

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe -
Großhadern
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hepp

**Schwangerschaftsverlängerung durch Antibiotikagabe bei drohender
Frühgeburtlichkeit –
Eine retrospektive Erhebung 1986 - 1995**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Charlotte Deppe
aus
Minden

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. U. Hasbargen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Haas
PD Dr. W. Janni

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2003

Für meine Eltern und Rainer Winkel

Liste der Abkürzungen und Symbole

AB	Antibiotika
AIS	Amnioninfektionssyndrom
BPE	Bayrische Perinatalerhebung
BS	Blasensprung
BS-SSW	Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
GBS	B-Streptokokken
e.m.	außerhalb der Frauenklinik Großhadern (extra mures)
i.m.	in der Frauenklinik Großhadern (intra mures)
ICH	intracranielle Hirnblutung
IUFT	intrauteriner Fruchttod
LZ	Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
PAF	Platelet Activating Factor
Pat.	Patientin
RDS	Respiratory Distress Syndrom
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TOKO	Tokolyse
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Änderungen des Therapiekonzeptes in der Frauenklinik Großhadern	3
1.2	Pathophysiologie der Frühgeburtsbestrebungen durch vorzeitigen Blasensprung und vorzeitige Wehen	3
1.3	Antibiotika in der Schwangerschaft	4
1.4	Erregerspektrum bei vorzeitigem Blasensprung und bei vorzeitigen Wehen	5
1.5	Tokolytika	5
2	Fragestellung	7
2.1	Ziel der vorliegenden Arbeit	7
3	Kollektivgrundlage und methodisches Vorgehen	8
3.1	Kollektiv vorzeitige Wehen in der Frühgeburtsperiode	9
3.2	Kollektiv vorzeitiger Blasensprung in der Frühgeburtsperiode	10
3.2.1	Vorzeitiger Blasensprung 32+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen	11
3.2.2	Definitives Untersuchungskollektiv mit Blasensprung vor 34+0 Schwangerschaftswochen und Frühgeburtsbestrebungen vor 32+0 Schwangerschaftswochen	12
3.3	Plausibilitätskontrolle der Kollektiverhebung	13
3.4	Mütterliche und kindliche Basisparameter	13
3.5	Untersuchte Einzelparameter	14
3.6	Datenbankerstellung und statistische Auswertung	15
3.7	Plausibilitätskontrolle der mütterlichen und kindlichen Parameter	15
3.8	Definition der Frühgeburtlichkeit	16
3.9	Die Frauenklinik Großhadern	17
4	Ergebnisse	18
4.1	Mütterliche Basisdaten	18
4.1.1	Gravidität, Parität, Mehrlingsschwangerschaften	19
4.1.2	Gestationsalter bei Geburt	19
4.1.3	Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	21
4.1.4	Entbindungsmodus	24
4.1.5	Mütterliches Alter, Größe und Gewicht	26
4.1.6	Zigarettenkonsum	26
4.1.7	Diagnosen bei Aufnahme	27
4.1.8	Geburtsindikationen	28

4.2	Kindliche Basisdaten	31
4.2.1	Mehrlinge und Gestationsalter bei Geburt	31
4.2.2	Kindliches Geschlecht, Gewicht und Größe	31
4.2.2.1	Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index der Mutter	32
4.2.2.2	Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum der Mutter	33
4.2.3	Lage und Geburtsmodus der Kinder	34
4.3	Therapie bei vorzeitigem Blasensprung	37
4.3.1	Antibiotikatherapie	37
4.3.1.1	Indikationen zur Antibiotikatherapie	40
4.3.1.2	Antibiotikatherapie je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	43
4.3.1.3	Verabreichte Antibiotika-Typen	45
4.3.2	Tokolyse und Begleitmedikation bei vorzeitigen Wehen	48
4.3.2.1	Tokolyseart, -dauer und -intensität	48
4.3.2.2	Spasmolytika-, Magnesium- und Benzodiazepintherapie	51
4.3.3	Antibiotika und Tokolyse in der Kombinationstherapie	52
4.3.3.1	Therapiedauer	53
4.3.3.2	Therapiekombinationen je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	55
4.4	Therapieergebnisse	56
4.4.1	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Kombinations- oder Monotherapie mit Antibiotika und Tokolyse	56
4.4.1.1	Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie	58
4.4.1.2	Latenzzeiten je nach Zeitintervall der Antibiotikatherapie	59
4.4.1.3	Latenzzeiten je nach Indikation für eine Antibiotikatherapie	63
4.4.2	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	66
4.4.2.1	Latenzzeiten nach Blasensprung vor 24+0 Schwangerschaftswochen	67
4.4.2.2	Latenzzeiten nach Blasensprung 24+0 bis 27+6 Schwangerschaftswochen	69
4.4.2.3	Latenzzeiten nach Blasensprung 28+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen	71
4.4.2.4	Latenzzeiten nach Blasensprung 32+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen	74
4.4.2.5	Latenzzeiten nach Blasensprung vor 28+0 und vor 32+0 Schwangerschaftswochen	74
4.4.3	Schwangerschaftsverlängerung bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften	79
4.4.3.1	Latenzzeiten bei Zwillingschwangerschaften	79
4.4.3.2	Vergleich der Latenzzeiten bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften abhängig vom Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	81
4.4.3.3	Vergleich der Latenzzeiten bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften abhängig von der Therapie	83

4.4.4	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Blasensprung-Dauer vor Aufnahme in Großhadern	93
4.4.4.1	Latenzzeiten gruppiert nach Intervall-Länge zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern	97
4.4.4.2	Latenzzeiten gruppiert nach Gestationsalter bei Blasensprung und Intervall zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern	98
4.4.4.3	Latenzzeiten gruppiert nach Therapie und Intervall zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern	106
4.4.4.4	Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie bei Blasensprung vor 32+0 SSW und vor 28+0 SSW bei Aufnahme in Großhadern von maximal 1 Tag nach Blasensprung	109
4.4.5	Mütterliche Entzündungsparameter	112
4.4.5.1	C-reaktives Protein	112
4.4.5.1.1	CRP-Werte und Therapie	114
4.4.5.1.2	Verschiedene CRP-Verlaufskurven	120
4.4.5.1.3	CRP-Verläufe und Antibiotikatherapie	124
4.4.5.1.4	CRP-Verläufe je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und Antibiotikatherapie	128
4.4.5.1.5	Outcome von Schwangeren mit CRP-Werten über 5 mg/dl	137
4.4.5.1.6	CRP-Werte und Intervall bis zur stationären Aufnahme in Großhadern	138
4.4.5.2	Leukozytenzahl	145
4.4.5.3	Mütterliche Körpertemperatur	145
4.4.6	Bakteriologische Untersuchungen	146
4.4.6.1	Vaginale Bakteriologie, CRP-Werte, Antibiotikatherapie und Schwangerschaftsverlängerung	149
4.4.6.2	Bakteriologie von Fruchtwasser, Eihäuten, Plazenta	155
4.4.6.3	Urinbakteriologie	159
4.4.7	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Plazentahistologie	160
4.4.7.1	Plazentahistologie bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften, Gestationsalter und Latenzzeiten	161
4.4.7.2	Plazentahistologie, CRP-Verläufe und Latenzzeiten	165
4.4.7.3	Plazentahistologie und Vaginalbakteriologie und Latenzzeiten	167
4.4.7.4	Plazentahistologie, Therapieart und Latenzzeiten	169
4.4.7.4.1	Plazentahistologie, CRP-Verläufe, Therapie und Latenzzeiten	171
4.4.7.5	Plazentahistologie und Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung	178
4.4.8	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von anamnestischen Risikofaktoren	180

