

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Harms -

**Antenatale Steroidgabe und pulmonales Outcome Frühgeborener**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des doctor medicinae  
der medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Corinna Kochs  
aus Aachen

2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Universitäts-Professor Dr. Erik Harms

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Heike Rabe

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Rabe

## **Zusammenfassung**

Kochs, Corinna

### Antenatale Steroidgabe und pulmonales Outcome Frühgeborener

Die multiple antenatale Steroidgabe zur Akzeleration der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburtlichkeit wurde im Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Münster bis zum Jahr 2000 durchgeführt. In verschiedenen Studien wurden negative Auswirkungen auf das neonatale Outcome nach multiplen Steroidgaben, z.B. Wachstumsretardierung und Zerebral-paresen, beschrieben. Entsprechend der Empfehlungen des „National Institute of Child Health and Human Development“ wurde daher ab 2001 nur noch eine einmalige antenatale Steroidgabe angestrebt. Ausgangspunkt der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Frage, ob diese Umstellung zu einem Anstieg von Häufigkeit und Schweregrad des neonatalen Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen geführt hat. Ferner wurde das Ausmaß der Assoziation zwischen ein- versus mehrmaliger Steroidgabe und dem pulmonalen Outcome untersucht. Hierzu wurden die Daten von 255 Frühgeborenen, die zwischen 23 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen in dem Zeitraum 1999 bis 2003 im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Münster auf die Welt kamen, ausgewertet.

Ein signifikanter Anstieg des Atemnotsyndroms in den Jahren nach der Umstellung (2001-2003) konnte im Vergleich zu den Jahren vor der Umstellung (1999-2000) anhand der erhobenen Daten nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls hat der Vergleich des pulmonalen Outcomes keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich chronischer Lungenkrankheiten und bronchopulmonaler Dysplasien nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe ergeben. Auffallend war jedoch, dass sich bei Frühgeborenen unter 28 vollendeten Schwangerschaftswochen nach mehrmaligen Steroidgaben im Mittelwert ein geringerer Surfactant-Bedarf und kürzere Beatmungszeiten fanden als nach einmaliger Gabe ( $p = 0,055$  und  $0,056$ ). Aus den vorliegenden Daten konnte nach einmaliger Steroidgabe kein signifikanter Nachteil hinsichtlich des pulmonalen Outcomes abgeleitet werden. Bei grenzwertigem Verfehlen des Signifikanzniveaus insbesondere für Frühgeborene unter 28 SSW sind größere multizentrische Studien erforderlich.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2009

---

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung und Zielsetzung</b>	S. 1
<b>1.1. Einleitung</b>	S. 1
<b>1.2. Zielsetzung der Arbeit</b>	S. 5
<b>2. Frühgeborenenmorbidity – Grundlagen</b>	S. 7
<b>2.1. Pulmonale Komplikationen</b>	S. 7
<b>2.2. Weitere neonatale Komplikationen im Überblick</b>	S. 11
<b>3. Kollektivwahl und Methodik</b>	S. 13
<b>3.1. Patientengut und Datenerfassung</b>	S. 13
<b>3.2. Daten und Zielvariablen</b>	S. 13
3.2.1. Kindliche Daten	S. 13
3.2.2. Maternale Daten	S. 16
<b>3.3. Ausschlusskriterien</b>	S. 17
<b>3.4. Gruppeneinteilungen</b>	S. 17
<b>3.5. Steroid-Behandlung im Universitätsklinikum Münster</b>	S. 18
<b>3.6. Statistische Auswertung</b>	S. 18
<b>4. Ergebnisse</b>	S. 20
<b>4.1. Allgemeine kindliche Daten</b>	S. 20
<b>4.2. Antenatale Steroid-Gabe und pulmonales Outcome</b>	S. 22
4.2.1. Vergleich der Zeiträume 1999-2000 und 2001-2003	S. 22
4.2.2. Antenatale Steroid-Gabe und pulmonales Outcome in den Hauptgruppen	S. 23
4.2.3. Antenatale Steroid-Gabe und pulmonales Outcome in den Untergruppen	S. 29
<b>4.3. Antenatale Steroid-Gabe und Frühgeborenen-Morbidity im Kurzzeitverlauf</b>	S. 37
<b>4.4. Allgemeine maternale Daten</b>	S. 38

<b>5. Diskussion</b>	S. 41
<b>5.1. Diskussion des pulmonalen Outcomes</b>	S. 41
<b>5.2. Diskussion der Frühgeborenen-Morbidität im Kurzzeitverlauf</b>	S. 50
<b>5.3. Kritische Wertung</b>	S. 56
<b>6. Zusammenfassung</b>	S. 60
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	S. 62
<b>Lebenslauf</b>	S. 75
<b>Danksagung</b>	S. 76
<b>Anhang</b>	
Tabellenanhang	
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACOG	´American College of Obstetricians and Gynecologists`
AGA	´appropriate-for-gestional-age`
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CLD	´chronic lung disease`, chronische Lungenkrankheit
CPAP	´continuous positive airway pressure`, kontinuierlich positiver Atemwegsdruck
CRF	´cortico-releasing-faktor`
CRP	C-reaktives Protein
CVS	Chorionzottenbiopsie
d	´day(s)`, Tag(e)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia coli
FG	Frühgeborene(s)
GA	Gestationsalter
h	´hour(s)`, Stunde(n)
HELLP-Syndrom	´hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrom`
Ig	Immunglobulin
i.m.	intramuskulär
I/T-Quotient	immature/totale Granulozyten-Quotient
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KH-Aufenthalt	Krankenhaus-Aufenthalt
L/S-Quotient	Lecithin/Sphingomyelin-Quotient
MW	Mittelwert
µl	Mikroliter
n	Anzahl

NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NIH	National Institutes of Health
$n_t$	n total
NS-Blut	Nabelschnur-Blut
NS-pH, art.	arterieller Nabelschnur-pH
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PTX	Pneumothorax
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	´respiratory distress syndrome`,
ref. n.	referiert nach
RNS	Ribonukleinsäure
RPM	Retinopathia praematurorum
SD	Standardabweichung
SGA	´small-for-gestional-age`
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
%	Prozent
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UKM	Universitätsklinikum Münster
vs.	versus
w	´week(s)`, Woche(n)
y	´year(s)`, Jahr(e)

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

### **1.1. Einleitung**

Bei sieben bis zehn Prozent aller Schwangerschaften kommt es zu einer Frühgeburt. Die Prävalenz von Frühgeburten nimmt aktuell zu aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Befruchtung und zunehmendem maternalen Alter bei Geburt [18, 20, 67].

Frühgeborene sind aufgrund ihrer Unreife häufig von einer Reihe typischer, neonataler Erkrankungen betroffen. Hierunter fallen insbesondere Lungenerkrankungen, die oftmals auch Ursache der erhöhten neonatalen Mortalität sind. Häufig stehen sie in Verbindung mit anderen Komplikationen wie Entwicklungsverzögerungen oder Zerebralpareesen [68, 76, 107]. Zu den pulmonalen Komplikationen zählen das akut auftretende Atemnotsyndrom (ANS), das sich in der Regel kurz nach Geburt manifestiert, sowie chronische Lungenveränderungen, die als bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bzw. als chronische Lungenkrankheit ('chronic lung disease', CLD) bezeichnet werden. Weitere neonatale Erkrankungen sind die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sowie die Retinopathia praematurorum (RPM) [3, 26, 33, 104].

Dank der Einführung von Surfactant und antenatalen Kortikosteroiden konnte die Versorgung Frühgeborener deutlich verbessert werden [107, 120]. Eine Vielzahl von Studien und Analysen konnte die Wirksamkeit von antenatal verabreichten Kortikosteroiden zur Lungenreife-Induktion bestätigen [33, 36, 37, 53, 103]. Die Häufigkeit von Atemnotsyndromen, die neonatale Morbidität und Mortalität konnten dadurch gesenkt werden [54, 33, 37, 106]. Neben der Verbesserung der Lungenreife konnte auch eine Reduzierung der Häufigkeit von schweren Hirnblutungen [33, 40] und periventrikulärer Leukomalazie nach antenataler Steroidgabe nachgewiesen werden [33].

### **Wirkungsweise von Kortikosteroiden**

In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass die fetale Lunge frühestens nach 20 Gestationswochen auf Kortikosteroide anspricht [ref. in 59]. Beim normalen Lungenentwicklungsprozeß sind endogene Kortikosteroide beteiligt [20]. Fetale Kortisol-Spiegel steigen parallel mit der strukturellen Lungenreife bei zunehmendem Schwangerschaftsalter [8]. Kortikosteroide nehmen Einfluss auf die Transkription bestimmter Proteine [13, 16]. Durch die Gabe exogener Kortikosteroide wird durch Vermehrung der für die Phospholipid-Synthese notwendigen Enzyme die Surfactant-Produktion gesteigert, der Gehalt an oberflächenaktiven Phosphatidylcholinen in den Alveolae nimmt zu [8]. Desweiteren akzelerieren Steroide die Reifung parenchymaler Strukturen der Lunge, erhöhen die Lungen-Compliance und reduzieren die Gefäß-Permeabilität, was sich klinisch in einer verbesserten Lungenfunktion äußert [8, 9, 20, 35, 61].

### **Geschichtlicher Abriss und aktueller Wissenschaftsstand**

Die Entdeckung der Steroidanwendung zur Förderung der Lungenreife geht einige Jahrzehnte zurück. 1968 wurde die antenatale Verabreichung von Steroiden zur Förderung und Reifung des pulmonalen Surfactant-Systems erstmals bei Schafen beschrieben [74]. Kurz darauf, im Jahre 1972, demonstrierten Liggins and Howie erstmalig die positiven Effekte von Steroiden, die schwangeren Frauen mit dem Risiko einer Frühgeburt gegeben wurden [73]. Bei frühgeborenen Kindern kam es nach antenataler Steroid-Behandlung zu einer signifikanten Reduzierung der ANS-Häufigkeit [73].

Im Jahre 1994 hielten die 'National Institutes of Health (NIH)' eine 'Consensus Conference' ab. Basierend auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse von 15 randomisierten, kontrollierten Studien wurde geschlussfolgert, dass antenatale Kortikosteroide die neonatale Mortalität sowie das ANS- und IVH-Risiko deutlich reduzieren mit nur geringem Risiko für das Kind [88, 21]. Es wurde daher die Anwendung von antenatalen Steroiden bei schwangeren Frauen mit dem Risiko einer Frühgeburt zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen (SSW)

empfohlen [88]. Im Dezember 1994 bekräftigte 'The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)' das Statement der NIH [3, 21].

Die Daten bezüglich einer Wirksamkeit von antenatalen Steroiden über 7 Tage nach Verabreichung hinaus waren zu dem damaligen Zeitpunkt unzureichend und nicht eindeutig [21, 88]. Es lagen keine prospektiv randomisierten Studien zur repetitiven Steroid-Gabe vor. Es wurde daher geraten, mehrfache Steroid-Zyklen bei fortbestehendem Risiko einer Frühgeburt zu erwägen, wenn seit mindestens 7 Tagen keine Steroide mehr verabreicht wurden [21, 88]. Mehrfache Steroid-Zyklen im wöchentlichen Abstand sind danach – sowohl in den Vereinigten Staaten als auch in Europa und Australien [21] – üblich geworden [21, 97].

In den darauf folgenden Jahren konnte trotz einer Vielzahl an Studien und Untersuchungen keine eindeutige Überlegenheit mehrfacher Steroid-Prophylaxen über die einmalige Prophylaxe nachgewiesen werden [17, zit. n. 43, 84]. Die Auswirkungen der repetitiven Steroid-Prophylaxe wurden in der Literatur teilweise sogar kontrovers diskutiert [2, 26].

Immer häufiger ergaben sich sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen Hinweise auf mögliche fetale und maternale Nebenwirkungen, darunter fetale Wachstumsretardierung [12, 19, 58, 63], adrenale Suppression [12, 56, 84], erhöhte Infektionsneigung [113, 115], und insbesondere schlechteres fetales neurologisches Outcome z.B. durch Entwicklung von Zerebralparesen [30, 123]. Nach einmaligem Steroid-Zyklus wurden diese Nebenwirkungen nicht beobachtet, wie eine Meta-Analyse von 18 randomisierten Studien zeigt [26].

Im August 2000 hielten die NIH erneut eine Konferenz ab, um die Ergebnisse der wiederholten antenatalen Steroidgabe bei Schwangeren zur Förderung der Lungenreife bei Frühgeborenen zu diskutieren. Das Fazit dieser Konferenz bestätigte die Empfehlung von 1994, schwangeren Frauen zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen mit dem Risiko einer Frühgeburt eine Steroid-Gabe

zu verabreichen. Aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Ergebnisse sollten wiederholte Steroid-Gaben allerdings nicht routinemäßig durchgeführt werden und für Frauen reserviert bleiben, die in klinische Studien eingeschlossen sind. Der Gebrauch von Kortikosteroiden nach 34 Schwangerschaftswochen wird nicht empfohlen [2, 4].

Veröffentlichungen nach 2000, darunter vereinzelt randomisierte, kontrollierte Studien, konnten auch weiterhin keine eindeutige Klarheit über Nutzen und Nebenwirkungen der repetitiven Steroid-Gabe liefern [21].

Die erste große randomisierte, kontrollierte Studie zur Evaluation der Sicherheit einzelner versus mehrmaliger Steroid-Gaben wurde von Guinn et al. 2001 [118] veröffentlicht. Im Jahre 2006 folgten weitere Studien von Wapner et al. [118] und Crowther et al. [27]. In allen drei Studien zeichnete sich ein positiver Nutzen der mehrmaligen Steroid-Prophylaxe hinsichtlich des pulmonalen Outcomes bei Frühgeborenen ab. Jedoch wurden auch in anderen Studien weiterhin von erhöhten Raten an Zerebralpareesen [117], IVH, Chorioamnionitis [49] sowie von Wachstumsretardierung [118] beobachtet. Das ACOG empfahl daher im März 2008 aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz weiterhin keine wiederholten Steroid-Gaben.

### **Dexamethason versus Betamethason**

Die beiden am häufigsten gebrauchten Steroide zur Förderung der Lungenreife sind Dexamethason und Betamethason [46]. Beide Steroide haben eine fast identische biologische Aktivität und unterscheiden sich auf Molekularebene nur durch die unterschiedliche Position einer Methylgruppe [22]. Betamethason hat eine längere Halbwertszeit aufgrund einer verminderten Clearance und eines größeren Verteilungsvolumens [8]. Im Vergleich zum Betamethason wird Dexamethason eine geringere Wirksamkeit zugeschrieben [14, 69]. Meta-Analysen randomisierter Versuche haben gezeigt, dass beide Steroide die ANS-Häufigkeit senken, lediglich Betamethason jedoch auch die Mortalität senkt [8]. Im 'consensus panel' von 2000 [4] wurden alle verfügbaren Berichte

zur Sicherheit und Wirksamkeit von Betamethason und Dexamethason zusammengetragen. Hierbei stellte sich nicht heraus, dass Betamethason anstelle von Dexamethason bevorzugt angewandt werden sollte. Es wurde die Anwendung von Betamethason 12 mg i.m. im Abstand von 24 h oder Dexamethason 6 mg i. m. im Abstand von 12 h empfohlen [2, 4].

### **1.2. Zielsetzung**

In den Jahren 1999 und 2000 waren im Universitätsklinikum Münster (UKM) repetitive Steroid-Zyklen im wöchentlichen Abstand zur Förderung der Lungenreife bei schwangeren Frauen mit dem Risiko einer Frühgeburt ab einer Schwangerschaftsdauer von 24 Wochen üblich. Das verwendete Steroid war Betamethason in einer Dosierung von entweder 3 x 8 mg im Abstand von jeweils 8 h oder 2 x 12 mg im Abstand von 24 h. Aufgrund der Empfehlung der NIH von August 2000 kam es 2001 und in den darauf folgenden Jahren im UKM zu einer Umstellung. Anstatt wöchentlicher Zyklen wurde zunehmend nur noch ein Steroid-Zyklus durchgeführt, bis sich dann in den Jahren 2002 bzw. 2003 die einmalige Steroidgabe durchgesetzt hat. Kam es in den darauf folgenden Wochen nicht zur Geburt, so wurde maximal ein zweiter Steroid-Zyklus im Abstand von mindestens zwei Wochen zur ersten Verabreichung gegeben.

Ziel der Arbeit ist es, zu überprüfen, ob die Umstellung von multiplen auf singuläre Steroid-Zyklen zu einer Veränderung der ANS-Rate geführt hat, und ob nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe Unterschiede beim pulmonalen Outcome Frühgeborener zwischen 23 und 27 sowie zwischen 28 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen, die in den Jahren 1999-2003 im Universitätsklinikum Münster geboren und behandelt wurden, bestehen. Hierbei wurden die Parameter ANS, BPD, CLD, Anzahl an Surfactant-Gaben und Beatmungsdauer herangezogen.

In einem weiteren Schritt wurde das pulmonale Outcome Frühgeborener bestimmter Untergruppen (Einlinge und Mehrlinge, Mädchen und Jungen, hypo-

und eutrophe Frühgeborene) nach ein versus mehrmaliger Steroidgabe untersucht.

Zusätzlich wurde bei den Frühgeborenen zwischen 23-27 sowie zwischen 28-32 vollendeten SSW die Morbidität anhand der Parameter NEC, IVH, PDA, PVL, RPM und Sepsis nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe beurteilt.

## **2. Frühgeborenenmorbidity - Grundlagen**

### **2.1. Pulmonale Komplikationen**

#### **Atemnotsyndrom**

Das ANS – auch hyalines Membransyndrom oder im Englischen ‘respiratory distress syndrom (RDS)’ genannt – ist eine der häufigsten Frühgeborenen-Komplikationen. Die Inzidenz steigt mit abnehmendem Gestationsalter: Bis zu 60% der Frühgeborenen <30 Gestationswochen entwickeln ein ANS [106].

Hauptursache des ANS ist ein Mangel an pulmonalem, oberflächenaktivem Surfactant. Das Surfactant-System ist für die Alveolar-Stabilität zuständig, indem die Oberflächenspannung an der Luft-Wasser-Grenzschicht der Alveolen vermindert wird. Fehlt pulmonaler Surfactant, führt dies zu einem Alveolarkollaps bei Expiration. Gebildet und in den Alveolarraum sezerniert wird er von Pneumozyten des Typs II. Das Surfactant-Gemisch besteht überwiegend aus Phospholipiden. Des weiteren enthält es Apoproteine, die die Absorption und Ausbreitung der Surfactant-Phospholipide verbessern und denen eine Abwehrfunktionen gegen mikrobielle Erreger zugesprochen werden [106].

Die fetale Lunge sezerniert ab einer Schwangerschaftsdauer von 21 Wochen eine Flüssigkeit, die Surfactant beinhaltet. Eine ausreichende Surfactant-synthese besteht in der Regel von 34 Gestationswochen an [90, 106].

Nach Geburt eines Kindes kommt es zur Kreislaufumstellung. Die Lunge entfaltet sich, was zu einer Dilatation der Lungengefäße und somit zu einer Zunahme der Lungendurchblutung führt. Der Druckabfall im Pulmonalkreislauf und der steigenden Sauerstoff-Partialdruck bewirken eine Kontraktion der Mediamuskulatur des Ductus arteriosus [90, 106].

