

**Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Eppendorf
Direktor Prof. Dr. F. Jänicke**

**Bedeutung der Lungenreifediagnostik für das klinische Vorgehen
bei Risikoschwangerschaften und
drohenden Frühgeburten**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Sabine Domin
aus Cincinnati / USA
Hamburg, 2001**

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Korreferent:

Meiner Mutter Christel Zenker gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Medizinische Grundlagen, Prophylaxe und Substitution bei Lungenunreife	2
1.2.1 Frühgeburtlichkeit und Säuglingssterblichkeit	2
1.2.2 Das Atemnotsyndrom	2
1.2.3 Prophylaxe des Atemnotsyndroms	4
1.2.4 Surfactantsubstitution	7
1.2.5 Lungenreifetests	9
2. Problemstellung und Ziel der Arbeit	21
3. Material und Methoden	22
4. Ergebnisse	23
4.1 Testindikation und Fruchtwassergewinnung	23
4.2 Lungenreifetestergebnisse	26
4.2.1 Lungenreifetest und Schwangerschaftswoche	27
4.2.2 Übereinstimmung der L/S- und PG-Testergebnisse	29
4.3 Neugeborenenmerkmale	32
4.4 Schwangerschaftskomplikationen	34
4.5 Atmungsprobleme	35
4.5.1 Neugeborene mit Lungenunreife	37
4.5.2 RDS und Surfactantgabe	41
4.6 Testergebnis und klinisches Vorgehen präpartal	42
4.7 Testgüte	46
4.7.1 Zeitlicher Abstand zwischen Geburt und letzter Lungenreifetestung	46
4.7.2 Vorhersagekraft des L/S-Wertes	48
4.7.3 Testgütekriterien	49
4.8 Vergleich der Fälle mit Atmungsproblemen sowie mit und ohne RDS	50
5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung	69
7. Literaturverzeichnis	71

Abkürzungen

AC	Amniocentese
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AP	Atmungsprobleme
BPD	Bronchopulmonäre Dysplasie
FSI	Foam stability index
FW	Fruchtwasseruntersuchung
IVH	Intraventriculäre Hämorrhagie
LBC	Lamellar body count - Zählung der Einschlusskörperchen
L/S	Lecithin-Sphingomyelin Ratio
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NIH	National Institute of Health, USA
NIHF	Non immunologic induced hydrops fetalis
NPV	Negative predictive value - negativer prädiktiver Wert
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PG	Phosphatidylglycerol
PPV	Positive predictive value- positiver prädiktiver Wert
PROM	Premature rupture of membranes - vorzeitiger Blasensprung
RDS	Respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathia of prematurity - Frühgeborenen-Retinopathie
S/A	Surfactant-Albumin Quotient
SSW	Schwangerschaftswoche
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
VLBW	Very low birthweight - sehr untergewichtige Neugeborene <1500g

1. Einleitung

1.1 Einführung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Perinatalmedizin stellen Frühgeburten und Risikoschwangerschaften weiterhin ein großes medizinisches und für die Betroffenen sehr belastendes Problem dar. Die Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken der Kinder sind vor allem durch die Lungenunreife und das daraus folgende Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) bedingt. Von Interesse ist daher sowohl die Verhinderung von Frühgeburten als auch die präpartale Diagnose einer unreifen Lunge durch einen Lungenreifetest bei drohender Frühgeburt sowie die prä- und/oder postpartale Therapie der Lungenunreife.

In der klinischen Situation ist es im Hinblick auf die Lungenunreife oft problematisch, ob die Schwangerschaft beendet werden oder noch fortgeführt werden soll. Die Interpretation der Lungenreifetestergebnisse als Vorbereitung therapeutischen Handelns ist bisher uneinheitlich, z.B. bei der Frage der Surfactantsubstitution. Dies ergibt sich aus der unbefriedigenden Testgüte präpartaler Lungenreifetests, von denen mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher Nachweisverfahren existieren.

1.2 Medizinische Grundlagen zu Diagnostik, Prophylaxe und Substitution bei Lungenunreife

1.2.1 Frühgeburtlichkeit und Säuglingssterblichkeit

Unter perinataler Mortalität wird laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) die Summe aus Frühsterblichkeit (d.h. alle Todesfälle bis zum 7. Lebenstag, bezogen auf alle Lebendgeburten) und fetaler Sterblichkeit (d.h. alle Totgeburten nach der 28. SSW und mit einem Gewicht über 500g, bezogen auf alle Geburten) verstanden [109]. In Deutschland hat sich in den Jahren 1983 bis 1992 die perinatale Mortalität aller Neugeborenen von 0,93% auf 0,58% verringert [101].

Laut Definition der WHO wird als Frühgeburt eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. Geburt mit einem Gewicht <2500g bezeichnet [110]. Häufige Ursachen für Frühgeburtlichkeit sind neben fetalen Fehlbildungen der vorzeitige Blasensprung (premature rupture of membranes, PROM), vorzeitige Wehen und Mehrlingsschwangerschaften [105].

Die größte Bedrohung für Frühgeborene ohne fetale Fehlbildungen stellt die unausgereifte Lunge dar, welche zum Atemnotsyndrom und seinen Folgeerkrankungen führt. Das Atemnotsyndrom bedingt etwa 60% der Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen [51, 120].

1.2.2 Das Atemnotsyndrom

Das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) führt zu folgender klinischen Symptomatik innerhalb der ersten Lebensstunden: Atemnot mit Tachypnoe, expiratorischem Stöhnen, sternalen und intercostalen Retraktionen und Zyanose [50, 118].

Eine wesentliche Ursache des RDS ist ein Surfactantmangel. Surfactant ist ein Stoffgemisch, welches vorwiegend aus Phospholipiden besteht. Es wird in der fetalen Lunge

in den Pneumozyten Typ II gebildet, in Einschlußkörperchen (lamellar bodies) gespeichert und in die Alveolen abgegeben. Die Surfactantproduktion beginnt etwa in der 24. SSW und erfährt eine Steigerung ab der 36. SSW [61, 62]. In den Alveolen dient Surfactant der Reduktion der Oberflächenspannung und sorgt somit für gleichbleibende Stabilität während des respiratorischen Zyklus [44, 46]. Aber auch ein primär ausreichender Surfactantgehalt kann eine eventuelle morphologische Unreife der Lunge nicht kompensieren. Diese ist gekennzeichnet durch eine zu kleine Luftaustauschfläche, eine zu große Distanz zwischen Alveolen und Kapillaren und eine instabile Brustwand, die noch keinen ausreichend negativen Druck in der Lunge erzeugen kann. Postpartal kommt es zur Überdehnung der Alveolen mit nachfolgenden Epithelschäden, welche den Übertritt von Plasmaproteinen in die Alveolen ermöglichen. Hieraus resultiert eine Denaturierung und somit Inaktivierung des Surfactants, wodurch ein sekundärer Surfactantmangel entsteht. Als Ergebnis dieser pathophysiologischen Prozesse bilden sich so genannte hyaline Membranen, die das morphologisch-histologische Korrelat eines RDS darstellen und im Röntgenbild mit den Schweregraden 1-4 nachgewiesen werden können [9, 18, 117]. Die RDS-bedingte Hypoxie führt zu konsekutiver Azidose, welche die notwendige postpartale Surfactantproduktion hemmt [46].

Als Hauptrisikofaktor für ein RDS gilt ein zu niedriges Gestationsalter. Für Neugeborene mit Geburt vor der 24. SSW besteht ein Risiko von >95% an einem RDS zu erkranken. Danach sinkt das Risiko von etwa 60% in der 29. SSW auf etwa 20% in der 34. SSW und beträgt nach der 36. SSW unter 1%. [34, 103]. Ebenfalls werden ein zu geringes Geburtsgewicht, Geburt durch Sectio, fetale Hämolyse und Wachstumsretardierung als risikoerhöhend betrachtet [15, 20, 117].

Gegensätzliche Erkenntnisse liegen zum RDS-Risiko für Kinder diabetischer Mütter vor: Während die meisten Autoren ein erhöhtes Risiko beschreiben [4, 7, 15, 117] finden Luerti et al. in einer Multicenterstudie kein erhöhtes Risiko für Neugeborene diabetischer Mütter [86].

Das RDS-Risiko bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung wird ebenso uneinheitlich eingeschätzt [7, 20, 26, 86] wie das durch das Geschlecht des Kindes [20, 86, 117] und bei Müttern mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie [104, 114, 117].

Mit einem RDS assoziiert sind bronchopulmonäre Dysplasie (BPD), persistierender Ductus arteriosus (PDA), intraventriculäre Hämorrhagie (IVH), nekrotisierende Enterocolitis (NEC) und Retinopathie bei Frühgeburtlichkeit (Retinopathia of praematurity, ROP) [39, 58, 118], die wiederum Gesamtmorbidität und -mortalität Frühgeborener mitbestimmen.

1.2.3 Prophylaxe des Atemnotsyndroms

Ende der 60er Jahre entdeckte Liggins, dass frühgeborene Lämmer eine verbesserte Überlebenschance durch einen ausgereifteren Lungenstatus hatten, wenn es präpartal zu einer Kortikosteroidgabe an das Mutterschaf gekommen war [81]. Der gleiche Effekt zeigte sich bei menschlichen Neugeborenen: Durch eine präpartale Kortikoidbehandlung von Müttern mit drohender Frühgeburt kam es zu weniger RDS-Fällen als bei Neugeborenen nicht-behandelter Mütter [82]. Begründet wird diese Wirkung vermutlich durch mehrere Prozesse. Einerseits führt eine Kortikoidgabe zur verstärkten Produktion bestimmter Surfactantanteile [10] und andererseits zu einer schnelleren morphologischen Lungenentwicklung über eine Induktion der Kollagen- und Elasthinsynthese [38, 65].

Ragosch und Weitzel führten 1993 eine Befragung in deutschen Frauenkliniken durch und stellten fest, dass 17,3% der Ärzte eine Kortikoidtherapie für weniger wichtig bis unwichtig hielten. Andererseits führten 91% der Kliniken eine Lungenreifeprophylaxe routinemäßig durch [98]. Bei Knitza et al. waren es 1989 noch 98,4% [75]. In den USA wird nur bei etwa 20-30% der möglichen Fälle eine Kortikoidgabe gegeben [19, 55], so dass das National Institute of Health (NIH) 1994 Richtlinien zum Kortikoideinsatz veröffentlichte [92].

Kortikoidgabe und RDS

Crowley faßte in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 15 kontrollierten Studien zusammen und konnte zeigen, dass es bei präpartaler Kortikoidgabe zu einer signifikanten RDS-Reduktion von 50% kommt. Die höchste RDS-Reduktion von 65% läßt sich laut Crowley erreichen, wenn zwischen Kortikoidgabe und Geburt mindestens 24 Stunden bis zu maximal sieben Tage vergehen. Außerhalb dieses Zeitraumes ist keine signifikante RDS-Reduktion festzustellen [27].

Eine Kortikoidgabe ist bei drohenden Frühgeburten beiderlei Geschlechts zwischen der 24.-34. SSW sinnvoll. In den von Crowley analysierten Studien finden sich nur wenige RDS-Fälle bei Geburten nach der 34. SSW, so dass keine Aussage zur Effektivität einer Kortikoidgabe für dieses Schwangerschaftsalter möglich ist.

Desweiteren konnte Crowley feststellen, dass bei präpartaler Kortikoidgabe IVH und NEC signifikant seltener auftraten. Die Erfolge einer Kortikoidgabe werden anscheinend nicht durch negative Langzeitwirkungen geschmälert, da in mehreren follow-up Studien keine nachteiligen Effekte auf körperliche Entwicklung, Lungenwachstum oder neurologisches Wohlergehen gefunden wurden [22, 27]. Insgesamt spiegeln sich diese positiven Auswirkungen in einer um 40% signifikant erniedrigten Mortalität wider [27].

Kortikoidgabe bei Risikoschwangerschaften

Frühgeburlichkeit kann die Folge unterschiedlicher Risiken sein. Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Wachstumsretardierung machen 40-50% der Frühgeburten aus. Eine Beurteilung der Studienergebnisse zur Kortikoidgabe bei Risikoschwangerschaften ist schwierig, da jede Studie unterschiedliche Schwerpunkte setzt, z.B. in der Auswahl des untersuchten Schwangerschaftsalters oder der Gewichtsklassen der Neugeborenen.

Das NIH empfiehlt eine Kortikoidgabe bei allen drohenden Frühgeburten vor der 34. SSW [92].

Kortikoide haben eine immunsupprimierende Wirkung auf den menschlichen Organismus. Bei präpartaler Kortikoidgabe ist deshalb theoretisch das Risiko einer maternalen bzw. fetalen oder neonatalen Infektion erhöht. Besonders schwierig sind in diesem Zusammenhang Empfehlungen zu einer Kortikoidgabe bei Schwangerschaften, die durch einen vorzeitigen Blasensprung kompliziert sind. Wegen des fehlenden Infektionsschutzes durch eine intakte Fruchtblase ist eine Immunsuppression besonders überdenkenswert.

Im Consensuspapier des US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) wird bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung vor der 30.-32. SSW und ohne Infektionszeichen die Kortikoidgabe empfohlen [92]. Crowley et al. weisen für Neugeborene einer durch vorzeitigen Blasensprung betroffenen Schwangerschaft eine RDS-Reduktion um 56% nach und empfehlen eine Kortikoidgabe solange keine Infektionszeichen bestehen [27, 28]. Dies bestätigen Ghidini et al. für Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung vor der 32. SSW [43]. Auch Arias et al. und Modanlou et al. finden bei präpartaler Kortikoidgabe bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung eine signifikant erniedrigte RDS- und Mortalitätsrate ohne signifikant mehr Sepsisfälle [5, 88].

Lewis et al. und Neuhaus et al. erweitern die Betrachtung der Fälle mit vorzeitigem Blasensprung um den zusätzlichen Aspekt einer präpartalen Antibiotikagabe. Dabei senkt die Kortikoidgabe die RDS-Rate signifikant, ohne dass maternale oder fetale Infektionsraten bzw. letale Sepsisfälle vermehrt auftreten [80, 93].

Die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt sollte möglichst kurz sein; bei einer Latenz von 24 Stunden, die Crowley zur Wirkungsentfaltung einer Kortikoidgabe empfiehlt, ist die Gefahr maternaler und fetaler Infektionsraten gering. Bei ansteigenden Infektionsparameter sollte die Geburt eingeleitet werden.

Neugeborene diabetischer Mütter profitieren in Form reduzierter RDS-Raten am meisten von einer optimalen Blutzucker-Einstellung, da dadurch Hyperinsulinämien vermieden werden, die die Surfactantproduktion bremsen [26].

1.2.4 Surfactantsubstitution

In den 70er Jahren wurde Surfactant als oberflächenaktive Substanz nachgewiesen und erste Substitutionen erfolgten. Wenig später lagen die Ergebnisse der ersten randomisiert kontrollierten Studien vor. 1988 wurde aus Kuhlungen gewonnenes Surfactant als Substitutionsstoff für den Menschen zugelassen und konnte bei Neugeborenen mit drohendem RDS eingesetzt werden [67]. Die Testung gegen einen Placebo erfolgte bis etwa Mitte der 90er Jahre. Bei der Surfactantsubstitution treten sowohl positive als auch negative Effekte auf.

Jobe zitiert Soll's Metaanalyse von 1997, in der eine Surfactantgabe zu einer signifikant reduzierten Gesamtmortalität, RDS-Mortalität und Anzahl von Pneumothoracis führt [67]. Hamvas et al. finden in ihrer Vergleichsstudie der Jahre 1987-88 und 1991-92 eine signifikant gesunkene neonatale Mortalität seit Einführung der Surfactantsubstitution im Jahr 1990 für sehr untergewichtige (very low birthweight, VLBW) Neugeborene [55].

Fraglich bleibt bisher die Pathogenese beobachteter Lungenblutungen bei Surfactantgabe, da auch das RDS selbst zu Lungenblutungen führen kann [100, 116]. Ebenso ungeklärt bleiben die Langzeitwirkungen von beobachteten Blutdruckschwankungen, Änderungen der Hirndurchblutung und elektro corticaler Depression [59, 102, 115]. Weiterhin wird eine verminderte immunologische Kompetenz in der Lunge sowie das Risiko von slow-virus Infektionen (z.B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) durch die Gabe von Surfactant tierischen Ursprungs diskutiert [119].

Kortikoidgabe und Surfactantsubstitution

Neben den positiven Auswirkungen, die sich allein durch die Surfactantsubstitution ergeben, konnte gezeigt werden, dass sich zusätzlich bessere Ergebnisse bei den substituierten Neugeborenen erzielen ließen, wenn die Mutter präpartal Kortikoide erhalten hatte: Die Häufigkeit und die Schwere eines RDS als auch seiner Komplikationen wie

IVH, NEC und BPD, traten seltener auf und die Überlebensraten [68, 69, 70, 88] erhöhten sich.

In vielen Studien zur Surfactantsubstitution werden allerdings nur eingeschränkt Kortikoide gegeben. Bei Merritt et al. [87] wurden 4% und bei Egberts et al. [36] 19,4% der Mütter mit Kortikoiden präpartal prophylaktisch behandelt, bei Hamvas et al. [55] und Hudak et al. [63] waren es 28% respektive 34%. Bei Kendig et al. erhielten in einer 1991 veröffentlichten Studie 31% der teilnehmenden Mütter Betamethason [72], in der Studie von 1998 waren es nur wenig mehr Mütter, nämlich 35,5% [73]. Insgesamt wird vermutet, dass der maximal mögliche Effekt einer Surfactantsubstitution noch nicht erreicht sein kann [11, 69, 123].

Zeitpunkt der Surfactantsubstitution

Noch ungeklärt sind Vor- und Nachteile einer prophylaktischen gegenüber einer therapeutischen Surfactantsubstitution. Bei der prophylaktischen Gabe mit dem ersten Atemzug wird das Surfactant gleichmäßig in der Lunge verteilt und Lungenschädigungen, die schon in den ersten Minuten auftreten, dadurch verhindert [94, 95]. Von Nachteil ist eine mögliche weitere Destabilisierung des Neugeborenen in der kritischen Phase der kardio-pulmonalen Adaption und die unnötige Behandlung von Neugeborenen mit ausreichender Lungenreife [33, 53, 72]. Bei der therapeutischen Gabe wird erst bei klinisch oder radiologisch gesichertem RDS substituiert. In Morleys Metaanalyse zu therapeutischer versus prophylaktischer Gabe kommt es bei prophylaktischer Gabe zu einer Reduktion der neonatalen Mortalität um 39% und der Gesamtmortalität um 36% bei einer signifikanten Reduktion eines schweren RDS. In der Gruppe mit therapeutischer Gabe benötigten nur 48% der Neugeborenen Surfactant, d.h. es kann vermutet werden, dass in der Gruppe mit prophylaktischer Gabe jedes zweite Neugeborene unnötig behandelt wurde [90]. Bei Walti und Monset-Couchard beträgt dieser Anteil 40% [119]. In den Studien zu Beginn der 90er Jahre wurde eine therapeutische Gabe bis zu mehreren Stunden nach Geburt durchgeführt und ergab schlechtere Ergebnisse als bei Gabe mit oder innerhalb von 10 Minuten nach der Intubation [16, 72, 90]. In Kendigs Studie von 1998 gilt eine Gabe nach 10 Minuten als therapeutische und führt zu gleich

guten Ergebnissen wie die prophylaktische Gabe sofort mit der Intubation, die mehr Probleme bei der Applikation nach sich zieht [73].

Auch ein verlässlicher Lungenreifetest könnte helfen, präpartal die Neugeborenen zu identifizieren, die tatsächlich einen Surfactantmangel haben. Nur in wenigen Studien führt ein „reifer“ Lungenreifetest zum Studienausschluss, d.h. zu keiner Surfactantsubstitution [33, 69, 87]. In der überwiegenden Anzahl der Surfactantstudien werden keine Lungenreifetests durchgeführt, von denen die Substitution abhängig gemacht wird [vgl. a. 14, 16, 32, 63, 71, 72, 73, 88, 89, 107].

1.2.5 Lungenreifetests

Um die Gefährdung von Neugeborenen durch eine unreife Lunge zu erkennen, wurden Lungenreifetests entwickelt. Mit ihrer Hilfe soll das weitere geburtshilfliche Vorgehen prä- und postpartal zielgerichtet unterstützt oder optimiert werden: Einleitung der Geburt, Durchführung einer RDS-Prophylaxe durch Lungenreife induzierende Substanzen, Durchführung einer Tokolyse und/oder der postpartale Einsatz von Surfactant. Es existieren mittlerweile eine Vielzahl an Lungenreifetests, von denen die meisten die biochemische Reife der Lunge ermitteln: Schon im Mutterleib macht das Ungeborene Atembewegungen, durch die oberflächenaktive Substanzen der Lungenalveolen in das Fruchtwasser gelangen. Durch eine Amniocentese (AC) oder, bei vorzeitigem Blasensprung, auch vaginal wird Fruchtwasser gewonnen und auf die entsprechende Substanz untersucht.

Wie bei jedem Testverfahren, wird die Verlässlichkeit anhand von Testgütekriterien ermittelt. Für die klinische Praxis von Bedeutung sind vor allem der positive prädiktive Wert (positive predictive value, PPV) und der negative prädiktive Wert (negative predictive value, NPV), die wiederum von der Inzidenz einer untersuchten Erkrankung abhängig sind. Dies ist im Rahmen der Lungenreifediagnostik von Bedeutung, da die RDS-Inzidenz mit zunehmenden Gestationsalter abnimmt. So wird der NPV mit zunehmendem Gestationsalter besser, wenn die Anzahl gesunder Kinder zunimmt, während der PPV bei frühem Gestationsalter besser ist, wenn ein RDS häufiger auftritt.

Sensitivität und Spezifität sagen rückwirkend etwas über die Verlässlichkeit eines Testverfahrens aus, siehe auch nachfolgende Testgütekriterien der Lungenreifediagnostik:

- Sensitivität: Neugeborenenanteil mit RDS,
dessen Testergebnis auf Lungenunreife schließen ließ.
- Spezifität: Neugeborenenanteil ohne RDS,
dessen Testergebnis auf Lungenreife schliessen ließ.
- PPV: Neugeborenenanteil mit einem Testergebnis,
das für „unreife Lunge“ sprach und der ein RDS entwickelt.
- NPV: Neugeborenenanteil mit einem Testergebnis,
das für „reife Lunge“ sprach und der kein RDS entwickelt.