4.5	RDS-Prophylaxe	183
4.5.1	RDS-Prophylaxe nicht oder nicht komplett durchgeführt	183
4.6	Kindliches Outcome	189
4.6.1	Apgar und Nabelschnur-pH bei Einlingen und Zwillingen	189
4.6.1.1	Totgeborene Kinder	190
4.6.1.2	Fehlende Nabelschnur-pH-Werte	190
4.6.1.3	Apgar-Score und pH-Werte je nach Antibiotikatherapie, CRP-Werten und Gestationsalter bei Geburt	192
4.6.1.4	Apgar-Score und pH-Werte je nach Antibiotikatherapie, Plazentahistologie und Gestationsalter bei Geburt	197
5	Diskussion	200
5.1	Tragzeitverlängerung	200
5.2	Untersuchungskollektiv	202
5.3	Fortschritte in der Neonatologie	204
5.4	Therapie mit Antibiotika und Tokolytika	205
5.5	Mütterliche Infektionsparameter und Amnioninfektionssyndrom	207
5.6	Plazentahistologie und Amnioninfektionssyndrom	209
5.7	Mikrobiologische Untersuchungen	212
5.8	RDS-Prophylaxe	214
5.9	Apgar-Score und Nabelschnur-pH-Werte	214
5.10	Mütterliche Risikofaktoren	215
5.11	Zusammenfassung und Ausblick	216
6	Zusammenfassung	218
7	Anhang	222
7.1	Eingabe-Codierungen in die AT- Datenbank für das Kollektiv Frühgeburtsbestrebungen	222
7.1.1	Schlüssel 1: Liste der Antibiotika	228
7.1.2	Schlüssel 2: Indikationen für eine Antibiotikagabe	229
7.1.3	Schlüssel 3: Bakteriologisch nachgewiesene Keime im Zervikal-/Vaginalabstrich oder Urin oder Fruchtwasser	230
7.1.4	Schlüssel 4: Diagnose/Indikation zur Aufnahme oder Geburt	233
7.1.5	Schlüssel 5: Zervixscore	235
7.1.6	Sortierung der Einzelparameter nach Eingabedatum	236

7.2	Erfasste Parameter in der geburtshilflichen Gesamtdatenbank der Frauenklinik Großhadern (Dbasedatei)	237
7.3	Transformierte Variable in Acces und SPSS	238
7.3.1	CRP-Codes	240
7.4	Fehlendes Aktenmaterial	241
7.4.1	Mütter	241
7.4.2	Kinder	243
7.5	Spätaborte	245
7.6	Ergänzungen zum Ergebnisteil Basisauswertung	246
7.6.1	Mütterlicher Bodymass-Index und Latenzzeiten	246
7.6.2	Zigarettenkonsum der Mütter	247
7.7	Ergänzungen zum Ergebnisteil Therapie	249
7.7.1	Antibiotikatherapie vor Aufnahme in Großhadern	249
7.8	Ergänzungen zum Ergebnisteil Therapieergebnisse	251
7.8.1	Latenzzeiten je nach Gestationsalter bei Blasensprung und Therapie	251
7.8.2	Latenzzeiten nach Blasensprung 24+0 bis 25+6 SSW und 26+0 bis 27+6 SSW	252
7.8.3	Latenzzeiten nach Blasensprung 28+0 bis 29+6 SSW und 30+0 bis 31+6 SSW	253
7.8.4	Latenzzeiten nach Blasensprung 32+0 bis 33+6 SSW	253
7.8.5	Schwangerschaftsverlängerung bei Ein- und Zwillingen	255
7.8.6	CRP-Werte und Intervall bis zur stationären Aufnahme in Großhadern	257
7.8.7	Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von anamnestischen Risikofaktoren	261
7.9	Formblatt zur Datenerhebung	262
8	Literaturverzeichnis	259

1 Einleitung

Die perinatale Mortalität liegt in Deutschland seit Jahren bei 0,5-0,6%, circa 70% der perinatal sterbenden Kinder sind Frühgeburten (Künzel/Wulf 1997). Die heute dank der Fortschritte der Neonatologie überlebenden Frühgeborenen haben besonders bei niedrigem Gestationsalter ein bedeutendes perinatales Morbiditätsrisiko und zum Teil auch eine erhebliche Spätmorbidität. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g haben gegenüber Reifgeborenen ein bis zu zehnfach erhöhtes Risiko, an zum Teil schweren neurologischen Störungen wie Seh- und Hörstörungen, Entwicklungsstörungen, Krampfanfällen, Cerebralparese und an chronischen Lungenerkrankungen zu leiden (Tomminska 2003, Hack 2002 und 1995, Monset-Couchard 2002). In Deutschland werden jährlich circa 8.000 Frühgeborene vor der abgeschlossenen 32. SSW geboren und circa 47.000 Kinder in der abgeschlossenen 32. bis 36. Schwangerschaftswoche (= SSW). Für 1997 wurde hochgerechnet, dass allein die stationäre Therapie aller Frühgeburten und ihrer Mütter bis zur Entlassung nach Hause oder in eine Pflegeeinrichtung jährlich zusammen circa eine Milliarde Euro kostet (Künzel/Wulf 1997). Weltweit ist eines der Hauptziele der Geburtshilfe, Frühgeburtsrate und das damit verbundene Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko der Neugeborenen zu verringern. Trotz aller bisherigen Therapiekonzepte und aller Verbesserungen in der perinatalologischen und neonatologischen Versorgung konnte in Deutschland die Frühgeburtsrate nicht reduziert werden; bundesweit zeigt sie bei durchschnittlichen Werten von 6-9% sogar einen steigenden Trend auf (Guggenberger 1997). In Bayern lag sie 2001 bei 7,3% vor 37+0 SSW und bei 1,2% vor 32+0 SSW (Bayrische Perinatalerhebung 2001 = BPE).

