Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.P. Speer

Untersuchung der Wirkung von Surfactant auf das Atemnotsyndrom von Frühgeborenen in Gegenwart einer histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabine Dartsch

aus Würzburg

Würzburg, November **2015**

CC BY SA

Referent	Priv. Doz. Dr. Johannes Wirbelauer
Koreferent/Koreferentin:	Prof. Dr. Achim Wöckel
Dekan:	Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Vater

Dr. Wolfgang Dartsch

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1
   1.1 Epidemiologische Bedeutung der Frühgeburtlichkeit 1
      1.1.1 Definition der Frühgeburtlichkeit 1
      1.1.2 Besonderes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko des Frühgeborenen 2
   1.2 Pränatale Einflussfaktoren der neonatalen Morbidität 3
      1.2.1 Maternale Morbidität als Risikofaktor für eine Frühgeburtlichkeit 4
      1.2.2 Fetale Morbidität als Risikofaktor für eine Frühgeburtlichkeit 5
      1.2.3 Besondere Bedeutung der Chorioamnionitis für eine Früh-Geburtlichkeit 5
      1.2.4 Die pränatale Lungenreifeinduktion 8
   1.3 Die besondere Bedeutung des Atemnotsyndroms für das Frühgeborene 9
   1.4 Das Surfactantsystem 9
   1.5 Zielsetzung der eigenen Untersuchungen 10

2. Material und Methoden 11
   2.1 Charakteristik der Studie 11
   2.2 Definition der untersuchten Parameter 11
      2.2.1 Mütterliche Daten 11
      2.2.2 Kindliche Daten 13
      2.2.3 Beatmungsdaten der Frühgeborenen 14
      2.2.4 Outcome der Frühgeborenen 15
   2.3 Datenauswertung 18

3. Ergebnisse
   3.1 Anzahl der untersuchten Frühgeborenen und Verteilung in die unterschiedlichen Gruppen 20
   3.2 Maternale Ausgangsparameter 22
      3.2.1 Medikamentöse Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe) 22
      3.2.2 Vorzeitiger Blasensprung 23

3.2.3 Temperatur sub partu 25
3.2.4 Medikamentöse Tokolyse 27
3.2.5 Laborwerte zur Geburt 27
3.2.5.1 CRP 27
3.2.5.2 Leukozytenkonzentration 29
3.2.6 Mikrobiologische Keimnachweise im Vaginalabstrich 31
3.2.7 HELLP /Präeklampsie 33

3.3 Kindliche Ausgangsparameter 35
3.3.1 Gestationsalter 35
3.3.2 Geburtsgewicht 35
3.3.3 Gewichtsperzentile bei Geburt 36
3.3.4 SGA 37
3.3.5 Genus 38
3.3.6 Einling/Mehrling 38
3.3.7 Geburtsmodus 39
3.3.8 Nabelschnurarterien-pH 41
3.3.9 Laborwerte 41
3.3.9.1 Laborwerte 0-2h nach Geburt 41
3.3.9.2 Laborwerte 2-24h nach Geburt 43
3.3.9.3 Laborwerte 24-48h nach Geburt 46
3.3.10 Mikrobiologische Keimnachweise unmittelbar postnatal im äußeren Gehörgang, Magensaft, Trachealsekret oder Blut 48
3.3.10.1 Abstrich aus den äußeren Gehörgang 48
3.3.10.2 Trachealsekret 51
3.3.10.3 Magensaft 53
3.3.10.4 Blutkultur 55
3.4 Beatmung/Surfactant 56
3.4.1 RDS-Grad 56
3.4.2 Surfactant-Gaben 58
3.4.3 Beatmungsdauer 59

3.4.4 Beatmungsparameter sowie Sauerstoffbedarf nach Erhalt von Surfactant 60
3.4.4.1 Absolute Reduktion des Beatmungsdrucks (Pinsp) in mbar nach Substitution von Surfactant 60
3.4.4.2 Prozentuale Reduktion des Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant 64
3.4.4.3 Absolute Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant 68
3.4.4.4 Prozentuale Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant 71
3.5 Outcomeparameter 74
3.5.1 Mortalität 74
3.5.2 BPD (bronchopulmonale Dysplasie) 74
3.5.3 ROP (engl. *retinopathy of prematurity*) 76
3.5.4 IVH (intraventrikuläre Hämorrhagie) 78
3.5.5 NEC (nekrotisierende Enterokolitis) 80
3.5.6 PDA (persistierender Ductus arteriosus Botalli) 80

4. Diskussion 82

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung 87

6. Literaturverzeichnis 90

Abkürzungen

BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	engl. *continous positive airway pressure*
CRP	C-reaktives Protein
$Fi0_2$	inspiratorische Sauerstofffraktion
Genus	Geschlecht
HELLP	engl. Haemolysis (Hämolyse), elevated liver enzyme levels (erhöhte Leberenzyme), low platelet count (niedrige Thrombozytenzahlen)
HFOV	Hochfrequenzoszillations-Ventilation
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
Pinsp	inspiratorischer Beatmungsdruck
PPROM	engl. *preterm premature rupture of membranes* (vorzeitiger Blasensprung)
RDS	engl. *respiratory distress syndrome* (Atemnotsyndrom)
ROP	engl. *retinopathy of prematurity* (Retinopathia praematurorum)
Sectio	Sectio caesarea
SGA	engl. *small for gestational age* (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)
SSW	Schwangerschaftswoche
STABW	Standardabweichung
VBS	vorzeitiger Blasensprung

1. Einleitung

1.1 Epidemiologische Bedeutung der Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definition der Frühgeburtlichkeit

Mit einer Frühgeburt, d.h. der Geburt vor Ablauf von 37 Wochen *post menstruationem,* enden 5-13 % aller Schwangerschaften in industrialisierten Ländern mit einer weltweit steigenden Inzidenz (1-4). In den USA beispielsweise ist der Anteil von 1981 bis 2005 von 9,5 % auf 12,7 % gestiegen (3). Eine besondere Relevanz erfährt die Frühgeburtlichkeit dadurch, dass sie mit rund 75 % die Haupttodesursache in der Neonatalperiode ist und nach der Pneumonie die zweithäufigste Todesursache für Kinder unter fünf Jahren darstellt (1, 5, 6).
Daneben ist mit der Frühgeburtlichkeit nicht nur eine erhöhte Sterblichkeit assoziiert, sondern es besteht zusätzlich auch das Risiko sowohl für eine frühpostnatale als auch eine langfristige Morbidität (7, 8).

Das von Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht dominierte Risikoprofil resultiert in der folgenden Gruppenbeschreibung Frühgeborener:

A) Gestationsalter bei Geburt (Schwangerschaftswoche post menstruationem, SSW):

- Frühgeborene < 27+1 SSW (engl. *extreme preterm)* mit einem Anteil von 5 % an der Gesamtzahl aller Frühgeborenen,
- Frühgeborene zwischen der 27+1 und 31+0 SSW (engl. severe *preterm*) mit einem Anteil von 15 % an der Gesamtzahl aller Frühgeborenen
- Frühgeborene zwischen 31+1 und 33+0 SSW (engl. *moderate preterm*) mit einem Anteil von 20 % an der Gesamtzahl aller Frühgeborenen
- Frühgeborene zwischen 33+1 und 36+6 SSW (engl. *near term*) mit einem Anteil von 60-70 % an der Gesamtzahl aller Frühgeborenen (1).

B) Geburtsgewicht:

- Geburtsgewicht < 2.500g (engl. *low birth weight infant,* LBWI)
- Geburtsgewicht < 1.500g (engl. *very low birth weight infant*, VLBWI) und
- Geburtsgewicht < 1.000g (engl. *extremely low birth weight infant*, ELBWI).

C) Korrelation Geburtsgewicht mit dem Gestationsalter:

- Geburtsgewicht < 10. Perzentile (hypotrophe Frühgeborene; engl. *small for gestational age,* SGA)
- Geburtsgewicht zwischen der 10.-90. Perzentile (eutrophe Frühgeborene) und
- Geburtsgewicht > 90. Perzentile (hypertrophe Frühgeborene, engl. *large for gestational age*, LGA).

1.1.2 Besonderes Morbiditäts- und Letalitätsrisiko des Frühgeborenen

Die Grenze der Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen (definiert als das Gestationsalter, in dem 50 % der Frühgeborenen überleben) ist in den letzten Jahrzehnten auf unter 24 SSW gefallen (9). Dieser bedeutsame Behandlungsfortschritt wird insbesondere auf die Einführung der pränatalen Lungenreifebehandlung mit Kortikosteroiden, den Einsatz von Surfactant zur Behandlung des Atemnotsyndroms und die über die Zeit veränderten Beatmungsstrategien zurückgeführt.

Ungeachtet dieser bedeutsamen Behandlungsfortschritte in der Versorgung von Frühgeborenen haben diese im Vergleich zu reifen Neugeborenen jedoch weiterhin ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und auch Letalitätsrisiko (10).
Viele Studien - unter anderem die von McCormick et al. (7)- zeigten, dass besonders Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g bzw. unter 1.000g (VLBWI bzw. ELBWI) sowohl das höchste Risiko einer frühpostnatalen und auch langfristigen Morbidität, als auch die vergleichsweise höchste Letalitätrate haben.

Diese Beobachtungen bestätigen auch Zahlen der Bayerischen Perinatalerhebung. So kamen im Jahr 2009 in Bayern insgesamt 101.769 Neugeborene zur Welt. Unter diesen befanden sich – entsprechend einer Rate von 0,98 % aller Lebendgeborenen - 996 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.500g (VLBI). Diese Gruppe war einerseits für 7,03 % aller Fälle der in einer Kinderklinik stationär behandelten Neugeborenen verantwortlich, andererseits traten aber 67,60 % aller neonatalen Todesfälle in dieser Gruppe Frühgeborener auf.

Ursächlich dafür ist die natürliche Unreife des gesamten Organismus, insbesondere die der Lunge und des Gehirns (11, 12).
Die anatomische und physiologische Unreife der Lungenentwicklung führt durch einen primären Surfactantmangel zu dem erhöhten Risiko eines Atemnotsyndroms (engl. *respiratory distress syndrome*, RDS) und möglichen Folgeerkrankungen wie Pneumothorax, pulmonal-interstitielles Emphysem oder auch bronchopulmonaler Dysplasie.
Die Unreife des Gehirns mit einer gefäßreichen germinalen Matrix und einer noch unzureichenden vaskulären Autoregulation ist hingegen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten intraventrikulärer Blutungen (IVH) oder periventrikulärer Leukomalazie (PVL) assoziiert. Spätfolgen für das sich entwickelnde Frühgeborene können dann Beeinträchtigungen in der neurokognitiven Entwicklung wie eine mentale Retardierung oder eine Cerebralparese sein. Neben Lunge und Gehirn sind Spätkomplikationen, in der Regel in geringerem Umfang, im Bereich des Gastrointestinaltraktes sowie des Seh- und Hörvermögens zu nennen (10, 13).

1.2 Pränatale Einflussfaktoren der neonatalen Morbidität

Es sind sowohl eine Vielzahl von maternalen als auch fetalen Erkrankungen mit der Entstehung einer Frühgeburtlichkeit und der damit verbundenen neonatalen Morbidität assoziiert.
Entwickelt sich eine Pathologie in einer bestehenden Schwangerschaft kann dies dazu führen, dass eine vorzeitige Geburt spontan in Gang kommt (vorzeitige Wehentätigkeit)

oder aber die Geburt zum Schutz von Mutter oder Kind frühzeitig eingeleitet werden muss. Unterschieden wird die Frühgeburtlichkeit also in eine spontan zustandekommende und in eine induzierte vorzeitige Geburt. Der Anteil spontan zustandekommender Geburten an der Gesamtzahl von Frühgeburten beträgt etwa 65-70 % (1). Im Gegensatz dazu ist der Anteil von induzierten Frühgeburten nur etwa halb so groß (30-35 % aller Frühgeburten) (1).

Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen pränatalen Einflussfaktoren, welche zu einer spontan zustandekommenden oder einer induzierten vorzeitigen Geburt führen, im Speziellen eingegangen.

1.2.1 Maternale Morbidität als Risikofaktor für eine Frühgeburtlichkeit

Während die Präeklampsie bzw. die Eklampsie der häufigste Grund für die induzierte vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft ist, kann in der überwiegenden Zahl der Fälle einer spontan zustandekommenden Frühgeburt eine mit klinischen, laborchemischen oder auch histologischen Zeichen einer Inflammation einhergehende Chorioamnionitis identifiziert werden (8, 14-16).

Als zusätzliche ethnische, sozioökonomische sowie demographische Risikofaktoren sowohl für induzierte als auch für spontan zustandekommende Frühgeburtlichkeit konnten identifiziert werden (1, 8, 17):

- Mehrlingsschwangerschaften. So sind 15-20 % aller Frühgeborenen Mehrlinge, obwohl Mehrlinge nur einen Anteil von 2-3 % an der Gesamtzahl aller Neugeborenen ausmachen. Die uterine Überdehnung wird als Auslöser der Frühgeburtlichkeit angenommen.
- Vorausgegangene Frühgeburt. Das Risiko, erneut ein Frühgeborenes zu gebären, ist um das 2,5-fache erhöht (18)
- Rasche Geburtenfolge
- Sehr niedriges bzw. sehr hohes maternales Alter
- Niedriger sozioökonomischer Status

- Niedriger Ausbildungsstand
- Rauchen
- Niedriger BMI (engl. *body mass index*)
- Eine durch Reproduktionstechniken zustande gekommene Schwangerschaft.

1.2.2 Fetale Morbidität als Risikofaktor für eine Frühgeburtlichkeit

Die intrauterine Wachstumsretardierung (engl. *intrauterine growth retardation*, IUGR) ist die häufigste fetale Pathologie, die zu einer vorzeitigen Beendigung einer Schwangerschaft führt (17). Überwiegt das Risiko der für den Feten als ungünstig anzusehenden intrauterinen Umgebung die bereits beschriebenen Risiken der Frühgeburtlichkeit, so wird die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft angestrebt.
Die häufigste Ursache hierfür ist die plazentare Minderversorgung des Feten mit konsekutiv ausbleibendem positivem Intervallwachstum. Gründe für diese plazentare Minderversorgung des Feten sind einerseits maternale Vorerkrankungen oder auch Medikamenten- bzw Drogeneinnahme während der Schwangerschaft und andererseits primär plazentare Pathologien wie beispielsweise Ischämien oder Blutungen (17). Weitere Ursachen der intrauterinen Wachstumsretardierung sind in der Schwangerschaft erworbene Infektionen u.a. mit dem Zytomegalie-Virus, Treponema pallidum, Rötelnvirus sowie chromosomale Aberrationen oder syndromale Erkrankungen des Feten.

1.2.3 Besondere Bedeutung der Chorioamnionitis für eine Frühgeburtlichkeit

Als Chorioamnionitis bezeichnet man eine Inflammationsreaktion der Eihäute, der Plazenta und des Fruchtwassers auf eine mikrobielle Invasion der Fruchthöhle. Diese stellt den bedeutsamsten, nachweisbaren Grund für Frühgeburtlichkeit dar (8, 14, 15). Es konnte gezeigt werden, dass etwa 40 % aller Frühgeborenen < 32 SSW einer Chorioamnionitis ausgesetzt waren (19-21). Je früher in der Schwangerschaft Frühgeburtsbestrebungen zu beobachten sind, desto höher ist die Prävalenz einer Chorioamnionitis (20-23). So war in mehreren Studien bei nahezu allen Frühgeborenen,

die in der 21.-24. SSW spontan geboren wurden eine histologische Chorioamnionitis nachweisbar, während dies bei Frühgeborenen der 35.-36. SSW nur in 10 % der untersuchten Plazenten gelang (22, 23).

Es werden zahlreiche Wege, auf denen die Erreger in die Fruchthöhle gelangen können, diskutiert. Neben aufsteigenden Infektionen aus dem Geburtskanal (vorzeitiger Blasensprung und damit Wegfall der natürlichen Barriere) ist eine hämatogene Aussaat über die Plazenta, eine retrograde Infektion über die Tuben, die Anwesenheit von Bakterien im Uterus zum Zeitpunkt der Konzeption oder aber eine Besiedlung von Spermien mit mikrobiellen Erregern denkbar (15, 24). Nur etwa 5 % aller bekannten Bakterien lassen sich auf konventionellen Kulturen anzüchten. Die Dunkelziffer an einer zwar vorliegenden, aber nicht nachgewiesenen mikrobiellen Besiedlung der Fruchthöhle könnte daher deutlich höher liegen (15, 16, 25). Dies betrifft in besonderem Maße den am häufigsten bei einer Chorioamnionitis in der Fruchthöhle nachgewiesenen Mikroorganismus Ureaplasma urealyticum. Dieser ist in kulturellen Standardmedien nahezu gar nicht anzüchtbar und bedarf daher der gezielten Suche unter Verwendung von Spezialmedien (24, 26-29).

Klinisch verläuft eine Chorioamnionitis, aufgrund der meist niedrigen Virulenz der häufigsten, mit einer Chorioamnionits assoziierten Pathogene, häufig stumm (30-33). Sie wird erst in der histologischen Aufarbeitung von Eihäuten und Plazenten – dem Goldstandard des Nachweises einer Chorioamnionitis - diagnostiziert (19, 31, 32, 34, 35). Die Entzündungsreaktion auf die bakteriellen, viralen oder selten auch fungalen Erreger kann sowohl gemischt mütterlich/fetales Gewebe (choriodecidualer Raum) als auch ausschließlich fetale Strukturen (Eihäute, Fruchtwasser, Nabelschnur) einbeziehen (30). Je nach Stadium und Grad der Inflammationsreaktion ist eine unterschiedlich ausgeprägte polymorphzellige Infiltration des betroffenen Gewebes nachweisbar (36).

Neben der beweisenden histologischen Untersuchung der Plazenta, bieten Nachweise von Pathogenen durch positive mikrobiologische Kulturen/PCR bzw. Nachweise erhöhter Cytokinkonzentrationen im Fruchtwasser biochemische Hinweise auf eine Infektion der Fruchthöhle (37-39).

Wird eine Chorioamnionitis doch klinisch apparent, so präsentiert sie sich in unterschiedlicher Ausprägung mit mütterlichem Fieber (Temperatur > 38,0°C), Tachykardie, Leukozytose (Leukozyten > 15.000/µl), erhöhten Werten für das C-reaktive Protein, fötidem vaginalen Ausfluss und/oder fetaler Tachykardie.

Die Reaktion des Feten auf eine intrauterine Infektion erfolgt über das angeborene Immunsystem (40). Mikrobielle Erreger, die in den choriodecidualen Raum eindringen, setzen Exo- und Endotoxine frei, welche von toll-like-Rezeptoren an der Oberfläche von Leukozyten sowie von dendritischen, epithelialen und trophoblastischen Zellen erkannt werden (41, 42). Die Folge ist eine Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren, welche wiederum Zyto- und Chemokine wie IL-6, IL-1 alpha, IL-1beta, IL-8 und TNF-alpha freisetzen. Diese Zyto- und Chemokine führen zum einen zu einer Freisetzung von Prostaglandinen, welche die Kontraktilität des Uterus stimulieren, und zum anderen zu einer Freisetzung von Metalloproteasen, welche über den Abbau der extrazellulären Matrix der fetalen Eihäute einen vorzeitigen Blasensprung hervorrufen können (PPROM) (1, 15, 17). PPROM (engl. *preterm premature rupture of the membranes)* bezeichnet einen Blasensprung, welcher bei Schwangerschaften vor dem Ende von 37 vollendeten Gestationswochen und mindestens 1 Stunde vor Einsetzen der Wehen auftritt. Etwa 25-30 % aller Frühgeburten geht ein vorzeitiger Blasensprung voraus (1).

Neben dem häufigsten Auslöser einer spontan zustandekommenden Frühgeburtlichkeit stellt die Chorioamnionitis auch durch direkte Organveränderungen ein Risiko für das Frühgeborene dar. Dabei stellen – wie auch schon bei dem Risiko der Frühgeburtlichkeit an sich – die Lunge und das Gehirn die Hauptzielorgane mit den bereits beschriebenen Spätfolgen dar (43, 44).

