

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener

**Outcome von Schwangerschaften mit Blasensprung
vor der vollendeten 24. SSW**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mayr, Stefanie

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K.O. Kagan

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 07.11.2016

Für Bernd

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit.....	1
1.2 Definition PROM und PPROM	2
1.3 Komplikationen nach PPROM.....	3
1.3.1 Amnioninfektionssyndrom.....	5
1.3.2 Lungenhypoplasie.....	7
1.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie	10
1.3.4 Intrazerebrale Hämorrhagie und periventrikuläre Leukomalazie.....	13
1.3.5 Frühgeborenenretinopathie.....	14
1.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis	16
1.4 Vorgehen bei frühem PPROM	18
1.5 Stand der Forschung und Zielsetzung der Arbeit.....	22
2 Methoden	27
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.2 Datenermittlung.....	28
2.3 Untersuchte mütterliche Parameter.....	28
2.4 Kindliche Parameter, Therapie und Outcome	29
2.4.1 Kindliche Parameter.....	29
2.4.2 Neonatale Therapie	30
2.4.3 Neonatale Komplikationen	30
2.5 Klinisches Management.....	31
2.5.1 Diagnostik.....	31
2.5.2 Therapie.....	32
2.6 Statistische Auswertung.....	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Übersicht über das Studienkollektiv	34
3.2 Vergleich der Gruppen TOP und EXSPEKT	35
3.2.1 Mütterliches Alter	36
3.2.2 Gravidität und Parität	37

3.2.3 Zeitpunkt des PPROM	38
3.2.4 Anamnese für Spätabort oder Frühgeburt	40
3.2.5 Leukozytenzahl und CRP-Level.....	41
3.2.6 Vorliegen eines Oligo- oder Anhydramnions.....	41
3.2.7 Auswertung der Unterschiede TOP und EXSPEKT	42
3.3 Exspektatives Management: Outcome und Kovariaten für eine erfolgreiche Prolongation	43
3.3.1 Mütterliches Alter	44
3.3.2 Gravidität und Parität	44
3.3.3 Zeitpunkt des PPROM und Latenzzeit.....	45
3.3.4 CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPROM.....	46
3.3.5 Vorliegen eines An- oder Oligohydramnions bei PPROM.....	47
3.3.6 Regressionsanalysen zur Ermittlung von Kovariaten für eine erfolgreiche Prolongation über die 24 + 0 SSW	48
3.3.7 Weitere Parameter.....	49
3.3.7.1 Ergebnisse Vaginalabstriche bei Aufnahme und vor Entbindung	49
3.3.7.2 CK-Länge	50
3.4 Klinisches Management	51
3.4.1 Antibiotika-Therapie	51
3.4.2 Lungenreifeinduktion.....	51
3.4.3 Entbindungsindikationen und Modus	51
3.5 Mütterliches Outcome	52
3.6 Neonatales Outcome und Therapie	53
3.6.1 Gestationsalter bei Entbindung.....	54
3.6.2 Geschlechtsverteilung.....	55
3.6.3 Geburtsgewicht.....	55
3.6.4 APGAR-Score.....	57
3.6.5 Arterieller Nabelschnur-pH.....	57
3.6.6 Dauer und Art der Beatmungstherapie	57
3.6.7 Überblick Morbidität und Mortalität	58
3.6.7.1 BPD	59
3.6.7.2 NEC/FIP	59

3.6.7.3 ROP.....	60
3.6.7.4 ICH	60
3.6.7.5 PVL.....	60
3.6.8 Mortalität	60
3.7 Bestimmung von Kovariaten für eine Entlassung ohne schwere Komplikationen	61
3.7.1 Mütterliches Alter	61
3.7.2 Gravidität und Parität	62
3.7.3 Gestationsalter beim Blasensprung	62
3.7.4 Latenzzeit in Tagen.....	63
3.7.5 Gestationsalter bei Entbindung und Entlassung ohne schwere Komplikationen	63
3.7.6 CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPROM und Entbindung.....	65
3.7.7 Oligo- / Anhydramnion bei PPROM	66
3.7.8 Kovariaten für eine Entlassung ohne schwere Komplikationen	67
4 Diskussion	70
4.1 Hauptergebnisse der Studie.....	70
4.2 Vergleich der TOP-Raten und der Spätabortraten mit früheren Studien .	71
4.3 Vergleich des Outcomes, Bewertung der Prädiktoren und der Therapie	73
4.4 Fazit für die Beratung und Ausblick für weitere Untersuchungen.....	86
4.5 Limitation.....	88
5 Zusammenfassung.....	90
6 Literaturverzeichnis	92
7 Abbildungsverzeichnis.....	104
8 Tabellenverzeichnis.....	106
9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	108
10 Veröffentlichungen	109
Danksagung	110

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFI	Amniotic Fluid Index
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AU	Abdomenumfang
BGA	Blutgasanalyse
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
°C	Grad Celsius
CK	Zervikalkanal
CLD	Chronic Lung Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokogramm
d	Tag
et al.	und andere
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
E. coli	Escherichia coli
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EPT	Extremely Preterm
EXSPEKT	Exspektatives Management
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIP	Fokale intestinale Perforation
FL	Femurlänge
g	Gramm
GA	Gestationsalter
Ggf.	gegeben falls
GNN	German Neonatal Network
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets Count
ICH	Intracerebral Hemorrhage

ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
IGFBP	Insulin-like Growth Factor Binding Protein
IL	Interleukin
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IUFT / IUFD	Intrauteriner Fruchttod / Intrauterine Fetal Death
IVH	Intraventricular Hemorrhage
KI	Konfidenzintervall
LP	Late Preterm
LRI	Lungenreifeinduktion
LZ	Latenzzeit
Max	Maximum
Min	Minimum
MD	Median
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
p	p-Wert, Signifikanzwert
PAMG-1	Placental Alpha Microglobulin-1
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PROM	Preterm Rupture of Membranes
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of Prematurity
SAP IS-H	SAP Industry Solution Healthcare Patientenverwaltungssoftware an der Universitätsklinik Tübingen

SD	Standardabweichung
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TMMV	Totaler Muttermundverschluss
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TOP	Termination of Pregnancy
u.a.	unter anderem
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	Very Low Birth Weight
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburtlichkeit stellt weltweit den häufigsten Grund für perinatale Mortalität [Blencowe et al. 2012] und Morbidität dar [Gingelmaier und Genzel-Boroviczény 2013]. Im Jahr 2010 trug die Frühgeburtlichkeit in Deutschland mit 77% zur perinatalen Mortalität bei [Schleußner 2013]. Besonders trifft dies für die extrem Frühgeborenen unter der 28. SSW zu [Patel 2016]. Gemäß der WHO-Definition spricht man von einer Frühgeburt bei einer Beendigung der Schwangerschaft vor der 37 + 0 SSW, als extreme Frühgeburt (EPT= Extremely Preterm) wird nach der WHO ein Gestationsalter unter der 28. SSW bezeichnet.

2014 kamen in Deutschland 62482 Kinder als Frühgeborene auf die Welt [Bundenserhebung AQUA-Institut 2015]. Damit endeten etwa 9% aller Schwangerschaften spontan oder iatrogen vorzeitig. Deutschland liegt damit im europäischen Vergleich im oberen Bereich [EURO-PERISTAT Project 2008]. In den USA lag die Rate 2013 bei 11,4% [Patel 2016], vor der vollendeten 28. SSW kamen dort 0,7% der Kinder auf die Welt, wobei dieser Anteil von 2000 - 2013 relativ konstant geblieben ist [Martin et al. 2015]. Trotz der Fortschritte in der Pränataldiagnostik, Verbesserungen der vorgeburtlichen Therapiemaßnahmen und der großen Bemühungen in der Primär- und Sekundärprävention konnte in den letzten zehn Jahren die Rate der Frühgeburten nicht weiter gesenkt werden, die extremen Frühgeburten kleiner der 28 + 0 SSW mit aktuell 0,6% sind in Deutschland sogar um 65% angestiegen [Schleußner 2013]. Die Ursachen für diese Entwicklung sind vielfältig und weiterhin Gegenstand aktueller Untersuchungen. Mögliche Gründe für die Zunahme im Bereich der extremen Frühgeburtlichkeit sind neben dem Anstieg des mütterlichen Alters bei Geburt und der zunehmenden Prävalenz von Diabetes mellitus [Dudenhausen et al. 2007], die vermehrte Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und damit die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften. Neben der spontanen Frühgeburt sind zahlreiche Frühgeburten iatrogen induziert beispielsweise aufgrund einer vorzeitigen Entbindung aus mütterlicher Indikation,

zum Beispiel infolge einer Präeklampsie oder beispielsweise bei Indikation zur Entbindung an den Grenzen der Lebensfähigkeit bei schwerer Plazentainsuffizienz.

Nach der vorzeitigen, muttermundsrelevanten Wehentätigkeit mit 40 - 45% [Goldenberg et al. 2008] ist der frühe spontane vorzeitige Blasensprung für 30 - 40% der Frühgeburten verantwortlich [Aagaard-Tillery et al. 2005, Egarter 2001]. Während bei vorzeitigen Wehen vielfältige Behandlungsmöglichkeiten bestehen, bedeutet ein vorzeitiger Blasensprung, insbesondere am unteren Eipol nicht selten ein sehr enges Zeitfenster bis zur Geburt. Insbesondere nach PPROM treten unaufhaltsame extreme Frühgeburten auf. So kamen in der französischen Studie von Muris et al. nach PPROM in der 21,1 SSW (MD) 73,7% der Kinder zwischen der 24 + 0 und 28 + 0 SSW auf die Welt.

1.2 Definition PROM und PPROM

Als rechtzeitig Blasensprung wird die Ruptur der fetalen Membranen bei vollständig eröffneten Muttermund bezeichnet. Ein frühzeitiger Blasensprung ist als Fruchtwasserabgang nach Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit - also während der Eröffnungsperiode - definiert. Der vorzeitige Blasensprung (PROM = Premature Rupture of Membranes) hingegen wird als Ruptur der fetalen Membranen vor Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit unabhängig von der Schwangerschaftsdauer bezeichnet. Kommt es vor der vollendeten 37 + 0 SSW zum vorzeitigen Blasensprung, wird dies als früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM = Preterm Premature Rupture of Membranes) definiert [Egarter 2006]. Ein PPROM tritt bei etwa 3 - 5% [Aagaard-Tillery et al. 2005, Muris et al. 2006] der Schwangerschaften auf. Der PPROM vor der vollendeten 24. SSW ist dagegen ein seltenes Ereignis. Die Häufigkeiten liegen zwischen 0,1% [Linehan et al. 2016] und 0,5% [Waters et al. 2009, Everest et al. 2008]. Umso bedeutender ist aber die klinische Konsequenz dieses Ereignisses für die betroffenen Schwangeren und die behandelnden Ärzte, da damit viele Komplikationen wie

Spätaborte, extreme Frühgeburtlichkeit mit erhöhter Mortalität und schwere Morbidität der Kinder mit Langzeitfolgen assoziiert sind.

1.3 Komplikationen nach PPRM

In den folgenden Abschnitten werden einige der häufigsten und schwersten Morbiditäten und Komplikationen nach PPRM beschrieben: das Amnioninfektionssyndrom (AIS), die Lungenhypoplasie, die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die Frühgeborenenretinopathie (ROP), Hirnschädigungen durch intrazerebrale Blutungen (ICH) und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Auf die orthopädischen Probleme wie Gelenkkontrakturen und Fehlstellungen soll nicht detailliert eingegangen werden. Diese sind meist sehr gut durch intensive Physiotherapie behandelbar und benötigen selten eine Operation [Wenstrom 1992 und Williams et al. 2009]. Die ernstesten Komplikationen wie BPD, NEC, ROP und ICH sind vor allem durch das oft sehr niedrige Gestationsalter bei der Entbindung nach PPRM verursacht, jedoch spielt auch der Blasensprung an sich für die Pathophysiologie, Verlauf und Ausmaß dieser Probleme eine Rolle. Allgemein haben sich die Überlebensraten der extrem Frühgeborenen in den letzten Jahren deutlich verbessert. Inzwischen liegen diese bei Kindern, die mit einem Gestationsalter von 24 + 0 Wochen geboren werden, zwischen 31% und 78%. Bei Kindern nach 25 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen werden in der Literatur Zahlen zwischen 59% und 85%, angegeben, wie die folgende Abbildung verdeutlicht [Patel 2016]. Eine Maximalversorgung von Kindern in diesem Gestationsalter bedeutet jedoch auch eine Zunahme von Kindern, die schwere Komplikationen in der Neonatalphase durchlebt haben und teils lebenslang wegen konsekutiver Morbiditäten behandelt werden müssen.

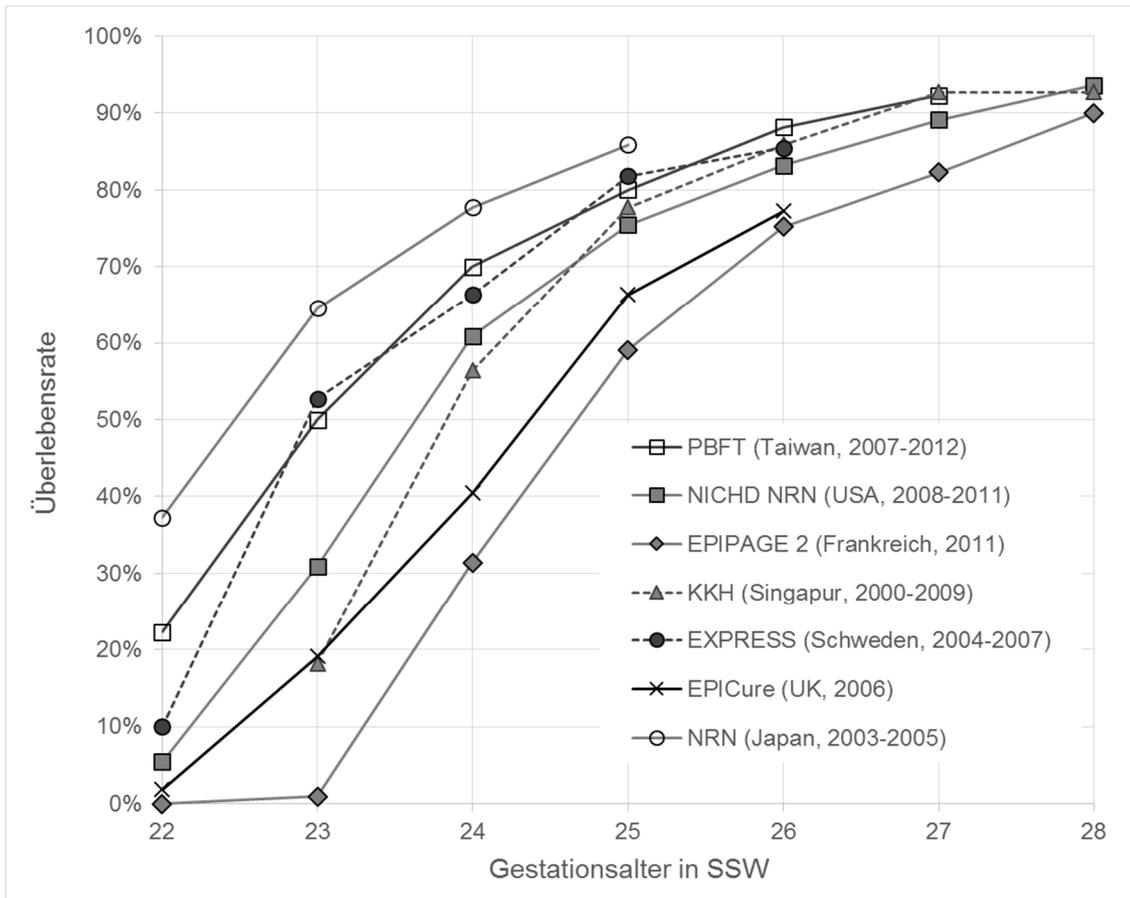


Abb. 1: Überlebensraten nach SSW für Extremfrühgeborene modifiziert nach Patel 2016 (Ref)

Dass der vorzeitige Blasensprung neben der Frühgeburtlichkeit ein eigener Risikofaktor für das Outcome ist, wird in der retrospektiven Analyse von Patkai et al. 2012 deutlich. In dieser wurden 22 Frühgeborene nach PPROM vor der 25 + 0 SSW mit jeweils nach Gestationsalter entsprechenden Frühgeborenen ohne vorzeitigen Blasensprung verglichen. Die Entbindung fand jeweils in der 26,5 SSW (SD=2,1) statt. Dabei fielen eine erhöhte Morbidität und erniedrigte Überlebensrate (68% vs. 86,4%) der Kinder nach PPROM gegenüber den Frühgeborenen ohne PPROM auf. Auch der entwicklungsneurologische Befund der beiden Gruppen nach zwei Jahren unterschied sich signifikant. Dies zeigt, dass nicht allein das niedrige Gestationsalter bei der Geburt nach PPROM für respiratorische und neurologische Spätfolgen verantwortlich ist, sondern der vorzeitige Blasensprung an sich für die schlechtere Prognose Ausschlag gebend sein kann. Ursächlich dafür scheinen vor allem die inflammatorischen Reaktionen

in Verbindung mit der Chorionamnionitis zu sein. So ist das Amnioninfektionssyndrom nach PPROM ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD [Zanardo et al. 2010].

1.3.1 Amnioninfektionssyndrom

Beim Amnioninfektionssyndrom (AIS) handelt sich es um eine intrauterine Infektion, die die Eihäute, die Plazenta, das Fruchtwasser und das Kind umfassen kann [Gingelmaier et Genzel-Boroviczény 2013]. Synonym wird, vor allem in der internationalen Literatur, der Begriff Chorionamnionitis verwendet. Allgemein tritt ein AIS bei 0,1 - 4% aller Geburten auf. Geht der Frühgeburt ein VBS voraus, besteht ein zehnfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines AIS [Romero 2007]. Im Keimspektrum finden sich vor allem gramnegative Stäbchen wie E. coli. Seltener lassen sich β -hämolisierende Streptokokken, Staphylococcus aureus, Gardnerella vaginalis und Pseudomonas aeruginosa nachweisen. In der Pathogenese ursächlich ist meist eine ascendierende, bakterielle Vaginose. Durch bakterielle Aktivierung kommt es zu Zytokinausschüttung der Makrophagen im Bereich der Membranen der Dezidua [Egarter 2006]. Zytokine wie IL-1, IL-8 und TNF- α greifen in die Arachidonsäure-Kaskade ein, führen zur Prostaglandin-Synthese mit nachfolgender Zervixreifung, vorzeitigen Wehen und einem Blasensprung [Romero 2007]. Seltener tritt ein AIS bei intakter Fruchtblase auf. Das AIS äußert sich häufig nach einem subklinischen Stadium mit innerhalb von Stunden rasch progredientem bzw. fulminantem Verlauf. Die charakteristischen Symptome sind neben der Kern-Temperaturerhöhung der Schwangeren auf $>38^{\circ}\text{C}$, eine Leukozytose $>16.000/\mu\text{l}$, übelriechendes Fruchtwasser, ein druckschmerzhafter Uterus und eine fetale Tachykardie >160 Schläge/Minute. Treten Fieber und Wehentätigkeit bei einer Schwangeren auf, kann dies der erste Hinweis auf einen primär nicht erkannten, vorzeitigen Blasensprung sein [Egarter 2006]. Nach Diagnose eines PPROM liegt in 20% der Fälle bereits ein AIS vor [Genzel-Boroviczény 2013]. Im Verlauf steigt die Wahrscheinlichkeit für ein AIS auf durchschnittlich 35% an, wie ein Review von fünf Studien zeigte [Waters et al. 2009]. Durch diese Komplikation sind sowohl

das Kind als auch die Mutter dem Risiko einer schweren Infektion ausgesetzt. Fatale mütterliche Verläufe mit Entwicklung einer fulminanten Sepsis sind nur noch selten im Zeitalter einer breitwirksamen Antibiotikatherapie. Beschrieben wird in der Literatur ein maternaler Sepsisfall auf 100 Schwangerschaften [Waters et al. 2009] und nur eine Studie [Moretti et al. 1988] berichtet von einem Todesfall (1/619 Schwangerschaften) infolge einer Sepsis nach PPROM vor der 24 + 0 SSW. Prä- und intrapartal ist für die Schwangere das Risiko für die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung erhöht. Diese bedrohliche Komplikation kann durch die Kontrolle von Gerinnungsparametern zumeist rechtzeitig diagnostiziert werden. Die Prävalenz der postpartalen Endometritis und Endomyometritis nach konservativ behandeltem PPROM liegt zwischen 2% [Muris et al. 2007] und 32% [Grisaru-Granovsky et al. 2003]. Gegenwärtig bestehen die schwerwiegenden Risiken des AIS in erster Linie für den Feten. So ist das AIS im Rahmen der Frühgeburtlichkeit der häufigste Grund für eine infantile Zerebralparese, zerebrale Blutungen und eine periventrikuläre Leukomalazie [Gingelmaier et Genzel-Boroviczény 2013]. Ein zu spät erkanntes AIS kann zur Pneumonie des Neugeborenen, Sepsis und Meningitis mit hoher Mortalität führen. Daher ist die engmaschige Überwachung sowohl der klinischen als auch der Laborparameter von großer Bedeutung, um rechtzeitig die Indikation zur Entbindung zu stellen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Leukozytose im Hinblick auf die Diagnose eines AIS einen geringen positiven prädiktiven Wert von 43% und eine Sensitivität von nur 29% hat [Newton 2005]. Erhöhte Leukozytenzahlen treten regelmäßig nach der Durchführung der Lungenreifeinduktion auf. Der CRP-Anstieg hinkt dem eigentlichen Beginn der Infektion oft hinterher und ist ebenso unspezifisch. Zuverlässigstes klinisches Symptom bleibt die mütterliche Temperaturerhöhung und daneben die vorzeitige Wehentätigkeit. Nicht selten fühlt sich die betroffene Schwangere unruhig und kraftlos. Die Gebärmutter ist druckempfindlich und fällt durch hyperfrequente Kontraktionen auf. Insofern sollte die Anwendung der Tokolyse beim PPROM sehr restriktiv gehandhabt werden, um die Diagnosestellung nicht zu verzögern. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Vorliegen eines AIS möglichst zeitnah die Entscheidung zur Beendigung

der Schwangerschaft getroffen werden muss. Diese fällt aber insbesondere bei sehr frühem Gestationsalter aufgrund der Risiken der extremen Frühgeburt oft schwer. Teilweise sind die Zeichen der manifesten Infektion erst spät zu erkennen. Retrospektives, histologisches Korrelat eines AIS ist die Chorionamnionitis mit Infiltration von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten im Bereich des Amnions, der Chorionplatte und der Nabelschnur. Nur in etwa 60% lässt sich die klinische Diagnose auch anhand der Plazentahistologie bestätigen [Smulian et al. 1999]. Ein Keimnachweis gelingt vor allem bei erfolgter systemischer Antibiose vor Entbindung oft nicht und das histologische Ausmaß korreliert häufig nicht mit dem klinischen Schweregrad der Infektion. Andererseits treten auch zahlreiche Fälle mit konnatalen Infektionen bei Frühgeborenen auf, bei denen vor der Geburt keine klinischen Symptome des AIS auffielen und erst durch die Untersuchung der Plazenta eine Chorionamnionitis nachgewiesen werden konnte [Jobe 2012]. Die frühzeitige Bestimmung des IL-6-Levels beim Neugeborenen ist daher wichtig, um die Entwicklung einer neonatalen Sepsis rechtzeitig zu erkennen. Davon abgesehen wird auch bei Termingeburten bei 11% bis 16% der Plazenten eine Leukozyteninfiltration gefunden, während nur bei 1% dieser Schwangerschaften ein klinisches Amnioninfektionssyndrom [Ohyama et al. 2002] bestand. Aufgrund der diagnostischen Unsicherheit, zielen weiterhin klinische Forschungsarbeiten auf die Identifizierung von Parametern, die ein AIS präziser und früher erkennen lassen.

1.3.2 Lungenhypoplasie

Ein Oligo- oder Anhydramnion kann zu spezifischen Komplikationen führen, die in ihrer klinischen Ausprägung einer Potter-Sequenz ähneln, in der schwersten Form mit manifester Wachstumseinschränkung, Gesichtsanomalien, Gelenkkontrakturen und vor allem Lungenhypoplasie [Muris et al. 2007]. Die verringerte Fruchtwassermenge beeinflusst sowohl die vaskuläre als auch die parenchymatöse Komponente der Lungenentwicklung. Die physiologische Entwicklung der Lunge verläuft in fünf Stufen [Waters et al. 2009]:

- embryonale Phase
- pseudoglanduläre Phase
- canaliculäre Phase
- sacculäre Phase
- alveoläre Phase

Beim PPROM vor der 25. SSW befindet sich die Lungenentwicklung in der pseudoglandulären (8. - 16. SSW) oder in der canaliculären Phase (16. - 28. SSW). Zu diesem Zeitpunkt entwickeln sich die terminalen Bronchioli mit Abflachung des Epithels und Differenzierung der Typ-2-Pneumozyten.

Kommt es in dieser Phase der Lungenentwicklung zum PPROM, variieren die berichteten **Inzidenzen der Lungenhypoplasie** deutlich:

- 0% [Muris et al. 2007]
- 12,9% [Winn et al. 2000]
- 13,2% [Miyazaki et al. 2012]
- 27% [Blott et Greenoigh 1988]
- 28% [Vergani 1997]
- 48% [van Teffelen et al. 2014]
- 66% [Williams et al. 2012]

Die Diagnose wurde meist postmortal anhand pathologischer Kriterien gestellt, nämlich bei einem Verhältnis des Lungen- zu Körpergewichts von weniger als 0,015 (1,5%) [de Pape et al. 2005]. Die breite Spanne an unterschiedlichen Häufigkeiten resultiert u.a. daraus, dass eine international anerkannte Definition der Diagnose Lungenhypoplasie fehlt [van Teffelen et al. 2014]. Radiologische Zeichen der Lungenhypoplasie sind: ein kleiner glockenförmiger Thorax mit gut belüfteten Lungenfeldern, ein bis zur 7. Rippe angehobenes Zwerchfell und der frühe Nachweis eines interstitiellen Emphysems nach Beatmung ohne klinischen Hinweis für eine Pneumonie. Klinische Symptome sind ein schmaler Thoraxumfang, Nichtansprechen auf Surfactant-Gabe und konventionelle Beatmungstherapie, die häufig auch durch Pneumothorax und pulmonale Hypertonie erschwert wird [Grisaru-Granovsky et al. 2003]. Die klinischen

Kriterien sind eher unspezifisch, so dass es sich bei der Lungenhypoplasie letztlich häufig um eine Ausschlussdiagnose handelt. Die Symptome und das zeitliche Auftreten überlappen sich dabei oft mit anderen Diagnosen, wie dem IRDS und der kongenitalen Pneumonie [Kilbride et al. 2001]. Es wird vermutet, dass so die wahre Häufigkeit unterschätzt wird, da wenige Eltern einer Obduktion zustimmen. Das Ausmaß der Lungenhypoplasie ist abhängig vom Gestationsalter beim PPRM, der Latenzzeit und der noch vorhandenen Fruchtwassermenge (AFI) [Winn et al. 2000]. Die in der Literatur angegebene perinatale Mortalität bei Lungenhypoplasie reicht von 50% bis 93% [Vergani et al. 1997]. Diese schwere Komplikation stellt Neonatologen immer noch vor eine große und teils therapielimitierende Herausforderung. In den letzten Jahren konnte durch neue Beatmungstechniken, z.B. durch die Hochfrequenzbeatmung oder die Verwendung von NO, große Fortschritte erreicht werden, wie die Bonner Arbeit von Welzing et al. bestätigt. Vor allem die persistierende pulmonale Hypertension zeigt ein gutes Ansprechen auf die Stickstoffmonoxid-Therapie [Geary et Whittset 2002]. Dennoch ist die Lungenhypoplasie und ihre Folgeprobleme weiterhin die häufigste Todesursache von Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung.

Mit der pränatalen Einschätzung des Lungenvolumens haben sich zahlreiche Untersuchungen beschäftigt [Waters et al. 2009]. Mittels sonographischer Ermittlung der Lungenfläche, Verhältnis der Thoraxfläche zur Herzfläche, Thoraxumfang/Abdomen-Umfang [Yoshimura et al. 1996] oder der Korrelation von Thoraxumfang und FL [Ohlsson et al. 1992 und Kilbride et al. 1996] ließen sich teilweise schon adäquate Einschätzungen über das Vorliegen einer Lungenhypoplasie treffen (Sensitivität 69-100%, Spezifität 87-100%). Präzisere Einschätzungen sind durch die 3D-Sonographie [Sabogal et al. 2006] und durch das fetale MRT [Osada et al. 2004] möglich. In die Beratung bezüglich der Fortführung oder Beendigung der Schwangerschaft könnte eventuell zukünftig das pränatal bestimmte Lungenvolumen, ähnlich wie bei den kongenitalen Zwerchfellhernien, miteinbezogen werden. Allerdings sollte die Entscheidung beim PPRM nicht alleine anhand dieses Parameters getroffen werden, da die Ergebnisse abhängig vom Untersucher sind und der postnatale Befund doch

positiver ausfallen kann. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind abzuwarten und anzustreben.