Die Entstehung von Frühgeburtsrate ist vielfältig. Man geht davon aus, dass bei jeweils circa einem Drittel aller Frühgeburten ein vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen oder eine mütterliche bzw. fetale Pathologie, die eine Geburtseinleitung notwendig machen, vorliegen (Schneider/Berger-Menz 1994). Nach Angaben in der Literatur entstehen etwa 25-50% der Frühgeburten durch aufsteigende Infektionen des Genitaltraktes und nachfolgende mütterliche und fetale Entzündungsreaktionen. Vermittelt unter anderem über Prostaglandine und Zytokine scheinen infektiöse Prozesse zumindest einen großen Anteil der Fälle von frühem vorzeitigem Blasensprung, vorzeitigem Wehen und von einer vorzeitigen Zervixinsuffizienz zu verursachen (Lettieri 1993, Gibbs 1992, Romero 1989, Romero/Mazor 1988). Sie bedingen zudem teilweise die mütterliche Morbidität und Mortalität wie Endometritis, Fieber postpartal, sekundäre Wundheilungsstörungen und selten Septitiden (Neuhaus 1993). Vor allem aber sind sie indirekt oder direkt für die kindliche Morbidität und Mortalität mitverantwortlich - nämlich durch die Frühgeburtsrate und damit verbundene Organunreife und/oder durch eine Infektion des Feten bzw. eine infektassoziierte Morbidität.

Nach Untersuchungen von Ragosch und Weitzel (1995) bestehen in deutschen Kliniken verschiedene Therapiekonzepte, um eine Frühgeburt und ihre Folgen zu vermeiden. Die unterschiedlichen Therapien hängen dabei vor allem von der Schwangerschaftswoche ab, in der die Frühgeburtsbestrebungen auftreten. In den sehr frühen Schwangerschaftswochen vor 30+0 SSW, mehr noch vor 28+0 SSW, korreliert die perinatale Mortalität stärker mit dem Gestationsalter als mit dem Gewicht. Hier ist der Zugewinn an Tragzeit ein wichtiger Faktor für das Fetal Outcome. Wird z.B. in der 25. SSW eine Tragzeitverlängerung um zwei Tage

1. Einleitung

erreicht, bedeutet dies nach Keirse (1995) eine Vergrößerung der Überlebenschance des Frühgeborenen um 10%. In den sehr frühen Schwangerschaftswochen vor 30+0 SSW ist eine Entbindung somit mit einem deutlich höheren neonatalem Mortalitätsrisiko verbunden als in den späteren Schwangerschaftswochen. Hier wird deshalb umso mehr eine Tragzeitverlängerung angestrebt. In den höheren Schwangerschaftswochen hingegen bedeutet eine gleichlange Tragzeitverlängerung durchschnittlich weniger Vorteil. Sowohl in den sehr frühen Schwangerschaftswochen wie auch in den späteren Schwangerschaftswochen bis 33+6 SSW - in einigen Empfehlungen bis 31+6 SSW - wird zumindest eine Tragzeitverlängerung um 48 Stunden empfohlen, um über mütterliche Kortikoidgabe die fetale Lungenreifeung zu induzieren und somit die neonatale Mortalität und Morbidität zu verbessern (Liggins/Howie 1972, NIH Consensus Development Panel 1995, Ragosch 2001). Ab etwa der 33. SSW nimmt mit Rückbildung der blutungsanfälligen subependymal gelegenen germinalen Matrix das Risiko für Hirnblutungen deutlich ab (Jensen 1992, Berger 1997).

Durch den zunehmenden Einsatz von Antibiotika wird versucht, die drohende Frühgeburtlichkeit und ihre Auswirkungen bei genitalen Infektionen von Schwangeren zu vermeiden. Die Ziele einer Antibiotikatherapie sind mehrschichtig: Als echte Frühgeburtsprophylaxe soll die Therapie genitaler Infektionen bei sonst symptomlosen Schwangeren Frühgeburtsbestrebungen vermeiden helfen (Saling 1994, Hopkins 2001, Thinkhamrop 2002, Hoyme 2000). In größerem Maße werden Antibiotika aber inzwischen mit der Intention eingesetzt, bei eingetretenem vorzeitigem Blasensprung in der Frühgeburtsphase das Übergreifen einer möglichen zervikalen Infektion auf die Fruchthöhle und den Fetus zu verhindern. Dadurch sollen die direkten Infektionsrisiken für Mutter und Kind minimiert werden und es soll zudem die frühzeitige Entbindung, die bei Auftreten eines Amnioninfektionssyndrom rasch notwendig ist, hinausgezögert werden, um eine Tragzeitverlängerung und damit einen fetalen Reifezugewinn zu erzielen. Auch bei vorzeitigen Wehen bestehen - wenn eine infektiöse Wehenursache angenommen wird - ähnliche Antibiotikatherapiekonzepte, die ebenso die direkte Gefährdung von Fetus und Mutter wie auch eine frühzeitige Geburt durch ein Amnioninfektionssyndrom vermeiden sollen. Der Antibiotika-Einsatz bei vorzeitigen Wehen allein, d.h. ohne vorzeitigen Blasensprung, wird aber kontrovers diskutiert (King 2002, Kenyon 2001/II, Egarter 1996).

Eine weitere weit verbreitete Therapieform bei drohender Frühgeburtlichkeit ist der Einsatz von tokolytischen Substanzen bei vorzeitigen Wehen, um so den Geburtszeitpunkt hinauszuzögern und damit Zeit für die Organreifeung der Frühgeborenen, zumindest für die Lungenreifeung nach Kortikoidtherapie, zu gewinnen. Antibiotika- und Tokolysegabe werden oft kombiniert.

In dieser Arbeit wird der Schwerpunkt auf die Daten der Frauenklinik Großhadern zur Antibiotikatherapie bei drohender Frühgeburtlichkeit durch vorzeitigem Blasensprung mit oder ohne vorzeitige Wehentätigkeit gelegt.

