

AUS DER ABTEILUNG FÜR GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE  
FRAU PROF. DR. MED. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINFLUSS DES TRAGZEITALTERS BZW. DER SCHWANGERSCHAFTS-  
PROLONGATION SOWIE SCHWANGERSCHAFTSSPEZIFISCHER PARAMETER AUF  
DAS FETAL OUTCOME BEI FRÜHGEBURTSBESTREBUNGEN  
UNTER 28 SSW  
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG EINER TOKOLYSE MIT  
INDOMETHACIN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Janina Braun

2011

AUS DER ABTEILUNG FÜR GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE  
FRAU PROF. DR. MED. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINFLUSS DES TRAGZEITALTERS BZW. DER SCHWANGERSCHAFTS-  
PROLONGATION SOWIE SCHWANGERSCHAFTSSPEZIFISCHER PARAMETER AUF  
DAS FETAL OUTCOME BEI FRÜHGEBURTSBESTREBUNGEN  
UNTER 28 SSW  
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG EINER TOKOLYSE MIT  
INDOMETHACIN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Janina Braun

2011

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

2. Berichterstatter: PD Dr. Ludwig Deml

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2011



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Frühgeburtlichkeit.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ätiologie/Epidemiologie.....	2
1.1.2 Folgen für das frühgeborene Kind.....	3
<b>1.2 Medikamentöse Wehenhemmung.....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Aktueller Standard .....	3
1.2.2 Additive Maßnahmen .....	6
<b>1.3 Rolle der Prostaglandine bei der Geburt.....</b>	<b>7</b>
1.3.1 Interleukine .....	9
1.3.2 Prostaglandine.....	9
1.3.3 Cyclooxygenasen und Oxytocin .....	9
1.3.4 Corticotropin-releasing Hormon (CRH).....	10
1.3.5 Progesteron .....	11
<b>1.4 Indomethacin als Prostaglandin-Syntheseinhibitor .....</b>	<b>12</b>
1.4.1 Wirkungsweise.....	12
1.4.2 Verabreichung.....	13
1.4.3 Maternale Nebenwirkungen .....	14
1.4.4 Fetale und neonatale Nebenwirkungen .....	15
<b>2. FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Patienten.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Studiendesign .....</b>	<b>19</b>
3.2.1 Datenerhebung .....	19
3.2.2 Datenverarbeitung .....	21
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Untersuchung des Schwangerenkollektivs.....</b>	<b>22</b>
4.1.1 Allgemeine Beschreibung der Schwangerschaftsparameter – Gegenüberstellung von Frauen mit und ohne Indomethacin-Applikation.....	23
4.1.1.1 Alter der Mütter und Gravidität/Parität.....	23
4.1.1.2 Mehrlingsschwangerschaften .....	25
4.1.1.3 Schwangerschaftsalter bei Aufnahme.....	25
4.1.1.4 Muttermundsweite bei Aufnahme.....	26
4.1.1.5 Entbindungsmodus .....	27

4.1.1.6	Vorzeitiger Blasensprung.....	28
4.1.1.7	Medikamentöse Behandlung .....	28
4.1.1.7.1	Weitere Tokolytika .....	28
4.1.1.7.2	Antibiose.....	29
4.1.1.7.3	RDS-Prophylaxe .....	30
4.1.2	Weitere Risikofaktoren .....	31
4.1.2.1	Keimvorkommen.....	31
4.1.2.2	Entzündungsparameter.....	33
4.1.3	Tragzeit bei Geburt und Schwangerschaftsverlängerung .....	36
4.1.3.1	Abstand zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt.....	36
4.1.3.2	Tragzeit bei Geburt.....	36
4.1.3.3	Tragzeit und Tragzeitverlängerung bei vorzeitigem Blasensprung .....	37
4.1.4	Indomethacin .....	39
4.1.4.1	Dauer der Indomethacin-Gabe.....	39
4.1.4.2	Abstand zwischen dem Anfang bzw. dem Ende der Indomethacin-Gabe und der Geburt .....	40
4.1.4.3	Tragzeit bei Aufnahme bzw. Geburt und Tragzeitverlängerung unter Indomethacin-Applikation.....	42
<b>4.2</b>	<b>Untersuchung des Neugeborenenkollektivs .....</b>	<b>44</b>
4.2.1	Allgemeine Beschreibung der kindlichen Parameter .....	45
4.2.1.1	APGAR-Werte .....	45
4.2.1.2	Geburtsgewicht, Nabelarterien-pH-Wert und Nabelarterien-BE-Wert.....	47
4.2.2	Postnatale Morbidität und Mortalität .....	50
4.2.2.1	Entbindungsmodus .....	51
4.2.2.2	Neonatale Morbidität und RDS-Prophylaxe.....	53
4.2.2.3	Neonatale Morbidität und maternale Entzündungsparameter .....	54
4.2.2.4	Tragzeit bei präpartaler Aufnahme.....	55
4.2.2.5	Schwangerschaftsprolongation (Abstand zwischen Aufnahme und Geburt)...	57
4.2.2.6	Einfluss der Tragzeit bei Geburt und des Geburtsgewichtes auf die neonatale Morbidität und Mortalität .....	61
4.2.2.7	Tokolyse mit Indomethacin .....	64
4.2.2.7.1	Dauer der mütterlichen Indomethacin-Applikation.....	65
4.2.2.7.2	Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt.....	68
4.2.2.8	Schweregrad der IVH .....	70
4.2.2.9	Postnatale Indomethacin-Therapie bei PDA .....	71

<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1 Charakterisierung der Studiengruppe .....</b>	<b>72</b>
<b>5.2 Schwangerschaftsparameter im Gesamtkollektiv und im Vergleich der Indomethacin-Gruppe mit der Kontrollgruppe.....</b>	<b>77</b>
5.2.1 Mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsmodus, Muttermundsweite bei Aufnahme .....	77
5.2.2 Gestationsalter bei Aufnahme und Geburt, Schwangerschaftsprolongation .....	77
5.2.3 Vorzeitiger Blasensprung, vaginaler Keimnachweis, Antibiose, mütterliche Entzündungszeichen.....	78
5.2.4 Andere Tokolytika .....	81
<b>5.3 Neonatales Outcome .....</b>	<b>83</b>
5.3.1 Einfluss der Schwangerschaftsverlängerung auf das kindliche Outcome im Gesamtkollektiv.....	83
5.3.1.1 Frühe neonatale Morbidität: APGAR-Werte und Nabelarterien-pH und –BE ..	83
5.3.1.2 Neonatale Mortalität und Morbidität .....	83
5.3.2 Einfluss des Entbindungsmodus und der antenatalen RDS-Prophylaxe auf das fetale Outcome .....	84
5.3.3 Mütterliche Entzündungsparameter und neonatales Outcome .....	86
5.3.4 Gegenüberstellung der Neonaten mit und ohne Indomethacin-Exposition .....	86
5.3.4.1 APGAR, Nabelarterien-pH und –BE.....	86
5.3.4.2 Neonatale Mortalität und Morbidität .....	87
5.3.4.2.1 Mortalität und Sepsis .....	87
5.3.4.2.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) .....	88
5.3.4.2.3 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).....	91
5.3.4.2.4 Erkrankungen der Lunge: RDS und BPD .....	93
5.3.4.2.5 Persistierender Ductus arteriosus (PDA).....	95
5.3.4.3 Antenatale Indomethacin-Exposition und neonatales Outcome – abschließende Bewertung unserer Ergebnisse im Literaturkontext.....	97
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>101</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>102</b>
<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>VIII</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>XVI</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>XVII</b>
<b>ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN.....</b>	<b>XVIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Schema zur Beurteilung der Vitalität von Neugeborenen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BE	base excess (Basenabweichung, mmol/L)
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag(e)
FIRS	fetal inflammatory response syndrome
g	Gramm
GA	Gestationsalter
h	Stunde(n)
i.m.	intramusculär
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
Indo	Indomethacin
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
k.A.	keine Angaben
L	Liter
LBW	low birth weight
Mg	Magnesium
mg	Milligramm
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NSAID	nichtsteroidales Antirheumatikum
n.s.	nicht signifikant
p.m.	post menstruationem
p.o.	per os
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PGDH	Prostaglandin-Dehydrogenase
pH	Maß für Wasserstoffionenkonzentration (zeigt den Charakter von Flüssigkeiten, z.B. Blut, auf: sauer pH<7, neutral pH=7, alkalisch pH>7)
PUD	peptic ulcer disease
RCT	randomised controlled trial
RDS	respiratory distress syndrome
SSW	Schwangerschaftswochen
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VE	Vakuumentextraction
VLBW	very low birth weight
VVLWB	very very low birth weight
WHO	world health organisation
Wo	Woche(n)



# 1. Einleitung

Nach aktuellen Schätzungen beläuft sich die Zahl der Frühgeburten weltweit auf 13 Mio. pro Jahr [1]. Die Frühgeburtenrate beträgt derzeit in den entwickelten Ländern 7-12%, in Deutschland 7,8% [2]. Trotz der Fortschritte in der Perinatalmedizin konnte die Zahl der Frühgeburten in den letzten zehn Jahren nicht gesenkt werden und zeigte sogar eher wachsende Tendenzen [2-4]. Das Thema Frühgeburten stellt daher nach wie vor ein enormes medizinisches Problem in der heutigen Geburtshilfe dar. Eine wichtige Rolle spielen dabei einerseits die extrem hohen Kosten, die jährlich für die intensiv medizinische Versorgung der Frühgeborenen und ihrer Folgeerkrankungen vom Gesundheitssystem erbracht werden müssen. Andererseits stellen die schwerwiegenden psychischen und emotionalen Belastungen für Eltern und Kind ein zentrales Thema dar [1,5,6].

Obwohl in den letzten Jahren, dank der Fortschritte im Bereich der Neonatologie, die medizinische Versorgung der zu früh zur Welt gekommenen Kinder stetig verbessert werden konnte, sind immer noch 75-95% der neonatalen Todesfälle durch Frühgeburten begründet [2,7]. Angesichts der Tatsache, dass trotz des steigenden Bedarfs bis heute im Rahmen der geburtshilflichen Maßnahmen kaum kausale bzw. prophylaktische Therapieoptionen bei drohender Frühgeburt vorhanden sind, wird mehr denn je danach gestrebt, Mittel zur Abhilfe dieser Situation zu finden.

## 1.1 Frühgeburtenlichkeit

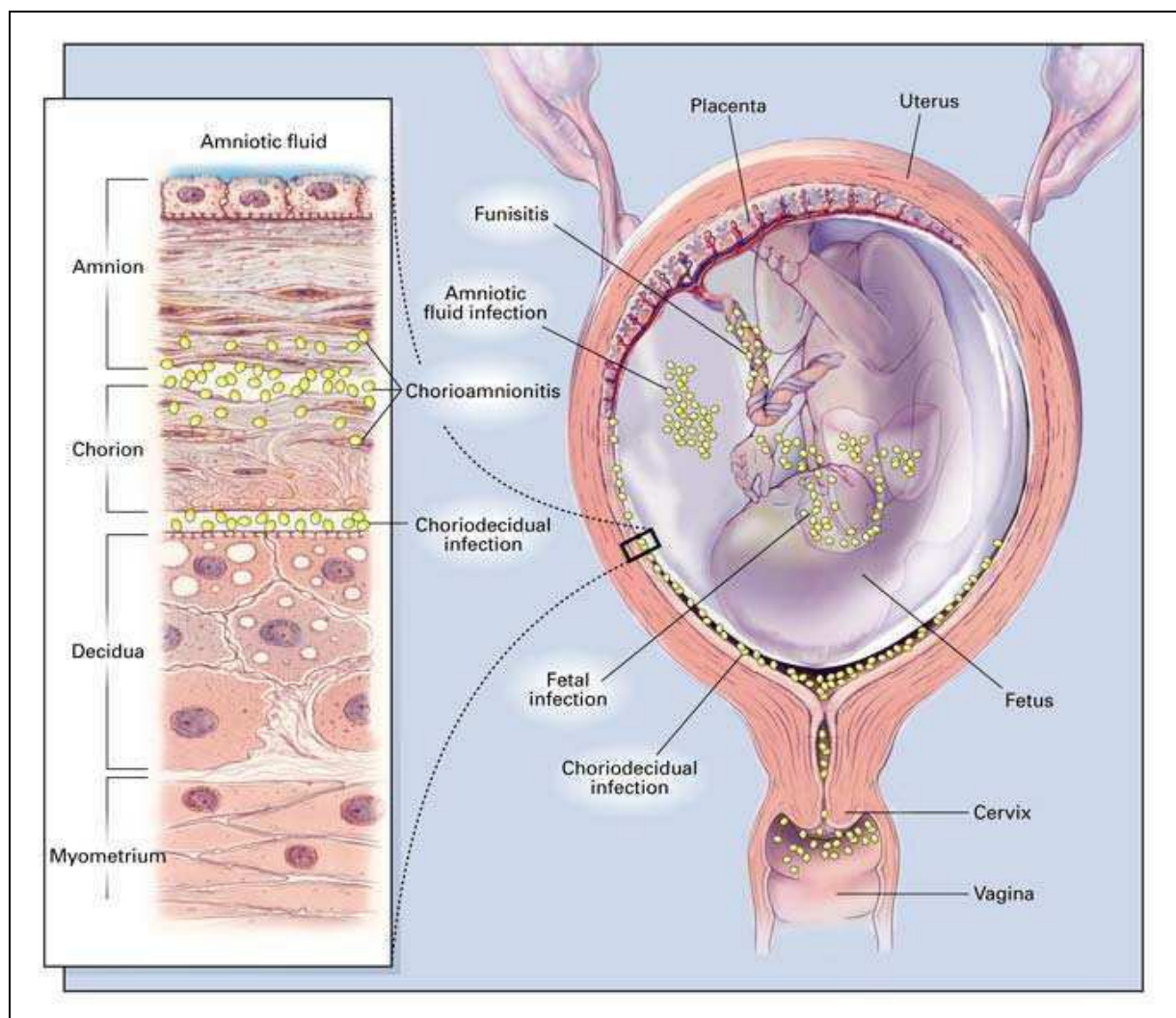
1950 definierte die WHO Frühgeburtenlichkeit anhand eines Geburtsgewichts unter 2500g. Da man aber in den folgenden Jahren durch verschiedene Studien feststellen konnte, dass nicht nur aufgrund des Gewichts eines Kindes zwingend auf dessen Reifezustand geschlossen werden dürfe, bestimmte die WHO im Jahre 1961 Frühgeburtenlichkeit als einen fetalen Entwicklungszustand bei Geburt unter 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) post menstruationem (p.m.) gegenüber einer normalen Schwangerschaft mit 37 bis 40 vollendeten SSW [8]. Zudem wurde 1969 festgelegt, dass man bei einem Geburtsgewicht <2500g von niedrigem Geburtsgewicht spricht bzw. dass es sich bei einer Geburt vor der 37. SSW um eine Frühgeburt handelt [8]. Bezüglich des Gestationsalters unterteilt man heute zudem in eine extrem frühe Frühgeburt (<28+0 SSW), sehr frühe Frühgeburt (28+0 bis 31+6 SSW) und mäßig frühe Frühgeburt (32+0 bis 36+6 SSW). Auch im Hinblick auf das Geburtsgewicht wird zwischen niedrigem Geburtsgewicht <2500g (low birth weight LBW), sehr niedrigem Geburtsgewicht <1500g (very low birth weight VLBW) und extrem niedrigem Geburtsgewicht <1000g (very very low birth weight VVLBW) differenziert [1].

## 1. Einleitung

### 1.1.1 Ätiologie/Epidemiologie

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen spontan auftretenden und induzierten Frühgeburten. Vorzeitige Wehentätigkeit und ein vorzeitiger Blasensprung sind die charakteristischen Leitsymptome einer spontan auftretenden Frühgeburt, aber auch vaginale Blutungen können diese ankündigen. Muss die Schwangerschaft aufgrund einer fetalen Pathologie bzw. mütterlichen Erkrankungen vorzeitig beendet werden, spricht man von einer induzierten Frühgeburt. Eine spontane Frühgeburt kann durch verschiedenste Umstände verursacht werden, wobei die vier wichtigsten Ursachen

- 1) aufsteigende Infektionen,
- 2) Ischämie (z.B. bei Störungen der Plazentation und Entwicklung der Plazenta),
- 3) Uteruspathologien und fetale Ursachen wie Fehlbildungen oder Mehrlingsschwangerschaften und
- 4) die vorzeitige Aktivierung der maternalen-fetalen Hypothalamus-Achse darstellen [9].



**Abbildung 1-1:** Mögliche Ausbreitungswege ascendierender intrauteriner Infektionen und Einfluss auf die (Früh-) Geburtsinduktion [28]

## 1. Einleitung

Daneben spielen aber auch sozioökonomische und mütterliche Faktoren eine Rolle. Laut KEIRSE et al. [1] besteht ein höheres Frühgeburtsrisiko bei Faktoren wie niedrigem sozialen Status der Mutter und damit assoziierten Faktoren wie Nikotin- oder Drogenabusus, schlechter Ernährung und psychischem Stress, Partnerlosigkeit, schwarzer Hautfarbe, Alter der Mutter <18 oder >40 Jahren, niedrigem Schwangerschaftsgewicht bzw. geringer Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Darüber gelten schwere körperliche oder stehende Arbeit, aber auch anamnestische Belastungen, wie z.B. vorausgegangene Frühgeburten/Totgeburten oder Mehrlingsschwangerschaften, sowie Allgemeinerkrankungen der Mutter, wie etwa Hypertonie oder Anämie, als Risikofaktoren [1,3,10].

### 1.1.2 Folgen für das frühgeborene Kind

Diejenigen Kinder, die vor der 37. SSW entbunden werden, haben zu 10-15% Handicaps [2]. Dabei verhalten sich die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß möglicher Komplikationen umgekehrt zu dem Tragzeitalter bei Geburt. Die zu früh geborenen Kinder erkranken häufiger an einem respiratory distress syndrome (RDS), intraventrikulären Hämorrhagie (IVH), Sepsis und nekrotisierender Enterokolitis (NEC), bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und persistierendem Ductus arteriosus (PDA) im Vergleich zu Kindern, die termingerech zur Welt kommen [11]. Auch leiden sie häufig unter Langzeitschäden wie Entwicklungsstörungen, Zerebralparese, Krampfanfällen, chronischen Lungenproblemen oder Seh- und Hörschäden [1,10].

## 1.2 Medikamentöse Wehenhemmung

### 1.2.1 Aktueller Standard

Schon mit Einführung des Begriffs „Frühgeburlichkeit“ in die Geburtshilfe durch die WHO begannen die ersten Versuche, diese zu verhindern und Maßnahmen zur Verlängerung der Schwangerschaft zu entwickeln [8]. Neben den Cerclage-Techniken und dem Einsatz von Progesteron werden seit mehr als 30 Jahren auch Tokolytika zur medikamentösen Behandlung bei drohender Frühgeburt verwendet [2,12]. Letztere sollen die vorzeitige Wehentätigkeit unterdrücken, wobei sie jedoch nicht die Ursache derselben behandeln können. Das optimale first-line-Tokolytikum, das sowohl nebenwirkungsfreie Sicherheit für Mutter und Kind verspricht, als auch die vorzeitige Wehentätigkeit und damit die Frühgeburt in jedem Fall verhindert, existiert jedoch nach wie vor nicht und die Suche danach geht weiter [4].

## 1. Einleitung

Das Ziel einer tokolytischen Therapie sollte immer darauf abzielen, das Outcome des Kindes zu verbessern. SMITH et al. [6] führen folgende drei Begründungen an, warum Tokolytika sinnvoll sein können:

- 1) Durch Tokolytika bleibt Zeit, die Schwangere in ein Perinatalzentrum zu bringen, wo das neonatalen Überleben und Outcome verbessert werden,
- 2) durch die schwangerschaftsverlängernde Wirkung von mindestens 48 Stunden können noch vor der Geburt Kortikosteroide zur Induktion der Lungenreife appliziert werden und
- 3) durch eine Verlängerung der Schwangerschaft verbessern sich die fetalen Bedingungen, da das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt [1,2,4].

Derzeit werden in Deutschland zu diesem Zweck Betasympathomimetika, Oxytocin-Rezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, Prostaglandin-Synthesehemmer und NO-Donatoren eingesetzt, wobei nur der Betaagonist Fenoterol (Partusisten®) und der Oxytocin-Rezeptorantagonist Atosiban (Tractocile®) ausdrücklich zur Tokolyse zugelassen sind. Die anderen Tokolytika werden im „Off label use“ eingesetzt, d.h. dass diese Medikamente unter gewissen Bedingungen, wie etwa bei drohender Frühgeburt, auch außerhalb des eigentlich für sie jeweils zugelassenen Indikationsbereiches verwendet werden [2]. Dafür muss im Vorfeld eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen stattgefunden haben und die schriftliche Einverständniserklärung für die Anwendung außerhalb der Zulassung eingeholt werden. Bis 2009 war auch Magnesiumsulfat als tokolytisches Medikament zugelassen. Sein Einsatz in der Wehenhemmung ist aber aufgrund zunehmend aufgetretener mütterlicher Komplikationen, wie z.B: Atemdepression, umstritten.

**Tabelle 1-1:** Übersicht der Charakteristika der gebräuchlichen Tokolytika erstellt nach den Leitlinien der AWMF, 2008 [12]

Stoffgruppe	Zugelassen zur Tokolyse	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Nebenwirkungen	Administration
Betasympho- mimetika	Fenoterol (Partusisten®)	Nachgewiesen	+++ als Bolustokolyse ++	Intravenös
Oxytocin- Rezeptorantagonisten	Atosiban (Tractocile®)	Nachgewiesen	+	Intravenös
Calciumantagonisten	Nein	Nicht untersucht	+ - ++	Oral
Magnesium	Magnesiumsulfat	Nicht nachgewiesen	+++	Intravenös
Indomethacin	Nein	Nachgewiesen	+ (Mutter) +++ (Fet)	Oral, Rektal, Vaginal
NO-Donatoren	Nein	Datenlage nicht ausreichend	+ - ++	Transdermal

## 1. Einleitung

Bei Feten <24 SSW versucht man in der Regel noch tokolytische Maßnahmen zu meiden, da hier die schwangerschaftsverlängernde Wirkung der Tokolytika um 2-7 Tage keinen Überlebensvorteil bietet und die wenigen überlebenden Kinder ein extrem hohes Risiko haben, schwere irreversible Behinderungen davonzutragen. Auch bei den Kindern >34 SSW wird auf Wehenhemmung verzichtet, da sich bei einem relativ geringen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nach der 34. SSW die Nebenwirkungen einer medikamentösen Tokolyse für Mutter und Kind kaum mehr rechtfertigen lassen [1,12]. Der optimale Zeitraum für eine tokolytische Behandlung liegt zwischen der 24. und 27. SSW, denn hier kommt es durch eine Verlängerung der Schwangerschaft zu einer täglichen Steigerung der neonatalen Überlebenswahrscheinlichkeit um 3% [1,2,4].

Das optimale Tokolytikum, das sowohl eine gute Verträglichkeit und geringe Nebenwirkungen für Mutter und Kind als auch eine gute Wehenhemmung und Schwangerschaftsprolongation bietet, existiert nach wie vor nicht. Atosiban, Betasympathomimetika und Calciumkanalblocker (Nifedipin) sind in ihrer tokolytischen Funktion gleich wirksam, wobei bei Einsatz des Betaagonisten Fenoterol mit den schwersten maternalen Nebenwirkungen, wie Lungenödem, Herzversagen, myokardiale Ischämie, Hyperglykämien, Hypokaliämien bis hin zu mütterlichen Todesfällen zu rechnen ist [4,13].

Zwar scheint der Oxytocin-Rezeptorantagonist Atosiban am nebenwirkungsärmsten zu sein, ist aber mit Abstand das teuerste Medikament, weshalb sich sein Einsatz nur in speziellen Fällen anbietet: Bei mütterlicher Unverträglichkeit der Betasympathomimetika bzw. Therapieversagen derselben und bei erhöhtem mütterlichen Risiko, ein Lungenödem zu entwickeln (z.B. Präeklampsie, Herz- oder Nierenerkrankung, Mehrlingsschwangerschaft, Diabetes mellitus) [2,4]. Auch der Calciumkanal-Blocker Nifedipin ruft nur selten maternale Nebenwirkungen hervor und scheint zudem bisher als einziges unter den Tokolytika das neonatale Outcome positiv zu beeinflussen [14].

Magnesiumsulfat und NO-Donatoren dagegen sind in ihrer Wirksamkeit als Wehenhemmer umstritten. NO-Donatoren führen nicht zu einer Schwangerschaftsverlängerung noch verbessern sie das neonatale Outcome [14]. Magnesiumsulfat konnte in einigen Studien die vorzeitige Wehentätigkeit ebenso wenig hemmen wie ein verabreichtes Placebo [13]. Andererseits wurden mit Magnesiumsulfat in einer vergleichenden Studie ähnliche tokolytische Erfolge erzielt wie mit Indomethacin, wobei allerdings verstärkt mütterliche Nebenwirkungen wie Lungenödeme, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit und Unwohlsein auftraten [15].

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Tokolytika zwar Wehen hemmen, aber meist ziemlich uterusunspezifisch wirken und daher die große Anzahl der verschiedenen Nebenwirkungen für Mutter und Kind verursachen [1].

## 1. Einleitung

**Tabelle 1-2:** Kosten und Nutzen der einzelnen Tokolytika erstellt nach den AWMF-Leitlinien 2008 [12]

Tokolytikum	Tagestherapiekosten	Wirksamkeit gegenüber anderem Tokolytikum	Schwangerschaftsverlängerung von mindestens 2-7 Tagen nachgewiesen
Betasymphathomimetika	Mittel	Nachgewiesen	Ja
Atosiban	Sehr hoch	Nachgewiesen	Ja
Calciumantagonisten	Niedrig	Nachgewiesen	Ja (im indirekten Vergleich mit anderen Tokolytika)
Magnesium	Mittel	Nicht nachgewiesen	Nein
Indomethacin	Niedrig	Nachgewiesen	Ja
NO-Donatoren	Niedrig	Datenlage uneinheitlich	Datenlage nicht ausreichend

### 1.2.2 Additive Maßnahmen

Bei vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 24+0 und 34+0 SSW sollte eine in-utero-Verlegung in ein Perinatalzentrum angestrebt werden. Vor Ort empfiehlt sich neben der Verabreichung eines einzelnen Zyklus Betamethason (zweimal 12mg i.m. im Abstand von 24h) zur Lungenreifungsinduktion eine engmaschige Kontrolle des Fetus mittels Kardiotokographie und Ultraschall. Weitere Maßnahmen wie absolute Bettruhe, Hydratation, Sedation und die Verabreichung von Gestagenen erscheinen in vielen Fällen sinnvoll, wobei aber keine „Evidenz“ vorliegt, dass diese Maßnahmen zur Verhinderung oder Therapie einer drohenden Frühgeburt beitragen können. Aufgrund der Assoziation zwischen vorzeitiger Wehentätigkeit und dem Vorliegen latenter Infektionen im mütterlichen Genitaltrakt, kommt es meist zur Anwendung von Antibiotika. In verschiedenen Studien wurde aber gezeigt, dass in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit eingesetzte Antibiotika im Vergleich mit Placebos keinen Unterschied bzgl. der Schwangerschaftsverlängerung erzielen konnten, so dass bei erhaltener Fruchtblase und negativem Keimnachweis eine Antibiose unterbleiben kann [1,12].

### 1.3 Rolle der Prostaglandine bei der Geburt

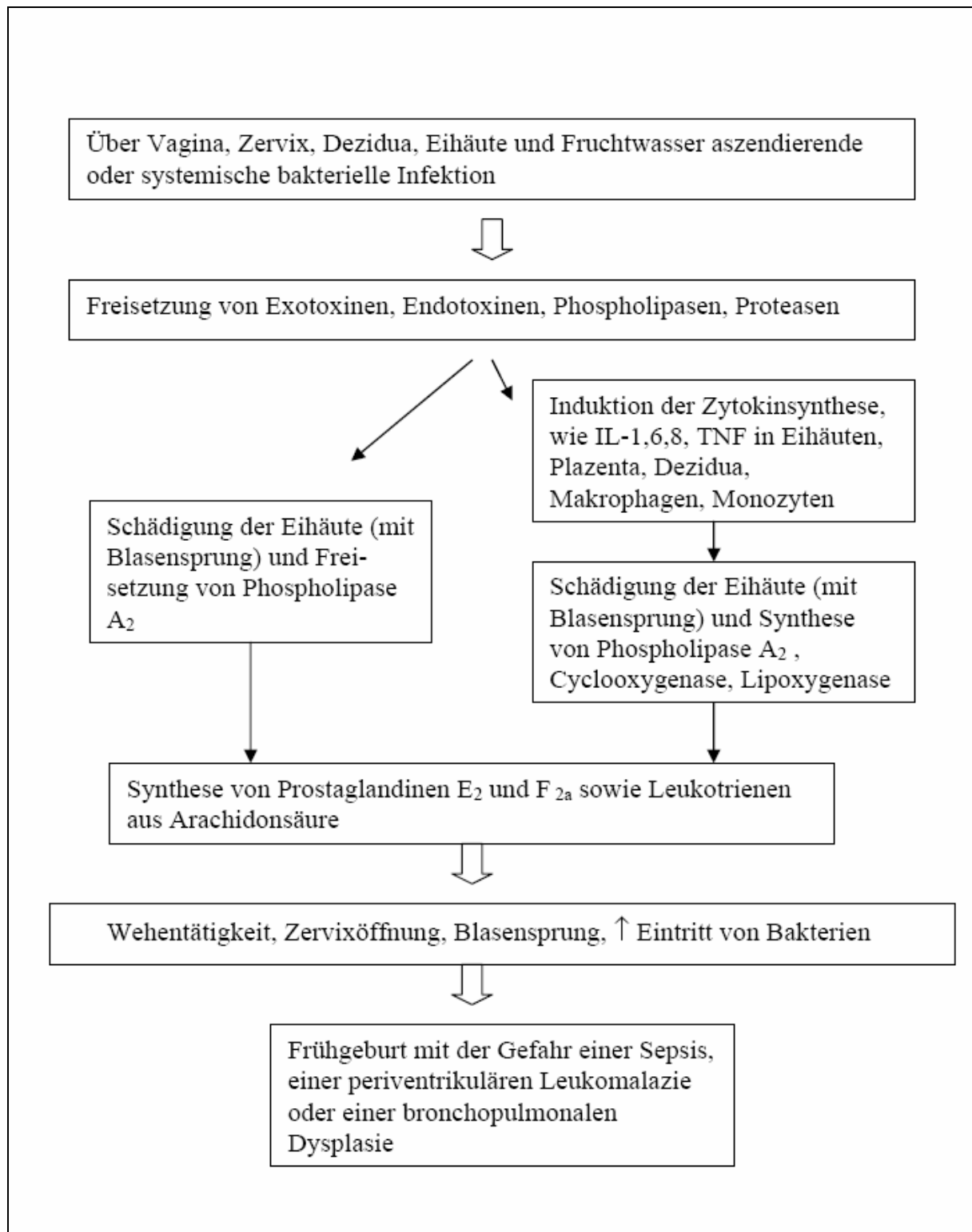
Man geht davon aus, dass der Geburtsvorgang durch Aktivierung und Stimulation des Myometriums ausgelöst wird. Die Aktivierung beinhaltet dabei die Entwicklung von Gap junctions, Ionenkanälen und Agonisten-Rezeptoren, wohingegen die Stimulierung über Oxytocin und Prostaglandine erfolgt. Folglich gibt es zwei Möglichkeiten, den Prozess der Geburt zu verzögern [6]:

- 1) Durch Hemmung der Stimulatoren (d.h. Oxytocin-Rezeptorantagonisten wie Atosiban, Prostaglandin-Synthesehemmer wie Indomethacin, Calciumantagonisten wie Nifedipin, Magnesiumsulfat) oder
- 2) durch Stimulation der Inhibitoren (d.h. Betaagonisten wie Fenoterol, NO-Donatoren).

Problematisch gestaltet sich die Tatsache, dass man weder den genauen Vorgang einer normalen Geburt noch den einer Frühgeburt kennt. Den Prostaglandinen wird eine bedeutende Rolle beim Geburtsvorgang zugeschrieben, da Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2</sub> u.a. die Kontraktion des Myometriums begünstigen. Prostaglandine entstehen bei der Umwandlung der Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen [16]. Eine gesteigerte Synthese eben dieser Prostaglandine, und insbesondere von Thromboxan A<sub>2</sub>, konnte bei Frauen mit drohender Frühgeburt nachgewiesen werden [17]. Die wehenfördernde Wirkung der Prostaglandine wird dadurch bestätigt, dass Prostaglandin-Präparate, wie z.B. Misoprostol, effektiv zur Geburtseinleitung und zur Reifung der Zervix eingesetzt werden können.

Außerdem wird als häufige Ursache einer Frühgeburt eine intraamniotische Infektion vermutet, bei der die Prostaglandine maßgeblich beteiligt sind [18]. Eine solche Entzündung ist ein komplexes Ereignis, das durch verschiedene Mediatoren beeinflusst wird. Versuche bei schwangeren Mäusen zeigten, dass eine Gabe von Bakterien-Endotoxin (Lipopolysacchariden) und Bakterien-Phospholipase eine Bildung von Zytokinen in der Plazenta hervorruft [19]. Diese Zytokine, insbesondere Interleukin, führen zu einer verstärkten Freisetzung von Prostaglandinen und können dadurch eine Frühgeburt induzieren [20,21]. Diese Vorgänge beschreibt auch folgendes Schema nach MARTIUS [22]:

## 1. Einleitung



**Abbildung 1-2:** Pathogenese von Infektion und Frühgeburt abgeändert nach Martius [22]



### 1.3.1 Interleukine

Bei der Geburt, auch bei einer Frühgeburt, kommt es am Uterus zu einer Hochregulation der Gene für Oxytocin-Rezeptoren, Interleukin-1 $\beta$ , -6, -8, Gap junctions und Cyclooxygenasen [23]. Interleukin-1 $\beta$  ist vermutlich verantwortlich für die Inangangsetzung der Geburt, indem es die Synthese des Interleukins 8 und des Prostaglandins E2 stimuliert [24].

Interleukin-8 wird vom Endometrium, Chorion, Decidua, Plazenta und Myometrium gebildet. Es wirkt als Chemokin, das einen Leukozyten-Einstrom bewirkt, und ist mitbeteiligt am Vorgang der zervikalen Reifung. Seine Expression steigt mit zunehmendem Gestationsalter und bei Geburt [24]. Am Uterus vollzieht sich zudem eine Veränderung der Prostaglandin-Synthese: Die Produktion des den Uterus ruhig stellenden Prostacyclins wird eingestellt und stattdessen die Synthese der uterotonen Prostaglandine E2 und F2 $\alpha$  gesteigert [23].

### 1.3.2 Prostaglandine

Die Prostaglandine sind maßgeblich an der Wehentätigkeit des Uterus sowohl bei der Geburt als auch der Frühgeburt beteiligt, da sie einerseits die Kontraktilität der einzelnen Muskelzellen des Myometriums steigern und andererseits über die Ausbildung neuer Zell-Zell-Kontakte (Gap junctions) die Koordination gerichteter Kontraktionen des gesamten Uterus ermöglichen [25,26]. Indem sie die Produktion von Kollagenasen und Proteasen stimulieren, kontrollieren sie zudem die zervikale Reifung und die Ruptur der Eihäute [9]. Die Produktion der Prostaglandine E2 und F2 $\alpha$  in Amnion und Decidua und deren Abbau durch die Prostaglandin-Dehydrogenasen (PGDH) halten sich während der Schwangerschaft die Waage [1]. Die hauptsächlich im Chorion vorkommenden PGDH wandeln Prostaglandin E2 und F2 $\alpha$  in ihre inaktiven Formen um. Jedoch nimmt ihre Aktivität unter dem hemmenden Einfluss von Interleukin-1 $\beta$  und dem Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) sowohl bei normaler Geburt als auch bei Frühgeburt gegen Ende der Schwangerschaft ab, so dass die Konzentration der Prostaglandine zunimmt und so die Geburt vorangetrieben wird [24,26,27].

### 1.3.3 Cyclooxygenasen und Oxytocin

Für die Synthese der Prostaglandine aus Arachidonsäure werden die Cyclooxygenasen benötigt, die die Arachidonsäure in das Vorläufer-Prostaglandin G2 umwandeln. Die konstitutive COX1-Isoform kommt in allen Organsystemen vor, v.a. im Gastrointestinaltrakt, den Nieren und den Thrombozyten [16]. Sie ist verantwortlich für die Produktion von Prostaglandinen und Thromboxan A2 während normaler physiologischer Aktivitäten [9,24].

## 1. Einleitung

Während die COX1-mRNA fortwährend konstant ausgeprägt bleibt, nimmt die induzierbare COX2-mRNA unter dem Einfluss pro-inflammatorischer Zytokine, Wachstumsfaktoren und Lipopolysacchariden und durch die mechanische Dehnung des Uterus-Gewebes im Verlauf der Schwangerschaft und bei Geburt zu [9,23]. Obwohl beide Isoformen die Kontraktilität des Myometriums beeinflussen, wird die Produktion der Prostaglandine in der Plazenta, den fetalen Membranen und dem Myometrium hauptsächlich durch die COX2 reguliert, wobei das Amnion die Hauptquelle dieser Prostaglandin-Synthese darstellt [23,24]. Die Prostaglandin-Ausschüttung erfolgt, insbesondere auch beim Vorliegen einer Amnioninfektion, durch die Stimulierung verschiedener Zytokine, u.a. IL-1, -6 und TNF  $\alpha$  [20,21,23]. Außerdem wird den Zytokinen an der Genexpression von Oxytocin und an der Produktion des Corticotropin-releasing Hormons (CRH) in der Decidua eine tragende Rolle zugeschrieben [23]. Oxytocin wird im Uterus gebildet und gegen Ende der Schwangerschaft in Pulswellen ausgeschüttet, wodurch der Uterus zu Kontraktionen stimuliert wird und die Produktion der Prostaglandine in der Decidua gesteigert wird [1,29].

### 1.3.4 Corticotropin-releasing Hormon (CRH)

CRH wird normalerweise durch den Hypothalamus gebildet, doch sowohl gegen Ende einer normal verlaufenden Schwangerschaft als auch im Falle einer Frühgeburt, steigt die Konzentration des CRHs an, da es dann auch vermehrt durch Plazenta, Chorion, Amnion und Decidua produziert wird. Auch Stress des Fetus kann zu einem weiteren Anstieg der Konzentration führen [24]. Initial wird die Wirkung des CRH noch durch die Bindung mit dem CRH-Bindungsprotein antagonisiert. Doch etwa 20 Tage vor der Geburt überschreitet die CRH-Konzentration die Konzentration des CRH-Bindungsproteins, was zu einem Anstieg des frei zirkulierenden, bioaktiven CRHs bei der Geburt führt [1]. Bei Frauen mit Frühgeburt tritt im Vergleich zu normal gebärenden Frauen dieser CRH-Anstieg schon 6 Wochen früher im 2. Trimester auf und da fetaler Stress die CRH-Konzentration ebenfalls erhöhen kann, findet man gesteigerte CRH-Spiegel auch bei Frauen mit Präeklampsie und bei fetaler Wachstumsretardierung [1,24]. Im Amnion stimuliert das CRH zusammen mit dem aus der Plazenta freigesetzten Östrogen die Synthese und Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2</sub> $\alpha$  aus den Zellen des Amnions, der Decidua und des Chorions, es erhöht die COX2-Aktivität in der Plazenta und verursacht dadurch Uteruskontraktionen [9,23,24]. Die freigesetzten Prostaglandine und die Glukokortikoide, die aus dem fetalen Urin stammen, führen zu einer weiteren CRH-Freisetzung aus der Plazenta und den Eihäuten, wodurch dieser positive Feed-back-Mechanismus weiter vorangetrieben wird [23,24].

## 1. Einleitung

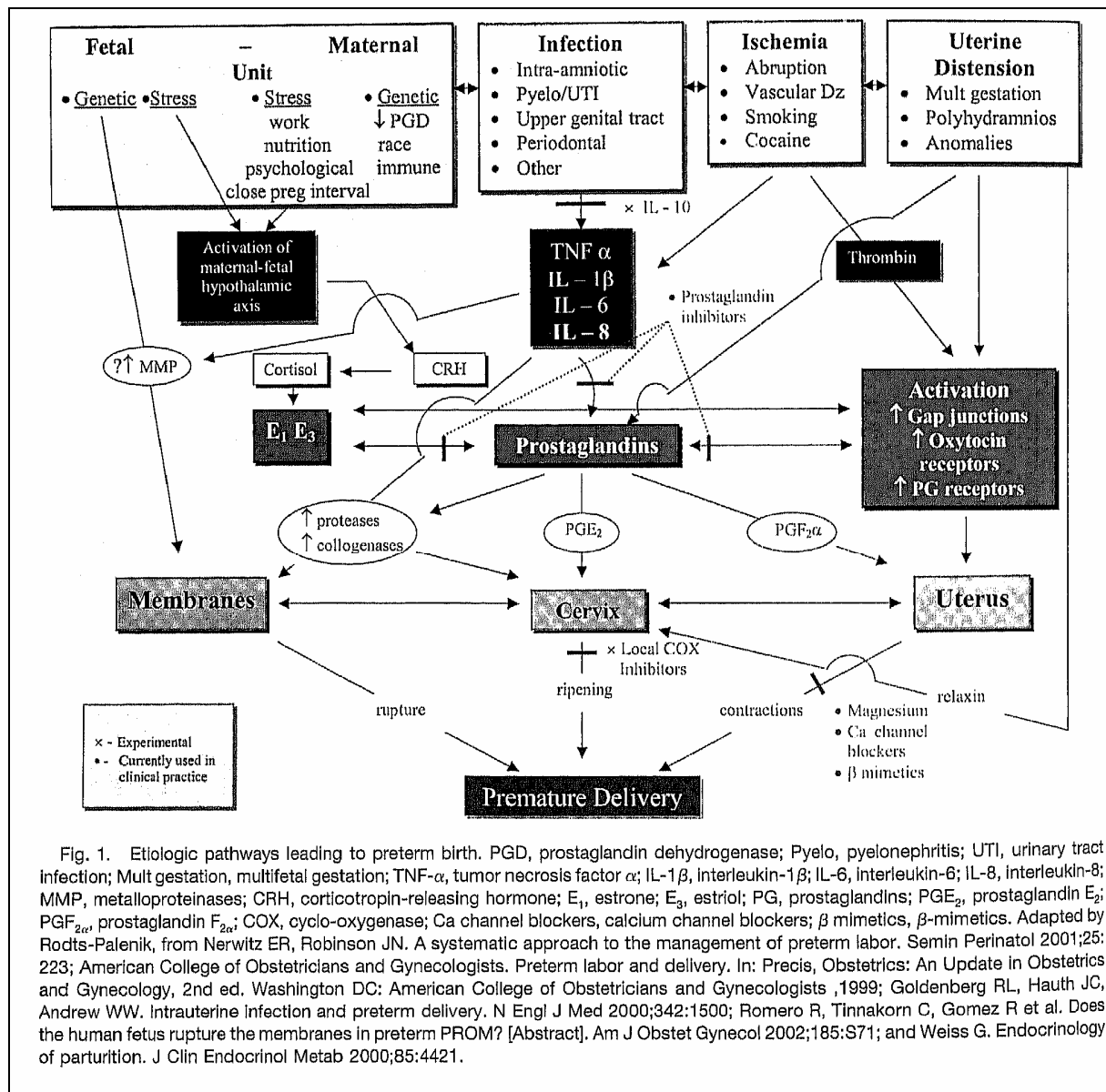


Abbildung 1-3: Ätiologische Entstehungsmechanismen der Frühgeburt [9]

### 1.3.5 Progesteron

Indem es u.a. die Ausbildung von Gap junctions im Myometrium und die zervikale Reifung durch Interleukin-8 hemmt, ist das Steroidhormon Progesteron für die Erhaltung der Schwangerschaft zuständig. Zunächst wird es vom Corpus luteum gebildet, dann aber übernimmt die Plazenta seine Produktion und das Corpus luteum bildet sich zurück. Gegen Ende der Schwangerschaft bzw. bei drohender Frühgeburt kommt es zur Abnahme des Progesterons und gleichzeitig zur Zunahme der Prostaglandin-Synthese, so dass der Geburtsprozess in Gang gesetzt wird [23].

## **1.4 Indomethacin als Prostaglandin-Syntheseinhibitor**

Als einer der ersten setzte ZUCKERMANN [30] 1974 Indomethacin als wehenhemmendes Mittel in der Geburtshilfe zur Prävention von Frühgeburten ein. Durch die Beobachtung, dass die Konzentration der Prostaglandine während der Geburt sowohl im mütterlichen Blut als auch in der Amnionflüssigkeit anstieg, kam er zu dem Schluss, dass ein Prostaglandin-Inhibitor womöglich den Geburtsvorgang hinauszögern könne. Seine Studie an 50 schwangeren Patientinnen ergab, dass Indomethacin eindeutig die Uteruskontraktionen bei drohender Frühgeburt senkt. Diese Wirkung führte er auf eine Hemmung entweder der Synthese oder der Freisetzung von Prostaglandinen zurück.