Im folgenden werden die häufigsten Testverfahren vorgestellt.

Lecithin-Sphingomyelin-Ratio (L/S) und Phosphatidylglycerol (PG)

1971 veröffentlichten Gluck et al. erste Testergebnisse zur Vorhersage der Lungenreife, da das Gestationsalter nicht immer dem Lungenreifegrad entspreche. Gluck beschreibt Lecithin als wichtigste Lipidkomponente der oberflächenaktiven Substanzen und die zunehmende Menge des Lecithins neben dem Sphingomyelin als Maß für die zunehmende Ausreifung der Lunge. Durch dünnschichttomographische Bestimmung können diese Mengen quantifiziert werden. Gluck et al. konnten bei 302 Amniocentesen zeigen, dass die Gesamtmenge der Fruchtwasserlipide im Laufe der Gestation zunimmt, mit einem steilen Anstieg in der 35. SSW. Dieser Anstieg ist vor allem auf die Zunahme des Lecithins zurückzuführen und ist gleichbedeutend mit Lungenreife: Besteht ein Verhältnis von Lecithin zu Sphingomyelin (L/S-Ratio) von ≥ 2 wird kein RDS auftreten. Der zuerst durchgeführten eindimensionalen werden später die zweidimensionale Dünnschichttomographie mit Bestimmung weiterer Lungenlipide vorgezogen [44, 47, 77]. Vaginal gewonnene Proben sollten nur untersucht werden, wenn ein ausreichender Fruchtwasserfluß mit klarem Fruchtwasser vorliegt [48].

1973 beschrieben Gluck und Kulovich die unterschiedliche Entwicklung des L/S-Ratios bei bestimmten Schwangerschaften. Für Schwangerschaften bei Diabetes mellitus der

Klassen A-C (White Klassifikation) oder Hydrops fetalis weisen sie eine verspätete Lungenreifung nach. Eine vorzeitige Reifung der Lunge finden sie für Neugeborene von Müttern mit hypertensiven oder renalen Erkrankungen, Diabetes mellitus (Klassen D-F), Sichelzellanämie, Plazentaerkrankungen (Placentainsuffizienz, Placenta Zirkumvallata, chronisch retroplazentare Blutung), vorzeitigem Blasensprung oder intravenösem Drogenkonsum. Die beschleunigte Lungenreifung wird durch die bei Stress erhöhte Ausschüttung von Steroidhormonen und deren reifeinduzierender Wirkung erklärt [45]. Kulovich et al. fassen zusammen, dass ein für Reife sprechendes L/S-Testergebnis sehr verlässlich ist: 98% der Neugeborenen entwickelten tatsächlich kein RDS [77]. Der L/S-Ratio gilt heute als „Goldstandard“ und wird als Vergleichstest für neuere Testverfahren gewählt. In einem Review zu Testverfahren von Wong et al. erreicht der L/S-Test gute Sensitivitätswerte (zwischen 67 und 100%) und NPV-Werte (zwischen 86 und 100%), jedoch weniger gute Werte für Spezifität (zwischen 50 und 96%) und PPV (zwischen 14 und 87%) [122].

Da nur 54% der Neugeborenen mit einem für Lungenunreife sprechenden L/S-Wert ein RDS entwickelten schlugen Kulovich et al. ein Lungenprofil vor, bei dem neben dem L/S-Ratio noch die Lungenlipide Phosphatidylinositol (PI) und Phosphatidylglycerol (PG) bestimmt werden. PG wird erst nach der 35. SSW nachweisbar. Bei Schwangerschaften mit einem L/S-Wert, der ein RDS voraussagt, kann bei positivem Nachweis von PG dennoch von Lungenreife ausgegangen werden [77]. Hallmann und Teramo bestätigen die Wichtigkeit des PG-Nachweises, da auch bei einem $L/S \geq 2$ RDS-Fälle auftreten können und somit erst bei zusätzlich vorliegendem PG von keinem RDS ausgegangen werden kann [54]. Cunningham et al. betonen, dass das Lungenprofil allerdings nur bedingt hilfreich sei, da es bei 10-47% aller Schwangerschaften zu keinerlei PG-Nachweis trotz ausbleibendem RDS kommt. Liegt allerdings ein PG-Nachweis vor, kann er als unterstützende Aussage über erreichte Lungenreife insbesondere bei diabetischen Schwangerschaften mit L/S-Werten zwischen 2,0 und 3,0 dienen [29].

Hagen et al. erreichen bei dünnschichtchromatographischem PG-Nachweis gute Werte der Sensitivität (84%) und des NPV (95%). Eine vorausgesagte unreife Lunge bestätigt sich jedoch selten, da viele Neugeborene trotz fehlenden PG-Nachweises kein RDS entwickeln: Der PPV beträgt nur 40% [52]. Vergleichbare Werte stellen Wong et al.

fest und sehen den PG-Nachweis nur als verlässlichen Parameter für Lungenreife [122]. Dies bestätigen Anceschi et al. und betonen die Verlässlichkeit des PG-Nachweises auch für kontaminierte Proben [3].

Im Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) wurden, in Anlehnung an Gluck et al. und Kulovich et al. [47, 77], der L/S-Ratio und PG dünnstichttomographisch bestimmt. Der Gesamtzeitaufwand hierfür betrug 225 Minuten, davon 165 Minuten reine Arbeitszeit. Die hohe Zeitintensivität und die unvollständige Objektivität, z.B. beim Ausschneiden der photometrisch erstellten Kurven, sind Nachteile des L/S-Tests, ebenso wie die Anfälligkeit für Kontaminationen (Blut, Mukus, Mekonium).

PG kann, neben dem dünnstichttomographischen Testverfahren, auch durch Latexagglutination mit dem Testkit Amniostat immunologisch ermittelt werden. Dabei reduziert sich der Zeitaufwand auf ~20-30 Minuten und es ist keine Laborerfahrung nötig. Garite et al. und Towers et al. fanden gute Übereinstimmung dieses immunologischen PG-Nachweises mit der dünnstichttomographischen Methode [40, 113]. Die Vorteile des PG-Tests liegen in der geringen Beeinflussung durch Kontamination, da es sich um einen nahezu ausschließlich lungenspezifischen Stoff handelt [23, 111, 113]. Allerdings ist Vorsicht bei vaginaler Gewinnung geboten, da Bakterien PG bilden können, das zu falsch-reifen Ergebnissen führt [106, 113]. Dubin betont deshalb die Notwendigkeit einer Fruchtwassergewinnung durch Amniocentese, auch bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung und punktionsausreichendem Reservoir, da alle Lungenreifetests durch Kontamination beeinflusst werden. Alternativ zur Amniocentese empfiehlt er bei zu kleinem Reservoir die Fruchtwassergewinnung durch einen Katheter, der in den Muttermund gelegt wird [35]. Zu einem dadurch möglicherweise erhöhten Infektionsrisiko macht er keine Aussage.

Lamellar body count (LBC)

Bei diesem Test werden die lamellar bodies des Fruchtwassers als Anzahl/ μ l mit einer herkömmlichen Zählkammer für Blutzellen gezählt, dadurch ist der Test einfach, billig, objektiv und schnell durchführbar. Von Nachteil ist, dass die Reifegrenzen zählkam-

merabhängig sind und bei der Probenzentrifugation unterschiedlich vorgegangen wird, so dass Laborvergleiche schwierig sind.

Lee et al. finden eine dem L/S-Test vergleichbare Testgüte für den LBC-Test: Bei einem für Lungenreife ($\geq 50.000/\mu\text{l}$) sprechenden Ergebnis ergibt sich eine Sensitivität von 100%, Spezifität von 73%, PPV von 31% und NPV von 100% [79]. Auch Fakhoury et al. [37] und Dilena et al. [31] bestätigen eine signifikante Korrelation der LBC- mit den L/S- und PG-Ergebnissen (Lungenreife bei $>30.000/\mu\text{l}$). Bei Fakhoury et al. werden alle RDS-Fälle korrekt vorausgesagt, bei Dalence et al. findet sich eine hohe Sensitivität und ein hoher NPV von jeweils 100%, eine Spezifität von 64% und ein PPV von 28%. Bei einem Testergebnis von $\leq 10.000/\mu\text{l}$ könne von Lungenunreife ausgegangen werden (PPV 67%) [30]. Eine signifikante Korrelation für den LBC- mit dem L/S-Test beschreiben auch Ashwood et al. (Lungenreife bei $>55.000/\mu\text{l}$): Sensitivität und NPV 100%, Spezifität 59% und PPV 24% [8].

Fluoreszenz Polarisation (TDx-assay Abbot Laboratories)

Beim TDx-Test konkurrieren Albumin und Surfactant um einen fluoreszensierenden Farbstoff, der an Surfactant gebunden eine geringere Polarisation zeigt. Das Verhältnis des zunehmenden Surfactantanteils zum gleichbleibenden Albuminanteil (Surfactant/Albumin, S/A) wird ermittelt und in mg/g angegeben. Die Vorteile dieses Tests haben ihn zu einer attraktiven Alternative zum L/S-Test gemacht: Der TDx-Test ist objektiv, schnell und einfach durchführbar, standardisierbar, auch bei geringgradiger Kontamination und bei Diabetes mellitus-Patientinnen anwendbar. Im Vergleich zum L/S-Test erreicht er gleich gute oder bessere Testgütekriterien.

Hagen et al. finden für den TDx-Test im Vergleich zum L/S-Test insgesamt signifikant bessere Werte für die Sensitivität und den NPV, jedoch insgesamt eine höhere Spezifität für den L/S-Test. Betont wird die Abhängigkeit der Testergebnisse vom Gestationsalter [52]. Diese Abhängigkeit greifen Tanasijevic et al. auf und beschreiben ein Kurvenmodell: Bei einem für Lungenunreife sprechenden Testergebnis von S/A

<70mg/g beträgt die RDS-Wahrscheinlichkeit ~35% in der 27. SSW, ~12% in der 32. SSW und etwa ~5% in der 36. SSW [112].

Die Anwendbarkeit des TDx-Tests in Verbindung mit einem PG-Nachweis durch den Amniostat bei Müttern mit einem Diabetes mellitus zeigen Livingston et al.. Sie finden eine Sensitivität von 75%, Spezifität von 83%, einen NPV von 99% und PPV von 17%. Außer bei vier Neugeborenen wurden alle Testergebnisse durch einen PG-Nachweis bestätigt. Die Autoren werten insgesamt ein Testergebnis $S/A \geq 70\text{mg/g}$ als beweisend für Lungenreife, auch bei fehlendem PG-Nachweis [85].

Wong et al. finden für den TDx-Test in ihrem Review durchschnittlich eine höhere Sensitivität (97%) und einen höheren NPV (fast 100%) als für den L/S (86% und 97%), aber eine durchschnittlich höhere Spezifität für den L/S-Test (78% versus 72%) [122]. Bender et al. [13] und Chen et al. [21] betonen die Vorteile des TDx-Tests und bestätigen die gleichwertige Testgüte. Eine hochsignifikante Korrelation des TDx-Test mit dem L/S-Test fanden Dilena et al. [31].

Der Shake-Test und Foam stability index (FSI)-Test konnten sich als Testverfahren trotz guter Spezifität und gutem NPV [3, 49, 60] nicht durchsetzen, da sie zu sehr von subjektiver Bewertung abhängig sind. Neuere Lungenreifetests beinhalten die Bestimmung von Lungenlipiden durch Infrarotspektrometrie oder den Nachweis der Hauptkomponente des aktiven Surfactants. Sie erreichten in den bisher veröffentlichten Teststudien hohe Testgütewerte [2, 83, 84], wurden bisher jedoch nur wenig überprüft und mit anderen Tests verglichen.

Testkaskaden

Bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Tests zur gegenseitigen Validierung kann es zu gegensätzlichen Ergebnissen bei zusätzlich höheren Kosten kommen, so dass in den 80er Jahren erstmals Testkaskaden erprobt wurden. Hierbei werden nur bei festgestellter Unreife durch den ersten Test ein oder mehrere Tests nachgeschaltet; ein „reifes“ Testergebnis wird als sicheres angesehen.

Bayer-Zwirello et al. und Bonebrake et al. schlagen die Kaskade TDx-L/S-Test vor. Sie empfehlen die Durchführung eines L/S-Tests bei TDx-Werten <70 mg/g [12, 17]. Ragosch et al. postulieren die Kaskade Amniostat-LBC-TDx-Test. Damit erreichen sie insgesamt eine Sensitivität und NPV von 100%, Spezifität von 90% und PPV von 47% [99]. Lee et al. schlagen den LBC-Test als ersten vor und empfehlen die Durchführung eines L/S-Tests, wenn sich ein LBC von unter 50.000/ μ l findet [79].

Der Anteil der Proben, bei denen Lungenreife vorhergesagt wird und bei denen deshalb weitere Tests nicht notwendig sind, liegt zwischen 36,5% und 62,1% [17, 99].

Tabelle A und B stellen in der Übersicht die Lungenreifetests und ihre Testgüte vor.

Tabelle A: Übersicht der vorgestellten Lungenreifetests

Test	Nachgewiesene Komponente / Prinzip	Methodik / benötigte Geräte	Vorteile	Nachteile
Lecithin-Sphingomyelin Ratio (L/S)	Ab der 35. SSW kommt es zu einem Anstieg des Lecithinanteils der Lungenphospholipide, während der Sphingomyelinanteil nahezu gleichbleibt.	Extraktion der Phospholipide aus dem Fruchtwasser und dünnschichtchromatographische Auftrennung	- sehr bewährt	- Laborerfahrung nötig - zeitintensiv - kontaminationsanfällig - umstritten bei Diabetes m.-Schwangerschaften - subjektive Beurteilung
Phosphatidylglycerol (PG)	Phosphatidylglycerol ist ein Bestandteil der Lungenphospholipide.	wie L/S Latexagglutination (Amniostat®)	- bei kontaminiertem FW verwendbar - bei Diabetes mellitus anwendbar - objektive Beurteilung bei Amniostat	- erst spät nachweisbar - falsch positive Ergebnisse bei bakterieller Kontamination
TDx	Albumin und Surfactant konkurrieren um einen fluoreszenzierenden Farbstoff, der an Surfactant gebunden eine geringere Polarisation zeigt: Das Verhältnis der gleichbleibenden Albuminmenge zu steigender Surfactantmenge wird ermittelt.	TDx-FLM assay ® (Abbott Laboratories)	- schnell durchführbar - objektiv - standardisierbar - bei geringer Kontamination verwendbar	- bei starker Kontamination nicht nutzbar
Lamellar body count (LBC)	Die Abgabe des Surfactant in die Alveolen erfolgt in lamellar bodies, die durch präpartale Atembewegungen ins Fruchtwasser gelangen.	Zählen der lamellar bodies in einer Zählkammer für Blutzellen	- schnell durchführbar - einfach durchführbar - objektiv - vorhandenes Gerät einsetzbar	- keine Standardisierbarkeit möglich bei Verwendung unterschiedlicher Zählkammertypen und Zentrifugationsdauer - kontaminationsanfällig

Tabelle B: Beispiele für Testgüte von Lungenreifetests

Test Test- güte in %	L/S	TDx	PG	LBC'	LBC*	Kaskade: Amniostat- LBC -TDx
Sensitivität	67 - 100	91 - 100	80 - 100	75	100	100
Spezifität	50 - 96	48 - 81	23 - 83	95	59	90
PPV	14 - 87	17 - 47	9 - 62	67	24	47
NPV	86 - 100	97 - 100	95 - 100	96	100	100

Literaturnachweis: L/S, TDx, PG [122], LBC' Lungenreife bei ≥ 10.000 lamellar bodies/ μ l [30], LBC* Lungenreife bei >55.000 lamellar bodies/ μ l [8], Kaskade [99]

Lungenreifetests und Gestationsalter

Die Grenzen des Gestationsalters, innerhalb derer eine Lungenreifetestung für sinnvoll erachtet wird, sind besonders für die sehr frühen und späten Gestationsaltergruppen umstritten. Wenn sich bei frühem Gestationsalter, auf Grund eines falschen NPV eine als reif diagnostizierte Lunge als unreif herausstellt, ist dies ebenso nachteilig wie die unnötige Verlängerung einer Schwangerschaft bei höherem Gestationsalter auf Grund eines falschen PPV, der eine unreife Lunge vorhersagte: Creasy und Simon kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass auf ein für Lungenreife sprechendes L/S-Ergebnis mit zunehmendem Gestationsalter zwar Verlass ist, ein „unreifes“ Testergebnis wird mit zunehmendem Alter jedoch unzuverlässiger, da die Inzidenz des RDS abnimmt. Ein L/S-Testergebnis ist deshalb nicht viel hilfreicher als die bekannte RDS-Inzidenz für ein bestimmtes Gestationsalter [25]. Dubin führt aus, dass für Neugeborene das RDS-Risiko nach der 36. SSW $<1\%$ beträgt. Bei dieser niedrigen Inzidenz ergäbe sich selbst bei einer Testspezifität von 99% nur ein PPV von maximal 50%, d.h. der Anteil der falsch-positiven Testergebnisse ist genauso groß wie der Anteil der falsch-negativen [34].

Die Argumente zur Lungenreifetestung im Rahmen der frühen Gestationsaltergruppen sind unterschiedlich und zum Teil gegensätzlich. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) argumentiert gegen die Durchführung eines Lungenreifetests vor der 33. SSW, da ein Ergebnis, das für Lungenreife spricht, unwahr-

scheinlich ist und von Unreife ausgegangen werden kann [1]. Harker et al. andererseits argumentieren für die Durchführung eines L/S-Tests vor der 30. SSW, da sich dann die Vorhersage eines RDS um 18% erhöht, als wenn nur die RDS-Inzidenz des Gestationsalters berücksichtigt wird. Durch einen Lungenreifetest sei so eine selektive prophylaktische Surfactantsubstitution möglich [56].

Ghidini et al. warnen davor, sich bei Geburten vor der 31. SSW auf ein für Lungenreife sprechendes Testergebnis zu verlassen, da in ihrer Studie selbst bei nachgewiesener Reife noch ein RDS-Risiko von 87% vorlag [42]. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Wigton et al. [121] und Lauria et al., die bei Frühgeburten vor der 31. SSW das Gestationsalter als einen besseren Prädiktor für zu erwartende Morbidität ansehen als ein für Lungenreife sprechendes L/S-Testergebnis [78]. Ursache dieser falsch-reifen Testergebnisse kann der von Kulovich et al. beschriebene hohe Anteil des ungesättigten nicht-oberflächenaktiven Lecithins sein, welches den L/S-Wert erhöht, ohne tatsächlich Lungenreife vorher zu sagen [77].

Hunink et al. kommen zu dem Ergebnis, dass für den L/S-Test je nach Gestationsalter angepaßte Reifewerte ermittelt und angewendet werden müssen, um gleichbleibende Vorhersagegüte zu erreichen [64]. Für den TDx-Test wurden statistisch Reifegrenzen ermittelt, die eine differenzierte Testinterpretation in Abhängigkeit vom Gestationsalter ermöglichen [52, 112].

Bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung sehen Harper und Lorentz keinen Nutzen in der Durchführung eines Tests, da die RDS-Inzidenz mit dem Gestationsalter korreliert und nicht mit dem L/S-Ergebnis [57]. Ragosch et al. empfehlen einen Lungenreifetest bei vorzeitigem Blasensprung nur vor der 34. SSW [99]. Cotton et al. raten von der Durchführung eines Lungenreifetests vor der 32. SSW ab, da die Morbidität auch bei nachgewiesener Reife hoch ist. Nach der 34. SSW wiederum ist die Morbidität niedrig und es wird die Geburtseinleitung ohne vorherigen Lungenreifetest empfohlen; nur für den Zeitraum 32.-34. SSW könne ein Lungenreifetest die klinische Entscheidungsfindung unterstützen [24].

Für Schwangerschaften mit vorzeitiger Wehentätigkeit ziehen Myers et al. Grenzen: Sie halten eine Lungenreifetestung vor der 34. SSW nicht für kosteneffektiv und sinnvoll und empfehlen die Durchführung einer Tokolyse und Kortikoidgabe. Lediglich in der 34.-36. SSW sollen diese Maßnahmen sinnvollerweise von einem Lungenreifetest abhängig gemacht werden. Nach der 36. SSW sollte die Geburt eingeleitet werden [91].

Lungenreifetests in besonderen Situationen

Neben den Einschränkungen zur Anwendbarkeit von Lungenreifetests in Abhängigkeit vom Gestationsalter können drohende Frühgeburten von weiteren Komplikationen betroffen sein, die die Vorhersagekraft von Lungenreifetests beeinflussen.

Hierzu gehören Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, bei denen häufig nur vaginal Fruchtwasser gewonnen wird, Schwangerschaften mit fetaler Hämolyse, Schwangerschaften diabetischer Mütter und Schwangerschaften mit kontaminiertem Fruchtwasser (Blut, Mekonium, Mukus). Es findet sich bisher keine Studie, die alle Beeinflussungsfaktoren auf das Testergebnis berücksichtigt.

Während in einigen Studien Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung explizit ausgeschlossen werden [41, 91, 104], berücksichtigen andere Autoren nur Fruchtwasserproben, die durch Amniocentese gewonnen wurden und schließen Proben durch vaginale Gewinnung aus [vgl. a. 17, 21, 30, 31, 40, 42, 47, 60, 85, 97]. Die Studien von Lauria et al. [78] und Wigton et al. [121] schließen zwar Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung und vaginaler Fruchtwassergewinnung ein, kommen aber zu dem Ergebnis, dass das Gestationsalter ein besserer Vorhersagewert für zu erwartende Morbidität ist als ein Lungenreifetest. Wieder andere Autoren weisen darauf hin, dass die Anzahl ihrer Proben aus vaginaler Fruchtwassergewinnung zu gering ist, um statistische Aussagen machen zu können [1, 24].

