3, p ≈ 0,79) deutlich, dass die Aufnahme der Patientennummern in das Modell als zufällige Effekte gerechtfertigt war.

Das AIC des gemischt linearen Regressionsmodells für den MDI mit den Einflussvariablen der Auswahl 2 liegt bei 306,066 und ist bei vorliegendem niedrigerem Wert im Vergleich mit dem der Auswahl 1 als von höherer Güte zu beurteilen.

### 3.3.4.2 PDI

#### 3.3.4.2.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 1

Bezugnehmend auf den Psychomotor Development Index (PDI) fanden 52 Datensätze Berücksichtigung (Tabelle 27). Keine der Variablenschätzungen im Modell erreichte statistische Signifikanz. Die Konfidenzintervalle sind oft breit und offerieren in diesem Modell stets einen negativen Einfluss sowie auch die Möglichkeit eines positiven Effektes auf den PDI.

Die LRI stellt sich hier abermals als gewichtigste Einflussvariable im Regressionsmodell dar. Die hohen Regressionskoeffizienten sprechen, bei kleinen p-Werten < 0,2, trotz hier nicht bestehender Signifikanz, innerhalb noch genügend nachvollziehbarer 95%-KI für einen Trend hinsichtlich eines positiven Einflusses auf den PDI. Anders als für den MDI, erwirkt im vorliegenden Modell die vollständige LRI (SW = 53,7, p = 0,09; 95%-KI = -8,1-115,4) die deutlichere Steigerung des PDIs. Das 95%-KI birgt zwar eine geringe Möglichkeit zur Depression des PDI, impliziert jedoch eine enorme Verbesserung im Vergleich zu einer nicht durchgeführten Betamethasontherapie in der SS. Einen etwas geringeren, dennoch deutlichen Trend bezüglich eines positiven Effekts ist der unvollständigen LRI (SW = 47,4;

p = 0,12; 95%-KI = -13,5-108,3) zuzusprechen, welche, im vorliegenden Modell, eine Erhöhung des PDI um schätzungsweise 47,4 Punkte bedingt.

Einen Trend für einen ebenfalls negativen Einfluss ist der Latenzzeit (SW = -0,44; p = 0,61; 95%-KI = -0,9-0,02) zu attestieren, welche auf Grundlage der gegebenen Daten den PDI um 0,44/Tag bzw. 3,07/Woche, 12,28/Monat (4 Wochen) oder -36,84/Tertial (12 Wochen) senkt. Es besteht mit p < 0,2 keine Signifikanz, jedoch stellt sich der p-Wert hinreichend klein dar, um einen ernsthaften Effekt vermuten zu lassen. Das 95%-KI berücksichtigt auch eine geringe Abweichung zur Erhöhung des PDIs, stellt sich aber hauptsächlich im negativen Bereich dar.

Hinsichtlich der übrigen in dem Modell implizierten Einflussvariablen konnte angesichts der geringen SW und/ oder hohen p-Werte, bzw. sehr weiten und nicht einleuchtenden KI, kein Effekt auf den PDI erkannt werden.

***Tabelle 27: Schätzwerte zur abhängigen Variable PDI-Auswahl 1, n = 52***

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | -3,45781 | ,956 | -128,845834 | 121,930673 |
| Einling | 5,966688 | ,485 | -11,264959 | 23,198335 |
| *LRI = vollständig* | *53,685715* | *,086* | *-8,070920* | *115,442349* |
| *LRI = unvollständig* | *47,407493* | *,123* | *-13,455199* | *108,270185* |
| Tokolyse = ja | -12,635269 | ,488 | -49,263890 | 23,993352 |
| Anitibiose = ja | 3,430718 | ,817 | -26,616440 | 33,477876 |
| Standortflora = ja | -2,649928 | ,746 | -19,173224 | 13,873367 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -5,280128 | ,473 | -20,089611 | 9,529355 |
| Geschlecht = männlich | 4,032344 | ,437 | -6,567285 | 14,632074 |
| *Latenzzeit in Tagen* | *-,438626* | *,061* | *-,897971* | *,020719* |
| GA bei Geburt in Tagen | ,277665 | ,376 | -,351769 | ,907099 |

Die Residuen zeigen sich im Histogramm und Q-Q-Diagramm genügend an eine Normalverteilung angrenzend (Anhang Abbildungen 29, 30).

Aufgrund des sich für die Varianz der Patientennummern (SW = 337,5; p = 0,04) größer als für die Residuen (SW = 95,2; p = 0,064) darstellenden Schätzwertes und zudem bestehender Signifikanz, erweist sich die Aufnahme der Patientennummern als zufällige Effekte für Mehrlinge als berechtigt (Anhang Tabelle 39).

Das AIC beläuft sich für das vorangehend beschriebene gemischt lineare Regressionsmodell zum PDI der Auswahl 1 auf einen Wert von 394,889.

#### 3.3.4.2.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell-Auswahl 2

Dem Regressionsmodell zum PDI mit der Auswahl 2 liegen 47 Datensätze zu Grunde (Tabelle 28).

Den größten positiven Einfluss, kaum abweichend zum vorangegangenen Modell, hat weiterhin, die LRI, wobei die zweimalige Gabe von Betamethason (SW = 53,2, p = 0,12; 95%-KI = -14,1-120,6) mit der Erhöhung des PDI um einen Wert von 53,2 und die einmalige Gabe (SW = 46,6, p = 0,18; 95%-KI = -22,2-115,5) um einen Wert von 46,6, im Gegensatz zur nicht durchgeführten LRI, bewirkt.
Der Latenzzeit (SW = -0,47; p = 0,09; 95%-KI = -1,0-0,07) kann weiterhin ein negativer Trend zum Einfluss auf den PDI entnommen werden. Der Schätzwert zeigt sich bei leicht gestiegenem p-Wert (jedoch weithin p < 0,2) etwa konstant zum Modell mit der Auswahl 1.
Der Regressionskoeffizient für die Tokolyse (SW = -23,8; p = 0,26; 95%-KI = -65,9-18,4) stellt sich in diesem Modell mit -23,8 deutlich dar. Der medikamentösen Wehenhemmung ist, mangels Signifikanz mit p-Wert > 0,2, ebenfalls ein Trend in Bezug auf einen negativen Einfluss auf den PDI zuzusprechen.
Den anderen Einflussvariablen im Modell konnte kein hinreichender Zusammenhang entnommen werden, auch nicht den neu hinzugefügten (Nikotinabusus, mütterliches Alter, Parität).

Im Modell zeigen sich die Residuen im Histogramm und QQ-Diagramm hinreichend normalverteilt (Anhang Abbildungen 31, 32).
Die Aufnahme als zufällige Effekte in das Regressionsmodell kann, aufgrund des größeren Schätzwertes für die Varianz der Patientennummer (SW = 368,2; p = 0,01) im Vergleich zu dem der Residuen (SW = 197,7; p = 0,79) bei vorliegender Signifikanz des Ergebnisses, als sinnvoll erachtet werden (Anhang Tabelle 40).

Das AIC für das gemischt lineare Regressionsmodell der Auswahl 2 zum PDI nimmt einen Wert von 337,040 an und ist damit als von höherer Güte als das der Auswahl 1 zu titulieren.

*Tabelle 28: Schätzwerte zur abhängigen Variable PDI- Auswahl 2, n = 47*

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 3,510368 | ,960 | -140,083538 | 147,104274 |
| Einling | 8,632178 | , 386 | -11,560636 | 28,824993 |
| *LRI = vollständig* | *53,218062* | *,117* | *-14,175639* | *120,611764* |
| *LRI = unvollständig* | *46,638921* | *,176* | *-22,219458* | *115,497299* |
| *Tokolyse = ja* | *-23,768397* | *,257* | *-65,926375* | *18,353948* |
| Anitibiose = ja | 8,167388 | ,651 | -28,738932 | 45,073708 |
| Standortflora = ja | -2,577494 | ,776 | -20,982867 | 15,827878 |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -9,182128 | ,276 | -26,145342 | 7,781087 |
| Geschlecht = männlich | 4,226625 | 0,484 | -8,128554 | 16,581803 |
| *Latenzzeit in Tagen* | *-,470383* | *,085* | *-1,009245* | *,068480* |
| GA bei Geburt in Tagen | ,348188 | ,350 | -,403836 | 1,100212 |
| mütterliches Alter in Jahren | -,519252 | ,498 | -2,073430 | 1,034927 |
| Parität = erstgebärend | 2,879375 | ,739 | -14,669774 | 20,428523 |
| mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft | -8,224858 | ,418 | -28,728770 | 12,279054 |

# 4 Diskussion

Der fVBS tritt, je nach Literatur, in 2-20 % aller SS auf [26, 27]. In der retrospektiven Kohortenstudie von Malemed et al. mit 66.775 Schwangeren lag die Rate mit PPROM bei 1,4 % (n = 905/66775), davon traten 46 % (n = 417/905) vor der 34 SSW auf. Die Latenzperiode lag bei 73,4 % bei > 48 h (n = 306/417) [84]. Daraus ergeben sich rechnerisch 0,6 % (n = 417/66.775) Schwangere mit PPROM und EB < 34 SSW.

Für das bearbeitete Studienkollektiv der UFK mit 17.792 Schwangeren lag die Rate der EB vor der vollendeten 32.SSW bei 1,9 % (n = 331/17792), davon traten zu 29 % (n = 95/331) VBS auf (ICD-10: O042). Kongruent zu Melamed et al. resultieren 0,5 % (n = 95/17792) SS mit einem VBS und EB < 32.SSW an der UFK für den Untersuchungszeitraum. Mit 115 eingeschlossenen Fällen stellte das gewählte Untersuchungskollektiv eine repräsentative Größe für die weitere statistische Bearbeitung dar.

## 4.1 Diskussion der Regressionsmodelle

Aufgrund retrospektiv erhobener Daten waren die Werte für einige Variablen nur unvollständig zu ermitteln, woraus im jeweiligen Regressionsmodell eine Einschränkung der einbezogenen Fallzahl und somit Einbußen in der Aussagefähigkeit resultieren.

Für die Konzipierung eines suffizienten Regressionsmodells als nicht zu vernachlässigen gilt das Verhältnis der Fallzahl zur Anzahl der Einflussvariablen, woraufhin zunächst eine kleine „Auswahl 1“, mit besonders für den klinischen Alltag und medizinisch relevant erscheinenden Einflüssen sowie auch zahlreich dokumentierten Werten getroffen wurde. Die „Auswahl 2“ ergänzt drei weitere interessant imponierende Variablen in einem neuen Regressionsmodell. Hier ist zum einen der mögliche Einfluss auf die Zielvariable zu beurteilen, zum anderen eine mögliche Veränderung der Ergebnisse unter Erweiterung der Variablenanzahl im zweiten Modell sowie die Güte der Modelle.

Aufgrund des Einschlusses von Mehrlingsschwangerschaften in das Untersuchungskollektiv erschien es sinnvoll, möglichst auch zufällige Effekte in die Regressionsmodelle einzubeziehen. Damit werden Beobachtungen, die zur gleichen Mutter gehören, nicht fälschlicherweise als unabhängig behandelt. Dies zur Grundlage fiel die Wahl auf (vorzugsweise) gemischte Regressionsmodelle, die neben den üblichen festen Effekten, auch zufällige beinhalten.

Bei der Erstellung gemischter binär logistischer Modelle zum „Überleben“ und „5-Minuten-APGAR“ ergaben sich numerische Probleme unter Einschluss der zufälligen Effekte, sodass dieses Modell keine Anwendung finden konnte. Daraufhin wurde ein angepasstes binär logistisches Regressionsmodell erstellt, in dem die eben erwähnten zufälligen Effekte keine Berücksichtigung finden. Ebenso traten numerische Probleme hinsichtlich der Berücksichtigung einiger Variablen auf, welche zur (beinahe)

vollständigen Trennung der Daten führten (siehe 3.2.2, S. 51; 3.2.3, S.53) und somit eine Entfernung dieser Variablen aus dem Modell erforderten. Im Rahmen dieser Änderungen war es möglich, ein etwas weniger umfassendes, aber dennoch praktikables und aussagefähiges Modell zu erstellen.

Um ein funktionsfähiges Regressionsmodell zum „5-Minuten-APGAR“ zu erhalten mussten die Variablen „Antibiotikatherapie“ und mütterlicher „Nikotinabusus“ entfernt werden. Als ebenfalls problematisch ergab sich die Variable „LRI“ im Regressionsmodell mit der Zielvariable schwere neonatale Komplikationen, welches ebenfalls die Elimination der Einflussvariable erforderlich machte.

Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt, Werte $p < 0{,}05$ gelten folglich als signifikant, p-Werten $< 0{,}2$ wurde ein Trend zugesprochen.

Mit Hilfe der Regressionsmodelle können Zusammenhänge aufgezeigt, jedoch keine Kausalitäten abgelitet werden. Mögliche konfundierende Faktoren, welche die Variablen beeinflussen könnten, werden hier nicht ermittelt. Mit der Anzahl fehlender Werte für die einzelnen Variablen, beispielsweise für den MDI und PDI, stieg auch die Anzahl exkludierter Datensätze. Dies bedingte das Vorliegen von großen KI sowie von wenig Signifikanzen. Aufgrund der vorbeschriebenen notwendigen Manipulationen an den Modellen konnten womöglich veränderte Ergebnisse resultieren, die eine kritische Betrachtung erfordern. Einflussvariablen, welche eine nahezu perfekte Trennung der Gruppe bedingen, bedürfen einer genaueren Betrachtung, da sie auf Grundlage eben dieser Begebenheit einen bedeutenden Vorhersagewert für die Zielvariable darstellen könnten.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Diskussion wichtiger Einflussfaktoren

Als, in der vorliegenden Studie signifikante Einflussparameter für das kindliche Outcome gingen die LRI, die Antibiotikatherapie, die Standortflora im Vaginal-/Cervixabstrich, die Latenzzeit, das GA bei Entbindung und das Geschlecht des Kindes hervor. Für die Einflussvariablen Parität der Mutter und histologisch gesicherte intrauterine Infektion konnte ebenfalls ein Trend ermittelt werden. Die Variablen, welche in den Regressionsmodellen als einflussreich detektiert werden konnten, sind in Tabelle 29 dargestellt. Bei der Einflussvariable wird zwischen positivem und negativem Effekt auf die Zielvariable unterschieden. Zudem wird ein signifikanter Einfluss mit $p \leq 0{,}05$ von einem Trend mit $p \leq 0{,}2$ oder einem hohen OR unterschieden. Das anhand des AIC zu bevorzugende Regressionsmodell (Modell 1 vs. Modell 2) wurde jeweils fett markiert. Einflussvariablen, welche nicht in die Regressionsmodelle einbezogen wurden, finden sich ebenfalls in der Tabelle dokumentiert.

*Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Regressionsmodellen*

| Einfluss-variable / Outcome | Modell | Einflussvariable p ≤ 0,05 | | Einflussvariable p ≤ 0,2; oder ↑ OR | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **pos.** | **neg.** | **pos.** | **neg.** |
| **Überleben:** binär log. Modell (ausgeschl. Var.: Geschlecht, Nikotinabusus, Einling) | ① **n = 94** **AIC = 47** | GA bei Geburt | | Antibiotikagabe (↑ O ) | Histo: keine Infektion |
| | ② n = 94 AIC = 51 | GA bei Geburt | | Antibiotikagabe (↑ O ) | Histo: keine Infektion |
| **NA-pH** gemischt lineares Modell | ① **n = 87** **AIC = -153** | LRI vollständig > LRI unvollständig ml. Geschlecht | Standortflora | | |
| | ② n = 81 AIC = -113 | LRI vollständig > LRI unvollständig ml. Geschlecht | | | Standortlora |
| **5´-Apgar (7-10)** binär log. Modell (ausgeschl. Var.: Antibiotikagabe, Nikotinabusus) | ① **n = 88** **AIC = 74** | | Latenzzeit | GA bei Geburt LRI vollst. (↑ O ) | Standortflora |
| | ② n = 89 AIC = 79 | | Latenzzeit | LRI vollst. (↑ O ) | Standortflora |
| **<u>keine</u> schweren neonatalen Komplikationen** gemischt binär log. Modell (ausgeschl. Var.: LRI) | ① n = 82 AIC = 389 | Antibiotikagabe GA bei Geburt | Latenzzeit | | |
| | ② **n = 77** **AIC = 379** | GA bei Geburt | Latenzzeit | Antibiotikagabe | Nulliparität |
| **MDI** gemischt lineares Modell | ① n = 52 AIC = 356 | LRI <u>un</u>vollständig > LRI vollständig | | | Antibiotikagabe ml. Geschlecht Latenzzeit |
| | ② **n = 47** **AIC = 306** | LRI <u>un</u>vollständig > LRI vollständig | | | Antibiotikagabe ml. Geschlecht |
| **PDI** gemischt lineares Modell | ① n = 52 AIC = 395 | | | LRI vollständig > LRI unvollständig | Latenzzeit |
| | ② **n = 47** **AIC = 337** | | | LRI vollständig > LRI unvollständig | Latenzzeit |

(ausgeschl. Var.= ausgeschlossene Variablen; ml.=männlich)

#### 4.2.1.1 Lungenreifeinduktion

Der Einsatz von Kortikosteroiden zur fetalen LRI bei PPROM vor 34+0 SSW, sowie auch zwischen 22 und 23+6 SSW bei Wunsch einer Maximaltherapie, entspricht dem leitliniengerechten Vorgehen. Dabei stellt die Betamethasontherapie (2x12 mg i. m. im Intervall von 24 h) das Mittel der Wahl dar [13, 45].
In Bezug auf das Untersuchungskollektiv wurden 90,4 % (n = 104) der 115 Feten mit Betamethason (Celestan®) behandelt. Einen vollständigen Zyklus (2x Betamethason) erhielten 84,3 % (n = 97), eine einmalige Gabe 6,1 % (n = 7). Die 2017 publizierte Cochrane-Metaanalyse mit 30 inkludierten Studien, über 7774 Schwangere und über 8158 kindliche Fälle beinhaltend, zur antenatalen Cortikosteroidgabe (hauptsächlich 1 Zyklus: Betamethason, Dexamethason oder Hydrocortison) bei drohender FG ergab eine Reduktion der Mortalität, der Prävalenz eines RDS, einer IVH, NEC, mechanischer Beatmung sowie systemischer Infektion innerhalb der ersten 48 Lebensstunden [100]. Auch scheint u. a. der Gebrauch antenataler Kortikosteroide einen Rückgang der BPD nach CA zu bewirken, sodass laut entsprechender Studie keine Risikoerhöhung diesbezüglich zu bestehen scheint [18]. Es konnte ein positiver Effekt zum neonatalen Outcome auf Grundlage der vorliegenden Parameter in dieser Studie an der UFK auch bei VBS bestätigt werden. Aufgrund numerischer Probleme konnte die LRI in die Regressionsmodelle zum Überleben und zu schweren neonatalen Komplikationen nicht einbezogen werden. Dennoch ist an Hand der Verteilung der relativen Häufigkeiten ein positiver Effekt ablesbar. So überlebten 100 % (n = 7/7) der Kinder mit einer einmaligen Steroidgabe (n = 7) und 90,7 % (n = 88/97) derer mit einem vollständigen Zyklus. Allerdings ist die Gesamtzahl mit lediglich 7 von einer unvollständig durchgeführten LRI betroffenen Kindern sehr gering. Der Effekt ist somit kontrovers zu diskutieren und stellt allenfalls eine Tendenz dar, die weiterer Studien bedarf. 72 % (n = 8/11) der Kinder ohne antenatale Steroidtherapie verstarben hingegen, nur 27,3 % überlebten (n = 3/11) (siehe 3.2.2 bivariate Analyse zur Zielvariable Überleben, S. 51). Trotz der zum Teil kleinen Fallgruppen wird der Vorteil der Steroidapplikation im Kollektiv deutlich. Ein relevanter Einfluss der Betamethasontherapie auf das **Überleben** konnte nach Variablenanpassung, konträr zur dargestellten Cochran-Metaanalyse, nicht nachgewiesen werden. Jedoch ist das Ergebnis aus dem Regressionsmodell aufgrund der Anpassung zur Erstellung eines funktionsfähigen Modells mit Einbezug der Variable kritisch zu betrachten.
Hinsichtlich der neonatalen Komplikationen (siehe 3.2.4. bivariate Analyse zur Zielvariable schwere neonatale Komplikationen, S. 54) stellt sich scheinbar ebenfalls ein möglicher positiver Effekt dar. Es erlitten 80 % (n = 4/5) der Patienten ohne LRI (n = 5) eine **schwere neonatale Komplikation**. Allerdings bedingt die sehr geringe Fallzahlzahl (n = 5) dieser Gruppe eine eingeschränkte Aussagekraft. Die Ergebnisse könnten ebenso zufälligen Effekten unterliegen. Ein vollständiger Zyklus führte in 61,8 % (n = 55/89) und ein unvollständiger Zyklus in 57,1 % (n = 4/7) zum Ausbleiben schwerer Komplikationen. Damit erscheint der Einfluss der Betamethason-Applikation präpartal (n = 89) als relevant.
Ein Zusammenhang mit einer signifikanten Erhöhung des **NA-pH**s, sowohl bei einem vollständig durchgeführten Zyklus (RM-Auswahl 1: SW = 0,30; p ≈ 0,000; 95%-KI = 0,167-0,435), als auch bei

einmaliger Betamethasongabe (RM-Auswahl 1: SW = 0,25; p = 0,001; 95%-KI = 0,112-0,394), konnte gegenüber der Referenzgruppe errechnet werden, wodurch das Risiko einer unmittelbaren postnatalen Azidose sinkt. Hierbei stellt sich die zweimalige Applikation von Betamethason vorteilhafter gegenüber der Einmalgabe dar.

Darüber hinaus konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der vollständigen und unvollständig durchgeführten LRI mit den **MDI** (vollständige LRI- RM-Auswahl 2: SW = 53,8; p = 0,01; 95%-KI = 4,3-103,3; unvollständige LRI-RM-Auswahl 2: SW = 61,3; p = 0,02; 95%-KI = 10,9-111,8) und ein nicht signifikantes, jedoch ein als positiven Trend zu wertendes Ergebnis zum **PDI** (vollständige LRI-RM-Auswahl 2: SW = 53,2, p = 0,12; 95%-KI = -14,1-120,6; unvollständige LRI-RM-Auswahl 2: SW = 46,6, p = 0,18; 95%-KI = -22,2-115,5) ermittelt werden. Eine Studie, 165 extrem Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g beinhaltend, stellte mittels Bayley III im Regressionsmodell eine signifikant positive Assoziation einer kognitiven Entwicklungsverzögerung sowie einer neurosensorischen Beeinträchtigung/Bayley III score < 70 mit dem Mangel einer antenatalen Kortikosteroidtherapie dar [4].

Dem gegenüber steht die o. g. Cochrane-Metaanalyse, welche keinen Vorteil bezüglich einer neurologischen Entwicklungsverzögerung aufzeigen konnte. Jedoch gilt zu beachten, dass differente Parameter wie Erblindung, Taubheit, Cerebralparesen und andere zur Variablendefinition herangezogen wurden [100].

Ein ebenso positiver Trend stellte sich in der Regressionsanalyse für die vollständig durchgeführte LRI in Bezug auf den **5´-APGAR** (RM-Auswahl 1: OR = 13,97, p = 0,28, 95%-KI = 0,12-1695,85) dar.

Hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen lässt sich im ersten Trimenon, wie www.embyotox.de ausgibt, ein geringes erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte nicht vollständig ausschließen. Die Datenlage stellt speziell Betamethason exponierte Patienten nur gering selektiv dar und ist in ihren Ergebnissen hinsichtlich systemischer Kortiksteroidtherapie nicht kongruent. Die 2014 publizierte Studie der „National Birth Defect Prevention Study“ wies kein erhöhtes Risiko nach [45].

Laut AWMF-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ stellt sich der gewünschte Effekt der LRI in einem Intervall zwischen 24 h und 7 d ein, wobei soll der Abstand zwischen den beiden Applikationen nicht von 24 h auf 12 h, im Sinne einer Schnellreifung, verkürzt werden soll, da dies zu einer signifikanten Erhöhung des NEC-Risikos führt. Etwa 50 % aller Feten mit PPROM werden binnen einer Woche entbunden und überschreiten damit den gewünschten Zeitraum nicht. Andernfalls ist eine erneute Applikation zu überdenken [13].

Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass durch von Braun et al. in der 2015 veröffentlichten Studie in Deutschland mit rund 1800 Frühgeborenen (1996-2008) eine dosisabhängige Wachstumsabnahme für das GA adjustierte Geburtsgewicht, sowie insbesondere für den Kopfumfang, aufgezeigt werden konnte, ohne dabei eine Verbesserung des neonatalen Outcomes zu erzielen [21].

In einer weiteren retrospektiven Studie mit ca. 1900 Zwillingskindern (1993-2011) wiesen Braun et al. ebenfalls eine Betamethason assoziierte Gewichtsreduktion, insbesondere für Mädchen, zudem eine

Verminderung des Kopfumfangs und Körperlänge nach. Eine Verbesserung der Mortalität oder Morbidität (Hyperbilirubinämie, RDS, Asphyxie) wurde weiterhin nicht festgestellt [22].
Zephyrin et al. konnten zunehmend diesen nachteiligen Effekt bei wiederholter Steroidapplikation ab der 29.SSW nachweisen [140]. Die Konsensus basierte AWMF-Leitlinie empfiehlt dementsprechend eine erneute Steroidgabe für Schwangere „bei denen vor 29+0 SSW wegen drohender Frühgeburt vor mehr als 7 Tagen Steroide appliziert wurden“ nach erneuter Prüfung des Frühgeburtenrisikos [100].

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der publizierten Studien überwiegt in der Nutzen-Risiko-Abwägung zur LRI der Vorteil hinsichtlich neonataler Mortalität und Morbidität gegenüber möglichen Risiken. Die errechneten Ergebnisse ergeben zudem vornehmlich einen Vorteil eines vollständig durchgeführten Zyklus gegenüber eines single shot. Lediglich zum MDI konnte ein höherer Schätzwert für die Einmalgabe Betamethason ermittelt werden. Insgesamt erscheint die Datenlage zum Effekt der LRI auf das kindliche Outcome bei fVBS unzureichend. Es finden sich insgesamt kaum vergleichbare Studien, welche den fVBS und entsprechende Zielvariablen berücksichtigen. Die vorliegenden Studien zur LRI beziehen sich vornehmlich auf Effekte bei Frühgeborenen, ohne eine fVBS zu differenzieren. Die bereits genannte Cochrane-Metaanalyse gibt jedoch keine Evidenz für eine abweichende Wirkung der Kortikosteroide bei einem VBS aus [100], sodass die Ergebnisse übertragbar scheinen.

#### 4.2.1.2 Antibiotikatherapie

Infektionen spielen im Rahmen eines PPROM eine bedeutende Rolle, da sich die neonatale Morbidität im Rahmen einer CA weiter erhöht [107]. Eine Antibiotikatherapie wird, laut AWMF konsensbasierter Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ bei PPROM zwischen 24+0 und 33+6 SSW empfohlen, zwischen 22 und 23+6 SSW nur bei elterlichem Wunsch nach einer Maximaltherapie [13].
Aufgrund des leitliniengerechten Managements an der UFK Rostock muss die damit verbundene uneinheitliche Gruppenverteilung diskutiert werden.

In einer Cochrane Meta-Analyse mit 22 einbezogenen Studien aus dem Jahr 2013, 6872 Mütter beinhaltend, konnte eine signifikante Minderung der Morbidität, wie CA, auffälliger Schädelsonographiebefunde vor Entlassung, Surfactant Applikation sowie neonataler Infektion und Sauerstofftherapie, als auch eine Erhöhung der Latenzzeit bei PPROM dargelegt werden [68]. Anhand der für diese Promotion zur Verfügung stehenden Daten wurde in der Regressionsanalyse ebenfalls ein signifikanter Effekt hinsichtlich des Ausbleibens **schwerer neonataler Komplikationen** (RM-Auswahl 1: OR = 19,18; p = 0,03; 95%-KI = 1,20-282,88) und ein nicht signifikanter positiver Trend bezüglich des **Überleben**s (RM-Auswahl 1: OR = 15,068; p = 0,193; 95%-KI = 0,253- 896,323) ermittelt. Für die mentale Entwicklung nach 2 Lebensjahren zeigte sich jedoch ein Trend für einen negativen Einfluss auf den **MDI** (RM-Auswahl 1**:** SW = -14,1; p = 0,199; 95%-KI = -36,0-7,8).

In der Kreuztabelle für die Antibiose (siehe Tabelle 17, S. 53) in Bezug auf den 5`-APGAR, welche aufgrund numerischer Probleme nicht in das Regressionsmodell mit einbezogen werden konnte, zeigte sich eine deutliche Trennung der Fallgruppen. 100 % (n = 14/14) der deprimierten Kinder waren intrauterin einer Antibiotikatherapie ausgesetzt, 100 % (n = 7/7) der Feten ohne Antibiose wurden postnatal als lebensfrisch beurteilt. Als zu bedenken gilt es jedoch, dass dies, bedingt durch die geringe Fallzahl von lediglich 7 nicht antibiotisch therapierten Feten bzw. nur 14 detektierten Neonaten mit unzureichender Anpassung, einen zufälligen Effekt darstellen könnte. Jedoch lag auch bei 82,7 % (n = 67/81) der Kinder mit antibiotischer Behandlung keine Depression vor. Die Ergebnisse scheinen damit uneinheitlich, zum Teil widersprüchlich und erfordern weitere Forschung.

Mercer analysierte 7 Studien hinsichtlich einer Breitspektrumantibiose (Piperacillin, Ampicillin, Erythromycin, Gentamycin, Clindamycin, Amoxiycillin + Clavulansäure, Mezlocillin) im Placebovergleich nach PPROM in 24-34 SSW. Es zeigte sich dabei ein Vorteil der Prophylaxe in Bezug auf die Prolongation der SS über einen Zeitraum von mehr als 7 d, mit einer Reduktion des Auftretens einer CA, neonataler Infektionen und, anlehnend an die UFK Rostock Studie, neonataler Morbidität (Sepsis, ANS, Pneumonie, IVH). Kein Vorteil konnte hinsichtlich des intrauterinen Fruchttodes, der Durchführung einer Sectio caesarea oder der Entwicklung einer postpartalen Endometritis, neonataler NEC oder der Gesamtüberlebensrate bis zur Entlassung in die Häuslichkeit gesehen werden [8, 12, 28, 66, 77, 85, 86, 90, 104].
Dem Ergebnis für das Überleben, steht die Datenlage der Studie der UFK gegensätzlich gegenüber.

Ein spezifisches Therapieregime des PPROM wird derzeit, aufgrund unzureichender Datenlage, nicht empfohlen. Vorzugsweise sollte aktuell laut Expertenmeinung mit Penicillinen, wie Ampicillin, Amoxicillin, Penicillin G sowie auch einem Makrolid, beispielsweise Azithromycin, therapiert werden. Ampicillin deckt therapeutisch dabei die B-Streptokokken, Makrolide die Chlamydien (Konjunktivitis, Pneumonie) und Mycoplasmen (CA) ab. Bei einer Penicillinallergie können auch Cephalosporine eingesetzt werden [13] (siehe 3.1.2.6 Vaginaler/Cervixabstrich, S. 45).

91,3 % der in der UKF Rostock Studie involvierten Feten waren von einer antenatalen Antibiotikatherapie betroffen. Dabei kamen vor allem Penicilline zum Einsatz, gefolgt von Cephalosporinen und anderen Antibiotika (siehe 3.1.2.10 Antibiose, S. 46). Makrolide kamen mit 7,8 % (n = 9/105) nur wenig zur Anwendung.