### **1.4.1 Wirkungsweise**

Der Prostaglandin-Synthesehemmer Indomethacin (1-[p-chlorobenzoyl]-5-methoxy-2-methylindol-3-acetyl-Säure) gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) [31]. Da der Geburtsvorgang durch die Freisetzung von Prostaglandinen und Zytokinen vor und während der Geburt einer Art Entzündungsreaktion ähnelt bzw. die Prostaglandin-Synthese durch eine tatsächlich vorliegende Infektion des Amnions gesteigert sein kann, kann der Einsatz entzündungshemmender Medikamente wie den NSAIDs sinnvoll sein, um eine vorzeitige Entbindung zu verhindern [18,23].

Unmetabolisiert passiert Indomethacin die Plazentaschranke und kann so rasch in den fetalen Kreislauf gelangen [32-34]. Am Uterus bewirkt es eine unspezifische Hemmung der Cyclooxygenase-Enzyme, die zur Umwandlung der Arachidonsäure in Prostaglandin G<sub>2</sub>, einem Vorläufer von Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2</sub>α, notwendig sind [16,27]. Es erfolgt eine unselektive Inhibition sowohl des konstitutiven COX1- als auch des induzierbaren COX2-Enzyms, die für die Synthese von Prostaglandinen zuständig sind [35,36]. Beide COX-Enzyme sind im Uterus während der Schwangerschaft an den fetalen Membranen, der Decidua und am Myometrium zu finden [16]. Da die COX2 ausschlaggebend für die Bildung der Prostaglandine im intrauterinen Gewebe ist, wird davon ausgegangen, dass sie an dem Geburtsprozess maßgeblich beteiligt ist und in erster Linie eine Hemmung der COX2 die Wehentätigkeit unterdrückt [1,23]. Demgegenüber scheint die Hemmung des COX1-Enzyms, aufgrund seines Vorkommens in vielen Organsystemen des menschlichen Körpers, für die Entstehung der mütterlichen und fetalen Nebenwirkungen verantwortlich zu sein [9,16]. Im Gegensatz zu anderen Prostaglandin-Synthesehemmern, wie Aspirin, ist die inhibitorische Wirkung von Indomethacin reversibel, sobald die Medikamentengabe unterbrochen wird und der Spiegel im Serum sinkt [27,36]. Wie bereits oben aufgeführt spielen Prostaglandine eine wichtige Rolle beim Geburtsvorgang. Einerseits stimulieren sie den Calcium-Einstrom in die

## 1. Einleitung

glatten Muskelzellen des Uterus, was zu einer höheren Aktivierung des Myosin-Aktin-Komplexes und damit einer gesteigerten Kontraktilität des Uterus führt. Andererseits begünstigen die Prostaglandine eine vermehrte Expression von Gap junctions am Myometrium, so dass synchronisierte Kontraktionen ermöglicht werden [27,35,36].

Die Eigenschaft von Indomethacin, die Prostaglandin-Synthese zu hemmen und dadurch tokolytisch wirksam zu sein, wurde anhand einiger Studien klar belegt. So wurde bei Frauen mit drohender Frühgeburt eine gesteigerte Synthese der Prostaglandine und von Thromboxan A<sub>2</sub>, mit Dominanz der Thromboxan-Bildung, gefunden. Durch einen Einsatz von Indomethacin bei diesen Frauen konnte die Produktion der Prostaglandine, insbesondere von Thromboxan A<sub>2</sub>, effektiv erniedrigt werden [17,37]. Zwar wurden auch andere NSAIDs, wie Aspirin, Ibuprofen oder Sulindac zur Tokolyse eingesetzt, doch ist Indomethacin das am häufigsten eingesetzte und auch am intensivsten untersuchte Medikament aus dieser Klasse. Indomethacin vermag in bis zu 94% der Fälle eine Inhibition der Wehen herbeizuführen und die Schwangerschaft um  $\geq 48$  Stunden, in 83% sogar um 7-10 Tage, zu verlängern. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Geburten  $< 37$  SSW abnahmen und weniger Kinder mit geringem Geburtsgewicht  $< 2500$ g entbunden wurden. Damit wird Indomethacin als eines der effektivsten Tokolytika gehandelt, die momentan zur Verfügung stehen [4,9,13,15,23,26].

### 1.4.2 Verabreichung

Indomethacin kann oral, rektal oder vaginal verabreicht werden [36]. In Versuchen an schwangeren Hasen konnte gezeigt werden, dass eine vaginale Applikationsform eine effektivere Schwangerschaftsverlängerung verspricht als eine orale Einnahme [38]. Bei rektaler Gabe können gastrointestinale Nebenwirkungen vermieden werden [39]. Abhängig von der Applikationsform werden die Höchstwerte im mütterlichen Plasma innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Durch rektale Verabreichung werden die Spitzenwerte etwas schneller erzielt als durch orale Gabe [27]. Indomethacin gelangt schnell über die Plazenta in den Blutkreislauf des Feten und innerhalb von fünf Stunden findet die Angleichung des fetalen Plasmaspiegels an den mütterlichen statt [27,36]. Die Halbwertszeit im mütterlichen Kreislauf liegt bei etwa 2,6-11,2 Stunden und im Fetus bei 11-20 Stunden, wobei sie bei Frühgeborenen  $> 24$  Stunden betragen kann [40]. Da das Medikament vorwiegend über die Leber verstoffwechselt und nur zu 10-20% unverändert über den Urin ausgeschieden wird, erklärt sich diese Verlängerung der Halbwertszeiten mit einer noch nicht ausgereiften Leberfunktion im Fetus [27].

Typischerweise ist die Therapie mit Indomethacin beschränkt auf die Anwendung am Feten  $< 32$  SSW und auf einen Behandlungszeitraum von 48 Stunden [9], da so das Auftreten

## 1. Einleitung

fetaler und neonataler Nebenwirkungen, insbesondere die vorzeitige Konstriktion des Ductus arteriosus, möglichst gering gehalten werden soll [41]. Absolut kontraindiziert ist ein Einsatz von Indomethacin zur Tokolyse bei pränataler Diagnose einer kongenitalen kardialen Anomalität, die auf die Zirkulation durch einen offenen Ductus arteriosus angewiesen ist (z.B. eine kritische Aortenstenose). VAN DEN VEYVER et al. beschreiben zudem das Vorliegen eines Oligohydramnions als Kontraindikation für den Einsatz von Indomethacin, da dies zu einer zusätzlichen Verminderung des Fruchtwassers führen kann und so den umbilikalen Blutkreislauf negativ beeinflussen könnte [39].

Meist wird Indomethacin mit einer Einstiegsdosierung von 50-100mg rektal appliziert, gefolgt von 25mg oral alle 6-8 Stunden über einen Zeitraum von 72 Stunden, so dass eine Dosis von 175-300mg pro Tag erreicht wird [27,42-45]. In der Regensburger St. Hedwigs-Klinik wird Indomethacin als Rescue Medikament bei Versagen herkömmlicher Tokolytika und niedrigem Gestationsalter (< 28 SSW) in einer Dosierung von maximal 3 x 100mg/d für maximal 10 Tage rektal verabreicht, wobei die Applikation unter regelmäßiger Doppler-Sonographischer-Kontrolle des Ductus arteriosus Botallii und der Fruchtwassermenge erfolgt. Nur in Ausnahmefällen wurde das Medikament bei spezieller Indikationsstellung länger als 10 Tage verabreicht. Bei Patientinnen mit peptic ulcer disease (PUD), Leber- oder Nierenerkrankungen, hämatologischen Abnormalitäten oder Hypersensitivität für NSAIDs ist der Einsatz von Indomethacin kontraindiziert [36,46].

### 1.4.3 Maternale Nebenwirkungen

Da Indomethacin die Umwandlung von Arachidonsäure in das Vorläufer-Prostaglandin G<sub>2</sub> blockiert, wirkt es nicht nur hemmend auf die Synthese der Prostaglandine, sondern auch auf die Synthese von Thromboxan (Vasokonstriktor und Aktivator der Plättchenaggregation) und Prostacyclin (Vasodilatator und Hemmer der Plättchenaggregation) [26].

Verglichen mit anderen Tokolytika, wie  $\beta$ -Mimetika oder Magnesiumsulfat, erzeugt Indomethacin nur selten unerwünschte Nebenwirkungen bei der Mutter [46]. Am häufigsten sind Irritationen des Gastrointestinaltraktes, wie Übelkeit, Erbrechen, Magenverstimmung, Säurereflux [26,46]. Magen- und Darmulcera oder Blutungen können nach längerer Indomethacin-Applikation auftreten, vermutlich aufgrund der abnehmenden Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub>, dem eine Mukosa protektive Eigenschaft zugeschrieben wird [9]. Durch die Hemmung des Thromboxans kann es zu einer verlängerten Blutungszeit kommen, wobei aber die partielle Thromboplastinzeit und die Prothrombinzeit unbeeinflusst bleiben [26,27,47].

## 1. Einleitung

Elektrolytstörungen und renale Auswirkungen (Oligurie, Anurie, Hyperkaliämie) können auftreten, falls Indomethacin über einen längeren Zeitraum eingenommen wird bzw. eine gleichzeitige Einnahme nephrotoxischer Medikamente, wie Aminoglykosiden, erfolgt [9,26]. In seltenen Fällen wurde aufgrund wiederholter rektaler Verabreichung von Proktitis und rektalen Blutungen berichtet [46].

Bei Einhaltung der Behandlungsdauer und Berücksichtigung der Kontraindikationen, wie Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, peptische Ulcera in Magen und Darm, Medikamenten-induziertes Asthma und hämatologische, renale oder hepatische Dysfunktion, treten solche unerwünschten, maternalen Nebenwirkungen selten auf und sind meist nur relativ gering ausgeprägt [1,9,32]. Bei Verdacht auf eine intrauterine Infektion, die häufig mit einer drohenden Frühgeburt assoziiert ist, muss dabei die antipyretische Wirkung von Indomethacin beachtet werden, welche Hinweise und Symptome der Infektion verschleiern könnte [39].

Verglichen mit anderen Tokolytika bietet Indomethacin somit den Vorteil, dass wegen der geringen mütterlichen Nebenwirkungen nur selten eine begonnene Therapie abgebrochen werden muss [39].

### **1.4.4 Fetale und neonatale Nebenwirkungen**

Indomethacin passiert ungehindert die Plazentaschranke und kann so auch negative Einflüsse auf den Fetus haben bzw. beim Neugeborenen unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen [32,34,48]. Die meisten Erklärungsansätze über diese durch Indomethacin hervorgerufenen neonatalen Nebenwirkungen basieren auf Tierversuchen und werden der Hemmung der Prostaglandin-Synthese zugeschrieben. Eine Verminderung des Fruchtwassers kann unter längerfristiger Indomethacin-Gabe auftreten, da Indomethacin beim Feten zu einer Abnahme der renalen Durchblutung und damit zu einer verminderten Urinausscheidung über die Nieren führen kann [49]. Allerdings zeigten verschiedene Versuche, dass ein kurzer Einsatz über einen Zeitraum von 48 Stunden kaum zur Ausbildung eines Oligohydramnions führt und dass, falls es doch zu einer Verringerung des Fruchtwassers kommt, dies innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen der Tokolyse reversibel ist [15,16,46,50]. Zudem ist die Entwicklung eines Oligohydramnions dosisabhängig und tritt meist erst ab einer Dosis von 200mg Indomethacin pro Tag auf [51]. Eine antenatale Indomethacin-Exposition kann bei Neugeborenen durch eine herabgesetzte mesenteriale Durchblutung und veränderte Schutzmechanismen im Gastrointestinaltrakt eine NEC und sogar eine intestinale Perforation hervorrufen [52-54]. Weiter kann es zu Schwankungen des zerebralen Blutflusses und damit zu einem vermehrten Auftreten von IVH durch Indomethacin kommen [55]. Die Auswirkungen von Indomethacin auf die

## 1. Einleitung

Thrombozyten- und Neutrophilenfunktion können die Entstehung einer Sepsis begünstigen [56]. Antenatales Indomethacin kann initial eine Konstriktion des Ductus arteriosus in utero bewirken, was wiederum zu einem ischämischen Schaden der Intima des Ductus und dadurch, aufgrund der verminderten Fähigkeit des Ductus zur erneuten Konstriktion, nach der Geburt zu einem PDA führen kann [57]. Die Inzidenz eines RDS und einer BPD können ebenso durch den inhibitorischen Einfluss von Indomethacin auf die Surfactant-Produktion und seine stimulierende Wirkung auf pro-inflammatorische Mediatoren in der Lunge erklärt werden als auch auf die erhöhte Belastung der Lungen bei einem vorzeitig durch antenatales Indomethacin verschlossenem PDA zurückgeführt werden. Studien zu den verschiedenen Nebenwirkungen am Feten bzw. Neonaten zeigen durchaus widersprüchliche Ergebnisse (Tab. 1-3).

Indomethacin während der Schwangerschaft bewirkt eine Hemmung der Cyclooxygenase, was zu einem erhöhten Vorkommen von Arachidonsäure und zur Bildung von Leukotrienen führt, die wiederum vasokonstriktorisch und pro-inflammatorisch wirksam sein können [58]. Andererseits lassen neue experimentelle Untersuchungen der Klinik St. Hedwig in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie der Universität Regensburg die Vermutung zu, dass eine Indomethacin-Gabe in Kombination mit Betamethason zu einem Überwiegen der antiinflammatorischen Immunantwort im Nabelschnurblut bei Infektion mit gramnegativen Erregern führt [59].

**Tabelle 1-3:** Ergebnisse der Studien über den Einfluss von Indomethacin auf das kindliche Outcome

Autoren/ Erscheinungsjahr		IVH	NEC	PDA	BPD
Niebyl et al. [68]	1986			=	
Norton et al. [69]	1993	↑	↑		
Major et al. [67]	1994		↑		
Eronen et al. [58]	1994		↑		
Gardner et al. [43]	1996	=	=	=	
Ianucci et al. [66]	1996	↑			
Souter et al. [55]	1998	↑		↑	
Hammermann [65]	1998			↑	
Vermillion [45]	1999	=	=	=	
Panter et al. [44]	1999	=	=		=
Abbasi et al. [42]	2003	=	=	=	



## 2. Fragestellung

Ziel einer tokolytischen Therapie bei drohender Frühgeburt ist die Prolongation der Schwangerschaft in ein höheres Gestationsalter, um die frühgeburtsbedingte Mortalität und Morbidität der Kinder zu senken. In der vorliegenden Studie wird ein Kollektiv aller Schwangeren, welche wegen Frühgeburtsbestrebungen unterhalb eines Gestationsalters von 28 SSW zwischen 2000 und 2007 in der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde St. Hedwig stationär aufgenommen worden waren und anschließend nach unterschiedlich langen Intervallen auch entbunden wurden, im Hinblick auf mütterliche und neonatale Parameter sowie Schwangerschaftsparameter untersucht. Hierzu wurden die entsprechenden Daten in der Regensburger St. Hedwigs-Klinik gesammelt und in Form einer retrospektiven Studie analysiert.

Im Vordergrund der Studie steht dabei die Frage, ob und wie sich die Tragzeit bei Geburt bzw. die Prolongation der Schwangerschaften, mütterliche Entzündungszeichen, die Durchführung einer RDS-Prophylaxe sowie der Geburtsmodus auf das „kindliche Outcome“ auswirken. Dieser unmittelbare Zustand des Kindes post natum wurde anhand der APGAR-Werte, des Nabelarterien-pH, Base Excess sowie des Geburtsgewichts verglichen. Zielgrößen waren die neonatale Mortalität sowie die Frühmorbidität in Form der Krankheitsbilder Sepsis, intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), nekrotisierende Enterokolitis, Respiratory Distress Syndrom, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und persistierender Ductus arteriosus Botallii (PDA).

Im Speziellen interessierte eine Subgruppe von Schwangeren, welche mit Indomethacin als Rescue Medikament im „off label use“ bei ansonsten nicht aufhaltbarer Wehentätigkeit behandelt wurde. Mit dieser Gruppe verglichen wurde eine Kontrollgruppe Schwangerer, die kein Indomethacin zur Wehenhemmung erhalten hatten. Es erfolgte die Gegenüberstellung der beiden Gruppen hinsichtlich der mütterlichen Parameter und Schwangerschaftsparameter sowie der Mortalität und Frühmorbidität der neugeborenen Kinder.

Diese Ergebnisse sollen mit anderen Behandlungsmethoden und der aktuellen Literatur verglichen werden. Trotz des multifaktoriellen Geschehens und des heterogenen Patientengutes sollen praktische Schlussfolgerungen gezogen werden, um zur Prophylaxe und Therapie der Frühgeburt und zur Verbesserung der kindlichen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken beitragen zu können.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Patienten

Die Auswahl des zu untersuchenden Kollektivs ergab sich anhand des Schwangerschaftsalters zum Aufnahmezeitpunkt der Mütter. Hierbei wurden die Daten aller Frauen gesammelt, die zwischen 2000 und 2007 mit  $<28+0$  SSW bei akuter Gefahr einer drohenden Frühgeburt in die Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie der Klinik St. Hedwig aufgenommen worden waren. Zusammen mit der Abteilung für Neonatologie bildet die Klinik für Geburtshilfe das einzige universitäre Perinatalzentrum Level I in Ostbayern.

Das Schwangerschaftsalter der aufgenommenen Mütter mit Frühgeburtsbestrebungen betrug im Mittel 25,29 Wochen (19,43-28,29 Wochen). Falls eine Entbindung bei einem Schwangerschaftsalter von unter  $26+0$  SSW bevorstand, war die Indomethacin-Gabe in den meisten Fällen aufgrund von therapieresistenten Wehen indiziert worden. Verglichen wurden alle lebend geborenen Neugeborenen, die einer Tokolyse mit Indomethacin ausgesetzt waren ( $N= 56$ ), mit den Neugeborenen, die keiner antenatalen Indomethacin-Behandlung ausgesetzt waren, aber eventuell anderen Tokolytika exponiert waren ( $N= 141$ ). Totgeburten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bei Daten, die unmittelbar die Mütter betreffen (z.B. Anzahl der Gravida und Para), wird im Folgenden auch nur die Anzahl der Mütter betrachtet, die aufgrund der Mehrlingsgeburten im Kollektiv 138 beträgt. Zu diesem Zweck wurden die Kinder pro Schwangerschaft nummeriert. Für die Auswertung der Daten, die sich auf die Schwangerschaft und den Verlauf beziehen, wird jeweils Kind 1 herangezogen. Diese Daten sind damit für alle Kinder der jeweiligen Schwangerschaft als identisch anzusehen. Betreffen die Berechnungen die Kinder, dann wurde die Gesamtzahl des Kinderkollektivs betrachtet ( $N= 197$ ). In den Tabellen ist jeweils gekennzeichnet, um welches Kollektiv es sich bei der betreffenden Statistik handelt. Lagen nicht alle Daten der untersuchten Kinder bzw. Mütter vor, ist zusätzlich mit „ $N=$ “ die tatsächlich untersuchte Anzahl angegeben.

Bei der folgenden Beschreibung werden zu den arithmetischen Mittelwerten jeweils der höchste und der niedrigste Wert der betreffenden Variablen angegeben (Minimum und Maximum). Bei quantitativen Variablen sind mit „ $\pm$ “ die Standardabweichungen angegeben.

#### **3.2 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Studie. Hauptbestandteil einer solchen Studie ist der Vergleich von Gruppen die nach bestimmten Kriterien, z.B. „Exposition“ (z.B. gegenüber einem Medikament) ausgewählt und dann bezüglich des Auftretens der „Erkrankung“ überwacht werden. Anhand der Einnahme eines Medikaments werden diese Individuen unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Die Gruppe der Exponierten setzt sich aus Personen zusammen, die dem Einfluss eines bestimmten Medikaments ausgesetzt waren. Die Gruppe der Nicht-Exponierten (Kontrollgruppe) setzt sich aus Personen derselben Population zusammen, die diesem Medikament nicht ausgesetzt waren.

Kohorten-Studien eignen sich gut, um eine Häufigkeit des Auftretens einer Krankheit oder deren Veränderung (z.B. Schweregrad, Sterblichkeit) unter bestimmten Bedingungen zu untersuchen. Aus den Hinweisen lassen sich individuelle Risiken für Mitglieder eines bestimmten Patientengutes ableiten. Durch die Versuchsanordnung ist die zeitliche Abfolge der Ereignisse festgelegt, was Hinweise auf mögliche Kausalität geben kann. Die Kohortenanalyse ermöglicht ferner nicht nur die Untersuchung eines einzigen, sondern einer ganzen Reihe von verschiedenen Outcomes. Allerdings sind Kohorten-Studien bei seltenen Outcomes insuffizient, da für eine vernünftige statistische Auswertung sehr große Kohorten nötig werden.

##### **3.2.1 Datenerhebung**

Die Daten wurden aus den Krankenakten der Kinder und ihrer Mütter entnommen und in eine detaillierte Erhebungsdatei im Excel-Format (Microsoft Office Excel 2003) übertragen. Hierbei interessierten neben den Daten zum jeweiligen Kind auch die folgenden Daten zur vorgeburtlichen Geschichte und zum Schwangerschaftsverlauf:

### 3. Material und Methoden

**Tabelle 3-1:** Aufstellung der Parameter, die zur Dokumentation der relevanten Patientendaten dienen

Geburtshilfliche Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidität</li> <li>• Parität</li> </ul>
Schwangerschaftsanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter der Mutter bei Entbindung</li> <li>• Schwangerschaftsalter bei präpartaler Aufnahme</li> <li>• Schwangerschaftsalter bei Entbindung</li> <li>• Ein-/Mehrlingsschwangerschaft</li> <li>• Vorzeitiger Blasensprung</li> <li>• RDS-Prophylaxe</li> <li>• Laborparameter der Mutter (Leukozyten, CRP)</li> <li>• Art und Dauer der Tokolyse (Fenoterol, Atosiban, Magnesium)</li> <li>• Indomethacin-Behandlung</li> <li>• Tragzeitverlängerung</li> <li>• Art und Dauer der Antibiose</li> <li>• Pathologischer Keimnachweis</li> </ul>
Geburtsparameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entbindungsmodus</li> <li>• Lage des Kindes</li> <li>• Geburtsdauer bei vaginaler Entbindung</li> <li>• Muttermund bei Aufnahme/Zeitpunkt der Vollständigkeit</li> </ul>
Daten des Kindes unmittelbar nach der Geburt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• APGAR-Werte</li> <li>• Nabelschnur-pH/-BE</li> <li>• Weitere Behandlung des Kindes (Maskenbeatmung, Intubation, Reanimation,...)</li> <li>• Verlegung des Kindes</li> </ul>
Weiteres kindliches Befinden/Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität (NEC, Sepsis, RDS, IVH, BPD, PDA) und Mortalität</li> <li>• Antibiose</li> <li>• Aufenthaltsdauer des Kindes</li> </ul>

#### 3.2.2 Datenverarbeitung

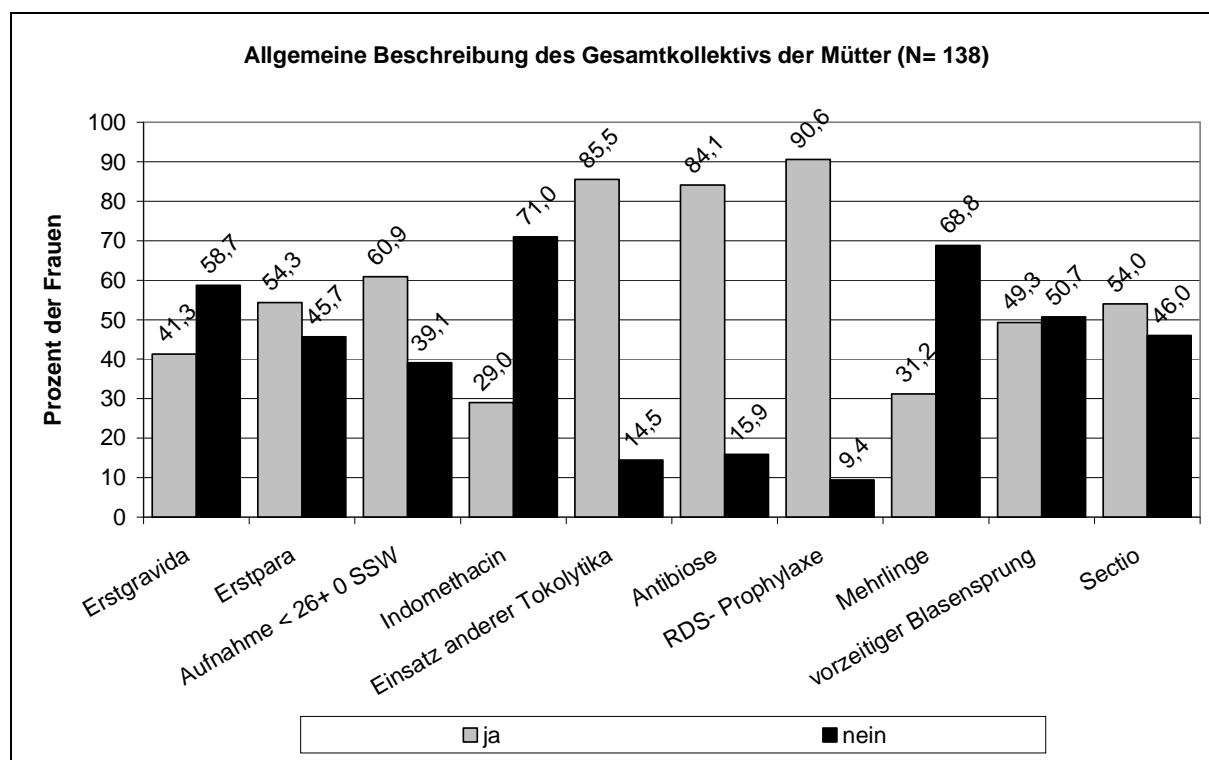
Das Zentralarchiv der St. Hedwigs-Klinik stellte alle vorhandenen Daten in Form der Krankenakten der Mütter und Kinder zur Verfügung. Diese Daten wurden zunächst in einer ausführlichen Exceltabelle erfasst und dann in das Format SPSS/ PC+ (Version 12.0) exportiert. Zur Anfertigung deskriptiver Statistiken wurden mit Hilfe dieses Statistikprogrammes absolute und relative Häufigkeiten von quantitativen Merkmalen anhand von Häufigkeitstabellen ermittelt und zudem Lage- und Streuungsparameter (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) errechnet. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik werden die einzelnen Merkmale strukturiert, rechnerisch zusammengefasst und übersichtlich dargestellt, ohne dabei auf mögliche Zusammenhänge mit anderen Daten einzugehen. Ihr Ziel ist es, Daten auszuwerten und deren charakteristische Eigenschaften zu beschreiben [60]. Zudem wurde eine analytische Statistik erhoben, in der die Merkmale nicht einzeln betrachtet, sondern einander gegenüber gestellt, miteinander verglichen und mögliche Zusammenhänge zwischen ihnen untersucht wurden. Dazu wurden weitere Analysen mit dem SPSS-Programm durchgeführt.

Um die Nullhypothese zu prüfen, wurden zu den oben genannten Kreuztabellen aller qualitativen Merkmale ein Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ) durchgeführt (für eine 2x2 Matrix einer Kreuztabelle wurde außerdem automatisch der exakte Fisher Test berechnet). Mittelwerte wurden mit Hilfe des Student-t-Tests (für normalverteilte, quantitative Variablen) und des U-Tests von MANN und WHITNEY (für nicht normalverteilte Variablen) verglichen. Im Falle eines Vergleichs von mehr als zwei Gruppen wurde, sofern diese normalverteilt vorlagen und die Gruppengröße es zuließ, als parametrisches Gegenstück zum t-Test eine ANOVA (einfaktorielle Varianzanalyse) durchgeführt. Im Anschluss daran dienten Feintests, die sog. Post-Hoc Tests, zur Ermittlung signifikanter Ergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen. Gleichzeitig wurde auf Varianzgleichheit der Gruppen getestet. Im Fall der Varianzgleichheit wurde der Post-Hoc Test nach Bonferroni, ohne Varianzgleichheit der Test nach Tamhane verwendet. Die Post-Hoc Tests ermittelten die (richtigen) Ergebnisse dafür, wie die Gruppen sich untereinander unterschieden. Dies ist im Fall von mehr als drei Gruppen nicht mehr durch einen t-Test durchführbar. Lag keine Normalverteilung vor oder war die Gruppengröße so klein, dass die Ermittlung der Verteilung kritisch zu beurteilen war, wurden nicht-parametrische Tests verwandt. Falls mehr als zwei Stichproben vorlagen, wurde die Erweiterung des U-Tests nach MANN und WHITNEY in Form der einfachen Rangvarianzanalyse (KRUSKAL-WALLIS-H-Tests) herangezogen, wodurch auf Gleichheit einer numerischen Variable bei mehreren Gruppen getestet werden konnte.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Untersuchung des Schwangerenkollektivs

Insgesamt erfüllten **138 Frauen** das Auswahlkriterium einer Aufnahme unter 28+0 SSW. Abbildung 4.1-1 zeigt, dass davon 84 Frauen sogar schon unter 26+0 SSW aufgenommen wurden (60,9%). Hierbei ergab sich im Mittel ein präpartaler Aufnahmezeitpunkt mit 176,99 Tagen  $\pm$  13,53 (136-198 Tage). 41,3% der Fälle, das entspricht 57 Frauen, waren Erstgravidae, 58,7% waren vor dieser Schwangerschaft schon mindestens einmal schwanger gewesen. 75 Frauen waren Primiparae (54,3%). Wie in Tabelle 4.1-1 dargestellt betrug im Gesamtkollektiv das mittlere Alter aller Mütter 29,87 Jahre  $\pm$  5,10 (18-43 Jahre). Der mittlere Abstand zwischen Aufnahme und Geburt betrug 21,99 Tage  $\pm$  20,59 (0-89 Tage) und die durchschnittliche Tragzeit lag bei 199,25 Tagen  $\pm$  22,49 (151-268 Tage) bzw. 28,46 Wochen  $\pm$  3,21 (21,57-38,29 Wochen). 40 Frauen erhielten während ihres Aufenthalts eine Behandlung mit Indomethacin (29%). Bei 85,5% aller Schwangeren (N=118) waren andere Tokolytika wie Fenoterol, Atosiban oder Magnesium zum Einsatz gekommen und bei 84,1% der Frauen (N=116) wurde eine Antibiose durchgeführt. Eine Lungenreife-Behandlung mit Celestan erhielten 125 Schwangere (90,6%). Knapp die Hälfte der Frauen hatte einen vorzeitigen Blasensprung (49,3%), davon 25 Zwillings-, 15 Drillings- und 3 Vierlingsschwangerschaften (Abb. 4.1-1).



**Abbildung 4.1-1:** Allgemeine Beschreibung des Gesamtkollektivs der Mütter (N= 138)

#### 4. Ergebnisse

### 4.1.1 Allgemeine Beschreibung der Schwangerschaftsparameter – Gegenüberstellung von Frauen mit und ohne Indomethacin-Applikation

#### 4.1.1.1 Alter der Mütter und Gravidität/Parität

Tabelle 4.1-1: Mittleres Alter der Mütter

Durchschnittsalter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter im Gesamtkollektiv (N= 138)	18	43	29,87	5,10
Alter der Frauen mit Indomethacin (N= 40)	19	39	29,65	3,88
Alter der Frauen ohne Indomethacin (N= 98)	18	43	29,97	5,54

Wie in Tabelle 4.1-1 dargestellt betrug im Gesamtkollektiv das mittlere Alter aller Mütter 29,87 Jahre  $\pm$  5,10 (18-43 Jahre). Das Durchschnittsalter bei Frauen mit Indomethacin-Applikation mit 29,65 Jahre  $\pm$  3,88 (19-39 Jahre) differierte kaum von dem mittleren Alter der Frauen ohne Indomethacin-Behandlung: im Mittel 29,97 Jahre  $\pm$  5,54 (18-43 Jahre) ( $p= 0,739$ ).

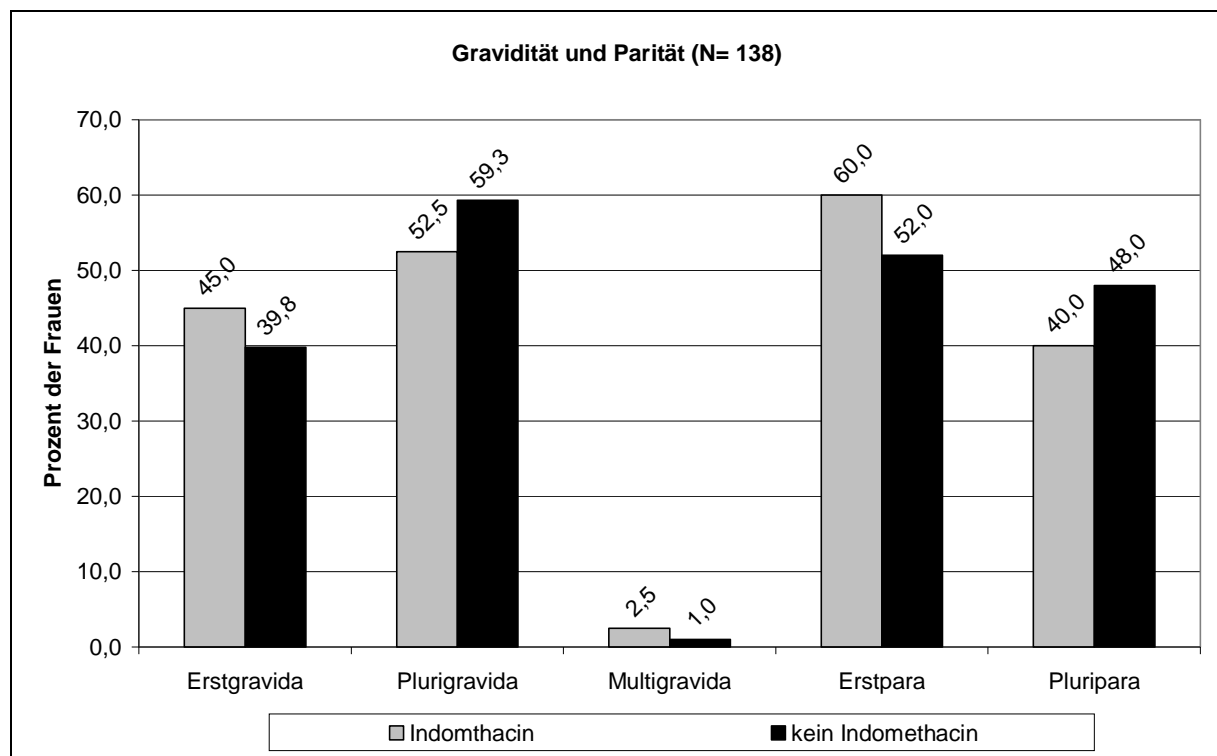


Abbildung 4.1-2: Gravidität und Parität (N= 138)

#### 4. Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv waren 57 Erstgravidae 41,3% (Abb. 4.1-2). Die Gruppen der Indomethacin-exponierten und der nicht-exponierten Frauen unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl der Erstgravidae nicht (45,0% vs. 39,8%;  $p = 0,573$ ). In der Indomethacin-Gruppe waren zudem 30% Zweitgravidae, 5% Drittgravidae, 15% Viertgravidae und jeweils eine Fünft- bzw. Sechstgravida (je 2,5%). Unter den Nicht-Exponierten waren 27,6% Zweitgravidae, 13,3% Drittgravidae, 8,2% Viertgravidae, 10,2% Fünftgravidae und nur eine Sechstgravida (1%).

**Tabelle 4.1-2:** Erstgravidität (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Erstgravidität	Ja	18 (45,0%) (31,6%)	39 (39,8%) (68,4%)	57 (100%)	0,573
	Nein	22 (55,0%) (27,2%)	59 (60,2%) (72,8%)		
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>	

Auch bezüglich der Anzahl der Erstparae gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (60,0% vs. 52,0%;  $p = 0,394$ ). Frauen der Indomethacin-Gruppe waren zu 25% Zweitparae, zu 12,5% Drittparae. Eine der 40 Frauen war Viertpara (2,5%). In der Kontrollgruppe waren 31,6% der Frauen Zweitparae, 10,2% Drittparae, je 3,1% Viertparae bzw. Fünftparae.

**Tabelle 4.1-3:** Erstparität (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Erstparität	Ja	24 (60,0%) (32,0%)	51 (52,0%) (68,0%)	75 (100%)	0,394
	Nein	16 (40,0%) (25,4%)	47 (48,0%) (74,6%)		
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>	



## 4. Ergebnisse

### 4.1.1.2 Mehrlingsschwangerschaften

Im Gesamtkollektiv fanden sich in 43/138 (31%) Fällen Mehrlingsschwangerschaften.

**Tabelle 4.1-4:** Mehrlinge ja/ nein (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Mehrlinge	Ja	13 (32,5%) (30,2%)	30 (30,6%) (69,8%)	43 (100%)	0,828
	Nein	27 (67,5%) (28,4%)	68 (69,4%) (71,6%)	95 (100%)	
Gesamt		40 (100%)	98 (100%)	138	

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (32,5% vs. 30,6%;  $p=0,828$ ). Wie in Tabelle 4.1-4 dargestellt, waren 68,8% aller Schwangerschaften Einlingsschwangerschaften (N= 95). Bei den 43 Schwangerschaften mit Indomethacin-Applikation handelte es sich um 67,5% Einlingsschwangerschaften, 25% Zwillings-, 2,5% Drillings- und 5% Vierlingschwangerschaften, bei den 98 ohne Indomethacin um 69,4% Einlings-, 15,3% Zwillings-, 14,3% Drillings- und 1% Vierlingsschwangerschaften.

### 4.1.1.3 Schwangerschaftsalter bei Aufnahme

Im Gesamtkollektiv waren 84 Schwangere bereits vor der 26 vollständigen Schwangerschaftswoche aufgenommen worden und 54 zwischen 26 und 28 Schwangerschaftswochen. In der Indomethacin-Gruppe waren 92,5% der Schwangeren bereits vor 26 Schwangerschaftswochen aufgenommen worden gegenüber 48% in der Gruppe ohne Indomethacin (Tab. 4.1-5). Der Einsatz von Indomethacin fand signifikant häufiger bei einem frühen Aufnahmezeitpunkt statt ( $p=0,000$ ). Frauen, die eine Behandlung mit Indomethacin erhielten, waren im Mittel mit 169,05 Tagen  $\pm 12,39$  (136-198 Tage) bzw. 24,14 Wochen  $\pm 1,77$  (19,43-28,29 Wochen) gegenüber Frauen ohne Indomethacin-Behandlung (Aufnahme mit 180,15 Tagen  $\pm 12,73$  (140-198 Tage) bzw. 25,73 Wochen  $\pm 1,82$  (20,00-28,29 Wochen) signifikant früher aufgenommen worden ( $p=0,000$ ).

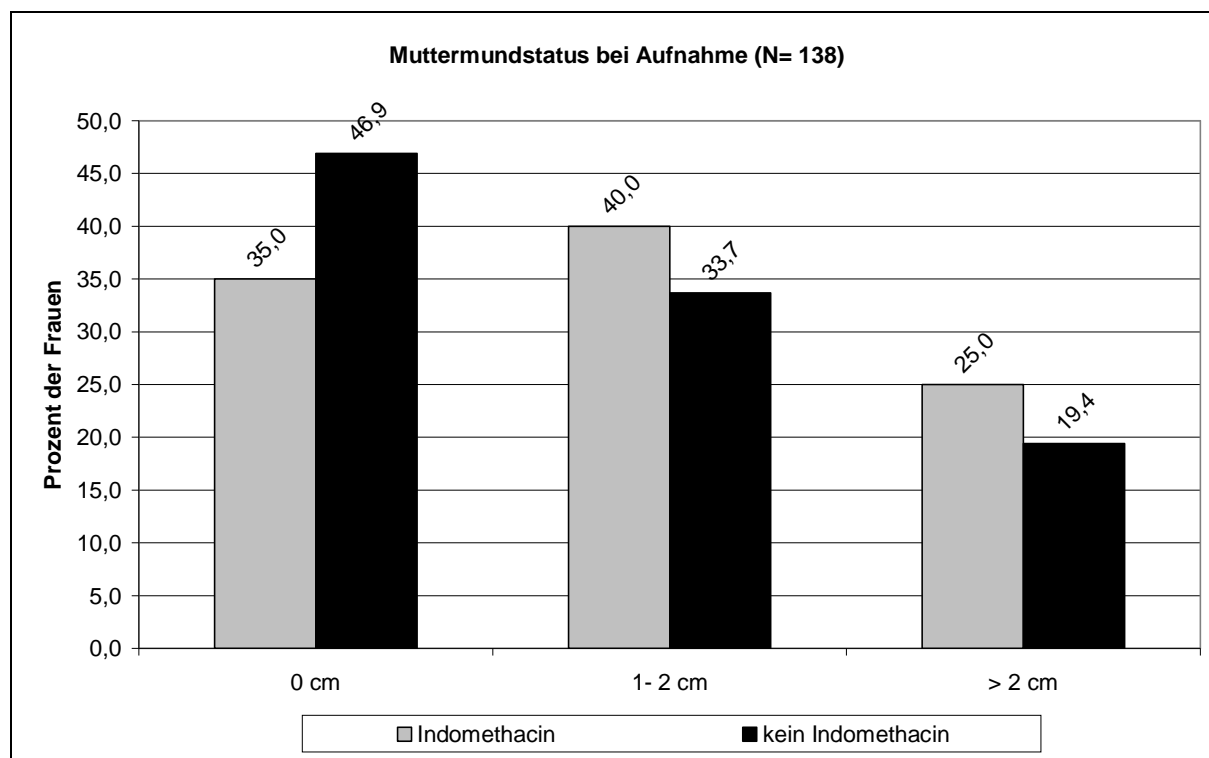
#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-5:** Indomethacin-Gabe bezogen auf den Zeitpunkt der präpartalen Aufnahme (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Aufnahme	unter 26+0 SSW	37 (92,5%) (44,0%)	47 (48,0%) (56,0%)	84 (100%)	0,000
	26+0 bis 28+0 SSW	3 (7,5%) (5,6%)	51 (52,0%) (94,4%)		
Gesamt		40 (100%)	98 (100%)	138	

#### 4.1.1.4 Muttermundsweite bei Aufnahme

Im Gesamtkollektiv waren 60/138 (43,5%) mit einer Muttermundsweite von 0 cm aufgenommen worden, 49/138 (35,5%) mit 1-2 cm und 29/138 (21%) mit mehr als 2cm stationär aufgenommen worden.



**Abbildung 4.1-3:** Muttermundweite bei Aufnahme (N= 13)

Tabelle 4.1-6 zeigt einen Trend zu höheren Muttermundsweiten bei Frauen, die Indomethacin erhielten. Bezüglich der Muttermundweite bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Frauen ohne Indomethacin ( $p= 0,432$ ). In dem Kollektiv der Frauen mit Indomethacin-Applikation (N= 40) hatten 35% einen geschlossenen Muttermund bei Aufnahme, 40% zeigten eine Muttermundsweite von 1-2cm und 25% einen um über 2cm geöffneten Muttermund. Unter den 98 Frauen, denen kein Indomethacin gegeben worden

#### 4. Ergebnisse

war, waren 46,9% der Frauen mit einem geschlossenen Muttermund aufgenommen worden, bei 33,7% war der Muttermund um 1-2cm und bei 19,4% um über 2cm geöffnet.

**Tabelle 4.1-6:** Muttermundweite (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Mutter- mund- weite	0 cm	14 (35,0%) (23,3%)	46 (46,9%) (76,7%)	60 (100%)	0,432
	1-2 cm	16 (40,0%) (32,7%)	33 (33,7%) (67,3%)	49 (100%)	
	> 2 cm	10 (25,0%) (34,5%)	19 (19,4%) (65,5%)	29 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>	

#### 4.1.1.5 Entbindungsmodus

Im Gesamtkollektiv erfolgte über die Hälfte der Geburten (54%: 74/137) durch Kaiserschnitt. Dabei betrug die durchschnittliche Tragzeit bei Entbindung durch Sectio 29 Wochen (29,01 ± 2,57 Wochen) gegenüber der Tragzeit von 28 Wochen (27,85 ± 3,78 Wochen) bei spontaner Geburt.

**Tabelle 4.1-7:** Sectio ja/ nein (N= 137, N= 1 unbekannt)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Sectio (N= 1 unbekannt)	Ja	23 (57,5%) (31,1%)	51 (52,6%) (68,9%)	74 (100%)	0,599
	Nein	17 (42,5%) (27,0%)	46 (47,4%) (73,0%)	63 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>97 (100%)</b>	<b>137</b>	

Frauen, die Indomethacin erhalten hatten, wurden etwa gleich häufig durch eine Sectio entbunden wie die Frauen aus der Kontrollgruppe (57,5% vs. 52,6%; p= 0,599). Frauen mit Indomethacin wurden entweder per sekundärer Sectio entbunden (57,5%) oder per vaginaler Geburt (42,5%; davon 1 VE und 2 mit Forceps). In der Kontrollgruppe wurden 47,4% der Fälle vaginal entbunden (davon 1 VE); 26,5% wurden primär und 25,5% sekundär sektioniert.

#### 4.1.1.6 Vorzeitiger Blasensprung

Im Gesamtkollektiv hatten 68/138 (49,3%) einen vorzeitigen Blasensprung.

Von den 40 Frauen, die mit Indomethacin tokolytisch behandelt wurden, konnte bei 62,5% ein vorzeitiger Blasensprung nachgewiesen werden, im Kollektiv der Mütter ohne Indomethacin-Behandlung nur 43,9% der 98 Frauen (Tab. 4.1-8). Dies ist signifikant ( $p=0,047$ ).