1.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie

Erstmals wurde die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) von Northway 1967 beschrieben. Sie wird häufig auch als chronische Lungenkrankheit des Frühgeborenen bezeichnet (CLD = Chronic Lung Disease). Gemäß der gebräuchlichen Definition liegt eine CLD dann vor, wenn bei einem Frühgeborenen nach einer Zeit maschineller Beatmung für mehr als 28 Tage persistierend Zeichen der Atemnot auftreten, Sauerstoffabhängigkeit besteht und charakteristische radiologische Veränderungen zu sehen sind. Die schweren Verlaufsformen der CLD sind seit Einführung der Surfactant-Therapie seltener zu sehen. Für die BPD existieren variierende Definitionen, gemäß der Definition nach Garland spricht man von einer BPD, wenn ein frühgeborenes Kind nach Erreichen eines Reifealters von 36 Wochen neben den klinischen und radiologischen Zeichen, eine Ateminsuffizienz aufweist und weiterhin Sauerstoff ($FiO_2 > 0,21$) benötigt um eine pulsoxymetrische O_2 -Sättigung von über 92% zu erreichen. Die Konferenz des NIH hat 2000 folgende Klassifikation für die BPD eingeführt:

- milde BPD: O_2 -Bedarf für 28 Tage
- mittelgradige BPD: O_2 -Bedarf im GA von 36 Wochen
- schwere BPD: Atemunterstützungs- und O_2 -Bedarf mit 36 Wochen

Die differierenden Definitionen und der unterschiedliche Gebrauch der Begriffe über die Jahre erschweren die Vergleichbarkeit von Studien. Die Inzidenz der BPD liegt in der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, RDS und maschineller Beatmung bei 15 - 50% [Speer 2003]. Je geringer das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind, desto häufiger wird eine BPD diagnostiziert und desto höhergradiger ist sie ausgeprägt. Im Mittelpunkt der Entstehung der BPD stehen exogene Noxen wie Beatmung und hohe O_2 -Konzentrationen sowie Infektionen z.B. mit *Ureaplasma urealyticum*. Diese

Noxen lösen eine inflammatorische Reaktion aus, bei struktureller und funktioneller Lungenunreife. Durch die Entzündungsreaktion kommt es zur Freisetzung und Aktivierung von Zytokinen wie IL-1, IL-6 und IL-8 und TNF- α . Diese wiederum führen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, einem konsekutiven Lungenödem und zunehmendem Sauerstoff- und Beatmungsbedarf, der wiederum auslösenden Noxe [Poets 2000]. Folgende Grafik zeigt dieses Erklärungsmodell für der Entstehung der BPD:

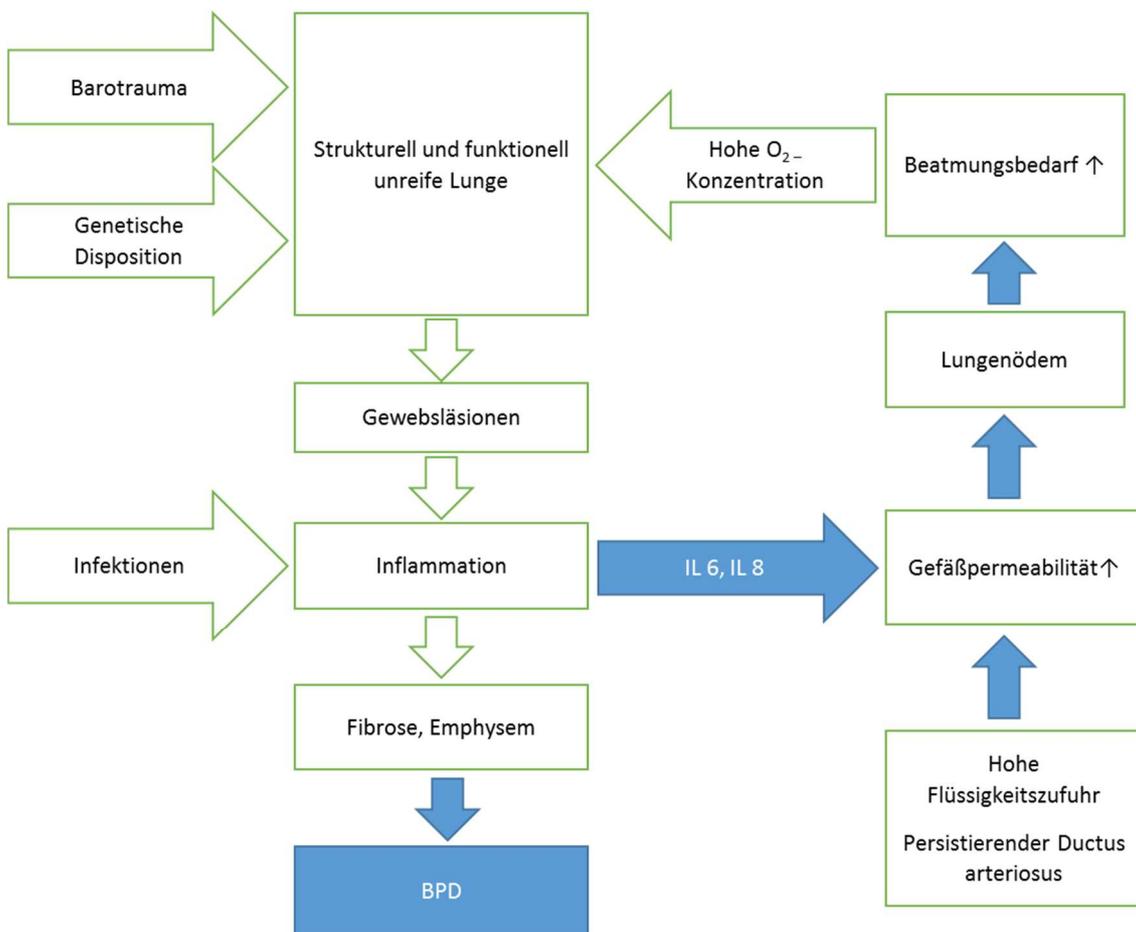


Abb. 2: Die Entstehung der bronchopulmonalen Dysplasie modifiziert nach Poets, 2000

Das Vorliegen einer Chorionamnionitis erhöht das Risiko für eine BPD (OR 1,89, 95% KI: 1,56-2,3) [Hartling et al. 2012]. Schon seit einigen Jahren wird die Bedeutung der genetischen Disposition für die Entwicklung der schweren und mittelgradigen BPD untersucht. Zwillingsstudien zeigten, dass erbliche Faktoren entscheidend für die Entstehung einer BPD sind [Shaw et O`Brodovich 2013].

Pränatal besteht die Prävention der BPD in erster Linie in der Vermeidung der Frühgeburtlichkeit. Lässt sich diese nicht verhindern, sollte unbedingt die Lungenreifeinduktion mit Celestan® erfolgen. Von neonatologischer Seite ist zur Prävention der BPD die Vermeidung oder Minimierung des Barotraumas von großer Bedeutung. Folgende Maßnahmen können dazu dienen: die Vermeidung von Intubation und Beatmung und Limitierung der Beatmungsdauer, die Surfactantsubstitution, die Anwendung schonender Beatmungsverfahren, die frühzeitige Extubation mit anschließender CPAP-Therapie, das Tolerieren von höheren CO₂-Werten (sogenannte permissive Hyperkapnie) und eine restriktive Flüssigkeitszufuhr [Poets 2000]. Da ein persistierender, hämodynamisch wirksamer Ductus arteriosus ein klarer Risikofaktor für eine BPD ist, sollte eine frühzeitige Indomethacintherapie eingeleitet werden und falls nicht erfolgreich, der operative Ductusverschluss [Speer 2003]. Als Therapie der CLD/BPD kommen inhalative Kortikosteroide, Bronchodilatoren wie Salbutamol und Ipratropiumbromid und Diuretika zur Anwendung [Poets 2000]. Die pharmakologische Prävention mit Coffein und intramuskuläre Gabe von Vitamin A zeigt positiven Effekt [Patel 2016]. Der Einsatz von systemischen Steroiden wird aufgrund der Nebenwirkungen wie Glukoseintoleranz, Zunahme intestinaler Perforationen und gastrointestinale Blutungen, Entwicklung einer Zerebralparese, Katarakt, Hypertonie und Wachstumsverzögerungen kritisch beurteilt [Poets 2000]. Wichtig für die betroffenen Kinder ist die Supplementierung der Nahrung, da sie einen erhöhten Energiebedarf haben. Außerdem von großer Bedeutung ist die Vermeidung und die konsequente Behandlung von postnatalen Infektionen mit nosokomialen bakteriellen und viralen Erregern, da es dadurch zu einer respiratorische Dekompensation kommen kann. Die intraalveolären und interstitiellen Entzündungsreaktionen führen dann wiederum zu einem Voranschreiten der BPD [Speer 2003].

Spätfolgen der BPD

Kinder mit einer BPD haben ein erhöhtes Risiko für chronische Lungenerkrankungen, schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome und werden im ersten Lebensjahr häufiger wieder ins Krankenhaus aufgenommen [Patel 2016]. Auch wenn bei vielen Kindern mit milder BPD die Symptome

reversibel sind, können Probleme bis ins frühe Erwachsenenalter bestehen bleiben, wie z.B. die bronchiale Hyperreagibilität, eine verminderte Lungenfunktion und Obstruktion der Atemwege [Northway 1990, Jobe 2011]. Als weitere Spätfolge der BPD kann es aufgrund chronischer Rechtsherzbelastung zur Ausprägung eines Cor pulmonale kommen.

1.3.4 Intrazerebrale Hämorrhagie und periventrikuläre Leukomalazie

Bis zu 20 % der Frühgeborenen unter 1500g und bis zu 40% der Frühgeborenen unter der abgeschlossenen 30. SSW entwickeln eine intracerebrale Hämorrhagie (ICH) unterschiedlicher Schweregrade [Speer 2010]. Die Einteilung der intrazerebralen Blutungen (ICH) erfolgt anhand sonographischer Kriterien nach Papile [Bartmann 2007].

Tab. 1: Stadieneinteilung der ICH nach Papile

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Isolierte Blutung in die Germinalmatrix	Intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation	Intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation	Intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

In der überwiegenden Zahl der Fälle treten die Blutungen innerhalb der ersten drei Lebensstage auf. Betroffen von der ICH ist meist der Bereich der Ganglienhügel. Ausgangspunkt der Blutungen ist das unreife Kapillarnetz der subependymalen Keimschicht, die Germinalmatrix oder auch der Plexus choroideus [Speer 2010]. Blutungen können ausgehend von der Germinalmatrix in das Ventrikelsystem einbrechen, Liquorzirkulationsstörungen und dadurch einen Hydrocephalus verursachen. Risikofaktoren für die Entwicklung cerebraler Blutungen sind u.a. eine IUGR, postnatale Adaptationsstörungen, Blutdruckschwankungen, Beatmung mit Hyperoxie und auch der postnatale Transport Frühgeborener [Robel-Tillig 2015]. Eine deutliche Assoziation besteht bei erhöhten IL-6-Spiegeln extrem Frühgeborener [Heep et al. 2003], die oft nach

perinataler Infektion und AIS auftreten. Durch pränatale Kortikoidsteroidtherapie kann das Risiko cerebraler Blutungen effektiv reduziert werden, wie zahlreiche Untersuchungen zeigten [American College of Obstetricians and Gynecologists 2012].

Eine klinisch oder histologisch gesicherte Chorionamnionitis ist mit der Entwicklung einer PVL assoziiert. Sie birgt ein erhöhtes Risiko für eine Cerebralparese [Seelbach-Goebel 2013]. Sowohl bei periventrikulärer Leukomalazie als auch bei intrazerebralen Einblutungen treten häufig Lern-, Aufmerksamkeits- und Verhaltensstörungen als Spätfolgen auf [Friese 2000]. Motorische Störungen sind mit der PVL zu assoziiert.

1.3.5 Frühgeborenenretinopathie

Erstmals wurde die Frühgeborenenretinopathie (ROP = Retinopathia Praematurorum / Retinopathy of Prematurity) von Terry 1942 in einer Fallserie von fünf Frühgeborenen beschrieben. Die ROP als multifaktoriell bedingte vasoproliferative Veränderung der Netzhaut stellt heute die häufigste Ursache für Erblindung im Kindesalter in den Industrienationen dar. Als wichtigster auslösender Faktor ist die toxische Wirkung von Sauerstoff auf die unreifen Gefäße der Frühgeborenen zu nennen. Je niedriger das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser retinalen Erkrankung. So entwickeln ca. 16% aller vor der vollendeten 28. SSW geborenen Kinder und 8% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250g eine behandlungspflichtige ROP [Hübler et Dawczynski 2015]. Die ROP wird nach dem Committee for the Classification of ROP in fünf Stadien eingeteilt, siehe Tabelle.

Tab. 2: Stadieneinteilung der ROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)

Stadium	Pathophysiologie	Therapie	Prognose
I	Bildung einer Demarkationslinie	Beobachtung	gut
II	Leistenbildung	Beobachtung	gut
III	Leistenbildung mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen	Kryo- oder Laserbehandlung	befriedigend bei adäquater Therapie
IV	Subtotale Ablösung der Retina	Chirurgische Therapie	ungünstig
V	Totale Ablösung der Retina	Chirurgische Therapie	ungünstig
Plus disease	Vermehrte arterielle Gefäßschlängelung und venöse Dilatation im hinteren Pol		ungünstig

Bei zusätzlichen Aktivitätszeichen wie Dilatation retinaler Gefäße, prominenter Irisgefäße, Pupillenrigidität, Glaskörpertrübung und Blutungen spricht man von Plus disease [Rupprecht 2007]. Die Stadien I und II haben eine recht gute Prognose und benötigen keine Behandlung. Ab Stadium III ist eine Kryotherapie oder Lasertherapie der neovaskularisierten Zonen indiziert. Bevorzugt sollte nach neueren Erkenntnissen die Lasertherapie, da diese weniger destruktiv als die kryotherapeutischen Maßnahmen ist [Jandeck 2009]. Neue Therapieoptionen bietet der Antiangiogenese-Antikörper Bevacizumab. Ab dem Stadium IV ist die Prognose deutlich eingeschränkt.

Pathogenese der ROP

VEGF spielt eine wichtige Rolle bei der retinalen Gefäßentwicklung. Durch Hyperoxie kann es zu einer Downregulation kommen und dadurch zur Unterbrechung des normalen retinalen Gefäßwachstums. Außerdem ist für die Angiogenese IGF-1 von entscheidender Bedeutung. Bei Frühgeborenen kommt es zu einem raschen postnatalen Abfall von IGF-1 und Verlangsamung des Gefäßwachstums, weshalb Kinder mit einem erniedrigten Spiegel von IGF-1 ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ROP aufweisen [Hellstrom et al. 2003]. Gleichzeitig ist eine Akkumulation von VEGF zu beobachten. Nach einer Latenzzeit tritt ein rascher Anstieg von IGF-1 bei noch hohem VEGF-

Spiegel auf, was zu unkontrollierter, retinaler Neovaskularisation führt. Bei der Entstehung der ROP spielen, abgesehen von der Frühgeburtlichkeit eine Reihe von Risikofaktoren eine Rolle. Wichtigste Noxe ist Sauerstoff, wobei kein eindeutiger O₂-Schwellenwert feststeht, ab dem mit einer Schädigung zu rechnen ist. Beeinflusst wird das Voranschreiten der Krankheit aber durch Schwankungen der arteriellen Oxygenierung, die O₂-Variabilität, Apnoeanfälle und die Dauer der O₂-Exposition [Hübler et Dawczynski 2015]. Weitere Risikofaktoren sind perinatale bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen, Wachstumsrestriktion und metabolische Azidose. Geeignet für die Prävention der ROP hat sich die restriktive Anwendung des Medikamentes O₂ und die kontinuierliche non-invasive und intermittierende invasive Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes mittels BGA erwiesen. Durch Schulung des Personals und Festlegung von pulsoxymetrischer Grenzwerte von 85 - 92% O₂-Sättigung lässt sich die Häufigkeit der höhergradigen ROP effektiv verringern [Chow 2003].

Lebenslange Spätfolgen nach ROP können Myopie und Strabismus sein. Seltener sind Katarakt und Netzhautablösungen [Jandek et al. 2004]. Alle ehemaligen Frühgeborenen sollten unabhängig von der ROP engmaschig ophthalmologisch nachuntersucht werden, da bei diesen Kindern häufiger Amblyopie, Makulahypertrophie, Refraktionsanomalien, Strabismus, Optikusatrophie und zerebrale Sehstörungen zu finden sind. Üblicherweise ist ein Kontroll-Intervall von sechs Monaten in den ersten zwei Lebensjahren und anschließend jährlich bis zum sechsten Lebensjahr indiziert. Nach Lasertherapie sollten die Abstände kürzer gewählt werden [Hübler et. Dawczynski 2015].

1.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC = Nekrotizing Enterocolitis) liegt bei 1,1 von 10000 Neugeborenen. Von dieser sehr ernsten gastrointestinalen Erkrankung sind allerdings 1 - 2% aller Frühgeborenen und bis zu 10% der extrem Frühgeborenen betroffen [Henry und Moss 2008]. Bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 700g erkranken

bis zu 7% an einer NEC [Papillon et al. 2013]. Die krankheitsspezifische Mortalität ist mit 30 - 40% sehr hoch. Sobald eine Operation erforderlich wird, steigt diese noch weiter an [Henry et Moss 2008]. 20 - 30% der betroffenen Kinder benötigen eine Operation. Mit zunehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht sinkt die Inzidenz der NEC. Die Ätiologie ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Es werden abgesehen von der Organunreife eine Vielzahl von Faktoren als Auslöser, wie eine auffällige bakterielle Kolonisation des Darmes und eine Minderdurchblutung durch Vasokonstriktion infolge von Infektionen oder eines hypovolämischen Schocks diskutiert. Als weitere Risikofaktoren sind ein offener Ductus arteriosus, Polyglobulie, Herzvitien mit Linksobstruktion, Hypoxie und Hypoglykämie bekannt. Eine NEC tritt ab dem 7. bis 10. Lebenstag nach Initiierung der enteralen Nahrungszufuhr auf. Meist ist der Erkrankungsbeginn bei extrem Frühgeborenen in der zweiten bis vierten Lebenswoche. Betroffen sind oft das terminale Ileum und das Colon ascendens, aber auch der Befall des kompletten Darmes ist möglich [Roos 2007]. Klinische erste Symptome sind ein geblähtes, distendiertes Abdomen mit durch die Bauchdecken sichtbaren Darmschlingen und fehlender Peristaltik. Im Verlauf kommt es zur Nahrungsunverträglichkeit, galligen oder blutigen Erbrechen, Ausbleiben des Stuhlgangs oder blutiger Diarrhoe [Lim et al. 2015]. Begleitend stellt sich ein septisches Krankheitsbild ein und als Spätsymptom zeigt sich eine Rötung der Flanken, die auf eine Peritonitis und eine Perforation des nekrotischen Darmes hinweist [Roos 2007]. Die Diagnose der NEC sollte möglichst frühzeitig gestellt werden, um diese schwersten Komplikationen zu vermeiden und sofort Therapiemaßnahmen einzuleiten. Neben der regelmäßigen klinischen und laborchemischen Kontrolle mit Überprüfung der Infektparameter und des Gerinnungsstatus zum Ausschluss einer Verbrauchskoagulopathie ist die bildgebende Diagnostik zur rechtzeitigen Erkennung der NEC wegweisend. Als typisches radiologisches Korrelat in der Abdomenübersichtsaufnahme zeigt sich die Pneumatosis intestinalis, später nach Auftreten einer Perforation freie Luft.

Die Therapie der NEC ist zunächst konservativ und beinhaltet die sofortige Umstellung auf eine parenterale Ernährung, Breitspektrumantibiotika, die Behandlung der vorhandenen Risikofaktoren und ausreichende Volumengabe

gegebenenfalls auch Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und FFP um eine bessere Perfusion des Darmes zu erreichen. Bei klinischer Verschlechterung und Zeichen der Peritonitis und bei Perforation ist eine chirurgische Intervention indiziert. Bevorzugt sollte eine Laparotomie mit ausschließlicher Stomaanlage proximal des befallenen Anteils erfolgen. Dieser Eingriff ist kurz und es erfolgt dabei keine unnötige Resektion von Darmgewebe, da sich avitale Darmabschnitte wieder erholen können [Sharma et al. 2005]. Bei der klassischen Therapie wurde früher unmittelbar das nekrotische Gewebe reseziert und ein Stoma angelegt, wodurch der Ersteingriff aufwändiger war und eventuell zu großzügig Ileum entfernt wurde [AWMF Leitlinie 024/009, 2011].

Bisher gibt es keine zuverlässigen Marker um eine NEC vorherzusagen oder effektive Strategien für die Prävention. Gezeigt werden konnte allerdings, dass die frühzeitige Gabe von Muttermilch aufgrund der dadurch induzierten Dominanz der Bifidobakterien protektiv wirkt. Frühgeborene, die Formelnahrung erhalten, haben gegenüber den mit Muttermilch ernährten Kindern ein 6 - 20-fach erhöhtes Risiko an einer nekrotisierenden Enterokolitis zu erkranken [Plath et al. 2000]. Eine Differentialdiagnose zur NEC ist die fokale intestinale Perforation (FIP), bei der die betroffenen Neugeborenen in der Regel noch früher, nämlich bereits in den ersten Lebenstagen erkranken und in der Regel noch unreifer sind. Die Prognose und der Verlauf der FIP sind meist günstiger als die der NEC mit Perforation. Die Entscheidung, ob es sich um eine NEC oder FIP handelt, lässt sich letztlich erst nach der Laparotomie stellen [Blakely et al. 2006]. Ein Viertel der Kinder, die eine NEC überlebt haben, leiden an schwerwiegender Komorbidität [Lim et al. 2015]. Insbesondere diejenigen, die eine Operation benötigten, haben häufig Langzeitfolgen z.B. vermindertes Wachstum, ein Kurzdarmsyndrom und entwicklungsneurologische Defizite [Hintz et al. 2006].

1.4 Vorgehen bei frühem PPRM

Das Vorgehen nach vorzeitigem Blasensprung ist in einigen Aspekten international unterschiedlich, wie die Durchsicht der Literatur zu diesem Thema

ergab. In der Abbildung 3 ist das Vorgehen gemäß der inzwischen abgelaufenen AWMF 015-029 Leitlinie dargestellt. Diese wird derzeit überarbeitet und das Update der Leitlinie wird in die AWMF Leitlinie 015-025 "Prävention und Therapie der drohenden Frühgeburt" überführt, die voraussichtlich Ende 2016 erscheint. Beim PPROM existieren international in den Zentren verschiedene Standards. Auch in Deutschland ist das Vorgehen vor der 20. SSW nicht einheitlich. Gemäß der abgelaufenen Leitlinie wird natürlich bei manifestem AIS zu jedem Zeitpunkt die Beendigung der Schwangerschaft empfohlen. Nach Ausschluss eines AIS, wenn es nicht zum spontanen Verschluss der Fruchtblase kam, ist unter der 20. SSW und auch zwischen der 20 + 0 SSW und 24 + 0 SSW bei schlechter Prognose der Schwangerschaftsabbruch zu diskutieren. In den meisten Ländern ist eine Beendigung der Schwangerschaft nach Beratung der Mutter erlaubt. Lediglich in wenigen Ländern wie z.B. Irland ist eine Abtreibung generell per Gesetz verboten gewesen [Linehan et al. 2016]. Die Religionszugehörigkeit und Weltanschauung kann selbstverständlich auch die Entscheidung der Eltern erheblich beeinflussen [Grisaru-Granovsky et al. 2003].

Allgemein gelten für die ärztliche Beratung die Empfehlungen der AWMF Leitlinie S2k 024/019 für die „Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit“: Vor der 22 + 0 SSW besteht keine echte Chance für ein Überleben. Kommt es ab der 22 + 0 - 22 + 6 SSW zur Geburt können einzelne Kinder mit erheblicher Morbidität überleben. Eine primäre Maximalversorgung sollte nur auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern, nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung im vollen Bewusstsein der hohen Risiken erfolgen. Die palliativmedizinischen Maßnahmen sind zu erläutern. Zwischen der 23 + 0 bis 23 + 6 SSW besteht in spezialisierten Zentren eine Überlebenschance bis zu 50%. Allerdings muss mit einer erheblichen Morbidität gerechnet werden, die eine teils lebenslang Einschränkung und Abhängigkeit von Hilfe nach sich zieht. Für die Gesamtprognose sind Faktoren wie Geschlecht, Schätzwicht, Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft und die Lungenreife [AWMF Leitlinie 024/019] von großer Bedeutung. Diese Faktoren müssen in die Beratung der Eltern zur Entscheidungsfindung bezüglich einer palliativen Therapie oder Maximaltherapie mit einbezogen werden. Ab der 24 + 0 SSW steigen die Chancen deutlich für ein

gutes Outcome. Das Management nach PPROM ist ab der 24 + 0 SSW, wie in der Abbildung 3 dargestellt, standardisiert und umfasst Antibiotikagabe, Lungenreifeinduktion und Entbindung bei AIS.

Üblicherweise wird ab der 34 + 0 SSW die Indikation zur Entbindung gestellt, wobei in Einzelfällen zunehmend auch länger prolongiert wird um die Risiken der späten Frühgeburt (LP = Late preterm) zu senken. Hier gibt es eine Arbeit aus BJOG, die die automatische Entbindung nach 34 SSW in Frage stellt. Aktuelle Daten einer randomisierten Studie zeigten, dass zwischen der 34 + 0 und 37. SSW das abwartende Management gegenüber der Weheninduktion bezüglich des Outcomes nicht unterlegen ist [van der Ham et al. 2012]. Der PPROMT-Trial ergab, dass die Kinder mit abwartendem Vorgehen bei PPROM zwischen der 34 + 0 und der 37 + 0 SSW seltener beatmet werden mussten, seltener IRDS aufwiesen und kürzere Aufenthalte auf der neonatologischen Intensivstation hatten [Morris et al. 2015]

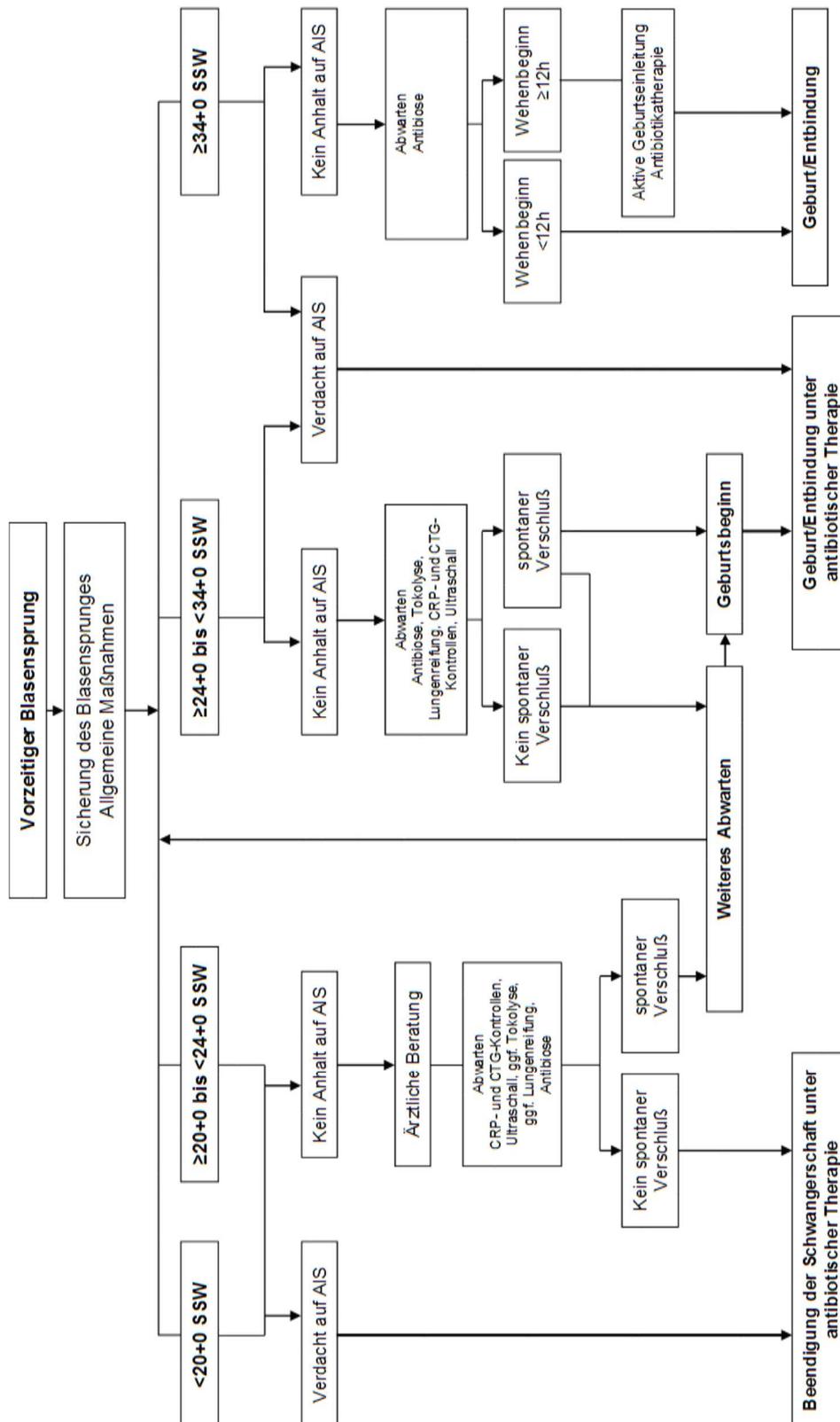


Abb. 3: Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung nach AWMF Leitlinie 015/029

1.5 Stand der Forschung und Zielsetzung der Arbeit

Alle Patientinnen, bei denen vor der 24 + 0 SSW ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM) festgestellt wird, werden in unserem Haus interdisziplinär und multiprofessionell beraten. Nach der Diagnosestellung und einem differenzierten Ultraschall findet zunächst das erste Gespräch mit einem Oberarzt im Rahmen der Pränataldiagnostik statt. Zusätzlich werden in die Beratung des Paares, wenn gewünscht, Pädiater, Hebammen, sowie neonatologische Intensivpflegekräfte einbezogen. Nicht zuletzt können sich die werdenden Eltern nach Feststellung dieser belastenden Diagnose auch seelsorgerisch und psychologisch betreuen lassen. Die Entscheidung für die Fortführung oder die Beendigung einer Schwangerschaft mit vorzeitigem Blasensprung vor der Lebensfähigkeit des Feten ist für Eltern schwerwiegend. Aufgrund einer potentiellen mütterlichen Gefährdung durch ein AIS und ggf. zeitnah einsetzenden Wehen an der Grenze zur extrauterinen Lebensfähigkeit muss die Entscheidung nicht selten unter Zeitdruck erfolgen. Bis auf das Vorliegen eines manifesten AIS fehlt es an harten Kriterien, die für oder gegen eine Prolongation sprechen [Patkai et al. 2012]. Um die Schwangere und ihren Partner in dieser Ausnahmesituation fachlich kompetent, empathisch und fallorientiert beraten zu können, ist die Kenntnis der aktuellen, internationalen Studienlage notwendig. Ganz besonders sollte aber die örtliche Datenlage für die Beratung herangezogen werden, um den Eltern eine Vorstellung zu geben, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine Prolongation bis zur Lebensfähigkeit und die Prognose für eine komplikationsfreie Peri- und Postnatalphase ist. Bei der Durchsicht der aktuellen Literatur über das Outcome von extremen Frühgeborenen fällt auf, dass auch in großen Zentren im selben Land und mit daher vergleichbaren medizinischen Standards und Leitlinien, eine beträchtliche Variabilität des Outcomes der Kinder zu beobachten ist [Rysavy 2015]. Daher ist es für die Beratung der Eltern wichtig, die klinikinternen Outcomes und Leistungsdaten zu kennen, um eine möglichst realistische Einschätzung des jeweils individuellen Falles treffen zu können.