Zu den möglichen Risiken einer antenatalen Antibiotikatherapie gehört die Entstehung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), welche nach publizierter Datenlage (z.B. Oracle Collaborative Group, Cochrane Meta-Analyse) bei einer Therapie mit Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure mit einem signifikant erhöhten Risiko einhergeht [68, 69]. Die relative Häufigkeit der Neonaten, welche eine NEC entwickelten beläuft sich auf lediglich 4,8 % (n = 5/105). Aufgrund der zu geringen Fallzahl fand die NEC als Zielvariable keine Berücksichtigung in der weiteren Analyse.

Insbesondere der Einsatz von Makroliden ist hinsichtlich der Risiken kontrovers zu diskutieren. Laut www.embryotox.de ist eine indikationsgerechte Anwendung von Azithromycin, Erythromycin und Clarithromycin aufgrund gegebener Datenlage in der SS möglich [44, 46, 47].
In einer großen Kohortenstudie aus dem Jahr 2020, wurden 104.605 zwischen 1990 und 2016 in den UK geborene Kinder einbezogen, die einer Makrolid- (Erythromycin n = 7.987, Clarithromycin n = 494, Azithromycin n = 151) oder Penicillinmonotherapie in der SS zugeführt wurden. Zudem gab es zwei negative Kontrollkohorten, zum einen bestehend aus 82.314 Kindern, deren Mütter vor der Konzeption ein Makrolid oder Penicillin verordnet wurden, und zum anderen aus 53.735 Geschwisterkindern der Studienkohorte. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Makrolidtherapie im ersten SS-Trimester und der Entstehung großer, insbesondere kardiovaskulärer Malformationen, verglichen mit einer Penicillintherapie. Die Assoziation einer Makrolidtherapie unabhängig vom Trimester mit genitalen Fehlbildungen, hauptsächlich Hypospadien, konnte ebenfalls aufgezeigt werden [48].

In der Meta-Analyse von Mallah et al. wurden verschiedene Datenbanken u.a. MEDLINE oder EMBASE herangezogen. Dabei konnte eine schwache Assoziation einer pränatalen Makrolidtherapie im ersten SS-Trimester mit jeglichen angeborenen Fehlbildungen aufgedeckt werden. Für die pränatale Makrolidtherapie wurde darüber hinaus ein leichter Zusammenhang mit muskuloskelettalen und den Verdauungstrakt betreffenden Fehlbildungen ermittelt [79].
Konträr dazu konnte die größte Studie, über 13.000 dänische Registerdaten von Frauen beinhaltend, denen im ersten Trimenon Makrolide appliziert wurden, keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Fehlbildungen, auch Herzfehlbildungen errechnen [31].

Der Applikation von Antibiotika im dritten SS-Trimester konnte in einer Querschnittsstudie mit 1.046 Probanden ein relevanter Einfluss auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis bei Kindern zugesprochen werden [91].

Schlussfolgernd erscheint der Antibiotikaeinsatz bei PPROM, trotz auch bestehender möglicher Risiken, hinsichtlich des hohen Nutzens zur Minderung der neonatalen Morbidität als gerechtfertigt.

#### 4.2.1.3 Gestationsalter bei der Geburt

Das GA zum Zeitpunkt der Geburt zeigte in unserem Kollektiv in den Regressionsanalysen einen signifikant positiven Zusammenhang zum **Überleben** (RM-Auswahl 1: OR = 1,161; p = 0,007; 95%-KI = 1,042-1,295) und dem Ausbleiben **schwerer neonataler Komplikationen** (RM-Auswahl 1: OR = 1,10; p = 0,01; 95%-KI = 0,91-0,99,). Ebenso konnte ein Trend für einen positiven Effekt auf den **5´-APGAR** (RM-Auswahl 1: OR = 1,10; p = 0,01; 95%-KI = 0,91-0,99) ermittelt werden.
Entsprechend der Literatur und Veröffentlichung in der Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“ steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei FG mit zunehmendem GA an [14]. Dies

bestätigt sich auch in einer großen Studie auf Grundlage der MEDLINE-Datenbank von Torchin et al., in der sich eine starke Assoziation zwischen dem GA und der Mortalität sowie Morbidität fand [117]. Die retrospektive Analyse zum Outcome bei PPROM < 24 SSW von Wagner et al., in der 40 SS, welche mindestens ein GA von 24+0 SSW erreichten, eingeschlossen wurden, konnte in der multiplen Regressionsanalyse ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem GA bei der EB und dem Überleben ohne Vorliegen schwerwiegender Komplikationen darlegen [126]. Das Patientenkollektiv stellt sich jedoch klein dar und weicht hinsichtlich der Auswahlkriterien von dem in dieser Promotion bearbeiteten ab.
Hinsichtlich des 5-Minuten-APGAR Scores konnten Svenvik et al. 2015 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit über 21000 Geburten die stärkste Abhängigkeit für einen Score < 7 für das GA [SSW 32+0 bis 36+6: OR = 3.9 (95%-KI = 2.9-5.3); SSW 28+0 bis 31+6: OR = 8 (95%-KI = 5-12); SSW < 28+0: OR = 15 (95%-KI = 8-29)] bei der Geburt herausstellen [112]. Somit bestätigt sich darin das Ergebnis unserer Analyse. Jedoch könnte dieser Effekt unabhängig eines VBSs aufzutreten, da dieser in der vergleichend aufgeführten Studie keine Berücksichtigung fand.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse der Studie der UFK Rostock anhand der vorliegenden Studien bestätigen, jedoch bedarf es weiterer Forschung speziell für den VBS nach Vereinheitlichung der Auswahlkriterien und anhand großer Patientenkollektive.

#### 4.2.1.4 Latenzzeit

Im Studienkollektiv (n = 115) lag die durchschnittliche Latenzphase bei 13,87 d (Standardabweichung 18,48), der Median bei 5,0 d. Die mediane Latenzperiode weicht damit nur gering von der, in der AWMF-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ anführten Zahl einer bedeutenden Studie bei PPROM von 6,1 d ab. Dies lässt sich womöglich damit erklären, dass die in die Studie von Mercer erfassten Patientinnen keinen positiven B-Streptokokken-Befund hatten. Im Gegensatz dazu fand hier keine derartige Selektion statt. Auch die angegebenen kumulativen Entbindungsraten (Entbindung nach 48 h: 27 %; nach 7 d: 56 %, nach 14 d: 76 %, nach 21 d: 86 %) ähneln den hier errechneten Werten (EB nach 48 h: 35 % (n = 40); nach 7 d: 56 %, nach 14 d: 70 %, nach 21 d: 77 %) und bestätigen sich in weiteren Publikationen [13, 78, 86].
Die aufgeführten Zahlen zeigen auf, dass mehr als die Hälfte aller Feten mit PPROM binnen einer Woche geboren werden. Ziel ist die Prolongation der SS zur Senkung der vom GA abhängigen Risiken sowie ggf. Durchführung der LRI bis, laut Leitlinie, 34+0 SSW bei Abwesenheit von Kontraindikationen [13]. Melamed et al. fanden in ihrer großen Studie zum PPROM < 34SSW einen inversen Zusammenhang der Latenzzeit mit dem GA zum Zeitpunkt des BSs [84]. Dies kongruiert ebenfalls mit dem Ergebnis aus der in 3.2.1 (S. 49) dargelegten, bivariaten graphischen Analyse (siehe Abbildung 17, S. 50) in unserem Untersuchungskollektiv ($R^2 = 0,537$).

Trotz der beschriebenen Vorteile einer Prolongation ergaben sich aus den Regressionsanalysen des Patientenkollektivs an der UFK Rostock signifikant negative Zusammenhänge zunehmender Latenzzeit zum 5´-APGAR-Score (7-10 Punkte) (RM-Auswahl 1: OR = 0,95; p = 0,01; 95%-KI = 0,91-0,99) sowie zur Abwesenheit schwerer neonatale Komplikationen (RM-Auswahl 1: OR = 0,95; p = 0,02; 95%-KI = 0,91-0,99).

Eine Prolongation bzw. ein exspektatives Vorgehen ist laut diversen Publikationen nach Ausschluss von Kontraindikationen nicht mit einem verschlechterten Outcome assoziiert. Es konnte keine Erhöhung des perinatalen/ neonatalen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikso aufgezeigt werden [6, 16, 20].

Auch die Resultate an der UFK Rostock Studie zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Latenzzeit und dem Überleben. Jedoch weichen die Ergebnisse hinsichtlich neonataler Komplikationen von der Studienlage ab. Die Cochrane Metaanalyse von Bond et al. fand keinen deutlichen Unterschied bezüglich der Entstehung einer neonatalen Sepsis/ einer in der Blutkultur nachweisbaren Infektion zwischen abwartendem Management vs. früher Entbindung. Vielmehr wird ein erhöhtes Morbiditäts-, insbesondere für das RDS sowie Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der Frühgeburtlichkeit ausgegeben. Eine frühe Entbindung ist hingegen mit einem geringeren Risiko für eine CA verbunden [20]. In der Studie von Drassinower et al. mit 1596 Patientinnen mit PPROM fand sich ein vermindertes Risiko für eine neonatale Sepsis bei einem Prolongationsintervall nach PPROM von ≥ 4 Wochen [40].

Baser et al. sahen bei einem PPROM < 32 SSW die geringste Komplikationsrate in der Gruppe mit einem langem Latenzintervall von > 14 d, im Gegensatz zu den Gruppen 3-7 d und 8-13 d. Das beste neonatale Outcome wurde für eine Prolongation von 34,5 d zwischen der 24+0 bis 28+6 SSW und für eine Prolongation von 11,0 d zwischen 29+0 und 31+6 SSW beschrieben [16].

Die scheinbar vorliegende Diskrepanz der Ergebnisse zur Studienlage in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang der Latenzzeit mit dem Auftreten schwerer Komplikationen könnte in der Implementierung differenter Parameter und Merkmalsausprägungen für die Morbidität oder in einer nicht hinreichend großen oder abweichenden Zusammensetzung des Studienkollektivs dieser Analyse begründet sein. Die Ergebnisse der angeführten Studien könnten zudem für kritische Zeiträume für die Entbindung nach PPROM sprechen, die keinen linearen Anstieg der Komplikationsrate mit zunehmender Latenz darstellen.

Neben der Betrachtung der Ergebnisse für die Latenzzeit wird in den Regressionsmodellen für die Zielvariablen „5´-APAGR“ und „schwere neonatale Komplikationen“ zusätzlich ein signifikanter Wert für das GA bei der Geburt deutlich. Die Analysen lassen schlussfolgernd vermuten, dass ein kurzes Latenzintervall und ein hohes GA bei der Geburt, was ein möglichst hohes GA zum Zeitpunkt des VBS in der SS impliziert, vorteilhaft für das kindliche Outcome, hinsichtlich neonataler Adaptation (5`-APGAR: 7-10 Punkte) und Abwesenheit schwerer neonataler Komplikationen, sein könnte.

Ein Trend für einen ebenfalls negativen Effekt, ohne bestehende Signifikanz, auf die **mentale** (MDI RM-Auswahl 1: SW = -0,26; p = 0,11; 95%-KI = -0,59-0,66) sowie **psychomotorische Entwicklung** (PDI RM-Auswahl 2: SW = -0,47; p = 0,09; 95%-KI = -1,0-0,07) wird darüber hinaus aus den Ergebnissen der

Regressionsanalysen ersichtlich. Diesen Effekt bestätigten Drassinower et.al. Ihre Studie inkludierte 1305 Schwangere mit PPROM und ergab eine Assoziation zwischen einer Prolongation ≥ 3Wochen mit einem MDI sowie PDI < 70 [39].

Zusammenfassend ist ein exspektatives Vorgehen bei PPROM, welches derzeit den internationalen Standard und das leitliniengerechte Vorgehen darstellt, unter Ausschluss relevanter Kontraindikationen und Abwägung der Risiken für Schwangere < 34 SSW zu bevorzugen, um die mit einer FG assoziierten Komplikationen zu verringern [3, 13].

#### 4.2.1.5 Standortflora

Im Studienkollektiv waren 82,1 % (n = 87) von einer positiven Kultur im Cervix- /vaginalem Abstrich während der Latenzperiode betroffen. Dabei fanden sich, der Literatur entsprechend [82, 125], häufig Keime (siehe 3.1.2.6, S. 45) der bakteriellen Vaginose, wie $^{\beta}$-hämolysierende Streptokokken (12,3 %), E. coli (14,2 %) Staphylokokken (Staphylokokkus aureus 2,6 %), Streptokokkus faecalis (24,5 %) sowie Chlamydien (2,6 %).

Der Nachweis einer Standortflora erbrachte in der Regressionsanalyse, im Gegensatz zum Keimnachweis, eine signifikant negative Assoziation zum **NA-pH** (RM-Auswahl 1: SW = -0,04 p = 0,041; 95%-KI = -0,086 bis-0,002). Darüber hinaus ist aus der Analyse ein Trend für einen negativen Effekt bei Nachweis einer Standortflora auf den **5´-APGAR** (RM-Auswahl 1: OR = 0,23; p = 0,12; 95%-KI = 0,04-1,14) zu entnehmen. Dementsprechend könnte ein positiver Keimnachweis im Zusammenhang mit einer gering projektiven Wirkung entgegen einer neonatalen Azidose und einer Anpassungsstörung stehen. Die Klärung möglicher Kausalzusammenhänge steht dabei aus. Diesen Zusammenhang weiter thematisierende Studien konnten nicht ermittelt werden.

Van der Heyden et al. betrachteten das Outcome nach fVBS zwischen 13+0 und 27+0 SSW und detektierten eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer bakteriellen Vaginose und perinataler Mortalität [118]. Dies konnte anhand unseres Untersuchungskollektivs an der UFK Rostock nicht nachvollzogen werden.

#### 4.2.1.6 Histologischer Nachweis einer intrauterinen Infektion

Es waren 57,7 % (n = 60) der Feten im Kollektiv (n = 104) der UFK Rostock von einem <u>negativen</u> histopathologischen Befund hinsichtlich einer intrauterinen (Plazenta/Eihäute/Nabelschnur) Inflammation oder Infektion betroffen. Eine CA entwickeln laut Cochrane Review von Kenyon et al. etwa 15-20 % aller Schwangeren nach PPROM [68]. Die auffallende Abweichung (UFK: 42 % vs. Kenyon et.al: 15-20 %) zu den Ergebnissen dieser Arbeit (42,3 %, n = 44/104) kann, neben dem möglicherweise

zu kleinem Kollektiv, in den Einschlusskriterien begründet sein. Wir inkludierten VBS sowie die EB vor vollendeter 32.SSW. Im Review hingegen wurden Schwangere mit PROM < 37 SSW eingeschlossen. Bezugnehmend auf die Diskrepanz erklärt sich die im Vergleich höhere relative Häufigkeit in dieser Arbeit in der invers zum GA korrelierten Infektionsrate [13]. Darüber hinaus liegen möglicherweise abweichende Definitionen für die CA vor, welche in eine histologische CA (HCA) und/ oder eine klinische Form unterschieden werden kann. Da die HCA, als Gegenstand der Betrachtung dieser Untersuchung, auch ohne bereits klinische Manifestation vorliegen kann, stellen sich die Fallzahlen womöglich dadurch größer dar als in Studien, welche vor allem klinische CA einbeziehen. Xie et al. schlossen in ihre retrospektive Studie 371 Frauen mit PPROM < 34 SSW ein. Bei 70 % (vs. 42,3 % an der UFK mit fVBS + EB < 32 SSW) der Teilnehmerinnen wurde eine HCA diagnostiziert [135].