**Tabelle 4.1-8:** Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprungs (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Vorzeitiger Blasensprung	Ja	25 (62,5%) (36,8%)	43 (43,9%) (63,2%)	68 (100%)	0,047
	Nein	15 (37,5%) (21,4%)	55 (56,1%) (78,6%)		
Gesamt		40 (100%)	98 (100%)	138	

#### 4.1.1.7 Medikamentöse Behandlung

##### 4.1.1.7.1 Weitere Tokolytika

**Tabelle 4.1-9:** Einsatz weiterer Tokolytika ja/ nein (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Weitere Tokolytika	Ja	40 (100,0%) (33,9%)	78 (79,6%) (66,1%)	118 (100%)	0,002
	Nein	0 (0,0%) (0,0%)	20 (20,4%) (100,0%)		
Gesamt		40 (100%)	98 (100%)	138	

In der Gruppe mit Indomethacin-Applikation hatten signifikant mehr Frauen noch ein weiteres Tokolytikum zur Wehenhemmung erhalten als in der Kontrollgruppe (100% vs. 79,6%;  $p=0,002$ ).

Tabelle 4.1-9 zeigt, dass alle 40 Frauen unter Indomethacin-Behandlung zusätzlich eine Tokolyse mit einem weiteren Tokolytikum erhielten, davon 36 Frauen (90,0%) Fenoterol und 4 Frauen (10,0%) Atosiban. 75 (76,5%) der 98 Frauen ohne Indomethacin-Applikation bekamen Fenoterol, 1 Mutter wurde mit Magnesium und 2 mit Atosiban behandelt. 20 Mütter erhielten weder Indomethacin noch ein anderes Tokolytikum (20,4%).

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-10:** Einsatz weiterer Tokolytika (jeweils am längsten eingesetztes Tokolytikum) (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt
Tokolyse-Art	keine Tokolyse	0 (0,0%) (0,0%)	20 (20,4%) (100,0%)	20 (100%)
	Fenoterol	36 (90,0%) (32,4%)	75 (76,5%) (67,6%)	111 (100%)
	Magnesium	0 (0,0%) (0,0%)	1 (1,0%) (100,0%)	1 (100%)
	Atosiban	4 (10,0%) (66,7%)	2 (2,0%) (33,3%)	6 (100%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>

#### 4.1.1.7.2 Antibiose

**Tabelle 4.1-11:** Antibiose ja/ nein (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Antibiose	Ja	40 (100,0%) (34,5%)	76 (77,6%) (65,5%)	116 (100%)	0,001
	Nein	0 (0,0%) (0,0%)	22 (22,4%) (100,0%)	22 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>	

**Tabelle 4.1-12:** Antibiotika und deren Verteilung (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt
Antibiotika	keine Antibiose	0 (0,0%) (0,0%)	22 (22,4%) (100,0%)	22 (100%)
	Ampicillin	9 (22,5%) (32,1%)	19 (19,4%) (67,9%)	28 (100%)
	Augmentan	21 (52,5%) (35,6%)	38 (38,8%) (64,4%)	59 (100%)
	Sobelin	5 (12,5%) (31,2%)	11 (11,2%) (68,8%)	16 (100%)
	Cefuroxim	5 (12,5%) (38,5%)	8 (8,2%) (68,5%)	13 (100%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>

Im Gesamtkollektiv wurden 116/138 (84%) antibiotisch behandelt, davon 28 mit Ampicillin (24%), 59 mit Augmentan (51%), 16 mit Sobelin (13,8%) und 13 mit Cefuroxim (11,2%).

#### 4. Ergebnisse

Signifikant mehr Frauen wurden aus der Indomethacin-Gruppe (100% vs. 77,6%;  $p= 0,001$ ) antibiotisch behandelt.

Die Frauen, die mit Indomethacin tokolytisch behandelt worden waren ( $N= 40$ ), erhielten alle eine Antibiose (9 Ampicillin, 21 Augmentan, 5 Sobelin, 5 Cefuroxim). In 76 Fällen (77,6%) wurde in dem Kollektiv ohne Indomethacin-Applikation ( $N= 98$ ) eine Antibiose durchgeführt (19 Ampicillin, 38 Augmentan, 11 Sobelin, 8 Cefuroxim), 22 Frauen aus diesem Kollektiv (22,4%) blieben ohne Antibiose.

##### 4.1.1.7.3 RDS-Prophylaxe

**Tabelle 4.1-13:** Durchführung einer RDS-Prophylaxe ( $N= 138$ )

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
RDS-Prophylaxe	Ja	39 (97,5%) (31,2%)	86 (87,8%) (68,8%)	125 (100%)	0,075
	Nein	1 (2,5%) (7,7%)	12 (12,2%) (92,3%)	13 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138 (100%)</b>	

125/138 (90,6%) aller Frauen hatten eine RDS-Prophylaxe mittels Celestan erhalten. Nur bei 13 der 138 Müttern (9,4%) wurde keine RDS-Prophylaxe durchgeführt (Tab. 4.1-13). In der Gruppe der Mütter mit einer Indomethacin-Behandlung erhielten 39 von 40 Frauen (97,5%) eine RDS-Prophylaxe. 86 von 98 Frauen (87,8%), denen kein Indomethacin appliziert worden war, erhielten Celestan, bei 12 Müttern (12,2%) konnte keine Lungenreife-Behandlung durchgeführt werden. Hinsichtlich der RDS-Prophylaxe ergab sich also kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p= 0,075$ ).

## 4. Ergebnisse

### 4.1.2 Weitere Risikofaktoren

#### 4.1.2.1 Keimvorkommen

**Tabelle 4.1-14:** Keimnachweis im Gesamtkollektiv (N= 138)

Keime		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
pathologische Keime (N= 1 unbekannt)	Ja	20 (50,0 %)	33 (34,0%)	53 (38,7%)	0,081
	Nein	20 (50,0%)	64 (66,0%)	84 (61,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>97 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	
Enterokokken (N= 2 unbekannt)	Ja	18 (45,0%)	36 (37,5%)	54 (39,7%)	0,415
	Nein	22 (55,0%)	60 (62,5%)	82 (60,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>96 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
E.coli (N= 2 unbekannt)	Ja	15 (37,5%)	27 (34,9%)	42 (30,9%)	0,281
	Nein	25 (62,5%)	69 (65,1%)	94 (69,1%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>96 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
GBS-Nachweis (N= 1 unbekannt)	Ja	13 (32,5%)	23 (23,7%)	36 (26,3%)	0,288
	Nein	27 (67,5%)	74 (76,3%)	101 (73,7%)	
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>97 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	

Im Gesamtkollektiv konnten prozentual bei Frauen der Indomethacin-Gruppe häufiger pathogene Keime nachgewiesen werden (Tab. 4.1-14). Für keinen der dokumentierten Keime konnte allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In den folgenden beiden Tabellen ist das Keimvorkommen hinsichtlich des Ereignisses eines vorzeitigen Blasensprungs bzw. der Tragzeit bei Geburt dargestellt. Unter allen Frauen war zwar tendenziell bei vorzeitigem Blasensprung ein häufigeres Keimvorkommen nachweisbar, allerdings war dies für keinen der dokumentierten Keime signifikant. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen einer geringen Tragzeit bei Geburt und einem positiven Keimnachweis festgestellt werden.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-15:** Keimnachweis bei vorzeitigem Blasensprung (N= 138)

Keime		vorzeitiger Blasensprung	Kein vorzeitiger Blasensprung	Gesamt	p-Wert
pathologische Keime (N= 1 unbekannt)	Ja	30 (44,1%)	23 (33,3%)	53 (38,7%)	0,195
	Nein	38 (55,9%)	46 (66,7%)	84 (61,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>68 (100%)</b>	<b>69 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	
Enterokokken (N= 2 unbekannt)	Ja	30 (44,1%)	24 (35,3%)	54 (39,7%)	0,293
	Nein	38 (55,9%)	44 (64,7%)	82 (61,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>68 (100%)</b>	<b>68 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
E. coli (N= 2 unbekannt)	Ja	24 (35,3%)	18 (26,5%)	42 (30,9%)	0,265
	Nein	44 (64,7%)	50 (73,5%)	94 (69,1%)	
<b>Gesamt</b>		<b>68 (100%)</b>	<b>68 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
GBS-Nachweis (N= 1 unbekannt)	Ja	17 (25,0%)	19 (27,5%)	36 (26,3%)	0,736
	Nein	51 (75,0%)	50 (72,5%)	101 (73,7%)	
<b>Gesamt</b>		<b>68 (100%)</b>	<b>69 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	

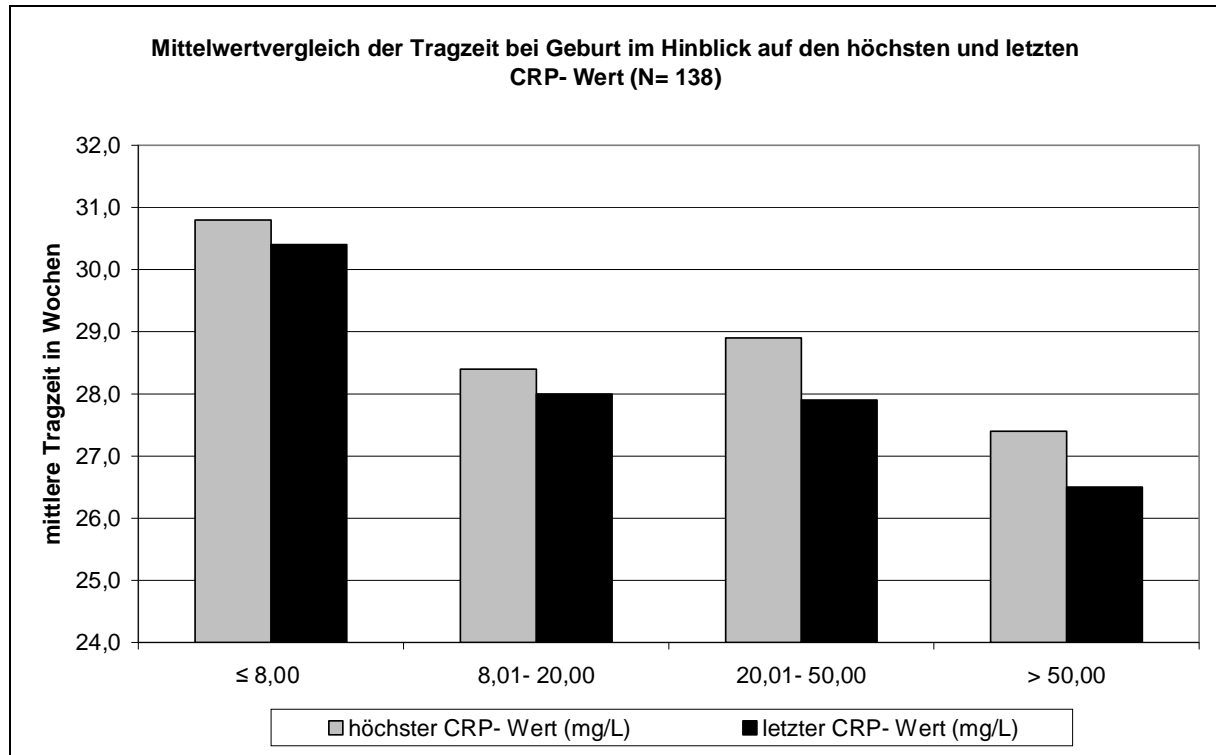
**Tabelle 4.1-16:** Keimvorkommen im Hinblick auf die Tragzeit bei Geburt (N= 137, N= 1 unbekannt)

Keimvorkommen		≤26+0 SSW	≤29+0 SSW	≤33+0 SSW	>33+0 SSW	Gesamt	p-Wert
pathologische Keime (N= 1 unbekannt)	Ja	14 (38,9%)	17 (32,7%)	15 (41,7%)	7 (53,8%)	53 (38,7%)	0,535
	Nein	22 (61,1%)	35 (67,3%)	21 (58,3%)	6 (46,2%)	84 (61,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>36 (100%)</b>	<b>52 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	
Enterokokken (N= 2 unbekannt)	Ja	15 (41,7%)	15 (28,8%)	16 (44,4%)	8 (61,5%)	54 (39,7%)	0,125
	Nein	21 (58,3%)	37 (71,2%)	19 (54,3%)	5 (38,5%)	82 (60,3%)	
<b>Gesamt</b>		<b>36 (100%)</b>	<b>52 (100%)</b>	<b>35 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
E. coli (N= 2 unbekannt)	Ja	12 (33,3%)	13 (25,0%)	13 (36,1%)	4 (30,8%)	42 (30,9%)	0,662
	Nein	24 (66,7%)	39 (75,0%)	22 (62,9%)	9 (69,2%)	94 (69,1%)	
<b>Gesamt</b>		<b>36 (100%)</b>	<b>52 (100%)</b>	<b>35 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>136 (100%)</b>	
GBS-Nachweis(N= 1 unbekannt)	Ja	12 (33,3%)	12 (23,1%)	10 (27,8%)	2 (15,4%)	36 (26,3%)	0,565
	Nein	24 (66,7%)	40 (76,9%)	26 (72,2%)	11 (84,6%)	101 (73,7%)	
<b>Gesamt</b>		<b>36 (100%)</b>	<b>52 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>137 (100%)</b>	



#### 4.1.2.2 Entzündungsparameter

Anhand der Verlaufsbögen, auf denen im Laufe des Aufenthalts der Frauen im Klinikum St. Hedwig die Entzündungsparameter dokumentiert worden waren, wurden rückblickend jeweils der höchste und der letzte CRP- bzw. Leukozyten-Wert einbezogen. Die Cut-offs der CRP-Werte wurden hierbei willkürlich gewählt.



**Abbildung 4.1-4:** Mittelwertvergleich der Tragzeit bei Geburt bezogen auf den höchsten und letzten CRP-Wert im Gesamtkollektiv der Frauen (N= 138)

Sowohl für den letzten als auch für den höchsten CRP-Wert galt bei rückblickender Betrachtung, dass bei niedrigeren CRP-Werten eine längere Tragzeit bei Geburt vorgelegen hat. Dies war sowohl für den höchsten als auch den letzten CRP-Wert signifikant mit jeweils  $p = 0,000$ . Hinsichtlich der Verteilung der Werte für den höchsten CRP zeigte sich jedoch keine kontinuierliche Abnahme der Tragzeit. Die Verteilung ist in Abbildung 4.1-4 dargestellt.

Im Folgenden wurden nun die CRP- und Leukozyten-Werte des Gesamtkollektivs der Mütter bezüglich einer Indomethacin-Applikation untersucht (Tab. 4.1-17). Dieses Ergebnis wurde ermittelt durch den t-Test, wobei keine Varianzgleichheit angenommen werden konnte. Es war in beiden Fällen signifikant (jeweils  $p = 0,004$ ). Der höchste Leukozyten-Wert verhielt sich tendenziell ähnlich, zeigte aber kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,070$ ), wohingegen der letzte Leukozyten-Wert im Mittel ohne Indomethacin-Gabe minimal höher war als bei Behandlung mit Indomethacin ( $p = 0,656$ ).

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-17:** Mittelwert-Vergleich der CRP- und Leukozyten-Werte (N= 138)

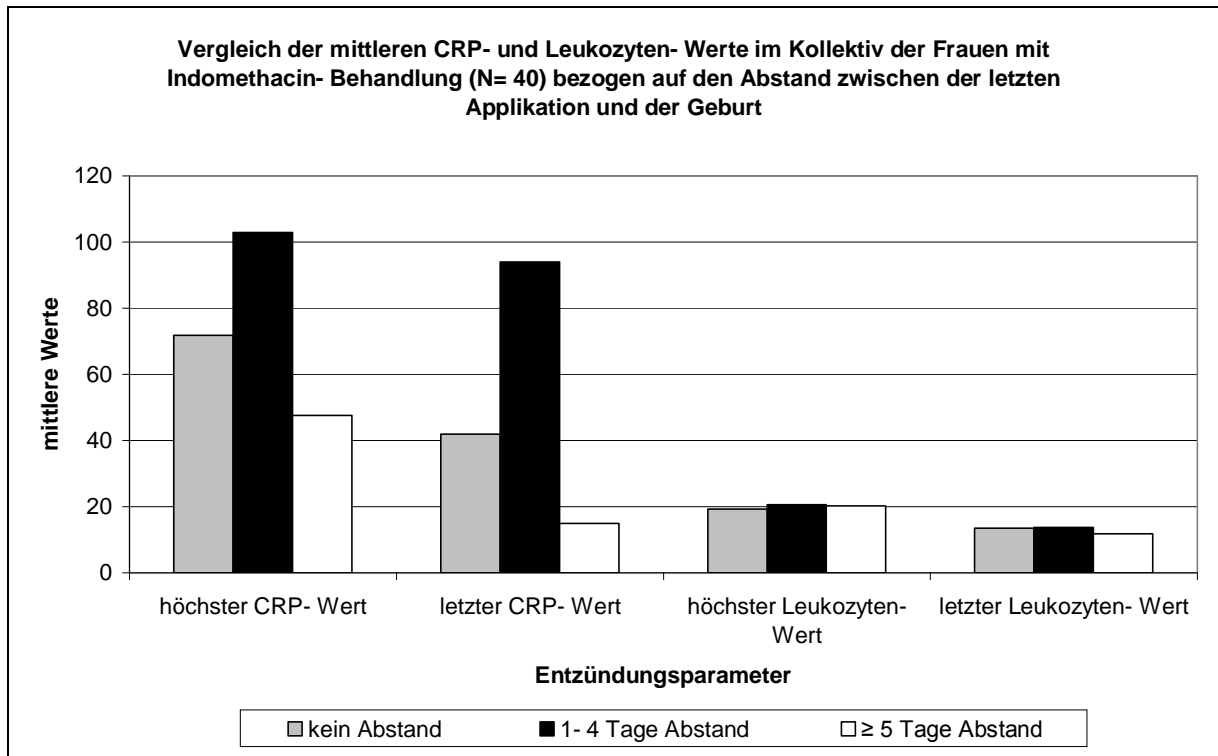
Indomethacin ja/nein			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw eichung	p-Wert
CRP-Wert (mg/L)	höchster	Ja	6,1	209,6	72,91	56,00	0,004
		Nein	1,1	360	41,58	52,61	
	letzter	Ja	1	209,6	47,52	58,87	0,004
		Nein	1	234,9	23,16	35,20	
Leukozyten- Wert ( $\times 10^{-9}/L$ )	höchster	Ja	9,2	29,7	19,90	5,41	0,070
		Nein	8,4	36,4	17,91	5,93	
	letzter	Ja	6,7	25	13,13	3,78	0,656
		Nein	4,2	29,1	13,53	5,22	

Weiter wurde erörtert, wie sich die CRP- und Leukozyten-Werte in dem Kollektiv der Frauen mit Indomethacin-Behandlung (N= 40) hinsichtlich des Abstandes zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt verhielten. Weder für den letzten noch den höchsten Leukozyten-Wert ergab dies signifikante Ergebnisse. Bezüglich der CRP-Werte zeigten sich die höchsten mittleren Werte sowohl des letzten als auch des höchsten CRP-Wertes in dem Kollektiv der 10 Frauen mit einem Abstand von 1-4 Tagen. Bei einem Abstand von  $\geq 5$  Tagen waren die mittleren CRP-Werte jeweils am niedrigsten. Dies war nicht signifikant für den höchsten CRP-Wert ( $p= 0,074$ ), jedoch signifikant für den letzten CRP-Wert ( $p= 0,005$ ).

**Tabelle 4.1-18:** Mittelwertvergleich von CRP- und Leukozyten-Werten in der Gruppe der Frauen mit Indomethacin-Applikation (N= 40) bezüglich des Abstandes zwischen letzter Gabe und Geburt

Abstand zwischen letzter Gabe und Geburt		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Höchster CRP-Wert (mg/L)	kein Abstand (N=19)	6,10	209,60	71,76	50,63	0,074
	1-4 Tage (N=10)	9,00	196,90	102,94	73,96	
	$\geq 5$ Tage (N=11)	21,00	134,00	47,60	32,00	
Letzter CRP-Wert (mg/L)	kein Abstand (N=19)	6,10	209,60	41,93	48,34	0,005
	1-4 Tage (N=10)	9,00	196,90	93,93	78,94	
	$\geq 5$ Tage (N=11)	1,00	62,00	14,98	18,08	
Höchster Leukozyten- Wert ( $\times 10^{-9}/L$ )	kein Abstand (N=19)	9,20	29,70	19,33	5,79	0,809
	1-4 Tage (N=10)	11,50	28,00	20,66	5,04	
	$\geq 5$ Tage (N=11)	11,60	29,20	20,21	5,46	
Letzter Leukozyten- Wert ( $\times 10^{-9}/L$ )	kein Abstand (N=19)	9,20	25,00	13,54	3,87	0,412
	1-4 Tage (N=10)	10,40	17,20	13,78	2,60	
	$\geq 5$ Tage (N=11)	6,70	20,30	11,82	4,47	

#### 4. Ergebnisse



**Abbildung 4.1-5:** Mittelwertvergleich der CRP- und Leukozyten-Werte bezogen auf den Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 40)

### 4.1.3 Tragzeit bei Geburt und Schwangerschaftsverlängerung

#### 4.1.3.1 Abstand zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt

Im Gesamtkollektiv gelang es die Schwangerschaft in 42% um mehr als 21 Tage zu prolongieren, in 28,2% um 7 bis 21 Tage und um weniger als 7 Tage in 29,8% der Fälle.

Falls Indomethacin eingesetzt wurde, konnte die Schwangerschaft in 47,5% um 7-21 Tagen verlängert werden (Tab. 4.1-19). Mit 80% lag der Anteil der Schwangeren, bei denen eine Tragzeitverlängerung um mehr als 7 Tage erzielt wurde, in der Indomethacin-Gruppe deutlich höher als in der Gruppe ohne Indomethacin mit 66,3%. Im Mittelwertvergleich ergab sich unter Indomethacin-Behandlung eine mittlere Schwangerschaftsverlängerung von 19,62 Tagen  $\pm$  17,41 (0-81 Tage), ohne Indomethacin-Behandlung von 23,16 Tagen  $\pm$  21,76 (0-89 Tage). Dieses Ergebnis ist allerdings nicht signifikant ( $p=0,362$ ).

**Tabelle 4.1-19:** Abstand zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt
Abstand Aufnahme-Geburt	< 7 Tage	8 (20,0%) (19,5%)	33 (33,7%) (80,5%)	41 (100%)
	7-21 Tage	19 (47,5%) (48,7%)	20 (20,4%) (51,3%)	39 (100%)
	> 21 Tage	13 (32,5%) (22,4%)	45 (45,9%) (77,6%)	58 (100%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>

#### 4.1.3.2 Tragzeit bei Geburt

Im Gesamtkollektiv wurden 37/138 (26,8%) unterhalb von 26 SSW entbunden, 52/138 (37,7%) zwischen 26 und 29 SSW, 36/138 (26,1%) zwischen 29 und 33 SSW und 13/138 (9,4%) oberhalb von 34 SSW.

Tabelle 4.1-20 zeigt, dass in der Gruppe mit Indomethacin 18/40 (45%) Frauen unter 26+0 SSW, 15/40 (37,5%) unter 29+0 SSW, 5/40 (12,5%) zwischen 29 und 33 SSW und 2/40 (5%) über 33 SSW entbunden haben. Dagegen fand die Entbindung im Kollektiv ohne Indomethacin in 19/98 (19,4%) unter 26 SSW, in 37/98 (37,8%) zwischen 26 und 29 SSW, in 31/98 Fällen (31,6%) zwischen 29 und 33+0 SSW. Die Gegenüberstellung der Mittelwerte ergab mit 29,04 Wochen  $\pm$  3,08 (22,57-37,57 Wochen) bzw. 203,34 Tagen  $\pm$  21,54 (158-263 Tage) ebenfalls eine signifikant höhere Tragzeit für Frauen, die kein Indomethacin erhalten hatten, gegenüber einer mittleren Tragzeit von 27,08 Wochen  $\pm$  3,17 (21,57-38,29) bzw.

#### 4. Ergebnisse

189,57 Tagen  $\pm$  22,22 (151-268 Tage) bei Frauen, denen Indomethacin gegeben wurde ( $p= 0,001$ ).

**Tabelle 4.1-20:** Vergleich der Tragzeit zwischen Patientinnen mit/ohne Indomethacin (N= 138)

Variable		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt
Tragzeit	$\leq 26+0$ SSW	18 (45,0%) (48,6%)	19 (19,4%) (51,4%)	37 (100%)
	26+1 - 29+0 SSW	15 (37,5%) (28,8%)	37 (37,8%) (71,2%)	52 (100%)
	29+1 - 33+0 SSW	5 (12,5%) (13,9%)	31 (31,6%) (86,1%)	36 (100%)
	> 33+0 SSW	2 (5,0%) (15,4%)	11 (11,2%) (84,6%)	13 (100%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>138</b>

#### 4.1.3.3 Tragzeit und Tragzeitverlängerung bei vorzeitigem Blasensprung

**Tabelle 4.1-21:** Mittelwertvergleiche der Tragzeit bzw. des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bezogen auf das Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprungs (N= 138)

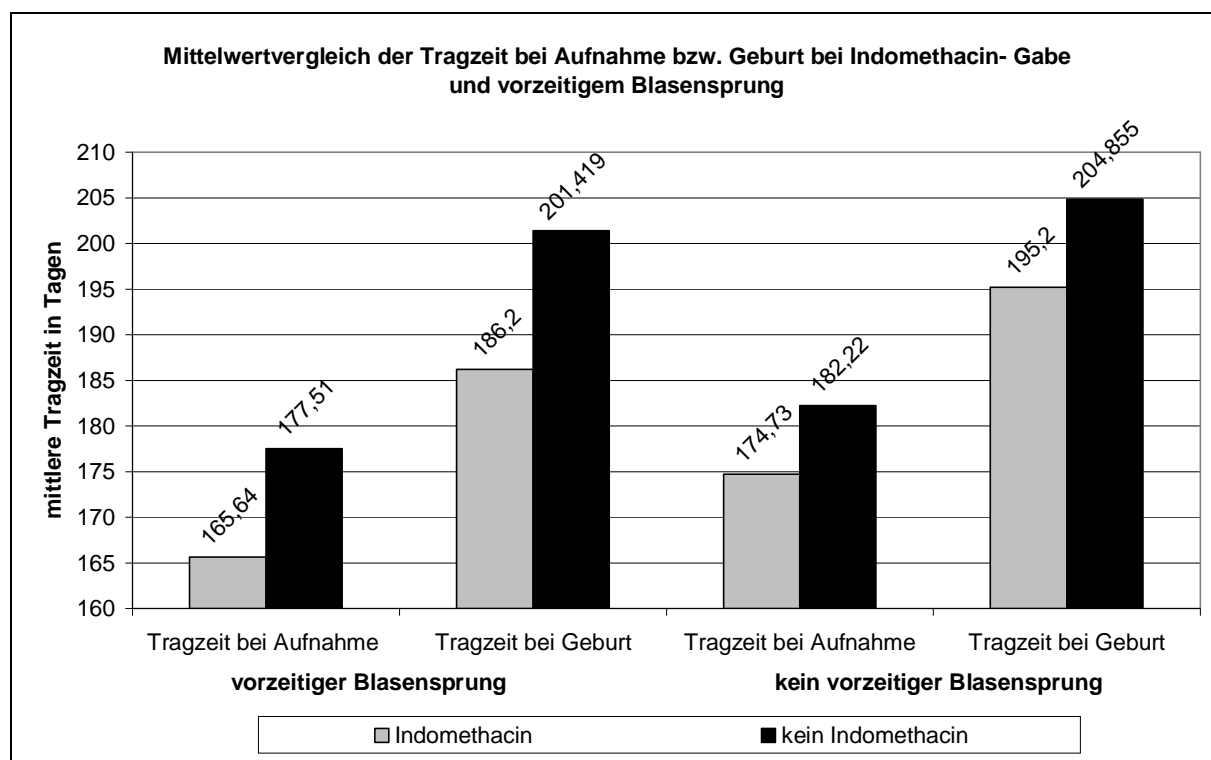
vorzeitiger Blasensprung ja N= 68    nein N= 70		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Tragzeit bei Aufnahme in Tagen	Ja	136	198	173,32	15,98	0,001
	Nein	156	198	180,61	9,39	
Tragzeit bei Aufnahme in Wochen	Ja	19,43	28,29	24,75	2,28	0,001
	Nein	22,29	28,29	25,80	1,34	
Tragzeit bei Geburt in Tagen	Ja	151	260	195,68	20,82	0,062
	Nein	166	268	202,78	23,65	
Tragzeit bei Geburt in Wochen	Ja	21,57	37,14	27,95	2,97	0,062
	Nein	23,71	38,29	28,96	3,37	
Abstand Aufnahme- Geburt in Tagen	Ja	0	89	21,80	20,09	0,915
	Nein	0	81	22,17	21,23	

Im Hinblick auf das Ereignis eines vorzeitigen Blasensprungs (N= 68) zeigte sich lediglich für die Tragzeit bei Aufnahme ein signifikant niedrigerer Mittelwert als bei den Frauen ohne vorzeitigen Blasensprung (N= 70) ( $p= 0,001$ ). Sowohl die mittlere Tragzeit bei Geburt als auch der mittlere Abstand zwischen Aufnahme und Geburt waren bei vorzeitigem Blasensprung niedriger als ohne, allerdings in beiden Fällen nicht signifikant ( $p= 0,062$  bzw.  $p= 0,915$ ).

#### 4. Ergebnisse

Bei vorzeitigem Blasensprung kam es ebenfalls im Mittel zu kürzeren Tragzeiten ( $p= 0,062$ ) (Abb. 4.1-6). Hier lag die mittlere Tragzeit in der Indomethacin-Gruppe bei 195,68 Tagen  $\pm$  20,82 (151-260 Tage) bzw. 27,95 Wochen  $\pm$  2,97 (21,57-37,14 Wochen) niedriger als in der Vergleichsgruppe mit einer Tragzeit von 202,78 Tagen  $\pm$  23,65 (166-268 Tage) bzw. 28,96 Wochen  $\pm$  3,37 (23,71-38,29 Wochen).

Betrachtete man nur die Gruppe „vorzeitiger Blasensprung“ (N= 68), dann ergab sich eine signifikant kürzere mittlere Tragzeit in Tagen sowohl bei Aufnahme als auch bei Geburt bei Schwangeren, die mit Indomethacin behandelt wurden, als bei der Vergleichsgruppe (jeweils  $p= 0,003$ ). Zwar zeigte sich in der Gruppe „kein vorzeitiger Blasensprung“ (N= 70) ebenfalls jeweils eine kürzere mittlere Tragzeit bei Aufnahme bzw. Geburt für Frauen in der Indomethacin-Gruppe, allerdings war dies nur für den Mittelwertvergleich der Tragzeit bei Aufnahme signifikant ( $p= 0,005$ ). Für die mittlere Tragzeit bei Geburt war  $p= 0,163$ .



**Abbildung 4.1-6:** Mittlere Tragzeit bei Indomethacin ja/ nein und vorzeitigem Blasensprung (N= 138)

## 4. Ergebnisse

### 4.1.4 Indomethacin

#### 4.1.4.1 Dauer der Indomethacin-Gabe

Tabelle 4.1-22 stellt die Dauer der Indomethacin-Gabe dar. Durchschnittlich wurde Indomethacin über einen Zeitraum von 5 Tagen  $\pm$  3,95 (1-19 Tage) gegeben. In 2 Fällen war ausnahmsweise die maximale Zeitspanne von 10 Tagen überschritten worden. Spezifische Gründe hierfür waren jedoch in keiner der beiden Akten vermerkt. Die Schwangerschaftsanamnese dieser beiden Mütter ist in der folgenden Einzelfalltabelle 4.1-23 dargestellt.

**Tabelle 4.1-22:** Dauer der Indomethacin-Gabe (N= 40)

		Häufigkeit
Dauer der Indomethacin-Gabe	Bis zu 5 Tage	26 (65,0%)
	bis zu 10 Tage	12 (30,0%)
	länger als 10 Tage	2 (5,0%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-23:** Einzelfalltabelle der beiden Mütter mit einer Indomethacin-Gabe über 10 Tage

Variablen	Fall 1	Fall 2
Alter der Mutter	29	31
Anzahl der Schwangerschaften	Zweitgravida	Erstgravida
Anzahl der Geburten	Erstpara	Erstpara
Mehrlinge	Ja (Zwillinge)	Nein
Vorzeitiger Blasensprung	Ja	Ja
Tragzeit bei Blasensprung in Tagen	176	174
Muttermundweite bei Aufnahme in cm	0	4
Dauer der Indomethacin-Gabe in Tagen	19	14
Abstand zwischen Beginn der Indomethacin-Gabe und der Geburt in Tagen	24	14
Abstand zwischen letzter Indomethacin-Gabe und der Geburt in Tagen	5	0
Einsatz weiterer Tokolytika	Fenoterol über 28 Tage	Fenoterol über 14 Tage
RDS-Prophylaxe	Durchgeführt	Durchgeführt
Antibiose	Ampicillin über 27 Tage	Augmentan über 12 Tage
Keimnachweis	Enterokokken positiv E.coli positiv Patholog. Keime positiv GBS-Nachweis negativ	Enterokokken positiv E.coli negativ Patholog. Keime positiv GBS-Nachweis negativ
Höchster CRP-Wert	30,90	61,40
Letzter CRP-Wert	4,00	19,60
Höchster Leukozyten-Wert	18,00	24,60
Letzter Leukozyten-Wert	11,70	10,30
Präpartaler Aufnahmezeitpunkt	176 Tage (25,14 Wochen)	170 Tage (24,29 Wochen)
Abstand zwischen Aufnahme und Geburt in Tagen	28	14
Tragzeit bei Geburt in Tagen (Wochen)	204 Tage (29,14 Wochen)	184 Tage (26,29 Wochen)
Geburtsmodus	Sekundäre Sectio	Sekundäre Sectio

#### 4.1.4.2 Abstand zwischen dem Anfang bzw. dem Ende der Indomethacin-Gabe und der Geburt

Der Mittelwert für den Abstand zwischen dem Tag der ersten Indomethacin-Gabe und der Geburt betrug 12,60 Tage  $\pm$  16,95 (1-75 Tage). Bei über der Hälfte der Frauen (55%) bestand zwischen dem Tag der ersten Applikation und der Geburt ein Abstand von 1-7 Tagen. 30% zeigten immerhin eine Schwangerschaftsverlängerung durch Indomethacin von 8-21 Tagen und 15% eine Verlängerung der Schwangerschaft um über 21 Tage.



#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-24:** Abstand zwischen dem Tag der ersten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 40)

		Häufigkeit
Abstand Anfang Indomethacin und Geburt	bis zu 1-7 Tage	22 (55,0%)
	bis zu 8-21 Tage	12 (30,0%)
	länger als 21 Tage	6 (15,0%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>

Im Mittel betrug der Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Applikation und der Geburt 7,60 Tage  $\pm$  16,77 (0-73 Tage), wobei erwähnt werden muss, dass bei 47,5% der 40 Frauen die letzte Indomethacin-Gabe und die Geburt auf denselben Tag fielen. 65% der Frauen (N= 26) erhielten ihre letzte Dosis Indomethacin binnen 24 Stunden vor der Geburt, 72,5% Frauen (N= 29) innerhalb von 48 Stunden vor der Geburt.

**Tabelle 4.1-25:** Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und Geburt (N= 40)

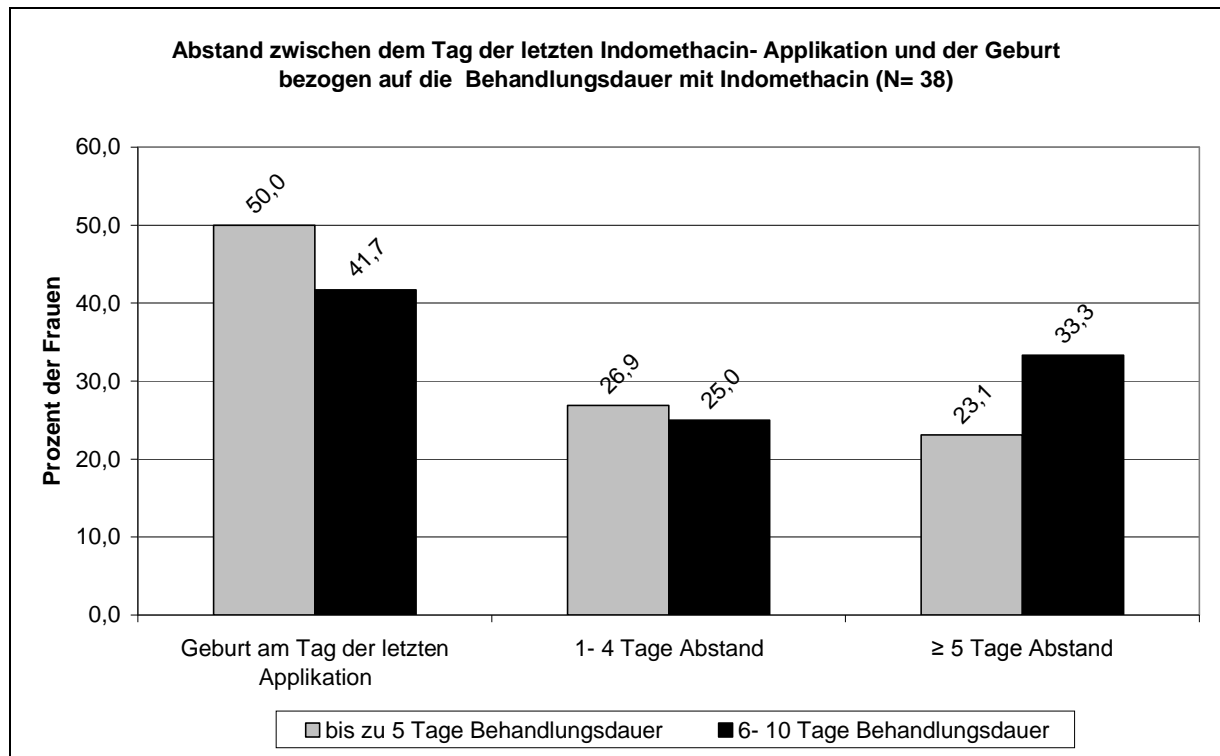
		Häufigkeit
Abstand Ende Indomethacin und Geburt	Kein Abstand	19 (47,5%)
	1-4 Tage Abstand	10 (25,0%)
	über 5 Tage Abstand	11 (27,5%)
<b>Gesamt</b>		<b>40 (100%)</b>

In der folgenden Darstellung Abb. 4.1-7 wurde nun die Dauer der Indomethacin-Gabe in Bezug zu dem Abstand zwischen dem Ende der Indomethacin-Gabe und der Geburt gesetzt. Unter Beachtung der hausinternen Leitlinien mit Beschränkung der Indomethacin-Applikation auf 10 Tage sind die beiden Frauen, die laut ihrer Akten länger als 10 Tage mit Indomethacin behandelt wurden, nicht berücksichtigt. Daraus ergibt sich ein Kollektiv von N= 38 Frauen.

Die Auswertung ergab keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und dem Abstand zwischen der letzten Applikation bis zur Geburt. Es zeigt sich jedoch, dass bei einer Behandlung bis zu 5 Tagen (N= 26) dieser Abstand tendenziell geringer ausfällt als bei einer längeren Behandlungsdauer. So fiel bei 13 (also genau 50%) der Mütter mit einer Indomethacin-Applikation bis zu 5 Tagen der Tag der letzten Applikation mit der Geburt zusammen, während 26,9% einen Abstand von 1-4 Tagen aufwiesen und 23,1% einen Abstand  $\geq$ 5 Tagen zeigten. Unter den Frauen mit einer Indomethacin-Gabe bis zu 10 Tagen zeigten 41,7% keinen Abstand zur Geburt (N= 5), 25% einen Abstand von 1-4 Tagen (N= 3) und 33,3% einen Abstand ab 5 Tagen (N= 4). Unabhängig von der Dauer der Indomethacin-Gabe (bis zu 5 Tage oder 6-10 Tage) ergibt sich eine in etwa gleiche Verteilung hinsichtlich des Abstandes zwischen der letzten Indomethacin-Dosis und der Geburt ( $p= 0,794$ ). Sowohl in der Gruppe mit einer Dauer der Gabe von bis zu 5 Tagen als auch in der Gruppe mit bis

#### 4. Ergebnisse

zu 10 Tagen Dauer erfolgte die Geburt bei dem größten Teil der Frauen in beiden Gruppen am Tag der letzten Indomethacin-Gabe.



**Abbildung 4.1-7:** Abstand zwischen letzter Indomethacin-Applikation und Geburt im Hinblick auf die Behandlungsdauer (unter Ausschluss der beiden Frauen mit einer Indomethacin-Gabe über 10 Tagen)

#### 4.1.4.3 Tragzeit bei Aufnahme bzw. Geburt und Tragzeitverlängerung unter Indomethacin-Applikation

Die 40 Frauen, denen Indomethacin appliziert worden war, zeigten signifikant kürzere Tragzeiten bei Aufnahme bzw. bei Geburt als diejenigen Frauen ohne Indomethacin ( $p= 0,000$  bzw.  $p= 0,001$ ). Der mittlere Abstand zwischen der präpartalen Aufnahme der Mütter und der Geburt war ebenfalls niedriger unter Indomethacin-Behandlung, allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p= 0,362$ ).

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.1-26:** Mittelwertvergleiche der Tragzeit bzw. des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bezogen auf die Indomethacin-Gabe (N= 138)

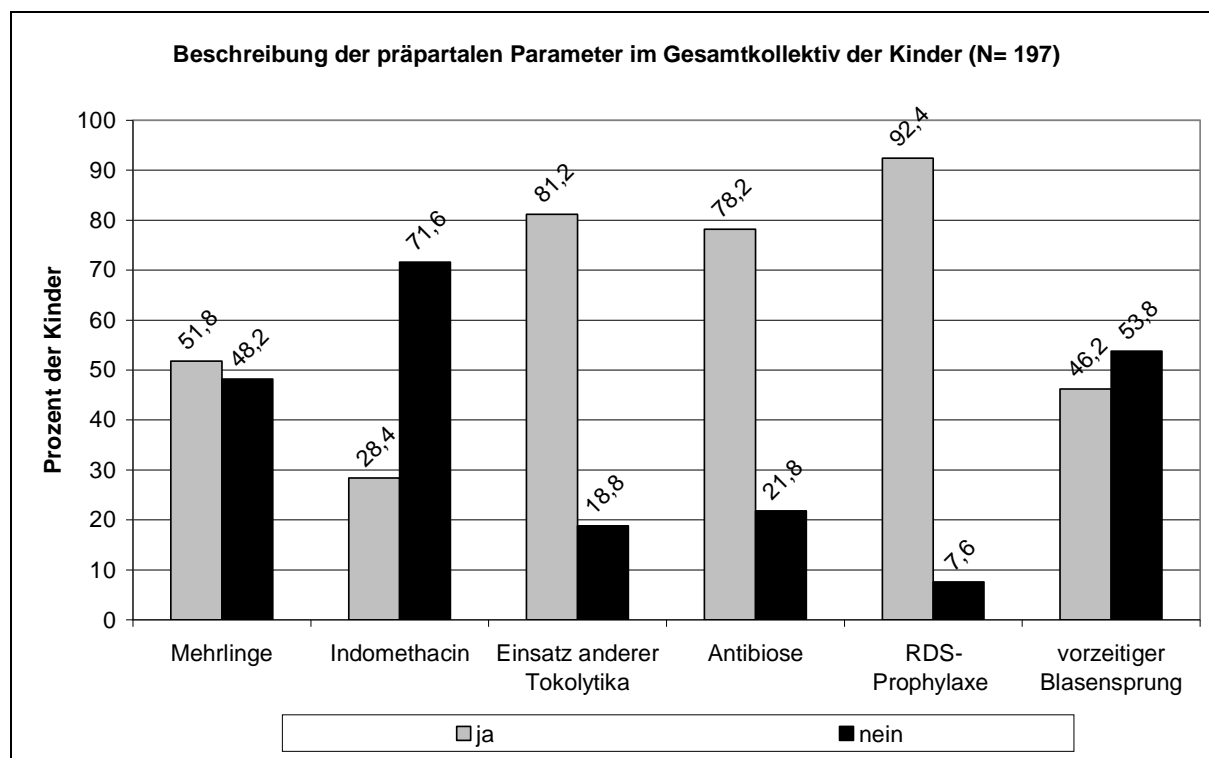
Indomethacin ja N= 40    nein N= 98		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Tragzeit bei Aufnahme in Tagen	Ja	136	198	169,05	12,39	0,000
	Nein	140	198	180,15	12,73	
Tragzeit bei Aufnahme in Wochen	Ja	19,43	28,29	24,14	1,77	0,000
	Nein	20,00	28,29	25,73	1,82	
Tragzeit bei Geburt in Tagen	Ja	151	268	189,57	22,22	0,001
	Nein	158	263	203,34	21,54	
Tragzeit bei Geburt in Wochen	Ja	21,57	38,29	27,08	3,17	0,001
	Nein	22,57	37,57	29,04	3,08	
Abstand Aufnahme- Geburt in Tagen	Ja	0	81	19,62	17,41	0,362
	Nein	0	89	23,16	21,76	

## 4.2 Untersuchung des Neugeborenenkollektivs

Betrachtet wird in Abbildung 4.2-1 ein Gesamtkollektiv von **197 lebend geborenen Kindern**. 102 Kinder gehörten zu einer Mehrlingsschwangerschaft (51,8%), davon waren 46 Zwillinge, 44 Drillings- und 12 Vierlingsschwangerschaften (4 Kinder aus vier verschiedenen Zwillingspärchen und ein Kind aus einer Drillingschwangerschaft waren tot zur Welt gekommen und so aus der Auswertung ausgeschlossen, da über das jeweilige Outcome keine Aussagen gemacht werden konnten).