Bei weiteren Studien werden alle kontaminierten Proben ausgeschlossen [vgl. a. 3, 8, 37, 52, 79, 99, 112]. Wong et al. beziehen diese und Proben von Schwangerschaften

mit vorzeitigem Blasensprung ein und stellen fest, dass Blut L/S-Testergebnisse falsch erhöht und Mekonium sie falsch erniedrigt [122]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hunink et al. [64].

Schwangerschaften mit fetaler Hämolyse werden von Wigton et al. [121] und Harper und Lorentz [57] ausgeschlossen, während Bayer-Zwirello et al. die Verfälschung der Testergebnisse durch Hämolyseprodukte mit zu bedenken geben [12]. Pardi et al. erwähnen Schwangerschaften mit Isoimmunisierung, bei denen es aufgrund wiederholter Amniocentesen (zur Bestimmung des Grades der fetalen Hämolyse) durch Blutkontamination zu falschen Ergebnissen kommen kann. Sie sehen nur eine eingeschränkte Verwendbarkeit des L/S-Tests für Schwangerschaften mit Isoimmunisierung [96].

Die Beeinflussung des Diabetes mellitus auf Lungenreifetestergebnisse ist heute im Gegensatz zu früher von geringerem Interesse, auch wenn einige Studien diabetische Patientinnen noch ausschließen [vgl. a. 17, 25, 40, 42, 52, 57, 91, 104, 121]. Gluck und Kulovich fanden keinen Unterschied bezüglich der Lungenreife von Neugeborenen bei Schwangeren mit oder ohne Diabetes mellitus und argumentierten, dass dies mit der besseren Betreuung diabetischer Schwangerer zusammenhängt [45, 76]. So werden mittlerweile Diabetes mellitus-Schwangerschaften in die Studien eingeschlossen [vgl. a. 3, 8, 12, 21, 60, 96, 97, 99, 112, 113, 122] oder nicht explizit ausgeschlossen [vgl. a. 37, 40, 56, 64, 78, 79]. Betont wird die optimale Blutzucker-Einstellung bei diabetischen Patientinnen, da dies die Voraussetzung für vergleichbare Ergebnisse sei und eine generelle Testung bei Diabetikerinnen ohne drohende Frühgeburt entbehrlich macht. Kjos et al. vermuten zusätzlich, dass durch eine engmaschige und strenge Blutzuckerkontrolle auch andere Risiken, die bei Neugeborenen diabetischer Mütter häufiger auftreten, wie z.B. cardiale Fehlbildungen, die zum klinischen Bild eines RDS führen können und nicht durch Lungenunreife bedingt sind, reduziert werden können [74].

Schwangerschaften, bei denen fetale Fehlbildungen vorliegen, werden in vielen Studien ausgeschlossen, da nicht differenzierbar sei, ob die RDS-Symptomatik durch die Fehlbildung oder durch eine Lungenunreife bedingt ist [vgl. a. 8, 12, 13, 40, 41, 42, 56, 57, 64, 78].

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Ausgangspunkt dieser Arbeit sind klinische Probleme, die mit Diagnostik, Prävention und Therapie der Lungenunreife bei Risikoschwangerschaften in Zusammenhang stehen. Ziel der retrospektiven Studie war es, die Einsatzmöglichkeiten von Lungenreifetestungen und ihre Auswirkungen auf das klinische Handeln zu untersuchen. Dafür sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Bei welchen Schwangerschaften wurden Lungenreifetests durchgeführt?
2. Wie erfolgte die Fruchtwassergewinnung?
3. Welche Lungenreifetests wurden durchgeführt?
4. Wann wurde welche Lungenreifeprophylaxe gegeben?
5. Wie war die Testgüte der durchgeführten Lungenreifetests?
6. Welchen Einfluss hatten Lungenreifetests auf das klinische Handeln, in Bezug auf
 - die Wiederholung unreifer Testergebnisse,
 - die Durchführung/Fortführung einer Prophylaxe,
 - den Erhalt der Schwangerschaft
 - die Geburtseinleitung und
 - die Surfactantsubstitution?
7. Welche Kriterien lassen sich entwickeln, die die Anwendung von Lungenreifetests als Grundlage für eine RDS-Prophylaxe, Geburtseinleitung oder Surfactantsubstitution als sinnvoll erscheinen lassen?
8. Kann auf Lungenreifetests verzichtet werden?

3. Material und Methoden

Als Datengrundlage dienten die Krankenakten aller Frauen in den Jahren 1990-1996, bei denen eine Fruchtwasseruntersuchung zur pränatalen Lungenreifediagnostik in der Frauenklinik am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) durchgeführt wurde und die außerdem folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Die Fruchtwasseruntersuchungen fanden im UKE statt
- Lebendgeburt
- Einlingsgeburt.

Danach konnten 135 Frauen in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Variablen

Anhand eines Erhebungsbogens wurden die Daten retrospektiv erfasst:

- Die präpartale Datenerfassung beinhaltete: Alter der Mutter, SSW der Aufnahme, Indikation zur Fruchtwasser (FW) -Gewinnung, Daten der FW-Gewinnung (Datum, SSW, Gewinnungsmodus, L/S-Ratio, PG-Wert), RDS-Prophylaxe mit Datum, Dauer und Typ, Tokolyseendauer und Komplikationen vor der Geburt.
- Postpartal wurde Geburtsmodus, Geschlecht, Gewicht, Atmungsprobleme, Schwere der Atmungsprobleme sowie die Surfactantgabe dokumentiert. Bei Kindern mit Atmungsproblemen wurden zur differenzierten Beurteilung die Kinderakten mit den Daten zur Röntgenbeurteilung der Lunge und Hirnsonographie zusätzlich berücksichtigt.

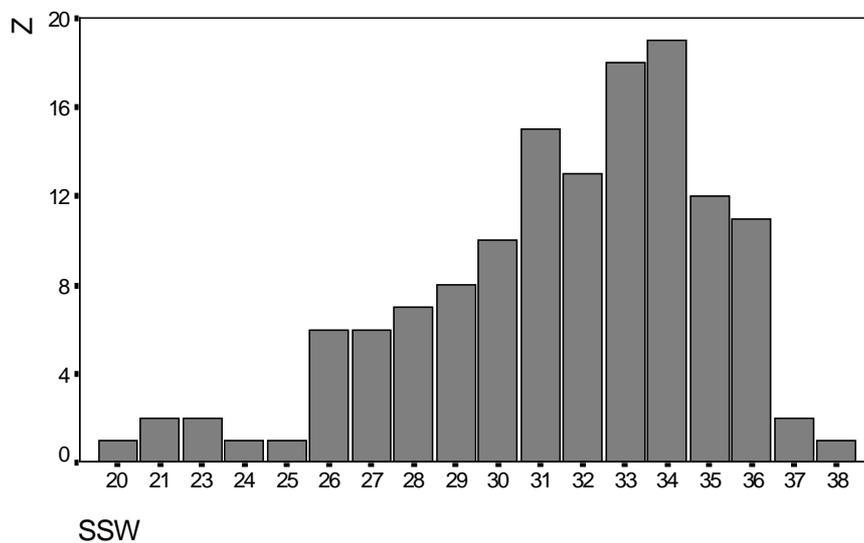
Die Datenverarbeitung fand mit SPSS for Windows statt, Signifikanztests wurden mittels Chiquadrat durchgeführt. Die Signifikanzwerte liegen bei $p < 0,05$ und fishers exact $< 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Testindikation und Fruchtwassergewinnung

Grafik 1 zeigt, in welcher Schwangerschaftswoche die 135 Frauen das erste Mal im UKE aufgenommen wurden. Die Dauer der Schwangerschaft umfasste zum Aufnahmezeitpunkt einen Zeitraum von der 20. bis zur 38. SSW. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 31,5 Wochen. 109 Frauen (80,7%) hatten die 35. SSW noch nicht erreicht.

■ Grafik 1: SSW zum Zeitpunkt der Aufnahme



Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Aufnahme betrug 29,8 Jahre, die jüngste Frau war 18, die älteste 44 Jahre alt. Die Variationsbreite der Parität betrug 1-6, mit einem Mittelwert von 1,9. 49 der Frauen (36,3%) waren Erstgebärende, 59 (43,7%) Zweitgebärende und 27 (20%) Dritt- und Mehrgebärende.

Aufnahmegrund und Indikationsstellung für die Durchführung eines Lungenreifetests zeigt Tabelle 1. Zur Durchführung eines Tests führten am häufigsten, mit fast einem Drittel (28,9%), Fälle mit Isoimmunisierung bei Blutgruppenunverträglichkeit, gefolgt von Fällen mit vorzeitigem Blasensprung (23,7%) und mit Verdacht auf eine fetale Fehlbildungen (11,9%). Alle anderen Gründe zusammen ergeben einen Prozentsatz von 33,5 %.

■ Tabelle 1: Testindikation

Testindikation	N	%
Isoimmunisierung	39	28,9
PROM	32	23,7
V. a. fetale Fehlbildung	16	11,9
Wachstumsretardierung	13	9,6
Diabetes m./Gestationsdiabetes	12	8,9
Vorzeitige Wehen	11	8,1
Andere*	7	5,2
EPH-Gestose	3	2,2
Placentainsuffizienz	2	1,5
Gesamt	135	100

* Je ein Fall von: Nephropathie, Unterbauchschmerzen bei Z.n. Vulvektomie, virale Encephalitis, Cervixinsuffizienz, relatives Missverhältnis, V.a. AIS, V.a. NIHF

Tabelle 2 zeigt, dass Daten über 189 Fruchtwasseruntersuchungen (FW) erhoben wurden. Davon waren 54 (28,6%) Folgeuntersuchungen: 37 dieser 54 Folgeuntersuchungen (68,5%) erfolgten als zweite, 14 (25,9%) als dritte und 3 (5,5%) als vierte Fruchtwasseruntersuchung.

■ Tabelle 2: Anzahl der Fruchtwasseruntersuchungen

FW	N	%
FW1	135	71,4
FW2	37	19,6
FW3	14	7,4
FW4	3	1,6
Gesamt	189	100

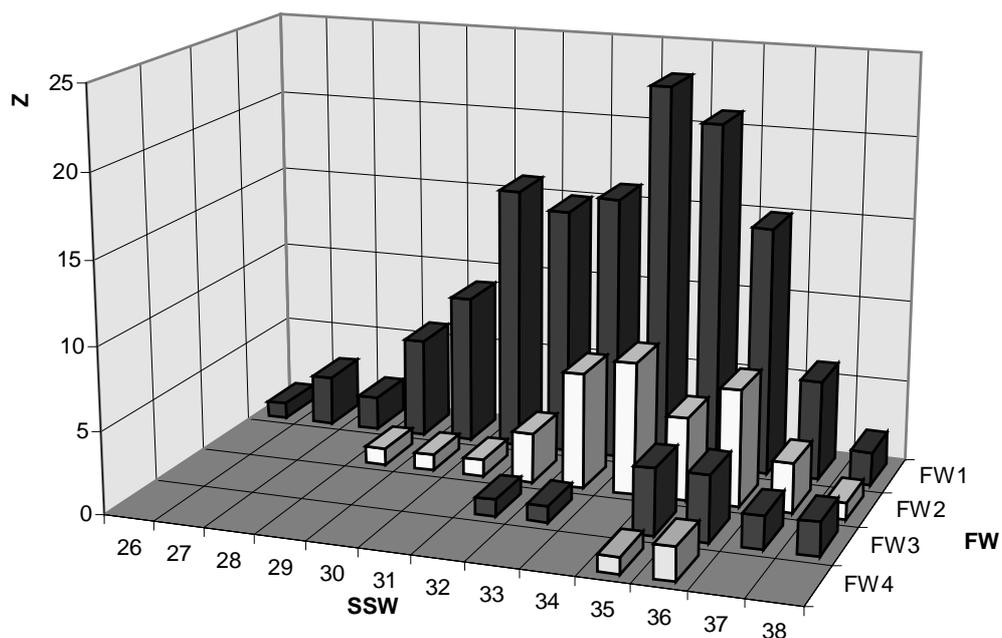
Die 189 Fruchtwasseruntersuchungen verteilen sich folgendermaßen auf die 135 Frauen: Der größte Teil der Frauen, nämlich 98 (72,6%), hatte eine Fruchtwasseruntersuchung, 23 (17,0%) zwei und 14 Frauen (10,3%) hatten drei oder vier Fruchtwasseruntersuchungen, siehe Tabelle 3. Bei 12 dieser 14 Frauen lag als Indikation eine Isoimmunisierung vor und bei zwei Frauen ein vorzeitiger Blasensprung.

■ **Tabelle 3: Anzahl der Fruchtwasseruntersuchungen pro Frau**

FW pro Frau	N	%
Eine	98	72,6
Zwei	23	17,0
Drei	11	8,1
Vier	3	2,2
Gesamt	135	100

Grafik 2 stellt dar, dass der früheste Zeitpunkt für die erste Fruchtwasseruntersuchung die 26. SSW, für die zweite die 29. SSW und für die dritte die 32. SSW war. Die drei vierten Fruchtwasseruntersuchungen erfolgten in der 35. und 36. Schwangerschaftswoche.

■ **Grafik 2: Verteilung der Fruchtwassergewinnungen auf die SSW**



In Tabelle 4 ist der Gewinnungsmodus der Fruchtwasseruntersuchungen dargestellt. Knapp ein Viertel (24,3%) der Fruchtwasserproben wurde vaginal gewonnen, der überwiegende Anteil (75,7%) durch Amniocentese.

■ **Tabelle 4: Modus der Fruchtwassergewinnung**

Modus	FW 1- 4 (%)	FW1	FW2	FW3	FW4
Amniocentese	143 (75,7)	103	26	12	2
Vaginal	46 (24,3)	32	11	2	1
Gesamt	189 (100)	135	37	14	3

4.2 Lungenreifetestergebnisse

In Anlehnung an die internationale Literatur wurde in dieser Untersuchung ein L/S-Testergebnis von ≥ 2 als gleichbedeutend mit Lungenreife gewertet; sichere Lungenreife wurde bei einem L/S-Ergebnis $> 2,5$ angenommen. Ebenso wird bei einem positiven PG-Nachweis Lungenreife erwartet.

Am UKE wurde als Lungenreifetest, neben der dünnschichttomographischen Bestimmung des Lecithin-Sphingomyelin Ratios (L/S), die dünnschichttomographische Bestimmung des Phosphatidylglycerols (PG) durchgeführt, dabei wurden (aufgrund eigener unveröffentlichter Ergebnisse) L/S-Werte zwischen 1,8 und 2,5 als fraglich für Lungenreife sprechend eingestuft.

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich bei insgesamt 189 Fruchtwasseruntersuchungen 109 für Lungenreife sprechende Testergebnisse ($L/S \geq 2$). Von diesen wurden 14 (12,8%) nochmals getestet, bei insgesamt sieben dieser 14 Fälle lag ein $L/S > 2,5$ vor: Bei zwei der 14 Fälle handelte es sich um Frauen mit Diabetes mellitus, eine von ihnen hatte einen $L/S=2,1$ und die andere einen $L/S=3,5$. Bei fünf weiteren Fällen lag ein vorzeitiger Blasensprung vor und es war vaginal Fruchtwasser gewonnen worden; davon drei Fälle mit einem L/S-Wert zwischen 2,0-2,5 und zwei Fälle mit $L/S > 2,5$. Bei den restlichen sieben Fällen lag eine Isoimmunisierung vor; von diesen hatten drei einen L/S-Wert zwischen 2,0-2,5, vier einen Wert $> 2,5$.

Auf die unterschiedlichen Ursachen für den Verzicht auf eine weitere Testung bei L/S-Testergebnissen, die für Lungenunreife (< 2) sprechen, wird in Kapitel 4.4 eingegangen.

4.2.1 Lungenreifetest und Schwangerschaftswoche

Tabelle 5 zeigt, dass in 95,3% aller Testungen ein L/S-Testergebnis vorlag, in 4,2% der Fälle lag ausschließlich ein PG-Testergebnis bei nicht bestimmbarem L/S-Wert vor. In einem Fall war das Fruchtwasser für eine Testung nicht geeignet.

■ **Tabelle 5: Art der Lungenreifetestung**

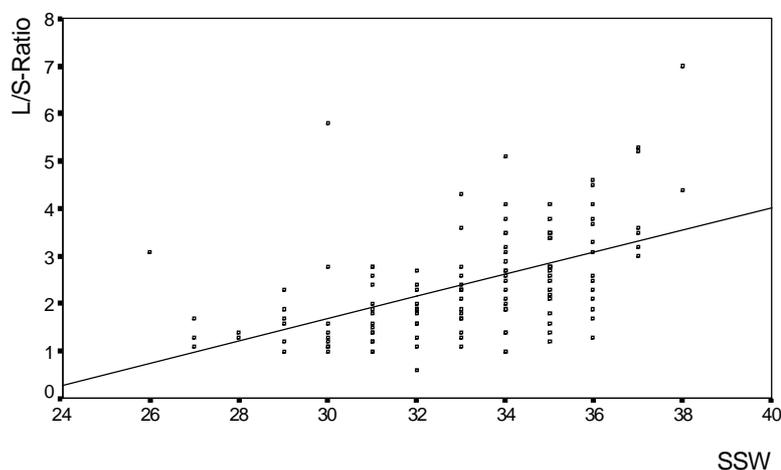
Test	FW 1-4 (%)	FW1	FW2	FW3	FW4
Nur L/S	122 (64,6)	82	26	12	2
L/S+PG	58 (30,7)	47	9	1	1
Nur PG	8 (4,2)	5	2	1	0
Ohne Ergebnis	1 (0,5)	1	0	0	0
Gesamt	189 (100)	135	37	14	3

Die Verteilung der L/S-Werte der ersten Fruchtwasseruntersuchung auf die Schwangerschaftswochen zeigen Tabelle 6 und Grafik 3. Bei der ersten Fruchtwasseruntersuchung kam es zu 72 (53,3%) auf Lungenreife ($L/S \geq 2$) hindeutende Ergebnisse, 50 davon (72,5%) erreichten einen $L/S > 2,5$.

■ **Tabelle 6: L/S und SSW bei FW-Untersuchung 1**

L/S \ SSW	26. -30.	31.-34.	≥ 35 .	Gesamt
< 2	17	33	7	57
≥ 2	4	33	35	72
Nicht bestimmbar	0	4	2	6
Gesamt	21	70	44	135

■ **Grafik 3: L/S und SSW bei FW-Untersuchung 1**



Eine Fruchtwasseruntersuchung wird nach wissenschaftlichen Erkenntnissen nur bis zur 36. SSW empfohlen. Bei sieben Frauen wurde die erste Fruchtwasseruntersuchung nach der 36. SSW durchgeführt. Es handelte sich um je zwei Schwangerschaften bei Diabetes mellitus, mit einem wachstumsretardierten Fetus und mit Isoimmunisierung. In der Literatur wird für diese Erkrankungen eine verspätete Lungenreife beschrieben. Bei dem siebten Fall handelte es sich um eine Frau mit Unterbauchschmerzen und Zustand nach Vulvektomie bei Vulva-Carcinom.

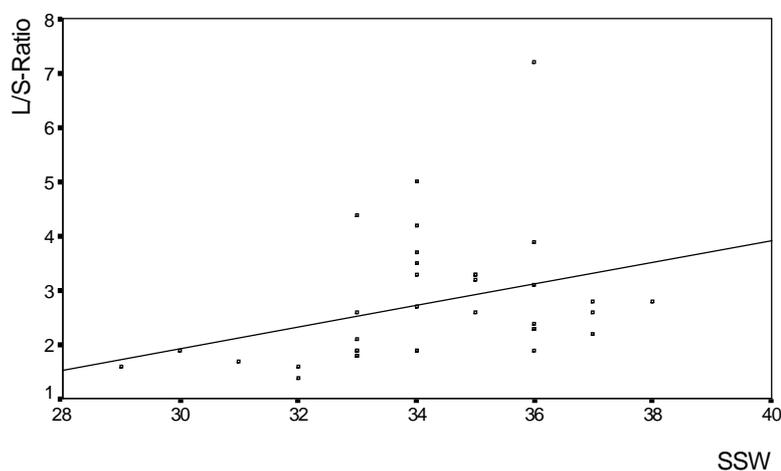
Bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung wird eine Lungenreifetestung bis zur 34. SSW empfohlen. Bei 10 von 32 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (31,3%) wurde nach der 34. SSW ein Lungenreifetest durchgeführt.

Tabelle 7 und Grafik 4 zeigen die Verteilung der L/S-Werte bei den zweiten Fruchtwasseruntersuchungen auf die Schwangerschaftswochen. Es konnten 23 „reife“ L/S-Werte erhoben werden, davon waren 18 mit einem L/S von $>2,5$ als „sicher reif“ zu bewerten.

■ **Tabelle 7: L/S und SSW bei FW-Untersuchung 2**

L/S \ SSW	26.-30.	31.-34.	≥ 35 .	Gesamt
< 2	2	9	1	12
≥ 2	0	9	14	23
Nicht bestimmbar	0	1	1	2
Gesamt	2	19	16	37

■ **Grafik 4: L/S und SSW bei FW-Untersuchung 2**



Bei der zweiten Fruchtwasseruntersuchung wurde bei vier Frauen ein Lungenreifetest nach der 36. SSW durchgeführt. Zwei dieser vier Frauen litten unter Diabetes mellitus, bei den anderen zwei Schwangerschaften lag eine Isoimmunisierung vor. Weitere drei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung hatten eine zweite Fruchtwasseruntersuchung nach der 34. SSW.

Bei der dritten und vierten Fruchtwasseruntersuchung erfolgten von insgesamt 17 Testungen vier Testungen nach der 36. SSW; bei allen vier lag eine Isoimmunisierung vor. Weitere drei Testungen erfolgten nach der 34. SSW bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung.

In der Literatur wird für Testungen vor der 32. SSW das gehäufte Auftreten von Testergebnissen beschrieben, die fälschlicherweise Lungenreife vorhersagen. Von 189 Fruchtwasseruntersuchungen erfolgten 40 (21,2%) vor der 32. SSW.

