

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Professor Dr. med. Achim Rody

---

Entscheidungsparameter für das prä- und perinatale Management von  
Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Annika Beckmann  
aus Bad Oeynhausen

Lübeck 2015

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Bohlmann
2. Berichterstatter / Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Axel Fenner

Tag der mündlichen Prüfung:	02.02.2016
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	02.02.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1. Einleitung und Fragestellung</b> .....	8
1.1 Definition und Häufigkeit der Frühgeburt.....	8
1.2 Ätiologie und Prognose der Frühgeburtlichkeit.....	10
1.3 Definition und Differenzierung der intrauterinen Wachstumsrestriktion.....	12
1.4 Ätiologie der IUGR.....	16
1.5 Klinisches Management der SGA- und IUGR-Situation.....	17
1.6 Studienüberblick.....	20
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	23
<b>2. Material und Methoden</b> .....	24
2.1 Studiendesign.....	24
2.2 Patientenkollektiv.....	25
2.3 Datenerhebung.....	26
2.4 Pränatale Sonographie und Doppler-Sonographie.....	29
2.5 Statistische Analyse der Ergebnisse.....	36
2.6 Stellungnahme der Ethik-Kommission.....	36
<b>3. Ergebnisse</b> .....	37
3.1 Fallzahlen und Ausschlusskriterien.....	37
3.2 Entbindungsindikationen.....	40
3.3 Anzahl der Entbindungen und IUGR-Feten in Abhängigkeit zum Beobachtungszeitraum.....	41
3.4 Maternale Parameter.....	46
3.4.1 <i>Alter, Körpermaße und Nikotinkonsum der Schwangeren</i> .....	46
3.4.2 <i>Gravidität und Parität der Schwangeren</i> .....	49
3.4.3 <i>Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung</i> .....	50
3.4.4 <i>Geburtsmodus</i> .....	51
3.5 Kindliche Parameter.....	51
3.5.1 <i>Geschlechtsverteilung</i> .....	51
3.5.2 <i>Körpermaße und Perzentilen der Kinder</i> .....	52
3.5.3 <i>APGAR-Werte und Nabelschnur-pH</i> .....	53
3.5.4 <i>Outcome der Kinder pro Schwangerschaftswoche</i> .....	56

3.5.5	<i>RDS-Prophylaxe</i> .....	57
3.5.6	<i>Intrauteriner Fruchttod</i> .....	61
3.6	Doppler-Sonographie.....	62
3.6.1	<i>Gesamtpatientenkollektiv</i> .....	62
3.6.2	<i>Patientenkollektiv mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung als Entbindungsindikation</i> .....	63
3.6.3	<i>Patientenkollektiv mit pathologischem Doppler-Befund als Entbindungsindikation</i> .....	65
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	68
4.1	Analyse und Auswertung des Patientenkollektivs.....	68
4.2	Geschlechtsverteilung.....	69
4.3	Analyse der Fallzahlen und Ursachen der frühen, schweren Wachstumsverzögerung.....	70
4.4	APGAR-Werte.....	73
4.5	RDS-Prophylaxe und Outcome der Kinder.....	74
4.6	Intrauteriner Fruchttod.....	77
4.7	Behandlungsstrategien bei früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung.....	77
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	79
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	82
<b>7.</b>	<b>Anhänge</b> .....	87
7.1	Abbildungen.....	87
7.2	Tabellen.....	89
7.3	Wachstumspersentile.....	90
7.4	Ethikantrag.....	91
<b>8.</b>	<b>Publikationsliste</b> .....	92
<b>9.</b>	<b>Danksagungen</b> .....	93
<b>10.</b>	<b>Curriculum vitae</b> .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AED	absent enddiastolic flow
AIS	Amnioninfektionssyndrom
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
ARED	absent or reversed enddiastolic flow
ASD	Atriumseptumdefekt
AU	Abdomenumfang
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CTG	Kardiotokogramm
d	Tag
d. h.	das heißt
DORV	double outlet right ventricle
DV	Ductus venosus
EDF	enddiastolischer Fluss / enddiastolic flow
ELBW	extremely low birth weight
ET	errechneter Geburtstermin
EUG	extrauterine Gravidität
evtl.	eventuell
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRIT	growth restriction intervention trial
h	Stunde
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

i. m.	intramuskulär
inkl.	inklusive
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction / intrauterine Wachstumsrestriktion
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KU	Kopfumfang
LBW	low birth weight
LGA	large for gestational age
m	Meter
max.	maximal
min.	minimal
n	Anzahl
o. a.	oben angeführt
o. g.	oben genannt
p	Signifikanzwert
path.	pathologisch
p. c.	post conceptionem
PI	Pulsatility-Index / Pulsatilitäts-Index
PIA Fetal Database	Schwangerschafts- u. Geburtendokumentationsprogramm
p. m.	post menstruationem
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS	respiratory distress syndrome / Atemnotsyndrom
RED	reverse enddiastolic flow
RI	Resistance-Index
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TRUFFLE	trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe
V.	Vena
vag.	vaginal
VLBW	very low birth weight

vorz.	vorzeitig
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
WV	Wachstumsverzögerung
z. B.	zum Beispiel
∅	Durchschnitt
<	kleiner als
>	größer als

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Definition und Häufigkeit der Frühgeburt

Die physiologische Schwangerschaft dauert in der Regel 267 Tage beziehungsweise (bzw.) 38 Wochen nach der Konzeption (post conceptionem, p. c.). Weitaus häufiger wird jedoch die Schwangerschaftsdauer nach der letzten Menstruationsblutung der Frau (post menstruationem, p. m.) angegeben, da den meisten Schwangeren der genaue Ovulations- bzw. Konzeptionstermin nicht bekannt ist. Die Schwangerschaftsdauer beträgt demnach 281 Tage bzw. 40 Wochen post menstruationem, da normalerweise zwischen Beginn der Menstruation und Ovulation etwa 14 Tage liegen.

Mit Hilfe der Naegele-Regel kann der Geburtstermin dabei unter Zuhilfenahme der letzten Menstruationsblutung errechnet werden [15] (ET = errechneter Geburtstermin):

$$ET = 1. \text{ Tag der letzten Menstruationsblutung} - 3 \text{ Monate} + 1 \text{ Jahr} + 7 \text{ Tage}$$

Die Berechnung des Geburtstermins anhand der Naegele-Regel setzt jedoch einen 28-tägigen Zyklus der Frau voraus, da es sonst zu fehlerhaften Berechnungen kommt. Die genaueste Methode zur Bestimmung des Geburtstermins ist daher die Ultraschallbiometrie des Embryos im ersten Schwangerschafts-Trimenon (bis zur 13. Schwangerschaftswoche = SSW). Das Wachstum und die Gewichtszunahme des Feten sind in der ersten Hälfte der Schwangerschaft weitgehend konstant und werden maßgeblich durch das Gestationsalter der Schwangeren bestimmt. Erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft haben individuelle Einflussgrößen und/oder krankhafte Prozesse Auswirkungen auf das Größenwachstum des Feten, und es kommt zu interindividuellen Schwankungen der Körpermaße bei gleichem Gestationsalter [15]. Insgesamt werden jedoch nur 3,9% der Kinder zum errechneten Termin geboren. Zwei Drittel der Schwangeren entbinden im Zeitraum von drei Wochen um den errechneten Geburtstermin. Eine Geburt zum Termin ist definiert als eine Tragzeit von 37 bis weniger als 42 vollendete Schwangerschaftswochen. Wird ein Kind nach der 42. Schwangerschaftswoche geboren, so gilt es als übertragenes Neugeborenes. Demgegenüber sind per definitionem alle Neugeborenen, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, frühgeborene Kinder [15].

- Frühgeburt: < 37 vollendete SSW
- Geburt am Termin: > 37 bis < 42 vollendete SSW
- Übertragung: > 42 SSW

Weltweit werden jährlich 15 Millionen Kinder zu früh geboren. Demnach ist jedes zehnte Kind ein Frühgeborenes und die Raten steigen laut Aussagen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in fast allen Ländern kontinuierlich an [47]. In Deutschland werden circa (ca.) 1% aller Kinder zu früh und mit einem Geburtsgewicht kleiner 1.500 Gramm (g) geboren [9]. Anhand des Gestationsalters bei Geburt lassen sich drei Subkategorien der Frühgeburt unterscheiden [48]:

- Extrem frühe Frühgeborene (< 28 vollendete SSW)
- Frühe Frühgeborene (28 bis < 32 vollendete SSW)
- Moderate bis späte Frühgeborene (32 bis < 37 vollendete SSW)

Des Weiteren existiert eine Untergliederung anhand des Geburtsgewichtes:

- LBW (low birth weight) < 2.500 Gramm
- VLBW (very low birth weight) < 1.500 Gramm
- ELBW (extremely low birth weight) < 1.000 Gramm

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass mehr als 80% aller Frühgeburten im Zeitraum zwischen der vollendeten 32. und der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche stattfinden. Weltweit betrachtet, ereignen sich die meisten Frühgeburten im südostasiatischen Raum [47]. Die steigenden Frühgeburtenraten gelten jedoch sowohl für Entwicklungsländer, als auch für Industrienationen wie zum Beispiel (z.B.) Deutschland. Die folgende Abbildung (Abb.) 1 zeigt die geographischen Unterschiede im Bezug auf die Anzahl der Frühgeburten unter Berücksichtigung des Gestationsalters im Jahr 2010.

Figure 1: Preterm births by gestational age and region for 2010

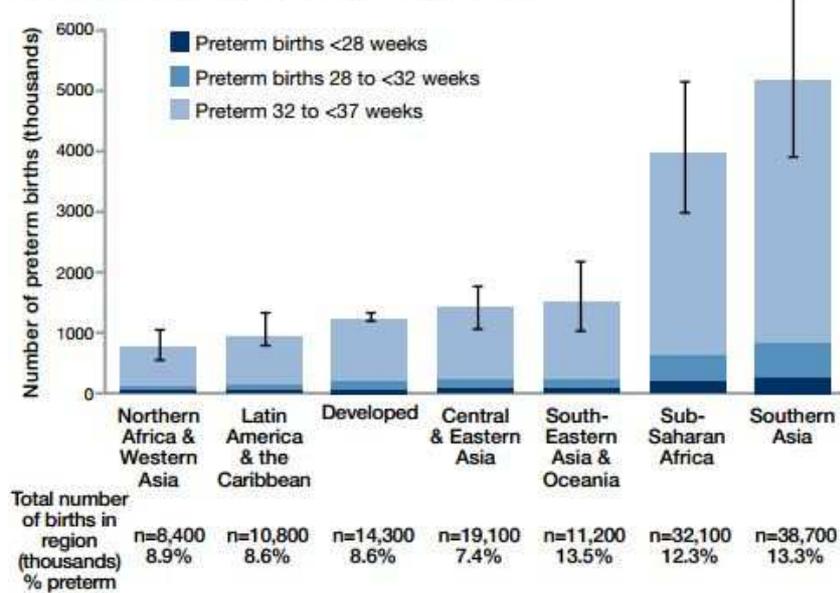


Abb. 1: Anzahl der Frühgeburten in Abhängigkeit von Gestationsalter und Region (2010), entnommen aus [47]

## 1.2 Ätiologie und Prognose der Frühgeburlichkeit

Auf die Frage, warum sich Frühgeburten überhaupt ereignen, gibt es zahlreiche Antworten und Theorien. Nicht immer kann die genaue Ursache einer Frühgeburt ermittelt werden und nicht selten liegt einer Frühgeburt eine multifaktorielle Genese zugrunde. Die folgende Tabelle (Tab.) 1 soll einen Überblick über die zahlreichen Risikofaktoren geben, die eine Frühgeburt begünstigen können. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und dient lediglich als Übersicht.

Risikofaktoren	Beispiele
➤ Mehrlingsschwangerschaften	Mehrlinge (insbesondere nach künstlicher Befruchtung)
➤ Lebensalter der Mutter	maternales Alter < 18 oder > 30 Jahre
➤ Infektionen	z.B. Harnwegsinfektionen, Syphilis, vaginale bakterielle Entzündungen
➤ Gesundheitsrisiken der Mutter	Diabetes mellitus, Hypertonus, Anämie, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen
➤ Umweltfaktoren	Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum, übermäßige körperliche Anstrengung, Stress

➤ Ernährung	Mangelernährung, Anorexie
➤ Genetik	Genetische Veranlagung, familiäre Häufung, Frühgeburt / Abort in der Eigenanamnese
➤ Schwangerschaftskomplikationen	Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Zervixinsuffizienz, vaginale Blutungen
➤ Fetale Faktoren	Fehlbildungen, Chromosomenanomalien
➤ Andere	Depressionen, kurzes Zeitintervall zwischen den Schwangerschaften Sectiones vor dem errechneten Geburtstermin aus fetaler / maternaler Indikation

Tab. 1: Risikofaktoren (Auswahl) der Entstehung einer Frühgeburt, zusammengefasst nach [24, 27, 32, 39, 45, 49, 47]

Über eine Million Kinder weltweit versterben jährlich an den Folgen der Frühgeburtlichkeit und viele Überlebende bleiben aufgrund ihrer Unreife und den damit einhergehenden Komplikationen ein Leben lang beeinträchtigt [47]. Die Prognose und das Outcome der extrem frühen Frühgeborenen, insbesondere derer, die vor der 25. Gestationswoche geboren werden, ist trotz stetigen Fortschritts in der Medizin in den letzten Jahren als schlecht zu beurteilen. Auch bei optimaler Versorgung der extrem frühen Frühgeborenen (22. bis 25. SSW) in Perinatalzentren der Maximalversorgung überlebt nur knapp die Hälfte von ihnen und viele erleiden bleibende Schäden [8].

Das Überleben eines zu früh geborenen Kindes hängt maßgeblich von der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung ab. Die Grenze der potentiellen Überlebensfähigkeit eines Frühgeborenen liegt momentan in etwa bei der vollendeten 22. Schwangerschaftswoche [17]. Dem Gestationsalter bei Geburt wird in diesem Zusammenhang eine wichtigere Rolle beigemessen als dem Gewicht des Kindes. Auch die Reife der inneren Organe, insbesondere der Lungen, spielt eine entscheidende Rolle für das Outcome des Frühgeborenen. Sie ist in etwa ab der 34. Schwangerschaftswoche vollständig physiologisch entwickelt, so dass es danach seltener zu respiratorischen Komplikationen nach Geburt kommt. Allerdings kann die kindliche Lungenreife – sog. RDS-Prophylaxe (respiratory distress syndrome) – auch in früheren Schwangerschaftswochen durch intramuskuläre (i. m.) Glukokortikoidgabe der Mutter künstlich induziert und verbessert werden. Seit Einführung und

Anwendung der Option der künstlichen Induktion der Lungenreife konnten neonatale Morbidität und Mortalität durch Vorbeugen der respiratorischen Komplikationen deutlich gesenkt werden [14, 33].

Ob ein Frühgeborenes überlebt oder nicht, hängt ebenfalls von dem Geburtsort des Kindes ab. Während > 90% der extrem Frühgeborenen (< 28. SSW) in Entwicklungsländern versterben, sind es in Industrienationen lediglich < 10% [48]. Dabei spielt die neonatologische Versorgung nach Geburt eines Frühgeborenen in Industrienationen nachweislich eine bedeutsame Rolle. Frühgeborene, die bereits in einem Level - I - Perinatalzentrum und somit in einer Einrichtung zur bestmöglichen Versorgung von Früh- und Neugeborenen geboren werden, weisen ein besseres Outcome bezogen auf Morbidität und Mortalität auf als solche Kinder, die erst postpartal in ein solches Zentrum verlegt werden [17].

Überlebt ein Frühgeborenes die Neonatalperiode, so muss dennoch mit potentiellen Spätfolgen aufgrund der Frühgeburtlichkeit gerechnet werden. In diesem Zusammenhang gilt: je früher und somit auch je unreifer ein Kind geboren wird, umso wahrscheinlicher ist das Risiko, bleibende Schäden oder Langzeitfolgen davon zu tragen. Gründe hierfür können beispielsweise Hirnblutungen sein, die insbesondere bei den extrem frühen Frühgeborenen auftreten. Die Bandbreite möglicher Folgen von Hirnblutungen variiert dabei beträchtlich: das klinische Spektrum reicht dabei von einem unauffälligen Outcome, über leichte kognitive Beeinträchtigung mit Lernschwäche bis hin zur schwersten Zerebralparese [47].

Ehemals Frühgeborene leiden ebenfalls häufig unter einer Sehschwäche oder – bedingt durch eine fortgeschrittene Frühgeborenenretinopathie (Netzhautablösung) – an einer höhergradigen Seheinschränkung. Dieses Krankheitsbild kann durch Beatmung der Kinder mit (zu) hohen Sauerstoffpartialdrücken mit bedingt sein [35]. Auch chronische Lungenerkrankungen können zu den Spätfolgen einer Frühgeburt gehören. Sie werden getriggert durch die Unreife der Lunge bei Geburt und die somit oft notwendige Langzeitbeatmung der Kinder [26].

### 1.3 Definition und Differenzierung der intrauterinen Wachstumsrestriktion

Neugeborene und Feten werden anhand ihres Gestationsalters und ihres erreichten Geburtsgewichtes unter Verwendung von Perzentilenkurven in drei verschiedene Gewichtsklassen eingeteilt: hier gibt es zum einen die normalgewichtigen Kinder, die

sich in der Spanne zwischen 10. - 90. Perzentile befinden und somit im Vergleich zu allen Neugeborenen im physiologischen Bereich liegen. Alle Neugeborenen, deren Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile liegt, werden als „LGA – large for gestational age“ oder als „zu schwere Neugeborene“ bezeichnet. Dem gegenüber stehen die Kinder, deren Gewicht zum Zeitpunkt der Entbindung unter der 10. Perzentile der für das Gestationsalter spezifischen Wachstumskurve liegt. Sie werden als „SGA – small for gestational age“ oder auch als „zu leichte Neugeborene“ bezeichnet. Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen pränatalen Wachstumsarrest.

- < 10. Perzentile: SGA (small for gestational age)
- 10. - 90. Perzentile: Physiologischer Normbereich
- > 90. Perzentile: LGA (large for gestational age)

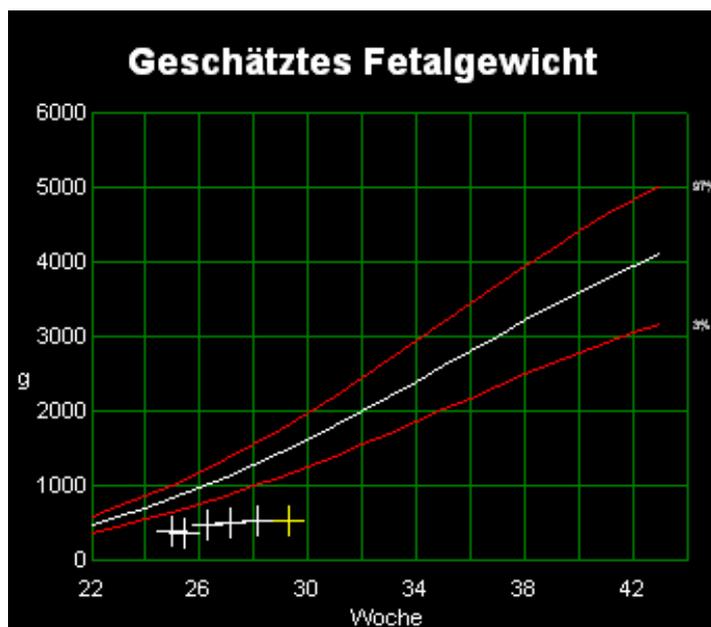


Abb. 2: Wachstumsperzentile mit Gewichtsentwicklung in Bezug auf die Schwangerschaftswoche (hier Darstellung des geburtshilflichen PIA-Programmes einer frühen, schweren intrauterinen Wachstumsrestriktion mit Wachstumsarrest)

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass neben dem Gestationsalter noch zahlreiche andere, das Geburtsgewicht beeinflussende Faktoren existieren. Hierzu zählt beispielsweise das Geschlecht des Kindes. Da Mädchen zum Termin ein geringeres Geburtsgewicht aufweisen als Jungen, werden postpartal

geschlechtsbezogene Perzentilenkurven verwendet. Auch die Körpermaße, sowie die ethnische Zugehörigkeit der Eltern haben Einfluss auf die Gewichtsentwicklung des Kindes. Menschen asiatischer Abstammung sind im Vergleich zu Kaukasiern in der Regel kleiner und weisen auch im Bezug auf das Körpergewicht normalerweise niedrigere Werte auf. Aufgrund dessen gelten beispielsweise im asiatischen Raum andere Perzentilenkurven mit gegenüber Kaukasiern differierenden Normwerten [19]. Weltweit ist der Begriff „SGA“ nicht einheitlich definiert: die Weltgesundheitsorganisation subsumiert unter „SGA“ alle Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2.500 Gramm, wodurch sich eine weltweite Anwendbarkeit ohne Berücksichtigung ethnischer Herkunft und ohne Einbeziehung des Gestationsalters ergibt. Die zurzeit am häufigsten angewandte Methode zur Diagnosestellung eines SGA-Feten ist jedoch die Zuordnung < 10. Perzentile. Diese Definition wird auch in den Leitlinien des American Congress of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) und Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) empfohlen [29]. Schlussendlich entspricht die Gruppierung eines Neugeborenen als SGA nicht automatisch einem pathologischen (path.) Befund, sondern kann vielmehr auch Ausdruck genetischer Variationen bezogen auf das Wachstum und die Gewichtsentwicklung sein.

Hiervon abzugrenzen ist jedoch die echte intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR = intrauterine growth restriction). Sie ist definiert als ein Geburtsgewicht  $\leq$  10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter mit bestehender uteroplazentarer Dysfunktion und damit einhergehendem pathologischen Doppler-Sonographiebefund. Die Ursache der mangelhaften Entwicklung des Körpergewichts und des Längenwachstums des Feten ist bei der echten IUGR im Gegensatz zu SGA-Feten immer durch eine zugrunde liegende Pathologie begründet. Die frühe, schwere intrauterine Wachstumsrestriktion ist definiert als Geburt eines aufgrund des Gestationsalters hypothetisch extrauterin lebensfähigen Kindes vor der 30+0. Schwangerschaftswoche post menstruationem. Die echte IUGR geht im Gegensatz zu konstitutionell kleinen SGA-Feten mit erhöhten Raten kindlicher Morbidität und Mortalität einher und benötigt daher obligat eine deutlich differenziertere pränatale Diagnostik und Überwachung. Sie muss aber auch mit anderen therapeutischen Maßnahmen bezogen auf das Geburtenmanagement vergesellschaftet sein. Die Problematik in diesem Zusammenhang liegt jedoch in der Differenzierung zwischen SGA- und IUGR-Feten, da es bislang keine weltweit

einheitlich geltende Definition zur Abgrenzung gibt. Die Definition der IUGR beinhaltet, dass Feten intrauterin ihr genetisches Wachstumspotential nicht erreichen, unabhängig davon welche Genese diesem zugrunde liegt [29]. „Es wird davon ausgegangen, dass 80 - 85% der SGA-Feten genetisch klein (entsprechend ihrem genetischen Potential gewachsen) sind, wohingegen 10 - 15% aufgrund von äußeren Faktoren und weitere 5 - 10% aufgrund von inneren Faktoren tatsächlich wachstumsverzögert sind“ [17]. Das Flussdiagramm in Abb. 3 soll als Hilfestellung zur Differenzierung eines SGA-Feten gegenüber einem IUGR-Feten dienen.

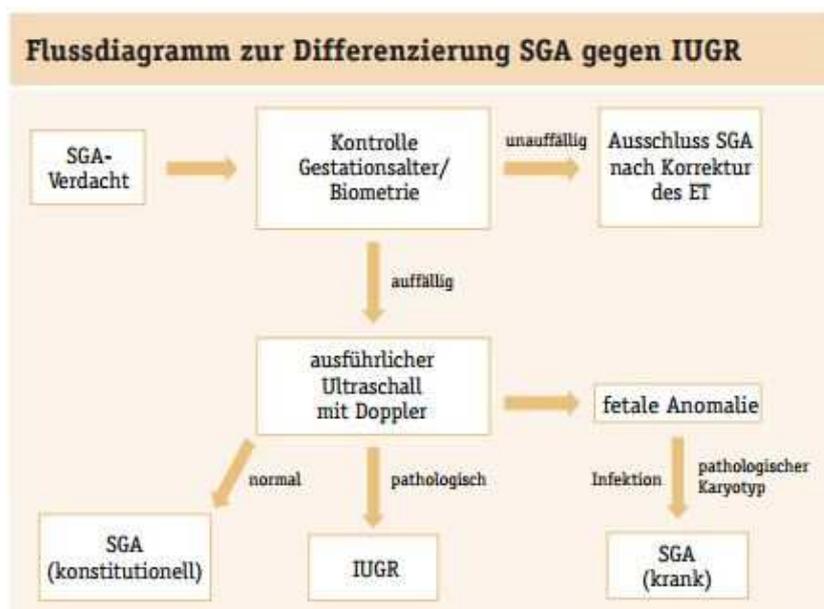


Abb. 3: Flussdiagramm zur Differenzierung SGA gegen IUGR

(SGA = small for gestational age, IUGR = intrauterine Wachstumsrestriktion, ET = errechneter Geburtstermin) entnommen aus [29]

Aus oben angeführter (o. a.) Abbildung 3 wird ersichtlich, dass der Ultraschallbiometrie und insbesondere der Doppler-Sonographie, eine maßgebliche Bedeutung in der Differenzierung zwischen SGA- und IUGR-Feten zukommt. Eine abnorme Biometrie des Feten bei unauffälliger fetomaternaler Doppler-Sonographie spricht für eine SGA-Situation ohne placentare Pathologie. Dem gegenüber deutet eine auffällige Biometrie des zu kleinen Ungeborenen mit pathologischem Doppler-Befund auf eine IUGR hin. Der Ausschluss physiologischer Faktoren auf ein für das Gestationsalter zu niedriges Geburtsgewicht, wie beispielsweise ein falsch errechneter Geburtstermin, oder auch das Vorhandensein von fetalen Anomalien mit Einfluss auf die Gewichtsentwicklung, ermöglicht die bessere Differenzierung

zwischen SGA und echter Wachstumsrestriktion. Normalerweise wird eine IUGR-Konstellation als Untergruppe einer SGA-Situation angesehen, da alle wachstumsretardierten Kinder automatisch zu klein für die entsprechende Schwangerschaftswoche, aber nicht alle SGA-Kinder (immerhin 10% des Gesamtkollektivs) automatisch auch der IUGR-Gruppe mit nicht ausgeschöpftem Wachstumspotential zuzuordnen sind [7]. IUGR-Feten weisen neben einem Wachstum unterhalb der 10. Perzentile zusätzlich noch einen dysproportionierten Wuchs (Kopf-Abdomen-Diskrepanz) sowie Doppler-Auffälligkeiten auf. Zur Vereinfachung dieser unterschiedlichen Definitionen soll im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit „IUGR“ als „wachstumsmindert“, SGA als „konstitutionell klein“ ohne zugrundeliegende Pathologie verstanden werden.

#### 1.4 Ätiologie der IUGR

Prinzipiell müssen bei Verdacht auf eine kindliche Wachstumsverzögerung verschiedene Gründe in Betracht gezogen werden. Zunächst muss eine fehlerhafte Berechnung der Schwangerschaftswoche, die ein fälschlicherweise zu geringes Gewicht des Kindes vermuten lässt, ausgeschlossen sein.