Liegt ein Surfactant-Mangel vor, bilden sich in den Lungen Frühgeborener unmittelbar nach der Geburt diffuse Atelektasen. Die daraus resultierende alveoläre Minderbelüftung führt zu Hypoxie und Azidose. Die Folgen sind eine pulmonale Minderperfusion, die die Ausbildung intrapulmonaler Shunts und ein rechts-links-Shunt auf Vorhofebene bzw. über den Ductus arteriosus nach sich ziehen. Durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität kommt es zur intraalveolären Akkumulation von Plasmaproteinen und zur Ausbildung hyaliner Membranen, die die Surfactantwirkung inhibieren.

Die typischen Veränderungen des Atemnotsyndroms finden sich bei der röntgenologischen Untersuchung des Thorax. Im Verlauf von mehreren Stadien kommt es zu Verdichtungen des Lungenparenchyms mit Auslöschung der Herz-Thorax-Konturen, was sich im Röntgenbild als „weiße Lunge“ zeigt. Gemäß der Einteilung nach Giedion sind die Stadien durch folgende radiologisch sichtbaren morphologischen Veränderungen charakterisiert [42]:

ANS Grad I: Feingranuläres Lungenmuster

ANS Grad II: I + über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm

ANS Grad III: II + Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen

ANS Grad IV: weitgehend homogene Lungenverschattung („weiße Lunge“)

Komplikationen, die auftreten können, sind Pneumothorax, interstitielles Emphysem, Pneumomediastinum, Pneumoperitoneum und Pneumoperikard [90, 106].

Eine Möglichkeit zur Behandlung des ANS ist die Surfactant-Substitutionstherapie. Zur Verfügung stehen natürliche Präparate aus Rinder- oder Schweinelungen und synthetische Surfactant-Präparate. Die Surfactant-Therapie wurde erstmals 1980 bei menschlichen Frühgeborenen angewandt [zit. n. 51]. Nach Surfactant-Therapie zeigten sich Atemnotsyndrome weniger

stark ausgeprägt, die Beatmungsdauer konnte verkürzt und auch die Mortalität seitdem um ca. 40% gesenkt werden [79, 90].

### **Bronchopulmonale Dysplasie / Chronische Lungenkrankheit**

Neben dem akuten Krankheitsbild des Atemnotsyndroms sind viele Frühgeborene auch von chronischen pathologischen Veränderungen der Lunge betroffen, denen oftmals ein ANS vorausgeht [11, 98]. Am häufigsten betroffen sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. einem Gestationsalter von weniger als 27 SSW [66].

Northway hat 1967 erstmalig das Krankheitsbild der „Bronchopulmonalen Dysplasie“ bei Frühgeborenen beschrieben, bei denen es nach maschineller Beatmung bzw. Sauerstoffgabe wegen eines Atemnotsyndroms zu keiner Besserung der Lungenfunktion kam [122]. Die Kinder verstarben unter der Beatmung oder sie zeigten eine persistierende Atemnotsymptomatik und Sauerstoffabhängigkeit. Das Vollbild der Erkrankung entwickelte sich über mehrere Stadien, die durch Auffälligkeiten im Röntgenbild wie abnorme Densität von Lungengewebe und Emphysem gekennzeichnet sind [89].

Es zeigte sich jedoch, dass die radiologische Veränderungen nicht immer dem klinischen Bild entsprachen [11, 61]. Manche Frühgeborene zeigten trotz milderer radiologischer Veränderungen eine persistierende Atemnotsymptomatik und Sauerstoffabhängigkeit [11, 47]. Aus diesem Grund wurde nach Bancalari die Bronchopulmonale Dysplasie als Sauerstoffabhängigkeit über den 28. Lebensstag hinaus definiert [10].

In den letzten Jahrzehnten ist die Überlebensrate von Frühgeborenen gestiegen, immer mehr extrem kleine Frühgeborene wurden intensivmedizinisch behandelt [11, 50]. Viele Frühgeborene unter 1000 g benötigten im Alter von einem Monat noch Sauerstoff, ohne später den typischen Ablauf einer BPD zu zeigen [10]. Gerade bei diesen Kindern hat sich die Sauerstoffgabe über das errechnete Gestationsalter von 36 Wochen als brauchbares Kriterium

für eine schwere Verlaufsform der Erkrankung erwiesen [102]. Für eine Sauerstoffabhängigkeit über diesen Zeitraum wurde der Terminus chronische Lungenkrankheit (‘chronic lung disease’, CLD) geprägt [102].

Für die Entwicklung einer BPD bzw. CLD wird eine multifaktorielle Genese angenommen [11, 47, 61, 64]. Neben Lungenunreife und Surfactant-Mangel kann Hyperoxie zur Bildung freier Sauerstoffradikale führen und gewebeschädigend sein [47]. Durch Beatmung wirkt ein hoher transmuraler Druck auf die kleinen Atemwege, die dadurch überdehnt und geschädigt werden können, es kommt zu sogenannten Barotraumen [11, 47].

Im Verlauf der Erkrankungen bilden sich unspezifische Entzündungsreaktionen aus [11, 48, 94]. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen wandern ein, die zu einer erhöhten Sekretion proteolytischer Enzyme wie Elastase oder Kollagenase führen [64]. Normalerweise werden diese Enzyme in der Lunge durch Antiproteasen wie Alpha1-Proteinase-Inhibitor inaktiviert. Bei Frühgeborenen ist dieses System noch nicht ausgereift; ein Mangel an Antiproteasen liegt vor. Der somit resultierende Überschuss an freier Elastase führt zu einer Destruktion von Lungengewebe [47].

Die resultierenden pathologischen Befunde sind fehlende Alveolarisierung, Atelektasen, alveoläre Blutungen, Inflammation, sekundäre Septierung sowie Schädigung des Kapillarendothels mit Exsudation von Plasma in das Interstitium und in die Alveolen. Das daraus resultierende interstitielle bzw. alveoläre Ödem kann wiederum zu einer Verschlechterung der pulmonalen Situation und einer Intensivierung der Beatmung führen. Gekennzeichnet sind BPD bzw. CLD durch nebeneinander bestehende emphysematöse Läsionen und fibrotische Gewebeumbauten [47, 105].

## **2.2. Weitere neonatale Komplikationen im Überblick**

Neben pulmonalen Komplikationen sind Frühgeborene aufgrund ihrer Unreife häufig von weiteren Erkrankungen betroffen, die oftmals in Assoziation mit pulmonalen Komplikationen stehen bzw. die die Beatmungssituation verschlechtern können. Sie werden im Folgenden kurz erläutert.

Die Muskulatur des Ductus arteriosus reagiert bei Frühgeborenen schwächer auf postnatalen Kontraktionsreize, was zu einem sogenannten persistierenden Ductus arteriosus führen kann. Neben Veränderungen der Organperfusion können die Folgen ein ausgeprägter links-rechts-Shunt mit pulmonaler Hyperzirkulation, hämorrhagischem Lungenödem und akuter kardialer Insuffizienz sein, was zu einer Verschlechterung der Beatmungssituation führt [11, 47, 90].

Bei der **nekrotisierenden Enterokolitis** handelt es sich um eine akut auftretende, inflammatorische Entwicklung des Dün- und Dickdarms. Zu den wesentlichen pathogenetischen Faktoren zählen noch nicht vollständig ausgereifte intestinale Abwehrmechanismen, ein hoher pH-Wert der Magensäure sowie eine verminderte Darmmotilität. Durch mesenteriale Hypoperfusion oder Ischämie kann es zu Darmnekrosen kommen, was u. a. mit Symptomen wie geblähtes, druckschmerzhaftes Abdomen, Absetzen blutiger Stühle, diffuser Peritonitis und das Fehlen von Darmgeräuschen einher gehen kann [106].

Bei Frühgeborenen sind die Gefäße um die beiden Seitenventrikel im Gehirn (germinale Matrix) häufig noch nicht ausgereift. Bei Ruptur des Ependyms kann die Blutung in die Ventrikel einbrechen. Mögliche Folgen dieser sogenannten **intraventrikulären Hämorrhagie** sind Zerstörung der germinalen Matrix, Infarkt, Behinderung des Liquorabflusses oder der Liquorresorption mit Ausbildung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus [90, 91, 106]. Die IVH ist bei Frühgeborenen eine häufige Ursache für schwere kognitive und motorische neurologische Defizite [75].

Eine hypoxisch-ischämische Schädigung der zerebralen Substanz kann zu Zellnekrosen und **periventrikulärer Leukomalazie** führen. Zwischen den penetrierenden Arterien bestehen beim Frühgeborenen noch wenige Anastomosen, so dass eine Ischämie einer Arterie nicht durch die Blutversorgung einer anderen Arterie kompensiert werden kann. Die Klinik der Kinder mit PVL ist unmittelbar postnatal oft unauffällig. Als Spätfolge einer Schädigung des Tractus corticospinalis beispielsweise kann eine spastische Diplegie resultieren [15, 79].

Die **Retinopathia praematurorum**, auch Frühgeborenen-Retinopathie genannt, ist eine vasoproliferative Erkrankung der Retina. Gefäße wachsen in den Glaskörper ein, es kann zu Ödemen und Blutungen kommen. In ausgeprägten Fällen kommt es zur totalen Netzhautablösung. Folgen sind Strabismus, Myopie, Visusprobleme oder Blindheit [41, 57, 106].

Ab einer Schwangerschaftsdauer von 20 Wochen wird Immunglobulin G von der Mutter über die Plazenta auf den Feten übertragen. Reife Neugeborene werden durch diesen so genannten „Nestschutz“ vor Infektionen geschützt. Aufgrund der kürzeren Schwangerschaftsdauer bei Frühgeborenen ist der Ig G-Spiegel bei Frühgeborenen relativ niedrig. Aufgrund dessen und des noch nicht vollständig ausgereiften Abwehrsystems besteht das erhöhte Risiko einer Sepsis [106]. Hierbei werden zwei Verlaufsformen unterschieden: Die frühe neonatale Sepsis, meist mit fulminanter Verlaufsform, tritt in den ersten 48 Lebensstunden auf. Sie ist Folge einer deszendierenden Infektion in utero, bei der Erreger über die Plazentaschranke auf den Feten übergehen, oder einer aszendierenden Infektion, z.B. nach Blasensprung, wenn vaginale Keime aufsteigen. Eine weitere Infektionsmöglichkeit bietet der Durchtritt des Kindes durch den Geburtskanal [106]. Zu einer späten oder nosokomialen Sepsis kann es vor allem durch eine intensivmedizinische Behandlung kommen, die verschiedene Wege der Kontamination bietet, z.B. durch maschinelle Beatmung oder zentrale Venen-Katheder [106].

### **3. Kollektivwahl und Methodik**

#### **3.1. Patientengut und Datenerfassung**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden die Daten von 255 Frühgeborenen, die zwischen 23 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen in dem Zeitraum 1999 bis 2003 im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Münster (UKM) lebend auf die Welt gekommen sind, ebenso wie die Daten der 200 dazugehörigen Mütter ausgewertet.

Mithilfe der Geburtenbücher wurden die Frauen ausfindig gemacht, die in den Jahren 1999-2003 im Universitätsklinikum eine Frühgeburt hatten. Auf Basis dieser Angaben konnten weitere Daten aus den verfügbaren Akten des Zentralarchivs der Universitätsklinik Münster gewonnen werden.

#### **3.2. Daten und Zielvariablen**

##### **3.2.1. Kindliche Daten**

Aus den archivierten Akten über den ersten stationären Aufenthalt der Frühgeborenen post partum auf der Säuglings- bzw. Kinderintensivstation im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Münster wurden folgende Einzeldaten erhoben:

- Patientename
- Geburtsdatum
- Geburtszeit
- Verlegung und Verlegungsdatum auf die Kinderintensiv- oder auf die Säuglingsstation
- Tod, Todesursache, Todesdatum

- Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, Anzahl der Mehrlinge
- Geschlecht
- Geburtsgewicht
- Hypotrophe, eutrophe oder hypertrophe Entwicklung gemäß den „Perzentilenkurven für Körpermaße bei Geburt von Voigt, Schneider und Jähmig“ [115, 116]. Demnach werden Frühgeborene als hypotroph bezeichnet werden, wenn ihr Gewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt. Als eutroph gilt ein Gewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile, als hypertroph werden Frühgeborene mit einem Gewicht oberhalb der 90. Perzentile bezeichnet.
- Apgar-Werte
- Arterieller Nabelschnur-pH (NS-pH)
- Entlassungsdatum aus der stationären Behandlung
- Dauer des Intensiv- bzw. des Krankenhausaufenthaltes insgesamt

#### **Parameter zum pulmonalen Outcome**

- Zeitpunkt der initialen Intubation, d.h. innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Unter initiale Beatmung fällt nicht die Beatmung aufgrund von Komplikationen wie Sepsis oder Operationen.
- Zeitpunkt der Extubation
- Dauer der initialen Beatmung
- Dauer der CPAP-Atemhilfe
- Auftreten eines Pneumothorax
- Dauer der Sauerstoffgabe
- Erhöhter Sauerstoffbedarf über 28 Tage (BPD) oder über 36 Wochen postmenstruellen Alters (CLD)
- Röntgenologischer Nachweis und Stadium eines ANS. Als „höhergradiges ANS“ wurde definiert: initiale Intubation, d.h. Intubation innerhalb der ersten 48 Lebensstunden post partum plus Surfactant-Gabe, entsprechend radiologischer Veränderungen II°, III° oder IV°. Im Folgenden wird der Begriff „ANS“ synonym verwendet für „höhergradiges ANS“.

- Zeitpunkt und Anzahl der Surfactant-Gaben

#### **Parameter zur Frühgeborenen-Morbidität**

- Auftreten eines sonographisch nachgewiesenen hämodynamisch relevanten PDA
- Auftreten einer sonographisch diagnostizierten IVH
- Auftreten einer sonographisch diagnostizierten PVL
- Auftreten einer NEC, die mit Antibiotikagabe und Nahrungskarenz >24 Stunden (h) einherging. Hierbei beruhte die Diagnose auf der klinischen Beobachtung von Symptomen durch das Pflege-Personal wie geblähtes Abdomen, Absetzen von blutigem Stuhl, Nahrungsunverträglichkeit (Magenrest) bzw. der sonographischen Untersuchung
- Mithilfe der Funduskopie diagnostizierte RPM
- Auftreten einer frühen (<48 Lebensstunden) oder späten (>48 Lebensstunden) neonatalen Sepsis. Das Vorliegen einer Sepsis galt als gesichert bei positiver Blutkultur, erhöhtem C-reaktiven-Protein (CRP)-Wert >1mg/dl oder einer Linksverschiebung bei I/T (immature/totale Granulozyten) -Quotient >0,22 sowie der klinischen Diagnose durch den Neonatologen.

Bei den Untersuchungen der RPM- und PVL-Häufigkeiten wurden die Frühgeborenen aus dem Kollektiv ausgeschlossen, welche vor einer endgültig möglichen Diagnosestellung verstarben, d.h. bei der RPM vor 32 Wochen postmenstruellen Alters, da die Untersuchungen des Augenfundus auf Frühgeborenen-Retinopathie in der Regel erst ab 32 Wochen post menstruationem durchgeführt werden, und bei der PVL vor den ersten vier Lebenswochen, da sich eine Schädigung des Marklagers (PVL) im Ultraschall entweder unmittelbar postnatal oder aber erst Wochen nach der Geburt nachweisen lässt [90, 92]. Bei allen Berechnungen zur Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. zur gesamten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sind die Kinder, die verstorben sind, ausgenommen.

### **3.2.2. Maternale Daten**

Aus den Akten der Frauenklinik der Universitätsklinik Münster wurden festgehalten:

- Vorbestehender Diabetes mellitus
- Vorbestehender Hypertonus
- Berechneter Geburtstermin anhand letzter Periode sowie sonographisch korrigierter Geburtstermin
- Schwangerschaftswoche (+Tage) bei Geburt
- Vorzeitiger Blasensprung
- Anlage einer Cerclage bei Zervixinsuffizienz
- Gestationsdiabetes
- Pfropfgestose
- Prä- bzw. Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
- Infektionsparameter wie maximaler CRP-Wert, Temperaturanstieg über 38°C, Leukozytenanstieg >15.000/µl, Keimnachweis und systemische Antibiose.
- Tokolysebehandlung mit Fenoterol
- Sectio oder vaginale Entbindung

Bezüglich der Verabreichung von **antenatalen Steroiden** wurde protokolliert:

- Daten der antenatalen Steroid-Gaben
- Anzahl der Steroid-Zyklen
- Abstand zwischen letzter Steroidgabe und Geburt
- Abgeschlossener oder nicht abgeschlossener letzter Zyklus

### **3.3. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Frühgeborene, die unmittelbar postnatal verstorben sind oder schwerwiegende, lebensbeeinträchtigende Fehlbildungen wie Hydrops aufwiesen und nur eine palliative Therapie erhalten haben.

### **3.4. Gruppeneinteilungen**

#### **Hauptgruppen**

Alle Frühgeborenen wurden nach Gestationsalter in zwei Hauptgruppen unterteilt: **<28 SSW** und **<32 SSW**.

Alle Frühgeborenen von 23+0 bis 27+6 Schwangerschaftswochen (+Tage) bilden die Gruppe **<28 SSW**, alle Frühgeborenen aus 28+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen bilden die Gruppe **<32 SSW**.

#### **Untergruppen**

In einem weiteren Schritt wurden die Frühgeborenen in Untergruppen unterteilt. Auf eine Unterteilung nach Gestationsalter, wie oben beschrieben, wurde hierbei verzichtet, um die Gruppen für die statistische Auswertung möglichst groß zu halten:

- **Einlinge und Mehrlinge**
- **weibliche und männliche Frühgeborene**
- **hypotrophe und eutrophe Frühgeborene**
- Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht **<1000 g, 1000-1499 g** und **>1500 g**

### **3.5. Steroid-Behandlung im Universitätsklinikum Münster**

Im UKM haben schwangere Frauen mit erhöhtem Risiko einer Frühgeburt ab 24 Schwangerschaftswochen in dem Zeitraum 1999-2003 entweder 3x8 mg Betamethason im Abstand von 8 h oder 2x12 mg Betamethason im Abstand von 24 h erhalten. Konnten alle drei Betamethason-Gaben à 8 mg bzw. alle beiden Gaben à 12 mg verabreicht werden bevor es zur Geburt kam, so wird dies als ein **kompletter Zyklus** bezeichnet. Konnten nur ein oder zwei Gaben à 8 mg Betamethason bzw. nur eine Gabe à 12 mg verabreicht werden, so ist von einem **inkompletten Zyklus** die Rede. Im Folgenden wird „Prophylaxe“ auch als Synonym für „Zyklus“ verwendet.

Innerhalb der oben aufgeführten Haupt- und Untergruppen wurden die Frühgeborenen aufgeteilt nach Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen. Es kam zu einer Aufteilung nach:

- **keine Steroide**
- **ein inkompletter Steroid-Zyklus**
- **ein kompletter Steroid-Zyklus**
- **> als ein kompletter Steroid-Zyklus**

Unter den letzten Punkt fallen sowohl die Kinder, die einen kompletten plus einen inkompletten Zyklus, also anderthalb Zyklen, erhalten haben, als auch die Kinder, die antenatal mehrmals im wöchentlichen Abstand Steroide bekommen haben.