Primäres Ziel der Untersuchung war es zunächst, das Outcome der Schwangerschaften und das der Kinder, die zwischen 2005 und 2015 nach Blasensprung zwischen der 13 + 0 und der 24 + 0 SSW in der Universitätsfrauenklinik Tübingen geboren wurden, zu analysieren. Sekundäres Ziel war es, Kriterien herauszufinden, die zum Zeitpunkt des Blasensprungs eine Aussage erlauben, ob eine Prolongation über die 24 + 0 SSW möglich ist.

Da es sich um eine seltene Komplikation handelt, sind die Fallzahlen in den dazu vorhandenen Studien oft recht klein ($n = 25-105$). Die Untersuchungszeiträume älterer Analysen aus den Jahren 1990 - 2005 waren teilweise relativ lang. Dies führte zu einer Beeinträchtigung der Aussagekraft, wenn sich in diesen Studienintervallen Änderungen der Leitlinien und im Therapiemanagement ergaben. Neuere internationale Untersuchungen zum PPROM zwischen der 14 + 0 und der 24 + 0 SSW erfassten Schwangerschaften zwischen 01/1999 [Chaleur et al. 2009] und 06/2012 [Linehan et al. 2016]. Die Ergebnisse im Hinblick auf Prolongationswahrscheinlichkeit beim konservativen Management und vor allem die Überlebensraten differieren in den Arbeiten und liegen zwischen 20,0 - 83%. Durch die Heterogenität der Einschlusskriterien wird die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. So wurden z.B. teilweise Schwangerschaften, die eine Latenzzeit unter 14 Tagen und damit ein schlechteres Outcome hatten, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Chaleur et al. untersuchten auch Schwangerschaften, bei denen der PPROM iatrogen durch Amniocentese verursacht wurde. Bei Miyazaki et al. wurden erst Schwangerschaften mit Blasensprung ab der 23 + 0 SSW eingeschlossen, sodass dort Komplikationen wie Lungenhypoplasie seltener auftraten und zusätzlich erfolgte die Intervention mittels Amnioninfusion. Auch der Zeitpunkt, ab dem neonatale Maximaltherapie begonnen wird, differiert international [AWMF Leitlinie S2k 024/019]. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die neueren Publikationen zum Thema.

Tab. 3: Aktuelle Untersuchungen zum Thema PPROM vor der 24 + 0 SSW

Autoren	Land	veröffentlicht	Untersuchungs- zeitraum	N	SSW bei PPROM und Einschlusskriterien	Lebendgeburten in % (n)	Überlebensrate in % (n)
Everest et al.	Australien	07/2007	01/2001 - 12/2005	79	< 24 SSW und LZ > 14d	77,2 (61)	55,7 (44)
Williams et al.	Belgien	08/2012	01/2006 - 08/2009	23	18 - 24+6 und LZ > 14d	78,3 (18)	83,3 (15)
Deutsch et al.	USA	12/2010	01/2000 - 12/2007	105*	18+0 - 23+6	-	26,60
Azria et al.	Frankreich	01/2012	01/2003 - 01/2007	57	15+0 - 24+6	77 (44)	81,8 (36)
Miyazaki et al.	Japan	08/2012	07/2001 - 12/2009	45	> 23+0	84,4 (38)	71 (27)
Patkai et al.	Frankreich	08/2012	01/2003 -08/2007	30	15+0-24+7	73,3 (22)	68,2 (15)
Manuck et al.	USA	2009	01/2001- 12/2007	159	14+0-23+6	70,4 (112)	56,0 (89)
Linehan et al.	Irland	04/2007	04/2007 -06/2012	42	14+0-23+6	23,3 (10)	20,0 (2)
Chaleur et al.	Frankreich	04/2009	01/1999 - 12/2004	25	15+0 - 23+6 PPROM spontan und iatrogen, Einlinge und Mehrlinge	59 (13)	48 (14)
Welzing et al.	Deutschland	01/2011	01/2007 - 09/2009	49	13 - 23	65 (32**)	100 (7***)

N = Anzahl der Schwangerschaften (konservatives Management) nach Abzug TOP, * inkl. TOP, ** 7 mit Lungenhypoplasie, *** 7 mit Lungenhypoplasie

Außer der Publikation von Welzing et al., die sich mehr aus neonatologischer Perspektive als aus geburtshilflicher vorrangig mit der Beatmung und den Outcome von 7 Kindern mit einer Lungenhypoplasie nach PPROM beschäftigt, gibt es keine Publikationen neuerer Zeit aus Deutschland zum Midtrimester-PPROM.

In der vorliegenden Arbeit sind Schwangerschaften und Entbindungen eingeschlossen worden, die im Perinatalzentrum der Stufe 1 der Universitätsklinik Tübingen zwischen 2005 und 2015 behandelt wurden. Damit kann eine aktuelle Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit für eine Prolongation der Schwangerschaft bis zur Lebensfähigkeit gemacht werden. Durch die Einführung der pränatalen Kortikosteroidtherapie zur Lungenreifeinduktion und der postnatalen Surfactant-Gabe in den neunziger Jahren hat sich die Überlebensrate der Frühgeborenen deutlich erhöht [Falk et al. 2004]. Außerdem sind in der neonatologischen Intensivmedizin und -pflege in den letzten Jahren weitere große Fortschritte in der Beatmungstechnik gemacht worden, so dass die Prognose nun als deutlich günstiger einzuschätzen ist als in den älteren Studien zu diesem Thema. Zum Teil ist in den internationalen vorangegangenen Untersuchungen nicht eindeutig ersichtlich oder nicht detailliert beschrieben, ob die volle Bandbreite der intensivmedizinischen Maßnahmen für Neugeborene wie Surfactanttherapie, verschiedene Arten der Beatmungstherapie und NO-Applikation zur Verfügung standen. Deutlich mehr extrem unreife Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit haben dadurch überlebt, aber unter Umständen unter Inkaufnahme erheblichen Leidens und lebenslanger körperlicher und geistiger Beeinträchtigung [AWMF Leitlinie S2k 024/019 2014]. Eine Entlassung aus der neonatologischen Intensivstation mit drei schweren Morbiditäten wie BPD, höhergradige ROP und eine ernste cerebrale Läsion ist ein wichtiger Prädiktor für das Vorliegen einer Behinderung im Alter von fünf Jahren oder ein Versterben im Intervall [Schmidt et al 2009]. Falls aber diese ernstesten Komplikationen nicht auftraten, kann selbst ein sehr kleines, unreifes Frühgeborenes eine recht günstige Langzeitprognose haben [Ambalavanan et al. 2006].

Bei der Analyse der Schwangerschaftsverläufe dieser Arbeit wurden daher neben der Auswertung des Outcomes auch Kovariaten ermittelt, die eine Vorhersage ermöglichen, ob eine Entlassung aus der Kinderklinik ohne Langzeitfolgen zu erwarten ist. Insgesamt war es Ziel dieser Untersuchung, die Beratung und Aufklärung der Eltern mit den aktuellsten, eigenen Daten zu optimieren und so nach informed consent eine gemeinsame Entscheidung über die weitere Behandlung treffen zu können.

2 Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle untersuchten Fälle wurden im Perinatalzentrum der Stufe 1 am Universitätsklinik Tübingen mit 2800-3000 Entbindungen und über 100 Frühgeborenen unter 1500g pro Jahr betreut. Ein gesicherter, spontaner PPRM, der zwischen der 13 + 0 und der 24 + 0 SSW stattgefunden hat, war das Einschlusskriterium für diese Analyse. Eingeschlossen wurden nur Einlingsschwangerschaften. Im selben Zeitraum wurden auch 34 dichoriale-diamniote Geminigraviditäten mit PPRM zwischen der 13 + 0 und der 24 + 0 SSW in der UFK behandelt. Da das Outcome dieser durch andere Faktoren beeinflusst wird, wurden sie in diese Untersuchung nicht miteinbezogen und sind Gegenstand einer weiteren Analyse unserer Abteilung. Außerdem wurden Schwangerschaften ausgeschlossen, bei denen pränataldiagnostisch eine schwere Fehlbildung des Feten vermutet wurde, da diese oft mit einem komplizierteren neonatologischen Verlauf und erhöhter Mortalität [AQUA-Institut 2015] assoziiert sind.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein VBS, der durch invasive Maßnahmen verursacht wurde, beispielsweise durch Amniocentese. Diese Fälle zeigen eine deutlich bessere Prognose als Schwangerschaften, bei denen es zu einem spontanen Blasensprung kam [Chaleur et al. 2009]. Bei Blasensprung nach invasiven diagnostischen Verfahren kommt es bei einer Mehrheit zu einem Verschluss des Lecks und es tritt sich während der weiteren Schwangerschaft kein Oligohydramnion oder Fruchtwasserabgang mehr auf. Daher ist meist eine problemlose Prolongation in ein fortgeschrittenes Gestationsalter möglich und die pulmonale Morbidität und Mortalität ist geringer [Brogida 2000], was die Ergebnisse der Untersuchung verfälschen würde. Das Follow-up der Patientinnen der UFK mit Blasensprung nach Amniocentese zeigte, dass nahezu alle Entbindungen in Terminnähe stattfanden und es von neonatologischer Seite keinerlei Auffälligkeiten gab.

2.2 Datenermittlung

Anhand der Befunddokumentation im Programm Viewpoint® und anhand der Arztbriefe im Patientenmanagementprogramm ISH-SAP® wurden 101 Schwangerschaften mit gesichertem vorzeitigem Blasensprung vor der 24 + 0 SSW ermittelt, die in der Universitätsfrauenklinik Tübingen zwischen 12/2005 und 12/2015 betreut wurden. Als Grundlage für die Datenermittlung des prä- und perinatalen Verlaufes diente die Dokumentation der Schwangerschaft und der Entbindung im Dokumentationssystem Perinat® und ISH-SAP®. Die kindlichen Daten wurden aus den Geburtsberichten, die Behandlung der Frühgeborenen, insbesondere die Art und Dauer der Beatmung und eventuelle Komplikationen, aus dem Programm Neodat® ermittelt. Die weiteren klinischen Verläufe der Kinder, die gesamte Therapie, die Morbiditäten und aufgetretenen Komplikationen wurden anhand der Entlassungsbriefe aus der Kinderklinik ermittelt. Alle Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel tabellarisch erfasst und weiteren Auswertungen unterzogen.

2.3 Untersuchte mütterliche Parameter

Folgende Parameter der Schwangeren wurden erfasst:

Anamnestisch Parameter

- Alter
- Gravidität (Anzahl n)
- Parität (Anzahl n)
- Belastete Vorgeschichte:
früherer Spätabort oder Frühgeburt vor der 34. SSW
- Kinderwunschtherapie: ja / nein / unbekannt
- Zeitpunkt des PPROM
- Errechnerter Geburtstermin (ET)
- Besonderheiten wie Zustand nach TMMV und Cerclage

Gemessene Werte und Labor-Parameter

- CK-Länge bei Aufnahme und vor Entbindung in mm
- Labor: Leukozytenzahl, CRP-Level bei Aufnahme und Entbindung
- Ergebnis der vaginalen Abstriche bei Aufnahme und Entbindung

Pränatale Diagnostik

- Kopfumfang (KU)
- Abdomenumfang (AU)
- Femurlänge (FL)
- Oligo-Anhydramnion (definiert als single deepest pocket < 2cm)
- Einling (Einschlusskriterium)
- Fehlbildungen (Ausschlusskriterium)

Pränatale Therapie

- Antibiotika
- Lungenreifeinduktion
- Tokolyse

Außerdem wurden die Indikation für die Entbindung, der Geburtsmodus und postpartale mütterliche Komplikationen erfasst.

2.4 Kindliche Parameter, Therapie und Outcome

2.4.1 Kindliche Parameter

Folgende kindliche Charakteristika wurden für die Analyse erhoben:

- Gestationsalter bei Entbindung
- Geschlecht
- APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten
- Nabelarterien pH
- Geburtsgewicht in g

2.4.2 Neonatale Therapie

Bezüglich der neonatalen Therapie wurden folgende Parameter untersucht:

- Notwendigkeit der Intubation: ja / nein
- Dauer der invasiven Beatmung in Tagen
- Surfactant-Gabe und Anzahl der Gaben
- CPAP-Therapie: ja / nein
- Dauer CPAP-Therapie in Tagen
- Hochfrequenzbeatmung: ja / nein
- NO-Inhalations-Therapie: ja / nein
- Dauer der gesamten stationären Behandlung in Tagen
- Entlassung nach Hause mit Atemhilfe / Monitor: ja / nein

2.4.3 Neonatale Komplikationen

Das Vorliegen folgender Komplikationen und Morbiditäten wurde exemplarisch für Erkrankungen der Frühgeborenen erfasst:

- Lungenhypoplasie
- Pneumothorax: ja / nein
- Bronchopulmonale Dysplasie: ja / nein und Grad der BPD
- Fokale intestinale Perforation
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Hirnblutung: Grad I-IV
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Retinopathie: Grad I-IV

Schwere Komplikationen waren definiert als Vorliegen einer oder mehrerer dieser Kriterien: Versterben während der ersten 28 Lebenstage, Vorliegen von mindestens mittelgradiger BPD, FIP, NEC, ICH >Grad II, PVL, ROP > II.

2.5 Klinisches Management

2.5.1 Diagnostik

Zur Sicherung des vorzeitigen Blasensprungs erfolgte zunächst die klinische Untersuchung der Schwangeren. Allgemein ließ sich bei 80 - 90% der PPROM bereits deutlich bei der Speculumuntersuchung durch Flüssigkeits-Austritt aus der Zervix feststellen. Zusätzlich erfolgte der Nachweis mittels pH-Messung durch Lackmus-Papier, da durch das Fruchtwasser eine Alkalisierung des normal sauren Scheidenmilieus (pH 3,5 - 4) stattfindet. Dieses Testverfahren mittels pH-Messung ist günstig und leicht anzuwenden, allerdings ist die Spezifität gering, da auch eine vaginale Infektion, Geschlechtsverkehr oder Urinkontamination zu einer Anhebung des pH-Werts führen können. Bei einem hohen Blasensprung und zu geringer Fruchtwassermenge werden hingegen falsch negative Ergebnisse erzielt. Zur Absicherung der Diagnose wurde in unserer Klinik über den gesamten Untersuchungszeitraum der AmniSure[®]-Test verwendet. Dieser biochemische Schnelltest dient zum Nachweis von plazentarem α -Mikroglobulin-1 (PAMG-1). Dieses Protein wurde erstmals 1975 entdeckt [Petrunin 1977] und hat eine Konzentration von 2000 - 25000ng/ml. Mittels dreier monoklonaler Antikörper lassen sich bereits sehr geringe Mengen an Fruchtwasser (0,2 - 2,5 μ l in 1ml Vaginalsekret, nach Abnahme mit dem Probestäbchen 5ng/ml in der Probenlösung) nachweisen. Mithilfe der monoklonalen Detektionsantikörper, die selektiv an PAMG-1 binden, zeigt sich nach spätestens fünf Minuten auf dem Teststreifen, der in die Probelösung eingetaucht wurde, ein zweiter blauer Balken bei positivem Nachweis. Auf dem Markt befindet sich neben dem AmniSure[®]-Test ein zweiter immunochromatographisches Assay, der Actim[®] PROM-Test, der analog funktioniert, indem er das Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1) nachweist. Dessen Konzentration ist im Fruchtwasser 100 -1000-fach höher als im mütterlichen Serum. In klinischen Studien hatte dieser Test für den Nachweis eines PROM Sensitivitäten von 74 - 100% und Spezifitäten von über 83 - 95% ergeben [Rutanen et al. 1996 und Guibourdenche et al. 1999]. Im Vergleich der beiden Tests anhand verschiedener Verdünnungsgrade zeigte sich der AmniSure[®]-Test in der Detektion kleinster Fruchtwassermengen überlegen

[Chen et Dudenhausen 2008]. Auch in einer weiteren prospektiven klinischen Studie wies der AmniSure®-Test eine Sensitivität von über 95% gegenüber etwa 80% beim Actim® PROM-Test auf [Chen et Dudenhausen 2010]. Außerdem wurde wiederholt gezeigt, dass das Testergebnis des IGFBP-1-Nachweises nicht durch Blutbeimengung beeinflusst wird [Rutanen 2012], wohingegen in den Studien zum Actim® PROM-Test die Patientinnen mit Blutungen ausgeschlossen wurden.

Neben der Sicherung des PPRM wurde bei der Aufnahmeuntersuchung eine Fetometrie und Bestimmung des AFI durchgeführt, das Gestationsalter nochmals mittels der im 1. Trimester-Screening durchgeführten SSL-Messung überprüft [Salomon et al. 2013] und pränatale Fehlbildungen ausgeschlossen.

2.5.2 Therapie

Nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung wurden den jeweiligen Patientinnen folgende zwei Möglichkeiten bei der weiteren Vorgehensweise angeboten:

- Option einer Schwangerschaftsbeendigung
- Exspektative Management mit Fortführung der Schwangerschaft

Im Falle der Prolongation wurden die Schwangeren stationär aufgenommen und erhielten prophylaktisch für fünf bis sieben Tage eine antibiotische Therapie, meist mit Cefuroxim. Falls keine Infektionen oder andere Auffälligkeiten auftraten, wurden sie wieder in die engmaschige ambulante Betreuung entlassen und in der 24. SSW erneut stationär aufgenommen. Ab der 23 + 5 SSW wurden 12mg Betamethason zur Lungenreifeinduktion (LRI) zwei Mal im Abstand von 24h intramuskulär injiziert. Während der LRI wurde eine tokolytische Therapie mit dem Calciumkanalblocker Nifedipin (Adalat®) angewandt. Über den off-label use dieses Medikaments wurde aufgeklärt. In Ausnahmefällen, bei Unverträglichkeit der oralen Tokolyse, wurden der Oxytocinrezeptorantagonist Atosiban (Tractocile®) oder selten auch das β -Mimetikum Fenoterol (Partusisten®) intravenös angewandt. Die LRI wurde, falls die Schwangerschaft nach zwei bis

drei Wochen noch weiter bestand, oder falls sich der klinische Status änderte, z.B. bei deutlicher Verkürzung der Zervixlänge oder bei vorzeitiger Wehentätigkeit, nochmals wiederholt. Bei Anzeichen für ein AIS wurde die Tokolyse abgesetzt. Während der stationären Überwachung wurden tägliche Laborkontrollen (Blutbild und CRP) und mehrfach täglich Temperaturmessungen durchgeführt. Bei unauffälliger Laborkonstellation wurde Blut im Verlauf im zwei- bis dreitägigen Intervall abgenommen. Wöchentlich wurden ein Vaginalabstrich und ein Urinstatus veranlasst und bei Keimnachweis nach Antibiogramm behandelt. Zweimal pro Tag erfolgten ab der 24 + 0 SSW CTG-Kontrollen. Das Intervallwachstum und Dopplerindizes wurden in wöchentlichen Abständen überprüft. Die Indikation zur Entbindung wurde je nach Fall vom diensthabenden geburtshilflichen Oberarzt anhand unterschiedlicher Kriterien gestellt, z.B. bei klinischem Anhalt auf eine Chorionamnionitis, bei Hinweisen auf eine vorzeitige Plazentalösung und bei pathologischem CTG oder auffälligen fetalen Dopplerparametern. Elektiv wurden alle Frauen, die erfolgreich über die 34 + 0 SSW prolongiert werden konnten per Sectio oder nach Einleitungsversuch mit Prostaglandinen entbunden.

2.6 Statistische Auswertung

Für quantitative Merkmale wurden der Median, Minimum, Maximum, Interquartil-Range (IQR 25, IQR 75) und die Standardabweichung ermittelt. Der Vergleich der Gruppen TOP und expektatives Management für quantitative Merkmale erfolgte mittels Student's t-Test und Mann-Whitney-U-Test abhängig davon, ob es sich um stetige oder normalverteilte Parameter handelte. Zur Berechnung und Darstellung der Ergebnisse wurde Microsoft Excel und IBM SPSS Statistic verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht über das Studienkollektiv

Insgesamt konnten 101 Fälle ermittelt werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon entschlossen sich 32 Frauen für eine Beendigung der Schwangerschaft. 69 Schwangere wählten das exspektative Vorgehen. Bei 29 (42%) kam es zu einem Spätabort aufgrund eines frühen AIS oder IUFT. 40 Schwangerschaften konnten erfolgreich bis zur 24 + 0 SSW prolongiert werden.

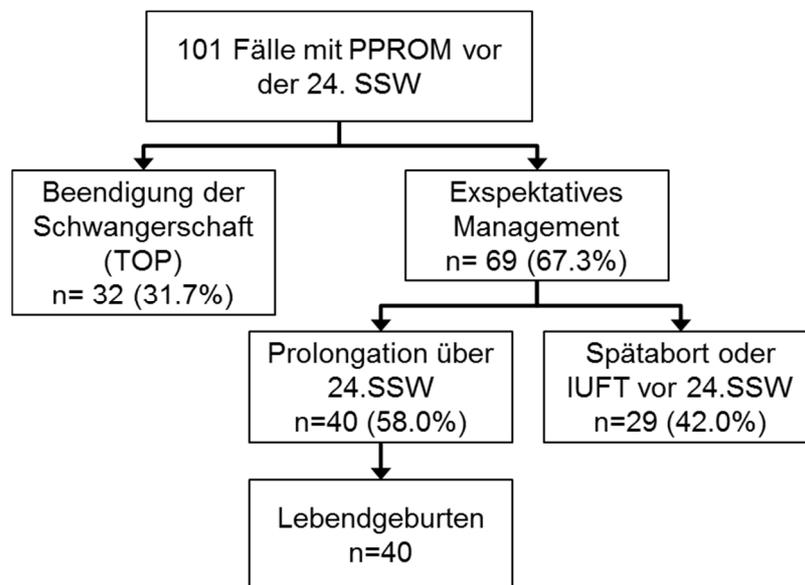


Abb. 4: Schematische Darstellung der 101 Fälle mit PPRM vor der 24 + 0 SSW

Die Fälle waren über den Zeitraum 12/2005 bis 12/2015 unterschiedlich verteilt, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 4: Verteilung der Fälle über den Untersuchungszeitraum

<i>Jahr</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>
<i>gesamt n=101</i>	11	9	5	7	12	14	9	8	11	7	8
<i>TOP n= 32</i>	4	4	3	2	2	5	2	1	4	5	0
<i>TOP-Rate in %</i>	36,4	44,4	60	28,6	16,7	35,7	22,2	12,5	36,4	71,4	0
<i>Prolongation n=69</i>	7	5	2	5	10	9	7	7	7	2	8
<i>IUFT / Spätabort n=29</i>	6	2	0	2	6	2	2	2	2	1	4
<i>Prolongation >24+0 SSW n= 40</i>	1	3	2	3	4	7	5	5	5	1	4
<i>Prolongation >24+0 SSW in %</i>	15,3	75	100	60	40	77,8	83,3	71,4	71,4	50	50

Pro Jahr erfüllten 9,2 Fälle die Einschlusskriterien. Im Jahr 2010 konnten mit 14 betroffenen Schwangerschaften die meisten Fälle eingeschlossen werden. Die TOP-Rate schwankte zwischen 0 und 71,4% und lag über den gesamten Zeitraum gesehen bei 31,7%. Aufgrund der unterschiedlichen absoluten Fallzahlen und Heterogenität der Fälle, lässt sich kein klarer Trend feststellen. Eine erfolgreiche Prolongation bis zur 24 + 0 SSW war insgesamt bei 58% der Fälle möglich, hier lässt sich über die Jahre auch kein klarer Trend aufzeigen. 32 der 40 Kinder (80%), die in die Neonatologie aufgenommen wurden, kamen zwischen 2010 und 2015 auf die Welt.

3.2 Vergleich der Gruppen TOP und EXSPEKT

Die beiden Gruppen, TOP (Termination of Pregnancy) und EXSPEKT (exspektatives Management), wurden auf Unterschiede in Bezug auf folgende Parameter untersucht:

- Alter der Mütter
- Parität und Graviddität

- Gestationsalter (GA) bei PPROM
- Positive Anamnese für Spätabort oder Frühgeburt
- Entzündungsparameter: CRP und Leukozytenzahl
- Vorliegen eines An- oder Oligohydramnions vor der 24 + 0 SSW

3.2.1 Mütterliches Alter

Die Schwangeren, die sich für eine Beendigung der Schwangerschaft entschieden hatten, waren im Median 33,3 Jahre alt, die Patientinnen, die ein abwartendes Vorgehen wählten, waren 32,4 Jahre alt. Damit bestand in diesem Parameter kein signifikanter Unterschied ($p= 0,70$).

Tab. 5: Vergleich mütterliches Alter der Gruppen TOP und EXSPEKT

Mütterliches Alter	<i>Gesamtkollektiv n=101</i>	<i>TOP n= 32</i>	<i>EXSPEKT n= 69</i>
<i>Minimum</i>	18,8	19,7	18,8
<i>Maximum</i>	43,8	41,8	43,8
<i>Median</i>	32,4	33,3	32,4
<i>IQR</i>	27,5 – 35,9	28,7 – 36,3	27,3 – 35,9

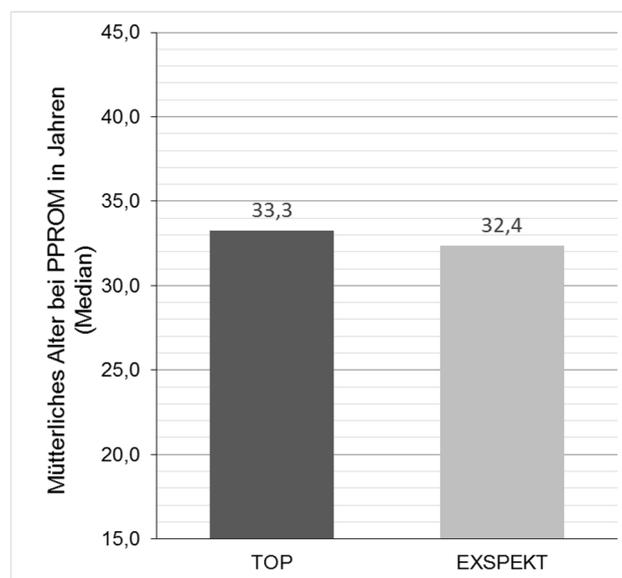


Abb. 5: Vergleich mütterliches Alter der Gruppen TOP und EXSPEKT

3.2.2 Gravidität und Parität

In der TOP-Gruppe lag die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften einschließlich der derzeitigen zwischen eins und maximal sechs (Median 2,0), die Parität lag zwischen null und zwei (Median 1,0). In der Gruppe des expektativen Managements lag die Anzahl der Schwangerschaften zwischen eins und sieben (Median 2,0) und die Frauen hatten maximal vier Kinder geboren. Bei beiden Gruppen handelte es sich meist um die zweite oder dritte Schwangerschaft, etwa 20% waren Erstgravida. In beiden Gruppen hatten nur 21,9% bzw. 21,7% bereits zwei oder mehr Kinder.