Zudem ist eine ausführliche Anamneseerhebung der Mutter von großer Bedeutung, um Umweltfaktoren als eventuelle Ursache der fetalen Wachstumsrestriktion ausfindig machen zu können. In diesem Zusammenhang sind insbesondere Drogen- oder Medikamentenabusus (z.B. Nikotin- oder Alkoholkonsum) der Mutter zu klären. Ebenfalls sollte nach außergewöhnlichen Stresssituationen, die gegebenenfalls (ggf.) auch mit einer unzureichenden Ernährung einhergehen, gefragt werden. Der sozioökonomische Status der Mutter bzw. der Familie und des Umfeldes der Schwangeren können ebenfalls Auswirkung auf die Schwangerschaft haben. Anamnestisch ist die Befragung zu vorherigen Schwangerschaften unerlässlich, da das Wiederholungsrisiko einer IUGR in Folgeschwangerschaften erhöht sein kann [29].

Als weitere Ursache einer fetalen Retardierung kommen schwangerschaftsspezifische Pathologien in Betracht. So können hypertensive Erkrankungen, wie z.B. eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) auftreten, die eine IUGR des Kindes begünstigen [20]. Des Weiteren können zahlreiche Erkrankungen der Schwangeren Einfluss auf die Entwicklung und

das Wachstum des Kindes haben. Hier sind insbesondere Thrombophilien, Autoimmunerkrankungen (wie z.B. der systemische Lupus erythemathodes), Blutbildungsstörungen (z.B. Anämien) oder ggf. mit vaskulären Pathologien einhergehende Erkrankungen wie ein fortgeschrittener maternaler Diabetes mellitus zu nennen. Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und andere Malabsorptionssyndrome spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle. Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung ist das Augenmerk auch auf mögliche erworbene oder angeborene Anomalien des Uterus (z.B. Myome, Uterus bicornis) zu legen, die die Entwicklung des Kindes im Mutterleib ebenfalls beeinträchtigen können [18].

Ätiologisch kann eine fetale Retardierung auch Folge einer abnormen placentaren Versorgung sein. Dies tritt z.B. im Rahmen einer gestörten Plazentation (ggf. auch kombiniert mit Uteruspathologien) oder bei Plazenta praevia auf. Gefäßanomalien auf Plazentaebene oder rezidivierende Einblutungen bei partieller Plazentaablösung sind weitere mögliche placentare Ursachen der IUGR.

Schlussendlich muss neben den maternalen, placentaren und Umweltfaktoren auch das Kind selbst und damit die fetalen Ursachen einer Wachstumsverzögerung in Betracht gezogen werden. Hier sind an erster Stelle die Chromosomenanomalien (z.B. Trisomie 13, 18, 21) und andere nicht chromosomal bedingten Fehlbildungen zu nennen, die häufig mit einer kindlichen Wachstumsverminderung einhergehen. Auch können Stoffwechselerkrankungen des Kindes, transplazentar erworbene fetale Infektionen (z.B. Röteln, Cytomegalievirus (CMV), Toxoplasmose, Varizellen) oder Mehrlingsschwangerschaften ursächlich für das verminderte Wachstum sein [29].

### 1.5 Klinisches Management der SGA- und IUGR-Situation

Da sich das klinische Management und Outcome der Kinder bei SGA und IUGR maßgeblich unterscheidet, ist das pränatale Screening mit Erkennung und Stellung der richtigen Diagnose von besonderer Bedeutung. Bei im Sinne der oben genannten (o. g.) Definition „echten“ SGA-Feten besteht keine wesentlich erhöhte Morbidität und Mortalität, so dass nach weitergehenden Untersuchungen zum Ausschluss von Pathologien (z.B. Fehlbildungen, Infektionen, Chromosomenanomalien) der Fokus auf dem Nachweis des adäquaten kindlichen Weiterwachstums in utero liegt.

Bei IUGR-Feten findet sich hingegen eine deutlich gesteigerte Morbidität und Mortalität, wodurch sich unter Umständen eine akute Gefahr für das ungeborene Kind

ergibt [43]. Die Behandlung dieser Schwangeren ist ein Dilemma für Geburtshelfer und Neonatologen. Es besteht zum einen die Möglichkeit des aktiven Geburtenmanagements, mit dem Risiko der ggf. extremen Frühgeburtlichkeit, gegenüber einem abwartenden Verhalten mit der Gefahr des intrauterinen kindlichen Versterbens. Aus diesem Grund stehen die behandelnden Geburtshelfer regelmäßig vor der schwierigen Entscheidung, den optimalen Entbindungszeitpunkt mit minimierter Gefährdung für das ungeborene Kind zu finden. Die regelmäßige, in kurzen Abständen durchzuführende multimodale Überwachung des hypoxiegefährdeten IUGR-Kollektivs ist zurzeit der wichtigste Bestandteil des klinischen Managements, um den optimalen Entbindungszeitpunkt des Kindes zu ermitteln: denn nur durch wiederholte apparative Zustandsbeurteilung erhält man Aussagen über die Wachstumsdynamik des Feten. Die Zustandsverschlechterung geschieht in der Regel langsam progressiv, so dass bei Diagnosestellung in einem frühen Stadium zunächst ein abwartendes Verhalten mit Beobachtung des Feten und regelmäßigen Doppler-sonographischen Kontrolluntersuchungen indiziert ist. Die Frequenz der Doppler-Kontrollen hängt dabei vom Grad der fetalen Kompromittierung ab. Die folgende Abbildung 4 zeigt schematisch die Progression der fetalen Zustandsverschlechterung mit den sich im Verlauf ändernden Doppler-sonographischen Parametern.

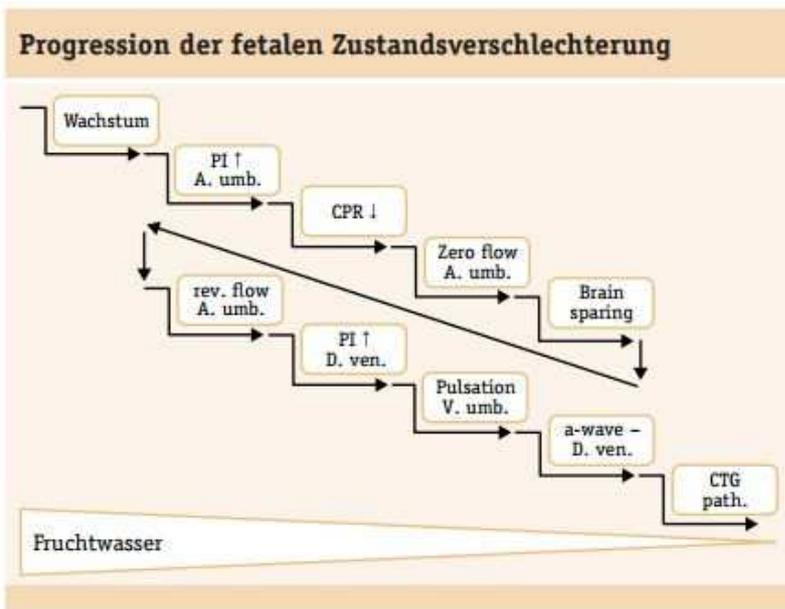


Abb. 4: Progression der fetalen Zustandsverschlechterung retardierter Feten

(PI = Pulsatility Index; A. umb. = Arteria umbilicalis; CPR = zerebro-plazentare Ratio; rev. flow = reverse flow; D. ven. = Ductus venosus; V. umb. = Vena umbilicalis; CTG = Kardiotokogramm) entnommen aus [29]

Im Rahmen der intrauterinen Wachstumsrestriktion mit progredienter Zustandsverschlechterung des Feten zeigen sich in der Sonographie innerhalb von Tagen bis Wochen Veränderungen der darstellbaren Doppler-Kurven. Zunächst kommt es zu einer Verminderung des enddiastolischen Blutflusses der Nabelschnurarterie (A. umbilicalis), der sich bei Progression zum Nullfluss (zero flow) oder bis hin zum reversen Fluss (reverse flow) verschlechtern kann [38]. Aufgrund der Mangelversorgung des Kindes kommt es im Verlauf zur Umverteilung des fetalen Blutvolumens, um eine ausreichende Blut- und Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten. Dies geschieht durch Änderung der zerebralen Widerstände und ist in der Doppler-Sonographie als so genannter „brain sparing“ Effekt in der A. cerebri media zu erkennen. Erst kurz bevor es zum Pumpversagen mit kardiogenem Schock des Feten kommt, zeigen sich Auffälligkeiten des Ductus venosus, z.B. ein Nullfluss (zero flow) oder Rückfluss (reverse flow), sichtbar insbesondere in der A-Welle. Wird ein solcher Befund in der Doppler-sonographischen Untersuchung erhoben, gilt dieser als hochpathologisch und es besteht akute Gefährdung für das ungeborene Kind. Eine genauere Erläuterung zur Doppler-Sonographie findet sich in Kapitel 2.4. Andererseits wird durch neuere Arbeiten das Konzept einer stufenweisen, streng konsekutiv eintretenden

Verschlechterung der Doppler-Parameter bei einer late-onset IUGR in Frage gestellt [42]. Die frühen IUGR-Fälle folgen jedoch in der Regel diesem Schema.

In der o. a. Abbildung 4 wird neben der Doppler-Sonographie auch die Kardiotokographie (CTG) aufgeführt. Das CTG dient der Aufzeichnung der fetalen basalen Herzfrequenz mit möglichen periodischen Veränderungen des Herzschlages, wie z.B. Akzelerationen (Beschleunigung der fetalen Herzfrequenz), Dezelerationen (Abfälle der fetalen Herzfrequenz) oder Oszillationen (Schwankungen der fetalen Herzfrequenz). Die Beurteilung des CTGs erfolgt unter Zuhilfenahme verschiedener Scores (z.B. Fischer Score) unter Einbeziehung der genannten Parameter und ermöglicht somit das Abschätzen des aktuellen fetalen Wohlbefindens. Die Aussagekraft des CTG ist allerdings durch die Notwendigkeit der individuellen visuellen Begutachtung fehlerbehaftet [29]. Aus Abbildung 4 wird auch ersichtlich, dass die Kardiotokographie erst zu einem sehr späten Zeitpunkt bei bereits fortgeschrittener fetaler Zustandsverschlechterung Auffälligkeiten zeigt und somit als Screening-Methode zur Feststellung einer IUGR nicht geeignet ist.

## 1.6 Studienüberblick

Die Datenlage zum Management der frühen, schweren intrauterinen Wachstumsverzögerung ist insgesamt sehr spärlich. Es gibt nur wenige Informationen darüber, ob ein frühzeitiger Entbindungszeitpunkt, mit den Gefahren der extremen Frühgeburtlichkeit, dem abwartenden Verhalten mit Gefahr des intrauterinen Versterbens überwiegt. Die meisten Studien umfassten bislang nur kleine Kohorten und waren retrospektive Datenauswertungen. Erst die GRIT-Studie und die TRUFFLE-Studie befassten sich ausgiebig in randomisierten Studien mit dieser Thematik.

Bei der GRIT-Studie handelt es sich um eine im Zeitraum von 1993 bis 2004 durchgeführte, prospektiv randomisierte, multizentrische Studie. Ziel der Studie war festzustellen, ob intrauterin wachstumsverzögerte Kinder eher von einer frühzeitigen Entbindung profitieren oder zunächst besser intrauterin verbleiben sollten. Vor Studienbeginn stellte sich die Frage, ob ein frühzeitiger Entbindungstermin einer intrauterinen Hypoxie entgegen wirken kann oder ob der primäre Benefit des wachstumsverzögerten Feten die weitere intrauterine Reifeentwicklung durch einen späteren Geburtstermin ist [13]. Zu den Einschlusskriterien des Patientenkollektivs

zählten Schwangere mit intrauterin wachstumsverzögerten Feten (Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften) zwischen der 24. - 36. SSW, das Vorhandensein einer dokumentierten Doppler-Untersuchung der A. umbilicalis, sowie die klinische Unsicherheit darüber, ob der IUGR-Fet direkt bzw. zu einem späteren Zeitpunkt entbunden werden sollte [12]. Insgesamt umfasst die Studie 548 Schwangere mit 588 IUGR-Kindern. Die wachstumsverminderten Kinder wurden dabei je zur Hälfte in zwei Gruppen randomisiert. Zum einen wurden Feten der Gruppe der sofortigen Entbindung (innerhalb von 48 h) zugeteilt. Die übrigen Kinder wurden erst zu einem späteren Zeitpunkt entbunden, an dem die Geburtshelfer keinerlei Zweifel mehr am Entbindungszeitpunkt hatten. Das Outcome der Studie wurde primär anhand der perinatalen Mortalität, sowie einer bestehenden Behinderung im Alter von zwei Jahren gemessen. Insgesamt zeigte sich bei beiden Gruppen ein ähnliches Outcome im Bezug auf Mortalität und Behinderung: im Zweijahres follow-up waren 19% der sofort entbundenen Kinder versus (vs.) 16% der verzögert entbundenen Feten betroffen [13]. Ein deutlicherer Unterschied im Bezug auf die Behinderung zeigte sich insbesondere bei den vor der 31. SSW randomisierten Kindern. Hier erfüllten 13% der sofort entbundenen Feten vs. 5% der verzögert entbundenen Kinder die Kriterien der Behinderung. Dieser Trend lässt vermuten, dass Geburtshelfer insgesamt ggf. eher zu früh entbinden, um eine vermutete intrauterine Hypoxie des Feten mit möglicherweise resultierendem Hirnschaden zu verhindern. Resultierend kann die Studie als Hilfestellung für Geburtshelfer dienen, den richtigen Entbindungszeitpunkt zu finden. Es zeigte sich, dass der primäre Benefit der Kinder eher die zusätzliche intrauterine Reifeentwicklung durch einen verzögerten Geburtstermin ist. Dennoch kann die GRIT-Studie keine genaue Leitlinie für den perfekten Entbindungstermin sein, da Faktoren wie die kindlichen Körpermaße, CTG-Veränderungen, Hypertonus der Mutter oder Blutungen nicht berücksichtigt wurden. Diese Faktoren sind jedoch im Bezug auf den Geburtstermin im klinischen Alltag nicht zu vernachlässigen.

Eine weitere wichtige Studie in diesem Zusammenhang ist die TRUFFLE-Studie (Trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe). Sie befasste sich im Zeitraum von 2005 bis 2010 ebenfalls mit dem Management der Frauen mit früher, intrauteriner Wachstumsrestriktion [20]. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Untersuchung und Beurteilung der perinatalen Morbidität und Mortalität der Kinder mit früher, intrauteriner Wachstumsrestriktion unter Berücksichtigung des zeitlichen Intervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Entbindungstermin der Kinder. Bei der

TRUFFLE-Studie handelt es sich um eine prospektiv, unverblindete, multizentrische Studie. Insgesamt umfasste die Studie ein Patientenkollektiv von  $n = 503$  Schwangeren und wurde in 20 Perinatalzentren in fünf verschiedenen europäischen Ländern im genannten Zeitraum durchgeführt. Einschlusskriterien des Patientenkollektivs der Studie waren Frauen über 18 Jahre, die zwischen der 26+0. – 31+6. SSW mit Einlingen schwanger waren. Bei allen Kindern wurde pränatal eine frühe, intrauterine Wachstumsrestriktion diagnostiziert. Die Kriterien der IUGR waren definiert als ein Bauchumfang des Kindes  $< 10.$  Perzentile und ein pulsatility index der A. umbilicalis  $> 95.$  Perzentile in der Doppler-Sonographie.

Das Outcome der IUGR-Kinder wurde anhand des neurologischen Status im Alter von zwei Jahren gemessen. Es wurde primär angenommen, dass die IUGR-Kinder, die lediglich einen geringfügig veränderten Wert des Ductus venosus aufwiesen und frühzeitig entbunden wurden, ein besseres neurologisches Outcome haben als die Kinder, die aufgrund gravierender Herzfrequenzschwankungen entbunden wurden [40]. Insgesamt zeigte sich, dass das Outcome der Kinder besser war als initial erwartet wurde. Lediglich 8% der Kinder verstarben in der Perinatalperiode. Ein intrauteriner Fruchttod trat in 2,4% der Fälle auf. 31% der Kinder erfüllten die Kriterien für die Gruppierung schwere Morbidität bzw. Tod. Die IUGR-Kinder, bei denen sich im Verlauf eine schwere Morbidität oder der Tod einstellte, wurden im Vergleich zu den übrigen Teilnehmern im Durchschnitt ( $\emptyset$ ) zwei Wochen früher entbunden (29+4. SSW vs. 31+2. SSW). Sie wiesen ein geringeres Geburtsgewicht auf und hatten schlechtere APGAR-Werte [20].

Die sich ebenfalls mit der Frage nach dem optimalen Management von IUGR-Feten beschäftigende DIGITAT-Studie schloss nur Graviditäten einer höheren SSW ein [4]. Die im Rahmen der PORTO-Studie gewonnenen Daten bei IUGR-Feten wiesen nach, dass Auffälligkeiten im Doppler der A. umbilicalis sowie ein fetales (Schätz-) Gewicht unterhalb der dritten Perzentile als stärkste neonatale Morbiditäts- und Mortalitäts-Prädiktoren fungieren [41].

## 1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Bis zum heutigen Zeitpunkt wird das prä- und perinatale Management von Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsrestriktion nicht einheitlich gehandhabt und es obliegt den Gynäkologen- und Geburtshelfern, den idealen Entbindungszeitpunkt der Schwangeren mit dem bestmöglichen Outcome der Kinder zu wählen. Bereits in mehreren Studien wurde versucht zu klären, ob ein frühzeitiges Entbindungsmanagement im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen vorteilhaft ist. Gerade in den sehr frühen Schwangerschaftswochen ist diese Entscheidung von besonderer Bedeutung, da hier die Probleme der extremen Frühgeburtlichkeit beim aktiven Geburtenmanagement der Gefahr des intrauterinen Versterbens beim passiven Vorgehen gegenüber stehen. Im Rahmen der bereits publizierten GRIT-Studie wurden sowohl Mehrlingsschwangerschaften, als auch Schwangerschaftswochen bis zur 36+0. SSW berücksichtigt. Die TRUFFLE-Studie inkludierte erst Schwangere ab der 26+0. bis zur 31+6. SSW.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, spezifische Parameter der extrem frühen Frühgeborenen zwischen der 24+0. bis zur 29+6. SSW mit gleichzeitig vorhandener früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung zu analysieren. Vor diesem Hintergrund war das Ziel, das prä- und perinatale Management dieser Kinder im Zeitraum vom 30.12.1999 bis zum 01.02.2011 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Lübeck zu analysieren. Es interessieren insbesondere die direkten, zur Geburt führenden Parameter, sowie die prä- und perinatal erhobenen Daten. Hier sind sowohl die fetalen, als auch die maternalen Parameter von Bedeutung. Dazu zählen insbesondere die Doppler-Sonographiebefunde, der mütterliche Nikotinabusus, die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung, der Geburtsmodus sowie die pränatale Induktion der kindlichen Lungenreife. Von besonderem Interesse sind weiterhin das Outcome der wachstumsverzögerten Feten unmittelbar nach Geburt sowie das Langzeit-Outcome, gemessen am Überleben der Kinder nach dem ersten Lebensjahr. Auch mögliche Differenzen der erhobenen Daten zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht sollen im Rahmen der Studie erörtert werden. Die genaue Untersuchung und Auswertung der Daten der intrauterin verstorbenen Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung ist von Bedeutung, um möglicherweise zukünftig das Eintreten eines solchen Ereignisses vermeiden zu können.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Geburtsverläufe und direkte Entbindungsparameter von Patientinnen mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck untersucht. Eine frühe, schwere kindliche Wachstumsverzögerung wurde definiert als Geburt eines aufgrund des Gestationsalters hypothetisch extrauterin lebensfähigen Kindes vor der 30+0. Schwangerschaftswoche post menstruationem mit einem Geburtsgewicht  $\leq$  10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter. Die Datenerhebung der Studie erfolgte unter Zuhilfenahme des in der Klinik verwendeten Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramms *PIA Fetal Database* sowie durch intensive Aktenrecherche. Vervollständigt wurden die Daten durch Sichten der Geburtenbücher der Jahrgänge 2000 bis 2011, da intrauterin verstorbene, extrem Frühgeborene in sehr frühen Schwangerschaftswochen mit einem Geburtsgewicht  $<$  500 Gramm nicht zwangsläufig in der Datenbank dokumentiert waren. Grundlage hierfür ist das Personenstandsgesetz in der Fassung vom 8.8.1957 (BGBl I S. 1126), das als eine Geburt folgendes definiert:

**§ 29** (geändert durch Verordnung vom 24.03.1994 (BGBl. I S. 621))

(1) Eine Lebendgeburt, für die die allgemeinen Bestimmungen über die Anzeige und die Eintragung von Geburten gelten, liegt vor, wenn bei einem Kinde nach der Scheidung vom Mutterleib entweder das Herz geschlagen oder die Nabelschnur pulsiert oder die natürliche Lungenatmung eingesetzt hat.

(2) Hat sich keines der in Absatz 1 genannten Merkmale des Lebens gezeigt, beträgt das Gewicht der Leibesfrucht jedoch mindestens 500 Gramm, so gilt sie im Sinne des § 21 Abs. 2 des Gesetzes als totgeborenes oder in der Geburt verstorbene Kind.

(3) Hat sich keines der in Absatz 1 genannten Merkmale des Lebens gezeigt und beträgt das Gewicht der Leibesfrucht weniger als 500 Gramm, so ist die Frucht eine Fehlgeburt. Sie wird in den Personenstandsbüchern nicht beurkundet.

Der deutsche Bundestag hat am 31.01.2013 eine Neuregelung des Personenstandsrechts beschlossen. Im Rahmen der geänderten Gesetzgebung können auch totgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht < 500 Gramm erstmalig beim Standesamt dokumentiert und registriert werden.

Die Daten der Studie umfassen einen zeitlichen Rahmen von 12 2/12 Jahren. Die Geburten der Kinder beziehen sich auf die Zeitspanne vom 30.12.1999 bis zum 01.02.2011. Aufgrund der Beurteilung des Langzeitüberlebens der Kinder in den ersten 365 Lebenstagen endet der zeitliche Rahmen der Studie folglich jedoch erst am 01.02.2012.

## 2.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Datenrecherche wurden zunächst alle Patientinnen identifiziert, die im genannten Zeitraum vor der 30+0. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Als Einschlusskriterien galten ein Geburtsgewicht  $\leq$  10. Perzentile und ein Entbindungszeitpunkt zwischen der 22+5. und 30+0. Schwangerschaftswoche. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass postpartal je nach Geschlecht weibliche und männliche pädiatrische Wachstumsperzentilen verwendet wurden. Die Analyse umfasst ausschließlich Patientinnen kaukasischer Herkunft, da die Anwendung der hier verwendeten Perzentilenkurven bei Schwangeren anderer Ethnien zu falsch positiven Werten im Bezug auf die IUGR geführt hätten.

Vom Patientenkollektiv ausgeschlossen wurden Mehrlingsgraviditäten und Kinder mit syndromalen Erkrankungen oder Aneuploidien, da diese Kinder in der Regel ein niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen und die Entbindung in den meisten Fällen vor dem errechneten Geburtstermin stattfindet oder die Schwangerschaften nach Stellen einer medizinischen Indikation abgebrochen wurden. Außerdem wurden Neugeborene mit kongenitalen Herzvitien vom Studienkollektiv exkludiert. Hierzu zählten beispielsweise Atriumseptumdefekte (ASD), Ventrikelseptumdefekte (VSD), Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD), Fallot'sche Tetralogien (kongenitale Fehlbildung des Herzens mit Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalarterienstenose, Rechtsherzhypertrophie und reitender Aorta), Double outlet right ventricle (DORV) oder Kardiomyopathien. Diese Kinder weisen aufgrund ihres angeborenen Herzfehlers häufig Gedeihstörungen auf und wurden deshalb von der Studie ausgeschlossen. Auch Neugeborene mit nicht chromosomal oder syndromal

bedingten Fehlbildungen (Hirnanomalien, Extremitätenanomalien, Hydrops fetalis, embryonale Tumoren) wurden aus o. g. Grund nicht in der Studie berücksichtigt. Des Weiteren wurden intrauterin verstorbene Kinder (intrauteriner Fruchttod = IUFT), bei denen zuvor im Verlauf der Schwangerschaft mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen und biometrischen Datenerhebungen keine Wachstumsverzögerung erkennbar gewesen war, exkludiert. Diese Ausschlussregel galt auch für Geburten vor der 30+0. SSW mit pathologischen Kardiotokogrammen (CTG) ohne nachgewiesene Wachstumsverzögerung. Neben den genannten fetalen Ausschlusskriterien wurden weiterhin Patientinnen mit rein maternalen Entbindungsindikationen vom Patientenkollektiv ausgeschlossen, bei deren Kindern das Geburtsgewicht > 10. Perzentile lag und somit keine Wachstumsverzögerung per definitionem vorgelegen hat. Zu den mütterlichen Indikationen zählten vorzeitiger (vorz.) Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, Amnioninfektionssyndrome (AIS), vorzeitige Plazentaablösung, HELLP-Syndrome, Präeklampsien und sonstige maternale Entbindungsindikationen wie z.B. vaginale (vag.) Blutungen, Nabelschnurvorfälle oder Fruchtblasenprolaps.

### 2.3 Datenerhebung

Nach Festlegung des endgültigen Patientenkollektivs wurden im Verlauf prä- und perinatale Daten der Patientinnen mit früher, schwerer kindlicher IUGR ermittelt. Diese beinhalteten sowohl Angaben zur Mutter und zum Schwangerschaftsverlauf, als auch kindliche Parameter. Im Rahmen der Datenerhebung wurden folgende maternale Informationen dokumentiert und ausgewertet:

Name, Geburtsdatum, Alter in Jahren, Größe in Zentimetern (cm), Nikotinkonsum (Zigaretten / Tag (d)), Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht [Kilogramm, kg] / Körpergröße [Meter, m<sup>2</sup>]) zu Beginn der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Entbindung, sowie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Des Weiteren wurden Gravidität und Parität der Mutter, die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung, der Geburtsmodus (Spontangeburt, primäre bzw. sekundäre Sectio), die Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft mit Erhebung der biometrischen Daten des Kindes, sowie maternale Doppler-Sonographiebefunde (Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI) der A. uterina rechts / links mit ggf. vorhandenem Notching) recherchiert und dokumentiert.

Außerdem wurden Daten zu vorherigen Schwangerschaften (Anzahl der zum errechneten Geburtstermin geborenen Kinder, Frühgeburten (< 37. SSW), Frühaborte (< 12. SSW), Spätaborte (> 12. SSW), Abruptiones, IUFT, IUGR und extrauterine Graviditäten (EUG)) erhoben.

Zur Klassifikation der Neugeborenen als wachstumsverzögert dienten die dem in der hiesigen Klinik verwendeten geburtshilflichen Dokumentationsprogramm PIA zugrunde liegenden Wachstumskurven nach Marsál et al [23].