4.2.2 Übereinstimmung der L/S- und PG-Testergebnisse

Bei der ersten Fruchtwasseruntersuchung zeigten 53,3% der Fälle ein für Lungenreife sprechendes L/S-Testergebnis ($L/S \geq 2$); bei der zweiten Untersuchung zeigten, in Übereinstimmung mit der fortgeschrittenen Schwangerschaft, 62,2% ein $L/S \geq 2$. Der Unterschied zwischen dem L/S- und PG-Test besteht in der von der Schwangerschaftsdauer abhängigen unterschiedlichen Reaktion: Ein für Lungenreife sprechender L/S-Wert findet sich zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft als ein positiver PG-Wert.

Tabelle 8 zeigt die Testindikationen für die Fälle mit erfolgter PG-Testung.

■ **Tabelle 8: Indikationen bei PG-Testungen**

Testindikation	FW1	FW2	FW3	FW4
PROM	16	5	1	0
Diabetes m./Gestationsdiabetes	10	3	0	0
Wachstumsretardierung	6	0	0	0
Vorzeitige Wehen	6	0	0	0
Isomimmunisierung	5	3	1	1
V. a. fetale Fehlbildung	4	0	0	0
Placentainsuffizienz	1	0	0	0
Andere	4	0	0	0
Gesamt	52	11	2	1

Bei insgesamt 32 aller 135 Fälle lag ein vorzeitiger Blasensprung vor. Bei 18 dieser 32 Fälle (56,3%) wurde bei einer der Fruchtwasseruntersuchungen ein PG-Test durchgeführt.

Vorzeitiger Blasensprung und Diabetes mellitus stellten mit 50,0% (N=26) die häufigste Indikation für parallele L/S- und PG-Testungen dar. Isoimmunisierung und vorzeitiger Blasensprung führten am häufigsten von allen Fällen zu wiederholten Testungen.

Bei der Auswertung der Testergebnisse der ersten Fruchtwasseruntersuchungen wird zwischen einem L/S ≥ 2 und einem positiven PG-Wert keine signifikante Korrelation erreicht, fishers exact 0,1069, vergleiche Tabelle 9.

■ **Tabelle 9: L/S und PG bei FW-Untersuchung 1**

L/S \ PG	negativ	positiv	Gesamt
< 2	12	0	12
≥ 2	28	7	35
Gesamt	40	7	47

fishers exact=0,10692

L/S-Testergebnisse $> 2,5$ korrelieren mit positiven PG-Ergebnissen, fishers exact 0,032, siehe Tabelle 10. Zu beachten ist hierbei, dass sich nur bei 6 von insgesamt 22 L/S-Ergebnissen $> 2,5$ (27,3%) positive PG-Nachweise finden.

■ **Tabelle 10: L/S und PG bei FW-Untersuchung 1**

L/S \ PG	negativ	positiv	Gesamt
$\leq 2,5$	24	1	25
$> 2,5$	16	6	22
Gesamt	40	7	47

fishers exact=0,032

Auch bei der zweiten Fruchtwasseruntersuchung stimmen L/S- (≥ 2) und PG-Ergebnisse selten überein, fishers exact 0,41667, obwohl prozentual mehr für Lungenreife sprechende L/S-Ergebnisse vorliegen, siehe Tabelle 11.

■ **Tabelle 11: L/S und PG bei FW-Untersuchung 2**

L/S \ PG	negativ	positiv	Gesamt
< 2	1	1	2
≥ 2	6	1	7
Gesamt	7	2	9

fishers exact=0,41667

Zwischen einem „sicher reifen“ L/S-Testergebnis ($>2,5$) und einem positiven PG findet sich hier keine Korrelation, fishers exact 0,722, siehe Tabelle 12.

■ **Tabelle 12: L/S und PG bei FW-Untersuchung 2**

L/S \ PG	negativ	positiv	Gesamt
$\leq 2,5$	3	1	4
$> 2,5$	4	1	5
Gesamt	7	2	9

fishers exact=0,722

Demnach bestätigt der PG-Nachweis die L/S-Testergebnisse ausschließlich bei den ersten Fruchtwasseruntersuchungen und zwar nur bei L/S-Werten $>2,5$. Gültige Aussagen zur Bestätigung von L/S-Ergebnissen durch PG-Werte für die zweiten Fruchtwasseruntersuchungen sind wegen der kleinen Fallzahlen nur eingeschränkt möglich. Alle Fälle bei denen ein positiver PG-Nachweis gefunden wurde, wurden nicht erneut getestet.

4.3 Neugeborenenmerkmale

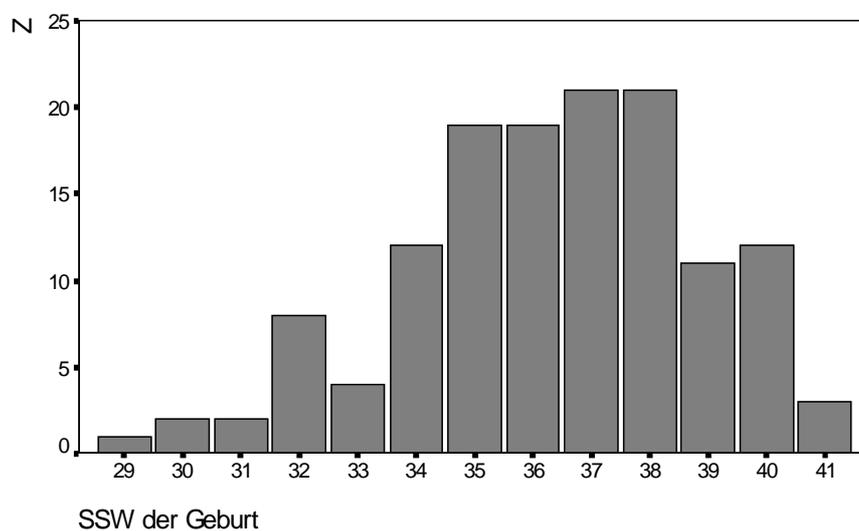
Von den 135 Neugeborenen waren 62 (45,9%) weiblichen und 73 (54,1%) männlichen Geschlechts. Tabelle 13 zeigt die Häufigkeiten der Geburtsmodi: 76 der Neugeborenen (56,3%) wurden vaginal geboren (inklusive einer Zangengeburt), 59 der Neugeborenen (43,7%) wurden per Sectio entbunden, davon 10 Sectiones nach Spontanversuch.

■ **Tabelle 13: Geburtsmodus**

Entbindung	N	%
Vaginal	76	56,3
Sectio	59	43,7
Gesamt	135	100

Die Geburt der Neugeborenen fand, wie Grafik 5 zeigt; zwischen der 29. und 41. SSW statt, durchschnittlich in der 36. SSW.

■ **Grafik 5: SSW bei Geburt**



88 Neugeborene (65,2%) kamen als Frühgeburt vor der 38. SSW auf die Welt, vergleiche Tabelle 14.

■ **Tabelle 14: SSW bei Geburt**

SSW	N	%
< 38.	88	65,2
≥ 38.	47	34,8
Gesamt	135	100

Tabelle 15 zeigt die Verteilungen der Gewichtsklassen auf die Neugeborenen. Neugeborene mit einem Gewicht <2.500g gelten als Frühgeborene, dies traf auf 55 Neugeborene (40,7%) zu. 10 von diesen 55 Neugeborenen waren sogar sehr untergewichtig (VLBW-Neugeborene), mit einem Gewicht <1.500g. Bei gut der Hälfte der Neugeborenen betrug das Geburtsgewicht ≥2.500g.

■ **Tabelle 15: Geburtsgewicht**

Gewicht	N	%
<1.500g	10	7,4
1.500 - 2.499g	45	33,3
≥2.500g	75	55,6
Unbekannt	5	3,7
Gesamt	135	100

Obwohl vor der 38. SSW Geborene nicht generell untergewichtig sind, kommt es bei den untersuchten Fällen zu einer signifikanten Korrelation zwischen Geburt vor der 38. SSW und Untergewicht, $p=0,00$, siehe Tabelle 16. Von 83 vor der 38. SSW Geborenen hatten 50 (60,2%) ein Geburtsgewicht <2.500g. Fünf Neugeborene konnten in die Tabelle wegen unbekanntem Gewicht nicht eingeschlossen werden. Normalgewichtig waren 33 vor der 38. SSW Geborene, das sind 44,0% aller Normalgewichtigen.

■ **Tabelle 16: SSW und Geburtsgewicht**

Gewicht \ SSW	< 38.	≥ 38.	Gesamt
	<2.500g	50	
≥2.500g	33	42	75
Gesamt *	83	47	130

$p=0,000$ / *fünf Neugeborene Gewicht unbekannt

4.4 Schwangerschaftskomplikationen

Durch die folgenden Betrachtungen soll geklärt werden, ob ein für Unreife sprechendes L/S-Testergebnis dazu führte, die Schwangerschaft trotz Komplikationen zu verlängern.

Tabelle 17 zeigt, dass von 135 Schwangerschaften 47 in oder nach der 38. SSW endeten. 88 Schwangerschaften endeten vor der 38. SSW. Bei 45 (51,1%) dieser 88 wurde die zu frühe Geburt bei einem sicher reifen L/S $>2,5$ oder positivem PG-Nachweis nicht verhindert. Bei den restlichen 43 Schwangerschaften traten vor der zu frühen Geburt Komplikationen auf: 18 Schwangerschaften hatten bei der letzten Fruchtwasseruntersuchung ein L/S-Ergebnis zwischen 2,0-2,5, so dass von Seiten der Lungenreife Komplikationen möglich waren. 25 Schwangerschaften mit Komplikationen hatten ein L/S-Testergebnis <2 .

■ **Tabelle 17: Geburt mit oder ohne Komplikationen und Testwert**

Geburt	N	%
$\geq 38.$ SSW	47	34,8
L/S $>2,5$ oder PG+ ; $<38.$ SSW	45	33,3
L/S 2,0-2,5, Komplikationen; $<38.$ SSW	18	13,3
L/S <2 oder PG-, Komplikationen; $<38.$ SSW	25	18,5
Gesamt	135	100

Tabelle 18 zeigt, dass die drei häufigsten Komplikationen, die trotz eines unreifen L/S-Ergebnisses (<2) oder eines negativen PG-Nachweises bei nicht bestimmbarem L/S zur Geburt führten, unhemmbare Wehen (20,0%), fetale Fehlbildung und steigende Infektionsparameter (je 16,0%) waren.

■ **Tabelle 18: Komplikationen bei L/S <2 und <38. SSW**

Komplikationen	N	%
Unhemmbare Wehen	5	20,0
Infektionsparameter ↑	4	16,0
Fetale Fehlbildung	4	16,0
Fetale Hämolyse ↑	3	12,0
Pathologisches CTG/flows, Wachstumsretardierung	2	8,0
PROM >3 Wochen her	1	4,0
EPH-Verschlechterung	1	4,0
Andere *	5	20,0
Gesamt	25	100

* Je ein Fall mit spontanem Blasensprung, Blutung nach AC, NIHF, Visusverschlechterung bei Diabetes mellitus, mütterlicher Nephropathie

Ein für Lungenunreife sprechender L/S-Wert führte bei diesen 25 Schwangerschaften somit nicht zur Verzögerung der Geburt, da Komplikationen auftraten, die eine spätere Geburt nicht zuließen.

4.5 Atmungsprobleme

Tabelle 19 stellt dar ob und warum bei den Neugeborenen Atmungsprobleme (AP) auftraten. Von 135 Neugeborenen hatten 82 (60,7%) keine Atmungsprobleme, bei den restlichen 53 Neugeborenen traten Atmungsprobleme auf. Bei 12 von ihnen (8,9%) lagen folgende Gründe hierfür vor: vier Neugeborene hatten einen nicht-immunologisch induzierten Hydrops Fetalis (NIHF), sieben hatten Fehlbildungen, die möglicherweise die Lungenfunktion beeinflussten und bei einem Kind war es zu einer Nabelschnurumschlingung gekommen. Zu Atmungsproblemen wegen Lungenunreife kam es bei 41 Neugeborenen (30,4%).

■ **Tabelle 19: Atmungsprobleme**

Atmungsprobleme	N	%
bei Lungenunreife	41	30,4
Andere Ursachen*	12	8,9
Keine	82	60,7
Gesamt	135	100

* fetale Fehlbildungen: N=7, NIHF: N=4, Nabelschnurumschlingung: N=1

Entsprechend den zwei häufigsten Testindikationen der 135 Fälle insgesamt waren auch bei den 41 Neugeborenen mit Lungenunreife die häufigsten Testindikationen Isoimmunisierung (14 von 41; 34,2%) und PROM (9 von 41; 22,0%).

In den folgenden Betrachtungen sind die Neugeborenen mit Atmungsproblemen wegen „anderer Ursachen“ (N=12) nicht enthalten. Tabelle 20 und 21 stellen den Zusammenhang zwischen Atmungsproblemen bei Lungenunreife und Gewicht bzw. Schwangerschaftswoche dar. Dabei zeigt sich, dass Atmungsprobleme statistisch signifikant sowohl mit geringem Gewicht ($p=0,00$) als auch mit Frühgeburt ($p=0,00$) korrelieren.

■ **Tabelle 20: Atmungsprobleme (AP) und Gewicht**

AP Gewicht	vorhanden	nicht vorhanden	Gesamt
< 2.500g	26	24	50
≥ 2.500g	14	56	70
Gesamt*	40	80	120

$p=0,00025$ / *drei Neugeborene Gewicht unbekannt

■ **Tabelle 21: Atmungsprobleme (AP) und Schwangerschaftswochen**

AP SSW	vorhanden	nicht vorhanden	Gesamt
< 38.	34	44	78
≥ 38.	7	38	45
Gesamt	41	82	123

$p=0,00149$

Tabelle 22 stellt dar wie häufig Atmungsprobleme bei vaginaler Entbindung bzw. bei Geburt durch Sectio auftraten. Von 72 vaginal entbundenen Neugeborenen entwickelten 60 (83,3%) keine Atmungsprobleme. 29 (55,8%) der Neugeborenen, die durch eine Sectio auf die Welt kamen, entwickelten Atmungsprobleme.

■ **Tabelle 22: Atmungsprobleme (AP) und Geburtsmodus**

Geburtsmodus \ AP	vorhanden	nicht vorhanden	Gesamt
vaginal / Zange	12	60	72
Sectio	27	16	43
Sectio n. Spontanv.	2	6	8
Gesamt	41	82	123

4.5.1 Neugeborene mit Lungenunreife

Die nachfolgende Untersuchung befasst sich mit den 41 lungenunreifen Neugeborenen. Die Lungenschädigung bei Atmungsproblemen lässt sich im Röntgenbild als respiratory distress syndrome (RDS) bestätigen. Um den Zusammenhang zwischen Atmungsproblemen und RDS darstellen zu können, wurde die Schwere der Atmungsprobleme bei Lungenunreife in Anlehnung an Hagen et al. [10] in drei Grade eingeteilt:

Leichte Probleme:	erhöhter O ₂ -Bedarf bis 35%
Mittelschwere Probleme:	O ₂ -Bedarf über 35% und cPAP* ohne Intubation
Schwere Probleme:	endotracheale Intubation; mechanische Beatmung

*continious positive airway pressure

Tabelle 23 zeigt die Schweregrade der Atmungsprobleme und ihre Verteilung auf die 41 lungenunreifen Neugeborenen. Die meisten Neugeborenen (58,5%) wiesen schwere Atmungsprobleme auf.

■ Tabelle 23: Schweregrade der Atmungsprobleme

Schweregrad	N	%
Leicht	15	36,6
Mittelschwer	2	4,9
Schwer	24	58,5
Gesamt	41	100

Tabelle 24 zeigt den Zusammenhang zwischen Röntgenbefund und Schweregrad der Atmungsprobleme. Ein RDS wurde bei 13 von 41 Neugeborenen (31,7%) diagnostiziert. Bezogen auf alle 135 Neugeborenen entspricht dies 9,6%. Bis auf einen hatten

alle anderen RDS-Fälle (92,3%) schwere Atmungsprobleme. Von 24 Fällen mit schweren Atmungsproblemen hatten nur 12 (50,0%) ein RDS.

■ **Tabelle 24: Atmungsprobleme (AP) und Röntgenbefund**

AP \ Röntgen	kein RDS	RDS	kein Röntgen	unbekannt	Gesamt
Leichte	5	1	9	0	15
Mittelschwere	1	0	1	0	2
Schwere	10	12	0	2	24
Gesamt	16	13	10	2	41

Nachfolgend wird der Zusammenhang zwischen Atmungsproblemen bzw. RDS, Gewicht, Schwangerschaftswoche bei Geburt und Hirnsonographiebefund untersucht. Hierfür wurden die Fälle mit fehlenden Röntgenangaben (N=2) nicht einbezogen. Von den 10 Fällen, die nicht geröntgt wurden, wird angenommen, dass kein RDS vorlag, da sie fast ausschliesslich leichte Atmungsprobleme hatten; diese Fälle wurden in die nachfolgenden Überlegungen einbezogen (N=39).

Tabelle 25 zeigt, dass sich keine Korrelation zwischen RDS und Gewicht finden lässt, fishers exact 0,07. Von 25 Säuglingen mit einem Geburtsgewicht <2.500g haben 11 (44,0%) ein RDS, während 14 (56,0%) kein RDS aufweisen.

■ **Tabelle 25: Gewicht und RDS**

Röntgen \ Gewicht	<2.500g	≥2.500g	Gesamt
RDS	11	2	13
Kein RDS	14	11	25
Gesamt*	25	13	38

fishers exact=0,07765 / *ein Neugeborenes Gewicht unbekannt

Bezüglich der Schwangerschaftswoche bei Geburt und RDS zeigt sich eine Korrelation, fishers exact 0,042. Alle RDS Fälle kamen vor der 38. SSW zur Welt, siehe Tabelle 26. Von insgesamt 32 vor der 38. SSW Geborenen hatten 19 (59,4%) kein RDS.

■ **Tabelle 26: SSW und RDS**

SSW \ Röntgen	RDS	kein RDS	Gesamt
<38.	13	19	32
≥38.	0	7	7
Gesamt	13	26	39

fishers exact=0,0427

Von den 12 Neugeborenen mit vaginaler Entbindung entwickelten zehn (83,3%) kein RDS. Von den 27 Sectiogeburten entwickelten 16 (59,3%) kein RDS, siehe Tabelle 27. Insgesamt findet sich keine signifikante Korrelation zwischen Geburt durch Sectio und RDS (fishers exact 0,13).

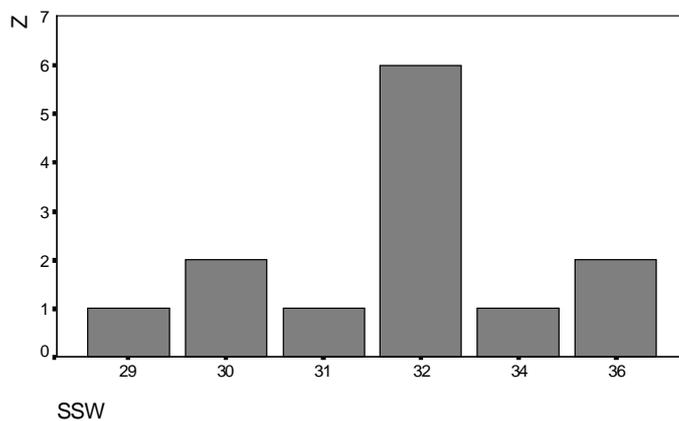
■ **Tabelle 27: RDS und Geburtsmodus**

Geb.-modus \ Röntgen	RDS	kein RDS	Gesamt
spontan / Zange	2	10	12
Sectio	11	14	25
Sectio n. Spontanv.	0	2	2
Gesamt	13	26	39

fishers exact=0,13

Grafik 6 zeigt, dass alle RDS-Fälle vor der 37., nämlich zwischen der 29. und 36. SSW zur Welt kamen.

■ **Grafik 6: SSW bei Geburt; 13 RDS-Fälle**



Von 41 lungenunreifen Neugeborenen hatten 19 auffällige Hirnsonographiebefunde (46,3%). Während von 13 Neugeborenen mit RDS 10 (76,9%) einen auffälligen Hirnsonographiebefund hatten, fand sich ein solcher Befund nur bei 13 (54,2%) von 24 Fällen mit schweren Atmungsproblemen, siehe Tabelle 28 und 29.

■ **Tabelle 28: Atmungsprobleme (AP) und Hirnsonographiebefund**

Sonographie \ AP	Schwer	Mittelschwer	Leicht	Gesamt
Auffällig	13	1	5	19
Unauffällig	8	1	8	17
Unbekannt	2	0	0	2
Keine	1	0	2	3
Gesamt	24	2	15	41

■ **Tabelle 29: Röntgen- und Hirnsonografiebefund**

Sonographie \ Röntgen	Kein RDS	RDS	Kein Röntgen	Unbekannt	Gesamt
Auffällig	7	10	2	0	19
Unauffällig	8	1	8	0	17
Unbekannt	0	0	0	2	2
Keine	1	2	0	0	3
Gesamt	16	13	10	2	41

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Atmungsprobleme bei Lungenunreife, unabhängig von deren Schwere, mit einem niedrigen Geburtsgewicht und Geburt vor der 38. SSW korrelieren, während eine Korrelation mit einem RDS nur bei Geburt vor der 38. SSW vorliegt. Von schweren Atmungsproblemen kann nicht auf das Vorhandensein eines RDS zurückgeschlossen werden. Weiterhin kann festgestellt werden, dass Neugeborene mit einem RDS häufiger einen auffälligen Hirnsonographiebefund aufweisen als Neugeborene ohne RDS.

4.5.2 RDS und Surfactantgabe

In dieser Untersuchung erhielten vier der 13 RDS-Fälle Surfactant. Dabei ließ sich die Surfactantgabe, im Sinne eines sich im Zeitverlauf ändernden therapeutischen Vorgehens, nicht zuordnen, da sie 1991, 1992, 1993 und 1995 erfolgte.

Ein unreifes Testergebnis, $L/S < 2$, kann als Indikationsgrundlage für eine Surfactantsubstitution dienen, wenn nicht mehr als 72 Std. zwischen letzter Testung und Geburt vergangen sind. Tabelle 30 stellt Angaben über die Surfactantfälle dar. Bei zwei Fällen lagen reife Testergebnisse vor ($L/S=2,3$ bzw. $3,1$). Die zwei anderen Fälle hatten L/S -Werte < 2 . Allerdings können die unreifen Testergebnisse die Surfactantgabe nicht begründen, da die Testung länger als 72 Std. zurück lag, in beiden Fällen ca. drei Wochen.