1.1 Änderungen des Therapiekonzeptes in der Frauenklinik Großhadern

In der Frauenklinik des Klinikums Großhadern wurde in den vergangenen 10-15 Jahren das Behandlungskonzept bei Frühgeburtsbestrebungen deutlich geändert: In den 80er Jahren wurden Antibiotika bei Schwangeren fast ausschließlich bei extragenitalen Infektionen eingesetzt. Bei einem Verdacht auf ein Amnioninfektionsyndrom wurden sie allenfalls peripartal gegeben. Eine präpartale Antibiotikagabe bei Frühgeburtsbestrebungen war nicht etabliert und wurde vor allem von Seiten der Neonatologen abgelehnt, da sie eine erschwerte postnatale Diagnostik und Therapie bei den Frühgeborenen befürchteten. Mit dem Wechsel in der Leitung der Neonatologie Ende 1990 schwanden diese Vorbehalte. Seither wurden Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung und vorzeitigem Wehen zunehmend antibiotisch behandelt bei sonst - in Bezug auf Tokolyse und Lungenreifungsinduktion - weitgehend unveränderten Behandlungskonzepten. Dies geschah und geschieht noch in der Vorstellung, dadurch eine Tragzeitverlängerung und somit einen Zugewinn an kindlicher Reife zu erzielen. So hat sich das Konzept etabliert, bei Frühgeburtsbestrebungen bis 30+0 SSW, entsprechend 210 Schwangerschaftstagen, auch bei negativen Entzündungszeichen bis zur Stabilisierung der Patientinnen mit Antibiotika zu therapieren. Nach der abgeschlossenen 30. SSW werden in der Regel lediglich die Schwangeren mit erhöhten Entzündungsparametern therapiert. Die tokolytischen Substanzen wurden - wie auch die RDS-Prophylaxe - im Untersuchungszeitraum in der Regel bis zur abgeschlossenen 35. SSW, also bis zum 245. Schwangerschaftstag bzw. bis 35+0 SSW verabreicht. Die genauen Antibiotika- und Tokolyseregimes werden in den Kap. 1.3 und 4.1.3 gesondert besprochen. Durch die beschriebene Änderung der antibiotischen Therapie bei sonst weitgehend gleichgebliebenem präpartalem Vorgehen bestehen somit zwei Kollektive, anhand derer ein Effekt einer Antibiotikatherapie auf das Schwangerschafts-Outcome retrospektiv untersucht werden sollte.

1.2 Pathophysiologie der Frühgeburtsbestrebungen durch vorzeitigen Blasensprung und vorzeitige Wehen

Vorzeitige Wehen sind nach histologischen Untersuchungen von Eihäuten und Plazenten meist durch ascendierende Infektionen oder uterine Vaskulopathien mit Plazenta-perfusionsstörungen bedingt (Lettieri 1993, Gibbs 1992).

Als Hauptursache für einen frühen vorzeitigen Blasensprung werden ascendierende urogenitale Infektionen gesehen. Solche Infektion können - teilweise potenziert durch bakterielle Endo- oder Exotoxinfreisetzung - die vermehrte und sich selbst potenzierende Aktivierung der Arachidonsäurekaskade und Produktion von Prostaglandinen, Leukotrienen und proinflammatorischen Zytokinen in der Dezidua und den Eihäuten hervorrufen. Eine unter anderem durch die Zytokine geförderte Stimulation des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) im Synzytiotrophoblasten und eine Einwanderung von aktivierten Makrophagen, Monozyten und polymorphkernigen Granulozyten bewirken wiederum die Synthese von Zytokinen, kontraktionsfördernden Prostaglandinen und Oxytocin. Eine zusätzliche Abbauehemmung des Patelet-Activating-Factors (PAF) stimuliert außerdem die Prostaglandinsynthese und wirkt somit ebenfalls wehenfördernd. Die Aktivierung von granulozytären Elastasen, Metallomatrixproteinasen und Kollagenasen kann das Gleichgewicht zwischen Proteinase und Inhibitoren an der Grenzschicht zwischen Eihäuten und Zervix bzw. Dezi-

dua stören und so zur Ruptur der Fruchtblase führen (Schneider 2000, Lockwood 1994, Roos/Martius 1996). Bei Plazentationsstörungen mit vorzeitiger Plazentareifung konnten partiell ähnliche, wahrscheinlich durch Gewebshypoxie induzierte Aktivierungen der Prostaglandine, Zytokine und Granulozyten gezeigt werden (Arias 1993, Germain 1999, Hermsteiner/Kirschbaum 1995). Andere Risikofaktoren für den vorzeitigen Blasensprung wie fetale Grunderkrankung, Polyhydramnion, uterine Pathologien oder Mehrlingsgravidität sind seltener. Der Anteil an Mehrlingsgraviditäten ist allerdings in den letzten Jahren durch zunehmenden Einsatz von reproduktionsmedizinischen Therapien deutlich gestiegen; in Bayern betrug der Prozentsatz im Jahr 2001 1,6% (BPE 2001).

Oft ist die Ätiologie für einen frühen vorzeitigen Blasensprung nicht eindeutig zuzuordnen und mehrschichtig, wobei gerade subklinische Infektionen häufig schwer zu diagnostizieren sind, da gute prädiktive Marker für die klinische Routine fehlen (Lopez Bernal 1993, Ville 2001, Shubert/Iams 1992).

1.3 Antibiotika in der Schwangerschaft

An ein Antibiotikum, welches in der Schwangerschaft verordnet wird, werden besondere Anforderungen gestellt. Das Medikament kann den Feten über die Plazentaschranke in unterschiedlichem Ausmaß erreichen. Bei der Auswahl des Antibiotikums muss deshalb bedacht werden, ob es generell fetotoxisch ist, ob nur eine mütterliche extragenitale Infektion therapiert oder ob auch der Fet - wie beim drohenden Amnioninfektionssyndrom - mitbehandelt werden soll, ob dafür ausreichende Wirkspiegel intrauterin erreicht werden können oder ob die Dosen beim Feten gar toxisch sind.

Es kommen zur antibiotischen Therapie in der Schwangerschaft in erster Linie Penicilline und Cephalosporine in Frage, die nicht fetotoxisch sind und eine sehr breite therapeutische Dosis haben. Sie decken vor allem das grampositive und als Betalactam-Antibiotika auch das gramnegative Bakterienspektrum ab. Anaerobier wie *Gardnerella vaginalis* und *Bacteroides Species* und intrazellulär wachsende Erreger wie Chlamydien, Ureaplasmen und Mycoplasmen werden teilweise nicht ausreichend erfasst. Gegen Anaerobier ist die Gabe von Metronidazol lokal (seit 1996 auch systemisch) und Clindamycin lokal in der Schwangerschaft möglich. Gegen die intrazellulär wachsenden Keime können Makrolide gegeben werden.

Als Reserveantibiotika stehen bei Problemkeimen die Peneme zur Verfügung, die aber wegen möglicher Herausbildung von multiresistenten Hospitalkeimen mit Zurückhaltung verabreicht werden. Aminoglykoside als ebenfalls typische Reserveantibiotika sind in der Schwangerschaft problematisch, weil keine Spiegelbestimmung beim Feten möglich ist und somit eine erhöhte Gefahr der Oto- und Nephrotoxizität besteht.

Die in Großhadern verwendeten Antibiotika werden im Kap. 4.3.1 genauer dargestellt.