Die dokumentierten fetalen Parameter bezogen sich auf das Geschlecht des Kindes, das Geburtsdatum, das Geburtsgewicht in Gramm, die Körperlänge sowie den Kopfumfang (KU) in Zentimetern jeweils mit Perzentilenangaben (s. Anhang Abb. 30), Lebend- bzw. Totgeburt, den Nabelschnur-pH-Wert, die pränatal abgeschlossene Induktion der kindlichen Lungenreife (durch zweimalige intramuskuläre Dexamethason-Gabe der Mutter innerhalb von 48 Stunden (h) vor Geburt), die pränatalen biometrischen Ultraschalldaten (Kopfumfang [KU] und Abdomenumfang [AU]) und die fetalen Doppler-Befunde (RI und PI der A. umbilicalis mit enddiastolischem Fluss (EDF), RI und PI der A. cerebri media mit eventuell (evtl.) vorhandenem brain sparing, sowie der Ductus venosus mit möglichem absent oder reversed enddiastolic flow (ARED)). Des Weiteren wurden die APGAR-Werte erfasst. Dies bedeutet, dass nach Geburt des Neugeborenen im Abstand von einer, fünf und zehn Minuten die Parameter Atmung, Puls, Grimassieren / Muskeltonus, Aussehen / Hautfarbe und Reflexe beurteilt und je nach Zustand des Kindes 0-2 Punkte vergeben werden (s. Tab. 2). Diese Einstufung dient der Vitalitätsbeurteilung des Neugeborenen mit Einschätzung der kardiopulmonalen und neurologischen Situation nach Geburt. Ideal wäre ein APGAR-Wert von 9-10 Punkten. Dies entspricht einem optimal lebensfrischen Neugeborenen mit geringem Risikoprofil. Ein APGAR-Wert von 7-8 Punkten entspricht einem normal lebensfrischen Neugeborenen. Erst bei Werten < 6 spricht man von leichter, < 4 von mittelschwerer und < 2 von schwerer Depression des Neugeborenen mit akuter vitaler Bedrohung. Von prognostischer Bedeutung ist insbesondere der 5-Minuten APGAR-Wert [16, 26].

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
<b>Atmung</b>	keine	unregelmäßig	regelmäßig, Kind schreit
<b>Puls</b>	keine	< 100 / min	> 100 / min
<b>Grimassieren / Muskeltonus</b>	schlaff	reduziert	aktive Bewegungen
<b>Aussehen / Hautfarbe</b>	blass-blau	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosig
<b>Reflexe</b>	keine	grimassieren	husten, niesen, schreien

Tab. 2: Punkteverteilung beim APGAR-Test nach Virginia Apgar [1]

Außerdem wurde das kindliche Outcome nach den ersten 365 Lebenstagen mit Dokumentation des ggf. eingetretenen Todestages durch Auswertung der Akten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Kooperation mit den Kollegen der Neonatologie des UKSH Lübeck recherchiert. Zur genaueren Beurteilung des Todeszeitpunktes im ersten Lebensjahr wurden diese in drei Gruppen untergliedert. Ein frühes Versterben unmittelbar nach der Geburt (0. - 6. Lebenstag), ein Versterben innerhalb des ersten Lebensmonats (7. - 28. Lebenstag), sowie ein später Todeszeitpunkt nach den ersten vier Lebenswochen bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres (29. - 365. Lebenstag).

Zur weiteren Differenzierung der individuellen Entbindungsgründe der Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung wurden im Verlauf die genauen Entbindungsindikationen unter Zuhilfenahme der einzelnen Geburtenprotokolle ermittelt. Die Indikationen zur Geburt wurden zunächst in mütterliche und kindliche Ursachen unterschieden und diese dann, je nach zur Entbindung führender Hauptindikation, weiterhin unterteilt. Die maternalen zur Entbindung führenden Ursachen wurden gegliedert in HELLP-Syndrom, Präeklampsie, vorzeitige Wehentätigkeit und vaginale Blutungen. Fälle eines vorzeitigen Blasensprungs, einer vorzeitigen Plazentalösung und Amnioninfektionssyndrom wurden ebenso ermittelt.

Die fetalen Entbindungsgründe beinhalteten weiterhin die beiden Untergruppen pathologische Doppler-Befunde und pathologisches CTG. Auch Kinder mit bekannter Wachstumsverzögerung, die im Verlauf der Schwangerschaft intrauterin verstorben waren (IUFT), wurden ermittelt. In allen zur Studie eingeschlossenen Fällen war während der Schwangerschaft eine Wachstumsverzögerung mittels Sonographie und biometrischen Kindsdaten festgestellt worden.

## 2.4 Pränatale Sonographie und Doppler-Sonographie

Zur weiteren Beurteilung und Differenzierung der fetalen und maternalen Entbindungsindikation wurden retrospektiv Doppler-Sonographiebefunde ausgewertet, welche während des Schwangerschaftsverlaufes in der Frauenklinik des UKSH Lübeck erhoben wurden. Die Universitätsfrauenklinik entspricht einem Level - I - Perinatalzentrum, das heißt (d. h.) einer Einrichtung zur spezialisierten Versorgung von Früh- und Neugeborenen. Dieses Zertifikat wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen entwickelt und sieht unter anderem vor, dass neben der Leitung durch Geburtshelfer mit dem Schwerpunkt „Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin“ auch eine spezielle Expertise im Bereich der Pränataldiagnostik vorgehalten werden muss [11].

Nur in Ausnahmefällen lagen keine pränatalen Doppler-Sonographiebefunde vor. Dies war z.B. der Fall, wenn Schwangere notfallmäßig aus anderen Kliniken überwiesen wurden und entweder keine Doppler-Sonographie mehr stattgefunden hat oder diese bedingt durch die Notfallsituation (z.B. aufgrund einer Notsectio) nicht mehr ausreichend dokumentiert worden war.

Im Rahmen der Auswertung wurden insbesondere die fetalen Doppler-Sonographiebefunde evaluiert. Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungswerte der A. umbilicalis, der A. cerebri media sowie des Ductus venosus. Auch die maternalen Doppler-Sonographiebefunde mit Auffälligkeiten der Arteriae (Aa.) uterinae wurden berücksichtigt.

Im Rahmen der pränatalen Doppler-Sonographie wurden der *Resistance-Index (RI)* und der *Pulsatility-Index (PI)* bestimmt. Der Resistance-Index beschreibt den peripheren Gefäßwiderstand und wird mit Hilfe der maximal (max.) systolischen Strömungsgeschwindigkeit (A) und der maximal enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit (B) mit folgender Formel berechnet [34].

$$RI = (A - B) / A$$

Der Pulsatility-Index beschreibt den Zusammenhang zwischen dem peripheren Gefäßwiderstand und der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Er berechnet sich aus der Differenz der maximal systolischen Strömungsgeschwindigkeit (A) und der maximal enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit (B) dividiert durch die mittlere

Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean max}}$ ). Der PI steigt somit umso höher, je größer der Gefäßwiderstand bei gleichzeitig vorhandenem niedrigem Blutfluss ist [34].

$$PI = (A - B) / V_{\text{mean}}$$

Zur Beurteilung der A. umbilicalis wurde spezielles Augenmerk auf die Blutflusskurve in diesem Gefäß gelegt. Physiologisch ist ein regelmäßiges, sägezahnartiges Flussmuster (s. Abb. 5). Kommt es jedoch zu einer reduzierten Plazentaperfusion, erhöht sich der Widerstand in der A. umbilicalis und es zeigt sich eine Abnahme des enddiastolischen Flusses (EDF) bis hin zum Nullfluss (absent enddiastolic flow, AED, s. Abb. 6). In schwerwiegenden Fällen kann ein Umkehrfluss vorliegen (reverse enddiastolic flow, RED, s. Abb. 7).



Abb. 5: Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. umbilicalis  
(Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

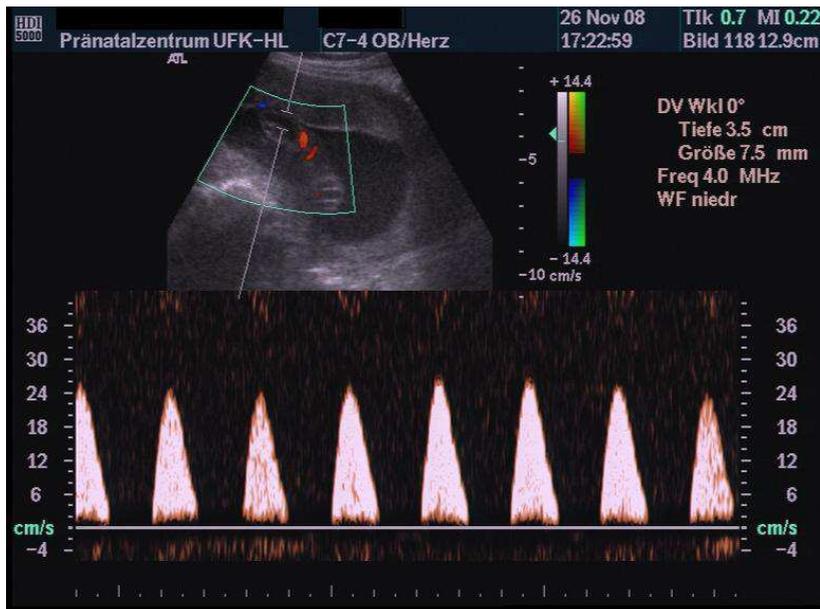


Abb. 6: Exemplarischer Doppler-Befund für einen absent enddiastolic flow (AED) der A. umbilicalis mit Erreichen der Nulllinie in der Diastole (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

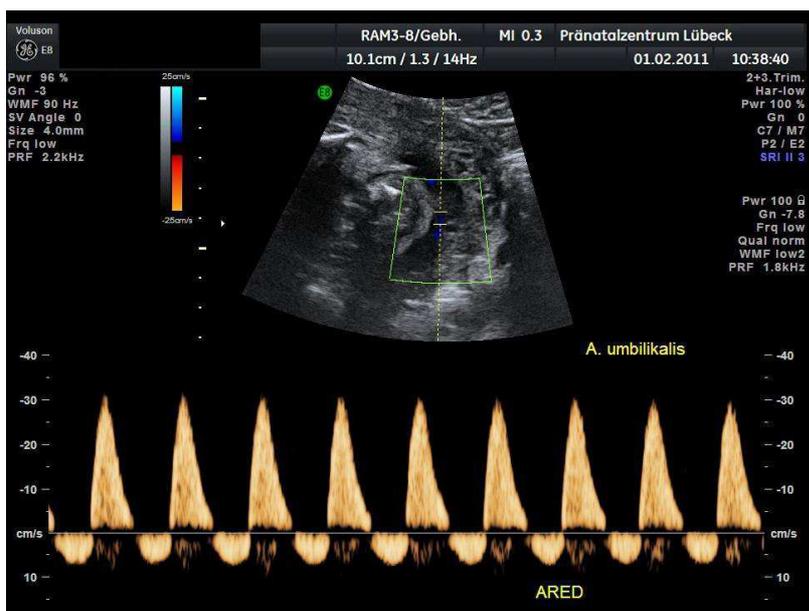


Abb. 7: Exemplarischer Doppler-Befund für einen reverse enddiastolic flow (RED) der A. umbilicalis mit Unterschreiten der Nulllinie in der Diastole (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

Im Doppler-Sonogramm der A. cerebri media zeigt sich physiologisch ein hochpulsatiles Doppler-Signal (s. Abb. 8). Der Blutfluss wird im Normalfall abhängig vom Sauerstoffpartialdruck mittels Autoregulation gesteuert [38]. Kommt es zu einer Einschränkung der fetalen Versorgung, ändern sich die Widerstände zugunsten der zerebralen Blut- und Sauerstoffversorgung. Der Gefäßwiderstand der A. cerebri media sinkt in diesem Fall unter die fünfte Perzentile, und die

Blutflussgeschwindigkeiten liegen über der Norm. Dieser so genannte „brain sparing“ Effekt kann Doppler-sonographisch durch eine Erniedrigung des RI in den zerebralen Gefäßen gemessen werden (s. Abb. 9).

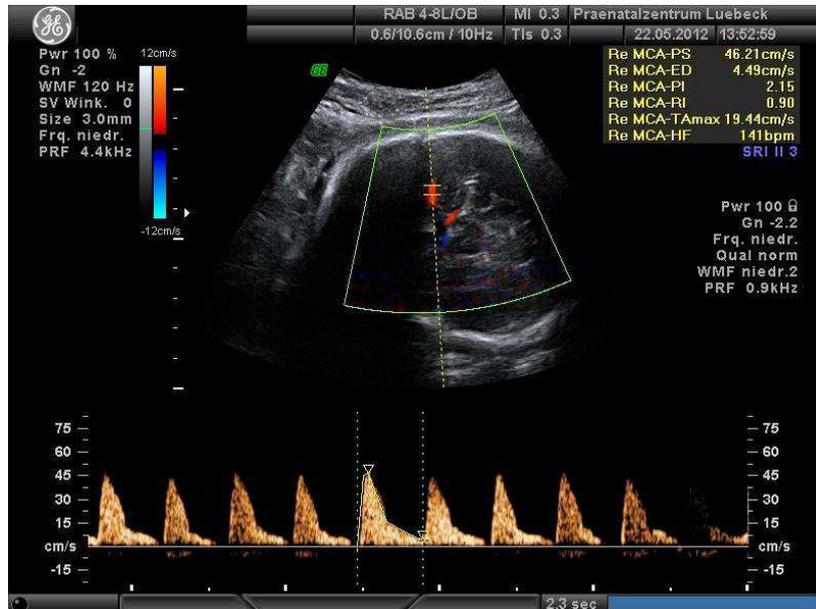


Abb. 8: Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. cerebri media (30. SSW; Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

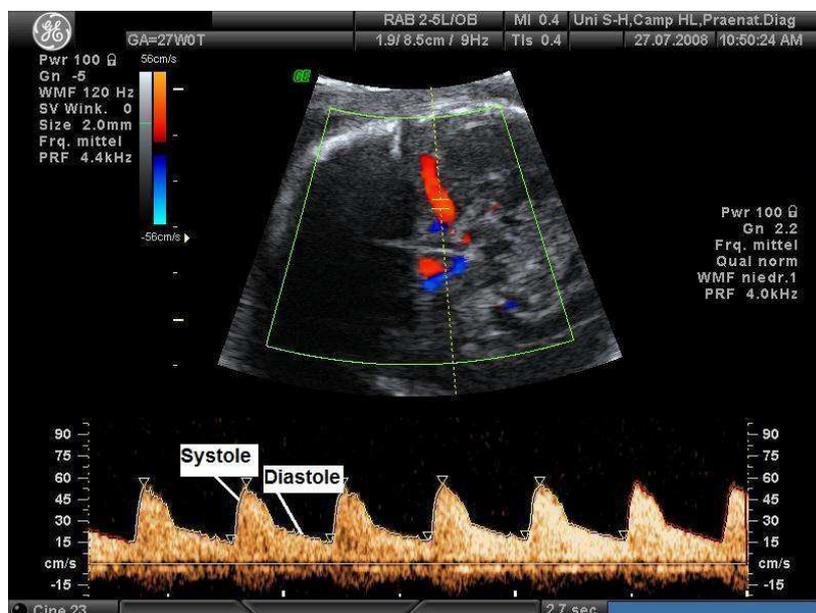


Abb. 9: Exemplarischer pathologischer Doppler-Befund der A. cerebri media mit im Vergleich zum Normalbefund erhöhter Durchblutung („brain sparing“) in der Diastole (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

Die venösen Gefäße, insbesondere der Ductus venosus (DV), geben Aufschluss über die zentrale fetale Hämodynamik und haben eine große Bedeutung bei chronischer Versorgungseinschränkung des Feten. Ein physiologischer Doppler-Befund des DV zeigt sich in Abb. 10. Entwickelt sich eine fetale Hypoxämie, stellt sich eine Umverteilung des Blutflusses vom intrahepatischen System zugunsten des DV ein. Es zeigt sich wie zuvor beschrieben ein Nullfluss (AED, s. Abb. 11) oder reverse flow (RED, s. Abb. 12).

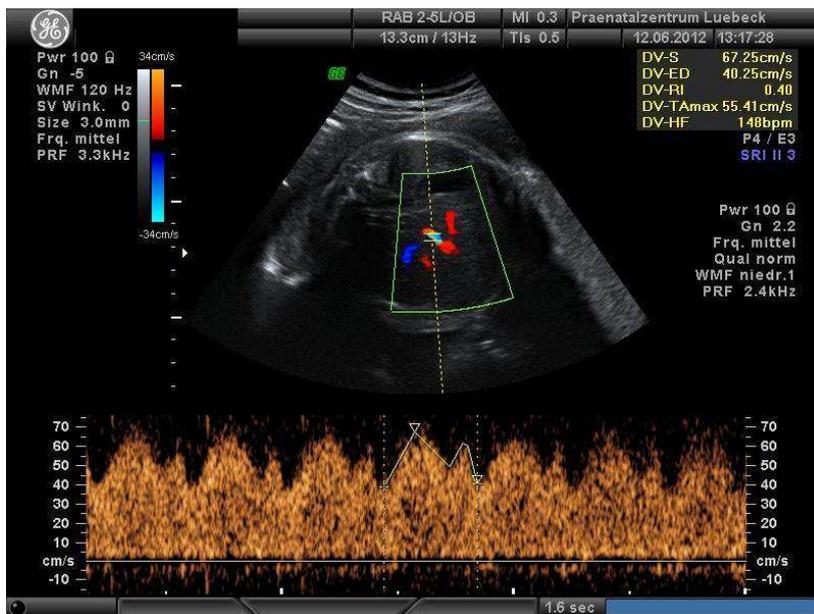


Abb. 10: Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund des Ductus venosus (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

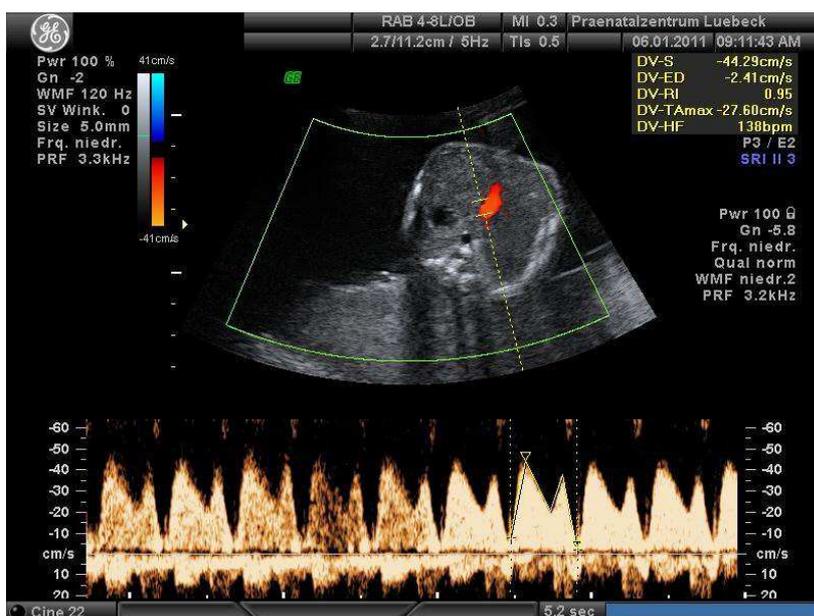


Abb. 11: Exemplarischer Doppler-Befund für einen absent enddiastolic flow (AED) des Ductus venosus mit Erreichen der Nulllinie in der Diastole (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

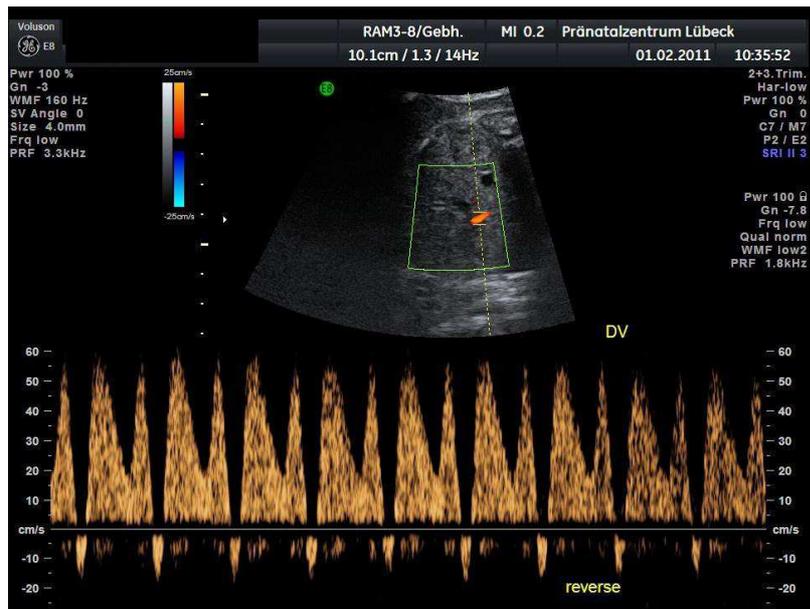


Abb. 12: Exemplarischer Doppler-Befund für einen reverse enddiastolic flow (RED) des Ductus venosus mit Unterschreiten der Nulllinie in der Diastole (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

Die Strömungsverhältnisse der Aa. uterinae geben Aufschluss über die utero-plazentare Versorgung. Aufgrund von abnormer Plazentation kann es zu einem erhöhten Widerstand (RI) in den uterinen Gefäßen kommen. In diesem Fall zeigen sich ein persistierender Notch, eine Reflektion der Pulswelle am abnormen plazentaren Gefäßbaum, welcher zu einem negativen Flow zu einem spezifischen Zeitpunkt führt (s. Abb. 14). Beim bilateralen Vorkommen geht diese Veränderung mit einer erhöhten Rate an Präeklampsie und Wachstumsretardierung, sowie einer signifikant verringerten diastolischen Flussgeschwindigkeit einher [38]. Ein in der Doppler-Sonographie darstellbarer Notch ist jedoch erst ab der 24. Schwangerschaftswoche als pathologisch zu werten, zuvor kann er noch physiologisch vorhanden sein. Ein Normalbefund der A. uterina findet sich in Abbildung 13.

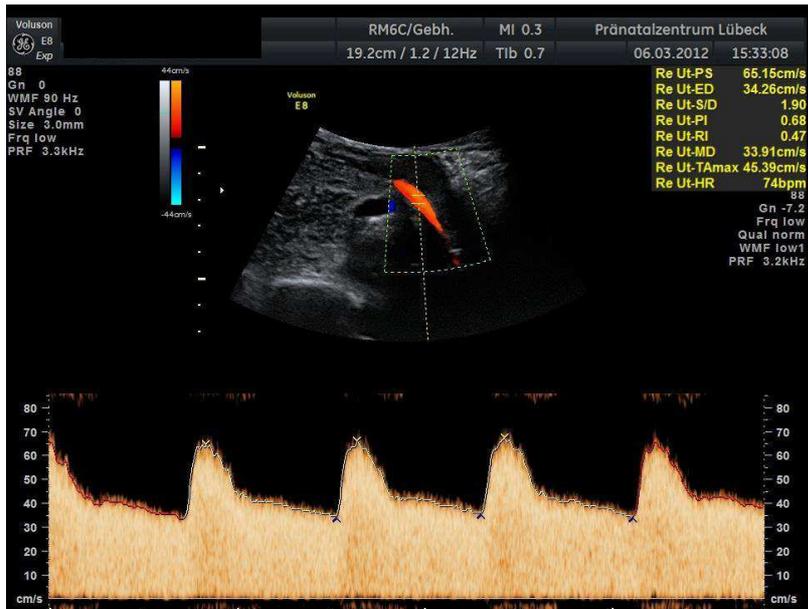


Abb. 13: Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. uterina (rechts) (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

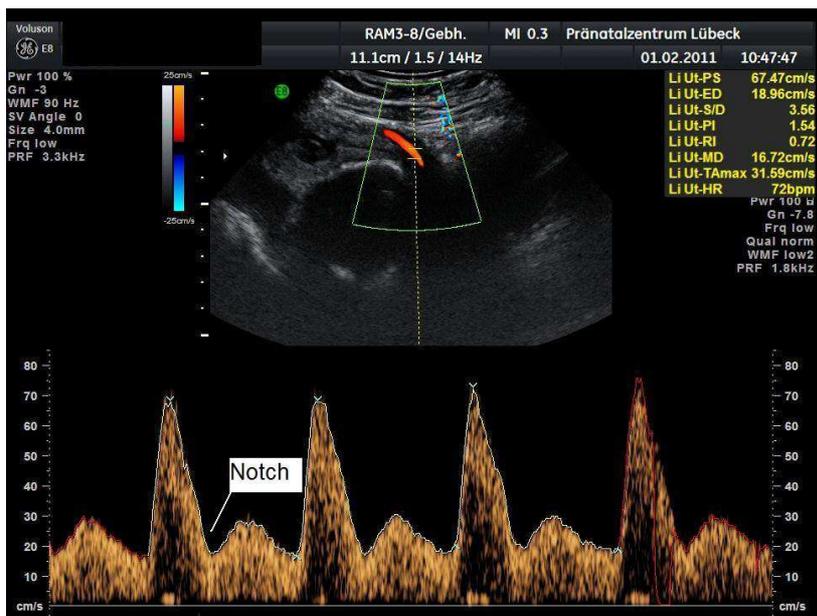


Abb. 14: Exemplarischer pathologischer Doppler-Befund der A. uterina (links) mit der zwischen der Systole und Diastole als Notch bezeichneten auftretenden Inzision des Blutflusses (Quelle: PD Weichert, UKSH Lübeck)

Im Rahmen der Datenerhebung wurde der Zeitpunkt der ersten auffälligen Doppler-Sonographie während der Schwangerschaft ermittelt und das jeweils pathologisch betroffene Gefäß (A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus oder Aa. uterinae) dokumentiert. Auch die letzte auffällige Doppler-Sonographie vor dem Entbindungszeitpunkt wurde recherchiert. Zur besseren Auswertung der Daten wurde

die Zeitdifferenz zwischen der ersten und der letzten auffälligen Doppler-Sonographie, sowie die Zeitdifferenz vom ersten auffälligen Doppler bis zum Geburtstermin errechnet.

## 2.5 Statistische Analyse der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2003 und dem Statistikprogramm GraphPad Prism 5 (GraphPad, La Jolla, USA). Zur Textverarbeitung wurde Microsoft Word 2003 verwendet. Zudem kam in entsprechenden Fällen der Fisher-Exact-Test sowie der Mann-Whitney-u-Test zur Ermittlung von Signifikanzen zur Anwendung [10].

## 2.6 Stellungnahme der Ethik-Kommission

Ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck wurde am 25.10.2011 erteilt und lag zu Beginn der Studie vor. Eine Kopie des Schreibens der Ethik-Kommission befindet sich im Anhang 7.4.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Fallzahlen und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 30.12.1999 bis zum 01.02.2011 15.403 Kinder an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck geboren. Hiervon wurden 509 Schwangere (3,3%) vor der 30+0. Schwangerschaftswoche entbunden. Allerdings lag nicht bei allen eine frühe Wachstumsverzögerung vor, so dass das Patientenkollektiv weiter eingegrenzt wurde. Wie bereits im Absatz 2.2 beschrieben, wurden die im folgenden Abschnitt genannten Konstellationen mit entsprechenden Fallzahlen vom Kollektiv ausgeschlossen. Insgesamt waren 114 der 509 Schwangerschaften Mehrlingsgraviditäten und wurden somit direkt vom Studienkollektiv exkludiert. Weitere 30 Kinder mit syndromalen Erkrankungen wurden in der Studiauswertung ebenfalls nicht weiter berücksichtigt. Bei 27 Neugeborenen konnten pränatal bzw. postpartal kongenitale Herzvitien nachgewiesen werden, die zum Ausschluss auch dieses Patientenkollektivs führten. Rein pathologische Kardiotokogramme ohne vorhandene frühe, schwere Wachstumsverzögerung waren in zehn Fällen ermittelt worden. Des Weiteren wurden bei 28 Kindern andere, nicht chromosomal bedingte Fehlbildungen festgestellt, so dass diese Kinder ebenfalls keine Berücksichtigung in der Studie fanden.

