

Thema:

**Prä-und postnatale Antibiotikaexposition-  
eine Beobachtungsstudie mit Daten aus drei Frauenkliniken in den Jahrgängen  
2013/2014**

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades**  
*Doctor medicinae (Dr. med.)*

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena**

**von Daniela Evgenieva Stoychovska**

**geboren am 29.05.1987 in General Toshevo/ Bulgarien**

**Gutachter**

**1. Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner, Jena**

**2. Univ.-Prof. Dr. med. habil. Prof. Dr. h.c. Udo B. Hoyme, Arnstadt**

**3. Prof. Dr. med. Werner Mendling, Wuppertal**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.01.2017**

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	2
Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	3
Symbolverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Kaiserschnitt: Risiken und Auswirkung.....	6
1.1.1 Geschichte.....	6
1.1.2 Sektioraten, Indikationsstellung.....	6
1.1.3 Makroökonomische Aspekte der Sektio.....	9
1.1.4 Kurz- und langfristige neonatale Folgen.....	9
1.1.5 Fazit.....	10
1.2 Antibiotikaprophylaxe.....	11
1.2.1 Geschichte.....	11
1.2.2 Peripartuale Antibiotikaprophylaxe:.....	11
2 Patientinnen und Methoden.....	14
2.1 Ergebnisse.....	15
2.2 Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse.....	44
3 Diskussion.....	46
4 Zusammenfassung.....	50
5 Literaturverzeichnis.....	51
6 Anhang.....	58
6.1 Danksagung.....	58
6.2 Lebenslauf.....	58
6.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	60

## Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>Dtsch. Arztebl.</b>	Deutsches Ärzteblatt
<b>etc.</b>	et cetera
<b>IFIH1-Genotyp</b>	interferone-induced helicase 1 genotype
<b>NapH</b>	Nabelschnur-pH, arteriell
<b>NG</b>	Neugeborene
<b>NGI</b>	Neugeboreneninfektion
<b>OECD</b>	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
<b>S.</b>	Seite
<b>SSI</b>	surgical site infection (postoperative Wundinfektion)
<b>usw.</b>	und so weiter
<b>v. Chr.</b>	vor Christus
<b>VE</b>	Vakuumextraktion
<b>vs.</b>	versus
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## Symbolverzeichnis

**CI** Erwartungsbereich (confidence interval)

**df** Zahl der Freiheitsgrade (degrees of freedom)

**f-Test** Statistischer Test mit F-Verteilung

**H<sub>0</sub>** Nullhypothese

**Me** Median

**μ** Mittelwert der Grundgesamtheit

**p-value** Signifikanzwert

**t-Test** Test der Regressionskoeffizienten

# 1 Einleitung

In der Geburtshilfe erhöhte sich die Kaiserschnitttrate in den letzten Jahrzehnten.

Das Hauptziel des Kaiserschnitts ist die Reduzierung der maternalen und neonatalen Mortalität und Morbidität. In den letzten Jahrzehnten wurde in den Industrie- und Entwicklungsländern eine deutliche Reduzierung der perinatalen Kindersterblichkeit beobachtet, die mit einem Anstieg der Sektiorate korrelierte. Trotz weiter steigender Sektiorate ist in den letzten fünf bis zehn Jahren die Kindersterblichkeit jedoch in etwa gleich geblieben (Bertelsmann Stiftung Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 13).

Verschiedene Umstände begünstigen die großzügige Indikationsstellung für einen Kaiserschnitt, die man verstehen muss, um entsprechende Maßnahmen zur gewünschten Senkung der Sektiorate zu treffen. Die Ursachen sind vielfältig, zum Teil schwer ersichtlich und im internationalen Maßstab häufig auch kulturell, gesellschaftlich und finanziell bedingt.

Für die Mutter ist der Kaiserschnitt mit einer Zunahme von Risiken assoziiert. Der Zustand nach Sectio caesarea birgt insbesondere mehr Risiken bei den folgenden Schwangerschaften bzw. Entbindungen (Kaplanoglu et al., 2015).

Für die Kinder birgt der Eingriff eine erhöhte Kurz-, z.B. Anpassungsstörungen, und Langzeitmorbidität wie Allergien und Immunerkrankungen, deren Ursachen nicht genügend untersucht sind (Offermann et al., 2015).

Da die peripartual verabreichten Antibiotika die Entwicklung einer gesunden neonatalen Darmflora stark verzögern und auf Dauer beeinträchtigen können, wird vermutet, dass das fehlende normale Mikrobiom eine möglicherweise wesentliche Rolle bei der Entstehung von Immunerkrankungen spielt (Penders et al., 2006).

Die Antibiotika werden entweder prä- oder postpartual gegeben.

Bei der präpartualen Antibiotikagabe werden die Neugeborenen mit Antibiotikum im Blut geboren, was die erste Kolonisierung mit Bakterien beeinträchtigt. Zusätzlich bei der ersten Laktation erhalten sie das Antibiotikum nochmalig über die Milch.

Bei maternaler Antibiotikagabe nach der Abnabelung ist das Antibiotikum nur durch die Milch übertragbar und gelangt direkt in den Darm des Kindes, wo eine Dysbiose verursacht wird. Zusätzlich erhalten manche Kinder postnatal Antibiotika in der Kinderklinik wegen einer Neugeboreneninfektion. Bei einer maternalen Antibiotikatherapie von puerperalen Infektionen sind die gestillten Kinder ebenfalls antibiotikaexponiert.

Die in dieser Arbeit untersuchten Antibiotikaexpositionen in den beiden Entbindungsgruppen, der vaginalen Entbindung und dem Kaiserschnitt, wurden nach Zeitpunkt der Gabe, Indikation und Art verglichen. Zudem erfolgte eine statistische Aufarbeitung der Daten nach maternalem Alter, Schwangerschaftswoche, fetalen Parametern wie APGAR-Score, Nabelschnur-pH, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Verlegung in die Kinderklinik ggf. mit nachfolgender antibiotischer Therapie sowie nach Laktation.

## **1.1 Kaiserschnitt: Risiken und Auswirkung**

### **1.1.1 Geschichte**

Der Ursprung des Begriffs "Kaiserschnitt" ist unklar.

Die Herleitung von Sectio caesarea kommt wahrscheinlich von dem lateinischen Verb "caedere" (= schneiden).

In der Mythologie findet man Hinweise darauf, dass die Schnittentbindung in der Antike vermutlich nicht unbekannt war- Dionysos, der Gott des Weines, der Heilgott Asklepios sowie der Gott der Schönheit, Adonis, wurden per Sektio geboren (Lurie, 2015).

Im 8. Jahrhundert v. Chr. findet sich im römischen Recht die Verpflichtung, den Kaiserschnitt bei einer im Sterben liegenden oder gestorbenen Gebärenden vorzunehmen, damit das Kind gegebenenfalls gerettet oder zumindest getrennt beerdigt werden konnte: ‚Lex regis‘, später ‚Lex caesarea‘ genannt (Volker Lehmann: Der Kayserliche Schnitt. Die Geschichte einer Operation., 2006, 264 S.). Vermutlich bezieht sich der Begriff Kaiserschnitt auf den Namen des Gesetzes ‚Lex caesarea‘.

Dass der römische Diktator Julius Cäsar (100-44 v. Chr.) selbst durch Kaiserschnitt geboren worden sei, ist am ehesten nur eine Legende, da seine Mutter die Geburt überlebt hat (Hans Georg Gundel: Aurelius I. 28. In: Der Kleine Pauly (KIP). Band 1, 1964, Sp. 765 f.).

Des Weiteren entwickelte sich über die Jahrhunderte der Eingriff von einer "sectio in mortua" bis zur "sectio in vivo".

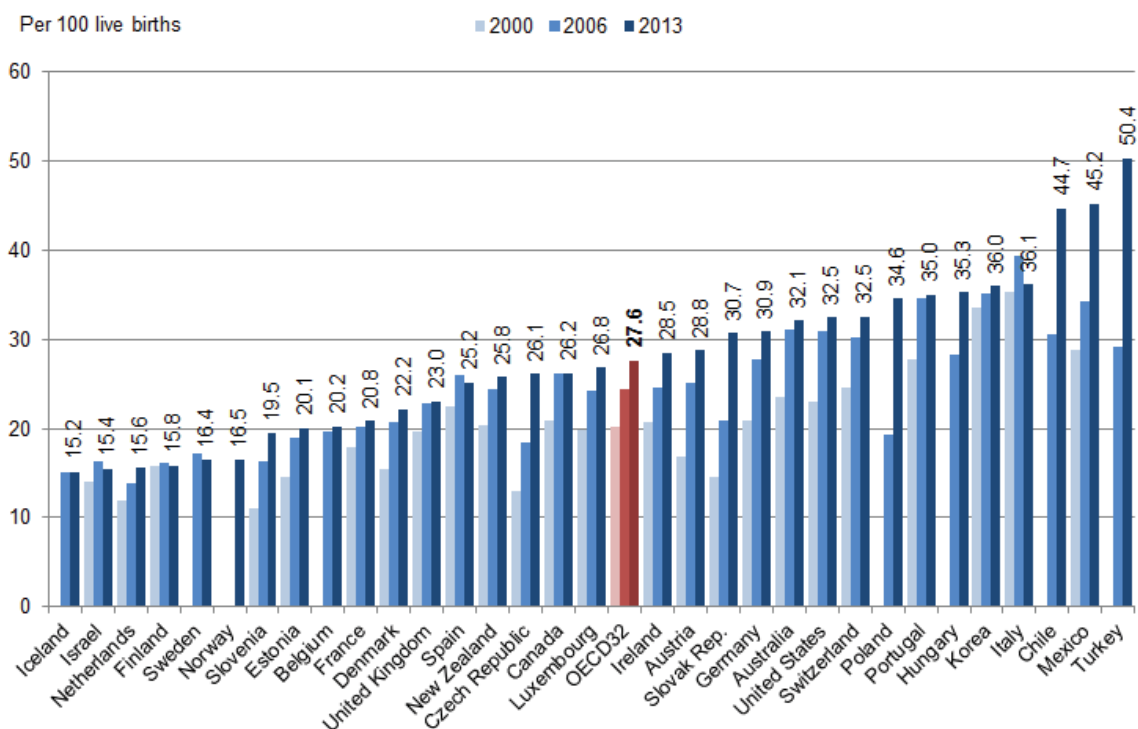
### **1.1.2 Sektioraten, Indikationsstellung**

Bei medizinischen Indikationen, z.B. Lageanomalie, absolutem Missverhältniss, Placenta praevia, „fetal distress“, Uterusruptur, Nabelschnurvorfall, Amnioninfektsyndrom, Zustand nach zwei und mehr Kaiserschnitten sowie schwerer Schwangerschaftsgestose ist die Sektio eine unverzichtbare Maßnahme zur Verbesserung des Outcome von Mutter und Kind.

Die WHO empfiehlt eine Kaiserschnitttrate von 10-15 % (Vogel et al., 2015). Eine Rate unter 10 % bedeutet nach dieser Sicht Mangel an Fachleuten, über 15% - zu viel Einmischung in den normalen Geburtsablauf (Vogel et al., 2015).

Die Häufigkeit der Sektio-Entbindung ist in den letzten 20 Jahren weltweit deutlich angestiegen, mit einer Ausnahme, Japan (Vogel et al., 2015) . Einen deutlichen Anstieg beobachtete man in der Türkei, in Chile und Mexiko. Die Sektiorate in diesen Ländern betrug für 2013 bis über 45 % aller Entbindungen, wobei diese Rate dreifach höher als in Skandinavien, Israel und in den Niederlanden war. In Italien gelang es, nach einem bis 2006 deutlichen Anstieg der Sektiorate (knapp 40 %), diese auf 36,1 % in den folgenden Jahren zu reduzieren (Abb.1, Quelle: OECD Health Statistics 2015).

Heutzutage zählt der Kaiserschnitt zu den häufigsten Eingriffen in der Humanmedizin und ist zu einer „Routineoperation“ mit geringer Morbidität und Mortalität geworden.



**Abb. 1:** Sektiorate: 2000/ 2006/ 2013, nach Staaten geordnet; Quelle: OECD Health Statistics 2015

Es bestehen Unterschiede in der Sektiorate zwischen Staaten, aber auch zwischen verschiedenen Regionen. Die Kaiserschnittraten variierten 2010 in Deutschland um das Dreifache: Dresden



16,94 %, Landau in der Pfalz 50,68 %, mit Mittelwert für Deutschland 31,9 %, insgesamt um 10 % höher als noch im Jahr 2000: 21,5 %. Davon waren rund nur 10 % der Kaiserschnitte streng indiziert, 90 % hatten eine relative Indikation (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S.17, S. 41).

Die regionalen Unterschiede ließen sich auf die Prävalenz der Indikation und/oder auf die Vorgehensweise bei bereits bestehender Indikation, vor allem der relativen Indikationen wie Beckenendlage und Makrosomie, zurückführen. Die Sektiorate korreliert auch mit den belegärztlich erbrachten Leistungen, was ebenfalls zu deutlichen regionalen Unterschieden führt (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S.17, S. 7).

Das maternale Alter scheint eine Rolle für die Sektiorate zu haben. 22 % der Mütter in Deutschland sind heute älter als 35 Jahre. Die ‚Sektio-Mütter‘ sind im Schnitt ein Jahr älter als die vaginal entbundenen (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 77).

Eine Tendenz jüngerer Geburtshelfer die Beckenendlage- und die Zwillingschwangerschaften anstatt vaginal bzw. vaginal-operativ per Sektio zu entbinden, ist ebenso zu verzeichnen. Nur 13 % der Geburten aus Beckenendlage im Jahr 2011 erfolgten nach per vias naturales. (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 12).

Häufig wird nach einer medizinisch indizierten Sektio eine Zweitsektio bei einer Folgeentbindung vorgenommen, in Deutschland liegt diese Zahl bei 16 % im Jahr 2008 (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 24). Aufgrund der steigenden Sektiorate erwartet man eine weitere Erhöhung dieser Prozentzahl in den kommenden Jahren. Bei der Indikation spielen in Deutschland zudem die Präferenzen der werdenden Mutter eine wesentliche Rolle.