1.2.4 Die pränatale Lungenreifeinduktion

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die histologische Chorioamnionitis - insbesondere die milden und moderaten Formen - den Schweregrad des Atemnotsyndroms (RDS) zu mindern vermag (20, 45-50). Dieser Effekt wird - wie in Tiermodellen nachgewiesen - auf einen vorzeitigen Reifungsprozess der sich entwickelnden Lunge nach einer pränatalen Entzündungsreaktion zurückgeführt (33, 51). So konnte beispielsweise von Taniguchi et al. bei histologischer Chorioamnionitis eine erhöhte IL-1 beta Produktion der Plazenta nachgewiesen werden, das zu einer erhöhten Produktion von Cortisol und damit zu einer beschleunigten Lungenreifung führt (47, 52-54). Dieser Effekt der vorzeitigen Lungenreifung wird auch durch exogen zugeführte Steroide - wie der pränatalen Gabe von Betamethason – klinisch genutzt. In einer von Roberts et al. publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die antenatale Kortikosteroidtherapie bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem um 30 % verminderten Mortalitäts- und einem um rund 40 % verminderten RDS-Risiko assoziiert ist (55).

Obwohl die - zumindest mild bis moderate – histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis mit einem geringeren Schweregrad des Atemnotsyndroms assoziiert ist, führt diese Entzündungsreaktion auch zu einer strukturellen Entwicklungsstörung der Lunge. Diese erhöht die Anfälligkeit der Lunge des unreifen Frühgeborenen gegenüber postnatalen Verletzungen (z.B. durch die mechanische Beatmung) (33, 56). Im englischen Sprachgebrauch bezeichnet man diesen Vorgang als *multiple hit theory* (57). Die Folge dieser mehrzeitigen Verletzung der Lunge ist das in vielen Studien nachweisbare gehäufte Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) (58-63), der schwersten Form der chronischen pulmonalen Schädigung nach einer Chorioamnionitis des unreifen Frühgeborenen. Ist die Ausprägung der histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis allerdings zu schwer, konnte der positive Effekt auf die Lungenreifeinduktion und das in der Folge milder ausgeprägte Atemnotsyndrom in zahlreichen Studien nicht mehr nachgewiesen werden (64).

1.3 Die besondere Bedeutung des Atemnotsyndroms für das Frühgeborene

Das Atemnotsyndrom (engl. *respiratory distress syndrome*, RDS) ist maßgeblich für die frühpostnatale Morbidität und Mortalität verantwortlich (65). Je unreifer ein Frühgeborenes bei Geburt ist, desto höher ist die Inzidenz und der Schweregrad des RDS (66). Pathophysiologisch ist das RDS des Frühgeborenen auf einen primären Surfactantmangel der unreifen Lunge zurückzuführen (67, 68). Klinisch präsentieren sich Frühgeborene mit einem RDS mit Tachy- und/oder Dyspnoe, erhöhtem Sauerstoffbedarf und Zyanose sowie exspiratorischem Stöhnen (69).

1.4 Das Surfactantsystem

Surfactant („surface active agent“) ist eine oberflächenaktive Substanz der Lunge, welche sich zu 90 % aus Phospholipiden und zu 10 % aus Proteinen zusammensetzt. In der Lunge beginnen etwa ab der 20. SSW die Typ II-Pneumocyten Surfactant zu produzieren (70). In ausreichender Menge liegt Surfactant jedoch erst ab der 35. SSW vor. Insuffizientes bzw. nicht ausreichende Mengen an Surfactant führen zu einer reduzierten pulmonalen Compliance und einer erhöhten Oberflächenspannung an der Luft-Wasser-Grenzschicht (71, 72). Die Folge ist eine verminderte alveoläre Stabilität durch einen exspiratorischen Alveolenkollaps. Durch den Alveolenkollaps sinkt sowohl die am Gasaustausch teilnehmende Gesamtoberfläche als auch die alveolo-kapilläre Diffusionskapazität. Die Konsequenz ist eine Hypoxie sowie eine Hyperkapnie. In den 1960iger Jahren konnten Mary Allen Avery und Jerry Mead zeigen, dass ein primärer Surfactantmangel ursächlich in der Pathogenese des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen ist (72). Enhorning und Robertson waren die Ersten, die über den erfolgreichen Einsatz von natürlichem Surfactant in der Behandlung des Atemnotsyndroms bei frühgeborenen Hasen berichteten (73).

In den folgenden Jahrzehnten konnten zahlreiche große randomisierte, kontrollierte klinische Studien die Effektivität von exogen zugeführtem Surfactant beim Atemnotsyndrom der Frühgeborenen zeigen. Diese konnten einen Effekt auf die

Reduktion der Mortalität, eine rückläufige Inzidenz von *pulmonary air leaks* (Pneumothoraces, interstitielles Emphysem) und ein erniedrigtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung oder dem Tod im Alter von 28 Tagen zeigen (74, 75). Dabei war die Reduktion der Mortalität am deutlichsten bei Frühgeborenen unter 30 SSW oder einem Geburtsgewicht unter 1.250g (75). Doch obwohl die meisten Frühgeborenen mit nachgewiesenem RDS sehr gut auf die Applikation von Surfactant reagieren (engl. *good responder)*, gibt es auch Frühgeborene, die ein deutlich schlechteres Ansprechen und/oder einen frühen Rückfall zeigen (engl. *poor responder*) (76-79). In dieser Gruppe findet sich ein hoher Anteil von Frühgeborenen, die einer kongenitalen Infektion, einer schweren Chorioamnionitis, einer Pneumonie oder einer perinatalen Asphyxie ausgesetzt waren. Es wird daher vermutet, dass das klinische Bild des RDS des Frühgeborenen nicht nur als Resultat eines primären Surfactantmangels betrachtet werden kann. Vielmehr muss es sich bei einem RDS um ein deutlich komplexeres Geschehen handeln (79). So kann ein „niedriggradiger“ Entzündungsstimulus – wie beispielsweise eine mild bis moderate Chorioamnionitis - zu einer beschleunigten Reifung des Surfactant-Systems führen (im angloamerikanischen Sprachgebrauch *priming* der Lunge genannt), wohingegen ein höhergradiger Stimulus die unreifen Atemwege und/oder die alveolo-kapilläre Integrität schädigt. Als Konsequenz der Verletzung können Plasmaproteinen in die Atemwege eindringen und zu einer Inaktivierung und/oder Dysfunktion von Surfactant führen (79).

1.5 Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage des Einflusses einer histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis des unreifen Frühgeborenen < 32+0 SSW auf die klinische Wirksamkeit von exogen zugeführtem porcinen Surfactant beim Atemnotsyndrom des Frühgeborenen.

2. Material und Methoden

2.1 Charakteristik der Studie

Es wurden retrospektiv die Behandlungsunterlagen aller Mütter und deren Frühgeborener, die vor Vollendung von 32 Schwangerschaftswochen (< 32+0 SSW) zwischen dem 01.01.2007 und 31.12.2010 in der Universitätsfrauenklinik Würzburg geboren waren, gesichtet. Alle Frühgeborenen wurden nach der Geburt auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation im Perinatalzentrum (Perinatalzentrum der höchsten Versorgungsstufe) behandelt. Bei klinischer Indikation wurde die maschinelle Beatmung und / oder eine Surfactantsubstitution durchgeführt. Von einem Teil der Frühgeborenen waren die Plazenta, die Nabelschnur sowie die Eihäute zu einer histologischen Untersuchung dem Institut für Pathologie der Universität Würzburg zugeführt worden. All diese histologischen Präparate wurden für diese Untersuchung reevaluiert.

2.2 Definition der untersuchten Parameter

2.2.1 Mütterliche Daten

Die mütterlichen Daten wurden aus den klinischen Akten der Universitätsfrauenklinik Würzburg entnommen.

Erhoben wurden:

- Medikamentöse Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe):
  bei drohender Frühgeburt wurde gemäß der AWMF-Leitlinien nach Möglichkeit eine antenatale Kortikosteroid-Behandlung (12 mg Betamethason intramuskulär, Wiederholung 24 h später) durchgeführt (80).

Hierbei wurde bei der Datenerhebung unterschieden zwischen:

- keine: kein Erhalt von antenatalen Kortikosteroiden
- begonnen: einmalige Gabe von antenatalen Kortikosteroiden
- vollständig: zweimalige Gabe von antenatalen Kortikosteroiden
- wiederholt: mehr als zweimalige Gabe von antenatalen Kortikosteroiden.

- Blasensprung vor bzw. zur Geburt (in h):
  - Blasensprung vor Geburt (in h)
  - Blasensprung mehr als 12 h vor Geburt
- Temperatur sub partu (in °C):
  - Temperatur sub partu (in °C)
  - Temperatur > 38,0°C sub partu
- Laborchemische Entzündungswerte zur Geburt:
  - Gesamtzahl der Leukozyten (n/µl)
  - Leukozyten >15.000/µl
  - C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl)
- Medikamentöse Tokolyse (in h)
- Mikrobiologische Keimnachweise im Vaginalabstrich: die Untersuchungen wurden durch das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt.
- HELLP/Präeklampsie:

  Die Datenerhebung erfolgte gemäß den Empfehlungen der amerikanischen und australischen Fachgesellschaften sowie der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (81-85):

  - Präeklampsie: Gestationshypertonie (Blutdruckwerte > 140/90 mmHg) sowie Proteinurie (> 300 mg/24h nachgewiesen im 24-h-Sammelurin oder > 30mg/mmol Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin), die nach der abgeschlossenen 20. SSW aufgetreten sind
  - HELLP: Trias aus Hämolyse (hemolysis), pathologisch erhöhten Leberwerten (elevated liver enzymes) und einer Thrombozytopenie (low platelets, < 100.000/µl).

2.2.2 Kindliche Daten

Die kindlichen Daten wurden den klinischen Akten der Universitätskinderklinik Würzburg entnommen.

Erhoben wurden:

- Gestationsalter (SSW) in abgeschlossenen Tagen und Wochen
- Geburtsgewicht (in g)
- Gewichtsperzentile des Geburtsgewichts/SGA (engl *small for gestational age,* < 10. Perzentile)
- Genus (männlich/weiblich)
- Einling/Mehrling
- Geburtsmodus:
    - Spontangeburt
    - Sectio caesarea: -

      unterteilt in

      - primäre Sectio
      - sekundäre Sectio
      - Notsectio

- Nabelschnurarterien-pH
- Laborparameter jeweils

  - nach 0-2 h (postnatal)
  - nach 2-24 h (postnatal)
  - nach 24-48 h (postnatal)

    - Gesamtzahl der Leukozyten aus einer peripheren Vene (n/µl)
    - Gesamtzahl der Thrombozyten aus einer peripheren Vene (n/µl)
    - C-reaktives Protein (CRP) aus einer peripheren Vene (mg/dl)
- mikrobiologische Keimnachweise unmittelbar postnatal aus:
    - Abstrich aus dem äußeren Gehörgang (spätestens 1 h nach Geburt entnommen)
    - Magensaft (spätestens 1 h nach Geburt entnommen)

- Trachealsekret (wenn intubiert und beatmet)
- Blutkultur (wenn ein klinischer Verdacht auf eine neonatale bakterielle Infektion bestand)

Alle Untersuchungen wurden im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt.

Die nachgewiesenen Keime wurden den folgenden Gruppen zugeordnet:

- Keimgruppe 1: Enterobakterien (Enterobacter, E. coli, Klebsiellen, Proteus usw.)
- Keimgruppe 2: Hautkeime (Staphylokokken, Corynebakterien usw.)
- Keimgruppe 3: Vaginalflora
- Keimgruppe 4: Gruppe-B-Streptokokken (GBS)
- Keimgruppe 5: Ureaplasmen/Mykoplasmen
- Keimgruppe 6: Hefepilze
- Keimgruppe 7: Enterococcus faecalis, vergrünende Streptokokken
- Keimgruppe 8: Gardnerella vaginalis
- Keimgruppe 9: steril.

2.2.3 Beatmungsdaten der Frühgeborenen

Erhoben wurden:

- radiologischer Schweregrad des Atemnotsyndroms (engl *respiratory distress syndrome*, RDS):

  Die Befundung der Röntgen-Thoraces sowie die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade (Grad I-IV) gemäß internationaler Standards (86, 87) erfolgte durch einen pädiatrischen Radiologen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg.

Gradeinteilung:

- Grad I: feingranuläres Lungenmuster
- Grad II: Grad I + über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm
- Grad III: Grad II + Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
- Grad IV: „weiße“ Lunge.

- Häufigkeit der Gabe von Surfactant

  Die Indikation zur Intubation und Applikation von Surfactant wurde nach klinischen Kriterien durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Neonatologie gestellt. In allen Fällen wurde ein natürliches porcines Surfactantpräparat (Curosurf®) verwendet.

- Maximaler Beatmungsdruck (Pinsp) und Sauerstoffbedarf ($Fi0_2$)vor sowie die absolute und prozentuale Reduktion derselben 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 h nach Substitution von Surfactant

- Gesamtdauer der erforderlichen Beatmung (in d)

2.2.4 Outcome der Frühgeborenen:

Erhoben wurden:

- Mortalität

- bronchopulmonale Dysplasie (BPD):

  Eine BPD ist gemäß der NIH-Konsensuskonferenz definiert als ein Sauerstoffbedarf > 21 % über 28 Tage. Unterteilt wird sie in 3 Schweregrade gemäß der Lungenfunktion im postmenstruellen Alter von 36 SSW bzw. zum

Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung (12) :

- milde BPD: Fi02 21%,
- moderate BPD: Fi02 21-29 % und eine
- schwere BPD: Fi02: > 30% und/oder CPAP/Beatmung

- Retinopathia praematurorum (ROP)

  Alle Frühgeborenen wurden zum Ausschluss einer Retinopathia praematurorum durch einen Facharzt für Augenheilkunde der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg untersucht und bei entsprechender Indikation auch einer Lasertherapie zugeführt. Die Untersuchung erfolgte gemäß der AWMF-Leitlinien „Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen“ (10/2010).

  Eine Stadieneinteilung erfolgte gemäß internationaler Klassifikation (88-90) :

  - Stadium I (ROP I°): Demarkationslinie
  - Stadium II (ROP II°): prominente Leiste
  - Stadium III (ROP III°): Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen
  - Stadium IV (ROP IV°): Partielle Amotio retinae
  - Stadium V (ROP V°): Totale Amotio retinae.

- Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

  Alle Frühgeborenen wurden an Tag 1, 3, 5, 7, 14 und bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung in wöchentlichem Abstand sowie bei entsprechenden Befunden auch in kürzeren Abständen bettseitig transfontanellär schädelsonographisch durch Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin untersucht. Die Untersuchung erfolgte mittels des Sonographiegerätes ATL HDI 3000, Sektorschallkopf 7,5 MHz.

Die erhobenen Befunde folgen der Klassifizierung der IVH nach Deeg et al (91):

- Grad I: subependymale Blutung
- Grad II: Venrikeleinbruchsblutung < 50% des Ventrikellumens
- Grad III: Ventrikeleinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens
- GradIV: Ventrikeleinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens mit hämorrhagischer Infarzierung.

Bei der Entwicklung eines posthämorragischen Hydrocephalus wurde gemeinsam mit den Kollegen der pädiatrischen Neurochirurgie der Universität Würzburg im Einzelfall die Indikation zur Anlage eines Rickham-Reservoirs bzw zur Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts gestellt.

- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC): klinische und radiologische Diagnosestellung nach der modifizierten Stadieneinteilung nach Bell (92, 93).

- Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA):

  Alle Frühgeborenen wurden am 3. Lebenstag oder bei entsprechender Klinik (Systolikum bei der Auskultation, große Blutdruckamplitude, schlechtere Nahrungsverträglichkeit, ausgeprägte Sauerstoffsättigungsschwankungen) echokardiographisch durch einen Kinderkardiologen der Universitätskinderklinik Würzburg untersucht. Die Untersuchung erfolgte bettseitig mit dem Sonographiegrät ATL HDI 3000. Die Indikation zu einer medikamentösen Therapie mit Indomethacin wurde bei dem Nachweis eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli mit hämodynamischer Relevanz durch den untersuchenden Kinderkardiologen getroffen. War die medikamentöse Therapie erfolglos, erfolgte die Ligatur durch Kardiochirurgen der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg. Der Eingriff erfolgte auf der neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Würzburg.

2.3 Datenauswertung

Befundung der eingesandten Plazenten

Die Plazenten und Eihäute wurden nativ in das Institut für Pathologie der Universität Würzburg eingesandt und dort formalinfixiert. Nach entsprechender Aufbereitung erfolgte in allen Fällen die Befundung aller histologischen Präparate durch den selben Facharzt für Paidopathologie gemäß der Einteilung nach Rogers et al. (36).

Surfactant:

Die Patienten mit Indikation zur Surfactanttherapie erhielten ausschließlich porcines Surfactant (Curosurf®) der Firma Chiesi. Dieses Surfactant-Präparat enthält eine Suspension aus 99 % polaren Lipiden sowie 1% hydrophobe niedermolekulare Proteine. Nur SP-B und SP-C sind in diesem Produkt enthalten.

Beatmungsgeräte:

Beatmet wurden die Patienten mit dem Babylog 8000 (Firma Dräger) sowie bei der Notwendigkeit einer Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) mit dem Sensormedics 3100 A. nCPAP wurde mit dem Gerät Infant Flow der Firma Care Fusion durchgeführt.

Statistik:

Die erhobenen Daten wurden aus den Krankenakten der Mütter und Kinder entnommen. Diese Daten wurden in einer excel-Datei dokumentiert. Anschließend wurden die Daten in das SPSS-Programm (SPSS Version 21.0 (SPSS inc, Chicago, Illinois für Mac) importiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in diesem Programm. Die Erstellung der Graphiken erfolgte sowohl im SPSS als auch in Excel.

Anzahl und Verteilung der qualitativen Merkmale (z.B. Genus) wurden mittels Kreuztabellen dargestellt und anhand der Chi-Quadrat-Statistik und dem exakten Test nach Fisher auf Unterschiede untersucht. P-Werte $< 0{,}05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Bei quantitativen Merkmalen (z.B. Laborwerten) wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung durchgeführt. Bestand keine Normalverteilung, kam der Mann-

Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden, kam erneut der exakte Test nach Fisher zum Einsatz

Die ausgewerteten Zahlendaten wurden wie folgt angegeben:

- Mittelwert (Median) und Standardabweichung (± x) (exakter Test nach Fisher)
- Mittelwert (Median) und Standardabweichung (± x) (Mann-Whitney-U-Test)
  Bei einer Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die Tabellen entsprechend gekennzeichnet.
- Anzahl (n) der Individuen der Gruppe und Prozentwert (%) als Anteil von Individuen dieser Gruppe.

Sofern die Daten statistisch signifikant waren bzw. zwar nicht signifikant waren, aber einen sichtbaren Trend zeigten, erfolgte zusätzlich zur tabellarischen auch eine graphische Darstellung. Blieb die Aussage des untersuchten Merkmals auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen dieselbe, erfolgte keine erneute graphische Darstellung. Da die Daten zu den Beatmungsparametern sowie Sauerstoffbedarf nach Erhalt von Surfactant die Hauptaussage dieser Arbeit bilden, wurden alle diese Ergebnisse sowohl ohne als auch mit Ausschluss der SGA Frühgeborenen graphisch dargestellt. Signifikante Ergebnisse in den Ergebnistabellen wurden fett markiert.

3. Ergebnisse

3.1 Anzahl der untersuchten Frühgeborenen und Verteilung in die unterschiedlichen Gruppen

Insgesamt wurden vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2010 im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Würzburg 243 Frühgeborene < 32+0 SSW behandelt (bei einer Gesamtzahl von 5.909 Geburten in diesem Zeitraum) (entsprechend 4,1 % aller Geburten bei einer Häufigkeit in der Gesamtpopulation <1 %).

Von 101/243 Frühgeborenen (41,4 % der im entsprechenden Zeitraum behandelten Frühgeborenen) wurden keine histologische Untersuchung von Plazenta oder Eihäuten durchgeführt. Diese 101 Frühgeborenen wurden daher für die vorliegende Untersuchung nicht berücksichtigt. In dieser Gruppe waren 16/101 Frühgeborene (15,8 %) beatmet worden und hatten Surfactant substituiert bekommen, 12/101 Frühgeborene wurden lediglich beatmet (11,9 %) und 73/101 Frühgeborene hatten keine Beatmung und kein Surfactant erhalten (72,3 %).

Von 142/243 Frühgeborenen aus dem Gesamt-Kollektiv (58,6 %) waren Plazenta und Eihäute in das Institut für Pathologie eingeschickt und histologisch untersucht worden.