Bei 14 Patientinnen war im Verlauf der Schwangerschaft ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) diagnostiziert worden. Bei diesen Kindern gab es vor Todesfeststellung jedoch keinen Hinweis für das Vorhandensein einer frühen, schweren IUGR. Bewiesen wurde dies mit Hilfe von kurzfristig zuvor durchgeführten Ultraschalluntersuchungen und biometrischen Datenerhebungen vor Eintritt des Todes (Zeitintervall < 10 Tage) bei sieben Kindern bzw. durch ein Geburtsgewicht > 10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter in den übrigen sieben Fällen.

Neben den fetalen Ausschlusskriterien wurden auch Patientinnen mit rein maternalen Entbindungsindikationen vom Patientenkollektiv ausgeschlossen, bei deren Kindern das Geburtsgewicht > 10. Perzentile lag und somit keine Wachstumsverzögerung per definitionem vorgelegen hat. In diesem Zusammenhang sind 86 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung sowie 56 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zu nennen. Bei weiteren 23 Schwangeren mit Entbindung vor der 30+0. SSW wurde ein Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert, was ebenfalls zu einem Ausschluss vom

Patientenkollektiv führte. Eine vorzeitige Plazentalösung ohne IUGR war in zehn Fällen eingetreten. Ein HELLP-Syndrom trat in sechs Schwangerschaften isoliert auf, eine Präeklampsie bei drei Schwangeren. In zehn weiteren Fällen führten sonstige maternale Entbindungsindikationen (z.B. vaginale Blutungen, Nabelschnurvorfälle, Fruchtblasenprolaps, pulmonaler Hypertonus oder Ileus der Mutter) ohne IUGR zum Ausschluss vom Patientenkollektiv.

Insgesamt ging in die endgültige Auswertung ein Studienkollektiv von 92 Patientinnen von initial 509 Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsrestriktion ein. Eine schematische Darstellung mit genauer Differenzierung der Ausschlusskriterien vom Patientenkollektiv ist in Abbildung 15 dargestellt.

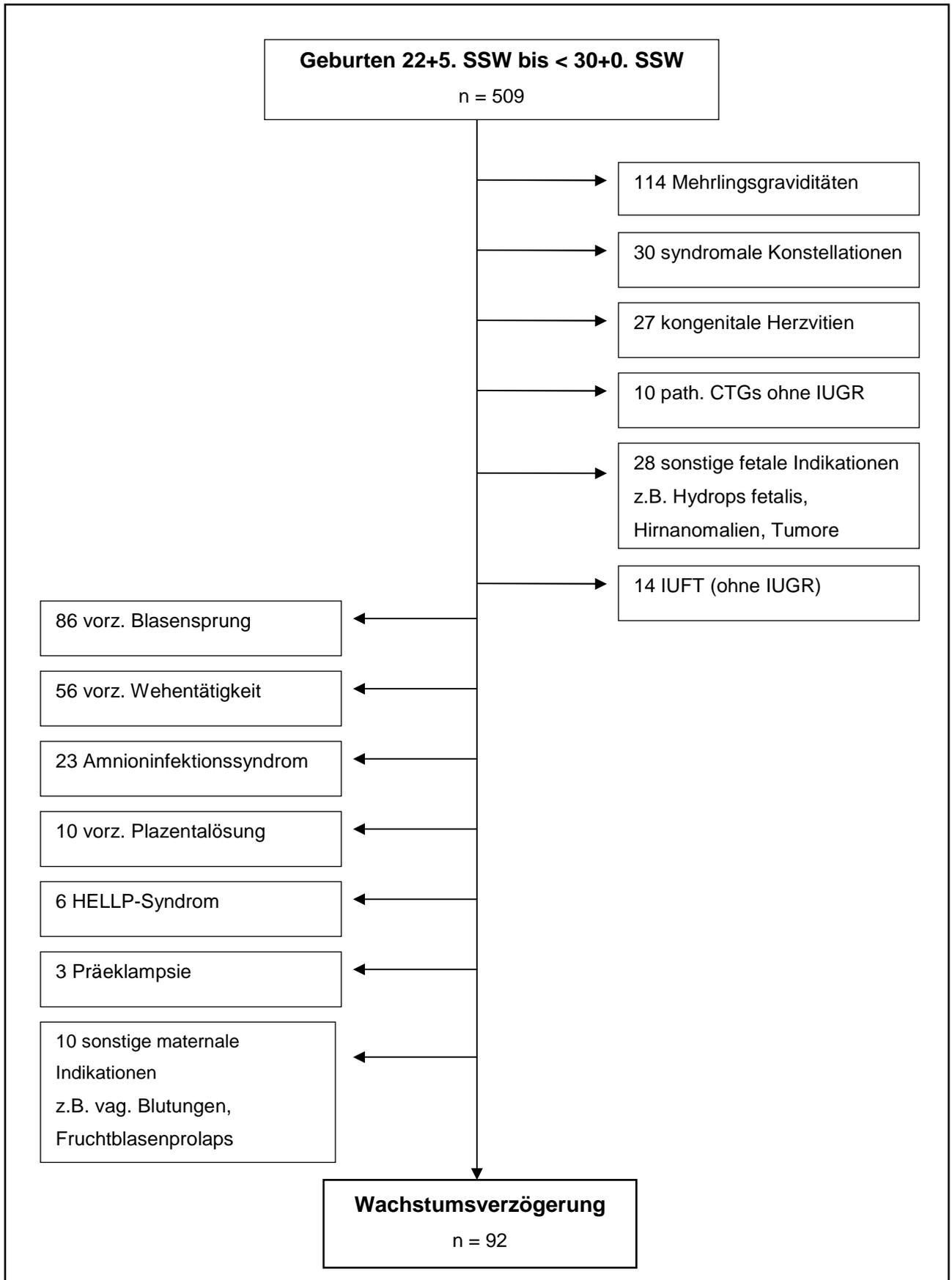


Abb. 15: Schematische Darstellung der Ausschlusskriterien des Studienkollektivs der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder

### 3.2 Entbindungsindikationen

Zur weiteren Differenzierung der individuellen Entbindungsgründe der 92 Patientinnen mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung wurden im Verlauf die genauen Entbindungsindikationen ermittelt. Diese wurden zunächst in mütterliche und kindliche Indikationen gegliedert. In 44 Fällen waren maternale Faktoren der Grund für die Entbindung. Diese konnten folgendermaßen differenziert werden: ein HELLP-Syndrom führte bei 14 Schwangerschaften zur frühzeitigen Geburt des Kindes und in zwei Fällen war eine Präeklampsie der Mutter die Entbindungsindikation. Eine vorzeitige Wehentätigkeit trat bei zehn Schwangeren auf. Ein vorzeitiger Blasensprung war bei weiteren fünf Patientinnen der Grund für die Entbindung. Bei sechs Patientinnen waren vaginale Blutungen Grund für die frühzeitige Entbindung des Kindes. In fünf Fällen stellte eine vorzeitige Plazentalösung, zweimal ein Amnioninfektionssyndrom Entbindungsindikation vor der 30+0. SSW.

In 38 Fällen führten pathologische fetale Parameter zur Entbindung. Diese konnten zunächst in 18 Fälle mit pathologischem Doppler-Befund und weitere 20 Fälle mit einem pathologischen CTG aufgeschlüsselt werden. Bei genauerer Betrachtung der 18 pathologischen Doppler-Befunde war in elf Fällen ausschließlich der pathologische Doppler-Befund selbst die Entbindungsindikation des Kindes. In vier Fällen war der Grund eine kombinierte Diagnose aus pathologischem Doppler-Befund als Hauptindikation und einem pathologischen CTG als Nebebefund. In drei weiteren Fällen lag begleitend zum pathologischen Doppler eine Präeklampsie der Mutter vor. Auch die 20 Fälle mit einem pathologischen CTG konnten weiter aufgeschlüsselt werden - in 15 Fällen ein rein pathologisches CTG als Hauptindikation zur Entbindung, bei weiteren drei Fällen ein pathologisches CTG kombiniert mit einer Präeklampsie bzw. bei zweien mit einem HELLP-Syndrom der Mutter.

Zehn Kinder mit bekannter früher, schwerer Wachstumsverzögerung waren im Verlauf der Schwangerschaft intrauterin verstorben (IUFT). In jedem der 92 Fälle, inklusive der zehn intrauterin verstorbenen Kinder, war während der Schwangerschaft die Diagnose einer frühen, schweren Wachstumsverzögerung mittels Sonographie und biometrischen Kindsdaten gestellt worden. Eine genaue Auflistung mit Differenzierung der maternalen und fetalen Entbindungsindikationen findet sich in Abbildung 16.

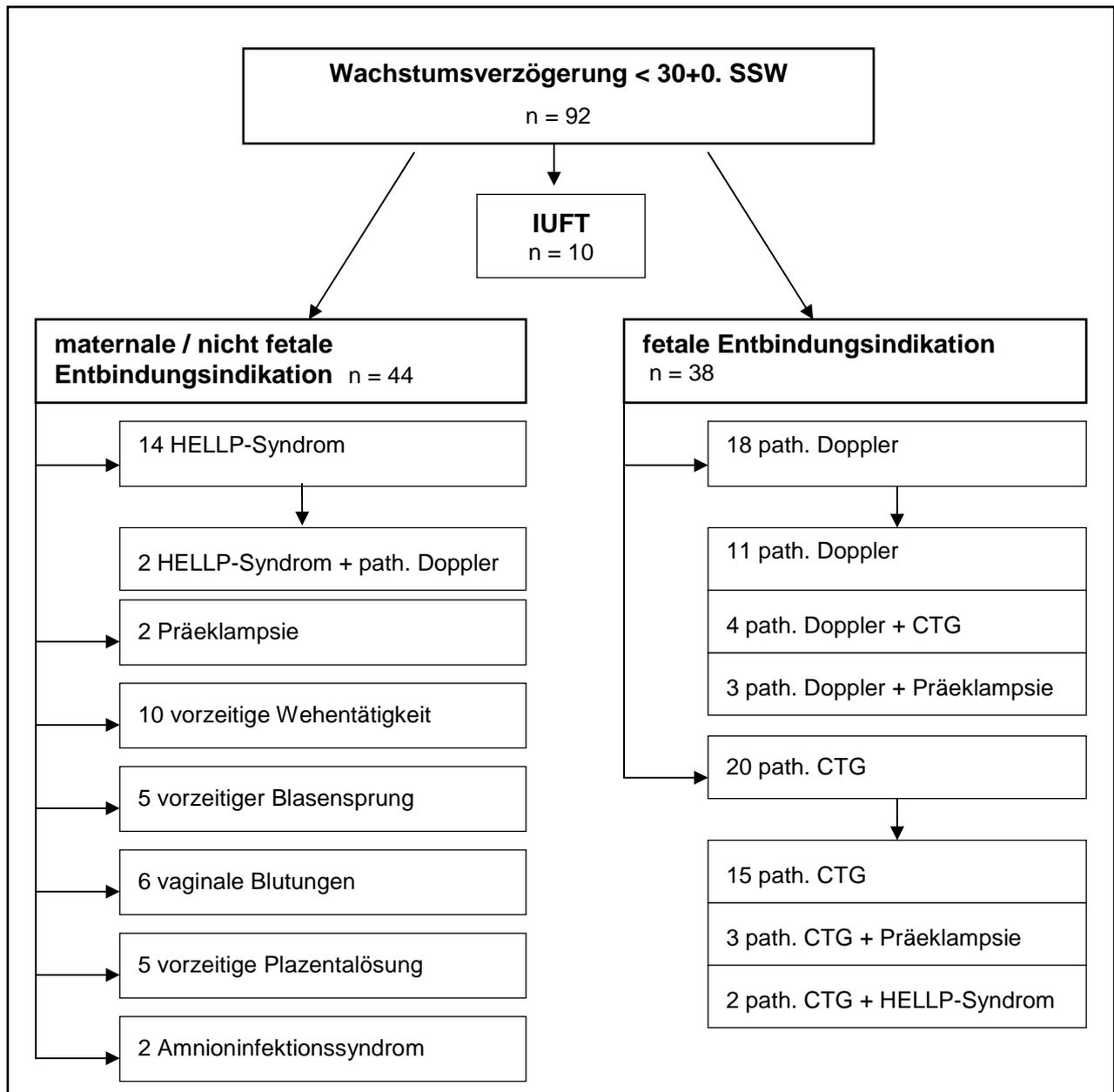


Abb. 16: Differenzierung der Entbindungsindikationen der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder

### 3.3 Anzahl der Entbindungen und IUGR-Feten in Abhängigkeit zum Beobachtungszeitraum

Von den insgesamt 15.403 Kindern, die im Zeitraum vom 30.12.1999 bis zum 01.02.2011 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck geboren wurden, sind die meisten Kinder in den Jahren 2000 und 2001 zur Welt gekommen (s. Tab. 3). In den folgenden Jahren zeigt sich eine relativ konstante Geburtenanzahl pro Jahr. Die durchschnittliche Anzahl der Geburten der Jahre 2000 bis 2010 beträgt 1390 pro

Jahr. Im Schnitt wurden acht Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung pro Jahr verzeichnet. Der prozentuale Anteil der frühen, schweren wachstumsverzögerten Feten an der Anzahl der gesamten Entbindungen der jeweiligen Jahre ergibt einen durchschnittlichen prozentualen Anteil von 0,8% (max. 3,0%, minimal (min.) 0,3%). Eine kontinuierliche Zu- oder Abnahme der Entbindungen im Zeitraum von 2000 bis 2010 ist nicht zu erkennen. Lediglich im Jahr 2011 hat der prozentuale Anteil der Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung an allen Geburten eine deutliche Zunahme auf 3,0% erfahren. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass es sich hierbei um eine Hochrechnung auf das gesamte Jahr 2011, beruhend auf der Datenlage vom Januar 2011, handelt (s. Abb. 17). In einer nachträglichen Sichtung des Geburtenbuches aus dem Jahr 2011 zeigte sich die Anzahl aller Geburten in diesem Jahr mit 1237 etwas höher als in der Hochrechnung beschrieben. Der hohe prozentuale Anteil von 7,7% der letzten beiden Dezembertage im Jahr 1999 ist aufgrund der geringen Fallzahl zu vernachlässigen.

Jahr	Anzahl der Entbindungen im genannten Zeitraum	Anzahl der Kinder mit früher, schwerer WV	Prozentualer Anteil der Kinder mit früher, schwerer WV an allen Geburten
30. – 31.12.1999	13	1	7,7 %
2000	1606	13	0,8 %
2001	1453	9	0,6 %
2002	1333	7	0,5 %
2003	1376	4	0,3 %
2004	1369	7	0,5 %
2005	1366	9	0,7 %
2006	1352	11	0,8 %
2007	1385	4	0,3 %
2008	1354	13	1,0 %
2009	1347	7	0,5 %
2010	1363	4	0,3 %
1.1. – 1.2.2011	98	3	3,0 %
2011*	1118	34	3,0 %
Jährliche Durchschnittswerte (gerundet)**	1390,1	8,2	0,8 %

*Tab. 3: Anzahl der Entbindungen und Anzahl der Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung (WV) pro Jahr in Korrelation zum prozentualen Anteil der frühen, schweren IUGR-Feten an allen Geburten*

*\* für das Jahr 2011 wurde eine Hochrechnung, basierend auf den Daten vom Januar 2011, erstellt*

*\*\* die jährlichen Durchschnittswerte beziehen sich auf den Zeitraum vom 1.1.2000 bis zum 1.2.2011*

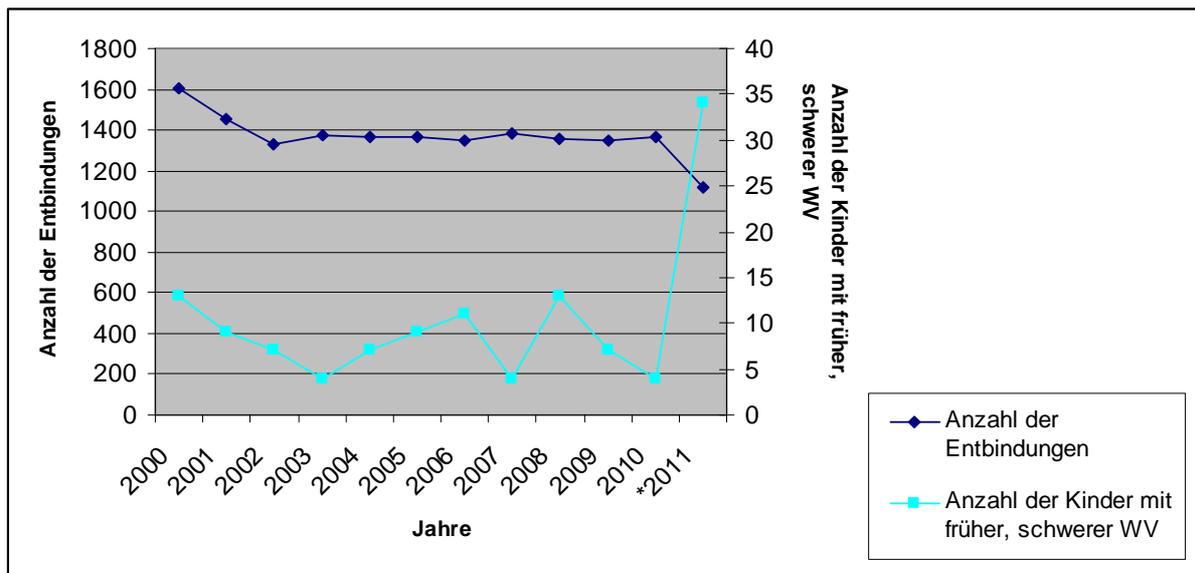


Abb. 17: Anzahl der Entbindungen und Anzahl der Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung (WV) im zeitlichen Verlauf

\* für das Jahr 2011 wurde eine Hochrechnung erstellt, da die Studie nur den Zeitraum bis zum 1.2.2011 umfasst

Differenziert man die Anzahl der Frühgeburten in eine Gruppe der vor der 37+0. und eine Gruppe der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder, so zeigt sich in beiden Fällen keine kontinuierliche Zu- oder Abnahme der Fallzahlen im Zeitraum von 2000 bis 2010 (s. Tab. 4). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Anzahl der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder nicht in der Anzahl der vor der 37+0. SSW geborenen Kinder enthalten ist. Insgesamt liegt der prozentuale Anteil an allen Entbindungen in der Gruppe der vor der 37+0. SSW geborenen Kinder im Durchschnitt bei 19,7% (Range: min.: 15,3%, max.: 27,5%). Dieser prozentuale Anteil ist erwartungsgemäß höher, als der Anteil der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder. Hier lag der durchschnittliche prozentuale Anteil an allen Geburten im genannten Zeitraum lediglich bei 3,7% (Range: min.: 2,2% max.: 5,1%). Auch bei den Frühgeborenen < 30+0. SSW konnte im Zeitraum von 2000 bis 2010 keine eindeutige Zunahme der Anzahl der Entbindungen festgestellt werden (s. Abb. 18). Erst im Rahmen der Hochrechnung im Jahr 2011 zeigt sich sowohl bei den < 37+0. SSW, als auch bei den < 30+0. SSW geborenen Kinder eine Zunahme der Frühgeburten bei gleichzeitiger Abnahme der Anzahl aller Entbindungen (s. Tab. 4).

Zeitraum	Anzahl der Entbindungen pro Jahr	Anzahl der Entbindungen < 37+0. SSW	Prozentualer Anteil an allen Entbindungen	Anzahl der Entbindungen < 30+0. SSW	Prozentualer Anteil an allen Entbindungen
30. - 31.12.1999	13	0	0,0 %	1	7,7 %
2000	1606	246	15,3 %	55	3,4 %
2001	1453	241	16,6 %	61	4,2 %
2002	1333	243	18,2 %	48	3,6 %
2003	1376	245	17,8 %	43	3,1 %
2004	1369	248	18,1 %	35	2,6 %
2005	1366	230	16,8 %	48	3,5 %
2006	1352	247	18,3 %	30	2,2 %
2007	1385	267	19,3 %	48	3,5 %
2008	1354	208	15,4 %	45	3,3 %
2009	1347	246	18,3 %	52	3,9 %
2010	1363	231	16,9 %	42	3,1 %
1.1 - 1.2.2011	98	27	27,5 %	5	5,1 %
2011*	1118	308	27,5 %	57	5,1 %
Jährliche Durchschnittswerte (gerundet)**	1390,0	241,8	19,7 %	46,2	3,7 %

Tab. 4: Anzahl der Entbindungen pro Jahr, sowie Anzahl und prozentualer Anteil der < 37+0. SSW und der < 30+0. SSW geborenen Kinder (Hinweis: die Anzahl der < 30+0. SSW geborenen Kinder ist nicht in der Anzahl der < 37+0. SSW geborenen Kinder enthalten;

\* für das Jahr 2011 wurde eine Hochrechnung, basierend auf den Daten vom Januar 2011, erstellt

\*\* die jährlichen Durchschnittswerte beziehen sich auf den Zeitraum vom 1.1.2000 bis zum 1.2.2011

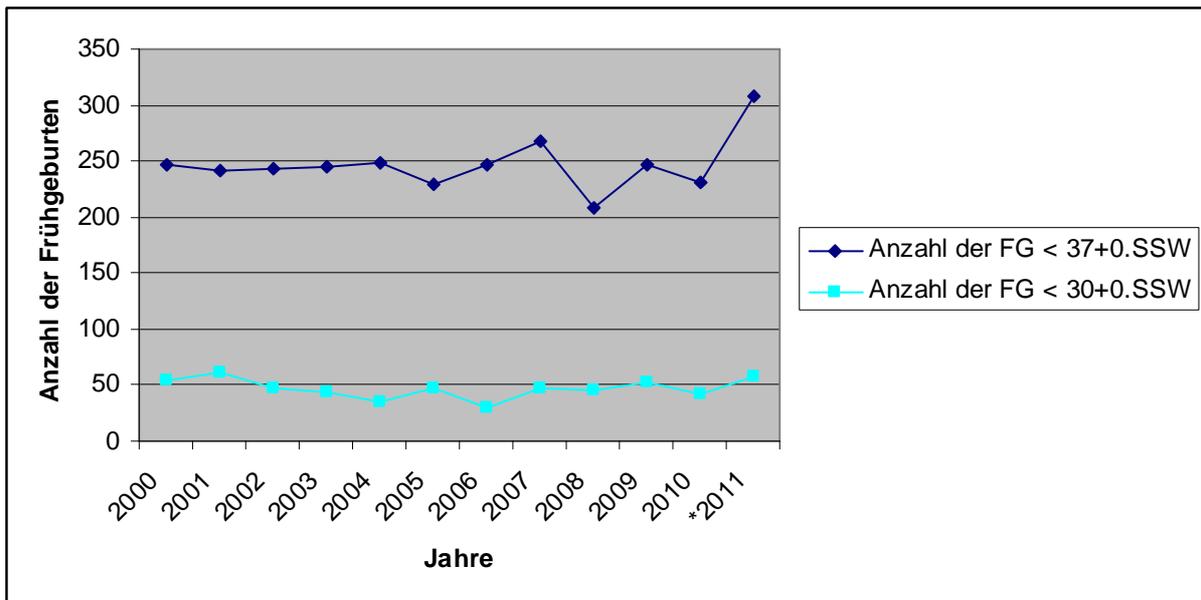


Abb. 18: Anzahl der Frühgeburten (FG) < 37+0. SSW und < 30+0. SSW im zeitlichen Verlauf  
 \* für das Jahr 2011 wurde eine Hochrechnung erstellt, da die Studie nur den Zeitraum bis zum 1.2.2011 umfasst

### 3.4 Maternale Parameter

#### 3.4.1 Alter, Körpermaße und Nikotinkonsum der Schwangeren

Die Schwangeren unseres Kollektivs mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung waren im Durchschnitt 31,1 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 18, die älteste 46 Jahre. Die Durchschnittsgröße lag bei 167 cm. Die größte Patientin war 181 cm groß, die kleinste hatte eine Körperlänge von 154 cm. Der mediane BMI lag zu Beginn der Schwangerschaft bei 25,0 / m<sup>2</sup> und perinatal bei 28,1 kg / m<sup>2</sup>. Während der Schwangerschaft nahmen die Patientinnen im Durchschnitt 8,2 kg an Gewicht zu. Die maximale Gewichtszunahme lag bei 27 kg. Lediglich zwei Patientinnen haben während der Schwangerschaft nicht an Körpergewicht zugenommen.

22 der 92 Schwangeren mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung rauchten während der Schwangerschaft. Dies entspricht insgesamt einem prozentualen Anteil von 24% der Frauen. Im Durchschnitt lag der tägliche Zigarettenkonsum der rauchenden Schwangeren bei 10,6 Zigaretten pro Tag (max.: 37 Zigaretten / d, min.: 2 Zigaretten / d). Im Bezug auf die Körpermaße der Neugeborenen lag das durchschnittliche Geburtsgewicht der rauchenden Mütter bei 718 Gramm bei den männlichen und 681 Gramm bei den weiblichen Neugeborenen. Die Schwangerschaftsdauer betrug im Mittel 190 Tage (Standardabweichung (SD) ±

11,3). Demgegenüber betrug bei den 70 nikotinabstinenten Schwangeren (76%) das durchschnittliche Geburtsgewicht 699 Gramm bei den Jungen und 661 Gramm bei den Mädchen. Die Schwangerschaft dauerte durchschnittlich 189 Tage (SD  $\pm$  14,1) (s. Tab. 5). Ein signifikanter Unterschied zwischen Raucher- und Nichtraucherinnen der n = 92 Schwangeren konnte weder bei der Schwangerschaftsdauer (p = 0,7586) noch beim kindlichen Geburtsgewicht festgestellt werden (Mädchen: p = 0,6505, Jungen: p = 0,8852). Auch der gemessene Nabelschnur pH-Wert nach Geburt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen nikotinkonsumierenden und nikotinabstinenten Schwangeren (p = 0,7349).