Der mittlere Abstand zwischen präpartaler Aufnahme der Mütter und Geburt betrug 26,22 Tage  $\pm$  21,282 (0-89 Tage) und die durchschnittliche Tragzeit lag bei 203,369 Tagen  $\pm$  22,6371 (151-268 Tage) bzw. 29,0530 Wochen  $\pm$  3,23414 (21,57-38,29 Wochen).

Die Mütter von 56 Kindern hatten während ihres Aufenthalts im Klinikum St. Hedwig Indomethacin erhalten (28,4%). 160 Kinder (81,2%) waren während der Schwangerschaft einer Tokolyse mit Fenoterol, Atosiban oder Magnesium ausgesetzt und bei 78,2% der Kinder war bei den Müttern vor der Geburt eine Antibiose mit Ampicillin, Augmentan, Sobelin oder Cefuroxim durchgeführt worden. Eine Lungenreifebehandlung mit Celestan konnte präpartal bei den Müttern von 182 Kindern durchgeführt werden (92,4%). 91 Kinder waren den Risiken eines vorzeitigen Blasensprunges ausgesetzt (46,2%).



**Abbildung 4.2-1:** Allgemeine Beschreibung des Kollektivs der Kinder (N= 197)

## 4. Ergebnisse

### 4.2.1 Allgemeine Beschreibung der kindlichen Parameter

#### 4.2.1.1 APGAR-Werte

**Tabelle 4.2-1:** APGAR-Mittelwerte unter dem Einfluss der mütterlichen Indomethacin-Applikation bei vorzeitigem Blasensprung bzw. bezüglich des Abstandes zwischen präpartaler Aufnahme und Gebur, höchstem und letztem mütterlichen CRP-Wert (N=197)

Variable		APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
Gesamtkollektiv	(N= 197)	5,44 ± 2,47 (0-10)	7,57 ± 1,87 (0-10)	8,21 ± 1,79 (0-10)
Vorzeitiger Blasensprung	Ja (N= 91)	4,95 ± 2,68 (0-10)	7,10 ± 2,14 (1-10)	7,79 ± 2,12 (1-10)
	Nein (N= 106)	5,88 ± 2,20 (0-10)	7,97 ± 1,50 (0-10)	8,58 ± 1,35 (0-10)
Tragzeit bei Aufnahme	< 26+0 SSW (N=113)	5,21 ± 2,50 (0-10)	7,31 ± 2,01 (0-10)	8,00 ± 1,97 (0-10)
	26+0 – 28+0 SSW (N= 84)	5,74 ± 2,42 (0-10)	7,90 ± 1,61 (1-10)	8,50 ± 1,46 (1-10)
Abstand Aufnahme-Geburt	< 7 Tage (N= 47)	4,17 ± 2,07 (0-9)	6,74 ± 1,96 (1-9)	7,68 ± 1,96 (1-10)
	7-21 Tage (N= 45)	4,13 ± 2,19 (0-9)	6,86 ± 1,74 (0-10)	7,61 ± 1,89 (0-10)
	> 21 Tage (N= 105)	6,75 ± 2,20 (1-10)	8,23 ± 1,63 (1-10)	8,70 ± 1,51 (1-10)
Tragzeit bei Geburt	≤ 26+0 SSW (N= 42)	3,60 ± 1,90 (0-9)	6,40 ± 1,92 (1-9)	7,48 ± 2,02 (1-10)
	26+1 - 29+0 SSW (N= 66)	4,42 ± 2,13 (0-8)	6,94 ± 1,88 (0-9)	7,58 ± 2,05 (0-10)
	29+1 - 33+0 SSW (N= 65)	6,82 ± 1,86 (3-10)	8,37 ± 1,28 (5-10)	8,89 ± 0,98 (6-10)
	> 33 + 0 SSW (N= 24)	7,75 ± 1,80 (3-10)	9,13 ± 0,85 (7-10)	9,38 ± 0,77 (8-10)
Höchster CRP-Wert	≤ 8 mg/L (N= 50)	6,62 ± 1,99 (1-10)	8,98 ± 1,18 (5-10)	9,00 ± 0,90 (6-10)
	8-20 mg/L (N= 33)	5,36 ± 2,73 (0-10)	7,21 ± 1,90 (1-10)	7,76 ± 1,92 (1-10)
	20-50 mg/L (N= 50)	5,58 ± 2,60 (0-9)	7,61 ± 1,95 (0-10)	7,94 ± 1,96 (0-10)
	> 50 mg/L (N= 57)	4,53 ± 2,25 (0-9)	7,18 ± 1,95 (1-10)	8,16 ± 1,81 (1-10)
Letzter CRP-Wert	≤ 8 mg/L (N= 81)	6,59 ± 2,30 (0-10)	8,23 ± 1,59 (0-10)	8,79 ± 1,45 (0-10)
	8-20 mg/L (N= 47)	4,49 ± 2,39 (0-8)	7,13 ± 1,72 (1-10)	7,72 ± 1,77 (1-10)
	20-50 mg/L (N= 33)	5,55 ± 2,22 (1-9)	7,76 ± 1,60 (2-10)	8,21 ± 1,50 (2-10)
	> 50 mg/L (N= 27)	4,03 ± 2,01 (1-9)	6,48 ± 2,18 (1-10)	7,66 ± 2,24 (1-10)
Indomethacin	Ja (N= 56)	4,41 ± 2,20 (0-9)	6,84 ± 1,99 (1-10)	7,41 ± 2,06 (1-10)
	Nein (N= 141)	5,87 ± 2,46 (0-10)	7,88 ± 1,74 (0-10)	8,53 ± 1,57 (0-10)

Im Gesamtkollektiv der Kinder lagen die mittleren Werte für den APGAR nach 1 Minute bei  $5,44 \pm 2,47$  (0-10), für den APGAR nach 5 Minuten bei  $7,57 \pm 1,87$  (0-10) und für den APGAR nach 10 Minuten bei  $8,21 \pm 1,79$  (0-10).

Bei vorzeitigem Blasensprung waren die APGAR-Werte im Mittel signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (jeweils mit  $p = 0,012$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,008$ ). Ebenfalls konnte statistisch

#### 4. Ergebnisse

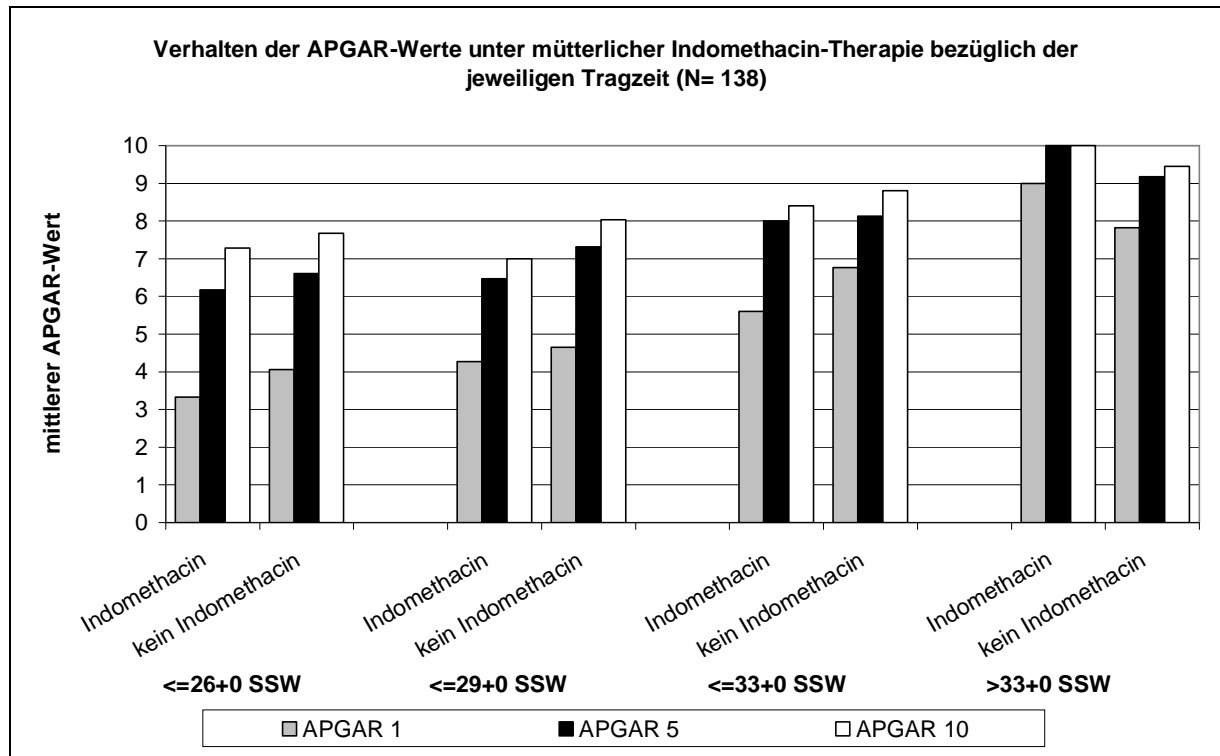
nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche Schwangerschaftsverlängerung alle APGAR-Werte signifikant positiv beeinflusste, d.h. mit zunehmendem Abstand zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt ergaben sich im Mittel signifikant höhere APGAR-Werte (jeweils mit  $p=0,000$ ). Ebenfalls Einfluss auf die Verbesserung der APGAR-Werte nahm die Tragzeit bei Geburt: Mit zunehmender Tragzeit wiesen die Kinder bessere mittlere APGAR-Werte auf (jeweils  $p=0,000$  für APGAR 1, 5 bzw. 10). Weiter konnte gezeigt werden, dass die ermittelten APGAR-Werte der Kinder im Mittel signifikant niedriger waren, wenn während der Schwangerschaft höhere mütterliche CRP-Werte (dies gilt sowohl für den höchsten als auch den letzten CRP-Werte) ermittelt worden waren.

**Tabelle 4.2-2:** Signifikanz-Werte bei APGAR 1, 5 und 10

Variable	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
Vorzeitiger Blasensprung	0,012	0,002	0,008
Tragzeit bei Aufnahme	0,140	0,028	0,053
Abstand Aufnahme-Geburt	0,000	0,000	0,000
Tragzeit bei Geburt	0,000	0,000	0,000
Höchster CRP-Wert	0,012	0,002	0,016
Letzter CRP-Wert	0,000	0,000	0,000
Indomethacin	0,000	0,000	0,000

In der Gruppe der Kinder, deren Mütter Indomethacin erhalten hatten, waren die APGAR-Werte im Mittel signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe ( $p=0,000$  für alle APGAR-Werte). Allerdings wurde schon bemerkt, dass die Tragzeit bei den mit Indomethacin behandelten Schwangerschaften geringer war. Somit waren die Gruppen in dieser Hinsicht nicht vergleichbar, denn unterteilte man das Gesamtkollektiv der Kinder in die jeweiligen Tragzeiten-Bereiche, dann zeigt sich, dass die mittleren APGAR-Werte in den entsprechenden Bereichen unabhängig davon, ob die Kinder pränatal dem Einfluss von Indomethacin ausgesetzt waren oder nicht, fast gleich waren (Abb. 4.2-2).

#### 4. Ergebnisse



**Abbildung 4.2-2:** Mittlere APGAR-Werte mit/ohne Indomethacin bezogen auf die Tragzeit (N=138)

#### 4.2.1.2 Geburtsgewicht, Nabelarterien-pH-Wert und Nabelarterien-BE-Wert

**Tabelle 4.2-3:** Mittelwerte des Geburtsgewichts, der Nabelarterien-pH- bzw. BE-Werte (N= 197)

Variable		Geburtsgewicht (g)	pH-Wert	BE-Wert
Gesamtkollektiv	(N= 197)	1262,23 ± 499,24 (300-3280)	7,28 ± 0,09 (6,78-7,55)	-4,74 ± 3,98 (-27 bis 3)
Vorzeitiger Blasensprung	Ja (N= 91)	1184,18 ± 439,75 (300-2510)	7,28 ± 0,11 (6,78-7,55)	-4,60 ± 4,57 (-27 bis 2)
	Nein (N= 106)	1329,97 ± 538,57 (535-3280)	7,28 ± 0,07 (7,03-7,48)	-4,86 ± 3,44 (-16 bis 3)
Tragzeit bei Aufnahme	< 26+0 SSW (N= 113)	1168,12 ± 504,91 (300-3280)	7,29 ± 0,99 (6,78-7,55)	-4,67 ± 4,02 (-27 bis 3)
	26+0 - 28+0 SSW (N= 84)	1387,34 ± 465,69 (555-2760)	7,28 ± 0,08 (6,93-7,48)	-4,83 ± 3,95 (-19 bis 2)
Abstand Aufnahme-Geburt	< 7 Tage (N= 47)	890,10 ± 243,97 (450-1490)	7,29 ± 0,09 (7,03-7,48)	-5,58 ± 4,12 (-16 bis 2)
	7-21 Tage (N= 45)	1027,76 ± 256,44 (535-1610)	7,29 ± 0,08 (6,93-7,48)	-4,22 ± 4,12 (-19 bis 3)
	> 21 Tage (N= 105)	1532,84 ± 505,74 (300-3280)	7,28 ± 0,09 (6,78-7,55)	-4,58 ± 3,83 (-27 bis 1)
Tragzeit bei Geburt	≤ 26+0 SSW (N= 42)	786,42 ± 188,58 (300-1370)	7,28 ± 0,12 (6,78-7,50)	-5,87 ± 4,86 (-27 bis 2)
	26+1 - 29+0 SSW (N= 66)	1028,18 ± 260,63 (535-1730)	7,28 ± 0,09 (6,93-7,48)	-5,07 ± 4,35 (-19 bis 3)
	29+1 - 33+0 SSW (N= 65)	1514,32 ± 292,52 (810-2240)	7,29 ± 0,07 (7,05-7,55)	-3,90 ± 2,99 (-15 bis 1)
	> 33+0 SSW (N= 24)	2075,63 ± 435,11 (1350-3280)	7,29 ± 0,07 (7,04-7,39)	-4,21 ± 3,28 (-13 bis 1)
Indomethacin	Ja (N= 56)	1032,14 ± 432,12 (300-2760)	7,28 ± 0,11 (6,78-7,55)	-5,40 ± 4,57 (-27 bis 3)
	Nein (N= 141)	1354,91 ± 497,29 (460-3280)	7,28 ± 0,08 (6,93-7,48)	-4,51 ± 3,73 (-19 bis 2)

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-4:** Signifikanzen für das Geburtsgewicht und die Nabelarterien-pH- bzw. BE-Werte

Variable	Geburtsgewicht	pH-Wert	BE-Wert
Vorzeitiger Blasensprung	0,040	0,782	0,656
Tragzeit bei Aufnahme	0,002	0,317	0,785
Abstand Aufnahme-Geburt	0,000	0,912	0,239
Tragzeit bei Geburt	0,000	0,857	0,085
Indomethacin	0,000	0,705	0,174

Die Kinder kamen im Mittel mit einem Geburtsgewicht von 1262,23g ± 499,24 (300-3280g) zur Welt, bei einem mittleren Nabelschnur-pH von 7,28 ± 0,09 (6,78-7,55) und einem mittleren Nabelschnur-BE von -4,74 ± 3,98 (-27-3). Sowohl die pH-Werte als auch die BE-Werte, die postpartal aus dem Nabelschnurblut ermittelt wurden, zeigten bezüglich unterschiedlicher Einflussfaktoren wie Indomethacin-Gabe, vorzeitiger Blasensprung, Tragzeit bei Aufnahme bzw. Geburt und Tragzeitverlängerung nur minimale Schwankungen. Dagegen beeinflussten alle diese Faktoren das Geburtsgewicht signifikant: Signifikant niedriger war das Geburtsgewicht bei vorzeitigem Blasensprung, das Schwangerschaftsalter bei Aufnahme unter 26 SSW gegenüber über 26 SSW, eine Schwangerschaftsprolongation von weniger als 7 Tagen vs. 8-21 Tagen vs. >21 Tagen und die Tragzeit bei Geburt ≤ 26 SSW, vs. 26-29 SSW vs. 29-33SSW vs. >33 SSW.

**Tabelle 4.2-5:** Geburtsgewicht in Bereichen (N= 197)

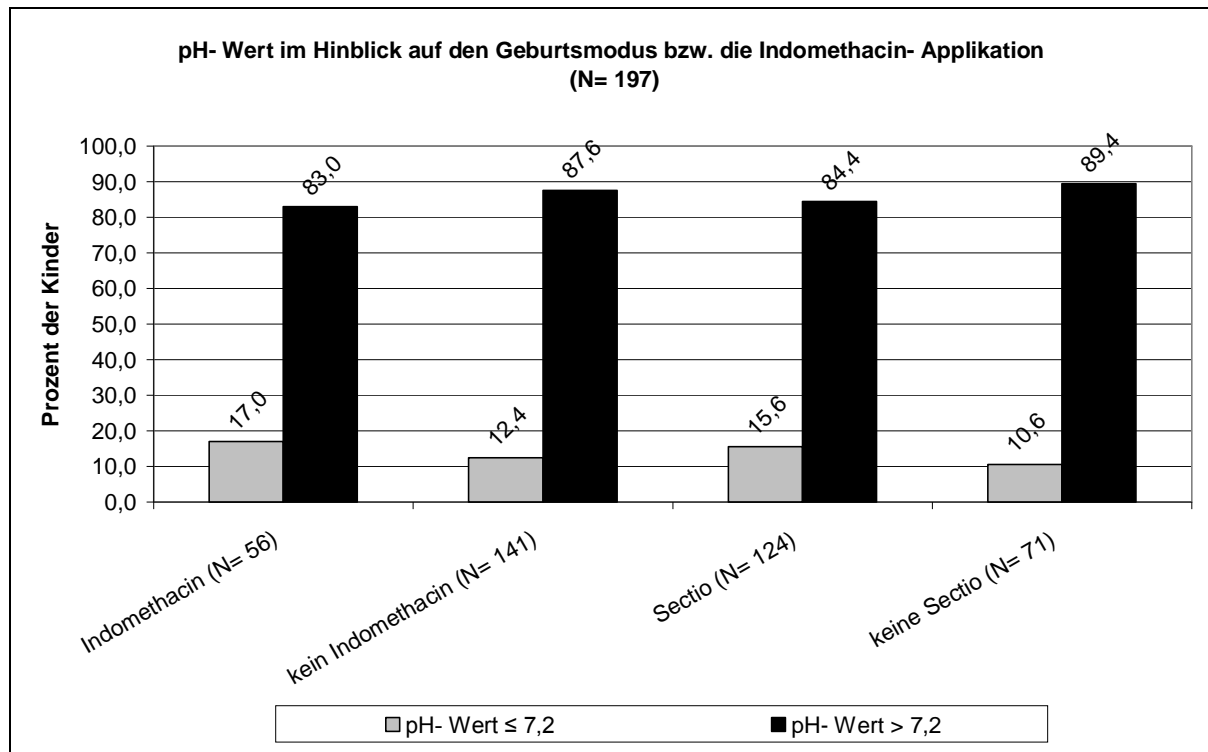
Geburtsgewicht	Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
VVLBW (<1000g)	35 (63,6%) (44,9%)	43 (30,7%) (55,1%)	78 (100%)	0,000
VLBW (1000 - 1499g)	15 (27,3%) (25,4%)	44 (31,4%) (74,6%)	59 (100%)	
LBW (1500 - 2499g)	5 (9,1%) (8,6%)	53 (37,9%) (91,4%)	58 (100%)	
	55 (100%)	140 (100%)	195	
≥2500g	1 (1,8%) (50,0%)	1 (0,7%) (50,0%)	2 (100%)	
<b>Gesamt</b>	<b>56 (100%)</b>	<b>141(100%)</b>	<b>197</b>	

Die Kinder mit antenataler Indomethacin-Exposition wiesen ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht auf als die Kontrollkinder (p= 0,000). 63,6% der Kinder der Indomethacin-Gruppe kamen mit einem Gewicht unter 1000g zur Welt, 27,3% hatten ein Geburtsgewicht von bis zu 1500g und 9,1% erreichten ein Gewicht von bis zu 2500g. Dagegen hatten 37,9%



#### 4. Ergebnisse

der Kinder aus der Vergleichsgruppe ein Gewicht von bis zu 2500g und nur 30,7% wogen unter 1000g (Tab. 4.2-5).



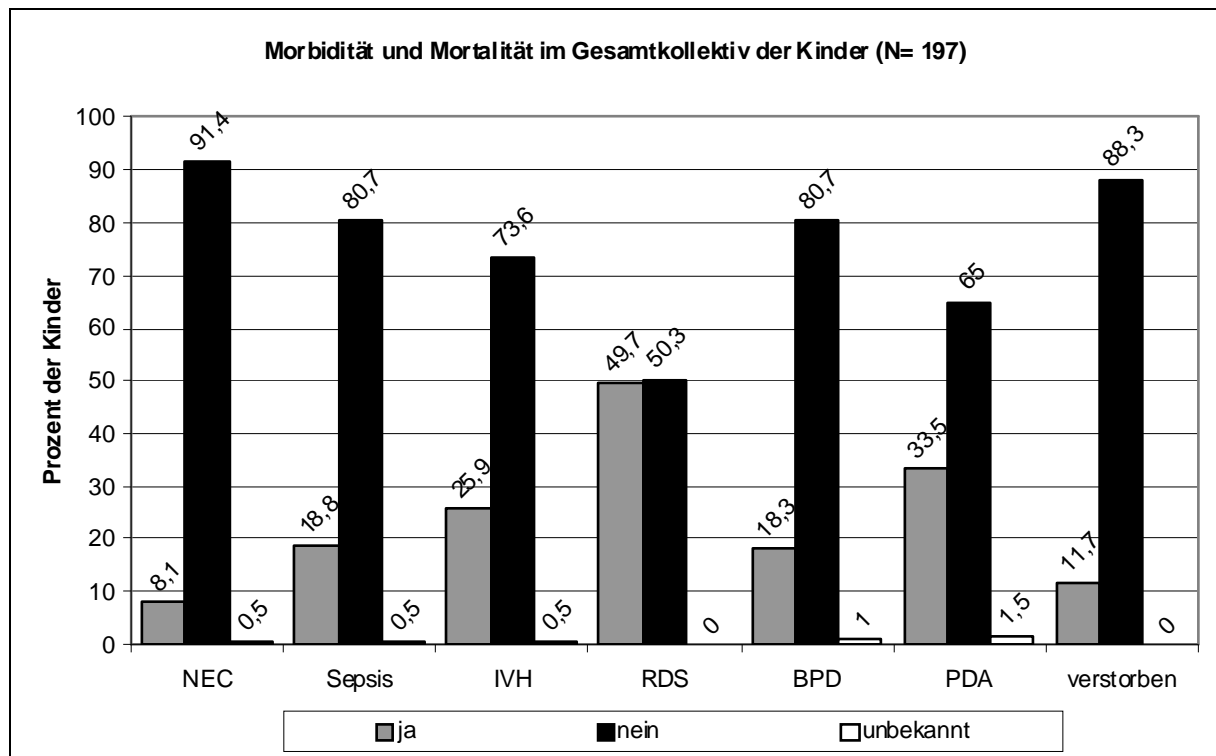
**Abbildung 4.2-3:** pH-Wert im Hinblick auf den Geburtsmodus bzw. die Indomethacin-Gabe (N= 197)

27/197 (13,7%) aller Kinder hatten bei Geburt einen Nabelschnur-pH von  $\leq 7,2$ .

Bei einer Unterteilung der Kinder hinsichtlich des Nabelschnur-pH in Gruppen (pH-Wert  $\leq 7,2$  oder  $> 7,2$ ), zeigte sich, wie in Abbildung 4.2-3 dargestellt, dass der pH-Wert weder von der mütterlichen Indomethacin-Behandlung ( $p= 0,411$ ) noch dem Geburtsmodus ( $p= 0,346$ ) statistisch beeinflusst wurde.

## 4. Ergebnisse

### 4.2.2 Postnatale Morbidität und Mortalität



**Abbildung 4.2-4:** Morbidität und Mortalität im Gesamtkollektiv der Kinder (N= 197)

23 der 197 Neugeborenen verstarben postnatal, 16 entwickelten eine NEC, 17 eine Sepsis, 51 eine IVH, 98 ein RDS, 36 eine BPD und 66 einen PDA.

In Abb. 4.2-4 sind die prozentualen Häufigkeiten der neonatalen Morbiditätsparameter NEC, Sepsis, IVH, RDS, BPD und PDA sowie der Prozentsatz an postnatalen Sterbefällen dargestellt.

#### 4. Ergebnisse

##### 4.2.2.1 Entbindungsmodus

**Tabelle 4.2-6:** Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Entbindungsmodus (N= 195; N= 2 unbekannt)

Morbidität/Mortalität		Sectio	vaginale Geburt	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	10 (8,1%)	5 (7,1%)	15	0,817
	Nein	114 (91,9%)	65 (91,5%)	179	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (1,5%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
Sepsis	Ja	20 (16,1%)	15 (21,1%)	35	0,357
	Nein	104 (83,9%)	55 (77,5%)	159	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (1,5%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
IVH	Ja	25 (20,2%)	24 (33,8%)	49	0,030
	Nein	99 (79,8%)	46 (64,8%)	145	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (1,5%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
Schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	9 (7,3%)	6 (8,5%)	15	0,764
	Nein	115 (92,7%)	65 (91,5%)	180	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
RDS	Ja	53 (42,7%)	43 (60,6%)	96	0,017
	Nein	71 (57,3%)	28 (39,4%)	99	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
BPD	Ja	20 (16,1%)	16 (22,5%)	36	0,247
	Nein	104 (83,9%)	54 (76,1%)	158	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
PDA	Ja	39 (31,5%)	26 (36,6%)	65	0,442
	Nein	84 (67,7%)	24 (33,8%)	128	
	unbekannt	1 (0,8%)	1 (1,4%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	
Verstorben	Ja	10 (8,1%)	12 (16,9%)	22	0,061
	Nein	114 (91,9%)	59 (83,1%)	173	
<b>Gesamt</b>		<b>124 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>195</b>	

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 4.2-6 zeigt, dass Kinder, die per Sectio auf die Welt kamen, signifikant seltener ein RDS ( $p= 0,017$ ) bzw. eine IVH ( $p= 0,003$ ) hatten, als Kinder, die vaginal entbunden wurden. Kein Unterschied zwischen den Geburtsmodi zeigte sich bezüglich der schweren IVH.

#### 4. Ergebnisse

##### 4.2.2.2 Neonatale Morbidität und RDS-Prophylaxe

Tabelle 4.2-7: Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die RDS-Prophylaxe (N= 197)

Morbidität/Mortalität		RDS-Prophylaxe	keine RDS-Prophylaxe	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	16 (8,8%)	0 (0,0%)	16	0,230
	Nein	165 (90,7%)	15 (100,0%)	180	
	unbekannt	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
Sepsis	Ja	31 (17,0%)	6 (40,0%)	37	0,030
	Nein	150 (82,4%)	9 (60,0%)	159	
	unbekannt	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
IVH	Ja	45 (24,7%)	6 (40,0%)	51	0,199
	Nein	136 (74,7%)	9 (60,0%)	145	
	unbekannt	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	13 (7,1%)	4 (26,7%)	17	0,010
	Nein	169 (92,9%)	11 (73,3%)	180	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
RDS	Ja	87 (47,8%)	11 (73,3%)	98	0,057
	Nein	95 (52,2%)	4 (76,7%)	99	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
BPD	Ja	32 (17,6%)	4 (26,7%)	36	0,394
	Nein	148 (81,3%)	11 (73,3%)	159	
	unbekannt	2 (1,0%)	0 (0,0%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
PDA	Ja	58 (31,9%)	8 (53,3%)	66	0,100
	Nein	121 (66,5%)	7 (46,7%)	128	
	unbekannt	3 (1,5%)	0 (0,0%)	3	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	
Verstorben	Ja	16 (8,8%)	7 (46,7%)	23	0,000
	Nein	166 (91,2%)	8 (53,3%)	174	
<b>Gesamt</b>		<b>182 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>197</b>	

#### 4. Ergebnisse

Bei der Gegenüberstellung von Neonaten, die pränatal eine RDS-Prophylaxe erhalten hatten mit denen, die keine erhalten hatten zeigte sich ein signifikant höherer Prozentsatz an Sepsis, schwerer IVH und neonataler Mortalität als in der unbehandelten Gruppe (Tab.4.2-7). Bei den übrigen Krankheitsbildern zeigte sich ebenfalls ein Trend zu niedrigerer Inzidenz in der Gruppe mit RDS-Prophylaxe.

#### 4.2.2.3 Neonatale Morbidität und maternale Entzündungsparameter

Das Auftreten der verschiedenen neonatalen Krankheitsbilder wurde mit den Entzündungsparametern CRP- und Leukozyten-Wert bei der Mutter korreliert. Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie der höchsten als auch letzten Entzündungswerte vor Entbindung für Neonaten mit und ohne jeweiligem Krankheitsbild aufgeführt.

**Tabelle 4.2-8:** Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Entzündungsparameter der Mütter (N=197)

Morbidität/ Mortalität		Höchster CRP	Letzter CRP	Höchster Leukozyten-Wert	Letzter Leukozyten-Wert
NEC (N=1 unbekannt)	Ja (N= 16)	51,33 ± 55,21 (3,00-209,60)	28,08 ± 51,45 (3,00-209,60)	17,52 ± 5,21 (12,10-26,30)	13,81 ± 4,07 (9,70-25,00)
	Nein (N= 180)	43,05 ± 52,46 (1,10-360,00)	26,63 ± 42,50 (1,00-234,90)	17,48 ± 5,72 (8,40-36,40)	12,58 ± 4,70 (4,20-29,10)
Sepsis (N=1 unbekannt)	Ja (N= 37)	53,37 ± 57,92 (2,70-209,60)	35,66 ± 51,83 (1,80-209,60)	20,48 ± 6,38 (11,00-36,40)	15,86 ± 5,62 (7,70-29,10)
	Nein (N= 159)	41,81 ± 51,45 (1,10-360,00)	25,00 ± 41,17 (1,00-234,90)	16,85 ± 5,32 (8,40-34,60)	12,02 ± 4,15 (4,20-25,50)
IVH (N=1 unbekannt)	Ja (N= 51)	72,69 ± 62,21 (8,00-234,90)	53,19 ± 64,63 (1,00-234,90)	19,15 ± 5,15 (8,90-32,50)	14,49 ± 4,67 (7,40-27,20)
	Nein (N= 145)	33,84 ± 45,02 (1,10-360,00)	17,75 ± 27,81 (1,00-183,20)	16,89 ± 5,74 (8,40-36,40)	12,04 ± 4,49 (4,20-29,10)
RDS	Ja (N= 98)	58,54 ± 57,40 (2,70-234,90)	39,20 ± 52,64 (1,00-234,90)	18,74 ± 5,07 (8,90-32,50)	14,12 ± 4,69 (6,70-29,10)
	Nein (N= 99)	30,43 ± 46,18 (1,10-360,00)	15,37 ± 27,35 (1,00-191,50)	16,29 ± 5,94 (8,40-36,40)	11,33 ± 4,18 (4,20-25,50)
BPD (N=2 unbekannt)	Ja (N= 36)	66,57 ± 52,73 (3,70-196,90)	42,76 ± 50,95 (2,70-196,90)	20,23 ± 5,24 (8,90-29,70)	14,97 ± 4,80 (7,40-29,10)
	Nein (N= 159)	38,33 ± 51,24 (1,10-360,00)	22,98 ± 40,34 (1,00-234,90)	16,83 ± 5,60 (8,40-36,40)	12,11 ± 4,45 (4,20-25,90)
PDA (N=3 unbekannt)	Ja (N= 66)	59,17 ± 64,78 (2,70-234,90)	44,37 ± 64,31 (1,00-234,90)	17,21 ± 6,32 (8,90-36,40)	12,69 ± 4,19 (5,50-25,00)
	Nein (N= 128)	35,38 ± 43,08 (1,10-360,00)	17,80 ± 23,11 (1,00-131,00)	17,58 ± 5,36 (8,40-29,70)	12,60 ± 4,87 (4,20-29,10)
Verstorben	Ja (N= 23)	45,47 ± 45,36 (6,10-180,00)	27,10 ± 29,02 (1,00-97,40)	17,42 ± 4,91 (8,60-25,80)	14,11 ± 5,10 (4,20-24,90)
	Nein (N= 174)	43,88 ± 53,54 (1,10-360,00)	26,89 ± 44,49 (1,00-234,90)	17,50 ± 5,75 (8,40-36,40)	12,52 ± 4,57 (5,50-29,10)

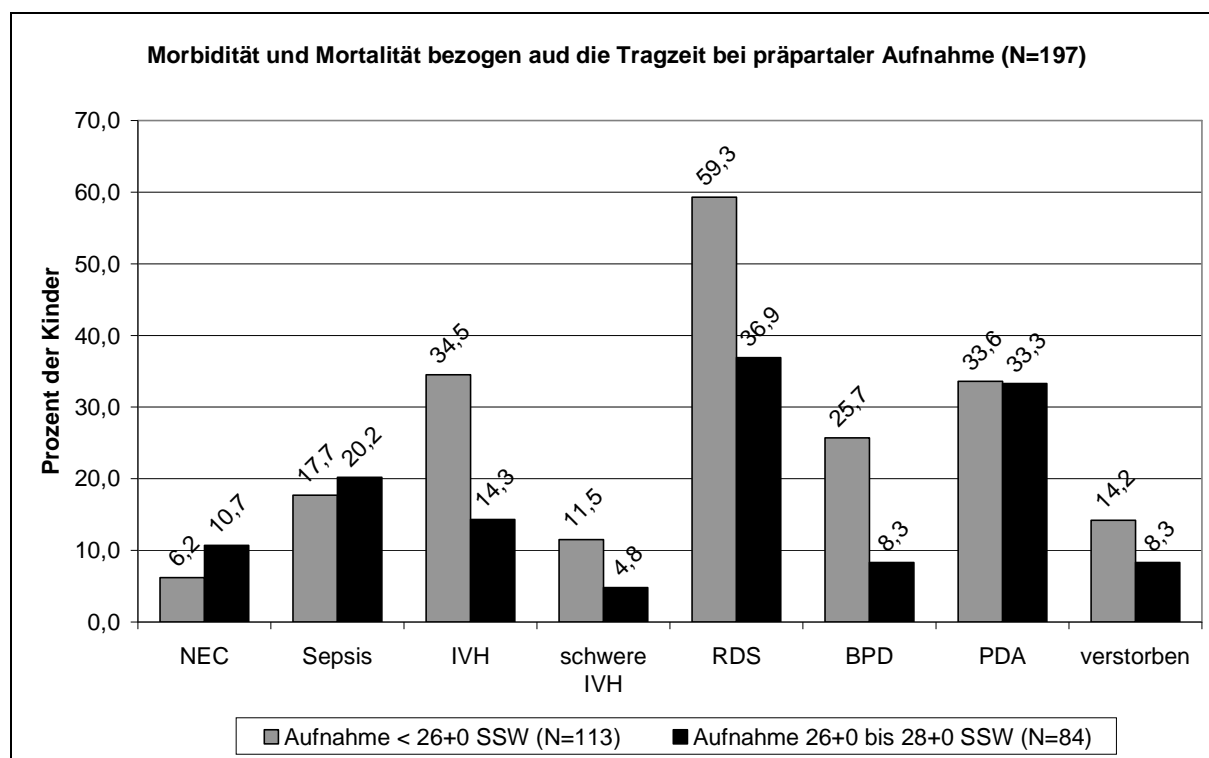
In Fällen von neonataler IVH, RDS, BPD und PDA wurden signifikant höhere mittlere mütterliche CRP-Werte ermittelt. Bis auf Fälle mit PDA hatten die Mütter von Kindern mit diesen Krankheitsbildern ebenfalls signifikant erhöhte Leukozytenzahlen. Auch bei neonataler Sepsis waren die mütterlichen Leukozyten signifikant erhöht. Verstorbene Kinder unterschieden sich von den überlebenden nicht in den antepartalen Entzündungsparametern der Mütter.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-9:** Signifikanzen für die mütterlichen Entzündungsparameter

Morbidität/Mortalität	Höchster CRP-Wert	Letzter CRP-Wert	Höchster Leukozyten-Wert	Letzter Leukozyten-Wert
NEC	0,560	0,901	0,977	0,312
Sepsis	0,264	0,209	0,001	0,000
IVH	0,000	0,000	0,015	0,001
RDS	0,000	0,000	0,003	0,000
BPD	0,003	0,013	0,001	0,001
PDA	0,003	0,000	0,682	0,989
Verstorben	0,898	0,983	0,954	0,140

#### 4.2.2.4 Tragzeit bei präpartaler Aufnahme



**Abbildung 4.2-5:** Morbidität und Mortalität hinsichtlich der Tragzeit bei Aufnahme (N= 197)

Die prozentuale Häufigkeit der neonatalen Morbidität an NEC, Sepsis, IVH, schwere IVH (III-IV°), RDS, BPD und PDA sowie der neonatalen Mortalität sind in Abb.4.2-5 hinsichtlich der Tragzeit bei präpartaler Aufnahme dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen einer Tragzeit bei Aufnahme unter und über 26 SSW ergab sich für die IVH ( $p= 0,001$ ) und das Auftreten eines RDS ( $p= 0,002$ ) bzw. einer BPD ( $p= 0,002$ ). Sowohl alle Grade von IVH als auch die Schweregrade 3 und 4, sowie ein RDS und eine BPD traten signifikant häufiger auf wenn das Schwangerschaftsalter bei Aufnahme unter 26 SSW lag (Tab. 4.2-10).

#### 4. Ergebnisse

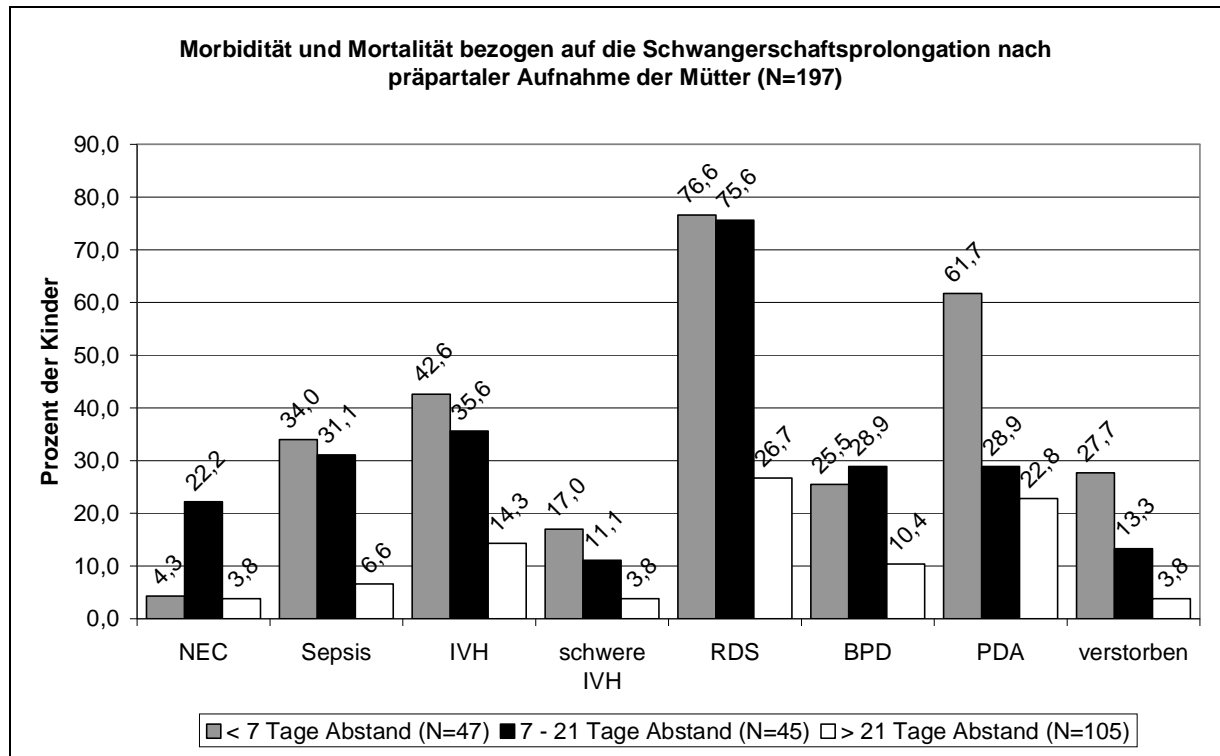
**Tabelle 4.2-10:** Morbidität/Mortalität hinsichtlich der Tragzeit bei Aufnahme (N= 197)

Morbidität/Mortalität		Aufnahme <26+0 SSW	Aufnahme 26+0 bis 28+0 SSW	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	7 (6,2%)	9 (10,7%)	16	0,259
	Nein	105 (92,9%)	75 (89,3%)	180	
	unbekannt	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
Sepsis	Ja	20 (17,7%)	17 (20,2%)	37	0,673
	Nein	92 (81,4%)	67 (79,8%)	159	
	unbekannt	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
IVH	Ja	39 (34,5%)	12 (14,3%)	51	0,001
	Nein	73 (64,6%)	72 (85,7%)	145	
	unbekannt	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
Schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	13 (11,5%)	4 (4,8%)	17	0,096
	Nein	100 (88,5%)	80 (95,2%)	180	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
RDS	Ja	67 (59,3%)	31 (36,9%)	98	0,002
	Nein	46 (40,7%)	53 (63,1%)	99	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
BPD	Ja	29 (25,7%)	7 (8,3%)	36	0,002
	Nein	83 (73,5%)	76 (90,5%)	159	
	unbekannt	1 (0,9%)	1 (1,2%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
PDA	Ja	38 (33,6%)	28 (33,3%)	66	0,942
	Nein	73 (64,6%)	55 (65,5%)	128	
	unbekannt	2 (1,8%)	1 (1,2%)	3	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	
verstorben	Ja	16 (14,2%)	7 (8,3%)	23	0,208
	Nein	97 (85,8%)	77 (91,7%)	174	
<b>Gesamt</b>		<b>113 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>	<b>197</b>	



#### 4.2.2.5 Schwangerschaftsprolongation (Abstand zwischen Aufnahme und Geburt)

Bis auf NEC und BPD nahm die prozentuale Häufigkeit aller Krankheitsbilder bzw. Todesfälle mit zunehmender Schwangerschaftsprolongation kontinuierlich ab (verstorben  $p= 0,000$ ; Sepsis  $p= 0,000$ ; IVH  $p= 0,000$ ; schwere IVH  $p= 0,022$ ; RDS  $p= 0,000$ ; PDA  $p= 0,000$ ). Dargestellt ist der Prozentsatz der Erkrankungen auf die Schwangerschaftsprolongation in Abbildung 4.2-6:



**Abbildung 4.2-6:** Morbidität und Mortalität hinsichtlich der Schwangerschaftsprolongation (N= 197)

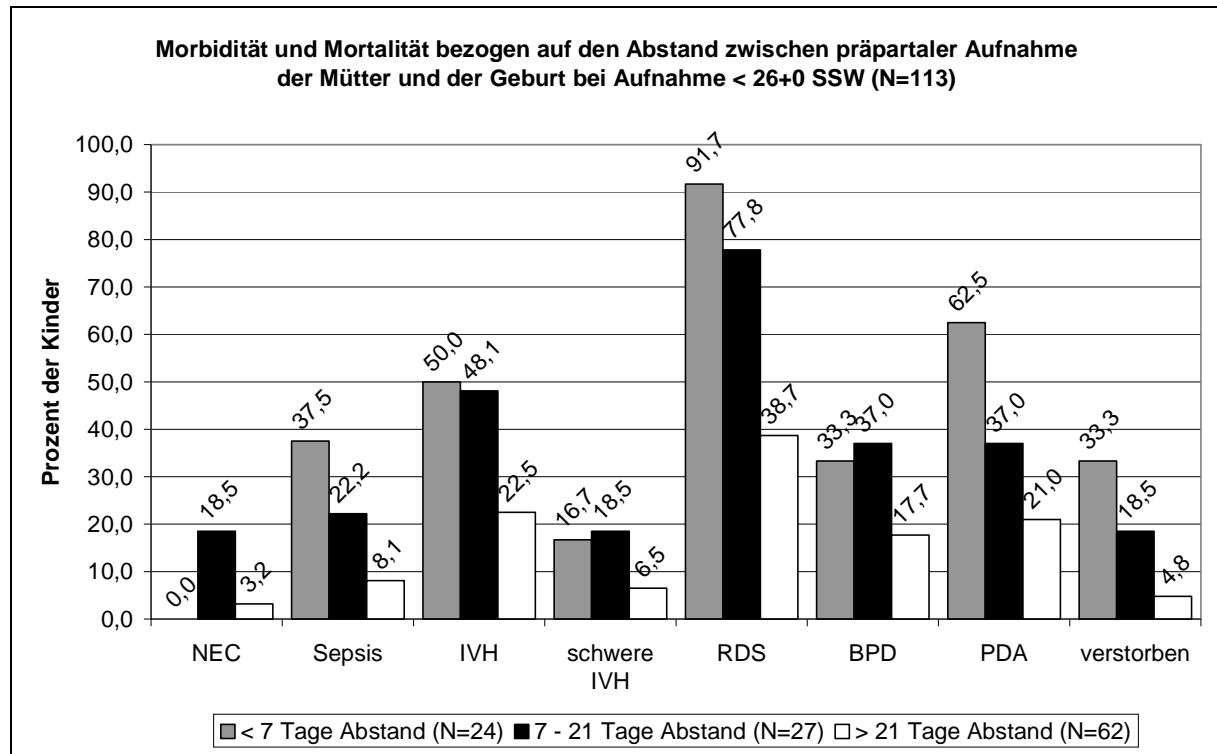
#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-11:** Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Abstandes Aufnahme bis Geburt (N= 197)

Morbidität/Mortalität		<7 Tage Abstand	7-21 Tage Abstand	>21 Tage Abstand	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	2 (4,3%)	10 (22,2%)	4 (3,8%)	16	0,270
	Nein	45 (95,7%)	35 (77,8%)	100 (95,2%)	180	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
Sepsis	Ja	16 ( 34,0%)	14 (31,1%)	7 (6,6%)	37	0,000
	Nein	31 (66,0%)	31 (68,9%)	97 (92,4%)	159	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
IVH	Ja	20 (42,6%)	16 (35,6%)	15 (14,3%)	51	0,000
	Nein	27 (57,4%)	29 (64,4%)	89 (84,7%)	145	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	8 (17,0%)	5 (11,1%)	4 (3,8%)	17	0,022
	Nein	39 (83,0%)	40 (88,9%)	101 (96,2%)	180	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
RDS	Ja	36 (76,6%)	34 (75,6%)	28 (26,7%)	98	0,000
	Nein	11 (23,4%)	11 (24,4%)	77 (73,3%)	99	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
BPD	Ja	12 (25,5%)	13 (28,9%)	11 (10,4%)	36	0,214
	Nein	34 (72,4%)	32 (71,1%)	93 (88,6%)	159	
	unbekannt	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
PDA	Ja	29 (61,7%)	13 (28,9%)	24 (22,8%)	66	0,000
	Nein	17 (36,2%)	31 (68,9%)	80 (76,1%)	128	
	unbekannt	1 (2,1%)	1 (2,2%)	1 (1,0%)	3	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	
verstorben	Ja	13 (27,7%)	6 (13,3%)	4 (3,8%)	23	0,000
	Nein	34 (72,3%)	39 (86,7%)	101 (96,2%)	174	
<b>Gesamt</b>		<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>105 (100%)</b>	<b>197</b>	

#### 4. Ergebnisse

Betrachtete man gesondert das Kollektiv derjenigen Kinder, deren Mütter unter einer Tragzeit von 26+0 SSW stationär aufgenommen wurden (N= 113), so ergab sich eine Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Krankheitsbilder bezogen auf die Prolongation der Schwangerschaft wie in Abb. 4.2-7 dargestellt:



**Abbildung 4.2-7:** Morbidität und Mortalität hinsichtlich des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bei Aufnahme unter 26+0 SSW (N= 113)

Wurde nur das Kollektiv dieser 113 Kinder untersucht, deren Mütter unter 26+0 SSW aufgenommen worden waren, so verteilte sich die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Krankheitsbilder in Abhängigkeit von der erreichten Schwangerschaftsprolongation: IVH ( $p= 0,015$ ), Sepsis ( $p= 0,005$ ), RDS ( $p= 0,000$ ) und PDA ( $p= 0,001$ ). Die Anzahl dieser Krankheitsfälle nahm mit zunehmender Schwangerschaftsverlängerung signifikant ab. Auch traten mit zunehmender Prolongation signifikant weniger Todesfälle ( $p= 0,002$ ) unter den Kindern auf. Das Vorkommen schwerer IVH-Grade ( $p= 0,175$ ) sowie das Auftreten von NEC ( $p= 0,256$ ) bzw. BPD ( $p= 0,111$ ) war ebenfalls bei einem längeren Abstand zwischen der präpartalen Aufnahme und der Geburt geringer, allerdings nicht signifikant.