### **3.6. Statistische Auswertung**

Die Daten von jedem Patienten wurden in eine einheitliche Tabelle eingegeben, die mit Hilfe des Programms SPSS (Version 13.0.1.) erstellt wurde. Die Textverarbeitung erfolgte mit Word 2003. Die Software Microsoft Excel 2003 wurde für die Erstellung von Tabellen und Grafiken genutzt. Nach Beratung im

Institut für Medizinische Biomathematik und Informatik der Universität Münster in Westfalen wurde die statistische Auswertung durchgeführt.

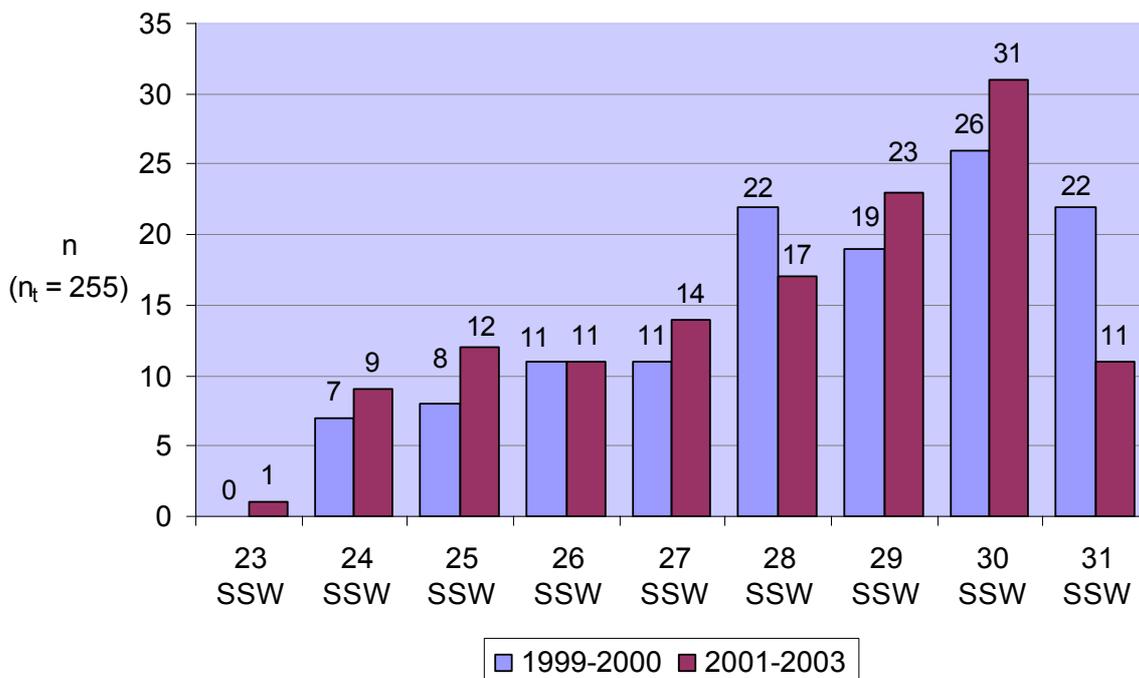
Für die statistische Auswertung der Daten wurden in dieser Arbeit die Mittel der deskriptiven Statistik in Form von Tabellen und Grafiken genutzt, für die analytische Statistik fanden der Chi<sup>2</sup>-Test und Fisher exact-Test Anwendung. Kontinuierliche Variablen wurden mithilfe des Student's t-Test verglichen. **Statistische Signifikanz** gilt ab einem  $p \leq 0,05$ , **statistische Hochsignifikanz** ab einem  $p \leq 0,01$ .

## 4. Ergebnisse

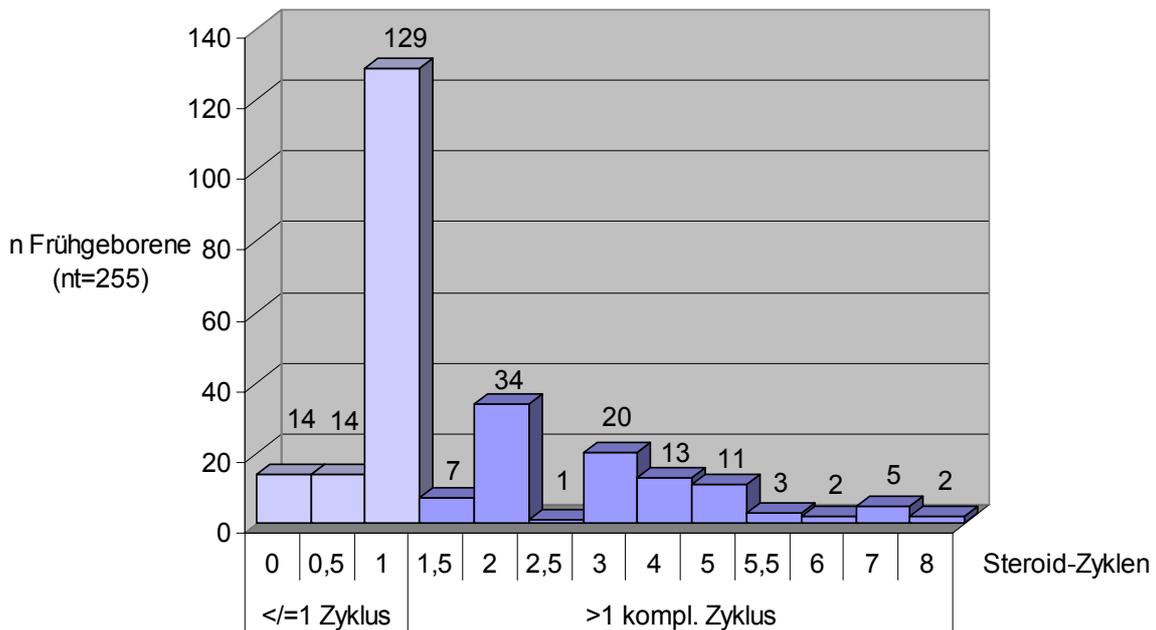
### 4.1. Allgemeine kindliche Daten

Aufgenommen und ausgewertet wurden die Daten von 255 Frühgeborenen zwischen 23+0 und 31+6 SSW (+Tage). Nachfolgende Tabelle stellt das Gestationsalter der Frühgeborenen dieser Analyse aus den Zeiträumen 1999-2000 und 2001-2003 dar.

**Abb. 1** Gestationsalter der Frühgeborenen der Zeiträume 1999-2000 und 2001-2003



Das errechnete Gestationsalter eines Kindes aus dem Jahre 2003 betrug 23+0 SSW, jedoch imponierte das Kind bei Geburt klinisch deutlich reifer.

**Abb. 2** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen

Die Anzahl der Kinder, die antenatal kein Betamethason (0 Zyklen) bzw. einen inkompletten Zyklus (0,5 Zyklen) bekommen haben, beläuft sich auf jeweils  $n=14$ . Durch weitere Gruppeneinteilungen wird diese Zahl zunehmend kleiner. Daher werden die Ergebnisse dieser beiden Gruppen im weiteren Verlauf zwar beschrieben, gehen aber aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße nicht in die analytische statistische Auswertung ein.

199 der 255 Fröhgeborenen (78%) wurden per Sectio entbunden. In der Gruppe  $<28$  SSW waren es 67%, in der Gruppe  $<32$  SSW 84%. Von allen 255 Fröhgeborenen sind 23 (9,1 %) im Laufe ihres ersten stationären Aufenthaltes verstorben. Haupttodesursachen waren schwere Hirnblutungen, Infektionen, Kreislaufversagen und/oder pulmonale Insuffizienz trotz Intensivmaßnahmen. Das Gestationsalter der verstorbenen Fröhgeborenen lag im Mittelwert bei  $25+4$  SSW (Standardabweichung (SD) = 10 d), die Überlebensdauer bei 14 Tagen bei einer Standardabweichung von ebenfalls 14 Tagen. Bis auf ein Kind, das mit 30 SSW auf die Welt kam, hatten die verstorbenen Fröhgeborenen ein Gestationsalter von weniger als 28 SSW bei Geburt.

## 4.2. Antenatale Steroidgabe und pulmonales Outcome

### 4.2.1. Vergleich der Zeiträume 1999-2000 und 2001-2003

**Tab. 1** Kollektivzusammensetzung in den Jahren vor und während bzw. nach der Umstellung der Steroid-Verabreichung

	<b>1999, 2000</b>		<b>2001, 2002, 2003</b>		p
	n (n <sub>t</sub> =126)	%	n (n <sub>t</sub> =129)	%	
Hypotrophe FG	29	23	34	26,4	0,536
Mehrlinge	57	45,2	57	44,2	0,866
Weibliche FG	51	40,5	75	58,1	0,050
	MW	SD	MW	SD	p
Gestationsalter (w)	28,8	2,14	28,51	2,15	0,274
Geburtsgewicht (g)	1112	360	1050	365	0,170

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, n<sub>t</sub> = Anzahl total

In Tabelle 1 zum Frühgeborenen-Kollektiv fällt als einziger signifikanter Unterschied die Geschlechter-Verteilung auf: In den Jahren 2001-2003 gab es mehr Mädchen als in den Jahren 1999-2000.

Tabelle 2 dient der Überprüfung ob und wie weit es zu einem Anstieg der ANS-Häufigkeit in den Jahren nach Umstellung der antenatalen Steroidgabe kam.

**Tab. 2** Antenatale Steroidgabe und ANS-Häufigkeit in den Jahren vor und während bzw. nach Umstellung der Steroid-Verabreichung

	<b>1999, 2000</b>		<b>2001, 2002, 2003</b>		p
	MW (n <sub>t</sub> =126)	SD	MW (n <sub>t</sub> =129)	SD	
Steroid-Zyklen	2,46	1,84	1,19	0,85	0,000
Intervall letzter Zyklus – Geburt	n (n <sub>t</sub> =117)	%	n (n <sub>t</sub> =110)	%	p
< / = 7Tage	113	96,6	76	69,1	0,000
>7 Tage	4	3,4	34	30,9	
Häufigkeit ANS	n (n <sub>t</sub> =126)	%	n (n <sub>t</sub> =129)	%	p
ANS	35	27,8	44	34,1	0,274

Die unterste Zeile der Tabelle zeigt, dass es in den Jahren nach der Steroid-Umstellung (2001-2003) zu keinem signifikanten **ANS-Anstieg** kam.

Desweiteren zeigt die Tabelle, dass in den Jahren 2001-2003 antenatal weniger Steroid-Zyklen durchgeführt wurden und dass mehr Frühgeborene erst nach einem Intervall von über 7 Tage nach letzter Steroid-Verabreichung entbunden wurden. Beide Unterschiede sind hochsignifikant (jeweils  $p = 0,000$ ).

#### **4.2.2. Antenatale Steroidgabe und pulmonales Outcome in den Hauptgruppen**

**Tab. 3** Kollektivzusammensetzung in den Hauptgruppen

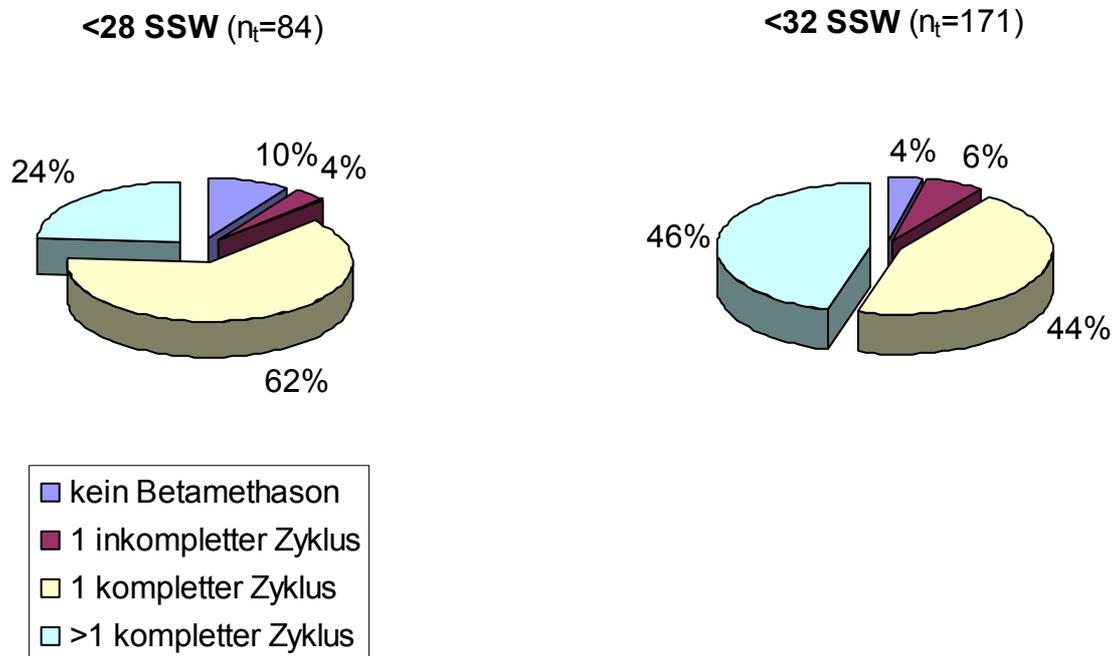
	<28 SSW		<32 SSW		p	Gesamt 23-32 SSW	
	n (n <sub>t</sub> =84)	%	n (n <sub>t</sub> =171)	%		n (n <sub>t</sub> =255)	%
<b>Einlinge</b>	52	61,9	89	52,1	0,137	141	55,3
<b>Mehrlinge</b>	32	38,1	82	47,9		114	44,7
<b>weiblich</b>	47	56,0	79	46,2	0,143	126	49,4
<b>männlich</b>	37	44,0	92	53,8		129	50,6
<b>hypotroph</b>	20	23,8	43	25,1	0,816	63	24,7
<b>eutroph</b>	64	76,2	128	74,9		192	75,3

Tabelle 3 zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kollektivzusammensetzung zwischen den beiden Hauptgruppen.

Unter den Mehrlingskindern befanden sich im Gesamtkollektiv der 255 Frühgeborenen 82 Zwillingenkinder, 28 Drillings- und vier Vierlingskinder.

**Tab. 4** Gewichtsverteilung in den Hauptgruppen

	<28 SSW		<32 SSW		Gesamt 23-32 SSW	
	n (n <sub>t</sub> =84)	%	n (n <sub>t</sub> =171)	%	n (n <sub>t</sub> =255)	%
<= 999 g	73	86,9	43	25,1	116	45,5
1000-1499 g	11	13,1	91	53,2	102	40,0
>=1500 g	0	0	37	21,6	37	14,5

**Abb.3** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen in den Hauptgruppen

In der Gruppe <28 SSW wurden maximal 5 komplette Zyklen Betamethason durchgeführt. In der Gruppe <32 SSW waren es maximal 8 komplette Zyklen.

**Atemnotsyndrom und postpartale Beatmungssituation****Tab. 5** ANS und postpartale Beatmungssituation in der Gruppe **<28 SSW** nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

	1x Steroide		>1x Steroide		p
	n (n <sub>t</sub> =53)	%	n (n <sub>t</sub> =20)	%	
<b>Initiale Intub.+Surfactant</b>	<b>31</b>	<b>58,5</b>	<b>10</b>	<b>50,0</b>	<b>0,514</b>
Initiale Intubation	6	11,3	4	20,0	
CPAP	16	30,2	6	30,0	
keine Beatmung / Atemhilfe	0	0	0	0	

**Tab. 6** ANS und postpartale Beatmungssituation in der Gruppe **<32 SSW** nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

	1x Steroide		>1x Steroide		p
	n (n <sub>t</sub> =76)	%	n (n <sub>t</sub> =78)	%	
<b>Initiale Intub.+Surfactant</b>	<b>11</b>	<b>14,5</b>	<b>17</b>	<b>21,8</b>	<b>0,239</b>
Initiale Intubation	12	15,8	9	11,5	
CPAP	40	52,6	35	44,9	
keine Beatmung / Atemhilfe	13	17,1	17	21,8	

Sowohl in der Gruppe <28 SSW als auch in der Gruppe <32 SSW waren ANS nach einmaliger Steroid-Prophylaxe nicht signifikant häufiger als nach mehrmaliger.

Nicht dargestellt in der Tabelle sind die Frühgeborenen, die keine Steroide oder nur einen inkompletten Zyklus bekommen haben: In der Gruppe <28 SSW haben acht Kinder kein Betamethason antenatal erhalten, wovon sechs ein ANS hatten, ein Kind intubiert werden musste und ein Kind eine CPAP-Atemhilfe erhielt. Drei Frühgeborene, die einen inkompletten Zyklus an Betamethason erhalten haben, wurden postpartal intubiert, davon hatte ein Kind ein ANS.

Bei den Frühgeborenen der Gruppe <32 SSW haben sechs antenatal kein Betamethason erhalten. Eins davon hatte ein höhergradiges ANS, vier brauchten CPAP und eins benötigte weder Beatmung noch CPAP. Von den 11

Frühgeborenen, die einen inkompletten Zyklus Betamethason erhalten haben, hatten zwei ein ANS, eins musste nur intubiert werden, fünf bekamen CPAP und drei atmeten spontan ohne Atemhilfe.

### Beatmungsdauer

Nachfolgende Tabelle stellt die Dauer der initialen Beatmung nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe dar. In den Berechnungen sind auch die Frühgeborenen berücksichtigt worden, die im Laufe des stationären Aufenthaltes verstorben sind.

**Tab. 7** Beatmungsdauer in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

	1x Steroide			>1x Steroide			p
	nt	MW	SD	nt	MW	SD	
<b>&lt;28 SSW</b>							
Beatmungsdauer (Tagen)	53	14,2	19,2	20	5,6	7	0,056
<b>&lt;32 SSW</b>							
Beatmungsdauer (Tagen)	76	1,1	2,5	78	1,4	2,8	0,577

In keiner der Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der initialen Beatmungsdauer nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe.

Die Frühgeborenen der Gruppe <28 SSW wurden zwischen 0 und 81 Tagen beatmet. In der Gruppe <32 SSW dauerte die Beatmung zwischen 0 und 15 Tagen.

Acht Kinder aus <28 SSW haben antenatal keine Steroide erhalten. Der Mittelwert der Beatmungsdauer lag bei 8,00 Tagen mit einer Standardabweichung von 7,3 Tagen. Die drei Frühgeborenen, die einen inkompletten Zyklus bekommen haben, wurden nach initialer Intubation im Mittelwert nach 7,7 Tagen wieder extubiert. Die Standardabweichung liegt hierbei bei 9,8 Tagen.

In der Gruppe <32 SSW haben sechs Kinder antenatal keine Steroide erhalten. Der Beatmungsdauer-Mittelwert liegt hier bei 0,5 Tagen mit einer SD von 1,2 Tagen. Die übrigen elf Kinder mit inkompletter antenataler Steroid-Prophylaxe hatten im Mittelwert eine Beatmungsdauer von 2,5 Tagen (SD = 4,8 d).