SSW	Raucher		Ø Geburtsgewicht in Gramm		Nichtraucher		Ø Geburtsgewicht in Gramm	
	n	% pro SSW	m	w	n	% pro SSW	m	w
< 24 + 0.	0	0	-	-	4	5,7	373	510
< 24 + 6.	4	18,1	570	565	11	15,7	468	472
< 25 + 6.	2	9,1	-	656	11	15,7	569	561
< 26 + 6.	3	13,6	580	470	8	11,5	567	596
< 27 + 6.	5	22,8	690	628	11	15,7	662	729
< 28 + 6.	5	22,8	905	670	10	14,3	813	732
< 29 + 6.	3	13,6	850	990	15	21,4	939	946
Gesamt Raucher / Nichtraucher	22	24%	718	681	70	76%	699	661
SS-Dauer in Tagen	190				189			
SD	$\pm$ 11,3				$\pm$ 14,1			

Tab. 5: Anteil der Raucher / Nichtraucher der n = 92 Frauen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche und zum Geburtsgewicht in Gramm zum Zeitpunkt der Entbindung (SS = Schwangerschaft, SSW = Schwangerschaftswoche, n = Anzahl, m = männlich, w = weiblich, SD = Standardabweichung, Ø = durchschnittlich)

Bei weiterer Differenzierung der Menge des konsumierten Nikotins in Raucher (< 10 Zigaretten / d) und Starkraucher (> 10 Zigaretten / d) ergibt sich eine gleichwertige Verteilung. Elf Frauen zählten zu den einfachen Rauchern, weitere elf Frauen zu den Starkrauchern.

Im Vergleich der Starkraucherinnen mit den Nichtraucherinnen zeigt sich im Bezug auf die Schwangerschaftsdauer nur ein geringer Unterschied: während die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer der Frauen, die kein Nikotin konsumierten

bei 189 Tagen lag ( $SD \pm 14,1$ ), betrug sie bei den Starkraucherinnen im Schnitt 187 Tage ( $SD \pm 9,5$ ). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Mädchen der nikotinabstinenten Mütter betrug wie bereits o. g. 699 Gramm bei den Jungen und 661 Gramm bei den Mädchen. Bei den stark rauchenden Müttern lag das mittlere Geburtsgewicht der Mädchen mit 695 Gramm sogar etwas höher als bei den nichtrauchenden Müttern, bei den Jungen war es mit 657 Gramm deutlich geringer. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch weder bei den Jungen ( $p = 0,7324$ ), noch bei den Mädchen ( $p = 0,4663$ ) festgestellt werden. Auch im Bezug auf den Nabelschnur pH-Wert unmittelbar nach Geburt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern von Nichtraucherinnen und Starkraucherinnen festgestellt werden ( $p = 0,8086$ ).

Differenziert man den Nikotinkonsum weiterhin in die zwei Gruppen mit fetaler und maternaler Entbindungsindikation, so zeigt sich bei den 38 Patientinnen, bei denen die als IUGR definierte Wachstumsverzögerung gleichzeitig auch Entbindungsindikation war, ein Raucheranteil von 29% (s. Abb. 19). Der durchschnittliche Zigarettenkonsum betrug 10,3 Zigaretten pro Tag, die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer 192 Tage ( $SD \pm 11,5$ ). Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 726 Gramm (männlich) und 666 Gramm (weiblich). Auch hier konnten im Vergleich zu den Nichtraucherinnen (71%) keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf das Geburtsgewicht (Mädchen:  $p = 0,8151$ , Jungen:  $p = 0,7441$ ) und die Schwangerschaftsdauer ( $p = 0,2583$ ) festgestellt werden. Bei den 44 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation rauchten lediglich 20% (s. Abb. 20). Im Schnitt wurden hier 12,0 Zigaretten pro Tag geraucht. Im Mittel betrug das Gewicht zum Zeitpunkt der Entbindung 707 Gramm (männlich) und 730 Gramm (weiblich), die Schwangerschaftsdauer betrug 186 Tage ( $SD \pm 14,1$ ). Im Vergleich zu den Nichtraucherinnen wurde weder ein signifikanter Unterschied beim Geburtsgewicht (Mädchen:  $p = 0,8505$ , Jungen:  $p = 0,8286$ ), noch bei der Schwangerschaftsdauer gesehen ( $p = 0,8726$ ). Weiterhin zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Häufigkeit des Nikotinabusus zwischen Geburten mit fetaler bzw. maternaler Entbindungsindikation ( $p = 0,4436$ ).

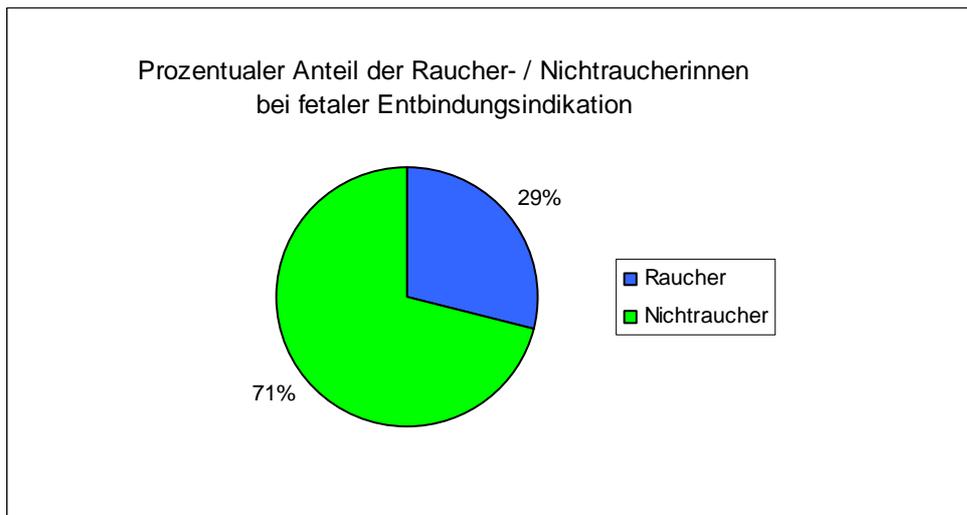


Abb. 19: Prozentualer Anteil der Raucher- / Nichtraucherinnen der  $n = 38$  Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation

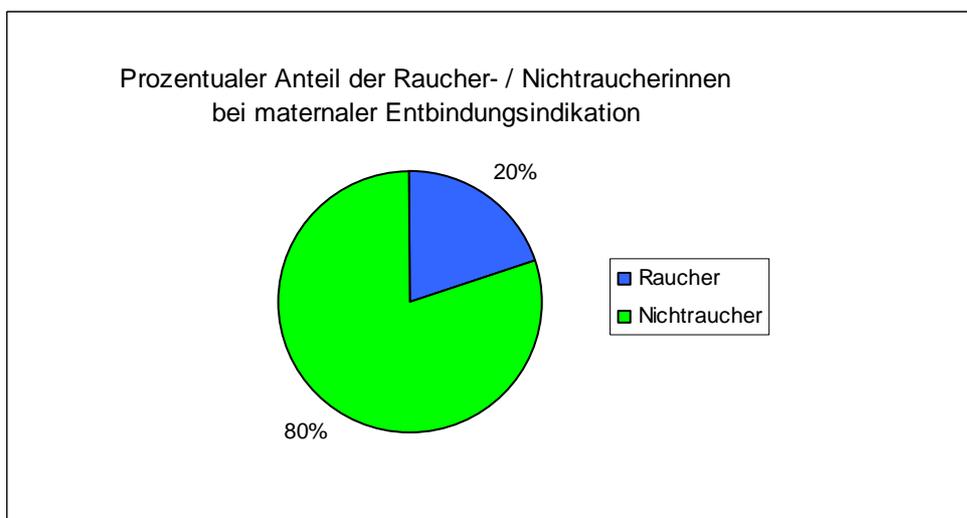


Abb. 20: Prozentualer Anteil der Raucher- / Nichtraucherinnen der  $n = 44$  Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation

### 3.4.2 Gravidität und Parität der Schwangeren

Im Rahmen der Auswertung wurden ebenfalls die vorhandenen Daten zu vorherigen Schwangerschaften und Geburten der Patientinnen analysiert. Bei 44 Frauen (40,5%) handelte es sich bei der Schwangerschaft mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung um die erste Gravidität. Die übrigen 48 Patientinnen (59,5%) waren zuvor mindestens einmal schwanger gewesen, die maximale Anzahl der Graviditäten betrug sieben. Im Durchschnitt handelte es sich bei den 92 Patientinnen

um die zweite (2,1) Schwangerschaft. Bei den Patientinnen, die bereits zuvor schwanger gewesen waren, betrug die durchschnittliche Gravidität 3,1, die durchschnittliche Parität lag mit der hier beschriebenen Schwangerschaft jedoch nur bei 2,0. In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass sich hierunter zwei Patientinnen befanden, die bereits zum sechsten Mal schwanger waren, die nun aber erst ihre erste bzw. zweite Gravidität austrugen. Hierdurch, sowie durch weitere anamnestisch nicht ausgetragene Schwangerschaften, erklären sich Abweichungen zwischen Gravidität und Parität. In vier dokumentierten Fällen lag bereits bei einer der vorherigen Schwangerschaften eine intrauterine Wachstumsrestriktion vor. Bei weiteren neun Patientinnen war es im Vorfeld zu einer Frühgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche gekommen. Ein anamnestischer Frühabort (< 12. SSW) wurde in 26 Fällen dokumentiert, ein stattgehabter Spätabort in weiteren fünf Fällen. Lediglich bei zwei vorherigen Schwangerschaften wurde ein intrauteriner Fruchttod diagnostiziert. Ein Schwangerschaftsabbruch (Abruptio) war im Vorfeld in 17 Fällen durchgeführt worden. Hierbei ist jedoch festzuhalten, dass bei zwei der Patientinnen jeweils bereits drei Abruptiones durchgeführt worden waren. Eine extrauterine Gravidität wurde in keiner vorherigen Schwangerschaft verzeichnet.

### *3.4.3 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung*

Die durchschnittliche Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung der 92 Schwangeren lag bei 26+3 Wochen. Der früheste Entbindungszeitpunkt war bereits in der 22+5. Schwangerschaftswoche, der späteste in der 29+6. SSW. Die folgende Abbildung 21 zeigt die Anzahl der Entbindungen in der jeweiligen Schwangerschaftswoche.

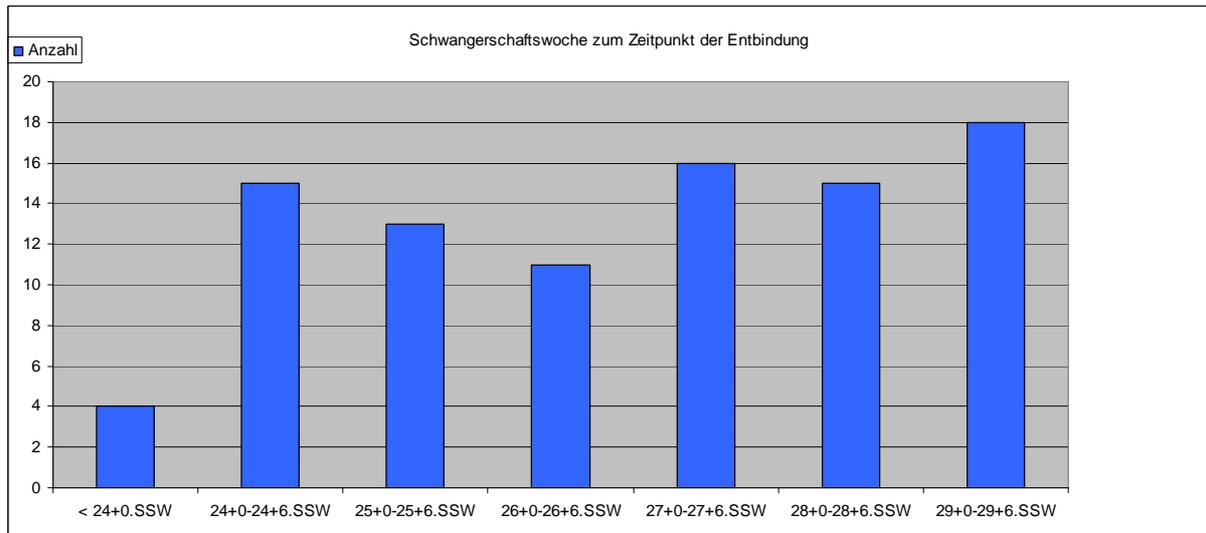


Abb. 21: Anzahl der Entbindungen in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche (SSW)

### 3.4.4 Geburtsmodus

Insgesamt wurden 79 der 92 Schwangeren (85,9%) per Sectio entbunden. Die Sectiones können weiter untergliedert werden in 53 primäre, 17 sekundäre sowie zwei eilige und sieben Notsectiones. 13 Frauen wurden spontan entbunden. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 14,1%. Zum Outcome der spontan geborenen Kinder ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass bei zehn Kindern bereits im Voraus ein IUFT diagnostiziert wurde. Zwei weitere Kinder verstarben innerhalb der ersten sechs Lebenstage. Lediglich ein vaginal entbundenes Mädchen hat die Spontangeburt überlebt. Eine Sectio parva wurde nicht durchgeführt.

Bei den 38 Schwangeren mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung und fetaler Pathologie als Entbindungsgrund wurden alle Kinder (100%) per Sectio entbunden. In 36 Fällen lag eine primäre Sectio vor, lediglich eine sekundäre Sectio und eine Notsectio waren zu verzeichnen.

## 3.5 Kindliche Parameter

### 3.5.1 Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 509 Neugeborenen, die im genannten Zeitraum vor der 30+0. SSW geboren wurden, waren 50,1% männlich und 49,9% weiblichen Geschlechts. Bei der Auswertung der Geschlechtsverteilung der Neugeborenen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung (n = 92) war auffällig, dass 57 der 92 Kinder (62%)

weiblichen Geschlechts waren und lediglich 35 (38%) männlich. Bei den 38 Neugeborenen, bei denen die fetale Pathologie auch die Entbindungsindikation stellte, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: in 60,5% der Fälle waren die Neugeborenen Mädchen, in den übrigen 39,5% Jungen. Auch in den sehr frühen Schwangerschaftswochen < 24+6. SSW waren 13 von 19 Kindern (68,4%) weiblichen Geschlechts.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich der APGAR-Werte ergaben sich in der Gruppe der fetalen Entbindungsindikation bei den männlichen Neugeborenen durchschnittlich niedrigere 1-, 5- und 10-Minuten-APGAR-Werte als bei den Mädchen. Ein signifikanter Unterschied war jedoch nicht zu erkennen (s. Tab. 6). Bei den Kindern mit maternalem Entbindungsgrund waren bei den Mädchen schlechtere APGAR-Werte zu erkennen, allerdings auch hier ohne signifikante Unterschiede.

Bei den zehn intrauterin verstorbenen Kindern zeigte sich hingegen eine ausgeglichene Geschlechterverteilung: es waren je fünf Jungen und Mädchen pränatal verstorben. Auch bei den postnatal verstorbenen Kindern war kein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht festzustellen. Es waren je acht Jungen und Mädchen betroffen. Nur im Hinblick auf den Zeitpunkt des Versterbens zeigte sich ein Geschlechtsunterschied: während vier Mädchen in der ersten Lebenswoche und die restlichen vier Mädchen im Verlauf des ersten Lebensjahres verstarben, verstarben bei den Jungen bereits sieben der acht Jungen in der ersten Lebenswoche.

### *3.5.2 Körpermaße und Perzentilen der Kinder*

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der 92 Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung betrug 680 g. Die männlichen Kinder wiesen ein Durchschnittsgewicht von 702 g auf, die weiblichen von 666 g. In 49 Fällen (45,1%) lag das Geburtsgewicht < 3. Perzentile. Das maximale Geburtsgewicht lag bei 1.150 g (männlich) und 1.115 g (weiblich). Das niedrigste Gewicht betrug 255 g (weiblich) und 275 g (männlich). Die beiden letztgenannten Kinder waren allerdings bereits intrauterin verstorben. Das minimale Gewicht bei einem lebend geborenen Kind lag bei 390 g. Insgesamt lag das Geburtsgewicht der Kinder in 21,8% der Fälle < 500 Gramm, in 71,7% zwischen 500 und 1.000 Gramm, und lediglich in 6,5% > 1.000 Gramm (s. Abb. 22).

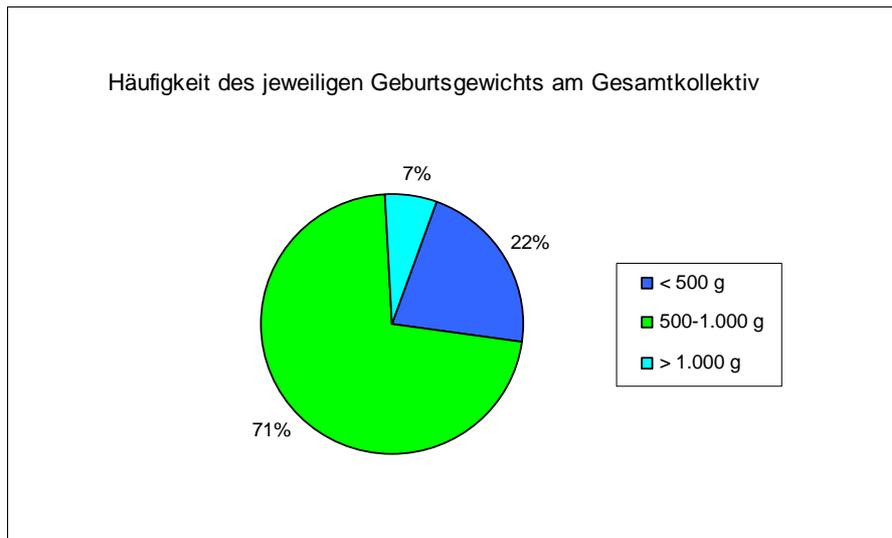


Abb. 22: Häufigkeit des jeweiligen Geburtsgewichts in Gramm (g) am Gesamtkollektiv

Die 92 Kinder wiesen im Schnitt eine Körperlänge von 31,9 cm sowie einen Kopfumfang von 24,6 cm auf. In sechs Fällen lagen in der Geburtsdokumentation keine Daten zur Körperlänge bzw. zum Kopfumfang vor.

### 3.5.3 APGAR-Werte und Nabelschnur-pH

Der durchschnittliche pH-Wert der Nabelschnurarterie des Patientenkollektivs betrug 7,30 (physiologischer Bereich: 7,25 – 7,45). In den 38 Fällen, bei denen die frühe, schwere IUGR auch gleichzeitig die Entbindungsindikation war, lag der Nabelschnur-pH Wert bei 7,27. In 20 Fällen lagen aufgrund von mangelnder Dokumentation, totgeborenen Kindern und Abnahmeproblemen bzw. Fehlmessungen keine Daten zum Nabelschnur-pH vor.

Von den 79 lebend geborenen Kindern betrug der 1-Minuten APGAR-Wert im Durchschnitt 5,9, der 5-Minuten APGAR-Wert 7,9 und der 10-Minuten APGAR-Wert 8,7 von jeweils zehn möglichen Punkten (s. Tab. 6). Die drei sub partu verstorbenen Kinder mit einem initialen APGAR-Wert von 0 wurden im Rahmen der Auswertung der APGAR-Werte nicht berücksichtigt. Bei differenzierter Betrachtung der Kinder mit maternaler und fetaler Entbindungsindikation, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der durchschnittlichen APGAR-Werte. Es war zu erkennen, dass die APGAR-Werte der Neugeborenen, die spontan entbunden wurden ähnlich der Werte der per Sectio entbundenen Kinder waren. Allerdings ist die Fallzahl der spontan entbundenen Kinder auch verschwindend gering, so dass eine Berechnung der

Durchschnittswerte nicht möglich war ( $n = 1$  bei maternaler und  $n = 0$  bei fetaler Entbindungsindikation). Weiterhin sind die durchschnittlichen 1-, 5- und 10-Minuten APGAR-Werte der vor der 28. Schwangerschaftswoche entbundenen Kinder sowohl bei maternaler Entbindungsindikation, als auch bei fetaler Entbindungsindikation schlechter als die APGAR-Werte der nach der 28. SSW entbundenen Kinder. Beim Vergleich der Frühgeborenen  $< 28.$  SSW und  $> 28.$  SSW zeigt sich bei den Kindern mit maternaler Entbindungsindikation sowohl beim 1-Minuten APGAR-Wert ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0087$ ) als auch beim 5-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0032$ ). Dieses Resultat lässt sich bei den Kindern mit fetaler Entbindungsindikation lediglich beim 10-Minuten APGAR-Wert als Trend erkennen ( $p = 0,0502$ ). Erstaunlicherweise sind die APGAR-Werte der Kinder von rauchenden Müttern bei maternalem Entbindungsgrund im Durchschnitt etwas besser als die von Nichtraucherinnen. Ein signifikanter Unterschied war hier jedoch nicht zu erkennen. Eine ähnliche Tendenz zeigt sich bei den Neugeborenen mit fetaler Entbindungsindikation jedoch nur bei den 1-Minuten APGAR-Werten. Allerdings war auch hier kein Unterschied von signifikanter Bedeutung festzustellen. Eine Auflistung der APGAR-Werte der Kinder mit bzw. ohne suffiziente RDS-Prophylaxe findet sich in Abschnitt 3.5.5.

	Ø 1 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)	Ø 5 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)	Ø 10 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)
<b>n = 41</b>	6,1	1-9	±1,95		8,1	4-10	±1,25		8,9	7-10	±0,89	
Sectio	6,0	0-9	±2,15	k. A.*	7,9	0-10	±1,78	k. A.*	8,7	0-10	±1,65	k. A.*
Spontangeburt	4	4	±0		8	8	±0		9	9	±0	
< 28. SSW	5,5	1-9	±2,10	0,0087	6,9	4-10	±1,35	0,0032	7,8	7-10	±0,95	0,0876
> 28. SSW	7,3	6-9	±0,83		8,8	8-10	±0,58		9,3	9-10	±0,61	
Raucher	6,3	3-8	±2,00	0,5798	8,2	7-9	±0,83	0,9115	9,0	7-10	±1,00	0,6663
Nichtraucher	6,1	1-9	±1,96		8,0	4-10	±1,36		8,9	7-10	±0,87	
Jungen	6,1	1-8	±2,19	0,8812	7,9	4-9	±1,39	0,8482	8,8	7-10	±0,86	0,5353
Mädchen	6,2	2-9	±1,85		8,2	4-10	±1,19		9,0	7-10	±0,92	
<b>n = 38</b>	5,8	1-9	±1,90		7,7	4-10	±1,29		8,5	7-10	±0,83	
Sectio	5,8	1-9	±1,90	k. A.*	7,7	4-10	±1,29	k. A.*	8,5	7-10	±0,83	k. A.*
Spontangeburt	-	-	-		-	-	-		-	-	-	
< 28. SSW	5,3	1-8	±1,81	0,0941	7,5	4-9	±1,22	0,1393	8,3	7-10	±0,88	0,0502
> 28. SSW	6,3	2-9	±1,92		8,1	4-10	±1,34		8,8	8-10	±0,62	
Raucher	5,9	2-9	±2,12	1,00	7,7	4-10	±1,68	0,8202	8,5	7-10	±0,93	0,8965
Nichtraucher	5,7	1-8	±1,84		7,7	4-9	±1,13		8,5	7-10	±0,80	
Jungen	6,1	3-9	±1,73	0,4816	8,1	6-10	±1,06	0,251	8,7	7-10	±0,82	0,5251
Mädchen	5,5	1-8	±2,00		7,5	4-9	±1,38		8,4	7-10	±0,84	
<b>Gesamt (n = 79)</b>	5,9	1-9	±1,92		7,9	1-10	±1,27		8,7	1-10	±0,88	

Tab. 6: Durchschnittliche APGAR-Werte mit Angabe von Range, Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p-Wert) im Vergleich bei Kindern der n = 41 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation und n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation

Hinweis: bei den Entbindungen mit fetaler Indikation waren keine Spontangeburt zu verzeichnen.

(Ø = durchschnittliche APGAR-Werte, k. A.= keine Angabe, SSW = Schwangerschaftswoche,

\* = Signifikanzberechnung nicht möglich, da zu kleine Fallzahl der Spontangeburt)

### 3.5.4 Outcome der Kinder pro Schwangerschaftswoche

Betrachtet man das Patientenkollektiv der 92 Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung, so zeigt sich ein Gesamtüberleben – definiert als ein Überleben des Kindes bis einschließlich der Vollendung des ersten Lebensjahres – von 71,7% (66 Kinder) (s. Tab. 7). In dieser prozentualen Angabe sind auch die intrauterin verstorbenen Kinder einbezogen. Zehn Kinder (10,9%) waren bereits während der Schwangerschaft im Mutterleib verstorben. Die Geschlechterverteilung war in diesem Fall exakt gleich aufgeteilt (fünf Jungen und fünf Mädchen). Postpartum verstarben insgesamt 16 Kinder (17,4%) bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres. Es waren jeweils acht Kinder männlichen und acht Kinder weiblichen Geschlechts betroffen. Hiervon verstarben elf Kinder bereits kurz nach der Geburt im Zeitraum vom 0. – 6. Lebenstag, ein Kind im Zeitraum vom 7. - 28. Lebenstag, sowie vier weitere Kinder im Zeitraum vom 29. - 365. Lebenstag. Es ist anzumerken, dass bei acht der 16 nach der Geburt verstorbenen Kinder die frühe, schwere Wachstumsverzögerung auch Entbindungsindikation war.

	Überlebende Kinder (%)	Verstorbene Kinder (%)	Tod Tag 0 - 6	Tod Tag 7 - 27	Tod Tag 28 - 365
Maternale Entbindungsindikation n = 44	36 (81,8%)	8 (18,2%)	7	-	1
Fetale Entbindungsindikation n = 38	30 (78,9%)	8 (21,1%)	4	1	3
Gesamtkollektiv inkl. IUFT-Feten n = 92	66 (71,7%)	26 (28,3%) davon 10 IUFT	11	1	4

Tab. 7: Langzeit-Outcome mit Überleben und Versterben der Kinder der Schwangeren mit maternaler und fetaler Entbindungsindikation sowie des Gesamtkollektivs (IUFT = intrauteriner Fruchttod, inkl. = inklusive)

In Abbildung 23 ist der prozentuale Anteil der verstorbenen bzw. überlebenden Kinder pro Schwangerschaftswoche dargestellt. Die intrauterin verstorbenen Kinder sind in dieser Abbildung nicht berücksichtigt.