Die histologische **intrauterine Infektionsfreiheit** hatte im Studienkollektiv der UFK einen nicht signifikanten, dennoch als deutlichen Trend zu deklarierenden negativen Effekt auf das **Überleben** (RM-Auswahl1: OR = 0,055; p = 0,123; 95%-KI = 0,001-2,183). Hendson et al. führten eine prospektive Studie mit 628 Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, Entbindung vor der 32.SSW und HCA (n = 303) durch. In der adjustierten multivariaten Analyse stellte sich ein protektiver Effekt hinsichtlich der **Mortalität** bei vorliegender HCA dar [56]. Die große multizentrische Studie von Pappas et al. 2014 mit 2390 extremen Frühgeborenen < 27 SSW (PPROM > 18 h) zeigte im adjustierten Regressionsmodell (nur mit GA als Kovariate) für die HCA (ohne klinische CA) eine Assoziation mit einem verminderten Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Gruppe ohne CA. Somit demonstriert sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hier bearbeiteten Studie der UFK Rostock ebenfalls ein protektiver Effekt [92]. Dem entgegen steht die Studie von Xie et al. 2012, in der 230 Frauen mit PPROM zwischen 28+0 und 33+6 SSW retrospektiv untersucht wurden. Hierbei wurde eine signifikant höhere Mortalität im Zusammenhang mit einer HCA nach PPROM gesehen [134]. Auch die retrospektive Studie von Xie et al. mit 371 Frauen mit PPROM < 34 SSW der Jahre 2008-2012 ergab eine erhöhte Mortalität in der Gruppe der von HCA betroffener Feten [135]. Von Pappas et al. wurde in der multivariaten Analyse das GA als den Zusammenhang zwischen CA und Outcome signifikant beeinflussende Kovariate herausgearbeitet, welche das Outcome negativ beeinflusst. Dies vermag die diskrepanten Ergebnisse zur voran beschriebenen Studie von Xie et al. womöglich zu erklären.

Verschiedene Arbeiten belegen zudem eine, durch eine HCA bedingte erhöhte **neonatale Morbidität** bei Frühgeborenen [49, 56, 111, 134]. Insbesondere wurden dabei ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer early-onset sowie late-onset sepsis, BPD, höhergradiger PIVH, NEC, ROP und niedrigen APGAR-Scores (< 7) beschrieben [95, 111, 134, 122].

Die retrospektive Studie von Xie et al. mit 371 Frauen mit PPROM < 34 SSW zeigte in der binären Regression unterschiedliche Ergebnisse für die Morbidität im Zusammenhang mit einer HCA. In Bezug auf auffällige Ultraschallbefunde des ZNS, neonatale Pneumonie, BPD und early-onset-sepsis konnte ein signifikant positiver Zusammenhang mit dem Vorliegen einer HCA ermittelt werden, für das RDS, eine NEC, Hypoglykämie oder Hyperbilirubinämie nicht [135].

Für das Untersuchungskollektiv der UFK Rostock konnte kein Zusammenhang zu schweren neonatalen Komplikationen oder zum 5´-APGAR aufgezeigt werden.

Bei intrauteriner Infektion gilt das Risiko einer **Beeinträchtigung der neuronalen Entwicklung** als erhöht [3]. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko für die Schädigung der weißen Substanz wird für einen VBS bei frühem GA beschrieben [26]. Ebenso wie Strunk et al. in ihrer retrospektiven Kohortenstudie, die 708 Kinder, geboren < 30 SSW, mit einem Bayley-III-Test einschloss, fand sich auch für das Kollektiv der UFK auf Grundlage der Bayley-II-Tests am Klinikum Südstadt kein Zusammenhang zwischen einer HCA und einer schlechteren neuronalen Entwicklung im Alter von 2 Lebensjahren [111]. Jedoch erweist sich die Assoziation bei Frühgeborenen insgesamt unklar und wird kontrovers diskutiert. Neben weiteren Studien, die keinen Zusammenhang mit einer Entwicklungsstörung (**MDI**, **PDI**) aufzeigten [95, 121, 135], konnten andere eine Assoziation zu einem niedrigeren MDI ermitteln [56, 92]. Xiao et. al fanden in ihrer Metaanalyse bei Früh- und sehr frühen Frühgeborenen einen signifikant negativen Zusammenhang einer CA auf den MDI und einer klinischen CA auf den PDI [132].Vander Haar et. al. konnten (1574 Patienten; 194 mit CA, 1366 PPROM) keinen Zusammenhang der klinischen Diagnose einer CA mit dem MDI/PDI < 70 Punkte im Bayley II-Test im Alter von 2 Jahren darstellen, jedoch zeigte sich ein signifikant negativer Einfluss auf den MDI bei Vorliegen einer neonatalen Sepsis [119].

Die insgesamt gespaltene Studienlage und die zum Teil abweichenden Ergebnisse der Analyse des Kollektivs der UFK Rostock lassen sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Es bedarf einer Konkretisierung der Definition der CA, histologisch vs. klinisch. Dazu wurde eine neue Terminologie etabliert, welche den Begriff CA ablöst. Unterschieden wird dabei nun die intrauterine Inflammation von Infektion oder beidem (Triple I) [13]. Gegebenenfalls kann auch eine Differenzierung in Schweregrade oder Stadien (beispielsweise subakut, akut, chronisch) für weitere Analysen sinnvoll sein. Eine besondere Bedeutung kommt auch der Berücksichtigung des Reifealters bei der EB als Kovariate in den Regressionsanalysen sowie der Auswahl des Untersuchungskollektivs zu. Zudem mangelt es an Studien, welche den VBS als Kriterium berücksichtigen.

Der Effekt einer CA auf die Mortalität ist den Studien entsprechend umstritten. Schlussfolgernd aus den Ergebnissen der Regressionsanalyse dieser Arbeit und der Studienlage könnte die HCA (ohne klinische Manifestation) jedoch einen protektiven Effekt auf das Überleben früher Frühgeborener nach PPROM haben. Das Herstellen eines Kausalzusammenhangs und die Ermittlung weiterer Kovariaten erfordert allerdings weitere Forschung.

#### 4.2.1.7 Geschlecht

Dem **männlichen Geschlecht** kann durch Peelen et al. auf Grundlage einer Analyse der Daten des Niederländischen Perinatal Registers (1999-2010) von 1.736.615, von weißen europäischen Frauen, zwischen 25+0 und 42+6 SSW geborenen Einlingen eine besondere Bedeutung zugesprochen werden.

Es zeigte sich in der multivariaten logistischen Regression ein erhöhtes Risiko für eine spontane FG mit intakten Membranen sowie PPROM zwischen 27 und 37 SSW [93].

Die Geschlechterverteilung im Untersuchungskollektiv (n = 108) der UFK (PROM+ GA bei Geburt < 32 SSW) hingegen präsentierte sich weitestgehend ausgeglichen. 56,5 % (n = 61) waren Knaben. In der gemischt linearen Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Effekt des männlichen Geschlechts auf den **NA-pH** (RM-Auswahl 1: SW = 0,03; p = 0,03; 95%-KI = 0,003-0,060) ermittelt. Der errechnete SW liegt allerdings lediglich bei 0,03 und vermag in dieser Größenordnung den pH nicht stark ins Positive zu beeinflussen. Dementsprechend scheint die klinische Bedeutung begrenzt zu sein.

McKee et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für einen niedrigeren MDI sowie PDI war. Dabei wurden 400 Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 401 g und 1000 g, jedoch ohne den Kasus eines VBSs zu berücksichtigen, impliziert [83].

Auch unser Patientenkollektiv zeigt aufgrund der FG häufig ein niedriges Geburtsgewicht. Hinsichtlich des **MDI**s (RM-Auswahl 1: SW = -4,0; p = 0,08; 95%-KI = -8,4-0,5) legten auch die Ergebnisse dieser Arbeit, ähnlich wie die von McKee et al., einen nicht signifikanten negativen Effekt des männlichen Geschlechts dar, einhergehend mit einer Minderung des Index um 4 Punkte. Auf Basis der einbezogenen Daten scheint folglich das weibliche Geschlecht eine relevante Einflussgröße für die vorteilhafte mentale Entwicklung zu sein. Angesichts der Spannbreite (50-150 Punkte) und Normalwerte (85-115 Punkte) des MDIs, ist dem Geschlecht jedoch eine eher geringe klinische Bedeutung beizumessen.

Männliche Feten scheinen insgesamt ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome zu haben. Peelen et al. (siehe oben) beschrieben ein signifikant erhöhtes neonatales Morbiditätsrisiko (5´-AGAR < 7, Sepsis, RDS, PVL, IVH, NEC, Intensivpflege, Mekoniumaspirations-Syndrom) ab 29 SSW [93]. Ein erhöhtes Risiko für respiratorische Störungen, wie das RDS und die transitorische Tachypnoe des Neugeborenen (TTN) für das männliche Geschlecht fanden auch Altmann et al. in der multivariaten Analyse bei Frühgeborenen (GA > 30 SSW) [7].

Yu et al. wiesen 2018 bei reifgeborenen Kindern, PPROM ebenfalls nicht berücksichtigend, ein schlechteres Outcome betreffend einer Azidose bei der Geburt (pH ≤ 7,0 und/oder Laktat ≥ 6 mmol/l und/oder Base excess ≤ -12 mmol/l), des 5´-APGARs (APGAR < 3) und antepartalen sowie neonatalen Tod für Knaben aus [136]. Bezüglich einer möglichen Azidose lehnen sich unsere Ergebnisse, wie zuvor beschrieben, an die von Yu et al. an. Zum APGAR konnten wir anhand des UFK-Rostock Kollektivs in der binär logistischen Regressionsanalyse jedoch <u>keine</u> geschlechterspezifische Assoziation aufzeigen. Ebenso stellte sich hier das Überleben genderneutral dar. Die absolute Häufigkeit der Verstorbenen in Bezug auf das gesamte Kollektiv (n = 107) betrug jeweils n = 5 für das männliche und n = 5 für das weibliche Geschlecht. Hinsichtlich der geschlechterspezifischen Verteilung verstarben 10,6 % (n = 5/47) der Mädchen und 8,3 % der Jungen (n = 5/60). Demnach scheint das Geschlecht keinen deutlichen Unterschied für das Überleben auszumachen. Bei Peelen et al. (siehe oben) ergaben sich, jedoch lediglich die intrapartale und neonatale Mortalität implizierend, gleichfalls keine signifikanten Geschlechtsunterschiede [93].

#### 4.2.1.8 Parität

Innerhalb des Studienkollektivs der UFK (n = 115) waren die Gruppenstärken der Nulliparae (49,6 %; n = 57) und > Nulliparae (50,4 %; n = 58) ausgeglichen.

Alla et al. konnten 2020 bei 210 Einlings-SS mit PPROM keinen Einfluss der Parität auf das kurzfristige neonatale Outcome nachweisen [5].
Die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse der UFK Studie (OR = 0,29; p = 0,19; 95%-KI = 0,05-1,83) zeigen jedoch einen nicht signifikanten Effekt. Nulliparität war mit einem höheren Risiko für das Auftreten **schwerer neonataler Komplikationen** verbunden.
Eine große schwedische Studie von Altmann et al. 2013 stellte konträr dazu Multiparität als einen Prädiktor für ein RDS bei Frühgeborenen heraus, jedoch wurde das Risiko u.a. durch ein PPROM vermindert. Ebenso war Multiparität ein Risikofaktor für die TTN (transiente Tachypnoe des Neugeborenen) bei moderat Frühgeborenen (GA 30-34 SSW) [7].

Xiao et al. untersuchten Einflussfaktoren der neonatalen Sepsis und konnten in der univariaten logistischen Regression einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Parität, als unabhängigen Faktor und der Sepsis darstellen [133]. Passend ermittelten Herbst und Källén bereits 2007 in einer Registerstudie, ebenfalls per multipler logistischer Regression, Primiparität als Risiko erhöhenden Faktor für die neonatale Sepsis anhand 113.568 termingeborener Einlinge [57].
Auch in die in dieser UFK Rostock Studie angewendeten Definition der schweren neonatalen Komplikationen flossen u. a. Sepsis und ein höhergradiges ANS ein, sodass an die zuvor genannten Studien angelehnt werden kann. Eine separate Betrachtung des Einflusses auf einzelne mögliche Komplikationen oder einheitlichere Definitionen der Morbidität bzw. Outcome erscheint ggf. mehr wegweisend und für weitere Analysen sinnvoll. Zusammenfassend bedarf es zur Bewertung des Einflusses der Parität bei PPROM mit resultierender FG auf das neonatale Outcome weiterer Studien.

Interessant erscheint eine Studie von Melamed et al. mit 905 Schwangeren mit PPROM < 34 SSW. Sie konnten eine signifikante Assoziation der Nulliparität mit einer kürzeren Latenzperiode ermitteln [84].

## 4.3 Fehlerdiskussion und Fazit

### 4.3.1 Vorteile und Grenzen der Arbeit

Es konnte zur Analyse ein repräsentatives Kollektiv von 115 Patienten ermittelt werden. Neben den üblichen Einlings-, wurden auch Mehrlings-SS eingeschlossen. Hinsichtlich der einbezogenen Variablen standen solche mit (möglichst) objektiven Maßzahlen im Vordergrund. Es konnten sowohl mütterliche und kindliche als auch den SS-Verlauf betreffende Faktoren in Bezug auf das jeweilige kindliche Outcome dargestellt werden. Die Auswahl der Zielvariablen des Outcomes umfasst sowohl kurz-, mittel- sowie auch längerfristige Parameter. Zudem fanden sich, unter den als besonders relevant erscheinenden Einflussvariablen, eine große Anzahl dokumentierter Werte in der Aktenrecherche. Mittels Regressionsanalysen wurden umfassende Modelle erstellt, um Zusammenhänge aufzudecken. Die gewählten statistischen Verfahren berücksichtigen ebenso zufällige Effekte bei Mehrlings-SS, zur Risikogruppe des fVBS gehörend, welche darin begründet in der statischen Analyse integriert blieben und damit Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse hatten sowie auch den Umfang der Studiengruppe erhöhten. Die Ergebnisse zeigen Einflussvariablen auf, die sich für den klinischen Alltag relevant darstellen.
Unsere Studie umfasst ein selektives Studienkollektiv mit EB vor der 32.SSW an der UFK Rostock. Ausgeschlossen wurden die Patienten mit fVBS und Entbindung > 32.SSW sowie einem fVBS ohne Vorstellung im Kreißsaal des Klinikums, bspw. ambulante Fälle. Um Mehrlings-SS berücksichtigen zu können, wurden allen Feten innerhalb einer Mehrlings-SS ein VBS zugewiesen, auch wenn ggf. nur einer der Feten betroffen war. Die Zuordnung des VBS zum korrekten Fetus wäre in dieser retrospektiven Studie nicht möglich gewesen. Hinsichtlich der gewählten Variablen beinhalten einige, wie der APGAR-Score, subjektive, untersucherabhängige Komponenten oder, wie beim Bayley-Test, auch individuelle- und tagesformabhängige Varianzen. Zur Datenermittlung wurden vor allem Diagnosen aus Arztbriefen entnommen. Diagnostische Maßnahmen und Befundungen sind im Verlauf von verschiedenen Untersuchern durchgeführt worden. Es handelt sich um eine unizentrische, retrospektive Studie, in der für die Variablen nicht vollständig Werte ermittelt werden konnten. Dies führte zur Einschränkung der jeweils zur berücksichtigenden Fallzahl. Viele sogenannte „missing-Werte“, z. B. für den MDI/PDI führten zu großen Konfidenzintervallen mit weniger signifikanten Ergebnissen. Weiterhin waren die Vergleichsgruppen durch das leitliniengerechte Management z. T. stark asymmetrisch, z. B. in Bezug auf die Antibioikatherapie oder LRI. Dies bedeutet weniger aussagefähige Ergebnisse. Zudem unterlagen die Analysen einer methodischen Limitation. Bei der Konzeption funktionsfähiger Regressionsmodelle konnten in einigen Fällen die zufälligen Effekte und einzelne Variablen nicht berücksichtigt werden. Darüber hinaus wäre ggf. der Einschluss weiterer Einflussvariablen nötig, da der fVBS ein umfassendes Geschehen darstellt. Dies jedoch erfordert eine deutlich größere Studiengruppe. Auch kann mittels der angewendeten Verfahren nicht auf die Kausalität geschlossen werden. Es werden statistische Zusammenhänge dargestellt. Mögliche Moderatoren, Mediatoren oder Confounder wurden nicht berücksichtigt.