### Surfactant

**Tab. 8** Surfactant-Gaben in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe

Steroide	<28 SSW					<32 SSW				
	1x (n <sub>t</sub> =53)		>1x(n <sub>t</sub> =20)		p	1x (n <sub>t</sub> =76)		>1x(n <sub>t</sub> =78)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
<b>Surfactant</b>	1,51	1,51	0,22	0,28	<b>0,055</b>	0,22	0,62	0,28	0,58	<b>0,548</b>

### Bronchopulmonale Dysplasie und Chronische Lungenkrankheit

Die Definition für bronchopulmonale Dysplasie nach Bancalari [10] lautet: Sauerstoffgabe über den 28. Lebenstag hinaus. 20 Frühgeborene sind vor ihrem 28. Lebenstag verstorben, so dass nicht beurteilt werden kann, ob sich eine BPD entwickelt hätte. Sie gehen deshalb nicht in die Wertung ein, übrig bleiben die Daten von 235 Kindern.

Ähnlich ist es bei der chronischen Lungenkrankheit. Definitionsgemäß liegt eine CLD bei einem Sauerstoffbedarf über das errechnete Alter von 36 Gestationswochen vor [102]. Keines der 23 verstorbenen Frühgeborenen hat dieses errechnete Alter erreicht. Deswegen sind sie in den kommenden Berechnungen ausgeschlossen worden, es bleiben die Daten von 232 Kindern.

**Tab. 9** BPD- und CLD-Häufigkeiten in der Gruppe <28 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

	<28 SSW						
	1x Steroide			>1x Steroide			p
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>BPD</b>	31	40	77,5	16	18	88,9	0,306
<b>CLD</b>	16	37	43,2	7	18	38,9	0,759

**Tab. 10** BPD- und CLD-Häufigkeiten in der Gruppe <32 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

	<32 SSW						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>BPD</b>	15	76	19,7	20	78	25,6	0,382
<b>CLD</b>	9	76	11,8	10	78	12,8	0,854

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BPD- und CLD-Häufigkeiten nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe innerhalb der beiden Hauptgruppen.

Alle fünf Kinder aus <28 SSW, die antenatal kein Betamethason erhalten haben, hatten eine BPD, bei zwei Frühgeborenen ging diese in eine CLD über. Eins der beiden Frühgeborenen, die einen inkompletten Steroid-Zyklus hatten, zeigte eine BPD, aus der sich ebenfalls eine CLD entwickelt hat.

In der Gruppe <32 SSW hatten zwei der sechs Frühgeborenen ohne und zwei der zehn Frühgeborenen mit inkompletter Steroid-Prophylaxe eine BPD und jeweils ein Kind eine CLD.

#### **Gestationsalter-Mittelwerte in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe**

**Tab. 11** Gestationsalter im MW <28 SSW nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe

<28 SSW	MW (d)	SD (d)	p
<b>1x Steroide</b>	181,2	8,2	0,02
<b>&gt;1x Steroide</b>	186,2	6,7	

**Tab. 12** Gestationsalter im MW <32 SSW nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe

<32 SSW	MW (d)	SD (d)	p
1x Steroide	210,5	7,3	0,19
>1x Steroide	208,5	8,2	

Während in der Gruppe <32 SSW kein signifikanter Unterschied besteht, fällt auf, dass die Kinder <28 SSW, die nur eine Steroid-Prophylaxe erhalten haben, signifikant jünger waren als die Kinder, die mehrmals Steroide bekommen haben.

#### **4.2.3. Antenatale Steroid-Gabe und Pulmonales Outcome in den Untergruppen**

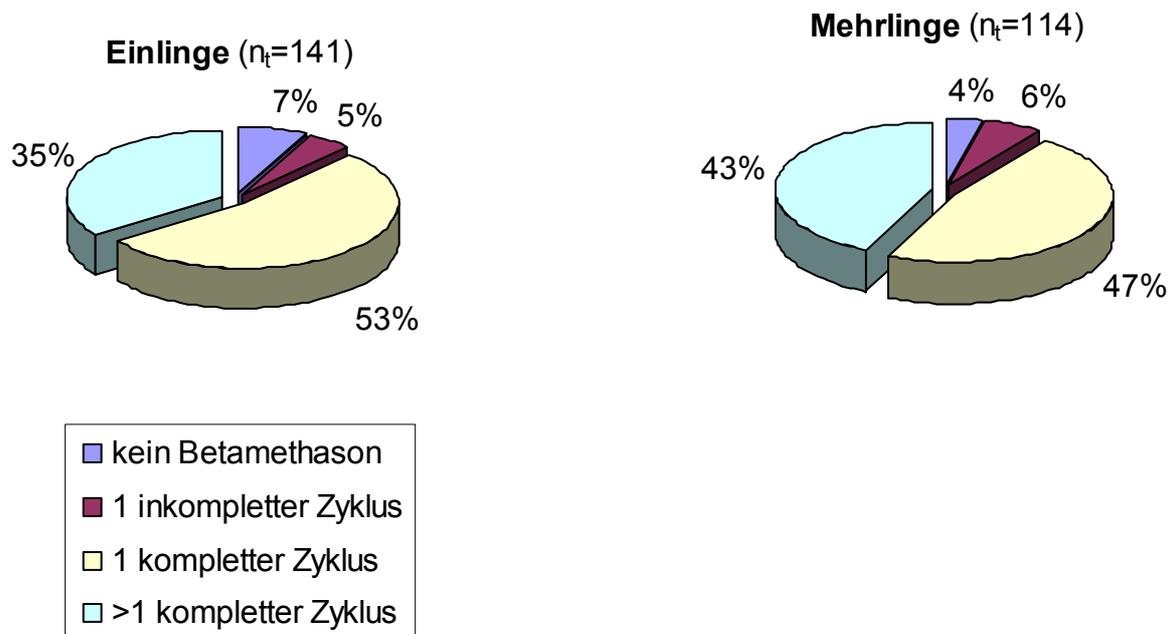
Die Hauptgruppen-Unterteilung der Frühgeborenen bezieht sich auf das Gestationsalter. In den Untergruppen wird diese Unterteilung in <28 und <32 SSW nicht mehr vorgenommen, um die miteinander zu vergleichenden Gruppen möglichst groß zu halten und um somit ein genaueres Ergebnis zu erhalten. Vergleiche der Gestationsalter-Mittelwerte zwischen Ein- und Mehrlingen, weiblichen und männlichen sowie hypo- und eutrophen Frühgeborenen haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters bestehen, wie in den folgenden Abschnitten noch einmal dargestellt ist.

Wie auch in den Hauptgruppen wurden in den Untergruppen die Frühgeborenen, die ihren 28. Lebenstag bzw. das errechnete Alter von 36 Gestationswochen nicht erlebt haben, von den Berechnungen zur BPD bzw. CLD ausgeschlossen.

### Einlinge und Mehrlinge

Die Einlinge sind im Mittelwert mit 28+5 SSW auf die Welt gekommen (SD=2+1 w), die Mehrlinge mit 28+4 (SD=2+6) SSW. Das ergibt  $p = 0,881$ .

**Abb. 4** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei Ein- und Mehrlingen



**Tab. 13** Pulmonales Outcome der Einlinge nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe

	Einlinge						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	22	75	29,3	10	49	20,0	0,267
<b>BPD</b>	30	69	43,5	17	48	35,4	
<b>CLD</b>	16	67	23,9	7	48	14,6	

**Tab. 14** Pulmonales Outcome der Mehrlinge nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe

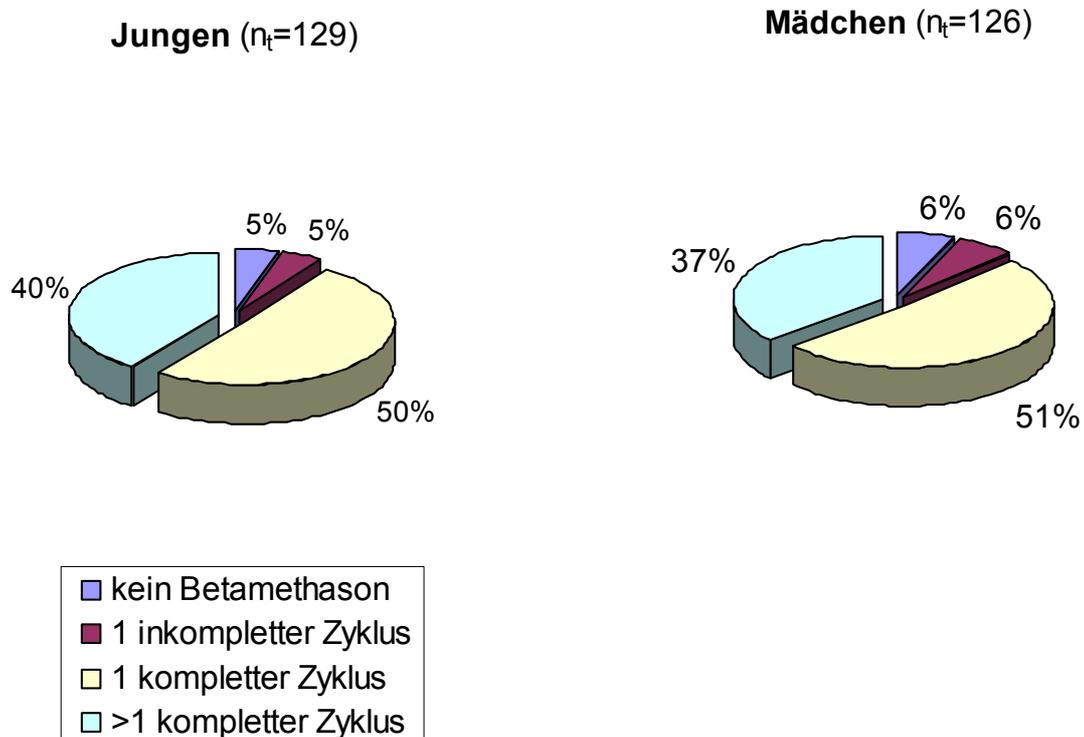
	Mehrlinge						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	20	54	37,0	17	49	34,7	0,804
<b>BPD</b>	16	47	34,0	19	48	39,6	0,576
<b>CLD</b>	9	46	19,6	10	48	20,8	0,878

Nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe finden sich weder bei den Ein- noch bei den Mehrlingen signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten von ANS, BPD oder CLD.

### Männliche und weibliche Frühgeborene

Die Jungen sind im Mittelwert mit einem Gestationsalter von 28+6 (SD=2+1) SSW auf die Welt gekommen, die Mädchen mit 28+3 (SD=2+1) SSW. Das ergibt  $p = 0,106$ . Es besteht somit kein signifikanter Unterschied.

**Abb. 5** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei Jungen und Mädchen



**Tab. 15** Pulmonales Outcome der Jungen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

	<b>Jungen</b>						<b>p</b>
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	19	65	29,2	14	52	26,9	0,783
<b>BPD</b>	20	59	33,9	19	51	37,3	0,714
<b>CLD</b>	14	59	23,7	10	51	19,6	0,602

**Tab. 16** Pulmonales Outcome der Mädchen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

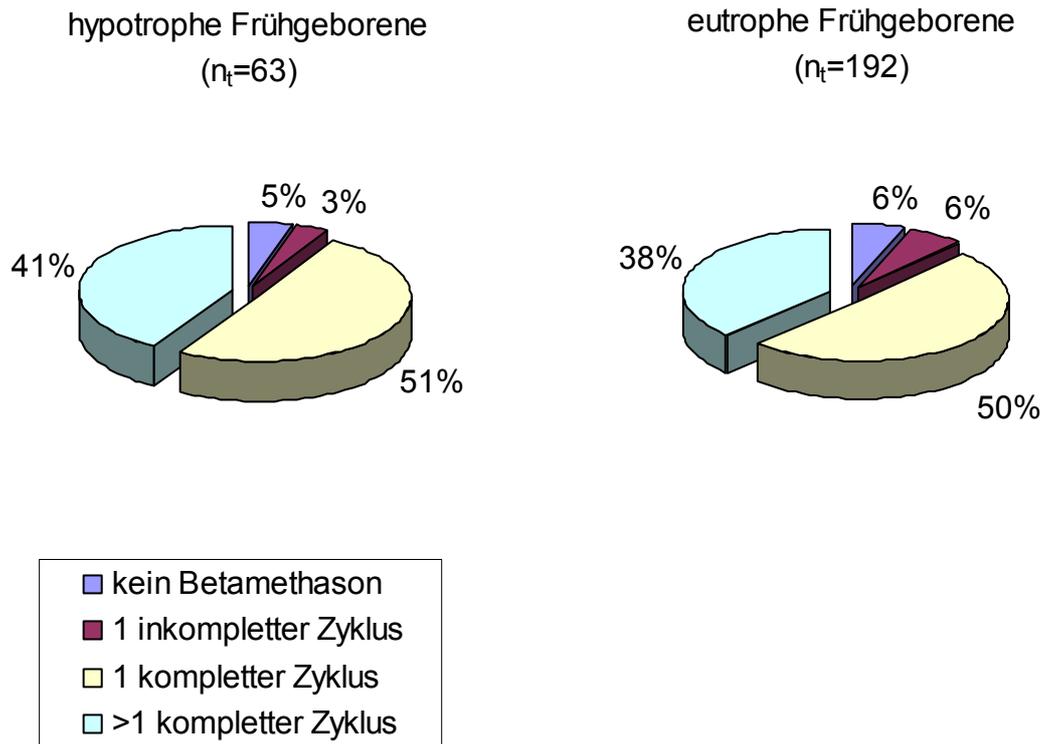
	<b>Mädchen</b>						<b>p</b>
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	23	64	35,9	13	46	28,3	0,397
<b>BPD</b>	23	54	42,6	17	45	37,8	0,627
<b>CLD</b>	11	54	20,4	7	45	15,6	0,536

Die Tabellen stellen keine Besonderheiten bei den Vergleichen zum pulmonalen Outcome nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe heraus. Alle bestehenden Unterschiede sind nicht signifikant.

### Hypotrophe und eutrophe Frühgeborene

Der Gestationsalter-Mittelwert beträgt in der eutrophen Gruppe 28+4 (SD=2+1) SSW und in der hypotrophen Gruppe 28+5 (SD=1+6) ( $p = 0,838$ ).

**Abb. 6** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei hypo- und eutrophen Frühgeborenen



**Tab. 17** Pulmonales Outcome hypotropher Frühgeborener nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroide-Prophylaxe

	hypotroph						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	13	32	40,6	6	26	23,1	0,157
<b>BPD</b>	13	26	50,0	12	25	48,0	0,886
<b>CLD</b>	9	25	36,0	4	25	16,0	0,107

**Tab. 18** Pulmonales Outcome eutropher Frühgeborener nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

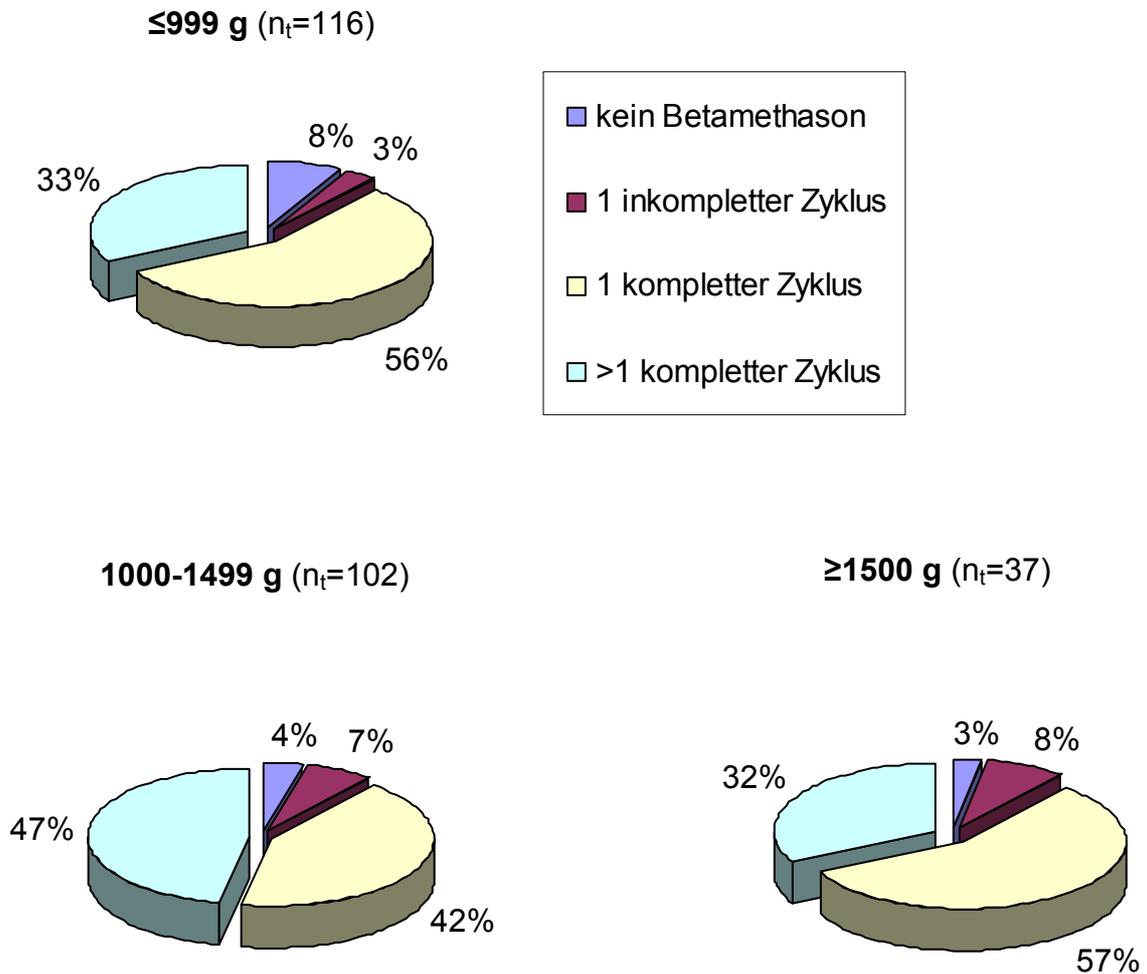
	eutroph						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	29	97	29,9	21	72	29,2	0,918
<b>BPD</b>	33	90	36,7	24	71	33,8	0,706
<b>CLD</b>	16	88	18,2	13	71	18,3	0,983

Sowohl in der hypotrophen als auch in der eutrophen Gruppe finden sich nach einmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ANS, BPD und CLD als nach mehrmaliger.

### **Frühgeborene unterschiedlicher Geburtsgewichtgruppen**

Das Gestationsalter in den unterschiedlichen Geburtsgewichtgruppen ist sehr unterschiedlich. Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 999$  g kamen im Mittelwert nach 27+1 (SD=2+0) SSW auf die Welt, die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000-1499 g nach 29+4 (SD=1+3) SSW und die Frühgeborenen  $\geq 1500$  g eine von 30+5 (SD=0+6) SSW.

Teilt man die Kinder nach Gewicht in drei Gruppen auf, ergeben sich drei ungleich große Gruppen mit respektiv 116, 102 und 37 Kinder.