■ **Tabelle 30: Surfactantfälle**

Fall	Testindikation	letzter L/S-Wert	in SSW	Komplikationen vor der Geburt	SSW bei Geburt	Prohphylaxe (SSW)
1	Encephalitis	3,1	26	Hirntod d. Mutter	29.	keine
2	Vorz. Wehen	2,3	29	Blasensprung	30.	28.-30.
3	Isoimmunisierung	1,2	29	Blutung nach AC	32.	keine
4	EPH-Gestose	1,1	27	EPH-Gestose	30.	26.-29.

4.6 Testergebnis und klinisches Vorgehen präpartal

Ein Lungenreifetest kann als Indikationsgrundlage für Beginn oder Fortführung einer RDS-Prophylaxe oder Tokolyse dienen. Eine RDS-Prophylaxe wird dann gegeben, wenn eine vorzeitige Geburt droht. Am UKE wurden RDS-Prophylaxen mit Beta-methason (Celestan) i.m. oder i.v. als Kortikoidtyp oder mit Ambroxol (Mucosolvan) i.v. durchgeführt.

117 (86,7%) der 135 Frauen erhielten eine RDS-Prophylaxe, während bei 18 Frauen (13,3%) keine Prophylaxe durchgeführt wurde, siehe Tabelle 31. Bei 14 dieser 18 Frauen fand sich bei der ersten Fruchtwasseruntersuchung ein für Lungenreife sprechendes L/S-Testergebnis von ≥ 2 (10 davon L/S $> 2,5$). Bei den restlichen vier Frauen erfolgte keine Prophylaxe obwohl sich kein für Lungenreife sprechendes L/S-Testergebnis ≥ 2 bzw. ein negativer PG-Test bei nicht bestimmbarem L/S-Wert fand, dies entspricht 3,0% der 135 Frauen.

Für 79 der 117 Frauen (67,5%), die eine Prophylaxe erhielten, ist festzustellen, dass diese Behandlung ohne vorherige Lungenreifetestung begonnen wurde. Bei weiteren 38 Frauen ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich ob möglicherweise schon das Testergebnis der ersten Fruchtwasseruntersuchung vorlag; bei ihnen wurde am Tag der Testung bzw. am Tag nach der Testung mit der Behandlung begonnen, siehe Tabelle 31.

■ **Tabelle 31: RDS-Prophylaxe in Abhängigkeit von der Fruchtwassergewinnung**

Prophylaxe erhalten	N	%
Vor 1. FWgewinnung	79	58,5
Nach/Mit 1. FWgewinnung	38	28,2
Nein	18	13,3
Gesamt	135	100

Bei 31 der 38 Frauen wurde im Nachhinein die Prophylaxe durch ein für Lungenunreife sprechendes/nicht bestimmbares Testergebnis bestätigt. Bei sechs der 38 Frauen fand sich ein für Reife sprechendes L/S-Testergebnis ≥ 2 , so dass die Prophylaxe daraufhin

bei fünf Fällen nicht fortgeführt wurde bzw. die Geburt vor der nächsten Behandlung statt fand, bei einer Frau erfolgte laut Aktenlage bei einem L/S=2 die Prophylaxe ambulant weiter. Bei einer der 38 Frauen fand sich ein hoher L/S=5,8 nach vaginaler Fruchtwassergewinnung, der vermutlich als falsch-positiv gewertet wurde, so dass die Prophylaxe fortgeführt wurde.

Tabelle 32 zeigt, dass acht Frauen ausschliesslich ambulant mit einem Prophylaxemittel behandelt wurden. Der überwiegende Teil der Frauen, nämlich 98 (72,6%) erhielten als einziges Prophylaxemittel Celestan. Von 11 der Frauen, die Mucosolvan erhielten, bestand bei acht Frauen ein Typ-1 Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes, bei zwei Frauen eine EPH-Gestose und bei einer Frau Verdacht auf EPH-Gestose. Bei vier der 11 Mucosolvan-behandelten Frauen traten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Übelkeit) auf.

Insgesamt lag bei 12 der 135 Frauen ein Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes vor, von denen acht Mucosolvan erhielten. Von den restlichen vier Frauen erhielt eine Frau ambulant eine Prophylaxe, bei zwei Frauen fand sich ein sicher reifer L/S >3 und eine Frau erhielt keine Prophylaxe bei einem L/S=2,0.

■ Tabelle 32: Prophylaxemittel

Prophylaxenart	N	%
Celestan i.m./i.v.	98	72,6
Mucosolvan	9	6,7
Mucosolvan und Celestan i.m.	2	1,5
Ambulante Behandlung	8	5,9
Keine	18	13,3
Gesamt	135	100

Die Medikamentendosierung am UKE erfolgte nach folgendem Schema:

- Celestan i.m.:	je 8mg an Tag 1 und 2 und danach alle 10 Tage erneut 8mg
- Celestan i.v.:	8mg zweimalig im Abstand von 24 oder 12 Stunden
- Mucosolvan:	über 5 Tage i.v.

Bei vier mit Mucosolvan behandelten Frauen wurde diesem Schema aus unterschiedlichen Gründen nicht gefolgt. Bei einer Frau wurde die Behandlung nach vier Tagen ab-

gebrochen, da starke Kopfschmerzen auftraten, bei einer weiteren Frau fand sich nach vier Tagen im Lungenreifetest ein reifer L/S ≥ 2 , so dass die Behandlung beendet werden konnte. Bei einer dritten Frau wurde ein zweiter Mucosolvan-Zyklus eingeleitet, nachdem sich ein unreifer L/S < 2 nach dem ersten Zyklus fand. Da im zweiten Zyklus dieselben Beschwerden (Übelkeit, Kopfschmerzen) wie im ersten Zyklus auftraten, wurde Mucosolvan nur über drei Tage gegeben. Die vierte Frau wurde trotz eines reifen L/S von 2,7 nach dem ersten Zyklus mit einem zweiten Mucosolvan-Zyklus behandelt.

Tabelle 33 stellt in der Übersicht L/S-Testergebnisse und Prophylaxebehandlung dar. Von 135 Frauen kann bei 88 überprüft werden, ob das klinische Verhalten dem L/S-Ergebnis entspricht. Bei den restlichen 47 Fällen wurde die Behandlung durch die Geburt beendet.

■ **Tabelle 33: Testergebnisse und klinisches Verhalten**

	Klinisches Verhalten entspricht dem Testergebnis			Klinisches Verhalten entspricht dem Testergebnis nicht			Gesamt
	Nicht-Beginn/ Beenden Prophylaxe bei L/S ≥ 2 /PG+	Fortführen Prophylaxe bei L/S < 2 /PG-	Gesamt	Nicht-Beginn/ Beenden Prophylaxe bei L/S < 2 /PG-	Fortführen Prophylaxe bei L/S ≥ 2 /PG+	Gesamt	
N	44	20	64	11	13	24	88
%	68,8	30,8	72,7	45,8	54,2	27,3	100

Während in knapp drei Viertel der Fälle das klinische Verhalten dem Testergebnis entsprach, wurde in ca. einem Viertel der Fälle die Entscheidung für oder gegen die Prophylaxebehandlung entgegen dem Testergebnis getroffen.

Es gab 11 Fälle, die trotz eines unreifen Testergebnisses keine (weitere) Prophylaxe erhielten: bei den fünf Frauen ohne Prophylaxe handelte es sich um vier mit der Testindikation Isoimmunisierung und eine Frau mit der Testindikation V.a. fetale Fehlbildung. Bei einer der vier Frauen mit Isoimmunisierung zeigte sich erst bei der dritten Fruchtwasseruntersuchung ein L/S-Wert ≥ 2 . Bei sechs Fällen wurde die Prophylaxe nicht fortgeführt (je ein Fall mit Placentainsuffizienz, fetaler Hydronephrose, Wachstumsretardierung, vorzeitigem Blasensprung, Isoimmunisierung und Diabetes mellitus). Bei dem Diabetes Fall ist dies eindeutig nachvollziehbar, aufgrund von Nebenwirkungen

wurde die Mucosolvan-Gabe beendet. Bei den anderen fünf Fällen kann angenommen werden, dass die bisherige (z.T. wiederholte) Prophylaxe als ausreichend angesehen wurde, ohne dies durch einen erneuten Test abzusichern.

Bei den Fällen mit Fortführung der Prophylaxe bei einem vorliegenden Testergebnis von $L/S \geq 2$ bzw. positivem PG-Nachweis ($N=13$) handelte es sich um sechs Fälle mit L/S -Werten zwischen 2 und 2,4 (drei Fälle mit Isoimmunisierung, zwei mit Wachstumsretardierung und einer mit Placentainsuffizienz), bei vier Fällen lagen die L/S -Werte zwischen 2,7 und 4,4 vor (je ein Fall mit Diabetes mellitus, vorzeitigem Wehen, fetaler Fehlbildung und Isoimmunisierung) und um drei Fälle mit vorzeitigem Blasensprung (je einmal $L/S=5,1$, $L/S=5,8$ und positiver PG-Nachweis).

Ein Lungenreifetest kann auch als Indikationsgrundlage für die Fortführung oder Beendigung einer Tokolyse dienen. Im untersuchten Kollektiv wurde bei 64 von 135 Frauen eine Tokolyse durchgeführt, diese konnte bei 12 Frauen unabhängig vom L/S -Wert beendet werden, da keine Wehen mehr auftraten.

Bei 52 Frauen, das sind 38,5% des Gesamtkollektivs, kann geprüft werden, ob die Tokolyse vom L/S -Wert abhängig gemacht wurde. Tabelle 34 zeigt, dass bei 21 der 52 Frauen (40,4%) die Tokolyse nach Erheben eines für Lungenreife sprechenden Testergebnisses ($L/S \geq 2$) beendet wurde. Retrospektiv läßt sich nicht beurteilen, ob das Testergebnis Grundlage für die Beendigung der Tokolyse war oder die bei einigen Fällen aufgetretenen Komplikationen, die eine weitere Geburtsverzögerung nicht zu ließen. Bei 26,9% der Frauen ($N=14$) kam es zu mütterlichen und/oder kindlichen Komplikationen, so dass die Tokolyse beendet wurde, obwohl der L/S -Wert (<2) noch keine Lungenreife vermuten ließ. Zu den Komplikationen gehörten u.a. steigende Infektionsparameter oder ein sich verschlechterndes CTG.

Bei weiteren 17 Frauen (32,7%) wurde die Tokolyse trotz eines L/S -Ergebnisses ≥ 2 weitergeführt. Bei neun dieser 17 Frauen war vaginal Fruchtwasser gewonnen worden, bei weiteren sechs handelte es sich um diabetische Frauen bzw. es lag eine Wachstumsretardierung des Kindes vor mit L/S -Testergebnissen zwischen 2,0 und 3,1. Bei den

restlichen zwei Fällen war der L/S-Wert in der 33. bzw. 34. SSW bestimmt worden und eine längere Schwangerschaftsdauer wünschenswert.

■ **Tabelle 34: Vorgehen bei Tokolyse**

Tokolyse	N	%
Beendet bei L/S ≥ 2	21	32,8
Weiter trotz L/S ≥ 2	17	26,6
Beendet wg. Komplikationen, L/S < 2	14	21,9
Bei sistier. Wehentätigkeit beendet	12	18,8
Gesamt	64	100

4.7 Testgüte

4.7.1 Zeitlicher Abstand zwischen Geburt und letzter Lungenreifetestung

Eine Voraussage zum postpartalen Lungenreifestatus aufgrund eines Lungenreifetests (L/S oder PG) ist nur möglich, wenn zwischen Geburt und letztem Test nicht mehr als 72 Stunden liegen. Dies trifft für den größten Teil der Frauen, nämlich 95 von 135 (70,4%) nicht zu. 62 dieser Frauen (65,3%) hatten ein L/S-Testergebnis ≥ 2 , bei 49 davon (79,0%) lag sogar ein als sicher reif gewertetes L/S-Testergebnis $> 2,5$ vor, vergleiche dazu Tabelle 35. Bei einem Fall mit nicht auswertbarem L/S lag ein positiver PG-Nachweis vor.

Bei 32 Frauen lag ein L/S-Testergebnis < 2 vor oder der L/S konnte nicht ausgewertet werden und der PG-Nachweis war negativ. Davon betrug bei 13 Frauen die Schwangerschaftsdauer bei Geburt mehr als 37 Wochen und das Risiko einer tatsächlich unreifen Lungen gering. Insgesamt sind es demnach 19 Frauen, bei denen eine erneute Testung hätte erfolgen müssen, um eine Vorhersage zum Lungenreifestatus bei drohender Frühgeburt treffen zu können.

■ **Tabelle 35: L/S-Werte bei letzter FW > 72 Std. zurückliegend**

L/S	N	%
< 2	30	31,6
≥ 2	62	65,3
Nicht auswertbar	3	3,2
Gesamt	95	100

Tabelle 36 stellt die L/S-Werte bei den 40 Frauen (29,6%) dar, deren letzte Fruchtwasseruntersuchung nicht länger als 72 Std. zum Zeitpunkt der Geburt zurücklag. Hierbei fand sich bei 33 Frauen ein für Lungenreife sprechender L/S-Wert ≥ 2 , 24 davon hatten sogar einen sicher reifen L/S $> 2,5$. Bei einer Frau war der L/S nicht auswertbar, der PG-Test war positiv. Es wurden demnach sechs Frühchen mit einem für Unreife sprechenden L/S-Wert, alle vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren; dies entspricht 4,4% der 135 Neugeborenen. Eines der Neugeborenen entwickelte ein RDS.

■ **Tabelle 36: L/S-Werte und letzte FW ≤ 72 Std.**

L/S	N	%
< 2	6	15,0
≥ 2	33	82,5
Nicht auswertbar	1	2,5
Gesamt	40	100

Bei 15 dieser 40 Fälle wurde bei der letzten Fruchtwasseruntersuchung ein PG-Nachweis durchgeführt. Dieser war bei drei Fällen positiv, alle drei Neugeborenen entwickelten kein RDS. Bei drei Fällen mit einem RDS war der PG-Nachweis negativ, bei zwei RDS-Fällen wurde er nicht durchgeführt, siehe Tabelle 37.

■ **Tabelle 37: PG-Nachweis und RDS**

PG \ Röntgen	kein RDS	RDS	Gesamt
positiv	3	0	3
negativ	9	3	12
nicht bestimmt	23	2	25
Gesamt	35	5	40

4.7.2 Vorhersagekraft des L/S-Wertes

Wie schon Tabelle 36 zeigte kam es bei 40 Schwangerschaften innerhalb von 72 Std. nach letzter Fruchtwassergewinnung zur Geburt. Für 39 dieser Frauen liegt ein L/S-Testergebnis vor; dies sind 28,9% der 135 Frauen.

Bei 4 der 39 Neugeborenen wurden Pleuraergüsse festgestellt, weswegen sie in der folgenden Betrachtung nicht berücksichtigt werden. Tabelle 38 zeigt, dass von den restlichen 35 Neugeborenen vier ein L/S-Testergebnis <2 hatten, so dass aufgrund dieses präpartalen Ergebnisses Atmungsprobleme zu erwarten gewesen wären; was sich bei zwei Neugeborenen (50,0%) bestätigte. 31 Neugeborene hatten ein für Reife sprechendes L/S-Testergebnis ≥ 2 , bei 13 von ihnen (41,9%) traten Atmungsprobleme auf.

Tabelle 38 zeigt ferner, dass von 15 Neugeborenen mit Atmungsproblemen zwei (13,3%) ein L/S-Ergebnis <2 hatten. 18 von 20 Neugeborenen (90,0%) ohne Atmungsprobleme hatten einen L/S ≥ 2 .

■ **Tabelle 38: Atmungsprobleme und L/S-Wert**

	L/S	< 2	≥ 2	Gesamt
Atmungsprobleme				
Ja		2	13	15
Nein		2	18	20
Gesamt		4	31	35

Tabelle 39 zeigt den Zusammenhang zwischen Atmungsproblemen, RDS und L/S-Werten. Von 35 Neugeborenen hatten 20 keine Atmungsprobleme. Von den 15 Neugeborenen mit Atmungsproblemen ist bei zwei nicht bekannt, ob sie geröntgt wurden und bei drei Neugeborenen ist bekannt, dass sie nicht geröntgt wurden. Bei fünf Neugeborenen wurde ein RDS im Röntgenbild diagnostiziert, bei einem von ihnen war das L/S-Testergebnis <2 . Bei den restlichen fünf Neugeborenen wurde kein RDS im Röntgenbild diagnostiziert; bei vier von ihnen entsprach dieser Befund einem L/S-Ergebnis ≥ 2 .

■ **Tabelle 39: Atmungsprobleme, RDS und L/S-Wert**

L/S	< 2	≥ 2	Gesamt
Atmungsprobleme			
Keine	2	18	20
Ohne RDS	1	4	5
Mit RDS	1	4	5
Mit unbek. Röntgenbefund	0	2	2
Ohne Röntgen	0	3	3
Gesamt	4	31	35

4.7.3 Testgütekriterien

Die Testgütekriterien sollen Auskunft über die Fähigkeit des L/S-Tests zur Vorhersage eines RDS geben. In die Berechnung der Testgütekriterien (Tabelle 40) wurden von den 35 Neugeborenen mit Geburt innerhalb von 72 Std. nach der letzten L/S-Testung 33 Fälle eingeschlossen; nur die zwei Neugeborenen, von denen nicht bekannt ist ob sie geröntgt wurden, wurden nicht berücksichtigt. Die drei Fälle, bei denen keine Röntgenuntersuchung trotz Atmungsproblemen durchgeführt wurde, wurden in die Berechnung einbezogen, weil angenommen wird, dass bei einem L/S-Wert ≥ 2 und leichten Atmungsproblemen höchstwahrscheinlich kein RDS bestand. Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen einem RDS und einem L/S-Wert < 2 , fishers exact 0,49963.

■ **Tabelle 40: RDS und L/S-Wert**

	RDS	kein RDS	Gesamt
L/S < 2	1	3	4
L/S ≥ 2	4	25	29
Gesamt	5	28	33

Testgütekriterien

Sensitivität:	0,2	(20,0%)
Spezifität:	0,893	(89,3%)
PPV:	0,25	(25,0%)
NPV:	0,862	(86,2%)

fishers exact=0,49963

Sensitivität und Spezifität dienen dazu, die Vorhersagekraft eines Testes zu bestätigen oder zu verwerfen: Ein für Lungenreife sprechendes Testergebnis bestätigt sich postpartal durch das Nicht-Auftreten eines RDS mit einer hohen Spezifität von 89,3%. Die niedrige Sensitivität (20,0%) jedoch zeigt, dass sich ein Test, der eine unreife Lunge voraussagt, nur bei wenigen Neugeborenen durch ein RDS bestätigt.

Für den Kliniker ist jedoch relevanter, ob er sich präpartal auf ein Testergebnis verlassen kann. Hierbei zeigt sich, dass ein L/S-Test durch einen hohen NPV (86,2%) richtig voraussagt, dass kein RDS auftreten wird. Der niedrige PPV (25%) drückt aus, dass die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem für Unreife sprechendem L/S-Ergebnis ein RDS auftreten wird, nur 25% beträgt.

Wird Lungenreife bei einem L/S >2,5 angenommen, verringern sich Spezifität (67,9%) und PPV (18,2%), der NPV bleibt nahezu gleich (86,4%), während sich die Sensitivität erhöht (40,0%).

4.8 Vergleich der Fälle mit Atmungsproblemen sowie mit und ohne RDS

Tabelle 41 und Tabelle 42 stellen Charakteristika der Fälle mit Atmungsproblemen und vorhandenem oder nicht vorhandenem RDS dar. Bis auf einen Fall mit RDS, bei dem nur leichte Atmungsprobleme bestanden, hatten alle dargestellten Fälle schwere Atmungsprobleme. Neben Prophylaxe, Testindikationen und Testparametern sind Komplikationen vor der Geburt und einige Neugeborenenparameter dargestellt. Auf den Zusammenhang zwischen L/S-Testergebnis und zeitlichem Abstand zur Geburt und die Surfactantbehandlung wurde schon zuvor eingegangen.

Folgende Besonderheiten zwischen beiden Gruppen können beschrieben werden: Bei den RDS-Fällen lagen als häufigste Testindikationen Isoimmunisierung und vorzeitige Wehen vor (je 3 von 13 Fällen, insgesamt 46,2%). Bei den Neugeborenen mit schweren Atmungsproblemen lagen als häufigste Testindikationen Isoimmunisierung (4 Fälle) und vorzeitigem Blasensprung (2 Fälle) vor (insgesamt 6 von 10 Fällen; 60%). Die RDS-Fälle wurden gegenüber den Fällen ohne RDS durchschnittlich früher geboren (32. SSW gegenüber 36. SSW) und waren durchschnittlich leichter (1.689g gegenüber 2.518g). Alle Fälle ohne RDS waren prophylaktisch behandelt worden, bei den RDS-Fällen hatten 11 von 13 Neugeborenen (84,6%) eine Prophylaxe erhalten. 10 der 13 RDS-Fälle (76,9%) hatten einen pathologischen Hirnsonographiebefund, während bei den Fällen ohne RDS nur zwei Fälle (20,0%) einen pathologischen Hirnsonographiebefund aufwiesen. Ferner traten bei fünf Neugeborenen mit RDS (38,5%) vor der Ge-

burt steigende Infektionsparameter auf, während dies nur bei einem der 10 Neugeborenen ohne RDS (10,0%) der Fall war. Keinerlei Komplikationen vor der Geburt fanden sich nur in der Gruppe der Neugeborenen ohne RDS.

Für die Neugeborenen mit RDS zeigt sich, dass die Vorhersagekraft eines L/S-Tests <2 , unabhängig ob er innerhalb der letzten 72 Std. vor der Geburt durchgeführt wurde, gut ist (die ersten 4 Fälle der Tabelle 41). Dies steht im Widerspruch zu den Aussagen der Testgütekriterien mit schlechter Sensitivität und schlechtem PPV, für deren Berechnung nur bei einem RDS-Fall ein L/S-Wert <2 vorlag, dies aber in Abhängigkeit von der 72 Std.-Grenze.