### 4.3.2 Fazit

Anhand der Regressionsmodelle konnte eine gute Bandbreite an möglichen, auf das kindliche Outcome einflusshabenden Faktoren berücksichtigt werden. Die Studie zeigt einige signifikante Einflussvariablen auf. Weitere, hier nicht signifikante, jedoch mögliche Einflussfaktoren konnten aufgedeckt werden, die weiterer Forschung bedürfen. Ein größeres Untersuchungskollektiv wäre wünschenswert und notwendig, um Zusammenhänge sicherer bewerten und weitere Einflussvariablen berücksichtigen zu können.
Entgegen der Erwartung, dass sich nur ein Modell (Auswahl 1 oder Auswahl 2) für das kindliche Outcome insgesamt als das bessere darstellt, bietet sich das Bild einer gleichwertigen Verteilung. Hinsichtlich der Güte der Regressionsanalysen sind für die Modelle der Auswahl 1, unter Einbezug einer geringeren Variablenauswahl, bessere AIC-Werte für das Überleben und das kurzfristige Outcome (NA-pH, 5´-APGAR) errechnet worden. In Bezug auf das mittelfristige (schwere neonatale Komplikationen) und längerfristige Outcome (MDI/PDI) waren die Modelle mit der erweiterten Auswahl der Einflussfaktoren von höherer Güte. Dies könnte am sich verändernden Verhältnis zwischen der Fall- und der Variablenanzahl liegen, oder aber an den ausgewählten Variablen selbst, welche die Zielvariable in der gewählten Kombination genauer erklären können.
Als gewichtigste Einflussfaktoren stellten sich in dieser Studie die LRI, das GA bei der Entbindung, die Latenzzeit und die Antibiotikatherapie dar. Da, wie erwähnt, der LRI, der Antibiotikatherapie und der Latenzzeit eine besondere Bedeutung im Untersuchungskollektiv zukommt, ist zu schlussfolgern, dass dem Therapieregime maßgeblicher Einfluss auf das kindliche Outcome beizumessen ist. Dies bestätigt sich auch anhand der Studienlage. Daneben sind jedoch auch kindliche (Geschlecht), mütterliche (Parität) und SS-assoziierte Einflussfaktoren (Standortflora, histologischer Nachweis einer intrauterinen Infektion) aus den Regressionsmodellen als beachtenswert hervorgegangen.
Das Outcome nach fVBS ist ein komplexes Geschehen, welches anhand der gegebenen Mittel nicht hinreichend vorhersagbar ist. Ein perfektes Modell mit sicherer Vorhersagekraft ist aufgrund der multiplen Einflussfaktoren nicht konzipierbar. Dementsprechend ist die Studienlage oft unklar und uneindeutig. Zudem kongruieren die Studiendesigns, Einschlusskriterien sowie Merkmalsdefinitionen meist nicht, was einen Vergleich der Ergebnisse nur bedingt erlaubt. Ein Fazit besitzt demnach nur begrenzt Gültigkeit.
Laut der Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit“ ist bei einer FG sowohl dem NA-pH als auch der postnatalen Adaptation (APGAR), konträr zu den „schweren prognosebestimmenden Komplikationen“, keine hinreichende prognostische Aussagekraft für das spätere Outcome zuzusprechen [13]. Interessant erscheint nun die Anwendung auf das hier gegebene Untersuchungskollektiv mit VBS. Weiterblickend wäre ein RM mit Berücksichtigung des NA-pHs, des APGARs und schwerer neonataler Komplikationen (hier als Zielvariablen verarbeitet) als mögliche Einflussfaktoren auf die spätere kindliche Entwicklung (Entwicklungstests) und Mortalität denkbar. Abschließend bleibt der fVBS ein individuelles, multifaktorielles Geschehen, das weiterer einheitlicher Forschung anhand großer Fallgruppen zur Eruierung möglicher, den Verlauf beeinflussender Faktoren bedarf.

# 5 Zusammenfassung

Die Datenlage bezüglich einflusshabender Faktoren zum fVBS zeigt teils uneinheitliche Ergebnisse.
Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss verschiedener Parameter auf das kindliche Outcome (Überleben, NA-pH, 5´-APGAR, schwere neonatale Komplikationen, Bayleytest) bei einem fVBS in der SS und EB < 32 SSW zu ermitteln. Ein besonderes Augenmerk lag auf dem Einfluss des klinischen Managements. Das Patientenkollektiv der UFK Rostock aus den Jahren 2010-2015 stellte mit einer Fallzahl von 115 eine repräsentative Größe dar. Anhand von Patientenakten bzw. der Datenbank der Neonatologie wurden die laut Literatur möglicherweise relevanten Parameter recherchiert. Soweit die Konzipierung auf Grundlage gegebener Daten möglich war, wurden Regressionsmodelle erstellt, die auch zufällige Effekte für Mehrlings-SS beinhalten. Für jede Zielvariable wurden 2 Regressionsmodelle erarbeitet, wobei im 2. Modell eine Erweiterung der Einflussvariablen stattfand. Die Parameter im Modell 1 waren: Einling, LRI, Antibiotikatherapie, Tokolyse, Standortflora im Vaginal-/Zervixabstrich, histologische intrauterine Infektion, Geschlecht des Fetus, Latenzzeit und GA bei der Geburt. Diese wurden im Modell 2 um das mütterliche Alter bei der Entbindung, Parität und Nikotinabusus in der SS ergänzt. Die Ergebnisse zeigten sich für beide Modelle oftmals einheitlich.
Als bedeutsamste Einflussvariable stellte sich die LRI heraus, wobei die deutlich asymmetrische Gruppenverteilung diskutiert werden muss. Es ergaben sich signifikante Ergebnisse für einen positiven Einfluss auf den NA-pH (pH-Erhöhung) und auf den MDI. Zudem wird ein Trend für einen positiven Einfluss auf den PDI ($p < 0,2$) und auf den 5´-APGAR-Wert (hohe OR) deutlich. Der Studienlage, welche sich vornehmlich auf den Effekt der LRI bei FG bezieht, ist eine positive Assoziation in Bezug auf die Mortalität und Morbidität zu entnehmen. Die Wirkung der LRI beim VBS scheint sich nicht von anderen Populationen zu unterscheiden. Für die neurologische Entwicklung stellen sich die Ergebnisse in der Literatur uneinheitlich dar.
Im Patientenkollektiv ergaben sich für das GA bei der Geburt signifikante Werte für einen positiven Einfluss auf das Überleben und das Ausbleiben schwerer neonataler Komplikationen sowie (im Modell 1) einen nicht signifikanten positiven Effekt ($p < 0,02$) auf eine gute neonatale Adaptation (5´-APGAR). Insgesamt lassen sich diese Ergebnisse anhand vorliegender Studien bestätigen.
Trotz der Vorteile einer Prolongation, zur Vermeidung Unreife bedingter Komplikationen und Ermöglichung zur Durchführung einer LRI, ergaben sich anhand gegebener Daten signifikant negative Zusammenhänge einer zunehmenden Latenzzeit zum 5´-APGAR-Score sowie zur Abwesenheit schwerer neonataler Komplikationen. Der Vergleich mit anderen Studien gestaltet sich aufgrund deutlich differenter Parameterdefinitionen und Studiendesigns schwierig. An eine große Studie mit PPROM anlehnend wurde in den Analysen des Studienkollektivs der UFK Rostock ebenfalls ein Trend ($p \leq 0,2$) für einen negativen Effekt auf die mentale (Modell 1) sowie psychomotorische Entwicklung ersichtlich.
Für die Antibiotikagabe in der SS konnte ein signifikant positiver Einfluss auf die Abwesenheit neonataler Komplikationen (Modell 1) ermittelt werden. Dies kongruiert mit der allgemeinen Studienlage. Nicht

signifikante positive Effekte zeigten sich auf das Überleben (hohe OR) und (im Modell 2) auf das Ausbleiben schwerer neonataler Komplikationen ($p < 0,2$), jedoch negative auf den MDI (hohe OR). Hier ist aufgrund des leitliniengerechten Managements eine uneinheitliche Gruppenverteilung zu beachten. Ein Effekt auf das Überleben kann durch andere Studien nicht belegt werden. Hinsichtlich des Zusammenhangs mit dem MDI bzw. möglichen Entwicklungsverzögerungen mangelt es derzeit an aussagefähigen Studien. Schlussfolgernd erscheint der Antibiotikaeinsatz bei PPROM, trotz bestehender Risiken (z. B. NEC, Fehlbildungen), hinsichtlich des hohen Nutzens zur Minderung der neonatalen Morbidität als gerechtfertigt. Die Studienergebnisse belegen die Relevanz therapeutischer Maßnahmen, wie der LRI und Antibiotikatherapie für den Fetus.

Der Nachweis einer Standortflora erbrachte in der Regressionsanalyse eine signifikant negative Assoziation (bei sehr kleinem SW) zum NA-pH. Darüber hinaus ist eine Tend für einen negativen Effekt ($p < 0,02$) auf den 5´-APGAR zu entnehmen. Diesen Sachverhalt weiter thematisierende und somit zum Vergleich geeignete Studien konnten nicht ermittelt werden. Hier bedarf es weiterer Forschung.

Die histologische intrauterine Infektionsfreiheit hatte im Studienkollektiv einen als deutliche Tendenz zu deklarierenden negativen Einfluss ($p < 0,2$) auf das kindliche Überleben. In Zusammenschau der uneinheitlichen Ergebnisse in der Literatur ist ein gewisser protektiver Effekt der HCA (ohne klinische Manifestation) auf das Überleben früher Frühgeborener nach PPROM weiterführend zu prüfen. Zudem wird der Bedarf nach einer Vereinheitlichung der Merkmalsdefinition der CA (histologisch vs. klinisch) deutlich.

Das männliche Geschlecht zeigte in der UFK-Studie einen signifikanten positiven Effekt auf den NA-pH sowie einen nicht signifikanten negativen Einfluss auf den MDI ($p < 0,02$). Aufgrund der kleinen Regressionskoeffizienten scheint ihre klinische Bedeutung jedoch begrenzt. Die allgemeine Studienlage belegt für männliche Feten ein insgesamt schlechteres Outcome. In Bezug auf den NA-pH und den MDI ist dabei eine übereinstimmende Tendenz erkennbar.

Nulliparität der Mutter war nicht signifikant ($p < 0,02$) mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer neonataler Komplikationen verbunden. Die geringe Studienlage dazu präsentiert sich uneinheitlich.

Den gennannten Einflussparametern wurde im gewählten Patientenkollektiv der UFK Rostock ein statistischer Zusammenhang oder eine Tendenz in Bezug auf das kindliche Outcome nachgewiesen. Auf Kausalzusammenhänge kann anhand der Regressionsanalysen jedoch nicht geschlussfolgert werden. Insbesondere an Studien zum fVBS in Bezug auf das kindliche Outcome, vor allem unter Einbeziehung von Entwicklungstests, fehlt es bisher in der Literatur. Zudem kongruieren die Studiendesigns, Einschlusskriterien sowie Parameterdefinitionen meist nicht, was den Vergleich der Ergebnisse nur bedingt erlaubt. Ausgangspunkt vieler großer Studien war vornehmlich die FG, ohne den VBS isoliert zu betrachten. Außerdem erfordert es die Berücksichtigung von Mehrlings-SS, welche in den Studiendesigns bisher kaum Berücksichtigung fanden.

Das kindliche Outcome nach VBS stellt ein komplexes Geschehen dar, welches anhand der gegebenen Mittel und Datenlage auch heute noch nicht hinreichend vorhersagbar ist.

# 6 Anhang

## 6.1 Binär logistisches Regressionsmodell Überleben

***Tabelle 30 (Anhang): OR zur abhängigen Variable Überleben-Auswahl 2, n = 94***

| **Parameter** | **Exp(B)=OR** | **Sig.** | 95 % Wald-Konfidenzintervall Exp(B) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| (Konstanter Term) | 1,787E-11 | ,028 | 4,338E-21 | ,074 |
| LRI=ja | 2,139 | ,678 | ,059 | 77,886 |
| Tokolyse = ja | 3,581 | ,324 | ,283 | 45,284 |
| *Antibiotika = ja* | *10,490* | *,258* | *,179* | *614,074* |
| Standortflora = ja | ,164 | ,229 | ,009 | 3,121 |
| *histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein* | *,038* | *,114* | *,001* | *2,199* |
| Latenzzeit in Tagen | ,979 | ,562 | ,913 | 1,051 |
| **GA bei Geburt in Tagen** | **1,162** | **,007** | **1,042** | **1,296** |
| mütterliches Alter in Jahren | ,926 | ,471 | ,750 | 1,142 |
| Parität=erstgebärend | ,642 | ,664 | ,087 | 4,727 |

## 6.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH

### 6.2.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH–Auswahl 1

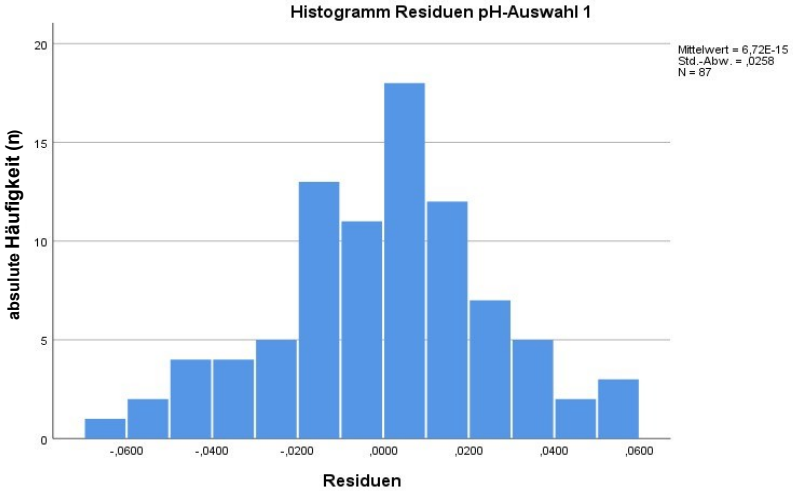



*Abbildung 21 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 1*

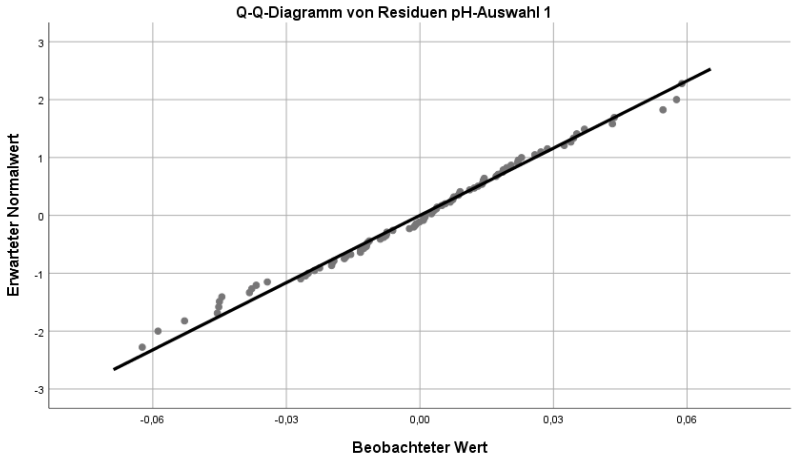



*Abbildung 22 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 1*

*Tabelle 31 (Anhang): Kovarianzparameter, NA-pH-Auswahl 1*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | ,001683 | ,015 | ,000752 | ,003769 |
| PatNr | Varianz | ,003230 | ,004 | ,001636 | ,006376 |

### 6.2.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell NA-pH-Auswahl 2

***Tabelle 32 (Anhang): Schätzwerte zur abhängigen Variable NA-pH-Auswahl 2, n = 81***

| **Parameter** | **Schätzung** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | 7,222998 | ,000 | 6,885048 | 7,560948 |
| Einling | ,013328 | ,572 | -,033955 | ,060611 |
| **LRI = vollständig** | **,292123** | **,000** | **,149336** | **,434910** |
| **LRI = unvollständig** | **,239223** | **,003** | **,086426** | **,392019** |
| Tokolyse = ja | -,027783 | ,441 | -,099725 | ,044159 |
| Anitibiose = ja | -,031626 | ,462 | -,117667 | ,054415 |
| *Standortflora = ja* | *-,042335* | *,064* | *-,087249* | *,002579* |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | -,005946 | ,778 | -,048053 | ,036162 |
| **Geschlecht = männlich** | **,033430** | **,045** | **,000818** | **,066042** |
| Latenzzeit in Tagen | -,000435 | ,458 | -,001604 | ,000735 |
| GA bei Geburt in Tagen | -,000345 | ,679 | -,002005 | ,001315 |
| mütterliches Alter in Jahren | -,001790 | ,284 | -,005105 | ,001525 |
| Parität = erstgebärend | -,005746 | ,772 | -,045401 | ,033908 |
| mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft | -,022324 | ,328 | -,067650 | ,023002 |