Bei 24 der 142 untersuchten Plazenten und Eihäute wurden Zeichen einer histologischen Chorioamnionitis nachgewiesen (16,9 %). 19/24 Frühgeborene dieser Gruppe waren beatmet worden und hatten Surfactant erhalten (79,2 %). Von 14/24 Frühgeborenen dieser Gruppe konnte eine eindeutige Plazentazuordnung vorgenommen werden und es lagen vollständige Daten zu den Beatmungsparametern vor und nach Substitution von Surfactant vor. 14 dieser 24 Frühgeborenen mit histologischer Chorioamnionitis wurden somit einer statistischen Auswertung zugeführt und bildeten die Beobachtungsgruppe im Sinne der Zielsetzung dieser Arbeit (C+). Bei allen histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitiden handelte es sich um moderate und schwere Formen.

Bei den übrigen 118/142 histologischen Untersuchungen von Plazenta und Eihäuten (83,1 %) ergaben sich keine Hinweise auf eine Chorioamnionitis. 84/118

Frühgeborenen dieser Gruppe waren beatmet worden und hatten Surfactant erhalten (71,2 %). Von 69/84 Frühgeborenen dieser Gruppe konnte eine eindeutige Plazentazuordnung vorgenommen werden und es lagen vollständige Daten zu den Beatmungsparametern vor und nach Substitution von Surfactant vor. Diese Frühgeborenen bildeten somit die Kontrollgruppe (C-).

Um einen möglichen Einfluß einer Hypotrophie des Frühgeborenen bei Geburt (SGA) auf die erhobenen Daten auszuschließen, untersuchten wir die beiden Gruppen der Frühgeborenen mit (C+) und ohne (C-) histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen. In der Gruppe mit histologisch nachgewiesener Chorioamnionitits (C+) befanden sich keine SGA- Frühgeborenen (C+/-SGA 14/14), während in der Gruppe ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis (C-) 22 Frühgeborene SGA- Frühgeborene waren (C- /-SGA: 44/69).

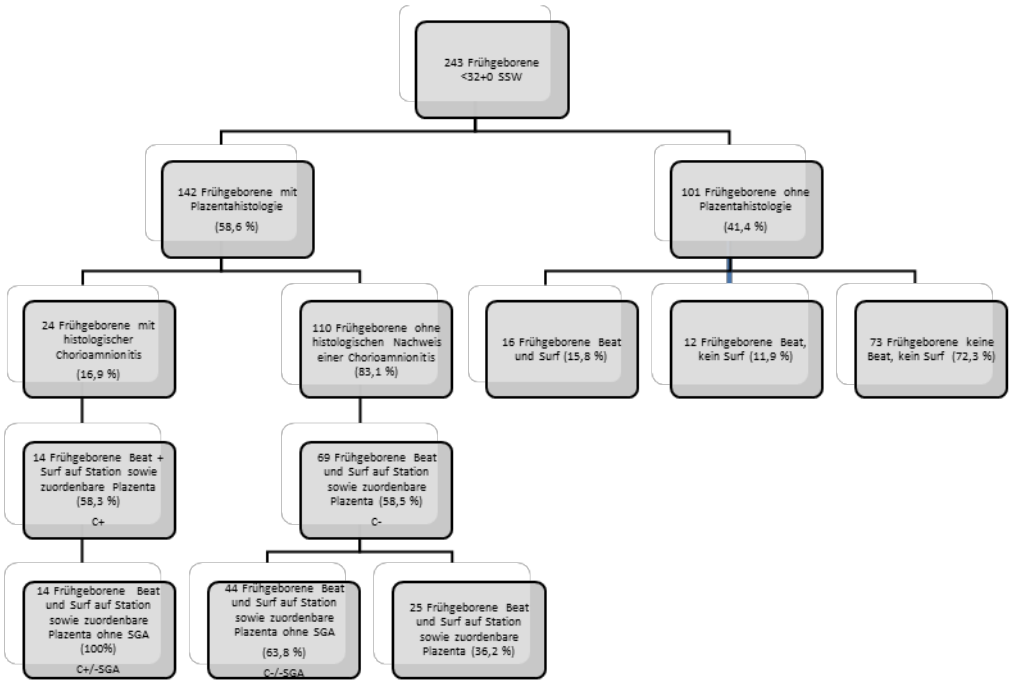

Abbildung 1: Kollektiv der untersuchten Frühgeborenen

3.2 Maternale Ausgangsparameter

3.2.1 Medikamentöse Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich aller untersuchten Aspekte einer medikamentösen Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der RDS Prophylaxe in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
RDS-Prophylaxe:			
keine	7,1 % (1/14)	5,8 % (4/69)	1,000
begonnen	14,3 % (2/14)	18,8 % (13/69)	1,000
abgeschlossen	64,3 % (9/14)	68,1 % (47/69)	0,764
wiederholt	14,3 % (2/14)	7,2 % (5/69)	0,336

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der medikamentösen Lungenreifebehandlung (RDS-Prophylaxe) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der RDS Prophylaxe in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C- /-SGA (n=44)	Signifikanz
RDS-Prophylaxe:			
keine	7,1 % (1/14)	6,8 % (3/44)	1,000
begonnen	14,3 % (2/14)	27,3 % (12/44)	0,480
abgeschlossen	64,3 % (9/14)	61,4 % (27/44)	1,000
wiederholt	14,3 % (2/14)	4,5 % (2/44)	0,240

3.2.2 Vorzeitiger Blasensprung (VBS)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Absolutdauer des Blasensprungs vor Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Allerdings lag signifikant häufiger ein Blasensprung > 12 h p.p. (präpartal) in der C+ Gruppe vor (p=0,007).

Tabelle 3: Absolute Dauer des Blasensprungs und prozentuale Verteilung des Blasensprungs >12 Stunden präpartal in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
VBS:			
in h	224 (±407)	106 (±341)	0,261
> 12 h p.p.	50 % (7/14)	14,5 % (10/69)	0,007

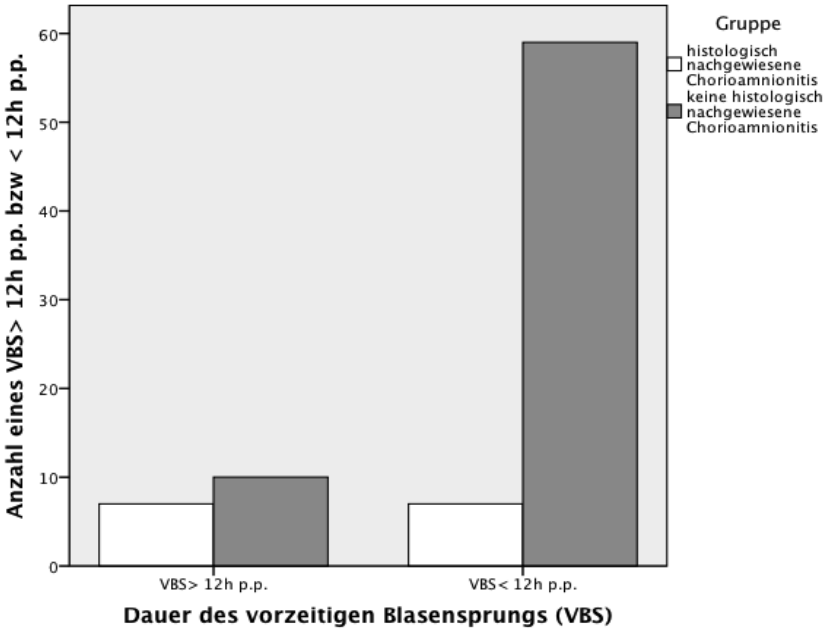

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der Dauer eines vorzeitigen Blasensprungs (VBS) und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis.

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Absolutdauer des Blasensprungs vor Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Allerdings lag auch hier signifikant häufiger ein Blasensprung > 12 h p.p. in der C+ Gruppe vor (p=0,033).

Tabelle 4: Absolute Dauer des Blasensprungs und prozentuale Verteilung des Blasensprungs >12 Stunden präpartal in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
VBS:			
in h	224 (±407)	124 (±330)	0,356
> 12 h p.p.	50 % (7/14)	18 % (8/44)	0,033

3.2.3 Temperatur sub partu

a) <u>Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen</u>

Es konnte bezüglich der Temperatur sub partu ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe C+ und C- nachgewiesen werden.

Sowohl die Absoluttemperatur als auch der Anteil der Frauen mit einer Temperatur > 38,0°C war in der C+ Gruppe signifikant erhöht (p=0,010 bzw 0,005).

Tabelle 5: Temperatur in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Temperatur:			
absolut (in °C)	37,3 (±0,79)	36,7 (±0,55)	0,010
> 38,0°C	21,4 % (3/14)	0,0 % (0/64)	0,005

Abbildung 3: Absolute maternale Temperatur sub partu (in °C) bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

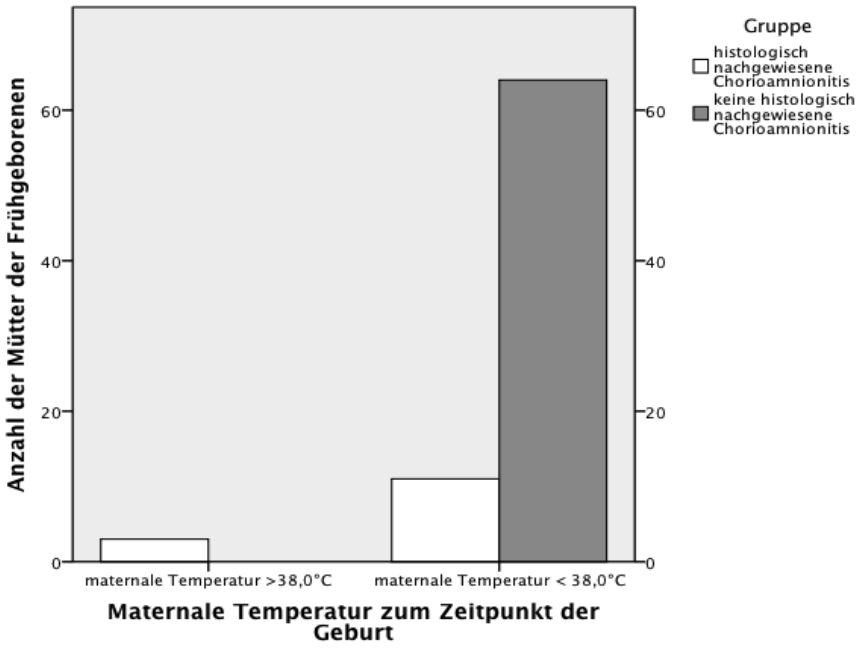

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen der maternalen Temperatur zum Zeitpunkt der Geburt und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Temperatur sub partu ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Auch hier war sowohl die Absoluttemperatur als auch der Anteil der Frauen mit einer Temperatur > 38,0°C in der C+/-SGA Gruppe signifikant erhöht (p=0,043 bzw 0,015).

Tabelle 6: Temperatur in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Temperatur:			
absolut (in °C)	37,3 (±0,79)	36,8 (±0,46)	0,043
> 38,0°C	21,4 % (3/14)	0,0 % (0/44)	0,015

3.2.4 Medikamentöse Tokolyse

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Dauer der medikamentösen Tokolyse vor Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Zeitdauer der Tokolyse vor Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Tokolyse:			
in h vor Geburt	4,6 (±6,1)	33,9 (±136,8)	0,427

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Dauer der medikamentöse Tokolyse vor Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Zeitdauer der Tokolyse vor Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Tokolyse:			
in h vor Geburt	4,6 (±6,1)	49,6 (±169)	0,327

3.2.5 Laborwerte zur Geburt

3.2.5.1 CRP (C-reaktives Protein)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Konzentration des CRP ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Die Konzentration des CRP war in der C+ Gruppe signifikant höher als in der C-Gruppe. (p=0,008).

Tabelle 9: CRP bei Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C-(n=69)	Signifikanz
CRP (mg/dl)	4,47 (±3,91)	1,16 (±1,12)	0,008

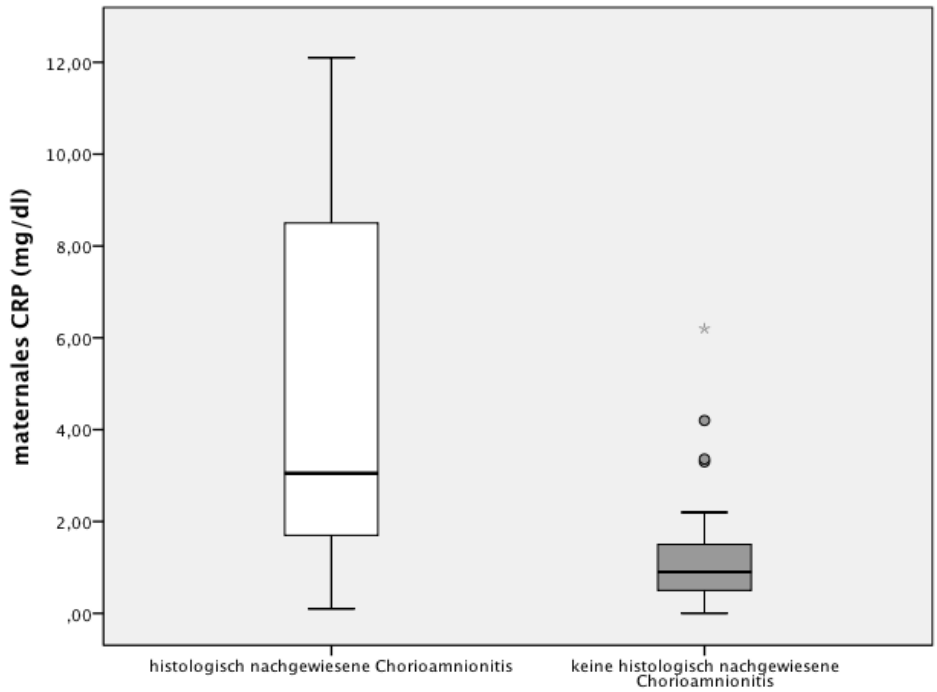

Abbildung 5: Maternales CRP zum Zeitpunkt der Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

b) <u>Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen</u>

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Konzentration des CRP ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Die Konzentration des CRP war in der C+/-SGA Gruppe signifikant höher als in der C-/-SGA Gruppe.

Tabelle 10: CRP bei Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
CRP (mg/dl)	4,47 (±3,91)	1,0 (±1,05)	0,006

3.2.5.2 Leukozytenkonzentration

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnten bezüglich der Absolutwerte der Leukozyten-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden. Betrachtet man jedoch einen Grenzwert von > 15.000 Leukozyten/µl als Hinweis auf eine Infektion, so lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachweisen. Es werden signifikant häufiger > 15.000 Leukozyten/µl in der C+ Gruppe nachgewiesen (p= 0,001).

Tabelle 11: Leukozytenkonzentration bei Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Leukozyten-konzentration:			
Leukozyten absolut (n/µl)	16.843(±4480)	14.133 (±15587)	0,523
Leukozyten > 15000/µl	64,3 % (9/14)	18,2 % (12/66)	0,001

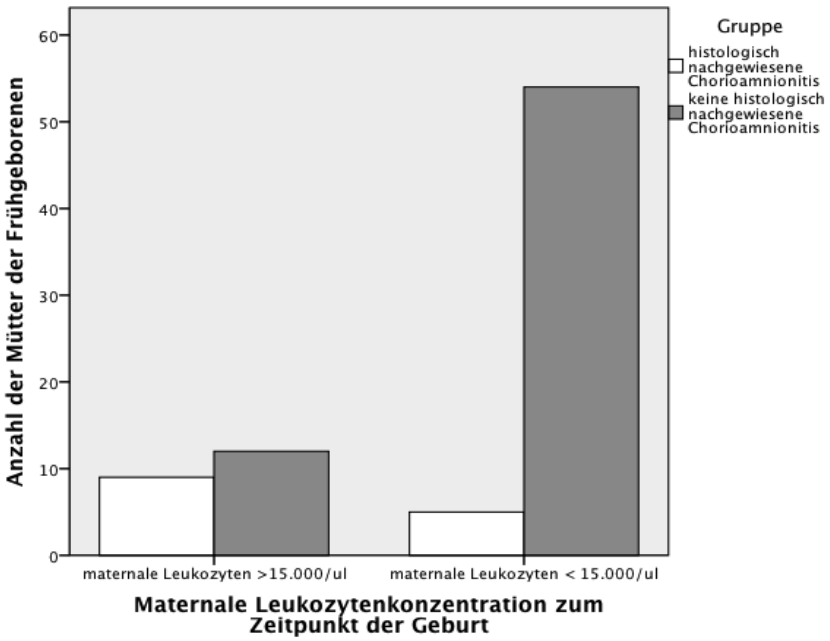

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der maternalen Leukozytenkonzentration zum Zeitpunkt der Geburt und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis (in n/µl)

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bei den Absolutwerten der Leukozyten-Konzentration kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden. Allerdings konnten auch hier signifikant häufiger > 15.000/Leukozyten/µl in der C+/-SGA Gruppe nachgewiesen werden (p=0,022).

Tabelle 12: Leukozytenkonzentration bei Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Leukozyten-konzentration:			
Leukozyten absolut (n/µl)	16843(±4480)	15920 (±19255)	0,861
Leukozyten >15000/µl	64,3 % (9/14)	26,2 % (11/42)	0,022

3.2.6 Mikrobiologische Keimnachweise im Vaginalabstrich

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnten bezüglich der vaginalen mikrobiologischen Besiedlung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Während bei signifikant mehr Müttern der C+ Gruppe überhaupt ein Vaginalabstrich zum Nachweis der mikrobiologischen Besiedlung vorlag (p=0,001), konnten in dieser Gruppe auch signifikant häufiger Keime aus der Gruppe der Enterobakterien nachgewiesen werden (p=0,028). In der C- Gruppe konnte signifikant häufiger Vaginalflora nachgewiesen werden (p=0,000).

Tabelle 13: Keimnachweise im Vaginalabstrich in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Vaginalabstrich:			
Abstrich vorhanden	100 % (14/14)	50,7 % (37/69)	0,001
Keim Gruppe 1	35,7 % (5/14)	8,1 % (3/37)	0,028
Keim Gruppe 2	0 % (0/14)	5,4 % (2/37)	1,000
Keim Gruppe 3	14,3 % (2/14)	75,7 % (28/37)	0
Keim Gruppe 4	0 % (0/14)	5,4 % (2/37)	1,000
Keim Gruppe 5	42,9 % (6/14)	32,4 % (12/37)	0,525
Keim Gruppe 6	21,4 % (3/14)	10,8 % (4/37)	0,376
Keim Gruppe 7	14,3 % (2/14)	2,7 % (1/37)	0,179
Keim Gruppe 8	7,1 % (1/14)	10,8 % (4/37)	1,000

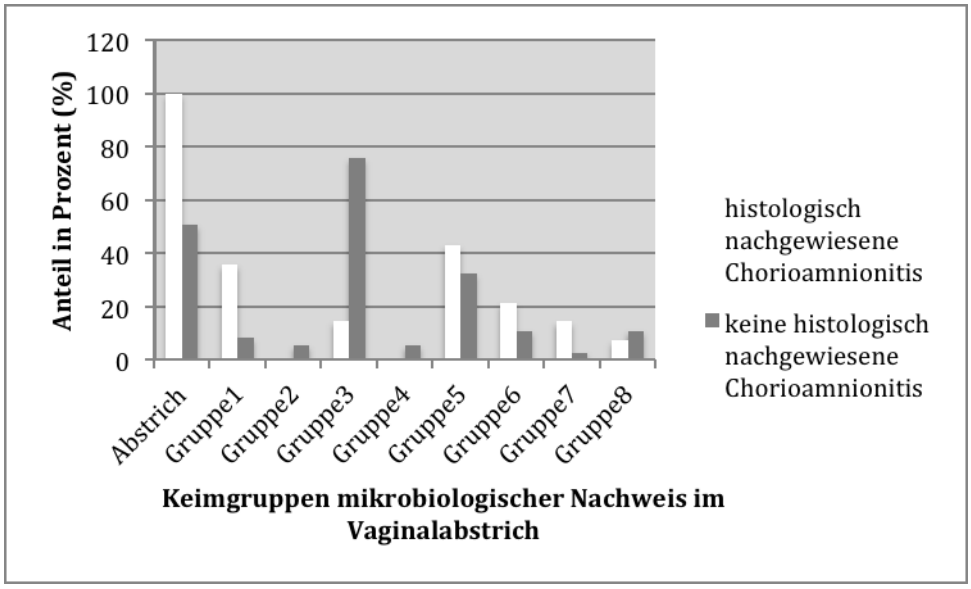

Abbildung 7: Verteilung auf die unterschiedlichen Keimgruppen der vaginalen mikrobiologischen Besiedlung bei bzw. ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnten bezüglich der vaginalen mikrobiologischen Besiedlung zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Während bei signifikant mehr Müttern der C+/-SGA Gruppe überhaupt ein Vaginalabstrich zum Nachweis der mikrobiologischen Besiedlung vorlag (p=0,006), konnten in der C-/-SGA Gruppe signifikant häufiger Vaginalflora nachgewiesen werden (p=0,000).