**Abb. 7** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen in den Geburtsgewichtgruppen**Tab. 19** Pulmonales Outcome Frühgeborener ≤999 g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

	≤999 g						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	33	65	50,8	12	38	31,6	0,058
<b>BPD</b>	37	52	71,2	24	36	66,7	0,654
<b>CLD</b>	21	49	42,9	9	36	25,0	0,089

**Tab. 20** Pulmonales Outcome Frühgeborener zwischen 1000-1499 g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

	<b>1000-1499 g</b>				p
	1x Steroide		>1x Steroide		
	n (n <sub>t</sub> =43)	%	n (n <sub>t</sub> =48)	%	
<b>ANS</b>	7	16,3	13	27,1	0,214
<b>BPD</b>	8	18,6	12	25,0	0,462
<b>CLD</b>	3	7,0	8	16,7	0,157

**Tab. 21** Pulmonales Outcome Frühgeborener  $\geq 1500$  g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe

	<b><math>\geq 1500</math> g</b>						p
	1x Steroide			>1x Steroide			
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
<b>ANS</b>	2	19	9,5	2	12	16,7	0,545
<b>BPD</b>	1	21	4,8	0	12	0	0,443
<b>CLD</b>	1	21	4,8	0	12	0	0,443

Die Kinder  $\leq 999$ g präsentierten nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe seltener pulmonale Komplikationen als nach einmaliger Prophylaxe. Wie auch in den Gruppen 1000-1499 g und  $\geq 1500$  sind die Unterschiede ohne signifikanten Wert.

### **4.3. Antenatale Steroidgabe und Frühgeborenen-Morbidität im Kurzzeitverlauf**

**Tab. 22** Frühgeborenen-Morbidität in der Gruppe <28 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

allgemeines Outcome	<28 SSW						
	1x Steroide			>1x Steroide			p
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
Azidose (art. NS-Blut)	7	50	14,0	3	19	15,8	0,850
primäre Sepsis	12	53	22,6	0	20	0	0,020
IVH 3° od. 4°	14	53	26,4	2	20	10,0	0,131
PVL	9	40	22,5	1	18	5,5	0,114
NEC	25	53	47,2	8	20	40,0	0,583
RPM 1°, 2° od. 3°	16	38	42,1	7	18	38,9	0,819
PDA	16	53	30,2	4	20	20,0	0,384
	MW	n <sub>t</sub>	SD	MW	n <sub>t</sub>	SD	p
5-min. Apgar	7,3	53	1,6	7,0	20	1,4	0,371
Geburtsgewicht	756	53	195	841	20	212	0,108
Intensiv-Aufenthalt	51,0	37	31,1	36,8	18	19,1	0,080
KH-Aufenthalt gesamt (d)	104,0	37	34,4	102,6	18	21,2	0,869

KH-Aufenthalt = Krankenhaus-Aufenthalt

Eine primäre Sepsis trat nach einmaliger antenataler Steroidgabe signifikant häufiger auf als nach mehrmaliger Gabe. Alle anderen Unterschiede zur Frühgeborenen-Morbidität nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe sind nicht signifikant.

**Tab. 23** Frühgeborenen-Morbidität in der Gruppe <32 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe

allgemeines Outcome	<32 SSW				p
	1x Steroide		>1x Steroide		
	n (n <sub>i</sub> =76)	%	n (n <sub>i</sub> =78)	%	
Azidose (art. NS-Blut)	12	18,8	12	18,2	0,945
primäre Sepsis	8	10,5	8	10,3	0,956
IVH 3° od. 4°	4	5,3	1	1,3	0,163
PVL	5	6,6	5	6,4	0,966
NEC	11	14,5	16	20,5	0,324
RPM 1°, 2° od. 3°	17	22,4	12	15,4	0,268
PDA	4	5,3	2	2,6	0,387
	MW (n <sub>i</sub> =76)	SD	MW (n <sub>i</sub> =78)	SD	p
5-min. APGAR	7,6	1,5	8,0	1,3	0,049
Geburtsgewicht	1255	384	1177	281	0,152
Intensiv-Aufenthalt	15,5	26,3	12,9	13,6	0,433
KH-Aufenthalt gesamt (d)	64,1	38,0	61,0	21,2	0,537

Der Apgar-Wert nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe war signifikant besser als nach einmaliger Prophylaxe. Alle weiteren Unterschiede sind nicht signifikant.

#### **4.4. Allgemeine maternale Daten**

Es wurden die Daten von insgesamt 200 Müttern aufgenommen. Die Differenz zu den 255 Frühgeborenen erklärt sich durch die Mehrlingsschwangerschaften.

Das Alter der Mütter lag bei Geburt im Mittelwert bei 31,2 Jahren (y) (SD = 4,9 y). In diese Berechnung eingegangen sind die Daten von 196 Müttern; bei vier Frauen war das Alter nicht bekannt. Getrennt nach Hauptgruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,494): Die Mütter der Kinder <28 SSW hatten bei Entbindung im Mittelwert ein Alter von 31,6 Jahren (SD=4,5 y), die Mütter der Kinder <32 SSW im Mittelwert von 31,1 Jahren (SD=5,1 y).

**Tab. 24:** Eingriffe und Komplikationen während der Schwangerschaft

<b>Schwangerschaftskomplikationen</b>	<b>n (n<sub>t</sub>=200)</b>	<b>%</b>
Hypertonus	23	11,5
Pfropfgestose	6	3,0
(Prä-) Eklampsie	48	24,0
HELLP-Syndrom	29	14,5
Diabetes mell. bzw. Gest.diab.	10	5,0
Cerclage	38	19,0
vorzeitiger Blasensprung	69	34,5
vorzeitige Wehen	77	38,5
<b>Hinweise auf maternale Infektion</b>	<b>n (n<sub>t</sub>=200)</b>	<b>%</b>
CRP > 0,5mg/dl	99	49,5
Leukozyten > 15.000/μl	76	38,0
T > 38°C	12	6,0
Zervikaler Keimnachweis	37	18,5
<b>Plazentahistologie</b>	<b>n (n<sub>t</sub>=200)</b>	<b>%</b>
eitrige Chorionamnionitis	22	11,0
Befund vereinbar mit Plazenta-Insuff.	70	35,0
<b>Geburtsmodus</b>	<b>n (n<sub>t</sub>=200)</b>	<b>%</b>
Sectio	154	77,0
vaginal	46	23,0

Bei insgesamt 27 Frauen wurden präpartal invasive Maßnahmen durchgeführt. Im Genaueren handelte es sich hierbei um: in-utero-Transfusionen (n = 2), Chorionzotten-Biopsien (n = 4), diagnostische oder therapeutische Amniozentesen (n = 17) sowie Nabelschnurpunktionen (n = 4).

Fünf von 23 Frauen mit Hypertonus hatten einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus. Sechs Frauen hatten einen Gestationsdiabetes, wovon einer insulinpflichtig war, vier Frauen hatten einen vorbestehenden insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Zu einem vorzeitigem Blasensprung kam es bei 69 Frauen, in 57 Fällen erfolgte er > 24h vor der Entbindung. Zur Behandlung tokographisch aufgezeichneter, vorzeitiger Wehen bekamen 77 von 200 Frauen das tokolytisch wirksame  $\beta_2$ -Mimetikum Fenoterol verabreicht. Mithilfe von zervikalen Abstrichen konnten bei 37 Frauen Keime nachgewiesen werden, hierunter befanden sich am häufigsten  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken (in 14

von 37 Fällen; 37,8%) und Escherichia coli-Bakterien (in 11 von 37 Fällen; 29,7%). Fast jede zweite Frau (52,5%) erhielt eine systemische Antibiose, entweder bei entsprechenden Hinweisen zur Behandlung einer maternalen Infektion oder als Prophylaxe bei vorzeitigem Blasensprung.

## **5. Diskussion**

Von den 255 Frühgeborenen zwischen 23+0 und 31+6 Schwangerschaftswochen aus den Jahrgängen 1999-2003, die in diese retrospektive Arbeit eingegangen sind, sind 23 im Laufe ihres ersten stationären Aufenthaltes verstorben. Somit liegt die Mortalität des Kollektivs bei 9,1%. Ungefähr ein Drittel der Kinder kam vor 28 Schwangerschaftswochen auf die Welt, die übrigen zwei Drittel zwischen 28 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen.

### **5.1. Diskussion des pulmonalen Outcomes**

#### **Hauptgruppen**

Inzidenzraten von ANS, BPD und anderen neonatalen Komplikationen nehmen mit steigendem Gestationsalter und Geburtsgewicht ab. Am häufigsten tritt eine BPD bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. einem Gestationsalter unter 27 Schwangerschaftswochen auf [45, 59, 61]. In dieser Analyse präsentierten mehr als die Hälfte der Kinder <28 SSW ein höhergradiges ANS und eine BPD, in der Gruppe <32 SSW hingegen war nur ein Fünftel der Kinder betroffen. Auch eine CLD trat bei den Kindern <28 SSW deutlich häufiger auf (Anhang: Tab.: 1A).

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit betrifft das pulmonale Outcome nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe, das mit Hilfe der Parameter ANS, BPD, CLD, Beatmungsdauer und Surfactantgabe beurteilt wurde. Sowohl in der Gruppe <28 SSW als auch in der Gruppe <32 SSW traten nach einmaliger Steroid-Prophylaxe ähnlich häufig ANS, BPD und CLD auf wie nach mehrmaliger Prophylaxe (vergl. Tab. 5, 6, 8, 9). Die bestehenden Unterschiede sind nicht signifikant.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass multiple antenatale Steroid-Zyklen das Auftreten von ANS sowie chronischer Lungengeschehen – BPD und CLD – nicht beeinflusst haben.

Die Literatur ist diesbezüglich nicht einheitlich. Eine in der jüngsten Literatur aus 2008 veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studie von Mazumder et al. konnte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von schweren ANS nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe sichern. Beiden Kontroll-Gruppen waren jeweils 38 Probanden zugeteilt [78].

Groß angelegte Studien der letzten Zeit haben jedoch Gegenteiliges nachgewiesen, und auch im 'Cochrane Review' von 2007 wurde der multiplen Steroidgabe einen Benefit hinsichtlich ANS-Häufigkeit im Kurzzeit-Verlauf zugeschrieben [28]. Die bisher größte klinische randomisierte, kontrollierte Studie zum Thema ANS nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe wurde 2006 in 'The Lancet' [27] veröffentlicht [21]. Insgesamt wurden 982 Frauen eingeschlossen. Es zeigte sich u.a. eine signifikante Reduzierung der ANS-Häufigkeit sowie ein geringerer O<sub>2</sub>-Bedarf und kürzere Beatmungsdauern nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe [27]. Ebenfalls 2006 veröffentlicht wurden Ergebnisse von Wapner et al. zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von ein- versus mehrmaligen Steroid-Gaben [118]. Hier zeigten sich zwar bei der Gesamt-Morbidität keine signifikanten Unterschiede, jedoch traten nach mehrmaliger antenataler Steroidexposition signifikant seltener pulmonale Komplikationen auf, welche anhand des Surfactant-Bedarfs, Notwendigkeit der mechanischen Beatmung und Auftreten von Pneumothorax beurteilt wurden [118]. Emilian et al. beschrieb, dass es nach multipler antenataler Steroid-Prophylaxe signifikant seltener zu einem ANS („respiratory distress syndrom“, RDS) kam als nach einmaliger [34].

Keine positive Wirkung der Steroide auf das Auftreten einer BPD wurde des Öfteren bereits beschrieben. Der geringe Effekt auf die Inzidenz der BPD wird dadurch erklärt, dass immer mehr kleinere Frühgeborene überleben, bei denen

das Risiko einer BPD besonders hoch ist [11]. Auch könnte von Bedeutung sein, dass die Entwicklung der BPD bzw. CLD über einen längeren Zeitraum stattfindet. Die Definition der BPD lautet: Sauerstoffbedarf über den 28. Lebenstag hinaus; die Definition der CLD: Sauerstoffbedarf über 36 Wochen post menstruationem. Eine Reihe an postnatalen Ereignissen in diesem Zeitraum können einen Einfluss auf die Lunge und somit auch auf ihre Funktion haben und die Beatmungssituation verschlechtern. Zu diesen Einflussfaktoren zählen Barotraumen durch Beatmung, Sauerstofftoxizität oder ein PDA [47, 61, 90], aber auch Komplikationen wie beispielsweise IVH [91]. Aufgrund dessen ist es schwierig, die Bedeutung der antenatal verabreichten Steroide hierbei zu beurteilen.

Die Frühgeborenen <28 SSW benötigten nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe im Mittelwert etwas weniger Surfactant als die Frühgeborenen, die nur eine Steroid-Prophylaxe bekommen haben (Tab. 8) ( $p=0,055$ ). Auch der Vergleich der Beatmungsdauer-Mittelwerte (Tab. 7) zeigte, dass nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe die Beatmungsdauer bei den Frühgeborenen <28 SSW kürzer war als nach einmaliger Prophylaxe ( $p=0,056$ ). Beide Unterschiede sind nicht signifikant, jedoch nahe am Signifikanz-Niveau. In der Gruppe <32 SSW fielen die Unterschiede hinsichtlich Surfactant-Bedarf als auch Beatmungsdauer (beide im MW) deutlich geringer aus.

Im Jahre 2002 wurde vom ACOG zum Thema 'Antenatal corticosteroidtherapy for fetal maturation' [3] festgehalten, dass zu den möglichen Benefiten mehrfacher antenataler Steroid-Zyklen besonders auch die Reduktion des Schweregrades von ANS gezählt wird, was sich bei uns in einem niedrigeren Surfactant-Bedarf widergespiegelt haben könnte. In einer Veröffentlichung einer randomisierten, doppelblinden Plazebo-Kontroll-Studie von Lee et al. [70] zeigten sich nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe im Gesamtkollektiv der Frühgeborenen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmorbidität. Nach Aufteilung des Kollektivs in Untergruppen stellte sich jedoch heraus, dass Frühgeborene, die zwischen 24 und 27 SSW auf die Welt

kamen, nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe eine niedrigere Gesamtmorbidität zeigten. Am deutlichsten trat hierbei eine Reduzierung von schweren ANS hervor. Auch in einer 2001 von Guinn et al. [49] veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studie ergaben sich zwar im Gesamtkollektiv der Frühgeborenen keine Unterschiede bei der Gesamt-Morbidität nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe, bei den Frühgeborenen zwischen 24 und 27 SSW fiel jedoch eine signifikante Reduktion von schweren ANS nach multipler Steroidgabe auf.

Die oben beschriebenen Daten bezüglich Beatmungsdauer-Mittelwerte und Surfactantbedarf in unserem Kollektiv sind nicht signifikant, könnten aber ein Hinweis darauf geben, dass besonders die unreifen Kinder mit einem Gestationsalter <28 SSW von der mehrmaligen Steroidgabe profitiert haben. In der Gruppe <32 SSW findet man diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (Tab. 12).

Die weitere Untersuchung ergab jedoch, dass die Kinder der Gruppe <28 SSW, die nur einmalig Steroide erhalten haben, im Mittelwert signifikant jünger waren als die Kinder, die mehrmalig Steroide bekommen haben (Tab. 11). Die Unterschiede werden am ehesten dadurch erklärt. Außerdem sind die hohen Standardabweichungen bei den Untersuchungen zu Surfactant-Bedarf und Beatmungsdauer zu beachten, die die Aussagekraft der Untersuchung nochmals schmälern.

Zusammenfassend läßt sich daher sagen, dass sich in unserem Kollektiv kein Benefit der multiplen Steroidgabe auf das pulmonale Outcome nachweisen läßt. Mehrfache Steroid-Zyklen scheinen keinen Einfluss auf die Häufigkeit oder den Schweregrad von ANS genommen zu haben.

Gestützt wird diese Schlussfolgerung durch die Tatsache, dass zwar in den Jahren 1999-2000 im Mittelwert signifikant mehr Steroid-Zyklen durchgeführt wurden als in den Jahren 2001-2003, diese Umstellung von der mehr- auf die

einmalige Steroidgabe jedoch nicht zu einer Zunahme der ANS-Häufigkeit geführt hat, wie aus Tabelle 2 hervorgeht.

### **Untergruppen**

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen, die sich mit dem Outcome von Frühgeborenen verschiedener Untergruppen beschäftigen, und die untersuchen, ob antenatale Steroide bei einer der Gruppen andere oder deutlichere Effekte hervorrufen [33, 53, 87, 103]. Eine der Theorien, die auf Vergleichen zwischen Einlingen und Mehrlingen beruht, besagt beispielsweise, dass die Bioverfügbarkeit von Kortikosteroiden bei Zwillingsschwangerschaften reduziert sein könnte [87]. Eine Studie von Hashimoto et al. stellte heraus, dass antenatale Steroide bei Einlingen ähnliche Effekte auf die Morbidität haben wie bei Mehrlingen, u.a. auch in Bezug auf eine Reduzierung der ANS-Häufigkeit [53]. In der gleichen Studie zeichnete sich ab, dass der Faktor „weibliches Geschlecht“ insgesamt mit einem besseren Outcome assoziiert war [53]. Die Vergleiche des pulmonalen Outcomes nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe bei Einlingen, Mehrlingen sowie Jungen und Mädchen in der vorliegenden Arbeit konnten keine Unterschiede herausstellen. (Tab. 13-16). Daraus lässt sich ableiten, dass keine dieser Untergruppen im besonderen Maße auf die multiple antenatale Steroidgabe angesprochen hat.

In einer Studie über Frühgeborene zwischen 24-28 SSW wurde dargelegt, dass Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-1000 g nach antenataler Steroidgabe nicht nur seltener ein ANS hatten, sondern auch weniger Surfactant benötigten [36]. Eine Studie von Levitin et al unterstützt die Annahme, dass die vulnerabelsten Kinder am meisten von antenatalen Steroiden profitieren könnten [71]. Die hier durchgeführten Vergleiche der pulmonalen Komplikationen innerhalb der Untergruppen  $\leq 999$  g, 1000-1499 g und  $\geq 1500$  g (Tab. 17) zeigen keine signifikanten Unterschiede beim pulmonalen Outcome nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe (Tab. 19-21). Wie auch die vorherigen Untersuchungen in den Hauptgruppen diese Ergebnisse nicht bestätigen, dass die vulnerabelsten

Frühgeborenen einen Gewinn von multiplen Steroid-Zyklen haben. Auch bei hypo- und eutrophen Frühgeborenen unterscheidet sich das pulmonale Outcome nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe nicht signifikant (Tab. 17, 18).

### **Abstand letzte Steroidgabe – Geburt**

Grund für die multiplen Steroid-Gaben war, dass bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte, welche Rolle der Abstand zwischen Steroidgabe und Geburt spielt [1, 81]. Daher wurde auch dieser Frage in dieser Analyse nachgegangen. Liggings und Howie gingen damals von einer Wirkung bis zu 7 Tagen aus [73]. Um einem Wirkungsverlust entgegen zu wirken, wurden Steroide mehrfach im wöchentlichen Abstand angewandt. Es bestand die Vermutung, dass die Steroid-Wirkung ihr Maximum zwischen 24 h und 7 Tagen nach der Gabe erreicht [81, 97]. Eine Studie von Peaceman et al. [93] ergab einen erhöhten Beatmungsbedarf bei Kindern, die später als sieben Tage nach Steroid-Verabreichung auf die Welt kamen. Mit Hilfe von in-vitro-Versuchen mit fetalem Lungengewebe konnte demonstriert werden, dass Glukokortikoide die Produktion der Surfactant-Proteine SP-A, SP-B, und SP-C induzieren. Nach Entfernung der Glukokortikoide war diese Antwort reversibel, und die Transkriptionsraten von SP-B und SP-C nahmen wieder ab [7]. Dies könnte dafür sprechen, dass auch in vivo der Effekt bei sinkenden Glukokortikoidspiegeln im Plasma abnimmt. Mc Evoy et al. [81] vermuteten, dass die Steigerung der Surfactant-Menge durch Glukokortikoide nur ein vorübergehendes Phänomen ist. Kommt es nach Steroid-Behandlung nicht zur Geburt, wird die Surfactant-Menge wieder abgebaut. Durch mehrfache Steroid-Gaben könnte der Surfactant-Vorrat wiederholt gesteigert werden, was sich in einer verbesserten Lungen-Compliance zeigte. Steroide – so wurde vermutet – führen auch zu einer Verbesserung der funktionellen Residualkapazität. Dieser Effekt hingegen ist nicht nur temporär, sondern hält über 7 Tage hinaus an, was durch eine Reifung der Lungenarchitektur bedingt sein könnte, die unabhängig von der Surfactant-Produktion ist [35, 81]. In einer im Mai 2008 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie kommen Mc Evoy et al. erneut zu dem Schluss,

dass Frühgeborene  $\leq 32$  SSW, die innerhalb von 7 Tagen nach Steroid-Verabreichung auf die Welt kamen, eine bessere Lungencompliance haben als FG, die nach 7 Tagen und besonders 14 Tagen nach letzter Steroid-Verabreichung auf die Welt kamen [80].