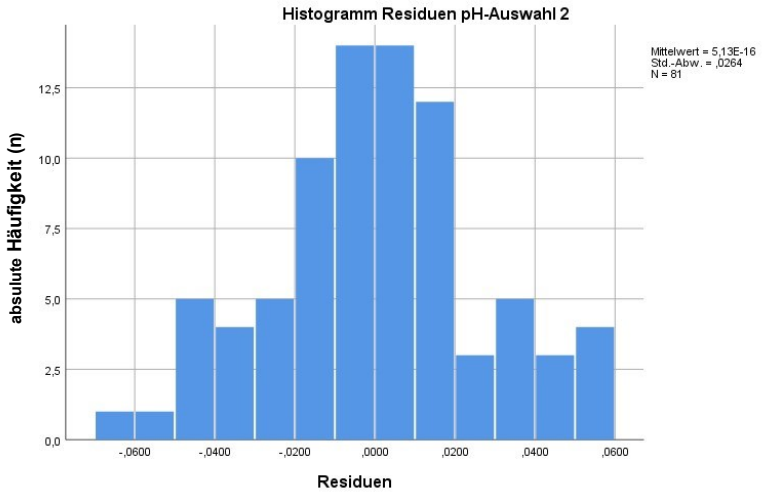



*Abbildung 23 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 2*

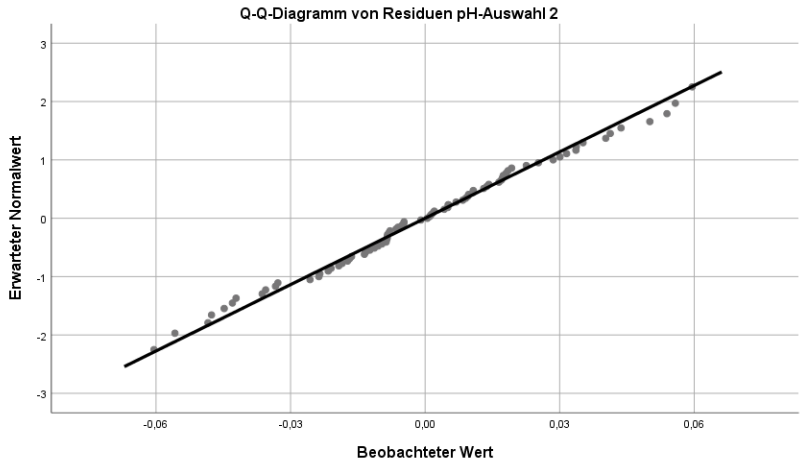



*Abbildung 24 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM NA-pH–Auswahl 2*

*Tabelle 33 (Anhang): Kovarianzparameter, NA-pH-Auswahl 2*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | ,001823 | ,020 | ,000785 | ,004232 |
| PatNr | Varianz | ,003501 | ,007 | ,001689 | ,007258 |

## 6.3 Binär logistisches Regressionsmodell 5-Minuten-APGAR

***Tabelle 34 (Anhang): OR zur abhängigen Variable 5´-APGAR-Auswahl 2, n = 89***

| **Parameter** | **Exp (Coefficien) = OR** | **Sig.** | **Konfidenzintervall 95 %** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Konstanter Term | ,001 | ,329 | 4,300E-10 | 1508,809 |
| Einling | 1,004 | ,996 | ,146 | 6,925 |
| *LRI = vollständig* | *14,378* | *,320* | *,072* | *2883,350* |
| LRI = unvollständig | ,567 | ,845 | ,002 | 180,199 |
| Tokolyse = ja | ,414 | ,565 | ,020 | 8,665 |
| *Standortflora = ja* | *,229* | *,142* | *,032* | *1,658* |
| histologisch gesicherte intrauterine Infektion = nein | ,642 | ,634 | ,101 | 4,073 |
| Geschlecht = männlich | 1,164 | ,868 | ,190 | 7,142 |
| **Latenzzeit in Tagen** | **,943** | **,015** | **,900** | **,989** |
| GA bei Geburt in Tagen | 1,053 | ,220 | ,969 | 1,145 |
| mütterliches Alter bei Entbindung in Jahren | ,959 | ,638 | ,805 | 1,143 |
| Parität = erstgebärend | 1,045 | ,960 | ,187 | 5,833 |

## 6.4 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen

### 6.4.1 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1

*Tabelle 35 (Anhang): Kovarianzparameter, schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 1*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| PatNr | Varianz | 1,989 | 0,097 | 0,583 | 6,157 |

### 6.4.2 Gemischtes binär logistisches RM schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2

*Tabelle 36 (Anhang): Kovarianzparameter, schwere neonatale Komplikationen-Auswahl 2*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| PatNr | Varianz | 2,712 | 0,073 | 0,909 | 8,097 |

## 6.5 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI

### 6.5.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI-Auswahl 1

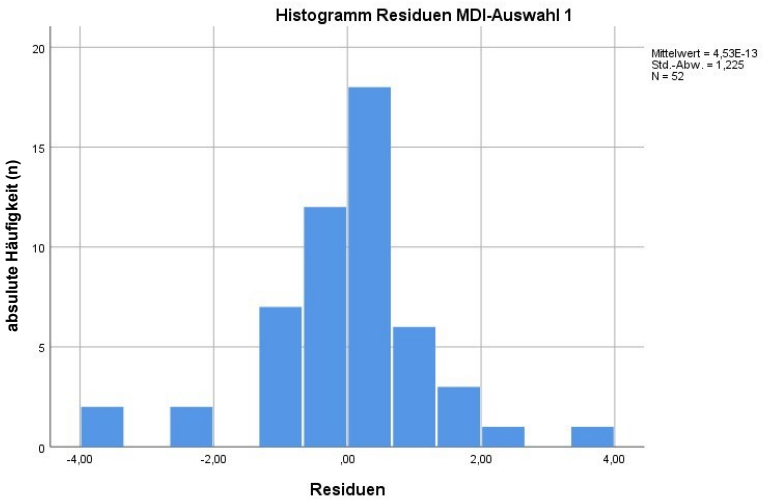



*Abbildung 25 (Anhang): Histogramm Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 1*

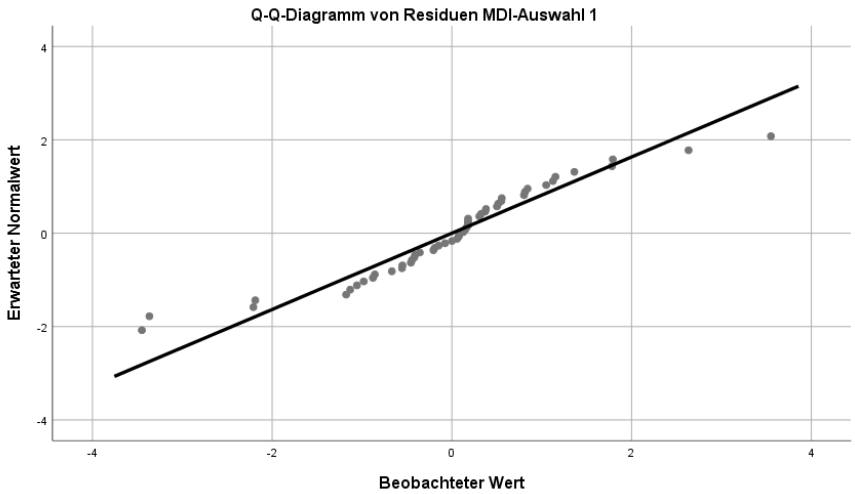



*Abbildung 26 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 1*

*Tabelle 37 (Anhang): Kovarianzparameter, MDI-Auswahl 1*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | 9,087138 | ,060 | 3,207636 | 25,743597 |
| PatNr | Varianz | 211,506501 | ,000 | 128,638213 | 347,758251 |

## 6.5.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell MDI-Auswahl 2

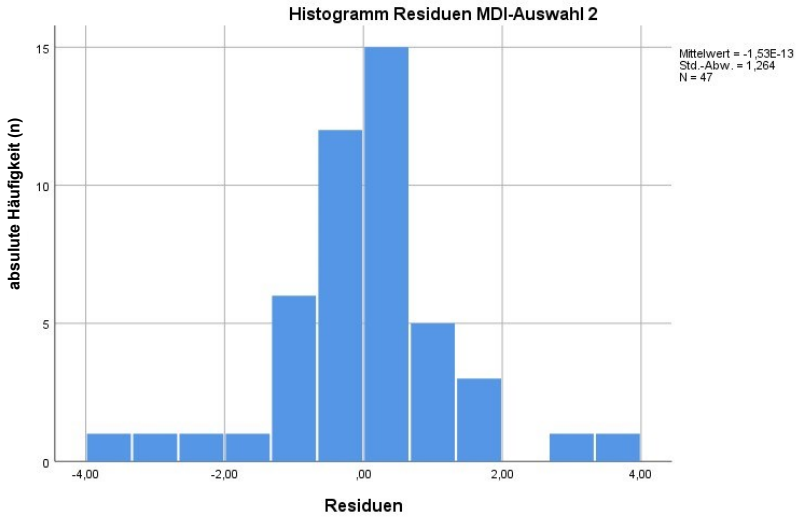



*Abbildung 27 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 2*

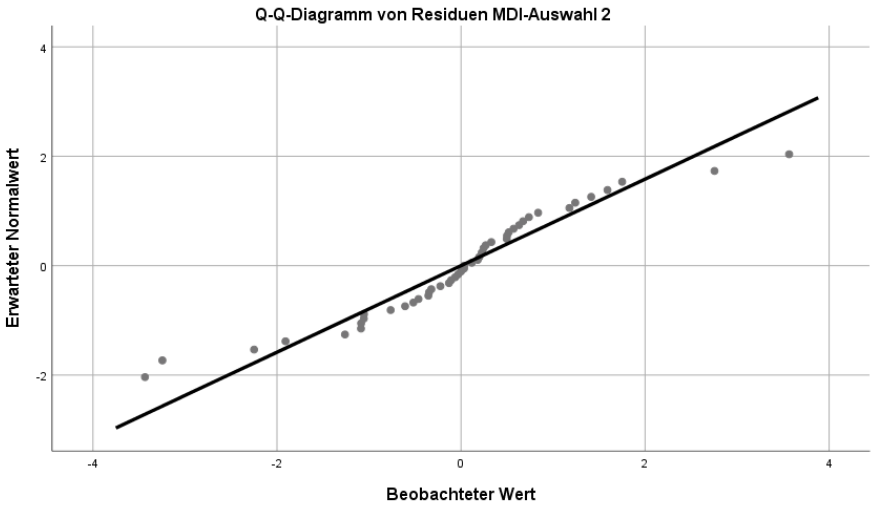



*Abbildung 28 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM MDI–Auswahl 2*

*Tabelle 38 (Anhang): Kovarianzparameter, MDI-Auswahl 2*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | 10,277158 | ,079 | 3,361344 | 31,421947 |
| PatNr | Varianz | 245,861963 | ,000 | 140,808107 | 429,294210 |

## 6.6 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI

### 6.6.1 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI-Auswahl 1

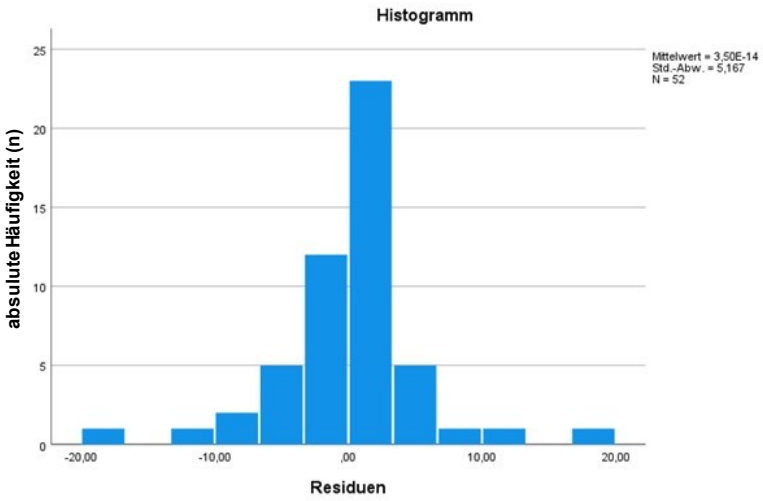



*Abbildung 29 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 1*

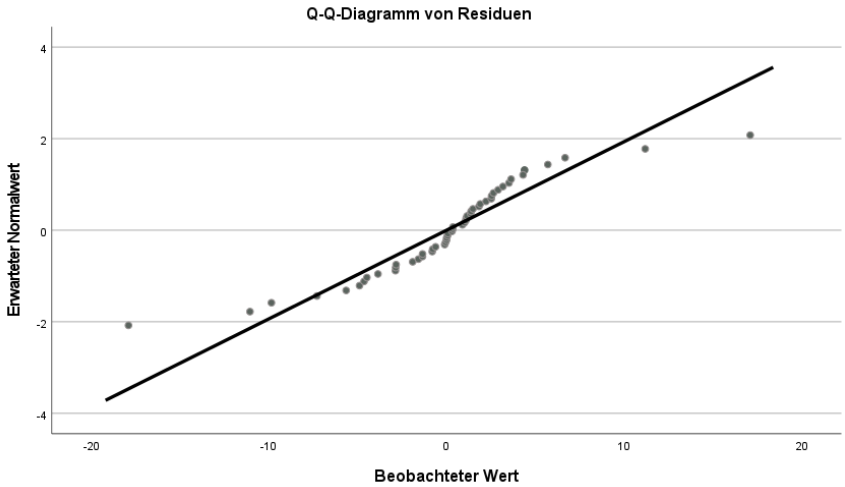



*Abbildung 30 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 1*

*Tabelle 39 (Anhang): Kovarianzparameter, PDI-Auswahl 1*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | 95,152654 | ,064 | 33,005817 | 257,115797 |
| PatNr | Varianz | 337,506117 | ,004 | 171,815560 | 662,980576 |

## 6.6.2 Gemischtes lineares Regressionsmodell PDI-Auswahl 2

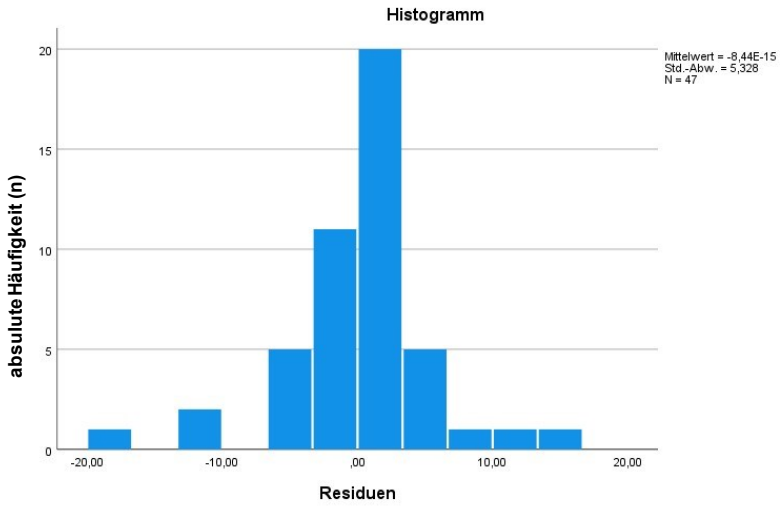



*Abbildung 31 (Anhang): Histogramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 2*

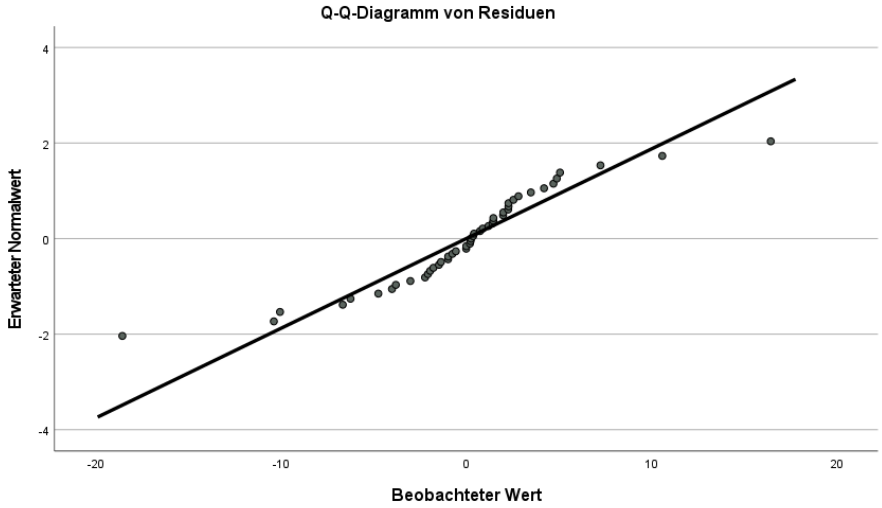



*Abbildung 32 (Anhang): Q-Q-Diagramm der Residuen-gemischt lineares RM PDI–Auswahl 2*

*Tabelle 40 (Anhang): Kovarianzparameter, PDI-Auswahl 2*

| Parameter | | Schätzung | Sig. | Konfidenzintervall 95 % | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Untergrenze | Obergrenze |
| Residuum | | 107,681707 | ,079 | 35,278608 | 328,679349 |
| PatNr | Varianz | 368,216309 | ,010 | 172,572162 | 785,661191 |

# 7 Literatur


[1] *ACOG*. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. Obstetrics and gynecology. 2013; *122:* 918–930.