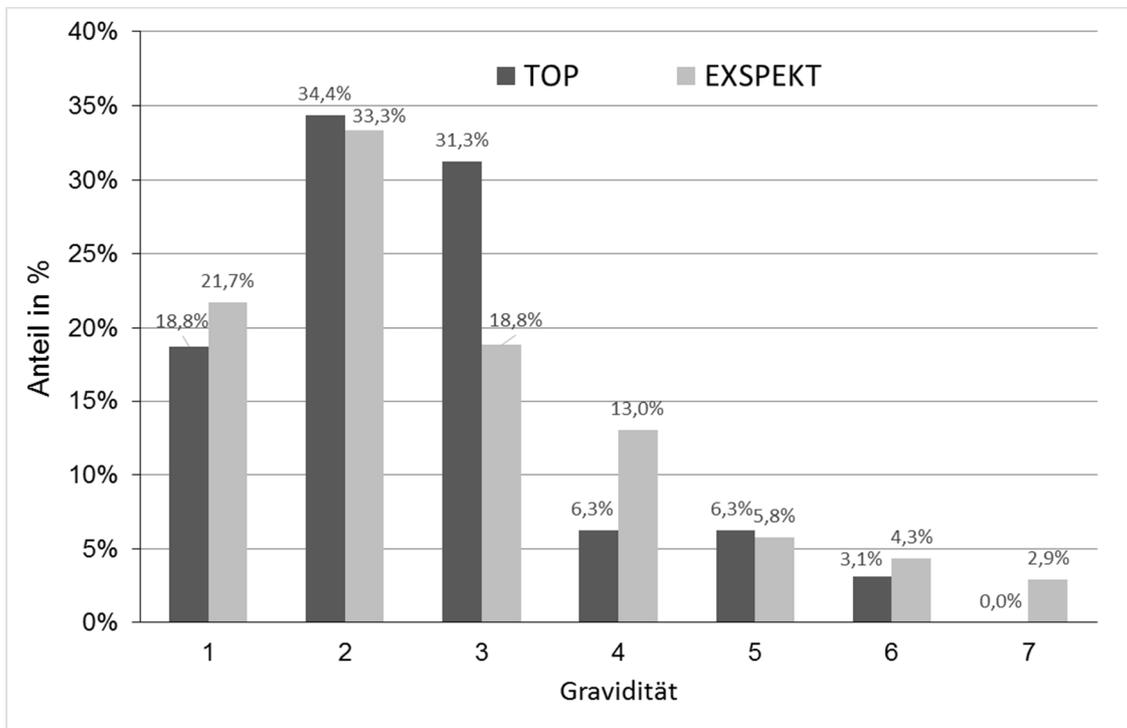


Abb. 6: Vergleich der Anzahl der Schwangerschaften der Gruppen TOP und EXSPEKT

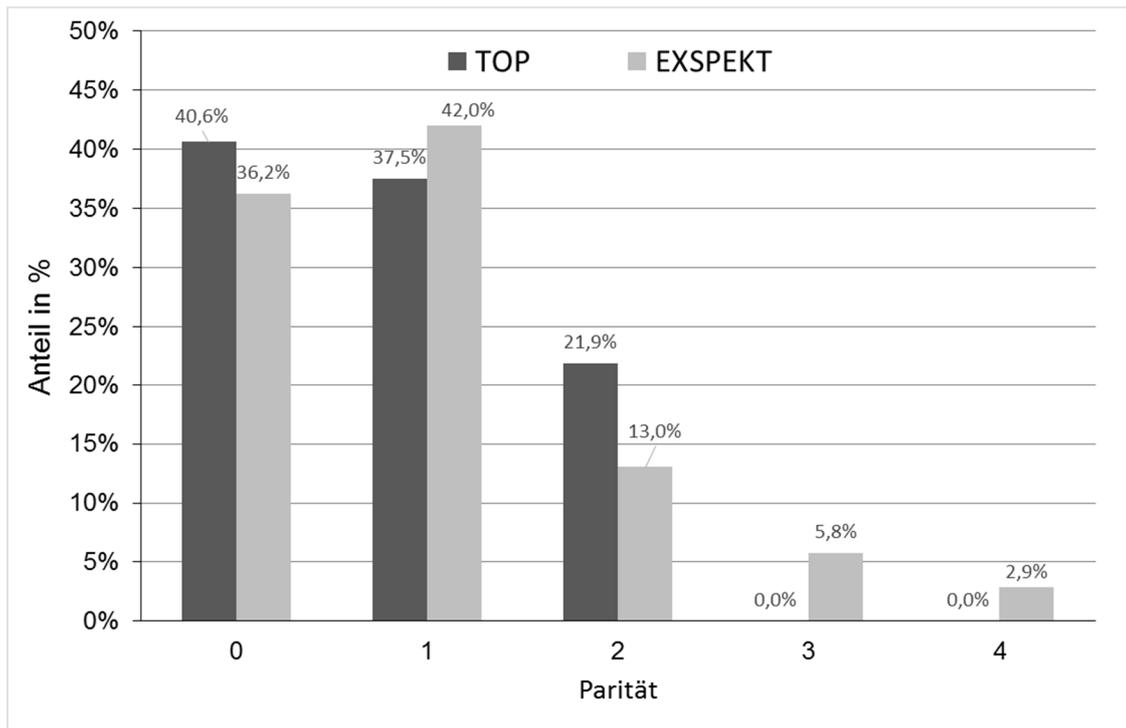


Abb. 7: Vergleich der Anzahl der vorherigen Geburten der Gruppen TOP und EXSPEKT

3.2.3 Zeitpunkt des PPROM

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Gestationsalter beim PPROM. Der früheste Zeitpunkt lag in der 13,1 SSW. Medianer Zeitpunkt des PPROM lag in der 20,1 SSW beim Gesamtkollektiv.

Tab. 6: Vergleich GA bei PPROM der Gruppen TOP und EXSPEKT

GA PPROM in Wochen	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>TOP</i>	<i>EXSPEKT</i>
<i>Minimum</i>	13,1	13,1	14,0
<i>Maximum</i>	24,0	22,7	24,0
<i>Median</i>	20,1	17,7	21,3
<i>IQR</i>	17,5 – 22,1	15,9 – 19,6	19,1 – 22,6

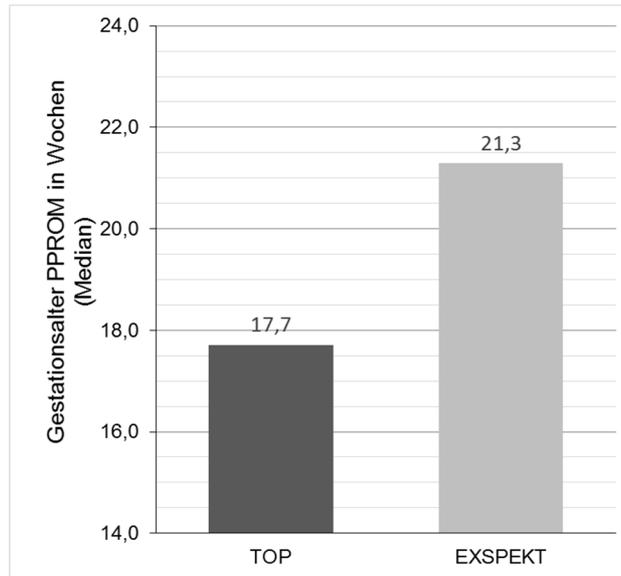


Abb. 8: Vergleich GA bei PPROM der Gruppen TOP und EXSPEKT

In der TOP-Gruppe lag der PPROM in der 17,7 SSW (IQR 15,9 – 19,5) und damit statistisch signifikant früher als in der Gruppe, die sich für das abwartende Management entschieden hatte, mit 21,3 SSW (IQR 19,1 - 22,6). Ein deutlicher Unterschied der beiden Gruppen lässt sich auch feststellen, wenn man in Auftreten des PPROM vor und nach der 20 + 0 SSW einteilt.

Tab. 7: Auftreten des PPROM vor oder nach der 20 + 0 SSW der Gruppen TOP und EXSPEKT

	<i>PPROM < 20 + 0 SSW</i>	<i>PPROM > 20 + 0 SSW</i>
Gesamtkollektiv n=101	46 (45,5%)	55 (54,5%)
TOP n=32	24 (75,0%)	8 (25,0%)
EXSPEKT n=69	22 (31,8%)	47 (68,1%)

Bei insgesamt 46 der 101 Patientinnen (45,5%) fand der Blasensprung vor der 20 + 0 SSW statt. In der Gruppe, die sich für die Beendigung der Schwangerschaft entschlossen hatten, war bei 75% der PPROM vor der abgeschlossenen 20. SSW. In der Gruppe des exspektativen Vorgehens war es nur bei 31,8% zum PPROM vor der 20 + 0 SSW gekommen.

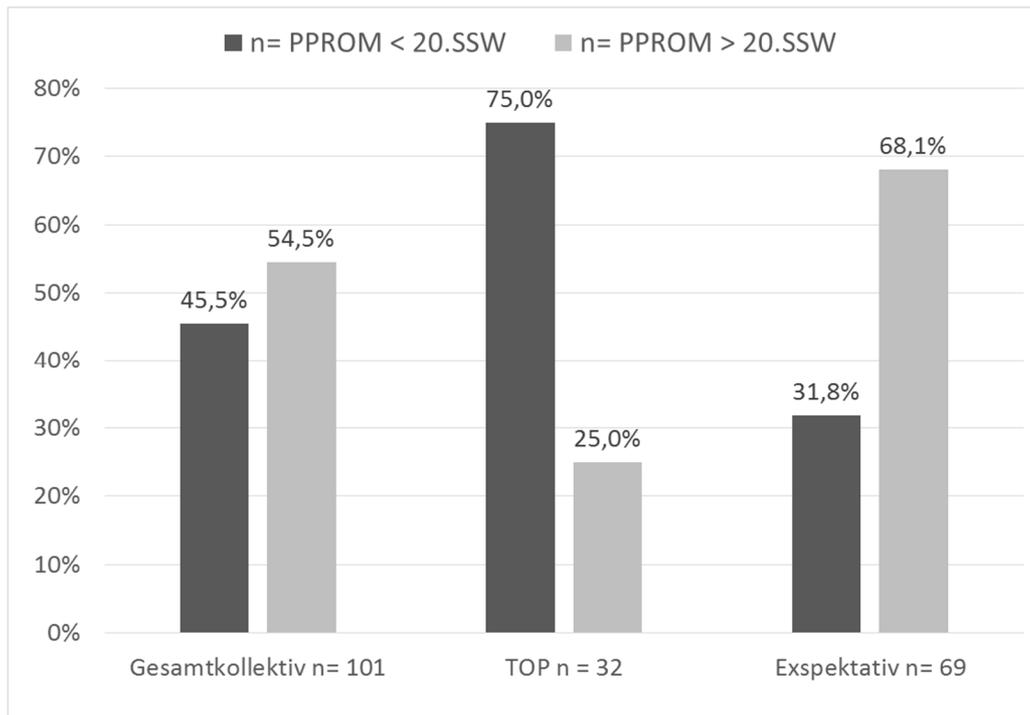


Abb. 9: Auftreten des PPRM vor oder nach der 20 + 0 SSW bei TOP und EXSPEKT

3.2.4 Anamnese für Spätabort oder Frühgeburt

Insgesamt hatten acht Frauen bereits einen Spätabort oder eine Frühgeburt zwischen der 24 + 0 und der 34 + 0 SSW in der Vorgeschichte. In der Gruppe TOP gab es bei 6,3%, in der Gruppe EXSPEKT bei 8,7% eine positive Anamnese für diese Ereignisse. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tab. 8: Positive Anamnese für Frühgeburt oder Spätabort

	<i>Gesamtkollektiv n=101</i>	<i>TOP n=32</i>	<i>EXSPEKT n=69</i>
<i>Spätabort > 14 + 0 SSW oder Frühgeburt < 34 + 0 SSW</i>	8	2	6
<i>Anteil</i>	7,9%	6,3%	8,7%

3.2.5 Leukozytenzahl und CRP-Level

Bezüglich der laborchemischen Infektparameter wie CRP-Level und Leukozytenzahl, die bei der Erstvorstellung untersucht wurden, ließen sich zwischen den Gruppen TOP und EXSPEKT keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Tab. 9: CRP und Leukozytenzahl bei PPRM bei den Gruppen TOP und EXSPEKT

	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>MD</i>	<i>IQR (.25)</i>	<i>IQR (.75)</i>
CRP bei PPRM <i>in mg/dl</i>					
TOP	0,01	8,46	0,90	0,31	1,73
EXSPEKT	0,01	11,87	0,86	0,47	1,92
Referenz max. 0.50mg/dl					
Leukozyten bei PPRM <i>in 1/μl</i>					
TOP	7210	19550	12830	10315	14023
EXSPEKT	5430	26210	11610	9330	14240
Referenz 4100μ/l - 11800μ/l					

3.2.6 Vorliegen eines Oligo- oder Anhydramnions

Bei allen Frauen, die eine Beendigung der Schwangerschaft wählten, lag sonographisch ein Oligo- oder Anhydramnion vor. Bei der Gruppe mit exspektativen Management fand sich bei 75,4% der Schwangeren ein Oligo- oder Anhydramnion vor der 24 + 0 SSW. In diesem Aspekt unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant (p = 0,002).

Tab. 10: Vergleich Oligo- oder Anhydramnion bei den Gruppen TOP und EXSPEKT

	<i>Gesamtkollektiv</i> <i>n=101</i>	<i>TOP</i> <i>n=32</i>	<i>EXSPEKT</i> <i>n=69</i>
Oligo- / Anhydramnion vor der 24 + 0 SSW	84	32	52
Anteil in %	83,2%	100%	75,4%

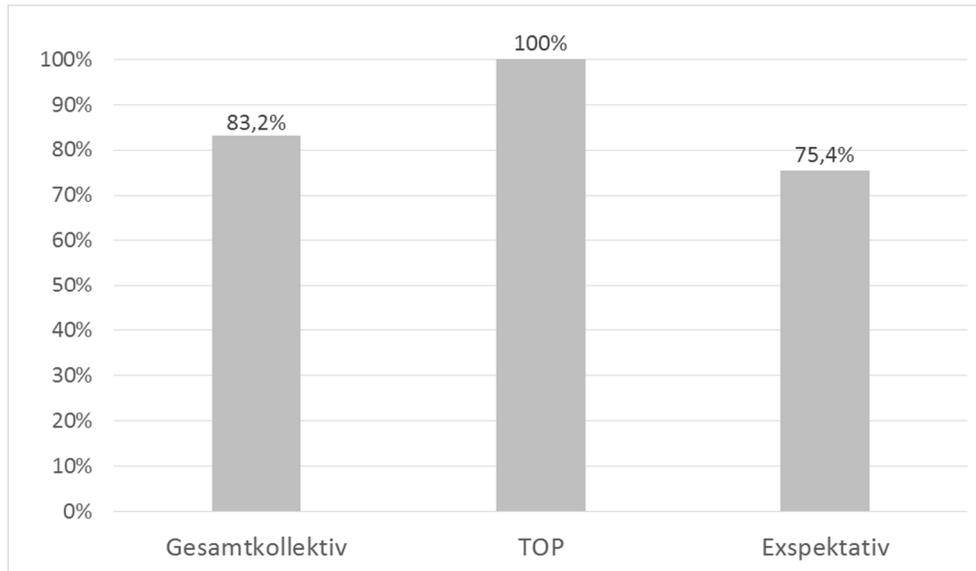


Abb. 10: Vorliegen eines Oligohydramnions in den Gruppen TOP und EXSPEKT

3.2.7 Auswertung der Unterschiede TOP und EXSPEKT

Mittels Mann-Whitney-U-Test und Student's t-Test wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen TOP und EXSPEKT ermittelt und das Signifikanzniveau der verschiedenen Parameter überprüft.

Tab. 11: Signifikanz der Unterschiede zwischen TOP und EXSPEKT

Parameter	p
Mütterliches Alter	0,720 ^t
Gravidität	0,914 ^U
Parität	0,71 ^U
GA PPROM	< 0,001^t
Frühgeburt in der Anamnese	0,67 ^U
Leukozytenzahl	0,796 ^t
CRP-Level	0,417 ^t
An-/Oligohydramnion	0,002^U

p=Signifikanzniveau U= Mann-Whitney-U-Test t= Student's t-Test

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die beiden Gruppen TOP und exspektatives Management nur in den Parametern des Zeitpunkts des PPROM

und des Vorhandenseins eines Oligo- oder Anhydramnions statistisch signifikant unterschieden. In der TOP-Gruppe lag das Gestationsalter mit einem Median von 17,7 SSW signifikant niedriger als in der Gruppe mit exspektativen Management mit 21,3 SSW. Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied im Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions. Bei den restlichen Parametern wie mütterliches Alter, Anzahl vorheriger Schwangerschaften und Entbindungen, Frühgeburtsanamnese und bei den Entzündungsparametern zeigte sich keine Signifikanz.

3.3 Exspektatives Management: Outcome und Kovariaten für eine erfolgreiche Prolongation

In die weitere Analyse wurden nur noch die 69 Fälle mit exspektativen Management einbezogen. Bei 40 Patientinnen (58%) konnte die Schwangerschaft erfolgreich verlängert werden. In vier Fällen (5,8%) trat ein IUFT auf, bei 25 Patientinnen (36,2%) kam es zu einem frühen AIS mit Spätabort.

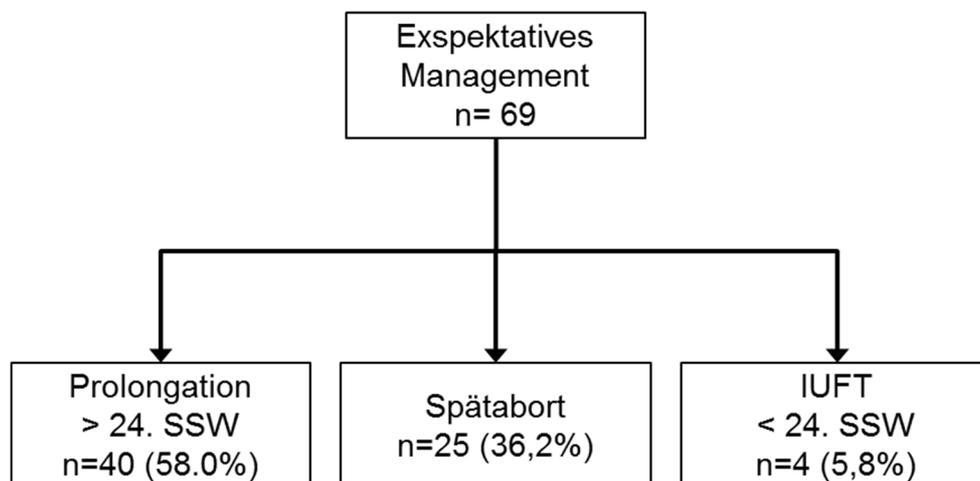


Abb. 11: Outcome exspektatives Management

Ziel der weiteren Analyse war es zunächst, Parameter zu identifizieren, die eine Aussage über eine erfolgreiche Prolongation der Schwangerschaft erlauben.

Dazu wurden die folgenden Parameter untersucht und anschließend die univariate und multivariate Regressionsanalyse durchgeführt:

- Mütterliches Alter
- Gravidität- und Parität
- GA beim PPRM, Latenzzeit
- CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPRM
- Vorliegen eines An- oder Oligohydramnions vor der 24 + 0 SSW

Zusammengefasst wurden die 29 Fälle mit Spätabort vor der abgeschlossenen 24. SSW und IUFT und mit den 40 erfolgreich prolongierten Schwangerschaften in Hinblick auf die oben genannten Parameter untersucht.

3.3.1 Mütterliches Alter

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das mütterliche Alter bei PPRM.

Tab. 12: Mütterliches Alter bei Spätabort und Prolongation

	<i>IUFT + Spätabort</i> <i>n=29</i>	<i>Prolongation > 24 + 0 SSW</i> <i>n=40</i>
<i>Minimum</i>	22,6	18,8
<i>Maximum</i>	36,9	43,8
<i>Median</i>	32,6	32,4
<i>IQR</i>	27,1 – 35,1	27,5 – 37,8

3.3.2 Gravidität und Parität

In der folgenden Tabelle wird zusammengefasst die Gravidität und die Parität der verschiedenen prognostischen Gruppen dargestellt.

Tab. 13: Gravidität und Parität bei IUFT und Spätabort und erfolgreicher Prolongation

Gravidität / Parität	<i>IUFT + Spätabort</i> n= 29	<i>Prolongation > 24 + 0 SSW</i> n= 40
<i>Minimum</i>	1,0 / 0	1,0 / 0
<i>Maximum</i>	6,0 / 3,0	7,0 / 4,0
<i>Median</i>	2,0 / 1,0	3,0 / 1,0
<i>SD</i>	1,31 / 0,89	1,63 / 1,07
<i>IQR</i>	1,0 – 3,0 / 0 – 1,0	2,0 – 4,0 / 0 – 2,0

3.3.3 Zeitpunkt des PPROM und Latenzzeit

Bei allen 69 untersuchten Schwangerschaften wurde die Zeit zwischen der Diagnose des Blasensprungs bis zum Abort bzw. bis zur Entbindung berechnet. Diese Zeitspanne wird als Latenzzeit bezeichnet. Die folgende Abbildung zeigt das Gestationsalter beim PPROM in SSW und die Latenzzeit bis zum Partus in Tagen.

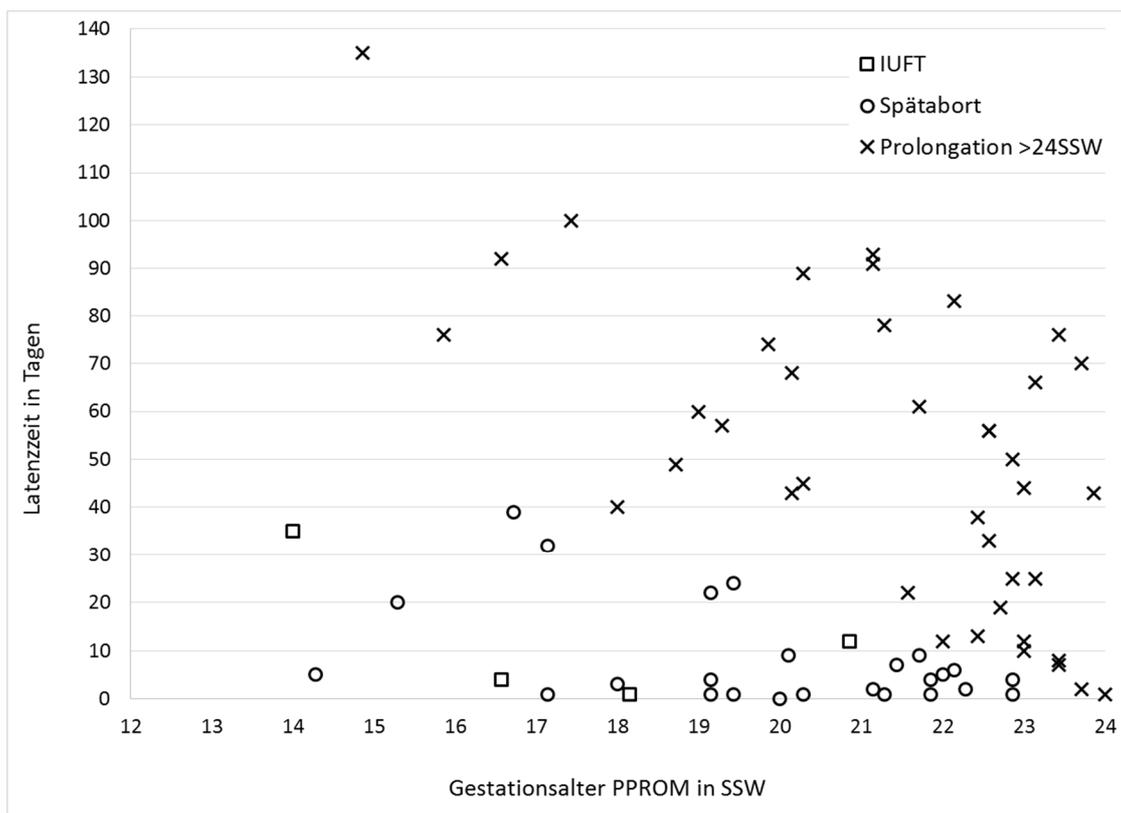


Abb. 12: Zeitpunkt des PPROM und Latenzzeit

Bei den Spätaborten und Fällen mit intrauterinem Fruchttod lag die Latenzzeit zwischen 1 und 39 Tagen, der Median lag bei 4,0 Tagen. Die erfolgreich prolongierten Schwangerschaften hatten ein Zeitintervall vom Blasensprung bis zur Entbindung zwischen 1 und 135 Tagen. Die mediane Latenzzeit lag bei 49,5 Tagen. Zum Zeitpunkt PPROM lag die Chance für eine erfolgreiche Prolongation bei 58%. Wenn die Schwangerschaft nach sieben Tagen noch intakt war, stieg die Chance für eine Prolongation auf 79,2% an.

Tab. 14: Latenzzeit in Tagen bei Spätabort und IUFT und Prolongation

	<i>Spätabort und IUFT</i>	<i>Erfolgreiche Prolongation</i>
<i>Latenzzeit MD (Min-Max) in d</i>	4 (1-39)	49,5 (1-135)

Der Zeitpunkt des PPROM unterschied sich deutlich in den beiden Gruppen und war mit 22,3 gegenüber 20,0 deutlich später bei den Schwangeren, bei denen die Prolongation schließlich erfolgreich war.

Tab. 15: Zeitpunkt PPROM in SSW

	<i>Expektatives Management</i>	<i>Spätabort + IUFT</i>	<i>Erfolgreiche Prolongation</i>
<i>Median</i>	21,3	20,0	22,3
<i>IQR</i>	19,1-22,6	18,0-21,7	20,1-23,0

3.3.4 CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPROM

Untersucht wurde, ob die Höhe der Infektparameter einen Einfluss auf eine erfolgreiche Prolongation haben könnte. Sowohl beim CRP-Level als auch bei der Leukozytenzahl ließen sich keine deutlichen Unterschiede nachweisen und daher keine Aussage zur Prolongationswahrscheinlichkeit treffen.

Tab. 16: CRP und Leukozytenzahl bei PPRM: Spätabort und IUFT und Prolongation

	<i>MD</i>	<i>IQR (.25)</i>	<i>IQR (.75)</i>
CRP bei PPRM <i>in mg/dl</i>			
<i>Spätabort und IUFT</i>	1,3	0,8	2,8
<i>Prolongation > 24 + 0 SSW</i>	0,7	0,4	1,2
Referenz max. 0.50mg/dl			
Leukozyten bei PPRM <i>in 1/μl</i>			
<i>Spätabort und IUFT</i>	13115	10635	16586
<i>Prolongation > 24 + 0 SSW</i>	11245	9180	13928
Referenz 4100μ/l - 11800μ/l			

3.3.5 Vorliegen eines An- oder Oligohydramnions bei PPRM

Bei Patientinnen mit einem Spätabort oder IUFT lag bei 96,6% (28 von 29) ein Oligo- oder Anhydramnion vor. Bei den erfolgreich prolongierten Schwangeren hatten nur 60% (24 von 40) vor der 24 + 0 SSW ein Oligo- oder Anhydramnion.

Tab. 17: Vergleich der Rate für Oligo/Anhydramnion bei erfolgreicher Prolongation und Spätabort

	<i>EXSPEKT</i> <i>n=69</i>	<i>Spätabort/IUFT</i> <i>n=29</i>	<i>Prolongation</i> <i>n=40</i>
<i>Oligo- / Anhydramnion vor der 24 + 0 SSW</i>	52	28	24
<i>Anteil in %</i>	75,4%	96,6%	60,0%

3.3.6 Regressionsanalysen zur Ermittlung von Kovariaten für eine erfolgreiche Prolongation über die 24 + 0 SSW

Mit den vorangegangenen Parametern wurde zunächst eine univariate, anschließend eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um prognostische Parameter für eine erfolgreiche Prolongation über die 24 + 0 SSW zu ermitteln.

Tab. 18: Ergebnis der Regressionsanalysen zur Ermittlung von Kovariaten für die Prolongation über die 24 + 0 SSW [Wagner et al. 2016]

Kovariaten	Univariate Regressionsanalyse			Multivariate Regressionsanalyse		
	OR	KI	p	OR	KI	p
Mütterliches Alter	1,028	0,941 -1,123	0,537			
Gravidität	1,451	1,007 -2,090	0,046	1,351	0,889 -2,052	0,159
Parität	1,341	0,801 -2,244	0,264			
GA PPRM	1,351	1,090 -1,676	0,006	1,334	1,038 -1,715	0,024
Leukozytenzahl PPRM	1,000	1,000 -1,000	0,116			
CRP-Level PPRM	0,809	0,624 -1,040	0,108			
An- / Oligohydramnion 0=ja, 1=nein	0,054	0,007 -0,434	0,006	0,063	0,007 -0,586	0,015

Die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften ergab in der univariaten Regressionsanalyse eine OR von 1,45 (KI 1,007-2,090), p=0,046. In der multivariaten Regressionsanalyse ließ sich für diesen Parameter keine Signifikanz mehr feststellen. Außerdem ergab die univariate Regressionsanalyse, dass das Gestationsalter beim PPRM als positiver und das Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions als negativer Prädiktor für

die erfolgreiche Prolongation herangezogen werden kann. In der anschließenden multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls ein fortgeschrittenes Gestationsalter als ein positiver Prädiktor (OR 1,334) und das Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions als negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Prolongation. Das mütterliche Alter, die Parität und die Höhe der Infektparameter stellten nach univariater Regressionsanalyse keine Kovariaten dar, die eine Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Prolongation bis zur 24 + 0 SSW erlauben.