In den Industrieländern reduzierten die Kaiserschnitte in den letzten Jahrzehnten deutlich die mütterliche und vor allem die kindliche Mortalität und Morbidität, doch der Kaiserschnittanstieg könnte sich in den letzten Jahren größer als der damit verbundene gesundheitliche Nutzen darstellen. Diese Hypothese wird durch die regionale Variation von Kaiserschnitten mit dennoch vergleichbaren Raten an mütterlicher und kindlicher Mortalität gestützt. Die Statistik 2007 zeigt zum Beispiel, dass in Schweden die neonatale Sterblichkeit mit 2,5 Sterbefällen je 1000 Lebendgeburten gegenüber dieser in Deutschland (3,9/1000) sogar etwas niedriger war bei gleichzeitig deutlich niedrigerer Sektiorate : Sektiorate Schweden 2009 16,7 %, vs. 30,3 % in Deutschland (OECD 2010, Säuglingssterblichkeit).

### **1.1.3 Makroökonomische Aspekte der Sektio**

Die Bertelsmann-Stiftung berichtet über nur 2 % Wunschsektionen im Jahr 2012 (Patientenkollektiv aus Deutschland). Bei privat versicherten Frauen in Deutschland sind etwas geringere Kaiserschnittraten als bei den gesetzlich Versicherten zu beobachten (Bertelsmann Stiftung Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 79).

International scheint die Quote der Wunschkaiserschnitte ebenso niedrig zu sein, obwohl nur sehr wenige Länder und Krankenhäuser diesbezüglich statistisch erfasst worden sind

Der Kaiserschnitt kostet der Gesellschaft mehr Geld im Vergleich zu einer vaginalen Entbindung: mittlere Fallkosten in Deutschland im Jahr 2010: Kaiserschnitt vs. vaginale Geburt - 2.680 Euro vs. 1.520 Euro; ein Grund mehr die aktuell ansteigende Tendenz zur Sektio zu überdenken (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 14).

### **1.1.4 Kurz- und langfristige neonatale Folgen**

Die unmittelbaren neonatalen Risiken beim Kaiserschnitt sind insbesondere die beatmungspflichtigen Anpassungsstörungen und die erhöhte Kurz- und Langzeitmorbidity, welche am häufigsten Folge der zur Sektio führenden Indikation sind. Laut einer Studie (Offermann et al., 2015) mussten Kinder nach Kaiserschnitt im Vergleich zur Spontangeburt häufiger mit CPAP therapiert werden (26 % vs. 6%).

Weitere Risiken sind vermutlich die verzögerte Bonding-Phase und die anfangs gestörte Darmflora.

Bislang liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die die mittel- und langfristige Auswirkung eines Kaiserschnitts im Vergleich zu einer vaginalen Geburt auf die Gesundheit vom Kind quantitativ abschätzen lassen.

Es gibt Hinweise darauf, dass für das Neugeborene das Risiko für Diabetes Typ 1 durch einen Kaiserschnitt erhöht ist (Cardwell et al., 2008). Es wurde ein signifikant erhöhtes 12-jähriges Risiko für Diabetes Typ 1 bei per Sektio geborenen Kindern mit einem Diabetes-Typ-1-prädisponierenden IFIH1-Genotyp gezeigt (9.1% vs. <3% für alle anderen Kombinationen, Cardwell et al., 2008).

Auch das 2-jährige Risiko für eine Lebensmittelallergie ist erhöht (Kvenshagen et al., 2009). Hierbei wird vermutet, dass die Entbindung per Sectio caesarea die Immungene beeinflussen kann.

Ein erhöhtes Asthmarisiko bei den Sektio-Kindern wird ebenfalls vermutet (Thavagnanam et al., 2008).

Das Risiko für Adipositas nach einer Sektio scheint erhöht zu sein (Huh et al. 2012), wobei adipöse Frauen statistisch häufiger per Sektio entbunden werden (Scheiner et al., 2004), und hier die analoge genetische Prädisposition dieser Kinder die ausschlaggebendere Rolle spielen könnte.

Die Entstehung eines Autismus wurde auch mit erhöhter Prävalenz bei Geburten per Sektio assoziiert (Curran et al., 2015).

In einer dänischen Studie (Sevelsted et al., 2015) mit großer Fallzahl (2 Millionen am Termin geborene Kinder) und langem Follow-up von 35 Jahren wurde eine signifikante Assoziation mit chronischen Immunerkrankungen festgestellt: systemische Erkrankungen des Bindegewebes, Leukämie, Immundefezit, juvenile Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Asthma. Für Diabetes mellitus Typ 1, Psoriasis und Zöliakie wurde kein Zusammenhang mit dem Entbindungsmodus gefunden. In dieser Studie lässt sich jedoch kein Beleg für einen ursächlichen Zusammenhang darstellen.

### **1.1.5 Fazit**

Anhand einer Untersuchung in 24 Ländern zwischen 2004 und 2008 empfiehlt die WHO die Durchführung eines Kaiserschnitts generell nur bei eindeutigen Vorteilen für Mutter und Kind (Mylonas I et al., The indications for and risks of elective cesarean section. Dtsch. Arztebl. 2015).

Man entwickelt derzeit differenzierte Strategien zur Reduzierung der hohen Sektiorate, wie zum Beispiel eine präzisere Definition der Geburtseinleitungsindikation, insbesondere bei Multiparae, vaginaler Entbindung bei Zustand nach Sektio als erste Wahl, Stärkung der Hebammentätigkeit, Erhöhung der Rate der vaginal-operativen Entbindungen (im Idealfall bis 7-8 %), häufigeres vaginales Management der Beckenendlage und der Zwillingsschwangerschaften. Auch eine verbesserte Aufklärung der werdenden Mütter über alle möglichen fetalen und maternalen Risiken und Spätfolgen eines Kaiserschnitts scheint von großer Bedeutung zu sein, damit eine suffiziente Risikoorientierung sowie optimierte Entscheidungsfreiheit erreicht werden (Orientierung zwischen Nutzen und Nutzerinnen – Klinikärztliche Entscheidungsfindungen und Entscheidungskontextualitäten bei einem Kaiserschnitt auf Wunsch, Corinna Schach, Dissertation 2013).

## **1.2 Antibiotikaprohylaxe**

### **1.2.1 Geschichte**

Bereits in der Antike wurden schimmelige Lappen zur Unterstützung des Heilungsprozesses auf Wunden gelegt. Während des zweiten Weltkrieges wurden die in Deutschland hergestellten bakteriostatischen Sulfonamide zur Unterstützung der Wundheilung angewendet (David Wootton, 2007).

Die antibiotische Ära begann allerdings erst nach dem zweiten Weltkrieg mit der Entdeckung des Antibiotikum Penicillin durch A.Fleming (Robert Bud, 2007).

Bereits 1955 wurde die erste Empfehlung für eine perioperative Antibiotikaprohylaxe zur Prävention gegen bakterielle Endokarditis von der American Heart Association gegeben (Quelle: AWMF-Leitlinien, Perioperative Antibiotikaprohylaxe).

Es ist heute belegt, dass die Antibiotikaprohylaxe ein breites Spektrum aufweisen und möglichst ein (bis zwei) Stunden präoperativ und einmalig verabreicht werden soll(Quelle: AWMF Leitlinie 029-022 – Perioperative Antibiotikaprohylaxe 2012).

### **1.2.2 Peripartuale Antibiotikaprohylaxe:**

Die Sectio caesarea ist ein bedingt aseptischer Eingriff, Kontaminationsklasse II, mit Eröffnung des Genitaltraktes ohne signifikante Kontamination und Wundverschluss ohne Drainage(Quelle: AWMF Leitlinie 029-022 – Perioperative Antibiotikaprohylaxe 2012). Vielfältige Erkrankungen und Faktoren begünstigen die Entstehung einer SSI bei den Schwangeren, wie Diabetes mellitus, Adipositas, Immunsuppression, Rauchen, akute Blutungs- oder chronische Anämie, maligne Erkrankung, Notfalloperation, lange Operationsdauer, Folgesektio und andere (Lamont RF et al. 2011). Ziel der Antibiotikaprohylaxe bei der Sektio ist die Prävention der Wundinfektion und ihrer Komplikationen, da die Endometritisrate bei Zustand nach Sektio im Vergleich zu Spontangeburt signifikant erhöht ist (0,45 % vs. 0,27 %) (Liu et al., 2005).

Zusätzlich sollte die Desinfektion der Vagina präoperativ erfolgen (McKibben et al., 2015).

Es liegen unterschiedliche Daten bezüglich des Timings der Antibiotikaprohylaxe vor. Eine Metaanalyse von 2014 konnte einen deutlichen Benefit der präoperativen Antibiotikagabe, das heißt vor Hautinzision, im Vergleich zu der Verabreichung nach Abnabelung des Neugeborenen, nachweisen (Costantine et al., 2008). Die meisten publizierten Daten bestätigen die Ergebnisse dieser Metaanalyse (Mackeen et al., 2014 und Young et al., 2012). Dennoch gibt

es auch kontroverse Daten, die keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Timings der Antibiotikagabe zeigen (Kalaranjini et al. 2013).

Das unmittelbare neonatale Outcome in diesen Studien (Constantine et al., 2008; Young et al., 2012; Mackeen et al., 2014) zeigte keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen, der Gruppe mit Antibiotikagabe vor Hautinzision und der Gruppe mit Antibiotikagabe nach Abnabelung. Über die kurz- und langfristigen neonatalen Risiken ist allerdings bisher zu wenig bekannt.

Da die verschiedenen Antibiotika sich in ihrem Spektrum und in ihrer Pharmakokinetik (**Tab.1**) deutlich unterscheiden, ist die Pharmakonwahl essentiell.

Antibiotikum	Halbwertszeit
Ampicillin	60 min, bei NG 240 min
Amoxicillin	60 min, bei NG 180-240 min
Ceftriaxon	7-8 h (NG-keine Daten)
Cefuroxim	70 min (NG-keine Daten)
Cefazolin	1,5 h (NG-keine Daten)
Erythromycin	2 h (NG-keine Daten)
Clindamycin	2,9 h (NG-keine Daten)
Gentamycin	1,5-2 h (NG-keine Daten)
Metronidazol	7 h (NG-keine Daten)
Piperacillin	60 min (NG-keine Daten)
Piperacillin-Tazobactam	45 min (NG-keine Daten)

**Tab. 1.:** Halbwertszeit der Antibiotika (Quelle: AWMF Leitlinie 029-022 – Perioperative Antibiotikaprophylaxe 2012)

Die Tabelle gibt zu verstehen, dass durch die Unreife der Leber- und Nierenfunktion sowie durch das relativ große Verteilungsvolumen die Plasma-Halbwertszeit der Antibiotika bei Neugeborenen um das Drei-/Vierfache erhöht sein kann.

Die Antibiotika unterscheiden sich auch in ihrem Spektrum. Tierversuche zeigten z. B., dass Tylosin (Makrolid) die Darmflora erheblich stärker als Amoxicillin beeinträchtigt (Nobel et al., 2015).

Zusammengefasst reduziert die perioperative Antibiotikaphylaxe das Risiko für SSI. Sie sollte entsprechend den aktuellen Leitlinien möglichst 30 bis 60 Minuten präoperativ verabreicht werden. Somit lassen sich die mütterliche Morbidität und vermutlich bei bestimmten Risikokonstellationen auch die Mortalität senken. Ob dies auch für das Neugeborene gilt, ist unsicher.

## 2 Patientinnen und Methoden

Diese Studie hat sich retrospektiv mit 600 Fällen von vaginalen Entbindungen und 600 Fällen von Sektio- Entbindungen an drei verschiedenen Kliniken (HELIOS Klinikum Erfurt mit Perinatalzentrum Level 1, St. Georg Klinikum Eisenach mit Perinatalzentrum Level 2, Katholisches Krankenhaus St. Johann Nepomuk Erfurt) in den Jahrgängen 2013-2014 befasst, um die Prävalenz prä- und postnataler Antibiotikaexposition zu quantifizieren und qualifizieren.

Die Fragen lauteten:

-wie häufig waren die Sektio Kinder im Vergleich zu den vaginal geborenen Kindern antibiotikaexponiert

-welche Indikationen führten zur Antibiotikagabe

-welche Antibiotika wurden verabreicht

Einziges Ausschlusskriterium war eine Schwangerschaftsdauer  $< 38+0$

Schwangerschaftswochen, da bei einer Frühgeburt die perinatale medizinische Versorgung individuell stark differiert.

Die Daten der beiden Entbindungsgruppen, der vaginalen Entbindungen und der Kaiserschnitte, wurden nach maternalem Alter, Schwangerschaftswoche, fetalen Parametern wie APGAR-Score, Nabelschnur-pH, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Verlegung in die Kinderklinik ggf. mit nachfolgender antibiotischer Therapie und nach Laktation statistisch bewertet. Zudem wurden die drei Kliniken im Bereich der Rate an spontan, vaginal-operativ und operativ geborenen Kindern sowie an Verlegungen der Neugeborenen in die Kinderklinik verglichen.

