

Die antenatale Kortikosteroidbehandlung bei drohender Frühgeburt:  
Auswirkungen auf das Outcome hypotropher  
Frühgeborener vor der 32. Schwangerschaftswoche

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Christine Grumbrecht geb. Adloff  
aus Esslingen am Neckar

Giessen 2003

Aus dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
( Geschäftsführender Ärztlicher Direktor : Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Tinneberg )  
und der Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
( Geschäftsführender Ärztlicher Direktor : Prof. Dr. med. Alfred Reiter )  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: PD Dr. Hermsteiner

Gutachter: Prof. Dr. Stracke

Tag der Disputation: 27.09.2004

Meinen Eltern gewidmet

## **INHALTSVERZEICHNIS**

### **1. Abkürzungsverzeichnis**

### **2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

### **3. Einleitung**

### **4. Fragestellung und Zielsetzung**

4.1. Fragestellung

4.2. Zielsetzung

### **5. Methodik**

5.1. Datenerfassung

5.1.1. Maternale Daten

5.1.2. Kindliche Daten

5.2. Patientengut

5.2.1. Beobachtungsobjekte

5.2.2. Ausschlußkriterien in der maternalen Gruppe

5.2.3. Ausschlußkriterien bei den Frühgeborenen

5.3. Gruppeneinteilung

5.4. Zielvariablen

5.5. Statistische Auswertung

## **6. Ergebnisse**

- 6.1. Deskriptive maternale Daten
- 6.2. Deskriptive kindliche Daten
- 6.3. Fallzahlen der hypotrophen und der eutrophen Gruppe
  - 6.3.1. antenatale Glukokortikoide und pulmonale Reife
  - 6.3.2. antenatale Glukokortikoide und cerebrale Erkrankungen
  - 6.3.3. Auswirkungen antenataler Glukokortikoide auf die weitere Morbidität im Kurzzeitverlauf

## **7. Diskussion**

- 7.1. Fragestellung
- 7.2. Methodik
- 7.3. Ergebnisse
- 7.4. Schlußfolgerung

## **8. Zusammenfassung**

- 8.1. Summary

## **9. Literaturverzeichnis**

## **10. Tabellarischer Anhang**

## **11. Lebenslauf**

- 11.1. Erklärung zur Verfassung der Dissertation

## **12. Danksagung**

**1. Abkürzungsverzeichnis**

AGA	=	appropriate for gestational age
ANS	=	Atemnotsyndrom
BPD	=	Bronchopulmonale Dysplasie
IVH	=	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	=	Körpergewicht
MW	=	Mittelwert
NEC	=	Nekrotisierende Enterocolitis
o.p.B.	=	ohne pathologischen Befund
PDA	=	Persistierender Ductus arteriosus
phHc	=	Posthämorrhagischer Hydrocephalus
PI	=	Ponderal-Index
PVL	=	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	=	Retinopathia praematurorum
SGA	=	small for gestational age
SIH	=	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	=	Schwangerschaftswoche
Std.Abw.	=	Standardabweichung
vs.	=	versus

## **2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

- Tabelle 1: Behandlung mit natürlichem Surfactant bei ANS
- Tabelle 2: Gestationsalter der Frühgeborenen in vollendeten Schwangerschaftswochen plus Tagen post menstruationem
- Tabelle 3: Geburtsgewicht der Frühgeborenen
- Tabelle 4: Antenatale Kortikosteroidprophylaxe in den Gruppen eutroph / hypotroph
- Tabelle 5: Surfactantbehandlung in der eutrophen Gruppe
- Tabelle 6: Surfactantbehandlung in der hypotrophen Gruppe
- Tabelle 7: Auftreten eines ANS in der eutrophen Gruppe
- Tabelle 8: Auftreten eines ANS in der hypotrophen Gruppe
- Tabelle 9: Notwendigkeit der Beatmung in der eutrophen Gruppe
- Tabelle 10: Notwendigkeit der Beatmung in der hypotrophen Gruppe
- Tabelle 11: Beatmungsdauer in Tagen in der eutrophen Gruppe
- Tabelle 12: Beatmungsdauer in Tagen in der hypotrophen Gruppe
- Tabelle 13: Entwicklung einer BPD in der eutrophen Gruppe
- Tabelle 14: Entwicklung einer BPD in der hypotrophen Gruppe
- Tabelle 15 a-c: Cerebrale Morbidität bei den eutrophen Frühgeborenen
- Tabelle 16 a-c: Cerebrale Morbidität bei den hypotrophen Frühgeborenen
- Tabelle 17: Morbiditätscharakteristika bei den eutrophen und hypotrophen Frühgeborenen
- Tabelle 18: Morbiditätscharakteristika bei den eutrophen Frühgeborenen mit und ohne antenatale Glukokortikoidbehandlung
- Tabelle 19: Häufigkeit der nachweisbaren Krankheitserreger bei den eutrophen Frühgeborenen
- Tabelle 20: Morbiditätscharakteristika bei den hypotrophen Frühgeborenen mit und ohne antenatale Glukokortikoidbehandlung
- Tabelle 21: Häufigkeit der nachweisbaren Krankheitserreger bei den hypotrophen Frühgeborenen
- Tabelle 22: Dauer der parenteralen Ernährung
- Tabelle 23: Dauer der Intensivbehandlung

Tabelle 24: Gesamtaufnahmedauer

Im tabellarischen Anhang:

Tabelle 25: Acidose im arteriellen Nabelschnurblut bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 26: Acidose im arteriellen Nabelschnurblut bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 27: Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 28: Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 29: Auftreten einer Pneumonie bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 30: Auftreten einer Pneumonie bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 31: Entwicklung einer ROP bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 32: Entwicklung einer ROP bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 33: Entwicklung einer NEC bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 34: Entwicklung einer NEC bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 35: PDA bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 36: PDA bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 37: Sekundärinfektionen bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 38: Sekundärinfektionen bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 39: Postpartale Steroidbehandlung bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 40: Postpartale Steroidbehandlung bei den hypotrophen Frühgeborenen

Tabelle 41: Postpartale Katecholaminbehandlung bei den eutrophen Frühgeborenen

Tabelle 42: Postpartale Katecholaminbehandlung bei den hypotrophen Frühgeborenen

- Abbildung 1: Altersverteilung der Mütter eutropher Kinder
- Abbildung 2: Altersverteilung der Mütter hypotropher Kinder
- Abbildung 3: Maternale Erkrankungen
- Abbildung 4: Verteilung des Geburtsgewichtes in Bezug auf das Gestationsalter in Tagen

### **3. Einleitung**

In den letzten zwanzig Jahren konnten die neonatale Mortalität und Morbidität auf eindrucksvolle Weise gesenkt werden. Dies betrifft insbesondere auch Frühgeborene, d.h. Kinder mit einem Gestationsalter bis zur 38. Woche. Dies ist nicht nur Folge der fortschrittlichen pädiatrischen Versorgung, sondern auch der gewonnenen Erkenntnisse über die Physiologie bzw. Pathophysiologie von Schwangerschaft und Geburt und der Anwendung moderner Überwachungstechniken wie Kardiotokographie und Sonographie.

Frühgeburlichkeit jedoch geht trotz des stetigen medizinischen Fortschrittes einher mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität (insbesondere der Lunge, des ZNS und des Verdauungstraktes). Dazu gehören Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, intraventrikuläre Hämorrhagie, periventrikuläre Leukomalazie, posthämorrhagischer Hydrocephalus und nekrotisierende Enterokolitis. Desweiteren leiden Frühgeborene auch gehäuft an einem Ductus arteriosus Botalli apertus sowie an einer Retinopathia praematurorum und es besteht eine erhöhte Infektionsneigung.

Die heutige europäische Geburtshilfe hatte ihren wesentlichen Ursprung in der Anerkennung und Abspaltung der Gynäkologie und Geburtshilfe als eigenes medizinisches Fachgebiet. So entstand erst im 18. Jahrhundert das erste Gebärhaus in Paris und im Jahr 1751 wurde mit Gründung der Berliner Charité die erste deutsche Hebammenlehranstalt eingerichtet, der bis zur Gründung der Hebammenlehranstalt in Giessen im Jahr 1814 einige weitere folgten [46]. Zur Jahrhundertwende hin wurden bestehende Kliniken um Frauenkliniken erweitert und schließlich auch die großen Landesfrauenkliniken erbaut, wodurch nach und nach die Geburtshilfe vom Hause in die Klinik verlagert wurde.

Diese Entwicklung brachte in ihren Anfängen mit Gründung von Gebärhäusern eine verglichen zu Hausgeburten erhöhte Infektionsrate mit sich, hatte jedoch in ihrem weiteren Verlauf – vornehmlich dank neu dazugewonnener Erkenntnisse über Hygiene und Infektionsbekämpfung - eine eindrucksvolle Senkung der mütterlichen wie kindlichen Mortalität zur

Folge. Mit der zunehmend besseren medizinischen Versorgung sowohl der Mütter während der Schwangerschaft und unter der Geburt als auch der Kinder in utero und post partum stieg die Überlebensrate Frühgeborener deutlich an. Dies ist auch Folge der Einrichtung von Perinatalzentren und der Übertragung der Versorgung Frühgeborener vom Geburtshelfer zum Pädiater anfang der 70er Jahre, obwohl diese Zentralisierung eine gewisse „politische“ Problematik mit sich brachte. Doch diese strukturelle Neugliederung mit zeitiger Verlegung der Mütter bei drohender Frühgeburt oder der Frühgeborenen aus den kleineren Krankenhäusern der Grundversorgung in Perinatalzentren, in denen die Kinder unmittelbar post partum in optimale pädiatrische Versorgung übergeben werden, bewährte sich sehr und wurde zum heutigen Standardkonzept.

So überlebten von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in den 50iger Jahren weniger als 40 %, in den 70er Jahren mehr als 60 % [79, 92] und in den 80er Jahren schon 80 bis 85 % [8].

Vor 1975 lag die Überlebensrate Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g bei 10 % [18]. Frühgeborene unter 750 g wurden damals auch in den USA kaum als überlebensfähig eingestuft, wohingegen Kinder dieser niedrigen Gewichtsklasse anfang der 80er Jahre schon zu 50 % überlebten [35].

Kitchen et al. haben in einem Vergleich der Zeitabschnitte 1977-1982 und 1985- 1987 einen deutlichen Anstieg der Überlebensrate bei Frühgeburten der Gewichtsklasse 500-999 g bei gleichzeitigem Rückgang der Überlebenden mit schweren Behinderungen zeigen können [44].

Zu dieser positiven Entwicklung hat das verbesserte perinatale Management beigetragen, wobei hier vor allem die antenatale Verabreichung von Glukokortikoiden zur Akzeleration der fetalen Lungenreife zu nennen ist. Liggins beobachtete 1969, daß Frühgeborene, welche in utero Kortikosteroiden ausgesetzt waren, länger überlebten als Frühgeborene ohne eine solche antenatale Behandlung. In einer darauffolgenden randomisierten placebo-kontrollierten Studie über die

Verabreichung von Betamethason an Frauen mit drohender Frühgeburt konnte 1972 von Liggins und Howie gezeigt werden, daß die Häufigkeit eines ANS bei behandelten Frühgeborenen vor der 32. SSW signifikant abnahm und die Mortalität bei Frühgeborenen nach Betamethason-Verabreichung um das fünffache sank verglichen mit einer Placebo-kontrollierten Vergleichsgruppe [15, 52].

Leviton et al. veröffentlichten 1993 die erste Studie, die hervorbrachte, daß eine antenatale Behandlung mit Kortikosteroiden assoziiert ist mit einem verminderten Risiko für die Entstehung einer IVH [50].

In einer Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien über den antenatalen Einsatz von Kortikosteroiden zwischen 1972 und 1994 konnte weiterhin gezeigt werden, daß durch diese Behandlung nicht nur die Häufigkeit von hyaliner Membranerkrankung, sondern auch von nekrotisierender Enterokolitis sowie von Hirnblutungen signifikant absinkt [16], was für die Gruppe der Frühgeborenen von großer Bedeutung ist. Zu den häufigsten zentralnervösen Komplikationen Frühgeborener während der Neonatalperiode zählen die periventrikuläre Leukomalazie, intraventrikuläre Hämorrhagien und daraus resultierend der posthämorrhagischer Hydrocephalus.

Eine hypoxisch-ischämische Schädigung kann zu generalisiertem Hirnödem und zu Zellnekrosen mit periventrikulärer Leukomalazie führen, vornehmlich im Bereich von Hirnarealen, welche bei verminderter Perfusion an erster Stelle gefährdet sind (sog. letzte Wiesen und Grenzstromgebiete) [89]. Nach Resorption der Nekrosen resultiert als Endzustand eine Porencephalie.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Hirnblutungen ist die Unreife [10, 81]. Dies liegt zum einen an der germinalen Matrix [50], einem äußerst vulnerablen Glioblastgewebe, das subependymal liegt und bis zur 33. SSW Kopf und Körper des Nucleus caudatus überzieht. Sie gilt bei Frühgeborenen in etwa 80 % der Fälle als Ausgangspunkt subependymaler, intra- und periventrikulärer Blutungen [1, 17]. Zum anderen wird eine mangelhafte Autoregulation der zerebralen Durchblutung als Ursache für das gehäufte Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen angesehen [39].

Bei sehr unreifen Frühgeborenen unterhalb der 30. SSW kommt hinzu, daß zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung alle parenchymatösen zerebralen Gefäße nur aus einer Endothelschicht bestehen, während glatte Muskulatur, Kollagen und Elastin fehlen [39]. Somit ist die Gefahr einer Gefäßruptur erhöht, insbesondere dann, wenn aufgrund mangelnder Autoregulation die zerebrale Durchblutung in direkter Weise vom systemischen Blutdruck abhängig ist. So reagiert das Gefäßgebiet um die beiden Seitenventrikel (subependymale Matrix) besonders empfindlich auf Mangel- und Mehrdurchblutung. Letztere entsteht in der Erholungsphase nach Asphyxie infolge Vasodilatation. Es droht die Gefäßruptur und subependymale Blutung, die in die Seitenventrikel einbrechen kann, die Liquorproduktion steigert oder gar den Abfluß des Liquors blockiert, sodaß zusätzlich eine Hydrocephalus entsteht [53].

Kleine periventrikuläre Leukomalaziebezirke oder Blutungen werden bei Frühgeborenen unter 1500 g ohne klinische Zeichen regelmäßig sonographisch beobachtet, eine massive Parenchym- oder Ventrikelblutung dagegen geht mit Apnoe, Krämpfen, Bewußtlosigkeit, gespannter Fontanelle und Hämatokritabfall einher [53]. Die Diagnose erfolgt in der Regel sonographisch durch die große Fontanelle in coronarer und sagittaler Schnittrichtung [14].

Spätfolgen perinataler Hirnschädigung bestehen in Zerebralparesen, Krampfanfällen, verzögerter Entwicklung und bleibenden Intelligenzdefekten.

Zu einer Verbesserung der Überlebenschancen Frühgeborener trugen desweiteren Untersuchungen über das Atemnotsyndrom, einer typischen Frühgeborenenerkrankung, und über die Surfactanttherapie bei:

Im Jahre 1980 berichteten Fujiwara et al. von der erfolgreichen Surfactantbehandlung bei zehn Frühgeborenen mit nachweisbarem Atemnotsyndrom [22]. Die erste kontrollierte Studie über die Behandlung Frühgeborener mit natürlichem Surfactant durch Enhorning et al. 1985 konnte eine Verbesserung des Gasaustausches belegen [19]. Dem folgten weltweit zahlreiche kontrollierte klinische Studien über die Surfactant-Ersatztherapie - sowohl mit bovinem Surfactant (Alveofact®) als auch mit

synthetischem Surfactant wie z.B. Exosurf® - , welche ergaben, daß durch die exogene Surfactantbehandlung kurz nach der Geburt oder bei Diagnosestellung eines Atemnotsyndroms die Mortalitätsrate sank [63].

Surfactant (*surface active agent*) ist eine komplexe Verbindung von 90 % Phospholipiden und 10 % Proteinen (Surfactantproteine A – D), wird ab der 12. -14. SSW am Endoplasmatischen Reticulum der Typ II – Pneumozyten synthetisiert und aus speichernden Zellorganellen, den Lamellarkörperchen, in die Alveolen abgegeben [78, 88]. Bei normaler fetaler Entwicklung kommt es ab etwa der 35. SSW zu einer bedeutenden Surfactantsekretion in die Alveolen, was in der Amnionflüssigkeit meßbar wird. In den Alveolen reduziert Surfactant die Oberflächenspannung und verhindert so den Kollaps terminaler Bronchioli und die Bildung von Atelektasen [86].

Ein Mangel an Surfactant liegt ursächlich der Entstehung eines ANS zugrunde, welches in erster Linie Neugeborene unterhalb der 35. SSW betrifft [86]. Hierbei kommt es zu einer generellen Unterbelüftung beider Lungen, wobei sich röntgenologisch eine diffuse granuläre Lungenstruktur mit teils weit in die Peripherie reichendem Aerobronchogramm zeigt; eine seitendifferente Ausprägung ist möglich (z.B. lagerungsbedingt).

Kommt es zu fibrotischen Umbauprozessen, resultiert - insbesondere nach mangelnder fetaler Parenchymentwicklung - als chronische Lungenerkrankung mit irreversibler Fibrosierung die BPD, für welche in der Literatur verschiedene Definitionen zu finden sind. Die verbreitetste Definition ist die des BPD-Workshops von 1979, nach der eine BPD bei einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf über den 28. Lebensstag hinaus besteht [67]. Vor Einführung der Surfactanttherapie war die BPD vornehmlich durch Entzündungsprozesse mit Epithelmetaplasien und parenchymaler Fibrose charakterisiert. In neueren Untersuchungen von Lungengewebe, welches von an BPD erkrankten Kindern stammte, waren die kleinen und großen Atemwege dagegen frei von Epithelmetaplasien, Hypertrophie der glatten Muskulatur und Fibrose; man fand hauptbefundlich eine Rarefizierung und Vergrößerung der Alveolen sowie eine Zunahme von elastischem Bindegewebe bei gestörter Mikrovaskularisierung [41]. Die Überlebensrate ohne Entstehung einer

BPD läßt sich bei Frühgeborenen vor der 30.SSW (mit Risiko für die Entwicklung eines ANS) durch die Behandlung mit Surfactant verbessern [28].