1.4 Erregerspektrum bei vorzeitigem Blasensprung und bei vorzeitigen Wehen

Bei verschiedenen Keimen in der Vagina einer Schwangeren konnte eine Assoziation zu einer erhöhten Rate an Frühgeburtsbestrebungen durch vorzeitige Wehen oder einen vorzeitigen Blasensprung nachgewiesen werden: Bei der bakteriellen Vaginose, die durch eine massive Zunahme von Anaerobiern (vor allem Bacteroides-Stämme) und Gardnerella vaginalis sowie eine Abnahme der physiologischen Laktobazillenflora gekennzeichnet ist, steigt das Risiko für eine Frühgeburt (Krohn 1995). Durch vaginale pH-Wertmessung kann diese relativ häufige Infektion entdeckt werden, ihre Therapie kann das Frühgeburtsrisiko verringern (Aviles 1999, Saling 1998, Leitich 2003). Chlamydia trachomatis scheint ebenfalls das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung zu erhöhen, die Zahlen dazu sind aber nicht so eindeutig (McGregor 1991, Gravett 1986, Bermann 1987). Eine unbehandelte Gonorrhoe erhöht deutlich das Risiko eines vorzeitigen Blasensprungs, sie wird aber in Deutschland nur bei weniger als 1% der Frauen nachgewiesen. Das Risiko für eine Frühgeburtlichkeit durch die intrazellulär wachsenden Mycoplasmen und Ureaplasmen wird kontrovers diskutiert, ein eindeutiger Nachweis einer solchen Assoziation konnte bisher nicht erbracht werden. So konnte in einer 1991 von Eschenbach durchgeführten Studie die Frühgeburtsrate bei Ureaplasmen-Besiedlung durch eine Erythromycintherapie nicht gesenkt werden. Allerdings werden nach Abele-Horn (2000) bei pulmonaler Morbidität der Frühgeborenen diese Erreger vermehrt nachgewiesen. B-Streptokokken (GBS) führen zwar offensichtlich nicht häufiger zur Frühgeburt. Sie sind aber neben mütterlichen Infektionen vor allem für einen großen Teil der kindlichen Early-Onset-Sepsis-Fälle verantwortlich, die eine Mortalität von bis zu 20% haben können. Seltener kommen auch späte Sepsisformen vor. Laut Hillier (1991) sind GBS neben Fusobacterium Species am häufigsten in chorioamniotischen Kulturen zu finden, wenn eine Chorioamnionitis und Frühgeburtlichkeit vorliegen. Wegen des großen fetalen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch GBS wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfohlen, Schwangere mit drohender Frühgeburt und GBS-Nachweis mit Penicillin zu behandeln (Ragosch 2001). Bei einem Amnioninfektionssyndrom oder einer histologischen Chorioamnionitis werden außerdem in Fruchtwasserpunktaten oder intrauterinen Abstrichen gehäuft gramnegative Keime und Enterobacter gefunden. Inwieweit eine vaginale Besiedlung durch sie auch das Risiko für Frühgeburtsbestrebungen erhöht, ist nicht nachgewiesen (Hitti 2001).

1.5 Tokolytika

In Deutschland werden vor allem Betamimetika (seit 1974) und Magnesiumsulfat als Tokolytika eingesetzt. Daneben finden Spasmolytika wie n-Butylscopolaminiumbromid und Propyphenazon relativ breite Anwendung. Benzodiazepine, die in den 80er-Jahren zum Teil noch hochdosiert eingesetzt wurden, werden heute, vor allem wegen der Nebenwirkungen beim Neugeborenen, nur noch selten gegeben. Im angloamerikanischen Raum werden vor allem Ritodrine, Terbutalin, Hexoprenalin und Magnesiumsulfat verabreicht. Seit 1998 befindet sich zudem Atosiban als direkter Oxytocinantagonist auf dem Markt, der aber aus Kostengründen in der Frauenklinik Großhadern nicht eingesetzt wird.

In Großhadern wurde und wird das Beta-2-Mimetikum Fenoterol (Partusisten®, Boehringer) als Standardtokolytikum verwendet. Es wirkt über die β_2 -Rezeptor-vermittelte Relaxation

1. Einleitung

des Myometriums und wird als Dauerinfusion mit der Dosis 1-3 µg/min oder als Bolus-tokolyse mit 3-4 µg/24 min bis 3-4 µg/3 min gegeben. Da eine Rest-Beta-1-Aktivität besteht, treten häufiger unter anderem mütterliche Tachykardien auf, die zum Teil mit einem Beta-blocker behandelt werden müssen. Weitere typische Nebenwirkungen sind Flush-Symptome, Unruhegefühl und seltener ein Lungenödem, pektanginöse Beschwerden oder Herzrhythmusstörungen (Grospietsch/Schneider 2001, Spätling/Schneider 1995).

Magnesiumsulfat ist ein Calciumantagonist. Er wird in Großhadern bei Frühgeburtsbestrebungen oral eingesetzt und zwar in einer Dosierung von 12 bis zu 43,2 mmol/Tag. Erhält eine Schwangere eine Dauertokolyse, wird das Magnesiumsulfat mit einer maximalen Dosis von 151 mmol/Tag in der Fenoterolinfusion verabreicht.

Die Spasmolytika N-Butylscopolaminiumbromid und Propyphenazon werden vor allem zur Coupierung von akuten Wehenbeschwerden bei einem großen Teil der betroffenen Schwangeren verordnet.

2 Fragestellung

Wurde durch den systematischen Einsatz von Antibiotika bei Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen ab 1991 eine Schwangerschaftsverlängerung erzielt?

Sind Untergruppen, die besonders von einer antibiotischen Therapie profitiert haben, herauszuarbeiten - z.B. anhand von mütterlichen Entzündungsparametern, bakteriologischen Abstrichen oder anamnestischen Risikofaktoren?

2.1 Ziel der vorliegenden Arbeit

Es wurden die Patientinnen untersucht, die im Zeitraum vom 1.1.1986 bis zum 31.12.1995 in der Frauenklinik Großhadern in der Frühgeburtsperiode entbunden wurden und die vorher wegen Frühgeburtsbestrebungen durch vorzeitigen Blasensprung mit oder ohne vorzeitige Wehen stationär behandelt worden waren. Aufgrund des im Kap. 1.1 beschriebenen Wechsels der Therapiestrategie ab 1991 in Bezug auf eine Antibiotikagabe bei Frühgeburtsbestrebungen konnten zwei historische Kollektive miteinander verglichen werden: das Kollektiv der „Vor-Antibiotika-Ära“ von 1986-1990 (= 90er-Kollektiv) mit dem „Antibiotika-Ära“-Kollektiv von 1991 bis 1995 (= 95er-Kollektiv), bei dem Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitigem Wehen eingesetzt wurden. Ziel der Arbeit war, herauszuarbeiten, ob durch die Antibiotikatherapie im 95er-Kollektiv eine erhoffte Schwangerschaftsverlängerung erreicht werden konnte. Da bei Frühgeburtsbestrebungen auch Tokolytika zum Ziel der Tragzeitverlängerung gegeben wurden, wurde neben der Antibiotikatherapie auch die Tokolysetherapie in beiden Kollektiven untersucht. Neben Indikationen zum Therapiebeginn, Therapiedauer und -dosis wurden bei allen betroffenen Patientinnen die Parameter herausgearbeitet, die auf mögliches infektiöses Geschehen hinweisen können. Deshalb wurden mütterliche Entzündungsparameter, bakteriologische Befunde und Plazentahistologie erfasst. Ebenso wurden anamnestische Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit untersucht. Da gerade in frühen Schwangerschaftswochen das genaue Gestationsalter für Therapieentscheidungen und das Fetal Outcome wichtig ist, wurden die Angaben zur Schwangerschaftswoche wie auch die Blasensprungeteiten genau überprüft. Als ein Mindestziel der Tragzeitverlängerung wurde überprüft, ob vor der Entbindung eine komplette oder inkomplette RDS-Prophylaxe durchgeführt werden konnte. Die in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse werden mit den Angaben aus der Literatur verglichen und diskutiert.