3.3.7 Weitere Parameter

Da die Abstrichergebnisse und die Zervixlänge nicht bei allen Untersuchten retrospektiv ermittelbar und die absoluten Zahlen teilweise gering waren, konnten diese Parameter nicht für die Regressionsanalyse verwendet werden.

3.3.7.1 Ergebnisse Vaginalabstriche bei Aufnahme und vor Entbindung

Insgesamt wurden bei 52 der 69 Patientinnen (72,5%), die sich für eine Prolongation der Schwangerschaft entschieden haben, Vaginalabstriche bei der Erstuntersuchung abgenommen. Davon zeigten fast zwei Drittel (65,4%) einen unauffälligen Befund. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime waren *Candida albicans*, β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, *E. coli*. und *Enterococcus faecium*. In einem Fall zeigte sich ein multiresistenter *E. coli*. Bei den Patientinnen, bei denen im Verlauf ein Spätabort auftrat, wurde bei 16 von 25 (64%) vaginale Abstriche bei Aufnahme abgenommen. Zehn von ihnen und damit 62,5% der Schwangeren hatten einen unauffälligen Befund. In der Gruppe mit erfolgreicher Prolongation war bei insgesamt 24 Patientinnen (66,7%) der Initialbefund unauffällig. Unmittelbar vor der Entbindung wurden bei 29 von 40 Frauen Abstriche entnommen, bei 58,6% waren diese unauffällig. Bei zwei Schwangeren wurden multiresistente *E. coli* gefunden, am häufigsten wurden *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* nachgewiesen.

3.3.7.2 CK-Länge

Von den Schwangeren mit Spätabort oder IUFT lagen nur teilweise die CK-Längen vor. Bei den Patientinnen, die erfolgreich bis mindestens in die 24 + 0 SSW kamen, wurde bei Aufnahme median eine CK-Länge von 36,0mm gemessen. Der CK-Wert vor Geburt war nur bei einem Teil der Patientinnen ermittelbar. Median lag davor die CK-Länge bei 30,4mm und nahm damit durchschnittlich um 4,6mm ab. Wahrscheinlich fällt die tatsächliche CK-Verkürzung noch deutlicher, wurde aber nicht mehr bei allen Frauen gemessen, da bei Muttermunderöffnung entbunden werden musste.

Tab. 19: CK-Länge bei Aufnahme und vor Entbindung

	<i>CK Länge bei Aufnahme</i>	<i>CK Länge vor Entbindung</i>
<i>MD in mm</i>	36,0	30,4
<i>MW in mm</i>	34,58	29,96

3.4 Klinisches Management

3.4.1 Antibiotika-Therapie

Alle Schwangeren (100%) wurden nach PPROM antibiotisch behandelt. 25% hatte ausschließlich eine intravenöse Single-Antibiose mit Cefuroxim. Nach drei bis fünf Tagen wurde auf orale Therapie umgestellt. 75 % der Schwangeren erhielten im Verlauf eine zweifache oder sogar dreifache Kombinationstherapie mit Cefuroxim, Refobacin, Tazobac (Piperacillin+ Tazobactam) oder Ampicillin. Angepasst wurde jeweils an das Antibiogramm nach Keimnachweis und nach negativen Abstrichergebnissen wieder beendet. Bei CRP-Erhöhung über 1,0 mg/dl wurde die antibiotische Therapie erneut begonnen oder ergänzt. Bei Candida-Infektionen wurde lokal Clotrimazol angewendet. Eine systemische antimykotische Therapie erfolgte in der Regel nicht.

3.4.2 Lungenreifeinduktion

Alle Patientinnen erhielten ab der 23 + 5 SSW die Lungenreifeinduktion mittels intramuskulärer Kortikosteroidapplikation. Bei 15 der 40 Schwangeren wurde ein Zyklus Betamethason verabreicht, bei 25 wurde nach 10-14 Tagen ein zweiter Zyklus gegeben.

Tab. 20: Anzahl der Zyklen LRI

Zyklen LRI Anzahl	Patientinnen n (%)
1	15 (37,5)
2	25 (62,5)

3.4.3 Entbindungsindikationen und Modus

Bei 17 der 40 Schwangeren (42,5%) wurde die Entbindungsindikation aufgrund des klinischen Verdachtes auf AIS gestellt und bei 13 (32,5%) aufgrund

cervixwirksamer Wehentätigkeit. Allerdings tritt natürlich die vorzeitige, CK-relevante Wehentätigkeit auch im Rahmen eines AIS auf. Zusammengefasst wurden 75% wegen AIS und vorzeitiger Wehentätigkeit entbunden. Fünf (12,5%) der Patientinnen, die erfolgreich bis zur Lebensfähigkeit der Kinder prolongiert werden konnten, wurden aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung entbunden. Weitere vier hatten im Rahmen der vorzeitigen Wehen eine Abruption placentae. In fünf Fällen wurde die Schwangerschaft nach Überschreiten der 34 + 0 SSW mittels Einleitung oder elektiver Sectio beendet. Insgesamt kamen 92,5% der Kinder durch primäre und sekundäre Sectio caesarea auf die Welt.

Tab. 21: Entbindungsindikationen

Entbindungsindikation	n (%)
AIS + Vorzeitige Wehentätigkeit	30 (75)
Plazentalösung	5 (12,5)
Überschreitung 34. SSW	5 (12,5)

3.5 Mütterliches Outcome

Bei drei der 40 Frauen (7,5%) kam es postpartal zu schweren Komplikationen im Sinne von Peritonitis oder transfusionspflichtiger Blutung. Bei einer VI. Gravida / V. Para kam es nach Sectio in der 24 + 2 SSW im postpartalen Verlauf zu einer Sepsis auf dem Boden einer Endomyometritis, sodass die Hysterektomie durchgeführt werden musste. Bei Entbindung lag der CRP-Wert bei 4,1mg/dl und es erfolgte bereits eine breite antibiotische Therapie mit Tazobac und Refobacin. Als Keim ließ sich *Enterococcus faecium* isolieren.

Eine weitere Patientin (VII. Gravida/II. Para) musste bei Peritonitis im Wochenbett hysterektomiert werden. Die Entbindung fand in der 27 + 6 SSW per Notsectio aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung statt. Die Latenzzeit von PPRM zur Entbindung betrug 38 Tage. Die Schwangere hatte präpartal mehrfache, breitwirksame Antibiotika aufgrund eines *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweises erhalten.

Bei einer Patientin trat eine transfusionspflichtige Hämorrhagie bei schwerer Atonie und Plazenta accreta bei Sectio in der 32 + 3 SSW auf. Nach medikamentöser Atoniebehandlung und Uterustamponade konnte die Gebärmutter erhalten werden. Bei allen drei Wöchnerinnen zeigte sich der weitere Verlauf unauffällig.

3.6 Neonatales Outcome und Therapie

Folgende Tabelle fasst das neonatale Outcome, die Therapie und die aufgetretenen Komplikationen zusammen.

Tab. 22: Neonatales Outcome und Therapie [modifiziert nach Wagner et al. 2016]

	<i>n=40</i>
Geburtsgewicht in g, Median (IQR)	1013 (721-1678)
Geschlecht (männlich), n (%)	22 (55%)
Arterieller pH, Median (IQR)	7,34 (7,29-7,39)
Zeitspanne zwischen Geburt/PPROM und Entlassung aus der Neonatologie in Tagen, Median (IQR)	67,5 (39,8-112,3) / 118,5 (102,3 -142,3)
Invasive Beatmungstherapie, n (%)	32 (80,0)
Dauer der invasiven Beatmungstherapie in Tagen, Median (IQR)	5,0 (3,0-9,0)
Hochfrequenzbeatmungstherapie, n (%)	22 (55,0)
NO-Inhalation, n (%)	14 (35,0)
CPAP-Beatmung, n (%)	37 (92,5)
Dauer der CPAP-Therapie in Tagen, Median (IQR)	32,0 (4,3-55,8)
Pneumothorax, n (%)	5 (12,5)
Retinopathie≥Grad 2, n (%)	7 (17,5)
Intrazerebrale Hämorrhagie≥Grad 2, n (%)	5 (12,5)
Periventriculäre Leukomalazie, n (%)	1 (2,5)
Nekrotisierende Enterokolitis und fokale intestinale Perforation, n (%)	3 (7,5)
Bronchopulmonale Dysplasie, n (%)	12 (32,5)
Tod in der Neonatalperiode, n (%)	2 (5,0)
Keine schweren Komplikationen, n (%)	22 (55,0)

3.6.1 Gestationsalter bei Entbindung

Von den 40 Kindern kamen zehn und damit ein Viertel nach der abgeschlossenen 24. und 25. SSW zur Welt, 52% wurden bis zur 28 + 0 SSW geboren. Zwischen der 30 + 0 SSW und 32 + 0 SSW wurden 25% der Kinder und nach der 34 + 0 SSW 10% geboren.

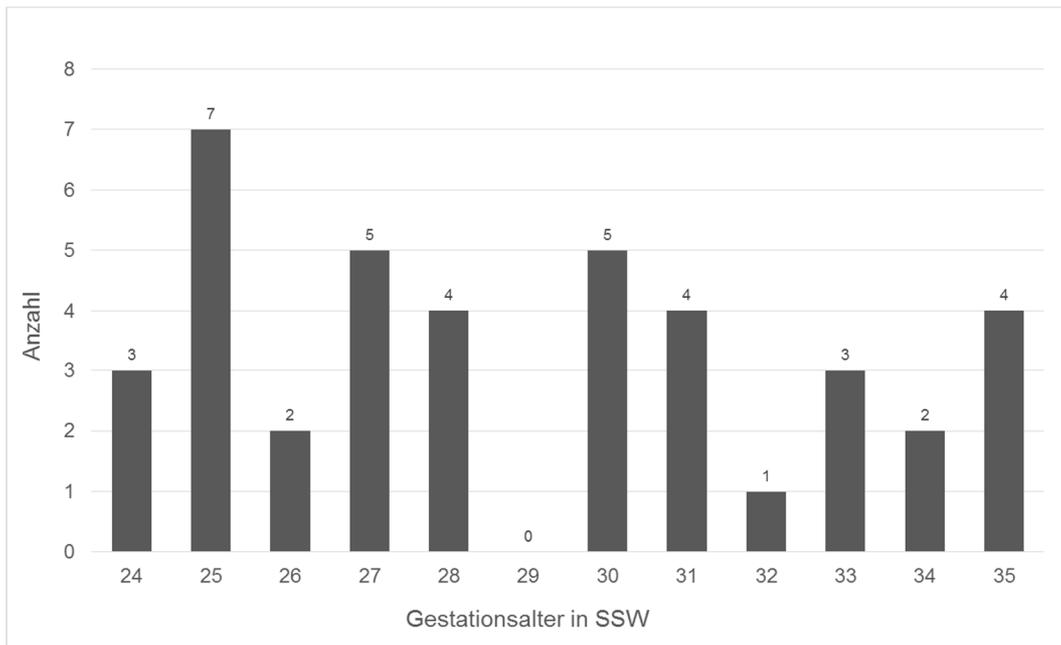


Abb. 13: Verteilung auf die Geburten auf die abgeschlossenen SSW

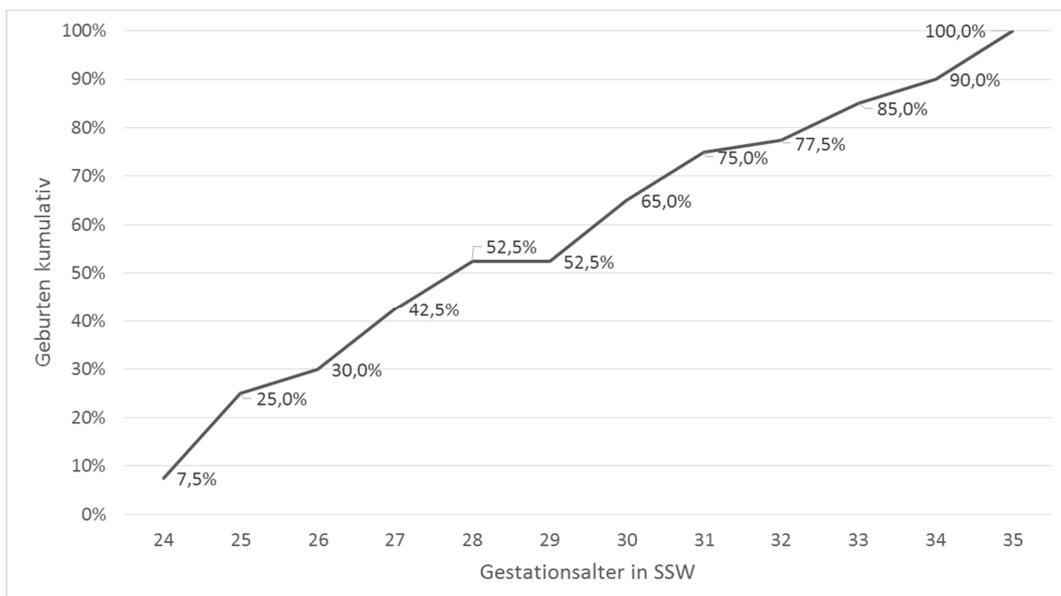


Abb. 14: Kumulative Darstellung der Geburten bezogen auf das Gestationsalter

3.6.2 Geschlechtsverteilung

22 (55%) der 40 Neugeborenen waren männlich. Von den 38 entlassenen Kindern waren 20 männlich (52,6%). Das mediane Gestationsalter bei Entbindung lag bei den männlichen Neonaten bei 27,9 Schwangerschaftswochen, das der weiblichen bei 27,2 Schwangerschaftswochen.

3.6.3 Geburtsgewicht

Das mediane Geburtsgewicht betrug 1012,5g (IQR 721-1678g), das der männlichen Frühgeborenen lag bei 1255g, das der weiblichen bei 927,5g. Das leichteste Kind kam mit 570g in der 24 + 3 SSW auf die Welt, das schwerste wog 2450g bei einem Gestationsalter von 34 + 0 SSW.

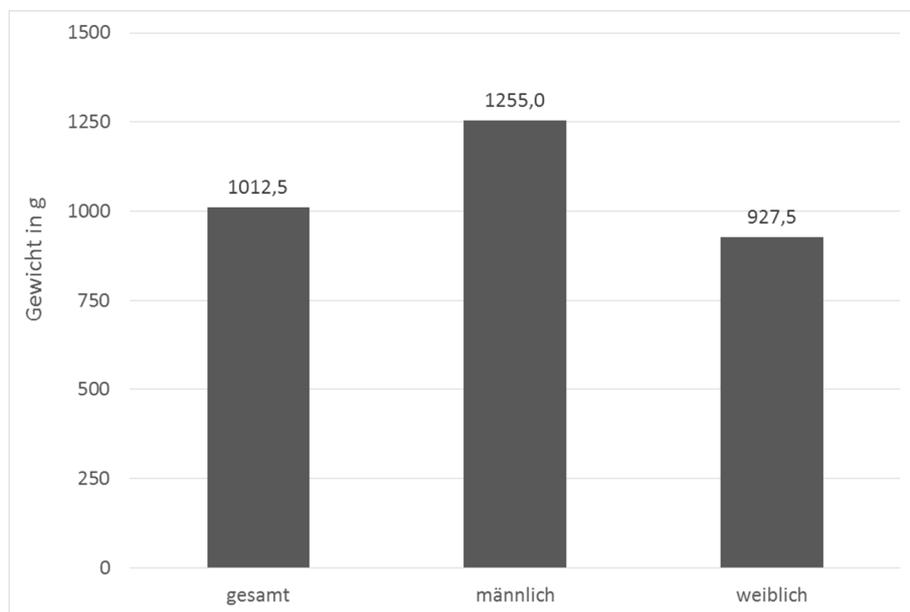


Abb. 15: Vergleich medianes Geburtsgewicht nach Geschlecht

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Verteilung auf Gewichtsklassen ab 500g in Schritten von 250g.

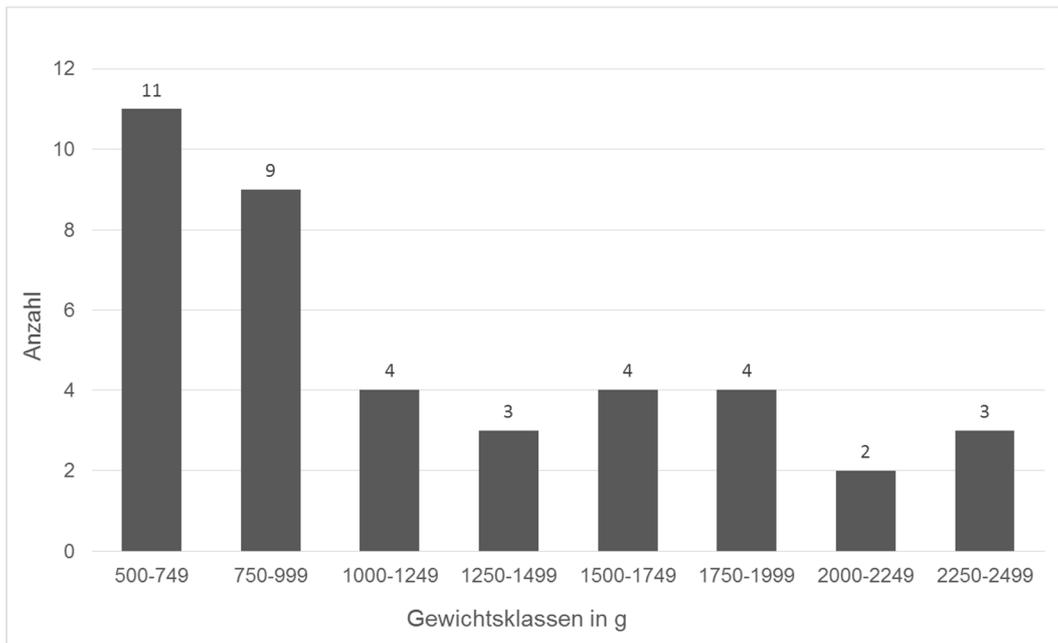


Abb. 16: Verteilung der Neugeborenen auf Gewichtsklassen

Die Hälfte der Kinder fiel in die untersten beiden Gewichtskategorien zwischen 500g-749g und 750g-999g, in die Klasse der ELBW (<1000g).

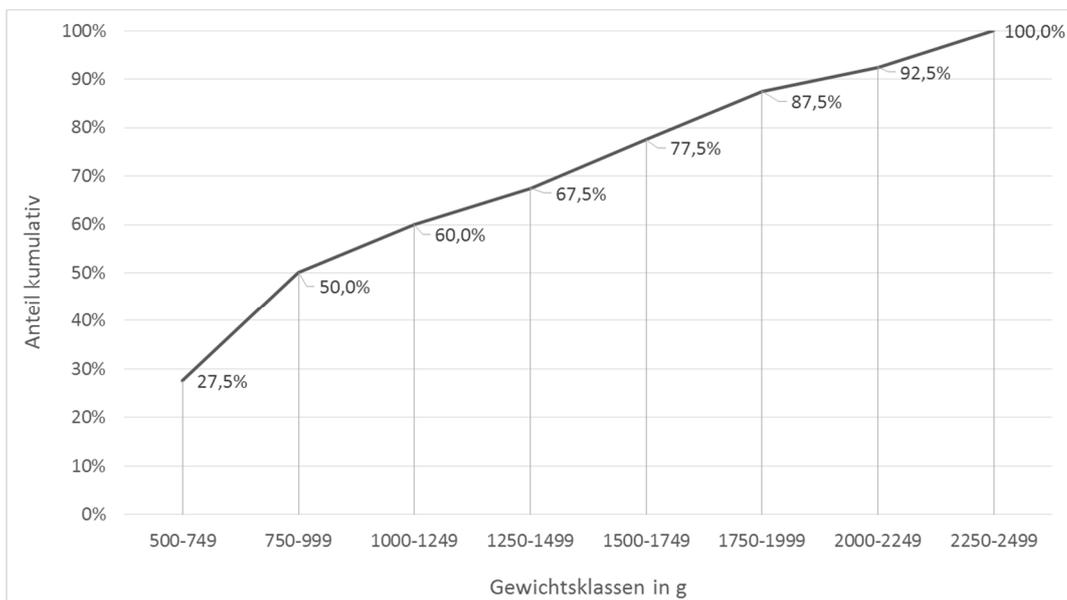


Abb. 17: Kumulative Verteilung der Neugeborenen über die Gewichtsklassen

Über zwei Drittel der Kinder (67,5 %) waren leichter als 1500 g und fielen damit in die Klasse der VLBW.

3.6.4 APGAR-Score

Zur Einschätzung einer Adaptationsstörung der Neugeborenen wird der APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten vergeben.

Tab. 23: APGAR-Score der Neugeborenen (n=40)

APGAR	1 Minute	5 Minuten	10 Minuten
MD	5	7	8
Max	8	9	10
Min	1	4	6

Der APGAR-Score nach 5 Minuten war bei 58% der Neugeborenen gleich oder größer 7, entsprechend nach 10 Minuten bei 90% größer oder gleich 7. Tendenziell waren die APGAR-Scores bei den Kindern mit früherem Gestationsalter niedriger. In unserem Kollektiv hatte der APGAR-Score auch eine prognostische Aussagekraft: 13 von 40 Kindern hatten einen auffälligen APGAR nach 5 oder 10 Minuten, wovon 11 (85%) in der Zeit bis zur Entlassung eine oder mehrere schwere Komplikationen erlitten.

3.6.5 Arterieller Nabelschnur-pH

Der mediane Nabelschnur-pH betrug 7,34 (IQR 7,29 - 7,39). Der minimale Wert war 7,13 bei einer Spontangeburt in der 24 + 0 SSW. Bei Frühgeborenen, insbesondere VLBW ist die Azidose allerdings kein aussagekräftiger Prädiktor für die neurologische Entwicklung [Hüsemann et al. 2011].

3.6.6 Dauer und Art der Beatmungstherapie

Einen Überblick über die Auswertung der Beatmungstherapie gibt bereits Tab. 21 in Kapitel 3.6. Initial mussten 80% (n=32) der Kinder intubiert werden. Die acht Kinder, die keine Intubation benötigten, kamen median in der 33,07 SSW

(IQR 30,46 - 34,11) zur Welt. Kinder mit Intubationspflichtigkeit wurden in der 26,71 SSW (IQR 24,61 - 29,96) geboren. Die Dauer der invasiven Beatmung betrug median 5,0 Tage (IQR 3,0 - 9,0). Die Höchstdauer betrug 20 Tage bei einem in der 24+2 SSW geborenen Kind. Teilweise war in Rahmen von Infektionen eine Re-Intubation erforderlich. Fünf Kinder mussten mehr als zehn Tage intubiert bleiben. Diese Neugeborenen wurden auffallend später, mit einem rechnerischen Gestationsalter von über 42 Wochen (42,1-45,4) entlassen. Fünf Kinder (12,5%) entwickelten unter der Beatmung einen ein- oder beidseitigen Pneumothorax. Eine Hochfrequenzbeatmung war insgesamt bei 22 Kindern (55%) angewendet worden. Von den initial intubierten Neugeborenen wurden 68,8% während des Aufenthalts hochfrequenzbeatmet.

Eine oder mehrere Surfactantgaben erhielten insgesamt 33 der 40 Patienten (82,5%). Alle Kinder unter der 30 + 0 SSW bekamen Surfactant. Auch über der abgeschlossenen 30. SSW wurde bei 9 Neugeborenen (56,3%) Surfactant appliziert.

Eine NO-Inhalation war bei 14 Kindern (35%) angewandt worden. Diese Neugeborenen hatten ein medianes Gestationsalter von 26,5 SSW (IQR 24,64 - 28,1 SSW). Die CPAP-Therapie kam bei 92,5% Kindern zur Anwendung und dauerte median 32,0 Tage, wobei der Maximalwert bei 105 Tagen lag (IQR 4,3 - 55,8 Tage).

Die Entlassung nach Hause erfolgte bei sechs Kindern mit Heimmonitor nach Schulung der Eltern.

3.6.7 Überblick Morbidität und Mortalität

Die folgende Abbildung gibt einen Gesamtüberblick über die Morbidität und Mortalität der 40 Lebendgeburten. Zwei Kinder verstarben postpartal. 22 Kinder und damit 55% konnten ohne zuvor durchgemachte schwere Komplikationen entlassen werden. Davon waren 12 männlich und 10 weiblich. Somit war insgesamt bei 54,5 % (12 / 22) der männlichen und bei 55,5% (10 / 18) der weiblichen Neugeborenen das Outcome sehr gut.

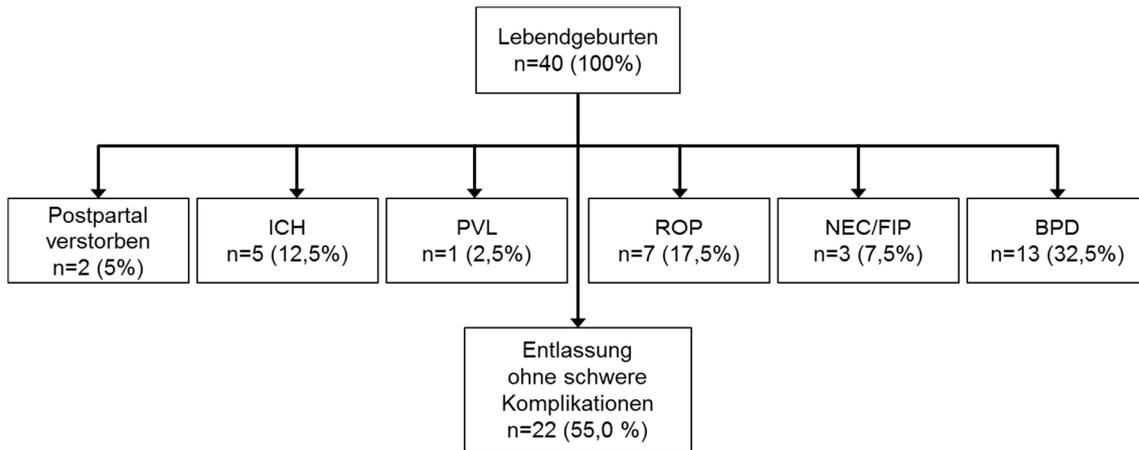


Abb. 18: Übersicht neonatale Morbidität und Mortalität

3.6.7.1 BPD

13 Kinder entwickelten eine BPD, sie kamen alle vor der vollendeten 28. SSW zur Welt (MD 24,71 SSW, IQR 24,36 - 26,57 SSW) mit einem Geburtsgewicht im Median von 650g (IQR 590 - 890g), 61,5% waren männlich, 38,5% weiblich. Die Intubationsdauer lag im Median bei 9 Tagen (IQR 6,0 - 13,5 Tage), CPAP wurde im Median 64 Tage (IQR 49,5 - 85,5 Tage) benötigt. Bei den Fällen mit BPD errechnete sich eine mediane Latenzzeit von 25 Tagen (IQR 9,0 - 44,00 Tage). Pränatal hatten 53,8% der Mütter einen Zyklus LRI erhalten, 46,2% bekamen zwei Zyklen.

3.6.7.2 NEC/FIP

Kumulativ wurden drei Fälle mit NEC/FIP diagnostiziert und mussten chirurgisch behandelt werden. Die Kinder kamen alle in der 25. SSW zur Welt und wogen zwischen 570g und 600g.

3.6.7.3 ROP

Eine einseitige oder beidseitige ROP \geq Grad 2 wurde bei sieben Kindern diagnostiziert, diese waren median in der 24,5 SSW (MD) geboren und hatten eine Geburtsgewicht von 640g (MD).

3.6.7.4 ICH

Eine Hirnblutung \geq Grad 2 wurde bei fünf Kindern beobachtet, diese kamen im Median in der 26,29 SSW (IQR 25,07 - 27,14 SSW) mit 940g (IQR 665 - 1200g) zur Welt. Alle wurden vor der vollendeten 28. SSW geboren. Außerdem hatten vier der fünf Kinder eine mindestens mittelgradige BPD

3.6.7.5 PVL

Eine PVL trat nur einmal auf. Dieses Kind wurde in der 26 + 2 SSW geboren. Als weitere Komplikationen traten bei diesem Kind eine ICH und BPD auf.

3.6.8 Mortalität

Zwei Kinder (5%) verstarben innerhalb der ersten 28 Tage nach der Geburt an den Folgen der Lungenhypoplasie und intrakranieller Blutung. Beide Kinder waren männlich und hatten bei der Entbindung ein Gestationsalter von 24 + 3 SSW bzw. 25 + 3 SSW und ein Gewicht von 745g bzw. 820g. Der PPROM fand in der 22 + 5 SSW und in der 23 + 0 SSW statt. Die Latenzzeit betrug somit 10 bzw. 19 Tage.