Für alle Krankheitsbilder und die Todesfälle galt, dass gesunde Kinder, d.h. Kinder, die das jeweilige Krankheitsbild nicht aufwiesen bzw. nicht verstorben waren, sich vorwiegend in dem Kollektiv einer Prolongation der Schwangerschaft mit >21 Tagen befanden.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-12:** Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bei Aufnahme unter 26+0 SSW (N= 113)

Morbidität/Mortalität		<7 Tage Abstand	7-21 Tage Abstand	>21 Tage Abstand	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	0 (0,0%)	5 (18,5%)	2 (3,2%)	7	0,256
	Nein	24 (100,0%)	22 (81,5%)	59 (95,2%)	105	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
Sepsis	Ja	9 ( 37,5%)	6 (22,2%)	5 (8,1%)	20	0,005
	Nein	15 (62,5%)	21 (77,8%)	56 (90,3%)	92	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
IVH	Ja	12 (50,0%)	13 (48,1%)	14 (22,5%)	39	0,015
	Nein	12 (50,0%)	14 (51,9%)	47 (75,8%)	73	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
Schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	4 (16,7%)	5 (18,5%)	4 (6,5%)	13	0,175
	Nein	20 (83,3%)	22 (81,5%)	58 (93,5%)	100	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
RDS	Ja	22 (91,7%)	21 (77,8%)	24 (38,7%)	67	0,000
	Nein	2 (8,3%)	6 (22,2%)	38 (61,3%)	46	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
BPD	Ja	8 (33,3%)	10 (37,0%)	11 (17,7%)	29	0,111
	Nein	16 (66,7%)	17 (63,0%)	50 (80,6%)	83	
	unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
PDA	Ja	15 (62,5%)	10 (37,0%)	13 (21,0%)	28	0,001
	Nein	9 (37,5%)	16 (59,3%)	48 (77,4%)	73	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (1,6%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	
verstorben	Ja	8 (33,3%)	5 (18,5%)	3 (4,8%)	16	0,002
	Nein	16 (66,7%)	22 (81,5%)	59 (95,2%)	97	
<b>Gesamt</b>		<b>24 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>113</b>	

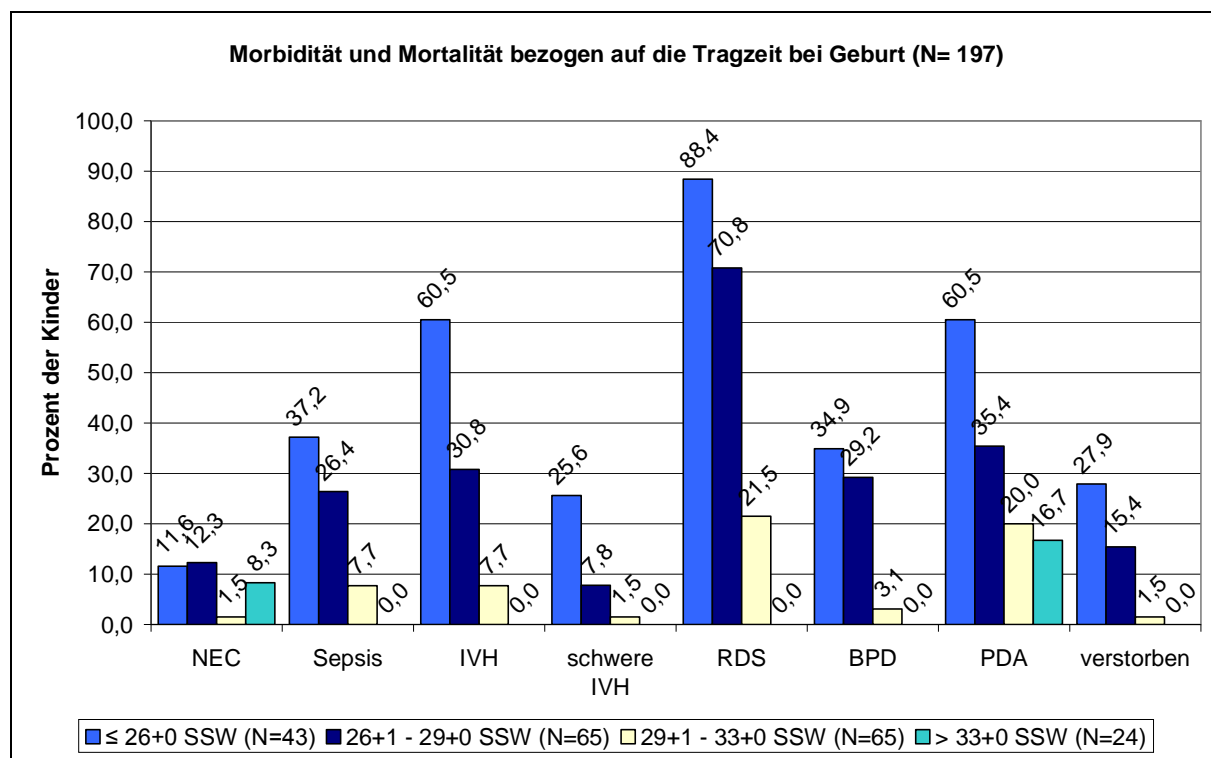
#### 4. Ergebnisse

#### 4.2.2.6 Einfluss der Tragzeit bei Geburt und des Geburtsgewichtes auf die neonatale Morbidität und Mortalität

Tabelle 4.2-13: Morbidität/Mortalität bezogen auf die Tragzeit bei Geburt (N= 197)

Morbidität/Mortalität		≤26+0 SSW	26+1 - 29+0 SSW	29+1 - 33+0 SSW	>33+0 SSW	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	5 (11,6%)	8 (12,3%)	1 (1,5%)	2 (8,3%)	16	0,180
	Nein	37 (86,0%)	57 (67,7%)	64 (98,5%)	22 (91,7%)	180	
	unbekannt	1 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
Sepsis							
Sepsis	Ja	16 ( 37,2%)	16 (24,6%)	5 (7,7%)	0 (0,0%)	37	0,000
	Nein	26 (60,5%)	49 (75,4%)	60 (92,3%)	24 (100,0%)	159	
	unbekannt	1 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
IVH							
IVH	Ja	26 (60,5%)	20 (30,8%)	5 (7,7%)	0 (0,0%)	51	0,000
	Nein	16 (37,3%)	45 (69,2%)	60 (92,3%)	24 (100,0%)	145	
	unbekannt	1 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
schwere IVH ( III-IV)							
schwere IVH ( III-IV)	Ja	11 (25,6%)	5 (7,8%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	17	0,000
	Nein	32 (74,4%)	60 (92,2%)	64 (98,5%)	24 (100,0%)	180	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
RDS							
RDS	Ja	38 (88,4%)	46 (70,8%)	14 (21,5%)	0 (0,0%)	98	0,000
	Nein	5 (11,6%)	19 (29,2%)	51 (78,5%)	24 (100,0%)	99	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
BPD							
BPD	Ja	15 (34,9%)	19 (29,2%)	2 (3,1%)	0 (0,0%)	36	0,000
	Nein	26 (60,5%)	46 (70,8%)	63 (96,9%)	24 (100,0%)	159	
	unbekannt	2 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
PDA							
PDA	Ja	26 (60,5%)	23 (35,4%)	13 (20,0%)	4 (16,7%)	66	0,000
	Nein	15 (34,9%)	41 (63,0%)	52 (80,0%)	20 (83,3%)	128	
	unbekannt	2 (4,7%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	
Verstorben							
Verstorben	Ja	12 (27,9%)	10 (15,4%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	23	0,000
	Nein	31 (72,1%)	55 (84,6%)	64 (98,5%)	24 (100,0%)	174	
<b>Gesamt</b>		<b>43 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>	<b>197</b>	

#### 4. Ergebnisse



**Abbildung 4.2-8:** Auftreten von Krankheiten in Abhängigkeit von der Tragzeit bei Geburt (N= 197)

Es war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tragzeit und dem Auftreten einer NEC ersichtlich, wobei jedoch auffiel, dass Kinder mit einer Tragzeit unter 33+0 SSW deutlich häufiger an einer NEC erkrankten ( $p= 0,180$ ). Deutlich signifikant abhängig von der Tragzeit war sowohl das Auftreten einer Sepsis ( $p= 0,000$ ), als auch einer IVH ( $p= 0,000$ ), im Speziellen einer schweren IVH ( $p= 0,000$ ), und eines RDS ( $p= 0,000$ ), sowie das Auftreten einer BPD ( $p= 0,000$ ) und das Vorkommen eines PDA ( $p= 0,000$ ). Weiter nahm mit zunehmender Tragzeit auch die Anzahl an Kindern, die nach der Geburt verstarben, ab ( $p= 0,000$ ). Mit einer Tragzeit bei Geburt von über 33+0 SSW traten so gut wie keine Krankheits- bzw. Todesfälle unter den Kindern auf. Von den 24 Kindern aus dieser Gruppe zeigten lediglich 2 Kinder eine NEC und 4 Kinder hatten einen PDA.

Die Tatsache, dass Kinder, die mit einem geringeren Gestationsalter zur Welt kamen - was, wie schon gezeigt wurde, mit einem geringeren Geburtsgewicht einhergeht - eine höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate aufwiesen, wurde zusätzlich durch die Ergebnisse der Tabelle 4.2-14 gestützt: Kinder, die mit einem niedrigeren Geburtsgewicht geboren wurden, zeigten eine höhere Inzidenz aller Krankheitsbilder sowie eine höhere Sterblichkeit. Doch auch hinsichtlich des Geburtsgewichtes galt, dass sich für die NEC als einziges Krankheitsbild keine statistische Signifikanz ergab ( $p= 0,063$ ). Ein Zusammenhang mit der neonatalen Morbidität und Mortalität konnte demnach sowohl mit der Tragzeit bei Geburt als auch mit dem Geburtsgewicht als Einflussgrößen festgestellt werden.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-14:** Morbidität/Mortalität und das Geburtsgewicht (N= 195; N= 2 ≥2500g, gesund)

Morbidität/Mortalität		VVLBW (<1000g)	VLBW (1000-1499g)	LBW (1500-2499g)	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	7 (9,0%)	8 (13,6%)	1 (1,7%)	16	0,063
	Nein	70 (89,7%)	51 (86,4%)	57 (98,3%)	178	
	unbekannt	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
Sepsis	Ja	24 (30,8%)	11 (18,6%)	2 (3,4%)	37	0,000
	Nein	53 (67,9%)	48 (81,4%)	56 (96,6%)	157	
	unbekannt	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
IVH	Ja	34 (43,6%)	16 (27,1%)	1 (1,7%)	51	0,000
	Nein	43 (55,1%)	43 (72,9%)	57 (98,3%)	143	
	unbekannt	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	12 (15,4%)	4 (6,8%)	1 (1,7%)	17	0,017
	Nein	66 (84,6%)	55 (93,2%)	57 (98,3%)	178	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
RDS	Ja	58 (74,4%)	31 (52,5%)	9 (15,5%)	98	0,000
	Nein	20 (25,6%)	28 (47,5%)	49 (84,5%)	97	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
BPD	Ja	27 (34,6%)	9 (15,3%)	0 (0,0%)	36	0,000
	Nein	49 (62,8%)	50 (84,7%)	58 (100,0%)	157	
	unbekannt	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
PDA	Ja	36 (46,2%)	18 (30,5%)	12 (20,7%)	66	0,003
	Nein	39 (50,0%)	41 (69,5%)	46 (79,3%)	126	
	unbekannt	3 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	
verstorben	Ja	18 (23,1%)	4 (6,8%)	1 (1,7%)	23	0,000
	Nein	60 (76,9%)	55 (93,2%)	57 (98,3%)	172	
<b>Gesamt</b>		<b>78 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>195</b>	

#### 4. Ergebnisse

##### 4.2.2.7 Tokolyse mit Indomethacin

**Tabelle 4.2-15:** Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Indomethacin-Gabe (N= 197)

Morbidität/Mortalität		Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	9 (16,1%)	7 (5,0%)	<b>16</b>	0,009
	Nein	46 (82,1%)	134 (95,0%)	<b>180</b>	
	unbekannt	1 (1,8%)	0 (0,0%)	<b>1</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
Sepsis	Ja	11 (16,1%)	26 (18,4%)	<b>37</b>	0,802
	Nein	44 (82,1%)	115 (81,6%)	<b>159</b>	
	unbekannt	1 (1,8%)	0 (0,0%)	<b>1</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
IVH	Ja	28 (50,0%)	23 (16,3%)	<b>51</b>	0,000
	Nein	27 (48,2%)	118 (83,7%)	<b>145</b>	
	unbekannt	1 (1,8%)	0 (0,0%)	<b>1</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	9 (16,1%)	8 (5,7%)	<b>17</b>	0,019
	Nein	47 (83,9%)	133 (94,3%)	<b>180</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
RDS	Ja	45 (80,4%)	53 (37,6%)	<b>98</b>	0,000
	Nein	11 (19,6%)	88 (62,4%)	<b>99</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
BPD	Ja	20 (35,7%)	16 (11,4%)	<b>36</b>	0,000
	Nein	35 (62,5%)	124 (87,9%)	<b>159</b>	
	unbekannt	1 (1,8%)	1 (0,7%)	<b>2</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
PDA	Ja	26 (46,4%)	40 (28,4%)	<b>66</b>	0,010
	Nein	28 (50,0%)	100 (70,9%)	<b>128</b>	
	unbekannt	2 (3,6%)	1 (0,7%)	<b>3</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	
verstorben	Ja	7 (12,5%)	16 (11,3%)	<b>23</b>	0,820
	Nein	49 (87,5%)	125 (88,7%)	<b>174</b>	
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>	<b>141 (100%)</b>	<b>197</b>	

Beim Vergleich der Kinder von Müttern, welche antepartal Indomethacin erhalten hatten, mit denen ohne Indomethacin-Exposition zeigte sich, dass in der Indomethacin-Gruppe



#### 4. Ergebnisse

signifikant häufiger prozentual eine NEC, IVH, schwere IVH, RDS, BPD und PDA auftraten, sich aber kein Unterschied bezüglich Sepsis und Mortalität ergab (Tab. 4.2-15).

##### 4.2.2.7.1 Dauer der mütterlichen Indomethacin-Applikation

**Tabelle 4.2-16:** Dauer der mütterlichen Indomethacin-Gabe (N= 56)

		Häufigkeit
Indomethacin	bis zu 5 Tage	36 (64,3%)
	bis zu 10 Tage	17 (30,4%)
	länger als 10 Tage	3 (5,4%)
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>

Durchschnittlich waren die Kinder einer mütterlichen Tokolyse mit Indomethacin über einen Zeitraum von 5,25 Tagen  $\pm$  4,37 (1-19 Tage) ausgesetzt.

Bei 3 Kindern dauerte die mütterliche Indomethacin-Applikation über 10 Tage an. Es handelte sich hierbei um ein Zwillingspärchen und eine Einlingsschwangerschaft. Die Anamnese zu den Schwangerschaften und den beiden Müttern wurde schon unter der Beschreibung des Mütterkollektivs geschildert. Hier nun die Einzelfalltabelle 4.2-16 zu den drei Kindern:

**Tabelle 4.2-17:** Einzelfalltabelle der 3 Kinder unter mütterlicher Indomethacin-Applikation >10 d

Variablen	Fall 1 I	Fall 1 II	Fall 2
Mehrlinge	Ja (I. Zwilling)	Ja (II. Zwilling)	Nein
NEC	Nein	Nein	Nein
Sepsis	Nein	Nein	Ja
IVH	Ja (Grad I)	Ja (Grad III)	Ja Grad (I)
RDS	Ja	Ja	Ja
BPD	Ja	Ja	Ja
PDA	Nein	Ja (medikamentös behandelt)	Ja (operativ behandelt)
Verstorben	Nein	Nein	Nein
Geburtsgewicht in g	1310	1290	860
Nabelschnur-pH	7,33	7,31	7,16
Nabelschnur-BE	-1	-3	-7
APGAR 1,5,10	3,6,7	3,6,6	5,7,9
Beatmung	Ja (über 7 Tage)	Ja (über 8 Tage)	Ja (über 6 Tage)
Intubation	Ja	Ja	Ja
Antibiose	Ja (über 12 Tage)	Ja (über 12 Tage)	Ja (über 11 Tage)

#### 4. Ergebnisse

Von den 36 Kindern mit einer Indomethacin-Tokolyse von bis zu 5 Tagen waren wiederum 20 Kinder weniger als 48 Stunden dem Einfluss des Medikaments ausgesetzt. Im Folgenden wird nun die Auswirkung einer Tokolyse mit Indomethacin über einen Zeitraum von unter 48 Stunden bzw. über 48 Stunden auf das neonatale Outcome untersucht (Tab. 4.2-18).

Kinder, die postnatal eine NEC bzw. eine Sepsis entwickelten, waren signifikant häufiger nur einer kurzen Dauer der Indomethacin-Gabe (<48 Stunden) ausgesetzt. 30% der Kinder mit kurzer Dauer entwickelten eine NEC gegenüber 8,3% mit >48 Stunden Dauer ( $p= 0,039$ ). Ähnlich verhielt es sich bei der Sepsis: 40,0% der Kinder <48 Stunden gegenüber 8,3% >48 Stunden entwickelten eine Sepsis ( $p= 0,005$ ). Hinsichtlich der anderen Krankheitsbilder bzw. der Mortalität schien es keinen Unterschied zu machen, ob die Indomethacin-Exposition während der Schwangerschaft kürzer oder länger als 48 Stunden anhielt.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-18:** Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Dauer der Indomethacin-Gabe (N= 56)

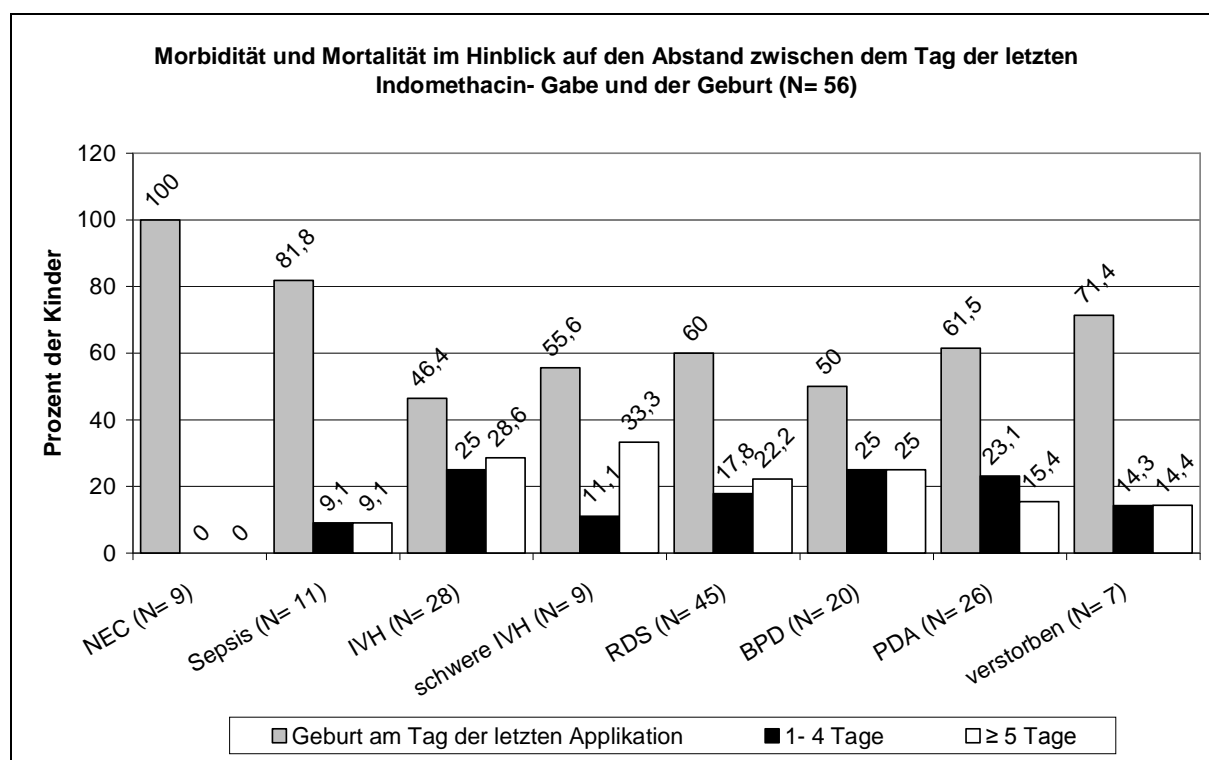
Morbidität/Mortalität		<48 Stunden Dauer	>48 Stunden Dauer	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	6 (30,0%)	3 (8,3%)	9	0,039
	Nein	14 (70,0%)	32 (88,9%)	46	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (2,8%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
Sepsis	Ja	8 (40,0%)	3 (8,3%)	11	0,005
	Nein	12 (60,0%)	32 (88,9%)	44	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (2,8%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
IVH	Ja	8 (40,0%)	20 (55,6%)	28	0,221
	Nein	12 (60,0%)	15 (41,7%)	27	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (2,8%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	3 (15,0%)	6 (16,7%)	9	0,871
	Nein	17 (85,0%)	30 (83,3%)	47	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
RDS	Ja	16 (80,0%)	29 (80,6%)	45	0,960
	Nein	4 (20,0%)	7 (19,4%)	11	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
BPD	Ja	5 (25,0%)	15 (41,7%)	20	0,185
	Nein	15 (75,0%)	20 (55,6%)	35	
	unbekannt	0 (0,0%)	1 (2,8%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
PDA	Ja	9 (45,0%)	17 (47,2%)	26	0,933
	Nein	10 (50,0%)	18 (50,0%)	28	
	unbekannt	1 (5,0%)	1 (2,8%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	
verstorben	Ja	4 (20,0%)	3 (8,3%)	7	0,206
	Nein	16 (80,0%)	33 (91,7%)	49	
<b>Gesamt</b>		<b>20 (100%)</b>	<b>36 (100%)</b>	<b>56</b>	

#### 4.2.2.7.2 Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt

**Tabelle 4.2-19:** Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 56)

		Häufigkeit
Abstand letzte Indomethacin-Gabe bis Geburt	< 24 Stunden	29 (51,8%)
	1-4 Tage	11 (19,6%)
	≥ 5 Tage	16 (28,6%)
<b>Gesamt</b>		<b>56 (100%)</b>

Durchschnittlich betrug der Abstand zwischen dem Tag der letzten mütterlichen Indomethacin-Gabe und der Geburt 7,50 Tage  $\pm$  15,84 (0-73 Tage). Allerdings fiel bei über der Hälfte der Kinder (51,8%), deren Müttern Indomethacin gegeben wurde, der Tag der Geburt auf denselben Tag wie die letzte Indomethacin-Gabe.



**Abbildung 4.2-9:** Morbidität und Mortalität im Hinblick auf den Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 56)

Da etwa die Hälfte der Kinder (51,8%) in einem Abstand von unter 24 Stunden zwischen letzter Indomethacin-Applikation und Geburt zur Welt kamen und 68% innerhalb von 48 Stunden, wurde auch untersucht, ob sich die Morbiditäts- und Mortalitätsrate hinsichtlich des Abstandes <48 Stunden bzw. >48 Stunden unterschied. Betrug der Abstand zwischen der letzten Dosis Indomethacin und der Geburt < 48 Stunden, so traten signifikant mehr Fälle von NEC ( $p= 0,001$ ) und RDS ( $p= 0,013$ ) und ebenso tendenziell mehr Fälle von PDA und tendenziell mehr Todesfälle auf als in der Kontrollgruppe > 48 Stunden (Tab. 4.2-20).

4. Ergebnisse

**Tabelle 4.2-20:** Morbidität/Mortalität bzgl. des Abstandes Ende Indomethacin und Geburt (N= 56)

Morbidität/Mortalität		<48 Stunden Abstand	>48 Stunden Abstand	Gesamt	p-Wert
NEC	Ja	9 (23,7%)	0 (0,0%)	9	0,022
	Nein	28 (73,6%)	18 (100,0%)	46	
	unbekannt	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
Sepsis					
Sepsis	Ja	10 (26,3%)	1 (5,6%)	11	0,062
	Nein	27 (71,1%)	17 (94,4%)	44	
	unbekannt	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
IVH					
IVH	Ja	18 (47,4%)	10 (55,6%)	28	0,631
	Nein	19 (50,0%)	8 (44,4%)	27	
	unbekannt	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
schwere IVH (Grad III-IV)					
schwere IVH (Grad III-IV)	Ja	6 (15,8%)	3 (16,7%)	9	0,933
	Nein	32 (84,2%)	15 (83,3%)	47	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
RDS					
RDS	Ja	35 (92,1%)	10 (55,6%)	45	0,001
	Nein	3 (7,9%)	8 (44,4%)	11	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
BPD					
BPD	Ja	14 (36,8%)	6 (33,3%)	20	0,747
	Nein	23 (60,5%)	12 (66,7%)	35	
	unbekannt	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
PDA					
PDA	Ja	21 (55,3%)	5 (27,8%)	26	0,062
	Nein	16 (42,1%)	12 (66,7%)	28	
	unbekannt	1 (2,6%)	1 (5,6%)	2	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	
verstorben					
verstorben	Ja	6 (15,8%)	1 (5,6%)	7	0,279
	Nein	32 (84,2%)	17 (94,4%)	49	
<b>Gesamt</b>		<b>38 (100%)</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>56</b>	

## 4. Ergebnisse

### 4.2.2.8 Schweregrad der IVH

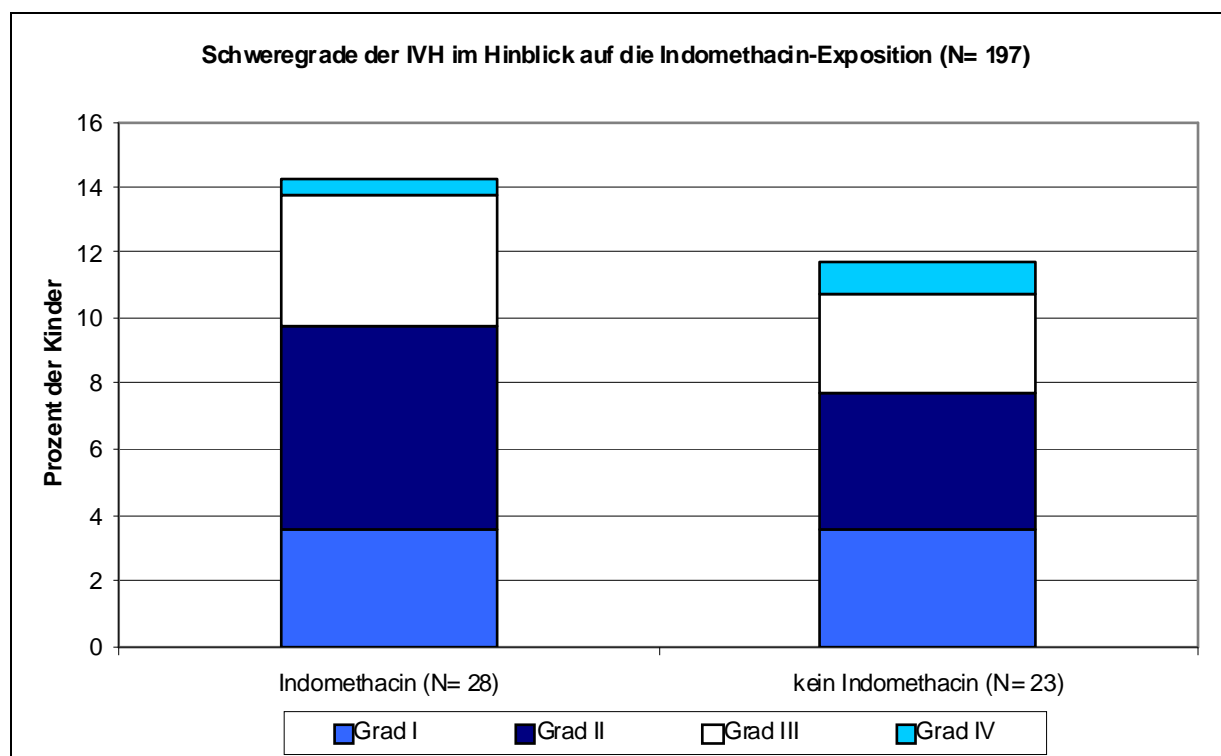
Anhand kranialer Ultraschall-Bilder wurde eine aufgetretene IVH nach PAPILE [61] in folgende vier Schweregrade I-IV eingeteilt:

Grad I: subependymale Blutung; Blutung der germinalen Matrix ohne oder mit minimaler intraventrikulärer Blutung (<10% der Ventrikelfläche im Parasagittalschnitt)

Grad II: <50 % (10-50%) Füllung der Seitenventrikel

Grad III: >50 % Füllung der Seitenventrikel und Erweiterung der Seitenventrikel

Grad IV: Ventrikelblutung und intrazerebrale Blutung.



**Abbildung 4.2-10:** Schweregrad der IVH im Hinblick auf die Indomethacin-Exposition (N= 197)

Abbildung 4.2-10 zeigt, dass kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens der Schweregrade zwischen den Indomethacin exponierten Kindern und den nicht-exponierten Kindern bestand ( $p=0,816$ ). Kinder, deren Mütter antepartal Indomethacin erhalten hatten, hatten mehr IVH. Es bestand jedoch kein Unterschied bei der Verteilung der Schweregrade.

#### 4.2.2.9 Postnatale Indomethacin-Therapie bei PDA

**Tabelle 4.2-21:** Postnatale Behandlung der Kinder mit PDA (N= 66) im Hinblick auf die mütterliche Tokolyse mit Indomethacin

postnatale Behandlung des PDA	Indomethacin	kein Indomethacin	Gesamt	p-Wert
Indomethacin	15 (57,7%) (32,6%)	31 (77,5%) (67,4%)	46 (100%)	0,087
Operation	11 (42,3%) (55,0%)	9 (22,5%) (45,0%)	20 (100%)	
<b>Gesamt</b>	<b>26 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>66</b>	

Insgesamt entwickelten 66 Kinder postnatal einen behandlungsbedürftigen PDA. 26 (43%) davon waren antenatal einer Indomethacin-Tokolyse ausgesetzt, 40 (57%) nicht. Die postnatale Therapie eines PDA erfolgte in erster Linie medikamentös (69,7%). Von diesen 46 medikamentös behandelten Kindern, waren 15 (32,6%) einer antenatalen Tokolyse der Mutter mit Indomethacin ausgesetzt, 31 (67,4%) nicht. Auch bestand hinsichtlich der Häufigkeit der durchgeführten Operation eines offenen Ductus kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (42,3% vs. 22,5%;  $p= 0,087$ ).

Weiter konnte Indomethacin im Rahmen einer postnatalen PDA-Therapie als alleinige Ursache für die Entwicklung einer NEC ausgeschlossen werden, da in der Kontrollgruppe ohne postnatalem Indomethacin eine gleich hohe Inzidenz für NEC vorlag (10,9% vs. 10,0%;  $p= 0,916$ ). Wurden allerdings nur die Kinder mit Indomethacin-Exposition während der Schwangerschaft untersucht (N= 56), dann zeigte sich, dass Kinder, die zusätzlich eine postnatale PDA-Behandlung erhalten hatten, signifikant häufiger eine NEC entwickelten als solche, die keinem postnatalen Indomethacin zur Therapie eines PDA ausgesetzt waren (33,3% vs. 10,0%;  $p= 0,037$ ).

**Tabelle 4.2-22:** NEC-Vorkommen im Hinblick auf den ante- bzw. postnatalen Indomethacin-Einsatz

Indomethacin-Einsatz		NEC	keine NEC	Gesamt*	p-Wert
postnatales Indomethacin	Ja	5 (71,4%) (10,9%)	41 (69,5%) (89,1%)	46 (100%)	0,916
	Nein	2 (28,6%) (10,0%)	18 (30,5%) (90,0%)	20 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>7 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>66</b>	
Nur antenatales Indomethacin		4 (44,4%) (10,0%)	36 (78,3%) (90,0%)	40 (100%)	0,037
ante- und postnatales Indomethacin		5 (55,6%) (33,3%)	10 (21,7%) (66,7%)	15 (100%)	
<b>Gesamt</b>		<b>9 (100%)</b>	<b>46 (100%)</b>	<b>55</b>	

\* N= 1 unbekannt

## 5. Diskussion

Die Grundlage der vorliegenden retrospektiven Kohorten Studie bilden 138 Schwangere, die mit einer Tragzeit unter 28 SSW von 2000 bis 2007 wegen Frühgeburtsbestrebungen in die Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie St. Hedwig aufgenommen worden waren. Die Standardtherapie bestand neben Bettruhe aus i.v. Tokolyse mit Fenoterol oder Atosiban, evtl. Magnesium, RDS-Prophylaxe und Antibiose. Die Patientinnen erhielten Indomethacin, wenn die „first line“-Tokolytika nicht wirksam waren. Diese Gruppe (Studiengruppe) wurde der nach Standard behandelten Gruppe (Kontrollgruppe) gegenübergestellt. Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen, den Einfluss verschiedener Schwangerschaftsparameter auf das neonatale Outcome im Gesamtkollektiv und im Vergleich der Gruppen zu analysieren. Zu den untersuchten Zielgrößen gehörten Alter, Parität und Gravidität der Mutter, Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitiger Blasensprung, Tragzeit bei Aufnahme und Geburt, Muttermundweite bei Aufnahme, erreichte Schwangerschaftsprolongation, andere medikamentöse antepartale tokolytische Therapien, Antibiose und RDS-Prophylaxe, höchste und letzte CRP- und Leukozytenwerte bei der Mutter sowie der Geburtsmodus.

Darüber hinaus wurde das Neugeborenenkollektiv im Hinblick auf die neonatale Mortalität und Morbidität mit Bezug auf das Gestationsalter bei Aufnahme und Geburt, die erreichte Schwangerschaftsprolongation, mütterliche Entzündungsparameter und die antenatale Exposition gegenüber der Mutter appliziertem Indomethacin untersucht. Die neonatale Morbidität war charakterisiert durch die APGAR-Werte nach 1,5 und 10 Minuten und den Nabelarterien-pH und -Base Excess sowie das Auftreten von Sepsis, NEC, IVH, RDS, BPD und PDA. Totgeburten wurden von vornherein aus der Arbeit ausgeschlossen.

### 5.1 Charakterisierung der Studiengruppe

Im Gegensatz zu manchen der in Tabelle 5-1 dargestellten Studien [15,44,58,62] war der Einsatz von Indomethacin in unserer Arbeit nicht randomisiert. Es gingen zwar ebenfalls die Daten aller anderen Mütter und Kinder, die das Kriterium „Aufnahme <28+0 SSW“ erfüllten, vollständig in unsere Arbeit ein, dennoch können mögliche Selektionseffekte (Selection Bias) nicht vollständig ausgeschlossen werden, da weder Indomethacin noch die anderen Tokolytika nach genau definierten Einsatzkriterien eingesetzt worden waren. Stattdessen lag es im Falle eines Therapieversagens der Standardtokolytika im Ermessen der behandelnden Ärzte, ob additiv Indomethacin appliziert wurde oder nicht. In der Regel wurde Indomethacin dann gegeben, wenn die üblichen zugelassenen Medikamente versagten, sozusagen als Rescue Medikation. Die Problematik der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ergab



## 5. Diskussion

sich hauptsächlich aus der niedrigen Fallzahl, bedingt durch die relativ geringe Anzahl der Fälle der jeweiligen neonatalen Morbidität (NEC, Sepsis, IVH, RDS, BPD und PDA) bzw. der Mortalität der Kinder. Zum Vergleich sind in Tabelle 5-1 die verwendeten Fallzahlen anderer Studien aufgelistet.

## 5. Diskussion

**Tabelle 5-1:** Vergleich verschiedener Studien bezüglich Fallzahlen, Art der Tokolyse und untersuchten Parametern für das neonatale Outcome

Studie	Exponierte (N=)	Kontrollgruppe (N=)	Einschlusskriterium	Tokolyse der Fallgruppe	Tokolyse der Kontrollgruppe	neonatales Outcome
eigene Studie	56	141	Aufnahme <28+0 SSW	Indo ± Fenoterol, Mg, Atosiban	Keine, Fenoterol, Mg, Atosiban	NEC, Sepsis, IVH, RDS, BPD, PDA, Mortalität
Abbasi et al. [42]	124	124	Vorzeitige Wehen während der SS	Indo ± Terbutalin, Mg	Keine, Mg, β-Mimetika	NEC, IVH, RDS, PDA, Mortalität, Sepsis
Doyle et al. [63]	85	464	Geburtsgewicht <1500g	Indo	kein Indo	<b>IVH</b> , Mortalität, NEC, PDA,
Eronen et al. [58] RCT	43	45	Vorzeitige Wehen zwischen 24 und 34 SSW	Indo	Nylidrin	<b>NEC, RDS, BPD</b> , Sepsis, IVH, PDA, Mortalität
Gardner et al. [43]	62	62	Vorzeitige Wehen zwischen 24 und 32 SSW	Indo ± Mg, β-Mimetika	Keine, Mg, β-Mimetika	NEC, IVH, RDS, PDA, Mortalität
Gerson et al. [64]	31	219	GA <33 SSW	Terbutalin, Mg, Ritodrin, Indo	Terbutalin, Mg, Ritodrin	NEC, Sepsis, IVH, RDS, PDA, Mortalität
Hammermann et al. [65]	29	76	Geburtsgewicht <1500g	Indo	kein Indo	<b>PDA</b>
Iannucci et al. [66]	22	34	Geburtsgewicht 500-800g	Indo + Mg	Mg	<b>IVH</b>
Major et al. [67]	56	703	Geburtsgewicht <1500g	Indo ± Mg	Mg ± β-Mimetika	<b>NEC</b> , Sepsis, RDS, PDA
Morales und Madhav [15] RCT	49	52	GA <32 SSW	Indo ± Mg	Mg ± Indo	RDS, IVH, Mortalität
Niebyl et al. [68]	46	89	GA <34 SSW	Indo	Keine oder "andere"	RDS, PDA, Sepsis, Mortalität
Norton et al. [69]	57	57	GA <30 SSW	Indo ± Mg, β-Mimetika	Keine, Mg, β-Mimetika	<b>IVH, NEC, PDA</b> , RDS, Sepsis, Mortalität
Ojala et al. [70]	82	94	Vorzeitige Wehen zwischen 23 und 32 SSW	Indo	kein Indo	<b>IVH</b> , Sepsis, NEC, RDS, BPD, Mortalität
Panter et al. [44] RCT	19	20	Vorzeitige Wehen zwischen 23 und 30 SSW	Indo	Placebo	<b>NEC, IVH, RDS, BPD, PDA, Mortalität</b>
Parilla et al. [62] RCT	12	12	GA <30 SSW	Indo ± Mg	Mg ± Indo	NEC, RDS, IVH
Souter et al. [55]	39	40	GA <31 SSW	Indo ± Salbutamol, Nifedipin	Keine, Salbutamol, Nifedipin	<b>IVH, PDA, Mortalität</b> , NEC, RDS, Sepsis
Van Overmeire et al. [71]	38	38	GA <33 SSW	Indo, β-Mimetika	β-Mimetika	<b>RDS, BPD</b> , NEC, IVH, PDA, Mortalität, Sepsis
Vermillion et al. [45]	75	150	Vorzeitige Wehen zwischen 24 und 32 SSW	Indo ± Mg	Mg	NEC, Sepsis, IVH, BPD, PDA, Mortalität
Weintraub et al. [72]	781	2013	Vorzeitige Wehen zwischen 24 und 32 SSW	Indo	kein Indo	<b>IVH</b> , RDS, PDA, Sepsis, Mortalität

**RCT:** randomised controlled trial, **GA:** Gestationsalter, **Indo:** Indomethacin, **Mg:** Magnesium

**fett/unterstrichen:** signifikant erhöhte Morbidität/Mortalität, mit  $p < 0,05$

**fett:** erhöhte Morbidität/Mortalität, aber nicht signifikant

## 5. Diskussion

Im Rahmen der retrospektiven Datenerfassung waren wir auf die alten Unterlagen angewiesen. Ein Manko der retrospektiven Arbeitsform liegt in der Anfälligkeit für Fehler, sei es, dass Daten nicht erhoben und dokumentiert worden waren oder nicht so zuverlässig waren. Allerdings beschränkten wir uns bei der Erschließung der Daten aus den mütterlichen und kindlichen Akten auf Schwangerschafts- und Verlaufsparemeter, die vom erhebenden Personal (Ärzte, Hebammen, Krankenschwestern) in der Regel standardmäßig dokumentiert werden. Dadurch konnten Lücken bei der Datenerfassung weitestgehend vermieden werden. Bei der Auswertung der mütterlichen Daten, waren in unserer Studie auch die Dauer der Indomethacin-Gabe, der Abstand zwischen der ersten bzw. der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt ermittelt worden. In einigen der anderen Studien wurde Indomethacin mit einer Einstiegsdosierung von 50-100mg rektal appliziert, gefolgt von 25mg oral alle 6-8 Stunden, so dass eine Dosis von 175-300mg pro Tag erreicht wurde [27,42-45]. Da in der Regensburger St. Hedwigs-Klinik Indomethacin zu maximal 3 mal 100mg pro Tag rektal unter regelmäßiger Doppler-Sonographischer-Kontrolle des Ductus arteriosus Botallii und Kontrolle der Amnionflüssigkeit verabreicht wird, wurde auch im Rahmen unserer Studie eine tägliche Maximaldosis von 300mg verabreicht.