Die Kombination schließlich von antenatal verabreichten Kortikosteroiden und postnataler Surfactantsubstitution vermag nachweislich die Inzidenz eines ANS zu verringern bzw. die Schwere eines ANS zu reduzieren, die Überlebensrate signifikant zu verbessern und das Auftreten schwerer IVH (Grad III-IV) zu senken [40, 48, 49, 57].

Durch die Unreife verschiedener Organe, ihr geringes Gewicht und die therapeutischen Maßnahmen können Frühgeborene von zahlreichen weiteren Erkrankungen und Komplikationen betroffen sein. Neben Atemstörungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems finden sich gehäuft eine nekrotisierende Enterokolitis, Persistenz des Ductus arteriosus, eine Frühgeborenenretinopathie und eine erhöhte Infektionsneigung.

Die NEC ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende entzündliche Erkrankung des Dünn- und Dickdarmes, in deren Verlauf sich intramurale Luft (Pneumatosis intestinalis) ausbildet. Ihr liegt eine Störung der Mikrozirkulation des Darmes zugrunde, was die Invasion intestinaler bakterieller Erreger begünstigt und z.B. Coli-Toxinen und Clostridien erlaubt, die Darmwand zu infiltrieren und darin auch Gase zu produzieren. Dies kann zu Nekrosen, Darmwandperforation und Peritonitis führen [45].

Eine Persistenz des Ductus arteriosus wird auf Unreife von Rezeptoren mit geringer Empfindlichkeit der Ductusmuskulatur auf Sauerstoff, einen verzögerten Abfall von Prostaglandin E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> sowie Hypoxämie zurückgeführt. Es kann zu einem ausgeprägten Links-Rechts-Shunt mit pulmonaler Hyperzirkulation, Lungenstauung und Belastung des linken Ventrikels kommen [27].

Je unreifer die Kinder sind, desto häufiger kann es auch zu einer Frühgeborenenretinopathie kommen. Die Ursache liegt in unvollständiger Vaskularisierung der peripheren Retina und Unreife der Enzyme, die vor aktivem (radikalem) Sauerstoff schützen. Bei erhöhtem arteriellen O<sub>2</sub>-Druck werden neugebildete Gefäße geschädigt. Anschließend kommt es

zu überschießender Neovaskularisierung der Netzhautperipherie und des Glaskörpers mit Blutungen und der Gefahr der Netzhautablösung und Erblindung. Azidose, Hypoxie, Hyperkapnie und Lichteinfall scheinen die Entwicklung der ROP zu fördern [53].

Eine erhöhte Infektionsneigung entsteht dadurch, daß Frühgeborene im Vergleich zu Erwachsenen deutlich verminderte Knochenmarksreserven für neutrophile Granulozyten haben und diese zudem über eine verminderte Adhärenz, Verformbarkeit und zielgerichtete Zellbeweglichkeit (Chemotaxis) verfügen; die Granulozytenmigration in Entzündungsgebiete ist vermindert. Zudem hat ein Frühgeborenes mit einem Gestationsalter unter der 30. SSW noch unzureichende Serum-IgG-Konzentrationen, sodaß der protektive Effekt dieser mütterlichen IgG-Antikörper durch opsoninabhängige Phagozytose noch nicht zum Tragen kommen kann. Eine lokale Entzündung wie die neonatale Pneumonie kann so zum Ausgangspunkt einer Sepsis werden [70, 74].

Im Hinblick auf die wachsende Überlebensrate von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von zum Teil deutlich weniger als 32 Wochen ist eine optimale geburtshilfliche und pädiatrische Versorgung von großer Bedeutung, damit die sinkende perinatale Mortalität nicht zu Lasten der Morbidität der Frühgeborenen geht [59].

Während die zur Frühgeburtlichkeit führende Pathologie nur bedingt medizinisch beeinflussbar ist [2], können antepartale, intrapartale sowie neonatale medizinische Entscheidungen und Maßnahmen von ausschlaggebender Bedeutung für den Verlauf und das spätere Schicksal dieser Kinder sein [71].

Auf dieses Schicksal Frühgeborener hat die antenatale Verabreichung von Glukokortikoiden zur Akzeleration der fetalen Lungenreife großen Einfluß. Noch wenig belegt ist, ob sich diese Behandlung ebenso positiv auf die postpartale Entwicklung Frühgeborener mit einem Gestationsalter bis zur vollendeten 32. SSW und einer Hypertrophie, also einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, auswirkt. Zu solchen hypotrophen oder small-for-gestational-age-Kindern gehört ein hoher Anteil an intrauterin wachstumsretardierten Kindern – meist mit dysproportionierter

Wachstumsrestriktion -, welche neueren Studien zufolge ein höheres Risiko für Morbidität und Mortalität haben [9, 20, 26, 93]. Inhibition des Wachstums bis zur 20. SSW führt zu einer proportionierten Wachstumsretardierung, wohingegen Inhibition des Wachstums etwa während der 20. bis 40. SSW zu dysproportioniertem Wachstum führt. Die proportionierte Wachstumsretardierung erfolgt in einer Zeit von hoher Mitoserate und Zellhyperplasie und wird durch genetische Störungen, Stoffwechselerkrankungen und Infektionen verursacht. Zu einer Dysproportionierung kommt es durch Störungen der Plazentation und Oxygenation während der Zeit des hypertrophen Zellwachstums und der Zunahme von Muskulatur, Fett- und Bindegewebe.

Bisherige Studien über die Auswirkungen einer antenatalen Glukokortikoidtherapie bei drohender Frühgeburt zeigten in recht eindeutiger Weise, daß sich diese vor allem in Bezug auf die Akzeleration der fetalen Lungenreifung positiv auswirkt, aber auch die Häufigkeit der Entwicklung von Hirnblutungen sowie einer nekrotisierenden Enterokolitis senkt [3, 16, 24]. Diese Studien beziehen sich meist auf ein gesamtes Frühgeborenenkollektiv ohne Berücksichtigung von Eutrophie („AGA-Infants“, „appropriate for gestational age“) und Hypotrophie („SGA-Infants“, „small for gestational age“) und erlauben somit keine Aussage über den Nutzen einer antenatalen Glukokortikoidverabreichung bei hypotrophen Frühgeborenen. Lediglich eine prospektive Studie von Spinillo et al. ergab 1995 unter anderem, daß nach Steroidprophylaxe eine IVH III.-VI. Grades bei wachstumsretardierten Frühgeborenen seltener auftrat als bei eutrophen Kindern [75], eine neuere Studie von Bernstein et al. im Jahre 2000 zeigte ebenfalls eine Verminderung von IVH sowie von ANS und Mortalität [9].

Einige Autoren gingen davon aus, daß bei wachstumsretardierten Kindern die intrauterine Stresssituation durch vermehrte Surfactantproduktion eine Akzeleration der Lungenmaturation bewirkt sowie das Auftreten einer IVH vermindert [13, 64, 91] und die Wachstumsretardierung mit einer verbesserten Überlebensrate bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht assoziiert ist [37, 80].

Neuere Studien erbrachten jedoch gegenteilige Ergebnisse:

Hypotrophe Kinder scheinen sich von eutrophen Frühgeborenen durch eine erhöhte Mortalitätsrate und ein größeres Risiko für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung zu unterscheiden [5, 9, 18, 26, 36, 65, 90]. Insbesondere in der Gruppe der sehr früh geborenen hypotrophen Kinder sind Mortalität, neonatale Komplikationen und Langzeitmorbidity höher als in der Gruppe eutropher Kinder gleichen Gestationsalters [9, 20, 25, 26, 76, 93].

Fraglich ist, ob hypotrophe Frühgeborene, die eine Hochrisikogruppe mit einem Anteil von etwa 15 % der Geburten darstellen [25], von einer vorausgegangenen antenatalen Glukokortikoidbehandlung hinsichtlich der postnatalen Morbidity und Mortalität tatsächlich in vergleichbarem Maße wie eutrophe Frühgeborene profitieren.

## **4. Fragestellung und Zielsetzung**

### **4.1. Fragestellung**

Während der 80er und frühen 90er Jahre galt die These, daß Frühgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung ein geringeres Risiko zur Entwicklung eines Atemnotsyndroms bzw. eines schweren Verlaufs desselben haben, bedingt durch eine beschleunigte Maturation des pulmonalen Surfactantsystems bei stressbedingter Erhöhung der systemischen Kortisolkonzentration. Auch zentralnervöse Komplikationen während der Neonatalperiode galten bei diesen Kindern als seltener als bei eutrophen Frühgeborenen [64]. Neuere Untersuchungen aus den 90er Jahren belegen, daß dies nicht für die derzeitige Hochrisikogruppe extrem unreifer Frühgeborener gilt, d. h. für Kinder mit einem Gestationsalter von z.T. deutlich weniger als 32 Wochen [9, 20, 26, 93]. Da es für speziell diese Gruppe wenig klare Aussagen über die Wirksamkeit einer exogenen antenatalen Steroidtherapie gibt, ergab sich für diese Studie die Fragestellung, wie sich eine solche Behandlung auf das Outcome oder die neonatale Entwicklung hypotropher Frühgeborener mit einem Gestationsalter bis 32 Wochen auswirkt.

### **4.2. Zielsetzung**

Anhand der Falldaten Frühgeborener mit einem Gestationsalter bis zur vollendeten 32. SSW, welche in den Jahren 1992 – 1996 in der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Giessen als Einlinge lebend geboren wurden, soll diese retrospektive Studie Aussagen über die Auswirkung der antenatalen Glukokortikoidbehandlung bei SGA-Frühgeborenen im Vergleich zu eutrophen Frühgeborenen erlauben.

## **5. Methodik**

### **5.1. Datenerfassung**

#### **5.1.1. Erfassung der maternalen Daten**

Unter Zuhilfenahme der Geburtenbücher der Universitäts-Frauenklinik Giessen wurden zunächst alle Mütter erfaßt, welche dort in den Jahren 1992 bis 1996 vor der vollendeten 32.Schwangerschaftswoche von einem lebenden Kind entbunden wurden, wobei ausschließlich Einlingsgeburten Beachtung fanden. Als „vollendete 32. Schwangerschaftswoche“ galt - gemäß der üblichen Berechnung - eine Schwangerschaftsdauer von 31 Wochen und 7 Tagen post menstruationem.

Zur Erfassung der weiteren mütterlichen Daten wurden die archivierten Patientenakten benutzt. Ihnen wurde entnommen das Alter, die Gravidität und die Parität der Mutter, der Entbindungsmodus sowie das Gestationsalter und die Geburtslage des Kindes. Des weiteren wurde festgestellt, ob bei der Mutter eine SIH, eine EPH-Gestose, ein HELLP-Syndrom, eine Plazenta praevia, eine Plazentainsuffizienz, eine vorzeitige Plazentalösung, eine Cervixinsuffizienz, eine Chorioamnionitis oder ein Gestationsdiabetes vorlag, ob vorzeitige Wehen eintraten und ob und wann die Mutter mit Steroiden zur fetalen Lungenreifeinduktion behandelt wurde.

Um eine ausreichende Wirksamkeit annehmen zu können, wurde eine Steroidbehandlung zur Akzeleration der kindlichen Lungenreife nur dann in die Auswertung aufgenommen, wenn selbige innerhalb eines Zeitraumes von 10 Tagen bis 24 Stunden ante partum in voller als wirksam geltender Dosierung verabreicht wurden (s. Kapitel 5.3.).

Ging aus den Patientenakten eine Information nicht sicher hervor, so wurde diese als „nicht bekannt“ vermerkt und ging nicht in die statistische Auswertung ein.

### 5.1.2. Erfassung der kindlichen Daten

Nach Aufnahme der gesamten relevanten maternalen Daten wurden anhand des Geburtsdatums des Kindes und der Nachnamen der Mütter die kindlichen Daten erfaßt. Dazu konnten ausschließlich die Patientenakten des Archivs der Universitäts-Kinderklinik Giessen benutzt werden, da sämtliche Frühgeborene post partum zur intensivmedizinischen pädiatrischen Versorgung in die Universitäts-Kinderklinik verlegt wurden.

Diesen Patientenakten wurden zunächst neben dem Geschlecht das Gewicht und die Länge des Kindes am ersten Lebenstag sowie die Blutgaswerte aus dem arteriellen Nabelschnurblut entnommen. Des weiteren erhoben wurden die Beatmungsdauer, der Surfactantbedarf und das Vorliegen eines Atemnotsyndroms oder einer bronchopulmonalen Dysplasie. Bezüglich des cerebralen Zustandes des Kindes fanden eine intraventrikuläre Hämorrhagie, ein posthämorrhagischer Hydrocephalus sowie eine periventrikuläre Leukomalazie Beachtung. Erhoben wurden auch die Zeitdauer der parenteralen Ernährung bis zum kompletten enteralen Nahrungsaufbau, die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterocolitis oder einer Retinopathia praematurorum, ein persistierender Ductus arteriosus, die Notwendigkeit einer postnatalen Steroid- und Katecholamintherapie und das Vorliegen einer Sekundärinfektion als Morbiditätscharakteristikum. Zudem wurde den Patientenakten die Dauer der nötigen Intensivbehandlung sowie des gesamten stationären Aufenthaltes entnommen.

Bei lückenhaften oder fehlenden Angaben wurden die entsprechenden Daten ebenfalls als „nicht bekannt“ vermerkt und in der Auswertung nicht verwendet.

## 5.2. Patientengut

### 5.2.1. Beobachtungsobjekte

Beobachtet wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 32 vollendeten Schwangerschaftswochen oder jünger, welche in den Jahren 1992 bis 1996 als Einlinge in der Universitätsfrauenklinik Giessen lebend geboren wurden und nicht aus unten genannten Gründen von der Studie ausgeschlossen wurden; die Dauer der Beobachtung beschränkt sich auf den postpartalen Klinikaufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Giessen ohne Berücksichtigung eventueller weiterer späterer stationärer Aufenthalte. Frühgeborene von Müttern, bei welchen unten genannte Ausschlußkriterien vorlagen, gingen ebenfalls nicht in die Studie ein.

Seit 1992 wird in der Universitätskinderklinik Giessen die Surfactant-Behandlung nach einheitlichen Kriterien durchgeführt, welche in nachfolgender Tabelle (Tab. 1) dargestellt sind. Zudem bestand bis einschließlich des Jahres 1996 eine personelle Stabilität mit konstantem Behandlungsregime in der Frühgeborenenbetreuung der Kinderklinik, was die Begrenzung des Beobachtungszeitraumes begründet.

**Tab. 1** Behandlung mit natürlichem Surfactant bei ANS [30, 32]

	Indikation	Zeitpunkt
Prophylaktische / frühe Behandlung	Gestationsalter < 27. SSW; Gestationsalter 27. -29. SSW ohne praenatale Kortikosteroidbehandlung und Risiken für ANS	Unmittelbar bis ca. 30 Min. postnatal (bei Beatmung)
Therapeutische / späte Behandlung	Gestationsalter $\geq$ 27. SSW und FO > 0,40	> 2 Stunden postnatal (bei manifestem ANS)

### 5.2.2. Ausschlußkriterien in der maternalen Gruppe

Folgende Ereignisse stellten Ausschlußkriterien in der maternalen Gruppe dar: Gemini- oder Mehrlingsschwangerschaften, bekannte Fehlbildungen beim Feten sowie ein vorzeitiger Blasensprung (diagnostiziert bei einem Blasensprung über 12 Stunden vor der Geburt).

Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Mütter, bei denen anamnestisch während der Schwangerschaft ein Nikotinabusus mit einer Menge von über zehn Zigaretten pro Tag und/ oder Alkoholabusus vorlag.

### 5.2.3. Ausschlußkriterien bei den Frühgeborenen

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Frühgeborene, die unmittelbar post partum verstarben, an Chromosomenanomalien wie Morbus Down oder an Blastopathien mit Rumpfspaltbildungen litten. Dasselbe gilt für Kinder, welche an Embryopathien z.B. nach maternaler Rötelninfektion oder Einwirkung teratogener Noxen oder an Fetopathien erkrankt waren.

## 5.3. Gruppeneinteilung

Verglichen wurden wachstumsretardierte Frühgeborene mit erfolgter antenataler Kortikosteroidverabreichung gegenüber solchen ohne antenatale Behandlung. Als Kontrollgruppe dienten eutrophe Frühgeborene, ebenfalls mit und ohne Kortikosteroidprophylaxe. Als „eutroph“ definiert wurden Kinder, deren Geburtsgewicht auf oder oberhalb der 10. Perzentile lag, als „hypotroph“ angesehen wurden alle Kinder, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile lag [54].

Als Maßstab für die zeitgerechte Entwicklung wurden die „Perzentilkurven für Körpermaße bei Geburt“ von Voigt, Schneider und Jährig angelegt, welche ab der 23. vollendeten Schwangerschaftswoche für Mädchen und Jungen gesondert das fetale Wachstum als Perzentilenkurven für Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang darstellen [85].

Die Einteilung der Gruppen „mit“ und „ohne antenatale Kortikosteroidprophylaxe“ erfolgte aus den gewonnenen maternalen Daten. Als antenatal behandelt galten Kinder, an deren Mütter innerhalb von 10 Tagen bis 24 Stunden vor der Entbindung dreimal im Abstand von ca. 12 Stunden je 60 mg Decortilen i.v. appliziert wurde, was einer Gesamtdosis von 128,4 mg Prednyliden entspricht.

#### 5.4. Zielvariablen

Um das kindliche Outcome mit oder ohne vorheriger Applikation von Glukokortikoiden an die Mutter zu beurteilen, wurden als Zielvariablen für die pulmonale Entwicklung festgelegt der Surfactantbedarf des Kindes, das Vorliegen eines Atemnotsyndroms, die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie und die notwendige Beatmungsdauer in Tagen.