Tabelle 14: Keimnachweise im Vaginalabstrich in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Vaginalabstrich:			
Abstrich vorhanden	100 % (14/14)	63,6 % (28/44)	0,006
Keim Gruppe 1	35,7 % (5/14)	10,7 % (3/28)	0,092
Keim Gruppe 2	0 % (0/14)	3,6 % (1/28)	1,000
Keim Gruppe 3	14,3 % (2/14)	82,1 % (23/28)	0,000
Keim Gruppe 4	0 % (0/14)	3,6 % (1/28)	1,000
Keim Gruppe 5	42,9 % (6/14)	32,1 % (9/28)	0,516
Keim Gruppe 6	21,4 % (3/14)	7,1 % (2/28)	0,313
Keim Gruppe 7	14,3 % (2/14)	3,6 % (1/28)	0,254
Keim Gruppe 8	7,1 % (1/14)	7,1 % (2/28)	1,000

3.2.7 HELLP/Präeklampsie

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Auftretens eines HELLP-Syndroms bzw einer Präeklampsie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden. Das HELLP-Syndrom bzw. die Präeklampsie wurde signifikant häufiger in der C+ Gruppe diagnostiziert (p=0,008).

Tabelle 15: HELLP/Präeklampsie in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
HELLP/Präeklampsie:			
vorhanden	0 % (0/14)	34,8 % (24/69)	0,008

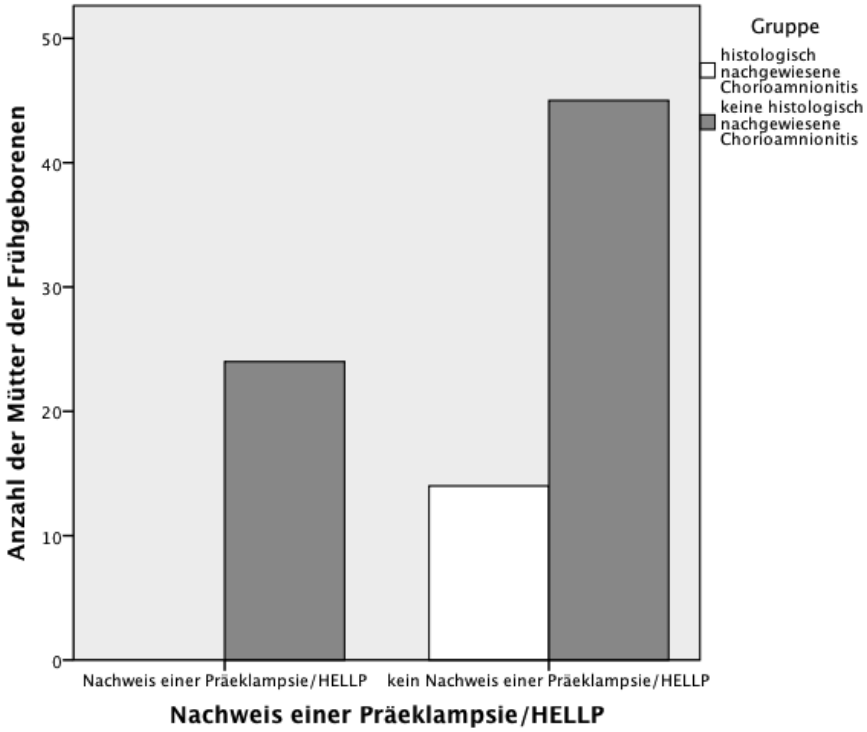

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Präeklampsie/HELLP und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Auftretens eines HELLP-Syndroms bzw einer Präeklampsie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA mehr nachgewiesen werden.

Tabelle16: HELLP/Präeklampsie in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
HELLP/Präeklampsie:			
vorhanden	0 % (0/14)	20,5 % (9/44)	0,096

3.3 Kindliche Ausgangsparameter

3.3.1 Gestationsalter (SSW)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborene

Es konnte bezüglich des Gestationsalters zum Geburtszeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 17: Gestationsalter in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
SSW	27,4 (±2,9)	27,4 (±2,2)	0,995

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Gestationsalters zum Geburtszeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Gestationsalter in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
SSW	27,4 (±2,9)	27,3 (±2,3)	0,936

3.3.2 Geburtsgewicht

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Geburtsgewichts kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 19: Geburtsgewicht in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Gewicht (g)	1.129 (±423)	939 (±364)	0,087

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Geburtsgewichts kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 20: Geburtsgewicht in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Gewicht (g)	1.129 (±423)	1.075 (±340)	0,628

3.3.3 Gewichtsperzentile

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Gewichtsperzentile kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 21: Gewichtsperzentile in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Gewichtsperzentile	44,3 (±22,9)	30,5 (±27,5)	0,082

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Gewichtsperzentilen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 22: Gewichtsperzentile in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Gewichtsperzentile	44,3 (±22,9)	47,3 (±17,8)	0,750

3.3.4 SGA (small for gestational age, Gewichtsperzentile < 10%)

Es konnte bezüglich des Merkmals SGA (small for gestational age) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden (p=0,008).

Tabelle 23: SGA in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
SGA (< 10. Perzentile)			
vorhanden	0 % (0/14)	36,2 % (25/69)	0,008

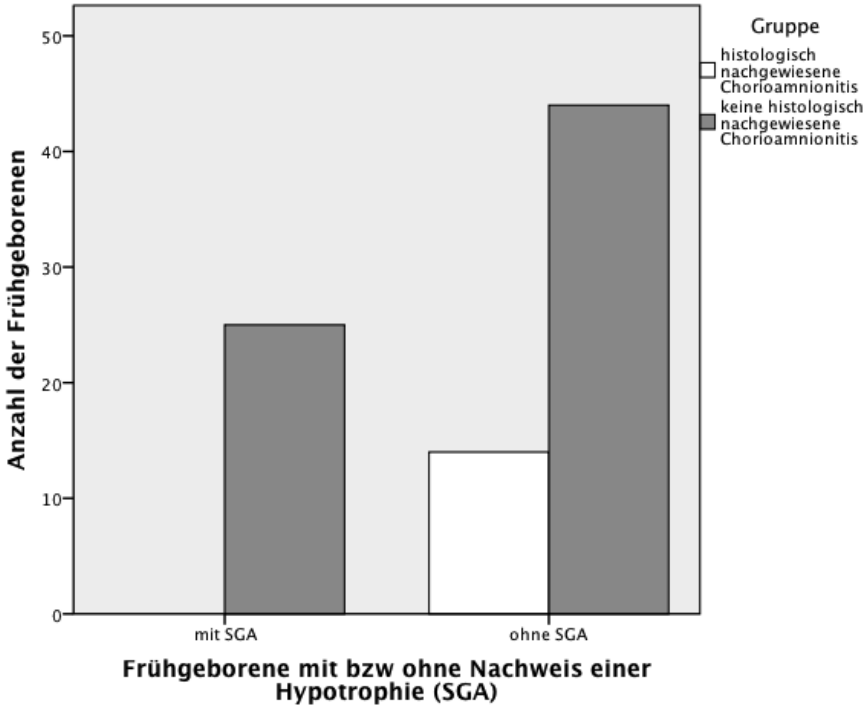

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Hypotrophie (SGA) und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis

3.3.5 Genus

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Genus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 24: Genus in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Genus männlich	71,4 % (10/14)	52,2 % (36/69)	0,244

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Genus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 25: Genus in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+ /-SGA (n=14)	C- /-SGA (n=44)	Signifikanz
Genus männlich	71,4 % (10/14)	54,2 % (24/44)	0,356

3.3.6 Einling/Mehrling

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Merkmals Einling/Mehrling kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 26: Einling/Mehrling in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Einling	71,4% (10/14)	78,3% (54/69)	0,728

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen:

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Merkmals Einling/Mehrling kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 27: Einling/Mehrling in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Einling	71,4 % (10/14)	65,9 % (29/44)	1,000

3.3.7 Geburtsmodus

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Geburtsmodus ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Während signifikant mehr Kinder aus der C+ Gruppe spontan geboren sind (p=0,004), sind umgekehrt signifikant mehr Kinder aus der C- Gruppe per Sectio geboren (p=0,040).

Tabelle 28: Geburtsmodus in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Geburtsmodus:			
spontan	57,1 % (8/14)	17,4 % (12/69)	0,004
Sectio gesamt	42,9 % (6/14)	82,6 % (57/69)	0,040
prim. Sectio	0 % (0/14)	46,4 % (32/69)	0,001
sek.Sectio	42,9 % (6/14)	29 % (20/69)	0,351
Notsectio	0 % (0/14)	7,2 % (5/69)	0,583
sek.Sectio+Notsectio	42,9 % (6/14)	36,2 % (25/69)	0,764

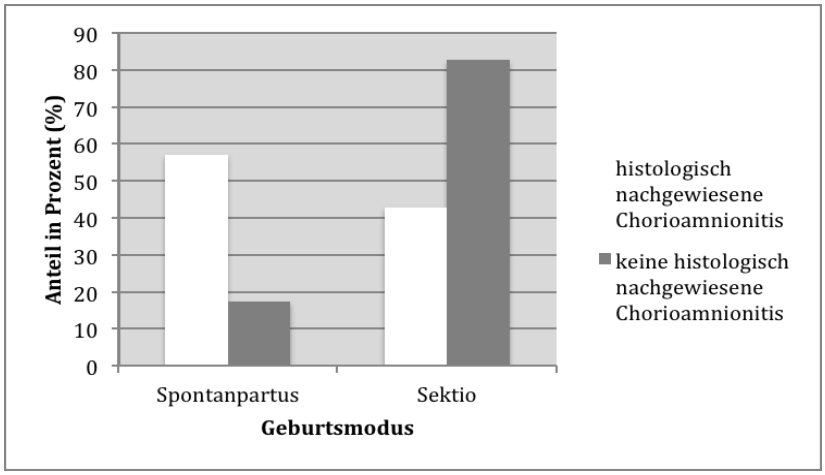

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Geburtsmodus ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Es wurden signifikant mehr Kinder der C+/-SGA Gruppe spontan geboren (p=0,047), während umgekehrt signifikant mehr Kinder der C-/-SGA Gruppe per Sectio geboren wurden (p=0,047).

Tabelle 29: Geburtsmodus in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Geburtsmodus:			
spontan	57,1 % (8/14)	25 % (11/44)	0,047
Sectio gesamt	42,9 % (6/14)	75 % (33/44)	0,047
prim. Sectio	0 % (0/14)	27,3 % (12/44)	0,028
sek.Sectio	42,9 % (6/14)	38,6 % (17/44)	1,000
Notsectio	0 %	9,1 % (4/44)	0,563
sek.Sectio+Notsectio	42,9 % (6/14)	47,7 % (21/44)	1,000

3.3.8 Nabelschnurarterien-pH (NapH)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Nabelschnurarterien-pHs kein Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 30: Nabelschnurarterien-pH in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
NapH	7,33 (±0,12)	7,32 (±0,08)	0,609

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen:

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Nabelschnurarterien-pHs kein Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 31: Nabelschnurarterien-pH in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
NapH	7,33 (±0,12)	7,32 (±0,08)	0,609

3.3.9 Laborwerte

3.3.9.1 Laborwerte 0-2 h nach Geburt

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte 0-2 h nach Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Der Mittelwert der Leukozyten-Konzentrationen bei den Frühgeborenen in der C+ Gruppe lag jedoch deutlich höher als bei den Frühgeborenen der C- Gruppe.

Tabelle 32: Laborwerte 0-2 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Blutuntersuchung 0-2 h nach Geburt			
Leukozyten (n/µl)	18.953 (±23.233)	9.840 (±4.734)	0,160
Thrombozyten (n/µl)	229.000(±56872)	206.208(±68.905)	0,251
CRP (mg/dl)	0,75 (±1,85)	0,04 (±0,20)	0,174

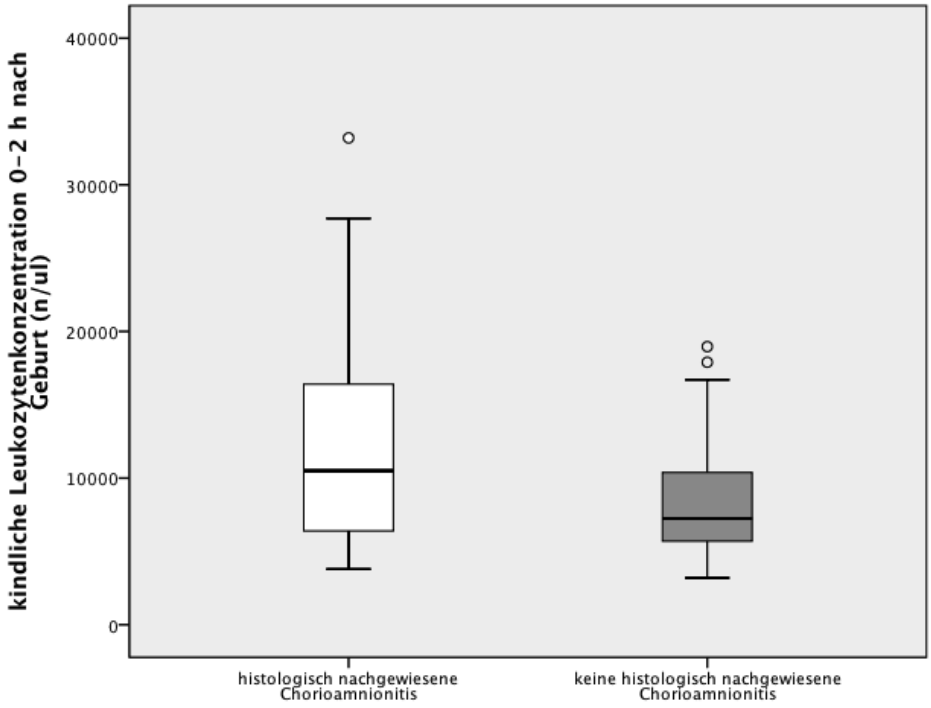

Abbildung 11: Kindliche Leukozytenkonzentration 0-2 h nach Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen:

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte zum Zeitpunkt 0-2 h nach Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Jedoch lag auch hier der Mittelwert der Leukozyten-Konzentration bei den Frühgeborenen der C+/-SGA Gruppe im Trend höher als bei den Frühgeborenen der C-/-SGA Gruppe.

Tabelle 33: Laborwerte 0-2 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Blutuntersuchung 0-2 h nach Geburt:			
Leukozyten (n/µl)	18.953 (±23.233)	9.150 (±5.814)	0,180
Thrombozyten (n/µl)	229.000 (±56.872)	218.864 (±67.614)	0,620
CRP (mg/dl)	0,75 (±1,85)	0,05 (±0,25)	0,180

3.3.9.2 Laborwerte 2-24 h nach Geburt

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte zum Zeitpunkt 2-24 h nach Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Doch auch zu diesem Zeitpunkt waren die Mittelwerte sowohl der Leukozyten- als auch der CRP-Konzentration in der C+ Gruppe deutlich höher als in der C- Gruppe.

Tabelle 34: Laborwerte 2-24 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Blutuntersuchung 2-24 h nach Geburt:			
Leukozyten (n/µl)	24.350 (±40.831)	10.141 (±7.310)	0,255
Thrombozyten (n/µl)	207.833 (±59.951)	185.611 (±73.375)	0,332
CRP (mg/dl)	2,32 (±3,84)	0,59 (±0,9)	0,150

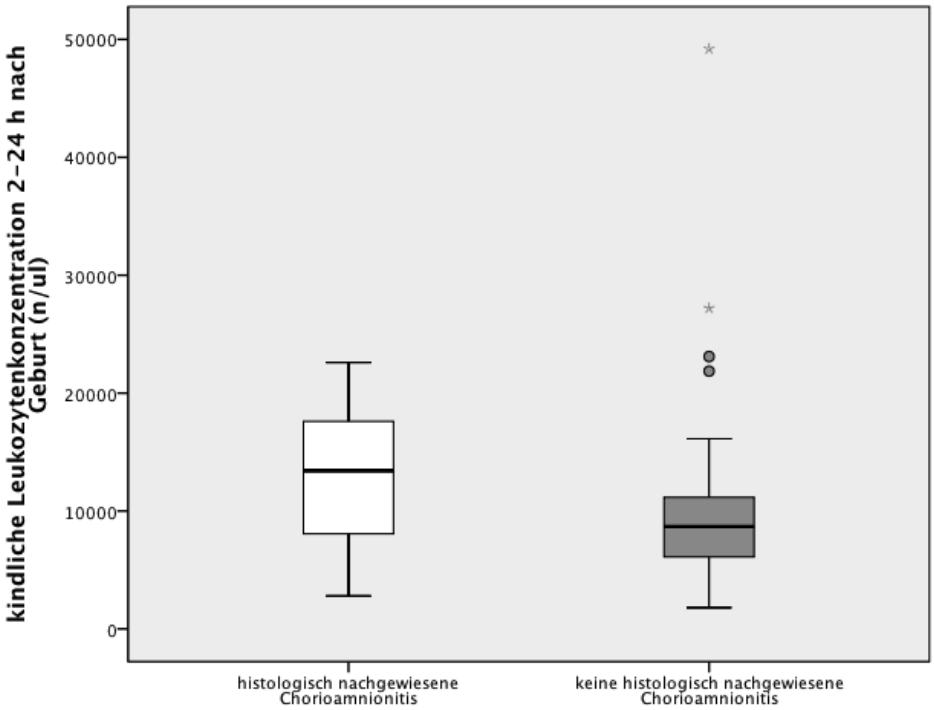

Abbildung 12: Kindliche Leukozytenkonzentration 2-24 h nach Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

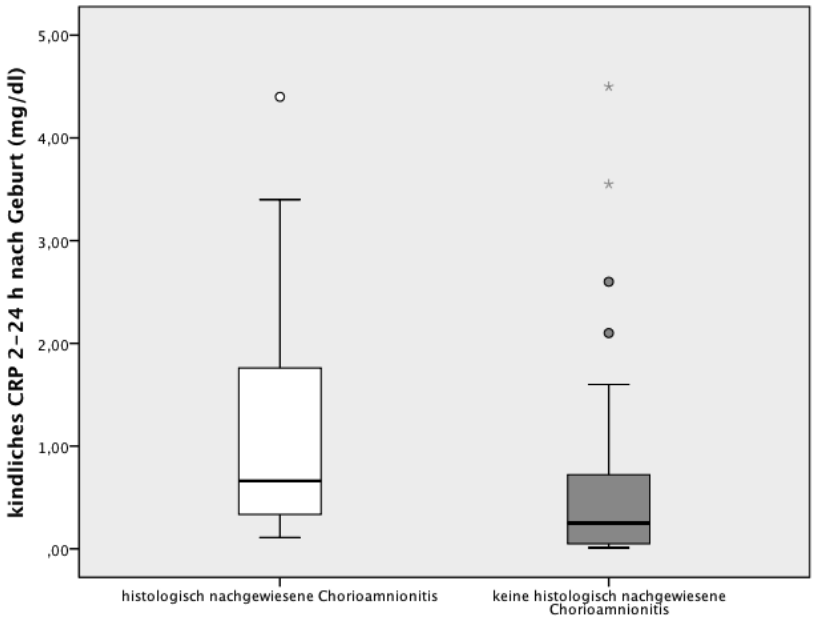

Abbildung 13: Kindliches CRP 2-24 h nach Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte zum Zeitpunkt 2-24 h nach Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Jedoch lagen auch zu diesem Zeitpunkt die Mittelwerte sowohl der Leukozyten- als auch der CRP-Konzentration in der C+/-SGA Gruppe deutlich höher als in der C-/-SGA Gruppe.

Tabelle 35: Laborwerte 2-24 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Blutuntersuchung 2-24 h nach Geburt:			
Leukozyten (n/µl)	24.350 (±40.831)	10.098 (±5.273)	0,253
Thrombozyten (n/µl)	207.833 (±59.951)	197.905 (±77.339)	0,684
CRP (mg/dl)	2,32 (±3,84)	0,39 (±0,65)	0,112

3.3.9.3 Laborwerte 24-48 h nach Geburt

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte 24-48 h nach Geburt nur für die Thrombozyten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden (p=0,024).

Während die Thrombozyten zum Zeitpunkt 24-48 h nach Geburt in der C- Gruppe signifikant niedriger waren als in der C+ Gruppe, lagen bezüglich der Leukozyten und des CRP-Wertes erneut keine signifikanten Unterschiede vor. Die Mittelwerte dieser beiden Parameter lagen in der C+ Gruppe jedoch erneut deutlich oberhalb derer der C- Gruppe.