Für die Neugeborenen mit RDS und einem L/S-Testergebnis ≥ 2 zeigt Tabelle 41 (Fälle 5-13), dass die Vorhersagekraft des L/S-Wertes unzuverlässig ist. Auch dies steht im Widerspruch zu den guten Ergebnissen bei Spezifität und NPV bei den Testgütekriterien und ist dadurch begründet, dass in der Tabelle zu den Testgütekriterien sehr wenige Fälle mit einem L/S ≥ 2 , nämlich 13,8%, ein RDS haben, während in der Übersichtstabelle sehr viele Fälle, nämlich 69,2% einen L/S-Wert ≥ 2 haben.

■ **Tabelle 41: Charakteristika der Fälle mit schweren Atmungsproblemen und RDS**

Fall	Test-indikation	Prophylaxe	letzter L/S-Wert	SSW des L/S	Abstand L/S-Geburt ≤ > 72 Std.	Komplikationen vor der Geburt	SSW bei Geburt	Gewicht in Gramm	Hirnsongraphie
1	EPH-Gestose	ja	1,1	27	>	EPH-Gestose ↑	30	1.050	path.
2	Isoimmunis.	nein	1,2	29	>	Blutung nach AC	32	1.800	path.
3	PROM	ja	1,7	31	>	Infektionsparam. ↑	32	1.630	kein Sono
4	Isoimmunis.	ja	1,8	35	≤	fetale Hämolyse ↑	36	3.400	n. path.
5	Vorz. Wehen	ja	2,3	29	≤	Blasensprung	30	1.150	path.
6	Placentains.	ja	2,4	31	>	pathol. flows	32	940	path.
7	PROM	ja	2,4	32	>	Infektionsparam. ↑	32	1.620	path.
8	Wachst.ret.	ja	2,6	31	≤	pathol. CTG	31	720	path.
9	Vorz. Wehen	ja	2,7	32	≤	Infektionsparam. ↑	32	1.790	kein Sono
10	Vorz. Wehen	ja	2,8	31	≤	Infektionsparam. ↑	32	1.730	path.
11	Steißtumor	ja	2,8	33	>	pathol. CTG	34	2.735	path.
12	Encephalitis	nein	3,1	26	>	Hirntod der Mutter	29	1.200	path.
13	PROM	ja	3,3	35	>	Infektionsparam. ↑	36	2.190	path.

Surfactantsubstitution bei Fällen 1, 2, 5 und 12

■ **Tabelle 42: Charakteristika der Fälle mit schweren Atmungsproblemen ohne RDS**

Fall	Test-indikation	Prophylaxe	letzter L/S-Wert	SSW des L/S	Abstand L/S-Geburt ≤ > 72 Std.	Komplikationen vor der Geburt	SSW bei Geburt	Gewicht in Gramm	Hirnsongraphie
1	Isoimmunis.	ja	1,2	30	>	fetale Hämolyse ↑	35	?	n.path.
2	V.a. fet. Fehlb.	ja	1,3	33	>	keine, ≥ 38. SSW	39	3.730	path.
3	PROM	ja	1,6	32	>	Infektionsparam. ↑	32	1.640	n.path.
4	Diabetes mell.	ja	1,9	32	>	mütterl. Kompl.	33	2.230	n.path.
5	Vorz. Wehen	ja	1,9	34	>	unhemmb. Wehen	34	2.450	n.path.
6	PROM	ja	2,3	33	≤	unhemmb. Wehen	34	2.050	path.
7	Isoimmunis.	ja	2,6	36	>	keine, ≥ 38. SSW	39	3.200	n.path.
8	Isoimmunis.	ja	2,8	38	>	keine, ≥ 38. SSW	41	3.000	n.path.
9	EPH-Gestose	ja	3,1	34	≤	pathol. CTG	34	1.975	n.path.
10	Isoimmunis.	ja	5,9	36	≤	fetale Hämolyse ↑	36	2.385	path.

5. Diskussion

Frühgeburten und Risikoschwangerschaften sind trotz erheblicher Fortschritte in der Perinatalmedizin von erhöhter Morbidität und Mortalität bedroht. Ein großer Risikofaktor ist hierfür das Atemnotsyndrom (RDS). Das Risiko eines RDS kann durch einen Lungenreifetest vorhergesagt werden, der so als Grundlage für weiteres klinisches Vorgehen dienen kann. Um ein Atemnotsyndrom zu verhindern sollten pränatal Kortikoide gegeben werden, die die Ausreifung der Lunge beschleunigen und außerdem zu einem besseren Ansprechen der Lunge auf eine Surfactantsubstitution führen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Lungenreifetestergebnisse auf ihre Vorhersagekraft für ein Atemnotsyndroms (RDS) und deren Einfluss auf das weitere ärztliche Vorgehen zu untersuchen. 135 Frauen, die im UKE von 1990-1996 behandelt wurden, konnten in die Untersuchung einbezogen werden, bei ihnen wurden 189 Lungenreifetests durchgeführt. 13 Neugeborene entwickelten ein RDS.

Unabhängig von anderen Testindikationen kann als Hauptrisikofaktor für ein RDS ein niedriges Gestationsalter gelten. Für die 29. SSW kann von einem RDS-Risiko von 60% ausgegangen werden, das ab der 34. SSW noch etwa 20% beträgt [34, 103]. Die 13 RDS-Fälle dieser Untersuchung wurden zwischen der 29. und 36. SSW geboren, zehn davon vor der 33. SSW. Das erhöhte RDS-Risiko bei sehr früher Geburt wird hier bestätigt. Nur eines der Neugeborenen mit schweren Atmungsproblemen ohne RDS wurde vor der 33. SSW geboren. In dieser Untersuchung korreliert ein RDS signifikant mit einer Geburt vor der 38. SSW, Atmungsproblemen korrelieren signifikant sowohl mit einer Geburt vor der 38.SSW als auch mit einem niedrigen Geburtsgewicht von <2500g.

Eine größere Anzahl von RDS-Fällen finden Luerti et al. in einer Multicenterstudie mit 1624 Neugeborenen bei Geburt durch Sectio und bei zu geringem Geburtsgewicht [86]. Von den 13 Neugeborenen mit einem RDS in dieser Untersuchung kamen elf per Sectio zur Welt; dies entspricht einem Anteil von 84,6%. Bezogen auf 39 Fälle mit Atmungsproblemen (bei zwei Neugeborenen ist nicht bekannt, ob sie geröntgt wurden)

haben nur zwei von 12 vaginalen (16,7%) aber elf von 27 (40,7%) Sectiogeburten ein RDS.

Auch bei elf von 13 RDS-Fällen fand sich ein geringes Geburtsgewicht <2500g. Eine Korrelation für niedriges Gewicht und RDS ergab sich jedoch nicht, da 14 weitere Fälle mit einem Gewicht unter 2500g kein RDS entwickelten. Trotzdem bleibt festzustellen, dass die Neugeborenen mit einem RDS deutlich leichter (durchschnittlich 1689g) waren als diejenigen, die zwar Atmungsprobleme aber kein RDS entwickelten (durchschnittlich 2518g).

Eine konsistente Aussage zum RDS-Risiko bei vorzeitigem Blasensprung findet sich in der Literatur nicht. Während Arias ein erhöhtes Risiko beschreibt [6] finden Luerti et al. keine Risikoerhöhung [86]. Gluck und Kulovich beschreiben bei Fällen mit vorzeitigem Blasensprung Lungenreife schon bei niedrigem Gestationsalter. Sie gehen davon aus, dass die „Stress-Situation“ zur Ausschüttung von mehr Kortikoiden führt, die die Lungenreife beschleunigen [45]. Von den eigenen ausgewerteten 32 Fällen mit einem vorzeitigem Blasensprung haben drei bei Geburt ein RDS.

Vorzeitige Wehen waren bei elf von 135 Frauen Indikation einer Lungenreifetestung. Bei drei dieser 11 Neugeborenen trat ein RDS auf. Alle drei wurden vor der 33. SSW geboren, so dass der frühe Geburtstermin allein schon eine Risikosituation darstellt.

In der Literatur werden RDS-Fälle abhängig von fetaler Hämolyse beschrieben [15, 117]. In dieser Studie lag bei 39 Fällen eine Isoimmunisierung vor, davon entwickelten sechs (15,4%) Atmungsprobleme, jedoch nur zwei dieser sechs (5,1% der 39 Fälle) erkrankten an einem RDS. Bei einem dieser zwei Fälle war es durch die Amniocentese zu einer Blutung gekommen, die zur Geburtseinleitung in der 32. SSW führte. Hauptrisiko dürfte für dieses Neugeborene der frühe Geburtstermin gewesen sein. Auffällig ist, dass drei der vier mit fetaler Hämolyse und schweren Atmungsproblemen ohne RDS in oder nach der 36.SSW geboren wurden. Es ist zu vermuten, dass die Hämolyse insgesamt zu einer Destabilisation führte, die sich in Atmungsproblemen ausdrückte bei höchstwahrscheinlich ausreichender Lungenreife.

Ariagno [4] und auch Verma [117] beschreiben eine erhöhte Anzahl RDS-Fälle für Neugeborene diabetischer Mütter, bei denen bei unzureichender Blutzuckereinstellung die Surfactantproduktion gebremst wird. In den 70er Jahren wurde noch von einer verspäteten Lungenreife bei diabetischen Fällen ausgegangen und somit auch Testungen bei Frauen nach der 37. SSW durchgeführt. Einige Studien zu Lungenreifetests schließen diabetische Patientinnen aus [vgl. a. 25, 52], um eine Beeinflussung durch diese Variable zu vermeiden. Die meisten Studien gehen davon aus, dass bei optimaler Blutzuckereinstellung keine verspätete Reife auftritt und somit keine Testung in oder nach der 38. SSW notwendig ist. Andere Studien wiederum gehen von einer guten Zuckereinstellung aus und betrachten ihre Ergebnisse unabhängig von der diabetischen Erkrankung. Kjos et al. [74] betonen, dass normale Blutzuckerspiegel auch zu selteneren Komplikationen, wie z.B. kardialen Fehlbildungen führen, die klinisch als RDS imponieren können ohne durch Lungenunreife verursacht zu sein. Von den hier untersuchten Frauen hatten zwölf einen Diabetes mellitus, der zur Lungenreifetestung führte. Bei zwei von zwölf diabetischen Fällen erfolgte der erste Test nach der 36. SSW. Kein Neugeborenes erkrankte an einem RDS und nur eines mit Geburt in der 33. SSW entwickelte schwere Atmungsprobleme.

Hagen et al. finden für Neugeborene mit pränataler Wachstumsretardierung ein erhöhtes RDS-Risiko [52]. Bei 13 der 135 Frauen dieser Studie war eine Wachstumsretardierung Grund für die Durchführung eines Lungenreifetests, nur eines der Neugeborenen entwickelte ein RDS, allerdings bei Geburt in der 31. SSW und mit einem Geburtsgewicht von 720g, so dass diese Faktoren als RDS-begründend wahrscheinlich sind.

In der Literatur [vgl. a. 39, 118] wird auf das erhöhte Risiko von pathologischen Hirnsonographiebefunden bei Neugeborenen mit einem RDS hingewiesen. Dieser Befund hat sich hier bestätigt: Zehn von 13 Kindern mit einem RDS hatten auffällige Hirnsonographiebefunde. Zusätzlich fanden sich auch bei schweren Atmungsproblemen ohne ein RDS pathologische Befunde, allerdings nur bei drei von 10 Neugeborenen. Weiterhin ist festzustellen, dass von 17 Fällen mit auffälliger Hirnsonographie sieben kein RDS hatten.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die „klassischen“ L/S- und PG-Lungenreifetests mittels Dünnschichttomographie durchgeführt. Für neuere Testverfahren wie den Amniostat-, LBC- oder TDx-Test gilt, dass sie bezüglich der Testgüte als mindestens gleichwertig anzusehen sind und bei zusätzlich vorliegender größerer Objektivität sowie schnellerer Durchführbarkeit den „klassischen“ vorzuziehen sind. So bestätigen Garite et al. und Towers eine der dünn-schichttomographischen PG-Bestimmung vergleichbaren Verlässlichkeit für den immunologischen PG-Nachweis mit dem Amniostat [40, 113]. Die Testgüte des LBC-Tests wurde von Lee et al. und Fakhoury et al. festgestellt [37, 79]. Intensiv wurde die Verwendbarkeit des TDx-Tests geprüft: Hagen et al. und Tanasijevic et al. bestätigen seine Qualität [52, 112] und Wong et al. beschreiben in einem Review eine dem L/S-Test gleichwertige Testgüte für den TDx-Test [122]. Durch die einfachere und schnellere Durchführbarkeit dieser neueren Testverfahren könnten trotz der Anschaffungskosten für die neuen Geräte auf lange Sicht Kosten gespart werden, da speziell ausgebildetes Laborpersonal gar nicht oder kürzer eingesetzt werden könnte.

Der Lecithinanteil der Lungenlipide erhöht sich mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, ab der 35. SSW ist nach Gluck et al. ein starker Anstieg zu beobachten. Im Verhältnis gesetzt zum nahezu gleichbleibenden Sphingomyelinanteil gehen Gluck et al. bei einem L/S-Ratio von ≥ 2 von Lungenreife aus [47]. In dieser Untersuchung wurden 44 von 135 (32,6%) Tests in oder nach der 35. SSW durchgeführt. Davon hatten 35 (79,5%) ein L/S-Testergebnis ≥ 2 . In der 31.-34. SSW waren 33 von 70 (47,1%) und vor der 31. SSW waren vier von 21 (19,0%) L/S-Testergebnisse ≥ 2 .

In der Literatur wird der parallelen Testung die Durchführung von Testkaskaden vorgezogen. Ragosch et al. empfehlen die Kaskade Amniostat-LBC-TDx-Test. Bei einem positiven PG-Nachweis durch den Amniostat erfolgt kein weiterer Test, da die Verlässlichkeit von Testergebnissen, die für Lungenreife sprechen, hoch ist [99]. Von den hier untersuchten 189 Testungen wurde bei 67 (35,4%) parallel zum L/S-Test ein PG-Test durchgeführt. Der dünn-schichttomographische PG-Nachweis bei einem L/S-Test stellt keine eigentliche Parallel-Testung dar, weil der PG-Test in diesem Fall keinen extra Arbeitsschritt erfordert. Bei zwölf (17,9%) der genannten 67 Fälle konnte PG nachgewiesen werden und auf einen weiteren Test wurde verzichtet. Ein Neugeborenes mit

einem positiven PG-Nachweis entwickelte allerdings ein RDS, es lag eine Placentain-suffizienz vor. Für diesen Fall ist von einer morphologisch unzureichenden Lungenstruktur auszugehen, die in der 32. SSW und einem Geburtsgewicht von 940g wahrscheinlich ist. Ein ausreichender Surfactantgehalt kann diese morphologische Unreife nicht ausgleichen, wie von Verma beschrieben [117].

Falsch-positiv kann der PG-Nachweis sein, wenn es zu einer bakteriellen Bildung von PG kommt, wie dies bei kontaminierten Fruchtwasserproben bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung möglich ist [106].

In dieser Untersuchung konnte eine Korrelation zwischen L/S-Werten ≥ 2 und einem positiven PG-Nachweis nicht gefunden werden. Dagegen korrelierten L/S-Werte $> 2,5$ signifikant mit einem positiven PG-Nachweis.

Die Hälfte der gleichzeitig mit einem L/S-Test durchgeführten PG-Testungen (50%) erfolgte bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus oder vorzeitigem Blasensprung. Für diese wird in der Literatur ein PG-Nachweis als besonders aussagekräftig beschrieben: Bei diabetischen Schwangerschaften kann trotz eines L/S-Wertes ≥ 2 ein RDS auftreten und erst bei zusätzlich positivem PG-Nachweis sicher von Lungenreife ausgegangen werden, so Kulovich et al. [76]. Kjos et al. [74] und Livingston et al. [85] finden für den PG-Test in ihren Studien zu diabetischen Schwangerschaften einen NPV von 100%. Bei beiden Studien wird jedoch nur ein niedriger PPV erhoben, 9 bzw. 17%, d.h. ein fehlender PG-Nachweis sagt nur selten ein RDS voraus. In dieser Untersuchung wurde bei zehn von zwölf Müttern mit einem Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes bei mindestens einer Fruchtwasseruntersuchung ein PG-Test durchgeführt, der bei allen negativ war. Acht dieser 12 Neugeborenen (66,7%) entwickelten keinerlei Atmungsprobleme, je eins (8,3%) entwickelte schwere oder mittelschwere und zwei (16,7%) entwickelten leichte Atmungsprobleme, alle blieben ohne RDS. Ob dadurch auch in dieser Untersuchung für die Fälle mit Diabetes ein niedriger PPV für den PG-Test zu postulieren ist, kann nicht abschließend beurteilt werden, da viele Testungen weit vor dem tatsächlichen Geburtstermin erfolgten, z.B. Testung in der 34. SSW und Geburt in der 39. SSW.

Dubin sieht in seiner Analyse von 1998 die Notwendigkeit eines PG-Tests nach einem für Lungenreife sprechenden LBC- oder TDx-Ergebnis nur für Schwangerschaften mit schlecht eingestelltem Diabetes. Bei allen anderen Schwangerschaften ist ein weiterer Test nicht notwendig und es kann von Lungenreife bei regelrechtem Geburtstermin ausgegangen werden [35].

Insgesamt war in dieser Studie der PG-Test, wie auch in der Literatur beschrieben, ein unzureichender RDS-Indikator: Bei 15 von 40 Neugeborenen mit Geburt innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Fruchtwasseruntersuchung wurde ein PG-Test durchgeführt. Bei zwölf (80%) war der Test negativ aber nur drei (25%) entwickelten ein RDS.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 14 von 32 Fällen mit vorzeitigem Blasensprung kein PG-Test, bei 18 (56,3%) der PG-Test aus vaginal gewonnenem Fruchtwasser durchgeführt. Bei vaginaler Gewinnung kommt es häufig zu einer Fruchtwasserkontamination, die Testergebnisse verfälschen kann. Dies gilt nicht für den PG-Test, da PG ein lungenspezifischer Stoff ist [3, 113]. Deshalb wäre ein höherer Anteil von PG-Testungen für diese Fruchtwasserproben wünschenswert gewesen. Um auch falsch-positive Ergebnisse aufgrund bakteriell gebildeten PGs auszuschließen, ist, Dubin [35] und anderen Autoren [vgl. a. 17, 60, 85] folgend, die Fruchtwassergewinnung durch eine Amniocentese bei vorzeitigem Blasensprung sinnvoll.

In der Literatur wird bei einem L/S-Grenzwert <2 von Lungenunreife ausgegangen [47, 48, 122]. Um über den zu erwartenden Lungenreifegrad tatsächlich eine Aussage machen zu können, müssen „unreife“ Testergebnisse gegebenenfalls wiederholt werden, wenn sie länger als 72 Stunden zurückliegen. Bei 19 von 95 Frauen (20%) mit einem mehr als 72 Stunden zurückliegendem Test wies der Test auf Lungenunreife hin (L/S-Wert <2). Auf Grund der Zeitdifferenz zwischen Test und Geburt war er nicht aussagekräftig und hätte wiederholt werden müssen.

Die Mehrzahl der Testergebnisse (87,2%), die für Lungenreife sprachen, wurde nicht durch einen weiteren Test überprüft. Die Wiederholung eines Tests bei einem für Lun-

genreife sprechenden Testergebnis L/S-Wert ≥ 2 erfolgte in 14 Fällen, bei sieben dieser Fälle lagen L/S-Werte $> 2,5$ vor. Unter den Indikationen für eine erneute Testung fanden sich zwei Frauen mit Diabetes mellitus, sieben Frauen mit Isoimmunisierung und fünf Frauen mit vorzeitigem Blasensprung. Für Neugeborene diabetischer Frauen wurde Lungenreife teilweise erst bei höheren L/S-Werten nachgewiesen: Cunningham et al. mahnen zur Vorsicht bei diabetischen Schwangerschaften mit L/S-Werten ≥ 2 [29]. In anderen Studien wird davon ausgegangen, dass Testergebnisse bei Frauen mit gut eingestellten Blutzuckerwerten denen nicht-diabetischer Schwangerer vergleichbar sind [35, 44, 77].

Die wiederholte Durchführung eines Lungenreifetests bei Isoimmunisierung und vorzeitigem Blasensprung in dieser Untersuchung kann darauf zurückgeführt werden, dass, im Falle der Isoimmunisierung, eine Amniocentese zur Bestimmung der fetalen Hämolyse erfolgte und somit Fruchtwasser zur Überprüfung des vorherigen Testergebnisses zur Verfügung stand. Bei einem vorzeitigem Blasensprung kann risikolos wiederholt Fruchtwasser gesammelt werden. Für Fälle dieser Art ist zu bedenken, dass eine erneute Testung mit Kosten verbunden ist.

Prinzipiell kann gesagt werden, dass bei allen Testverfahren die Verlässlichkeit auf Testergebnisse, die Lungenreife vorhersagen (NPV) größer ist als die Verlässlichkeit auf Testergebnisse, die Lungenunreife vorhersagen (PPV). So erheben Hagen et al. [52] für den TDx-Test einen NPV von 96% und einen PPV von 47% und Anceschi et al. [3] 100% und 36% respektive für den L/S-Test. Eine ähnliche Testgüte konnte für einen Reifegrenzwert L/S ≥ 2 in dieser Untersuchung anhand von 40 Testungen, die innerhalb der letzten 72 Stunden vor der Geburt erfolgten, bestätigt werden: Es ergab sich ein NPV von 86,2% und ein PPV von 25,0%. Bei sechs von 40 (15%) Schwangeren mit Geburt innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Testung lag ein L/S-Testergebnis < 2 vor. Das zu erwartende RDS bestätigte sich lediglich bei einem Neugeborenen.