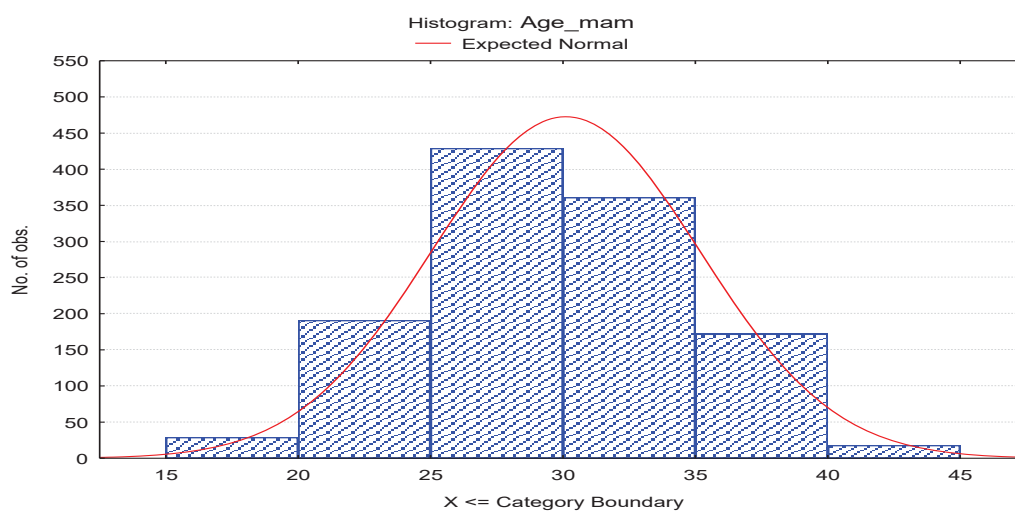
## 2.1 Ergebnisse

Die Statistik wurde mit MedCalc Software 15.10.2015 und Microsoft Office Excel 2007 bearbeitet.

### ➤ Beschreibung der maternalen Gesamtheit

Maternales Alter [Jahre]	Anzahl (n)	%
bis 20	29	2,42
20-25	191	15,92
25-30	429	35,75
30-35	361	30,08
35-40	172	14,33
40+	18	1,502
Summe	1200	100,00

**Tab. 2.:** Mütter-Verteilung nach Alter zum Zeitpunkt der Entbindung



**Abb. 2:** Maternales Alter der in dieser Arbeit eingeschlossenen Frauen- Durchschnittsalter 30 Jahre, Abweichung  $\pm 5$  Jahre



Entbindungsmodus	N	Durchschnittsalter (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
vaginale Entbindung	600	29,76	5,080	16	44
Sektio	600	30,45	5,030	17	44
Total	1200	30,11	5,065	16	44

**Tab. 3.:** Alter der Schwangeren, nach Entbindungsmodus geordnet (1 Jahr  $\Delta$ , vaginale Entbindung vs. Sektio)

Vaginale Entbindungen	N	Durchschnittsalter (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)
Forzeps	21	30,86	3,439	26	39
VE	19	27,74	3,246	22	33
Spontan	560	29,79	5,167	16	44

**Tab. 4.:** Alter der Schwangeren, vaginale Entbindung

Das Durchschnittsalter der Schwangeren, die spontan entbunden wurden, betrug 29 Jahre bei einer Standardabweichung  $\pm 5$  Jahre. Das Mindestalter in dieser Gruppe war 16, und das Höchstalter - 44 Jahre.

27 Jahre war das Durchschnittsalter der Schwangeren, bei denen eine Vakuumextraktion eingesetzt wurde (Abweichung  $\pm 3$  Jahre).

Bei den Entbindungen per Forzeps betrug das Durchschnittsalter ca. 31 Jahre (30,86, d.h. 30 Jahre und 10 Monate).

Entbindung per Sektio	N	Durchschnittsalter (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)
Primär	231	31,24	5,326	18	44
Sekundär	335	29,90	4,814	17	43
Notsektio	34	30,53	4,419	25	44

**Tab. 5.:** Alter der Schwangeren- Sectio caesarea

(1,3 Jahre Δ, prim. vs. sek.Sektio, 1 Jahr Δ, prim. vs. Notsektio; 1 Jahr Δ, Notsektio vs. sek. Sektio)

Statistik	Vaginale Entbindung	Sektio
N=1200	600	600
Durchschnittsalter	29,760 (~ 30 Jahre)	30,45 (~31 Jahre)
Standardabweichung	5,08	5,03
Standardfehler	0,207	0,20

t-Test

Differenz	0,6917 (~ 1 Jahr)
t-variable Größe	2,370
df	1198
p-value	0,0179

**Tab. 6.:** Vergleich des maternalen Alters in den beiden Entbindungsgruppen

Die Ergebnisse zeigten, dass die per Sektio entbundenen Frauen im Schnitt ein Jahr älter als die vaginal entbundenen waren (P = 0,0179).

	Klinik			Summe %
	HELIOS Klinikum Erfurt (n=200) %	St.Georg Klinikum Eisenach (n=200) %	Katholisches Krankenhaus Erfurt (n=200) %	
Spontan	95,5	90,5	94,0	93,3
Forzeps	4,5	1,5	4,5	3,5
VE	0	8	1,5	3,2
Summe	100	100	100	100

**Tab. 7.:** Vaginale Entbindungen, nach Klinik geordnet (n=600)

Die Ergebnisse in Tabelle 7 zeigen, dass das HELIOS Klinikum Erfurt den höchsten Anteil an spontan geborenen Kindern hat – 95,5 %, allerdings statistisch nicht signifikant mehr als in den anderen zwei Kliniken ( $P=0,516/ P = 0,151$ ).

Anteil der operativ-vaginalen Entbindungen : 4,5 % (HELIOS Klinikum Erfurt), 6 % (St. Georg Klinikum Eisenach), 9,5 % (Katholisches Krankenhaus Erfurt). Statistisch fand sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken ( $P=0,179/ P = 0,297/ P=0,756$ ).

Im Eisenacher Klinikum sind 8% der Kinder durch Vakuumextraktion geboren, signifikant mehr als im HELIOS Klinikum Erfurt, wo in der Periode 2013-2014 keine Kinder nach dieser Methode geboren worden sind (Chi-square: 8,3333;  $P=0,003$ ).

Im Katholischen Krankenhaus Erfurt stellte die Vakuumextraktion 1,5% dar, kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen zwei Kliniken ( $P=0,015/ P = 0,155$ ).

Bezüglich der Entbindungen per Forzeps fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kliniken (Chi-square: 1,3323;  $P=0,248$ ).

### ➤ **Schwangerschaftsdauer in den beiden Entbindungsgruppen**

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Durchschnittsdauer der Schwangerschaft bei den vaginalen Entbindungen und den Kaiserschnitten festgestellt. Die Variation dieser Komponente stellt auch einen statistisch signifikanten Unterschied von rund drei Tagen dar.

Variablen	Entbindungsmodus		Standardabweichung		t-test H0: $\mu_1 = \mu_2$			Ergebnis
	Sektio	vaginal	Sektio	Vaginal	t-variable Größe	df	p	
Schwangerschaft (Anzahl Tage)	278,38	279,38	9,53	6,35	-2,15	1198,00	0,03	H0: $\mu_1 \neq \mu_2$

**Tab. 8.:** Prüfung von statistischen Hypothesen für den Unterschied der Durchschnittsdauer der Schwangerschaft (Anzahl Tage)

➤ **Wunschkaiserschnittrate**

Sektioindikation	Exponent	
	Sectio caesarea (Anzahl)	Struktur der Kaiserschnitte (%)
Wunschsektio	90	15,0
sonstiges	510	85,0
Summe	600	100,0

**Tab. 9.:** Kaiserschnitte nach Indikation

Bei 15% der Entbindungen in der untersuchten Gesamtheit handelte es sich um eine Wunschsektio.

Sektioindikation	Klinik			Summe %
	HELIOS Klinikum Erfurt (n=200) %	St.Georg Klinikum Eisenach (n=200) %	Katholisches Krankenhaus Erfurt (n=200) %	
Wunschsektio	19,5	9,0	16,5	15,0
sonstiges	80,5	91,0	83,5	85,0
Summe	100,0	100,0	100,0	100,0

**Tab. 10.:** Wunschsektio, nach Kliniken geordnet (HELIOS Klinikum Erfurt vs. St.Georg Klinikum Eisenach: signifikant mehr Wunschkaiserschnitte im HELIOS Klinikum: **Chi-square: 4,88; p= 0,027**)

Mittels Chi-square-Test wurden die Kliniken bezüglich der Wunschkaiserschnitte verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass ein signifikanter Unterschied nur zwischen dem HELIOS Klinikum Erfurt und der Eisenacher Klinik zu verzeichnen war.

➤ **Antibiotikaindikationen**

Antibiotikaindikation	vaginale Entbindungen %			Summe %
	spontan %	Forzeps %	VE %	
keine Antibiose	72,5	1,5	2,0	76,0
Gruppe B Streptokokken (GBS)	8,2	,5		8,7
vorzeitiger Blasensprung	7,3	,7	1,0	9,0
manuelle Plazentalösung/ instrumentelle Nachtastung (Single-shot)	3,2	,7	,2	4,0
Endometritis	1,7			1,7
Sonstiges	,5	,2		,7
Summe	93,3	3,5	3,2	100,0

**Tab. 11.:** Vaginale Entbindungen - nach Antibiotikaindikation geordnet

In 24 % der vaginalen Entbindungen wurden Antibiotika verabreicht.

Die häufigste Indikation war bei vorzeitigem Blasensprung (9,0 %) gegeben. Das waren 37,5 % aller vaginalen Entbindungen mit Antibiotikagabe.

An zweiter Stelle stand die Indikation bei GBS positiv (8,7 % aller 600 vaginalen Entbindungen, das waren 36,25 % aller Fälle mit Antibiotikagabe).

Antibiotikaindikation	Entbindung per Sektio %			Summe
	Primär %	Sekundär %	Notsektio %	
Single-shot Antibiose	38,0	43,7	4,3	86,0
vorzeitiger Blasensprung	,2	9,7	,7	10,5
Gruppe B Streptokokken (GBS)	,3	2,5	,7	3,5
Summe	38,5	55,8	5,7	100,0

**Tab. 12.:** Sectio caesarea - nach Antibiotikaindikation geordnet

Im Vergleich zu den vaginalen Entbindungen mit 24 % peripartualer Antibiotikagabe lag diese beim Kaiserschnitt bei 100 %.

In 86% der Entbindungen per Kaiserschnitt wurde das Antibiotikum als single-shot verabreicht. Des Weiteren wurde bei 10,5 % der Fälle die Antibiose wegen vorzeitigem Blasensprung indiziert und bereits präpartual verabreicht.

Die sekundäre Sektio hatte den größten Anteil an den Indikationen aller Sektio-Fälle - 55,8%. Dabei wurde in 43,7% ein Single-shot-Antibiotikum verabreicht, bei 9,7% der Fälle war die Antibiotikaindikation ein vorzeitiger Blasensprung, und bei 2,5% - eine vaginale GBS-Besiedelung.

Antibiotikaindikation	Entbindung per Sektio %			Summe %
	Primär	Sekundär	Notsektio	
Single-shot Antibiose	44,2	50,8	5,0	100,0
Gruppe B Streptokokken (GBS)	9,5	71,4	19,0	100,0
vorzeitiger Blasensprung	1,6	92,1	6,3	100,0

**Tab. 13.:** Antibiotikaindikationen – nach primärer, sekundärer Sektio sowie Notsektio geordnet

Antibiotikaindikation	Entbindungsmodus (n=1200) %		%
	Vaginal (n=600)	Sektio (n=600)	
keine Antibiose	76,0		38,0
vorzeitiger Blasensprung	<b>9,0</b>	<b>10,5</b>	9,8
Gruppe B Streptokokken (GBS)	8,7	3,5	6,1
manuelle Plazentalösung und instrumentelle Nachtastung (Single-shot)	4,0		2,0
Endometritis	,7		,3
Single-shot-Antibiose bei Sectio caesarea		86,0	43,0
Sonstiges	1,7		,8
Summe %	100,0	100,0	100,0

**Tab. 14.:** Entbindungen- nach Antibiotikaindikation geordnet

In der aus 1200 Entbindungen gebildeten Gesamtheit betrug der Anteil der Fälle mit vorzeitigem Blasensprung 9,8% und der Fälle mit vaginaler GBS-Besiedelung 6,1 %.

**Prüfung der Hypothese** über die Differenz zwischen den Anteilen mit vorzeitigem Blasensprung in den beiden Entbindungsgruppen. Die Prüfung wurde bei Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  durchgeführt. **Ergebnis:** es gibt keinen Unterschied bei der Blasensprung-Antibiotikaindikation bei der vaginalen Entbindungen verglichen mit den Kaiserschnitten (Chi-square: 0,606, Significance level:  $p= 0,4363$ ).

Anwendung von Antibiose- präpartual	Entbindungsmodus(n=1200)	
	%	
	vaginal (n=600) %	Sectio caesarea (n=600) %
NEIN	81,2	28,2
JA	18,8	71,8
Summe	100,0%	100,0

**Tab. 15.:** Entbindungen- nach Anwendung von präpartualler Antibiose geordnet (53 %-Δ)

Die Berechnungen zeigten, dass der Prozentsatz der Sektio-Fälle mit präpartualler Verabreichung von Antibiotika, das heißt vor Abnabelung, bei 71,8 % im Vergleich zu nur 18,8 % bei den vaginalen Entbindungen lag.

Anwendung von Antibiose- postpartual	Entbindungsmodus(n=1200)	
	%	
	Vaginal (n=600) %	Sectio caesarea (n=600) %
NEIN	94,0	69,2
JA	6,0	30,8
Summe	100,0	100,0

**Tab. 16.:** Entbindungen- nach Anwendung von postpartualler Antibiose geordnet - (24,8%-Δ)

In 94% der vaginalen Entbindungen wurden keine Antibiotika postpartual verabreicht.

Die Berechnungen zeigten, dass der Prozentsatz der Sektio-Fälle mit Verabreichung von Antibiotika unmittelbar nach der Abnabelung bei 30,8 % im Vergleich zu 6 % bei den vaginalen Entbindungen lag.



Unter Berücksichtigung der Fälle von primärer Laktationshemmung, Antibiotikatherapie in der Kinderklinik beim Neugeborenen bzw. maternaler Antibiotikatherapie z.B. bei Endometritis puerperalis konnte die **postnatale Antibiotikaexposition** bei **7,67%** der vaginal geborenen vs. **29 %** der per Sectio geborenen Kinder errechnet werden (21,33 %- $\Delta$ ).