Tabelle 36: Laborwerte 24-48 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Blutuntersuchung 24-48 h nach Geburt:			
Leukozyten (n/µl)	29.928(±50.429)	10.600 (±8.479)	0,193
Thrombozyten (n/µl)	241.430(±99390)	188.252 (±70.391)	0,024
CRP (mg/dl)	1,6(±2,26)	1,07 (±1,85)	0,366

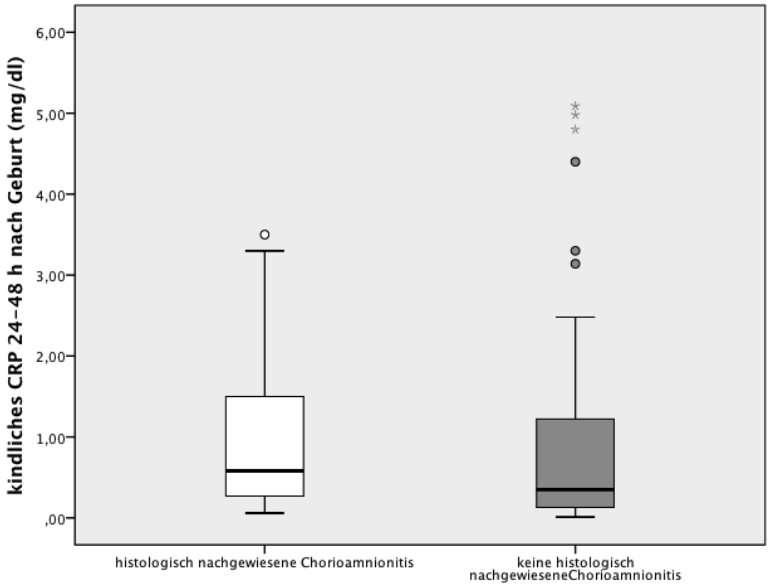

Abbildung 14: Kindliches CRP 24-48 h nach Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

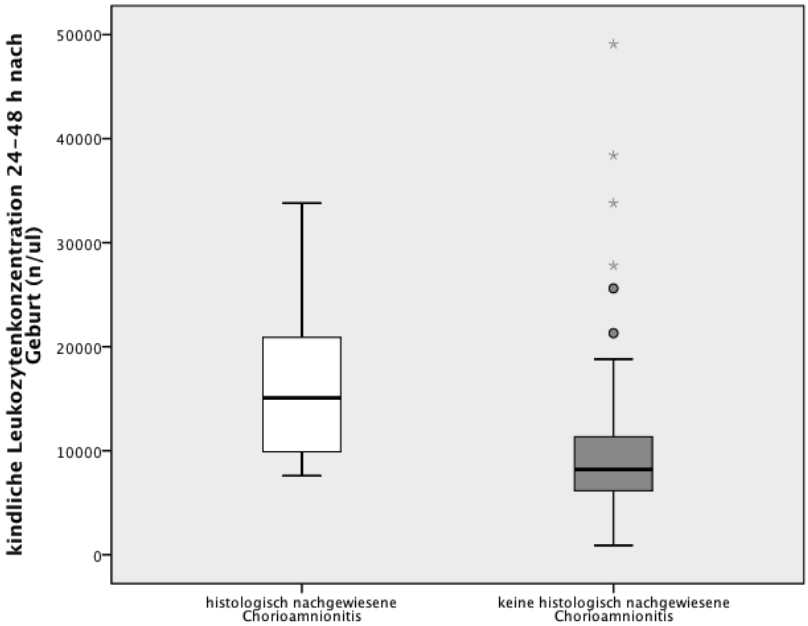

Abbildung 15: Kindliche Leukozytenkonzentration 24-48 h nach Geburt bei bzw. ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der erhobenen Laborwerte zum Zeitpunkt 24-48 h nach Geburt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Allerdings liegen auch hier die Mittelwerte für die Leukozyten und den CRP-Wert in der C+/-SGA Gruppe deutlich oberhalb derer der C-/-SGA Gruppe.

Tabelle 37: Laborwerte 24-48 Stunden nach Geburt in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Blutuntersuchung 24-48 h nach Geburt:			
Leukozyten (n/µl)	29.928 (±50.430)	12.094 (±8.990)	0,228
Thrombozyten (n/µl)	241.430 (±99.390)	203.180 (±69.920)	0,132
CRP (mg/dl)	1,6 (±2,26)	0,79 (±1,89)	0,199

3.3.10 Mikrobiologische Keimnachweise

3.3.10.1 Abstrich aus dem äußeren Gehörgang

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Abstrich aus dem äußeren Gehörgang ein signifikant häufigeres Auftreten der Keime der Gruppe Enterococcus faecalis/vergrünende Streptokokken in der C+ Gruppe nachgewiesen werden (p=0,004).

Tabelle 38: Keimnachweise Ohrabstrich in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Abstrich äußerer Gehörgang :			
vorhanden	92,9 % (13/14)	94,2 % (65/69)	
Keimgruppe 1	7,7 % (1/13)	1,5 % (1/65)	0,307
Keimgruppe 2	7,7 % (1/13)	6,2 % (4/65)	1,000
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	3,1 % (2/65)	1,000
Keimgruppe 5	7,7 % (1/13)	4,6 % (3/65)	0,525
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	23,1 % (3/13)	0 %	0,004
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	53,8 % (7/13	84,6 % (55/65)	0,021

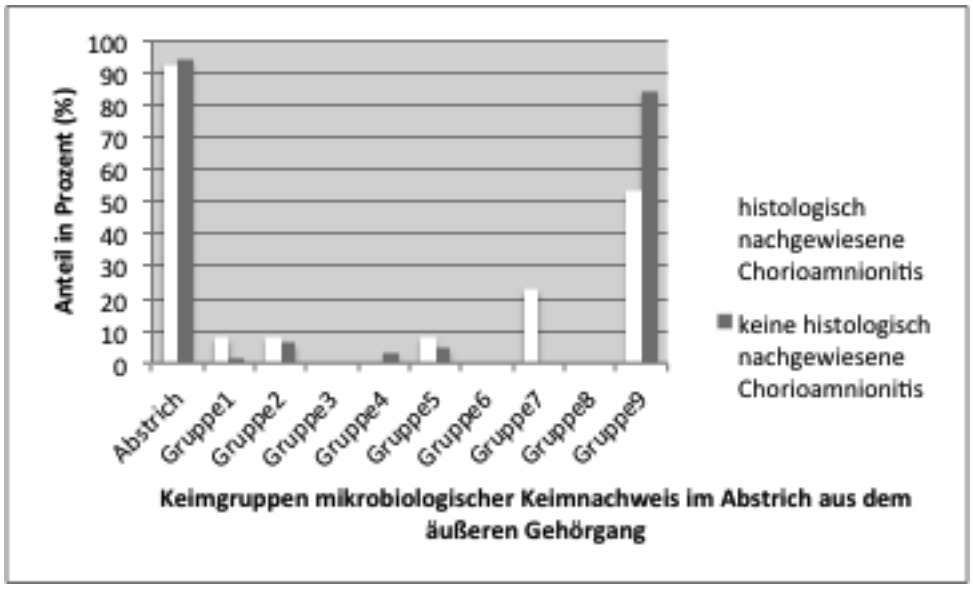

Abbildung 16: Verteilung auf die unterschiedlichen Keimgruppen der mikrobiologischen Besiedlung im Abstrich des äußeren Gehörgangs bei bzw. ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Abstrich aus dem äußeren Gehörgang ein signifikant häufigeres Auftreten der Keime der Gruppe Enterococcus faecalis/vergrünende Streptokokken in der C+/-SGA Gruppe nachgewiesen werden (p=0,012).

Tabelle 39: Keimnachweise Ohrabstrich in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C- /-SGA (n=44)	Signifikanz
Abstrich äußerer Gehörgang :			
vorhanden	92,9 % (13/14)	93,2 % (41/44)	1,000
Keimgruppe 1	7,7 % (1/13)	2,4 % (1/41)	0,427
Keimgruppe 2	7,7 % (1/13)	7,3 % (3/41)	1,000
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	4,9 % (2/41)	1,000
Keimgruppe 5	7,7 % (1/13)	7,3 % (3/41)	1,000
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	23,1 % (3/13)	0 %	0,012
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	53,8 % (7/13)	70,7 % (29/41)	0,319

3.3.10.2 Trachealsekret

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Trachealsekret kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 40: Keimnachweise Trachealsekret in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Trachealsekret:			
vorhanden	64,3 % (9/14)	18,8 % (13/69)	0,010
Keimgruppe 1	11,1 % (1/9)	0 %	0,409
Keimgruppe 2	0 %	0 %	-
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	0 %	-
Keimgruppe 5	22,2 % (2/9)	7,7 % (1/13)	0,544
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	11,1 % (1/9)	0 %	0,409
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	66,7 % (6/9)	92,3 % (12/13)	0,264

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Trachealsekret kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 41: Keimnachweise Trachealsekret in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Trachealsekret:			
vorhanden	64,3 % (9/14)	20,9 % (9/44)	
Keimgruppe 1	11,1 % (1/9)	0 %	1,000
Keimgruppe 2	0 %	0 %	-
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	0 %	-
Keimgruppe 5	22,2 % (2/9)	0 %	0,471
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	11,1 % (1/9)	0 %	1,000
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	66,7 % (6/9)	100 %	0,206

3.3.10.3 Magensaft

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnten bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Magensaft ein signifikant häufigeres Auftreten von Keimen der Gruppe Ureaplasmen/Mykoplasmen spp in der C+ Gruppe nachgewiesen werden (p=0,004).

Tabelle 42: Keimnachweise Magensaft in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Magensaft:			
vorhanden	92,9 % (13/14)	84,1 % (58/69)	0,681
Keimgruppe 1	15,4 % (2/13)	5,2 % (3/58)	0,224
Keimgruppe 2	0 %	6,9 % (4/58)	1,000
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	1,7 % (1/58)	1,000
Keimgruppe 5	38,5 % (5/13)	5,2 % (3/58)	0,004
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	15,4 % (2/13)	0 %	0,031
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	46,2 % (6/13)	81 % (47/58)	0,015

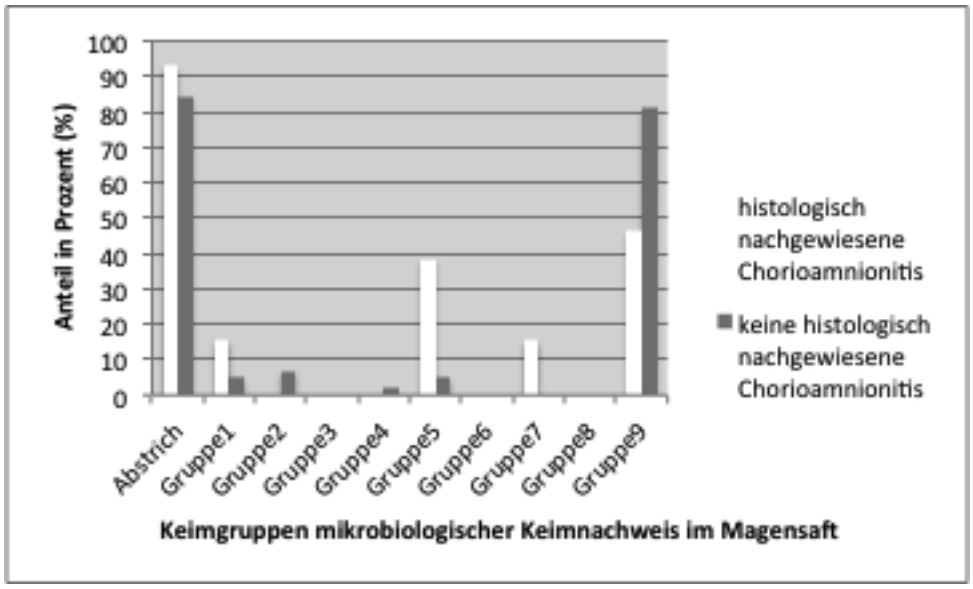

Abbildung 17: Verteilung auf die unterschiedlichen Keimgruppen der mikrobiologischen Besiedlung im Magensaft bei bzw. ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnten bezüglich des mikrobiologischen Keimnachweises im Magensaft ein signifikant häufigeres Auftreten von Keimen der Gruppe Ureaplasmen/Mykoplasmen spp in der C+/-SGA Gruppe nachgewiesen werden (p=0,010).

Tabelle 43: Keimnachweise Magensaft in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Magensaft:			
vorhanden	92,9 % (13/14)	84,1 % (37/44)	0,665
Keimgruppe 1	15,4 % (2/13)	0 %	0,064
Keimgruppe 2	0 %	0 %	-
Keimgruppe 3	0 %	0 %	-
Keimgruppe 4	0 %	0 %	-
Keimgruppe 5	38,5 % (5/13)	0 %	0,010
Keimgruppe 6	0 %	0 %	-
Keimgruppe 7	15,4 % (2/13)	2,7 % (1/37)	0,162
Keimgruppe 8	0 %	0 %	-
Keimgruppe 9	46,2 % (6/13)	64,9 % (24/37)	0,327

3.3.10.4 Blutkultur

Ein mikrobiologischer Keimnachweis im Blut gelang in keiner der beiden Gruppen.

3.4 Beatmung/Surfactant

3.4.1 RDS-Grad

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Ausprägungsgrades des RDS zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden. Der Ausprägungsgrad in der C+ Gruppe war allerdings insgesamt niedriger.

Tabelle 44: RDS Grad in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
RDS-Grad (rad):			
Grad I	35,7 % (5/14)	13,0 % (9/69)	0,054
Grad II	21,4 % (3/14)	20,3 % (14/69)	1,000
Grad III	28,6 % (4/14)	40,6 % (28/69)	0,550
Grad IV	14,3 % (2/14)	26,1 % (18/69)	0,500
Grad III+IV	42,9 % (6/14)	66,7 % (46/69)	0,130

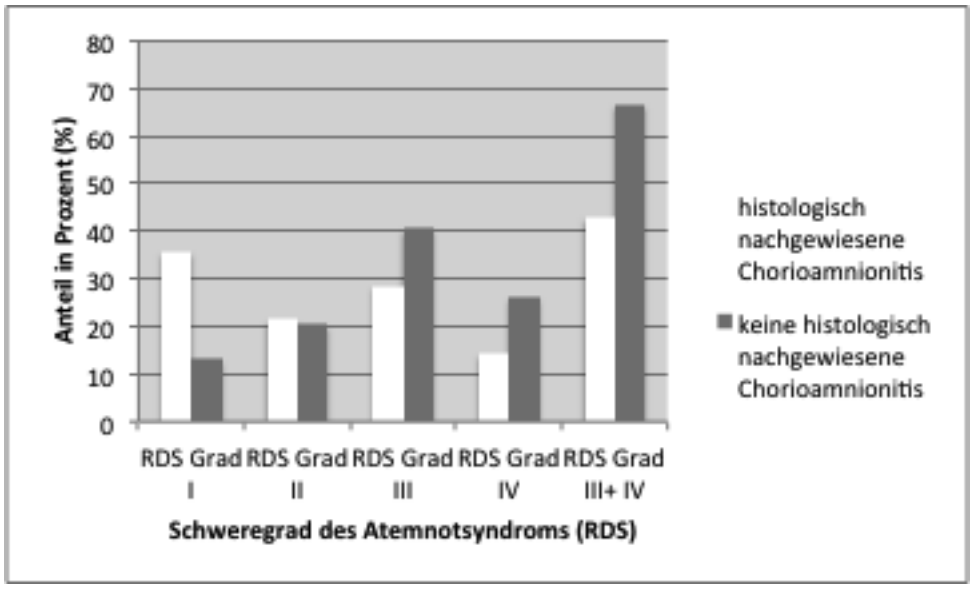

Abbildung 18: Schweregrad des radiologischen Atemnotsyndroms (RDS) bei bzw. ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen:

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des RDS-Grades kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden. Allerdings war der Grad des RDS in der C+/-SGA Gruppe insgesamt niedriger.

Tabelle 45: RDS Grad in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
RDS-Grad (rad):			
Grad I	35,7 % (5/14)	13,6 % (6/44)	0,112
Grad II	21,4 % (3/14)	15,9 % (7/44)	0,691
Grad III	28,6 % (4/14)	50 % (22/44)	0,221
Grad IV	14,3 % (2/14)	20,5 % (9/44)	1,000
Grad III+IV	42,9 % (6/14)	70,5 % (31/44)	0,108

3.4.2 Surfactantgabe

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Erhaltes einer weiteren Gabe Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 46: Wiederholung Surfactantgabe in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
2. Gabe Surfactant erhalten	28,6 % (4/14)	40,9 % (30/69)	0,380
3. Gabe Surfactant erhalten	21,4 % (3/14)	14,5 % (10/69)	0,686

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen:

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich einer weiteren Gabe Surfactant zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 47: Wiederholung Surfactantgabe in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
2. Gabe Surfactant erhalten	28,6 % (4/14)	40,9 % (18/44)	0,533
3. Gabe Surfactant erhalten	21,4 % (3/14)	13,6 % (6/44)	0,673

3.4.3 Beatmungsdauer

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Dauer der Beatmung bzw. des Bedarf einer Atemunterstützung mittels CPAP kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 48: Beatmungsdauer in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Beatmungsdauer (in d):			
gesamt (invasiv)	12,6 (±16,3)	14,8 (±20,6)	0,709
konventionell	12,2 (±16,3)	13,8 (±19,5)	0,773
HFO	0,36 (±0,75)	0,94 (±3,5)	0,530
CPAP	14,6 (±14,6)	28,2 (±26,7)	0,068

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Dauer der Beatmung bzw. des Bedarf einer Atemunterstützung mittels CPAP kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 49: Beatmungsdauer in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Beatmungsdauer (in d):			
gesamt (invasiv)	12,6 (±16,2)	12,9 (±16,1)	0,942
konventionell	12,2 (±16,3)	12,6 (±16,1)	0,947
HFO	0,36 (±0,75)	0,39 (±1,0)	0,923
CPAP	14,6 (±14,6)	23,4 (±17,9)	0,100

3.4.4 Beamtungsparameter sowie Sauerstoffbedarf nach Substitution von Surfactant

3.4.4.1 Absolute Reduktion des Beatmungsdrucks (Pinsp) in mbar nach Substitution von Surfactant

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Zwei Stunden nach der 1. Surfactantgabe konnte der Beatmungsdruck in der C+ Gruppe signifikant deutlicher gesenkt werden (22,8 mbar +/- 6,3 mbar; Mittelwert +/- Standardadabweichung; p=0,030). Zu allen weiteren Zeitpunkten konnte bezüglich der absoluten Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 50: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung der absoluten Reduktion des initalen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C- (nach Mann-Whitney-U)

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Vor Surf	24,4(±4,2)	24,2(±4,32)	0,861
1h nach Surf	22,4(±5,6)	20,3(±5,3)	0,176
2h nach Surf	22,8(±6,3)	19,2(±4,3)	0,030
4h nach Surf	22,1(±7,5)	19,1(±5,1)	0,120
8h nach Surf	18,9(±5,5)	17,8(±4,7)	0,550
12h nach Surf	16,1(±4,7)	16,7(±3,6)	0,720
16h nach Surf	16,8(±4,1)	16,2(±3,7)	0,690
20h nach Surf	17,2(±4,0)	16,7(±3,3)	0,760
24h nach Surf	15,0(±2,8)	15,9(±2,6)	0,250