[2] *ACOG*. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. Obstetrics and gynecology. 2016; *127:* e39-e51.

[3] *ACOG*. Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. Obstetrics and gynecology. 2020; *135:* e80-e97.

[4] *Agarwal P. K., Shi L., Rajadurai V. S., Zheng Q., Yang P. H., Khoo P. C., Quek B. H., Daniel L. M.* Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2018; *38:* 1093–1100.

[5] *Alla S., Ramseyer A., Whittington J. R., Peeples S., Ounpraseuth S. T., Magann E. F.* Maternal features at time of preterm prelabor rupture of membranes and short-term neonatal outcomes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2020: 1–7.

[6] *Al-Mandeel H., Alhindi M. Y., Sauve R.* Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; *26:* 83–89.

[7] *Altman M., Vanpée M., Cnattingius S., Norman M.* Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants. Paediatric and perinatal epidemiology. 2013; *27:* 172–181.

[8] *Amon E., Lewis S. V., Sibai B. M., Villar M. A., Arheart K. L.* Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: A prospective randomized study. American journal of obstetrics and gynecology. 1988; *159:* 539–543.

[9] *Ancel P. Y., Bréart G.* Epidemiology and risk factors in preterm deliveries. Der Gynäkologe. 2000; *33:* 356–359.

[10] *Apgar V.* A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. Anesthesia and analgesia. 2015; *120:* 1056–1059.

[11] *Arabin B., Hübener M., van Eyck J.* Cervical insufficiency: diagnostic, preventive and therapeutic aspects. Der Gynäkologe. 2001; *34:* 715–725.

[12] *August Fuhr N., Becker C., van Baalen A., Bauer K., Hopp H.* Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. Journal of perinatal medicine. 2006; *34:* 203–206.

[13] *AWMF*. 015-025 S2k Prävention und Therapie der Frühgeburt; *2020*.

[14] *AWMF*. 024/019 S2k Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit; *2020*.

[15] *AWMF*. 015-029 S1 Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. 2006.

[16] *Baser E., Aydogan Kirmizi D., Ulubas Isik D., Ozdemirci S., Onat T., Serdar Yalvac E., Demirel N., Moraloglu Tekin O.* The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2020; *33:* 2274–2283.

[17] *Bayley N*. Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition (BSID-II). San Antonio, TX: Psychological Corporation. Deutsche Bearbeitung 2007; *1993:* 10-11, 197-199, 206-211, 297.

[18] *Been J. V., Zimmermann L. J. I.* Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 2009; *94:* F218-25.

[19] *Berle P., Weiss E., Probst D.* Mütterliche Morbidität nach abdominaler Schnittentbindung in Abhängigkeit vom Keimbefall des Fruchtwassers und vom vorzeitigen Blasensprung. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1991; *51:* 722–728.

[20] *Bond D. M., Middleton P., Levett K. M., van der Ham D. P., Crowther C. A., Buchanan S. L., Morris J.* Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. The Cochrane database of systematic reviews. 2017; *3:* CD004735.

[21] *Braun T., Sloboda D. M., Tutschek B., Harder T., Challis J. R. G., Dudenhausen J. W., Plagemann A., Henrich W.* Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015; *130:* 64–69.
[22] *Braun T., Weichert A., Gil H. C., Sloboda D. M., Tutschek B., Harder T., Dudenhausen J. W., Plagemann A., Henrich W.* Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2016; *134:* 329–335.
[23] *Briese V.* Chorioamnionitis. Der Gynäkologe. 1999: 507–511.
[24] *Bucklin B. A., Gambling D. R., Wlody D.* A Practical Approach to Obstetric Anesthesia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
[25] *Capece A., Vasieva O., Meher S., Alfirevic Z., Alfirevic A.* Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. PLoS ONE. 2014; *9:* e108578.
[26] *Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R.* Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2008; *1:* 11–22.
[27] *Chen F. C.-K., Dudenhausen J. W.* Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. American journal of perinatology. 2008; *25:* 243–246.
[28] *Christmas J. T., Cox S. M., Andrews W., Dax J., Leveno K. J., Gilstrap L. C.* Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. Obstetrics & Gynecology. 1992; *80:* 759–762.
[29] *Collins J. J. P., Kallapur S. G., Knox C. L., Nitsos I., Polglase G. R., Pillow J. J., Kuypers E., Newnham J. P., Jobe A. H., Kramer B. W.* Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of Ureaplasma parvum. American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology. 2010; *299:* L852-60.
[30] *Crowley A. E., Grivell R. M., Dodd J. M.* Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. The Cochrane database of systematic reviews. 2016; *7:* CD010218.
[31] *Damkier P., Brønniche L. M. S., Korch-Frandsen J. F. B., Broe A.* In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. American journal of obstetrics and gynecology. 2019; *221:* 648.e1-648.e15.
[32] Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). https://dsgvo-gesetz.de/.
[33] *Deeg K. H., Staudt F., Rohden L. von*. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980). 1999; *20:* 165–170.
[34] *Deeg K.H., Staudt F., Rohden L.v.* Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen.
[35] *Deprest J., Emonds M.-P., Richter J., DeKoninck P., van Mieghem T., van Schoubroeck D., Devlieger R., Catte L. de, Lewi L.* Amniopatch for iatrogenic rupture of the fetal membranes. Prenatal diagnosis. 2011; *31:* 661–666.
[36] *Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt*. Anteil der Frühgeborenen in diesem Jahr stark zurückgegangen. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118398/Anteil-der-Fr%C3%BChgeborenen-in-diesem-Jahr-stark-zurueckgegangen.
[37] *Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Antsaklis A., Breborowicz G., Gratacos E., Husslein P., Lamont R., Mikhailov A., Montenegro N., Radunovic N., Robson M., Robson S. C., Sen C., Shennan A., Stamatian F., Ville Y.* Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2011; *24:* 659–667.
[38] *Doret M., Cartier R., Miribel J., Massardier J., Massoud M., Bordes A., Moret S., Gaucherand P.* Premature preterm rupture of the membrane diagnosis in early pregnancy: PAMG-1 and IGFBP-1 detection in amniotic fluid with biochemical tests. Clinical biochemistry. 2013; *46:* 1816–1819.
[39] *Drassinower D., Friedman A. M., Običan S. G., Levin H., Gyamfi-Bannerman C.* Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2016; *123:* 1629–1635.

[40] *Drassinower D., Friedman A. M., Običan S. G., Levin H., Gyamfi-Bannerman C.* Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. American journal of obstetrics and gynecology. 2016; *214:* 743.e1-6.
[41] *Ehlen M.* Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
[42] *Eleje G. U., Ezugwu E. C., Ogunyemi D., Eleje L. I., Ikechebelu J. I., Igwegbe A. O., Okonkwo J. E., Ikpeze O. C., Udigwe G. O., Onah H. E., Nwosu B. O., Ezeama C. O., Ezenkwele E. P.* Accuracy and cost-analysis of placental alpha-microglobulin-1 test in the diagnosis of premature rupture of fetal membranes in resource-limited community settings. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2015; *41:* 29–38.
[43] *El-Messidi A., Cameron A.* Diagnosis of Premature Rupture of Membranes: Inspiration From the Past and Insights for the Future. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2010; *32:* 561–569.
[44] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Azithromycin. https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/azithromycin/.
[45] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Betamethason. https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/betamethason/.
[46] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Clarithromycin. https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/clarithromycin/.
[47] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Erythromycin. https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/erythromycin/.
[48] *Fan H., Gilbert R., O'Callaghan F., Li L.* Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. BMJ (Clinical research ed.). 2020; *368:* m331.
[49] *Felice C. de, Toti P., Parrini S., Del Vecchio A., Bagnoli F., Latini G., Kopotic R. J.* Histologic chorioamnionitis and severity of illness in very low birth weight newborns. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2005; *6:* 298–302.
[50] *Flemmer AW, Maier RF, Hummler H.* Microsoft Word - 024-023-Asphyxie 23.7.2013 finale Version.doc.
[51] *Fortner K. B., Grotegut C. A., Ransom C. E., Bentley R. C., Feng L., Lan L., Heine R. P., Seed P. C., Murtha A. P.* Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. PLoS ONE. 2014; *9:* e83338.
[52] *Gasparović V. E., Ahmetasević S. G., Beljan P.* The role of antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes. Collegium antropologicum. 2014; *38:* 653–657.
[53] *Getahun D., Ananth C. V., Oyelese Y., Peltier M. R., Smulian J. C., Vintzileos A. M.* Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2007; *20:* 669–675.
[54] *Gravett M. G., Rubens C. E., Nunes T. M.* Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC pregnancy and childbirth. 2010; *10 Suppl 1:* S2.
[55] *Helmer H.* Aktuelles: Fortschritte bei der Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs. Journal für Gynäkologische Endokrinologie. 2010; 4 (2): 39–40.
[56] *Hendson L., Russell L., Robertson C. M. T., Liang Y., Chen Y., Abdalla A., Lacaze-Masmonteil T.* Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. The Journal of pediatrics. 2011; *158:* 397–402.
[57] *Herbst A., Källén K.* Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. Obstetrics & Gynecology. 2007; *110:* 612–618.
[58] *Hernández-Díaz S., Boeke C. E., Romans A. T., Young B., Margulis A. V., McElrath T. F., Ecker J. L., Bateman B. T.* Triggers of spontaneous preterm delivery--why today? Paediatric and perinatal epidemiology. 2014; *28:* 79–87.
[59] *Hochuli E.* Geburtshilfe, Gynäkologie und Grenzgebiete, 3. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber; 1996.
[60] *Hofmeyr G. J., Eke A. C., Lawrie T. A.* Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. The Cochrane database of systematic reviews. 2014: CD000942.
[61] https://perinatalzentren.org/startseite/.

[62] https://www.kliniksued-rostock.de/kliniken-abteilungen/kliniken/abteilung-neonatologie-und-neonatologische-intensivmedizin/qualitaetssicherung.html. https://www.kliniksued-rostock.de/kliniken-abteilungen/kliniken/abteilung-neonatologie-und-neonatologische-intensivmedizin/qualitaetssicherung.html.
[63] *Ilhan N., Celik E., Kumbak B.* Maternal plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, vitamins C, E and A, 8-isoprostane and oxidative status in women with preterm premature rupture of membranes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2015; *28:* 316–319.
[64] *Iliodromiti S., Mackay D. F., Smith G. C. S., Pell J. P., Nelson S. M.* Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. The Lancet. 2014; *384:* 1749–1755.
[65] *IQTIG*. Bundesauswertung.
[66] *Johnston M. M., Sanchez-Ramos L., Vaughn A. J., Todd M. W., Benrubi G. I.* Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: A randomized, prospective, double-blind trial. American journal of obstetrics and gynecology. 1990; *163:* 743–747.
[67] *Jorch G., Hübler A.* Neonatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
[68] *Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. P.* Antibiotics for preterm rupture of membranes. The Cochrane database of systematic reviews. 2013: CD001058.
[69] *Kenyon S. L., Taylor D. J., Tarnow-Mordi W.* Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. The Lancet. 2001; *357:* 979–988.
[70] *Kohl T., Müller A., Franz A., Heep A., Willinek W. A., Bartmann P., Gembruch U.* Temporary fetoscopic tracheal balloon occlusion enhanced by hyperoncotic lung distension: is there a role in the treatment of fetal pulmonary hypoplasia from early preterm premature rupture of membranes? Fetal diagnosis and therapy. 2007; *22:* 462–465.
[71] *Kolben M., Martius J.* Prävention und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit* - Prevention and Treatment of Preterm Labor -. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2000; *60:* 206–211.
[72] *Lahra M. M., Beeby P. J., Jeffery H. E.* Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. Pediatrics. 2009; *123:* 1314–1319.
[73] *Lahra M. M., Beeby P. J., Jeffery H. E.* Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 2009; *94:* F13-6.
[74] *Lannon S. M. R., Vanderhoeven J. P., Eschenbach D. A., Gravett M. G., Adams Waldorf K. M.* Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). 2014; *21:* 1215–1227.
[75] *Leinmüller R*. Neonatologie: Apgar-Score bleibt relevant für das Mortalitätsrisiko. Dtsch Arztebl 2015; 112(13): A-585 / B-499 / C-487. https://www.aerzteblatt.de/archiv/169012/Neonatologie-Apgar-Score-bleibt-relevant-fuer-das-Mortalitaetsrisiko.
[76] *Liu J., Yang N., Liu Y.* High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. Balkan medical journal. 2014; *31:* 64–68.
[77] *Lockwood C. J., Costigan K., Ghidini A., Wein R., Chien D., Brown B. L., Alvarez M., Cetrulo C. L.* Double-blind, placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. American journal of obstetrics and gynecology. 1993; *169:* 970–976.
[78] *Lorthe E., Ancel P.-Y., Torchin H., Kaminski M., Langer B., Subtil D., Sentilhes L., Arnaud C., Carbonne B., Debillon T., Delorme P., D'Ercole C., Dreyfus M., Lebeaux C., Galimard J.-E., Vayssiere C., Winer N., L'Helias L. F., Goffinet F., Kayem G.* Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. The Journal of pediatrics. 2017; *182:* 47-52.e2.
[79] *Mallah N., Tohidinik H. R., Etminan M., Figueiras A., Takkouche B.* Prenatal Exposure to Macrolides and Risk of Congenital Malformations: A Meta-Analysis. Drug safety. 2020; *43:* 211–221.
[80] *Manning F. A., Hill C. M., Platt L. D.* Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: Antepartum detection of intrauterine growth retardation. American journal of obstetrics and gynecology. 1981; *139:* 254–258.