Eine BPD wurde diagnostiziert, wenn länger als 28 Tage post partum eine Sauerstoffabhängigkeit bestand (Beatmung oder  $FiO_2 > 0,3$  bei Spontanatmung), d.h. eine zusätzliche Sauerstoffgabe notwendig war [28]. Die Diagnosestellung eines ANS erfolgte nach radiologischen Kriterien durch Röntgenaufnahmen des Thorax mit Einteilung nach Gideon:

Grad I	feinretikuläre homogene Transparenzminderung der Lunge
Grad II	Transparenzminderung mit die Herzgrenzen überschreitendem Aerobronchogramm (unscharfe Mediastinalgrenze)
Grad III	fortschreitende Transparenzminderung mit Unschärfe der Zwerchfellgrenzen
Grad IV	weitgehend homogene Lungenverschattung („weiße Lunge“)

Für die zentralnervöse Entwicklung während der Neonatalphase wurden die drei häufigsten Komplikationen des ZNS bei Frühgeborenen in die Auswertung einbezogen: intraventrikuläre Hämorrhagie, posthämorrhagischer Hydrocephalus und periventrikuläre Leukomalazie.

Zur weiteren Einschätzung des Allgemeinzustandes und als Morbiditätscharakteristika wurden noch folgende Zielvariablen bestimmt: die postpartalen Blutgaswerte aus arteriellem Nabelschnurblut zur Feststellung einer Acidose und eines Sauerstoffdefizits, das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis, die Dauer einer notwendigen parenteralen Ernährung bis zum vollständigen enteralen Nahrungsaufbau, die Entwicklung einer Retinopathia praematurorum, ein persistierender Ductus arteriosus, Sekundärinfektionen, eine postpartale Steroid- und Katecholaminbehandlung und die Dauer der Intensivbehandlung sowie des gesamten stationären Aufenthaltes. Eine metabolische Acidose post partum galt als vorhanden bei einem arteriellen pH-Wert unter 7,20, ein Sauerstoffdefizit bei einem pO<sub>2</sub> unter 16.

Desweiteren wurde mithilfe der Gewicht- und Längendaten der wachstumsretardierten Frühgeborenen der Ponderal Index berechnet, welcher Aussagen erlaubt über Symmetrie oder Asymmetrie des Körperwachstums und sich nach folgender Formel berechnen läßt:

$$\text{Ponderal Index} = \text{Körpergewicht (g)} \times 100 / (\text{Körperlänge (cm)})^3$$

Innerhalb des Normbereiches von 2,32 – 2,85 liegt symmetrisches intrauterines Wachstum vor, was bei hypotrophen Kindern für eine Wachstumsbehinderung schon innerhalb der ersten zwanzig SSW spricht – dem Stadium von hoher Mitoserate und Zellhyperplasie.

Werte unterhalb des Normbereiches zeigen eine Wachstumshemmung nach der 20. SSW an - während der Zeit des hypertrophen Zellwachstums und der Zunahme von Muskulatur, Fett- und Bindegewebe -, was zu einer Asymmetrie des Körperwachstums führt.

### 5.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde nach Beratung im Institut für Medizinische Informatik der Universität Giessen durchgeführt.

Nach Einteilung des Frühgeborenenkollektivs in die Gruppen „hypotroph“ und „eutroph“ nach der oben beschriebenen Vorgehensweise wurden diese Gruppen unterteilt in Frühgeborene mit und ohne antenatale Glukokortikoidverabreichung und gegen die Zielvariablen auf Signifikanz getestet. Waren sowohl die abhängige als auch die unabhängige Variable nominalskaliert, fand die Kreuztabelle Anwendung. War bei nominalskalierter unabhängiger Variable die abhängige Variable intervallskaliert, so wurde bei nicht vorliegender Normalverteilung der U-Test (Mann-Whitney-Test) verwendet. Eine Signifikanz bzw. eine Hochsignifikanz wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  bzw. von  $p \leq 0,01$  angenommen.

Desweiteren wurden die Methoden der Deskriptiven Statistik angewandt.

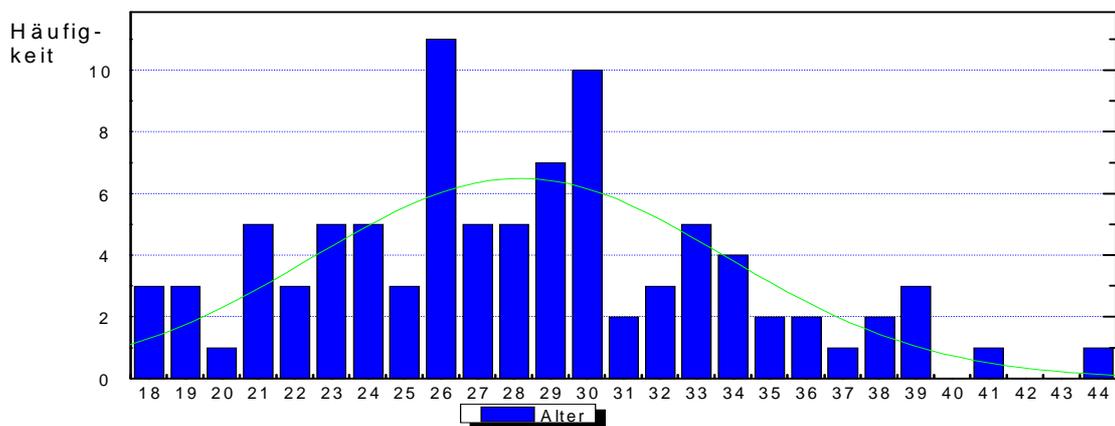
## 6. Ergebnisse

### 6.1. Deskriptive maternale Daten

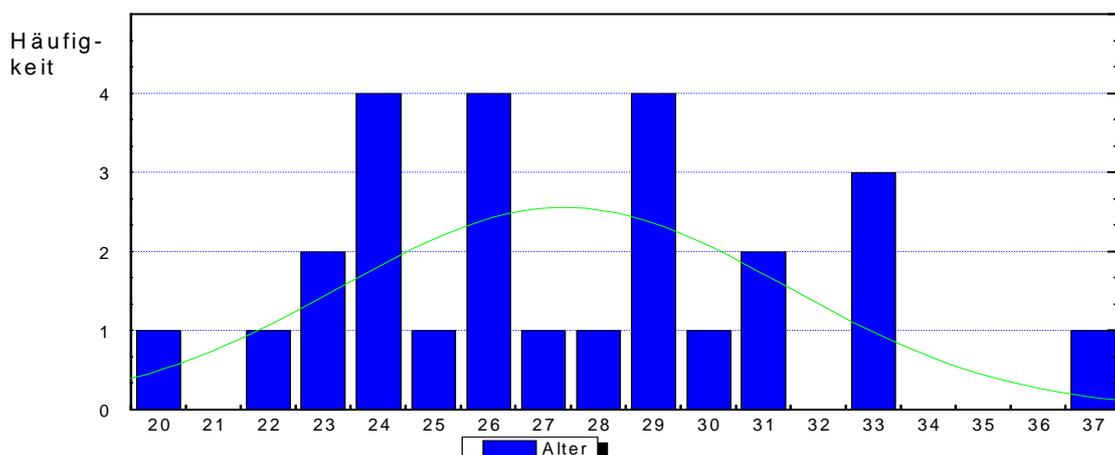
Ausgewertet wurden die Daten aller Mütter der in diese Studie aufgenommenen 118 Frühgeborenen, von denen 92 Kinder der eutrophen und 26 Kinder der hypotrophen Gruppe zugeordnet wurden.

Das Alter der Mütter eutropher Kinder variierte zwischen 18 und 44 Jahren (MW 28,2 Jahre, Median 28 Jahre), das der Mütter hypotropher Kinder zwischen 20 und 37 Jahren ( MW 27,4 Jahre, Median 26,5 Jahre).

**Abb.1** Altersverteilung der Mütter eutropher Kinder



**Abb.2** Altersverteilung der Mütter hypotropher Kinder



In 36,9 % (n=34) der Mütter eutropher Frühgeborener handelte es sich um die Erstgravidität, in 28,3 % (n=26) um die Zweit-, in 16,3 % (n=15) um die Dritt- und in 18,5 % (n=17) um die Viert- bis Siebtgravidität.

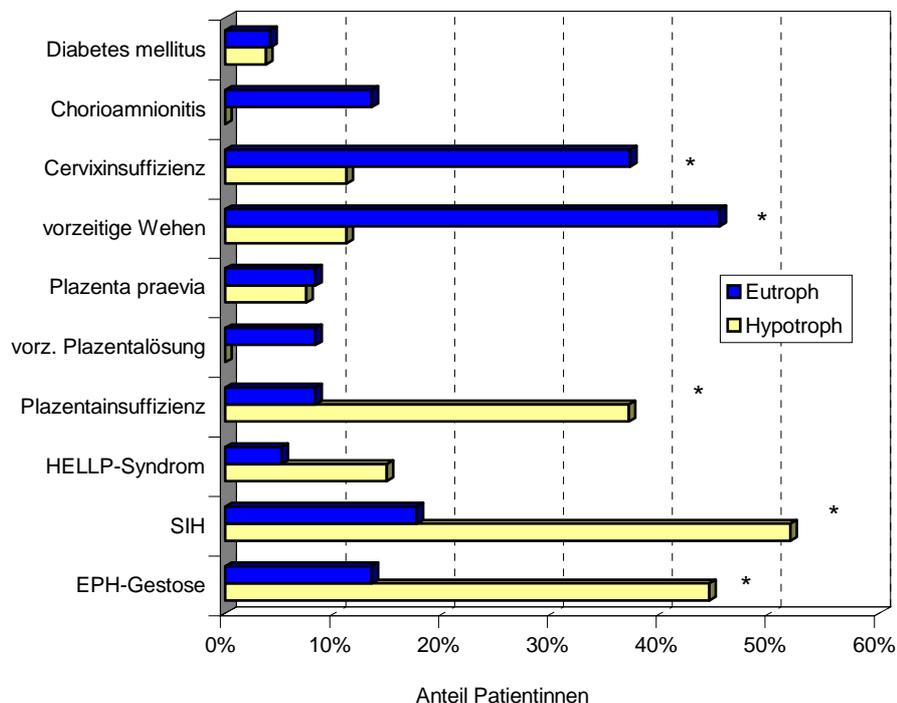
56,5 % (n=52) derselben Mütter waren Erstpara, 29,3 % (n=27) Zweit- und 14,2 % (n=13) Dritt- bis Fünftpara.

Bei den Müttern hypotropher Kinder lag bei 42,3 % (n=11) eine Erstgravidität vor, bei 42,3 % (n=11) eine Zweit- und bei 15,4 % (n=4) eine Dritt- oder Viertgravidität vor. 69,2 % (n=18) dieser Mütter waren Erstpara, 19,2 % (n=5) Zweit - und 11,6 % (n=3) Dritt- oder Viertpara.

Bei den Müttern hypotropher Kinder lagen also etwas häufiger eine Erstgravidität (42,3 % versus 36,9 %;  $p=0,62$ ) und ebenfalls häufiger eine Erstparität (69,2 % versus 56,6%;  $p=0,24$ ) vor.

Das Vorkommen bestimmter mütterlicher Erkrankungen ist für beide Gruppen in folgendem Diagramm dargestellt.

**Abb. 3** Häufigkeit von maternalen Erkrankungen in der eutrophen und in der hypotrophen Frühgeborenengruppe. \*  $p<0,01$



Die Mütter der eutrophen Frühgeborenen litten hochsignifikant häufiger an einer Cervixinsuffizienz (38,0 % vs. 11,5 %,  $p=0,001$ ) sowie an vorzeitigen Wehen (46,7 % vs. 11,5 %,  $p=0,0012$ ). Dagegen traten hochsignifikant häufiger in der Gruppe der Mütter hypotropher Frühgeborener auf eine Plazentainsuffizienz (38,5 % vs. 8,7 %,  $p=0,00019$ ), eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (53,8 % vs. 16,3 %,  $p=0,000086$ ) sowie eine EPH-Gestose (46,2 % vs. 13,0 %,  $p=0,00021$ ).

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in der Erkrankungshäufigkeit für Gestationsdiabetes, Chorioamnionitis, Plazenta praevia, vorzeitige Plazentalösung und HELLP-Syndrom.

## 6.2. Deskriptive kindliche Daten

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 118 Frühgeborene, von denen bei 26 Kindern das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile lag (22 %).

Aus Schädellage wurden 61,9 %, aus Beckenendlage 34,8 % und aus Querlage 3,3 % der eutrophen Frühgeborenen geboren. 72,8 % derselben Kinder kamen durch eine primäre und 2,2 % durch eine sekundäre Sectio caesarea zur Welt; spontan wurden 25 % entbunden.

In der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen war ebenfalls die Schädellage mit 61,5 % die häufigste Geburtslage, gefolgt von 34,6 % Beckenendlage und 3,9 % Querlage. Durch primäre Sectio caesarea wurden 96,2 % dieser Kinder entbunden, 3,8 % durch sekundäre Sectio caesarea; es kam keine Spontangeburt vor.

Die Geschlechtsverteilung war in der eutrophen Gruppe nahezu ausgeglichen mit 53,3 % ( $n = 49$ ) Knaben und 46,7 % ( $n = 43$ ) Mädchen; von den hypotrophen Kindern waren 65,4 % ( $n = 17$ ) männlich und 36 % ( $n = 9$ ) weiblich.

Wie aus folgenden Tabellen ersichtlich, ist die Verteilung des Gestationsalters in beiden Gruppen sehr ähnlich, wohingegen sich das Geburtsgewicht gemäß der Gruppeneinteilung deutlich unterscheidet:

**Tab. 2** Gestationsalter der Frühgeborenen in vollendeten Schwangerschaftswochen plus Tagen post menstruationem

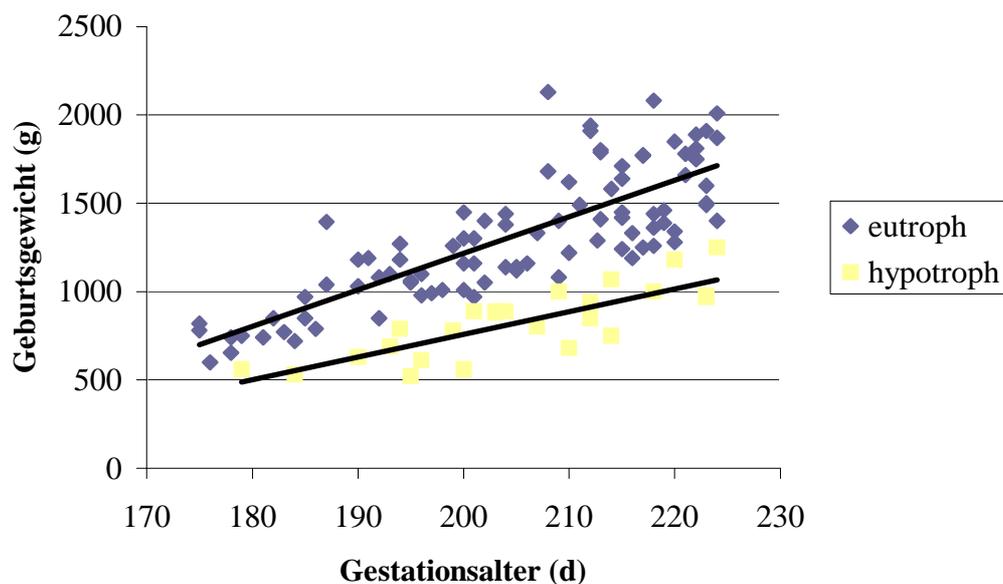
	<i>Mittelwert</i> (SSW)	<i>Minimum</i> (SSW)	<i>Maximum</i> (SSW)	<i>Median</i> (SSW)
Eutrophe Gruppe	29 + 2	25 + 0	32 + 0	29 + 5
Hypotrophe Gruppe	29 + 3	25 + 4	32 + 0	29 + 2

**Tab. 3** Geburtsgewicht der Frühgeborenen

	<i>Mittelwert</i> (g)	<i>Minimum</i> (g)	<i>Maximum</i> (g)	<i>Median</i> (g)
Eutrophe Gruppe	1314	600	2130	1290
Hypotrophe Gruppe	833	520	1250	865

In folgendem Diagramm ist die Verteilung beider Gruppen bezüglich Gestationsalter und Geburtsgewicht graphisch dargestellt:

**Abb. 4** Verteilung des Geburtsgewichtes in Bezug auf das Gestationsalter in Tagen



Die Berechnung des Ponderal Index in der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen zeigte, daß bei 92 % dieser Kinder eine Wachstumsretardierung nach der 20. SSW vorlag ( $PI < 2,32$ ; asymmetrisches Wachstum). Bei den übrigen 8 % lag eine symmetrische Wachstumsretardierung vor ( $PI = 2,32 - 2,85$ ; Wachstumsretardierung bis zur 20.SSW).

### 6.3. Fallzahlen der hypotrophen und der eutrophen Gruppe

Bei 26 hypotrophen Frühgeborenen konnte eindeutig erhoben werden, ob eine antenatale Kortikosteroidbehandlung durchgeführt wurde oder nicht. Von ihnen erhielten 46,2 % ( $n=12$ ) eine vollständige antenatale Steroidprophylaxe, 53,8 % ( $n=14$ ) erhielten keine bzw. eine unvollständige Prophylaxe.

Hinsichtlich des Ponderal-Index zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der antenatal behandelten und der unbehandelten Gruppe ( $p=0,98$ ).

Bei 92 eutrophen Frühgeborenen waren exakte Angaben zu einer Steroidprophylaxe zu finden. Antenatal behandelt wurden davon 59,8 %, unbehandelt blieben 40,2 %.

**Tab. 4** Antenatale Kortikosteroidprophylaxe in den Gruppen eutroph / hypotroph

	<i>eutroph</i>	<i>hypotroph</i>
Steroidprophylaxe	59,8 % ( $n = 55$ )	46,2 % ( $n = 12$ )
keine Steroidprophylaxe	40,2 % ( $n = 37$ )	53,8 % ( $n = 14$ )
Gesamt	100 % ( $n = 92$ )	100 % ( $n = 26$ )

Im Beobachtungszeitraum, d.h. während des ersten Klinikaufenthaltes, verstarben vier eutrophe Frühgeborene (4,3 %), von denen zwei eine antenatale Steroidprophylaxe erhalten hatten, und ein hypotrophes Frühgeborenes (3,8 %), dessen Mutter ebenfalls mit Steroiden behandelt worden war. Alle vier eutrophen Kinder verstarben innerhalb der ersten drei Lebenstage, drei an respiratorischer Insuffizienz und eines an einer intraventrikulären Blutung und disseminierter intravasaler Gerinnung. Das hypotrophe Kind verstarb am achten Lebenstag im Herz-Kreislauf-Versagen.