Andere Autoren beschreiben einen Steroideffekt über 7 Tage hinaus. Smrcek et al. [103] konnten beobachten, dass Frühgeborene, bei denen die Steroidgabe bei Geburt über 7 Tage zurück lag, kein schlechteres Outcome aufwiesen als Frühgeborene, bei denen die Steroidexposition weniger als 7 Tage her ist. Sehdev et al. [101] kamen zu dem Schluss, dass das Intervall zwischen Steroidexposition und Geburt keinen Einfluss auf das neonatale Outcome hat. Auch in einer Veröffentlichung von Murphy et al. [87] wurde beschrieben, dass sich die Frühgeborenen, die nach 7 Tagen nach Steroid-Verabreichung auf die Welt kamen, in Hinblick auf Surfactant-Bedarf, Sauerstoffabhängigkeit etc. kaum von den Frühgeborenen unterschieden, die unter 7 Tage nach letzter Steroidgabe geboren wurden.

Der Vergleich der Jahre vor der Umstellung (1999-2000) mit den Jahren während bzw. nach der Umstellung (2001-2003) dieser Analyse zeigt, dass in den Jahren 1999-2000 das Intervall zwischen letzter Steroidgabe und Geburt in fast allen Fällen (96,6%) weniger bzw. gleich 7 Tage betrug. In den Jahren 2001-2003 lag hingegen bei etwa einem Drittel der Kinder die letzte Steroidgabe bei Geburt bereits über 7 Tage zurück (Tab. 2). Dieser Unterschied ist hochsignifikant. Ein Anstieg der ANS-Häufigkeit im Universitätsklinikum Münster bei Frühgeborenen der Jahrgänge 2001-2003 konnte jedoch nicht bestätigt werden, was den Schluss zulässt, dass das Intervall keine bedeutende Rolle in der Häufigkeit von ANS gespielt hat.

Weder die Anzahl der durchgeführten Steroid-Zyklen, noch der Abstand zwischen letzter Steroidgabe und Geburt scheint einen bedeutenden Einfluss auf die ANS-Häufigkeit gehabt zu haben.

**Einflussfaktoren auf Lungenreife und -funktion**

Eine Reihe an ante- und postnatalen Faktoren steht unter Verdacht, die Lungenentwicklung bzw. -funktion zu beeinflussen. Verschiedene maternale Faktoren und perinatale Ereignisse können die Sekretion von endogenen Steroiden stimulieren und somit die Unterscheidung zwischen den Effekten endogener und exogener Steroide erschweren [82, 83]. Aufgrund des schnellen Wachstums ist der Fötus besonders vulnerabel für Veränderungen in seinem hormonellen Milieu [119]. Erleidet der Fötus im Verlauf der Schwangerschaft Stress, so kommt es zu einer erhöhten Glukokortikoid-Ausschüttung [31]. Maternal verabreichte Glukokortikoide erreichen Konzentrationen, die den physiologischen Spiegeln unter Stress bei unbehandelten Neugeborenen entsprechen [ref. in 99]. Somit besteht die Annahme, dass fetaler Stress einen positiven Einfluss auf die Lungenreife haben könnte [6]. Fetale Kortisolspiegel sind insbesondere bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie erhöht [31]. Als Grund dafür wird angenommen, dass eine plazentäre Dehydrogenase (11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase), die normalerweise Kortisol inaktiviert und so den Fetus vor zu hohen mütterlichen Kortisolspiegeln schützt, bei Präeklampsie in ihrer Aktivität eingeschränkt ist [79]. Desweiteren gibt die Plazenta neben anderen Neuropeptiden den sogenannten „Cortico-Releasing-Faktor“ (CRF) frei, der bei schwangeren Frauen die Antwort auf Stress reguliert, indem er die Sekretion von Stresshormonen wie Adrenokortikotropin bewirkt. Frauen, deren Schwangerschaft beispielsweise durch einen Hypertonus oder eine Präeklampsie kompliziert ist, weisen höhere Konzentrationen an CRF auf als dies bei „normalen“ Schwangerschaften der Fall ist [ref. in 99].

Ebenfalls von Wichtigkeit für die Lungenreife könnte ein maternaler Diabetes mellitus sein. Ein möglicherweise schlechteres pulmonales Outcome von Feten diabetischer Mütter findet man häufig in der Literatur diskutiert [47, 77]. Bei Unreife der Lunge und anderer Organe sind sie durch postpartale Entwicklung eines RDS besonders gefährdet. Betamethason und Dexamethason wirken als Glukokortikoide diabetogen.

In Tabelle 24 sind die Häufigkeiten u. a. von maternalen Komplikationen dargestellt. Auch wenn die genaue Bedeutung noch nicht ausreichend geklärt ist, so zeigen die Ergebnisse dennoch, wie häufig die Komplikationen sind, von denen angenommen wird, die Lungenreife zu beeinflussen. Sie könnten somit von großer Bedeutung sein.

Zu den postnatalen Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion zählt ein PDA. Bildet sich – wie in Kapitel 2 beschrieben – bei einem PDA ein links-rechts-Shunt aus, kann dies eine Überflutung der Lunge mit hämorrhagischem Lungenödem nach sich ziehen. Aufgrund erhöhter intravasaler Drücke kommt es zu einer erhöhten mikrovaskulären Permeabilität, die Bildung/Verstärkung eines Lungenödems wird begünstigt und es kommt zu einer Verschlechterung der Beatmungssituation [90]. Wie häufig ein hämodynamisch relevanter PDA in unserem Kollektiv auftrat, zeigt Tabelle 2A im Anhang.

Ferner werden in der Literatur weitere Faktoren diskutiert, die eine Wirkung auf die Lunge haben könnten, die jedoch hier nicht berücksichtigt worden sind. Zum Beispiel könnte die intravenöse Zufuhr von Fettemulsionen aufgrund der hohen Mengen an Lipidperoxiden, die sie enthalten, ebenfalls einen Faktor in der Genese von chronischen Lungenerkrankungen darstellen und zu einer Belastung mit reaktiven Sauerstoffradikalen führen [104]. Ein Einfluss von Hormonen wie Östrogen oder Progesteron, die zum Erhalt der Schwangerschaft von Bedeutung sind, wurde ebenfalls schon in Erwägung gezogen [62]. Außerdem könnte die Rasse [53] oder Tabakrauch-Exposition [83] eine Rolle spielen. Es muss davon ausgegangen werden, dass noch weitere, bisher nicht identifizierte Faktoren existieren, die den Lungenreifungsprozess oder die Lungenfunktion beeinflussen könnten [37].

## **5.2. Diskussion der Frühgeborenen-Morbidität im Kurzzeitverlauf**

### **Hauptgruppen**

In der Literatur werden eine Vielzahl von Nebenwirkungen der multiplen Steroidgabe auf das allgemeine Outcome diskutiert, darunter Wachstumsretardierung und schlechteres neurologisches Outcome, wie in Kapitel 1 erläutert. Daher wurde in unserem Kollektiv das allgemeine Outcome in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe untersucht.

Bei den meisten Parametern macht es kaum einen Unterschied, ob einmalig oder mehrmalig Steroid-Prophylaxen durchgeführt wurden. Sie werden im Folgenden einzeln diskutiert.

### **Azidose, Apgar-Wert**

Apgar-Score und die Bestimmung einer Azidose mittels arteriellem Nabelschnur-pH sind Methoden, um den klinischen Zustand eines Neugeborenen zu quantifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass eine schwere Azidose mit niedrigeren Apgar-Werten korreliert [39]. In der Gruppe <32 SSW war der 5-min.-Apgar-Wert nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe signifikant besser als nach einmaliger (Tab. 23). Dieses Ergebnis spiegelt sich nicht in der Häufigkeit einer Azidose wieder, die in dieser Gruppe nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe ähnlich häufig diagnostiziert wurde wie nach einmaliger Prophylaxe. In der Gruppe <28 SSW ergaben sich keine Auffälligkeiten (Tab. 22).

Der Apgar-Wert lässt sich dadurch errechnen, dass Punkte für Hautcolorit, Atmung, Herzaktion, Muskeltonus, und Reflexe beim Absaugen vergeben und summiert werden. Der Nachteil des Apgar-Wertes besteht daher in seiner Subjektivität. Einige Autoren sind der Meinung, dass man ihn bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife nicht als spezifischen Indikator für Asphyxie anwenden kann, außerdem wird durch korrekte Vergabe und

Beurteilung des Apgar-Wertes durch Intubation und Surfactant-Gabe erschwert [39]. Die Ergebnisse dieser Analyse lassen den Rückschluss zu, dass multiple Steroid-Prophylaxen sich auf die postpartale Vitalität und die Azidose-Häufigkeit weder günstiger noch ungünstiger auswirken als eine einmalige Prophylaxe.

### **Sepsis**

Kortikosteroide nehmen einen Einfluss auf die Immunantwort und beeinflussen die Produktion humoraler Mediatoren [13, 72]. Konsequenz der multiplen Steroid-Gaben könnte eine Immunsuppression sein [ref. n. 113, 114]. In verschiedenen Studien wurde aufgezeigt, dass nach multipler Steroid-Administration signifikant häufiger neonatale Septitiden auftraten als nach einmaliger bzw. keiner Steroid-Prophylaxe [70, 112, 113, 114]. In anderen Studien, wie z.B. von Emilian et al. [34], trat eine neonatale Sepsis nicht signifikant häufiger nach mehrmaligen antenatalen Steroid-Zyklen auf als nach einmaligem Zyklus. Das häufigere Auftreten einer primären Sepsis in der Gruppe <28 SSW nach einmaliger Steroid-Prophylaxe als nach mehrmaliger (Tab. 22) widerspricht den Vermutungen, denen zufolge multiple Steroid-Prophylaxen mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen.

### **IVH**

Bei der Betrachtung der IVH-Häufigkeiten fällt auf, dass eine IVH dritten oder vierten Grades nach multipler Steroidgabe sowohl in der Gruppe <28 SSW als auch in der Gruppe <32 SSW etwas seltener auftrat als nach einmaliger. Aufgrund des geringen Unterschiedes kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass multiple Steroid-Zyklen das Risiko schwerer IVH reduzieren, was beispielsweise Foix-L`Helias et al. [37] beschrieben haben. Ment et al. [85] vermuteten, dass Kortikosteroide die Reifung der Gefäße in der germinalen Matrix stimulieren und sie dadurch resistenter gegenüber IVH machen. Möglicherweise ist unser Patientenkollektiv nicht umfangreich genug, um den wahren Effekt von multiplen Steroid-Gaben auf die ohnehin schon niedrige Inzidenz von IVH dritten bzw. vierten Grades abschätzen zu können, was auch eine Erklärung für die fehlende Signifikanz sein könnte.

**PVL**

Es gilt als gesichert, dass zumindest die einmalige Steroidgabe bei Frühgeborenen das Risiko einer PVL vermindert. Arad et al. [5] sprechen Steroiden eine neuroprotektive Wirkung zu, die bei Frühgeborenen <28 SSW am ausgeprägtesten ist. Auch in anderen Studien konnte beobachtet werden, dass die antenatale Betamethason-Exposition bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem niedrigeren Risiko für PVL assoziiert ist als gar keine Steroid-Behandlung [14, 15]. In einer retrospektiven Kohorten-Studie von Canterino et al. [23] war nach antenataler Steroid-Behandlung die Inzidenz von PVL um mehr als 50% reduziert. In einer Studie von Foix-L`Hélias [38] zum Outcome von 2323 ehemaligen FG im Alter von 5 Jahren zeigte sich ebenfalls ein vermindertes PVL-Risiko. In diesen Studien wurde jedoch nicht nach ein- oder mehrmaligen Steroid-Gaben unterschieden.

Welche Rolle multiple Steroid-Gaben spielen, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Eine der am häufigsten in der Literatur aufgeführten Nebenwirkungen der multiplen Steroidgabe betrifft die neurologische Entwicklung von Frühgeborenen. In Tierversuchen führten antenatale Steroide nicht nur zu einer Verzögerung der Myelinisierung im Gehirn, sondern bewirkten auch eine Reduzierung des Gehirngewichtes. Das Ausmaß der Wachstumsverzögerung war umso größer, je häufiger Steroide verabreicht wurden [55]. Crowther et al. [29] konnte bei einer Beurteilung des Outcomes FG im Alter von 2 Jahren nach wiederholter antenataler Steroidgabe keine erhöhten Raten an Zerebralpareesen feststellen. Die Indices für psychomotorische und mentale Entwicklung unterschieden sich nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe nicht signifikant. Als besorgniserregend jedoch wurden die Ergebnisse einer 2007 veröffentlichten Studie von Wapner et al. [117] zum Langzeitoutcome von Frühgeborenen nach multiplen Steroid-Gaben beschrieben. Zwar waren die Resultate nicht signifikant, es zeichneten sich jedoch höhere Raten an Zerebralpareesen bei Kindern nach multiplen Steroid-Gaben ab.

Als Parameter für das neurologische Outcome wurde in dieser Analyse die PVL gewählt, da sie häufige Ursache neurologischer Defizite, z.B. von Zerebralpareesen, bei Frühgeborenen ist [15, 44, 106]. Die in dieser Arbeit gewonnenen Resultate geben keinen Anhalt für negative Auswirkungen multipler antenataler Steroid-Zyklen auf die PVL-Inzidenz (Tab. 22, 23). Die Tendenz geht eher zum Gegenteil: In der Gruppe <28 SSW stellte sich nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe eine niedrigere PVL-Inzidenz dar als nach einmaliger. Das in der Universitätsklinik Münster verabreichte Steroid war Betamethason, was möglicherweise für die geringe PVL-Inzidenz verantwortlich ist. Denn nicht nur die Anzahl der Steroid-Zyklen, sondern auch das verwendete Steroid, scheinen beim neurologischen Outcome eine Rolle zu spielen. Dexamethason wird eine stärkere neurotoxische Wirkung zugeschrieben [45] sowie eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Betamethason [14, 69]. Die postnatale Behandlung mit Dexamethason hat in einer Studie zu einer höheren Rate an Zerebralpareesen geführt [123]. Die antenatale Lungenreifeförderung mit Betamethason hingegen geht nach einer Studie von Baud et al [14] im Gegensatz zu Dexamethason mit einer erniedrigten Rate an PVL einher.

### **NEC, RPM, PDA**

In Hinblick auf die Häufigkeiten von NEC, RPM und PDA scheint es nicht von Bedeutung zu sein, ob Steroide antenatal ein- oder mehrmalig gegeben wurden (Tab. 22, 23). In der Literatur finden sich diesbezüglich nur wenige Studien. Positive Auswirkungen von Steroiden auf die NEC-Inzidenz wurden jedoch schon beschrieben [109, 39, 103]. In einer Studie von Emilian et al [34] ergab sich – wie auch in dieser Arbeit – kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die PDA- und RPM-Häufigkeiten nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidexposition.

### **Geburtsgewicht / Wachstum**

In Tierversuchen wurde bei schnellwachsenden Spezies mit kurzer Schwangerschaftsdauer eine Wachstumsretardierung nach mehrmaliger Steroid-Prophylaxe beobachtet [62, 65]. Auch beim Menschen wurde von

Wachstumsretardierung nach multiplen Steroid-Zyklen berichtet [19, 110]. Die Daten sind diesbezüglich jedoch nicht einheitlich [2]. Diverse andere Studien konnten keine Wachstumsretardierung nach mehrmaliger Steroidgabe bestätigen [34, 114]. Hasbargen et al. [52] verglichen in einer Kohortenstudie die Körpermaße von Kindern, die antenatal mehr als fünf Steroid-Zyklen erhalten haben, mit denen von Kindern, die antenatal nur eine bzw. keine Steroidgabe verabreicht bekamen. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt worden, weder unmittelbar nach Geburt noch im Alter von vier Jahren. Gerade in der jüngsten Literatur wurden jedoch in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien eine signifikante Reduzierung des Gewichtes nach mehrmaliger versus einmaliger Steroidgabe beschrieben [49, 78]. Bei einer 2006 veröffentlichten Studie von Wapner et al. [118], wurde aufgrund der beobachteten Wachstumsretardierung bei FG nach multiplen Steroid-Gaben der Einschluss weiterer Patienten vorzeitig gestoppt [21]. Hier zeigte sich eine Wachstumsretardierung vor allem bei FG, die antenatale vier- bzw. mehr als viermal Steroide erhalten haben [118]. Darauf basierend wird in der sogenannten 'Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation' [86] die Empfehlung ausgesprochen, nicht mehr als 4 Steroid-Gaben antenatal in Summe zu verabreichen.

Eine gegenteilige Hypothese besagt, dass Betamethason durch Verringerung des placentaren Gefäßwiderstandes sogar einen positiven Effekt auf das fetale Wachstum haben könnte [121]. Einen vasodilatatorischen Einfluss von Steroiden auf Umbilical-Arterien haben auch Potter et al. [95] beschrieben. Im Rahmen dieser Analyse konnten in den Gruppen <28 SSW und <32 SSW keine signifikanten Unterschiede beim Geburtsgewicht nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe festgestellt werden (s. Tab. 22, 23). Wachstumsverzögerung kommt bei Frühgeborenen häufig vor und kann multifaktoriell bedingt sein [1]. Die Rolle, die Steroide dabei spielen, bleibt fraglich.

### **Untergruppen**

In den Untergruppen wurde zusätzlich untersucht, ob eine oder mehrere Gruppen ein stark abweichendes allgemeines Outcome hat/haben als die Vergleichsgruppe(n). In der Literatur findet man entsprechende Hinweise, beispielsweise haben weibliche Frühgeborene meist insgesamt ein besseres Outcome als männliche Frühgeborene [53]. Bei hypotrophen Frühgeborenen, auch sogenannten 'small-for-gestational-age' (SGA)-Frühgeborenen, wird vermutet, dass aufgrund der intrauterinen Wachstumsretardierung erhöhte Kortisolspiegel bestehen [31] und deshalb bei diesen Kindern im Vergleich zu sogenannten 'appropriate-for-gestational-age' (AGA)-Kindern neonatale Morbidität und RDS-Rate erniedrigt sind [96, 107]. Eine Studie von Emilian et al. [33] ergab das Gegenteil: AGA-Frühgeborene hatten signifikant seltener ein ANS, eine schwere IVH, eine PVL und eine NEC wie auch eine signifikant reduzierte Mortalität als SGA-Frühgeborene.