### ➤ **Statistischer Hypothesentest**

Der Unterschied zwischen dem relativen Anteil der Kinder, die prä- und postnatal antibiotikaexponiert waren, in den einzelnen Entbindungsgruppen – vaginalen Entbindungen und Sectio caesarea, wurde durch einen statistischen Hypothesentest geprüft.

Zu prüfende Hypothese - H0: kein Unterschied in den relativen Häufigkeiten bei der perinatalen Antibiotikaexposition in den beiden Entbindungsgesamtheiten.

Alternativhypothese H1: Die relativen Häufigkeiten der perinatal antibiotikaexponierten Kinder unterscheidet sich in den beiden Gesamtheiten der Entbindungen. Es wird auch davon ausgegangen, dass die per Sectio caesarea geborenen Kinder öfters antibiotikaexponiert sind.

Der Prüfung liegt ein Signifikanzniveau  $\alpha=0.01$  zugrunde.

(Das Signifikanzniveau bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der im Rahmen eines Hypothesentests die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen werden kann – Risiko eines  $\alpha$ -Fehlers).

Es wurde der Chi-Quadrat-Test, insbesondere der Unabhängigkeitstest als statistischer Hypothesentest, verwendet. Dieser Test basiert auf weniger und leichter erfüllbare Voraussetzungen über die Art der Verteilung in Bezug auf die genaue Form der zu testenden Verteilungsdichte.

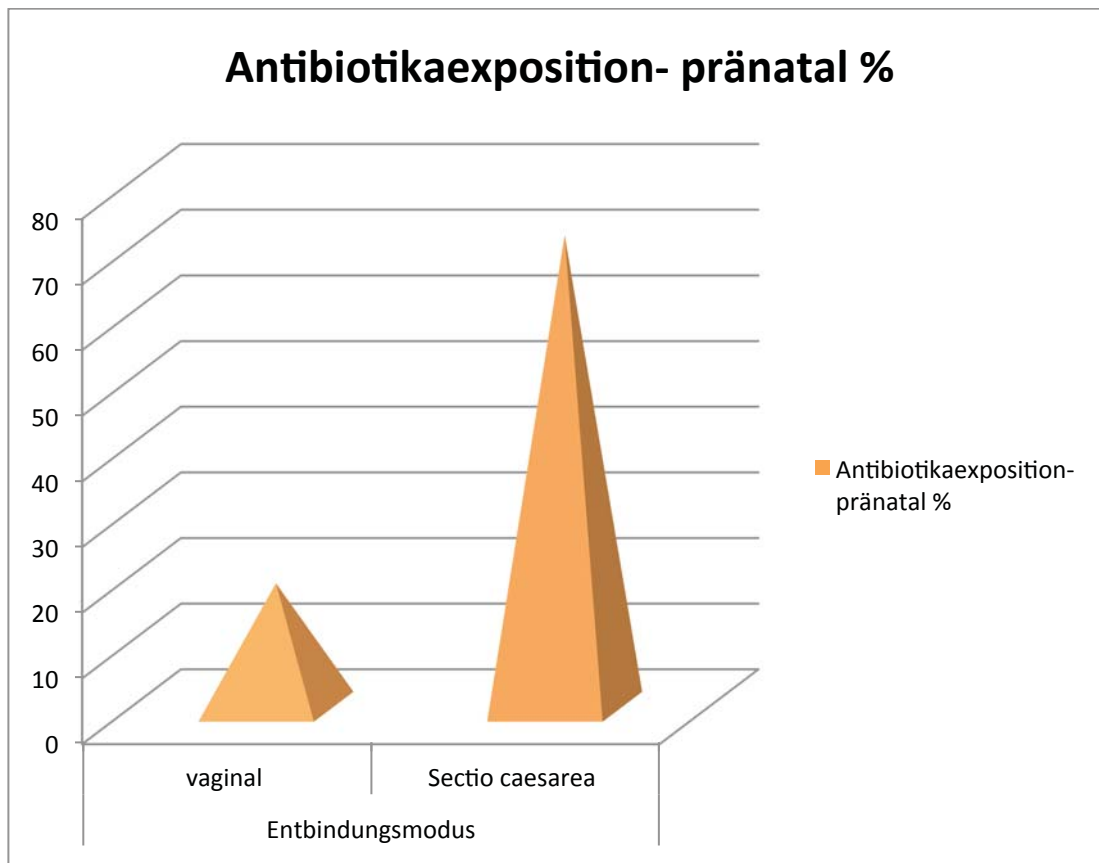
Zu prüfen war der anteilmäßige Unterschied der perinatalen Antibiotikaexposition in den beiden Entbindungsgruppen.

Antibiotikaexposition- pränatal	Entbindungsmodus	
	vaginal %	Sectio caesarea %
JA	18,8	71,8

Chi-square: 337,949

Significance level:  $P < 0,00001$

**Tab. 17.:** Pränatale Antibiotikaexposition



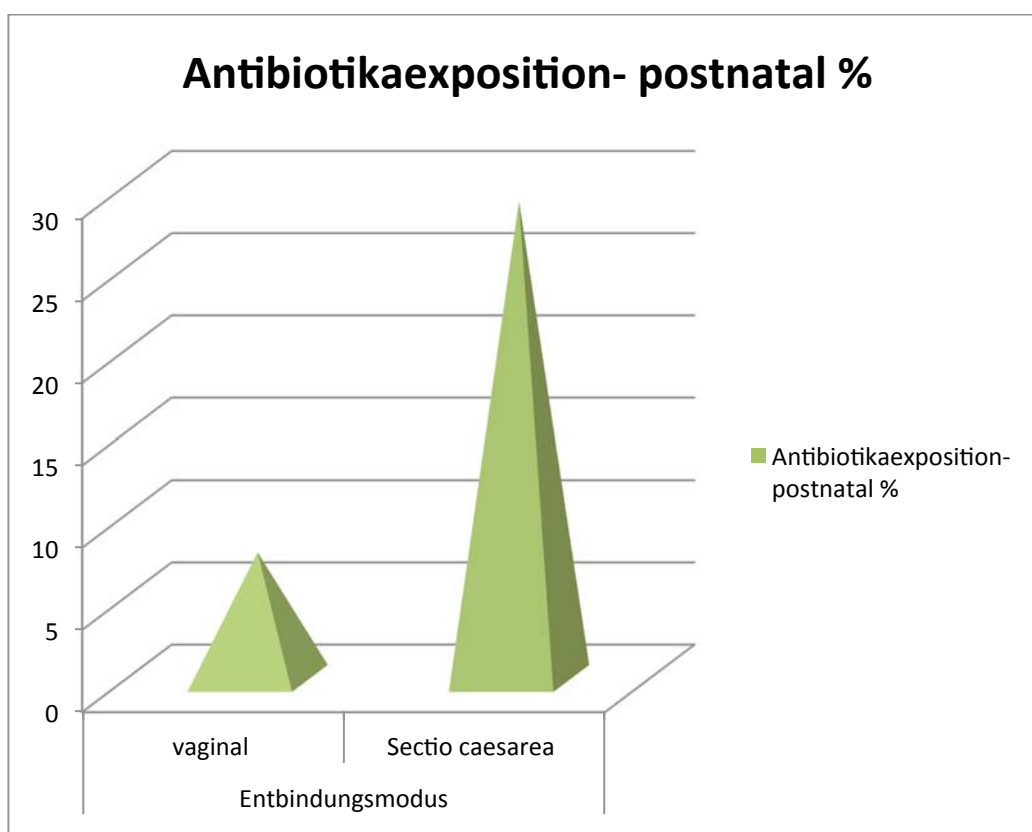
**Abb. 3:** Pränatale Antibiotikaexposition in den beiden Entbindungsgruppen (%), n=1200

Antibiotikaexposition- postnatal	Entbindungsmodus	
	vaginal %	Sectio caesarea %
JA	7,67	29,00

Chi-square: 14,6244

Significance level: P= 0,000131

**Tab. 18.:** Chi-Quadrat-Test, Anwendung von Antibiose- postnatal



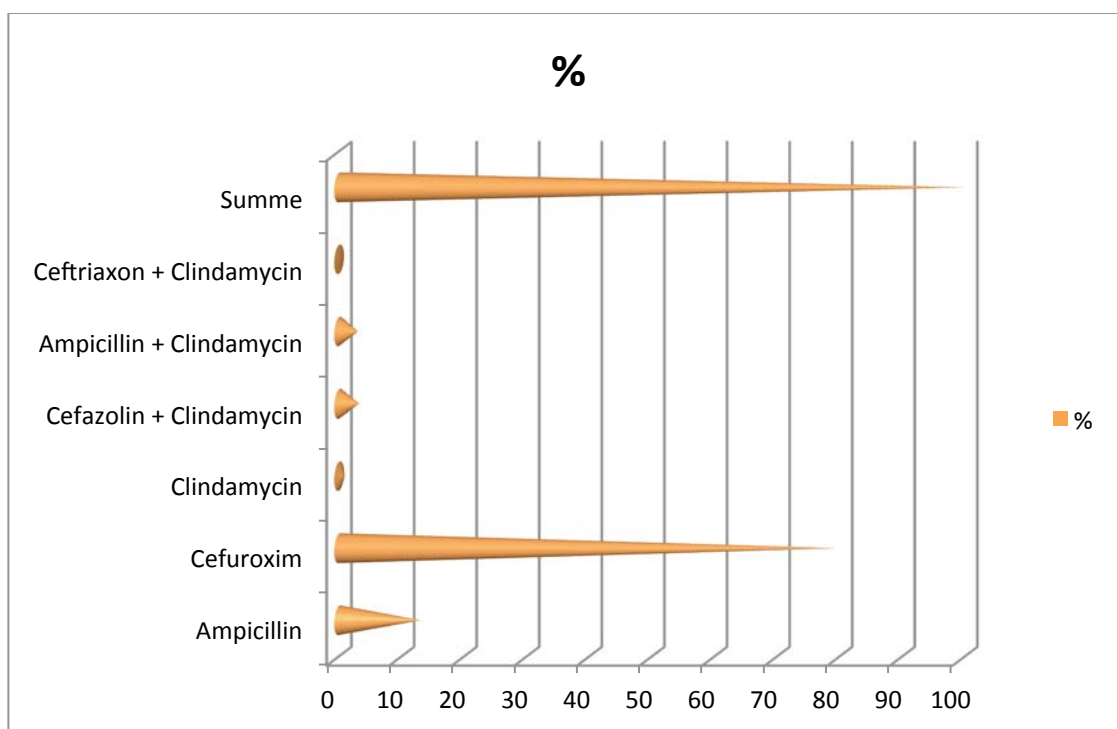
**Abb. 4: Postnatale Antibiotikaexposition** in den beiden Entbindungsgruppen, n=1200

Das Testergebnis gab einen Grund, die Nullhypothese der Gleichheit der Raten der peripartal antibiotikaexponierten Kinder bei den beiden Entbindungsgesamtheiten zu verwerfen.

➤ Die beim Kaiserschnittprä- und postpartual verabreichten Antibiotika sind in denfolgenden Tab. bzw. Abb. gezeigt.

Antibiotika- präpartual	%
keine Antibiose	<b>28,2</b>
Ampicillin	9,3
Cefuroxim	<b>57,2</b>
Clindamycin	0,7
Cefazolin + Clindamycin	2,3
Ampicillin + Clindamycin	2,2
Ceftriaxon + Clindamycin	0,2
Summe	100,0

**Tab. 19.:** Präpartuale Antibiotikagabe bei Kaiserschnitt- nach Antibiotika geordnet (n=600)

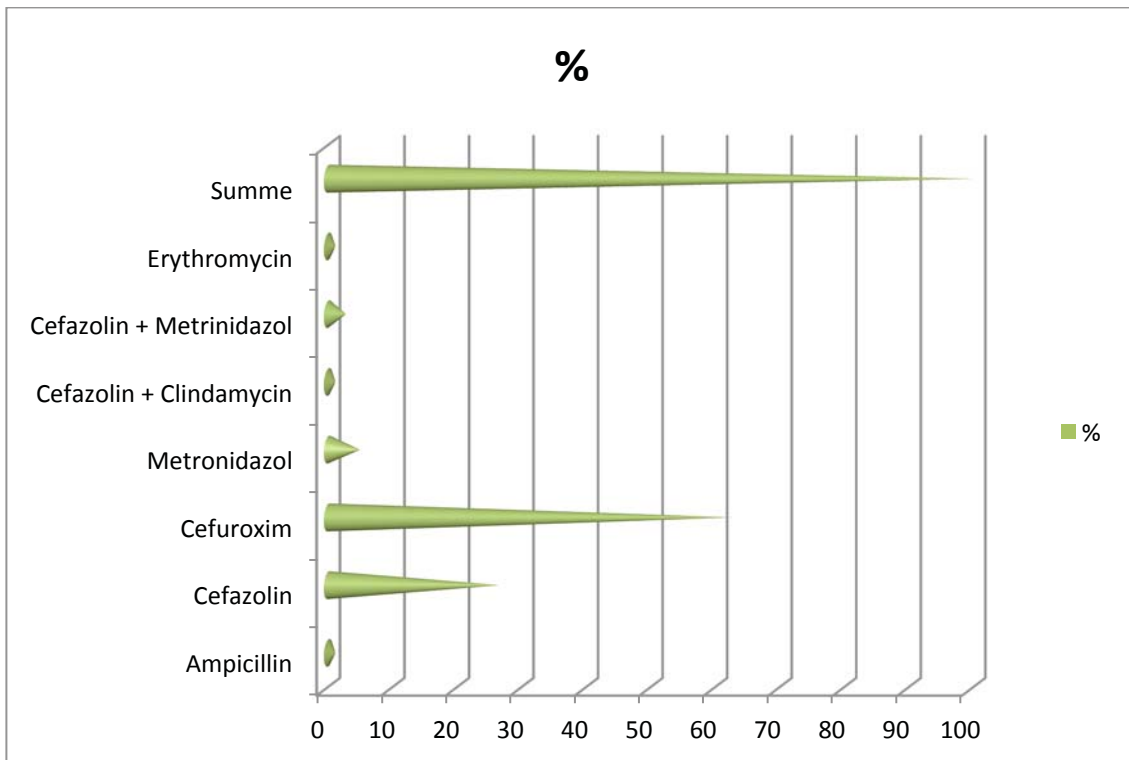


**Abb. 5:** Präpartuale Antibiotikagabe- Kaiserschnitt, nach Antibiotika geordnet (n=431)

Das präpartal im Rahmen einer Sektio am häufigsten verabreichte Antibiotikum Cefuroxim wurde in 79,6 % gegeben, gefolgt von Ampicillin (13 %).