### 6.3.1. Antenatale Glukokortikoide und pulmonale Reife

In den Gruppen „eutroph“ / „hypotroph“ wurde post partum in unterschiedlichem Maße eine exogene Surfactantbehandlung notwendig. Hierbei kam Alveofact® zur Anwendung, ein Surfactant, welches aus bovinen Lungen gewonnen wird.

Zwischen der eutrophen und der hypotrophen Frühgeborenenengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit einer Surfactantbehandlung ( $p=0,24$ ). Die Verteilung der Untergruppen ist in den beiden folgenden Tabellen dargestellt:

**Tab. 5** Surfactantbehandlung in der eutrophen Gruppe

<i>Eutrophe Kinder</i>	<i>Surfactant</i>	<i>kein Surfactant</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>40,0 % (n = 22)</b>	60,0 % (n = 33)	59,8 % (n = 55)
keine Steroidprophylaxe	<b>51,4 % (n = 19)</b>	48,6 % (n = 18)	40,2 % (n = 37)
Gesamt	44,6 % (n = 41)	55,4 % (n = 51)	100,0 % (n = 92)

Aus Tabelle 5 geht hervor, daß nach einer erfolgten antenatalen Kortikosteroidverabreichung bei 40 % der eutrophen Frühgeborenen eine

Surfactantapplikation notwendig wurde. Ohne antenatale Behandlung war dies bei mehr Kindern nötig, und zwar bei 51,4 % ( $p = 0,28$ ).

Bei 36,6 % der mit Surfactant behandelten eutrophen Kinder ( $n=15$ ) lag die Gesamtsurfactantmenge über 200 mg/kg Körpergewicht. Von diesen waren 60 % ( $n=9$ ) zuvor mit antenatalen Steroiden behandelt worden ( $p=0,54$ ).

**Tab. 6** Surfactantbehandlung in der hypotrophen Gruppe

<i>Hypotrophe Kinder</i>	<i>Surfactant</i>	<i>kein Surfactant</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>58,3 % (n = 7)</b>	41,7 % (n = 5)	46,2 % (n = 12)
keine Steroidprophylaxe	<b>57,1 % (n = 8)</b>	42,9 % (n = 6)	53,8 % (n = 14)
Gesamt	57,7 % (n = 15)	42,3 % (n = 11)	100,0 % (n = 26)

In der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen (Tabelle 6) mußten nach Steroidprophylaxe 58,3 % der Kinder mit Surfactant behandelt werden; ohne Prophylaxe wurden jedoch mit 57,1 % fast ebenso viele Kinder mit Surfactant behandelt ( $p = 0,95$ ).

Bei 13 mit Surfactant behandelten hypotrophen Kindern (86,6%) lag die Gesamtsurfactantmenge über 200 mg/kg Körpergewicht, 6 von ihnen (46,2 %) hatten eine antenatale Steroidbehandlung erhalten ( $p=0,92$ ).

Die kumulative Gesamtdosis an Surfactant überschritt bei den hypotrophen Frühgeborenen hochsignifikant häufiger 200 mg/kg Körpergewicht als bei den eutrophen ( $p=0,0009$ ).

Ein ANS entwickelten insgesamt 67,4 % ( $n=62$ ) der eutrophen und 80,8 % ( $n=21$ ) der hypotrophen Frühgeborenen ( $p=0,19$ ).

In folgenden Tabellen wird die jeweilige Verteilung der Entwicklung eines Atemnotsyndroms in Abhängigkeit von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung betrachtet:

**Tab. 7** Auftreten eines ANS in der eutrophen Gruppe

<i>Eutrophe Kinder</i>	<i>ANS</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>31</b> <b>(56,4 %)</b>	24 (43,6 %)	55 (59,8 %)
keine Steroidprophylaxe	<b>31</b> <b>(83,8 %)</b>	6 (16,2 %)	37 (40,2 %)
<b>Gesamt</b>	<b>62</b> <b>(67,4 %)</b>	<b>30</b> <b>(32,6 %)</b>	<b>92</b> <b>(100, 0 %)</b>

**Tab. 8** Auftreten eines ANS in der hypotrophen Gruppe

<i>Hypotrophe Kinder</i>	<i>ANS</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>11</b> <b>(91,7 %)</b>	1 (8,3 %)	12 (46,2 %)
keine Steroidprophylaxe	<b>10</b> <b>(71,4 %)</b>	4 (28,6 %)	14 (53,8 %)
<b>Gesamt</b>	<b>21</b> <b>(80,8 %)</b>	<b>5</b> <b>(19,2 %)</b>	<b>26</b> <b>(100 %)</b>

Wie nach bisherigen Kenntnissen zu erwarten war, trat in der Gruppe „eutroph“ unter vorangegangener Kortikosteroidprophylaxe in hochsignifikant geringerem Anteil (56,4 %) ein ANS auf als ohne Prophylaxe (83,8 %;  $p = 0,006$ ).

In der Gruppe „hypotroph“ besteht kein signifikanter Zusammenhang: Nach antenataler Steroidverabreichung entwickelten 91,7 % der Frühgeborenen ein ANS, ohne 71,4 % ( $p = 0,19$ ).

In Bezug auf die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der eutrophen und der hypotrophen Gruppe ( $p=0,79$ ). Sie lag bei den hypotrophen Kindern mit

61,5 % (n=16) wenig höher als bei den eutrophen Frühgeborenen mit 58,7 % (n=54).

Die Notwendigkeit der Beatmung in Abhängigkeit von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung ist in folgenden Tabellen dargestellt:

**Tab. 9** Notwendigkeit der Beatmung in der eutrophen Gruppe

	<i>beatmet</i>	<i>nicht beatmet</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>52,7 % (n=29)</b>	47,3 % (n=26)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	<b>67,6 % (n=25)</b>	32,4 % (n=12)	40,2 % (n=37)
Summen	58,7 % (n=54)	41,3 % (n=38)	100 % (n=92)

**Tab. 10** Notwendigkeit der Beatmung in der hypotrophen Gruppe

	<i>beatmet</i>	<i>nicht beatmet</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>66,7 % (n=8)</b>	33,3 % (n=4)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	<b>57,1 % (n=8)</b>	42,9 % (n=6)	53,8 % (n=14)
Summen	61,5 % (n=16)	38,5 % (n=10)	100 % (n=26)

In der eutrophen Gruppe war bei 52,7 % der vorbehandelten Kinder und bei 67,6 % der Kinder ohne Steroidprophylaxe die Notwendigkeit der Beatmung gegeben ( $p = 0,17$ ).

Von den hypotrophen vorbehandelten Kinder mußten 66,7 %, von den hypotrophen unbehandelten Kindern 57,1 % beatmet werden ( $p = 0,62$ ).

Die Dauer der maschinellen Beatmung in Tagen unterschied sich zwischen der eutrophen und der hypotrophen Gruppe nicht signifikant ( $p=0,067$ ). Sie ist für beide Gruppen in Abhängigkeit von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung in folgenden Tabellen dargestellt:

**Tab. 11** Beatmungsdauer in Tagen in der eutrophen Gruppe

	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Std.abw.</i>	<i>MW</i>
	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)
Steroidprophylaxe	1	0	26	5	3,5
Keine Steroidprophylaxe	3	0	133	21,8	10

**Tab. 12** Beatmungsdauer in Tagen in der hypotrophen Gruppe

	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Std.abw.</i>	<i>MW</i>
	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)
Steroidprophylaxe	5	0	14	5,2	5,2
Keine Steroidprophylaxe	9	0	68	18	10,9

Die Dauer der Beatmung lag nach vorausgegangener Steroidbehandlung bei den eutrophen Frühgeborenen im Median bei 1 Tag (Spannweite (d) = 0-26; Mittelwert (d) = 3,5), bei den hypotrophen Frühgeborenen im Median bei 5 Tagen (Spannweite (d) = 0-14; Mittelwert (d) = 5,2).

Ohne Steroidbehandlung mußten die Kinder beider Gruppen etwas länger beatmet werden: Bei der eutrophen Gruppe lag der Median bei 3 Tagen (Spannweite (d) = 0-133; Mittelwert (d) = 10;  $p=0,27$ ), bei den Kindern der hypotrophen Gruppe bei 7 Tagen (Spannweite (d) = 0-68; Mittelwert (d) = 10,9;  $p = 0,67$ ).

In den folgenden Tabellen ist für beide Gruppen die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie mit und ohne vorherige Steroidbehandlung dargestellt:

**Tab. 13** Entwicklung einer BPD in der eutrophen Gruppe

	<i>BPD</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>16,4 % (n=9)</b>	83,6 % (n=46)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	<b>13,5 % (n=5)</b>	86,5 % (n=32)	40,2 % (n=37)
Summen	15,2 % (n=14)	84,8 % (n=78)	100 % (n=92)

Nach vorheriger Glukokortikoidverabreichung entwickelten in der eutrophen Gruppe 16,4 % der Kinder eine BPD, ohne Behandlung 13,5 % ( $p = 0,71$ ).

**Tab. 14** Entwicklung einer BPD in der hypotrophen Gruppe

	<i>BPD</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>33,3 % (n=4)</b>	66,7 % (n=8)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	<b>42,9 % (n=6)</b>	57,1 % (n=8)	53,8 % (n=14)
Summen	38,5 % (n=10)	61,5 % (n=16)	100 % (n=26)

Nach erfolgter Prophylaxe erkrankten 33,3 % der wachstumsretardierten Kinder an einer BPD, ohne 42,9 % ( $p = 0,62$ ).

Insgesamt erkrankten mit 38,5 % die hypotrophen Frühgeborenen hochsignifikant häufiger an einer BPD als die eutrophen Kinder mit 15,2 % ( $p=0,009$ ).

### 6.3.2. Antenatale Glukokortikoide und cerebrale Erkrankungen

In der Gruppe der eutrophen Kinder entwickelten 22,8 % (n=21) eine Intraventrikuläre Hämorrhagie, unter den hypotrophen Frühgeborenen kam es in 38,5 % der Fälle (n=10) zu einer IVH ( $p=0,11$ ). 5,4 % (n=5) der eutrophen und 15,4 % (n=4) der hypotrophen Kinder bekamen im Verlauf

einen posthämorrhagischen Hydrocephalus ( $p=0,09$ ). An einer periventrikulären Leukomalazie litten 3,3 % ( $n=3$ ) der eutrophen und 11,5 % ( $n=3$ ) der hypotrophen Kinder ( $p=0,09$ ).

Wie aus folgenden Tabellen hervorgeht, ließ sich in Hinblick auf die genannten cerebralen Erkrankungen in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Frühgeborenen mit und denen ohne antenataler Steroidbehandlung feststellen.

**Tab. 15a-c** Cerebrale Morbidität bei den eutrophen Frühgeborenen

	<i>IVH</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>23,6 % (n=13)</b>	76,4 % (n=42)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	<b>21,6 % (n=8)</b>	78,4 % (n=29)	40,2 % (n=37)
Summen	22,8 % (n=21)	77,2 % (n=71)	100 % (n=92)

Tab. 15a: Häufigkeit einer IVH bei den eutrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,82$

	<i>phHc</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>9,1 % (n=5)</b>	90,9 % (n=50)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	<b>0 % (n=0)</b>	100 % (n=37)	40,2 % (n=37)
Summen	5,4 % (n=5)	94,6 % (n=87)	100 % (n=92)

Tab. 15b: Häufigkeit eines phHc bei den eutrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,06$

	<i>PVL</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>5,5 % (n=3)</b>	94,5 % (n=52)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	<b>0 % (n=0)</b>	100 % (n=37)	40,2 % (n=37)
Summen	3,3 % (n=3)	96,7 % (n=89)	100 % (n=92)

Tab. 15c: Häufigkeit einer PVL bei den eutrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,15$

Nach Steroidbehandlung trat bei 23,6 % der eutrophen Frühgeborenen eine IVH, bei 9,1 % ein pHc und bei 5,5 % eine PVL auf.

Ohne Steroidbehandlung kam es bei 21,6 % der eutrophen Kinder zu einer IVH; keines dieser nicht vorbehandelten Kinder erkrankte an einem pHc oder einer PVL.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IVH, eines pHc oder einer PVL und der antenatalen Steroidbehandlung in der Gruppe der eutrophen Frühgeborenen, jedoch waren Kinder mit Steroidprophylaxe etwas häufiger erkrankt.

**Tab.16a-c:** Cerebrale Morbidität bei den hypotrophen Frühgeborenen

	<i>IVH</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>41,7 % (n=5)</b>	58,3 % (n=7)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	<b>35,7 % (n=5)</b>	64,3 % (n=9)	53,8 % (n=14)
Summen	38,5 % (n=10)	61,5 % (n=16)	100 % (n=26)

Tab. 16a: Häufigkeit einer IVH bei den hypotrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,76$

	<i>phHc</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>8,3 % (n=1)</b>	91,7 % (n=11)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	<b>21,4 % (n=3)</b>	78,6 % (n=11)	53,8 % (n=14)
Summen	15,4 % (n=4)	84,6 % (n=22)	100 % (n=26)

Tab. 16b: Häufigkeit eines phHc bei den hypotrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,36$

	<i>PVL</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	<b>8,3 % (n=1)</b>	91,7 % (n=11)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	<b>14,3 % (n=2)</b>	85,7 % (n=12)	53,8 % (n=14)
Summen	11,5 % (n=3)	88,5 % (n=23)	100 % (n=26)

Tab. 16c: Häufigkeit eines PVL bei den hypotrophen Kindern mit und ohne Steroidprophylaxe;  $p = 0,64$

Nach Steroidbehandlung trat bei 41,7 % der hypotrophen Frühgeborenen eine IVH, bei 8,3 % ein phHc und bei ebenfalls 8,3 % eine PVL auf.

Ohne Steroidbehandlung kam es bei 35,7 % der hypotrophen Kinder zu einer IVH, einen phHc entwickelten 21,4 % und eine PVL 14,3 %.

Auch in der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen erfolgter oder nicht erfolgter antenataler Steroidprophylaxe in Bezug auf das Auftreten der oben genannten cerebralen Erkrankungen.

### 6.3.3. Auswirkungen antenataler Glukokortikoide auf die weitere Morbidität im Kurzzeitverlauf

Zur Einschätzung des postpartalen Allgemeinzustandes der Frühgeborenen und als Morbiditätscharakteristika wurden untersucht eine Azidose sowie ein Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut, das Auftreten von Sekundärinfektionen und deren Erreger, eine Retinopathia praematurorum, eine nekrotisierende Enterokolitis, ein persistierender Ductus arteriosus und die Notwendigkeit einer Katecholamin- und Steroidbehandlung.

**Tab. 17** Morbiditätscharakteristika bei den eutrophen und hypotrophen Frühgeborenen

	<i>Eutrophe Kinder</i>	<i>Hypotrophe Kinder</i>	<i>p</i>
Acidose	13,0 % (n=12)	28,0 % (n=7)	0,072
Sauerstoffdefizit	33,7 % (n=30)	48,0 % (n=12)	0,19
Pneumonie	17,4 % (n=16)	19,2 % (n=5)	0,83
ROP	17,4 % (n=16)	26,9 % (n=7)	0,28
NEC	7,6 % (n=7)	3,8 % (n=1)	0,50
PDA	8,7 % (n=8)	15,4 % (n=4)	0,53
Sekundär- infektion	29,3 % (n=27)	19,2 % (n=5)	0,72
postpartale Steroide	16,3 % (n=15)	30,8 % (n=8)	0,10
postp. Kate- cholamine	5,4 % (n=5)	15,4 % (n=4)	0,091

Bei keinem der genannten Morbiditätscharakteristika zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen eutrophen und hypotrophen Frühgeborenen, jedoch litten die hypotrophen Kinder tendenziell häufiger an einer Acidose und einem Sauerstoffdefizit, erkrankten öfter an einer Pneumonie und einer ROP, es fand sich öfter ein PDA und sie mußten häufiger postpartal mit Steroiden und/oder Katecholaminen behandelt werden. Lediglich eine NEC und Sekundärinfektionen fanden sich bei den hypotrophen Kindern seltener.

Dieselben Kriterien für die kindliche Morbidität bei eutrophen Frühgeborenen in Abhängigkeit von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung sind in folgender Tabelle dargestellt ( die entsprechenden Kreuztabellen finden sich im tabellarischen Anhang auf den Seiten 74 – 79) :

**Tab. 18** Morbiditätscharakteristika bei den eutrophen Frühgeborenen mit und ohne antenatale Glukokortikoidbehandlung

	<i>mit Steroidbehandlung</i>	<i>ohne Steroidbehandlung</i>	<i>p</i>	<i>Gesamt</i>
Acidose	9,1 % (n=5)	18,9 % (n=7)	0,17	13,0 % (n=12)
Sauerstoffdefizit	28,8 % (n=15)	40,5 % (n=15)	0,25	22,7 % (n=30)
Pneumonie	12,7 % (n=7)	24,3 % (n=9)	0,15	17,4 % (n=16)
ROP	23,6 % (n=13)	8,1 % (n=3)	0,054	17,4 % (n=16)
NEC	4,2 % (n=5)	5,4 % (n=2)	0,51	7,6 % (n=7)
PDA	10,9 % (n=6)	5,4 % (n=2)	0,36	8,7 % (n=8)

	<i>mit Steroidbe- handlung</i>	<i>ohne Steroidbe- handlung</i>	<i>p</i>	<i>Gesamt</i>
Sekundär- infektion	20,0 % (n=11)	43,2 % (n=16)	<b>0,016</b>	29,3 % (n=27)
postpartale Steroide	16,4 % (n=9)	16,2 % (n=6)	0,98	16,3 % (n=15)
postp. Kate- cholamine	5,5 % (n=3)	5,4 % (n=2)	0,99	5,4 % (n=5)

Das Auftreten von Sekundärinfektionen war bei den eutrophen Frühgeborenen in der Gruppe ohne Steroidbehandlung signifikant häufiger ( $p=0,016$ ) als in der Gruppe mit Steroidprophylaxe. Eutrophe Kinder mit Steroidbehandlung erkrankten dabei zu 14,5 % ( $n=8$ ) an einer Sepsis, zu 3,6 % ( $n=2$ ) an einer Konjunktivitis und zu 1,8 % ( $n=1$ ) an einem Harnwegsinfekt; solche ohne Behandlung erkrankten zu 35,1 % ( $n=13$ ) an einer Sepsis, zu 2,7 % ( $n=1$ ) an einer Konjunktivitis und zu 5,4 % ( $n=2$ ) an einer Gastroenteritis.