3.7 Bestimmung von Kovariaten für eine Entlassung ohne schwere Komplikationen

Der Einfluss auf eine Entlassung ohne schwere Morbidität wurde im Hinblick auf folgende Parameter untersucht:

- Mütterliches Alter
- Gravität und Parität
- GA bei PPRM
- GA bei Entbindung
- Latenzzeit
- CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPRM und Entbindung
- Oligo-/Anhydramnion bei PPRM

3.7.1 Mütterliches Alter

Die Mütter, deren Kinder ohne schwere Komplikationen entlassen werden konnten, waren im Median 32,4 Jahre alt gegenüber 31,5 Jahre bei den Müttern mit Kindern, die eine erhöhte Morbidität aufwiesen.

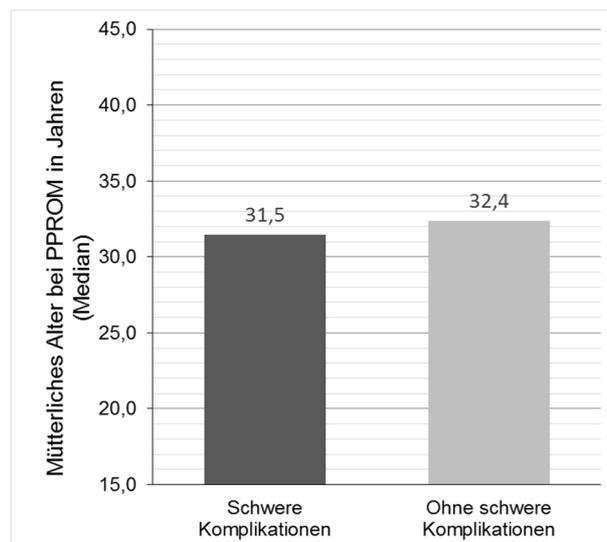


Abb. 19: Kinder mit oder ohne schwere Komplikationen - Alter der Mütter

3.7.2 Gravidität und Parität

Die durchschnittliche Anzahl der Schwangerschaften lag bei 2,73 in der Gruppe mit besserem kindlichen Outcome gegenüber 3,33 bei denen mit ungünstigerem Verlauf. Vor der aktuellen Schwangerschaft hatten die Frauen bereits 1,09 Mal bzw. 1,06 Mal entbunden. In der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse ließ sich aus der Gravidität und der Parität keine Kovariate für das kindlichen Outcomes bestimmen.

3.7.3 Gestationsalter beim Blasensprung

Der Blasensprung fand bei den Fällen, bei denen es in der Neonatalphase zu vermehrter Morbidität kam, mit 22,5 Wochen im Median eine Woche später statt als in der Gruppe mit günstigem kindlichen Outcome. Damit spielte der Zeitpunkt des PPROM im untersuchten Kollektiv zwar eine Rolle für die Prolongationswahrscheinlichkeit, wie die weitere Analyse (OR 1,003) zeigte aber nach erfolgreichen Überschreiten der 24 + 0 SSW keine Rolle für das neonatale Outcome.

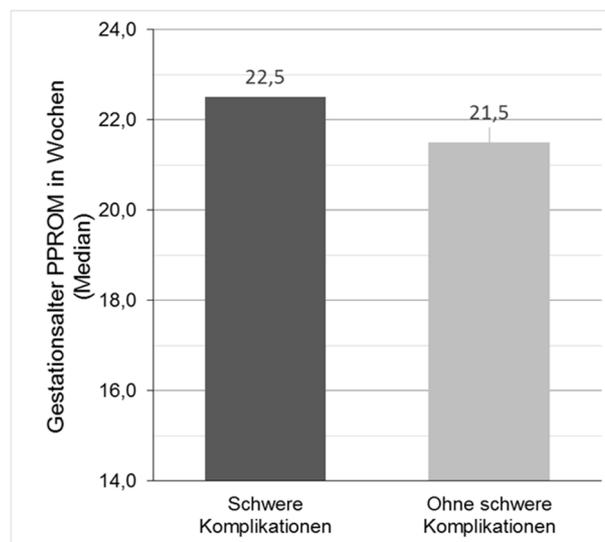


Abb. 20: GA bei PPROM mit und ohne schwere Komplikationen

3.7.4 Latenzzeit in Tagen

Folgende Abbildung zeigt die deutlich unterschiedlichen Latenzzeiten bezogen auf das kindliche Outcome.

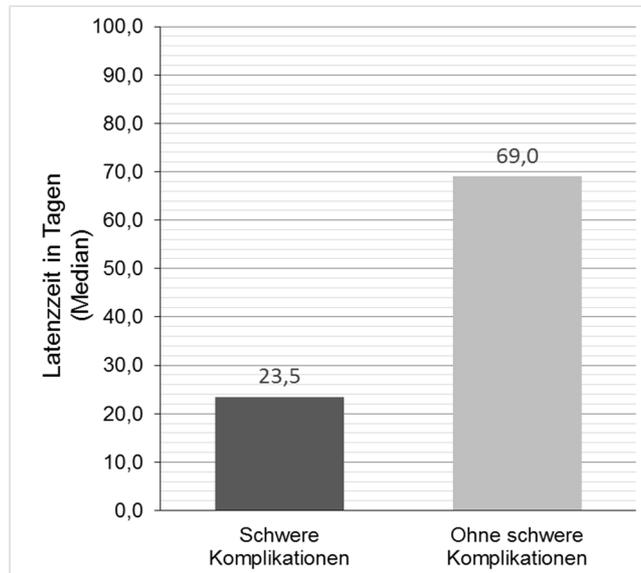


Abb. 21: Vergleich der LZ mit und ohne schwere Komplikationen postnatal

Diejenigen Schwangerschaften, bei denen es nach Entbindung keine schweren Komplikationen bei den Neugeborenen gab, hatten eine wesentlich längere Latenzzeit. Dieses Ergebnis erklärt sich dadurch, dass das Entbindungsalter bei diesen Kindern höher lag. Es blieb zudem ausreichend Zeit zur Durchführung eines oder zweier Zyklen LRI. Die Kinder mit einem besseren Outcome hatten zu 77,3% zwei Zyklen LRI erhalten. Allerdings besteht bei einer längeren Latenzzeit auch ein höheres Risiko für die Entwicklung eines AIS und für Komplikationen der Lungenentwicklung.

3.7.5 Gestationsalter bei Entbindung und Entlassung ohne schwere Komplikationen

Die folgende Abbildung veranschaulicht sehr deutlich die große Rolle des Entbindungszeitpunktes für die Mortalität und Morbidität. Der Zeitpunkt des PPROM, dargestellt auf der x-Achse ist über beide Gruppen recht gleichmäßig

verteilt. Über der 30 + 5 SSW kam es bei keinem Kind mehr zu einer der untersuchten schweren Erkrankungen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. Auch acht Frühgeborene unter der 30 + 0 SSW und fünf unter der 28 + 0 SSW hatten ein sehr gutes Outcome.

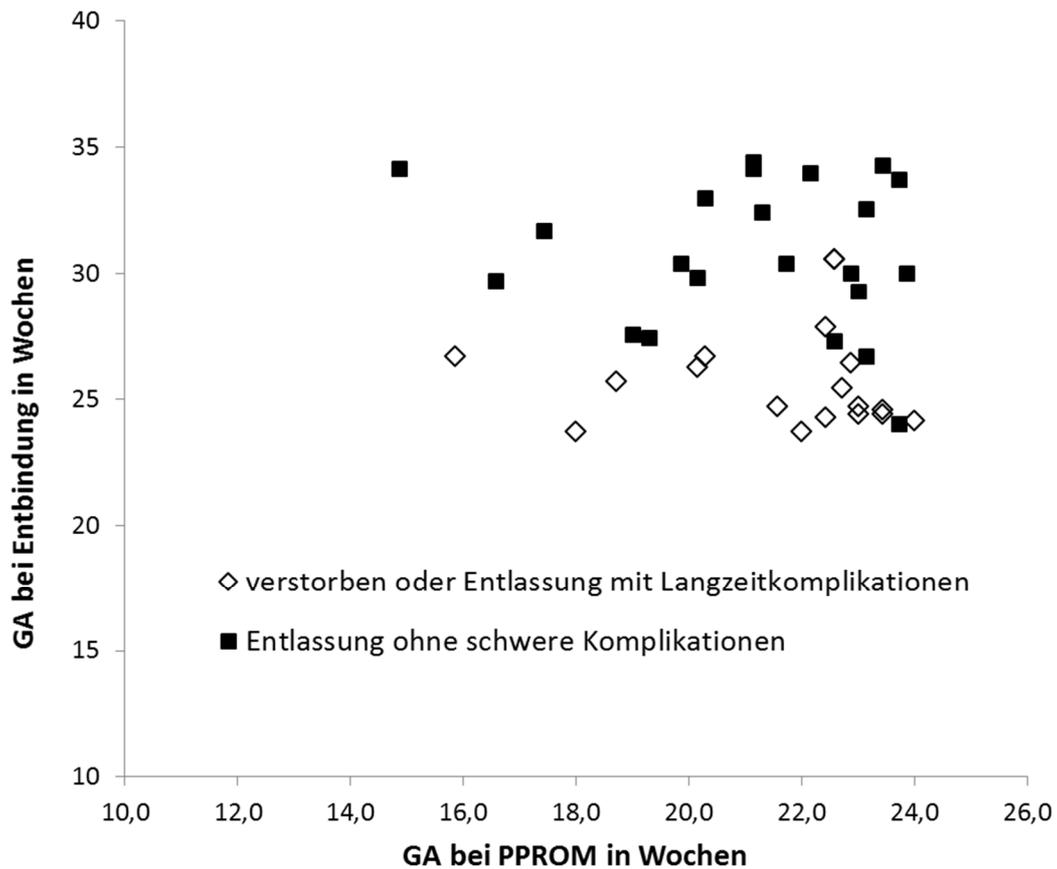


Abb. 22: Vergleich GA bei Entbindung mit und ohne schwere Komplikationen postnatal

Neugeborene, die postpartal verstarben oder schwere Komplikationen erlitten, kamen im Median in der 25,1 SSW zur Welt. Die Gruppe der Kinder ohne schwere Komplikationen kam deutlich später in der 30,4 SSW zur Welt.

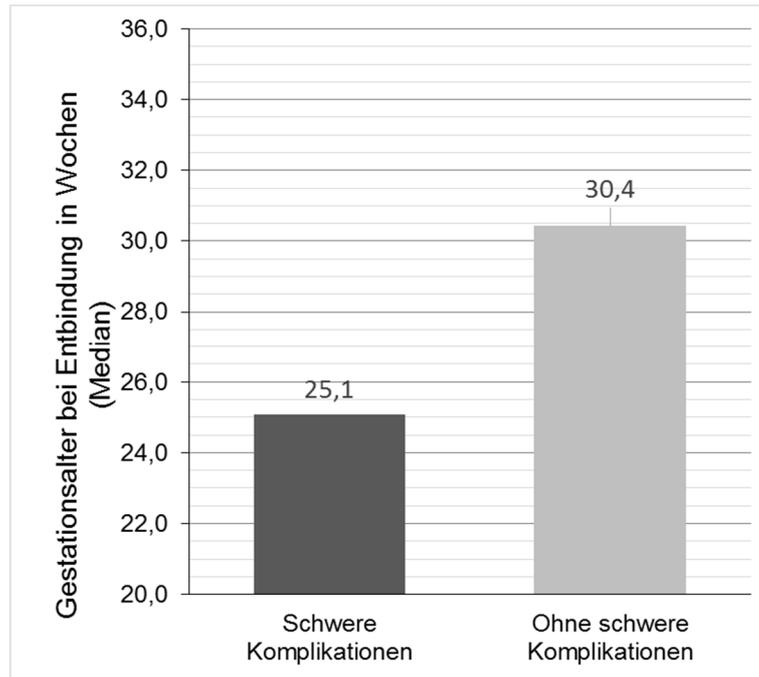


Abb. 23: Vergleich GA bei Entbindung mit und ohne schwere Komplikationen postnatal

3.7.6 CRP-Level und Leukozytenzahl bei PPROM und Entbindung

Die folgende Tabelle fasst die ausgewerteten Laborergebnisse der Mütter zum Zeitpunkt der Aufnahme mit vorzeitigem Blasensprung und zum Zeitpunkt der Entbindung zusammen. Verglichen werden jeweils die Laborergebnisse mit positivem und negativem Outcome. Anhand der Infektparameter konnte keine Vorrausage bezüglich einer Entlassung ohne schwere Komplikationen getroffen werden.

Tab. 24: Vergleich der Laborparameter mit und ohne schwere Komplikationen

	<i>MD</i>	<i>IQR (.25)</i>	<i>IQR (.75)</i>
<i>CRP bei PPROM / Entbindung</i> <i>in mg/dl</i>			
<i>ohne schwere Komplikationen</i>	0,7 / 0,7	0,4 / 0,4	1,2 / 1,6
<i>mit schweren Komplikationen</i>	0,6 / 1,2	0,4 / 0,7	1,4 / 2,4
Referenz max. 0.50mg/dl			
<i>Leukozyten bei PPROM / Entbindung</i> <i>in 1/μl</i>			
<i>ohne schwere Komplikationen</i>	11420 / 11580	9180 / 9170	14023 / 15210
<i>mit schweren Komplikationen</i>	10990 / 10400	8845 / 8498	13385 / 20628
Referenz 4100μ/l - 11800μ/l			

3.7.7 Oligo- / Anhydramnion bei PPROM

Bei der Hälfte der Kinder bei denen postnatal schwere Komplikationen auftraten, lag ein Oligo- oder Anhydramnion vor. Allerdings wiesen auch 68,2 % der Kinder ohne schwere Komplikationen ein Oligo- oder Anhydramnion vor der 24 + 0 SSW auf.

Tab. 25: Vergleich Oligo- / Anhydramnion mit und ohne schwere Komplikationen

	<i>Ohne schwere Komplikationen</i> <i>n = 22</i>	<i>Mit schweren Komplikationen</i> <i>n = 18</i>
<i>Oligo- / Anhydramnion vor der 24 + 0 SSW</i>	15	9
<i>Anteil in %</i>	68,2	50

3.7.8 Kovariaten für eine Entlassung ohne schwere Komplikationen

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Parameter mütterliches Alter, Parität, Gravidität und etwas überraschend auch der Zeitpunkt des PPROM keinen Einfluss auf eine Entlassung ohne schwere Komorbidität hatten. Ebenso spielten die Entzündungsparameter und das Vorhandensein eines Oligohydramnions keine Rolle für das Outcome. Lediglich eine lange Latenzzeit zeigte in der univariaten Analyse eine Risikoreduktion OR 1,08 mit einem Signifikanzniveau $< 0,001$. Ein sehr deutlicher Prädiktor für einen komplikationsfreien, postpartalen Verlauf war ein fortgeschrittenes Gestationsalter bei Entbindung mit einem OR von 2,077. Bei der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich nur noch das Gestationsalter bei Entbindung als aussagekräftiger Prädiktor (OR 2,090, $p= 0,009$) für ein komplikationsfreies neonatales Outcome.

Tab. 26: Ergebnis der Regressionsanalysen zur Prädiktion einer Entlassung ohne schwere Komplikationen [Wagner et al. 2016]

<i>Kovariaten</i>	<i>Univariate Regressionsanalyse</i>			<i>Multivariate Regressionsanalyse</i>		
	<i>OR</i>	<i>KI 95%</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>KI 95%</i>	<i>p</i>
<i>Mütterliches Alter</i>	1,011	0,921 -1,110	0,817			
<i>Gravidität</i>	1,002	0,720 -1,394	0,992			
<i>Parität</i>	1,247	0,755 -2,059	0,389			
<i>GA PPROM</i>	1,003	0,753 -1,335	0,985			
<i>GA bei Entbindung</i>	2,077	1,463 -2949	<0,001	2,090	1,203 -3,633	0,009
<i>Latenzzeit</i>	1,081	1,044 -1,119	<0,001	0,999	0,943 -1,059	0,976
<i>Leukozytenzahl PPROM</i>	1,000	1,000 -1,000	0,381			
<i>CRP-Level PPROM</i>	0,938	0,730 -1,204	0,613			
<i>Leukozytenzahl bei Entbindung</i>	1,000	1,000 -1,000	0,183			
<i>CRP-Level bei Entbindung</i>	0,806	0,607 -1,069	0,134			
<i>An- / Oligohydramnion 0=ja, 1=nein</i>	0,579	0,186 -1,806	0,346			

Die folgende Abbildung zeigt zusammengefasst das Outcome der insgesamt 101 untersuchten Fälle.

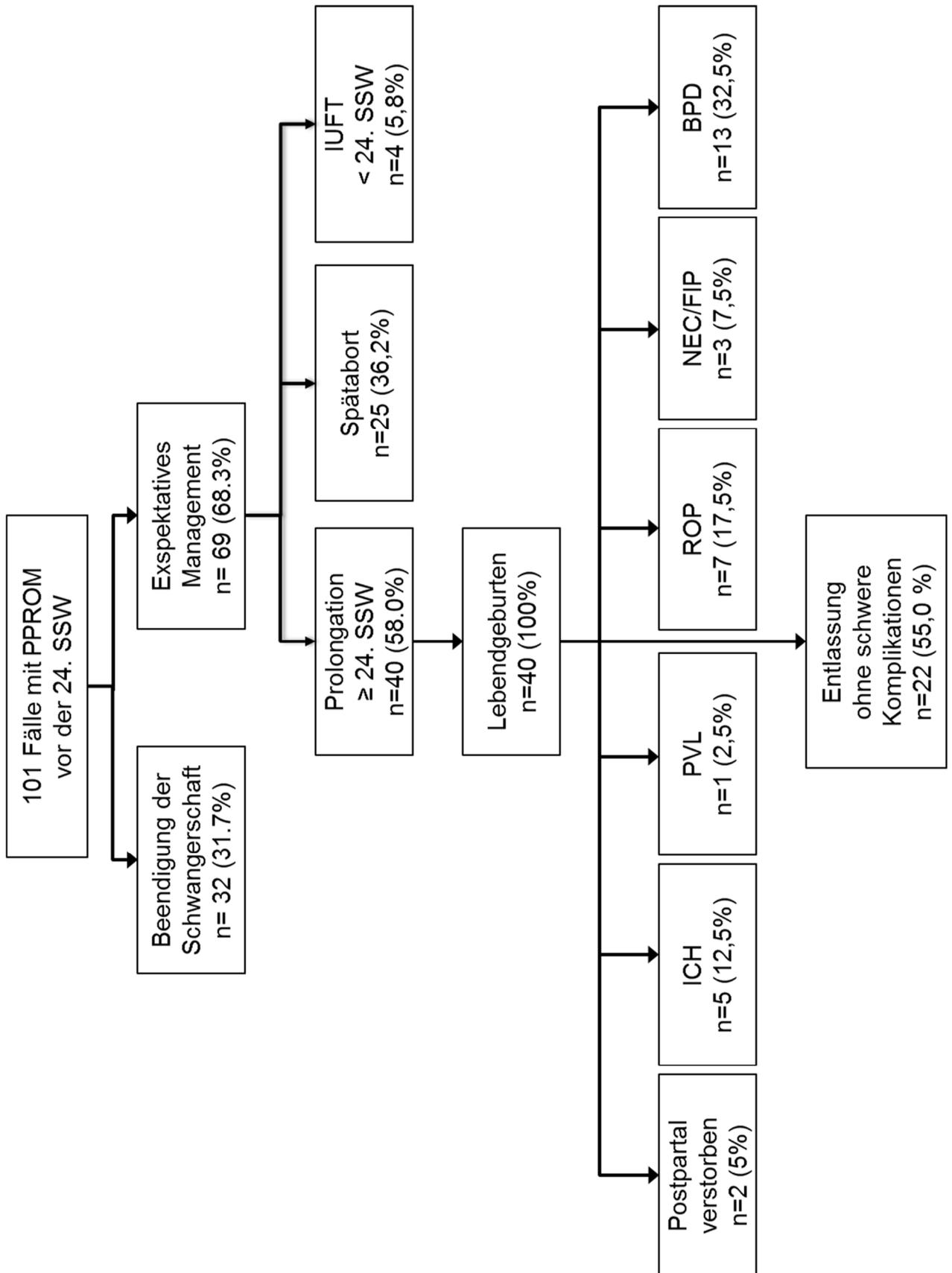


Abb. 24: Übersicht Outcome nach PPRM vor der 24 + 0 SSW

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden 101 Schwangerschaften nach PPROM vor der 24 + 0 SSW analysiert. Nach Beratung der Patientinnen standen die Optionen einer Schwangerschaftsbeendigung (TOP) und das exspektative Management zur Wahl. Es entschieden sich 68,3% der Frauen für ein exspektatives Vorgehen, 31,7% für die Schwangerschaftsbeendigung. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant im Hinblick auf das GA zum Zeitpunkt des PPROM (17,7 SSW vs. 20,1 SSW, $p < 0,001$) und im Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions (100% vs. 75,4%, $p < 0,002$). Anhand der Analyse der Schwangerschaftsverläufe der exspektativen Gruppe konnte gezeigt werden, dass bei Wahl dieses Managements in 58% der Fälle eine Prolongation der Schwangerschaft bis zur 24 + 0 SSW möglich war. Nach einer Woche erhöhte sich die Chance weiter auf 79,2%. Uni- und multivariate Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Parameter auf ihren Einfluss auf die Prolongationswahrscheinlichkeit zu untersuchen. Als signifikanter prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Prolongation hat sich das Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPROM erwiesen, als negativer Prädiktor das Vorhandensein eines Oligohydramnions. Insgesamt wurden 40 Kinder mit einem medianen GA von 27,7 SSW (IQR 25,3 - 30,9 SSW) geboren. Die Auswertung der weiteren perinatalen Verläufe ergab, dass 95% der Kinder lebend entlassen wurden und 55% keine schwerwiegende Morbidität mit dem Risiko für Langzeitfolgen aufwiesen. Die weitere statistische Auswertung mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse hatte das Ziel, Kovariaten für eine Entlassung ohne schwere Komplikationen zu ermitteln. Nur das Gestationsalter bei Entbindung konnte als signifikanter Prädiktionsparameter für eine Entlassung ohne schwerere Komorbidität und ein Überleben ohne mögliche Langzeitfolgen identifiziert werden. Das Schwangerschaftsalter beim PPROM spielte keine signifikante Rolle.

Die mütterliche Morbidität beim exspektativen Management war im Vergleich zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung leicht erhöht. In einem Fall kam es zur

postpartalen Hämorrhagie infolge von Atonie und Plazenta accreta. Zwei Frauen mussten aufgrund einer Peritonitis nach der Entbindung hysterektomiert werden.

4.2 Vergleich der TOP-Raten und der Spätabortraten mit früheren Studien

Im untersuchten Kollektiv der UFK entschieden sich 32% der Frauen gegen die Fortführung der Schwangerschaft. In zurückliegenden Studien lag die TOP-Rate meist in dieser Größenordnung oder höher:

- 10,0% Pristauz et al. 2007
- 37,5% Miyazaki et al. 2012
- 39,6% Falk et al. 2004
- 40,0% Muris et al. 2005
- 40,8% (Zentrum A), 56,3% (Zentrum B) , TOP-Rate gesamt 49,6%, Azria et al. 2012
- 57,1% Patkai et al. 2012

Eine niedrige TOP-Rate lässt eine höhere Rate an Spätaborten und eine höhere kindliche Mortalität bzw. Morbidität erwarten. Interessanterweise zeigt die 2012 publizierte Arbeit von Azria et al. beim Vergleich zweier Zentren mit unterschiedlicher TOP-Rate, dass entgegen dieser Erwartung das Zentrum mit der niedrigeren TOP-Rate eine geringere neonatale Morbidität und Mortalität aufwies.

Tab. 27: Vergleich der TOP-Raten

	Zentrum A*	Zentrum B*	UFK Tübingen
TOP-Rate in %	40,8	56,3	32
Lebendgeborene n	24	20	40
Überlebende in %	46,6	20,3	95
Entlassung ohne erhöhte Morbidität in %	42,9	20,3	55

* Azria et al. 2012

Bei dieser Studie liegt die Vermutung nahe, dass das schlechtere Outcome das Beratungsverhalten und die Einstellung der Ärzte im Zentrum B beeinflusst hat. Die negativen Erfahrungen mit Fällen nach Midtrimester-PPROM veranlassten die beratenden Mediziner eventuell dort, eine weniger optimistische Prognose im Gespräch mit den Eltern darzustellen als im Zentrum A. In der Abteilung des Zentrums A lag die Überlebensrate mehr als doppelt so hoch und die Patientinnen erhielten wahrscheinlich eine zuversichtlichere Einschätzung. Dadurch haben sich möglicherweise Paare auch häufiger für eine Fortführung der Schwangerschaft entschieden.

In Irland war ein Schwangerschaftsabbruch lange Zeit gesetzlich generell verboten. Erst seit Gültigkeit des „Protection of Life During Pregnancy Act“, ab 01.01.2014, ist bei Lebensgefahr der Mutter oder bei einer von einem Gutachter festgestellten Suizidgefahr die Beendigung einer Schwangerschaft legal möglich. In der irischen Untersuchung zum Outcome nach Midtrimester-PPROM von Linehan et al. entfällt daher eine mögliche Selektionsbias und der spontane Verlauf nach PPROM konnte unter diesen Bedingungen analysiert werden. Die Spätabortrate betrug in dieser Studie 77% und nur zwei Kinder (5%) konnten lebend entlassen werden [Linehan et al. 2016]. In älteren Untersuchungen zum Thema Midtrimester-PPROM zeigte sich, dass über die Hälfte der Frauen innerhalb der ersten Woche und dreiviertel der Frauen innerhalb der ersten beiden Wochen einen Abort erlitten [Shucker et al. 1996]. Bei Everest et al. 2008

lag die Spätabortrate bei 60%. In der neueren Literatur werden niedrigere Spätabortraten berichtet: 26,7% [Patkai et al. 2013], 26,1% [Williams et al. 2009], 19,3% (Zentrum A+B) [Azria et al. 2012]. Im Kollektiv der UFK betrug die Spätabortrate insgesamt 42,0% und die Prolongationswahrscheinlichkeit lag damit bei 58,0%. Bei einigen der früheren Studien wurden Spätaborte, die innerhalb der ersten 48h oder innerhalb der ersten sieben Tage auftraten, nicht berücksichtigt.

Die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Prolongation stieg bei den 69 Schwangerschaften, die in der UFK betreut wurden, nach Ablauf einer Woche auf fast 80%. Prädiktive Faktoren für die erfolgreiche Prolongation bis zur 24 + 0 SSW waren ein höheres Gestationsalter beim PPRM und die Absenz eines Anhydramnions. Die gute Prolongationsrate von fast 60% wurde zum Teil dadurch beeinflusst, dass Frauen mit höherem Spätabortrisiko häufiger die Schwangerschaftsbeendigung wählten.

4.3 Vergleich des Outcomes, Bewertung der Prädiktoren und der Therapie

Als primärer Endpunkt des Outcomes wurde in den meisten Studien die perinatale Mortalität angegeben. Die Mortalität fiel mit 5% im Kollektiv der UFK Tübingen deutlich geringer als in Untersuchungen anderer internationaler Zentren aus. Insgesamt ist die Spanne der berichteten kindlichen Mortalität in der Literatur mit 4,2-77,8% recht groß, wie in der folgenden Tabelle dargestellt. Es lässt sich dabei in nahezu allen Arbeiten eine Korrelation zum medianen Gestationsalter bei Entbindung beobachten.

Tab. 28: Vergleich GA PPROM, GA Entbindung und perinatale Mortalität

	GA Median, PPROM in SSW (SD)	GA Median, Entbindung in SSW (SD)	Mortalität in %
<i>UFK</i>	21,3 (2,3)	27,7 (3,6)	5
<i>Everest et al.</i>	19,8 (2,5)	28,4 (3,1)	19
<i>Williams et al.</i>	22,6 (1,8)	28,8	26,7
<i>Azria et al.</i>	20,6 (2,6) A 20,7 (3,9) B	28,1 (4,6) A 25,4 (2,8) B	4,2 A 35,0 B
<i>Linehan et al.</i>	18	25,2	77,8
<i>Manuck et al.</i>	21,4	24,7	44
<i>Grisaru-Granovsky et al.</i>	22,7 (1,0)	31,2 Überlebende 24,1 Verstorbene	68
<i>Patkai et al.</i>	24,0 (0,98)	26,5 (2,1)	31,8
<i>Dinsmoor et al.</i>	22	27,2	22,9
<i>Muris et al.</i>	21,1	23,2	36,8
<i>Miyazaki et al.</i>	22	25	28,9
<i>Xiao et al.</i>	21,6 (2,5)	27,1 (2,1)	42,9

A= Zentrum A; B= Zentrum B

Für die Erfassung der neonatalen Morbidität wurde in den vorhandenen Studien die Häufigkeit unterschiedlicher Erkrankungen ermittelt. Meist wurde das Auftreten einer ICH, NEC, ROP, BPD und die Prävalenz der Lungenhypoplasie untersucht. Für das Vorliegen einer Lungenhypoplasie existiert, wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, keine allgemein gültige Definition und auch für die BPD gelten zum Teil abweichende Definitionen.