Antibiotika- postpartual	%
keine Antibiotika	69,2
Ampicillin	0,3
Cefazolin	8,2
Cefuroxim	19,3
Metronidazol	1,5
Cefazolin + Clindamycin	0,3
Cefazolin + Metrinidazol	0,8
Erythromycin	0,3
Summe	100,0

**Tab. 20.:** Postpartuale Antibotikagabe- Kaiserschnitt, nach Antibiotika geordnet (n=600)



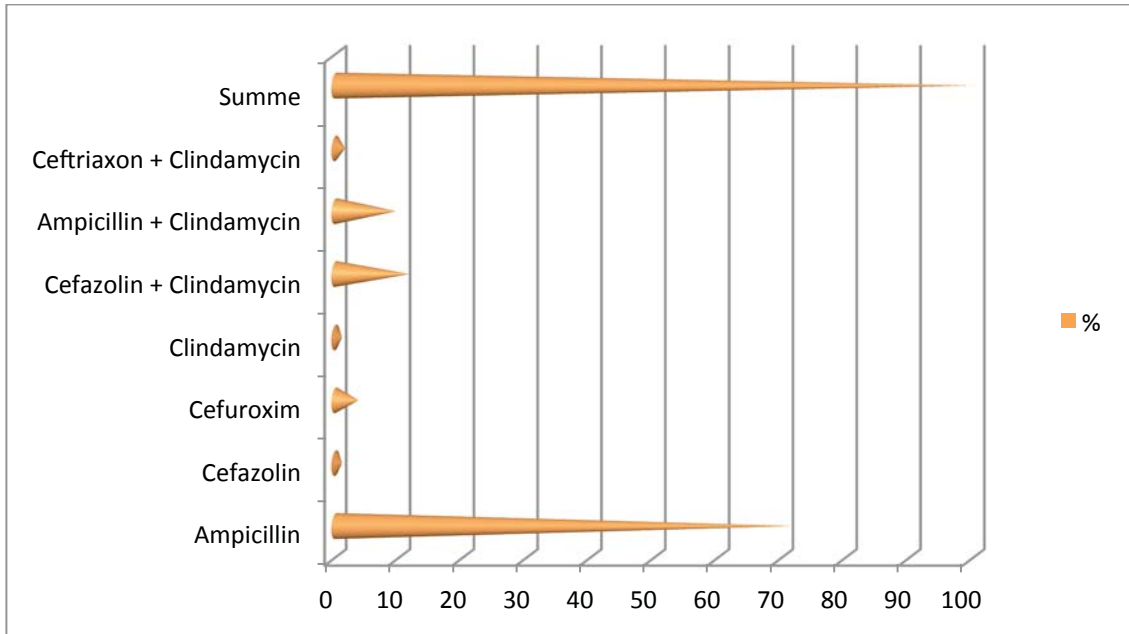
**Abb. 6:** Postpartuale Antibiotikagabe bei Kaiserschnitt, nach Antibiotika geordnet (n=185)

Eine Antibiotikagabe nach Abnabelung bei Sektio-Entbindung erfolgte bei 185 Fällen (30,83% aller Kaiserschnitte). Das postpartual am häufigsten verabreichte Antibiotikum bei Kaiserschnitt war Cefuroxim mit 62,7%, gefolgt von Cefazolin (26,5%).

- **Die bei den vaginalen Entbindungen prä- und postpartual verabreichten Antibiotika sind in den folgenden Tab. bzw. Abb. gezeigt.**

Antibiotikum- präpartual	(%)
keine Antibiose	81,2
Ampicillin	13,5
Cefazolin	,2
Cefuroxim	,7
Clindamycin	,2
Cefazolin + Clindamycin	2,2
Ampicillin + Clindamycin	1,8
Ceftriaxon + Clindamycin	,3
Summe	100,0

**Tab. 21.:** Präpartuale Antibiotikagabe bei vaginaler Entbindung, nach Antibiotika geordnet (n=600)



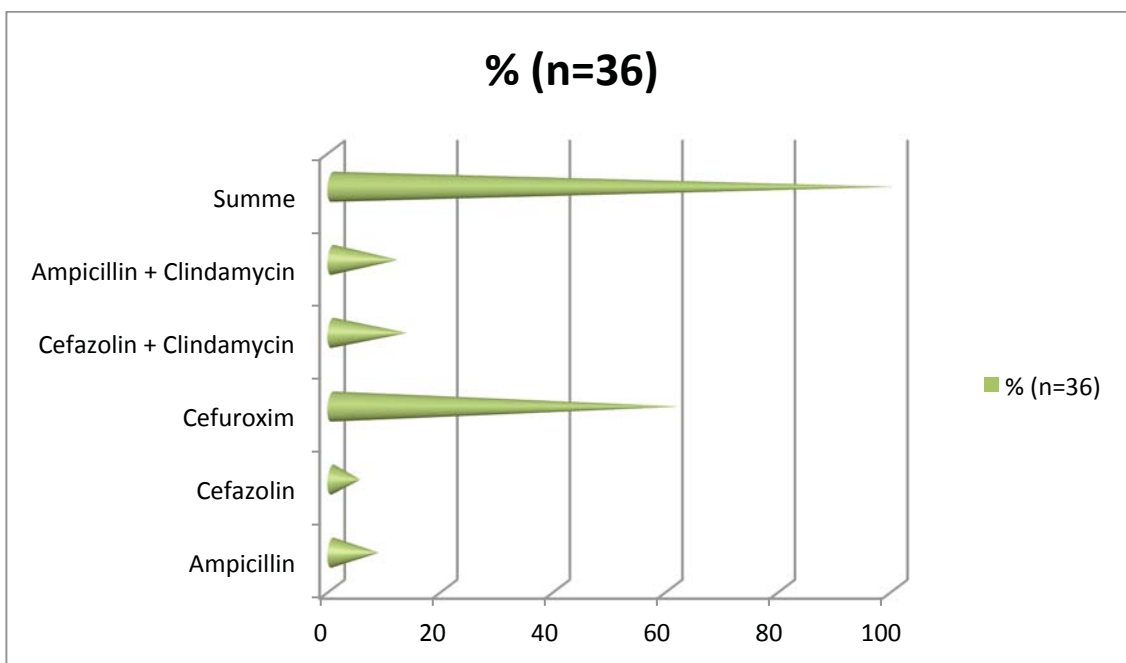
**Abb. 7:**Präpartuale Antibiotikagabe bei vaginaler Entbindung, nach Antibiotika geordnet(**n=113**)

Eine präpartuale Antibiotikagabe bei den vaginalen Entbindungen erfolgte bei 113 Fällen (18,8 % aller vaginalen Entbindungen). Das am häufigsten verabreichte Antibiotikum hier war Ampicillin mit 71,8%, gefolgt von der kombinierten Antibiotikagabe von Cefazolin und Clindamycin (11,6%).



Antibiotikum- postpartual	(%)
keine Antibiose	94,0
Ampicillin	,5
Cefazolin	,3
Cefuroxim	3,7
Cefazolin + Clindamycin	,8
Ampicillin + Clindamycin	,7
Summe	100,0

**Tab. 22.:** Postpartuale Antibiotikagabe bei vaginaler Entbindung, nach Antibiotikageordnet (n=600)



**Abb. 8:** Postpartuale Antibiotikagabe bei vaginaler Entbindung, nach Antibiotika geordnet  
 Eine postpartuale Antibiotikagabe bei den vaginalen Entbindungen erfolgte bei 36 Fällen (6 % aller vaginalen Entbindungen). Das am häufigsten verabreichte Antibiotikum hier war Cefuroxim mit 61,7 %, gefolgt von der kombinierten Antibiotikagabe von Cefazolin und Clindamycin (13,3%).

➤ **Verabreichte Antibiotika in der Kinderklinik**

<b>Antibiotika/ Kinderklinik</b>		
Antibiotika	N=1200	(%)
keine Antibiotika	1168	97,3
Tazobactam/Piperacillin+ Cefotaxim	19	1,6
Gentamycin+ Cefotaxim+ Nystatin	1	,1
Tazobactam/Piperacillin + Nystatin	3	,3
Tazobactam/Piperacillin	3	,3
Tazobactam/Piperacillin+ Nystatin + Gentamicin	3	,3
Ampicillin+ Cefotaxim	2	,2
Cefotaxim	1	,1
Summe	1200	100,0

**Tab. 23.:** Verteilung der in der Kinderklinik verabreichten Antibiotika bei allen Neugeborenen (n=1200)

<b>Antibiotika/ Kinderklinik</b>		
Antibiotika	N=1200	(%)
keine Antibiotika/ Kinderklinik	1193	99,42
Tazobactam/Piperacillin+ Cefotaxim	4	,33
Tazobactam/Piperacillin + Nystatin	1	,08
Tazobactam/Piperacillin	2	,17
Summe	1200	100,0

**Tab. 24.:** Verteilung der in der Kinderklinik verabreichten Antibiotika bei peripartual nicht antibiotikaexponierten Kindern (n=1200)

0,58 % der Kinder, die peripartual nicht antibiotikaexponiert waren, wurden mit Antibiotika in der Kinderklinik therapiert.

➤ **Gruppierung der Daten je nach Verlegung des Neugeborenen in die Neonatologie**

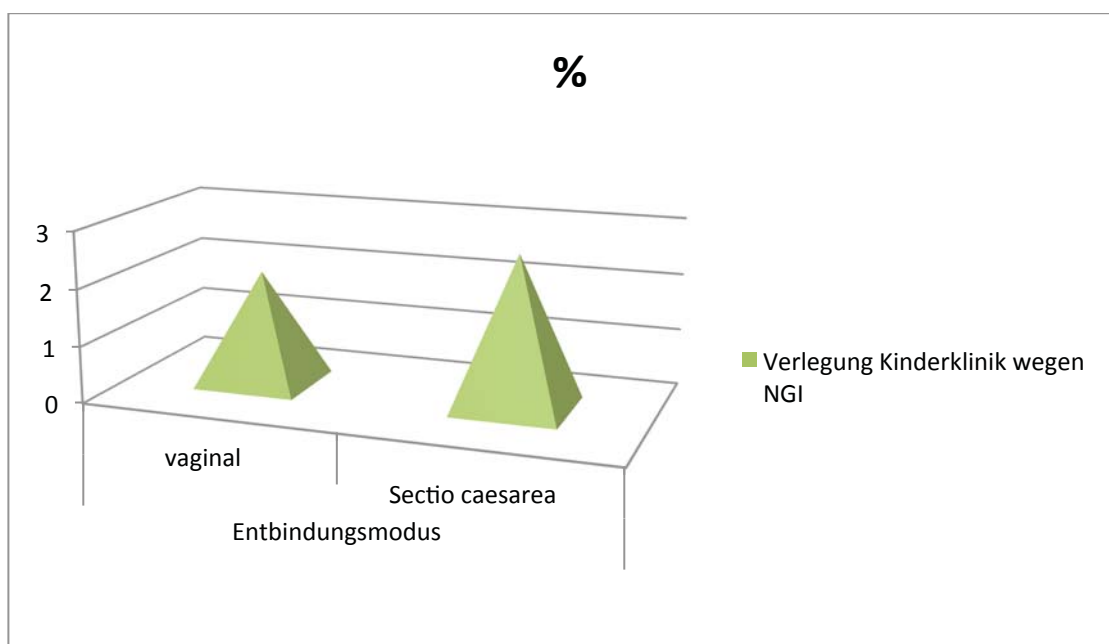
Die Gesamtanzahl der Fälle, bei denen das Neugeborene in die Kinderklinik verlegt wurde, betrug 75 oder **6,3%** von der Gesamtheit. Davon waren **4,3%** per Sektio geborene Kinder und **2%** - per vias naturales. In der Gruppe der vaginalen Entbindungen betrug die Anzahl der verlegten Neugeborenen 24 (4% der Gesamtheit). In der Gruppe der Sektio-Entbindungen betrug die Anzahl der Verlegungsfälle 51, sie machten 8,5% aus den Entbindungen dieser Gruppe aus. Bei 37,33% aller Kinder wurde wegen NGI in die Kinderklinik verlegt. 2% der vaginal geborenen Kinder hatten eine NGI und wurden in die Neonatologie verlegt. Das sind 50 % aller Verlegungen in dieser Entbindungsgruppe. 2,67% der per Sektio geborenen Kinder wurden wegen NGI auf die Kinderklinik verlegt. In der Sektio-Gesamtheit betrug dieser Prozent 31,37% aller Verlegungen.

Verlegung des Neugeborenen in die Neonatologie	Entbindungsmodus		(%)
	Vaginale Entbindung (%)	Sektio (%)	
NEIN	96,0	91,5	93,8
JA	4,0	8,5	6,3
Summe	100,0	100,0	100,0

**Tab. 25.:** Verlegung Kinderklinik, nach Entbindungsmodus geordnet (4,5 %-Δ)

Entbindungsmodus	Verlegungsindikator		Verlegung		Summe %
			NEIN %	JA %	
vaginale Entbindung N=600	Verlegungsindikator	nicht verlegt%	100,00		96,00
		NGI%		<b>50,00</b>	<b>2,00</b>
		Sonstige%		<b>50,00</b>	<b>2,00</b>
	Summe %		100,00	100,00	100,00
Sektio N=600	Verlegungsindikator	nicht verlegt%	100,00		91,50
		NGI%		<b>31,37</b>	<b>2,67</b>
		Sonstige%		<b>68,63</b>	<b>5,83</b>
	Summe %		100,00	100,0	100,00

**Tab. 26.:** Entbindungen (n=1200), nach Verlegungsindikation geordnet



Chi-square: 0,372

Significance level: P= 0,5420

**Abb. 9:** Verlegung Kinderklinik wegen NGI, nach Entbindungsmodus geordnet

Die Gesamtzahl der Fälle mit Infektion des Neugeborenen in der ganzen Gesamtheit betrug 28, d.h 2,3% aller Entbindungen.