Folgende Erreger konnten nachgewiesen werden: Koagulasenegative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus, Escherichia coli, Streptokokkus epidermidis, Enterobacter, Bacteroides fragilis, Klebsiella und Rota-Viren.

**Tab. 19** Häufigkeit der nachweisbaren Krankheitserreger bei den eutrophen Frühgeborenen

<i>Erreger</i>	<i>prozentuale Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>
koagulasenegative Staphylokokken	11,9	11
Staphylokokkus aureus	6,5	6
Streptokokkus epidermidis	1,1	1
Escherichia coli	2,2	2
Enterobacter	1,1	1
Bacteroides fragilis	1,1	1
Klebsiellen	1,1	1
Rota-Viren	2,2	2
kein Erregernachweis	72,8	67

In Bezug auf alle übrigen o.g. Morbiditätscharakteristika gab es bei den eutrophen Frühgeborenen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit und der ohne antenataler Steroidprophylaxe (s. tabellarischer Anhang).

Dieselben Kriterien für die kindliche Morbidität in Abhängigkeit von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung stellen sich bei den hypotrophen Frühgeborenen wie folgt dar (siehe auch hierzu die entsprechenden Kreuztabellen auf den Seiten 74 – 79):

**Tab. 20** Morbiditätscharakteristika bei den hypotrophen Frühgeborenen mit und ohne antenatale Glukokortikoidbehandlung

	<i>mit Steroidbe- handlung</i>	<i>ohne Steroidbehandlung</i>	<i>p</i>	<i>Gesamt</i>
Acidose	27,3 % (n=3)	28,6 % (n=4)	0,94	28,0 % (n=7)
Sauerstoffdefizit	33,3 % (n=4)	61,5 % (n=8)	0,16	48,0 % (n=12)
Pneumonie	16,7 % (n=2)	21,4 % (n=3)	0,76	19,2 % (n=5)
ROP	8,3 % (n=1)	42,8 % (n=6)	<b>0,048</b>	26,9 % (n=7)
NEC	8,3 % (n=1)	0 % (n=0)	0,27	3,8 % (n=1)
PDA	16,7 % (n=2)	14,3 % (n=2)	0,87	15,4 % (n=4)
Sekundär- infektion	33,3 % (n=4)	7,1 % (n=1)	0,091	19,2 % (n=5)
postpartale Steroide	25,0 % (n=3)	35,7 % (n=5)	0,56	30,8 % (n=8)
postp. Kate- cholamine	25,0 % (n=3)	7,1 % (n=1)	0,21	15,4 % (n=4)

In der hypotrophen Gruppe trat ohne antenatale Steroidgabe signifikant häufiger ( $p=0,048$ ) eine Retinopathia praematurorum auf als mit Steroidgabe.

Alle weiteren o.g. Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen erfolgter und nicht erfolgter antenataler Steroidbehandlung.

Das Auftreten von Sekundärinfektionen fand sich in der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen tendentiell häufiger nach Steroidprophylaxe

(nicht signifikant;  $p=0,091$ ); es kam hier in vier Fällen (33,3 %) zu einer Sepsis, ohne Steroidbehandlung in nur einem Fall (7,1 %).

Folgende Erreger wurden nachgewiesen: Koagulasenegative Staphylokokken, Mycoplasmen, Chlamydien und Klebsiellen.

**Tab. 21** Häufigkeit der nachweisbaren Krankheitserreger bei den hypotrophen Frühgeborenen

<i>Erreger</i>	<i>prozentuale Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>
koagulasenegative Staphylokokken	11,4	3
Mycoplasmen	3,9	1
Chlamydien	3,9	1
Klebsiellen	3,9	1
kein Erregernachweis	76,9	20

Zur weiteren Einschätzung des Outcomes hypotropher Frühgeborener mit und ohne antenataler Kortikosteroidprophylaxe wurden folgende Kriterien herangezogen: Dauer der parenteralen Ernährung, Dauer der intensivmedizinischen Behandlung sowie Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes.

In folgender Tabelle ist die Dauer der parenteralen Ernährung bis zum vollständigen Nahrungsaufbau in Tagen für die Gesamtgruppen „eutroph“ und „hypotroph“ dargestellt. Sie war bei den hypotrophen Frühgeborenen signifikant länger als bei den eutrophen ( $p = 0,019$ ):

**Tab. 22** Dauer der parenteralen Ernährung

	<i>Mittelwert</i> (d)	<i>Minimum</i> (d)	<i>Maximum</i> (d)	<i>Median</i> (d)
Eutrophe Gruppe	15,9	0	129,0	12
Hypotrophe Gruppe	19,3	0	61,0	15,5

Die Dauer der parenteralen Ernährung in Tagen war in der eutrophen Gruppe ohne antenatale Steroidbehandlung kaum länger (Median=12 d, MW=19,3 d, Std.abw. =28,3 d) als in der mit Behandlung (Median=11 d, MW=13,6 d, Std.abw.=15,2 d;  $p=0,28$ ). Auch bei den hypotrophen Frühgeborenen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen erfolgter (Median=11,5 d, MW=16,6 d, Std.Abw. =12,6 d) und nicht erfolgter antenataler Steroidbehandlung (Median=17 d, MW=21,6 d, Std.Abw. =14,3 d;  $p=0,68$ ).

Die notwendige intensivmedizinische Versorgung dauerte bei den hypotrophen Frühgeborenen im Mittelwert und Median tendentiell länger als bei den eutrophen Kindern ( $p=0,21$ ):

**Tab. 23** Dauer der Intensivbehandlung

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>
	(d)	(d)	(d)	(d)
Eutrophe Gruppe	16,6	0	133,0	10,0
Hypotrophe Gruppe	24,0	0	121,0	14,5

Eutrophe Frühgeborene ohne antenatale Steroidbehandlung mußten etwas länger intensivmedizinisch versorgt werden (Median=12 d, MW=18,3 d, Std.Abw. =24 d) als solche mit Behandlung (Median=8 d, MW=15,4 d, Std.Abw. =16,3 d;  $p=0,43$ ).

In der hypotrophen Gruppe verhielt sich die Dauer der Intensivbehandlung ähnlich (ohne Prophylaxe: Median=17 d, MW=27,6 d, Std.Abw. =34,7 d; mit Steroidprophylaxe Median=9,5 d, MW=19,9 d, Std.Abw. =19,6 d;  $p=0,55$ )

Die Gesamtaufnahmedauer war bei der hypotrophen Gesamtgruppe hochsignifikant länger ( $p=0,0015$ ):

**Tab. 24** Gesamtaufnahmedauer

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>
	(d)	(d)	(d)	(d)
Eutrophe Gruppe	51,7	1,0	133,0	10,0
Hypotrophe Gruppe	79,6	7,0	207,0	68,0

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes in Tagen unterschied sich bei den eutrophen Kindern mit antenatalen Steroiden (Median=52 d, MW=53,1 d, Std.Abw. =27,8 d) nicht signifikant von denen ohne (Median=49 d, MW=49,6 d, Std.Abw. =26,8 d; p=0,54).

Bei den hypotrophen Frühgeborenen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen antenatal behandelten (Median=61,5 d, MW=61,9 d, Std.Abw. =35,8 d) und unbehandelten Kindern (Median=73,5 d, MW=94,8 d, Std.Abw. =49,4 d; p=0,11) festzustellen.

## **7. Diskussion**

### **7.1. Fragestellung**

Während in den meisten westlichen Ländern die Prävalenz von Frühgeburten trotz verschiedener Anstrengungen im Bereich der Prävention in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben ist, hat die Perinatalsterblichkeit deutlich abgenommen [71]. Bemerkenswert ist ein allgemeiner Anstieg der Inzidenz von Frühgeburten mit sehr niedrigem Geburtsgewicht. Wenn auch diese Gruppe am Gesamtkollektiv der Neugeborenen nur einen geringen Anteil hat, so kommt ihr wegen des mit der Betreuung verbundenen Aufwandes sowie des überproportionalen Anteils an der perinatalen Morbidität und Mortalität eine besondere Bedeutung zu. Kinder, deren Geburtsgewicht in den entsprechenden Normkurven unterhalb der 10. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters liegt, werden als small-for-gestational-age-Kinder zusammengefaßt. Bei den meisten dieser Frühgeborenen lag eine intrauterine Wachstumsretardierung vor, bei der definitionsgemäß der Fetus sein Wachstumspotential nicht voll ausschöpfte und sein optimales Wachstum nicht erreichte, einige der SGA-Kinder sind konstitutionell zu klein. Auf der anderen Hand rechnet man Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung, welche nicht in einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile resultiert, zu eutrophen oder AGA-Kindern.

Das „optimale“ Geburtsgewicht allerdings wird durch eine Vielzahl von Faktoren mitbestimmt wie ethnische Herkunft, das fetale Geschlecht, Größe und Gewicht der Mutter und die Zahl ihrer vorherigen Geburten.

Neben der Frühgeburlichkeit ist es die intrauterine Wachstumsretardierung, die mit dem erhöhten Risiko der SGA-Kinder für Mortalität und Morbidität einhergeht. Die Versorgung dieser Hochrisikogruppe mit einem Gestationsalter von teilweise deutlich unter 32 Wochen ist sowohl für die medizinisch Verantwortlichen als auch für die betroffenen Familien von großer Tragweite und gewinnt zunehmend an medizinischer und ökonomischer Bedeutung.

Es besteht eine Vielzahl von Einflußfaktoren auf die perinatale Mortalität und Morbidität wie z.B. Gestationsalter, Geburtsgewicht, Schwangerschaftspathologie, pharmakologische antepartale Behandlung, Geburtsmodus und Komplikationen in der Neonatalperiode.

Der Einsatz von Kortikosteroiden zur Akzeleration der fetalen Reife ist eine der bestuntersuchten Behandlungsmethoden in der perinatalen Medizin. Kortikosteroide reduzieren nachweisbar die neonatale Morbidität und Mortalität [3, 16, 50, 55, 68]. Zudem ist die Behandlung sehr kosteneffektiv [24]; teratogene Effekte oder fetale Intoxikationen treten durch Kortikosteroide – verabreicht in therapeutischen Dosierungen – nicht auf [33].

Fast jede der vielen Studien über die antenatale Kortikosteroidbehandlung legte etwas andere Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde. So unterscheiden sie sich z.B. hinsichtlich des Gestationsalters: Liggins und Howie (1972) verglichen Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 25 bis 37 SSW [52], Morrison et al. verglichen 1978 Frühgeborene unterhalb der 34.SSW [58] und Teramo et al. (1980) solche mit einem Gestationsalter zwischen der 29. und 35. SSW [83].

Trotz einer Fülle an kontrollierten randomisierten Studien beschäftigte sich lange Zeit keine speziell mit Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur vollendeten 32.SSW und sehr niedrigem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Ganz im Gegenteil war Hypotrophie in manchen Studienkonzepten ein Ausschlusskriterium, z.B. bei Papageorgiou et al. 1979 [61] und Ferrara et al. 1989 [21], da Wachstumsretardierung von manchen Autoren als Faktor für eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht angesehen wurde [37, 80]. Hypotrophe Frühgeborene schienen seltener von pulmonalen und cerebralen Komplikationen betroffen zu sein [64]. Neuere Studien zeigten jedoch, daß diese Kinder häufiger von Atemnotsyndrom [9, 51], chronischen Lungenerkrankungen [65, 31] und nekrotisierender Enterokolitis betroffen sind und auch die Mortalitätsrate höher ist als die eutropher Frühgeborener [9]. In einer Studie von Bernstein et al. (2000) wurden wachstumsretardierte Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 25 und 30 Wochen

untersucht, wobei sich in der Wirkung antenataler Glukokortikoide kein Unterschied zu regelrecht entwickelten Frühgeborenen fand [9].

Da heute dank der fortschrittlichen Medizin auch Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, welche noch vor zwanzig Jahren als nicht überlebensfähig eingestuft wurden, deutlich bessere Prognosen hinsichtlich Mortalität und Morbidität haben, bleibt von Interesse, ob sich auch bei hypotrophen Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht bei einem Gestationalalter bis zur 32. SSW eine antenatale Glukokortikoidverabreichung an die Mutter tatsächlich ebenso förderlich auf Lungenreifung und Morbiditätssenkung auswirkt, wie dies bisher bei weniger selektierten Frühgeborenenkollektiven belegt ist.

## 7.2. Methodik

Für diese retrospektive Studie herangezogen wurden die Daten von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur vollendeten 32. SSW, welche in den Jahren 1992 bis 1996 in der Universitäts-Frauenklinik Giessen als Einlinge lebend geboren wurden; Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile galten gemäß der generell akzeptierten Definition als SGA-Frühgeborene [54] und wurden der Gruppe der „hypotrophen Frühgeborenen“ zugeordnet.

Das Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprunges stellte ein wichtiges Ausschlußkriterium in der maternalen Gruppe dar, da dieser unter Umständen neben Fehlen des mechanischen Schutzes bei lange bestehendem Oligo-/ Anhydramnion eine Lungenhypoplasie zur Folge haben kann; desweiteren besteht eine erhöhte Infektionsrate. Eine durch gramnegative endotoxinbildende Keime verursachte Amnioninfektion geht mit einem sehr hohen Hirnblutungsrisiko einher [39]. Das Outcome dieser Kinder ist verglichen zum Durchschnitt schlechter [44] und somit für Vergleichszwecke ungeeignet, was in anderen Studien in der Gesamtauswertung jedoch vernachlässigt wird. Gemini- oder Mehrlingsschwangerschaften sowie bekannte Fehlbildungen beim Feten stellten wegen des erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos ebenfalls Ausschlußkriterien dar [39].

Mütter, bei denen anamnestisch während der Schwangerschaft ein Nikotinabusus und/ oder Alkoholabusus vorlag, gingen nicht in die Studie ein, da beides neben einer Wachstumsretardierung mit der Entwicklung einer fetalen Dystrophie zu einem erheblich beeinträchtigten Outcome beim Kind führen kann [38, 42, 73, 77, 72].

Desweiteren nicht in die Studie eingeschlossen wurden Frühgeborene, die an Chromosomenanomalien, Embryopathien oder Fetopathien litten, da sich diese Kinder hinsichtlich Mortalität bzw. Morbidität von vornherein von primär gesunden Frühgeborenen unterscheiden [72], und solche, die unmittelbar post partum verstarben.

Diese streng gewählten Ausschlußkriterien sowie die Tatsache, daß in manchen der ausgewerteten Patientenakten bestimmte Daten fehlten oder

nur unvollständig protokolliert waren, führten zu der recht niedrigen Fallzahl von insgesamt 118 Frühgeborenen. Sicherlich wäre eine größere korrekt auswertbare Fallzahl wünschenswert gewesen, gleichwohl resultieren bei freizügiger gewählten Einschlußkriterien viel verwaschenere Ergebnisse. Je mehr Einflußfaktoren auf das Outcome Frühgeborener mit z.T. unbekannter oder uneinschätzbarer Einflußstärke erfaßt werden, desto ungenauer werden die Ergebnisse und desto unspezifischer die erhofften Kernaussagen.

Da sich diese Studie mit den Auswirkungen von Glukokortikoiden auf die Lungenreifung sowie die Morbidität der Frühgeborenen im Kurzzeitverlauf beschäftigt, ist die Dauer der Beobachtung beschränkt auf den postpartalen Klinikaufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Giessen ohne Berücksichtigung eventueller weiterer späterer stationärer Aufenthalte.

### 7.3. Ergebnisse

Bei 22 % der in die Studie aufgenommenen 118 Frühgeborenen lag das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Das Geburtsgewicht der eutrophen Frühgeborenen lag durchschnittlich bei 1314 g, das der hypotrophen bei 833 g; die Kinder beider Gruppen wurden im Mittel in der 30.SSW geboren.

Eine antenatale Kortikosteroidprophylaxe wurde bei 59,8 % der eutrophen und bei 46,2 % der hypotrophen Frühgeborenen durchgeführt.

In beiden Gruppen war die Schädellage die häufigste Geburtslage, gefolgt von Beckenendlage und Querlage. Ebenfalls in beiden Gruppen wurde am häufigsten eine primäre Sectio caesarea durchgeführt. Bei den hypotrophen Frühgeborenen kam kein Kind spontan zur Welt.

Der optimale Entbindungsmodus bei kleinen Frühgeburten wird kontrovers diskutiert; die Unterscheidung zwischen dem Einfluß einer vorbestehenden Pathologie und Frühgeburtslichkeit einerseits sowie dem Entbindungsmodus andererseits auf die Mortalität und Morbidität ist schwierig [43]. So hat eine holländische Studie mit Nachuntersuchung von kleinen Frühgeburten in Beckenendlage gezeigt, daß die Mortalität bei vaginaler Entbindung höher als in der Sectiogruppe war, für die Häufigkeit von Behinderungen im Alter von fünf Jahren sich dagegen kein Unterschied fand [7]. Dem möglichen Nutzeffekt einer primären Sectio muß auch das erhöhte mütterliche Risiko von Akutmorbidität und Spätkomplikationen bei weiteren Schwangerschaften wie Plazenta praevia oder Uterusruptur gegenübergestellt werden [12, 60]. Durch Sectio geborene Kinder leiden zudem häufiger an einer transitorischen Neugeborenentachypnoe, der sogenannten „wet lung disease“. Bereits die ersten Atemzüge sollten in aller Regel zu einer guten Belüftung der Lungen führen. Allerdings vergehen mehrere Stunden, bis alle Alveolarsäckchen entfaltet sind und die fetale Lungenflüssigkeit so weit resorbiert ist, daß sie auf dem Röntgenbild nicht mehr nachweisbar ist. Wird ein Teil dieser Flüssigkeit bei fehlendem Durchtritt durch den Geburtskanal nicht ausgepresst, muß nach Sectio ein größerer restlicher

Anteil aus den Luftwegen in das Interstitium abgeleitet und von dort via Lymphgefäße und Kapillaren drainiert werden.