3 Kollektivgrundlage und methodisches Vorgehen

Durch eine retrospektive Analyse wurden die Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen in Form eines vorzeitigen Blasensprungs oder vorzeitiger Wehen untersucht, die zwischen dem 1.1.1986 und dem 31.12.1995 in der Frauenklinik Großhadern geboren haben. Alle Frauen, die in dieser Klinik entbunden wurden, sind in einer geburtshilflichen Datenbank erfasst. Die in dieser Basisdatenbank der Frauenklinik im Dbase-Format erfassten Parameter zeigt Tab. 7.1.6.1. Zur Ermittlung des zu untersuchenden Kollektivs wurden aus dieser Datenbank von den insgesamt 15.195 Müttern, die in den Jahren 1986 bis 1995 in Großhadern geboren haben, alle die Schwangeren herausgesucht, die nach der vollendeten 23. und vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Abb. 3.1.1 stellt den Anteil der Frühgeburten an allen Geburten im Untersuchungszeitraum dar.

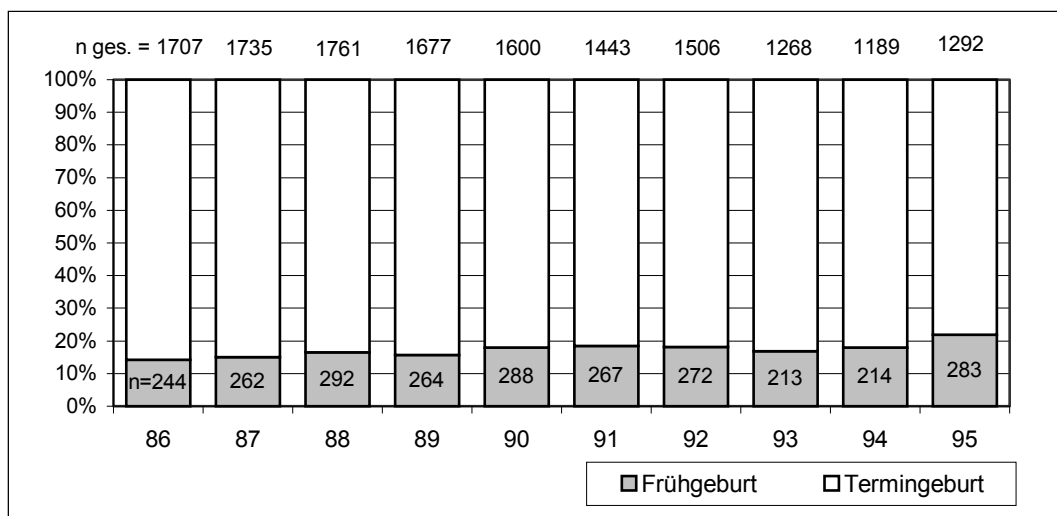


Abb. 3.2.1.1 Prozentualer Anteil der Frühgeburten (n = 2.599) an allen Geburten (n = 15.195) in der Frauenklinik Großhadern in den Jahrgängen 1986 bis 1995

Über die Geburtenbücher konnten die persönlichen mütterlichen Daten soweit komplettiert werden, dass die Akten der betroffenen 2.599 Mütter von Frühgeborenen angefordert werden konnten. Sie wurden einzeln daraufhin durchgesehen, ob Frühgeburtsbestrebungen in Form eines vorzeitigen Blasensprungs oder vorzeitiger Wehen beschrieben wurden. Für die Jahrgänge 1989-95 waren die Akten aus dem Krankenarchiv zugänglich. Die Jahrgänge 1986-88 waren bereits mikroverfilmt. Die Einsicht des letztgenannten Aktenmaterials war somit nur unter deutlich erschwerten Bedingungen an speziellen Lesegeräten möglich und aufgrund von zum Teil nicht ausreichender Lesbarkeit der Daten weniger komplett als in den späteren Jahrgängen. Insgesamt waren 168 (6,5%) Akten bzw. Mikrofilme nicht verfügbar oder ausreichend auswertbar.

2 Mütter haben im Untersuchungszeitraum zweimal ein Frühgeborenes in Großhadern geboren, es wurde bei ihnen jeweils die einzelne Geburt als ein Fall gezählt.

Von den 2.599 Müttern mit Frühgeburt waren n = 1.760 laut geburtshilflicher Datenbank in der Frühgeburtlichkeitsperiode wegen eines vorzeitigen Blasensprungs oder wegen tokysepflüchtiger Wehen behandelt worden. Die verfügbaren Akten dieser 1.760 Schwangeren

wurden ausgewertet und in eine Datenbank aufgenommen. War kein oder nur inkomplettes Aktenmaterial verfügbar (in 145 der 1.760 Fälle), aber nach dem Datenmaterial aus der Bayrischen Perinatalerhebung (BPE) ein Blasensprung vor 37+0 SSW vermerkt, wurde ein entsprechender Code vergeben. Von den beschriebenen 1.760 Frauen haben nach Akteneinträgen $n = 1.523$ vor 37+0 SSW geboren, d.h. 37 Schwangere, die laut geburtshilflicher Datenbank eine Frühgeburt hatten, haben nach Aktenlage reife Kinder geboren. Sie wurden nicht berücksichtigt. Da in der Frauenklinik Großhadern in der Regel ab 35+0 SSW bei Frühgeburtsbestrebungen keine schwangerschaftsverlängernden Therapien durchgeführt werden, wurden die 535 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitigem Wehen zwischen 35+0 und 36+6 SSW nicht in die weitere Auswertung mit aufgenommen. Von den somit verbleibenden 988 Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen vor 35+0 SSW lag bei $n = 101$ kein oder kein ausreichendes Aktenmaterial vor. Eine Durchsicht der Unterlagen aller Patientinnen mit einem Blasensprung von weniger als ein Tag bis zur Geburt ergab, dass meist erst ab einer Blasensprungdauer von mindestens 0,1 Tagen überhaupt eine schwangerschaftsverlängernde Therapieintention aufgrund des Blasensprungs bestanden hatte. In vier Einzelfällen bestand bei kürzeren Intervallen zwischen Blasensprung und Geburt eigentlich eine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung, die aber in einem Therapieversagen mündete (ein Fall mit 0,04 Tagen Latenzzeit in der 34. SSW bei Geminischwangerschaft, drei Fälle mit 0,09 Tagen Latenzzeit in der 31., 31. und 32. SSW mit Einlingsschwangerschaft). Alle 44 Fälle von vorzeitigem Blasensprung mit weniger als 0,05 Tagen Latenzzeit bis zur Geburt und ohne ausreichendes Aktenmaterial wurden deshalb im Weiteren nicht weiter berücksichtigt, da keine genaueren Informationen vorlagen, aber auch bei ihnen im Analogieschluss davon ausgegangen werden musste, dass eher keine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bei vorzeitigem Blasensprung bestand, sondern andere Indikationen zur Geburt führten. Es verblieben somit 944 Fälle von Frühgeburtsbestrebungen vor 35+0 SSW, die sich auf die Unterkollektive vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung verteilt haben.