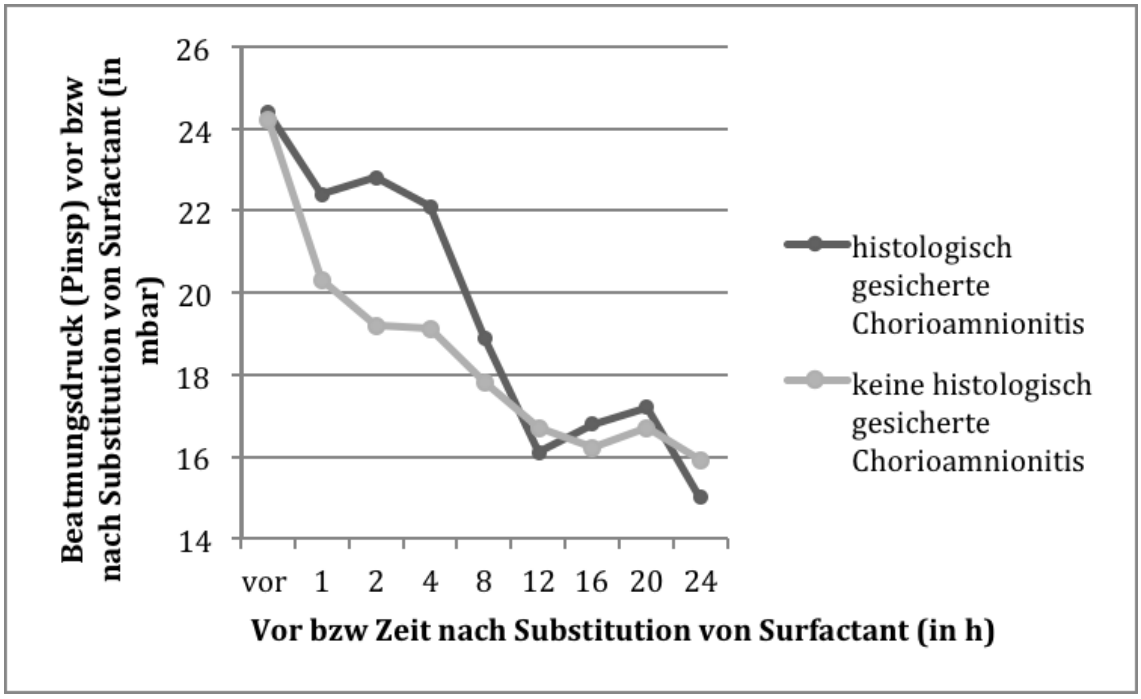

Abbildung 19: Absolute Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C-

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der absoluten Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 51: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der absoluten Reduktion des initalen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA (nach Mann-Whitney-U)

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Vor Surf	24,4(±4,2)	25,0(±3,9)	0,682
1h nach Surf	22,4(±5,6)	20,7(±5,1)	0,279
2h nach Surf	22,8(±6,3)	20,1(±4,5)	0,147
4h nach Surf	22,1(±7,5)	20,1(±5,8)	0,381
8h nach Surf	18,9(±5,5)	19,1(±5,3)	0,889
12h nach Surf	16,1(±4,7)	16,8(±4,0)	0,719
16h nach Surf	16,8(±4,1)	16.7(±4,0)	0,944
20h nach Surf	17,2(±4,0)	16,8(±3,7)	0,842
24h nach Surf	15,0(±2,8)	16,1(±2,7)	0,183

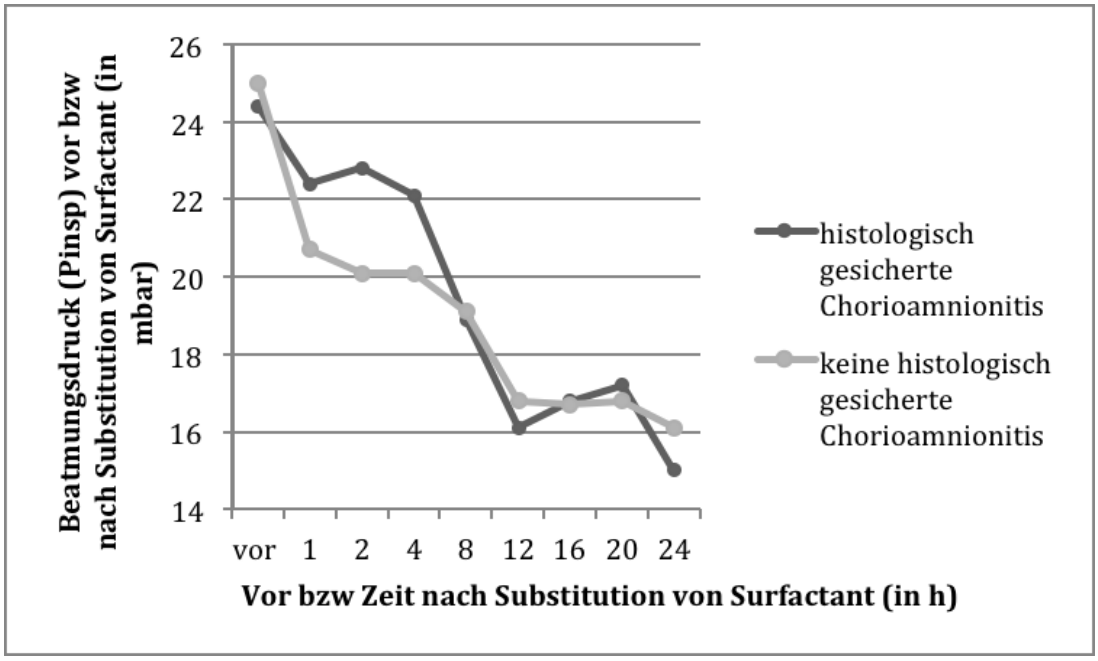

Abbildung 20: Absolute Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

3.4.4.2 Prozentuale Reduktion des Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Reduktion des maximalen Beatmungsdruckes kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden. Allerdings konnte der Beatmungsdruck nach Substitution von Surfactant in der C+-Gruppe prozentual insgesamt weniger deutlich reduziert werden.

Tabelle 52: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der prozentualen Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C- (nach Mann-Whitney-U)

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Vor Surf	1	1	-
1h nach Surf	0,92(±0,12)	0,83(±0,16)	0,073
2h nach Surf	0,90(±0,17)	0,8(±0,15)	0,057
4h nach Surf	0,91(±0,17)	0,8(±0,17)	0,055
8h nach Surf	0,81(±0,22)	0,76(±0,17)	0,386
12h nach Surf	0,75(±0,18)	0,7(±0,19)	0,503
16h nach Surf	0,75(±0,18)	0,71(±0,19)	0,568
20h nach Surf	0,76(±0,16)	0,68(±0,15)	0,319
24h nach Surf	0,65(±0,12)	0,68(±0,15)	0,470

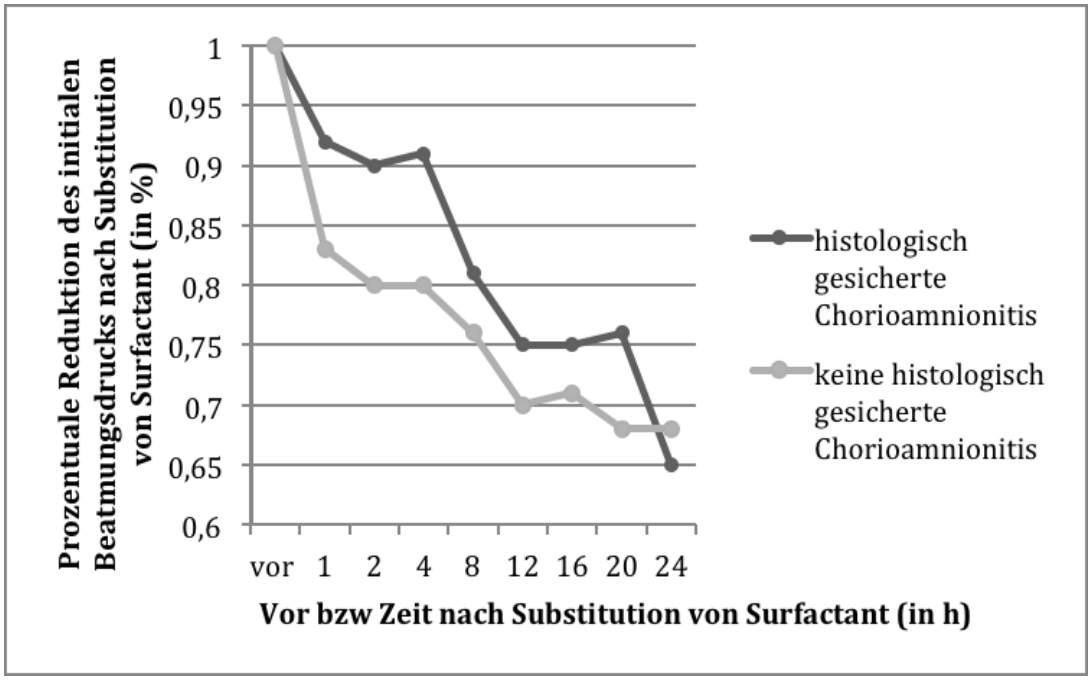

Abbildung 21: Prozentuale Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C-

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Reduktion des Beatmungsdruckes nach Substitution von Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Allerdings konnte auch hier der Beatmungsdruck nach Substitution von Surfactant in der C+/-SGA Gruppe prozentual insgesamt weniger deutlich reduziert werden.

Tabelle 53: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der prozentualen Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA (nach Mann-Whitney-U)

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Vor Surf	1	1	-
1h nach Surf	0,92(±0,13)	0,82(±0,17)	0,068
2h nach Surf	0,90(±0,17)	0,8(±0,18)	0,139
4h nach Surf	0,91(±0,17)	08(±0,18)	0,096
8h nach Surf	0,81(±0,22)	0,77(±0,18)	0,582
12h nach Surf	0,75(±0,18)	0,68(±0,15)	0,341
16h nach Surf	0,75(±0,18)	0,68(±0,17)	0,358
20h nach Surf	0,76(±0,16)	0,66(±0,15)	0,221
24h nach Surf	0,65(±0,12)	0,67(±0,14)	0,645

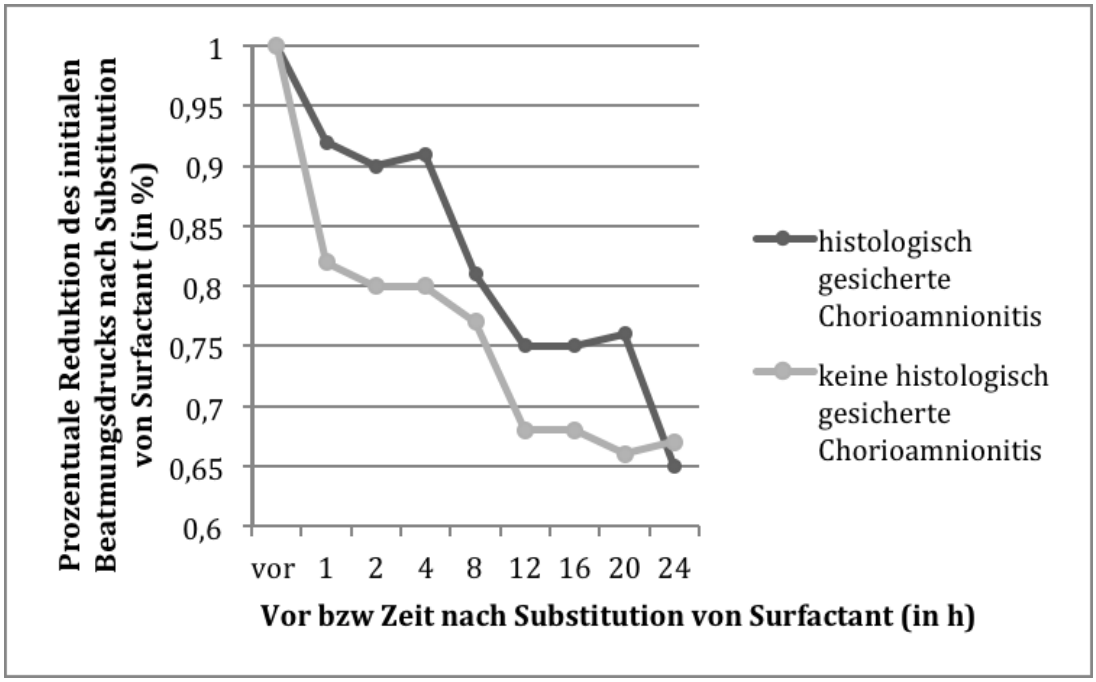

Abbildung 22: Prozentuale Reduktion des initialen Beatmungsdrucks (Pinsp) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

3.4.4.3 Absolute Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der absoluten Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 54: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der absoluten Reduktion des initalen Saurstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C- (nach Mann-Whitney-U)

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Vor Surf	49,6(±22,4)	55,8(±22,1)	0,344
1h nach Surf	31,5(±11,4)	30,1(±12,8)	0,714
2h nach Surf	32,5(±15,2)	32,8(±20,3)	0,670
4h nach Surf	39,0(±28,5)	31,0(±17,6)	0,335
8h nach Surf	36,0(±23,5)	27,9(±12,0)	0,243
12h nach Surf	28,6(±12,1)	27,8(±14,0)	0,859
16h nach Surf	29,5(±12,0)	29,3(±16,7)	0,967
20h nach Surf	27,2(±8,9)	27,7(±13,4)	0,913
24h nach Surf	24,3(±6,0)	26,0(±11,0)	0,572

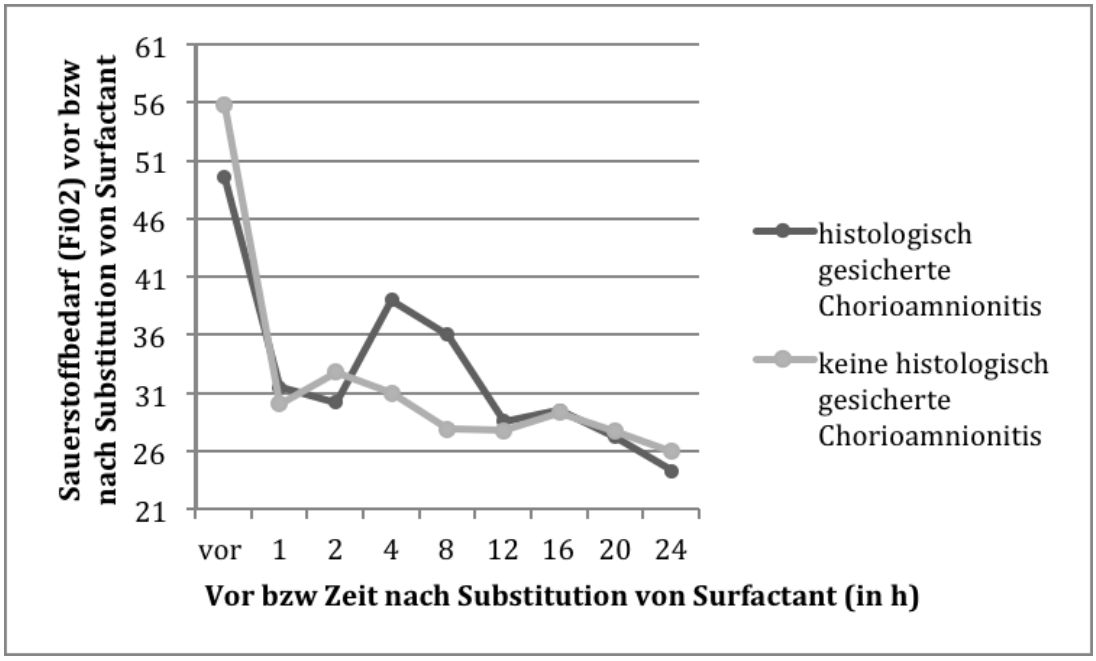

Abbildung 23: Absolute Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C-

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der absoluten Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 55: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der absoluten Reduktion des initalen Saurstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA (nach Mann-Whitney-U)

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Vor Surf	49,6(±22,4)	59,3(±21,3)	0,153
1h nach Surf	31,5(±11,4)	30,7(±9,8)	0,806
2h nach Surf	32,5(±15,2)	33,8(±20,7)	0,845
4h nach Surf	39,0(±28,5)	31,8(±17,1)	0,387
8h nach Surf	36,0(±23,5)	29,0(±12,6)	0,321
12h nach Surf	28,6(±12,1)	28,0(±11,8)	0,867
16h nach Surf	29,5(±12,0)	30,6(±15,8)	0,829
20h nach Surf	27,2(±8,9)	30,1(±16,1)	0,550
24h nach Surf	24,3(±6,0)	25,8(±10,2)	0,620

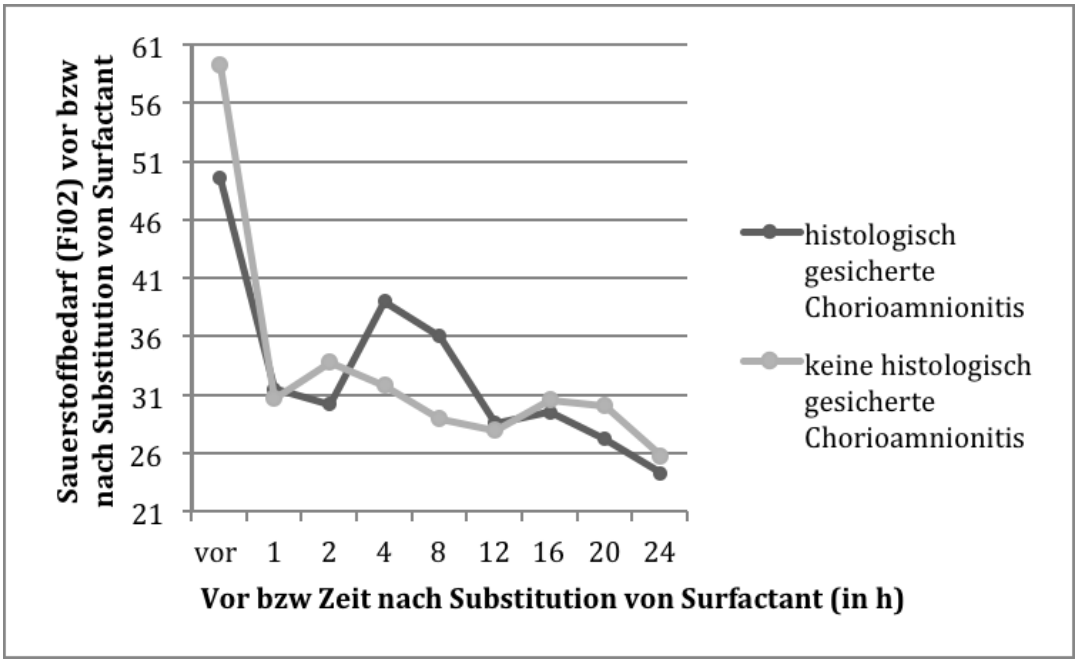

Abbildung 24: Absolute Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

3.4.4.4 Prozentuale Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Acht Stunden nach der 1. Surfactantgabe konnte der Sauerstoffbedarf (Fi02) in der C+ Gruppe prozentual im Vergleich zur C-Gruppe signifikant deutlicher gesenkt werden (0,76 +/- 0,34; Mittelwert +/- Standardabweichung; p=0,040). Zu allen weiteren Zeitpunkten bestand bezüglich der prozentualen Reduktion des Sauerstoffbedarfs (Fi02) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C-.

Jedoch lag der prozentuale Anteil des initialen Sauertoffbedarfs nach Substitution von Surfactant in der C+ Gruppe deutlich unterhalb der der C-Gruppe.

Tabelle 56: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der prozentualen Reduktion des initalen Saurstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C- (nach Mann-Whitney-U)

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Vor Surf	1	1	-
1h nach Surf	0,72(±0,33)	0,59(±0,28)	0,154
2h nach Surf	0,77(±0,37)	0,56(±0,23)	0,070
4h nach Surf	0,83(±0,79)	0,57(±0,22)	0,263
8h nach Surf	0,76(±0,34)	0,54(±0,20)	0,040
12h nach Surf	0,64(±0,27)	0,53(±0,21)	0,150
16h nach Surf	0,67(±0,29)	0,55(±0,20)	0,160
20h nach Surf	0,64(±0,29)	0,54(±0,20)	0,256
24h nach Surf	0,60(±0,29)	0,54(±0,20)	0,449

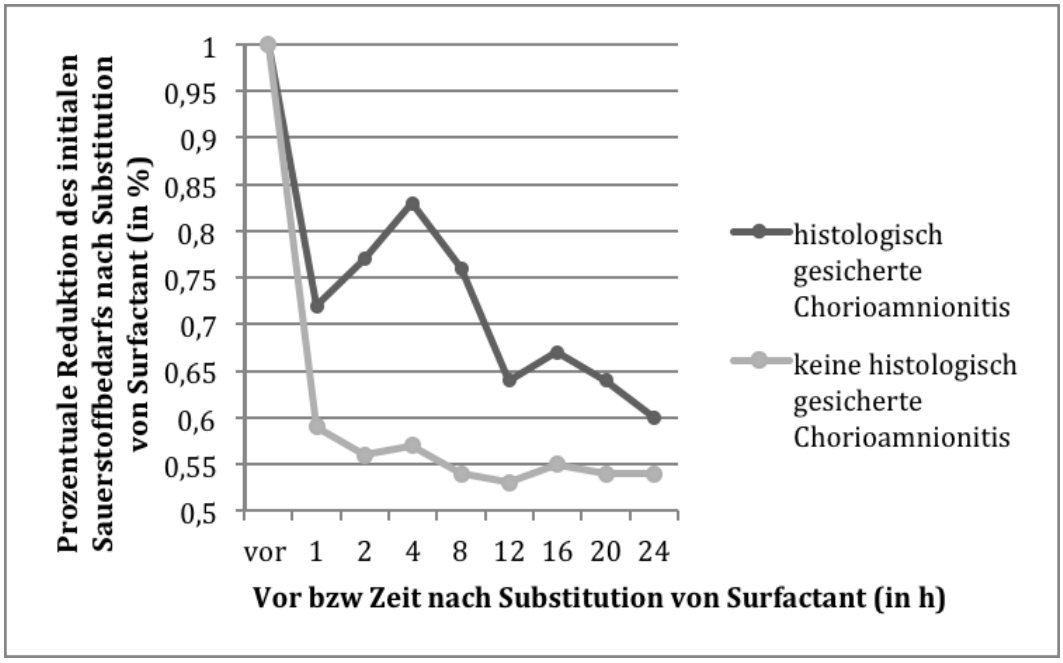

Abbildung 25: Prozentuale Reduktion des initialen Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+ und C-

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte 8 Stunden nach der 1. Surfactantgabe der Sauerstoffbedarf (Fi02) in der C+/-SGA Gruppe prozentual im Vergleich zur C-/-SGA Gruppe signifikant deutlicher gesenkt werden (0,76 +/- 0,34; Mittelwert +/- Standardabweichung; p=0,020). Zu allen weiteren Zeitpunkten bestand bezüglich der prozentualen Reduktion des initialen Sauerstoffbedarfs nach Substitution von Surfactant kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA.