Die Ergebnisse dieser Analyse können keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes aufzeigen (Anhang: Tab. 3A-5A). Der Vergleich GA-Mittelwerte hat ergeben, dass die Kinder der jeweiligen Vergleichsgruppen mit einem ähnlichen Gestationsalter auf die Welt kamen (S. 30, 31, 33).

Bei den Vergleichen des Outcomes von Ein- und Mehrlingen, Jungen und Mädchen sowie eu- und hypotrophen Frühgeborenen (Anhang: Tab.: 3A, 4A, 5A) fiel auf, dass bei Einlingen signifikant häufiger eine postpartale Azidose auftrat als bei Mehrlingen und dass Mädchen signifikant häufiger eine sekundäre Sepsis hatten als Jungen. Ansonsten bestehen keine auffälligen Unterschiede (Anhang: Tab. 3A, 4A, 5A). Somit kann gefolgert werden, dass die Faktoren „Geschlecht“, „Mehrlings- bzw. Einlingsschwangerschaft“ und „eu- bzw. hypotrophes Wachstum“ keinen bedeutenden Einfluss auf das allgemeine Outcome Frühgeborener haben

### **5.3. Kritische Wertung**

In dieser Analyse wurden die Effekte der Steroide untersucht, indem die Frühgeborenen nach Häufigkeit der antenatalen Steroidgabe aufgeteilt und anschließend miteinander verglichen wurden. Es wurde das Outcome der Kinder, die einen kompletten Steroid-Zyklus antenatal bekommen haben, mit dem Outcome der Kinder verglichen, die antenatal mehrmalige Zyklen erhalten haben. In der Gruppe „>1 kompletter Steroid-Zyklus“ befinden sich Frühgeborene, die beispielsweise drei oder sogar fünf Steroid-Zyklen bekommen haben, aber auch Kinder, die eine komplette plus eine inkomplette Steroid-Prophylaxe – somit also anderthalb Prophylaxen – bekommen haben. Bevor der zweite angefangene Zyklus vollendet werden konnte, kam es zur Geburt. In der Literatur wird bei solchen inkompletten Zyklen, die <24 h vor Geburt gegeben werden, von sogenannten ‘rescue doses’ gesprochen [87, 111]. Die Frühgeborenen unserer Arbeit wurden der Gruppe „>1 kompletter Zyklus“ zugeordnet, da in der bisherigen Literatur von verschiedenen Autoren dargestellt wurde, dass bei Frühgeborenen mit einmaliger Steroid-Prophylaxe und zusätzlicher ‘rescue dose’ seltener ein RDS vorkam als bei Frühgeborenen, die nur eine einzige Steroid-Prophylaxe ohne zusätzliche Betamethasongabe erhalten haben [111]. Bei Emilian et al. [32] war eine inkomplette Steroidgabe mit einem geringeren Bedarf an Vasopressoren und einer niedrigeren Rate an IVH und einer niedrigeren Mortalität assoziiert. Möglicherweise wäre es interessant, diese Kinder noch einmal getrennt von den anderen zu untersuchen, denn auch der Nutzen der ‘rescue dose’ ist nicht in allen Studien eindeutig belegt worden. In einer Kohortenstudie stellte sich heraus, dass die Kinder, die mehrfach Steroide plus eine zusätzliche Bethamethason-Gabe unter 24h vor Geburt erhalten haben, fast ebenso häufig ein RDS hatten wie die Kinder ohne ‘rescue-dose’ [87]. In unserer Analyse war jedoch die Anzahl der Kinder, die 1,5 Steroid-Zyklen erhalten haben, mit n=7 zu klein, um den Nutzen der zusätzlichen inkompletten Steroidgabe zu überprüfen.

Welche Komplikationen oder Krankheiten während des stationären Aufenthaltes bei den Frühgeborenen auftraten, ging aus den archivierten Akten des Universitätsklinikums Münster hervor. Hirnblutungen beispielsweise wurden mithilfe von Ultraschalluntersuchungen des Schädels diagnostiziert und vom Untersucher nach Schweregrad beurteilt. Bei diesen Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass es je nach Untersucher unterschiedliche Interpretationen von Untersuchungsergebnissen geben kann.

Im Universitätsklinikum Münster kam es nach Umstellung von der mehrmaligen auf die einmalige Steroid-Prophylaxe zu keinem Anstieg von Atemnotsyndromen, wie der Vergleich der Jahre 1999-2000 und 2001-2003 zeigt. Für diese Gegenüberstellung war es sinnvoll, nur wenige Ausschlusskriterien zu definieren, um das Kollektiv möglichst groß zu halten und einen realitätsnahen Überblick über die Morbidität bzw. Mortalität der Frühgeborenen aus dem Zeitraum 1999-2003, zu bekommen. Ausgeschlossen wurden nur Frühgeborene, die unmittelbar postnatal verstorben sind oder schwerwiegende, lebensbeeinträchtigende Fehlbildungen wie Hydrops aufwiesen bzw. nur eine palliative Therapie erhalten haben. Dadurch ergab sich ein gemischtes Kollektiv aus Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters und Geburtsgewichtes, Ein- und Mehrlingen, hypotrophen und eutrophen wie auch männlichen und weiblichen Frühgeborenen. Für die Genese pulmonaler Krankheitsbilder wie auch anderer häufiger Komplikationen wie NEC, IVH, PVL, RPM etc. wird meist ein multifaktorielles Geschehen angenommen. Viele verschiedene Faktoren werden verdächtigt, sowohl das pulmonale als auch das allgemeine Outcome zu beeinflussen, darunter zählen auch das Gestationsalter bei Geburt, Vorliegen einer Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft, das Geschlecht, hypotrophes oder eutrophes Wachstum und auch das Geburtsgewicht [11, 39, 45, 59, 61, 103, 106]. Nachteil eines solchen gemischten Kollektivs ist, dass all diese Faktoren eingeschlossen wurden. Dieses Problem wurde in dieser Arbeit dadurch angegangen, dass Vergleiche zwischen den verschiedenen Untergruppen (Einlingen – Mehrlingen, männlichen – weiblichen, hypotrophen – eutrophen Frühgeborenen)

durchgeführt wurden und somit ein erheblicher Einfluss dieser „Faktoren“ ausgeschlossen werden konnte (wie aus den Tabellen im Anhang hervorgeht).

Manche Ergebnisse dieser Arbeit sind nahe am Signifikanz-Niveau und lassen gewisse Tendenzen vermuten. Die Erklärung für die fehlende Signifikanz könnte in der Kollektivgröße liegen. Bei einem größeren Patienten-Pool hätten sich womöglich klarere Resultate herausgestellt. Wichtig ist auch in Zukunft, dass weitere Untersuchungen bezüglich ein- versus mehrmaliger Steroid-Verabreichung durchgeführt werden.

Eine Vielzahl von Studien konnte die Wirksamkeit antenatal verabreichter Steroide zur Lungenreife-Induktion nachweisen [3]. Der positive Nutzen dieser Behandlung gilt als gesichert [3, 33, 37, 103]. Der Nutzen multipler Steroid-Zyklen hingegen konnte trotz einer großen Anzahl an Studien und Analysen wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt werden. 38,4% der 255 Frühgeborenen, die in diese Analyse eingegangen sind, haben mehr als eine Steroid-Prophylaxe antenatal erhalten. Das zeigt, wie weit verbreitet die Praxis war, Schwangeren mit Frühgeborenen-Risiko multiple Steroid-Prophylaxen zu verabreichen. Auch in anderen Ländern wie USA oder Australien haben multiple Steroid-Zyklen häufig Anwendung gefunden [97, ref. in 99, 120]. Diese Routine hatte sich entwickelt, ohne dass die Sicherheit und die Wirkungen mehrfacher antenataler Steroid-Gaben in klinischen Studien nachgewiesen waren.

Warum es keine eindeutigen wissenschaftlichen Ergebnisse gibt, hat mehrere Gründe. Es existieren nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien über multiple Steroid-Gaben [120]. Ethische Gründe stehen diesen häufig entgegen [83]. Walfisch und Kollegen [120] haben relevante Literatur durchgesehen und 280 Artikel zusammengetragen, darunter Abstracts über prospektive Studien an Tieren wie auch an Menschen. Diese zeigten alle methodologische Unstimmigkeiten. Die Studiendesigns der verschiedenen Studien unterscheiden sich beträchtlich voneinander, zum Beispiel wurden in eine retrospektiven Analyse

von Abbasi Frühgeborene <34 SSW aufgenommen [1]. In einer anderen Untersuchung von Gardner [39] wurden nur Frühgeborene zwischen 24-28 SSW berücksichtigt. In anderen Analysen wiederum, z.B. von Elimian et al. [33], wurden die Frühgeborenen nach Geburtsgewicht ausgewählt. Des Weiteren bestehen Unterschiede in Ein- und Ausschlusskriterien der verschiedenen Studien. So besteht das Kollektiv mancher Studien beispielsweise aus Mehr- und Einlingen [1], in andere Studien hingegen haben nur Einlings-Frühgeborene Eingang gefunden [15]. In manchen Studien findet man im Kollektiv nur hypotrope Frühgeborene [100]. Aber auch die Steroid-Anwendung wird in den verschiedenen Frühgeborenen-Zentren unterschiedlich gehandhabt [24, 25]. In frühen Berichten über antenatale Steroid-Gaben variieren der optimale Zeitpunkt wie auch der Steroid-Typ [3, 25, 60]. So wurde in manchen Studien entweder Betamethason [56] oder Dexamethason [43, 87], in anderen aber auch beide Steroidtypen verabreicht [1, 53, 70]. Auch sind unterschiedliche Steroid-Dosierungen in der Literatur beschrieben: In einer Studie wurden schwangeren Frauen 2x12 mg Betamethason im Abstand von 24h verabreicht [36], in einer anderen Studie waren es 2x4 mg in 24h Stunden Abstand [103].

Es erscheint somit nicht verwunderlich, dass trotz der großen Anzahl an Studien die Ergebnisse zu den Wirkungen mehrfacher Steroid-Gaben zur Induktion der Lungenreife nicht einheitlich, teilweise sogar widersprüchlich sind. In Zukunft wäre es wichtig, eine Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen und methodologische Unstimmigkeiten mit anderen Arbeiten zu vermeiden, um eine Kombination der Daten zu erleichtern und einheitliche Ergebnisse zu erhalten. Aufgrund der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren könnten gerade randomisierte klinische Studien von großem Nutzen sein.

## **6. Zusammenfassung**

Die multiple antenatale Steroidgabe zur Akzeleration der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburtlichkeit wurde im Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Münster bis zum Jahr 2000 durchgeführt. In verschiedenen Studien wurden negative Auswirkungen auf das neonatale Outcome nach multiplen Steroid-Gaben, z.B. Wachstumsretardierung und Zerebral-paresen, beschrieben. Entsprechend der Empfehlungen des „National Institute of Child Health and Human Development“ wurde daher ab 2001 nur noch eine einmalige antenatale Steroidgabe angestrebt. Ausgangspunkt der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Frage, ob diese Umstellung zu einem Anstieg von Häufigkeit und Schweregrad des neonatalen Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen geführt hat. Ferner wurde das Ausmaß der Assoziation zwischen ein- versus mehrmaliger Steroidgabe und dem pulmonalen Outcome untersucht. Hierzu wurden die Daten von 255 Frühgeborenen, die zwischen 23 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen in dem Zeitraum 1999 bis 2003 im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Münster auf die Welt kamen, ausgewertet.

Ein signifikanter Anstieg des Atemnotsyndroms in den Jahren nach der Umstellung (2001-2003) konnte im Vergleich zu den Jahren vor der Umstellung (1999-2000) anhand der erhobenen Daten nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls hat der Vergleich des pulmonalen Outcomes keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich chronischer Lungenkrankheiten und bronchopulmonaler Dysplasien nach ein- versus mehrmaliger Steroidgabe ergeben. Auffallend war jedoch, dass sich bei Frühgeborenen unter 28 vollendeten Schwangerschaftswochen nach mehrmaligen Steroid-Gaben im Mittelwert ein geringerer Surfactant-Bedarf und kürzere Beatmungszeiten fanden als nach einmaliger Gabe ( $p = 0,055$  und  $0,056$ ). Aus den vorliegenden Daten konnte nach einmaliger Steroidgabe kein signifikanter Nachteil hinsichtlich des pulmonalen Outcomes abgeleitet werden. Bei grenzwertigem

Verfehlen des Signifikanzniveaus insbesondere für Frühgeborene unter 28 Schwangerschaftswochen sind größere multizentrische Studien erforderlich.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R, Gerdes JS  
Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1243-1249
2. ACOG – Committee on Obstetric Practice  
Committee Opinion  
Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.  
Obstet Gynecol 2002; 99: 871-873
3. ACOG – Committee on Obstetric Practice  
Committee Opinion  
Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.  
International Journal of Gynecology & Obstetrics 1995; 48: 340-342
4. Antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses.  
NIH Consensus Statement Online 2000 August 17-18; 17(2): 1-10
5. Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, Kuhn L, Chiriboga C, Kuban K, Bellinger D  
Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 818-825
6. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA  
Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome.  
J Clin Invest 1975; 56: 1548-1554
7. Ballard PL, Ning Y, Polk D, Ikegami M, Jobe AH  
Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs.  
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1997; 273: 1048-1057
8. Ballard PL, Ballard RA  
Scientific basis and therapeutic regimes for use of antenatal glucocorticoids.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 254-262
9. Ballard PL  
Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development.  
Pediatr Rev (Online) 2000; 1: E83-E90
10. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J  
Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation.  
J Pediatr 1979; 95: 819-823

11. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS  
Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition.  
Seminars in Neonatology 2003; 8: 63-71
  
12. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group  
Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates.  
Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 709-717
  
13. Barnes PJ  
Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms.  
Clin Sci (Lond) 1998; 94: 557-572
  
14. Baud O, Foix-L`Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T  
Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants.  
N Engl J Med 1999; 341: 1190-1196
  
15. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, Ville Y, Frydman R, Dehan M  
The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants.  
Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 877-884
  
16. Beato M, Truss M, Chavez S  
Control of transcription by steroid hormones.  
Ann N Y Acad Sci 1996; 784: 93-123
  
17. Berger R, Müller M  
Lungenreifung: Ist die wiederholte Kortikosteroid-Gabe gerechtfertigt?  
Frauenarzt 2003; 44: 1264-1268
  
18. Berkowitz GS, Papiernik E  
Epidemiology of preterm birth.  
Epidemiol Rev 1993; 15: 414-443
  
19. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ  
Antenatal dexamethasone and decreased birth weight.  
Obstet Gynecol 2001; 97: 485-490
  
20. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA  
Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant.  
Pediatr Pulmonol 2001; 32: 76-91

21. Bonanno C, Fuchs K, Wapner R  
Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: Risks and benefits.  
Obstet Gynecol surv 2007; 62: 261-271
22. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR  
Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy.  
Biochem Pharmacol 1999; 58: 363-368
23. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N  
Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia.  
Obstet Gynecol 2001; 97: 135-139
24. Caughey AB, Parer JT  
Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: A decision analysis.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1221-1229
25. Chien JY, Ohlsson A, Seshia MMK, Boulton J, Sankaran K, Lee SK  
Variations in antenatal corticosteroid therapy: A persistent problem despite 30 years of evidence.  
Obstet Gynecol 2002; 99: 401-408
26. Crowley P  
Prophylactic corticosteroids for preterm birth. (Cochrane Review)  
The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software
27. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, ACTORDS Study Group  
Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial.  
Lancet 2006; 367: 1913-1919
28. Crowther CA, Harding J  
Repeat dose of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress.  
Cochrane Database Syst Rev 2007; 18: CD003935. Review.
29. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS, ACTORDS Study Group  
Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids.  
N Engl J Med 2007; 357: 1179-1189
30. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC  
Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease.  
Pediatrics 2005; 115: 655-661

31. Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T  
Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses.  
Fetal Ther 1988; 3:158-164
32. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG  
Antenatal corticosteroids: Are incomplete courses beneficial?  
Obstet Gynecol 2003; 102: 352-355
33. Emilian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N  
Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups.  
Obstet Gynecol 1999; 93: 174-179
34. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N  
Effectiveness of multidose antenatal steroids.  
Obstet Gynecol 2000; 95: 34-36
35. Fiascone JM, Jacobs HC, Moya FR, Mercurio MR, Lima DM  
Betamethasone increases pulmonary compliance in part by surfactant-independent mechanisms in preterm rabbits.  
Pediatr Res 1987; 22: 730-735
36. Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodríguez JP, Pérez CF, Serradilla VR, Jiménez JQ, González RJ, The SEN1500 Spanish Neonatal Network  
Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23- to 28-week gestational age preterm infants.  
Amer J Perinatol 2005; 22: 441-448
37. Foix-L'Hélias L, Baud O, Lenclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonteil T  
Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth.  
Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2005; 90: F46-F48
38. Foix-L'Hélias L, Marret S, Ancel PY, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, Picaud JC, Rozé JC, Theret B, Burquet A, Larroque B, Kaminski M, EPIPAGE Study Group  
Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study.  
BJOG 2008; 115: 275-282
39. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC  
Predicting low Apgar Scores of infants, weighting less than 1000 grams: the effect of corticosteroids.  
Obstet Gynecol 1995; 85: 170-174

40. Garland JS, Buck R, Leviton A  
Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants.  
J Pediatr 1995; 126: 272-279
41. Garner A (Committee chairman)  
An international classification of retinopathy of prematurity  
Pediatrics 1984; 74: 127-133
42. Giedion A, Haeflinger H, Dangel P  
Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive endexpiratory pressure.  
Pediatric Radiol 1973; 1: 145
43. Goldenberg RL, Wright LL  
Repeated courses of antenatal corticosteroids.  
Obstet Gynecol 2001; 97: 316-317
44. Graziani LJ, Pasto M, Stanley C, Pidcock F, Desai H, Desai S, Branca P, Goldberg B  
Neonatal neurosonographic correlates of cerebral palsy in preterm infants.  
Pediatrics. 1986; 78: 88-95
45. Grier DG, Halliday HL  
Management of bronchopulmonary dysplasia in infants – Guidelines for corticosteroid use.  
Drugs 2005; 65: 15-29
46. Gronek P  
Die perinatale Therapie mit Glukokortikosteroiden: Zeit zum Umdenken [1].  
Z Geburtshilfe Neonatol 2001; 205: 203-235
47. Gronek P, Speer CP  
Die Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie.  
Z Geburtsh Neonatol 1995; 199: 181-189
48. Gronek P, Speer CP  
Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia.  
Arch Dis Child 1995; 73: F1-F3
49. Guinn DA, Atkinson MA, Sullivan L, et al.  
Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial.  
JAMA 2001; 286: 1581-1587
50. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA  
Outcomes of extremely low-birth weight infants.  
Pediatrics 1996; 98:931-937

51. Halliday HL  
History of Surfactant from 1980.  
Biol Neonate 2005; 87: 317-322
52. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A  
Growth and development of children to four years of age after repeated antenatal steroid administration.  
Eur J Pediatr 2001; 160: 552-555
53. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF  
Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 804-810
54. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V  
Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation  
Obstet Gynecol 2008; 111: 921-926
55. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA  
Effect of corticosteroids on brain growth in the fetal sheep.  
Obstet Gynecol 1999; 94: 213-218
56. Helal KJ, Gordon MC, Lightner CR, Barth WH  
Adrenal suppression induced by betamethasone in women at risk for premature delivery.  
Obstet Gynecol 2000; 96: 287-290
57. International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity  
An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment.  
Pediatrics 1988; 88: 37-43
58. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P  
Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs  
Am J Respir Crit Care Med 1997; 157: 178-184
59. Jobe AH  
Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia.  
Seminars in Neonatology 2003; 8: 9-17
60. Jobe AH  
Glucocorticoids in perinatal medicine: Missguided rockets.  
J Pediatr 2000; 137: 1-3