Würde Lungenreife ab einem L/S-Testergebnis $> 2,5$ angenommen werden, würde sich der PPV weiter verschlechtern. Die Festsetzung eines befriedigenden Grenzwertes ist allerdings prinzipiell schwierig: Wird der Wert zu hoch gewählt, werden möglicherwei-

se Schwangerschaften verlängert, obwohl die Lunge bereits reif ist. Wird der Wert zu niedrig gewählt, werden möglicherweise Schwangerschaften beendet, obwohl die Lunge noch unreif ist. Diese Überlegungen sollen an folgenden Beispielen über RDS-Fälle, deren Lungenreifetestung nicht länger als 72 Stunden zurücklag, verdeutlicht werden: Bei L/S-Testergebnissen <2 hätte bei vier, bei Ergebnissen $\leq 2,5$ bei elf Neugeborenen im untersuchten Kollektiv ein RDS auftreten müssen, dies bestätigte sich jedoch nur bei einem (25%) respektive zwei (18,2%) der Fälle.

Lungenreifetestergebnisse können durch mütterliche wie kindliche Risikofaktoren beeinflusst werden. Aus den meisten internationalen Lungenreifeteststudien werden Schwangerschaften, bei denen eine fetale Fehlbildung vorliegt, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen kann, ausgeschlossen [vgl. a. 8, 40, 64, 78]. Dies gilt auch für die meisten Surfactantstudien; dabei werden „fetale Fehlbildungen“ von den einzelnen Autoren unterschiedlich differenziert [vgl. a. 16, 53, 87, 90]. Von den 135 hier untersuchten Frauen wurde bei 16 eine Testung bei Verdacht auf fetale Fehlbildung durchgeführt. Sieben Neugeborene litten unter Fehlbildungen, die möglicherweise Grundlage der aufgetretenen Atmungsprobleme waren. Bei zwei weiteren Fällen mit Atmungsproblemen muss die durchgeführte Testung als sinnvoll betrachtet werden, da Fehlbildungen ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion vorlagen.

In der Literatur wird eine Beeinflussung von Testergebnissen durch Hämolyseprodukte beschrieben. Nach Wong et al. führt Blut zu falsch-erhöhten L/S-Werten [122]. Wigton et al. und Harper und Lorentz schließen diese Fälle aus ihren Teststudien aus [57, 121]. Ähnlich wie bei der Interpretation von Proben aus vaginaler Gewinnung raten Bayer-Zwirello et al. zu einer differenzierten Interpretation von Proben, die durch Hämolyse betroffen sind [12]. Zusätzlich gilt für Fälle mit Isoimmunisierung, dass es der Hämolysegrad ist, der klinisches Handeln wesentlich bestimmt, nämlich Verlängerung oder Beendigung der Schwangerschaft. In dieser Untersuchung wurde bei 39 Fällen mit Isoimmunisierung, 28,9% aller untersuchten Frauen, ein Lungenreifetest zusätzlich zur Hämolysebestimmung durchgeführt.

Die RDS-Inzidenz sinkt nach der 36. SSW unter 1% und eine Lungenreifetestung ist nicht mehr sinnvoll, wie Dubin nachweist [35]. Trotzdem wurden 15 von 189 (7,9%)

Tests nach der 36. SSW durchgeführt. Diese Testungen erfolgten bis auf eine bei Diabetes mellitus, Wachstumsretardierung oder Isoimmunisierung, für die unabhängig vom Schwangerschaftsalter ein erhöhtes RDS-Risiko beschrieben wird [86, 117]. Für Fälle mit gut eingestelltem Diabetes allerdings kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner verspäteten Lungenreife kommt [35] und bei Fällen mit fetaler Hämolyse scheint der Hämolysegrad als Grundlage für das weitere klinische Vorgehen ausreichend zu sein.

16 Fruchtwasseruntersuchungen (8,5%) wurden bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung nach der 34. SSW durchgeführt. Cotton et al. [24] und Ragosch et al. [99] empfehlen für diese Fälle keine Testung mehr, da die Ergebnisse zu unzuverlässig sind und von geringer Morbidität ausgegangen werden kann.

Studienergebnisse legen nahe, dass eine Reifetestung vor der 31.-32. SSW nicht sinnvoll ist, da von Lungenunreife ausgegangen werden kann. Kulovich et al. gehen davon aus, dass die „falsch-reifen“ Testergebnisse durch Lecithin hervorgerufen werden, welches noch ungesättigt und nicht oberflächenaktiv ist [77]. Das ACOG [1] empfiehlt generell keine Testung vor der 33. SSW, da zu diesem Zeitpunkt eine unausgereifte Lunge zu erwarten ist. Ghidini et al. [42] finden eine hohe RDS-Inzidenz von 87% trotz eines für Lungenreife sprechenden L/S-Ergebnis bei einer Testung vor der 31. SSW. Die nicht ausgereifte Lungenstruktur würde selbst bei einem ausreichenden Surfactantanteil zu einem Atemnotsyndrom führen [117]. Insgesamt erfolgten 40 von 189 (21,1%) Fruchtwasseruntersuchungen vor der 32. SSW.

Von den 13 RDS-Fällen erfolgte bei acht der L/S-Test vor der 32. SSW. Von diesen hatten fünf ein L/S-Testergebnis ≥ 2 und vier davon wurden spätestens in der auf die Testung folgende Woche geboren. Möglicherweise unterstützte der für Reife sprechende Testwert die Entscheidung zur Geburtseinleitung.

Eine Surfactantsubstitution nur bei präpartal festgestellter Lungenunreife ist in den internationalen Studien nicht üblich. Primäres Einschlusskriterium ist hier meistens das Gestationsalter, so z.B. in der Studie von Kattwinkel et al. über 1200 Neugeborene mit Geburt vor der 32. SSW [71]. Sehr frühe Frühgeburten sind von zwei Problemen be-

troffen: einerseits die häufigen falsch-positiven Ergebnisse bei Testungen in dieser Altersgruppe (s.o.) und andererseits der häufig enge Zeitrahmen bei diesen Geburten, der sowohl Fruchtwassergewinnung wie auch die Durchführung eines L/S-Test nicht möglich macht. In der vorliegenden Untersuchung wurden 10 der 13 RDS-Fälle in oder vor der 32. SSW geboren, von denen vier Surfactant erhielten. Bei zwei dieser vier lag präpartal ein für Lungenreife sprechendes L/S-Ergebnis vor ($L/S \geq 2$). Demnach war für die Substitution die Klinik und nicht das Testergebnis handlungsleitend.

In den Studien zur Surfactantsubstitution wird deutlich, dass eine Gabe etwa 10 Minuten nach der Geburt und erster Stabilisation erfolgen sollte, wenn sich Hinweise auf ein RDS ergeben. Eine prophylaktische Surfactantsubstitution mit dem ersten Atemzug hat sich als komplikationsreich herausgestellt und führt zur Behandlung von bis zu 50% der Neugeborenen, die nie ein RDS entwickeln [71]. Außerdem erscheint eine Lungenreifetestung als Voraussetzung für eine Surfactantsubstitution als wenig sinnvoll, da die Möglichkeit besteht, den klinischen Befund als Grundlage zur Neugeborenenbehandlung zu machen.

25 von 135 Schwangerschaften (18,5%) wurden trotz eines letzten L/S-Testergebnisses < 2 vorzeitig beendet, bei sechs davon lag das Testergebnis weniger als 72 Stunden zurück, so dass nicht davon ausgegangen werden konnte, dass seit dem letzten Testergebnis eine Lungennachreifung erfolgte. Demnach wurden die aufgetretenen präpartalen Komplikationen für Mutter und/oder Kind in allen Fällen als bedrohlicher gewertet, als eine erwartete unreife Lunge; der L/S-Wert hat die klinische Entscheidung zur Geburt nicht verhindert. Die häufigsten Gründe, die zur Geburtseinleitung führten, waren unhemmbare Wehen, steigende Infektionsparameter und Komplikationen durch fetale Fehlbildungen.

Bei 45 der 135 Fälle konnte bei einem L/S-Testergebnis $> 2,5$ davon ausgegangen werden, dass keine Atmungsprobleme trotz Frühgeburt zu erwarten waren. Für diese Fälle kann der L/S-Test als handlungsleitend gewertet werden. Bei weiteren 18 Fällen, bei denen es vor der 38. SSW zur Geburt kam, lagen die L/S-Testergebnisse zwischen 2,0-2,5. Es ist retrospektiv nicht zu beurteilen, ob diese Werte als Grundlage für die einge-

leitete Frühgeburt dienten oder ob bedrohliche Komplikationen auftraten, die die Geburt notwendig erscheinen ließen.

In der Literatur ist die Durchführung eines Lungenreifetests als Indikationsgrundlage für eine Lungenreifeprophylaxe uneinheitlich. Ein Teil der Studien zur Kortikoidprophylaxe schließt eine erste Gabe bei einem für Reife sprechendem Test aus [5, 108]. In einigen Studien zur Kortikoidgabe bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung wird die Fortführung einer Gabe von einem Testergebnis, das für Lungenunreife spricht, abhängig gemacht [27, 80]. Wieder andere empfehlen die Durchführung eines Tests vor der ersten Kortikoidgabe bei Schwangerschaften nach der 34. SSW [92, 99]. Im größten Teil der vorgestellten Studien wird eine RDS-Prophylaxe ohne vorherigen Lungenreifetest durchgeführt [20, 43, 81, 88, 93]. Nach Knitza et al. wird nur in 24,3% deutscher Frauenkliniken überhaupt ein Lungenreifetest durchgeführt [75].

Insgesamt wurden 117 der 135 untersuchten Frauen RDS-prophylaktisch behandelt. In den meisten Fällen (N=79; 67,5%) wurde eine Prophylaxe nicht von einem vorherigen Testergebnis abhängig gemacht sondern die Behandlung bereits vor der ersten Fruchtwasseruntersuchung begonnen.

Ragosch et al. sprechen sich aufgrund der Risiken einer Kortikoidgabe, z.B. erhöhte Infektionsgefahr, für die Durchführung eines Lungenreifetests aus, um nur bei nachgewiesener Unreife der Lunge eine Prophylaxe zu beginnen [99]. Von 23 Fällen mit RDS bzw. schweren Atmungsproblemen hatten sechs erhöhte Infektionsparameter, die bei fünf in der 32. SSW und bei einem Kind in der 36. SSW zur Geburtseinleitung führten. Ob die Infektionen tatsächlich auf die Kortikoidgabe zurückführbar sind, kann allerdings nicht bewiesen werden; bei vier Müttern lag ein vorzeitiger Blasensprung vor.

Eine generelle Empfehlung zur präpartalen Kortikoidgabe als RDS-Prophylaxe für Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung existiert nicht. Nach Stand der internationalen Literatur läßt sich sagen, dass überwiegend positive Effekte einer Kortikoidgabe bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung zu beobachten sind und somit die Durchführung einer Prophylaxe sinnvoll erscheint, solange keine erhöhten Infektionsparameter vorliegen. Einige Autoren empfehlen die parallele Gabe eines An-

tibiotikums zu einer Kortikoidprophylaxe bei vorzeitigem Blasensprung [80, 93]. Von den 135 untersuchten Frauen hatten 32 (23,7%) einen vorzeitigen Blasensprung als Testindikation. Alle bis auf eine der 32 Frauen erhielten eine Prophylaxe, bei dem einen Fall lag nach der ersten FW-Untersuchung ein positiver PG-Nachweis in der 37. SSW vor, das Neugeborene entwickelte keine Atmungsprobleme.

Bei 14 der insgesamt 18 nicht prophylaktisch behandelten Frauen zeigte das L/S-Ergebnis ≥ 2 Lungenreife an, so dass nur bei vier von 135 Fällen (3,0%) unklar ist, warum sie nicht prophylaktisch behandelt wurden. Die Tatsache, dass von 88 vor der 38. SSW Geborenen 75 (85,2%) kein RDS hatten, spricht für den Erfolg der Prophylaxe.

Wird eine Prophylaxe durchgeführt, ist es sinnvoll, zur Überprüfung der Prophylaxewirkung mindestens 24 Stunden bis zu einer Lungenreifetestung vergehen zu lassen. Bei 38 von 135 Fällen erfolgte die Testung jedoch am selben oder am Tag vor der ersten Prophylaxe, so dass lediglich eine festgestellte Lungenunreife die bereits durchgeführte Prophylaxe nachträglich als richtig legitimierte. Für die Fälle mit Lungenreife hätte sich demnach eine Prophylaxe erübrigt. Insgesamt ist zu bedenken, dass bei einer verspätet begonnenen Prophylaxe (erst bei nachgewiesener Lungenunreife), kostbare Zeit verloren gehen kann.

Nach Crowleys Metaanalyse ist eine signifikante RDS-Reduktion dann festzustellen, wenn nach der ersten Kortikoidgabe mindestens 24 Stunden und maximal sieben Tage bis zur Geburt vergehen; vermutlich wird von vielen Autoren deshalb die Wiederholung einer Prophylaxe nach sieben Tagen empfohlen [vgl.a. 11, 43, 80, 99]. Im UKE erfolgte die Wiederholung einer Kortikoidgabe nach 10 Tagen.

Beginn, Beendigung oder Fortführung einer Prophylaxe kann durch einen L/S-Test bestätigt werden. Bei 88 von 135 Fällen konnte dies im untersuchten Kollektiv überprüft werden. In 72,7% der Fälle (N=64) folgte das klinische Verhalten dem letzten L/S-Testergebnis, in mehr als einem Viertel der Fälle (27,3%) demnach nicht. Diese Tatsache ist besonders in den Fällen schwer nachvollziehbar, bei denen trotz eines L/S-

Testergebnisses, das für Unreife sprach, eine prophylaktische Behandlung nicht begonnen oder vorzeitig beendet wurde. Bei sechs von 13 Fällen wurde die Prophylaxe bei L/S-Werten zwischen 2 und 2,4 fortgeführt. Allerdings fanden sich ebenso Fälle, bei denen bei diesen Werten keine Prophylaxe begonnen bzw. nicht fortgeführt wurde.

Bei 52 von 64 Frauen kann deren tokolytische Behandlung in Abhängigkeit vom L/S-Ergebnis betrachtet werden. In 26,9% (N=14) der Fälle wurde die Tokolyse aufgrund von Komplikationen beendet, obwohl ein für Unreife sprechendes Testergebnis (L/S <2) vorlag. Eine drohende Verschlechterung des Zustandes von Mutter und/oder Kind leitete das klinische Handeln für die Geburtseinleitung. Bei 32,7% (N=17) wurde die Tokolyse bei einem L/S-Test ≥ 2 fortgeführt. Möglicher Grund für die Nichtbeachtung des Testergebnisses könnte in der vaginalen Fruchtwassergewinnung bei den neun der 17 Frauen liegen. Bei 21 Frauen (40,4%) führte ein L/S-Wert ≥ 2 zur Beendigung der Tokolyse.

Insgesamt wird deutlich, dass das Vorgehen bei der Mehrzahl der Fälle dem in internationalen Studien beschriebenen entspricht. Viele Testungen sind jedoch auch bei Indikationen oder Komplikationen erfolgt, für die wissenschaftliche Hinweise vorliegen, dass eine Lungenreifetestung nicht sinnvoll ist. Auch finden sich Fälle mit gleichen Testergebnissen, bei denen das weitere klinische Handeln (nochmalige Testung, Beginn/Beendigung einer Prophylaxe) unterschiedlich war. Es entsteht der Eindruck, dass die klinischen Befunde einen stärkeren Einfluss auf das weitere Vorgehen hatten als die Lungenreifetestergebnisse.

Im Sinne einer Qualitätssicherung ist folgendes zu erwägen:

1. Die Einführung von objektiveren und schnelleren Testverfahren mit kaskadenförmigen Einsatz.
2. Die Erstellung von einheitlichen, verbindlichen Handlungskriterien, die bei fortlaufender Analyse Grundlage für die Entwicklung optimierter Qualitätsstandards sein könnten. Hierdurch könnten auch Kosten gespart werden.

Diese Handlungskriterien sollten folgende beeinflussende Faktoren berücksichtigen:

- Die Grenzen des Gestationsalters, innerhalb dessen eine Testung sinnvoll erscheint: D.h. keine Testung sehr früh und keine Testungen sehr spät in der Schwangerschaft, da hier das Risiko falsch-reifer bzw. falsch-unreifer Ergebnisse zu hoch ist.
- Den Modus der Fruchtwassergewinnung in Hinblick auf die widersprüchlichen Ergebnisse bei vaginaler Gewinnung.
- Verzicht von Testungen bei diabetischen Schwangerschaften nach der 36. SSW, wenn eine gute Blutzuckerkontrolle vorliegt, bei fetalen Fehlbildungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen können (z.B. Herzfehler, diaphragmale Hernien) und bei Isoimmunisierung in Hinblick auf die bereits handlungsleitende Diagnostik des fetalen Hämolysegrades.
- Die Grenzen der Testergebnisse, außerhalb derer eine erneute Testung als nicht sinnvoll erscheint.
- Entscheidung darüber, ob „unreife“ Testergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt überprüft werden müssen.
- Entscheidung darüber, ob ein Lungenreifetest Grundlage für eine Prophylaxe sein muss.
- Keine Testung innerhalb von 24 Stunden nach erfolgter Prophylaxe.
- Konsequente Durchführung der Prophylaxe, vor allem bei drohenden sehr frühen Frühgeburten; auch um eine optimale Surfactantwirkung zu erreichen.
- Berücksichtigung des Blutungsrisikos bei Amniocentesen.

Andererseits gibt es auch Argumente, die für einen Verzicht auf Lungenreifetestungen sprechen:

1. Mangelhafte Verlässlichkeit der Testergebnisse bei unbefriedigenden Grenzwerten und bei vaginaler Gewinnung.
2. Die eingeschränkte Anwendbarkeit bei mütterlichen und/oder kindlichen Komplikationen, die bedrohlicher sind als eine zu erwartende unreife Lunge und dazu führen,

dass das Testergebnis zu einem nachrangigen oder zu vernachlässigendem Parameter in der Entscheidungsfindung wird.

James et al. äußerten bereits 1983 in ihrer Studie zum kontinuierlichem Rückgang der Anzahl durchgeführter L/S-Tests die ersten Zweifel darüber, ob der L/S-Ratio überhaupt noch eine notwendige Diagnostik darstellt. Während 1977 in sechs Monaten insgesamt etwa 320 Tests nachgefragt wurden, waren es vier Jahre später nur noch etwa 120. Die vier häufigsten Indikationen waren Testungen bei Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, Wachstumsretardierung, mütterlicher Hypertension oder Rhesus-Isoimmunisation. Bei allen Indikationen kam es zu einer Reduktion der durchgeführten Tests. Als Gründe für das seltenere Durchführen eines L/S-Tests nennen James et al. die insgesamt verbesserte pränatale/neonatale Medizin, insbesondere die verbesserten Beatmungstechniken für Frühgeborene, die ein RDS behandelbarer machen. Zusätzlich kommt es gerade bei den Fällen zu einer Frühgeburt, bei denen ein L/S-Test keine Hilfe darstellen würde, da die Geburt unvermeidlich ist (Eklampsie, Blutungen, akute fetale Erschöpfung). Mit der cardiotokographischen (CTG-) Erfassung besteht ein diagnostisches Verfahren, das ausreichende Aussagen macht über das fetale Wohlergehen. Durch den konsequenten Ultraschalleinsatz besteht die Möglichkeit zur genauen Feststellung des Gestationsalters: Bei Neugeborenen nach der 34. SSW kann nach Gluck von Lungenreife ausgegangen werden, so dass dann ein Test hinfällig ist. James et al. kommen auch zu dem Ergebnis, dass es trotz des seltener durchgeführten L/S-Tests zu keiner steigenden Zahl von RDS-Fällen gekommen ist, und das, obwohl sogar insgesamt mehr untergewichtige Kinder geboren wurden [66].

Das entscheidende Kriterium für Fortsetzung von oder Verzicht auf Lungenreifetest kann nur die durch diese Entscheidung positiv oder negativ beeinflusste Gesundheit von Mutter und/oder Kind sein. Allein bei einem Studiendesign, das vergleichend das outcome bei allen drohenden Frühgeburten und Risikoschwangerschaften mit Lungenreifetestungen gegen solche ohne Lungenreifetestungen untersucht, könnte die Relevanz von Lungenreifetestungen überprüft werden. Aus der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass auf der Grundlage der Testergebnisse und Betrachtung von abschließlichen Risikoschwangerschaften, nur 13 der 135 Kinder ein RDS entwickelten.

Dieses positive Ergebnis scheint vor allem auf zwei Kriterien zurückführbar zu sein, nämlich die RDS-prophylaktische Behandlung einerseits und die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen auf der Grundlage aller klinischen und diagnostischen Befunde. Ähnlich wie James et al. bereits 1983 feststellten [66], läßt sich folgern, dass dort, wo keine dringende Geburtsindikation vorliegt, ein Lungenreifetest für das weitere klinische Vorgehen hilfreich aber nicht unverzichtbar ist. Droht jedoch eine vitale Gefährdung für Mutter und/oder Kind hat ein Lungenreifetest keine handlungsleitende Funktion.

6. Zusammenfassung

In der Perinatalmedizin werden Morbidität und Mortalität bei Frühgeburten und Risikoschwangerschaften in einem großen Teil der Fälle durch Lungenunreife und ihre Komplikationen, v.a. ein RDS, bedingt. Das RDS-Risiko einer unreifen Lunge kann durch einen präpartalen Lungenreifetest eingegrenzt werden. Die klassischen als auch die neueren Lungenreifetestverfahren sind jedoch nicht in allen präpartalen Problemsituationen anwendbar und/oder kommen zu unzuverlässigen Ergebnissen. Daher ist es fraglich, ob Lungenreifetests in der Perinatalmedizin als Grundlage klinischen Handelns eingesetzt werden sollten. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass verlässliche Erkenntnisse über den Einsatz einer RDS-prophylaktischen Behandlung und postpartalen Surfactantsubstitution bei RDS, ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Lungenreifetestung vorliegen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie Lungenreifetests (dünnschicht-tomographischer L/S-/PG-Test) eingesetzt wurden und ob Testergebnisse das klinische Handeln beeinflussen. Eingeschlossen wurden die 135 Frauen mit Lebend- und Einlingsgeburten, bei denen 189 Lungenreifetestungen, in den Jahren 1990-1996, im UKE durchgeführt wurden. 13 von 135 Neugeborenen (9,6%) entwickelten ein RDS. Alle RDS-Fälle wurden vor der 38. SSW geboren, andererseits hatten 19 Frühgeburten mit Atmungsproblemen kein RDS.