47,5% der Mütter unserer Studie erhielten ihre letzte Indomethacin-Dosis innerhalb von 24 Stunden vor der Geburt, 72,5% innerhalb von 48 Stunden vor der Geburt. Der mittlere Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt betrug für alle 40 Frauen 7,6 Tage  $\pm$  16,77 (0-73 Tage). Dies entspricht in Etwa den Angaben anderer vergleichbarer Studien, wie aus Tabelle 5-2 ersichtlich wird [42,43,45,55,64,69-71]. In der St. Hedwigs-Klinik wird in der Regel eine Applikationsdauer von maximal 10 Tagen nicht überschritten, so dass in unserer Arbeit eine Behandlung mit Indomethacin durchschnittlich 5 Tage  $\pm$  3,95 (1-19 Tage) dauerte. 65% der Frauen erhielten Indomethacin über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen. Gerade die Dauer der Indomethacin-Gabe war in den anderen Arbeiten sehr unterschiedlich. In den meisten Studien wurde Indomethacin in Form einer Kurzzeit-Tokolyse verabreicht. Einige Studien hielten sich an einen festgesetzten Applikationszeitraum von 24 Stunden bzw. 48 Stunden [15,44,63,66,68], in anderen fand eine Tokolyse mit Indomethacin maximal 72 Stunden lang statt [43,45,58]. Wieder andere Arbeiten untersuchten die Wirkung und Nebenwirkungen von Indomethacin als Langzeit-Tokolytikum (>72 Stunden Dauer): Durchschnittlich dauerte eine Tokolyse bei ABBASI et al. [42] 5 Tage (1-73), bei NORTON et al. [69] 3 Tage (1-79) und bei OJALA et al. [70] 2 Tage (1-30). Im Schnitt am längsten war die Tokolyse mit Indomethacin mit 43,9 Tagen (5-105) bei GERSON et al. [64]. Auffällig war jedoch, dass die Aussagen über die Auswirkungen auf das neonatale Outcome, unabhängig davon, ob Indomethacin als Kurzzeit- oder Langzeit-Tokolytikum eingesetzt wurde, in den einzelnen Arbeiten sehr unterschiedlich ausfielen. Von der Dauer des Indomethacin-Einsatzes konnte also nicht zwingend auf ein Auftreten neonataler

## 5. Diskussion

Komplikationen bzw. das Ausmaß derselben geschlossen werden. Ergänzt sollte die Tatsache werden, dass in unserer Arbeit bei zwei Müttern Indomethacin länger als 10 Tage gegeben worden war, obwohl laut Vorgaben ein Behandlungszeitraum von maximal 10 Tagen nicht überschritten werden soll. Aus den Akten konnte rückblickend leider nicht mehr erschlossen werden, was die Gründe für die verlängerte Indomethacin-Gabe waren.

**Tabelle 5-2:** Vergleich verschiedener Studien bezüglich Dosierung, Applikationsform und Dauer der Indomethacin-Gabe

Autor	Dosierung	Applikation	Dauer der Gabe	Abstand Ende Indomethacin bis Geburt
<b>eigene Studie</b>	<b>3 mal täglich 100mg</b>	<b>rektal</b>	<b>5 Tage <math>\pm</math> 3,955 (1-19)</b>	<b>7,6 Tage (0-73)</b>
Abbasi et al. [42]	25mg alle 6 Stunden; im Mittel 413mg (25-6300)	k.A.	5 Tage (1-73)	55% <48 h Abstand
Doyle et al. [63]	1.Dosis 50mg oder 100mg, dann 50mg alle 6 Stunden; im Mittel 296mg (50-400)	1.Dosis p.o. oder rektal, dann p.o.	festgesetztes Intervall von 48 Stunden oder Erreichen einer maximalen Dosis von 400mg	k.A.
Eronen et al. [58]	1.Dosis 100mg, dann 8 mal 50mg alle 8 Stunden	1.Dosis rektal, dann p.o.	bis zum Eintritt von Wehen, maximal über 3 Tage	k.A.
Gardner et al. [43]	1.Dosis 50mg, dann 25mg alle 6 Stunden; mittlere Dosis 425mg (50-4550)	p.o.	maximal 72 Stunden	3 Tage (0-13)
Gerson et al. [64]	1.Dosis 50-100mg, dann 50mg alle 4-6 Stunden	p.o.	43,9 Tage $\pm$ 31,4 (5-105)	58% <48 h Abstand
Hammermann et al. [65]	1.Dosis 100mg, dann 4 mal 25mg/d	1.Dosis rektal, dann p.o.	k.A.	k.A.
Iannucci et al. [66]	1.Dosis 50-100mg, dann 25-50mg alle 4-6 Stunden	1.Dosis p.o. oder rektal, dann p.o.	festgesetztes Intervall von 24 oder 48 Stunden	k.A.
Morales et al. [15]	1.Dosis 100mg, dann 25mg alle 4 Stunden	1.Dosis rektal, dann p.o.	festgesetztes Intervall von 48 Stunden	k.A.
Niebyl et al. [68]	1.Dosis 50mg, dann 25mg alle 4 Stunden	p.o.	festgesetztes Intervall von 24 oder 48 Stunden	k.A.
Norton et al. [69]	mittlere Gesamtdosis 425mg (50-6000)	p.o.	3 Tage (1-79)	65% <24 h Abstand; 81% <48 h Abstand
Ojala et al. [70]	mittlere Gesamtdosis 200mg (25-5175)	p.o.	2 Tage (1-30)	k.A.
Panter et al. [44]	1.Dosis 50mg, dann 25mg alle 6 Stunden	p.o.	festgesetztes Intervall von 48 Stunden	k.A.
Souter et al. [55]	mittlere Gesamtdosis 250mg (100-4200)	p.o.	36 Stunden (1-236)	29,5 h (2-960)
Van Overmeire et al. [71]	3 mal täglich 50mg	rektal	nicht begrenzt	5 h (3-10)
Vermillion et al. [45]	1.Dosis 50mg, dann 25mg alle 6-8 Stunden	1.Dosis rektal, dann p.o.	maximal 72 Stunden	12 h (2-48)

**p.o.:** per os,

**k.A.:** keine Angaben in der Studie

## **5.2 Schwangerschaftsparameter im Gesamtkollektiv und im Vergleich der Indomethacin-Gruppe mit der Kontrollgruppe**

### **5.2.1 Mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsmodus, Muttermundsweite bei Aufnahme**

Das Alter der 138 Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen betrug im Durchschnitt 29,87 Jahre und zeigte keinen Unterschied zwischen der Studiengruppe mit Indomethacin und der Kontrollgruppe. Im Gesamtkollektiv betrug der Anteil der Erstgravidae 41,3%. Hier zeigte sich ein gering höherer Anteil in der Gruppe, die Indomethacin erhalten hatte, gegenüber der Kontrollgruppe (45% vs. 39,8%, n.s.). Mehrlinge erwarteten 32,5% der Indomethacin-Gruppe und 30,6% der Kontrollgruppe (n.s.). Durch Sectio entbunden wurden 57,5% der Indomethacin-Gruppe und 52,6% der Kontrollen (n.s.) bei einer Gesamtsectorate von 54%. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch andere Arbeiten [7,15,37,44,58,62,73,74].

Mehr als die Hälfte der Frauen (56,5%) war mit einer Muttermundseröffnung von 1 cm und mehr aufgenommen worden. Im Trend zeigt sich, dass Frauen, die Indomethacin zur Tokolyse erhalten hatten, weit häufiger eine fortgeschrittene Muttermundseröffnung aufwiesen als die Frauen der Kontrollgruppe (65% vs. 53,3%).

### **5.2.2 Gestationsalter bei Aufnahme und Geburt, Schwangerschaftsprolongation**

Signifikante Unterschiede waren bezüglich des Gestationsalters bei Aufnahme und bei Geburt zu verzeichnen: Während im Gesamtkollektiv 60,7% unterhalb von 26 kompletten SSW aufgenommen worden waren, betrug deren Anteil in der Indomethacin-Gruppe 92% und in der Kontrollgruppe nur 48%. Entsprechend war auch die mittlere Tragzeit bei Aufnahme mit 169 Tagen in der Indomethacin-Gruppe signifikant kürzer als bei den Kontrollen mit 180,1 Tagen. Analog war auch das mittlere Tragzeitalter bei Geburt in der Gruppe mit Indomethacin-Exposition mit 189,57 Tagen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 203,34 Tagen. Dabei gelang es in der Indomethacin-Gruppe in 18 von 37 Fällen (48,6%) die Schwangerschaft über 26 komplette SSW hinaus zu prolongieren, in der Kontrollgruppe in 19/47 Fällen (40,4%). Insgesamt konnte in rund 70% der Schwangerschaften eine Tragzeitverlängerung um mehr als 7 Tage erzielt werden, in der Gruppe mit Indomethacin waren es 80% und in der Kontrollgruppe 66,3%.

### **5.2.3 Vorzeitiger Blasensprung, vaginaler Keimnachweis, Antibiose, mütterliche Entzündungszeichen**

49,3% (N= 68) der Frauen hatten einen vorzeitigen Blasensprung. Generell war die Tragzeit bei Aufnahme bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung mit 173,32 Tagen signifikant kürzer als bei Frauen ohne vorzeitigen Blasensprung mit 180,61 Tagen. Obwohl die durchschnittliche Differenz des Gestationsalters bei Geburt zwischen Schwangerschaften mit und ohne Blasensprung rund 7 Tage betrug, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass in beiden Gruppen die Schwangerschaftsprolongation nach Aufnahme ähnlich lang war (21,8d vs. 22,2d).

In anderen Studien wurden Frauen mit vorzeitigem Blasensprung entweder von vornherein aus der Arbeit ausgeschlossen [44,66] oder die Indomethacin-Gruppe der Frauen und die Kontrollgruppe waren hinsichtlich eines aufgetretenen vorzeitigen Blasensprunges vergleichbar: Signifikant häufiger lag in unserer Studie ein Blasensprung bei den Frauen vor, die Indomethacin erhalten hatten (62,5% vs. 43,9%). Bei CORDERO et al. [73] war das Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprunges unter den Exponierten und Nicht-Exponierten nahezu identisch (37% vs. 36%; p= NS). Bei ABBASI et al. [42] (38,7% vs. 43,5%; p= 0,34) und VAN OVERMEIRE et al. [71] (37% vs. 53%; p= 0,16) zeigten sogar tendenziell mehr Frauen aus der Kontrollgruppe als aus der Indomethacin-Gruppe einen vorzeitigen Blasensprung.

In unserer Studie wurde der Nachweis pathologischer Keime, Enterokokken, E. coli bzw. ein positiver GBS-Nachweis dokumentiert. Im Vaginalabstrich lagen in unserem Gesamtkollektiv bei 53/137 (38,6%) pathologische Keime vor, in der Indomethacin-Gruppe waren es 50% vs. 34% in der Kontrollgruppe. Zwischen der Tragzeit bei Geburt und dem Keimvorkommen konnte kein konkreter Zusammenhang ermittelt werden. Allerdings lag sowohl bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung als auch bei Frauen mit Indomethacin-Applikation tendenziell häufiger ein positiver Keimnachweis vor, wobei dies weder für den Nachweis pathologischer Keime, die Enterokokken, E. coli noch den GBS-Nachweis signifikant war. Das häufigere Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges und das dadurch bedingte höhere Keimvorkommen in der Indomethacin-Gruppe lassen ein erhöhtes Risiko für Infektionen vermuten. Ein größeres Infektionsrisiko bedeutet potenziell meist auch eine erhöhte Rate an Frühgeburten und damit ein vermehrtes Auftreten neonataler Komplikationen.

Einen Zusammenhang zwischen einer maternalen bzw. fetalen/neonatalen Infektion und einer Frühgeburt vermuteten schon mehrere Studien [22]. In einer retrospektiven Studie von SEO et al. [82] wurden eine postpartale Endometritis, eine Chorioamnionitis oder eine neonatale Sepsis häufiger bei Frühgeburten als bei zeitgerechten Geburten beobachtet. Ferner konnten bei geringer Tragzeit bei Geburt häufiger Infektionen nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

Dabei steigerte ein vorzeitiger Blasensprung, unabhängig von dem Gestationsalter bei Geburt, das Infektionsrisiko sowohl für die Mutter als auch den Fetus. Dies bedeutete also gerade für Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW) nicht nur eine Bedrohung durch die extreme Unreife, sondern auch durch infektiöse Komplikationen. Dabei ist eine vaginale Besiedelung mit Keimen in der frühen Schwangerschaft, selbst wenn sie symptomlos verläuft, mit einem steigenden Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung und für eine Frühgeburt assoziiert [83-85].

Bei positivem Keimnachweis und bei vorzeitigem Blasensprung ist nach den AWMF-Leitlinien eine Antibiose indiziert. Verwendete Antibiotika in unserer Studie waren v.a. Augmentan, aber auch Ampicillin, Cefuroxim und Sobelin. Hinsichtlich der Antibiose ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied im Mütterkollektiv: Frauen mit Indomethacin-Applikation hatten zu 100% eine Antibiose erhalten im Gegensatz zu lediglich 77,6% der Frauen aus der Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ).

In einer Arbeit von GIBBS [86] wurden Frauen mit intakten Eihäuten, aber mit Vorzeichen für eine drohende Frühgeburt mit Penicillin, Cephalosporinen oder Erythromycin antibiotisch behandelt. Allerdings konnte dadurch weder die Schwangerschaft verlängert, das Risiko für eine drohende Frühgeburt vermindert noch das neonatale Outcome verbessert werden. ROMERO et al. [87] kamen in einer groß angelegten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Antibiose mit Ampicillin-Amoxicillin und Erythromycin bei Schwangeren mit intakten Eihäuten weder die Rate an Frühgeburten, das Eintreten eines vorzeitigen Blasensprunges, das Auftreten einer Chorioamnionitis oder Endometritis noch das Auftreten neonataler Komplikationen positiv beeinflusste. Dagegen besagten zwei randomisiert kontrollierte Multicenter-Studien, dass eine Antibiose mit Metronidazol plus Ampicillin bei Frühgeburtsbestrebungen zwischen 26 und 34 SSW und intakten Eihäuten eine Schwangerschaftsverlängerung, eine Steigerung des Geburtsgewichtes um 200-300g und eine Reduktion der Frühgeburten-Inzidenz bewirkte, was auch das neonatale Outcome positiv beeinflusste [88,89]. KIRSCHBAUM et al. [90] untersuchten die Auswirkungen einer Antibiose bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung. Sie beschrieben, dass die antibiotische Behandlung eine signifikante Prolongation des Intervalls zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprunges und der Geburt bedingte und zudem die neonatale Morbidität und Mortalität verringerte.

Jedoch gibt es klinische Beobachtungen, wonach, trotz einer eingeleiteten Tokolyse und Antibiose, eine Schwangerschaft nur in wenigen Fällen tatsächlich noch verlängert werden kann [22]. Hat der Geburtsvorgang erstmal begonnen, kann durch Antibiotika meist keine ausreichende Entzündungshemmung und damit keine Verlängerung der Schwangerschaft erreicht werden, allerdings können die Komplikationen der Infektion teilweise verringert

## 5. Diskussion

werden [1]. Ein Einsatz einer Antibiose im Falle einer aufsteigenden Infektion kann also nur dann als Prophylaxe bzw. Therapie einer drohenden Frühgeburt sinnvoll und erfolgreich sein, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird. GRAHAM et al. [92] untersuchten schwangere Frauen mit Pyelonephritis, die nach einer antibiotischen Behandlung sogar eine erhöhte Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit aufwiesen. Er folgerte daraus, dass eine zu spät angesetzte Antibiose, die der Infektion zugrunde liegenden, gram<sup>-</sup>-Bakterien zerstört hatte und es anschließend zu einer enormen Freisetzung von Bakterien-Endotoxin gekommen war. Bakterien-Endotoxin stimulierte die Makrophagen, Zytokine freizusetzen, welche wiederum die Prostaglandin-Synthese ankurbelten und so den Geburtsvorgang triggern konnten.

Infektionen der feto-maternalen Grenzzone mit Triggerung der Zytokinkaskade und Prostaglandin-Synthese können sich in einer Erhöhung der mütterlichen Entzündungsparameter widerspiegeln. In einer Studie von DODDS et al. [93] wurden 109 schwangere Patientinnen auf ihren CRP-Wert im Serum hin untersucht, davon 34 mit drohender Frühgeburt, 25 mit beginnendem Geburtsvorgang bei vollständig ausgetragener Schwangerschaft und 50, bei denen der Geburtsvorgang noch nicht eingesetzt hatte. Unter den 34 Frauen mit drohender Frühgeburt konnte bei einem CRP-Wert ab 8mg/L die vorzeitige Entbindung innerhalb der nächsten Woche mit einer Sensitivität von 85% vorher gesagt werden. Ein CRP-Wert ab 8mg/L konnte laut dieser Studie unter Frauen mit drohender Frühgeburt diejenigen Patientinnen ermitteln, bei denen die Geburt selbst unter Tokolyse nicht mehr aufzuhalten war und sie tatsächlich vorzeitig entbunden werden mussten. Auch in unserer Studie wurden alle Frauen während ihrer stationären Behandlung auf die Höhe ihres CRP-Wertes untersucht und es wurde jeweils der höchste und letzte CRP-Wert in die vorliegende Analyse mit einbezogen. In unserem Gesamtkollektiv zeigte sich, dass die Tragzeit bei Geburt mit steigendem CRP-Wert bei der Mutter sukzessive abnahm. Analog zu DODDS wählten wir den Cut-off von 8 mg/L als Normalwert. Bei erhöhten CRP-Werten (>8 mg/L) war die Tragzeit bei Geburt signifikant niedriger als bei niedrigem CRP (sowohl für den höchsten als auch den letzten CRP-Wert je mit  $p=0,000$ ).

Zwischen der Indomethacin-Gruppe und dem Kontrollkollektiv bestanden sowohl im Vergleich des höchsten als auch des letzten mütterlichen CRP-Wertes vor Entbindung signifikante Unterschiede. In der Indomethacin-Gruppe lag die höchste bzw. letzte CRP-Konzentration mit durchschnittlich 72,91 mg/L bzw. 47,58 mg/L signifikant höher als im Kontrollkollektiv mit 52,61 mg/L bzw. 35,2 mg/L. Wenn der Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt mehr als 5 Tage betrug, war der letzte mütterliche CRP-Wert vor Geburt signifikant niedriger.



#### 5.2.4 Andere Tokolytika

In unserem Kollektiv war Indomethacin als Rescue Medikament im off-label-use angewandt worden, wenn konventionelle Tokolytika wirkungslos waren. Die Standardtokolyse bestand bei den Patientinnen unserer Studie v.a. in Fenoterol oder Atosiban. Bei Versagen dieser Behandlung, d.h. Fortbestehen der Wehentätigkeit, wurde Indomethacin appliziert. Die 40 Frauen, denen zusätzlich Indomethacin gegeben wurde, hatten zu 100% vorher eine Tokolyse mit einem anderen wehenhemmenden Mittel erhalten (90% Fenoterol, 10% Atosiban). In der Kontrollgruppe dagegen waren nur 79,6% tokolytisch (Fenoterol, Atosiban, Magnesium) behandelt worden, während 20,4% dieser Frauen gar keine Tokolyse erhalten hatten. Wie aus Tabelle 5-1 ersichtlich, ist der Vergleich der einzelnen Studien hinsichtlich der Art der tokolytischen Therapie schwierig, da diese sich von Arbeit zu Arbeit unterscheiden. So ist ein Teil der Arbeiten in Form von randomisiert kontrollierten, klinischen Studien aufgezo-gen [15,44,58,62], in denen die Gabe von Indomethacin gegenüber dem Einsatz von Magnesium, Nylidrin oder einem Placebo getestet wurde. Ein weiterer Teil der Studien analysiert Indomethacin als „first-line-Tokolytikum“ gegenüber gar keiner Therapie [63,65,68,70,72]. Die restlichen Autoren befassten sich in ähnlicher Weise wie wir mit der Thematik, Indomethacin als Notfall-Medikament bei Versagen der Standardtherapie einzusetzen [42,43,64,67,69]. Der Nachteil dieser nicht-randomisierten Studien besteht aber darin, dass sie in ihren Aussagen häufig durch geringe Fallzahlen und ein ungenügendes Gruppen-Matching limitiert waren und eine Kontrolle der vielfältigen Einflussfaktoren nicht möglich war.

GARDNER et al. [43] beschrieb in ähnlicher Weise wie wir, dass Frauen aus der Indomethacin-exponierten Gruppe häufiger andere Tokolytika erhalten hatten als Frauen der Kontrollgruppe. Laut dieser Studie könnte also eine unter Indomethacin-Exposition vermeintlich höhere Inzidenz neonataler Komplikationen eigentlich durch den häufigeren Einsatz anderer Tokolytika hervorgerufen bzw. beeinflusst worden sein. SOUTER et al. [55] wiesen ebenfalls in ihrer Indomethacin-Gruppe einen signifikant häufigeren Einsatz anderer Tokolytika, insbesondere von  $\beta$ -Mimetika, nach (72% in der Indomethacin-Gruppe, 33% in der nicht-exponierten Gruppe;  $p=0,007$ ).

Ein Versagen der tokolytischen Behandlung ist häufig mit erhöhten Entzündungsparametern, wie CRP und Leukozyten, aber auch positiven Fruchtwasser-Kulturen assoziiert, so dass 10-20% der Fruchtwasser-Kulturen bei Patientinnen mit idiopathischer Frühgeburt unter wirkungsloser Tokolyse positiv ausfallen [94]. Dies beschreibt auch eine Studie von POTKUL [95], in der Frauen bei drohender Frühgeburt, aber mit normalen CRP-Werten, erfolgreich auf eine tokolytische Therapie ansprachen, während es vermehrt zu einem Versagen der Tokolyse bei Frauen mit erhöhten CRP-Werten kam.

## 5. Diskussion

Damit ist das Kollektiv der Frauen, welche in unserer Untersuchung Indomethacin zur Tokolyse erhielten, charakterisiert durch ein deutlich höheres Risikopotential als das Kontrollkollektiv: Signifikant niedrigeres Gestationsalter bei Aufnahme und Geburt, signifikant häufiger vorzeitige Blasensprünge, signifikant höhere Entzündungsparameter bei der Mutter, höheres Vorkommen pathologischer Keime im Vaginalabstrich.

Gerade die latente ascendierende zervikale und uterine Infektion und Inflammation bilden die typische Konstellation, bei der die herkömmlichen Tokolytika versagen. Indomethacin als Prostaglandin-Synthesehemmer scheint dagegen zu einem Zeitpunkt einzugreifen wo infektionsbedingt die Prostaglandin-Synthese durch Aktivierung der Zytokinkaskade eigentlich gesteigert wird. Diese vermehrte Prostaglandin-Synthese führt - wenn sie nicht blockiert wird – zur Muttermundsreifung, uterinen Kontraktionen und auch zum Blasensprung [22]. Ist dieser Mechanismus einmal gestartet, bleiben die Zytokine, wie IL-1, IL-6, IL-8 oder TNF  $\alpha$ , aktiviert, können so die Geburt in Gang setzen und in einer Frühgeburt resultieren [20]. Zudem können sie auch die fetale/neonatale Morbidität und Mortalität steigern, indem sie u.a. das Risiko für die Entwicklung einer NEC oder einer BPD erhöhen [91]. Indomethacin hemmt die Prostaglandin-Synthese und kann so diese Zytokinkaskade unterbinden.

Während einer Entzündung kommt es zur Aktivierung verschiedener Zytokine, u.a. IL-6. Dieses IL-6 ist der Hauptmediator der Akut-Phase-Reaktion im Rahmen einer Gewebeerletzung und stimuliert die Produktion von CRP in der Leber. Erhöhte IL-6- und CRP-Werte wurden im fetalen Blut bei Frühgeburt und vorzeitigem Blasensprung gemessen. Eine Erhöhung des IL-6 im fetalen Plasma kann Hinweis sein für ein „Fetales Inflammatory Response Syndrome“ (FIRS) [95]. Nach einer Studie von GOMEZ [97] ist ein FIRS bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung mit der Gefahr einer Frühgeburt assoziiert. Dies lässt vermuten, dass eine solche fetale Infektion aktiv an der Inangangsetzung des vorzeitigen Geburtsvorganges beteiligt sein kann. Außerdem weisen Feten mit FIRS eine erhöhte neonatale Morbiditätsrate (RDS, Sepsis, Pneumonie, BPD, IVH, NEC, periventrikuläre Leukomalazie) auf.

Jüngste experimentelle Untersuchungen unserer Klinik an mononukleären Zellen aus Nabelschnurblut legen nahe, dass Indomethacin, neben der Hemmung der Prostaglandin-Synthese auch dadurch wirkt, dass es eine überschießende Expression antiinflammatorischer Zytokine hervorruft [59].

### **5.3 Neonatales Outcome**

#### **5.3.1 Einfluss der Schwangerschaftsverlängerung auf das kindliche Outcome im Gesamtkollektiv**

Wir konnten in unseren bisherigen Untersuchungen nachweisen, dass Indomethacin im Stande ist, insbesondere im Risikokollektiv von Schwangerschaften mit sehr frühen Frühgeburtsbestrebungen und hohem Infektionspotential, die Schwangerschaft zu prolongieren, wenn andere Tokolytika versagen.

In diesem Zusammenhang gingen wir zunächst der Frage nach, ob die Feten überhaupt – unabhängig davon welche Form schwangerschaftserhaltender Maßnahmen die Mütter erhalten hatten - von einer Verlängerung der Tragzeit profitieren. Wir haben deshalb untersucht, wie sich die neonatale Mortalität und Morbidität anhand der APGAR-Werte, des Nabelarterien-pH und -Base Excess sowie der Inzidenzen von NEC, Sepsis, IVH, RDS, BPD und PDA in Bezug auf das Schwangerschaftsalter bei Aufnahme und Geburt, aber vor allem hinsichtlich der erreichten Schwangerschaftsprolongation, d.h. dem Abstand zwischen Aufnahme der Mütter und Geburt der Kinder, verhalten.

##### **5.3.1.1 Frühe neonatale Morbidität: APGAR-Werte und Nabelarterien-pH und –BE**

Es fanden sich signifikante Unterschiede im 1', 5' und 10' APGAR-Wert zwischen Kindern, deren Mütter vor 26 SSW wegen Frühgeburtsbestrebungen aufgenommen worden waren und denjenigen Kindern, deren Mütter zwischen 26 und 28 SSW aufgenommen worden waren (mittlere APGAR-Werte: 5,21; 7,31; 8,00 vs. 5,74; 7,9; 8,5). Mit zunehmender Schwangerschaftsprolongation hatten die Kinder auch höhere APGAR-Werte. Dies betraf vor allem die 5 und 10 Minuten-Werte (Prolongation < 7 Tage vs. 7-21 Tage vs. > 21 Tage: APGAR nach 5': 6,74 vs. 6,86 vs. 8,23; APGAR nach 10': 7,68 vs. 7,61 vs. 8,7).

Die Unterschiede setzten sich für die Tragzeit bei Geburt fort und sind statistisch hochsignifikant: Erwartungsgemäß waren alle APGAR-Werte am höchsten, wenn die Kinder erst nach 33 SSW entbunden wurden und am niedrigsten wenn sie unter 26 SSW zur Welt kamen. Bezüglich des Nabelarterien-pH und Base Excess zeigten sich keine Unterschiede.

##### **5.3.1.2 Neonatale Mortalität und Morbidität**

In unserem Gesamtkollektiv (N=197, inkl. Mehrlinge) verstarben 23 Kinder postnatal, entsprechend einem Prozentsatz von 11,7%, 17 Neugeborene entwickelten eine Sepsis (18,8%), 51 eine IVH (25,9%), 16 eine NEC (8,1%), 98 ein RDS (49,7%), 36 eine BPD (18,3%) und 66 einen PDA (33,5%). Es bestand eine signifikant häufigere Inzidenz von IVH,

## 5. Diskussion

RDS und BPD, wenn Frühgeburtsbestrebungen bereits vor 26 vollständigen SSW einsetzen im Vergleich zu Frühgeburtsbestrebungen, welche zwischen 26 und 28 kompletten Schwangerschaftswochen zur stationären Aufnahme der Mutter führten.

Laut verschiedenen Autoren hängen die neonatale Mortalität und Morbidität direkt mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht zusammen. Insbesondere nach der 32.SSW nimmt die Inzidenz für NEC, PDA, IVH und Sepsis, aber auch für RDS und PDA stark ab [114]. Je weiter die Schwangerschaft fortgeschritten ist, umso geringer ist die Anzahl der Fälle einer IVH, NEC und eines RDS [6].

Bezüglich der Tragzeit bei Geburt zeigte sich in unserem Gesamtkollektiv, dass mit zunehmendem Gestationsalter und zunehmendem Geburtsgewicht sowohl die neonatale Mortalität kontinuierlich und signifikant abfiel, als auch - bis auf die NEC- die Inzidenz der neonatalen Morbidität. Eindeutig von der Tragzeit abhängig waren die Inzidenzen von Sepsis, von RDS, BPD und PDA, IVH, sowie auch die der Schweregrade III und IV der IVH. Dabei korreliert das Geburtsgewicht mit dem Tragzeitalter.

Die mit ansteigendem Schwangerschaftsalter abnehmende Inzidenz von neonataler Mortalität und Morbidität unterstreicht die Bedeutung der Schwangerschaftsprolongation im Gestationszeitraum unter 28 SSW und besonders unter 26 SSW: Mit Ausnahme der NEC und des BPD sank die Erkrankungshäufigkeit für Sepsis, IVH, schwere IVH, RDS und PDA sowie die neonatale Mortalität, wenn die Geburt länger als 7 Tage hinausgezögert werden konnte und sprunghaft dann, wenn eine Prolongation über 3 Wochen hinaus erzielt wurde.

### **5.3.2 Einfluss des Entbindungsmodus und der antenatalen RDS-Prophylaxe auf das fetale Outcome**

Die neonatale Mortalität zeigte keine Unterscheide im Hinblick auf den Entbindungsmodus – egal ob per Kaiserschnitt oder vaginaler Geburt. Auch die Häufigkeit von niedrigen Nabelarterien-pH- und Base Excess-Werten, sowie die Inzidenz von Sepsis, BPD, NEC und PDA waren unabhängig davon, ob die Kinder durch Sectio oder vaginal entbunden wurden. Die Kinder, die vaginal entbunden wurden, hatten aber signifikant häufiger ein Atemnotsyndrom und auch mehr Hirnblutungen als die Kinder, die per Kaiserschnitt geboren wurden (RDS: 60,6% vs. 42,7%; IVH: 33,8% vs. 20,2%, schwere IVH: 8,5% vs. 7,3%, ns.). Diese Beobachtung ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Kinder mit einem geringeren Tragzeitalter und ohne vollständige RDS-Prophylaxe zur Welt gekommen waren. Unsere Vermutung wird gestützt durch die Tatsache, dass 73,3% der Kinder ohne RDS-Prophylaxe ein RDS entwickelten, aber nur 47,8% der Kinder mit RDS-Prophylaxe ( $p=0,057$ ). Auffällig ist, dass Kinder ohne RDS prozentual signifikant häufiger eine schwere

## 5. Diskussion

IVH erlitten als Kinder mit RDS (26,7/ vs. 7,1%), signifikant häufiger eine Sepsis (40% vs. 17%) und signifikant häufiger postnatal verstarben (46,7% vs. 8,8%).

In einer 2002 durchgeführten Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass schon eine einmal durchgeführte RDS-Prophylaxe das Risiko für die Inzidenz eines RDS, einer IVH, einer NEC und eines PDA verringert und die neonatale Überlebensrate verbessert [75]. Auch DE VECIANA et al. [7] berichteten, dass bei Schwangerschaften, die durch tokolytische Behandlung um 48 Stunden verlängert werden konnten, eine Verabreichung von Betamethason möglich wurde und so die Inzidenz eines schweren RDS unter den Kindern verringert werden konnte.

Betamethason wird zur Reifung der Lunge eingesetzt, kann aber auch die Prostaglandin-Synthese hemmen und so einen Verschluss des Ductus arteriosus hervorrufen. Es wurde beobachtet, dass nach Betamethason-Gabe bei schwangeren Ratten vermehrt Ductuskonstriktionen auftraten, insbesondere bei Kombination einer RDS-Prophylaxe und einer Tokolyse mit Indomethacin [76]. Andererseits bereitet Betamethason den Ductus anscheinend auch auf eine schnelle Konstriktion nach der Geburt vor, so dass Frühgeborene, deren Mütter antenatal eine RDS-Prophylaxe erhalten hatten, eine geringere Inzidenz für einen PDA aufwiesen als Kinder derselben Tragzeit bei Geburt ohne Lungenreifebehandlung [77].

In Studien von CORDERO et al. [73] (90% vs. 86%), PANTER et al. [44] (81% vs. 83%) und ABBASI et al. [42] (68,5% vs. 65,3%) wurde eine ähnlich hohe Rate an RDS-Prophylaxe sowohl in der Indomethacin- als auch der Kontrollgruppe durchgeführt. ABBASI und CORDERO beobachteten hinsichtlich der kindlichen Morbidität und Mortalität jeweils keine Unterschiede zwischen der Indomethacin-exponierten und der nicht-exponierten Gruppe. Bei PANTER dagegen kam es in der Indomethacin-Gruppe tendenziell, allerdings nicht signifikant, zu mehr Fällen einer BPD. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von ERONEN et al. [58], in der unter Indomethacin-exponierten Kindern signifikant häufiger eine BPD und ein RDS diagnostiziert wurde. Im Gegensatz zu den anderen Studien war allerdings in der ERONEN-Studie nur bei 8% der Frauen der Indomethacin-Gruppe und 13% der Kontrollgruppe eine RDS-Prophylaxe mit Betamethason durchgeführt worden. Doch auch das Ergebnis von PANTER et al. sollte skeptisch betrachtet werden, da der Aussagewert aufgrund sehr geringer Fallzahlen der untersuchten Schwangeren (16 Frauen mit Indomethacin, 18 Frauen mit Placebo) als nicht besonders stark einzustufen ist.

Bei 90,6% aller Frauen in unserer Studie konnte eine solche Lungenreifebehandlung durchgeführt werden. Es bestand dabei kein Unterschied zwischen der Indomethacin- und der Kontrollgruppe (97,5% der Exponierten vs. 87,8% der Nicht-Exponierten;  $p=0,075$ ). Bei Kindern, deren Mütter eine RDS-Prophylaxe erhalten hatten, fanden auch wir eine insgesamt

## 5. Diskussion

geringere Morbiditätsrate (allerdings nur signifikant für Sepsis und schwere IVH) und eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate, so dass auch unsere Daten den von den anderen Autoren angesprochenen positiven Effekt einer antenatal durchgeführten Lungenreifebehandlung unterstreichen.

### 5.3.3 Mütterliche Entzündungsparameter und neonatales Outcome

Intrauterine Infektionen sind häufig chronisch und meist symptomlos bis sich entweder der Geburtsvorgang infektionsbedingt in Gang setzt oder es zu einem vorzeitigen Blasensprung kommt. Selbst unter der Geburt treten meist keine Symptome, weder Fieber noch eine Leukozytose im Blut, auf [28]. Auch in unserer Arbeit konnte den ermittelten Leukozyten-Werten rückblickend kein prädikativer Wert beigemessen werden. Allerdings konnte festgestellt werden, dass die mittlere Tragzeit bei Geburt bei normalen mütterlichen CRP-Werten unter 8mg/dl deutlich länger war als bei CRP-Werten über 8mg/dl. Mütter, deren Kinder an bestimmten neonatalen Erkrankungen litten, hatten während der Schwangerschaft höhere CRP- und Leukozyten-Werte als Mütter nicht erkrankter Kinder. Ein Zusammenhang zwischen den Ursachen für die Erhöhung der mütterlichen Entzündungsparameter und einer erhöhten neonatalen Morbiditätsrate scheint somit nahe liegend. Signifikant höher waren sowohl der höchste und letzte mütterliche CRP-Wert, als auch der höchste und letzte Leukozyten-Wert bei Kindern, welche postnatal ein IVH, RDS, BPD und PDA (Tab.4.2-8 und Tab.4.2-9) entwickelten. Bei Kindern mit Sepsis dagegen waren nur die maternalen Leukozyten signifikant höher, bei PDA nur das CRP.

### 5.3.4 Gegenüberstellung der Neonaten mit und ohne Indomethacin-Exposition

#### 5.3.4.1 APGAR, Nabelarterien-pH und -BE

Die APGAR-Werte der Kinder mit antenataler Indomethacin-Exposition waren mit im Mittel 4,41 nach 1 Minute, 6,84 nach 5 Minuten und 7,41 nach 10 Minuten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 5,87 bzw. 7,88 und 8,53. Ebenso war das Geburtsgewicht der Kinder in der Indomethacin-Gruppe mit durchschnittlich 1032 g signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 1355g. Diese Differenz ist in erster Linie damit zu erklären, dass die Kinder mit Indomethacin-Exposition mit durchschnittlich 27 Wochen signifikant früher zur Welt kamen als die der Kontrollgruppe mit 29 SSW. Bezüglich der pH-Werte und des Base Excess ergaben sich keine Unterschiede.

### **5.3.4.2 Neonatale Mortalität und Morbidität**

Zwischen 56 Kindern, deren Mütter antepartal Indomethacin zur Wehenhemmung bekommen hatten, und den 141 Kindern, deren Mütter die konventionelle tokolytische Therapie erhalten hatten, bestand kein Unterschied in der Mortalität und in der Häufigkeit einer Sepsis. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden bei den Neugeborenen, deren Mütter Indomethacin erhalten hatten jedoch signifikant häufiger das Vorkommen einer IVH (50% vs. 16,3%), auch einer schweren IVH (16,1% vs. 5,7%), NEC (16,1% vs. 5%), RDS (80,4% vs. 37,6%), BPD (35,7% vs. 11,4%) und PDA (46,4% vs. 28,4%) beobachtet.

#### **5.3.4.2.1 Mortalität und Sepsis**

In unserer Studie stellten die Sepsis und die Mortalität die beiden neonatalen Komplikationen dar, die bei der statistischen Auswertung primär keinen signifikanten Zusammenhang mit der Indomethacin-Applikation aufwiesen (Sepsis: 16,1% vs. 18,4%;  $p=0,802$  und Mortalität: 12,5% vs. 11,3%;  $p=0,820$ ). Andererseits konnte in weiteren univariaten Analysen sowohl hinsichtlich der Mortalität als auch der Inzidenz einer Sepsis jeweils eine signifikante Assoziation zu einer niedrigen Tragzeit bei Geburt und einem geringen Geburtsgewicht gefunden werden.

NORTON et al. [69] dokumentierten sowohl in der Indomethacin-Gruppe als auch der Kontrollgruppe eine identische Rate an Kindern, die innerhalb der ersten sieben Lebenstage eine Sepsis entwickelten (je 19%;  $p=0,800$ ). Sie beschrieben zusätzlich einen Trend zu einer erhöhten Mortalität unter den Indomethacin-exponierten Kindern, was allerdings nicht signifikant war (19% vs. 9%;  $p=0,150$ ). In der Studie von SOUTER et al. [55] wiesen Kinder unter antenatalem Indomethacin-Einfluss zwar keine erhöhte Inzidenz einer Sepsis, jedoch eine tendenziell höhere Mortalität auf als Kinder ohne Indomethacin. Insbesondere Kinder mit einer Geburt innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Indomethacin-Gabe verstarben häufiger als Kinder mit einem größeren Abstand zwischen der letzten Gabe und der Geburt.

Dies entsprach unseren Ergebnissen, wobei tendenziell die Sepsis- und die Mortalitätsrate höher war, wenn Indomethacin innerhalb von 48 Stunden vor der Geburt zum letzten Mal gegeben wurde (Sepsis: 26,3% vs. 5,6%;  $p=0,062$ , Mortalität: 15,8% vs. 5,6%;  $p=0,279$ ). Damit konnten wir die Ergebnisse von ABBASI et al. [42] und VERMILLION et al. [45] nicht bestätigen, bei denen ein Intervall zwischen der letzten Dosis Indomethacin und der Geburt von <48 Stunden weder mit einer erhöhten Mortalität noch einer gesteigerten Sepsis-Rate verbunden war.

DOYLE et al. [63] beobachteten zunächst eine signifikant höhere Mortalität unter Indomethacin-exponierten Kindern (27,7% vs. 16,4%;  $p=0,02$ ). Dies konnte jedoch mittels einer anschließenden logistischen Regressionsanalyse und Kontrolle von Störfaktoren, wie

der Tragzeit bei Geburt und dem Geburtsgewicht, nicht mehr bestätigt werden. DUDLEY und HARDIE [32] untersuchten ein sehr kleines Kollektiv an Frauen, die Indomethacin als Kurzzeit-Tokolytikum erhalten hatten, da bei ihnen  $\beta$ -Mimetika kontraindiziert waren. Zwar fanden sie Fälle von RDS und NEC, jedoch keine Kinder mit Sepsis oder Todesfälle. Auch MAJOR et al. [67] und NIEBYL et al. [68] beschrieben, ebenso wie andere Arbeiten [49,58,62,71,73], weder eine erhöhte Mortalität noch eine erhöhte Inzidenz einer Sepsis unter den Kindern mit Indomethacin-Exposition. GARDNER et al. [43] beobachteten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Rate an Sepsis-Fällen, und stattdessen sogar eine, wenn auch nicht signifikant, so doch tendenziell erniedrigte Mortalität in der Indomethacin-Gruppe.

Deutlich wird, dass keine einheitliche Aussagen über die Inzidenz der Sepsis und die neonatale Mortalität unter Tokolyse mit Indomethacin bestehen. Weder zwischen der Dauer der Indomethacin-Gabe, dem Intervall zwischen letzter Indomethacin-Dosis und Geburt, noch dem Einsatz von Indomethacin selbst und dem Auftreten von Sepsis bzw. dem neonatalen Versterben konnte eine Assoziation hergestellt werden. Stattdessen gibt es immer wieder Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis bzw. der neonatalen Sterblichkeit mit anderen neonatalen Komplikationen, wie NEC, IVH, RDS, BPD oder PDA [74,113]. Auch aus unseren Daten ergaben sich signifikante Hinweise auf die Koinzidenz einer Sepsis bzw. der Mortalität mit verschiedenen Erkrankungen. Zudem bestand in unserer Arbeit eine signifikante Assoziation zu einer geringen Tragzeit bei Geburt und einem niedrigen Geburtsgewicht. Diese Aussage wird auch durch andere Quellen bestätigt [63,70,74]. Laut ROBERTSON et al. [114] korreliert die neonatale Morbidität/Mortalität sogar direkt mit dem Gestationsalter. Eine direkte Beziehung zwischen der neonatalen Sterblichkeit und der Tokolyse mit Indomethacin scheint unserer Ansicht nach daher unwahrscheinlich. Vielmehr beeinflussten ungünstige Umstände, wie ein ungenügender Reifezustand der Neugeborenen, schlechtere APGAR-Werte, das Fehlen einer RDS-Prophylaxe, ein niedrigerer Nabelschnur-pH und das Vorliegen einer neonatalen Morbidität, die Rate postnatal verstorbener Kinder. In ähnlicher Weise schien auch die Sepsis-Rate weniger bei Indomethacin-exponierten Kindern, sondern vielmehr bei unreifen Neugeborenen und Kindern mit weiteren Erkrankungen zu steigen.

### **5.3.4.2.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)**

In unserer Arbeit wurde in der Gruppe der Indomethacin-exponierten Kinder eine signifikant höhere Rate an IVH, insbesondere Grad III-IV, gefunden (50,0% vs. 16,3%;  $p=0,000$ ; schwere IVH: 16,1% vs. 5,7%;  $p=0,019$ ). Mit rund einem Viertel war der prozentuale Anteil der Schweregrade III und IV mit und ohne Indomethacin in etwa gleich. In der Indomethacin-Gruppe fiel dabei tendenziell eine höhere Rate an IVH Grad II auf.



## 5. Diskussion

Gerade die Kinder, welche mit einem niedrigen Gestationsalter und einem geringem Geburtsgewicht zur Welt kamen, zeigten signifikant häufiger die Entwicklung einer IVH, insbesondere einer schweren IVH (je  $p= 0,000$ ). Zudem fiel in unserer Studie auf, dass Kinder mit IVH eine signifikante Koinzidenz für weitere Erkrankungen, wie Sepsis, RDS, BPD und PDA, aber auch eine erhöhte Mortalität zeigten, als Kinder ohne IVH.

Einige Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine IVH in Zusammenhang mit einer prolongierten Konstriktion des Ductus stehen könnte. Folge einer Ductuskonstriktion kann dann die Schädigung der Gefäßwand sein, wodurch wiederum postnatal ein PDA entstehen könnte. Eine Ductuskonstriktion erhöht das Shuntvolumen über die fetalen Karotisgefäße, was zu Schwankungen des cerebralen Blutflusses und damit zu einer IVH bei zu früh geborenen, unreifen Kindern führen kann [63]. Besonders eine Geburt innerhalb von 48 Stunden nach einer Indomethacin-Gabe sei deshalb kritisch, da sich hier die Gefäße im Gehirn gerade in diesem Wechsel von reduziertem und erhöhtem Blutfluss befänden, während sich bei einer Geburt nach über 48 Stunden die Zustände im Gehirn schon wieder weitestgehend stabilisiert haben und damit das Risiko für eine entstehende IVH deutlich verringert wird [55,69].