61. Jobe AH, Banclari E  
NICHD/NHLBI/ORD workshop summary - bronchopulmonary dysplasia.  
Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729
62. Jobe AH, Newnham JP, Moss TJ, Ikegami M  
Differential effects of maternal betamethasone and cortisol on lung maturation and growth in fetal sheep.  
Am J Obstet Gynecol 2003; 108: 22-28
63. Jobe AH, NewnhamDagger J, Willet K, Sly P, Ikegami M  
Fetal Versus Maternal and Gestational Age Effects of Repetitive Antenatal Glucocorticoids.  
Pediatrics 1998; 102: 1116-1125
64. Jobe AH, Machiko I  
Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury.  
Respir Res 2001; 2: 27-32.
65. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG  
Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep.  
Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 880-885
66. Jobe AH, Ikegami M  
Mechanisms initiating lung injury in the preterm.  
Early Hum Dev 1998; 53: 81-94
67. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, et al.  
Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994.  
N Engl J Med 1998; 339:1434-1439
68. Kwinta P, Klimek M, Pietrzyk JJ  
Somatic and psychomotor development of preterm infants at the age of 2 years, with and without bronchopulmonary dysplasia  
Med Wieku Rozwoj 2005; 9: 271-281
69. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network  
Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone.  
Pediatrics 2006; 117: 1503-1510

70. Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, Parilla BV, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J  
Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes.  
Obstet Gynecol 2004; 103: 274-281
71. Leviton A, Dammann O, Allred EN, Kuban K, Pagano M, Van Marter L, Paneth N, Reuss ML, Susser M  
Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities.  
Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 1007-1017
72. Lipworth BJ  
Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity.  
Lancet 2000; 356: 87-89
73. Liggins GC, Howie RN  
A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants.  
Pediatrics. 1972; 50:515-525
74. Liggins GC  
Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lambs.  
J Endocrinol 1968; 42: 323-329
75. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L  
Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: A retrospective case-control Study.  
Pediatrics 2003; 5: 590-595
76. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL  
Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors.  
Dev Med Child Neurol 2000; 42: 53-60
77. Matti P, Pistoia L, Fornalè M, Brunn E, Zardini E  
Prevalence of RDS in diabetic pregnancy.  
Minerva Ginecol 1996; 48: 409-413
78. Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A  
Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial.  
Indian Pediatr 2008; 45: 661-667

79. McCalla CO, Nacharaju VL, Muneyyirci-Delale O, Glasgow S, Felman JG  
Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies.  
Steroids 1998; 63: 511-515
80. McEvoy C, Schilling D, Spitale P, Peters D, O'Malley J, Durand M  
Decreased respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days after antenatal steroid therapy.  
Pediatrics 2008; 121: e1032-e1038
81. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Collins J, Tolaymat L, Maher J  
Timing of antenatal corticosteroids and neonatal pulmonary mechanics.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 895-899
82. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L, Maher J, Helfgott A  
The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: A randomized trial.  
Pediatrics 2002; 110: 280-284
83. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Stewart M, Durand M  
Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants.  
Pediatr Pulmonol 2001; 31: 425-430
84. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P  
The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function.  
Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 669-673
85. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Duncan CC, Makuch RW  
Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 795-800
86. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E  
Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation.  
J Perinat Med 2008; 36: 191-196
87. Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P  
Cohort Study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 483-488
88. National Institutes of Health Consensus Development Conference  
Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 246-252

89. Northway WH Jr., Rosen RC, Porter DY  
Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia.  
N Engl J Med 1967; 276: 357-368
90. Obladen M  
Neugeborenen-Intensivpflege – Grundlagen und Richtlinien  
Springer, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Tokio, 2000, 6. Aufl.
91. Papile L, Burstein R et al.  
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 grams.  
J Pediatr 1978; 92: 529-534
92. Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ, Han BK  
Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: Detection of intraventricular hemorrhage and ventricular dilatation.  
J Pediatr 1983; 281-287
93. Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, Grobman WA  
The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes.  
Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1165-1169
94. Pierce MR, Bancalari E  
The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia  
Pediatr Pulmonol 1995; 19: 371-378
95. Potter SM, Denny MC, Morrison JJ  
Corticosteroids and fetal vasculature: effects of hydrocortisone, dexamethasone and betamethasone on human umbilical artery.  
Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 1126-1131
96. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ  
Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants.  
Arch Dis Child 1980; 55: 502-505
97. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP  
Use of corticosteroids by Australian obstetricians – a survey of clinical practice.  
Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38: 1-7
98. Robertson B  
The evolution of neonatal respiratory distress syndrome into chronic lung disease.  
Eur Respir J 1989; 2: Suppl. 3: 33s-37s

99. Sauerwald A, Rath W  
Lungenreifetherapie mit Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt,  
Überlegungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung im Sinne der Evidence-based  
medicine.  
Z Geburtsh Neonatol 2000; 204: 203-209
100. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-de Haas H, van Ertbruggen I,  
Treffers PE  
Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term  
morbidity in early preterm, growth-restricted infants.  
Obstet Gynecol 2001; 97: 954-960
101. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, Fisher L, Marchiano DA, Gerdes JS,  
Ludmir J  
The effects of the time interval from antenatal corticosteroids exposure to  
delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants.  
Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1409-1413
102. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM  
Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen  
requirement in the neonatal period.  
Pediatrics. 1988; 82: 527-532
103. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K,  
Ludwig M  
Antenatal corticosteroid therapy in premature infants.  
Arch Gynecol Obstet, 2005; 271: 26-32
104. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E  
Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and  
severity of chronic lung disease in premature infants.  
J Pediatr 1993; 123: 975-982
105. Speer CP  
Inflammation and bronchopulmonary dysplasia  
Semin Neonatol 2003; 8: 29-38
106. Speer P, Gahr M  
Pädiatrie  
Springer, Berlin Heidelberg New York, 2005, 2. Auflage
107. Teberg AJ, Pena I, Finello K, Aguilar T, Hodgman JE  
Prediction of neurodevelopmental outcome in infants with and without  
bronchopulmonary dysplasia.  
Am J Med Sci 1991; 301: 369-374

108. Teksam O, Kale G  
The effects of surfactant and antenatal corticosteroid treatment on the pulmonary pathology of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 35-41
109. Thompson AM, Bizzarro MJ  
Necrotizing enterokolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008; 68: 1227-1238
110. Thorb JA, Philip GJ, Knox E, Clark RH  
Does antenatal corticosteroid therapie affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002; 99: 101-108
111. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE  
Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1086-1089
112. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB  
Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 925-929
113. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J  
Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320-327
114. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB  
Neonatal sepsis and death after multiple courses of antental betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 810-814
115. Voigt M, Friese K, Schneider KTM, Joch G, Hesse V  
Kurzmitteilung zu den Perzentilkurven für die Körpermaße der Neugeborenen *Geburtsh und Frauenheilk* 2002; 62: 274-276
116. Voigt M, Schneider KTM, Jähig K  
Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilenwerte für die Körpermaße von Neugeborenen *Geburtsh und Frauenheilk* 1996; 56: 550-558

117. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357: 1190-1198

118. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 633-642

119. Weinstock M  
The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity* 2005; 19: 296-308

120. Walfish A, Hallak M, Mazor M  
Multiple Courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491-497

121. Wallace EM, Baker LS  
Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet* 1999; 353: 1404-1407

122. Northway Rosan, Porter  
Pulmonary disease following respirator therapy in hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368

123. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, Hsieh WS, Lien YJ  
Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101:E7

## Lebenslauf

## **Danksagung**

Mein Dank gilt in besonderer Weise Frau Dr. med. Hörnig-Franz für ihre freundliche Unterstützung, ihre Geduld, ihre konstruktive Kritik und ihr Interesse. Ebenfalls bedanke ich mich für die hilfreiche Betreuung und Unterstützung bei Herrn Dr. med. Hülskamp und Herrn Prof. Dr. med. Klockenbusch.

Für die kompetente statistische Beratung während der Datenauswertung danke ich Herrn Dr. Burkhardtmaier aus dem Institut der Medizinischen Informatik während der Datenauswertung.

An dieser Stelle möchte ich mich auch besonders bei meinen Eltern für ihre stete Unterstützung, Hilfe und Geduld in jeder Hinsicht während meiner gesamten Ausbildung bedanken.

**Tabellenanhang****Tab. 1A** ANS und postpartale Beatmungssituation in den Hauptgruppen

	<28 SSW			<32 SSW		
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%
<b>ANS</b>	48	84	57,1	31	171	18,1
<b>BPD</b>	53	65	81,5	39	170	22,9
<b>CLD</b>	26	62	41,9	21	170	12,4

**Tab. 2A** Frühgeborenen-Morbidität in den Hauptgruppen

allgemeines Outcome	<28 SSW			<32 SSW		
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%
Azidose (art. NS-pH)	11	80	13,8	30	170	17,6
sekundäre Sepsis	36	84	42,9	45	171	26,3
primäre Sepsis	14	84	20,0	16	171	10,3
IVH 1° od. 2°	23	84	27,4	22	171	12,9
IVH 3° od. 4°	22	84	26,2	7	171	4,1
PVL	11	65	16,9	11	170	6,5
NEC	37	84	44,0	30	171	17,5
RPM 1°, 2° od. 3°	26	63	41,3	33	171	19,3
PDA	25	84	29,8	7	171	4,1
allgemeines Outcome	MW	n <sub>t</sub>	SD	MW	n <sub>t</sub>	SD
5-min. Apgar	7,1	84	1,5	7,7	171	1,5
Geburtsgewicht	789	84	198	1225	171	339
Intensiv-Aufenthalt	46,2	62	27,1	13,9	170	20,2
KH-Aufenthalt gesamt (d)	103,4	62	29,5	61,8	170	29,7

In der Gruppe „<28 SSW“ trat bei 15 Frühgeborene eine RPM Grad I, bei 8 Frühgeborenen eine RPM Grad II und bei 3 Frühgeborenen eine RPM Grad III auf. In der anderen Gruppe „<32 SSW“ handelte es sich bei 25 Kindern um eine RPM Grad I, bei sechs Kindern um eine RPM Grad II und bei zwei Kindern eine RPM Grad III. Bei insgesamt fünf Frühgeborenen aus dem Gesamtkollektiv musste eine Lasertherapie durchgeführt werden.

**Tab. 3A** Übersicht über pulmonales und allgemeines Outcome von Ein- und Mehrlingen

<b>pulm. Outcome</b>	<b>Einlinge (n=141)</b>			<b>Mehrlinge (n=114)</b>			<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	
ANS	38	141	27,0	41	114	36,0	0,122
BPD	54	131	41,2	38	104	36,5	0,465
CLD	26	129	20,2	21	103	20,4	0,965
<b>allgem. Outcome</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Azidose (art. NS-Blut)	32	138	23,2	9	112	8,0	0,001
sekundäre Sepsis	55	141	39,0	26	114	22,8	0,006
primäre Sepsis	17	141	12,1	13	114	11,4	0,872
IVH 1° od. 2°	30	141	21,3	15	114	13,2	0,091
IVH 3° od. 4°	14	141	9,9	15	114	13,2	0,419
PVL	10	131	7,6	12	104	11,5	0,307
NEC	45	141	31,9	22	114	19,3	0,023
RPM 1°, 2° od. 3°	37	131	28,2	22	103	21,4	0,229
PDA	18	141	12,8	14	114	12,3	0,907
	<b>MW (n<sub>t</sub>=141)</b>		<b>SD</b>	<b>MW (n<sub>t</sub>=114)</b>		<b>SD</b>	<b>p</b>
5-min. APGAR	7,5		1,6	7,6		1,4	0,826

**Tab. 4A** Übersicht über pulmonales und allgemeines Outcome von Jungen und Mädchen

<b>pulm. Outcome</b>	<b>Jungen</b>			<b>Mädchen</b>			<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	
ANS	38	129	29,5	41	126	32,5	0,595
BPD	44	120	36,7	48	115	41,7	0,426
CLD	26	119	21,8	21	113	18,6	0,536
<b>allgem. Outcome</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n<sub>t</sub></b>	<b>%</b>	<b>p</b>
Azidose (art. NS-Blut)	26	127	20,5	15	123	12,2	0,077
sekundäre Sepsis	32	129	24,8	49	126	38,9	0,016
primäre Sepsis	16	129	12,4	14	126	11,1	0,749
IVH 1° od. 2°	23	129	17,8	22	126	17,5	0,938
IVH 3° od. 4°	17	129	13,2	12	126	9,5	0,358
PVL	8	120	6,7	14	125	12,2	0,147
NEC	34	129	26,4	33	126	26,2	0,976
RPM 1°, 2° od. 3°	30	121	24,8	29	113	25,7	0,878
PDA	14	129	10,9	18	126	14,3	0,408
				MW (n <sub>t</sub> =126)			
5-min. APGAR	7,4	1,62		7,66	1,39		0,177

**Tab. 5A** Übersicht über pulmonales und allgemeines Outcome von hypo- und eutrophen Frühgeborenen

pulm. Outcome	hypotroph			eutroph			p
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	
ANS	20	63	31,7	59	192	30,7	0,880
BPD	27	55	49,1	65	180	36,1	0,084
CLD	15	54	27,8	32	178	18,0	0,117
allgem. Outcome	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	p
Azidose (art. NS-Blut)	11	59	18,6	30	191	15,7	0,594
sekundäre Sepsis	26	63	41,3	55	192	28,6	0,062
primäre Sepsis	6	63	9,5	24	192	12,5	0,525
IVH 1° od. 2°	13	63	20,6	32	192	16,7	0,473
IVH 3° od. 4°	5	63	7,9	24	192	12,5	0,322
PVL	3	55	5,5	19	180	10,6	0,256
NEC	24	63	38,1	43	192	22,4	0,014
RPM 1°, 2° od. 3°	11	56	19,6	48	178	27,0	0,271
PDA	7	63	11,1	25	192	13,0	0,691
	MW(n <sub>t</sub> =63)		SD	MW(n <sub>t</sub> =192)		SD	p
5-min. APGAR	7,83		1,2	7,43		1,59	0,073

**Tab. 6A** Übersicht über pulmonales und allgemeines Outcome der Frühgeborenen aus „ $\leq 999\text{g}$ “, „ $1000\text{-}1499\text{g}$ “ und „ $\geq 1500\text{g}$ “

pulm. Outcome	$\leq 999\text{ g}$			$1000\text{-}1499\text{ g}$			$\geq 1500$		
	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%	n	n <sub>t</sub>	%
ANS	52	116	45,0	22	102	22	5	37	14,0
BPD	68	97	70,0	23	101	23	1	37	2,7
CLD	34	94	36,0	12	101	12	1	37	2,7
allg. Outcome	n	nt	%	n	nt	%	n	nt	%
Azidose (art. NS-pH)	21	111	18,9	16	102	16	4	37	11,0
prim. Sepsis	50	116	43,1	31	102	30	0	37	0
sek. Sepsis	17	116	14,7	8	102	7,8	5	37	14,0
IVH 1° od. 2°	29	116	25,0	12	102	12	4	37	11,0
IVH 3° od. 4°	20	116	17,2	7	102	6,9	2	37	5,4
PVL	11	97	11,3	11	101	11	0	37	0
NEC	51	116	44,0	12	102	12	4	37	11,0
RPM 1, 2, 3°	33	95	34,7	24	102	24	2	37	5,4
PDA	27	116	23,3	5	102	4,9	0	37	0
	MW(n <sub>t</sub> =116)		SD	MW(n <sub>t</sub> =102)		SD	MW(n <sub>t</sub> =37)		SD
5-m.APGAR	7,32		1,5	7,75		1,5	7,59		1,6

## **Anhang**

### **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

#### **Abbildungen**

- Abb. 1** Gestationsalter der Frühgeborenen der Zeiträume 1999-2000 und  
2001-2003 S. 20
- Abb. 2** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen S. 21
- Abb. 3** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen in den Hauptgruppen S. 24
- Abb. 4** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei Ein- und Mehrlingen S. 30
- Abb. 5** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei Jungen und Mädchen S. 31
- Abb. 6** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen bei hypo- und eutrophen Früh-  
geborenen S. 33
- Abb. 7** Anzahl der antenatalen Steroid-Zyklen in den Geburtsgewicht-  
gruppen S. 35

## **Tabellen**

<b>Tab. 1</b> Kollektivzusammensetzung in den Jahren vor und während bzw. nach der Umstellung der Steroid-Verabreichung	S. 22
<b>Tab. 2</b> Antenatale Steroidgabe und ANS-Häufigkeit in den Jahren vor und während bzw. nach Umstellung der Steroid-Verabreichung	S. 22
<b>Tab. 3</b> Kollektivzusammensetzung in den Hauptgruppen	S. 23
<b>Tab. 4</b> Gewichtsverteilung in den Hauptgruppen	S. 24
<b>Tab. 5</b> ANS und postpartale Beatmungssituation in der Gruppe <b>&lt;28 SSW</b> nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 25
<b>Tab. 6</b> ANS und postpartale Beatmungssituation in der Gruppe <b>&lt;32 SSW</b> nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 25
<b>Tab. 7</b> Beatmungsdauer in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 26
<b>Tab. 8</b> Surfactant-Gaben in den Hauptgruppen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe	S. 27
<b>Tab. 9</b> BPD- und CLD-Häufigkeiten in der Gruppe <28 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 27
<b>Tab. 10</b> BPD- und CLD-Häufigkeiten in der Gruppe <32 SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 28
<b>Tab. 11</b> Gestationsalter im MW <28 SSW nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe	S. 28
<b>Tab. 12</b> Gestationsalter im MW <32 SSW nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe	S. 29
<b>Tab. 13</b> Pulmonales Outcome der Einlinge nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe	S. 30
<b>Tab. 14</b> Pulmonales Outcome der Mehrlinge nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroid-Prophylaxe	S. 31
<b>Tab. 15</b> Pulmonales Outcome der Jungen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 32
<b>Tab. 16</b> Pulmonales Outcome der Mädchen nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 32

<b>Tab. 17</b> Pulmonales Outcome hypotropher Frühgeborener nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroide-Prophylaxe	S. 33
<b>Tab. 18</b> Pulmonales Outcome eutropher Frühgeborener nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 34
<b>Tab. 19</b> Pulmonales Outcome Frühgeborener $\leq 999$ g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 35
<b>Tab. 20</b> Pulmonales Outcome Frühgeborener zwischen 1000-1499 g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 36
<b>Tab. 21</b> Pulmonales Outcome Frühgeborener $\geq 1500$ g nach ein- versus mehrmaliger antenataler Steroidgabe	S. 36
<b>Tab. 22</b> Frühgeborenen-Morbidität in der Gruppe $< 28$ SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 37
<b>Tab. 23</b> Frühgeborenen-Morbidität in der Gruppe $< 32$ SSW nach ein- versus mehrmaliger Steroid-Prophylaxe	S. 38
<b>Tab. 24:</b> Eingriffe und Komplikationen während der Schwangerschaft	S. 39