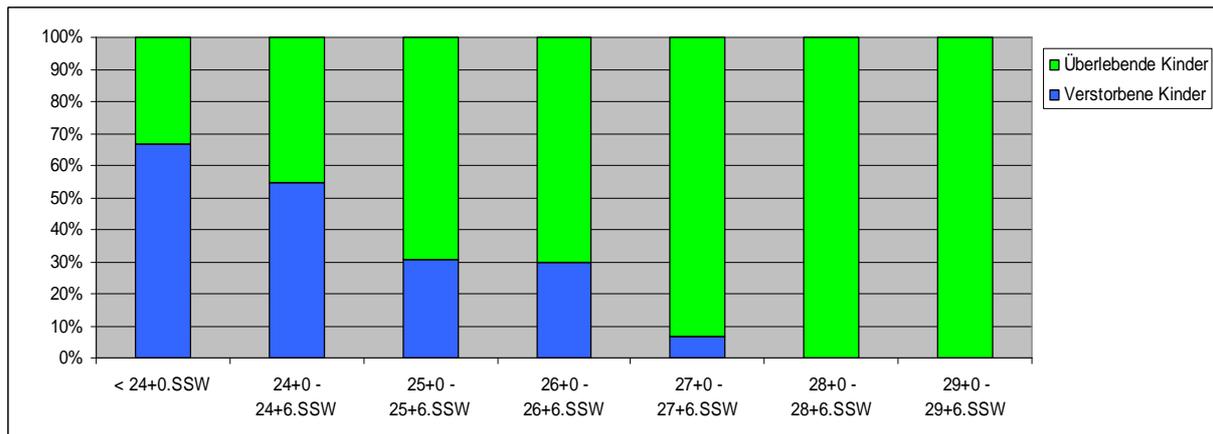


Abb. 23: Anteil der postpartal verstorbenen Kinder in Abhängigkeit von der jeweiligen Schwangerschaftswoche (SSW)

### 3.5.5 RDS-Prophylaxe

Eine suffiziente Lungenreifeinduktion zur Prophylaxe eines neonatalen Atemnot-Syndroms (RDS = respiratory distress syndrome) setzt die zweimalige intramuskuläre Dexamethason-Gabe der Schwangeren im Abstand von 24 h, und dabei den Beginn mindestens 48 h vor dem Entbindungszeitpunkt, voraus. Dieses Zeitintervall wird benötigt, um den vollständigen Wirkungseintritt des Kortisons zu gewährleisten. Eine suffiziente präpartale Induktion der fetalen Lungenreife konnte unter Beachtung der zeitlichen Mindestdauer lediglich in 58 der 82 Schwangerschaften (70,7%) in den Akten bzw. im PIA-Programm nachgewiesen werden. In 23 Fällen (28,1%) wurde keine ausreichende RDS-Prophylaxe durchgeführt. In sieben der 23 Fälle ohne durchgeführte RDS-Prophylaxe wurde das Kind per Notsectio bzw. eiliger Sectio entbunden, so dass ggf. kein ausreichendes Zeitintervall für die Lungenreifebehandlung blieb. In einem Fall (1,2%) konnte keine Aussage über eine evtl. durchgeführte RDS-Prophylaxe gemacht werden. Die zehn Patientinnen, bei denen sich ein intrauteriner Fruchttod einstellte, wurden im Bezug auf die Durchführung der RDS-Prophylaxe nicht näher berücksichtigt.

Differenziert man das Patientenkollektiv weiter in die 44 Patientinnen mit maternaler und 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation so zeigt sich im Bezug auf die RDS-Prophylaxe folgendes Ergebnis: bei 31 (70,5%) der 44 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation wurde eine suffiziente RDS-Prophylaxe durchgeführt, bei den übrigen 13 Schwangeren (29,5%) war dies nicht der Fall (s. Abb. 24). Diese 13 Patientinnen können weiterhin differenziert werden in acht Fälle

(18,2%), bei denen zumindest eine einmalige, aber dennoch insuffiziente RDS-Prophylaxe durchgeführt wurde und fünf Patientinnen (11,3%), bei denen präpartal überhaupt keine Lungenreifeinduktion erfolgen konnte. Im Durchschnitt vergingen in der Gruppe der suffizient gereiften Kinder 7,1 Tage zwischen der ersten Dexamethason-Gabe und dem Zeitpunkt der Entbindung (max.: 29 Tage, min.: 2 Tage).

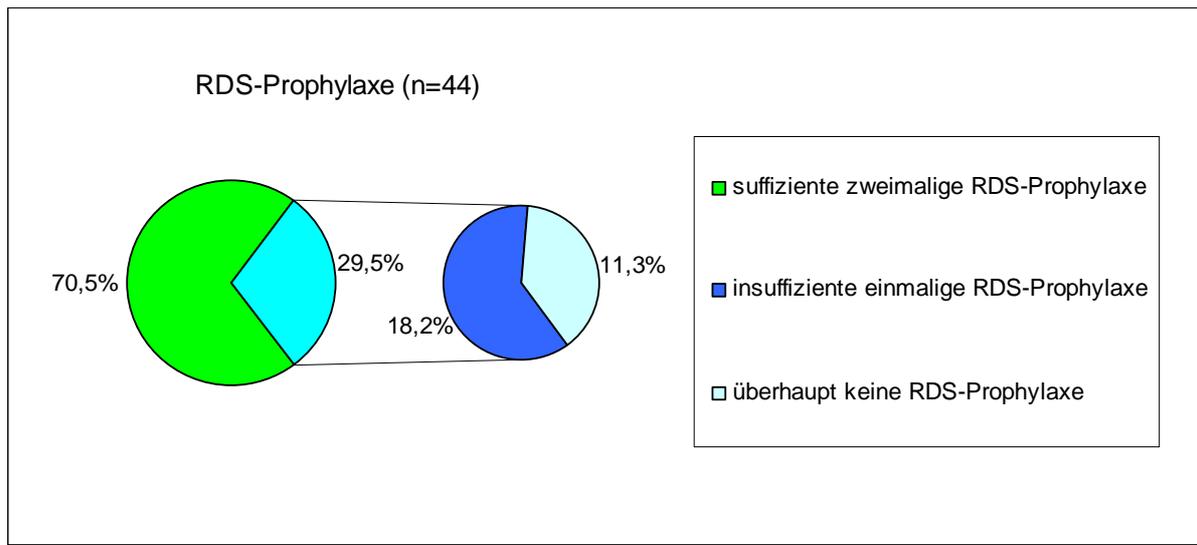


Abb. 24: Prozentualer Anteil der durchgeführten RDS-Prophylaxe der n = 44 Patientinnen mit früher, schwerer WV und maternaler Entbindungsindikation (RDS = respiratory distress syndrome)

Bei den 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation zeigt sich ein ähnliches Ergebnis (s. Abb. 25). Insgesamt wurde hier in 71,1% der Fälle (27 Frauen) eine suffiziente, zweimalige RDS-Prophylaxe mindestens 48 h vor Geburt begonnen. Sieben Frauen (18,4%) erhielten lediglich eine einmalige intramuskuläre Dexamethason-Gabe und drei weitere Schwangere (7,9%) blieben komplett ohne Lungenreifeinduktion. In einem Fall (2,6%) konnten keine Angaben zur RDS-Prophylaxe gefunden werden. Die durchschnittliche Dauer zwischen der ersten Lungenreifeinduktion und der Entbindung betrug 7,8 Tage (max.: 28 Tage, min.: 2 Tage).

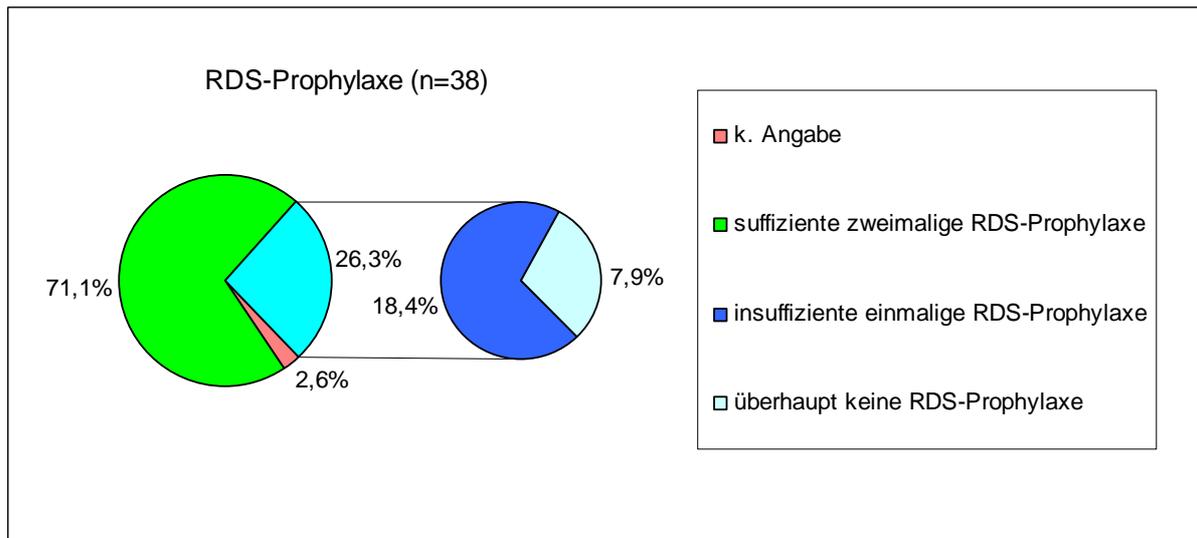


Abb. 25: Prozentualer Anteil der durchgeführten RDS-Prophylaxe der n = 38 Patientinnen mit früher, schwerer WV und fetaler Entbindungsindikation (RDS = respiratory distress syndrome)

Das direkte Outcome der Frühgeborenen mit bzw. ohne Lungenreifeinduktion, lässt sich unter anderem anhand der verschiedenen APGAR-Werte unmittelbar nach der Geburt verifizieren. Hier zeigt sich, dass bei den 38 Kindern mit fetaler Entbindungsindikation die durchschnittlichen APGAR-Werte bei den Neugeborenen ohne suffiziente präpartale RDS-Prophylaxe schlechter waren als bei denen, die eine Lungenreifeinduktion erhielten (s. Tab. 8). Ein signifikanter Unterschied konnte für die 5- und 10-Minuten APGAR-Werte festgestellt werden ( $p = 0,0287$  und  $p = 0,0033$ ). Bei den 41 wachstumsverzögerten Feten mit maternaler Entbindungsindikation zeigten sich uneinheitliche APGAR-Werte ohne Signifikanz-Unterschiede bei vorhandener oder fehlender RDS-Prophylaxe. Die drei unter Geburt verstorbenen Kinder mit einem initialen APGAR-Wert von 0 wurden im Rahmen der Auswertung der APGAR-Werte nicht berücksichtigt.

	Ø 1 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)	Ø 5 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)	Ø 10 – Minuten APGAR - Wert	Range: min. - max.	SD	Signifikanz (p-Wert)
<b>n = 41</b>												
Suffiziente RDS Prophylaxe	6,2	2-9	±1,93	0,494	8,1	4-10	±1,18	0,512	8,8	7-10	±0,92	0,7595
Fehlende- oder insuffiziente RDS-Prophylaxe	5,8	1-8	±2,10		8,1	4-9	±1,52		9,0	7-10	±0,81	
<b>n = 38</b>												
Suffiziente RDS Prophylaxe	6,3	4-9	±1,29	0,078	8,1	6-10	±0,78	0,0287	8,7	7-10	±0,66	0,0033
Fehlende- oder insuffiziente RDS-Prophylaxe	4,7	1-9	±2,67		6,8	4-10	±1,93		8,0	7-10	±1,05	

Tab. 8: Durchschnittliche APGAR-Werte mit Angabe von Range, Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p-Wert) bei Kindern mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 41 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation und n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation

(Anmerkung: eine der n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation konnte aufgrund fehlender Patientenunterlagen nicht bei der Auswertung der RDS-Prophylaxe berücksichtigt werden)

Vergleicht man das Langzeitüberleben der 44 Kinder mit maternaler Entbindungsindikation mit suffizienter bzw. insuffizienter Lungenreife, so wird deutlich, dass die Kinder mit abgeschlossener RDS-Prophylaxe ein deutlich besseres Langzeitüberleben aufwiesen ( $p = 0.0375$ ). Lediglich drei der 31 Kinder mit suffizienter Lungenreife verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres (9,7%). Zwei der drei verstorbenen Kinder verstarben bereits innerhalb der ersten Lebenswoche (s. Tab. 9). Im Vergleich dazu verstarben fünf der 13 Kinder, die keine ausreichende RDS-Prophylaxe erhielten, was einem prozentualen Anteil von 38,5% entspricht. Alle fünf Kinder verstarben bereits innerhalb der ersten sechsten Lebensstage. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass eines der 13 Kinder per Notsectio und zwei Kinder spontan entbunden wurden.

	Überlebende Kinder (%)	Verstorbene Kinder (%)	Tod Tag 0 - 6	Tod Tag 7 - 27	Tod Tag 28 - 365
Suffiziente RDS-Prophylaxe	28 (90,3%)	3 (9,7%)	2	-	1
Fehlende- oder insuffiziente RDS-Prophylaxe	8 (61,5%)	5 (38,5%)	5	-	-

Tab. 9: Langzeit-Outcome der Kinder mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 44 Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung bei maternaler Entbindungsindikation (RDS = respiratory distress syndrome)

Bei den 38 Kindern mit fetaler Entbindungsindikation zeigte sich ebenfalls ein signifikant besseres Langzeitüberleben der Kinder, die präpartal eine suffiziente Lungenreifeinduktion erhielten ( $p = 0.0211$ ). Lediglich drei (11,1%) der 27 Kinder mit suffizienter RDS-Prophylaxe verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres, während 50,0% der Kinder ohne Lungenreife (fünf von zehn Kindern) postpartal verstarben. Hiervon überlebten bereits drei Kinder die erste Lebenswoche nicht (s. Tab. 10).

	Überlebende Kinder (%)	Verstorbene Kinder (%)	Tod Tag 0 - 6	Tod Tag 7 - 27	Tod Tag 28 - 365
Suffiziente RDS-Prophylaxe	24 (88,9%)	3 (11,1%)	1	-	2
Fehlende- oder insuffiziente RDS-Prophylaxe	5 (50,0%)	5 (50,0%)	3	1	1

Tab. 10: Langzeit-Outcome der Kinder mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 38 Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung bei fetaler Entbindungsindikation (RDS = respiratory distress syndrome) Anmerkung: eine Patientin konnte aufgrund fehlender Patientenunterlagen nicht bei der Auswertung der RDS-Prophylaxe berücksichtigt werden

### 3.5.6 Intrauteriner Fruchttod

Von den ursprünglich 509 Schwangeren, die vor der 30+0. SSW entbunden wurden, war bei insgesamt 24 Kindern bereits während der Schwangerschaft ein intrauteriner Fruchttod festgestellt worden. Bei 14 der 24 Kinder lag allerdings nach Sichtung der pränatalen biometrischen Daten und der Perzentilenbestimmung des Geburtsgewichts in Abhängigkeit zur jeweiligen Schwangerschaftswoche keine frühe, schwere intrauterine Wachstumsverzögerung vor. Dies traf lediglich bei zehn Kindern

zu. In allen zehn Fällen waren wenige Tage vor Todesfeststellung noch Lebenszeichen der Kinder in den Akten dokumentiert. Somit konnte eine fälschlicherweise angenommene intrauterine Wachstumsverzögerung durch Voranschreiten der Schwangerschaftswoche bei gleichzeitigem Wachstumsstillstand des verstorbenen Kindes ausgeschlossen werden. Bei Feststellung des IUFT befanden sich die zehn Kinder im Durchschnitt in der 26+2. SSW (min.: 22+5. SSW, max.: 29+5. SSW). Bei sieben der zehn Kinder lag das Geburtsgewicht < 3. Perzentile. Das minimale Geburtsgewicht lag bei 255 Gramm, das maximale bei 950 Gramm. In fünf von zehn Fällen lag bereits vor Feststellung des IUFT ein auffälliger Doppler-Befund der A. umbilicalis vor. Die längste Zeitdifferenz zwischen auffälligem Doppler-Befund und dem Entbindungszeitpunkt lag bei 45 Tagen, die kürzeste bei drei Tagen. Im Durchschnitt vergingen 24 Tage zwischen der ersten pathologischen Doppler-Untersuchung und der Geburt. In drei Fällen waren die Doppler-Befunde unauffällig, in zwei weiteren Fällen lagen keine pränatalen Doppler-Befunde vor. Zwei der zehn Patientinnen waren Raucherinnen. Auffällig war weiterhin die Altersverteilung der Schwangeren: fünf Frauen waren älter als 30 Jahre, davon vier sogar älter als 35 Jahre. Ein weiterer Altersgipfel lag im frühen Erwachsenenalter: es waren vier Frauen zwischen dem 21.- 23. Lebensjahr betroffen, eine weitere im 27. Lebensjahr.

### 3.6 Doppler-Sonographie

#### 3.6.1 *Gesamtpatientenkollektiv*

Von den 92 Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung wurden in 75 Fällen (81,5%) pränatale Doppler-Sonographiebefunde erhoben. In 18,5% der Fälle wurde entweder keine Doppler-Sonographie durchgeführt oder es lagen keine dokumentierten Untersuchungsbefunde vor. Dies war z.B. der Fall, wenn Schwangere notfallmäßig aus anderen Kliniken überwiesen wurden und in diesen Fällen entweder keine Doppler-Untersuchung mehr durchgeführt wurde bzw. aufgrund der Notfallsituation keine ausreichende Dokumentation mehr stattgefunden hat.

In 52 Fällen (56,5 %) wurden pränatal zwei oder mehrere Doppler-Sonographien durchgeführt. Die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen der ersten und der letzten Doppler-Untersuchung lag bei 12,0 Tagen. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen

der ersten Doppler-Untersuchung und dem Zeitpunkt der Entbindung betrug ebenfalls 12,0 Tage (min.: 0 Tage, max.: 45 Tage). Hier wurden auch die Patientinnen, bei denen lediglich eine pränatale Doppler-Sonographie durchgeführt wurde, mit berücksichtigt.

### *3.6.2 Patientenkollektiv mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung als Entbindungsindikation*

Bei den 38 Patientinnen mit früher, schwerer kindlicher Wachstumsverzögerung als Entbindungsindikation lagen in 37 Fällen (97,4%) pränatale Doppler-Sonographiebefunde vor. Lediglich in einem Fall gab es keine Angaben bzgl. einer pränatalen Doppler-Untersuchung. In diesem Patientenkollektiv betrug die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen der ersten und der letzten Doppler-Sonographie lediglich 5,4 Tage. Die mittlere Zeitspanne zwischen erstem Doppler-Befund und dem Tag der Entbindung lag bei 6,0 Tagen (min.: 0 Tage, max.: 24 Tage).

Bei der Auswertung der zuerst durchgeführten Doppler-Sonographien zeigte sich in 24 Fällen ein pathologischer Befund der A. umbilicalis. Ein auffälliger Befund der A. cerebri media mit brain-sparing-Effekt lag in zehn Fällen vor. Der Ductus venosus war lediglich bei einer Patientin pathologisch. In zwei weiteren Fällen war der fetale Doppler zu Beginn noch normal und lediglich die Aa. uterinae zeigten Auffälligkeiten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass häufig kombinierte Befunde aus zwei oder mehreren auffälligen Flusskurven in verschiedenen Gefäßen existierten. Bei den hier genannten Gefäßauffälligkeiten handelt es sich allerdings um die jeweils fortgeschrittenste Gefäßpathologie (s. Abb. 4). Eine graphische Darstellung der Anzahl der zu Beginn durchgeführten Doppler-Befunde in Abhängigkeit zur Gefäßpathologie der 38 Patientinnen mit früher schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung als Entbindungsindikation findet sich in Abbildung 26.

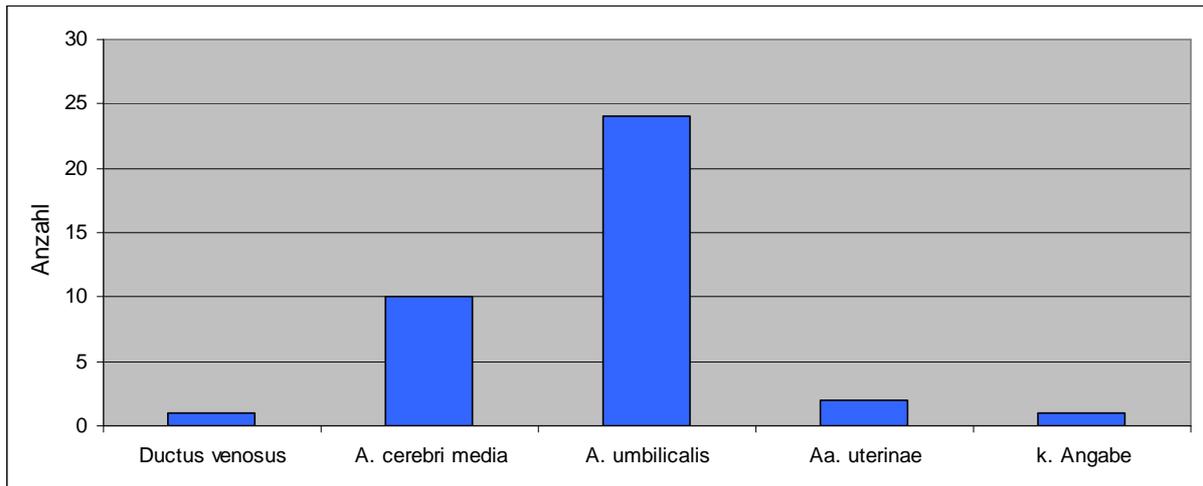


Abb. 26: Nachweis eines pathologischen Doppler-Befundes im Rahmen der zuerst durchgeführten Doppler-Sonographie in Abhängigkeit von der Gefäßbeeinträchtigung (Anmerkung: es wird dabei jeweils nur das höchstrangige Gefäß angeführt: Ductus venosus > A. cerebri media > A. umbilicalis; Veränderungen der Aa. uterinae werden zur Komplettierung ebenfalls angegeben)

Betrachtet man im Vergleich hierzu die zuletzt durchgeführten Doppler-Sonographien vor der Entbindung, zeigen sich folgende Ergebnisse. Die A. umbilicalis wies in 22 Fällen einen pathologischen Doppler-Befund auf, in vier weiteren Fällen entsprach die A. cerebri media dem auffälligsten Gefäß. Der Ductus venosus zeigte bei zwei Doppler-Sonographien einen auffälligen Befund, isolierte Pathologien der Aa. uterinae waren nicht vorhanden. Auch bei der zuletzt durchgeführten Doppler-Sonographie existierten teilweise kombinierte Befunde mehrerer Gefäße, allerdings wurde auch hier nur die jeweils höchstrangige Gefäßpathologie bewertet. Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund von fehlenden weiteren Untersuchungen die erste Doppler-Sonographie in neun Fällen auch gleichzeitig der letzten Doppler-Sonographie vor Geburt entsprach und daher nur in der zuerst durchgeführten Untersuchung berücksichtigt wurden. Aus diesem Grund ergeben sich in der Abb. 27 andere Patientenzahlen als in Abb. 26.

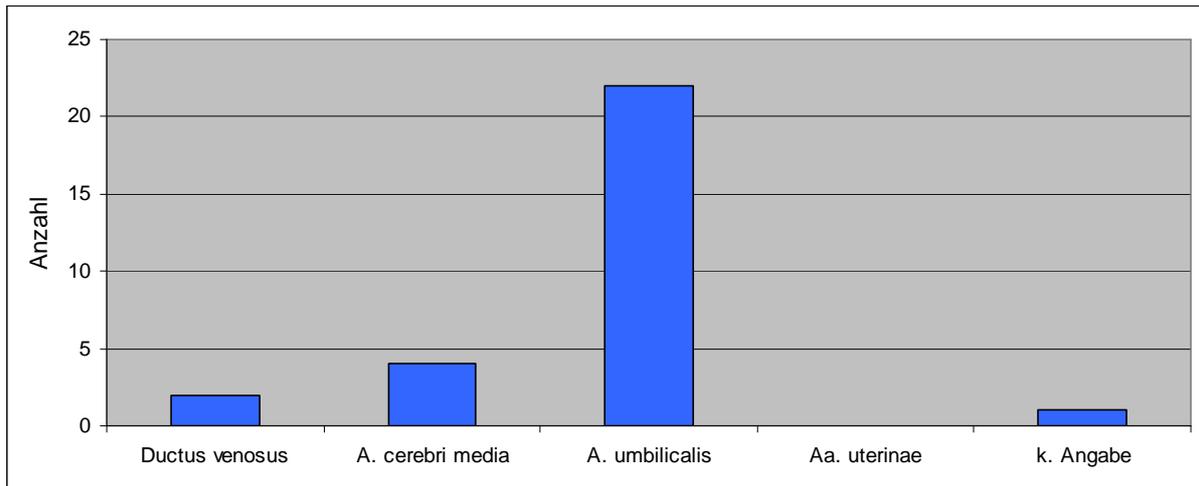


Abb. 27: Nachweis eines pathologischen Doppler-Befundes im Rahmen der zuletzt durchgeführten Doppler-Sonographie vor Geburt in Abhängigkeit von der Gefäßbeeinträchtigung. (Anmerkung: es wird dabei jeweils nur das höchstrangige Gefäß angeführt: Ductus venosus > A. cerebri media > A. umbilicalis; Veränderungen der Aa. uterinae traten nicht auf)

### 3.6.3 Patientenkollektiv mit pathologischem Doppler-Befund als Entbindungsindikation

Bei 18 der 38 Patientinnen mit früher, schwerer kindlicher Wachstumsverzögerung stellte der pathologische Doppler-Sonographiebefund auch gleichzeitig die Entbindungsindikation des Kindes dar. In diesem Patientenkollektiv wurde lediglich bei drei Patientinnen nur eine Doppler-Sonographie durchgeführt, da hier am Tag der ersten Doppler-Untersuchung auch gleichzeitig die Entbindung stattfand. In den übrigen 15 Fällen erfolgten zwei oder mehr Doppler-Untersuchungen. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der ersten und der letzten Doppler-Untersuchung betrug in diesem Patientenkollektiv 6,8 Tage, die mittlere Dauer zwischen der ersten Doppler-Untersuchung und dem Entbindungszeitpunkt lag bei 7,2 Tagen (min.: 0 Tage, max.: 24 Tage).

Bei der zuerst durchgeführten Doppler-Untersuchung zeigte sich in zwölf Fällen ein pathologischer Befund der A. umbilicalis. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass es sich bei fünf der zwölf pathologischen Befunde um reine Auffälligkeiten der A. umbilicalis handelt, in den übrigen sieben Fällen um kombinierte pathologische Befunde der A. umbilicalis zusammen mit der A. cerebri media (n = 1), des Ductus venosus (n = 3) (s. Abb. 28). Passend zu den fetalen Auffälligkeiten lag bei drei Patientinnen auch ein auffälliges Flussmuster in den Aa. uterinae vor. Die

höchststrangige Gefäßpathologie war dennoch die A. umbilicalis. Bei sechs weiteren Kindern wurde ausschließlich ein auffälliger Befund der A. cerebri media diagnostiziert. Erwartungsgemäß fand sich kein Fall, in dem der Ductus venosus als einzig dokumentierte Gefäßpathologie vorlag.

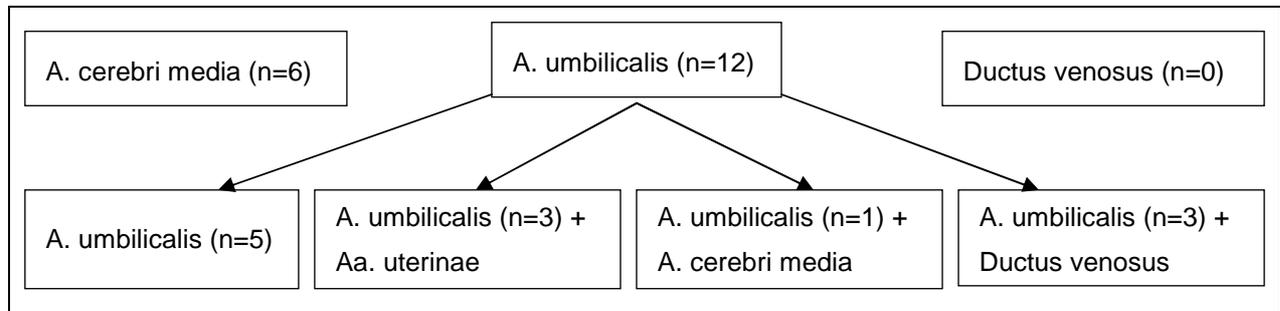


Abb. 28: Anzahl der pathologischen fetalen Doppler-Befunde im Kollektiv der Kinder, bei denen die Doppler-Befunde zur Entbindung führten (erste Doppler-Sonographie vor Geburt)

A. = Arteria, Aa. = Arteriae, n = Anzahl

Im Rahmen der zuletzt durchgeführten Doppler-Untersuchung vor der Entbindung zeigten sich die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse: Bei zwei Patientinnen war ausschließlich die A. cerebri media mit „brain sparing“ betroffen. Der Doppler-Sonographiebefund der A. umbilicalis war bei insgesamt 16 der 18 Patientinnen pathologisch, allerdings war lediglich bei drei Schwangeren die A. umbilicalis als einziges Gefäß betroffen. Die übrigen 13 Patientinnen zeigten einen kombinierten Befund aus der A. umbilicalis zusammen mit der A. cerebri media (n = 1), dem Ductus venosus (n = 3), den Aa. uterinae (n = 2) bzw. einen kombinierten Befund aus allen Gefäßen (n = 7) (s. Abb. 29).