Jedoch lag auch hier der prozentuale Anteil des initialen Sauertoffbedarfs nach Substitution von Surfactant in der C+/-SGA Gruppe deutlich unterhalb der der C-/-SGA Gruppe.

Tabelle 57: Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) der prozentualen Reduktion des initalen Saurstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA (nach Mann-Whitney-U)

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Vor Surf	1	1	-
1h nach Surf	0,72(±0,33)	0,56(±0,23)	0,114
2h nach Surf	0,77(±0,37)	0,57(±0,37)	0,121
4h nach Surf	0,83(±0,79)	0,54(±0,21)	0,117
8h nach Surf	0,76(±0,34)	0,5(±0,16)	0,020
12h nach Surf	0,64(±0,27)	0,5(±0,17)	0,116
16h nach Surf	0,67(±0,29)	0,52(±0,18)	0,104
20h nach Surf	0,64(±0,29)	0,5(±0,18)	0,119
24h nach Surf	0,60(±0,29)	0,48(±0,16)	0,226

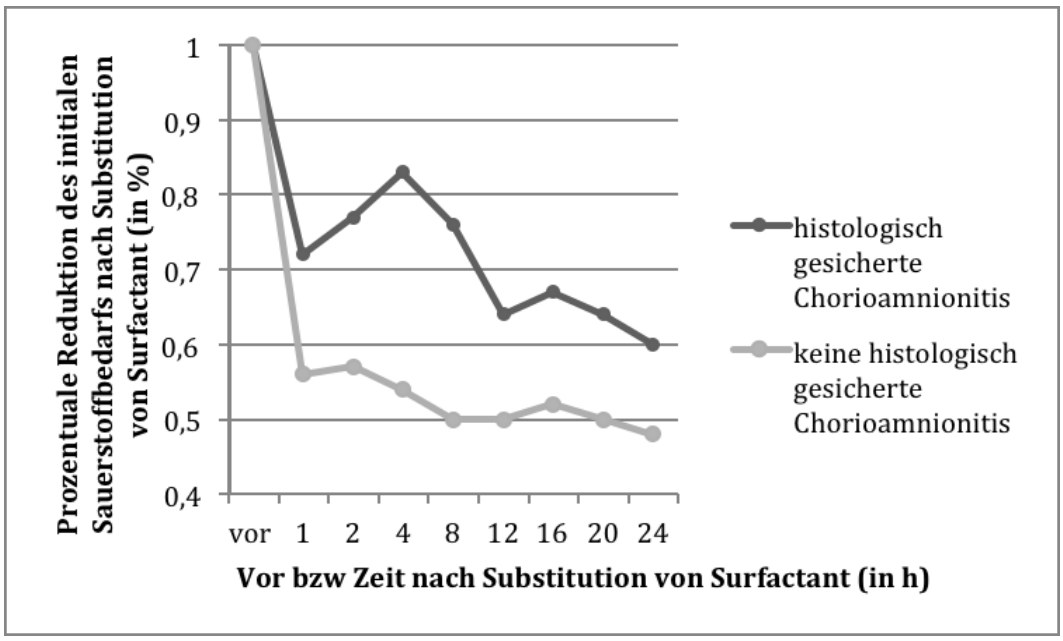

Abbildung 26: Prozentuale Reduktion des initialen Sauerstoffbedarfs (Fi02) nach Substitution von Surfactant in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

3.5 Outcome:

3.5.1 Mortalität

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 58: Mortalität in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
Mortalität:			
vorhanden	21,4 % (3/14)	20,3 % (14/69)	1,000

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborene konnte bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 59: Mortalität in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
Mortalität:			
vorhanden	21,4 % (3/14)	20,5 % (9/44)	1,000

3.5.2 BPD (bronchopulmonale Dysplasie)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der milden Form der BPD ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Die milde Form konnte signifikant häufiger in der C+ Gruppe nachgewiesen werden (p=0,039).

Bezüglich der moderaten und schweren Form der BPD war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachweisbar.

Tabelle 60: BPD in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
BPD:			
keine	64,3 % (9/14)	23,2 % (16/69)	0,117
mild	14,3 % (2/14)	44,9 % (31/69)	0,039
moderat	7,1 % (1/14)	14,4 % (10/69)	1,000
schwer	14,3 % (2/14)	17,4 % (12/69)	1,000

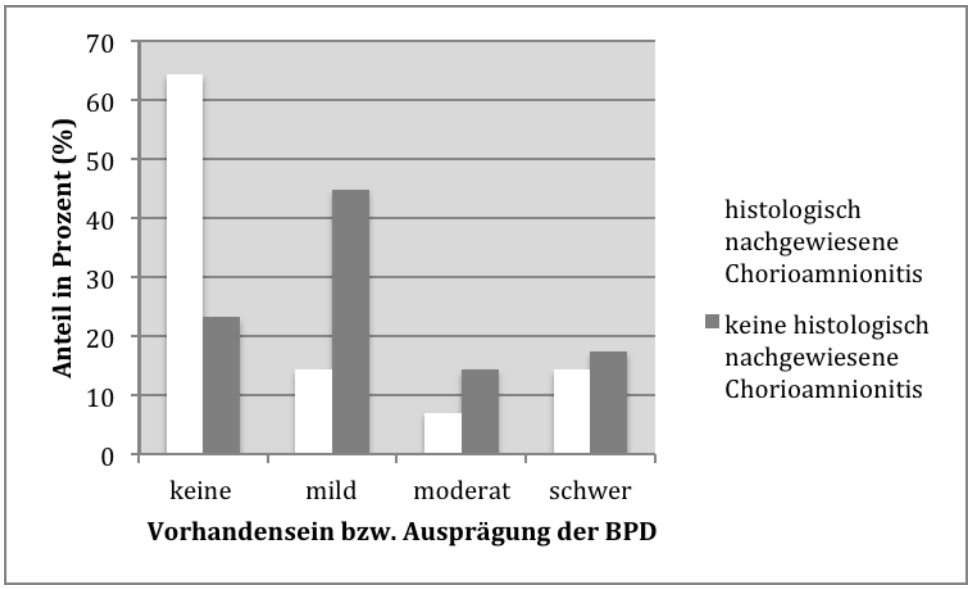

Abbildung 19: Vorhandensein bzw. Ausprägung der BPD (bronchopulmonale Dysplasie) bei bzw. ohne histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der BPD kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 61: BPD in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
BPD:			
keine	64,3 % (9/14)	38,6 % (17/44)	0,431
mild	14,3 % (2/14)	34,1 % (15/44)	0,195
moderat	7,1 % (1/14)	15,9 % (7/44)	1,000
schwer	14,3 % (2/14)	11,4 % (5/44)	1,000

3.5.3 ROP (Retinopathia praematurorum)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Retinopathia praematurorum und möglicher Interventionsindikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 62: ROP in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
ROP:			
keine ROP	71,4 % (10/14)	56,5 % (39/69)	0,380
ROP I°	7,1 % (1/14)	5,8 % (4/69)	1,000
ROP II°	21,4 % (3/14)	27,5 % (19/69)	0,750
ROP III°	0 % (0/14)	10,1 % (7/69)	0,596
Indikation zur Laserung	0 % (0/14)	5,8 % (4/69)	1,000

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Retinopathia praematurorum und möglicher Interventionsindikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 63: ROP in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
ROP:			
keine ROP	71,4 % (10/14)	54,5 % (24/44)	0,356
ROP I°	7,1 % (1/14)	6,8 % (3/44)	1,000
ROP II°	21,4 % (3/14)	25 % (11/44)	1,000
ROP III°	0 % (0/14)	13,6 % (6/44)	0,319
Indikation zur Laserung	0 % (0/14)	6,8 % (3/44)	1,000

3.5.4 IVH (intraventrikuläre Hämorrhagie)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und möglicher Interventionsindikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 64: IVH in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
IVH:			
keine IVH	64,3 %(9/14)	71,0 % (49/69)	0,750
IVH I°	7,1 % (1/14)	8,7 % (6/69)	1,000
IVH II°	14,3 % (2/14)	4,3 % (3/69)	0,196
IVH III°	7,1 % (1/14)	2,9 % (2/69)	0,430
IVH IV°	7,1 % (1/14)	13,0 % (9/69)	1,000
IVH I+II°	21,4 % (3/14)	13,0 % (9/69)	0,417
IVH III+IV°	14,3 % (2/14)	15,9 % (11/69)	1,000
Ind. für Shunt/Rickham	7,1 % (1/14)	4,3 % (3/69	0,530

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und möglicher Interventionsindikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 65: IVH in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
IVH:			
keine IVH	64,3 %(9/14)	65,9 % (29/44)	1,000
IVH I°	7,1 % (1/14)	6,8 % (3/44)	1,000
IVH II°	14,3 % (2/14)	6,8 % (3/44)	0,585
IVH III°	7,1 % (1/14)	4,5 % (2/44)	1,000
IVH IV°	7,1 % (1/14)	15,9 % (7/44)	0,665
IVH I+II°	21,4 % (3/14)	13,6 % (6/44)	0,673
IVH III+IV°	14,3 % (2/14)	20,5 %(9/44)	1,000
Ind. für Shunt/Rickham	7,1 % (1/14)	4,5 % (2/44)	1,000

3.5.5. NEC (nekrotisierende Enterocolitis)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 66: NEC in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
NEC			
vorhanden	0,0 % (0/14)	2,9 % (2/69)	1,000

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 67: NEC in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
NEC			
vorhanden	0,0 % (0/14)	4,5 % (2/44)	1,000

3.5.6 PDA (persistierender Ductus arteriosus Botalli)

a) Gruppenvergleich ohne Ausschluss der SGA Frühgeborenen

Es konnte bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines hämodynamisch signifikanten und damit behandlungsbedürftigen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+ und C- nachgewiesen werden.

Tabelle 68: PDA in den Gruppen C+ und C-

	C+ (n=14)	C- (n=69)	Signifikanz
PDA:			
medikamentös	35,7 % (5/14)	50,7 % (35/69)	0,385
Ligatur	7,1 % (1/14)	10,1 % (7/69)	1,000

b) Gruppenvergleich nach Ausschluss der SGA-Frühgeborenen

Auch unter Ausschluss der SGA-Frühgeborenen konnte bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines hämodynamisch signifikanten und damit behandlungsbedürftigen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA nachgewiesen werden.

Tabelle 69: PDA in den Gruppen C+/-SGA und C-/-SGA

	C+/-SGA (n=14)	C-/-SGA (n=44)	Signifikanz
PDA:			
medikamentös	35,7 % (5/14)	43,2 % (19/44)	0,759
Ligatur	7,1 % (1/14)	6,8 % (3/44)	1,000

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden Frühgeborene < 32+0 SSW der vollständigen Geburtsjahrgänge 2007, 2008, 2009 und 2010 untersucht, die im Perinatalzentrum der höchsten Versorgungsstufe am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden.
Bei einer Gesamtgeburtenzahl in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Würzburg von 5.909 Geburten im Zeitraum vom 01.01.2007 bis einschließlich 31.12.2010 betrug der Anteil an Frühgeborenen < 32+0 SSW 4,1 %.

Aus dieser Gesamtzahl von 243 Frühgeborenen < 32+0 SSW waren bei 142 Frühgeborenen die Plazenten und Eihäute zur histologischen Untersuchung eingesandt worden (58,6 %). Entsprechend der Fragestellung konnte aufgrund dieser paidopathologischen Untersuchung zwischen einer Gruppe von 24/142 (16,9 %) Frühgeborenen mit histologischem Nachweis einer Chorioamnionitis (C+) und einer Gruppe von 118/142 (83,1 %) Frühgeborenen ohne histologische Zeichen einer Chorioamnionitis (C-) differenziert werden. Der Anteil der Fälle einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis am Gesamtkollektiv der eingesandten Plazenten lag mit diesen 16,9 % deutlich unter dem aus der Literatur erwarteten Prozentsatz von etwa 40 % (8, 13-16). Allerdings lag in unserer Untersuchung bei allen histologisch nachgewiesenen Chorioamniotiden eine moderate bis schwere Form mit Beteiligung der fetalen Seite vor (36).

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass neben der Gestationswoche auch das Geburtsgewicht einen entscheidenden Einfluß auf das Risikoprofil der Frühgeborenen hat (7). Um diesem wichtigen Aspekt ausreichend Sorge zu tragen, werteten wir die Daten sowohl in- als auch exklusiv der hypotrophen Frühgeborenen < 32 SSW aus. Während sich in der Gruppe mit histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis keine hypotrophen Frühgeborenen < 32 SSW befanden (C+ 14 Frühgeborene / C+/-SGA 14 Frühgeborene), war in der Gruppe ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis etwa 1/3 der Frühgeborenen < 32 SSW hypotroph (C- 69 Frühgeborene /C-/-SGA 44 Frühgeborene). Dieser hohe prozentuale Anteil der hypotrophen Frühgeborenen in der Gruppe ohne histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis im Angesicht des aus der

Literatur bekannten bedeutenden Einflusses des Geburtsgewichtes auf das Risikoprofil der Frühgeborenen macht es umso wichtiger, die Gruppen in – und exklusiv der hypotrophen Frühgeborenen < 32 SSW bezüglich der Zielsetzung der Studie und den Outcomeparametern auszuwerten.

Die Gruppen C+ bzw C+/-SGA und C- bzw C-/-SGA waren insgesamt bezüglich der maternalen und kindlichen Ausgangsparameter sehr homogen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede betreffend der durchgeführten RDS-Prophylaxe, der absoluten Dauer des vorzeitigen Blasensprungs, der medikamentösen Tokolyse, des Gestationsalters, des Geburtsgewichts, des Genus, Einling/Mehrling oder des Nabelschnurarterien-pHs.

Signifikante Unterschiede ließen sich jedoch bezüglich des Geburtsmodus, eines vorzeitigen Blasensprungs > 12 h p.p. der absoluten Körpertemperatur der Kreißenden als auch der Temperatur > 38,0°C und der maternalen Laborwerte zur Geburt (CRP (mg/dl), Leukozyten > 15.000/µl) nachweisen. Desweiteren befand sich in der C+-Gruppe kein Frühgeborenes, dessen Gewicht unterhalb der 10. Perzentile lag (SGA) oder bei dessen Mutter eine Präeklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom diagnostiziert worden war. Been et al. (43) haben nach histologischer Sicherung einer Chorioamnionitis bei Frühgeborenen retrospektiv klinische Faktoren zur Vorhersage einer Chorioamnionitis formuliert. Die „positiven“ Vorhersageparameter waren vorzeitiger Blasensprung, eine vaginale Entbindung, Hinweise auf eine Infektion (erhöhte Entzündungswerte der Kreißenden bzw. Fieber sub partu) sowie das Nichtvorliegen einer Präeklampsie oder Hypotrophie (SGA). Alle von Been et al. formulierten „positiven“ Vorhersagewerte einer Chorioamnionitis ergaben bei uns signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen C+ bzw C+/-SGA und C- bzw C-/-SGA. So wäre in unserem Studienkollektiv die histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis retrospektiv bereits klinisch vorhersagbar gewesen.

Auch in der mikrobiologischen Diagnostik (Vaginalabstriche der Mutter sowie Abstrich aus dem äußeren Gehörgang, Trachealsekret, Magensaft der Frühgeborenen) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Frühgeborenen der C+ bzw C+/-SGA -

und C- bzw C-/-SGA- Gruppe. In den Vaginalabstrichen der Mütter der C+ Gruppe gelang ein signifikant häufigerer Keimnachweis, darunter insbesondere ein signifikant gehäufter Nachweis von Enterobakterien. Diese Gruppe von Keimen- insbesondere Klebsiella spp- konnten unter anderem mit Enterococcus faecalis in Vaginalabstrichen mit einer signifikanten Häufung von intrauterinen Entzündungsreaktionen in Verbindung gebracht werden (94). Unsere Ergebnisse bestätigen daher bestehende Untersuchungen. Insbesondere da in den Abstrichen des äußeren Gehörgangs der Frühgeborenen der C+ bzw C+/-SGA- Gruppe signifikant gehäuft Keime der Gruppe Enterococcus faecalis/ vergrünende Streptokokken nachgewiesen werden konnten.
Im Magensaft der Frühgeborenen der C+ bzw C+/-SGA- Gruppe waren dagegen signifikant gehäuft Mykoplasma hominis bzw. Ureaplasma urealyticum nachweisbar. Mykoplasma spp und Ureaplasma urealyticum wurden bereits in zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen als die bei einer Chorioamnionitis am häufigsten nachweisbaren Mikroorganismen in der Fruchthöhle identifiziert (26-29). Der mikrobiologische Nachweis von Ureaplama urealyticum gestaltet sich bekanntermaßen als schwierig, da für die Anzucht Spezialmedien genutzt werden müssen (24). Werden Standardmedien genutzt, misslingt der Nachweis meist. Der fehlende Nachweis der im Magensaft der Frühgeborenen gefundenen Mikroorganismen in den Vaginalabstrichen der Mütter könnte daher beispielsweise an der ungezielten Keimsuche unter Nutzung von Standardmedien liegen (24).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, geht man in der Literatur davon aus, dass eine - zumindest mild bis moderate - Chorioamnionitis als pränatale Inflammationsreaktion zu einer vorzeitigen Lungenreifung und einem damit milder ausgeprägten Atemnotsyndrom des Frühgeborenen führt (14, 25, 26, 28). In unserer Studie bestand eine Korrelation zwischen histologisch gesicherter Chorioamnionitis und radiologisch milderer Ausprägung eines Atemnotsyndroms. Trotz fehlender Signifikanz waren die milderen Ausprägungen des RDS eher in der C+ bzw C+/-SGA - Gruppe und die höhergradigen Ausprägungen des RDS eher in der C- bzw C-/-SGA - Gruppe nachweisbar (64).