Auch in unserer Studie schien das Auftreten einer IVH mit dem eines PDA assoziiert zu sein. Allerdings war die IVH-Inzidenz von dem Abstand zwischen letzter Indomethacin-Gabe und Geburt unabhängig, so dass wir obige These nicht bestätigen konnten.

Es wurde die Vermutung geäußert, dass schon die antenatale Exposition gegenüber  $\beta$ -Mimetika die Inzidenz einer neonatalen periventrikulären-intraventrikulären Hämorrhagie steigern kann [78]. Allerdings konnte auch in der Studie von SOUTER das häufigere Vorkommen einer neonatalen periventrikulären-intraventrikulären Hämorrhagie unter den Indomethacin-exponierten Kindern, trotz dieser signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen hinsichtlich der Exposition gegenüber  $\beta$ -Mimetika, nicht eindeutig geklärt werden.

Die Studie von NORTON et al. [69] kam ebenfalls auf eine größere Anzahl an IVH unter Indomethacin-Exposition, allerdings waren dabei lediglich die Fälle von IVH Grad II signifikant mit der Indomethacin-Gabe assoziiert, während die Inzidenz einer schweren IVH Grad III-IV in der Indomethacin- und der Kontrollgruppe ähnlich war. IANNUCCI et al. [66] fanden eine signifikant höhere Inzidenz einer schweren IVH Grad III-IV unter kombinierter Tokolyse von Magnesiumsulfat plus Indomethacin. Allerdings wurde in dieser Studie Indomethacin erst dann als Notfallmedikament eingesetzt, wenn unter Magnesiumsulfat keine ausreichende Tokolyse erreicht werden konnte. Zudem nahm auch eine niedrige Tragzeit bei Geburt einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer schweren IVH, so dass hier, ebenso wie in unserer Studie, die Frage gestellt werden muss, ob nicht eher die

## 5. Diskussion

risikoreichere Ausgangssituation, welche die Indomethacin-Gabe indizierte, eigentliche Ursache für das schlechtere neonatale Outcome war.

Andere Studien berichten, dass weder eine antenatale noch eine postnatale Exposition gegenüber Indomethacin zu einer gesteigerten Inzidenz einer IVH führt [32,43,45,67,102]. VERMILLION und NEWMAN [45] fanden sogar eine, wenn auch nicht signifikante, so doch erniedrigte Inzidenz einer schweren IVH Grad III-IV unter den Kindern der Indomethacin-Gruppe. Der protektive Effekt einer postnatalen Behandlung innerhalb der ersten 72 Lebensstunden mit niedrig dosiertem Indomethacin zum Schutz vor einer IVH wurde mehrfach analysiert [103,104] und u.a. in einer groß angelegten, prospektiven Multicenter-Studie beschrieben [105]. Ein Mechanismus dieser Schutzfunktion von low-dose verabreichtem Indomethacin soll die Fähigkeit des Medikaments sein, den Gefäßwiderstand im Gehirn zu erhöhen und somit den Blutfluss in den zerebralen Gefäßen zu stabilisieren [106]. Beim Frühgeborenen handelt es sich mit der germinalen Matrixblutung um einen anderen Pathomechanismus als beim reifen Neugeborenen; der entscheidende Risikofaktor für Frühgeborene ist die Unreife der zerebrovaskulären Strukturen. Es wurde in Studien bewiesen, dass eine häufige Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit im Gehirn ein erstes Zeichen für die Entwicklung einer IVH darstellen kann und dass ein Anstieg des cerebralen Blutflusses bzw. weitere Schwankungen der Blutflussgeschwindigkeit zu einer Manifestierung der IVH führen, was häufig mit einer Konstruktion des Ductus arteriosus und einer tricuspidalen Regurgitation assoziiert ist [39]. Nach der 34. SSW nimmt die Inzidenz einer IVH stark ab, da ab diesem Zeitpunkt die germinale Matrix vollständig entwickelt ist [107]. Laut diesen Überlegungen soll eine begrenzte Menge Indomethacin, die kurz vor der Geburt verabreicht wird, womöglich eine ähnliche prophylaktische Wirkung haben wie die beschriebene postnatale Verabreichung von Indomethacin in den ersten Lebensstunden eines Neugeborenen [45].

Einen weiteren Schutz vor der Ausbildung einer IVH soll die antenatal durchgeführte RDS-Prophylaxe, ein höheres Gestationsalter, ein höheres Geburtsgewicht und eine Entbindung per Kaiserschnitt bieten [72,101]. In unserem Kollektiv entwickelten Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht (v.a. VVLBW <1000g), ohne antenataler RDS-Prophylaxe und mit vaginalem Entbindungsmodus häufiger eine IVH, wobei die fehlende RDS-Prophylaxe und das niedrige Geburtsgewicht auch zu signifikant mehr Fällen einer schweren IVH Grad III-IV führten. Den Einfluss des Geburtsmodus haben wir bereits an anderer Stelle relativiert.

### 5.3.4.2.3 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

In unserer Studie zeigten signifikant mehr Kinder der Indomethacin-Gruppe eine NEC (16,1% vs. 5,0%;  $p= 0,009$ ). Im Gegensatz zu allen anderen Krankheitsbildern und der neonatalen Mortalität war das Vorkommen von NEC weder von der Tragzeit ( $p= 0,180$ ) noch vom Geburtsgewicht ( $p= 0,063$ ) signifikant abhängig. Allerdings trat auch eine NEC tendenziell häufiger bei geringerem Reifezustand der Neugeborenen auf. Zudem trat eine NEC dann signifikant häufiger auf, wenn die Spanne zwischen letzter Indomethacin-Gabe und Geburt kürzer als 48 Stunden war.

Folgender Pathomechanismus wird für die Entstehung einer NEC diskutiert: Normalerweise werden Prostaglandine in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes gebildet, wo sie an der Flüssigkeitsabsorption und dem Flüssigkeitstransport über die Schleimhaut beteiligt sind. Da Indomethacin die Synthese dieser Prostaglandine hemmt, wird der Schutzmechanismus der Schleimhaut gemindert und der Gastrointestinaltrakt der Neugeborenen wird so empfindlicher gegenüber Verletzungen, die bei früher Nahrungsaufnahme entstehen können [53,54]. Laut MEYERS et al. [52] kann sowohl Indomethacin als auch das Vorliegen eines PDA den mesenterialen Blutfluss senken, die Autoregulation der Sauerstoffaufnahme im terminalen Ileum hemmen und so einen erhöhten Risikofaktor für eine intestinale Ischämie und damit die Entstehung einer NEC darstellen [52,69].

Zum Zusammenhang zwischen Indomethacin und NEC gibt es widersprüchliche Ergebnisse in anderen Studien [55,66]. Während in der Arbeit von SOUTER et al. [55] kein Zusammenhang zwischen der Indomethacin-Applikation und einer NEC gefunden werden konnte, war bei MAJOR et al. [67] eine antenatale Indomethacin-Exposition mit einer erhöhten Inzidenz von NEC assoziiert. Gerade Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht, die einer Indomethacin-Gabe >48 Stunden lang und innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Geburt ausgesetzt waren, entwickelten signifikant häufiger eine NEC. Aus der MAJOR-Studie ausgeschlossen waren allerdings alle Kinder, die eine postnatale Behandlung mit Indomethacin bei PDA erhalten hatten. In unserer Studie entwickelten Kinder mit antenataler Indomethacin-Exposition, insbesondere innerhalb von 48 Stunden vor der Geburt, signifikant häufiger eine NEC als Kinder, bei denen der Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Dosis und der Geburt über 48 Stunden betrug (23,7% vs. 0,0%;  $p= 0,022$ ). Anders als bei MAJOR traten bei uns jedoch bei einer Dauer der Indomethacin-Exposition <48 Stunden signifikant mehr NEC-Fälle auf als bei längerer Dauer (30,0% vs. 8,3%;  $p= 0,039$ ), so dass wir die Dauer der Indomethacin-Gabe nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer NEC bestätigen konnten.

## 5. Diskussion

Auch NORTON et al. [69] fanden signifikant mehr NEC-Fälle unter den Indomethacin-exponierten Kindern. Doch ergaben sich, anders als bei uns, davon unabhängige, signifikante Zusammenhänge zwischen der Entwicklung einer NEC und einer niedrigen Tragzeit, einem niedrigen Geburtsgewicht sowie einer fehlenden antenatalen RDS-Prophylaxe. Auch die Auswirkungen einer postnatalen Indomethacin-Exposition auf die NEC-Rate wurden in der NORTON-Studie diskutiert, jedoch als Ursache für die erhöhte Inzidenz einer NEC ausgeschlossen. Andere Studien dagegen beobachteten isolierte Perforationen des Ileums, Darmnekrosen und das Auftreten einer NEC sowohl unter dem antenatalen Einsatz von Indomethacin zur Tokolyse als auch unter einer postnatalen Indomethacin-Therapie eines PDA [98,99]. In unserer Studie hatten zwar gleich viele Kinder mit NEC bzw. ohne NEC postnatal Indomethacin erhalten (71,4% der Kinder mit NEC hatten postnatal Indomethacin erhalten im Vergleich zu 69,5% der Kinder ohne NEC;  $p= 0,916$ ). Doch im Gegensatz zu NORTON hatten bei uns Kinder, die sowohl ante- als auch postnatal Indomethacin exponiert waren, signifikant häufiger eine NEC entwickelt als Kinder, die nur einer antenatalen Indomethacin-Therapie ausgesetzt waren (33,3% vs. 10,0%;  $p= 0,037$ ). Dies entspricht einer Studie von OJALA et al. [70]: Sie hatten beobachtet, dass Kinder, die entweder nur antenatal oder nur postnatal gegenüber Indomethacin exponiert waren, hinsichtlich der Inzidenz einer NEC und einer Sepsis keine Unterschiede gegenüber Kindern ohne Indomethacin zeigten. Dagegen war aber die Kombination aus ante- und postnataler Indomethacin-Applikation mit einer signifikant höheren Rate an NEC- und Sepsis-Fällen assoziiert.

Ähnlich wie die IVH ist auch die NEC mit anderen neonatalen Komplikationen assoziiert. Kinder mit NEC hatten signifikant häufiger als Kinder ohne NEC eine Sepsis ( $p= 0,001$ ) und ein RDS ( $p= 0,033$ ), doch keinen PDA.

Über die Assoziation einer NEC mit anderen neonatalen Erkrankungen existieren unterschiedliche Angaben. So bestand bei MAJOR et al. [67] kein Zusammenhang zwischen einer NEC und einer Sepsis bzw. einer NEC und eines PDA. Eine Studie von PARILLA [100] dagegen wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer NEC und dem Auftreten eines RDS oder einer Sepsis auf, wobei die Inzidenz einer Sepsis sogar der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer NEC in dieser Studie darzustellen schien. Weiter ging diese Studie davon aus, dass eine alleinige Tokolyse mit Indomethacin nicht mit dem Auftreten einer NEC assoziiert sei. Vielmehr bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Kombinationstokolyse und der Inzidenz der NEC. Diese Assoziation zwischen Kombinationstokolyse und NEC deckt sich wiederum mit den Aussagen der schon erwähnten Arbeiten von NORTON und MAJOR. So war bei NORTON et al. eine Behandlung mit Indomethacin immer dann indiziert, wenn eine drohende Frühgeburt vorlag, die nicht auf andere Tokolytika (wie Magnesiumsulfat oder  $\beta$ -Mimetika) ansprach. In der retrospektiven

## 5. Diskussion

Kohortenstudie von MAJOR et al. waren sogar 92% der Patientinnen, denen Indomethacin appliziert worden war, einer Tokolyse mit einem weiteren Tokolytikum ausgesetzt. Laut PARILLA steht die erhöhte Inzidenz der NEC in Beziehung zu einer erhöhten Prävalenz einer subklinischen Chorioamnionitis bei Frauen mit persistierender, drohender Frühgeburtsbestrebung, bei denen eine Behandlung mit zusätzlichen Tokolytika benötigt wurde. In einer Studie, in der Indomethacin bei Wehenpersistenz additiv zu Magnesiumsulfat verabreicht wurde, berichteten GARDNER et al. [43] von einer erhöhten Inzidenz einer Chorioamnionitis in der Indomethacin-Gruppe (31% in der Indomethacin-Gruppe vs. 3% in der Kontrollgruppe ohne Indomethacin;  $p < 0,001$ ).

### 5.3.4.2.4 Erkrankungen der Lunge: RDS und BPD

In der Gruppe mit Indomethacin waren in unserer Studie signifikant mehr Kinder mit RDS (80,4% vs. 37,6%;  $p = 0,000$ ) und BPD (35,7% vs. 11,4%;  $p = 0,000$ ) zu verzeichnen. Doch auch eine niedrige Tragzeit bei Geburt bzw. ein geringes Geburtsgewicht trugen signifikant zu einer erhöhten Inzidenz von RDS und BPD bei. Zudem war sowohl das Auftreten einer BPD als auch das eines RDS mit dem Vorliegen eines PDA assoziiert (BPD  $p = 0,045$ ; RDS  $p = 0,000$ ).

Dies entspricht den Ergebnissen anderer Arbeiten. In der Studie von PANTER et al. [44] war kein Zusammenhang zwischen einer antenatalen Indomethacin-Behandlung und dem Auftreten von NEC und IVH erkennbar, jedoch zeigten Indomethacin-exponierte Kinder tendenziell eine gesteigerte Inzidenz an chronischen Lungenerkrankungen. Ähnliche Ergebnisse sind in anderen Studien zu finden [58,71]. VAN OVERMEIRE et al. [71] verglichen Kinder, deren Mütter  $\beta$ -Mimetika erhalten hatten, mit solchen, deren Mütter zusätzlich noch Indomethacin zu den  $\beta$ -Mimetika erhalten hatten. Sie fanden eine signifikant erhöhte Rate an RDS und BPD unter den Indomethacin-exponierten Kindern, aber keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder dem Auftreten von NEC, Sepsis, IVH oder PDA im Vergleich zu den Kontrollkindern. ERONEN et al. [58] untersuchten in einer randomisiert kontrollierten Studie Indomethacin mit Nylidrin zur Tokolyse bei Schwangeren und stellten fest, dass Kinder der Indomethacin-Gruppe signifikant häufiger eine BPD entwickelten. Die Studie räumte allerdings auch ein, dass eine BPD sich bevorzugt bei Kindern zeigte, die trotz einer Tokolyse mit Indomethacin sehr früh, d.h. mit geringem Gestationsalter, zur Welt kamen. Damit war auch in dieser Studie ein niedriges Gestationsalter als unabhängiger signifikanter Risikofaktor für die Inzidenz einer BPD und eines RDS gefunden worden.

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze, in welcher Form Indomethacin auf die fetale/neonatale Lunge einwirken kann. So kann es z.B. zu einer Verdickung der Muskelschicht in den peripheren pulmonalen Gefäßen kommen. In ähnlicher Weise kann dies auch durch einen hypoxischen Zustand hervorgerufen werden [108]. Ferner inhibiert

## 5. Diskussion

Indomethacin die Cyclooxygenasen, was zu einer erhöhten Konzentration von Arachidonsäure zur Bildung von Leukotrienen führt. Die Leukotriene können wiederum vasokonstriktorisch und pro-inflammatorisch wirksam sein. Bei in vitro Versuchen verursachte Indomethacin in dem menschlichen fetalen Lungengewebe eine Reduktion der Surfactant-Protein A-mRNA und hinderte die Lunge an der Ausdifferenzierung [109]. Zudem kann durch die paradoxe Wirkung von Indomethacin durch die Konstriktion des Ductus in utero eine pulmonale Hypertonie und Herzversagen hervorgerufen werden, was den respiratorischen und metabolischen Zustand des Neugeborenen verschlechtert [110]. Andererseits kann durch die Persistenz des Ductus postnatal ein RDS und BPD entstehen [111].

Interessanterweise fanden wir unter den Kindern der Indomethacin-Gruppe einen Trend zu mehr Lungenerkrankungen, wie BPD und RDS, obwohl bei uns 97,5% der Frauen aus der Indomethacin-Gruppe eine antenatale RDS-Prophylaxe erhalten hatten (in der Kontrollgruppe 87,8%). Um eine vollständige Lungenreifebehandlung mit Betamethason durchführen zu können, wird eine Schwangerschaftsverlängerung von mindestens 48 Stunden benötigt. Eine vollständig durchgeführte RDS-Prophylaxe reduziert das Auftreten eines RDS bei Frühgeborenen [7]. In den anderen genannten Studien, die einen Zusammenhang zwischen RDS bzw. BPD und einer antenatalen Indomethacin-Exposition beschrieben, war eine RDS-Prophylaxe sehr unterschiedlich durchgeführt worden: Bei ERONEN et al. [58] war der Anteil an Frauen mit durchgeführter RDS-Prophylaxe in beiden Gruppen extrem niedrig. Nur bei 8% der Frauen mit Indomethacin-Gabe und bei 13% der Kontrollgruppe mit Nylidrin war Betamethason appliziert worden. Dies könnte also vielleicht die erhöhte Rate an Lungenerkrankungen erklären. Dagegen erhielten bei PANTER et al. [44] jeweils ca. 80% der Frauen aus beiden Gruppen eine RDS-Prophylaxe und bei VAN OVERMEIRE et al. [71] sogar 84% in der Gruppe mit Indomethacin gegenüber 68% in der Kontrollgruppe. Doch während bei PANTER nur sehr kleine Fallzahlen untersucht wurden, was den Aussagewert dementsprechend minderte, räumten VAN OVERMEIRE et al. ein, dass bei einer großen Anzahl an Frauen in ihrem Kollektiv kein vollständiger Zyklus einer RDS-Prophylaxe verabreicht worden war. Ein Teil der Frauen hatte entbunden, bevor eine komplette Lungenreifebehandlung durchgeführt werden konnte. Bei den anderen bestand der Verdacht auf eine Infektion, so dass man auf die Gabe von Betamethason verzichtete.

Einige andere Arbeiten dagegen fanden keinerlei Zusammenhang zwischen einer antenatalen Indomethacin-Exposition und dem Auftreten eines RDS bzw. einer BPD [45,68-70,72]. GARDNER et al. [43] untersuchten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie ebenfalls das Vorkommen pulmonaler Erkrankungen unter den Neugeborenen und konnten sogar signifikant weniger Fälle von RDS unter den Kindern mit Indomethacin-Exposition ausmachen (48% vs. 77%;  $p=0,001$ ), unabhängig davon, in welchem Abstand zur letzten Indomethacin-Dosis die Kinder zur Welt kamen.

#### **5.3.4.2.5 Persistierender Ductus arteriosus (PDA)**

Unsere pränatal Indomethacin-exponierten Kinder zeigten signifikant häufiger einen PDA als Kinder der Kontrollgruppe (46,4% vs. 28,4%;  $p= 0,010$ ) und Kinder mit PDA, die antenatal Indomethacin exponiert waren, benötigten tendenziell häufiger eine Operation zum Verschluss des Ductus als Kinder der Kontrollgruppe (42,3% vs. 22,5%;  $p= 0,087$ ). Das Auftreten eines PDA war dabei von der Dauer der Indomethacin-Gabe (<48 bzw. >48 Stunden) unabhängig, schien aber tendenziell mit einem geringen Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Dosis und der Geburt assoziiert zu sein. Allerdings war die Inzidenz eines PDA bei Kindern mit niedrigerem Geburtsgewicht ( $p= 0,003$ ) und bei geringer Tragzeit bei Geburt ( $p= 0,000$ ) signifikant erhöht, so dass der Einfluss der Indomethacin-Exposition relativiert werden muss. Denn bei Kindern aus der Indomethacin-Gruppe waren ebenfalls das Geburtsgewicht und die Tragzeit signifikant niedriger.

Eine Konstriktion des Ductus arteriosus ist die am häufigsten beobachtete Auswirkung von einer in utero Exposition gegenüber Indomethacin [65,69]. Während der fetalen Entwicklung im Mutterleib wird der Ductus durch Prostacyclin und Prostaglandin E<sub>2</sub> offen gehalten [57]. Da ante- als auch postnatal eingesetztes Indomethacin die Synthese der Prostaglandine hemmt, kann es sowohl in utero als auch nach der Geburt jederzeit zu einem Verschluss des Ductus arteriosus kommen [48]. Wenn Feten während der Schwangerschaft einer Tokolyse mit Indomethacin ausgesetzt sind, entwickeln zwischen 60 und 80 Prozent unabhängig vom Gestationsalter noch im Mutterleib eine Konstriktion des Ductus arteriosus, oftmals in Kombination mit einer pulmonalen Hypertonie und einer tricuspidalen Regurgitation [48,55,69]. Eine Konstriktion des Ductus kann zu jeder Zeit während der Schwangerschaft auftreten, jedoch steigt die Häufigkeit dieser Reaktion auf einen antenatalen Kontakt mit Indomethacin mit fortgeschrittenem Gestationsalter, besonders >32 SSW, an [57,79,80]. Eine Konstriktion des Ductus ist jedoch normalerweise innerhalb 24 Stunden nach Absetzen von Indomethacin vollständig reversibel [36,55,69]. Studien behaupten, dass es nach einer solchen anfänglichen Konstriktion zu einem ischämischen Schaden der inneren Muskelwand des Ductus kommen kann, wodurch die Fähigkeit des Ductus zur erneuten Konstriktion unter dem Einfluss von Sauerstoff oder Indomethacin begrenzt wird und somit ein PDA entstehen kann [48].

Normalerweise ist Indomethacin ein effektives Mittel zur Behandlung eines offenen Ductus arteriosus, doch Kinder mit einer antenatalen Indomethacin-Exposition scheinen gegenüber einer postnatalen Indomethacin-Therapie resistent zu sein und benötigen häufiger eine chirurgische Behandlung des PDA [55,58,65,69,119]. NORTON et al. [69] berichteten, dass eine antenatale Indomethacin-Exposition einen unabhängigen Risikofaktor für einen PDA darstellte, der bei Kindern <30 Wochen einer chirurgischen Ligatur bedurfte. Dieses erhöhte

## 5. Diskussion

Risiko war unabhängig von der Dosis und von dem Abstand zwischen der letzten Dosis und der Geburt. SOUTER et al. [55] berichteten, dass ein PDA häufiger bei Kindern auftrat, die Indomethacin innerhalb der letzten 48 Stunden vor der Geburt ausgesetzt waren und dass Kinder mit PDA schlechter auf eine postnatale Indomethacin-Behandlung des PDA ansprachen. Ähnlich vermuteten HAMMERMANN et al. [65], dass eine pränatale Indomethacin-Gabe sowohl die Inzidenz als auch den klinischen Schweregrad eines PDA erhöht, was durch einen gesteigerten Bedarf an einer postnatalen Indomethacin-Behandlung bzw. einer chirurgischen Intervention bestätigt wurde. In einer randomisiert kontrollierten Studie über den Einsatz von Indomethacin gegenüber  $\beta$ -Mimetika zur Tokolyse fanden ERONEN et al. [58] heraus, dass die Anzahl derjenigen Kinder, die nach der Geburt eine Therapie mit Indomethacin zum Verschluss des PDA benötigten, in beiden Gruppen gleich groß war, dass aber Kinder der Indomethacin-Gruppe häufiger zusätzlich einer Verschluss-Op des persistierenden Ductus bedurften. SUAREZ et al. [110] schließlich untersuchten alle Fälle von PDA mit einem Gestationsalter <32 Wochen, die in einem Zeitraum von 1996-2001 aufgetreten waren. Der Bedarf nach einem operativen Verschluss des PDA schien bei einer in utero Exposition gegenüber Indomethacin deutlich erhöht zu sein, insbesondere wenn diese über 72 Stunden angehalten hatte.

Im Gegensatz dazu konnten jedoch drei retrospektive Kohorten-Studien keine Assoziation zwischen einer in utero Exposition gegenüber Indomethacin und einem PDA aufzeigen [43,45,68]. Zwar hatten ERONEN et al. [58] beschrieben, dass ein PDA bei Kindern mit antenataler Indomethacin-Exposition häufiger operativ behandelt werden musste, da bei diesen Kindern eine postnatale Therapie mit Indomethacin schlechter anzusprechen schien. Allerdings kamen sie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Anzahl der PDA-Fälle in der Indomethacin- und der Kontrollgruppe gleich war. BAERTS et al. [112] untersuchten in einer retrospektiven Studie 159 Kinder, von denen 76 einer Tokolyse mit Indomethacin ausgesetzt waren. Indomethacin war additiv zu Fenoterol verabreicht worden. BAERTS et al. dokumentierten dabei sogar eine erniedrigte Inzidenz eines PDA nach antenataler Exposition gegenüber Indomethacin (25% vs. 42%;  $p=0,03$ ).

Eine Studie von CORDERO et al. [73] verglich retrospektiv extrem unreife Kinder hinsichtlich der Indomethacin-Exposition während der Schwangerschaft. Kinder, die antenatal einer Tokolyse mit Indomethacin ausgesetzt waren, entwickelten weder häufiger einen PDA noch zeigten sie ein verändertes Ansprechen des PDA auf eine postnatale Therapie mit Indomethacin. Die Tatsache, dass sich in dieser Studie die Kinder der Indomethacin-Gruppe in ihrem Gestationsalter (<28+0 SSW) und ihrem Geburtsgewicht (<1000g) nicht von den Kindern der Kontrollgruppe unterschieden, bestätigt erneut unsere Vermutung, dass das Gestationsalter und das Geburtsgewicht mindestens soviel Bedeutung für das neonatale Outcome darstellen, wie die antenatale Exposition gegenüber Indomethacin.



### **5.3.4.3 Antenatale Indomethacin-Exposition und neonatales Outcome – abschließende Bewertung unserer Ergebnisse im Literaturkontext**

Wir konnten zeigen, dass Schwangere, welche Indomethacin zur Wehenhemmung erhalten hatten, zu einem besonderen Risikokollektiv gehörten, welches gekennzeichnet war durch ein sehr niedriges Schwangerschaftsalter bei Aufnahme und Geburt, einen weiter fortgeschrittenen Muttermundsbefund bei Aufnahme, mehr vorzeitige Blasensprünge, höhere Entzündungszeichen bei der Mutter und mehr pathogene Keime im Vaginalabstrich. Die Inzidenz neonataler Komplikationen war bis auf die Mortalität und die Sepsis bei den antenatal Indomethacin exponierten Kindern signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bis auf die NEC zeigten aber auch alle neonatalen Komplikationen einen direkten Bezug zum Schwangerschaftsalter und dem Gewicht bei Geburt, so dass der Einfluss der antenatalen Indomethacin-Exposition auf die Entstehung dieser Krankheitsbilder relativiert werden muss.

So fanden GARDNER et al. [43] keinen Zusammenhang zwischen Indomethacin und den neonatalen Komplikationen, wie NEC, IVH, PDA, Sepsis oder der Mortalität, bei Kindern, die mit 24-31 Wochen zur Welt kamen. Dabei hatten die Daten der Kinder hinsichtlich des Gestationsalters ein Matching unterlaufen, so dass dessen Einfluss besser kontrolliert werden konnte. Auch CORDERO et al. [73] untersuchten Kinder, die hinsichtlich des Gestationsalters bei Geburt und des Geburtsgewichtes gleich waren, und fanden weder Unterschiede in der Inzidenz von NEC, schwerer IVH, PDA noch in der neonatalen Sterblichkeit, egal ob antenatal Indomethacin gegeben worden war oder nicht. Wenn Indomethacin also als second-line-Tokolytikum eingesetzt wurde, dann war es weniger die Exposition gegenüber Indomethacin, sondern vielmehr die exponierte Population, die zu einer scheinbaren Assoziation zwischen Indomethacin und dem neonatalen Outcome führte. Die Studie von SUAREZ et al. [74] demonstrierte diesen Confounder-Effekt. Falls in der Analyse dieser Studie das Gestationsalter mitberücksichtigt wurde, dann bestand keine signifikante Assoziation zwischen Indomethacin und einer IVH. Wurde jedoch das Gestationsalter in den Berechnungen nicht miteinbezogen, dann entstand der Eindruck eines signifikanten Zusammenhanges zwischen einer Kombinationstokolyse mit Indomethacin und der Inzidenz einer IVH.

GERSON et al. [64] untersuchten die Auswirkungen einer Langzeit-Tokolyse mit Indomethacin, das additiv zu einer schon begonnenen Tokolyse mit Magnesiumsulfat oder Ritodrin über durchschnittlich 43,9 Tage lang verabreicht wurde. Auch in dieser Studie war das mittlere Gestationsalter der Indomethacin-exponierten Kinder wesentlich niedriger als das der Kontroll-Kinder. Wenn aber die exponierten Kinder mit Kindern der Kontrollgruppe desselben Gestationsalters verglichen wurden, dann war die Inzidenz der neonatalen Komplikationen (RDS, BPD, PDA, IVH und Mortalität) in beiden Gruppen exakt gleich.

## 5. Diskussion

Sowohl eine Cochrane Review Studie [115] als auch eine systematische Meta-Analyse [116] blieben den Beweis für einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Indomethacin und dem vermehrten Auftreten unerwünschter neonataler Komplikationen schuldig. In einer der neuesten Meta-Analysen evaluierten AMIN et al. [11] zusätzlich mögliche Störfaktoren wie das Gestationsalter, eine durchgeführte RDS-Prophylaxe, den Einsatz von Indomethacin als „first-line-Tokolytikum“ und den Abstand zwischen der letzten Dosis und der Geburt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Indomethacin-Exposition innerhalb von 72 Stunden vor der Geburt mit einer erhöhten Inzidenz von NEC assoziiert ist, nicht aber mit dem Auftreten von IVH, PDA, RDS, BPD noch der neonatalen Mortalität zusammenhängt.

Mit als Erste untersuchten DOYLE et al. [63] das neonatale Outcome nach einer „first-line-Tokolyse“ mit Indomethacin. Kinder, die Indomethacin ausgesetzt waren, kamen ebenfalls mit einem niedrigeren Geburtsgewicht und einem geringeren Gestationsalter zur Welt. Eine univariate Analyse der Daten ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer NEC, IVH, eines PDA und der Mortalität. Eine nachfolgend durchgeführte logistische Regressionsanalyse, die das Geburtsgewicht und das Gestationsalter kontrollierte, relativierte jedoch den Zusammenhang zwischen Indomethacin und NEC, PDA bzw. der Mortalität, bestätigte allerdings die signifikant höhere Inzidenz einer IVH unter Indomethacin-exponierten Kindern. BIVINS et al. [49] beschrieben in einer randomisiert kontrollierten Studie, in der eine Gruppe gegenüber Indomethacin und eine zweite Gruppe gegenüber Terbutalin als Langzeit-Tokolytikum exponiert war, keinen Unterschied hinsichtlich der neonatalen Morbidität zwischen diesen beiden Gruppen; Fälle von NEC oder IVH traten gar nicht auf. Solche Erkrankungen seien laut BIVINS gewöhnlich bei sehr unreifen Neugeborenen zu finden und im Gegensatz zu anderen Studien betrug das mittlere Gestationsalter bei Geburt in dieser Studie 36 Wochen. Damit lag es eindeutig höher als in anderen Studien, die für Indomethacin-exponierte Kinder ein schlechteres Outcome ermittelten.

In diesem Kontext beschrieben MACONES et al. [27] den Terminus „Confounding by indication“. Dieser umschreibt eine Situation, in der die Indikation zur Exposition einen Risikofaktor für das Auftreten einer Erkrankung darstellt, selbst aber nicht im kausalen Zusammenhang auftritt. In unserem Fall entspricht Indomethacin der Exposition, die Indikation ist die drohende Frühgeburt, die auf andere Tokolytika nicht anspricht, und die Erkrankung ist die neonatale Morbidität/Mortalität. Indomethacin wurde in den meisten anderen Studien, wie auch bei uns, als second-line-Tokolytikum appliziert, wenn die Tokolytika der ersten Wahl keine ausreichende Wehenhemmung erzielen konnten. Da aber das Versagen der first-line eingesetzten Tokolytika in einer therapieresistenten Situation, z.B. infolge einer latenten intrauterinen Infektion, schon an sich ein erhöhtes Risiko für das

## 5. Diskussion

neonatale Outcome bedeutet, kann fälschlicherweise der Eindruck eines Zusammenhanges zwischen Indomethacin und dem Auftreten neonataler Komplikationen hervorgerufen werden. Nach MACONES et al. sollte deshalb prinzipiell die Frage gestellt werden, ob Schwangerschaften mit Versagen der first-line-Tokolyse (unabhängig davon, ob Indomethacin zusätzlich eingesetzt wurde oder nicht) nicht von vornherein ein höheres Risiko für neonatalen Komplikationen bergen, als solche mit Ansprechen auf die Tokolytika der 1. Wahl. Daraus könnte gefolgert werden, dass eine Exposition gegenüber Indomethacin eigentlich nur einen Hinweis auf einen sehr schweren Fall einer drohenden Frühgeburt darstellt. Dies führt aber dazu, dass Indomethacin meist nur in den schwersten Fällen zum Einsatz kommt. Und gerade hierin sehen die Autoren dieser Studie das entscheidende Problem, da dieser Zustand „Confounding by indication“ so nicht wirklich kontrolliert oder statistisch korrigiert werden kann.

Die Tatsache, dass die Umstände, die den Einsatz von Indomethacin notwendig machen, selbst einen Risikofaktor darstellen könnten, lässt die Aussagen verschiedener Studien, die gegen einen Einsatz von Indomethacin sprechen, hinterfragen.

Gerade weil die einzelnen Studien in ihren Ergebnissen widersprüchlich sind und neonatale Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen sind, wird Indomethacin hierzulande in den Leitlinien nicht zur Tokolyse als Tokolytikum der 1.Wahl empfohlen. Wenn allerdings in einem niedrigen Gestationsalter eine Frühgeburt nicht durch andere Medikamente aufgehalten werden kann, bleiben nur noch nichtsteroidale Antiphlogistika zur Wehenhemmung. ZUCKERMAN et al. und NIEBYL et al. konnten in prospektiven Studien zeigen, dass Indomethacin in der Lage ist, die Schwangerschaft um 48 Stunden zu verlängern [30,37]. In unserer Studie war in 80% der Fälle eine Schwangerschaftsverlängerung von mehr als 7 Tagen in der Hochrisikogruppe durch Indomethacin zu erreichen, im Durchschnitt um rund 20 Tage. Ein solcher Aufschub kann nicht nur die Durchführung einer vollständigen RDS-Prophylaxe ermöglichen, sondern auch die neonatale Mortalität und Morbidität senken. Zur Verminderung dieser durch die Unreife bedingten Komplikationen müssen eventuell mögliche Komplikationen aufgrund der antenatalen Indomethacin-Applikation in Kauf genommen werden. MACONES und ROBINSON [117] beschäftigten sich mittels einer Analyse der Komplikationsraten und eines Entscheidungsmodells mit dieser Frage. Ihre Analyse unterstützt das Ergebnis, dass der Einsatz von Indomethacin bei drohender Frühgeburt im Vergleich zu keiner Tokolyse eine Prolongation der Schwangerschaft erreicht. Dadurch wird zumindest die Applikation eines vollständigen Zyklus Betamethason (d.h. zweimal 12 mg Celestan i.m. im Abstand von 24h) zur Lungenreifebehandlung ermöglicht, was alleine schon die Rate an neonatalen Komplikationen senkt.

## 5. Diskussion

In einer im März 2009 veröffentlichten Studie untersuchten HAAS et al. [118] in einer Meta-Analyse die Wirkungen und Nebenwirkungen verschiedener Tokolytika. Dafür analysierten sie 59 randomisiert kontrollierte Studien, die sich mit dem Thema „Tokolyse bei drohender Frühgeburt“ befassten. Ziel der Studie war es, das optimale „first-line-Tokolytikum“ zu ermitteln. Alle derzeit zur Verfügung stehenden Tokolytika waren einem Placebo bzw. gar keiner Tokolyse darin überlegen, die Schwangerschaft sowohl um 48 Stunden als auch um 7 Tage zu verlängern. Weiter konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich maternaler Nebenwirkungen, der Inzidenz eines RDS und der neonatalen Mortalität festgestellt werden. Das Entscheidungsmodell zeigte, dass Prostaglandin-Synthesehemmer allen anderen Medikamenten überlegen waren und die beste Kombination aus Verträglichkeit und Schwangerschaftsverlängerung boten. Laut den Autoren sollte über einen Einsatz der Prostaglandin-Synthesehemmer vor 32 SSW als optimale „first-line-Tokolytika“ nachgedacht werden. Allerdings wurden hinsichtlich des neonatalen Outcomes lediglich die RDS-Inzidenz und die Mortalität untersucht und andere neonatale Komplikationen ausgespart. Deshalb sind weitere klinische Studien zu den Auswirkungen des pränatalen Einsatzes von Indomethacin auf das neonatale Outcome dringend geboten. Diese sollten durch experimentelle Untersuchungen zur immunmodulatorischen Potenz der Prostaglandin-Synthesehemmer im Fall einer intrauterinen Infektion/ Inflammation ergänzt werden, welche die Hauptursache für therapieresistente Frühgeburtsbestrebungen darstellt und neben der kindlichen Unreife eine bedeutende Rolle für neonatale Komplikationen spielt.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Studie, in der alle Fälle von Schwangerschaften mit Frühgeburtsbestrebungen und einer Aufnahme <28+0 SSW in die St. Hedwigs-Klinik innerhalb des Zeitraumes von 2000-2007 erfasst wurden. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wiesen hinsichtlich der Schwangerschaftsparameter (wie Alter der Mutter, Muttermundstatus bei Aufnahme, Gravidität und Parität, Entbindungsmodus und Mehrlingsanzahl) keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Indomethacin-Exposition auf. Indomethacin wurde vor allem bei solchen Frauen additiv eingesetzt, bei denen die Standardtokolyse erfolglos geblieben war. Diese Frauen stellten ein besonderes Risikokollektiv aufgrund einer signifikant niedrigeren Tragzeit bei Aufnahme, einem signifikant niedrigeren Tragzeitalter bei Entbindung, einem höheren Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprunges, einem häufigeren Einsatz einer Antibiose sowie höheren mütterlichen CRP-Werten dar. In der univariaten Analyse der Kinder-Daten zeigten eine durchgeführte RDS-Prophylaxe, ein höheres Tragzeitalter bei Geburt sowie ein höheres Geburtsgewicht ebenso eine positive Auswirkung auf die Morbiditäts- als auch die Mortalitätsrate. Durch diese Ergebnisse relativierte sich eine vermeintliche Assoziation einer antenatalen Indomethacin-Exposition mit einer signifikant höheren Inzidenz von NEC, IVH (insbesondere Grad III-IV), RDS, BPD und PDA unter den Neugeborenen. Zudem schien die Dauer der Indomethacin-Gabe keinen Einfluss auf die Morbiditäts-/Mortalitätsraten zu haben. Das retrospektive Format unserer Kohorten-Studie war anfällig für Störgrößen. In der Gruppe mit Indomethacin-Exposition lag ein größeres Gesamtrisiko für eine Frühgeburt und die damit assoziierten neonatalen Komplikationen vor. Daher vermuten wir, dass wohl eher zufällige Effekte bei der Auswahl des Datenkollektivs, insbesondere die Tragzeit, und damit die besondere Indikationsstellung für den Einsatz von Indomethacin den eigentlich entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten fetaler/neonataler Komplikationen darstellten, als dass die Applikation von Indomethacin selbst das Outcome der Kinder negativ beeinflusst hätte. Da der Einfluss, den die Indikation auf die Ergebnisse nahm, nur schwer kontrolliert werden konnte, sollten die höhere Morbiditätsrate in unserem Indomethacin-exponierten Kollektiv also unter Berücksichtigung der Umstände bewertet und kann nicht dem alleinigen Einfluss von Indomethacin zugeschrieben werden. Für eine genauere, statistisch haltbare Aussage müsste jedoch ein deutlich größeres Datenkollektiv zur Verminderung des Einflusses der genannten Störgrößen untersucht werden. In Anbetracht nicht sicher nachgewiesener fetaler/neonataler Nebenwirkungen steht die durch Indomethacin erreichbare Schwangerschaftsprolongation bei sehr frühen Frühgeburtsbestrebungen mit ihrem positiven Effekt auf die neonatale Mortalität und Morbidität deutlich im Vordergrund.

## Literaturverzeichnis

- [1] Keirse MJ. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2):618-628.
- [2] Rath W, Bartz C. Medikamentöse Wehenhemmung - aktueller Stand  
Tocolysis in Preterm Labour - Current Status. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2005; 65(6).
- [3] Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ *et al.* The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5):1035-1040.
- [4] Rath W, Dudenhausen JW. Alte und neue Tokolytika - eine aktuelle Diskussion um Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten  
Old and New Tocolytic Agents - a Current Discussion on Benefit, Side-Effects and Costs. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2003; 65(2):119-123.
- [5] Helmer H, Schleußner E, Husslein P. Kosten- und Nutzen- Relation der tokolytischen Therapie unter DRG- Gesichtspunkten. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2004; 64(4):429-432.
- [6] Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* 2003; 110 Suppl 20:103-106.
- [7] de Veciana M, Porto M, Major CA, Barke JI. Tocolysis in advanced preterm labor: impact on neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1995; 12(4):294-298.
- [8] Keirse MJ. The history of tocolysis. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20:94-97.
- [9] Rodts-Palenik S, Morrison JC. Tocolysis: an update for the practitioner. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(5 Suppl 2):S9-34.
- [10] Doggrell SA. Recent pharmacological advances in the treatment of preterm membrane rupture, labour and delivery. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(9):1917-1928.
- [11] Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):486-10.
- [12] Beinder E., Dudenhausen, Feige, Hackelöer, Hecher, Rath *et al.* Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. AWMF-Leitlinienregister Nr.015/025. 2008. AWMF online - Leitlinien Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).  
Ref Type: Report
- [13] Katz VL, Farmer RM. Controversies in tocolytic therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(4):802-819.
- [14] Giles W, Bisits A. Preterm labour. The present and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21(5):857-868.

- [15] Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(1):97-102.
- [16] Stika CS, Gross GA, Leguizamón G, Gerber S, Levy R, Mathur A *et al.* A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3):653-660.
- [17] Kurki T, Viinikka L, Ylikorkala O. Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in threatened preterm labor: effect of indomethacin and nylidrin. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1):150-154.
- [18] Romero R, Mazar M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD *et al.* Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988; 12(4):262-279.
- [19] Lee PR, Kim SR, Jung BK, Kim KR, Chung JY, Won HS *et al.* Therapeutic effect of cyclo-oxygenase inhibitors with different isoform selectivity in lipopolysaccharide-induced preterm birth in mice. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):261-266.
- [20] Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6):1660-1667.
- [21] Molnar M, Romero R, Hertelendy F. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate arachidonic acid release and phospholipid metabolism in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):825-829.
- [22] Martius J, Roos T. The role of urogenital tract infections in the etiology of preterm birth: a review. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258(1):1-19.
- [23] Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(5):731-744.
- [24] Mohan AR, Loudon JA, Bennett PR. Molecular and biochemical mechanisms of preterm labour. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(6):437-444.
- [25] Olson DM, Ammann C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci* 2007; 12:1329-1343.
- [26] Pryde PG, Janeczek S, Mittendorf R. Risk-benefit effects of tocolytic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(6):639-654.
- [27] Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3):264-272.
- [28] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1500-1507.
- [29] Fuchs AR, Romero R, Keefe D, Parra M, Oyarzun E, Behnke E. Oxytocin secretion and human parturition: pulse frequency and duration increase during spontaneous labor in women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Pt 1):1515-1523.
- [30] Zuckermann H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labour by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44(6):787-792.

- [31] Krishna R, Riggs KW, Kwan E, Wong H, Szeitz A, Walker MP *et al.* Clearance and disposition of indometacin in chronically instrumented fetal lambs following a 3-day continuous intravenous infusion. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(6):801-808.
- [32] Dudley DK, Hardie MJ. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(2):181-184.
- [33] Lampela ES, Nuutinen LH, Ala-Kokko TI, Parikka RM, Laitinen RS, Jouppila PI *et al.* Placental transfer of sulindac, sulindac sulfide, and indomethacin in a human placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1 Pt 1):174-180.
- [34] Moise KJ, Jr., Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ, Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2):549-554.
- [35] Landen CN, Jr., Zhang P, Young RC. Differing mechanisms of inhibition of calcium increases in human uterine myocytes by indomethacin and nimesulide. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6):1100-1103.
- [36] Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. *Semin Perinatol* 2001; 25(4):256-262.
- [37] Niebyl JR, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JC *et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(8):1014-1019.
- [38] Fortson W, Beharry KD, Nageotte S, Sills JH, Stavitsky Y, Asrat T *et al.* Vaginal versus oral indomethacin in a rabbit model for non-infection-mediated preterm birth: an alternate tocolytic approach. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4):1058-1064.
- [39] Van den Veyver I, Moise KJ, Jr. Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48(7):493-502.
- [40] Nishikubo T, Takahashi Y, Nakagawa Y, Kawaguchi C, Nakajima M, Ichijo M *et al.* Renal impairment in very low birthweight infants following antenatal indomethacin administration. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36(2):202-206.
- [41] Morales WJ, Smith SG, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 74(4):567-572.
- [42] Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, Samimi SS, Ludmir J. Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(3):782-785.
- [43] Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 1996; 41(12):903-906.
- [44] Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(5):467-473.
- [45] Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1083-1086.