[81] *Manuck T. A., Varner M. W.* Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2014; *211:* 308.e1-6.
[82] *Martius G., Rath W.* . Geburtshilfe und Perinatologie: Georg Thieme Verlag; 1998.
[83] *McKee L. A., Fabres J., Howard G., Peralta-Carcelen M., Carlo W. A., Ambalavanan N.* PaCO2 and neurodevelopment in extremely low birth weight infants. The Journal of pediatrics. 2009; *155:* 217-21.e1.
[84] *Melamed N., Hadar N., Ben-Haroush A., Kaplan B., Yogev Y.* Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2009; *22:* 1051–1056.
[85] *Mercer B.* Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2012; *39:* 65–76.
[86] *Mercer B. M., Miodovnik M., Thurnau G. R., Goldenberg R. L., Das A. F., Ramsey R. D., Rabello Y. A., Meis P. J., Moawad A. H., Iams J. D., van Dorsten J. P., Paul R. H., Bottoms S. F., Merenstein G., Thom E. A., Roberts J. M., McNellis D.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA. 1997; *278:* 989–995.
[87] *Mercer B. M., Rabello Y. A., Thurnau G. R., Miodovnik M., Goldenberg R. L., Das A. F., Meis P. J., Moawad A. H., Iams J. D., van Dorsten J. P., Dombrowski M. P., Roberts J. M., McNellis D.* The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. American journal of obstetrics and gynecology. 2006; *194:* 438–445.
[88] *Merz E.* Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe Band 2: Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas in zwei Bänden, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.
[89] *Nabhan A. F., Abdelmoula Y. A.* Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. The Cochrane database of systematic reviews. 2008: CD006593.
[90] *Owen J., Groome L. J., Hauth J. C.* Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. American journal of obstetrics and gynecology. 1993; *169:* 976–981.
[91] *Panduru M., Epure A. M., Cimpoca B., Cozma C., Giuca B. A., Pop A., Pop G., Simon L. G., Robu M., Panduru N. M.* Antibiotics administration during last trimester of pregnancy is associated with atopic dermatitis - a cross-sectional study. Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne. 2020; *58:* 99–107.
[92] *Pappas A., Kendrick D. E., Shankaran S., Stoll B. J., Bell E. F., Laptook A. R., Walsh M. C., Das A., Hale E. C., Newman N. S., Higgins R. D.* Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. JAMA pediatrics. 2014; *168:* 137–147.
[93] *Peelen M. J. C. S., Kazemier B. M., Ravelli A. C. J., Groot C. J. M. de, van der Post J. A. M., Mol B. W. J., Hajenius P. J., Kok M.* Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2016; *95:* 1034–1041.
[94] *Pfleiderer A., Breckwoldt M., Matius G. Georg Thieme Verlag : 411-413.* Gynäkologie und Geburtshilfe-Sicher durch Studium und Praxis, 4. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2001.
[95] *Polam S., Koons A., Anwar M., Shen-Schwarz S., Hegyi T.* Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2005; *159:* 1032–1035.
[96] Preterm birth. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth.
[97] *Rath W., Gembruch U., Schmidt S.* Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
[98] *Reisenberger K. E. C.* Vorzeitiger Blasensprung vor Termin, 1. Aufl.: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2000.
[99] *Richter J., Henry A., Ryan G., DeKoninck P., Lewi L., Deprest J.* Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review. Prenatal diagnosis. 2013; *33:* 391–396.

[100] *Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S. R.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane database of systematic reviews. 2017; *3:* CD004454.
[101] *Schleußner E.* The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. Deutsches Arzteblatt international. 2013; *110:* 227-35; quiz 236.
[102] *Schmidt-Matthiesen H.* Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch für Studium und Praxis, 9. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer; 1998.
[103] *Schneider H., Husslein P., Schneider K*. Die Geburtshilfe, 4. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
[104] *Seelbach-Goebel B.* Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013; *73:* 1218–1227.
[105] *Siegler Y., Weiner Z., Solt I.* ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. Obstetrics and gynecology. 2020; *136:* 1061.
[106] *Sipurzynski-Budrass S., Macher S., Haeusler M., Lanzer G.* Successful treatment of premature rupture of membranes after genetic amniocentesis by intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): a case report. Vox sanguinis. 2006; *91:* 88–90.
[107] *Soraisham A. S., Singhal N., McMillan D. D., Sauve R. S., Lee S. K.* A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. American journal of obstetrics and gynecology. 2009; *200:* 372.e1-6.
[108] *Sozen H., Namazov A., Cakir S., Akdemir Y., Vatansever D., Karateke A.* Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study. The Journal of reproductive medicine. 2014; *59:* 81–86.
[109] *Starostzik C.* 90 % weniger extreme Frühchen während Corona-Lockdown. Dänische Registerstudie. gynäkologie + geburtshilfe. 2020; *25:* 8–9.
[110] *Stauber M., Weyerstahl T.* Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Aufl.: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
[111] *Strunk T., Campbell C., Burgner D., Charles A., French N., Sharp M., Simmer K., Nathan E., Doherty D.* Histological chorioamnionitis and developmental outcomes in very preterm infants. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2019; *39:* 321–330.
[112] *Svenvik M., Brudin L., Blomberg M.* Preterm Birth: A Prominent Risk Factor for Low Apgar Scores. BioMed research international. 2015; *2015:* 978079.
[113] *Tchirikov M., Bapayeva G., Zhumadilov Z. S., Dridi Y., Harnisch R., Herrmann A.* Treatment of PPROM with anhydramnion in humans: first experience with different amniotic fluid substitutes for continuous amnioinfusion through a subcutaneously implanted port system. Journal of perinatal medicine. 2013; *41:* 657–663.
[114] *Test G., Levy A., Wiznitzer A., Mazor M., Holcberg G., Zlotnik A., Sheiner E.* Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. Archives of gynecology and obstetrics. 2011; *283:* 707–710.
[115] The Apgar Score. Pediatrics. 2015; *136:* 819–822.
[116] *Thieme*. Einflussfaktoren auf die Frühgeburt in Deutschland - Gynäkologie und Geburtshilfe - Georg Thieme Verlag. https://www.thieme.de/de/gynaekologie-und-geburtshilfe/einflussfaktoren-fruehgeburt-88630.htm.
[117] *Torchin H., Ancel P.-Y.* Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2016; *45:* 1213–1230.
[118] *van der Heyden J. L., van der Ham D. P., van Kuijk S., Notten K. J. B., Janssen T., Nijhuis J. G., Willekes C., Porath M., van der Post J. A., Halbertsma F., Mol B. W. J., Pajkrt E.* Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013; *170:* 125–130.
[119] *Vander Haar E., Gyamfi-Bannerman C.* Chorioamnionitis and Neurocognitive Development at Age 2 Years. Obstetrics and gynecology. 2016; *127:* 437–441.
[120] *Vedovato S., Zanardo V.* Corioamnionite e malattie infiammatorie del neonato pretermine. Minerva pediatrica. 2010; *62:* 155–156.
[121] *Venkatesh K. K., Leviton A., Hecht J. L., Joseph R. M., Douglass L. M., Frazier J. A., Daniels J. L., Fry R. C., O'Shea T. M., Kuban K. C. K.* Histologic chorioamnionitis and risk of

neurodevelopmental impairment at age 10 years among extremely preterm infants born before 28 weeks of gestation. American journal of obstetrics and gynecology. 2020; *223:* 745.e1-745.e10.
[122] *Villamor-Martinez E., Álvarez-Fuente M., Ghazi A. M. T., Degraeuwe P., Zimmermann L. J. I., Kramer B. W., Villamor E.* Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. JAMA network open. 2019; *2:* e1914611.
[123] *Vogtmann C., Koch R., Gmyrek D., Kaiser A., Friedrich A.* Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. Deutsches Arzteblatt international. 2012; *109:* 527–533.
[124] Vorzeitiger Blasensprung – DZFT. https://dzft.de/vorzeitiger-blasensprung/.
[125] *Wacker J., Bastert G., Sillem M.* Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
[126] *Wagner P., Sonek J., Mayr S., Abele H., Goelz R., Hoopmann M., Kagan K. O.* Outcome of pregnancies with spontaneous PPROM before 24+0 weeks' gestation. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2016; *203:* 121–126.
[127] Weltfrühgeborenentag: Ein Tag für die ganz Kleinen. Springer Medizin Verlag GmbH, Ärzte Zeitung. 16.11.2012.
[128] *Weyerstahl T., Stauber M.* Gynäkologie und Geburtshilfe, 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
[129] *WHO*. Born Too Soon. The Global Ation Report on Preterm Birth 2012: 1, 9, 19.
[130] *Wilfong L*. Effects of maternal blood on the readability and reliability of the amnisure rapid immunoassay. Med Educ Foundation Am Coll Osteopathic Obstet Gynecol Winter Newslett; *2009;30:11–12*.
[131] *Williams O., Hutchings G., Hubinont C., Debauche C., Greenough A.* Pulmonary effects of prolonged oligohydramnios following mid-trimester rupture of the membranes--antenatal and postnatal management. Neonatology. 2012; *101:* 83–90.
[132] *Xiao D., Zhu T., Qu Y., Gou X., Huang Q., Li X., Mu D.* Maternal chorioamnionitis and neurodevelopmental outcomes in preterm and very preterm neonates: A meta-analysis. PLoS ONE. 2018; *13:* e0208302.
[133] *Xiao T., Chen L.-P., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D.-C.* The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. BioMed research international. 2017; *2017:* 8617076.
[134] *Xie A., DI X., Chen X., Hu Y., Wang Y.* Factors and neonatal outcomes associated with histologic chorioamnionitis after premature rupture of membranes in the preterms. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2012; *47:* 105–109.
[135] *Xie A., Zhang W., Chen M., Wang Y., Wang Y., Zhou Q., Zhu X.* Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2015; *21:* 390–395.
[136] *Yu H., Wang X., Gao H., You Y., Xing A.* Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. Bioscience trends. 2015; *9:* 35–41.
[137] *Yudin M. H., van Schalkwyk J., van Eyk N., Boucher M., Castillo E., Cormier B., Gruslin A., Money D. M., Murphy K., Ogilvie G., Paquet C., Steenbeek A., Wong T., Gagnon R., Hudon L., Basso M., Bos H., Delisle M.-F., Farine D., Grabowska K., Menticoglou S., Mundle W. R., Murphy-Kaulbeck L. C., Ouellet A., Pressey T., Roggensack A.* Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2009; *31:* 863–867.
[138] *Zaiß A.* DRG: Verschlüsseln leicht gemacht. Deutsche Kodierrichtlinien mit Tipps, Hinweisen und Kommentierungen ; mit 45 Tabellen, 10. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2012.
[139] *Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H*. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008 Entwicklungsstufe: S2k. 2019.
[140] *Zephyrin L. C., Hong K. N., Wapner R. J., Peaceman A. M., Sorokin Y., Dudley D. J., Iams J. D., Harper M., Caritis S. N., Mercer B. M., Thorp J. M., Ramin S. M., Rouse D. J., Sibai B.* Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. American journal of obstetrics and gynecology. 2013; *209:* 330.e1-7.

# 8 Thesen

1. Weltweit gibt es jährlich ca. 15 Millionen Frühgeborene (> 1/10 der Neugeborenen), davon rund 500.000 in Europa. Die Frühgeburt ist mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität (Sepsis, NEC, IVH) verbunden.
2. Der vorzeitige Blasensprung ist ein geburtshilflicher Notfall. Dabei betrifft der frühe vorzeitige Blasensprung (BS < 37.SSW) rund 2-4 % aller Einlingsschwangerschaften und 7-20 % der Geminischwangerschaften.
3. Der vorzeitige Blasensprung ist mit einem erhöhten Risiko kindlicher Mortalität und Morbidität verbunden. Insbesondere drohen neben den Risiken der Frühgeburt u.a. auch Infektionen, pulmonale Komplikationen (ANS, BPD, pulmonale Hypoplasie), Deformierung und Kontrakturen.
4. Der (frühe) vorzeitige Blasensprung ist ein multifaktorielles Geschehen. Der Einfluss maternaler, kindlicher und schwangerschaftsassoziierter Faktoren sowie des pränatalen Managements auf das kurz- bis längerfristige kindliche Outcome dieser Patientengruppe ist noch unzureichend geklärt.
5. An der UFK Rostock wurden in den Jahren 2010 - 2015 18.237 Kinder geboren, davon waren 115 von einem vorzeitigen Blasensprung und einer Geburt vor Vollendung der 32.SSW betroffen, welche dem gewählten Kollektiv dieser retrospektiven Studie entsprechen.
6. Ziel dieser Analyse war die Ermittlung potentieller Risikofaktoren bzw. protektiver Einflussfaktoren für das kindliche Outcome für von einem frühen vorzeitigen Blasensprung und einer Geburt vor Vollendung der 32.SSW betroffener Feten.
7. Regressionsmodelle, insbesondere auch Geminischwangerschaften als zufällige Effekte beinhaltend, können eine gute Bandbreite möglicher Einflussvariablen einschließen und stellen damit ein geeignetes Mittel zur Analyse des gewählten Patientenkollektivs dar.
8. Das klinische Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs (LRI, Antibiotikagabe), insbesondere die Durchführung der Lungenreifeinduktion, stellt eine bedeutende Größe dar und ist im Untersuchungskollektiv mit einer signifikanten Verbesserung des kindlichen Outcomes assoziiert.
9. Das Gestationsalter bei der Entbindung, die Latenzzeit zwischen Blasensprung und Geburt, der Nachweis einer Standortflora im vaginalen /Cervixabstrich sowie das Geschlecht des Fetus zeigen eine signifikante Assoziation zum kindlichen Outcome bei frühem vorzeitigem Blasensprung in der Schwangerschaft.
10. Als beachtenswert für die weitere Forschung zum kindlichen Outcome stellen sich das Vorliegen einer histologischen Chorioamnionitis und die Parität der Mutter heraus.
11. Die allgemeine Studienlage zum VBS stellt sich häufig noch als unzureichend oder gespalten dar. Es bildet sich die Ermangelung eines einheitlichen Studienkollektivs und Parameterdefinitionen ab, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

# 9 Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die selbstständige Abfassung dieser Arbeit

Ich, Stefanie Queisser, geboren am 28.04.1987 in Wismar, versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und dabei lediglich die im Literaturverzeichnis aufgelisteten Quellen verwendet habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solchen kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, _____ _____

(Abgabedatum) (Unterschrift)

# 10 Curriculum vitae: Stefanie Queisser

---

### *Persönliche Daten*

| | |
|---|---|
| Geburtsdatum | 28.04.1987 |
| Geburtsort | Wismar |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | verheiratet, 2 Kinder (11 Jahre und 2 Jahre) |
| Adresse | Doberaner Straße 17, 18057 Rostock |

---

### *Schulausbildung*

| | |
|---|---|
| 08/1993-07/1997 | Berthold-Brecht-Grundschule Wismar |
| 08/1997-07/2006 | Gerhart-Hauptmann-Gymnasium Wismar |
| 07/2006 | Abitur |

---

### *Studium*

| | |
|---|---|
| 10/2006 | Studium der Humanmedizin-Universität Rostock |
| 03/2009 | 1. Ärztliche Prüfung |
| 05/2014 | 2. Ärztliche Prüfung |
| 08/2014 | Approbation |

---

### *Beruflicher Werdegang*

| | |
|---|---|
| 01/2015-02/2016 | Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin am Klinikum Südstadt Rostock |
| 03/2016-10/2016 | Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock im Rahmen der Rotation |
| 11/2016-laufend | Klinik für Kinderchirurgie der Universitätsmedizin Rostock (Assistenzärztin) |
| 11/2018-04/2020 | Beschäftigungsverbot, Mutterschutz, Elternzeit |

# 11 Danksagung

Ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Prof. Dr. med. habil. T. Reimer von der Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock für die konstruktive wissenschaftliche Betreuung, die anregenden Diskussionen zur weiteren Verifizierung und Ausarbeitung des Themas und die freundliche Unterstützung während der Bearbeitung bis zur Fertigstellung meiner Arbeit. Die Gespräche haben mich stets motiviert, waren sehr anregend und hilfreich. Für die Anregung und Überlassung des Themas möchte ich mich bei Prof. Dr. med. habil. V. Briese bedanken.

Ebenso gilt mein Dank M. Sc. F. Weber für die engagierte und wertvolle statistische Beratung und fachkundige Zusammenarbeit für die Erarbeitung von Lösungsstrategien.

Herrn PD Dr. med. habil. D. M. Olbertz möchte ich für die Bereitstellung der benötigten Datensätze der Neonatologie danken.

Meinem Mann und meinen Kindern gebührt ebenfalls ein außerordentlicher Dank für die Unterstützung, Motivation und den Verzicht auf die gemeinsame Zeit während dieser kompletten Arbeit. Auch meinen Eltern, Schwiegereltern und lieben Kollegen möchte ich danken, die mich auf dem Weg begleitet und mir das Arbeiten an der Promotion ermöglicht haben. Bei meiner Mutter sowie meinen Freunden Nancy und Philipp bedanke ich mich zudem und ganz besonders für das Korrekturlesen der Arbeit.