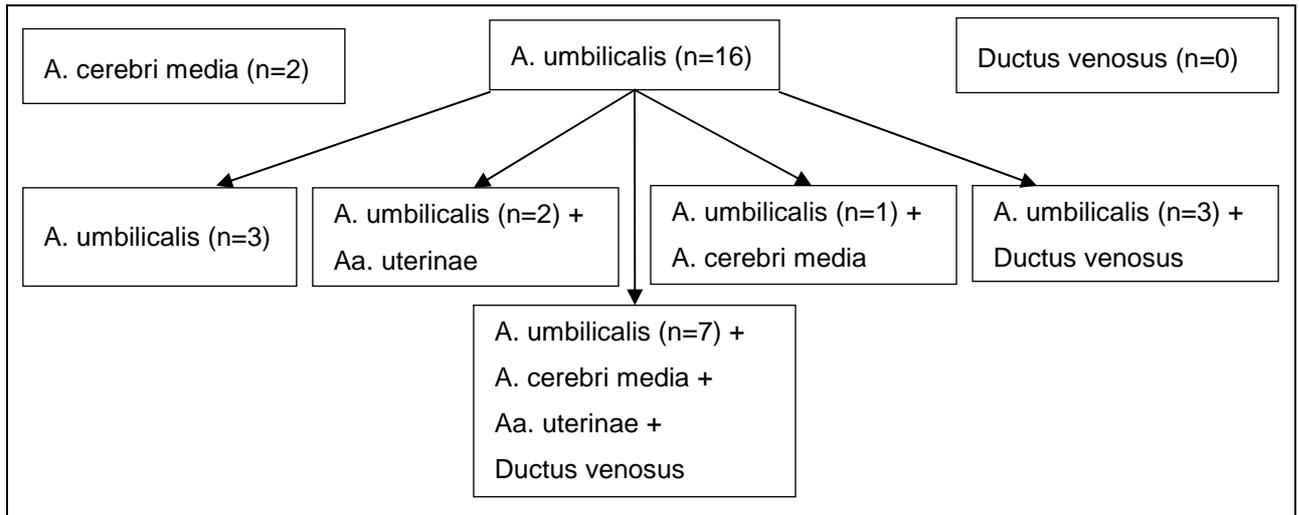


Abb. 29: Anzahl der pathologischen fetalen Doppler-Befunde im Kollektiv der Kinder, bei denen die Doppler-Befunde zur Entbindung führten (letzte Doppler-Sonographie vor Geburt)

A. = Arteria, Aa. = Arteriae, n = Anzahl

## 4. Diskussion

Die im Kapitel 3 beschriebenen Ergebnisse zum prä- und perinatalen Management von Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung an der Frauenklinik der Universität zu Lübeck sollen im folgenden Abschnitt unter Betrachtung nationaler und internationaler Daten und Studien diskutiert werden.

### 4.1 Analyse und Auswertung des Patientenkollektivs

Von insgesamt 15.403 Geburten im Zeitraum vom 30.12.1999 bis zum 01.02.2011 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck haben insgesamt 509 Schwangere vor der 30+0. SSW entbunden. Nach Filterung der Ausschlusskriterien ergab sich schlussendlich eine Fallzahl von 92 Patientinnen mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es insgesamt zwar sehr viele Frühgeburten vor der 30+0. SSW in dem o. g. Zeitraum gab, letztendlich jedoch nur wenige mit einer gleichzeitig vorhandenen frühen, schweren Wachstumsverzögerung für diese Studie in Betracht kamen.

Im Bezug auf die Fallzahl der in der Studie berücksichtigten Patientinnen ist weiterhin zu erwähnen, dass es sich bei der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Lübeck um ein Level - I - Perinatalzentrum handelt und somit bedingt durch die Größe und Ausstattung der Klinik eine Zentrierung der regionalen Hochrisikopatientinnen stattgefunden hat. Im Vergleich zu kleineren Kliniken im Umfeld wurde daher eine größere Anzahl dieser Patientinnen gesehen und behandelt.

Der zeitliche Rahmen der Studie war initial für die Jahre 2000 bis einschließlich 2010 geplant. Bei der Datenerhebung fiel jedoch eine erhöhte Anzahl an wachstumsverzögerten Feten im Januar 2011 auf, so dass wir uns entschlossen, diesen aussagekräftigen Monat in die Auswertung einzubeziehen. Ein weiteres wachstumsverzögertes Kind mit Geburtstermin am 30.12.1999 wurde ebenfalls in die Datenerhebung inkludiert.

Unter Zuhilfenahme des in der Klinik verwendeten Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramms *PIA Fetal Database* konnten alle Schwangerschaften vor der 30+0. Schwangerschaftswoche gefiltert und ausfindig

gemacht werden. Auch die Kinder, die ein Geburtsgewicht < 500 Gramm aufwiesen und somit nicht zwangsläufig im *PIA Fetal Database* Programm dokumentiert waren, konnten durch Sichtung der Geburtenbücher der Jahrgänge 2000 bis 2011 ermittelt werden. Mögliche Unvollständigkeiten im Bezug auf die Anzahl der Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung im genannten Zeitraum können zum einen mangelnder Dokumentation in Notfallsituationen oder auch fehlender Übertragung der Patientendaten in das Dokumentationsprogramm zugrunde liegen. Ebenfalls wurden Patientinnen, die im Verlauf ihrer Schwangerschaft den Wohnort und somit ggf. auch die betreuende Klinik gewechselt haben, nicht weiter verfolgt und berücksichtigt. Die genannten Gründe können ggf. dazu geführt haben, dass Patientinnen trotz vorhandener früher, schwerer Wachstumsverzögerung nicht in der Studie berücksichtigt wurden. Die beschriebenen Faktoren dürften jedoch eher Ausnahmesituationen darstellen, so dass insgesamt von einem nahezu vollständigen Patientenkollektiv ausgegangen werden kann.

#### 4.2 Geschlechtsverteilung

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung in der Bevölkerung zeigt sich ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bei Geburt [6]. Diese ausgeglichene Geschlechtsverteilung ließ sich auch im Rahmen der Studie bei den 509 Neugeborenen feststellen. Es waren 50,1% der Kinder männlichen und 49,9% weiblichen Geschlechts. Auffällig in diesem Zusammenhang war jedoch die Geschlechteraufteilung bei den intrauterin wachstumsverzögerten Feten, da ein deutlicher Überhang der Mädchen zu erkennen war (62% vs. 38%). Diese Tendenz ließ sich jedoch bei den intrauterin verstorbenen Kindern mit Wachstumsverzögerung nicht feststellen (je 50% Jungen und Mädchen). Erklärt werden könnte die in diesem Setting fehlende Geschlechtstendenz durch die mit nur zehn IUFT-Feten sehr geringe Fallzahl.

In der Literatur wird beschrieben, dass Frühgeborene mit männlichem Geschlecht ein schlechteres neonatales Outcome aufweisen als Mädchen, die in der gleichen Schwangerschaftswoche geboren wurden. Die Mortalität und Morbidität der Jungen wird als signifikant höher beschrieben [28]. Diese geschlechtsspezifischen Ergebnisse konnten im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Es konnte weder ein signifikanter Unterschied im geschlechtsspezifischen

Vergleich der APGAR-Werte festgestellt werden, noch ließ das Langzeit-Outcome Differenzen zwischen Jungen und Mädchen erkennen, da sowohl acht Jungen als auch acht Mädchen postpartal verstarben. Allerdings verstarben die Jungen zu einem deutlich früheren Zeitpunkt. Während sieben der acht Jungen bereits in der ersten Lebenswoche verstarben, waren es bei den Mädchen lediglich vier.

Um genauere Aussagen über die Geschlechterverteilung der intrauterin wachstumsverzögerten Feten und das Langzeit-Outcome der beiden Gruppen treffen zu können, müsste im weiteren Verlauf die Durchführung einer prospektiven Studie empfohlen werden. Erst nach Betrachtung eines längeren Follow-ups über mehrere Jahre kann das tatsächliche Outcome der Kinder im Geschlechtervergleich ausreichend beurteilt werden.

#### 4.3 Analyse der Fallzahlen und Ursachen der frühen, schweren Wachstumsverzögerung

Laut Aussagen der Weltgesundheitsorganisation nahmen die Raten der zu früh geborenen Kinder sowohl in Industrienationen, als auch in Entwicklungsländern in den vergangenen Jahren stetig zu. In der vorliegenden Studie ist diese Tendenz jedoch nicht eindeutig festzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte die Anzahl der Frühgeburten (< 37+0. SSW) in den Jahren 2000 bis 2010 keine kontinuierliche Zu- oder Abnahme der Geburten. Der durchschnittliche prozentuale Anteil der < 37+0. SSW geborenen Kinder lag im Zeitraum von 2000 bis 2010 bei 19,7%. Lediglich im letzten beobachteten Monat der Studie war ein deutlicher Zuwachs auf 27,5% zu verzeichnen. Aufgrund dessen wurde eine Hochrechnung der Fallzahlen für das gesamte Jahr 2011, basierend auf der Datenlage vom Januar 2011, durchgeführt. Hierbei zeigte sich insgesamt ein leichter Rückgang der Anzahl aller Entbindungen bei gleichzeitiger Zunahme der Anzahl der Frühgeburten. Diese Tendenz war sowohl bei den < 37+0. SSW, als auch bei den < 30+0. SSW entbundenen Kinder festzustellen. Warum eine so plötzliche Zunahme zu erkennen war, lässt sich nicht abschließend klären. Die Hochrechnung auf ein gesamtes Jahr, basierend auf der Datenlage eines einzelnen Monats, könnte jedoch fehlerhaft sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn im beobachteten Monat die Anzahl der Frühgeburten rein zufällig erhöht war und somit ein falsch hoher Wert der Frühgeburten für das gesamte Jahr errechnet wurde. Aufgrund der deutlichen Zunahme der Frühgeburten < 37+0.

SSW in der Hochrechnung für das Jahr 2011 wurde aus Interessegründen nachträglich das Geburtenbuch aus diesem Jahr gesichtet. Hier zeigte sich die Anzahl aller Geburten etwas höher als in der Hochrechnung erwartet (1237 vs. 1118 in der Hochrechnung). Eine genaue Aussage über die exakte Anzahl der schwer wachstumsverzögerten Kinder im Jahr 2011 war aufgrund des Studienendes zu Jahresbeginn nicht vorgesehen.

Zusammenfassend kann die im Zeitraum von 2000 bis 2010 fehlende, jedoch in der Literatur beschriebene Zunahme der Frühgeburtenrate [47] dadurch erklärt werden, dass die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH Lübeck bereits seit Jahrzehnten ein Zentrum der Maximalversorgung ist und seit jeher Risikoschwangerschaften und Frühgeborene in sehr frühen Schwangerschaftswochen betreut werden. Aufgrund dessen sucht man die Zunahme der Anzahl der Frühgeburten hier vergebens. Im Bezug auf die frühe, schwere, intrauterine Wachstumsverzögerung konnte im Zeitraum von 2000 bis 2010 ebenfalls keine Zunahme der betroffenen Kinder festgestellt werden. Die durchschnittliche Anzahl der wachstumsverzögerten Feten pro Jahr lag im Mittel bei acht Kindern, der prozentuale Anteil an allen Geburten bei 0,84%. Allerdings zeigte sich auch hier ein eindeutiger Zuwachs der Anzahl wachstumsverzögerten Feten in der Hochrechnung vom Jahr 2011. Der prozentuale Anteil an allen Geburten zeigte sich in diesem Jahr fast viermal so hoch wie im durchschnittlichen Mittel der vorherigen Jahre (3,04% vs. 0,84%). Da es sich bei Schwangerschaften mit wachstumsverzögerten Kindern um Risikoschwangerschaften handelt, die in der Regel frühzeitig entbunden werden, ist die Tendenz der gleichzeitigen Zunahme der Frühgeburtenanzahl und der Schwangerschaften mit wachstumsverzögerten Kindern nicht weiter verwunderlich.

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft ist ein seit Jahrzehnten bekannter und gleichzeitig vermeidbarer Risikofaktor der intrauterinen kindlichen Wachstumsverzögerung. Ein gesteigerter Zigarettenkonsum der Schwangeren ist ein wichtiger Einflussfaktor auf das Geburtsgewicht des Kindes und führt daher nicht selten zu wachstumsverzögerten Feten [37]. Unter Bezugnahme auf die zurzeit in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse und Folgen des Rauchens während der Schwangerschaft sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie umso überraschender. Insgesamt rauchten 24% der Schwangeren mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung. Dieser prozentuale Anteil erscheint deutlich höher als die in

der Literatur beschriebenen Prävalenzen. Im Rahmen der Studie ergaben sich im Bezug auf die Häufigkeit des Nikotinkonsums bei fetaler und maternaler Entbindungsindikation jedoch keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.4436$ ). Zu begründen ist dies am ehesten mit einer zu geringen Fallzahl der Raucherinnen ( $n = 11$  Frauen bei fetaler Entbindungsindikation und  $n = 9$  Frauen bei maternaler Indikation).

Es wurde bereits mehrfach in Studien gezeigt, dass sich Nikotinkonsum während der Schwangerschaft negativ auf das Wachstum des ungeborenen Kindes auswirkt [21]. Starker Zigarettenkonsum mit mehr als 20 Zigaretten pro Tag erhöht das Risiko der Entstehung von SGA-Feten signifikant ( $p < 0,01$ ) [25]. Diese Erkenntnisse konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden. Bei den 92 Schwangeren mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung wurde im Hinblick auf das Geburtsgewicht des Kindes überraschenderweise kein signifikanter Unterschied zwischen nikotinkonsumierenden- und abstinenten Schwangeren gefunden (718 Gramm vs. 699 Gramm bei den männlichen Neugeborenen ( $p = 0,8852$ ), 681 Gramm vs. 661 Gramm bei den weiblichen Neugeborenen ( $p = 0,6506$ )). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Nikotinkonsumierenden Schwangeren lag im Schnitt sogar 19 Gramm (männlich) bzw. 20 Gramm (weiblich) über dem Geburtsgewicht der Kinder von nichtrauchenden Müttern. Weiterhin konnte weder bei der Schwangerschaftsdauer ( $p = 0,7586$ ), noch beim Nabelschnur-pH nach Geburt ( $p = 0,7349$ ) eine Differenz mit Signifikanzniveau festgestellt werden.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Schwangeren, die mit mehr als zehn Zigaretten pro Tag zu den stark rauchenden Patientinnen zählten, gesondert ausgewertet. Hier zeigte sich im Bezug auf das Geburtsgewicht ein uneinheitliches Ergebnis. Während die Mädchen der stark rauchenden Mütter durchschnittlich mehr als die der nicht rauchenden Mütter wogen, war es bei den Jungen genau anders herum. Jedoch ergaben sich auch hier keine Unterschiede von signifikanter Bedeutung (Mädchen:  $p = 0,4663$ ; Jungen:  $p = 0,7324$ ).

Anhand der vorliegenden Daten der Studie kann letztendlich kein einheitlicher Schluss zwischen der Menge des konsumierten Nikotins und der Geburtsgewichtsentwicklung gezogen werden. Lediglich die Schwangerschaftsdauer war bei den Patientinnen, die mehr als zehn Zigaretten / d konsumierten mit zwei Tagen im Mittel kürzer als bei den Nichtraucherinnen. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass die Fallzahlen der rauchenden und starkrauchenden Mütter mit

jeweils elf Patientinnen eher klein war und es somit leicht zu unzutreffend hohen- oder niedrigen Durchschnittswerten kommen kann. Schlussendlich ist jedoch nicht alleine das Rauchen für die Gewichtsentwicklung und ein ggf. niedriges Geburtsgewicht verantwortlich, sondern vielmehr die Schwangerschaftswoche, in der ein Kind geboren wird. Dies gilt insbesondere für die wachstumsverzögerten Kinder, die in extrem frühen Schwangerschaftswochen geboren wurden. Bei genauer Betrachtung des Patientenkollektivs fällt auf, dass bei den Raucherinnen lediglich vier wachstumsverzögerte Kinder vor der 24+6. SSW geboren wurden, während diese extreme Frühgeburtlichkeit bei den nikotinabstinenten Frauen in 15 Fällen auftrat. Diese ungleiche Verteilung hilft zur erklären, warum im Hinblick auf das durchschnittliche geschlechtsspezifische Geburtsgewicht des Kindes in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen nikotinabstinenten- und konsumierenden Schwangeren zu erkennen war.

#### 4.4 APGAR-Werte

Im Rahmen der Auswertung der APGAR-Werte der verschiedenen Subgruppen, ergaben sich in dieser Studie Unterschiede von signifikanter Bedeutung. Während Nikotinkonsum bzw. Nikotinabstinenz keinen signifikanten Unterschied der APGAR-Werte aufwies, war die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung von signifikanter Bedeutung. In der Gruppe mit maternalem Entbindungsgrund hatten die Frühgeborenen, die vor der 28. SSW geboren wurden, sowohl einen signifikant schlechteren 1-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0087$ ) als auch einen schlechteren 5-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0032$ ), als die Kinder die nach der 28. SSW geboren wurden. Bei der Gruppe mit fetaler Entbindungsindikation war lediglich der 10-Minuten APGAR-Wert von signifikanter Bedeutung ( $p = 0,00502$ ). In diesem Fall ist jedoch zu berücksichtigen, dass der 1-Minuten APGAR-Wert weniger von klinischer Relevanz ist und vor allem die 5- und 10-Minuten Werte von prognostischer Bedeutung sind [50].

Das hier beschriebene Ergebnis ist jedoch wenig überraschend. Es war bereits im Voraus anzunehmen, dass Frühgeborene in sehr frühen Schwangerschaftswochen aufgrund ihrer Unreife mehr kardio-pulmonale Probleme und Anpassungsschwierigkeiten haben als Kinder, die zu einem späteren Zeitpunkt geboren werden. Im Rahmen des APGAR-Tests werden insbesondere die kardio-

pulmonalen Aspekte beurteilt, so dass das beschriebene Ergebnis unsere Erwartungen bestätigt.

Ein Vergleich der APGAR-Werte der per Sectio und spontan entbundenen Kinder war im Rahmen der Auswertung aufgrund der zu geringen Fallzahl der spontan entbundenen Kinder nicht möglich. Lediglich ein Kind mit maternaler Entbindungsindikation wurde spontan entbunden. Dieses zeigte erstaunlicherweise sogar bessere 5- und 10-Minuten APGAR-Werte als die per Sectio entbundenen Kinder. Zwei weitere spontan geborene Kinder sind unter Geburt verstorben und wurden bei einem initialen 1-Minuten APGAR-Wert von 0 nicht in der Auswertung der APGAR-Werte berücksichtigt. Zum Zeitpunkt dieser Spontangeburt war gängige Lehrmeinung, dass die Überlebensrate von Neugeborenen dieser Schwangerschaftswoche nicht von der Art des Entbindungsmodus (Sectio vs. spontan) abhängig ist [31]. Diese Ergebnisse wurden 2012 für Entbindungen per primärer Sectio bzw. bei intendierter Spontangeburt bei sich in Schädellage der 24. - 28. SSW und auch der 28. - 32. SSW befindlichen Kindern bestätigt [30]. Auf dieser Grundlage erscheint generell eine primäre Sectio aus kindlicher Indikation in dieser Kohorte auch weiterhin nicht gerechtfertigt. Als Ausnahme hiervon wurden – während des Beobachtungszeitraumes – für die Schwangerschaftswoche zu kleine Kinder, Kinder mit Fehlbildungen, Schwangerschaften mit mütterlichen oder peripartalen Komplikationen, Mehrlingsgraviditäten sowie Poleinstellungsanomalien wie Beckenendlagen identifiziert, die allesamt von einer Sectio profitieren [22].

#### 4.5 RDS-Prophylaxe und Outcome der Kinder

Die Induktion der kindlichen Lungenreife durch zweimalige intramuskuläre Kortisongabe der Mutter binnen 48 h vor Geburt ist eine der wichtigsten Prophylaxen zur Vermeidung respiratorischer Komplikationen bei Frühgeborenen. Sie stellt einen wesentlichen Faktor für das Überleben der Frühgeborenen nach Geburt dar und die Durchführung ist somit bei allen Schwangeren mit drohender Frühgeburt unerlässlich. Diese Erkenntnisse decken sich mit der internationalen Literatur: Die präpartale Gabe der RDS-Prophylaxe reduziert bei Frühgeborenen der 23. - 25. SSW das Risiko für Versterben oder eine neurologische Behinderung nach 18 - 22 Monaten um etwa 40%. Zudem verringern sich nach abgeschlossener Lungenreife die Raten

intraventrikulärer Blutungen, einer periventrikulären Leukomalazie sowie eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen ebenfalls signifikant [2, 5].

In der vorliegenden Studie wurden von den 92 Kindern mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung insgesamt 79 (zehn Kinder mit IUFT, drei Kinder peripartal verstorben) lebend vor der 30+0. Schwangerschaftswoche geboren. Von diesen 82 Frühgeburten (lebend geborene und peripartal verstorbene Kinder) war jedoch lediglich in 58 Fällen (70,7%) eine Induktion der Lungenreife des Kindes initiiert bzw. dokumentiert worden. Dieses Ergebnis ist in Anbetracht der Wichtigkeit der RDS-Prophylaxe als ungewöhnlich zu beurteilen. Die fehlende Induktion der Lungenreife eines vor der abgeschlossenen 34. SSW geborenen Kindes gilt bereits vor Entbindung als kritischer Befund und ist gleichzeitig als Risikofaktor zu werten, der ohne große Aufwendungen vor Entbindung des Kindes behoben werden kann. Allerdings bedarf es hierfür ausreichend Zeit, um genau zu sein mindestens 48 h, um eine suffiziente Induktion der Lungenreife zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum 28,1% der Frühgeborenen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung keine suffiziente RDS-Prophylaxe erhalten haben und es bleibt zu diskutieren wie diese Konstellation zukünftig verändert und verbessert werden kann.

Auf der Suche nach den Ursachen ergibt sich zum einen die Möglichkeit der mangelnden Dokumentation der durchgeführten RDS-Prophylaxe. Im Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm PIA existiert allerdings bereits ein gesondertes Feld zur Dokumentation der durchgeführten Lungenreifebehandlung. Gleichwohl ist eine fehlende Dokumentation im Programm denkbar, so dass die Zahl der durchgeführten RDS-Prophylaxen in der Realität ggf. höher gewesen ist. Allerdings wurden zusätzlich alle Patientenakten, bei denen keine RDS-Prophylaxe im PIA dokumentiert war, gesichtet. Hier konnten weitere durchgeführte RDS-Prophylaxen ausfindig gemacht werden, die im Geburtendokumentationsprogramm nicht hinterlegt waren. In einem Fall ließ sich jedoch aufgrund einer nicht vollständigen Dokumentation keine genaue Aussage über die Durchführung einer RDS-Prophylaxe machen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die präpartale RDS-Prophylaxe tatsächlich nicht durchgeführt wurde. Als weitere Ursache der unzureichenden Lungenreifebehandlung der Frühgeborenen kommen Notfallsituationen in Betracht, bei denen das Kind aufgrund einer vitalen Bedrohung per Notsectio oder eiliger Sectio geboren wurde und somit

kein ausreichendes Zeitintervall zur Durchführung der RDS-Prophylaxe blieb. Das genannte Szenario trat im Rahmen unserer Analyse in sieben der 23 Fälle ohne suffiziente RDS-Prophylaxe auf und ist somit für fast ein Drittel der Fälle verantwortlich. Es ist nachvollziehbar, dass bei Notsectiones ein geplantes Vorgehen nicht gegeben ist.

Es verstarben wie dargestellt fünf der 13 Kinder, die keine ausreichende RDS-Prophylaxe erhielten bereits innerhalb der ersten sechsten Lebenstage. Da eines der 13 Kinder per Notsectio und zwei Kinder spontan entbunden wurden, ist nicht auszuschließen, dass die Überlebenschancen durch den Geburtsmodus beeinflusst wurden.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass das Langzeit-Outcome der Kinder, gemessen am Überleben im ersten Lebensjahr, signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit suffizienter bzw. insuffizienter Lungenreifebehandlung aufzeigt ( $p = 0,0375$  bei maternaler Entbindungsindikation bzw.  $p = 0,0211$  bei fetaler Entbindungsindikation). Bereits unmittelbar nach Geburt konnte anhand der gemessenen APGAR-Werte die Wichtigkeit der RDS-Prophylaxe bewiesen werden. Bei den  $n = 38$  Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation ergaben sich sowohl beim 5-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0297$ ) als auch beim 10-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0033$ ) signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit bzw. ohne suffizienter Lungenreifebehandlung. In der vorliegenden Studie wurde eine suffiziente RDS-Prophylaxe definiert als die zweimalige intramuskuläre Dexamethason Gabe der Mutter binnen 48 h vor Geburt. Es bleibt offen, inwiefern die einmalige Kortisongabe vor Geburt einen ebenfalls positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome des Kindes hat.

Die Durchführung der RDS-Prophylaxe bei Feten mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsrestriktion ist von enormer Bedeutung, da die wachstumsverzögerten Kinder fünffach häufiger von chronischen Lungenerkrankungen betroffen sind als Frühgeborene der gleichen Schwangerschaftswoche mit regelhaftem Geburtsgewicht. IUGR-Feten zeigen weiterhin eine um 35% erhöhte Mortalität gegenüber normgewichtigen Frühgeborenen in extrem frühen Schwangerschaftswochen [36]. Aufgrund der besonderen Relevanz der RDS-Prophylaxe für das Outcome der Frühgeborenen, sollte zukünftig insbesondere darauf geachtet werden, dass eine suffiziente Lungenreifebehandlung bei allen Schwangeren mit drohender Frühgeburt sichergestellt ist. Die Erstellung einer Art Checkliste in der Patientenakte oder das

farbliche Unterlegen des Feldes der RDS-Prophylaxe im Dokumentationsprogramm könnte hier ein optimiertes Vorgehen ermöglichen.