Die Geschlechtsverteilung war in der Gruppe der eutrophen Frühgeborenen nahezu ausgeglichen mit einem knappen Überwiegen des männlichen Geschlechts (53,3 %); bei den hypotrophen Frühgeborenen war der Anteil der Jungen noch höher (65,4 %). Auch aus anderen Untersuchungen ist bekannt, daß männliche Frühgeborene eine etwas erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate haben [81].

Mithilfe der Gewicht- und Längendaten der wachstumsretardierten Frühgeborenen wurde der Ponderal Index berechnet, dessen Wert Aussagen über Symmetrie oder Asymmetrie des Körperwachstums erlaubt [84].

Die Berechnung des Ponderal-Index in der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen zeigte, daß bei 92 % dieser Kinder eine asymmetrische Wachstumsretardierung vorlag ( $PI < 2,32$ ), was einer Wachstumsstörung nach etwa der 20. SSW entspricht. Die häufigste Ursache hierfür ist eine uteroplazentare Dysfunktion [72], welche ab der 26. bis 28. Schwangerschaftswoche wirksam wird und durch die es zur Verminderung der fetalen Oxygenation kommt [47].

Im Beobachtungszeitraum verstarben vier eutrophe Frühgeborene, von denen zwei eine antenatale Steroidprophylaxe erhalten hatten, und ein hypotrophes Frühgeborenes, dessen Mutter ebenfalls mit Steroiden behandelt worden war. Bezüglich der Mortalität ließen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen, wie das in einer Studie von Bernstein et al. aus dem Jahr 2000 und auch anderen Studien der Fall ist, in welchen bei allerdings höheren Fallzahlen die Mortalitätsrate von intrauterin wachstumsretardierten Frühgeborenen erhöht ist [9, 20, 26, 93]. Einfluß auf dieses Ergebnis hat sicherlich auch, daß Frühgeborene, welche unmittelbar post partum verstarben, nicht in diese Studie eingingen.

Bei den Müttern hypotropher Kinder lagen etwas häufiger eine Erstgravidität und ebenfalls häufiger eine Erstparität vor. Die Differenz

zwischen Gravidität und Parität begründete sich in den meisten Fällen auf spontane Aborte in der Frühschwangerschaft, in weniger Fällen auf vorausgegangene Abruption oder Abort in der Spätschwangerschaft.

Erstgeborene neigen zu einem niedrigeren Geburtsgewicht als Zweit- oder Drittgeborene; dieser Effekt verschwindet allerdings nach der dritten Geburt [11].

In Bezug auf die Häufigkeit von maternalen Erkrankungen zeigten sich teilweise signifikante Unterschiede zwischen der eutrophen und der hypotrophen Frühgeborenenengruppe:

Signifikant häufiger traten bei Müttern eutropher Kinder eine Cervixinsuffizienz ( $p < 0,02$ ) und vorzeitige Wehen ( $p < 0,002$ ) auf. Sowohl Cervixinsuffizienz als auch vorzeitige Wehen sind maßgeblich am Entstehen von Frühgeburtlichkeit beteiligt, ohne frühzeitig Einfluß auf das intrauterine Wachstum gehabt zu haben und finden sich demgemäß häufiger bei Müttern eutropher Frühgeborener.

In der hypotrophen Gruppe fanden sich hochsignifikant häufiger eine Plazentainsuffizienz ( $p < 0,0002$ ), eine SIH ( $p < 0,00009$ ) und eine EPH-Gestose ( $p < 0,0003$ ). Jede dieser drei maternalen Erkrankungen kann infolge dezidualer Vaskulopathie zu plazentaler Mangelversorgung des Feten führen [23, 69] und je nach Erkrankungsbeginn und –schwere mehr oder weniger starken negativen Einfluß auf das fetale Wachstum haben, weshalb sie sich deutlich häufiger bei den Müttern der hypotrophen Frühgeborenen finden. Plazentainsuffizienz allerdings ist ein im klinischen Alltag verbreiteter, aber nicht streng definierter Begriff und als Diagnose per se ungenau, da verschiedene – und manchmal nicht faßbare – Ursachen zugrunde liegen können (z.B. Thrombophilie, Autoimmunerkrankungen der Mutter wie das Antiphospholipidsyndrom). Gemeint ist meist eine uteroplazentare Versorgungseinschränkung mit konsekutiver nutritiver und evtl. sogar respiratorischer transplazentarer Austauschstörung zum Beispiel aufgrund einer unvollständigen Trophoblastinvasion. Hinsichtlich des Auftretens eines Gestationsdiabetes, einer Chorioamnionitis, einer Plazenta praevia, einer vorzeitigen Plazentalösung und eines HELLP-Syndroms zeigten sich

keine signifikanten Unterschiede zwischen den Müttern der eutrophen und denen der hypotrophen Frühgeborenenengruppe.

Eine Vielzahl von endogenen (Hormone, Wachstumsfaktoren) und physikalischen Effekten (Thoraxmorphologie, Menge an Amnionflüssigkeit) beeinflussen die antenatale Lungenentwicklung, wobei Glukokortikoiden u.a. durch die Beschleunigung der Reifung parenchymaler Strukturen und durch die Induktion der Surfactantsynthese ein großer Stellenwert zukommt [4, 86].

So ist der Wert der exogenen antenatalen Kortikosteroidprophylaxe zur Verbesserung der postnatalen Lungenfunktion bei Gesamtkollektiven von Frühgeborenen unbestritten. Crowley et al. konnten 1990 in einer Metaanalyse zeigen, daß die Mortalität Frühgeborener um 36 % und die Häufigkeit eines schweren ANS nach Kortikosteroidgabe um 44 % sank [15].

Die antenatale Kortikosteroidgabe beschleunigt im Tierexperiment die epitheliale und mesenchymale Lungendifferenzierung, verbessert den alveolären Gasaustausch, die Integrität der alveolären Kapillarmembran, induziert die Surfactantsynthese (u.a. über die Phosphatidylcholincytidyltransferase und surfactantassoziierte Proteine) und reduziert die Inaktivierung von endogenem und exogenem Surfactant. Sowohl die Compliance als auch die Residualkapazität werden erhöht [32, 86].

Ein Mangel an Surfactant liegt ursächlich der Entstehung eines ANS zugrunde, welches in erster Linie Neugeborene unterhalb der 35. SSW betrifft [86]. Hierbei kommt es zu einer generellen Unterbelüftung beider Lungen, eine seitendifferente Ausprägung ist möglich.

Kommt es zu fibrotischen Umbauprozessen, resultiert – in besonderem Maße nach mangelnder fetaler Parenchymentwicklung bei hypotrophen Frühgeborenen - als chronische Lungenerkrankung mit irreversibler Fibrosierung die BPD, bei der ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf über den 28. Lebensstag hinaus besteht [67]. Die Überlebensrate ohne Entstehung einer BPD wird bei Frühgeborenen vor der 30.SSW (mit Risiko für die

Entwicklung eines ANS) durch die Behandlung mit Surfactant verbessert [28].

Ein positiver Effekt einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung läßt sich also u.a. am postnatalen exogenen Surfactantbedarf, an der Häufigkeit eines ANS, an der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und letztendlich an der Entstehung einer BPD messen.

Doch sowohl bei den eutrophen als auch bei den hypotrophen Frühgeborenen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen vorangegangener Glukokortikoidbehandlung und Notwendigkeit einer postnatalen Surfactantbehandlung. Allerdings tendieren die Ergebnisse in der eutrophen Gruppe zu einer selteneren Surfactantbehandlung nach Steroidprophylaxe (40 % vs. 51,4 % ohne Prophylaxe, n.s.) und in der hypotrophen Gruppe zu einer nahezu gleichen Behandlungshäufigkeit mit und ohne Steroidprophylaxe (58,3 % vs. 57,1 %).

Auch die kumulative Gesamtdosis an Surfactant wurde bestimmt, welche nur etwa 250 – 300 mg / kg Körpergewicht erreichen sollte, da höhere Dosen keinen zusätzlichen Vorteil zu bringen scheinen [87], eine mehrfache Verabreichung in den ersten Lebenstagen jedoch häufig bei Vorliegen eines ANS notwendig wird [34]. Diese Gesamtdosis lag in der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen signifikant häufiger ( $p=0,0009$ ) über 200 mg/kg Körpergewicht. Dies begründet sich vermutlich darin, daß bei hypotrophen Kindern Surfactant vermehrt inaktiviert wird und zudem die Syntheseleistung gestört ist. Jedoch zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mit oder ohne antenataler Glukokortikoidbehandlung. Bei den eutrophen Kindern mit einer Gesamtdosis über 200 mg/kg Körpergewicht waren 60 % antenatal mit Glukokortikoiden behandelt worden, bei denselbigen hypotrophen Frühgeborenen waren 46 % antenatal mit Steroiden behandelt worden.

Ein ANS entwickelten insgesamt 67,4 % der eutrophen und 80,8 % der hypotrophen Frühgeborenen. Es trat bei den eutrophen Frühgeborenen nach antenataler Steroidbehandlung hochsignifikant seltener auf ( $p=0,006$ ), bei den hypotrophen Kindern jedoch war kein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Kindern

festzustellen, es entwickelten nach erfolgter Behandlung sogar mehr (91,7 %) ein ANS als ohne (71,4 %).

In Bezug auf die Notwendigkeit einer postpartalen maschinellen Beatmung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der eutrophen und der hypotrophen Gruppe; sowohl bei den eutrophen als auch bei den hypotrophen Frühgeborenen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der antenatal mit Glukokortikoiden behandelten und der nicht behandelten Gruppe. Allerdings zeichnete sich auch hier eine gegensätzliche Tendenz ab: In der eutrophen Gruppe mußten nach Steroidprophylaxe 52,7 % beatmet werden, ohne 67,6 %; in der hypotrophen Gruppe wurden nach Prophylaxe 66,7 % der Kinder beatmet, ohne nur 57,1 %;

Hinsichtlich der Beatmungsdauer in Tagen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der eutrophen und der hypotrophen Gruppe, sie war jedoch in beiden Gruppen nach antenataler Glukokortikoidbehandlung tendentiell kürzer als ohne antenatale Behandlung. Da bei der Beatmungsdauer eine hohe Spannweite mit hoher Standardabweichung bestand, aber vor allem die hypotrophe Gruppe eine geringe Fallzahl aufweist, läßt sich auch bei bestehenden Unterschieden zwischen den jeweiligen Gruppen dies kaum statistisch signifikant nachweisen.

In Bezug auf die Entwicklung einer BPD war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit vorheriger antenataler Glukokortikoidverabreichung und denen ohne zu erkennen, jedoch erkrankten die hypotrophen Frühgeborenen hochsignifikant häufiger an einer BPD ( $p=0,009$ ), was die Ergebnisse von Gortner et al. (1999) und Reiss et al. (2003) stützt [31, 65]. Auch Bardin et al. kamen 1997 in einer Studie über Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis 27 Wochen zu dem Ergebnis, daß für SGA-Kinder ein erhöhtes Risiko für eine chronische Sauerstoffabhängigkeit und die Entstehung einer BPD besteht [5].

Anhand unserer Ergebnisse läßt sich feststellen, daß die hypotrophen Frühgeborenen hinsichtlich der postnatalen Lungenfunktion keinen Vorteil

hatten – sie erkrankten häufiger an einem ANS (n.s.) und einer BPD ( $p=0,009$ ) und bei allen mit Surfactant behandelten hypotrophen Kindern lag die kumulative Surfactant-Gesamtdosis hochsignifikant häufiger über 200 mg/kg Körpergewicht als bei den mit Surfactant behandelten eutrophen Kindern.

Desweiteren wirkte sich eine antenatale Glukokortikoidbehandlung auf die wachstumsretardierten Frühgeborenen weniger vorteilhaft aus als auf die eutrophen Frühgeborenen:

Weder die Entwicklung eines ANS noch die Notwendigkeit einer Beatmung und exogenen Surfactantapplikation noch die Beatmungsdauer und das Entstehen einer BPD unterschieden sich signifikant zwischen den hypotrophen Frühgeborenen mit und denen ohne antenatale Glukokortikoidprophylaxe.

Die Annahme aus Studien der 80er und frühen 90er Jahre, daß hypotrophe Frühgeborene infolge stressinduzierter beschleunigter Lungenmaturation ein besseres Outcome haben als eutrophe Frühgeborene [13, 64, 91], läßt sich mit diesen Ergebnissen keinesfalls bestätigen, wie dies auch in anderen neueren Studien der Fall ist [5, 9, 18, 31, 36, 65, 90]. Der Erfolg der antenatalen Glukokortikoidbehandlung auf die Lungenentwicklung ist nicht so vielversprechend wie bei eutrophen Frühgeborenen, bei denen dadurch ein ANS signifikant seltener auftrat, was sich vermutlich in der an sich mangelhaften Lungenparenchymentwicklung bei intrauteriner Wachstumsretardierung begründet. Nichtsdestotrotz zeigte sich auch keine erhöhte Rate an pulmonalen Komplikationen, sodaß diese Ergebnisse nicht gegen eine Steroidprophylaxe bei hypotrophen Feten sprechen.

Zu den häufigsten zentralnervösen Komplikationen Frühgeborener während der Neonatalperiode zählen die periventrikuläre Leukomalazie, intraventrikuläre Hämorrhagien und daraus resultierend der posthämorrhagischer Hydrocephalus.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Hirnblutungen ist die Unreife [10, 81], wobei kleine periventrikuläre Leukomalaziebezirke oder

Blutungen bei Frühgeborenen unter 1500 g regelmäßig sonographisch beobachtet [53], ohne dabei klinisch in Erscheinung zu treten.

Leviton et al. veröffentlichten 1993 die erste Studie, die hervorbrachte, daß die antenatale Kortikosteroidbehandlung mit einem verminderten Risiko für die Entstehung einer IVH assoziiert ist [50]. Zwei Jahre später konnte Crowley in einer Metaanalyse von 15 randomisierten kontrollierten Studien über den antenatalen Einsatz von Kortikosteroiden zwischen 1972 und 1994 zeigen, daß durch diese Behandlung nicht nur die Häufigkeit eines Atemnotsyndroms, sondern auch von Hirnblutungen sowie von nekrotisierender Enterokolitis signifikant absinkt [16].

In dieser Studie zeigte sich sowohl bei den eutrophen als auch bei den hypotrophen Frühgeborenen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen antenatal mit Glukokortikoiden behandelten und unbehandelten Kindern hinsichtlich IVH, posthämorrhagischem Hydrocephalus und PVL. Allerdings waren ein pHc und eine PVL bei den hypotrophen Kindern mit antenataler Steroidprophylaxe tendentiell etwas seltener als bei denen ohne; in der Gruppe der eutrophen Frühgeborenen ohne Steroidprophylaxe kamen diese beiden Erkrankungen nicht vor.

Auch zwischen den Gesamtgruppen Eutroph - Hypotroph waren keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von IVH, pHc und PVL zu erkennen, wobei allerdings die hypotrophen Kinder von allen Erkrankungen tendenziell etwas häufiger betroffen waren. Es bestehen auch in verschiedenen anderen Studien keine systematischen Unterschiede der Häufigkeit zentralnervöser Komplikationen in der Neonatalperiode zwischen hypotrophen und eutrophen Frühgeborenen [9, 29, 51, 56, 62, 66, 82].

Durch die Unreife verschiedener Organe, ihr geringes Gewicht und die therapeutischen Maßnahmen können Frühgeborene von zahlreichen weiteren Erkrankungen und Komplikationen betroffen sein. Wie in der Einleitung beschrieben finden sich neben Atemstörungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems gehäuft eine nekrotisierende Enterokolitis, Persistenz des Ductus arteriosus, eine

Frühgeborenenretinopathie und eine erhöhte Infektionsneigung. Durch jede dieser postpartalen Komplikationen kann es für das betroffene Kind zu schwersten Beeinträchtigungen kommen. Im Verlauf einer NEC kann es zu Nekrosen, Darmwandperforationen und Peritonitis kommen [45], eine Persistenz des Ductus arteriosus führt bei ausgeprägtem Links-Rechts-Shunt zu pulmonaler Hyperzirkulation, Lungenstauung und Belastung des linken Ventrikels [27]. Tritt eine Retinopathia praematurorum auf, besteht die Gefahr der Netzhautablösung und Erblindung; eine lokale Entzündung kann bei Frühgeborenen leicht zum Ausgangspunkt einer schweren Sepsis werden [70, 74]. Ausgehend vom Beginn der Sepsis lassen sich unterschiedliche Erreger nachweisen: bei der sogenannten early onset sepsis finden sich vermehrt mütterliche Keime wie Streptokokken der Gruppe B, bei der late onset sepsis vermehrt nosokomiale Bakterien ( z.B. Staphylokokkus aureus ).

Um die Auswirkungen einer antenatalen Steroidbehandlung auf die Morbidität hypotropher Frühgeborener zu erkennen, wurden in dieser Studie neben einer NEC, einem PDA, einer ROP und der Infektionsneigung (Pneumonie, Sekundärinfektionen) als weitere Morbiditätskriterien einbezogen eine Azidose sowie ein Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut und die Notwendigkeit einer postpartalen Behandlung mit Steroiden und Katecholaminen.

Im Vergleich zwischen den Gesamtgruppen „Eutroph“ und „Hypotroph“ fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der o.g. Kriterien, jedoch litten die hypotrophen Kinder tendentiell häufiger an einer Acidose und einem Sauerstoffdefizit, erkrankten öfter an einer Pneumonie und einer ROP, es fand sich öfter ein PDA und sie mußten häufiger postpartal mit Steroiden und/oder Katecholaminen behandelt werden. Lediglich eine NEC und Sekundärinfektionen fanden sich tendentiell seltener bei den hypotrophen Kindern.