64,4% der Schwangerschaften wiesen Diagnosen auf, bei denen Testungen in der Literatur teilweise ausgeschlossen werden (fetale Fehlbildungen) oder bei denen Testergebnisse nur mit Vorbehalt interpretierbar sind (vorzeitiger Blasensprung, Isoimmunsierung). Ebenso wurden von 189 Fruchtwasseruntersuchungen 57 (30,2%) außerhalb des in der Literatur als sinnvoll beschriebenen Zeitrahmens durchgeführt.

In der Literatur wird von Lungenreife bei einem L/S-Wert ≥ 2 ausgegangen. 117 der 135 Frauen (86,7%) erhielten eine RDS-Prophylaxe, davon 79 (67,5%) ohne vorherigen Lungenreifetest. Bei elf von 135 Frauen wurde die Prophylaxe trotz eines L/S-Testergebnis < 2 nicht begonnen oder nicht fortgeführt.

Die Vorhersagekraft der Testergebnisse zu einem RDS-Risiko war gering: 9 der 13 RDS-Fälle traten trotz eines Lungenreife vorhersagenden L/S-Ergebnisses ≥ 2 auf. Für die Bestimmung der Testgüte konnten nur fünf RDS-Fälle gewertet werden. Von diesen fünf bestätigte sich nur bei einem das erwartete RDS (Sensitivität 20%), so dass die Testgüte insbesondere bei Lungenunreife wenig verlässlich war. Die Testgüte bei vorhergesagter Lungenreife (L/S ≥ 2) erreichte hingegen gute Werte (NPV 86,2%).

Durch das vorliegende Untersuchungsdesign kann über die Relevanz von Lungenreife-tests nicht endgültig entschieden werden. Das positive Ergebnis, von 135 Neugeborenen nur 13 mit RDS, scheint vor allem auf zwei Kriterien zurückführbar zu sein, nämlich die RDS-Prophylaxe einerseits und die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen auf der Grundlage aller klinischen Befunde. In wie weit der Lungenreife-test hier handlungsleitend war, konnte nicht durchgehend geklärt werden.

Bei Beibehaltung von Lungenreife-testungen ist im Sinne einer Qualitätssicherung und Kosteneffizienz die Einführung neuerer Testverfahren ebenso zu erwägen, wie einheitliche, verbindliche Handlungskriterien.

Die mangelnde Zuverlässigkeit von Testergebnissen, auch bei neueren Testverfahren, insbesondere bei vorhergesagter unreifer Lunge und die große Anzahl von Schwangerschaften, bei denen andere Parameter als ein Lungenreife-testergebnis übergeordnet handlungsleitend sind, läßt die Entscheidung, keine Lungenreife-tests mehr durchzuführen, als gerechtfertigt erscheinen.

7. Literaturverzeichnis

- [1] ACOG educational bulletin (1997) Assessment of fetal lung maturity. *Int J Gynecol Obstet* 56: 191-198
- [2] Alvarez JG, Richardson DK, Ludmir J (1996) Prediction of respiratory distress syndrome by the novel dipalmitoyl phosphatidylcholine test. *Obstet Gynecol* 87: 429-433
- [3] Anceschi MM, Piazzè Garnica JJ, Unfer V, Benedetto MR et al. (1996) A comparison for the shake test, optical density, L/S ratio and PG for the assessment of fetal lung maturity. *J Perinat Med* 24: 355-362
- [4] Ariagno RL (1995) Respiratory problems in the preterm infant. In: Reed GB et al. (eds) *Diseases of the fetus and newborn*, 2nd edn. Chapman and Hall London, p. 1387
- [5] Arias F, Knight AB, Tomich PB (1986) A retrospective study on the effects of steroid administration and prolongation of the latent phase in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1059-63
- [6] Arias F (1994) Vorzeitiger Blasensprung. In: Hackelöer BJ (Hrsg) *Risikoschwangerschaft und Geburt*, Ullstein Mosby, Berlin Wiesbaden, S. 125
- [7] Arias F (1994) Diabetes und Schwangerschaft. In: Hackelöer BJ (Hrsg) *Risikoschwangerschaft und Geburt*, Ullstein Mosby, Berlin Wiesbaden, S. 346
- [8] Ashwood ER, Palmer SE, Taylor JS, Pingree SS (1993) Lamellar body counts for rapid fetal lung maturity testing. *Obstet Gynecol* 81: 619-624
- [9] Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and HMD. *Am J Dis Child* 97: 517-23
- [10] Ballard PL (1989) Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocrin Rev* 10: 165-181
- [11] Baumann P, Diedrich K (1997) Frühgeburtlichkeit, fetale Lungenreifebestimmung und medikamentöse Lungenreifeinduktion. *Z Geburtsh Neonatol* 201: 63-67
- [12] Bayer-Zwirello LA, Jertson JJ, Rosenbaum J, Moccio R et al. (1993) Amniotic fluid surfactant-albumin ratio as a screening test for fetal lung maturity. *J Perinatol* 13: 354-360
- [13] Bender TM, Stone LR, Amenta JS (1994) Diagnostic power of L/S-ratio and fluorescence polarization assays for RDS compared by ROC curves. *Clin Chem* 40: 541-545

- [14] Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B (1996) Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med* 24: 609-620
- [15] Bhutani VK (1996) Differential diagnosis of neonatal RDS. In: Spitzer AR (ed) *Intensive care of the fetus and newborn*, Mosby, St. Louis, p. 494
- [16] Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM et al. (1997) Comparison of Infasurf (Calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 100: 31-38
- [17] Bonebrake RG, Towers CV, Rumney PJ, Reibold P (1997) Is fluorescence polarization reliable and cost efficient in a fetal lung maturity cascade? *Am J Obstet Gynecol* 177: 835-841
- [18] Bossi E (1975) Atemnot beim Neugeborenen. *Schweiz Rundschau Med* 64: 1582-1592
- [19] Bronstein JM, Goldenberg RL (1995) Practice variation in the use of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 173: 296-298
- [20] Bryan H, Hawrylyshyn P, Hogg-Johnson S, Math M et al. (1990) Perinatal factors associated with respiratory distress syndrom. *Am J Obstet Gynecol* 162: 476-480
- [21] Chen C, Roby PV, Weiss NS, Wilson JA et al. (1992) Clinical evaluation of the NBD-PC fluorescence polarization assay for prediction of fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 80: 688-692
- [22] Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy (1984) Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: Long term follow-up. *J Pediatr* 104: 259-267
- [23] Cooper Mc Gee D (1997) Assessment of fetal lung maturity. *Neonatal Netw* 16: 59-63
- [24] Cotton BD, Hill LM, Strassner HAT, Platt LD, Ledger WJ (1984) Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 63: 38-43
- [25] Creasy GW, Simon NV (1984) Sensitivity and specificity of the L/S-Ratio in relation to gestational age. *Am J Perinatol* 1: 302-305
- [26] Crowley P (1992) Corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19: 317-326
- [27] Crowley P (1995) Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173: 322-335

- [28] Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC (1990) The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 97: 11-25
- [29] Cunningham MD, McKean HE, Gillispie DH, Greene JW (1982) Improved prediction of fetal lung maturity in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 15: 197-204
- [30] Dalence CR, Bowie LJ, Dohnal JC, Rarrell EE, Neerhof MG (1995) Amniotic fluid lamellar body count: A rapid and reliable fetal lung maturity test. *Obstet Gynecol* 86: 235-239
- [31] Dilena BA, Ku F, Doyle I, Whiting MJ (1997) Six alternative methods to the L/S ratio in amniotic fluid for assessing fetal lung maturity. *Am Clin Biochem* 34: 106-108
- [32] Dolfin T, Zamir C, Regev R, Ari JB, Wolach B (1994) Effect of surfactant replacement therapy on the outcome of premature infants with respiratory distress syndrome. *Isr J Med Sci* 30: 267-270
- [33] Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F (1991) Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 87: 377-386
- [34] Dubin SB (1990) Assessment of fetal lung maturity: in search of the holy grail. *Clin Chem* 36: 1867-1869
- [35] Dubin SB (1998) Assessment of fetal lung maturity. *Am J Clin Pathol* 110: 723-732
- [36] Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G et al. (1997) Mortality, severe RDS and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant curosurf. *Pediatrics* 100: E4
- [37] Fakhoury G, Daikoku NH, Benser J, Dubin NH (1994) Lamellar body count and the prediction of fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 170: 72-76
- [38] Fiascone JM, Jacobs HC, Moya FR, Mercurio MR, Lima DM (1987) Betamethasone increases pulmonary compliance in part by surfactant-independent mechanisms in preterm rabbits. *Pediatr Res* 22 (6): 730-735
- [39] Garcia-Prats JA, Procianoy RS, Adams JM, Rudolph AJ (1982) The hyaline membrane disease-intraventricular hemorrhage relationship in the VLBW infant: perinatal aspects. *Acta Paediatr Scand* 71: 79-84
- [40] Garite TJ, Yabusaki KK, Moberg LJ, Symons JL et al. (1983) A new rapid slide agglutination test for amniotic fluid phosphatidylglycerol: Laboratory and clinical correlation. *Am J Obstet Gynecol* 147: 681-686

- [41] Garite TJ, Freeman RK, Nageotte MP (1986) Fetal maturity cascade: A rapid and cost-effective method for fetal lung maturity testing. *Obstet Gynecol* 67: 619-622
- [42] Ghidini A, Hicks C, Lapinski RH, Lockwood CJ (1997) Morbidity in the preterm infant with mature lung indices. *Am J Perinatol* 14: 75-78
- [43] Ghidini A, Salafia CM, Minior VK (1997) Repeated courses of steroids in preterm membrane rupture do not increase the risk of histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 14: 309-313
- [44] Gluck L (1972) Surfactant. *Pediatr Clin N Amer* 19: 325-331
- [45] Gluck L, Kulovich MV (1973) Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 115: 539-46
- [46] Gluck L, Kulovich MV (1973) Fetal lung development-Current concepts. *Pediatr Clin N Amer* 20: 367-379
- [47] Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Brenner PH et al. (1971) Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 109: 440-445
- [48] Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Keidel WN (1974) The interpretation and significance of the L/S in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 120: 142-150
- [49] Goldstein AS, Fukunaga K, Malachowski N, Johnson JD (1974) A comparison of the L/S and shake test. *Am J Obstet Gynecol* 118: 1132-1135
- [50] Gross GW (1996) Radiology in the intensive care unit. In: Spitzer AR (ed) *Intensive care of the fetus and newborn*, Mosby, St. Louis, p. 345
- [51] Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE et al. (1991) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 87: 587-597
- [52] Hagen E, Link JC, Arias F (1993) A comparison of the accuracy of the TDx-FLM assay, Lecithin-Sphingomyelin Ratio and Phosphatidylglycerol in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 82: 1004-1008
- [53] Hallmann M (1991) Lung surfactant in respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 35, Suppl. 95: 15-21
- [54] Hallmann M, Teramo K (1979) Amniotic fluid phospholipid profile as a predictor of fetal lung maturity in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 54: 703
- [55] Hamvas A, Wise PH, Yang RK, Wampler NS et al. (1996) The influence of the wider use of surfactant therapy on neonatal mortality among blacks and whites. *N Engl J Med* 334: 1635-1640

- [56] Harker LC, Merritt LC, Edwards DK (1992) Improving the prediction of surfactant deficiency in VLBW infants with RDS. *J Perinatol* 12: 129-133
- [57] Harper MA, Lorentz WB (1993) Immature L/S-ratios and neonatal respiratory course. *Am J Obstet Gynecol* 168: 495-498
- [58] Hebra A, Ross AJ (1996) Necrotizing enterocolitis. In: Spitzer AR (ed) *Intensive care of the fetus and newborn*, Mosby, St. Louis, p. 865
- [59] Hellström-Westas, Bell AH, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW (1992) Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 89: 643-647
- [60] Herbert WNP, Chapman JF (1986) Clinical and economic considerations associated with testing for fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 155: 820-823
- [61] Hochuli E (1996) *Geburtshilfe, Gynäkologie und Grenzgebiete*, 3. Auflage, Hans Huber, Bern, Seite 485,
- [62] Hook GER, Gilmore LB, Tombropoulos EG, Fabro SE (1978) Fetal lung lamellar bodies in amniotic fluid. *Am Rev Respir Dis* 117: 541-550
- [63] Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, Matteson EJ et al. (1997) A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant vs calf surfactant extract in the prevention of neonatal RDS. *Pediatrics* 100: 39-50
- [64] Hunink MGM, Richardson DK, Doubilet PM, Begg CB (1990) Testing for fetal pulmonary maturity. *Med decis making* 10: 201-211
- [65] Jacobs HC, Lima DM, Mercurio MR, Fiascone JM (1987) Steroid effects on lung collagen and elastin are dependent on gestational age. *Pediatr Res* 21: 261A
- [66] James DK, Tindall VR, Richardson T (1983) Is the lecithin/sphingomyelin ratio outdated?. *Br J Obstet Gynecol* 90: 995-1000
- [67] Jobe AH (1998) Surfactant treatment. In: Polini RA, Fox WW (eds) *Fetal and neonatal physiology*, 2nd edn. WB Saunders Company, Philadelphia, p. 1321
- [68] Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 168: 508-513
- [69] Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K et al. (1994) Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo controlled multicenter study. *Pediatrics* 93: 730-736

- [70] Kari MA, Akino T, Hallman M (1995) Prenatal dexamethasone and exogenous surfactant therapy: surface activity and surfactant components in airway specimens. *Pediatr Res* 38: 676-684
- [71] Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL et al. (1993) Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of RDS in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 92: 90-98
- [72] Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ et al. (1991) A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 324: 865-871
- [73] Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM et al. (1998) Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 101: 1006-1012
- [74] Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH et al. (1990) Prevalence and etiology of RDS in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 163: 898-903
- [75] Knitza R, Linke M, Wisser J, Hepp H (1989) Zum Stand der medikamentösen RDS-Prophylaxe an deutschen Frauenkliniken. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 49: 345-349
- [76] Kulovich MV, Gluck L (1979) The lung profile II: Complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 135: 64-70
- [77] Kulovich MV, Hallman MB, Gluck L (1979) The lung profile I: Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135: 57-63
- [78] Lauria MR, Dombrowski MP, Delaney-Black V, Bottoms SF (1996) Lung maturity tests: Relation to source, clarity, gestational age and neonatal outcome. *J Reprod Med* 41: 685-691
- [79] Lee I, Cho Y, Kim A, Min W et al. (1996) Lamellar body count in amniotic fluid as a rapid screening test for fetal lung maturity. *J Perinatol* 16: 176-180
- [80] Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Brouillette RM et al. (1996) Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 88: 801-805
- [81] Liggins GC (1969) Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45(4): 515-523
- [82] Liggins GC, Howie MB (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50: 515-525

- [83] Liu KZ, Dembinski TC, Mantsch HH (1998) Prediction of RDS from amniotic fluid analysis: a comparison of the prognostic value of TLC and infra-red spectroscopy. *Prenat Diagn* 18: 1267-1275
- [84] Liu KZ, Dembinski TC, Mantsch HH (1998) Rapid determination of fetal lung maturity from infrared spectra of amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 178: 234-240
- [85] Livingston EG, Herbert WNP, Hage ML, Chapman JF et al. (1995) Use of the TDx-FLM assay in evaluating fetal lung maturity in an insulin dependent diabetic population. *Obstet Gynecol* 86: 826-829
- [86] Luerti M, Parazzini F, Agarossi A, Bianchi C et al. (1993) Risk factors for respiratory distress syndrome in the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72: 359-364
- [87] Merritt TA, Hallmann M, Berry C, Pohjavuori M et al. (1991) Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 118: 581-594
- [88] Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Iriye B (1996) Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant supplementation on the outcome of VLBW infants. *J Perinatol* 16: 422-428
- [89] Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Norris K et al. (1997) Comparative efficacy of exosurf and survanta surfactants on early clinical course of rds and complications of prematurity. *J Perinatol* 17: 455-460
- [90] Morley CJ (1997) Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child* 77: F70-F74
- [91] Myers ER, Alvarez JG, Richardson DK, Ludmir J (1997) Cost-effectiveness of fetal lung maturity testing in preterm labor. *Obstet Gynecol* 90: 824-829
- [92] National Institute of Health Consensus Development Conference Statement (1995) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 173: 246-252
- [93] Neuhaus W, Eibach HW, Ahr A, Bolte A (1993) Der vorzeitige Blasensprung: Problematik und geburtshilfliches Management. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53: 843-848
- [94] Nilsson R, Grossmann G, Robertson B (1978) Lung surfactant and the pathogenesis of bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 12: 249-255
- [95] Nilsson R, Grossmann G, Robertson B (1980) Bronchiolar epithelium lesions induced in the premature neonate by short periods of artificial ventilation. *Acta Pathol Microbiol Scand* 88: 359-367

- [96] Pardi G, Buscaglia M, Kustermann A, Bozzetti P et al. (1989) Foetal pulmonary maturation in pregnancies complicated by diabetes and Rh-immunization. *Eur Respir J* 2, Suppl. 3: 50s-52s
- [97] Piper JM, Langer O (1993) Does maternal diabetes mellitus delay fetal lung maturity? *Am J Obstet Gynecol* 168: 783-786
- [98] Ragosch V, Weitzel H (1995) Derzeitiger Stand der Lungenreifeinduktion zur Vermeidung eines neonatalen Atemnotsyndroms. *Gynäkologe* 28: 203-210
- [99] Ragosch V, Hundertmark S, Stolowsky C, Lorenz U et al. (1994) Antepartale Lungenreifebestimmung aus dem Fruchtwasser - Indikationen und neue Methoden. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 54: 679-684
- [100] Raju TNK, Langenberg P (1993) Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 123: 603-610
- [101] Rettwitz-Volk W (1996) Epidemiologische Aspekte der Frühgeburtlichkeit. *Perinatal Medizin* 8: 15-18
- [102] Rey M, Segerer H, Diessling C, Obladen M (1994) Surfactant bolus instillation: effects of different doses on blood pressure and cerebral blood flow velocities. *Biol Neonate* 66: 16-21
- [103] Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R et al. (1992) Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the US, 1983-1986. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1629-1645
- [104] Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM (1993) Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 169(5): 1096-1101
- [105] Schneider H, Naiem A, Malek A, Hänggi W (1994) Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 54: 12-19
- [106] Schumacher RE, Parisi VM, Steady HM, Tsao HC (1985) Bacteria causing false positive tests for phosphatidylglycerol in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 151: 1067-1069
- [107] Speer CP, Harms K, Herting E, Neumann N et al. (1990) Early versus late surfactant replacement therapy in severe respiratory distress syndrome. *Lung Suppl*: 870-876
- [108] Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M et al. (1995) Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. *Early Hum Dev* 42: 37-47
- [109] Stegner HE (1996) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 6. Auflage, Enke, Stuttgart, S. 156

- [110] Stegner HE (1996) Gynäkologie und Geburtshilfe, 6. Auflage, Enke, Stuttgart, S. 211
- [111] Strassner HAT, Golde SH, Mosley GH, Platt LD (1980) Effect of blood in amniotic fluid on the detection of phosphatidylglycerol. *Am J Obstet Gynecol* 138: 697-702
- [112] Tanasijevic MJ, Wybenga DR, Richardson D, Greene MF et al. (1994) A predictive model for fetal lung maturity employing gestational age and test results. *Clin Chem* 102: 788-793
- [113] Towers CV, Garite TJ (1989) Evaluation of the new Amniostat for the detection of PG in contaminated fluids. *Am J Obstet Gynecol* 160(2): 298-303
- [114] Tubman TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HL (1991) Increased incidence of RDS in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 66: 52-54
- [115] Van de Bor M, Ma EJ, Walther FJ (1991) Cerebral blood flow velocity after surfactant instillation in preterm infant. *J Pediatr* 118: 285
- [116] Van Houten J, Long W, Mullett M, Finer N et al. (1992) Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: An autopsy evaluation. *J Pediatr* 120: S40-S44
- [117] Verma RP (1995) Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstet Gynecol Surv* 50 (7): 542-555
- [118] Von Harnack GA (1994) Kinderheilkunde, 9. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 62
- [119] Walti H, Monset-Couchard M (1998) A risk-benefit assessment of natural and synthetic exogenous surfactants in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Drug Saf* 18: 321-337
- [120] Wigglesworth JS, Desai R (1982) Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival? *Lancet* 1: 264-267
- [121] Wigton TR, Tamura RK, Wickstrom E, Atkins V et al. (1993) Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 169: 951-955
- [122] Wong SS, Schenkel O, Qutishat A (1996) Strategic utilization of fetal lung maturity tests. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 525-532
- [123] Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, Verter J et al. (1995) Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticoids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 173: 263-269

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Lindner für die Überlassung des Themas sowie die stetige Bereitschaft zur wissenschaftlichen Diskussion. Ferner danke ich Herrn Dr. Lisboa für die zuverlässige wissenschaftliche Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Instituts für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin und Herrn Oliver Köckritz möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Mein privater Dank geht an meine Mutter Frau Dr. Zenker, deren konstruktive Kritik bei der Überarbeitung der Dissertation von großer Hilfe war.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Sabine Domin
Geburtstag	31.12.1970
Geburtsort	Cincinnati/USA

Schulbildung

1977 - 1981	Grundschule
1981 - 1990	Gymnasium Hamburger Strasse, Bremen
1987 - 1988	Junior Year, Berkeley High School, Kalifornien/USA
30.06.1990	Abitur

Studium

10/1990 - 09/1992	Studium der Soziologie, Vordiplom, Universität Bremen
04/1993 - 09/1999	Studium der Medizin, Universität Hamburg
03/1995	Ärztliche Vorprüfung
04/1996	1. Staatsexamen
06/1996	USMLE-Step 1
09/1998	2. Staatsexamen
10/1998 - 09/1999	Praktisches Jahr
11/1999	3. Staatsexamen
02/2000	USMLE-Step 2
seit dem 1.3.2000	Ärztin im Praktikum, Krankenhaus Neukölln, Berlin

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