#### 4.6 Intrauteriner Fruchttod

Von den ursprünglich 509 Schwangeren, die vor der 30+0. SSW entbunden wurden, war in zehn Fällen ein intrauteriner Fruchttod mit vorhandener intrauteriner Wachstumsverzögerung eingetreten. Auffällig in diesem Zusammenhang ist, dass bei der Hälfte der Kinder bereits lange vor Geburt (max.: 45 Tage, min.: 24 Tage) ein auffälliger Doppler-Befund der A. umbilicalis vorlag und die Kinder trotz bekannter pathologischer Doppler-Sonographie im Verlauf intrauterin verstarben. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass drei der fünf Kinder zum Zeitpunkt des festgestellten IUFT noch < 24+6. SSW waren und ein abwartendes Vorgehen dem aktiven Geburtenmanagement mit den Risiken der extremen Frühgeburtlichkeit vorgezogen wurde. Bei einem seit 31 Tagen bekanntem pathologischen Dopplerbefund der A. umbilicalis und einer 29+3. SSW bzw. 45 Tage und 27+0. SSW stellt sich jedoch die Frage, warum kein aktives Geburtenmanagement gewählt wurde. Ob hier ein IUFT durch ein aktives Geburtenmanagement hätte vermieden werden können, verbleibt letztlich spekulativ.

Weiterhin fiel bei genauer Betrachtung der IUFT-Kinder ein hohes bzw. relativ niedriges Alter der Mütter auf ( $n = 4 \geq 35$  Jahre,  $n = 4 \leq 22$  Jahre). Ebenfalls rauchten zwei der zehn Mütter mit eingetretenem IUFT, so dass diese Konstellationen als potentielle Risikofaktoren gewertet werden können. Aufgrund der niedrigen Fallzahl lassen sich nur schwer Konsequenzen hieraus ziehen, jedoch sollten diese Erkenntnisse in weiterführenden Studien untersucht werden und ggf. ein gesondertes pränatales Screening dieser Hochrisikopatientinnen erfolgen. Ein intrauteriner Fruchttod bei bekannter früher, schwerer Wachstumsverzögerung sollte somit im besten Fall zukünftig vermieden werden können.

#### 4.7 Behandlungsstrategien bei früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung

Abschließend bleibt zu diskutieren, inwiefern ein frühzeitiger Entbindungszeitpunkt mit einem aktiven Geburtenmanagement im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen

mit Aufrechterhaltung der Schwangerschaft bei bekannter früher, schwerer Wachstumsverzögerung vorteilhaft ist. Bis zum hiesigen Zeitpunkt existiert kein spezifisches oder einheitliches Behandlungsvorgehen bei bekannter früher, schwerer IUGR. Die Grenze der Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen liegt derzeit etwa bei der vollendeten 22. Schwangerschaftswoche. Allerdings ist auch bekannt, dass die Überlebensrate der Kinder mit zunehmender Wachstumsrestriktion sinkt [44]. Visser et al beschreiben, dass die Überlebensrate der wachstumsverzögerten Kinder mit einem Geburtsgewicht im Bereich der zweiten bis dritten Perzentile gleichzusetzen ist mit Neugeborenen, deren Geburtsgewicht auf der 50. Perzentile liegt und zudem zwei Wochen früher entbunden wurden. Aus diesen Erkenntnissen könnte die Empfehlung resultieren, wachstumsverzögerte Kinder nicht vor der 26. Schwangerschaftswoche zu entbinden um eine weitere intrauterine Reifeentwicklung zu ermöglichen [44]. Eine frühzeitige Entbindung der IUGR-Feten wäre höchstwahrscheinlich mit einem schlechteren neonatalen Outcome und einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet [3, 46]. Nichts desto trotz sollte die Gefahr des intrauterinen Versterbens aufgrund der Mangelversorgung des Feten bei passivem Geburtenmanagement nicht in Vergessenheit geraten. Darüber hinaus müsste im Anschluss an diese Arbeit die Durchführung einer prospektiv-randomisierten Studie mit ausreichend großem Patientenkollektiv empfohlen werden, um das ideale Geburtenmanagement der Kinder mit klar definierter früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung einheitlich und mit dem Ziel des bestmöglichen Outcomes der Kinder zu ermitteln.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es das Management von Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung der Feten sowie das Überleben der wachstumsretardierten Kinder monozentrisch zu analysieren. Zu Beginn der Arbeit stellte sich die Frage, ob ein aktives Geburtenmanagement mit einem frühzeitigen Entbindungszeitpunkt der wachstumsverzögerten Feten einem abwartenden Vorgehen mit Gefahr des intrauterinen Versterbens des Kindes überwiegt.

Im Rahmen der Studie wurden im Zeitraum vom 30.12.1999 bis zum 1.2.2011 insgesamt  $n = 92$  Patientinnen mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung und einem Entbindungszeitpunkt  $< 30+0$ . SSW untersucht. Insgesamt gab es im o. g. Zeitraum sehr viele Frühgeburten vor der  $30+0$ . SSW, allerdings kamen nach Filterung der Ausschlusskriterien nur wenige Patientinnen mit gleichzeitig vorhandener früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung für diese Analyse in Betracht. Im Rahmen der Auswertung wurden retrospektiv Geburtsverläufe und direkte Entbindungsparameter, sowie die prä- und perinatalen Daten der wachstumsverzögerten Kinder im definierten Untersuchungszeitraum von elf Jahren erhoben und analysiert. Zusätzlich wurden bereits publizierte relevante Studien analysiert und bewertet.

Im genannten Untersuchungszeitraum zeigte sich ein durchschnittlicher prozentualer Anteil von 0,8% der früh wachstumsverzögerten Kinder an allen Geburten des Perinatalzentrums der höchsten Versorgungsstufe. Eine kontinuierliche Zu- oder Abnahme der Fallzahlen war nicht zu verzeichnen. Auch der durchschnittliche prozentuale Anteil der Frühgeborenen  $< 37+0$ . SSW (19,7%) bzw.  $< 30+0$ . SSW (3,7%) an allen Geburten war im genannten Zeitraum entgegen der in der Literatur beschriebenen Zunahme an Frühgeburten als konstant anzusehen. In der Geschlechtsverteilung der wachstumsverzögerten Feten zeigte sich ein Überhang zum weiblichen Geschlecht (62% vs. 38%). Im geschlechtsspezifischen Vergleich konnten jedoch weder signifikante Unterschiede der APGAR-Werte, noch des Langzeit-Outcomes, gemessen am Überleben im ersten Lebensjahr, festgestellt werden.

Insgesamt lag in  $n = 44$  Fällen eine maternale und in  $n = 38$  Fällen eine fetale Entbindungsindikation vor. Bei den maternalen Indikation zählten das HELLP-Syndrom ( $n = 14$ ) und die vorzeitige Wehentätigkeit ( $n = 10$ ) zu den häufigsten Ursachen. Die fetalen Entbindungsindikationen konnten in  $n = 18$  pathologische Doppler-Befunde und  $n = 20$  pathologische CTGs untergliedert werden. Zehn Kinder mit bekannter Wachstumsverzögerung waren bereits intrauterin verstorben. Bei der Hälfte der Kinder lag bereits vor Eintreten des IUFT ein pathologischer Doppler-Befund vor. Die durchschnittliche Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung lag bei 26+3 Wochen. 21,8% der wachstumsverzögerten Kinder wiesen ein Geburtsgewicht  $< 500$  Gramm auf.

Die Komplettierung der Induktion der kindlichen Lungenreife als wichtigster Faktor für das Vermeiden respiratorischer Komplikationen bei Frühgeborenen konnte lediglich in 70,7% der Fälle nachgewiesen werden. Im Langzeit-Outcome zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit bzw. ohne suffizienter Lungenreifebehandlung ( $p = 0,0211$  bei fetaler Entbindungsindikation). Bereits unmittelbar nach Geburt konnten im Bezug auf die RDS-Prophylaxe signifikante Unterschiede sowohl im 5-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0297$ ) als auch im 10-Minuten APGAR-Wert ( $p = 0,0033$ ) festgestellt werden.

Ein Nikotinkonsum während der Schwangerschaft als wichtiger Faktor einer Wachstumsverzögerung wurde bei 24% der Patientinnen verzeichnet. Überraschenderweise konnte im Bezug auf das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftsdauer ( $p = 0,7586$ ) und dem Nabelschnur-pH ( $p = 0,7349$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern von nikotinkonsumierenden und nikotinabstinenten Patientinnen festgestellt werden. Lediglich bei einem Zigarettenkonsum von mehr als 20 Zigaretten / Tag zeigte sich eine im Mittel um zwei Tage verkürzte Schwangerschaftsdauer.

Im Bezug auf das Outcome der wachstumsverzögerten Kinder zeigte sich insgesamt ein Überleben im ersten Lebensjahr von 81,8% bei maternaler und 78,9% bei den Kindern mit fetaler Entbindungsindikation. Im Gegensatz dazu waren zehn der insgesamt 92 wachstumsverzögerten Feten bereits intrauterin verstorben (9,2%).

Im Ergebnis muss abschließend das Für und Wider eines aktiven Geburtenmanagements mit den einhergehenden Risiken einer Frühgeburt gegenüber dem abwartenden Verhalten mit dem möglichen intrauterinen Versterben des Kindes

abgewogen werden. Es stellt sich die Frage, ob ein effektives pränatales Screening helfen kann, die frühe, schwere intrauterine Wachstumsverzögerung frühzeitig und somit auch rechtzeitig zu erkennen und hierdurch ein intrauterines Versterben aufgrund einer Mangelversorgung vermieden werden kann. Um das ideale Management der Frauen mit früher, schwerer intrauteriner Wachstumsverzögerung zu definieren und das bestmögliche Outcome der wachstumsverzögerten Kinder zu ermöglichen, muss im Verlauf die Durchführung weiterer prospektiv randomisierter Studien empfohlen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Apgar V, MD. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Re Anesth Analg New York* Juli - August 1953
2. Barros FC, Bhutta ZA, Batra M, Hansen TN, Victora CG, Rubens CE; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 Suppl 1: S3
3. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset-placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253-261
4. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087
5. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306: 2348-2358
6. Central Intelligence Agency - United States of America, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2018.html> (Tag des Zugriffs: 10.01.2015)
7. Charité Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, [http://geburtsmedizin.charite.de/aerzte\\_hebammen/risikoschwangerschaft/intrauterine\\_wachstumsrestriktion/](http://geburtsmedizin.charite.de/aerzte_hebammen/risikoschwangerschaft/intrauterine_wachstumsrestriktion/) (Tag des Zugriffs: 10.01.2015)
8. Deutsches Ärzteblatt, Risikorechner für extrem Frühgeborene, 2008, <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/32074/Risikorechner-fuer-extrem-Fruehgeborene> (Tag des Zugriffs: 25.09.2013)

9. Deutsches Frühgeborenen Netzwerk / German Neonatal Network, <http://www.vlbw.info/index.html> (Tag des Zugriffs: 25.09.2013)
10. Fisher Test, <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency2/> (Tag des Zugriffs: 13.05.2013)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen. 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-947/QFR-RL\\_2014-11-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-947/QFR-RL_2014-11-20.pdf) (Tag des Zugriffs: 18.06.2015)
12. GRIT study group. A randomised trial of timed delivery for the comprised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27-32
13. GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513-520
14. Heljić S, Maksić H, Misanović V, Dizdarević J. Antenatal corticosteroids in respiratory distress syndrome prevention: efficacy in relation to treatment-delivery interval. *Med Arh* 2009; 63: 200-202
15. Holzgreve W, Geipel A, Hösli I, Löning M, Schneider KTM, Surbeck PV, Tercanli S, Ludwig M, Schultze-Mosgau A. *Gynäkologie & Geburtshilfe*. S. 356, Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2007
16. Holzgreve W, Geipel A, Hösli I, Löning M, Schneider KTM, Surbeck PV, Tercanli S, Ludwig M, Schultze-Mosgau A. *Gynäkologie & Geburtshilfe*. S. 415-416, Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2007
17. Holzgreve W, Geipel A, Hösli I, Löning M, Schneider KTM, Surbeck PV, Tercanli S, Ludwig M, Schultze-Mosgau A. *Gynäkologie & Geburtshilfe*. S. 538-544, Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2007
18. Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 558.e 1-5
19. Kierans WJ, Joseph KS, Luo ZC, Platt R, Wilkins R, Kramer MS. Does one size fit all? The case for ethnic-specific standards of fetal growth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 1
20. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P,

- Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400-408
21. Lelong N, Blondel B, Kaminski M. Smoking during pregnancy in France between 1972 to 2003: Results from the national perinatal surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40: 42-49
22. Malloy MH, Doshi S. Cesarean section and the outcome of very preterm and very low-birthweight infants. *Clin Perinatal* 2008; 35: 421-435
23. Marsál K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85: 843-848
24. Mehta S, Tran K, Stewart L, Soutter E, Nauta M, Yoong W. Pregnancy outcomes in women greater than 45 years: a cohort control study in a multi-ethnic inner city population. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1125-1128
25. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bücheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure: the effects of heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 37-40
26. Muntau A. Intensivkurs Pädiatrie. S. 7-13, Elsevier Verlag, 6. Auflage, München, 2011
27. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, Haddad SM, Rehder PM, Pacagnella RC, Costa ML, Sousa MH. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth. *PLoS One* 2014; 9: e109069
28. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatric Research* 2012; 71: 305-310
29. Puhl AG, Merinsky A. Intrauterine fetale Wachstumsretardierung - Diagnostische Möglichkeiten und geburtshilfliches Management. *Frauenarzt* 2013; 54: 460-469

30. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 117. e 1-8
31. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG* 2004; 111: 1365-1371
32. Rojas Feria P, Losada Martínez A, Miranda Guisado ML. Neonatal complications associated to HELLP syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 159-163
33. Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beaufils F. Antenatal corticosteroids: benefits and risks. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34 (1 Suppl): 111-117
34. Schaffer H, Steiner H. Analyse des Blutflussmusters. In: Steiner H., Schneider K.-T.M. (Hrsg.): *Doppler-Sonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. S. 21-28, Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2007
35. Shimoyama T, Yokoyama T, Nomura K. Clinical course of retinopathy of prematurity and other neonatal complications in Kobe Children's Hospital. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2013; 117: 616-620
36. Soudée S, Vuillemin L, Alberti C, Mohamed D, Becquet O, Farnoux C, Biran V, Baud O. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung. *Neonatology* 2014; 106: 304-310
37. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, Ehlers S, Kühn T, Janke A, Gebauer C, Möller J, Orlikowsky T, Heitmann F, Boeckenholt K, Herting E, Göpel W. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2013; 217: 215-219
38. Steiner H, Haberlehner I, Jaeger T. *Doppler-Sonographie in der Geburtshilfe*. S. 122-134, Thieme Verlag, 2. Auflage, Stuttgart, 2012
39. Tanner K, Sabine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: e833-838.
40. TRUFFLE Study – Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe, <https://trufflestudy.org/truffle/index.htm> (Tag des Zugriffs: 18.11.2014)
41. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing

- the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 290.e1-6
42. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 539. e 1-7
43. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 63
44. Visser GH, Bilardo CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 162-165
45. Vogel JP, Lee AC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 56
46. Vossbeck S, Kraus de Camargo O, Grab D, Bode H, Pohlandt F: Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 128-134
47. WHO. Born too soon. [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf) (Tag des Zugriffs: 19.08.2013)
48. WHO. Preterm birth. Fact sheet N°363 November 2012; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> (Tag des Zugriffs: 19.08.2013)
49. Yao Y, Robinson AM, Zucchi F, Robbins JC, Babenko O, Kovalchuk O, Kovalchuk I, Olson DM, Metz G. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med* 2014; 12: 121
50. Zimmermann A. Versorgung des Neugeborenen. In: Schneider, Husslein, Schneider: Die Geburtshilfe. S. 918 f., Springer Verlag, 2. Auflage, Heidelberg, 2003

## 7. Anhänge

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1:	Anzahl der Frühgeburten in Abhängigkeit von Gestationsalter und Region	10
Abbildung 2:	Wachstumsperzentile mit Gewichtsentwicklung im Bezug auf die Schwangerschaftswoche	13
Abbildung 3:	Flussdiagramm zur Differenzierung SGA gegen IUGR	15
Abbildung 4:	Progression der fetalen Zustandsverschlechterung retardierter Feten	19
Abbildung 5:	Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. umbilicalis	30
Abbildung 6:	Exemplarischer Doppler-Befund für einen absent enddiastolic flow (AED) der A. umbilicalis mit Erreichen der Nulllinie in der Diastole	31
Abbildung 7:	Exemplarischer Doppler-Befund für einen reverse enddiastolic flow (RED) der A. umbilicalis mit Unterschreiten der Nulllinie in der Diastole	31
Abbildung 8:	Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. cerebri media	32
Abbildung 9:	Exemplarischer pathologischer Doppler-Befund der A. cerebri media mit im Vergleich zum Normalbefund erhöhter Durchblutung („brain sparing“) in der Diastole	32
Abbildung 10:	Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund des Ductus venosus	33
Abbildung 11:	Exemplarischer Doppler-Befund für einen absent enddiastolic flow (AED) des Ductus venosus mit Erreichen der Nulllinie in der Diastole	33
Abbildung 12:	Exemplarischer Doppler-Befund für einen reverse enddiastolic flow (RED) Des Ductus venosus mit Unterschreiten der Nulllinie in der Diastole	34
Abbildung 13:	Exemplarischer physiologischer Doppler-Befund der A. uterina (rechts)	35
Abbildung 14:	Exemplarischer pathologischer Doppler-Befund der A. uterina (links) mit der zwischen der Systole und Diastole als Notch bezeichneten auftretenden Inzision des Blutflusses	35
Abbildung 15:	Schematische Darstellung der Ausschlusskriterien des Studienkollektivs der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder	39
Abbildung 16:	Differenzierung der Entbindungsindikationen der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder	41
Abbildung 17:	Anzahl der Entbindungen und Anzahl der Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung im zeitlichen Verlauf	44
Abbildung 18:	Anzahl der Frühgeburten (FG) < 37+0. SSW und < 30+0. SSW im zeitlichen Verlauf	46
Abbildung 19:	Prozentualer Anteil der Raucher- / Nichtraucherinnen der n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation	49
Abbildung 20:	Prozentualer Anteil der Raucher- / Nichtraucherinnen der n = 44 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation	49
Abbildung 21:	Anzahl der Entbindungen in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche (SSW)	51
Abbildung 22:	Häufigkeit des jeweiligen Geburtsgewichts in Gramm (g) am Gesamtkollektiv	53

Abbildung 23:	Anteil der postpartal verstorbenen Kinder in Abhängigkeit von der jeweiligen Schwangerschaftswoche (SSW)	57
Abbildung 24:	Prozentualer Anteil der durchgeführten RDS-Prophylaxe der n = 44 Patientinnen mit früher, schwerer WV und maternaler Entbindungsindikation	58
Abbildung 25:	Prozentualer Anteil der durchgeführten RDS-Prophylaxe der n = 38 Patientinnen mit früher, schwerer WV und fetaler Entbindungsindikation	59
Abbildung 26:	Nachweis eines pathologischen Doppler-Befundes im Rahmen der zuerst durchgeführten Doppler-Sonographie in Abhängigkeit von der Gefäßbeeinträchtigung	64
Abbildung 27:	Nachweis eines pathologischen Doppler-Befundes im Rahmen der zuletzt durchgeführten Doppler-Sonographie vor Geburt in Abhängigkeit von der Gefäßbeeinträchtigung	65
Abbildung 28:	Anzahl der pathologischen fetalen Doppler-Befunde im Kollektiv der Kinder, bei denen die Doppler-Befunde zur Entbindung führten (erste Doppler-Sonographie)	66
Abbildung 29:	Anzahl der pathologischen fetalen Doppler-Befunde im Kollektiv der Kinder, bei denen die Doppler-Befunde zur Entbindung führten (letzte Doppler-Sonographie vor Geburt)	67
Abbildung 30:	Wachstumsperzentile mit Gewichtsentwicklung im Bezug auf die Schwangerschaftswoche (hier Darstellung einer frühen, schweren intrauterinen Wachstumsverzögerung mit Wachstumsarrest)	90

## 7.2 Tabellen

Tabelle 1:	Risikofaktoren (Auswahl) der Entstehung einer Frühgeburt	10
Tabelle 2:	Punkteverteilung beim APGAR-Test nach Virginia Apgar	28
Tabelle 3:	Anzahl der Entbindungen und Anzahl der Kinder mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung pro Jahr in Korrelation zum prozentualen Anteil der frühen, schweren IUGR-Feten an allen Geburten	43
Tabelle 4:	Anzahl der Entbindungen pro Jahr, sowie Anzahl und prozentualer Anteil der vor der 37+0. SSW und der vor der 30+0. SSW geborenen Kinder	45
Tabelle 5:	Anteil der Raucher / Nichtraucher der n = 92 mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche und zum Geburtsgewicht in Gramm zum Zeitpunkt der Entbindung	47
Tabelle 6:	Durchschnittliche APGAR-Werte mit Angabe von Range, Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p-Wert) im Vergleich bei Kindern der n = 41 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation und n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation	55
Tabelle 7:	Langzeit-Outcome mit Überleben und Versterben der Kinder der Schwangeren mit maternaler und fetaler Entbindungsindikation sowie des Gesamtkollektivs	56
Tabelle 8:	Durchschnittliche APGAR-Werte mit Angabe von Range, Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p-Wert) bei Kindern mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 41 Patientinnen mit maternaler Entbindungsindikation und n = 38 Patientinnen mit fetaler Entbindungsindikation	60
Tabelle 9:	Langzeit-Outcome der Kinder mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 44 Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung bei maternaler Entbindungsindikation	61
Tabelle 10:	Langzeit-Outcome der Kinder mit suffizienter bzw. fehlender- oder insuffizienter RDS-Prophylaxe der n = 38 Patientinnen mit früher, schwerer Wachstumsverzögerung bei fetaler Entbindungsindikation	61

### 7.3 Wachstumsperzentile

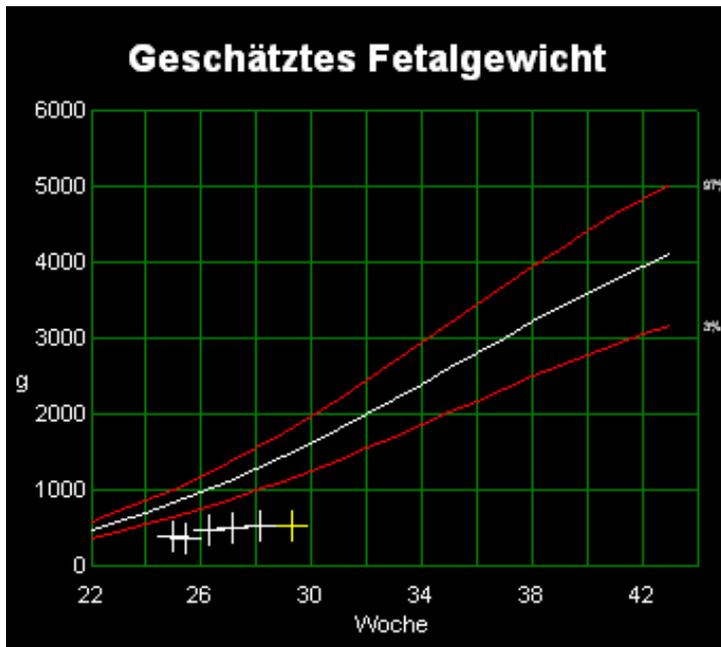


Abb. 30: Wachstumsperzentile mit Gewichtsentwicklung in Bezug auf die Schwangerschaftswoche (hier Darstellung des geburtshilflichen PIA-Programmes einer frühen, schweren intrauterinen Wachstumsverzögerung mit Wachstumsarrest)

## 7.4 Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn  
Dr. med. Bohlmann  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Diedrich, Direktor der Klinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

### **Ethik-Kommission**

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe  
Universität zu Lübeck  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 500 4639  
Fax: +49 451 500 3026  
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 11-190**

**Datum: 08. November 2011**

**Sitzung der Ethik-Kommission am 25. Oktober 2011 – Ihr Schreiben vom 31. Oktober 2011**

**Antragsteller: Herr Dr. Bohlmann / Herr Prof. Diedrich**

**Titel: Prä- und perinatales Management von Schwangeren mit früher, schwerer intrauteriner  
Wachstumsverzögerung**

Sehr geehrter Herr Dr. Bohlmann,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 31. Oktober 2011, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom  
25. Oktober 2010 nachkommen und die unklaren Sachverhalte aufklären..

Die Kommission hat nunmehr keine Bedenken gegen die Durchführung des o.g. Studienvorhabens.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und  
unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der  
Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht  
wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der  
Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich  
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe  
Vorsitzender

## **8. Publikationsliste**

Beckmann A, Weichert J, Tröger B, Hartge D, Härtel C, Bohlmann MK. Entscheidungsparameter für das prä- und peripartale Management von Schwangeren mit früher, schwerer Wachstumsrestriktion. Vorgestellt beim 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 09.-12.10.2012, München. Arch Gynecol Obstet 2012; 286 (Suppl 1): S150: PO-Geb 05.12

## 9. Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Michael Bohlmann für die durchgehend lehrreiche und außerordentlich freundliche Betreuung. Ich bedanke mich für die vielen konstruktiven Anregungen und die ständige Unterstützung, die mein Promotionsvorhaben erst ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Professor Achim Rody dafür, dass er es mir ermöglicht hat, meine Dissertation in seinem Hause anzufertigen.

Weiterhin gebührt mein Dank PD Dr. med. Jan Weichert für die Unterstützung in wissenschaftlichen Fragen, Prof. Dr. med. Christoph Härtel für die Bereitstellung der Daten aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH Lübeck sowie Frau Minack für die Hilfe und Bereitstellung der statistischen Daten.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin und die daraus folgende Dissertation ermöglicht haben. Ich bedanke mich für die lange und liebevolle Begleitung durch mein Studium.

Abschließend danke ich meinem Lebenspartner Lars Höppner, der mich fortwährend emotional unterstützt und mir den Rücken in den Dingen des Alltags freigehalten hat.

## 10. Curriculum vitae

### Persönliche Angaben

Name: Beckmann  
Vorname: Annika  
Geburtsdatum: 06.03.1986  
Geburtsort: Bad Oeynhausen  
Staatsangehörigkeit: deutsch



### Schulabschluss

2003 High School Abschluss,  
Elk Lake High School, Dimock, USA  
2005 Abitur, Immanuel-Kant-Gymnasium, Bad Oeynhausen

### Berufsausbildung

2005 – 2008 Ausbildung zur Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin an  
der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

### Berufstätigkeit

8/2008 – 10/2008 Gesundheits- u. Kinderkrankenpflegerin am Universitären  
Herzzentrum Hamburg-Eppendorf

### Hochschulausbildung

2008 – 2010 Studium der Humanmedizin, Ruhruniversität Bochum  
8/2010 Physikum  
2010 – 2015 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck  
4/2014 schriftliches Staatsexamen  
2014 – 2015 Praktisches Jahr:  
Chirurgie: Klinik für Unfallchirurgie u. Orthopädie  
Klinik für Visceral-, Thorax- u.  
Gefäßchirurgie WKK, Heide  
Kinderchirurgie: Klinik für Kinderchirurgie, UKSH, Lübeck  
Innere Medizin: Medizinische Klinik II, Sana Klinik, Lübeck  
Pädiatrie: Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin  
UKSH, Lübeck  
6/2015 mündliches Staatsexamen

### Dissertation

Anfertigung von Oktober 2011 bis Juni 2015