Wie in der Abb. 9 ersichtlich, wies der Unterschied zwischen den Anteilen mit Neugeboreneninfektion in den beiden Entbindungsgruppen keine statistische Signifikanz auf.

Entbindungsmodus	Verlegung in die Kinderklinik		HELIOS Klinikum Erfurt (N=400)	St. Georg Klinikum Eisenach (N=400)	Katholisches Krankenhaus Erfurt (N=400)
vaginale Entbindung N=600	Verlegung	JA	2,5	8,0	1,5
		NEIN	97,5	92,0	98,5
	Summe %		100,0	100,0	100,0
Sektio N=600	Verlegung	JA	7,0	<b>13,5</b>	<b>4,5</b>
		NEIN	93,0	86,5	95,5
	Summe %		100,0	100,0	100,0

**Tab. 27.:** Kliniken, nach Verlegungsraten geordnet

Es fand sich einen signifikanten Unterschied bezüglich der Verlegungen in die Kinderklinik nach Kaiserschnitt zwischen der Eisenacher Klinik und dem Katholischen Krankenhaus Erfurt (**siehe Tab. 27; Chi-square: 4,7107; P=0,03**), sonst wurden keine weiteren statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Kliniken in den beiden Entbindungsgruppen erfasst.

➤ **Statistische Prüfung von Hypothesen in Bezug auf Neugeborenengewicht, -größe und -kopfumfang:**

Alle Annahmen waren als Gleichheit zwischen dem Mittelwert für Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen gewichtet. Die Prüfung erfolgte mittels t-Tests bei zwei unabhängigen Stichproben.

Durch diese Prüfung sollte gezeigt werden, dass die Durchschnittslänge, das Durchschnittsgewicht und der durchschnittliche Kopfumfang der Neugeborenen in beiden Gesamtheiten der Entbindungen – vaginalen und Entbindungen per Sektio - gleich waren. Aus diesem Grund wurde die Nullhypothese der Gleichheit durch eine nicht gerichtete Hypothese geprüft, d.h. es wurde vorausgesetzt, dass eine Differenz zwischen den Mittelwerten bestand. Gewähltes Signifikanzniveau:  $\alpha \leq 0,05$

H0:  $\mu_1 = \mu_2$  vs. H1:  $\mu_1 \neq \mu_2$

Testergebnisse (siehe Tab.28)

➤ **Deskriptive Statistik:**

Zu vergleichende Kennwerte	Entbindungsgruppen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Gewicht [g]	Vaginale Entbindung	600	3442,42	435,92	17,80
	Sektio	600	3472,78	484,65	19,79
Länge [cm]	Vaginale Entbindung	600	50,54	2,19	,09
	Sektio	600	50,66	2,36	,10
Kopfumfang [cm]	Vaginale Entbindung	600	34,80	1,82	,07
	Sektio	600	35,07	1,69	,07

**Tab. 28.:** Geburtsgewicht, -länge, Kopfumfang- nach Entbindungsmodus geordnet

➤ **Ergebnisse aus der Prüfung von Hypothesen:**

Variablen	Entbindungsmodus		Standardabweichung		t-test H0: $\mu_1 = \mu_2$			Ergebnis
	Sektio	vaginal	Sektio	vaginal	t- variable Größe	df	p	
Gewicht [g]	3472,78	3442,42	484,65	435,92	1,14	1198	0,25	H0: $\mu_1 = \mu_2$
Länge [cm]	50,66	50,54	2,36	2,19	0,92	1198	0,36	H0: $\mu_1 = \mu_2$
Kopfumfang [cm]	35,07	34,80	1,69	1,82	2,72	1198	0,01	H0: $\mu_1 \neq \mu_2$

**Tab. 29.:** Geburtsgewicht, -länge, Kopfumfang- nach Entbindungsmodus geordnet ( vag. Entbindung vs. Sektio: Kopfumfang: 0,2 cm- $\Delta$ )

Die Ergebnisse der Prüfung gaben einen Grund zur Annahme der Gleichheit zwischen den Mittelwerten für Gewicht und Größe der Neugeborenen in beiden Entbindungsgruppen – vaginaler Entbindung und Entbindung per Sektio.

In Bezug auf den Kopfumfang war die Hypothese der Gleichheit zu verwerfen. Der Kopfumfang der vaginal geborenen Kinder war um durchschnittlich 0,2 cm kleiner.

➤ **Prüfung von Hypothesen in Bezug auf die APGAR-Score**

APGAR Score	1 min		5min		10min		60 min	
	Vaginale Entb. %	Sektio %	Vaginale Entb. %	Sektio %	Vaginale Entb. %	Sektio %	Vaginale Entb. %	Sektio %
0	0,17							
1		0,33						
2	0,17	1,00	0,17					
3	0,17	1,00		0,33	0,17	0,17	0,17	0,17
4		1,00		0,33				
5	0,33	1,67		0,83		0,17		
6	1,17	2,17	0,33	1,33		0,33		0,33
7	1,83	4,67	0,50	3,33	0,50	1,00	0,17	0,17
8	11,33	15,67	3,00	7,17	0,67	4,17	0,33	1,33
9	80,17	66,17	51,00	41,17	37,17	26,50	13,67	14,50
10	4,67	6,33	45,00	45,50	61,50	67,67	85,50	83,50
Summe	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tab. 30.:** Neugeborenen- nach Entbindungsmodus und APGAR Score geordnet (%)

Jeder Kennwert wurde separat geprüft. Die Prüfung war analog zu der schon dargestellten Prüfung, jedoch wurden hier Mediane und keine Mittelwerte geprüft.

Da der APGAR-Score aus nicht quantitativen Komponenten bestand, wurde die Differenz der Mittelwerte in den einzelnen Entbindungsgruppen durch den Mann - Whitney U-Test geprüft. Bei dem Mann-Whitney U-Test wurden statt dem arithmetischen Mittelwert die Mediane als Ziel und Mittel des Vergleichs herangezogen. Dieser Test kennzeichnete sich auch durch folgendes Merkmal: der Vergleich erfolgte nicht aufgrund absoluten APGAR-Punkten, sondern aufgrund ihrer Rangzahlen. Den einzelnen Entbindungsfällen wurden Rangzahlen entsprechend den APGAR-Punkten zugewiesen – dem kleinsten Wert wurde Rangzahl 1, dem nächstgroßen Wert wurde Rangzahl 2 etc. zugewiesen, bis die Beobachtungen erschöpft wurden, in diesem Fall handelte es sich um insgesamt 1200 Beobachtungen.



Statistik	APGAR (1 min)	APGAR (5min)	APGAR (10min)	APGAR (60 min)
Mann-Whitney U	159916,00	171424,0	172138,00	175535,50
Z	-4,299	-1,588	-1,567	-1,109
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,112	,117	,267
Conclusion	H1: Me1≠Me2	H0: Me1=Me2	H0: Me1=Me2	H0: Me1=Me2

**Tab. 31.:** Mann - Whitney U-Test

Die Nullhypothese – vereinfacht dargestellt – als Annahme einer Gleichheit der Mediane: H0: Me1=Me2

Die alternative Hypothese wurde als: H1: Me1≠Me2 ausgedrückt.

Signifikanzniveau:  $\alpha \leq 0,05$

Testergebnisse:

Die Testergebnisse zeigten, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Entbindungsgruppen in Bezug auf die APGAR-Score nur in der ersten Minute bestand. Wie auch aus der Grafik ersichtlich, überwiegen die Score- Punkte 8 und weniger als 8 bei den Sektio-Entbindungen. Hingegen scheint die Punktzahl 9 in der Gruppe der vaginalen Entbindungen überwiegend zu sein. Bei der Punktzahl 10 finden sich in der ersten Minute keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Entbindungsgruppen.

Zusammengefasst scheint die subjektiv beurteilte unmittelbare (APGAR 1 min) postnatale Anpassung nach einem Kaiserschnitt verzögerter zu sein als nach einer vaginalen Entbindung.

Die Prüfung der Hypothesen wurde in Bezug auf den Anteil der Neugeborenen mit Infektion in den beiden Entbindungsgruppen unter Zugrundelegung der Gesamtheit aller 1200 Entbindungen durchgeführt.

➤ **Arterieller postnataler Nabelschnur-pH-Durchschnittswert, verglichen in den beiden Entbindungsgruppen**

Bezüglich des postnatalen Nabelschnur-pH-Wertes zeigten die Sektio-Kinder signifikant höheren Durchschnittswert- 7,33 vs. 7,30 bei den vaginal geborenen Kindern ( $P < 0,001$ ).

Zudem war die Wahrscheinlichkeitsverteilung für einen ‚besseren‘ pH-Wert bei den Sektio-Kindern signifikant dichter ( $P = 0,0003$ ).

Stichprobe 1	
Variable	NapH, arteriell
Entbindungsmodus	Vag. Entbindung=0
Stichprobe 2	
Variable	NapH, arteriell
Entbindungsmodus	Sektio=1

	Vaginale Entbindung	Sektio
N=1200	600	600
NapH-Durchschnittswert	<b>7,3077</b>	<b>7,3321</b>
95% CI	7,2961 to 7,3194	7,3261 to 7,3380
Abweichung	0,02123	0,005449
Standardabweichung	0,1457	0,07382
Standardfehler	0,005948	0,003014

F-test	<b>P &lt; 0,001</b>
t-Test	
Differenz	<b>0,02433</b>
Standardfehler	0,006668
95% CI	0,01125 to 0,03742
t-variable Größe	3,649
df	887,5
P	<b>0,0003</b>

**Tab. 32.:** PostnatalerarteriellerNabelschnur-pH-Durchschnittswert, nach Entbindungsmodus geordnet

➤ **Laktation in den beiden Entbindungsgruppen**

			Laktation		Summe
			NEIN	JA	
Entbindungsmodus	Vaginal	Anzahl	24	576	600
		%	<b>4,0</b>	96,0	100,0
	Sektio	Anzahl	16	584	600
		%	<b>2,7</b>	97,3	100,0
Summe		Anzahl	40	1160	1200
		%	3,3	96,7	100,0

**Tab. 33.:** Struktur der Entbindungen nach Entbindungsmodus und Laktation

4 % der vaginal geborenen vs. 2,7 % der per Sektio geborenen Kinder wurden nicht gestillt. Der Anteil der Frauen, die vaginal entbunden wurden und nicht gestillt haben, liegt bei 4 % vs. 2,7 % für die per Sectio entbundenen Frauen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Difference	1,30%
95% CI	-0,87% to 3,51%
Chi-square	1,190
DF	1
Significance level	P = 0,2753

**Tab. 34.:** Chi-Quadrant-Test

Zusammengefasst kommt die primäre Laktationshemmung in den beiden Entbindungsgruppen gleich häufig vor.

Postpartuale Antibiotikagabe %			Laktation		Summe
			NEIN	JA	
Entbindungsmodus	Vaginal (6 %)	Anzahl	0	600	600
		%	<b>0</b>	100	100,0
	Sektio (30,8)	Anzahl	11	589	600
		%	<b>1,8</b>	98,2	100,0
Summe		Anzahl	11	1189	1200
		%	0,9	99,1	100,0

**Tab. 35.:** Struktur der Entbindungen nach postpartualem Antibiotikagabe, Entbindungsmodus und Laktation

0,9 % der Frauen, die postpartual Antibiotika erhielten, wurden primär abgestellt, d.h. trotz der Antibiotikagabe wurden die Neugeborenen nicht antibiotikaexponiert.

## 2.2 Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

- ✓ Die im Kollektiv per Sektio entbundenen Frauen sind mit einem Jahr älter als die vaginal entbundenen (31 vs. 30 Jahre), was mit der Literatur übereinstimmt (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S.77).
- ✓ Bei 24 % der vaginal entbundenen Frauen wurden Antibiotika verabreicht vs. 100 % der Sektio-Fälle. Das entspricht einer pränatalen Antibiotikaexposition von 18,8 % bei den vaginal geborenen Kindern vs. 71,8 % bei den Sektio-Kindern bzw. einer postnatalen Antibiotikaexposition- vaginale Geburt vs. Sektio- 7,67 % vs. 29 %.
- ✓ Die häufigsten Antibiotikaindikationen bei den vaginalen Entbindungen sind der vorzeitige Blasensprung mit 9 % und die vaginale GBS-Besiedelung mit 8,7 % vs. die Single-shot-Prophylaxe bei den Kaiserschnitten.
- ✓ Am häufigsten verabreichtes Antibiotikum bei den vaginalen Entbindungen war Ampicillin vs. Cefuroxim bei den Kaiserschnitten.
- ✓ Knapp 10 Prozent aller 1200 Schwangeren wiesen einen vorzeitigen Blasensprung auf.
- ✓ 6 % aller Frauen waren GBS positiv ( 8,7 % der vaginalen Entbindungen vs. 3,5 % bei den Kaiserschnitten).
- ✓ Die mittels des APGAR-Score beurteilte Anpassung der Sektio-Kinder schien **in der ersten Minute** verzögerter als bei den vaginal geborenen Kindern zu sein (1 min-**APGAR 8 und weniger als 8** überwiegend in der **Sektio-Gruppe**; 1 min-**APGAR9** überwiegend in der Gruppe der  **vaginalen Entbindungen**).Die zur Sektio führenden Indikationen insbesondere bei den sekundären Kaiserschnitten könnte diesen Unterschied erklären. Wiederum zeigten die per Sektio geborenen Kinder einen signifikant besseren arteriellen Nabelschnur-pH-Wert (7,33 vs. 7,30 bei den vaginal geborenen Kindern ;  $P < 0,001$ ). Daraus ließ sich insgesamt keine Aussage bezüglich der Neugeborenenanpassung in den beiden Entbindungsgruppen treffen.
- ✓ Bezüglich des Geburtsgewichtes sowie der Körperlänge fand sich kein Unterschied in den beiden Entbindungsgruppen. Der Kopfumfang allerdings war bei den vaginal geborenen Kindern 0,2 cm geringer.
- ✓ Bezüglich der Verlegungsindikation Neugeboreneninfektion (37,33 % aller Verlegungsindikationen; 2 % der vaginalen Entbindungen vs. 2,67 % der Kaiserschnitte) fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Entbindungsgruppen.