3.1 Kollektiv vorzeitige Wehen in der Frühgeburtsperiode

Zur Definition des Patientenkollektivs mit vorzeitigem Wehen ist zu berücksichtigen, dass eine mäßig ausgeprägte vorzeitige Wehentätigkeit auch in ungefährdeten Schwangerschaften auftreten kann und das Ausmaß von Wehentätigkeit nur schwer quantifizierbar ist. Deshalb wurden Mütter mit vorzeitigem Wehen nur dann berücksichtigt, wenn die Wehen so ausgeprägt waren, dass die Indikation zur Tokolyse mit Fenoterol als Dauer- oder als Bolusinfusionen gestellt worden war. Diese Angabe wurde ebenfalls aus den mütterlichen Akten bei Frühgeburt herausgefiltert und anhand der Bögen der Bayrischen Perinatalerhebung über den Parameter Tokolyse gegengeprüft.

Die weitere Analyse des Kollektivs mit vorzeitigem Wehen zeigte aber folgende Probleme: Viele Frauen erhielten Fenoterol nicht primär, um vorzeitige Wehen zu therapieren. Sie hatten vielmehr zusätzlich oder ausschließlich eine andere Tokolyse-Indikation wie z.B. ein pathologisches CTG oder eine Blutung bei Plazenta praevia oder erhielten die Tokolyse zur Wehenhemmung nach Entscheidung zur sekundären Schnittentbindung bis zu deren Durchführung (siehe Code 110, Tab. 7.1.1). Eine Abgrenzung und klare Definition der reinen the-

rapiebedürftigen vorzeitigen Wehentätigkeit erwies sich in der Auswertung vor allem dann als schwierig, wenn zusätzlich eine plazentare Insuffizienz vorlag, die ja auch neben infektiösen Auslösern eine der Hauptursachen der vorzeitigen Wehen ist.

Es muss außerdem davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Frauen, die in der Frühgeburtsperiode wegen vorzeitiger Wehen behandelt wurden, reife Kinder geboren haben und dies zudem in einigen Fällen außerhalb der Frauenklinik Großhadern. Um abschätzen zu können, wie viele Patientinnen in diese Gruppe fallen, wurden exemplarisch für den Jahrgang 1995 alle Patientinnen aus dem Stationsbuch aufgelistet, die im Schwangerschaftsverlauf mindestens 10 Tage präpartal hospitalisiert gewesen und bis dahin nicht im Kollektiv enthalten waren. In den Akten dieser Patientinnen wurde nachgesehen, ob sie wegen Frühgeburtsbestrebungen oder anderer Erkrankungen stationär behandelt worden waren. In $n = 59$ unter diesen Kriterien durchgesehenen Akten konnten vier Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und Tokolysegabe und/oder Antibiotikatherapie ausfindig gemacht werden, die erst nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit geboren haben. Eine Patientin war auswärts entbunden worden und somit nicht durch die geburtshilfliche Datenbank oder die BPE-Bögen der Frauenklinik Großhadern erfasst. Keine dieser Patientinnen hatte einen vorzeitigen Blasensprung gehabt. Auch in der Arbeit von Rabanus (1998) zeigt sich, dass bis zu 20% der Patientinnen mit Tokolysetherapie vor 35+0 SSW erst nach 37+0 SSW gebären. Reifgeburten sind nicht im oben beschriebenen Basiskollektiv enthalten, da dieses über das Merkmal Schwangerschaftsalter $< 37+0$ SSW bei Geburt aus der geburtshilflichen Datenbank gebildet worden ist. Reifgeburten können somit die Auswertung des Therapieerfolgs bei vorzeitigen Wehen deutlich verfälschen.

Fasst man alle aufgeführten Hinweise zusammen, lässt sich sagen, dass sich das Kollektiv der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen nach Durchsicht des Datenmaterials als zu unscharf definiert dargestellt hat. Eine saubere Auswertung war somit erschwert und außerdem dadurch verfälscht, dass im erhobenen Kollektiv all die Frauen nicht enthalten waren, die nach Tokolysetherapie vor 35+0 SSW reife Kinder geboren haben. Alle 944 oben beschriebenen Fälle mit Frühgeburtsbestrebungen vor 35+0 SSW wurden deshalb nochmals einzeln durchgesehen. In 436 Fällen bestanden nur vorzeitige tokolysepflichtige Wehen ohne vorzeitigen Blasensprung: Diese Mütter wurden wegen der schwierigen Definition vorzeitige Wehen nicht in die endgültige Auswertung aufgenommen.

3.2 Kollektiv vorzeitiger Blasensprung in der Frühgeburtsperiode

Es wurden alle Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung in die Untersuchung eingeschlossen, die nach Aktenunterlagen wegen eines vorzeitigen Blasensprungs vor der abgeschlossenen 35. Schwangerschaftswoche aufgenommen worden waren oder im stationären Verlauf einen Blasensprung erlitten hatten, der nicht unmittelbar als Indikation zur Geburt galt, sondern bei dem die Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bestand. Als Gegenprobe wurden die Akten aller Patientinnen, die laut Perinatalbögen der bayrischen Perinatalerhebung einen Blasensprung vor 35+0 Schwangerschaftswochen gehabt hatten, nochmals durchgesehen. Die Blasensprungsdaten aus der BPE standen für die Frauen, die in Großhadern geboren haben, durch die Arbeit von Guggenberger (1997) in der Großhaderner Datenbank zur Verfügung und wurde bei der Durchsicht der Akten jeweils einzeln geprüft. Bei