Die endotracheale Gabe von porcinem Surfactant ermöglicht eine Reduktion der Beatmungsdrücke und der nötigen Sauerstoffzufuhr. Vorangegangene Studien zeigen eine verminderte Wirkung von Surfactant in Gegenwart einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis (95, 96). Zurückgeführt werden kann dies sowohl auf eine Inaktivierung als auch auf einen erhöhten Verbrauch von Surfactant (96, 97). Das instillierte Surfactant wird einerseits durch die im Rahmen einer Entzündungsreaktion in die Lunge sezernierte proteinreiche Ödemflüssigkeit inaktiviert und andererseits durch aktivierte Entzündungszellen beschleunigt abgebaut (98). Auch in unserer Studie war der Effekt einer Surfactantgabe in der C+ bzw C+/-SGA- Gruppe deutlich vermindert, auch wenn die Unterschiede nicht zu allen Zeitpunkten signifikant waren. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Been et al. (95) führten in unserer Studie diese Beeinträchtigungen der Surfactantwirkung jedoch nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Beatmungsdauer. Dieser nicht signifikante Unterschied bezüglich der Beatmungsdauer zwischen den Gruppen könnte einer der Gründe für die Häufigkeit des Auftretens der BPD - einer der untersuchten Outcomeparameter – in unserer Untersuchung sein. Zahlreiche prä- und postnatale Faktoren werden angeschuldigt, komplexe Entzündungs- und Verletzungsprozesse in den Lungen von Frühgeborenen anzustoßen und aufrecht zu erhalten, in deren Folge eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) entsteht (57, 99) . Man nimmt an, dass etwa die Hälfte aller Frühgeborenen, welche eine BPD - die schwerste Form der chronischen pulmonalen Schädigung - entwickeln, einer Chorioamnionitis ausgesetzt waren (57). In unserer retrospektiven Untersuchung konnte die bestehende Studienlage zur Entwicklung einer BPD jedoch nicht bestätigt werden. Die milde Form der BPD konnte in unserem Studienkollektiv signifikant häufiger in der C-Gruppe im Vergleich zur C+-Gruppe nachgewiesen werden. Die gleiche Tendenz, jedoch ohne Signifikanz war im Vergleich der C-/-SGA- und der C+/-SGA-Gruppe zu verzeichnen. Für die moderate und schwere Form der BPD war weder zwischen den Gruppen C+ und C- noch zwischen den Gruppen C+/-SGA und C-/SGA ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Wie bereits oben erwähnt könnte eine Erklärung für diese Unterschiede in der Dauer des Ventilationstraumas zu suchen sein. Jedes mechanische Ventilationstrauma schädigt die unreife Lunge der Frühgeborenen zusätzlich und kann in der Folge zu einer BPD führen (57, 100). Eine erhöhte Inzidenz der BPD in Folge eines Nachweises von Ureaplasma urealyticum

(101) konnte in dieser Studie bei niedriger Fallzahl (nur 5 Patienten absolut mit dem Nachweis von Uresplama urealyticum im Magensaft) und einem fehlenden Nachweis der Mikroorganismen im Trachealsekret nicht beobachtet werden (102).
Betrachtet man weitere untersuchte Outcomeparameter unserer Studie – Mortalität, Häufigkeit und Grad der Retinopathia praematurorum (ROP), Häufigkeit und Grad der intraventrikuläen Hämorrhagie (IVH), das Auftreten einer nekrotisierenden Enterocolitis (NEC) oder das Auftreten eines hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus Botalli (PDA)-, so konnten zwischen den Gruppen C+ bzw C+/-SGA und C- bzw C-/-SGA keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Auch diese Ergebnisse können die bestehende Studienlage an der Literatur nicht bestätigen. Zahlreiche Studien zeigten insbesondere eine signifikant gehäufte Entwicklung einer IVH oder einer nekrotisierenden Enterocolitis sowie eine erhöhte Inzidenz der Mortalität. (19, 22, 36, 103, 104)

Gründe für die zumeist ausgebliebene Signifikanz in der Untersuchung der alterierten Wirkung von Surfactant in Gegenwart einer histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis sowie in der Untersuchung der Outcomeparameter zwischen den Gruppen könnte insbesondere im Studiendesign liegen. Aufgrund des retrospektiven Ansatzes mussten eine große Anzahl der Frühgeborenen < 32+0 SSW aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Das größte primäre Ausschlusskriterium war die fehlende histologische Untersuchung von Plazenten oder Eihäuten (nur von 58,6 % der Frühgeborenen < 32+0 SSW waren Plazenten und Eihäute in das Institut für Pathologie eingeschickt und histologisch untersucht worden).

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei bis zur Hälfte aller mit einer Frühgeburt vor 32 Gestationswochen endenden Schwangerschaften wird die Geburt durch eine Infektion auslöst. Die angestoßene Inflammationsreaktion kann bei der Schwangeren neben einer vorzeitigen Wehentätigkeit auch mit Fieber und dem Nachweis systemischer Entzündungszeichen einhergehen. Das ungeborene Kind ist zu einer eigenen Inflammationsreaktion fähig. Der histologische Nachweis einer Entzündungsreaktion in Chorion, Amnion und auch der Nabelschnur wird dabei als Nachweis der fetalen Amnioninfektion gewertet. Es wird angenommen, dass die pränatal einsetzende Inflammationsreaktion sowohl die frühpostnatale Lungenfunktion, als auch die Wirksamkeit exogen zugeführter Surfactantpräparationen zur Behandlung des Atemnotsyndroms reduziert.

Vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2010 wurden im Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Würzburg insgesamt 243 Frühgeborene < 32+0 Schwangerschaftswochen (SSW) behandelt. In eine retrospektive Untersuchung konnten 83 Frühgeborene eingeschlossen werden, die maschinell beatmet worden waren und Surfactant erhalten hatten sowie eine histologische Untersuchung der Plazenta, Eihäute und Nabelschnur vorlag. Bei 14/83 Frühgeborenen lag eine histologische Chorioamnionitis vor. Diese bildeten die Chorioamnionits-Gruppe. Weitere 69 Frühgeborene ohne histologische Chorioamnionitis bildeten die Kontrollgruppe.

Für die folgenden Charakteristika bestanden keine Gruppenunterschiede: Rate einer pränatalen Steroidgabe zur Lungenreifeinduktion; Tokolyse; Gestationsalter; Geschlecht; Anzahl von Mehrlingen; Geburtsgewicht. Allerdings fand sich in der Chorioamnionits-Gruppe kein hypotrophes Frühgeborenes (0/14), in der Kontrollgruppe jedoch 25/69 (p=0,008). In der Chorioamnionitis-Gruppe waren 8 von 14 Frühgeborene spontan geboren, in der Kontrollgruppe 12 von 69 (p=0,004).

Ein vorzeitiger Blasensprung > 12 Stunden war der Geburt von 7/14 (50%) der Frühgeborenen in der Chorioamnionitis-Gruppe vorausgegangen (vs. 10/69 (14,5%) in der Kontrollgruppe; p=0,007).
Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Chorioamnionitis-Gruppe und der Kontrollgruppe für den radiologischen Schweregrad des RDS, der Anzahl wiederholter Surfactantsubstitutionen, der Beatmungsdauer, des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs und der Beatmungsdrücke 12 und 24 Stunden nach Surfactantgabe gefunden werden. Es bestand lediglich ein Trend zu einer verzögerten und damit prolongierten Reduktion der Beatmungsdrücke in der Chorioamnionitis-Gruppe mit einem signifikant niedrigen Mittelwert der Beatmungsdrücke in der Chorioamnionitis-Gruppe 2 Stunden nach Surfactantgabe (22,8±6,3mbar vs. 19,2±4,3mbar; p=0,03). Ebenso bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. Sterblichkeit, moderater und schwerer BPD, ROP und IVH.

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede in der frühpostnatalen Schwere der Lungenerkrankung oder in der Rate chronischer Erkrankungen Frühgeborener < 32 SSW mit bzw. ohne histologische Chorioamnionits gefunden werden. Verschiedene tierexperimentelle und klinische Studien weisen jedoch darauf hin, dass eine pränatal aktivierte Inflammationskaskade die Reifung des Surfactantsystems einerseits beschleunigen, andererseits die biologische Reifung der Alveolaraussprossung aber negativ beeinflussen kann. Möglicherweise ist die Wertigkeit der vorliegenden Untersuchungsergebnisse dadurch limitiert, dass nur bei 34,2% (n=83) der im Untersuchungszeitraum geborenen 243 Frühgeborenen <32 SSW eine Plazentahistologie vorlag. Auffällig war auch, dass bei allen Frühgeborenen, die in die Chorioamnionitisgruppe eingeschlossen wurden, eine Funisitis vorlag, die Ausdruck eines fetalen systemischen Inflammationssyndroms ist.

Möglicherweise fehlt in dem Untersuchungskollektiv die Gruppe der Frühgeborenen, bei denen lediglich eine Chorioamnionitis ohne Funisitis nachzuweisen gewesen wäre, nur deshalb, weil von diesen keine Histologie vorliegt. Es kann spekuliert werden, dass das geburtshilfliche Management mit engmaschiger Analyse maternaler Inflammationszeichen sub partu und frühzeitiger Indikation zur Entbindung eine einsetzende Inflammationskaskade für den Feten abkürzt. Der nicht signifikante Unterschied der frühpostnatalen und chronischen Behandlungsergebnissen der Frühgeborenen mit und ohne histologischer Chorioamnionitis bzw. Funisitis kann so möglicherweise auch als positiver Qualitätsaspekt einer eng verzahnten und abgestimmten geburtshilflich-neonatologischen Therapie gewertet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371(9606):75-84. Epub 2008/01/08.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002;360(9344):1489-97. Epub 2002/11/16.
3. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2005;54(8):1-17. Epub 2006/02/03.
4. Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. Pediatric research. 2006;60(6):775-6. Epub 2006/10/27.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. 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;379(9832):2162-72. Epub 2012/06/12.
6. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012;379(9832):2151-61. Epub 2012/05/15.
7. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. The New England journal of medicine. 1985;312(2):82-90. Epub 1985/01/10.
8. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. American journal of epidemiology. 2008;168(9):980-9. Epub 2008/08/30.
9. Kyser KL, Morriss FH, Jr., Bell EF, Klein JM, Dagle JM. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. Obstetrics and gynecology. 2012;119(4):795-800. Epub 2012/03/22.
10. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008;371(9608):261-9. Epub 2008/01/22.
11. Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. Early human development. 2005;81(9):753-61. Epub 2005/08/19.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(7):1723-9. Epub 2001/06/13.
13. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2012;17(1):58-63. Epub 2011/09/07.
14. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A. Detection of bacteria in placental tissues obtained from extremely low gestational age neonates. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(1):110 e1-7. Epub 2008/01/02.
15. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. The New England journal of medicine. 2000;342(20):1500-7. Epub 2000/05/18.
16. Kramer BW. Chorioamnionitis - new ideas from experimental models. Neonatology. 2011;99(4):320-5. Epub 2011/06/28.

17. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113 Suppl 3:17-42. Epub 2007/01/09.
18. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. American journal of obstetrics and gynecology. 1999;181(5 Pt 1):1216-21. Epub 1999/11/16.
19. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TA, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;201(6):587 e1-8. Epub 2009/09/05.
20. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;190(1):147-51. Epub 2004/01/30.
21. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2009;94(3):F218-25. Epub 2009/01/10.
22. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. Placenta. 1980;1(3):227-44. Epub 1980/07/01.
23. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. Obstetrics and gynecology. 1990;75(4):622-6. Epub 1990/04/01.
24. Knox CL, Allan JA, Allan JM, Edirisinghe WR, Stenzel D, Lawrence FA, et al. Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. Fertility and sterility. 2003;80(4):921-9. Epub 2003/10/15.
25. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. The New England journal of medicine. 2010;362(6):529-35. Epub 2010/02/12.
26. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. Obstetrics and gynecology. 1992;79(3):351-7. Epub 1992/03/01.
27. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. American journal of obstetrics and gynecology. 1992;166(5):1515-28. Epub 1992/05/01.
28. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 1989;161(3):817-24. Epub 1989/09/01.
29. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;173(2):606-12. Epub 1995/08/01.
30. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. Current opinion in infectious diseases. 2002;15(3):301-6. Epub 2002/05/17.

31. Dammann O, Allred EN, Leviton A, Shen-Schwarz S, Heller D, Genest DR, et al. Fetal vasculitis in preterm newborns: interrelationships, modifiers, and antecedents. Placenta. 2004;25(10):788-96. Epub 2004/09/29.
32. van Hoeven KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C, et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. Pediatric pathology & laboratory medicine : journal of the Society for Pediatric Pathology, affiliated with the International Paediatric Pathology Association. 1996;16(5):731-44. Epub 1996/09/01.
33. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? Neonatology. 2011;99(3):177-87. Epub 2010/10/01.
34. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. The Journal of pediatrics. 2001;138(1):101-4. Epub 2001/01/10.
35. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 2003;6(5):435-48. Epub 2004/01/08.
36. Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. Human pathology. 2002;33(3):335-40. Epub 2002/04/30.
37. Kusanovic JP, Romero R, Jodicke C, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Erez O, et al. Amniotic fluid soluble human leukocyte antigen-G in term and preterm parturition, and intra-amniotic infection/inflammation. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2009;22(12):1151-66. Epub 2009/11/18.
38. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;172(3):960-70. Epub 1995/03/01.
39. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. Biology of the neonate. 2003;83(2):85-96. Epub 2003/02/11.
40. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. Clinical obstetrics and gynecology. 2007;50(3):652-83. Epub 2007/09/01.
41. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2012;17(1):12-9. Epub 2011/09/29.
42. Holmlund U, Cebers G, Dahlfors AR, Sandstedt B, Bremme K, Ekstrom ES, et al. Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta. Immunology. 2002;107(1):145-51. Epub 2002/09/13.
43. Been JV, Vanterpool SF, de Rooij JD, Rours GI, Kornelisse RF, van Dongen MC, et al. A clinical prediction rule for histological chorioamnionitis in preterm newborns. PloS one. 2012;7(10):e46217. Epub 2012/10/17.

44. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. The Journal of pediatrics. 2013;162(2):236-42 e2. Epub 2012/08/28.
45. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;195(3):803-8. Epub 2006/09/05.
46. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2009;94(1):F13-6. Epub 2008/05/09.
47. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. 1996;97(2):210-5. Epub 1996/02/01.
48. Lee J, Seong HS, Kim BJ, Jun JK, Romero R, Yoon BH. Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in "indicated" than in "spontaneous" preterm birth. Journal of perinatal medicine. 2009;37(1):53-8. Epub 2008/12/23.
49. Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, Vallerand D, Usher R. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. American journal of perinatology. 2005;22(3):155-9. Epub 2005/04/20.
50. Kaukola T, Tuimala J, Herva R, Kingsmore S, Hallman M. Cord immunoproteins as predictors of respiratory outcome in preterm infants. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(1):100 e1-8. Epub 2008/11/26.
51. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2009;14(1):2-7. Epub 2008/10/11.
52. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. Science. 1987;238(4826):522-4. Epub 1987/10/23.
53. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HG. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. Science. 1987;238(4826):519-21. Epub 1987/10/23.
54. Taniguchi T, Matsuzaki N, Kameda T, Shimoya K, Jo T, Saji F, et al. The enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection. American journal of obstetrics and gynecology. 1991;165(1):131-7. Epub 1991/07/01.
55. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):CD004454. Epub 2006/07/21.
56. Kramer BW, Ladenburger A, Kunzmann S, Speer CP, Been JV, van Iwaarden JF, et al. Intravenous lipopolysaccharide-induced pulmonary maturation and structural changes in fetal sheep. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(2):195 e1-10. Epub 2008/12/27.

57. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. Neonatology. 2009;95(4):353-61. Epub 2009/06/06.
58. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2003;13(2):102-9. Epub 2003/05/09.
59. De Felice C, Toti P, Parrini S, Del Vecchio A, Bagnoli F, Latini G, et al. Histologic chorioamnionitis and severity of illness in very low birth weight newborns. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2005;6(3):298-302. Epub 2005/04/29.
60. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. Journal of perinatal medicine. 2005;33(5):428-34. Epub 2005/10/22.
61. Mehta R, Nanjundaswamy S, Shen-Schwarz S, Petrova A. Neonatal morbidity and placental pathology. Indian journal of pediatrics. 2006;73(1):25-8. Epub 2006/01/31.
62. Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;195(5):1357-65. Epub 2006/05/09.
63. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Ma HJ, Lee JS, Lin MI, et al. Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2008;107(4):304-10. Epub 2008/05/01.
64. Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. Mild to Moderate, but Not Minimal or Severe, Acute Histologic Chorioamnionitis or Intra-Amniotic Inflammation Is Associated with a Decrease in Respiratory Distress Syndrome of Preterm Newborns without Fetal Growth Restriction. Neonatology. 2015;108(2):115-23. Epub 2015/06/20.
65. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. Neonatology. 2010;97(4):402-17. Epub 2010/06/17.
66. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001;107(1):E1. Epub 2001/01/03.
67. Jobe AH. Mechanisms to explain surfactant responses. Biology of the neonate. 2006;89(4):298-302. Epub 2006/06/14.
68. Robertson B. New targets for surfactant replacement therapy: experimental and clinical aspects. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 1996;75(1):F1-3. Epub 1996/07/01.

69. Jobe A. Respiratory distress syndrome--new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. Advances in pediatrics. 1983;30:93-130. Epub 1983/01/01.
70. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. Annual review of physiology. 1984;46:617-28. Epub 1984/01/01.
71. Clements JA. Surface tension of lung extracts. Proc Soc Exp Biol Med. 1957;95(1):170-2. Epub 1957/05/01.
72. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA journal of diseases of children. 1959;97(5, Part 1):517-23. Epub 1959/05/01.
73. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. Pediatrics. 1972;50(1):58-66. Epub 1972/07/01.
74. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133(1):156-63. Epub 2014/01/01.
75. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2005;25 Suppl 2:S40-4. Epub 2005/04/30.
76. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group. European journal of pediatrics. 1991;150(6):433-9. Epub 1991/04/01.
77. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. Pediatrics. 1992;89(1):13-20. Epub 1992/01/01.
78. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2009;29 Suppl 2:S18-22. Epub 2009/05/07.
79. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? Neonatology. 2011;99(4):316-9. Epub 2011/06/28.
80. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD003935. Epub 2007/07/20.
81. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. International journal of women's health. 2010;2:327-37. Epub 2010/12/15.
82. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;183(1):S1-S22. Epub 2000/08/02.
83. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2002;77(1):67-75. Epub 2002/07/04.
84. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy:

statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. 2001;20(1):IX-XIV. Epub 2002/06/05.
85. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2009;49(3):242-6. Epub 2009/07/02.
86. Couchard M, Polge J, Bomsel F. [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. Annales de radiologie. 1974;17(7):669-83. Epub 1974/11/01. Maladie des membranes hyalines. diagnostic et surveillance radiologiques, traitement, complications etude radioclinique de 589 cas.
87. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). Pediatric radiology. 1973;1(3):145-52. Epub 1973/10/01.
88. Patz A. The new international classification of retinopathy of prematurity. Archives of ophthalmology. 1984;102(8):1129. Epub 1984/08/01.
89. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Archives of ophthalmology. 1987;105(7):906-12. Epub 1987/07/01.
90. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Archives of ophthalmology. 2005;123(7):991-9. Epub 2005/07/13.
91. Deeg KH, Staudt F, von Rohden L. [Classification of intracranial hemorrhage in premature infants]. Ultraschall Med. 1999;20(4):165-70. Epub 1999/10/16. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Fruhgeborenen.
92. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. The New England journal of medicine. 1978;298(5):281-2. Epub 1978/02/02.
93. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric clinics of North America. 1986;33(1):179-201. Epub 1986/02/01.
94. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. Early human development. 2013;89(5):271-5. Epub 2012/11/20.
95. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. The Journal of pediatrics. 2010;156(1):10-5 e1. Epub 2009/10/17.
96. Meyer KC, Zimmerman JJ. Inflammation and surfactant. Paediatric respiratory reviews. 2002;3(4):308-14. Epub 2002/11/30.
97. Zuo YY, Veldhuizen RA, Neumann AW, Petersen NO, Possmayer F. Current perspectives in pulmonary surfactant--inhibition, enhancement and evaluation. Biochimica et biophysica acta. 2008;1778(10):1947-77. Epub 2008/04/25.
98. Malloy JL, Wright JR. In vivo clearance of surfactant lipids during acute pulmonary inflammation. Respiratory research. 2004;5:8. Epub 2004/09/11.
99. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2006;11(5):354-62. Epub 2006/05/17.

100. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. The Journal of pediatrics. 2002;140(2):171-6. Epub 2002/02/28.
101. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? Neonatology. 2008;94(3):150-9. Epub 2008/08/06.
102. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK, Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(12):1033-9. Epub 2005/12/24.
103. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. Obstetrics and gynecology. 2000;96(2):172-7. Epub 2000/07/26.
104. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. Obstetrics and gynecology. 2000;96(3):333-6. Epub 2000/08/29.

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. C.P.-Speer, Direktor der Universitätskinderklinik Würzburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen. Besonders gilt mein Dank seiner großen Geduld.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Priv-Doz Dr. J. Wirbelauer für die hilfsbereite und gute Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Ein besonderes Dankeschön geht an Frau Dr. K. Ernestus für die Nachbefundung aller Plazenten mit dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis.

Natürlich möchte ich mich auch bei den vielen Helfernin der Kinderklinik bedanken, die mich bei der Beschaffung der Akten maßgeblich unterstützt haben.

Danken möchte ich nicht zuletzt meiner Familie und allen Freunden, die mich auf so vielerlei Arten und so unermüdlich in der Fertigstellung dieser Arbeit liebevollst unterstützt haben.