Diese Ergebnisse stützen die Ansicht, daß sich hypotrophe von eutrophen Frühgeborenen durch eine erhöhte Morbiditätsrate unterscheiden [6, 26, 29, 31, 65, 66, 90].

Eine antenatale Glukokortikoidbehandlung bewirkte in der Gruppe der eutrophen Kinder ein signifikant geringeres Auftreten von Sekundärinfektionen; bezüglich der anderen untersuchten Morbiditätskriterien zeigte sich kein signifikanter Einfluß, so daß eine antenatale Glukokortikoidbehandlung keinen umfassenden protektiven Effekt auf die Morbidität eutropher Frühgeborener zu haben scheint.

Bei den Sekundärinfektionen handelte es sich mit und ohne Steroidprophylaxe in den meisten Fällen um eine Sepsis, in wenigen Fällen traten auf eine Konjunktivitis, ein Harnwegsinfekt oder eine Gastroenteritis, wobei es sich bei den nachgewiesenen Erregern meist um koagulasenegative Staphylokokken oder um *Staphylokokkus aureus* handelte. Dies deutet auf das Vorliegen einer nosokomialen Infektion hin.

In der hypotrophen Gruppe bewirkte eine antenatale Glukokortikoidbehandlung ein signifikant geringeres Auftreten einer Retinopathia praematurorum; auf alle weiteren untersuchten Morbiditätskriterien zeigte sich kein signifikanter Einfluß. Insbesondere Sekundärinfektionen traten bei den hypotrophen Frühgeborenen sogar tendentiell häufiger nach erfolgter Steroidprophylaxe auf, wobei es sich in jedem Fall um eine Sepsis handelte, meist verursacht durch koagulasenegative Staphylokokken und somit zu werten als nosokomiale Infektion.

Hypotrophe Frühgeborene scheinen hinsichtlich der Morbidität mit Ausnahme des selteneren Auftretens einer ROP keinen weiteren Vorteil von einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung zu haben.

Zusätzlich zu den obigen Morbiditätskriterien wurden die Dauer der parenteralen Ernährung, Dauer der intensivmedizinischen Behandlung sowie Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes ausgewertet.

Diese Zeitspannen sind u.a. abhängig von der Beatmungsdauer, dem Ernährungs- und Allgemeinzustand der Kinder sowie den jeweils notwendigen Therapien, sodaß sie sich zur weiteren Einschätzung des Outcomes hypotropher Frühgeborener eignen.

Die parenterale Ernährung bis zum vollständigen Nahrungsaufbau in Tagen dauerte bei den hypotrophen Frühgeborenen signifikant länger als bei den eutrophen ( $p=0,019$ ).

Allerdings zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen erfolgter und nicht erfolgter Steroidprophylaxe.

Die notwendige intensivmedizinische Versorgung dauerte bei den eutrophen Frühgeborenen im Mittelwert und Median tendentiell kürzer als bei den hypotrophen Kindern ( $p=0,21$ ). Zwischen erfolgter und nicht erfolgter Steroidprophylaxe ließ sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied erkennen.

Die Gesamtaufnahmedauer schließlich war bei der eutrophen Gesamtgruppe hochsignifikant kürzer ( $p=0,0015$ ), es ergab sich jedoch sowohl in dieser als auch in der hypotrophen Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen erfolgter und nicht erfolgter Steroidbehandlung.

Es läßt sich also feststellen, daß die untersuchten hypotrophen Frühgeborenen länger parenteral ernährt und auch insgesamt länger stationär behandelt werden mußten als die eutrophen Frühgeborenen. Sie haben zahlenmäßig den geringeren Anteil an Frühgeborenen, stellen jedoch diejenige Gruppe dar, welche mehr medizinischer und pflegerischer Zuwendung bedarf.

Bezüglich der oben genannten Zeitspannen ließ sich allerdings sowohl für eutrophe als auch für hypotrophe Kinder kein verkürzender Effekt einer antenatalen Glukokortikoidprophylaxe erkennen.

#### 7.4. Schlußfolgerung

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und einem Gestationsalter bis zur 32. SSW waren häufiger von einer BPD betroffen und, sofern bei ihnen eine Surfactant-Behandlung notwendig wurde, sie benötigten häufiger eine kumulative Surfactant - Gesamtdosis von über 200 mg / kg Körpergewicht als Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht auf oder über der 10. Perzentile; desweiteren mußten sie

länger parenteral ernährt und auch insgesamt länger stationär behandelt werden als eutrophe Frühgeborenen.

Eine antenatale Glukokortikoidbehandlung bewirkte bei diesen hypotrophen Frühgeborenen ein selteneres Auftreten einer Retinopathia praematurorum; auf alle anderen getesteten Parameter hatte diese Behandlung keinen signifikanten Einfluß.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schlußfolgern, daß hypotrophe Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis zur 32. SSW bezüglich der in dieser Arbeit untersuchten Kriterien ein schlechteres Outcome haben als normalgewichtige. Eine antenatale Glukokortikoidbehandlung hatte bei diesen Kindern – mit Ausnahme einer geringeren Erkrankungshäufigkeit an einer ROP - insbesondere auf die Lungenreifung keinen fördernden Einfluß.

Da sich jedoch auch keine Nachteile durch eine erfolgte Steroidprophylaxe erkennen ließen, sollte bei drohender Frühgeburt die Diagnosestellung einer intrauterinen Wachstumsretardierung nicht gegen eine antenatale Glukokortikoidbehandlung sprechen.

## **8. Zusammenfassung**

Die antenatale Verabreichung von Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt - in erster Linie zur Akzeleration der fetalen Lungenreife – ist ein seit Jahren etabliertes Verfahren in der Geburtshilfe.

Um postpartale Auswirkungen dieser Substanzgruppe zu untersuchen, sind bisher zahlreiche Studien unternommen worden, welche sich auf nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählte Frühgeborenenkollektive bezogen. Noch wenig einheitliche Erkenntnis besteht darüber, ob auch bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur 32. SSW und einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, sogenannten „SGA-Infants“ (small for gestational age), ein positiver Effekt einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung auf deren Outcome besteht und ob diese Kinder postpartal Entwicklungsvorteile haben.

In vorliegender Arbeit wurde zum einen das Outcome hypotropher Frühgeborener mit dem eutropher verglichen, zum anderen wurden in beiden Gruppen die Kinder mit erfolgter antenataler Kortikosteroidbehandlung mit denen ohne Kortikosteroidbehandlung verglichen.

Es konnte gezeigt werden, daß hypotrophe Frühgeborene hinsichtlich der Lungenfunktion keinen Vorteil gegenüber normalgewichtigen Frühgeborenen hatten – sie erkrankten häufiger an einem ANS und einer BPD und bei allen mit Surfactant behandelten hypotrophen Kindern lag die kumulative Surfactant-Gesamtdosis häufiger über 200 mg/kg Körpergewicht als bei den mit Surfactant behandelten eutrophen Kindern; eine antenatale Glukokortikoidprophylaxe brachte keine entscheidende Änderung für die Lungenfunktion der hypotrophen Kinder.

Bei der Untersuchung des Vorkommens der cerebralen Erkrankungen IVH, pHc und PVL ergab diese Studie, daß hypotrophe Frühgeborene zwar tendentiell etwas häufiger betroffen waren als eutrophe, eine antenatale Glukokortikoidprophylaxe jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit hatte.

Auch bezüglich des weiteren Outcomes hatten die hypotrophen Frühgeborenen wiederum weder entscheidende Vor- noch Nachteile

gegenüber den eutrophen; sie litten sogar tendentiell häufiger an einer Acidose und einem Sauerstoffdefizit, erkrankten öfter an einer Pneumonie und einer ROP, es fand sich öfter ein PDA und sie mußten häufiger postpartal mit Steroiden und/oder Katecholaminen behandelt werden. Eine antenatale Glukokortikoidbehandlung dieser Kinder hatte ein geringeres Auftreten einer Retinopathia praematurorum zur Folge; auf alle weiteren in dieser Arbeit untersuchten Morbiditätskriterien zeigte sich kein signifikanter Einfluß.

Desweiteren ließ sich feststellen, daß die untersuchten hypotrophen Frühgeborenen länger parenteral ernährt und insgesamt länger stationär behandelt werden mußten als die eutrophen Frühgeborenen, sich jedoch bezüglich dieser Zeitspannen kein verkürzender Effekt einer antenatalen Glukokortikoidprophylaxe erkennen ließ.

Mit vorliegender Arbeit ließ sich zeigen, daß hypotrophe Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis zur 32. SSW hinsichtlich der postnatalen Morbidität und Mortalität keine bessere Prognose haben als eutrophe Frühgeborene. Annahmen, daß diese Kinder durch verstärkte endogene Glukokortikoidproduktion und konsekutiv auch verstärkter Surfactantproduktion infolge erhöhter intrauteriner Stresssituation eine bessere Lungenfunktion, eine niedrigere Morbidität und bessere Überlebenschancen hätten [12, 37, 64, 80, 91], konnte nicht entsprochen werden.

Eine antenatale Glukokortikoidbehandlung, welche sich in Gesamtkollektiven oder bei eutrophen Frühgeborenen klinisch bewährt hat, hat bei hypotrophen Frühgeborenen bis 32 Wochen Gestationsalter nach den Ergebnissen dieser Studie kaum fördernden Einfluß. Durch eine erfolgte Prophylaxe ergaben sich für diese Frühgeborenen wenngleich kaum Vorteile, so auch keine signifikanten Nachteile, sodaß bei drohender Frühgeburt die Diagnosestellung einer intrauterinen Wachstumsretardierung keinen Hinderungsgrund für eine antenatale Glukokortikoidbehandlung darstellen sollte.

### 8.1. Summary

The antenatal administration of corticosteroids in pending early birth – first adforemost to accelerate fetal lung development – is an established procedure for years.

To investigate postpartal effects of these drugs many studies have been undertaken looking at different selective groups of preterm neonates. There is no conclusive evidence however for an outcome-benefit of antenatal corticosteroid treatment and advantages in postpartal development in preterm neonates below 32 weeks gestational age and a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile – the so-called “SGA-Infants” (small for gestational age).

This study compares the outcome of preterm small for gestational age neonates with that of appropriate for gestational age (AGA) infants, subdividing each group into a subgroup with or without corticosteroid treatment.

It was shown that very preterm infants being small for gestational age did not benefit regarding their lung function comparing with preterm infants of appropriate weight. There was an increase in respiratory distress syndrome as well as bronchopulmonary dysplasia. The surfactant-treated SGA infants showed a need for dosages of more than 200 mg/kg of Surfactant more often than the AGA preterms.

The antenatal corticosteroid treatment did not produce a benefit in lung function for SGA infants.

Investigating the incidence of cerebral diseases like intraventricular haemorrhage, posthaemorrhagic hydrocephalus and periventricular leucomalacia we have found a tendency for a higher risk in infants being small for gestational age, but the antenatal corticosteroid treatment did again not lead to any benefit.

Also regarding other outcomes there were no significant advantages or disadvantages between the two major groups of infants. The preterm

SGA infants showed even a tendency towards a higher incidence of acidosis and oxygen deficiency, pneumonia, retinopathy praematurorum and a patent ductus arteriosus. They also required a postpartal corticosteroid and/or catecholamine treatment more often than the infants with appropriate weight.

Antenatal corticoid treatment of these SGA infants showed a slight decrease in retinopathy praematurorum; all other investigated criteria of morbidity did not show any significant differences.

We have also found that the hypotrophic infants required a longer period of parenteral nutrition and overall hospitalization again without any benefit of the antenatal administration of corticosteroids.

This study shows that preterm infants being small for gestational age do not have a better prognosis regarding morbidity and mortality than preterm infants of appropriate weight. The assumption that they might even have a better outcome regarding lung function, morbidity and survival since they are known to have an increased endogenous corticosteroid and consecutively also surfactant-production as a result of higher intrauterine stress levels could not be confirmed.

The antenatal administration of corticosteroids, which has been proven to be effective in the overall population of preterm infants as well as in the subgroup of preterm infants with appropriate weight, shows no benefit whatsoever in SGA preterms up to the 32<sup>nd</sup> week of gestational age investigated in this study. Since the treatment did not have any significant negative effects either, the diagnosis of intrauterine growth retardation in pending early birth should not prevent the administration of these drugs.

**9. Literaturverzeichnis**

1. Allan WC, Volpe JJ (1986)  
Periventricular-intraventricular hemorrhage.  
Paediatr Clin North Am 1986; 36: 47-63
2. Amon E, Anderson GD, Sibai BM, Mabie WC (1987)  
Factors responsible for preterm delivery of the immature newborn  
infant  
Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1143-1148
3. Anyaegbunam WI, Adetona AB (1997)  
Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants.  
Am Fam Physician 1997; 56: 1093-1096
4. Ballard PL (2000)  
Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote  
fetal development.  
Pediatr Rev (2000); 1: E83-E90
5. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A (1997)  
Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational  
age infants born before 27 weeks of gestation.  
Pediatrics (1997); 100: E4
6. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR  
(2000)  
Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal  
outcome in fetal growth restriction.  
Ultrasound Obstet Gynecol (2000); 16: 407-413
7. Bennebroek-Gravenhorst J, Schreuder AM, Veen S (1993)  
Breech delivery in very preterm and very low birthweight infants in the  
Netherlands.  
Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 411-415
8. Bennett FC, Robinson N, Sells CJ (1983)  
Growth and development of infants weighing less than 800 grams at  
birth.  
Pediatrics 1983; 71: 319-323
9. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A (2000)  
Mortality and morbidity among very-low-birthweight-neonates with  
intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 198-206

10. Brand M, Ludwig B (1983)  
Diagnostik, Symptomatik und Prognose intrakranieller Blutungen bei unreifen und reifen Neugeborenen.  
Diagnostik intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen/ed.by Haller U, Wille L. Springer Verlag 1983, 130-138
11. Camilleri AP, Cremona V (1970)  
The effect of parity on birthweight.  
J Obstet Gynecol Br Commonw 1970; 77: 145-147
12. Chazotte C, Cohen WR (1990)  
Catastrophic complications of previous caesarean section.  
Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 738-742
13. Chiswick ML (1976)  
Prolonged rupture of membranes, pre-eclamptic toxemia, and respiratory distress syndrome.  
Arch Dis Child 1976; 51: 674-679
14. Cooke RWI (1981)  
Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birthweight infants.  
Arch dis child 1981; 56: 425-431
15. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC (1990)  
The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials.  
Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 11-25
16. Crowley PA (1995)  
Antenatal Corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972-1994.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 322-335
17. Donn SM, Stuck KJ (1981)  
Neonatal germinal matrix hemorrhage: Evidence of a progressive lesion.  
J Pediatr 1981; 99: 459-461
18. Driscoll JM, Driscoll YT, Steir ME, Stark RI, Dangman BC, Perez A, Wung JT, Kritz P (1982)  
Mortality and morbidity in infants less than 1001 grams birthweight.  
Pediatrics 1982; 69: 21-26
19. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J (1985)  
Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial.  
Pediatrics 1985; 76: 145-153

20. Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal Posener E, Tomer A, Lieberman D, Jaffa A, Many A, Harel S (1999)  
Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up.  
J Child Neurol (1999); 14: 724-727
21. Ferrara TB, Hoekstra RE, Gaziano E, Knox GE, Couser RJ, Fangman JJ (1989)  
Changing outcome of extremely premature infants ( $\leq 26$  weeks gestation and  $\leq 750$  gms). Survival and follow-up at a tertiary center.  
Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1114-1118
22. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T (1980)  
Artificial surfactant therapy in hyaline membran disease.  
Lancet 1980; 1:55-59
23. Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN, Low JA (1979)  
The clinical prediction of intrauterine growth retardation.  
Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 281-286
24. Gardner MO, Goldenberg RL (1996)  
Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation.  
Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8: 106-109
25. Gembruch U, Baschat AA, Harmann CR (2001)  
Diagnostik und fetale Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion.  
Gynäkologe (2001); 34: 1128-1137
26. Gembruch U, Gortner L (1998)  
Perinatal aspects of preterm intrauterine growth restriction.  
Ultrasound Obstet Gynecol (1998); 11: 233-239
27. Gersony WM (1986)  
Patent ductus arteriosus in the neonate.  
Pediatr Clin North Am 1986; 33: 545-560
28. Gortner L, Bartmann P, Pohlandt F, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, Seitz RC, Hieronimi G, Bremer C, Jorch G (1992)  
Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial.  
Pediatr Pulmonol 1992; 14: 4-9
29. Gortner L, vanHusen M, Landmann E (2001)  
Die Entwicklung des im Wachstum retardierten Neugeborenen.  
Gynäkologe (2001); 34: 1153-1159

30. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, Kühl PG, Möller JC, Friedrich HJ, Reiss I, Hentschel R, Jorch G, Hieronimi G, Kuhls E (1998)  
Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter trial.  
Pediatrics 1998; 102: 153-1160
31. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Hentschel R, Hieronimi G (1998)  
Neonatal outcome in small for gestational age infants: Do they really better?  
J Perinat Med 1999; 27: 484-489
32. Gortner L (1998)  
Use of surfactant for surfactant deficiency syndrom (RDS) in premature babies  
Surfactant Therapy: basic principles, diagnosis, therapy /ed.by Roland R. Wauer. Stuttgart; New York: Thieme 1998; S. 54-64
33. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E (1996)  
Maternal corticotherapy. Pharmacology and effect on the fetus.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1996; 25: 160-167
34. Herting E, Jorch G (1998)  
Surfactant therapy for neonatal RDS: dose and administration technique.  
Surfactant Therapy: basic principles, diagnosis, therapy/ed.by Roland R.Wauer. Stuttgart; New York: Thieme 1998; S. 65-73
35. Hirata T, Epcar JT, Walsh A, Mednick J, Harris M, McGinnis MS, Sehring S, Papedo G (1983)  
Survival and outcome of infants 501 to 750 gms. birthweight: A six year experience.  
J Pediatr 1983; 102: 741-748
36. Ho J, Malaysian very low birthweight study group (2001)  
Mortality and morbidity of the small for gestational age (SGA) very low birthweight (VLBW) Malaysian infant.  
Singapore Med J 2001; 42: 355-359
37. Hoskins EM, Elliot E, Shennan AT, Skidmore MB, Keith E (1983)  
Outcome of very low birthweight infants born at a perinatal center.  
Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 135-140
38. Jacobson JL, Jacobson SW, Sokol RJ, Martier SS, Ager JW, Shankaran S (1994)  
Effects of alcohol use, smoking, and illicit drug use on fetal growth in black infants.  
J Pediatr 1994; 124: 757-764