- ✓ Die Laktationshemmung kam in den beiden Entbindungsgruppen gleich häufig vor (4 % der vaginalen Entbindungen vs. 2,7 % der Kaiserschnitte).
- ✓ Die Wunschkaiserschnitttrate betrug 15 %.

### 3 Diskussion

Die perinatale Antibiotikaexposition beeinträchtigt die Entwicklung eines gesunden Mikrobioms beim Neugeborenen (Schulfer et al., 2015; Pandey et al. 2012; Penders et al., 2006). Somit kann geschlussfolgert werden, dass Sektio-Kinder diesbezüglich deutlich häufiger betroffen sind. Gegebenenfalls erklärt dies das differente Risikoprofil dieser Kinder, obwohl die Datenlage unzureichend ist. Weitere prospektive Studien sind erforderlich zum Nachweis eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen der perinatalen Antibiotikaexposition und den langfristigen gesundheitlichen Folgen für die Kinder.

Antibiotika können die physiologische Darmflora qualitativ und quantitativ auf Dauer mit erheblichen Folgen ändern.

Das Immunsystem wird durch eine gesunde Darmflora unterstützt. Ebenso wichtig erscheint diese für den ausgewogenen Stoffwechsel (Schulfer et al., 2015). Auch die Zahnmineralisation und ihre Störungen (Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation) werden mit Darmbakterien in Verbindung gebracht. Eine Verbindung zwischen der Darm- und Hirnfunktion wird ebenso vermutet. Die Funktion der Mikroglia bei Mäusen wird so von der gesunden Darmflora unterstützt. Mäuse, die Antibiotika bekamen oder unter sterilen Bedingungen aufwuchsen, zeigten eine deutliche Unreife der Mikroglia (Marco Prinz, et al. 2014). Ein zukünftiges Ziel der Forschung könnte eine Prophylaxe neurodegenerativer Erkrankungen durch eine gesündere Darmflora beinhalten.

Des Weiteren ist die fäkale Darmfloratransplantation, die bereits in China im 4. Jahrhundert praktiziert wurde, Beleg dafür, dass eine gesunde Darmflora auch heilen kann (Kelly CP, 2013). Es gibt Hinweise darauf, dass die Stuhltransplantation effektiver in der Therapie der Clostridium difficile-Enterokolitis als eine Vancomycin-Gabe ist (Els van Nood et al., 2013). Tierversuche zeigten, dass auch bei Adipositas die Stuhltransplantation eine positive Wirkung haben kann (Vanessa K. Ridaura et al., 2013). Diese Vermutung wird dadurch bekräftigt, dass eine Antibiotikagabe mit einer nachfolgenden Dysbiose und die daraus resultierender Umstellung des Stoffwechsels mit einer höheren Obesitasrate verbunden ist (Cho et al., 2012): der Leberstoffwechsel war in Tierversuchen beeinträchtigt, und es erfolgte eine Umsetzung von Kohlenhydraten in Fettsäuren, so dass insgesamt mehr Kalorien pro Mahlzeit für den Körper gewonnen wurden.

Die Zusammensetzung der Flora unterscheidet sich bei Kindern mit Allergie von der bei Gesunden. Die Entwicklung dieser Unterschiede liegt im Einzelfall vermutlich lange zurück. Die Vorstellung, dass der Fetus in utero keinen Kontakt mit Bakterien hat, ist nicht korrekt. Nicht nur ascendente durch die vaginale Flora, sondern auch möglicherweise hämatogen durch die Plazenta kommt das Kind mit Bakterien schon pränatal in Kontakt (Aagaard et al., 2014). In

der Plazenta besteht ein kleines kommensales non-pathogenes Mikrobiom, das den Mundbakterien sehr ähnlich ist und einen immunmodulierenden Effekt aufweist, aber auch mittels seiner Abbauprodukte eine Rolle im Stoffwechsel zu haben scheint (Aagaard et al., 2014).

Die prämaternen Neugeborenen unterscheiden sich von den am Termin geborenen Kindern hinsichtlich ihrer Plazenta-Bakterien. Unterschiede hinsichtlich der plazentaren Bakterien wurden auch bei Frauen mit Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft festgestellt (Antony KM al., 2014). Eine Antibiotikatherapie könnte auch in allen Schwangerschaftswochen das plazentare Mikrobiom in seiner Funktion beeinträchtigen.

Es besteht die Hypothese, dass spontan geborene Kinder die unveränderte Vaginalflora ihrer Mutter durch das Schlucken des Scheideninhaltes erhalten (Keski-Nisula et al., 2013). Die vaginale Geburt spielt damit eine entscheidende Rolle für das Immunsystem des Neugeborenen. Das Neugeborene wird gewissermaßen natürlich immunisiert. Bei der vaginalen Geburt werden zunächst die Haut, die Nägel und Haare des Neugeborenen mit physiologischen Mikroorganismen der Darm- und Vaginalflora (*Acinetobacter* sp, Bifidobakterien, Laktobazillen, *Escherichia coli*, Enterokokken/ Makino et al., 2013) und der Haut (*Staphylococcus* spp.) der Mutter besiedelt. Dieses bei der Geburt entstehende Mikrobiom bleibt lange Zeit stabil, wenn keine Antibiotika einwirken.

Nach einem Kaiserschnitt ist das Kind dagegen zuallererst den Hautkeimen des Personals neben denen der Mutter ausgesetzt. Das Bakterienspektrum der dadurch entstandenen Darmflora (*Citrobacter* sp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile*- Pandey et al., 2012) unterscheidet sich deutlich von der Flora eines vaginal geborenen Kindes und ähnelt der Darmflora eines an Diabetes mellitus erkrankten Menschen (Kulas et al., 2013).

Es wurde zudem nachgewiesen, dass nach Antibiotikatherapie des Neugeborenen die Anzahl der physiologischen Bakterien z.B. *Bacteroides fragilis* und Bifidobakterien signifikant reduziert ist (Penders et al., 2006).

Die neonatale mikrobiotische Komposition ist vom Entbindungsmodus und dem Gestationsalter, von der Art der Säuglingsernährung, von der Dauer der neonatalen Hospitalisierung sowie von der perinatalen bzw. postnatalen Antibiotikaexposition abhängig. Das beste Outcome für ein gesundes Mikrobiom haben per vias naturales, daheim und am Termin geborene Kinder, die gestillt werden (höhere Anzahl der Bifidobakterien, weniger *Clostridium difficile* und *E.coli*, Penders et al., 2006). Frühgeburtlichkeit und Hospitalisierung sind assoziiert mit hoher Prävalenz und Konzentration von *Clostridium difficile* (Penders et al., 2006).



Ein Review (VandeVusse et al., 2013) von 37 Studien über die Rolle der präpartalen maternalen Probiotikagabe konnte ein gutes maternales und neonatales Outcome zeigen. Nach Probiotikagabe waren hierbei die Prävalenz der mütterlichen bakteriellen Vaginose, der Präeklampsie sowie des Gestationsdiabetes signifikant reduziert. In der vaginalen und intestinalen maternalen Flora fanden sich insbesondere vermehrt Laktobazillen (Makino et al., 2013). Der neonatale Stuhl war zugleich reicher an Bakterien der physiologischen intestinalen Flora.

Die intrapartuale Antibiotikagabe und das protrahierte Management beim Blasensprung sind assoziiert mit reduzierter Transmissionsrate von Laktobazillus in der Vaginalflora zum Neugeborenen unter der Geburt. Je früher die Laktobazillus-Kolonisation erfolgt, desto geringer scheint die Prävalenz der Allergien im späteren Leben (Keski-Nisula et al., 2013).

Die Hygiene-Hypothese der Entstehung von Immunerkrankungen besagt, dass der Anstieg von immunologischen Erkrankungen seit der Industrialisierung durch einen Mangel an Kontakt mit Bakterien erklärt werden könnte (Olszak et al. 2012). Die Hygiene-Hypothese betont die Bedeutung der Kolonisierung des Neugeborenen aus einem gesunden Milieu heraus, welches bereits bei der Geburt entsteht und später durch die Laktation unterstützt wird. Des Weiteren spielt die häufige Exposition des Kindes mit infektiösen Antigenen eine entscheidende Rolle für die weitere Reifung des Immunsystems, mit anderen Worten wie das Immunsystem im weiteren Leben epigenetisch gesteuert wird.

Der Begriff Epigenetik umschreibt Chromosomen-Modifikationen, die sich nicht im Genotyp, sondern nur im Phänotyp beobachten lassen. Viele Genomabschnitte sind durch epigenetische Kodierung stumm geschaltet, wobei dies reversibel ist, das heißt die Kodierung ist entwicklungs- und umweltabhängig. Die Epigenetik steuert unser Genom bereits bei der Embryogenese. Fehlsteuerungen führen zum Beispiel zur Entstehung immunologischer Erkrankungen (Quelle: Epigenetik, Portal epigenetischer Forschung in D, A und CH, unter: <http://epigenetics.uni-saarland.de/de/home/>, abgerufen am 15.12.2015).

Ein epigenetisches Beispiel ist das reduzierte Risiko für Diabetes Typ I bei Kindern mit Geschwistern, mit gemeinsamem Bad sowie mit häufigem Umzug in der Familie (Cardwell et al., 2008). Angeblich sind genau diese Kinder in ihren ersten Lebensjahren gegenüber infektiösen Erregern häufiger exponiert, was die Hygiene-Hypothese der Diabetes-Entstehung als Autoimmunkrankheit unterstützt.

Ein wesentlicher peripartualler Faktor, welcher die epigenetische Steuerung beeinflussen könnte, ist die Antibiotikagabe. Die bakterielle Kolonisierung wird erheblich durch die Antibiotika beeinträchtigt.

Zusammengefasst deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass die Rolle der physiologischen Bakterien für das Immunsystem und für den Stoffwechsel sich noch komplexer als in unseren bisherigen Vorstellungen darstellt. Dementsprechend wird perspektivisch die Förderung der physiologischen Flora zu einer entscheidenden Prophylaxe gegen neonatale und maternale Erkrankungen an Bedeutung gewinnen. In Zukunft ist zu erwarten, dass ein wichtiges Präventionsziel zur Vorbeugung gegen Immunerkrankungen, Allergien und sonstigen Erkrankungen bei den Kindern die gesunde maternale Flora, im Sinne ihrer Unterstützung und der Vermeidung von Antibiotikagabe, sein könnte. Die Probiotikagabe an Mutter und Kind, beginnend in der Schwangerschaft, scheint eine wesentliche Option zu sein (Bjorksen, 2005 und Collado et al., 2015).

In dieser Studie zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine perinatale Antibiotikaexposition beim Kaiserschnitt ( $p < 0,00001$  pränatal und  $p < 0,00013$  postnatal).

Das beim Kaiserschnitt am häufigsten verabreichte Antibiotikum war Cefuroxim vs. Ampicillin bei den vaginalen Entbindungen.

Die Wunschkaiserschnitte im Patientenkollektiv als Risikofaktor zur perinatalen Antibiotikaexposition betragen 15 % aller Entbindungen per Sektio, deutlich höher als in der Literatur (Bertelsmann Stiftung- Faktencheck Kaiserschnitt 2012, S. 86). Die hohe perinatale Antibiotikaexposition mit ihren noch nicht befriedigend untersuchten Gesundheitsfolgen für das Kind kann als vernünftiges Argument gegen den Kaiserschnitt im Rahmen der Geburtsaufklärung insbesondere bei Wunschkaiserschnitten gelten.

Diskutabel ist ebenso, ob bei elektiven bzw. primären Kaiserschnitten ohne weitere Risiken für SSI wie Diabetes, Adipositas, Wundheilungsstörung in der Anamnese, ausgeprägte Anämie, bzw. verstärkte Blutung intraoperativ, Folgesektio etc., auf eine Antibiotikaphylaxe verzichtet werden könnte. Aktuell lautet die Empfehlung, dass sowohl die elektiven als auch die non-elektiven Kaiserschnitte eine Single-shot-Antibiotikaphylaxe zur Prävention einer postoperativen Endometritis bzw. einer SSI kriegen sollten (Holmeyr et al., 2010). In diesem Review wurden die Patientinnen bezüglich Risiken für SSI allerdings nicht selektiert. Weitere Studien sind erforderlich, damit die Patientinnen ohne Risiken für SSI separat untersucht werden und demzufolge die Indikation für Antibiotikaphylaxe eventuell selektiver gestellt werden kann.

## 4 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte die peripartuale Antibiotikagabe bzw. -indikation bei der vaginalen Entbindung und beim Kaiserschnitt und verglich die daraus resultierende perinatale Antibiotikaexposition in den beiden Entbindungsgruppen. Ausgeschlossen wurde eine Schwangerschaftsdauer weniger als abgeschlossene 38. Schwangerschaftswoche.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei 24 % der vaginal entbundenen Frauen eine Antibiose mit der häufigsten Indikationen vorzeitiger Blasensprung und vaginale GBS-Besiedelung verabreicht wurde.

Hingegen wurden bei 100 % der Sektio-Fälle Antibiotika gegeben mit häufigster Indikation perioperative Single-shot-Prophylaxe.