Tab. 29: Vergleich der neonatalen Morbidität

% (n)	NEC	BPD	Lungenhypoplasie	ROP>II°	ICH>II°
U FK	7,5 (3)	32,5 (13)	5 (2)	17,5 (7)	12,5 (5)
Patkai et al.	16,7 (3)	46,7 (7)	4,5 (1)	22,2 (4)	5,6 (1)
Everest et al.	-	43 (14)	25,0 (10)	2,5 (1)	0 (0)
Williams et al.	6,7 (1)	6,7 (1)	60,0 (9)	-	6,7 (1)
Linehan et al.	20,0 (2)	100 (10)	-	-	30,0 (3)
Xiao et al.	-	50 (8)	25,0 (7)	-	3,6 (1)
Miyazaki et al.	5,3 (2)	83,5 (25)	13,2 (5)	28,9 (11)	5,3 (2)
Grisaru-Granovsky et al.	4,0 (1)	-	12,0 (3)	25 (2)	25 (2)
Azria et al.	22,7 (10)	34,1 (10)	2,3 (1)	-	4,5 (2)
Dinsmoor et al.	-	30 (8)	-	-	11 (4)

Im Folgenden werden einige Prognosefaktoren und Prädiktoren analysiert. Des Weiteren erfolgt eine Diskussion möglicher Gründe für die meist geringer ausgefallene fetale Morbidität und Mortalität des Kollektivs der UFK.

Der PPROM bei den Schwangeren mit exspektativen Management trat in der UFK in der 21,3 SSW (SD 2,3) auf. Damit liegt der Zeitpunkt im Vergleich mit anderen Untersuchungen im mittleren Bereich (Tab. 28: Vergleich GA PPROM, GA Entbindung und perinatale Mortalität). Hauptfaktor für das bessere Outcome ist wahrscheinlich das höhere Gestationsalter mit 27,7 SSW (SD 3,6) bei der Entbindung. Damit lag unser Kollektiv neben dem von Williams et al. 2009 mit 28,8 SSW und Everest et al. 2008 mit 28,4 SSW im höchsten Bereich.

Ein Grund für die geringere Mortalität und Morbidität während der Behandlung in der Neugeborenenintensivstation ergab sich auch aus der Tatsache, dass die Maximaltherapie erst ab der 24 + 0 SSW generell empfohlen wurde. Vor diesem Zeitpunkt wurden nach entsprechenden Gesprächen mit den Eltern die Kinder

palliativ versorgt. Bei Geburten zwischen der 22 + 0 SSW und der 23 + 0 SSW liegen die Überlebensraten weltweit bei 0-40%. Zwischen der 23 + 0 und der 24 + 0 SSW werden 20-60% berichtet (siehe auch Abb. 1: Überlebensraten nach SSW für Extremfrühgeborene modifiziert nach Patel 2016 (Ref)).

Rolle des Zeitpunktes des PPROM

Der Zeitpunkt des PPROM hatte im Studien-Kollektiv der UFK signifikanten Einfluss auf die Prolongationswahrscheinlichkeit. Allerdings stellt sich nur das Gestationsalter bei der Entbindung in der Regressionsanalyse als eindeutiger Prädiktor für ein komplikationsfreies Outcome heraus. Zum gleichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von Deutsch et al. in den USA 2010: Bezogen auf den Zeitpunkt des PPROM ergaben sich keine Unterschiede in der Morbidität. Einen Zusammenhang zwischen GA bei PPROM bestand bei dieser Studie allerdings im Hinblick auf die Mortalität, die bei PPROM vor der abgeschlossenen 20. SSW höher lag als bei PPROM zwischen der 20 + 1 und 24 + 0 SSW [Deutsch et al. 2010]. Keinen signifikanten Einfluss des GA bei PPROM auf die postnatale Mortalität fanden Everest et al. In der Meta-Analyse weiterer Studien zeigte sich, dass der Zeitpunkt des Blasensprungs entscheidend für die Häufigkeit und Schwere von Komplikationen war [Mercer 2007]. Je früher der PPROM stattfand, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für schwere Morbidität [Manuck et al. 2009]. In einer Analyse von Manuck und Varner 2014 wurde das Outcome von Kindern mit Blasensprung vor der vollendeten 25. SSW mit dem Outcome von Kindern mit Blasensprung zwischen der 25,0 - 31,9 SSW verglichen. Beim früheren Blasensprung trat selbst nach Adjustierung des GA bei Entbindung häufiger eine IVH, PVL, schwere NEC und BPD auf und die Mortalität der Kinder war höher.

Rolle der Laborparameter

Obwohl eine intrauterine Infektion im Rahmen eines AIS erwiesenermaßen mit erhöhter Morbidität (u.a. NEC, ICH, BPD, ROP) und Mortalität assoziiert ist, zeigte sich in der in dieser Arbeit durchgeführten Regressionsanalyse keine signifikante Risikoerhöhung für eine schwere Morbidität bei erhöhter Leukozytenzahl und auffälligem CRP-Wert. Selbst bei Fällen mit manifestem AIS

mit deutlich angestiegenem CRP-Level und Leukozytose war eine komplikationslose Perinatalperiode ohne Langzeitfolgen möglich. Dies bestätigt auch die Analyse von Pristauz et al. 2007, bei der sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss zwischen der Höhe der Infektparameter bei PPRM und Entbindung und der Wahrscheinlichkeit für eine Prolongation und dem fetalen Outcome ergab.

Vergleich des Prädiktors Oligo-/Anhydramnion

In unserer Analyse war ein Oligo- oder Anhydramnion mit einer erhöhten Abortwahrscheinlichkeit assoziiert. Für das neonatale Outcome war das Vorliegen eines Oligo- oder Anhydramnions nach multivariater Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor. In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen zum Parameter Oligo- oder Anhydramnion für die Prognose nach PPRM. Das Risiko für ein AIS stieg bei verminderter Fruchtwassermenge und die Überlebensraten (9,8% vs. 85,0%) waren geringer bei schwerem Anhydramnion [Hadi et al. 1994]. Hauptprognosefaktor für ein günstiges kindliches Outcome war neben dem Gestationsalter bei Entbindung bei Muris et al. die Höhe des initialen AFI (2,9cm vs. 0,8cm, $p = 0.042$). Auch Grisaru-Granovsky et al. stellten einen deutlichen Zusammenhang zwischen AFI, dem Auftreten einer Lungenhypoplasie und der Überlebenswahrscheinlichkeit fest. Vermillion et al. fanden bei einem AFI < 5cm eine signifikant verkürzte Latenzzeit (5,5d vs. 14,1d, $p = 0,02$). Mittels Regressionsanalyse konnte in der Analyse dieser Arbeitsgruppe ein AFI < 5cm als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer neonatalen Sepsis ($p=0,004$) und einer Chorionamnionitis ($p=0,02$) ermittelt werden [Vermillion et al. 2012]. Aufgrund der zahlreichen Ergebnisse zur Rolle der Fruchtwassermenge untersuchten einige, zum Teil randomisierte Studien, ob sich die Prognose durch Amnioninfusion verbessern lässt [Vergagni et al. 1997, van Teffelen et al. 2013, Roberts et al. 2014, Tranquili et al. 2005]. Da die Datenlage weiterhin uneinheitlich ist und durch diesen Eingriff ein zusätzliches Infektionsrisiko besteht, wird diese Intervention an der UFK nicht durchgeführt.

Einfluss des Gestationsalters bei Entbindung und der Latenzzeit

Wie in den meisten Arbeiten zum Thema Midtrimester-PPROM [Manuck et al. 2009, Miyazaki et al. 2012, Azria et al. 2012, Muris et al. 2007] war auch in unserer Analyse ein fortgeschrittenes Gestationsalter bei Entbindung der signifikanter Prädiktor für einen günstigen Verlauf. Im Gegensatz zu einigen Studien [z.B. Blott et Greenough 1988] war in unserem Kollektiv eine längere Latenzzeit mit einem besseren Outcome und geringerer Morbidität assoziiert (23,5d vs. 69,0d). Verantwortlich dafür ist hauptsächlich das Erreichen eines signifikant höheren Gestationsalters bei der Entbindung. Auch bei Muris et al. war eine längere Latenzzeit mit einer geringeren Mortalität assoziiert: Die Latenzzeit betrug 2,8 Wochen bei den Überlebenden und 1,5 Wochen bei den verstorbenen Kindern. Die mediane Latenzzeit lag in der Meta-Analyse von sechs Studien zwischen 6 - 13 Tagen, die mittlere LZ bei 14,1 - 39,4 Tagen [Waters et Mercer 2009]. Welche Maßnahmen zu einer längeren Latenzzeit führten, ließ sich nicht abschließend feststellen. Eine wichtige Rolle spielten sicher der regelmäßige Einsatz von Antibiotika und die zumindest zeitweise Verwendung von Tokolytika.

Vergleich der Therapien: Tokolyse, Antibiotika, LRI, Entbindungsmodus

In der Literatur variiert die Häufigkeit der Antibiotikagabe primär nach Blasensprung und vor der Entbindung. In der UFK erhielten alle Patientinnen, die sich für ein exspektatives Management entschieden hatten, bis zum Vorliegen des Abstriches eine antibiotische Therapie. Bei erhöhtem CRP-Level wurde eine erneute Indikation zur Antibiose gestellt oder diese eskaliert. Präpartal wurde unabhängig vom Entbindungsmodus zu 100% eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt. Bereits 1997 konnten Mercer et al. in einer randomisierten Studie zeigen, dass die antibiotische Therapie beim PPROM zur Reduktion der kindlichen Morbidität führt. In den vorhandenen Studien differiert die Häufigkeit der Antibiotikaapplikation zwischen 12,3% [Falk et al. 2004] und 89% [Xiao et al 2009]. In der Analyse von Dinsmoor et al. 2004 erhielten z.B. initial nur 63% der Schwangeren Antibiotika, im Verlauf kumulativ 86%. Die mediane Latenzzeit lag bei 13 Tagen, im Gegensatz zu 33 Tagen in unserem

Kollektiv. Den Nutzen der Antibiotikatherapie bestätigt die Cochrane-Metaanalyse von Kenyon et al. 2010: Für Frauen mit vorzeitigem Blasensprung konnte in der Metaanalyse von 22 Studien mit 6800 Frauen gezeigt werden, dass die Antibiotikatherapie zur Verhinderung einer Frühgeburt innerhalb von 48 Stunden (OR 0,71; 95%-Konfidenzintervall 0,58 - 0,87) oder von sieben Tagen (OR 0,79; 95%-Konfidenzintervall 0,71 - 0,89) und zur Reduktion einer Chorionamnionitis (OR 0,66; 95%-Konfidenzintervall 0,46 - 0,96) führt. Auch auf die neonatale Mortalität nach PPROM hatte die pränatale Antibiotikatherapie einen signifikanten Einfluss wie eine Analyse von Xiao et al. zeigte: Bei den überlebenden Kindern haben 100% der Mütter pränatal eine Antibiotikatherapie, bei den verstorbenen Kindern haben nur 75% der Mütter eine Antibiotikatherapie erhalten.

Das AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen hat die Gabe von Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung 2010 als Qualitätsindikator eingeführt, angestrebt ist eine Rate von über 95%. Im Jahr 2014 erhielten in Deutschland von 4345 Fällen mit PPROM und Entbindung zwischen der vollendeten 24. und 34. SSW 91,02% eine Antibiotika-Gabe innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten des PPROM. Im Jahr zuvor (2013) waren es 85,9% und 2010 waren es nur 51,25% [Bundesauswertung des AQUA Institutes 2011].

Eine routinemäßige, prophylaktische Gabe von Antibiotika bei drohender Frühgeburtlichkeit aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit **ohne** Blasensprung hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Prolongationsdauer und die kindliche Morbidität, wie zahlreiche Studien belegten, u.a. King et Flenady 2002.

Rolle der Tokolyse nach Blasensprung

Im Tübinger Kollektiv erhielten die Patientinnen nach Ausschluss eines AIS zunächst meist nach Wiederaufnahme und während der Lungenreifeinduktion für mindestens 48 Stunden Tokolytika, in Einzelfällen auch länger. Beim Studienkollektiv von Muris et al. wurde ab Januar 2000 keinerlei tokolytische Therapie nach PPROM mehr verwendet. Bis dahin erhielten dort 7 der 29

Patientinnen Betamimetika oder Calciumkanalblocker zur Wehenhemmung. Die Prolongationsrate bis zur 24 + 0 SSW lag mit 65,6% in ähnlicher Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit (60%). Allerdings war die mittlere Schwangerschaftsdauer der Gruppe mit exspektativen Management deutlich kürzer. Die Überlebensrate nach der 24 + 0 SSW betrug 63% gegenüber 95% in unserer Abteilung. Ursächlich dafür ist vermutlich das niedrigere Gestationsalter bei Entbindung im Kollektiv von Muris: 73,7% der Kinder kamen zwischen der 24 + 0 SSW und der 28 + 0 SSW, 15,8% zwischen der 28 + 0 SSW und der 32 + 0 SSW und nur 10,5 % nach der 32 + 0 SSW auf die Welt. Ob die Veränderung in der Therapie, der Verzicht auf die Tokolyse ab 2000, verantwortlich für die kurze Gestationsdauer war, lässt sich anhand der veröffentlichten Daten nicht feststellen. In älteren Arbeiten wurden bei 0 - 14,3% der Schwangeren wehenhemmende Medikamente verabreicht [Waters et Mercer 2009]. In den meisten Studien zum PPRM aus aktueller Zeit wird die Tokolyse nicht generell empfohlen, ist aber zumindest 48h während der LRI möglich [Patkai et al. 2012, Azria et al. 2012]. Die Rolle der Tokolyse nach PPRM und ihr Effekt wurde immer wieder kontrovers diskutiert [Aargaard-Tillery et al. 2005]. Im Bereich der extremen Frühgeburtlichkeit zwischen der 23 + 0 SSW und der 27 + 0 SSW ist eine Prolongation um wenige Tage von entscheidendem Einfluss, da pro Tag die Überlebensrate um 3% gesteigert werden kann [Rath 2006] und somit Zeit für die LRI und Beginn einer antibiotischen Therapie bleibt. Die tokolytische Medikation sollte restriktiv eingesetzt werden, da das Risiko der Maskierung von AIS-Symptomen besteht. Während der LRI ist die Anwendung der Tokolyse an der UFK Tübingen dagegen unumstritten.

Rolle der LRI nach PPRM

Die antenatale Kortikosteroidgabe wurde erstmals 1972 von Liggins und Howie beschrieben, die dadurch eine Reduktion des RDS und der IVH bei Frühgeborenen erreichen konnten. Zahlreiche Cochrane-Reviews der letzten drei Jahrzehnte zeigten, dass die Kortikosteroidtherapie die erfolgreichste Intervention darstellt, um die kindliche respiratorische und neurologische Morbidität zu reduzieren [American College of Obstetricians and Gynecologists

2012] und daher bei drohender Frühgeburt zwischen der 24 + 0 SSW und der 34 + 0 SSW verabreicht werden sollte. Mittlerweile ist die Rate der LRI bei Frühgeburten z.B. in den USA von 39% auf 99% angestiegen [Vidaeff et al. 2011].

Alle 40 Patientinnen unseres Kollektivs, die bis zur 23 + 5 SSW prolongiert werden konnten, hatten mindestens einen Zyklus LRI mit Celestan® erhalten. Bei 62,5% der Schwangeren wurden zwei Zyklen verabreicht. Obwohl die pränatale Kortikoidsteroidtherapie inzwischen über drei Jahrzehnte etabliert ist, bestanden weltweit immer wieder Bedenken gegenüber der Anwendung im Falle eines PPROM. Eine Cochrane-Metaanalyse konnte keine signifikante Risikoerhöhung für Chorionamnionitis, Puerperal-Sepsis und mütterliche Todesfälle feststellen.

Eine signifikante Reduktion der neonatalen Mortalität durch pränatale Kortikosteroide nach PPROM bestätigt die Untersuchung von Xiao et al: Bei den überlebenden Kindern hatten 93,7% der Mütter eine LRI erhalten, bei den verstorbenen Kindern hatten nur 50% eine LRI bekommen.

Für eine Wiederholung der Lungenreifeinduktion gibt es international und auch national keine klare Empfehlung. Ältere Studien mit mehrmaliger, wöchentlicher Gabe zeigten eine erhöhte Rate von AIS, Verkürzung der Latenzzeit, ein verringertes Geburtsgewicht und einen um 4% reduzierten biparietalen Durchmesser. In unsere Klinik hat sich eine ein- bis zweimalige Gabe von Celestan® etabliert. In der Untersuchung von zwei Zentren in Frankreich [Azria et al. 2012] wurde die LRI ebenfalls nach 14 - 21 Tagen wiederholt. Bei den untersuchten 40 postnatalen Verläufen nach Midtrimester-PPROM in unserer Abteilung wiesen die Kinder mit zweimaliger Gabe seltener schwere Komplikationen auf als diejenigen mit einmaliger Gabe. Allerdings kamen die Kinder mit zwei Zyklen LRI auch deutlich später auf die Welt als diejenigen, die nur einen Zyklus erhalten hatten (29,9 SSW vs. 24,6 SSW).

Beurteilung der Adaptationsparameter APGAR und Nabelschnur-pH für das Outcome

Ob der APGAR-Score bei extrem Frühgeborenen eine prädiktive Aussagekraft hat, wird kontrovers diskutiert [Genzel-Boroviczény et al. 2010]. Dennoch zeigte

sich die prognostische Bedeutung des APGAR-Score sowohl in älteren als auch aktuelleren Untersuchungen: Ein Score von 6 oder höher nach fünf Minuten erwies sich als positiver prädiktiver Wert für das Überleben von Kindern nach PPRM im zweiten Trimester [Pristauz et al. 2009]. Auch Kilbride et al. stellten 1996 eine statistische Signifikanz ($p=0.0001$) zwischen dem APGAR-Score und dem Outcome fest: Der 1-Minuten-Wert betrug 4,7 (2,5 SD) bei den überlebenden Kindern, respektive 2,6 (SD 2,0) bei den Verstorbenen, nach fünf Minuten 6,6 (SD 2,0) bei den Überlebenden und 4,4 (2,3 SD) bei den Verstorbenen. In unserem Kollektiv hatten 13 Kinder (32,5%) nach 5 oder 10 Minuten einen erniedrigten APGAR-Wert. 85% ($n = 11$) dieser Kinder hatten im Verlauf eine oder mehrere Komorbiditäten. Die 40 untersuchten Neugeborenen in der UFK hatten einen medianen Nabelschnur-pH von 7,34 [IQR 7,29 - 7,39]. Der umbilikale arterielle pH-Wert ist bei Frühgeborenen weniger aussagekräftig als bei Reifgeborenen [Hüseman et al. 2011] und hatte auch nach PPRM im zweiten Trimester keine Assoziation zum postnatalen Outcome, wie die Studie von Pristauz et al. 2009 zeigte. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fällen konnte auch kein Zusammenhang zwischen pH und Outcome festgestellt werden.

Vergleich und Rolle des Entbindungsmodus

Große Unterschiede bestehen in der Rate der Sectio caesarea nach PPRM. In der folgenden Aufstellung wurden bewusst auch ältere Untersuchungen aufgenommen.

Tab. 30: Vergleich der Sectorate nach PPROM vor der 24 + 0 SSW

Autoren	Rate Sectio caesarea
Falk et al.	19,3%
Grisaru-Granovsky et al.	33,7% gesamt, 50% der überlebenden Kinder, 17,4% der verstorbenen Kinder
Patkai et al.	31,8%
Dinsmoor et al.	34,0%
Xiao et al.	46,4%
Williams et al.	53,3%
Pristauz et al.	56% gesamt, 75% (9/12) der überlebenden Kinder, 38,8% (5/13) der verstorbenen Kinder
Azria et al.	64% (Zentrum A), 23,8% (Zentrum B)
UFK	92,5%

Im Vergleich zu den anderen Studien lag in Tübingen die Sectorate nach PPROM vor der 24 + 0 SSW mit 92,5% am höchsten. Im untersuchten Kollektiv musste häufig aufgrund manifesten AIS umgehend die Sectio caesarea erfolgen. In fünf Fällen war die eilige Sectio oder Not-Sectio wegen vorzeitiger Plazentalösung indiziert. Eine weitere Indikation für die Sectio bei unaufhaltsamer Wehentätigkeit war das Vorliegen einer Querlage oder BEL nach frühem PPROM. Hinzu kommt auch die Tatsache, dass viele Eltern nach einer risikoreichen, mit Ängsten belasteten Schwangerschaft häufig den Kaiserschnitt als Entbindungsmodus wählten. Der vaginale Entbindungsversuch bei extremen Frühgeburten wurde an der UFK relativ zurückhaltend indiziert. Er war aber selbstverständlich möglich bei Wunsch der Mutter und günstigen Voraussetzungen wie raschem Geburtsfortschritt, Schädellage, zeitgerechter Entwicklung und einem möglichst fortgeschrittenem Gestationsalter des Frühgeborenen. In einer aktuellen retrospektiven Analyse des German Neonatal

Networks (GNN) wird eine ebenso hohe Sectio-Rate mit 87,6% in der VLBW-Kohorte nach PPROM berichtet [Hanke et al. 2015].

Die Präferenz für die Sectio bei Frühgeburtlichkeit wird durch zahlreiche internationale Studien unterstützt. Es ist anzunehmen, dass auch im untersuchten Kollektiv der UFK der Entbindungsmodus zur Verringerung der Morbidität und Mortalität beigetragen hat. Bei Frühgeburten aus BEL nach PPROM stellten Herbst et Källén 2007 eine erhöhte Mortalität gegenüber der Entbindung per Sectio fest. Holmgren et al. zeigten in ihrer Untersuchung von Kindern, die vor der 28 + 0 SSW geboren wurden, eine geringere Mortalität nach Entbindung per Sectio caesarea. Auch die Studie von Pristauz et al. 2008 zeigte: 75% der Kinder, die nach Hause entlassen werden konnten, wurden per Sectio entbunden. Bei den Kindern, die postnatal verstarben, kamen 8 von 13 (61,5%) spontan auf die Welt, nur 38,5% per Sectio. Im Kollektiv von Grisar-Granovsky et al. wurden 50% der überlebenden Kinder und 17,4% der verstorbenen Kinder per Sectio entbunden. Nicht außer Acht lassen sollte man die Tatsache, dass eine Sectio bei extrem frühem Gestationsalter bei einem Drittel der Fälle als technisch schwierig beschrieben wird und dass bei etwa 20% ein T-Schnitt erforderlich ist [Högberg et al 2006]. Bei erschwerter Kindsentwicklung aufgrund von Anhydramnion ist ein Uteruslängsschnitt noch öfter notwendig. Da die Schnittführung Auswirkungen auf eine Folgeschwangerschaft hat und allgemein durch die Sectio ein erhöhtes Risiko für maternale Morbidität besteht, ist bei schlechter kindlicher Prognose in vielen Zentren die Spontangeburt bevorzugt worden.

Vergleich mütterlicher Komplikationen

In der UFK Tübingen waren zwei Frauen postpartal von schweren Komplikationen im Sinne von Peritonitis und Sepsis betroffen. Bei einer Patientin trat durch eine vorzeitige Plazentalösung mit konsekutiver Gerinnungsstörung eine schwere, transfusionspflichtige postpartale Hämorrhagie auf.

Eine vorzeitige Plazentalösung trat bei neun Fällen (22,5%) nach der 24 + 0 SSW auf. Holmgren et al. 1997 berichten von unterschiedlichen Inzidenzen in Abhängigkeit des Zeitpunktes des PPROM: 50% (bei PPROM vor der 20. SSW),

40% (bei PPROM in der 20. - 24. SSW) und 13% (bei in PPROM 29. - 32. SSW). Bei einigen der in dieser Arbeit untersuchten Fälle war eine vorzeitige Plazentalösung Ursache für den IUFT oder Spätabort. Der Grund lässt sich in vielen Fällen nicht ermitteln. Das Risiko für eine vorzeitige Lösung steigt weiter an, wenn es vor oder nach dem PPROM schon zu Blutungen in der Schwangerschaft gekommen ist [Holmgren et al. 1997]. Es besteht nicht nur eine kindliche Asphyxiegefährdung durch eine Abruptio placentae, sondern auch die Mutter ist durch erhöhten Blutverlust und Gerinnungsversagen gefährdet, sodass bei der präpartalen Überwachung besondere Aufmerksamkeit auf die Frauen mit rezidivierenden Blutungen gelegt werden sollte. Bezüglich der Rate der Infektionskomplikationen mit zwei Sepsis- bzw. Peritonitissfällen ist unsere Analyse auf vergleichbarem Niveau mit mehreren früheren Untersuchungen [Waters et Mercer 2009].

Fortschritte der neonatalen Intensivtherapie

Sowohl die pränatalen Maßnahmen als auch Fortschritte der neonatalen Intensivmedizin trugen zum besseren Outcome im untersuchten Kollektiv bei. Der jeweilige Anteil für die geringere Morbidität und Mortalität ist nicht eindeutig zu ermitteln. Auf jeden Fall ist die enge Zusammenarbeit der Geburtshilfe und Neonatologie in unserem Perinatalzentrum Level 1 von großem Einfluss für die kindliche und mütterliche Morbidität. Ziel nationaler und internationaler Leitlinien zur Optimierung der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Frühgeborenen ist es daher, eine möglichst hohe Zahl in Zentren der höchsten Versorgungsstufe zu behandeln [AWMF S1-Leitlinie 087-001 und British Association of Perinatal Medicine]. Auf den Intensivstationen der Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen werden jährlich über 100 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g betreut; diese Abteilung gehört damit zu den größten Zentren in Deutschland. Somit liegt eine sehr große Expertise in der Versorgung der extrem frühgeborenen Kinder vor. Der Fokus liegt auf einer möglichst kurzen Dauer der invasiven Beatmung und der Verwendung inhalativer Kortikosteroide wie Budesonid (NEUROSIS-Studie) zur Vermeidung der BPD, dem restriktiven Einsatz von O₂ zur Prophylaxe einer ROP, der frühzeitigen Gabe von Muttermilch statt Formelnahrung zur Vermeidung der NEC.

Wie deutlich die Innovationen der neonatalen Beatmungstherapie in den letzten 25 Jahren das Outcome von Frühgeborenen beeinflusst haben, zeigt ein Vergleich von Kindern die 1990 - 1995 [Kilbride et al. 1996] und 2003 - 2007 [Patkai et al. 2013] nach PPROM geboren wurden: Bis zu 90% der Kinder mit schwerem Oligo-/Anhydramnion und einer Latenzzeit von 14 Tagen verstarben in der Zeit, als noch nicht routinemäßig eine pränatale Kortikosteroidgabe, postnatale Surfactanttherapie, Hochfrequenz- und NO-Beatmung eingesetzt wurden. Eine oder mehrere Surfactantgaben erhielten bei Patkai et al. alle Kinder unter der 27 + 0 SSW und darüber hinaus auch zahlreiche über der abgeschlossenen 27. SSW. In unserer Analyse erhielten insgesamt 82,5% der Kinder Surfactant, unter der 30 + 0 SSW 100% der Frühgeborenen. Welzing et al. und Patkai et al. bewiesen in ihren Studien durch den Einsatz von NO eine deutliche Verbesserung der Prognose von Kindern mit Lungenhypoplasie nach PPROM. NO-Inhalation kam in Tübingen bei 14 Kindern, die im Median in der 27. SSW (26,5 MD, IQR 24,64 - 28,1 SSW) geboren wurden, zur Anwendung. Über die Hälfte der Kinder wurden hochfrequenzbeatmet. Im Rahmen der NEUROSIS-Studie, an der die Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen neben 40 Zentren in neun Ländern teilnimmt, konnte die Rolle der frühen Anwendung von inhalativen Budenonid bei der Prävention der BPD gezeigt werden [Bassler et al. 2015].

4.4 Fazit für die Beratung und Ausblick für weitere Untersuchungen

Die anhand der Analyse von 101 Schwangerschaften nach PPROM gewonnenen Informationen und Daten können bei der Beratung betroffener Eltern in vielfacher Hinsicht unterstützen. Es zeigte sich, dass die Prognose häufig positiver ist als in der bisherigen Literatur angegeben. Dennoch treten trotz geburtshilflicher und neonatologischer Maximaltherapie immer noch zahlreiche Spätaborte auf und ein tragischer perinataler Verlauf ist nicht immer zu vermeiden. Unter anderem war es Ziel der Arbeit, die Parameter zu finden, die Fälle mit einer ungünstigen

Prognose und einem erhöhten Risiko für einen Spätabort besser identifizieren. Die Analyse ergab, dass das Vorliegen eines An- oder Oligohydramnions und eine sehr frühe Schwangerschaftswoche beim Blasensprung mit einer geringeren Prolongationswahrscheinlichkeit assoziiert waren. Als wichtigster Faktor für eine komplikationslose Perinatalperiode hat sich das fortgeschrittene Gestationsalter erwiesen. Um den zukünftigen Eltern bei der Beratung eine Vorstellung der Art und Häufigkeit von Morbiditäten der extrem Frühgeborenen zu geben, sind die Ergebnisse der Literaturrecherche, sowie die Abbildungen und Tabellen, die für diese Arbeit erstellt wurden, äußerst hilfreich. Bei den interdisziplinären Gesprächen zur Entscheidungsfindung gerade in den Grenzbereichen zur extrauterinen Lebensfähigkeit kann zudem auch das Online Tool des Eunice Kennedy Shriver Neonatal Research Network des National Institute for Child Health und Human Development mitverwendet werden.