- [46] Hill WC. Risks and complications of tocolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(4):725-745.
- [47] Lunt CC, Satin AJ, Barth WH, Jr., Hankins GD. The effect of indomethacin tocolysis on maternal coagulation status. *Obstet Gynecol* 1994; 84(5):820-822.
- [48] Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N *et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319(6):327-331.
- [49] Bivins HA, Jr., Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):1065-1070.
- [50] Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5):1443-1445.
- [51] Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(4):981-986.
- [52] Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29(6):569-574.
- [53] Peskar BM. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs. *Biochim Biophys Acta* 1977; 487(2):307-314.
- [54] Wallace JL, Cohen MM. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins. *Am J Physiol* 1984; 247(2 Pt 1):G127-G132.
- [55] Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38(1):11-16.
- [56] Friedman Z, Whitman V, Maisels MJ, Berman W, Jr., Marks KH, Vesell ES. Indomethacin disposition and indomethacin-induced platelet dysfunction in premature infants. *J Clin Pharmacol* 1978; 18(5-6):272-279.
- [57] Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1350-1353.
- [58] Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1):782-788.
- [59] Doblinger A, Deml L, Reuschel E, Seelbach-Göbel B: Immunomodulatory effect of indomethacin on cytokine production of fetal mononuclear cells stimulated by LPS. *Acta Paediatrica*, Volume 98, October 2009, Supplement 460.
- [60] Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 3.Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2005.

- [61] Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92(4):529-534.
- [62] Parilla BV, Tamura RK, Cohen LS, Clark E. Lack of effect of antenatal indomethacin on fetal cerebral blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(6):1166-1169.
- [63] Doyle NM, Gardner MO, Wells L, Qualls C, Papile LA. Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol* 2005; 25(5):336-340.
- [64] Gerson A, Abbasi S, Johnson A, Kalchbrenner M, Ashmead G, Bolognese R. Safety and efficacy of long-term tocolysis with indomethacin. *Am J Perinatol* 1990; 7(1):71-74.
- [65] Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics* 1998; 102(5):E56.
- [66] Iannucci TA, Besinger RE, Fisher SG, Gianopoulos JG, Tomich PG. Effect of dual tocolysis on the incidence of severe intraventricular hemorrhage among extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1):1043-1046.
- [67] Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(1 Pt 1):102-106.
- [68] Niebyl JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(4):747-749.
- [69] Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329(22):1602-1607.
- [70] Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159(3):153-155.
- [71] Van Overmeire B, Sloatmaekers V, De Loo J, Buytaert P, Hagendorens M, Sys SU *et al.* The addition of indomethacin to betamimetics for tocolysis: any benefit for the neonate? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77(1):41-45.
- [72] Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O *et al.* Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1):F13-F17.
- [73] Cordero L, Nankervis CA, Gardner D, Giannone PJ. The effects of indomethacin tocolysis on the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27(1):22-27.
- [74] Suarez RD, Grobman WA, Parilla BV. Indomethacin tocolysis and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2001; 97(6):921-925.
- [75] Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1):322-335.

- [76] Momma K, Takao A. Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. *Pediatr Res* 1989; 25(1):69-75.
- [77] Brezinka C, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW. The fetal ductus arteriosus, a review. *Zentralbl Gynakol* 1993; 115(10):423-432.
- [78] Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4 Pt 1):873-879.
- [79] Tarcan A, Gurakan B, Yildirim S, Ozkiraz S, Bilezikci B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med* 2004; 32(1):98-99.
- [80] Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2):256-259.
- [81] Katz Z, Lancet M, Yemini M, Mogilner BM, Feigl A, Ben Hur H. Treatment of premature labor contractions with combined ritodrine and indomethacin. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21(4):337-342.
- [82] Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79(1):75-80.
- [83] Minkoff H. Prematurity: infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983; 62(2):137-144.
- [84] Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W *et al.* Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(8):965-972.
- [85] McGregor JA, French JI, Seo K. Premature Rupture of Membranes and Bacterial Vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:463-466.
- [86] Gibbs RS, Eschenbach DA. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2):375-380.
- [87] Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M *et al.* Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):764-774.
- [88] Norman K, Pattinson RC, de Souza J, de Jong P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(5):404-408.
- [89] Svare J, Langhoff-Roos J, Andersen LF, Kryger-Baggesen N, Borch-Christensen H, Heisterberg L *et al.* Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(8):892-897.
- [90] Kirschbaum T. Antibiotics in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4):1239-1246.

- [91] Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008; 22(3):187-190.
- [92] Graham JM, Oshiro BT, Blanco JD, Magee KP. Uterine contractions after antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2):577-580.
- [93] Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med* 1987; 32(7):527-530.
- [94] Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4):500-506.
- [95] Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL. The association of subclinical infection with preterm labor: the role of C-reactive protein. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153(6):642-645.
- [96] Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O *et al.* The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):652-683.
- [97] Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1):194-202.
- [98] Merrill JD, Clyman RI, Norton ME. Indomethacin as a tocolytic agent: the controversy continues. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1):734-736.
- [99] Vanhaesebrouck P, Thiery M, Leroy JG, Govaert P, de Praeter C, Coppens M *et al.* Oligohydramnios, renal insufficiency, and ileal perforation in preterm infants after intrauterine exposure to indomethacin. *J Pediatr* 1988; 113(4):738-743.
- [100] Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, Thomas HA, Dooley SL. Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1):120-123.
- [101] Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3):795-800.
- [102] Wurtzel D. Prenatal administration of indomethacin as a tocolytic agent: effect on neonatal renal function. *Obstet Gynecol* 1990; 76(4):689-692.
- [103] Bandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN, Pacheco I, Ferrer PL, Flynn J *et al.* Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988; 82(4):533-542.
- [104] Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Kleinman CS, Taylor KJ, Scott DT *et al.* Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1988; 112(6):948-955.
- [105] Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W *et al.* Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93(4):543-550.
- [106] Yanowitz TD, Yao AC, Werner JC, Pettigrew KD, Oh W, Stonestreet BS. Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132(1):28-34.

- [107] Van Bel F, Van de BM, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29(5):601-614.
- [108] Herget J, Hampf V, Povysilova V, Slavik Z. Long-term effects of prenatal indomethacin administration on the pulmonary circulation in rats. *Eur Respir J* 1995; 8(2):209-215.
- [109] Acarregui MJ, Snyder JM, Mitchell MD, Mendelson CR. Prostaglandins regulate surfactant protein A (SP-A) gene expression in human fetal lung in vitro. *Endocrinology* 1990; 127(3):1105-1113.
- [110] Suarez VR, Thompson LL, Jain V, Olson GL, Hankins GD, Belfort MA *et al*. The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(4):886-888.
- [111] Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003; 143(2):203-207.
- [112] Baerts W, Fetter WP, Hop WC, Wallenburg HC, Spritzer R, Sauer PJ. Cerebral lesions in preterm infants after tocolytic indomethacin. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(10):910-918.
- [113] Friedman S, Flidel-Rimon O, Steinberg M, Shinwell ES. Indomethacin tocolysis and white matter injury in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(2):87-91.
- [114] Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL *et al*. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(6 Pt 1):1629-1641.
- [115] King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
- [116] Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):173-179.
- [117] Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4):819-824.
- [118] Haas DMMM, Imperiale TFM, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TWD, Golichowski AMMP. Tokolytic Therapie A Meta- Analysis and Decision Analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113(3):585-594.

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## Abbildungen

<b>Kapitel</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1-1	Mögliche Ausbreitungswege ascendierender intrauteriner Infektionen und Einfluss auf die (Früh-) Geburtsinduktion [28]	2
1-2	Pathogenese von Infektion und Frühgeburt abgeändert nach Martius [22]	8
1-3	Ätiologische Entstehungsmechanismen der Frühgeburt [9]	11
4.1-1	Allgemeine Beschreibung des Gesamtkollektivs der Mütter (N=138)	22
4.1-2	Gravidität und Parität (N= 138)	23
4.1-3	Muttermundweite bei Aufnahme (N= 138)	26
4.1-4	Mittelwertvergleich der Tragzeit bei Geburt bezogen auf den höchsten und letzten CRP-Wert im Gesamtkollektiv der Frauen (N= 138)	33
4.1-5	Mittelwertvergleich der CRP- und Leukozyten-Werte bezogen auf den Abstand zwischen der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 40)	35
4.1-6	Mittlere Tragzeit bei Indomethacin ja/ nein und vorzeitigem Blasensprung (N= 138)	38
4.1-7	Abstand letzte Indomethacin-Applikation und Geburt im Hinblick auf die Behandlungsdauer (unter Ausschluss der beiden Frauen mit einer Indomethacin-Gabe über 10 Tagen)	42
4.2-1	Allgemeine Beschreibung des Kollektivs der Kinder (N= 197)	44
4.2-2	Mittlere APGAR-Werte mit/ohne Indomethacin-Einfluss bezüglich der Tragzeit (N=138)	47
4.2-3	pH-Wert im Hinblick auf den Geburtsmodus bzw. die Indomethacin-Gabe (N= 197)	49
4.2-4	Morbidität und Mortalität im Gesamtkollektiv der Kinder (N= 197)	50
4.2-5	Morbidität und Mortalität hinsichtlich der Tragzeit bei Aufnahme (N= 197)	55
4.2-6	Morbidität und Mortalität hinsichtlich der Schwangerschaftsprolongation (N= 197)	57
4.2-7	Morbidität und Mortalität hinsichtlich dem Abstand zwischen Aufnahme und Geburt bei Aufnahme unter 26+0 SSW (N= 113)	59
4.2-8	Auftreten von Krankheiten in Abhängigkeit von der Tragzeit bei Geburt (N= 197)	62
4.2-9	Morbidität und Mortalität im Hinblick auf den Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 56)	68
4.2-10	Schweregrad der IVH im Hinblick auf die Indomethacin-Exposition (N= 197)	70

**Tabellen**

<b>Kapitel</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1-1	Übersicht der Charakteristika der gebräuchlichen Tokolytika erstellt nach den Leitlinien der AWMF, 2008 [12]	4
1-2	Kosten und Nutzen der einzelnen Tokolytika erstellt nach den Leitlinien der AWMF, 2008 [12]	6
1-3	Ergebnisse über den Einfluss von Indomethacin auf das kindliche Outcome	16
3-1	Aufstellung der Parameter, die zur Dokumentation der relevanten Patientendaten dienen	20
4.1-1	Mittleres Alter der Mütter	23
4.1-2	Erstgravidität (N= 138)	24
4.1-3	Erstparität (N= 138)	24
4.1-4	Mehrlinge ja/ nein (N= 138)	25
4.1-5	Indomethacin-Gabe bezogen auf den Zeitpunkt der präpartalen Aufnahme (N= 138)	26
4.1-6	Muttermundweite (N= 138)	27
4.1-7	Sectio ja/ nein (N= 137, N= 1 unbekannt)	27
4.1-8	Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprungs (N= 138)	28
4.1-9	Einsatz weiterer Tokolytika ja/ nein (N= 138)	28
4.1-10	Einsatz weiterer Tokolytika (jeweils am längsten eingesetztes Tokolytikum) (N= 138)	29
4.1-11	Antibiose ja/ nein (N= 138)	29
4.1-12	Antibiotika und deren Verteilung (N= 138)	29
4.1-13	Durchführung einer RDS-Prophylaxe (N= 138)	30
4.1-14	Keimnachweis im Gesamtkollektiv (N= 138)	31
4.1-15	Keimnachweis bei vorzeitigem Blasensprung (N=138)	32
4.1-16	Keimvorkommen im Hinblick auf die Tragzeit bei Geburt (N= 137, N= 1 unbekannt)	32
4.1-17	Mittelwert-Vergleich der CRP- und Leukozyten-Werte (N= 138)	34
4.1-18	Mittelwertvergleich von CRP- und Leukozyten-Werten in der Gruppe der Frauen mit Indomethacin-Applikation (N= 40) bezüglich des Abstandes zwischen letzter Gabe und Geburt	34
4.1-19	Abstand zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt (N= 138)	36
4.1-20	Vergleich der Tragzeit zwischen Patientinnen mit/ohne Indomethacin (N= 138)	37
4.1-21	Mittelwertvergleiche der Tragzeit bzw. des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bezogen auf das Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprungs (N= 138)	37
4.1-22	Dauer der Indomethacin-Gabe (N= 40)	39
4.1-23	Einzelfalltabelle der beiden Mütter mit einer Indomethacin-Gabe über 10 Tage	40
4.1-24	Abstand zwischen dem Tag der ersten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 40)	41
4.1-25	Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und Geburt (N= 40)	41
4.1-26	Mittelwertvergleiche der Tragzeit bzw. des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bezogen auf die Indomethacin-Gabe (N= 138)	43

<b>4.2-1</b>	APGAR-Mittelwerte unter dem Einfluss der mütterlichen Indomethacin-Applikation bei vorzeitigem Blasensprung bzw. bezüglich des Abstandes zwischen präpartaler Aufnahme und Geburt, höchstem und letztem mütterlichen CRP-Wert (N=197)	45
<b>4.2-2</b>	Signifikanz-Werte bei APGAR 1, 5 und 10	46
<b>4.2-3</b>	Mittelwerte des Geburtsgewichts, der Nabelarterien-pH- bzw. BE-Werte (N= 197)	47
<b>4.2-4</b>	Signifikanzen für das Geburtsgewicht und die Nabelarterien-pH- bzw. BE-Werte	48
<b>4.2-5</b>	Geburtsgewicht in Bereichen (N= 197)	48
<b>4.2-6</b>	Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Entbindungsmodus (N= 195; N= 2 unbekannt)	51
<b>4.2-7</b>	Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die RDS-Prophylaxe (N= 197)	53
<b>4.2-8</b>	Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Entzündungsparameter der Mütter (N= 197)	54
<b>4.2-9</b>	Signifikanzen für die mütterlichen Entzündungsparameter	55
<b>4.2-10</b>	Morbidität/Mortalität hinsichtlich der Tragzeit bei Aufnahme (N= 197)	56
<b>4.2-11</b>	Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Abstandes Aufnahme bis Geburt (N= 197)	58
<b>4.2-12</b>	Morbidität/Mortalität hinsichtlich des Abstandes zwischen Aufnahme und Geburt bei Aufnahme unter 26+0 SSW (N= 113)	60
<b>4.2-13</b>	Morbidität/Mortalität bezogen auf die Tragzeit bei Geburt (N= 197)	61
<b>4.2-14</b>	Morbidität/Mortalität und das Geburtsgewicht (N= 195; N= 2 >2500g, gesund)	63
<b>4.2-15</b>	Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Indomethacin-Gabe	64
<b>4.2-16</b>	Dauer der mütterlichen Indomethacin-Gabe	65
<b>4.2-17</b>	Einzelfalltabelle der 3 Kinder unter mütterlicher Indomethacin-Applikation >10 d	65
<b>4.2-18</b>	Morbidität/Mortalität im Hinblick auf die Dauer der Indomethacin-Gabe (N= 56)	67
<b>4.2-19</b>	Abstand zwischen dem Tag der letzten Indomethacin-Gabe und der Geburt (N= 56)	68
<b>4.2-20</b>	Morbidität/Mortalität bzgl. des Abstandes Ende Indomethacin und Geburt (N= 56)	69
<b>4.2-21</b>	Postnatale Behandlung der Kinder mit PDA (N= 66) im Hinblick auf die mütterliche Tokolyse mit Indomethacin	71
<b>4.2-22</b>	NEC-Vorkommen im Hinblick auf den ante- bzw. postnatalen Indomethacin-Einsatz	71
<b>5-1</b>	Vergleich verschiedener Studien bezüglich Fallzahlen, Art der Tokolyse und untersuchten Parametern für das neonatale Outcome	74
<b>5-2</b>	Vergleich verschiedener Studien bezüglich Dosierung, Applikationsform und Dauer der Indomethacin-Gabe	76



## Anhang

### Zusammenfassende Darstellung der mütterlichen Daten

**Tabelle Mütter-1:** Daten aller Mütter (N= 138)

Variable	Indomethacin	kein Indomethacin	p- Wert
Anzahl der Mütter	40	98	
Anzahl der Kinder	56	141	
Alter der Mütter *	29,95 ± 3,88	29,97 ± 5,54	0,739
Erstgravida	18/ 40 (45,0%)	39/ 98 (39,8%)	0,573
Erstapara	24/ 40 (60,0%)	51/ 98 (52,0%)	0,394
Mehrlinge	13/ 40 (32,5%)	30/ 98 (30,6%)	0,828
Sectio	23/ 40 (57,5%)	51/ 97 (52,6%)	0,599
Muttermund bei Aufnahme (cm) *	1,73 ± 2,44	1,56 ± 2,45	0,722
Aufnahme < 26+0 SSW	37/ 40 (92,5%)	47/ 98 (48,0%)	0,000
vorzeitiger Blasensprung	25/ 40 (62,5%)	43/ 98 (43,9%)	0,047
höchster CRP-Wert *	72,91 ± 56,00	41,58 ± 52,61	0,004
letzter CRP-Wert *	47,52 ± 58,87	23,16 ± 35,20	0,004
höchster Leukozyten-Wert *	19,90 ± 5,41	17,91 ± 5,93	0,070
letzter Leukozyten-Wert *	13,13 ± 3,78	13,53 ± 5,22	0,656
weitere Tokolyse	40/ 40 (100%)	78/ 98 (79,6%)	0,002
Antibiose	40/ 40 (100%)	76/ 98 (77,6%)	0,001
RDS- Prophylaxe	39/ 40 (97,5%)	86/ 98 (87,8%)	0,075
pathologische Keime	20/ 40 (50%)	33/ 97 (34%)	0,081
Enterokokken	18/ 40 (45%)	36/ 96 (37,5%)	0,415
E.coli	15/ 40 (37,5%)	27/ 96 (34,9%)	0,281
GBS-Nachweis	13/ 40 (32,5%)	23/ 97 (23,7%)	0,288

\* Mittelwertvergleich

**Tabelle Mütter-2:** Daten der Mütter mit einer Indomethacin-Therapie (N= 40)

Variable	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimum/ Maximum
Gestationsalter bei Aufnahme (Wo) *	24,15 ± 1,77	(19,43- 28,29)
mittlere Dauer der Gabe (Tage) *	5 ± 3,95	(1- 19)
Abstand zwischen der letzten Gabe und der Geburt (Tage) *	7,6 ± 16,77	(0- 73)

\* Mittelwertvergleich

## NEC

**Tabelle NEC-1:** Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

*(N= 1 unbekannt)		NEC (N= 16)	keine NEC (N= 180)*	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	9 (56,3%)	46 (25,6%)	0,009
	andere Tokolytika	16 (100%)	143 (79,4%)	0,044
	Antibiose	13 (81,3%)	140 (77,8%)	0,748
	RDS-Prophylaxe	16 (100%)	165 (91,7%)	0,230
	Sectio	10 (62,5%)	114 (63%)	0,817
	Mehrlinge	10 (62,5%)	92 (51,1%)	0,382
	vorzeitiger Blasensprung	6 (37,5%)	84 (46,7%)	0,481
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	4 (25%)	64 (35,8%)	0,387
	Enterokokken	3 (18,8%)	71 (39,9%)	0,095
	E.coli	1 (6,3%)	54 (30,3%)	0,041
	GBS-Nachweis	4 (25%)	45 (25,1%)	0,990
Komorbidität der Kinder	Sepsis	8 (50%)	29 (16,1%)	0,001
	IVH Grad III/ IV	3 (18,8%)	14 (7,8%)	0,135
	RDS	12 (75%)	85 (47,2%)	0,033
	BPD	2 (12,5%)	34 (18,9%)	0,594
	PDA	7 (43,8%)	59 (32,8%)	0,282
	Verstorben	4 (25%)	18 (10%)	0,069

**Tabelle NEC-2:** Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

*(N= 1 unbekannt)		NEC (N= 16)	keine NEC (N= 180)*	p-Wert	
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	höchster	51,33 ± 55,21 (3,00-209,60)	43,05 ± 52,46 (1,10-360,00)	0,560
		letzter	28,08 ± 51,45 (3,00-209,60)	26,63 ± 42,50 (1,00-234,90)	0,901
	Leukozyten- Wert	höchster	17,52 ± 5,21 (12,10-26,30)	17,48 ± 5,72 (8,40-36,40)	0,977
		letzter	13,81 ± 4,07 (9,70-25,00)	12,58 ± 4,70 (4,20-29,10)	0,312
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	175,53 ± 17,07 (136-197)	177,29 ± 13,97 (136-198)	0,626
		in Wochen	25,07 ± 2,43 (19,43-28,14)	25,32 ± 1,99 (19,43-28,29)	0,624
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	193,94 ± 18,92 (165-235)	204,45 ± 22,70 (151-268)	0,066
		in Wochen	27,70 ± 2,70 (23,57-33,57)	29,20 ± 3,24 (21,57-38,29)	0,066
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	16,18 ± 12,93 (0-46)	27,14 ± 21,74 (0-89)	0,043
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		1043,24 ± 8,02 (560-1950)	1288,26 ± 505,39 (450-3280)	0,051
	Nabelschnur-pH		7,32 ± 0,07 (7,19-7,48)	7,28 ± 0,08 (6,93-7,55)	0,115
	Nabelschnur-BE		-4,23 ± 4,13 (-10 bis 2)	-4,65 ± 3,60 (-19 bis 2)	0,670
	APGAR 1		4,88 ± 1,96 (2-9)	5,52 ± 2,50 (0-10)	0,309
	APGAR 5		7,47 ± 1,12 (5-10)	7,61 ± 1,87 (0-10)	0,760
	APGAR 10		8,00 ± 1,45 (4-10)	8,28 ± 1,74 (0-10)	0,529

## Sepsis

Tabelle Sepsis-1: Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindl. Komorbidität

*(N= 1 unbekannt)		Sepsis (N= 37)	keine Sepsis (N= 159)*	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	11 (29,7%)	44 (27,7%)	0,802
	andere Tokolytika	34 (91,9%)	125 (78,6%)	0,063
	Antibiose	30 (81,1%)	123 (77,4%)	0,622
	RDS-Prophylaxe	31 (83,8%)	150 (94,3%)	0,030
	Sectio	20 (57,1%)	104 (65,4%)	0,357
	Mehrlinge	17 (45,9%)	85 (53,5%)	0,410
	vorzeitiger Blasensprung	22 (59,5%)	68 (42,8%)	0,066
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	12 (32,4%)	56 (35,2%)	0,830
	Enterokokken	9 (24,3%)	65 (41,1%)	0,072
	E. coli	10 (27%)	45 (28,5%)	0,933
	GBS-Nachweis	9 (24,3%)	40 (25,2%)	0,984
Komorbidität der Kinder	NEC	8 (21,6%)	8 (5,0%)	0,001
	IVH Grad III/ IV	7 (18,9%)	10 (6,3%)	0,014
	RDS	33 (89,2%)	64 (40,3%)	0,000
	BPD	12 (32,4%)	24 (15,1%)	0,011
	PDA	21 (56,8%)	45 (28,3%)	0,001
	verstorben	8 (21,6%)	14 (8,8%)	0,026

Tabelle Sepsis-2: Mittelwerte:Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation u. kindliche Werte

*(N= 1 unbekannt)		Sepsis (N= 37)	keine Sepsis (N= 159)*	p-Wert	
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	höchster	53,37 ± 57,92 (2,70-209,60)	41,81 ± 51,45 (1,10-360,00)	0,264
		letzter	35,66 ± 51,83 (1,80-209,60)	25,00 ± 41,17 (1,00-234,90)	0,209
	Leukozyten- Wert	höchster	20,48 ± 6,38 (11,00-36,40)	16,85 ± 5,32 (8,40-34,60)	0,001
		letzter	15,86 ± 5,62 (7,70-29,10)	12,02 ± 4,15 (4,20-25,50)	0,000
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	175,55 ± 14,39 (139-197)	177,52 ± 14,20 (136-198)	0,445
		in Wochen	25,07 ± 2,05 (19,86-28,14)	25,36 ± 2,02 (19,43-28,29)	0,442
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	188,13 ± 13,93 (158-224)	207,23 ± 22,68 (151-268)	0,000
		in Wochen	26,87 ± 1,99 (22,57-32,00)	29,60 ± 3,24 (21,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	11,55 ± 12,43 (0-51)	29,69 ± 21,55 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		947,76 ± 242,16 (460-1610)	1343,44 ± 510,64 (450-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,27 ± 0,08 (7,09-7,50)	7,29 ± 0,08 (6,93-7,55)	0,338
	Nabelschnur-BE		-4,86 ± 3,48 (-11 bis 1)	-4,56 ± 3,68 (-19 bis 2)	0,669
	APGAR 1		4,21 ± 1,90 (0-9)	5,77 ± 2,49 (0-10)	0,000
	APGAR 5		6,84 ± 1,74 (1-10)	7,78 ± 1,79 (0-10)	0,004
	APGAR 10		7,51 ± 1,90 (1-10)	8,42 ± 1,62 (0-10)	0,003

## IVH

**Tabelle IVH-1:** Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

*(N= 1 unbekannt)		IVH (N= 51)	keine IVH (N= 145)*	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	28 (54,9%)	27 (18,6%)	0,000
	andere Tokolytika	42 (82,4%)	117 (80,7%)	0,794
	Antibiose	46 (90,2%)	107 (73,8%)	0,015
	RDS-Prophylaxe	45 (88,2%)	136 (93,8%)	0,199
	Sectio	25 (49%)	99 (68,3%)	0,030
	Mehrlinge	22 (43,1%)	80 (55,2%)	0,139
	vorzeitiger Blasensprung	27 (52,9%)	63 (43,4%)	0,242
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	23 (45,1%)	45 (31%)	0,056
	Enterokokken	20 (39,2%)	54 (37,2%)	0,754
	E.coli	20 (39,2%)	35 (24,3%)	0,034
	GBS-Nachweis	17 (33,3%)	32 (22,1%)	0,093
Komorbidität der Kinder	NEC	7 (13,7%)	9 (6,2%)	0,092
	Sepsis	15 (29,4%)	22 (15,2%)	0,025
	RDS	44 (86,3%)	53 (36,6%)	0,000
	BPD	18 (35,3%)	18 (12,4%)	0,000
	PDA	28 (54,9%)	38 (26,2%)	0,000
	verstorben	10 (19,6%)	12 (8,3%)	0,027

**Tabelle IVH-2:** Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

*(N= 1 unbekannt)		IVH (N= 51)	keine IVH (N= 145)*	p-Wert	
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	Höchster	72,69 ± 62,21 (8,00-234,90)	33,84 ± 45,02 (1,10-360,00)	0,000
		Letzter	53,19 ± 64,63 (1,00-234,90)	17,75 ± 27,81 (1,00-183,20)	0,000
	Leukozyten- Wert	Höchster	19,15 ± 5,15 (8,90-32,50)	16,89 ± 5,74 (8,40-36,40)	0,015
		Letzter	14,49 ± 4,67 (7,40-27,20)	12,04 ± 4,49 (4,20-29,10)	0,001
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	170,61 ± 14,38 (136-197)	179,42 ± 13,48 (136-198)	0,000
		in Wochen	24,37 ± 2,05 (19,43-28,14)	25,63 ± 1,92 (19,43-28,29)	0,000
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	185,74 ± 13,26 (164-223)	209,76 ± 21,82 (151-268)	0,000
		in Wochen	26,53 ± 1,89 (23,43-31,86)	29,96 ± 3,11,86 (21,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	14,35 ± 14,15 (0-60)	30,33 ± 21,89 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		949,53 ± 242,71 (517-1520)	1378,05 ± 513,84 (450-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,28 ± 0,09 (7,03-7,48)	7,29 ± 0,08 (6,93-7,55)	0,683
	Nabelschnur-BE		-5,10 ± 3,38 (-16 bis 2)	-4,45 ± 3,72 (-19 bis 2)	0,285
	APGAR 1		4,20 ± 2,11 (0-9)	5,91 ± 2,42 (0-10)	0,000
	APGAR 5		7,00 ± 1,45 (2-10)	7,81 ± 1,88 (0-10)	0,006
	APGAR 10		7,88 ± 1,42 (2-10)	8,38 ± 1,79 (0-10)	0,074

## RDS

Tabelle RDS-1: Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

		RDS (N= 98)	kein RDS (N= 99)	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	45 (45,9%)	11 (11,1%)	0,000
	andere Tokolytika	87 (88,8%)	73 (73,7%)	0,007
	Antibiose	88 (89,8%)	66 (66,7%)	0,000
	RDS-Prophylaxe	87 (88,8%)	95 (96%)	0,057
	Sectio	53 (54,1%)	71 (71,7%)	0,017
	Mehrlinge	41 (41,8%)	62 (62,6%)	0,003
	vorzeitiger Blasensprung	53 (54,1%)	38 (38,4%)	0,027
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	38 (38,8%)	31 (31,3%)	0,249
	Enterokokken	36 (36,7%)	39 (39,8%)	0,700
	E.coli	36 (36,7%)	27 (27,6%)	0,838
	GBS-Nachweis	30 (30,6%)	20 (20,2%)	0,085
Komorbidität der Kinder	NEC	12 (12,2%)	4 (4,0%)	0,092
	Sepsis	33 (33,7%)	4 (4,0%)	0,000
	IVH III/ IV	16 (16,3%)	1 (1,0%)	0,000
	BPD	30 (30,6%)	6 (6,1%)	0,000
	PDA	47 (48,0%)	19 (19,2%)	0,000
	verstorben	18 (18,4%)	5 (5,1%)	0,004

Tabelle RDS-2: Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

			RDS (N= 98)	kein RDS N= 99)	p-Wert
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	Höchster	58,54 ± 57,40 (2,70-234,90)	30,43 ± 46,18 (1,10-360,00)	0,000
		Letzter	39,20 ± 52,64 (1,00-234,90)	15,37 ± 27,35 (1,00-191,50)	0,000
	Leukozyten- Wert	Höchster	18,74 ± 5,07 (8,90-32,50)	16,29 ± 5,94 (8,40-36,40)	0,003
		Letzter	14,12 ± 4,69 (6,70-29,10)	11,33 ± 4,18 (4,20-25,50)	0,000
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	173,30 ± 14,60 (136-197)	180,57 ± 13,49 (140-198)	0,000
		in Wochen	24,75 ± 2,08 (19,43-28,14)	25,79 ± 1,92 (20,00-28,29)	0,000
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	188,92 ± 14,26 (164-228)	217,80 ± 20,13 (151-268)	0,000
		in Wochen	26,99 ± 2,03 (23,43-32,57)	31,11 ± 2,87 (21,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahmeGeburt	in Tagen	15,25 ± 14,49 (0-60)	37,19 ± 21,38 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		993,37 ± 302,66 (300-1910)	1531,09 ± 513,21 (450-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,28 ± 0,10 (6,78-7,55)	7,28 ± 0,07 (7,04-7,48)	0,611
	Nabelschnur-BE		-5,29 ± 4,35 (-27 bis 1)	-4,20 ± 3,52 (-15 bis 3)	0,061
	APGAR 1		4,29 ± 2,12 (0-9)	6,59 ± 2,27 (0-10)	0,000
	APGAR 5		6,93 ± 1,55 (1-10)	8,19 ± 1,95 (0-10)	0,000
	APGAR 10		7,73 ± 1,59 (1-10)	8,69 ± 1,85 (0-10)	0,000

**BPD****Tabelle BPD-1:** Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

*(N= 2 unbekannt)		BPD (N= 36)	keine BPD (N= 159)*	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	20 (55,6%)	35 (22,0%)	0,000
	andere Tokolytika	33 (91,7%)	125 (78,6%)	0,071
	Antibiose	35 (97,2%)	118 (74,2%)	0,002
	RDS-Prophylaxe	32 (88,9%)	148 (93,1%)	0,394
	Sectio	20 (55,6%)	104 (65,4%)	0,017
	Mehrlinge	11 (30,6%)	90 (56,6%)	0,005
	vorzeitiger Blasensprung	21 (58,3%)	69 (43,4%)	0,105
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	15 (41,7%)	53 (33,5%)	0,357
	Enterokokken	15 (41,7%)	59 (37,6%)	0,649
	E.coli	14 (38,9%)	41 (26,1%)	0,126
	GBS-Nachweis	10 (27,8%)	39 (24,7%)	0,700
Komorbidität der Kinder	NEC	2 (5,6%)	13 (8,2%)	0,594
	Sepsis	12 (33,3%)	24 (15,1%)	0,011
	IVH III/ IV	5 (13,9%)	11 (6,9%)	0,169
	RDS	30 (83,3%)	66 (41,5%)	0,000
	PDA	17 (47,2%)	49 (30,8%)	0,045
	verstorben	0 (0,0%)	21 (13,2%)	0,021

**Tabelle BPD-2:** Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

*(N= 2 unbekannt)		BPD (N= 36)	keine BPD (N= 159)*	p-Wert	
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	höchster	66,57 ± 52,73 (3,70-196,90)	38,33 ± 51,24 (1,10-360,00)	0,003
		letzter	42,76 ± 50,95 (2,70-196,90)	22,98 ± 40,34 (1,00-234,90)	0,013
	Leukozyten- Wert	höchster	20,23 ± 5,24 (8,90-29,70)	16,83 ± 5,60 (8,40-36,40)	0,001
		letzter	14,97 ± 4,80 (7,40-29,10)	12,11 ± 4,45 (4,20-25,90)	0,001
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	170,81 ± 13,61 (136-194)	178,54 ± 14,05 (136-198)	0,003
		in Wochen	24,40 ± 1,95 (19,43-27,71)	25,50 ± 2,00 (19,43-28,29)	0,003
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	185,63 ± 11,29 (166-204)	207,71 ± 22,49 (151-268)	0,000
		in Wochen	26,52 ± 1,61 (23,71-29,14)	29,67 ± 3,21 (21,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	14,83 ± 10,94 (0-40)	28,91 ± 22,21 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		913,31 ± 235,23 (517-1370)	1349,46 ± 504,39 (450-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,27 ± 0,07 (87,11-7,50)	7,29 ± 0,08 (6,93-7,55)	0,440
	Nabelschnur-BE		-4,72 ± 3,51 (-11 bis 2)	-4,61 ± 3,69 (-19 bis 2)	0,870
	APGAR 1		3,92 ± 1,93 (0-9)	5,84 ± 2,42 (0-10)	0,000
	APGAR 5		6,51 ± 1,52 (2-9)	7,84 ± 1,79 (0-10)	0,000
	APGAR 10		7,40 ± 1,57 (2-10)	8,44 ± 1,70 (0-10)	0,001

## PDA

Tabelle PDA-1: Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

*(N= 3 unbekannt)		PDA (N= 66)	kein PDA (N= 128)*	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	26 (39,4%)	28 (21,9%)	0,010
	andere Tokolytika	54 (81,8%)	103 (80,5%)	0,821
	Antibiose	59 (89,4%)	93 (72,7%)	0,007
	RDS-Prophylaxe	58 (87,9%)	121 (94,5%)	0,100
	Sectio	39 (59,1%)	84 (65,6%)	0,442
	Mehrlinge	34 (51,5%)	67 (52,3%)	0,913
	vorzeitiger Blasensprung	26 (39,4%)	63 (49,2%)	0,193
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	24 (36,4%)	43 (33,6%)	0,646
	Enterokokken	24 (36,4%)	50 (39,1%)	0,742
	E. coli	22 (33,3%)	33 (25,8%)	0,254
	GBS-Nachweis	21 (31,8%)	27 (21,1%)	0,089
Komorbidität der Kinder	NEC	7 (10,6%)	8 (6,3%)	0,282
	Sepsis	21 (31,8%)	15 (11,7%)	0,001
	IVH III/ IV	12 (18,2%)	4 (3,1%)	0,000
	RDS	47 (71,2%)	48 (37,5%)	0,000
	BPD	17 (25,8%)	18 (14,1%)	0,045
	verstorben	8 (12,1%)	13 (10,2%)	0,676

Tabelle PDA-2: Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

*(N= 3 unbekannt)		PDA (N= 66)	kein PDA (N= 128)*	p-Wert	
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	höchster	59,17 ± 64,78 (2,70-234,90)	35,38 ± 43,08 (1,10-360,00)	0,003
		Letzter	44,37 ± 64,31 (1,00-234,90)	17,80 ± 23,11 (1,00-131,00)	0,000
	Leukozyten- Wert	höchster	17,21 ± 6,32 (8,90-36,40)	17,58 ± 5,36 (8,40-29,70)	0,682
		Letzter	12,69 ± 4,19 (5,50-25,00)	12,60 ± 4,87 (4,20-29,10)	0,989
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	174,94 ± 15,74 (136-196)	178,23 ± 13,39 (136-198)	0,127
		in Wochen	24,99 ± 2,25 (19,43-28,00)	25,46 ± 1,91 (19,43-28,29)	0,131
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	192,46 ± 19,87 (164-235)	209,62 ± 21,73 (151-268)	0,000
		in Wochen	27,49 ± 2,83 (23,43-33,57)	29,94 ± 3,10 (21,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	16,99 ± 17,41 (0-60)	31,34 ± 21,58 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		1096,39 ± 394,81 (532-2200)	1362,69 ± 520,77 (450-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,28 ± 0,08 (7,09-7,50)	7,28 ± 0,08 (6,93-7,55)	0,867
	Nabelschnur-BE		-4,96 ± 3,63 (-12 bis 3)	-4,46 ± 3,66 (-19 bis 3)	0,388
	APGAR 1		4,97 ± 2,20 (0-9)	5,77 ± 2,54 (0-10)	0,030
	APGAR 5		7,28 ± 1,39 (4-10)	7,81 ± 1,95 (0-10)	0,053
	APGAR 10		8,10 ± 1,25 (4-10)	8,36 ± 1,90 (0-10)	0,330

## Todesfälle

**Tabelle Tod-1:** Schwangerschaftsparameter, mütterlicher Keimnachweis und kindliche Komorbidität

		verstorben (N= 23)	nicht verstorben (N= 174)	p-Wert
Schwangerschafts- parameter	Indomethacin	7 (30,4%)	49 (28,2%)	0,820
	andere Tokolytika	19 (82,6%)	141 (81,0%)	0,856
	Antibiose	18 (78,3%)	136 (78,2%)	0,991
	RDS-Prophylaxe	16 (69,6%)	166 (95,4%)	0,000
	Sectio	10 (43,5%)	114 (65,5%)	0,061
	Mehrlinge	8 (34,8%)	95 (54,6%)	0,074
	vorzeitiger Blasensprung	11 (47,8%)	80 (46,0%)	0,867
Keimnachweis bei der Mutter	pathologische Keime	7 (30,4%)	62 (35,8%)	0,610
	Enterokokken	5 (21,7%)	70 (40,7%)	0,079
	E. coli	3 (13,0%)	52 (30,2%)	0,085
	GBS-Nachweis	8 (34,8%)	42 (24,3%)	0,278
Komorbidität der Kinder	NEC	4 (17,4%)	12 (6,9%)	0,069
	Sepsis	8 (34,8%)	29 (16,7%)	0,026
	IVH III/ IV	7 (30,4%)	10 (5,7%)	0,000
	RDS	18 (78,3%)	80 (46,0%)	0,004
	BPD	0 (0,0%)	36 (20,7%)	0,021
	PDA	8 (34,8%)	58 (33,3%)	0,676

**Tabelle Tod-2:** Mittelwerte: Mütterliche Entzündungswerte, Tragzeit/Prolongation und kindliche Werte

			verstorben (N= 23)	nicht verstorben (N= 174)	p-Wert
Mütterliche Entzündungswerte	CRP-Wert	höchster	45,47 ± 45,36 (6,10-180,00)	43,88 ± 53,54 (1,10-360,00)	0,898
		letzter	27,10 ± 29,02 (1,00-97,40)	26,89 ± 44,49 (1,00-234,90)	0,983
	Leukozyten- Wert	höchster	17,42 ± 4,91 (8,60-25,80)	17,50 ± 5,75 (8,40-36,40)	0,954
		letzter	14,11 ± 5,10 (4,20-24,90)	12,52 ± 4,57 (5,50-29,10)	0,140
Tragzeit und Prolongation	Tragzeit bei Aufnahme	in Tagen	171,04 ± 14,58 (136-190)	177,71 ± 14,33 (136-198)	0,038
		in Wochen	24,43 ± 2,08 (19,43-27,14)	25,38 ± 2,04 (19,43-28,29)	0,037
	Tragzeit bei Geburt	in Tagen	181,65 ± 15,10 (151-223)	206,22 ± 21,92 (165-268)	0,000
		in Wochen	25,95 ± 2,15 (21,57-31,86)	29,46 ± 3,13 (23,57-38,29)	0,000
	Abstand Auf- nahme-Geburt	in Tagen	8,96 ± 11,33 (0-38)	28,49 ± 21,25 (0-89)	0,000
Kindliche Parameter	Geburtsgewicht in g		818,78 ± 295,29 (300-1520)	1320,51 ± 491,69 (517-3280)	0,000
	Nabelschnur-pH		7,22 ± 0,16 (6,78-7,47)	7,29 ± 0,08 (7,04-7,55)	0,004
	Nabelschnur-BE		-8,40 ± 6,20 (-27 bis -2)	-4,30 ± 3,40 (-15 bis 3)	0,000
	APGAR 1		2,73 ± 1,95 (0-6)	5,78 ± 2,32 (0-10)	0,000
	APGAR 5		5,14 ± 2,69 (0-9)	7,87 ± 1,49 (2-10)	0,000
	APGAR 10		6,00 ± 3,10 (0-10)	8,49 ± 1,32 (2-10)	0,000



## Danksagung

Zum Abschluss möchte ich noch ein paar Personen nennen, ohne deren Hilfe, die guten Ratschläge und das in mich gesetzte Vertrauen die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Bei allen, die mich unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich deshalb mit folgenden Zeilen bedanken:

Besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel, Direktorin der Klinik St. Hedwig, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Regensburg, bedanken. Für Ihre hervorragende Betreuung, die Beantwortung meiner zahlreichen Fragen und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bin ich Ihnen sehr dankbar.

Frau Anne-Kathrin Merz danke ich sehr für die Betreuung bei der statistischen Erfassung und biometrische Verarbeitung der Daten. Erst durch ihre Mithilfe konnten die Grundsteine für die Arbeit gelegt werden.

Außerdem möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinen Eltern Christiane und Paul Braun für ihren grenzenlosen Rückhalt Danke zu sagen. Ihr beide habt mich immer wieder tatkräftig unterstützt, mich mit all eurem Beistand durch mein Studium begleitet und mich immer wissen lassen, dass Ihr an mich glaubt. Danke für alles!

## Lebenslauf

### PERSONALIEN:

**Name:** Janina Braun  
**Geburtstag/-ort:** 05.03.1983 in Nairobi/ Kenia  
**Familienstand:** Ledig  
**Eltern:** Paul Braun und Christiane Braun, geb. Wegerhoff  
**Geschwister:** Catrin Braun, Jenny Braun, Lara Braun, Lucie Braun  
**Nationalität:** Deutsch

### ERZIEHUNG:

**Schulausbildung:** 1989-1993, Grundschule Grafenau  
1993-2002, Landgraf-Leuchtenberg-Gymnasium Grafenau

### Akademische Ausbildung:

2002-2008, Medizinstudium an der Universität Regensburg  
September 2004 Physikum  
Dezember 2008 Staatsexamen

### Praktische Ausbildung: (Praktika/ Famulaturen)

Juli-September 2002 Chirurgie, Kreiskrankenhaus Grafenau  
September-Oktober 2003 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Grafenau  
Februar-März 2005 Chirurgie, Kreiskrankenhaus Grafenau  
März 2006 Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Regensburg  
Februar 2006 Allgemeinarzt-Praxis, Grafenau  
August-September 2006 Orthopädie, Universitätsklinikum Regensburg

### Praktisches Jahr:

1.Tertial: Innere Medizin  
August-Oktober 2007

Selian Lutheran Hospital Arusha/ Tanzania  
Lehrkrankenhaus des KCMC University Hospital Tanzania  
Dr. med. M. Jacobson  
Oktober-Dezember 2007 Klinikum Passau  
Prof. Dr. med. T. Südhoff (Hämatologie),  
Prof. Dr. med. D. Elsner (Kardiologie),  
Prof. Dr. med. Wettstein (Gastroenterologie/Infektiologie)

2.Tertial: Chirurgie  
Dezember 2007

Klinikum Passau  
Prof. Dr. med. H. Grimm (Viszeral-, Thorax- und Unfall-  
chirurgie)  
Januar-April 2008 Kantonsspital Liestal/ Schweiz  
Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Basel  
PD. Dr. med. C. Maurer (Allgemein-, Bauch-, Gefäß- und  
Lungenchirurgie)

3.Tertial: Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
April-Juli 2008

Klinik St. Hedwig Regensburg  
Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Regensburg  
Prof. Dr. med. B. Seelbach-Göbel

### Berufliche Laufbahn:

Seit Oktober 2009

Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe der  
Frauenklinik des Uniklinikums Münster  
Prof. Dr. med. L. Kiesel

## Erklärung zum Promotionsverfahren

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Regensburg

Name: Braun \_\_\_\_\_  
Vorname: Janina \_\_\_\_\_  
geb. am: 05.03.1983 \_\_\_\_\_  
in: Nairobi / Kenia \_\_\_\_\_

Ich erkläre,

- dass ich den **Doktorgrad der Medizin** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des **medizinischen Doktorgrades** zugelassen bin
- dass ich die **medizinische Doktorprüfung** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel benutzt habe und dass ich die Dissertation nicht bereits an anderer Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe

\_\_\_\_\_  
( Ort, Datum )

\_\_\_\_\_  
( Unterschrift )

Die einmalige Rücknahme des Promotionsgesuches ist bis zur Bestellung der Gutachter zulässig.