Die daraus resultierende pränatale Antibiotikaexposition beim Kaiserschnitt lag bei 71,8 % vs. 18,8 % für die vaginale Entbindung.

Die postnatale Antibiotikaexposition unter Berücksichtigung der Fälle von Laktationshemmung sowie von eventueller Antibiotikatherapie in der Kinderklinik bzw. postpartuater maternaler Antibiotikatherapie betrug beim Kaiserschnitt 29 % vs. 7,67 % für die vaginal geborenen Kinder.

Das am häufigste verabreichte Antibiotikum beim Kaiserschnitt war Cefuroxim vs. Ampicillin bei den vaginalen Entbindungen.

Insgesamt zeigte sich eine signifikant erhöhte peripartuale Antibiotikaexposition der Kinder beim Kaiserschnitt, welche die Bildung der physiologischen neonatalen Flora und somit potentiell die Immunität beeinträchtigt.

Es ist zu wünschen, dass die Daten der Arbeit bei der Entscheidung Pro und Kontra Kaiserschnitt berücksichtigt werden, um auch unter diesem Aspekt der Antibiotikaexposition den optimalen Geburtsmodus zu definieren.

## 5 Literaturverzeichnis

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*, 6(237), 237ra265. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599

Antony KM , Ma J , Mitchell KB , Racusin DA , Versalovic J , Aagaard K. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. 2015 May;212(5):653.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.041. Epub 2014 Dec 31

AWMF Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF-Register Nr. 029/022 Klasse: S1+IDA (Stand 2012): Perioperative Antibiotikaprophylaxe (S. 2, 4)

Bailit, J.L., Love, T.E., Merser, B. (2004). Rising caesarean section rates: are patients sicker ? *Am J Obstet Gynecol*, 191, 800-803

Bjorksten, B. (2005). Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4(5), 599-604.

Cardwell, C. R., Carson, D. J., Yarnell, J., Shields, M. D., & Patterson, C. C. (2008). Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes*, 9(3 Pt 1), 191-196. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00366.x

Cardwell, C. R., Stene, L. C., Joner, G., Cinek, O., Svensson, J., Goldacre, M. J., . . . Patterson, C. C. (2008). Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, 51(5), 726-735. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z

Cho, G. J., Kim, L. Y., Min, K. J., Sung, Y. N., Hong, S. C., Oh, M. J., . . . Kim, H. J. (2015). Prior cesarean section is associated with increased preeclampsia risk in a subsequent pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15, 24. doi: 10.1186/s12884-015-0447

Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methe, B. A., Zavadil, J., Li, K., . . . Blaser, M. J. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 488(7413), 621-626. doi: 10.1038/nature11400

Collado, M. C., Rautava, S., Isolauri, E., & Salminen, S. (2015). Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease?, 77(1-2), 182-188. doi: 10.1038/pr.2014.173

Costantine, M. M., Rahman, M., Ghulmiyah, L., Byers, B. D., Longo, M., Wen, T., . . . Saade, G. R. (2008). Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 199(3), 301.e301-306. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.077

David Wootton: *Bad Medicine. Doctors doing harm since Hippocrates.* Oxford, 2007

Die Zulässigkeit der Sectio auf Wunsch. Eine medizinische, ethische und rechtliche Betrachtung, Nora Markus, Dissertation, Rechtswissenschaftliche Fakultät Universität Halle-Wittenberg 2005, Frankfurt am Main 2006, Verlag Peter Lang, ISBN 3-631-55068-5

Els van Nood, Marcel G. W. Dijkgraaf, Josbert J. Keller: Duodenal Infusion of Feces for Recurrent *Clostridium difficile*, In: *New England Journal of Medicine* 2013, Band 368, Ausgabe 22 vom 30. Mai 2013, Seite 2145

Faktencheck Kaiserschnitt. Kaiserschnittgeburten – Entwicklung und regionale Verteilung. Bertelsmann Stiftung, 2012.

Gronlund, M. M., Lehtonen, O. P., Eerola, E., & Kero, P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28(1), 19-25.

Gurul-Urganci, I., Bou-Antoun, S., Lim, C. P., Cromwell, D. A., Mahmood, T. A., Templeton, A., & van der Meulen, J. H. (2013). Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 28(7), 1943-1952. doi: 10.1093/humrep/det130

Gyte, G. M., Dou, L., & Vazquez, J. C. (2014). Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd008726. doi: 10.1002/14651858.CD008726.pub2

Hans Georg Gundel: Aurelius I. 28. In: *Der Kleine Pauly (KIP)*. Band 1, Stuttgart 1964, Sp. 765f.

Hofmeyr, G. J., & Smaill, F. M. (2010). WITHDRAWN. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd000933. doi: 10.1002/14651858.CD000933.pub2

IGES, Destatis, Bundesamt für Kartographie und Geodäsie

Kalaranjini, S., Veena, P., & Rani, R. (2013). Comparison of administration of single dose ceftriaxone for elective caesarean section before skin incision and after cord clamping in preventing post-operative infectious morbidity. *Arch Gynecol Obstet*, 288(6), 1263-1268. doi: 10.1007/s00404-013-2906-9

Kaplanoglu, M., Bulbul, M., Kaplanoglu, D., & Bakacak, S. M. (2015). Effect of multiple repeat cesarean sections on maternal morbidity: data from southeast Turkey. *Med Sci Monit*, 21, 1447-1453. doi: 10.12659/msm.893333

Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. In: *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):474-5. doi:10.1056/NEJMe1214816. Epub 2013 Jan 16

Keski-Nisula, L., Kyynarainen, H. R., Karkkainen, U., Karhukorpi, J., Heinonen, S., & Pekkanen, J. (2013). Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of *Lactobacillus* to neonates during birth. *Acta Paediatr*, 102(5), 480-485. doi: 10.1111/apa.12186

Kulas, T., Bursac, D., Zegarac, Z., Planinic-Rados, G., & Hrgovic, Z. (2013). New Views on Cesarean Section, its Possible Complications and Long-Term Consequences for Children's Health. *Med Arch*, 67(6), 460-463. doi: 10.5455/medarh.2013.67.460-463

Kvenshagen, B., Halvorsen, R., & Jacobsen, M. (2009). Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? *Acta Paediatr*, 98(2), 324-327. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01074.x

Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldberg N, Romero R (2011): Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. *Int J Obstet Gynecol* 118: 193-201

Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: a nationwide study from 1966 to 2003. *BMJ* 2005; 330: 1186-7

Liu, S., Heaman, M., Joseph, K. S., Liston, R. M., Huang, L., Sauve, R., & Kramer, M. S. (2005). Risk of maternal postpartum readmission associated with mode of delivery. *Obstet Gynecol*, 105(4), 836-842. doi: 10.1097/01.AOG.0000154153.31193.2c

Lurie, S. (2015). Caesarean section in Ancient Greek mythology. *Acta Med Hist Adriat*, 13(1), 209-216.

Mackeen, A. D., Packard, R. E., Ota, E., Berghella, V., & Baxter, J. K. (2014). Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd009516. doi: 10.1002/14651858.CD009516.pub2

Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., . . . Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*, 8(11), e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331

Marco Prinz, Josef Priller. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience* 15, 2014, 300–312

McAlister, B. S., Tietze, M., & Northam, S. (2013). Early term birth: the impact of practice patterns on rates and outcomes. *West J Nurs Res*, 35(8), 1026-1042. doi: 10.1177/0193945913484390

McKibben, R. A., Pitts, S. I., Suarez-Cuervo, C., Perl, T. M., & Bass, E. B. (2015). Practices to Reduce Surgical Site Infections Among Women Undergoing Cesarean Section: A Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36(8), 915-921. doi: 10.1017/ice.2015.116

Mylonas I, Friese K: The indications for and risks of elective cesarean section. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 489-95

Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, Chung J, Sohn J, Barber CM, Goldfarb DS, Raju K, Abubucker S, Zhou Y, Ruiz VE, Li H, Mitreva M, Alekseyenko AV, Weinstock GM, Sodergren E, Blaser MJ, Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment, *Nat Commun*. 2015 Jun 30;6:7486. doi: 10.1038/ncomms8486

OECD (2010), “Säuglingssterblichkeit”, in *Die OECD in Zahlen und Fakten 2010: Wirtschaft, Umwelt, Gesellschaft*, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264087552-86-de>

Offermann, H., Gebauer, C., Pulzer, F., Blaser, A., Thome, U., & Knupfer, M. (2015). Cesarean section increases the risk of respiratory adaptive disorders in healthy late preterm and two groups of mature newborns. *Z Geburtshilfe Neonatol*. doi: 10.1055/s-0035-1545323

Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, Blumberg RS, Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. *Science*. 2012 Apr 27;336(6080):489-93. doi: 10.1126/science.1219328. Epub 2012 Mar 22

Orientierung zwischen Nutzen und Nutzerinnen – Klinikärztliche Entscheidungsfindungen und Entscheidungskontextualitäten bei einem Kaiserschnitt auf Wunsch, Corinna Schach,



Dissertation am Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften der Universität Bremen  
2013

Pandey, P. K., Verma, P., Kumar, H., Bavdekar, A., Patole, M. S., & Shouche, Y. S. (2012). Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci*, 37(6), 989-998.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., . . . Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521. doi: 10.1542/peds.2005-2824

Rautava, S., Collado, M. C., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012). Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*, 102(3), 178-184. doi: 10.1159/000339182

Robert Bud: Penicillin – Triumph and Tragedy., Oxford University Press, 2007

Sevelsted, A., Stokholm, J., Bonnelykke, K., & Bisgaard, H. (2015). Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*, 135(1), e92-98. doi: 10.1542/peds.2014-0596

Sheiner E. ,Levy A,Menes TS,Silverberg D,Katz M,Mazor M.. Maternal obesity as an independent factor for caesarean delivery.Paediatr Perinat Epidemiol.2004 May;18(3):196-201

Schulfer A , Blaser MJ, Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome, PLoS Pathog.2015 Jul 2;11(7):e1004903. doi: 10.1371

Thavagnanam, S., Fleming, J., Bromley, A., Shields, M. D., & Cardwell, C. R. (2008). A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 38(4), 629-633. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x

Vanessa K. Ridaura et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science*, 6. September 2013: Vol. 341 no. 6150

VandeVusse, L., Hanson, L., & Safdar, N. (2013). Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review. *J Perinat Neonatal Nurs*, 27(4), 288-301; quiz E281-282. doi: 10.1097/JPN.0b013e3182a1e15d

Vogel, J. P., Betran, A. P., Vindevoghel, N., Souza, J. P., Torloni, M. R., Zhang, J., . . . Temmerman, M. (2015). Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*, 3(5), e260-270. doi: 10.1016/s2214-109x(15)70094-x

Volker Lehmann: *Der Kayserliche Schnitt. Die Geschichte einer Operation.* Schattauer GmbH, Stuttgart, 2006, 264 S.

Young, B. C., Hacker, M. R., Dodge, L. E., & Golen, T. H. (2012). Timing of antibiotic administration and infectious morbidity following cesarean delivery: incorporating policy change into workflow. *Arch Gynecol Obstet*, 285(5), 1219-1224. doi: 10.1007/s00404-011-2133-1

## **6 Anhang**

### **6.1 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr.med.habil. Prof. Dr. h.c. Udo B. Hoyme für seine Hilfsbereitschaft. Herr Professor Hoyme hat dieses Projekt für mich möglich gemacht und mir mit Rat zur Seite gestanden.

Ein ganz großes Dankeschön an Herrn Prof. Dr. med. Schlußner, PD Dr. med. Gert Naumann, Dr. med. Ute Mahnert und an das gesamte Team der Frauenkliniken HELIOS- Erfurt, `St.JohannNepomuk`- Erfurt sowie `Sankt Georg`- Eisenach.

Ebenso sehr möchte ich meinem Lebenspartner Dr.med. Vlasislav V. Vlasakov sowie seinen Eltern danken, ohne deren unablässliche Motivation und Unterstützung diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre.

Nicht an letzter Stelle danke ich meiner Mutter für die Motivation, indem sie initial mit diesem Projekt nicht einverstanden gewesen war und desweiteren sie die Person gewesen ist, die mir dann doch schlußendlich die größte Unterstützung geleistet hat.

### **6.2 Lebenslauf**

Persönliche Daten:

Name: Daniela Evgenieva Stoychovska

Geburtsdatum: 29.05.1987

Geburtsort: General Toshevo, Bulgarien

Nationalität: bulgarisch

Familienstand: ledig

Anschrift: Carl-August-Allee 16, 99423 Weimar, Deutschland

e-mail: daniela.stoychovska@gmail.com

#### **Schule**

**1994-2001-** Hristo Smirnenski Grundschule General Toshevo/Bulgarien

**2001-2006-** GeoMilev Fremdsprachengymnasium Dobrich/Bulgarien

**01/2006-** Deutsches Sprachdiplom zweite Stufe

**07/2006-** Abitur

**Studium:**

**Seit 2006-** Medizinstudium an der Prof. Dr. ParaskevStoyanov Universität Varna

**08/2010-** FMSA Forschungsaustausch in der Silesia Universität, Katowice, Poland

**10/2011-09/2012-** Praktisches Jahr in Köln und Varna

**09/2012-** Abschluss des Medizinstudiums, Varna

**Berufserfahrung:**

**2007-2009-** Tätigkeit als PR-Manager in der Swiss Dentaprime Zahnklinik Varna

**04/2013- 02/2016-** Assistenzärztin in Weiterbildung in der Geburtshilfe und Gynäkologie, Sankt Georg Klinikum Eisenach

**Ab 03/2016-** Assistenzärztin in Weiterbildung in der Geburtshilfe und Gynäkologie, Sophien und Hufeland Klinikum Weimar

### **6.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, und ich die Dissertation selbst angefertigt habe, und die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner und Univ.- Prof. Dr. med. habil. Prof. Dr. h.c. Udo B. Hoyme haben mich bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt.

Hiermit erkläre ich, dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten hat, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegenen Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.