Ausblick für weitere Untersuchungen zum Thema PPROM

Ziel zukünftiger Arbeiten wäre unter anderem weitere Kriterien zu ermitteln, die Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für einen PPROM identifizieren. Risikofaktoren für das Auftreten eines PPROM sind neben bakteriellen vaginalen Infektionen auch das Rauchen, ein erniedrigter sozioökonomischer Status, Mehrlingsschwangerschaft und rezidivierende vaginale Blutungen [Hanke et al. 2015]. Ein erheblicher Teil der Patientinnen mit PPROM hat dennoch keine auffällige Anamnese. Bisher gilt eine vorherige Frühgeburt als der größte bekannte Risikofaktor für einen PPROM [Waters et Mercer 2011]. Das Wiederholungsrisiko nach PPROM wiederum beträgt 10% für die Folgeschwangerschaft [van der Heyden et al. 2013]. Bei Patientinnen nach Frühgeburt infolge PPROM oder nach vorzeitiger Wehentätigkeit zeigte sich eine Risikoreduktion für eine erneute Frühgeburt durch lokale und systemische Progesterongabe oder eine Cerclage [Conde-Agudelo et al. 2012].

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Outcome nach PPROM bei DC/DA-Geminigraviditäten. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Auswirkungen des Blasensprungs beim betroffenen Kind im Vergleich zum davon nicht betroffenen Kind. Hierzu findet aktuell in unserer Abteilung eine

Auswertung statt. In dieser konnte bisher gezeigt werden, dass der Geminus mit PPRM im Median leichter war und häufiger pulmonale und gastrointestinale Komplikationen hatte als der Ko-Zwilling. Des Weiteren musste der betroffene Zwilling insgesamt längere Zeit und auch häufiger mit HFO beatmet werden.

4.5 Limitation

Da es sich wie bei weiteren Untersuchungen zu diesem Thema um eine retrospektive Analyse handelt, konnte keine Aussage zu möglichen Interventionsmaßnahmen getroffen werden.

Ein PPRM vor der 24 + 0 SSW tritt lediglich bei 0,5% aller Schwangerschaften auf [Waters et Mercer 2009 und Yeast, 2001], weshalb die Anzahl der untersuchbaren Fälle begrenzt war. Dennoch konnten wichtige Daten für den Verlauf und Faktoren für die Prognose ermittelt werden. In unserem Studienkollektiv entschied sich ungefähr ein Drittel der Patientinnen für eine Schwangerschaftsbeendigung. Somit konnte bei insgesamt 69 Fällen das expektative Vorgehen analysiert werden. In früheren Studien lag die Anzahl der Patientinnen mit konservativen Management meist niedriger, z.B. 23 bei Williams et al. 2012, und nur selten höher, z.B. 79 bei Everest et al. 2008.

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 40 Kinder nach PPRM im zweiten Trimester geboren. Auch seltener auftretende Komplikationen wie die Lungenhypoplasie sind zweimal erfasst worden. Eine Selektionsbias war für die geringe Prävalenz mancher Komplikationen eventuell mitverantwortlich, da Schwangerschaften mit prognostisch ungünstigen Kriterien und erhöhtem Risiko eher beendet wurden.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass sie unizentrisch durchgeführt wurde und gleiche Therapiestandards für alle Schwangerschaften galten. Im Gegensatz zu anderen Studien in Zentren, bei denen eine Änderung im Management im Untersuchungszeitraum stattfand, z.B. in der Applikation der Antibiotika, der Anwendung von Tokolyse und der Beginn der Lungenreifeinduktion, gab es in unserer Abteilung im Untersuchungsintervall von elf Jahren keine Veränderungen im pränatalem Therapieschema.

Abschließend lässt sich zudem feststellen, dass die elektronische Erfassung und Dokumentation der Schwangerschaften und neonatalen Verläufe im Untersuchungszeitraum sehr umfangreich und genau war und sich nur einige wenige Daten oder Informationen retrospektiv nicht mehr vollständig ermitteln ließen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Outcome von Schwangerschaften nach spontanem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) vor der 24 + 0 SSW. Der PPRM vor der vollendeten 24. SSW ist mit einer Prävalenz von 0,1% - 0,5% ein seltenes Ereignis, umso bedeutender ist jedoch die klinische Konsequenz dieses Ereignisses für die betroffenen Schwangeren und die behandelnden Ärzte, da damit viele Komplikationen wie Spätaborte, extreme Frühgeburtlichkeit mit erhöhter Mortalität und schwere Morbidität der Kinder mit Langzeitfolgen assoziiert sind. Internationale Untersuchungen zu diesem Thema zeigten häufig eine eingeschränkte Prognose bezüglich der erfolgreichen Prolongation und des Überlebens der Kinder nach PPRM im zweiten Trimester. Studien zu diesem Thema behandeln größtenteils eine sehr begrenzte Anzahl an Fällen und es fehlt an harten Kriterien, die für oder gegen eine Prolongation sprechen. Für die Beratung der Eltern sind daher insbesondere die aktuellen, eigenen Daten von Bedeutung, um ihnen eine Vorstellung geben zu können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine Prolongation bis zur Lebensfähigkeit und die Prognose für eine komplikationsfreie Peri- und Postnatalphase ist. In dieser Arbeit werden zunächst die wichtigsten und schwersten Komplikationen nach PPRM wie z.B. AIS und Lungenhypoplasie, ihre Häufigkeit, Diagnostik und Risikofaktoren dargestellt. Außerdem werden die Pathophysiologie, aktuelle Therapieoptionen und Langzeitfolgen von Erkrankungen der Frühgeborenen wie BPD, ROP und NEC beschrieben.

In die retrospektive Analyse wurden 101 Einlingsschwangerschaften nach PPRM zwischen der 14. und vollendeten 24. SSW eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 an der UFK Tübingen betreut wurden. Die Datenermittlung erfolgte anhand der digitalen Befunddokumentation der Ultraschalluntersuchungen, der Geburtsberichte und Entlassungsbriefe aus der Kinderklinik. Erfasst wurden dabei zahlreiche Parameter wie Laborergebnisse, pränatale Therapie und die jeweiligen kindlichen Parameter wie Gewicht, postnatale Morbidität, Komplikationen und Dauer und Art der Beatmungstherapie. Univariate und multivariate Regressionsanalysen erfolgten

zur Ermittlung von Prädiktoren für eine erfolgreiche Prolongation der Schwangerschaft und für eine Entlassung aus der Kinderklinik ohne schwere Komplikationen.

32 Schwangere (68,3%) nach PPROM entschieden sich für ein exspektatives Vorgehen, 31,7% für die Schwangerschaftsbeendigung (TOP). Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant im Hinblick auf das Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPROM (17,7 SSW vs. 20,1 SSW, $p < 0,001$) und im Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions (100% vs. 75,4%, $p < 0,002$). In fast 60% der Fälle war eine Prolongation bis zur 24 + 0 SSW möglich, nach einer Woche stieg die Prolongationswahrscheinlichkeit auf nahezu 80%. Ein fortgeschrittenes Gestationsalter bei PPROM zeigte sich als positiver Prädiktor und das Vorhandensein eines Oligo- oder Anhydramnions als negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Prolongation. Insgesamt 40 Kinder wurden mit einem medianen Gestationsalter von 27,7 SSW geboren. Davon konnten 38 Kinder (95%) lebend entlassen werden und 55% hatten keine schwerwiegende Morbidität wie NEC, BPD, ROP, ICH erlitten. Als wichtigster Faktor für eine komplikationslose Perinatalperiode hat sich das fortgeschrittene Gestationsalter erwiesen.

Im Vergleich zu früheren Studien zum Thema PPROM im Midtrimester zeigte sich in der vorliegenden retrospektiven Analyse eine geringere perinatale Mortalität und Morbidität. Hauptverantwortlich dafür war das fortgeschrittene Gestationsalter bei Entbindung. Verbesserungen der pränatalen Maßnahmen, Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin und die enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit der Geburtshilfe und Neonatologie in unserem Perinatalzentrum Level 1 trugen zum besseren Outcome bei.

6 Literaturverzeichnis

Aagaard-Tillery K, Nuthalapaty F, Ramse P, Ramin K. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. Am J of Perinatology 2005; 22:287-297.

Ambalavanan N, Baibergenova A, Carlo WA. Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis. J Pediatr 2006;148(4):438-444.

American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: management of preterm labor. Obstet Gynecol 2012;119(6): 1308-1317.

AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2014 16/1 - Geburtshilfe. <https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html> aufgerufen am 28.02.2016.

AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2014 NEO – Neonatologie, Qualitätsindikatoren. Erstellt am: 19.05.2015 - 24/2015020001.

AWMF-Leitlinie. S1-Leitlinie 015-029. Empfehlungen beim Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Stand: 01.06.2006 (in Überarbeitung), gültig bis 30.06.2011, Update der Leitlinie wird in 015-025 "Prävention und Therapie der drohenden Frühgeburt" überführt.

AWMF S1-Leitlinie 087-001: Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland aktueller Stand:05/2015.

AWMF Leitlinie S2k 024/019: Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit, aktuelle Version von 04/2014.

AWMF Leitlinie 2k 024/009 Leitlinie Nekrotisierende Enterokolitis (NEK), aktuelle Version von 01/2011.

Azria E, Anselem O, Schmitz T, Tsatsaris V, Senat MV, Goffinet F. Comparison of perinatal outcome after pre-viable preterm prelabour rupture of membranes in two centres with different rates of termination of pregnancy. BJOG. 2012 Mar;119(4):449-457.

Bartmann, P. Neurologische Erkrankungen des Neugeborenen in Pädiatrie, Duale Reihe, Sitzmann FC (Hrsg.) Thieme Verlag, Stuttgart 2007.

Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1):313-8.

Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, Van den Anker JN, Meisner C, Engel C, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; NEUROSIS Trial Group. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1497-506. doi: 10.1056/NEJMoa1501917.

Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, Poole WK, Jobe AH, Wright LL, Higgins RD. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):e680-e687.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-2172.

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

Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:937-939.

British Association of Perinatal Medicine: Optimal Arrangements for Neonatal Intensive Care Units in the UK including guidance on their Medical Staffing - A framework for practice.

<http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/Optimal%20size%20of%20NICUs%20final%20June%202014.pdf>

Chauleur C, Rochigneux S, Seffert P, Chene G, Billiemaz K, Collet F. Neonatal outcomes and four-year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(7):801-6. doi: 10.1080/00016340902971433.

Chen F, Dudenhausen J. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol*, 2008 Apr, 25 (4), 243-246.

Chen F, Dudenhausen J. Untersuchungsmethoden zum Nachweis des vorzeitigen Blasensprungs. *Frauenarzt* 2010, 51 (5) 418-420.

Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111(2): 339-345.

Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 103(8): 1130-1134.

Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jan;208(1):42.e1-42.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877. Epub 2012 Nov 15.

Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int JEpidemiol* 2010;39: i134-i143.

Deutsch A, Deutsch E, Totten C, Downes K, Haubner L, Belogolovkin V. Maternal and neonatal outcomes based on the gestational age of midtrimester preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Dec;23:1429-1434.

Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, Lewi L, Deprest JA. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Dec;195:1512-1520.

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

Dudenhausen JW, Friese K, Kirschner W. Präkonzeptionelle Gesundheitsberatung und Beratung zur Wahl der Geburtsklinik als weitere Instrumente zur Verringerung von Frühgeburten. *Z Geburtsh Neonatol* 2007; 211:142-146.

Egarter C. Der frühe vorzeitige Blasensprung, *Der Gynäkologe*, August 2001, Volume 34, Issue 8, 732-738.

Egarter C.: Management des vorzeitigen Blasensprungs in Kainer, F (Hrsg.): *Facharzt Geburtsmedizin*, Elsevier GmbH, München, 1. Auflage 2006.

EURO-PERISTAT Project: European Perinatal Health Report 2008.
www.europeristat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html.

Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008 May;93:F207-211.

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

Friese K, Plath C, Briese V (Hrsg.). Frühgeburt und das Frühgeborene, Eine interdisziplinäre Aufgabe, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000.

Friese K, Mylonas I. Vorzeitiger Blasensprung S. 585-594, in: Infektionskrankheiten der Schwangeren und des Neugeborenen, Friese K, Mylonas I, Schulze, A (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2013, 3. Auflage.

Geary C, Whitsett J. Inhaled nitric oxide for oligohydramnios-induced pulmonary hypoplasia: a report of two cases and review of the literature. J Perinatol 2002;22:82-85.

Genzel-Boroviczeny O, Hempelman J, Zoppelli L, Martinez A. Predictive value of the 1-min Apgar score for survival at 23-26 weeks gestational age. Acta Paediatr 2010;99:1790-1794.

Gingelmaier A, Genzel-Boroviczeny O. Amnioninfektionssyndrom S. 595-602, in: Infektionskrankheiten der Schwangeren und des Neugeborenen, Friese K, Mylonas I, Schulze, A (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2013, 3. Auflage.

Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet, 2008, 371, 75-84.

Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, Samueloff A. Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limits. J Perinatol. 2003 Apr-May;23(3):235-9.

Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Rapid detection of insulin-like growth factor-binding protein-1 and foetal fibronectin in cervico-vaginal secretions to diagnose premature membrane rupture. Ann Clin Biochem 1999, 36, 388-390.

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

van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen R, Groenewout M, van Pampus MG, Mantel GD, Bloemenkamp KWM, van Wijngaarden WJ, Sikkema M. PPRMEXIL trial group: Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001208. doi:10.1371/journal.pmed.1001208 PMID:22545024.

Hanke K, Hartz A, Manz M, Bendiks M, Heitmann F, Orlikowsky T, Müller A, Olbertz D, Kühn T, Siegel J, von der Wense A, Wieg C, Kribs A, Stein A, Pagel J, Herting E, Göpel W, Härtel C; German Neonatal Network (GNN): Preterm prelabor rupture of membranes and outcome of very-low-birth-weight infants in the German Neonatal Network. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0122564. doi: 10.1371/journal.pone.0122564. eCollection 2015.

Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012; 97:F8-F17.

Heep A, Behrends D, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 501-504.

Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112(5): 1016-1020.

Herbst A, Källén K. Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(1): 25-29.

van der Heyden JL, Van Kuijk SMJ, van der Ham DP. Subsequent pregnancy after preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation. *AJP Rep* 2013;3:113-8.

Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ. NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115(3):696-703.

Högberg U, Håkansson S, Serenius F, Holmgren PA. Extermly preterm cesarean delivery: a clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1442-7.

Holmgren PA, Olofsson JI. Preterm premature rupture of membranes and the associated risk for placental abruption. Inverse correlation to gestational length. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(8):743-7.

Hübler A, Dawczynski J. Retinopathia praematurorum in Neonatologie, Die Medizin des Früh- und Neugeborenen, Jorch, G, Hübler, A, (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart, 2015.

Hüseman D, Metze B, Walch E, Bühner C. Laboratory markers of perinatal acidosis are poor predictors of neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2011;87:677-81.

Jandek C. Neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226:911-920.

Jobe A. Effects of Chorioamnionitis on the Fetal Lung. *Clin Perinatol*. 2012; 39(3):441-457. doi:10.1016/j.clp.2012.06.010.

Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8): CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub2.

Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Sep;175(3 Pt 1):675-81.

Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001, 28(4):761-785.

King JF, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002; 4: CD000246.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-525.

Lim JC, Golden JM, Kord H. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2015 31:509-518.

Linehan LA, Walsh J, Morris A, Morries A, Kenny L, O`Donoghue K, Dempsey E, Russel N. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:25.

Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):308.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.030. Epub 2014 May 22.

Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114:29-37.

Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births. final data for 2013. In: *National Vital Statistics Reports*. Vol 64. no 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR. 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;278:989-95.

Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;50(2):487-96. Review.

Mercer BM. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:65-72.

Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K, Ishikawa K. Aggressive intervention of preivable preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Aug;91(8):923-9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01432.x. Epub 2012 Jun 15.

Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:390-6.

Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA; PPRoMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPRoMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Nov 9. pii: S0140-6736(15)00724-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2.

Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007 Apr;131:163-168.

Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2005;32:571-600.

Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323(26):1793-1799.

Ohlsson A, Fong K, Rose T, Hannah M, Black D, Heyman Z, Gonen R. Prenatal ultrasonic prediction of autopsy-proven pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol* 1992;9:334-7.

Ohyama M, Itani Y, Yamanak M. Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis. *Hum Pathol* 2002;33:183-190.

Osada H, Kaku K, Masuda K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Quantitative and qualitative evaluations of fetal lung with MR imaging. *Radiology* 2004;231:887-892.

De Paepe M, Friedman R, Gundogan F, Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr Pulmonol* Nov 2005;40(5):445-8.

Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. *2013 Adv Pediatr* 60:263-279.

Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extermly Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016;33:318-328.

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

Petrinin D. Immunochemical identification of organ specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid, *Akush Ginekol (Mosk)* 1(1977) 64-65.

Plath C. Prinzipien der Ernährung Frühgeborener in Frühgeburt und das Frühgeborene, Eine interdisziplinäre Aufgabe, Friese K, Plath C, Briese, V (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000.

Poets CF. Die bronchopulmonale Dysplasie in Frühgeburt und das Frühgeborene, Eine interdisziplinäre Aufgabe, Friese K, Plath C, Briese, V (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000.

Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, Rotky-Fast C, Bader AA, Haas J, Lang U. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Jun;101(3):264-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.007. Epub 2008 Mar 4.

Rath W. Tokolyse- aktueller Stand. *Frauenarzt* 2006: 528-541.

Robel-Tillig E. Perinatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen in Neonatologie, Die Medizin des Früh- und Neugeborenen, Jorch G, Hübler A, (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart, 2015.

Roberts D, Vause S, Martin. Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:490-9.

Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonat Med* 2006;11:317-26

Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007a;25:21-39.

Roos R. Bakterielle Infektionen des Neugeborenen in Pädiatrie, Duale Reihe, Sitzmann FC (Hrsg.) Thieme Verlag, Stuttgart 2007.

Rupprecht KW. Retinopathia praematurorum, Kinderophthalmologie in Pädiatrie, Duale Reihe, Sitzmann FC (Hrsg.) Thieme Verlag, Stuttgart 2007.

Rutanen EM, Kärkkäinen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1996; 253:91-101.

Rutanen EM. Comment on: 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 *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 May; 25(5): 546-549. Published online 2011 Nov 25. doi: 10.3109/14767058.2011.633669.

Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, Vohr BR, Carlo WA, Shankaran S, Walsh MC, Tyson JE, Cotten CM, Smith PB, Murray JC, Colaizy TT, Brumbaugh JE, Higgins RD. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015; 372(19):1801-1811.

Sabogal JC, Becker E. Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2004;23:347-52.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:102-13.

Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 227-36. doi: 10.3238/arztebl.2013.0227.

Seelbach-Goebel. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome, *Gebfra* 2013;73(12):1218-1227.

Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS, Whitfield MF. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Pre-terms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289(9):1124-1129.

Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, Bairam A, Solimano A, Arnon S, Sauve RS. Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Investigators; Caffeine for Apnea of Prematurity CAP Trial Investigators. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):982-6.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.067.

Sharma R, Tepas JJ, III, Hudak ML, Pieper P, Teng RJ, Raja S, Sharma M. Neonatal gut injury and infection rate: impact of surgical debridement on outcome. *Pediatr Surg Int* 2005;21(12):977-82.

Shaw, GM, O`Brodovich. Progress in understanding the genetics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013 Apr; 37(2): 85-93. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.004.

Shucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol*. 1996;20:389-400.

Singh K, Mercer B. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):344-50.

Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-5.

Speer CP. Lungenkrankheiten Früh- und Neugeborener, in *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, Lentze, MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.), 2. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg 2003.

Speer CP. Hirnblutungen, periventriculäre Leukomalazie in Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg.), 2. Auflage Thieme Verlag Stuttgart 2010.

Subtil D, Truffert P, Lucot JP, Massoni P, Dufour P, Puech F. Managing premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:642-9.

Van Teeffelen S, Pajkr E, Willekes C, Van Kuijk SMJ, Mol BWJ. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD009952.

Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262-284.

Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112:759-63.

Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Mariani S, Cavallone M, Arosio P. Amnioinfusion for prevention of pulmonary hypoplasia in second-trimester rupture of membranes. *Amer J Perinatol* 1997;14:325-329.

Vermillion ST, Kooba AM, Soper DE. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:271-276.

Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal Corticosteroids after preterm premature Rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):337-43. doi: 10.1097/GRF.0b013e318217d85b. Review.

Wagner P, Sonek J, Mayr S, Abele H, Goelz R, Hoopmann M, Kagan KO. Outcome of pregnancies with spontaneous PPROM before 24 + 0 weeks' gestation. *Eur J Obst Gynecol* 203 (2016) 121-126.

Waters TP, Mercer BM: Preterm PROM. Prediction, Prevention, Principles. *Clin Obstet Gynecol* 2011, 54,2, 307-312.

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

Welzing L, Bagci S, Abramian A, Bartmann P, Berg C, Mueller A. CPAP combined with inhaled nitric oxide for treatment of lung hypoplasia and persistent foetal circulation due to prolonged PPROM. *Early Hum Dev* 2011 Jan;87:17-20.

Wenstrom KD. Pulmonary hypoplasia and deformations related to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:397-408.

Williams O, Hutchings G, Debieve F, Debauche C. Contemporary neonatal outcome following rupture of membranes prior to 25 weeks with prolonged oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2009 May;85:273-277.

Williams O, Michel B, Hutchings G, Debauche C, Hubinont C. Two-year neonatal outcome following PPROM prior to 25 weeks with a prolonged period of oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2012 Aug;88:657-661.

Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1638-44.

Wong LF, Holmgren CM, Silver RM, Varner MW, Manuck TA. Outcomes of expectantly managed pregnancies with multiple gestations and preterm premature rupture of membranes prior to 26 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;212(2):215.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.005. Epub 2014 Sep 16.

Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000 May;90:67-71.

Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol* 2001 Dec;28:849-860

Yoshimura S, Masuzaki H. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:477-83.

Zanardo V, Vedovato S, Cosmi E, Litta P, Cavallin F, Trevisanuto D, Chiarelli S. Preterm premature rupture of membranes, chorioamnion inflammatory scores and neonatal respiratory outcome. *BJOG* 2010;117:94-98.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überlebensraten nach SSW für Extremfrühgeborene modifiziert nach Patel 2016 (Ref).....	4
Abb. 2: Die Entstehung der bronchopulmonalen Dysplasie modifiziert nach Poets, 2000.....	11
Abb. 3: Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung nach AWMF Leitlinie 015/029.....	21
Abb. 4: Schematische Darstellung der 101 Fälle mit PPRM vor der 24 + 0 SSW	34
Abb. 5: Vergleich mütterliches Alter der Gruppen TOP und EXSPEKT.....	36
Abb. 6: Vergleich der Anzahl der Schwangerschaften der Gruppen TOP und EXSPEKT	37
Abb. 7: Vergleich der Anzahl der vorherigen Geburten der Gruppen TOP und EXSPEKT.....	38
Abb. 8: Vergleich GA bei PPRM der Gruppen TOP und EXSPEKT	39
Abb. 9: Auftreten des PPRM vor oder nach der 20 + 0 SSW bei TOP und EXSPEKT	40
Abb. 10: Vorliegen eines Oligohydramnions in den Gruppen TOP und EXSPEKT	42
Abb. 11: Outcome exspektatives Management.....	43
Abb. 12: Zeitpunkt des PPRM und Latenzzeit	45
Abb. 13: Verteilung auf die Geburten auf die abgeschlossenen SSW.....	54
Abb. 14: Kumulative Darstellung der Geburten bezogen auf das Gestationsalter	54
Abb. 15: Vergleich medianes Geburtsgewicht nach Geschlecht	55
Abb. 16: Verteilung der Neugeborenen auf Gewichtsklassen	56
Abb. 17: Kumulative Verteilung der Neugeborenen über die Gewichtsklassen.....	56
Abb. 18: Übersicht neonatale Morbidität und Mortalität.....	59
Abb. 19: Kinder mit oder ohne schwere Komplikationen - Alter der Mütter	61

Abb. 20: GA bei PPROM mit und ohne schwere Komplikationen.....	62
Abb. 21: Vergleich der LZ mit und ohne schwere Komplikationen postnatal....	63
Abb. 22: Vergleich GA bei Entbindung mit und ohne schwere Komplikationen postnatal	64
Abb. 23: Vergleich GA bei Entbindung mit und ohne schwere Komplikationen postnatal	65
Abb. 24: Übersicht Outcome nach PPROM vor der 24 + 0 SSW	69

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadieneinteilung der ICH nach Papile.....	13
Tab. 2: Stadieneinteilung der ROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP).....	15
Tab. 3: Aktuelle Untersuchungen zum Thema PPRM vor der 24 + 0 SSW ...	24
Tab. 4: Verteilung der Fälle über den Untersuchungszeitraum	35
Tab. 5: Vergleich mütterliches Alter der Gruppen TOP und EXSPEKT.....	36
Tab. 6: Vergleich GA bei PPRM der Gruppen TOP und EXSPEKT	38
Tab. 7: Auftreten des PPRM vor oder nach der 20 + 0 SSW der Gruppen TOP und EXSPEKT	39
Tab. 8: Positive Anamnese für Frühgeburt oder Spätabort	40
Tab. 9: CRP und Leukozytenzahl bei PPRM bei den Gruppen TOP und EXSPEKT	41
Tab. 10: Vergleich Oligo- oder Anhydramnion bei den Gruppen TOP und EXSPEKT	41
Tab. 11: Signifikanz der Unterschiede zwischen TOP und EXSPEKT	42
Tab. 12: Mütterliches Alter bei Spätabort und Prolongation	44
Tab. 13: Gravität und Parität bei IUFT und Spätabort und erfolgreicher Prolongation	45
Tab. 14: Latenzzeit in Tagen bei Spätabort und IUFT und Prolongation.....	46
Tab. 15: Zeitpunkt PPRM in SSW	46
Tab. 16: CRP und Leukozytenzahl bei PPRM: Spätabort und IUFT und Prolongation	47
Tab. 17: Vergleich der Rate für Oligo/Anhydramnion bei erfolgreicher Prolongation und Spätabort.....	47
Tab. 18: Ergebnis der Regressionsanalysen zur Ermittlung von Kovariaten für die Prolongation über die 24 + 0 SSW [Wagner et al. 2016]	48
Tab. 19: CK-Länge bei Aufnahme und vor Entbindung.....	50
Tab. 20: Anzahl der Zyklen LRI.....	51
Tab. 21: Entbindungsindikationen	52

Tab. 22: Neonatales Outcome und Therapie [Wagner et al. 2016]	53
Tab. 23: APGAR-Score der Neugeborenen (n=40)	57
Tab. 24: Vergleich der Laborparameter mit und ohne schwere Komplikationen	66
Tab. 25: Vergleich Oligo- / Anhydramnion mit und ohne schwere Komplikationen	66
Tab. 26: Ergebnis der Regressionsanalysen zur Prädiktion einer Entlassung ohne schwere Komplikationen [Wagner et al. 2016]	68
Tab. 27: Vergleich der TOP-Raten	72
Tab. 28: Vergleich GA PPROM, GA Entbindung und perinatale Mortalität	74
Tab. 29: Vergleich der neonatalen Morbidität	75
Tab. 30: Vergleich der Sectiorate nach PPROM vor der 24 + 0 SSW	83

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan, Leitender Oberarzt Pränataldiagnostik, Herrn Dr. med. Philipp Wagner, Facharzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen und Herrn Dr. med. Rangmar Goelz, leitender Oberarzt und stellvertretender Ärztlicher Direktor der Neonatologie der Universitätskinderklinik Tübingen.

Die Datenermittlung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

10 Veröffentlichungen

Wagner Philipp, Sonek Jiri, Mayr Stefanie, Abele Harald, Goelz Rangmar,
Hoopmann Markus, Kagan Karl Oliver:

Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24 + 0 weeks'
gestation

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 203
(2016) 121-126

Mayr Stefanie, Wagner, Philipp, Abele Harald, Hoopmann Markus, Kagan Karl
Oliver

Poster beim 61. DGGG Kongress 2016 in Stuttgart

Outcome von Einlingsschwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung
(PPROM) vor der 24 + 0 Schwangerschaftswoche

Danksagung

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener und Frau Prof. Dr. med. Sara Yvonne Brucker für die Möglichkeit, diese Arbeit während meiner klinisch-wissenschaftlichen Tätigkeit an der Universitätsfrauenklinik Tübingen zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas, für die Anregungen bei der Anfertigung, die Beratung und Unterstützung bei der Datenauswertung, sowie für die sehr gute klinische Ausbildung während meiner Zeit als Assistenzärztin im Kreißsaal und auf der Risikoschwangerenstation.

Herrn PD Dr. med. Harald Abele danke ich für die erste Durchsicht des Manuskripts und auch für die geburtshilfliche theoretische und praktische Ausbildung der letzten Jahre.

Vielen Dank an Herrn Dr. Philipp Wagner für die Unterstützung, Anleitung bei der Datenermittlung, für die gemeinsame Publikationsmöglichkeit und die gute kollegiale Zusammenarbeit.

Bei Herrn Dr. Rangmar Goelz bedanke ich mich für die rasche Beantwortung von Fragen bezüglich der neonatalen Intensivtherapie und den Anregungen bezüglich des zu untersuchenden Outcomes. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Jörg Arand für die Einführung in das Programm Neodat bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Bernd für die große Unterstützung in allen Phasen der Erstellung der Dissertationsschrift und ganz besonders für die stetige Motivation und Geduld.