39. Jensen A, Klingmüller V, Künzel W, Sevkow S (1992)  
Das Hirnblutungsrisiko bei Früh-und Reifgeborenen.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1992; 52: 6-20
40. Jobe AH, Mitchel BR, Gunkel H (1993)  
Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and  
postnatal surfactant on preterm infants.  
Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 508-513
41. Jobe AH, Bancalari E (2001)  
Bronchopulmonary Dysplasia.  
Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729
42. Kay HH, Grindle KM, Magness RR (2000)  
Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide  
availability in the human placental villi: a possible mechanism of  
toxicity.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 682-688
43. Kitchen WH, Ford GW, Doyle LW, Rickards AL, Lissenden JV,  
Pepperell RJ, Duke JE (1985)  
Caesarean section or vaginal delivery at 24 to 28 week's gestation:  
comparison of survival and neonatal and two-Year morbidity  
Obstet Gynecol 1985; 66: 149-157
44. Kitchen WH, Permezel MJ, Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA  
(1992)  
Changing obstetric practice and 2-Year outcome of the fetus of birth  
weight under 1000 g.  
Obstet Gynecol 1992; 79: 268-275
45. Kliegman RM (1990)  
Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis.  
J Pediatr 1990; 117: 2-5
46. Künzel W (1997)  
Geburtshilfe - Quo vadis.  
Hess.Äblatt 1997; 10: 312-315
47. Künzel W, Misselwitz B (2001)  
Epidemiologie der fetalen Wachstumsretardierung.  
Gynäkologe (2001); 34: 784-792
48. Lacaze-Masmonteil T (1996)  
Prenatal corticotherapy and acceleration of fetal maturation. II. Results  
of clinical applications.  
Arch Pediatr 1996; 3: 1119-1128

49. Lenclen R, Paupe A, Philippe HJ, Olivier-Martin M, Nisand I (1995)  
Prenatal prevention of infant respiratory distress syndrome. 2nd part:  
clinical applications and indications.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995; 24: 283-293
50. Leviton A, Kuban KCK, Pagano M (1993)  
Antenatal corticosteroids appeared to reduce the risk of postnatal  
germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns.  
Pediatrics 1993; 91: 1083
51. Ley D, Wide-Swensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K  
(1997)  
Respiratory distress syndrom in infants with impaired intrauterine  
growth.  
Acta Paediatr 1997; 86: 1090-1096
52. Liggins GC, Howie RN (1972)  
A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention  
of the respiratory distress syndrom in premature infants.  
Pediatrics 1972; 50: 515-525
53. Linderkamp O (1989)  
Erkrankungen in der Neugeborenenperiode  
Pädiatrie/ed. by Niessen KH. Weinheim; New York: Ed. Medizin, VCH  
1989, 70-74 u. 92-96
54. Lubchenco LO, Hansmann C, Dressler M, Boyd E (1963)  
Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24  
to 42 weeks of gestation.  
Pediatrics 1963; 32: 793-800
55. Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL (1994)  
The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant.  
Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 869-873
56. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HC (1996)  
Cognitive and neurologic development of the premature, small for  
gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and  
gestational age.  
Pediatrics (1996); 98: 1167-1178
57. Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Iriye B (1996)  
Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant  
supplementation on the outcome of very low birth weight infants.  
J Perinatol 1996; 16: 422-428
58. Morrison JC, Whybrew WD, Bucovaz ET, Schneider JM (1978)  
Injection of corticosteroids to the mother to prevent neonatal  
respiratory distress syndrome.  
Am J Obstet Gynecol 1978; 13: 358-366

59. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM (1995)  
Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies.  
Lancet 1995; 346: 1449-1454
60. Newton ER, Haering WA, Kennedy JL, Herschel M, Cetulo CL, Feingold M (1986)  
Effect of mode of delivery on morbidity and mortality of infants at early gestational age.  
Obstet Gynecol 1986; 67: 507-511
61. Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM (1979)  
The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. A controlled double-blind study.  
Pediatrics 1979; 63: 73-79
62. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM (1988)  
The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: comparison by birthweight and gestational age.  
J Pediatr (1988); 113: 1066-1073
63. Pramanik AK, Holtzmann RB, Merritt TA (1993)  
Surfactant replacement therapy for pulmonary diseases.  
Paediatr Clin North Am 1993; 40: 913
64. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ (1980)  
Hyaline membran disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants.  
Arch Dis Child 1980; 55: 502-505
65. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L (2003)  
Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age.  
Arch Gynecol Obstet 2003 Apr 8 [Epub ahead of print]
66. Reiss I, Misselwitz B, Borkhardt A, Heckmann M, Kugler C, Gortner L (2000)  
Postnatale Morbidität und Mortalität hypotropher Frühgeborener < 32 Schwangerschaftswochen.  
Z Geburtsh Neonatol 2000; 204: 2
67. Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia (1979)  
Washington, DC: National Institutes of Health 1979: NIH Publication No. 80-1660

68. Ryan CA, Finer NN (1995)  
Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome.  
J Pediatr 1995; 126: 317-319
69. Salafia CM, Ernst LM, Pezzullo JC, Wolf EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM (1995)  
The very low birthweight infant: maternal complications leading to preterm birth, placental lesions, and intrauterine growth.  
Am J Perinatol 1995; 12: 106-110
70. Schaad UB (1993)  
Neugeboreneninfektionen: Nekrotisierende Enterokolitis.  
Pädiatrische Infektiologie/ed.by Schaad UB.Hans Marseille Verlag GmbH München 1993, 80-82
71. Schneider H (1996)  
Sectio oder vaginale Entbindung bei sehr kleinen Frühgeburten.  
Gynäkologie 1996; 29: 187-193
72. Schwinger E, Gembruch U (2001)  
Die intrauterine Wachstumsrestriktion.  
Gynäkologie (2001); 34: 793-800
73. Shah NR, Bracken MB (2000)  
A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 465-472
74. Speer CP, Johnston jr. RB (1992)  
Neutrophil function in newborn infants.  
Fetal and neonatal physiology II/ed. by Polin RA, Fox WW. Saunders, Philadelphia 1992, 1476-1481
75. Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A (1995)  
Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth.  
Early Hum Dev 1995; 42: 37-47
76. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Baltaro F, Stronati M, Ometto A (1997)  
Significance of low birthweight for gestational age among very preterm infants.  
Br Obstet Gynaecol 1997; 104: 668-673
77. Sprauve ME, Lindsay MK, Drews-Botsch CD, Graves W (1999)  
Racial patterns in the effects of tobacco use on fetal growth.  
Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 22-27

78. Stevens PA, Schadow B (1998)  
Molecular diagnosis of surfactant disorders.  
Surfactant Therapy: basic principles, diagnosis, therapy/ed.by Roland R.Wauer. Stuttgart; New York: Thieme 1998; S. 21-33
79. Stewart AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP (1981)  
Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature.  
Lancet 1981; 1: 1038-1040
80. Stewart AL, Turncan DM, Rawlings G, Reynolds EOR (1977)  
Prognosis of infants weighing 1000 g and less at birth.  
Arch Dis Child 1977; 52: 97-104
81. Strebel R, Bucher HU (1994)  
Bessere Überlebenschancen für extrem kleine Frühgeburten in der Schweiz.  
Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 1653-1659
82. Sung IK, Vohr B, Oh W (1993)  
Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age.  
J Pediatr (1993); 123: 618-624
83. Teramo K, Hallman M, Raivio KO (1980)  
Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor.  
Pediatr Res 1980; 14: 326-329
84. Usher R, McLean F (1969)  
Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation.  
J Pediatr 1969; 74: 901-910
85. Voigt M, Schneider KT, Jährig K (1996)  
Analysis of a 1992 birth sample in Germany, I: New percentile values of the body weight of newborn infants.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1996; 56: 550-558
86. Wauer RR (1998)  
Respiratory distress syndrome: Epidemiology, pathophysiology, clinical symptoms, and principles of surfactant therapy.  
Surfactant Therapy: basic principles, diagnosis, therapy/ed.by Roland R.Wauer. Stuttgart; New York: Thieme 1998, S.2-20
87. Wauer RR (1998)  
The Use of natural surfactant.  
Surfactant Therapy: basic principles, diagnosis, therapy/ed.by Roland R.Wauer. Stuttgart; New York: Thieme 1998, S.160-162

88. Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L (2000)  
Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of  
bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.  
Turk J Pediatr 2000; 42: 181-185
89. Weindling AM, Wilkinson AR, Cook J, Calvert SA, Fok T-F, Rochefort  
MJ (1985)  
Perinatal events which precede periventricular haemorrhage and  
leukomalacia in the newborn  
Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 1218-1223
90. Whyte HE, Fitzharding E, Shennan AT, Lennox K, Smith L, Lacy J  
(1993)  
Extreme immaturity: outcome of 568 pregnancies of 23-26 week's  
gestation.  
Obstet Gynecol 1993; 82: 1-7
91. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG (1980)  
The relationship between maternal hypertensive disease of  
pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress  
syndrome.  
Pediatrics 1980; 65: 735-739
92. Yu V, Orgill AA, Bajink B, Ashby J (1984)  
Survival and two year outcome of extremely preterm infants.  
Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 640-646
93. Zeitlin J, Ancen PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E (2000)  
The relationship between intrauterine growth restriction and preterm  
delivery: an empirical approach using data from a European case-  
control-study.  
Br J Obstet Gynaecol (2000); 107: 750-758

**10. Tabellarischer Anhang****Tab.25** Acidose im arteriellen Nabelschnurblut bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,17$ 

	<i>Acidose</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	9,1 % (n=5)	90,9 % (n=50)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	18,9 % (n=7)	81,1 % (n=30)	40,2 % (n=37)
Summen	13,0 % (n=12)	87,0 % (n=80)	100 % (n=92)

**Tab.26** Acidose im arteriellen Nabelschnurblut bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,94$ 

	<i>Acidose</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	27,3 % (n=3)	72,7 % (n=8)	59,8 % (n=11)
Keine Steroidprophylaxe	28,6 % (n=4)	71,4 % (n=10)	40,2 % (n=14)
Summen	28,0 % (n=7)	72,0 % (n=18)	100 % (n=25)

**Tab.27** Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,25$ 

	<i>Sauerstoffdefizit</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	28,8 % (n=15)	71,2 % (n=37)	58,4 % (n=52)
Keine Steroidprophylaxe	40,5 % (n=15)	59,5 % (n=22)	41,6 % (n=37)
Summen	33,7 % (n=30)	66,3 % (n=59)	100 % (n=89)

**Tab.28** Sauerstoffdefizit im arteriellen Nabelschnurblut bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,16$ 

	<i>Sauerstoffdefizit</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	33,3 % (n=4)	66,7 % (n=8)	48,0 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	61,5 % (n=8)	38,5 % (n=5)	52,0 % (n=13)
Summen	48,0 % (n=12)	52,0 % (n=13)	100 % (n=25)

**Tab.29** Auftreten einer Pneumonie bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p=0,15$ 

	<i>Pneumonie</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	12,7 % (n=7)	87,3 % (n=48)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	24,3 % (n=9)	75,7 % (n=28)	40,2 % (n=37)
Summen	17,4 % (n=16)	82,6 % (n=76)	100 % (n=92)

**Tab.30** Auftreten einer Pneumonie bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p=0,76$ 

	<i>Pneumonie</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	16,7 % (n=2)	83,3 % (n=10)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	21,4 % (n=3)	78,6 % (n=11)	53,8 % (n=14)
Summen	19,2 % (n=5)	80,8 % (n=21)	100 % (n=26)

**Tab.31** Entwicklung einer ROP bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p=0,054$ 

	<i>ROP</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	23,6 % (n=13)	76,4 % (n=42)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	8,1 % (n=3)	91,9 % (n=34)	40,2 % (n=37)
Summen	48,0 % (n=12)	52,0 % (n=13)	100 % (n=92)

**Tab.32** Entwicklung einer ROP bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,048$ 

	<i>ROP</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	8,3 % (n=1)	91,7 % (n=11)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	42,9 % (n=6)	57,1 % (n=8)	53,8 % (n=14)
Summen	26,9 % (n=7)	73,1 % (n=19)	100 % (n=26)

**Tab.33** Entwicklung einer NEC bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,51$ 

	<i>NEC</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	9,1 % (n=5)	90,9 % (n=50)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	5,4 % (n=2)	94,6 % (n=35)	40,2 % (n=37)
Summen	7,6 % (n=7)	92,4 % (n=85)	100 % (n=92)

**Tab.34** Entwicklung einer NEC bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,27$ 

	<i>NEC</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	8,3 % (n=1)	91,7 % (n=11)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	0 % (n=0)	100 % (n=14)	53,8 % (n=14)
Summen	3,8 % (n=1)	96,2 % (n=25)	100 % (n=26)

**Tab.35** PDA bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,36$ 

	<i>PDA</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	10,9 % (n=6)	89,1 % (n=49)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	5,4 % (n=2)	94,6 % (n=35)	40,2 % (n=37)
Summen	8,7 % (n=8)	91,3 % (n=84)	100 % (n=92)

**Tab.36** PDA bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,87$ 

	<i>PDA</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	16,7 % (n=2)	83,3 % (n=10)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	14,3 % (n=2)	85,7 % (n=12)	53,8 % (n=14)
Summen	15,4 % (n=4)	84,6 % (n=22)	100 % (n=26)

**Tab.37** Sekundärinfektionen bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,016$ 

	<i>Sek.infektionen</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	20,0 % (n=11)	80,0 % (n=44)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	43,2 % (n=16)	56,8 % (n=21)	40,2 % (n=37)
Summen	29,3 % (n=27)	70,7 % (n=65)	100 % (n=92)

**Tab.38** Sekundärinfektionen bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,09$ 

	<i>Sek.infektionen</i>	<i>o.p.B.</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	33,3 % (n=4)	66,7 % (n=8)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	7,1 % (n=1)	92,9 % (n=13)	53,8 % (n=14)
Summen	19,2 % (n=5)	80,8 % (n=21)	100 % (n=25)

**Tab.39** Postpartale Steroidbehandlung bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,98$

	<i>Postp. Steroid- behandlung</i>	<i>Keine postp. Steroidbehandlung</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	16,4 % (n=9)	83,6 % (n=46)	59,8 % (n=5)
Keine Steroidprophylaxe	61,5 % (n=8)	38,5 % (n=5)	40,2 % (n=37)
Summen	16,3 % (n=15)	83,7 % (n=77)	100 % (n=92)

**Tab.40** Postpartale Steroidbehandlung bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,56$

	<i>Postp. Steroid- behandlung</i>	<i>Keine postp. Steroidbehandlung</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	25,0 % (n=3)	75,0 % (n=9)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	35,7 % (n=5)	64,3 % (n=9)	53,8 % (n=14)
Summen	30,8 % (n=8)	69,2 % (n=18)	100 % (n=26)

**Tab.41** Postpartale Katecholaminbehandlung bei den eutrophen Frühgeborenen,  $p = 0,99$ 

	<i>Postp. Katecholamin- behandlung</i>	<i>Keine postp. Katecholamin- behandlung</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	5,5 % (n=3)	94,5 % (n=52)	59,8 % (n=55)
Keine Steroidprophylaxe	5,4 % (n=2)	94,6 % (n=35)	40,2 % (n=37)
Summen	5,4 % (n=5)	94,6 % (n=87)	100 % (n=92)

**Tab.42** Postpartale Katecholaminbehandlung bei den hypotrophen Frühgeborenen,  $p = 0,21$ 

	<i>Postp. Katecholamin- behandlung</i>	<i>Keine postp. Katecholamin- behandlung</i>	<i>Gesamt</i>
Steroidprophylaxe	25,0 % (n=3)	75,0 % (n=9)	46,2 % (n=12)
Keine Steroidprophylaxe	7,1 % (n=1)	92,9 % (n=13)	53,8 % (n=14)
Summen	15,4 % (n=4)	84,6 % (n=22)	100 % (n=26)

**11. Lebenslauf**Personalien

Name: Grumbrecht  
 Vorname: Christine  
 Geburtsname: Adloff  
 Geburtsdatum: 04.12.1971  
 Geburtsort: Esslingen am Neckar  
 Familienstand: verheiratet  
 Kinder: Philipp, geb. am 09.02.2001  
           Michel, geb. am 20.10.2002  
           Franziska, geb. am 24.05.2004  
  
 Eltern: Dr.med. Klaus Adloff  
           Dr.med. Sabine Adloff geb. Bihl

Schulischer Werdegang

1978 – 1982      Grundschule Hohenkreuz, Esslingen  
 1982 – 1991      Georgii-Gymnasium, Esslingen  
 Juni 1991        Abitur

Ausbildung

1992 - 1993      MTA- Schule am Klinikum der Ruprecht-Karls-  
                     Universität Heidelberg  
 WS 1993/94      Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-  
                     Universität Giessen  
 August 1995     Ärztliche Vorprüfung  
 August 1996     Erstes Staatsexamen  
 April 1999      Zweites Staatsexamen  
 Mai 2000        Ärztliche Prüfung  
 Juli 2001        Beginn der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der  
                     Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität  
                     Giessen, Abteilung Strahlentherapie  
  
 ab März 2002    Elternzeit  
 Februar 2003    Fortführung der AiP –Ausbildung in der Praxis  
                     Dr. Klaus Adloff, Facharzt für innere Krankheiten,  
                     Esslingen a.N.

### 11.1. Erklärung zur Verfassung der Dissertation

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

## **12. Danksagung**

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertationsschrift sowie für die immer freundliche Betreuung danke ich Herrn PD Dr. med. Hermsteiner.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Pabst aus dem Institut für Medizinische Informatik für die statistische Beratung während der Datenauswertung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Reiss, der mich mit Anregungen und Hilfestellungen vor allem in der Schlußphase sehr unterstützte.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Ehemann Dr. med. Stephan Grumbrecht bedanken, der mir bei allen Problemen rund um den PC mit Rat und Tat zur Seite stand.