3. Material und Methoden

den 36 Frauen dieses Kollektivs ohne ausreichendes verfügbares Datenmaterial hatten n = 20 eine Latenzzeit Blasensprung bis Geburt von mehr als 48 Stunden, n = 7 eine Latenzzeit von 24-48 Stunden und n = 9 von 3-23,9 Stunden. Die mittlere Blasensprungdauer bei den Fehlakten lag bei 5,6 Tagen, der Median bei 2,0 Tagen. Bei der Hälfte der Hälfte fand der Blasensprung vor der 32. SSW statt. Die Fehlakten verteilen sich folgendermaßen auf die Jahrgänge und Schwangerschaftswochen:

Jahrgang	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	gesamt
n	3	6	2	5	6	2	7	1	1	3	36
Latenzzeit BS bis Geburt (Tage)/ abgeschlossene SSW		0,4/23 33/25 3/30 2/31 0,4/31	7/32 1/28 5/33 2/34 1/34	7/26 4/26 2/28 1/32 5/33	33/25 0,1/26 17/32 1/33 6/34 4/34	9/32 2/33	0,1/25 0,2/30 0,3/31 1/32 1/32 3/33 0,2/33	1/34 13/30	13/30	13/31 5/32	

Tab. 3.2.1 Fehlakten von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung

3.2.1 Vorzeitiger Blasensprung 32+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen

Wie oben beschrieben, werden in der Frauenklinik Großhadern in der Regel die Maßnahmen, die eine Geburt hinauszögern sollen, nur bis 35+0 SSW durchgeführt. Es wurden deshalb die Mütter genauer exploriert, die vor der 36. Schwangerschaftswoche (= vor 245 Schwangerschaftstagen) wegen eines Blasensprungs stationär behandelt und vor 37+0 SSW entbunden wurden.

117 Frauen hatten einen vorzeitigen Blasensprung in der 35. SSW. Bei n = 54 war der Blasensprung Grund für die Kreißsalaufnahme und Indikation zur zügigen Entbindung, meist im Verbund mit vorzeitigem Wehen oder auffälligem CTG. 17 Frauen waren aus anderen Gründen im Kreißsaal aufgenommen worden; bei ihnen führte ein zusätzlicher Blasensprung in der 35. SSW zur Geburt. In fünf Fällen lag kein ausreichendes Aktenmaterial vor. Es blieben also nur 41 von 117 Patientinnen, bei denen nach Blasensprung in der 35. SSW überhaupt seitens der Geburtshelfer eine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bestand. Da aber eine der Hauptzielgrößen dieser Untersuchung die Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung war, wurde die Patientengruppe mit Blasensprung in der 35. SSW aus der genaueren Auswertung herausgenommen.

In der 34. SSW hatten 85 Frauen einen vorzeitigen Blasensprung. In sieben Fällen war er Indikation zur Kreißsalaufnahme und zur Entbindung. In 10 Fällen stellte er nach vorherigem ein- bis sechswöchigem Aufenthalt wegen tokolysepflichtiger Wehen die Indikation zur Entbindung dar, in den meisten Fällen im Verbund mit zunehmender Wehentätigkeit und/oder pathologischem CTG. Bei vier Patienten lag kein ausreichendes Aktenmaterial vor,

so dass insgesamt 64 Frauen wegen vorzeitigem Blasensprung vor 34+0 SSW behandelt wurden und in die Auswertung eingingen.

In der 33. SSW hatten 64 Frauen einen vorzeitigem Blasensprung. In drei Fällen war er Indikation zur Kreißsaalaufnahme und zur Entbindung und in vier Fällen stellte er nach vorherigem ein- bis sechswöchigem Aufenthalt wegen tokolysepflichtiger Wehen die Geburtsindikation dar - wiederum in den meisten Fällen im Verbund mit zunehmender Wehentätigkeit und/oder pathologischem CTG. Bei 10 Patienten lag kein ausreichendes Aktenmaterial vor. Es konnten somit 47 Fälle mit vorzeitigem Blasensprung vor 33+0 SSW, bei denen die Schwangerschaft verlängert werden sollte, ausgewertet werden.

3.2.2 Definitives Untersuchungskollektiv mit Blasensprung vor 34+0 Schwangerschaftswochen und Frühgeburtsbestrebungen vor 32+0 Schwangerschaftswochen

Unter Berücksichtigung der in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Überlegungen wurden insgesamt 391 Mütter mit 473 Kindern in die Auswertung des Kollektivs Frühgeburtsbestrebungen vor 34+0 SSW aufgenommen. Abb. 3.2.2.1 zeigt den prozentualen Anteil der untersuchten Schwangeren im Verhältnis zu allen Müttern mit Geburt vor 37+0 SSW.

Da der höchste Prozentsatz an perinataler Morbidität und Mortalität bis zur abgeschlossenen 32. SSW besteht (siehe auch Pathophysiologie unter Kap. 1.2), lag das Hauptaugenmerk bei der Auswertung der vorliegenden Daten auf diesem Kollektiv. Dieses Kernkollektiv umfasst 279 Schwangere mit 313 Einlingen und Zwillingen mit Blasensprung vor 32+0 SSW. Mit Blasensprung vor 30+0 SSW sind 193 Schwangere und vor 28+0 SSW 141 Schwangere untersucht worden.

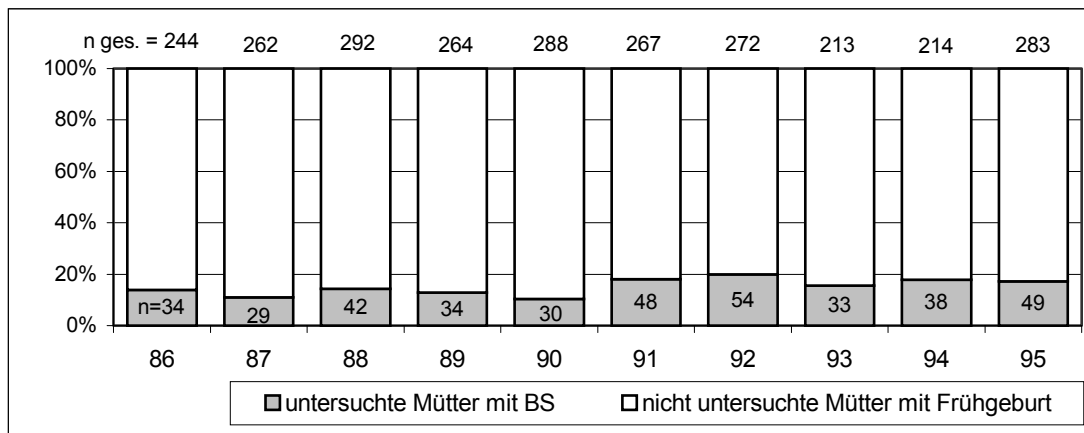


Abb. 3.2.2.1 In die vorliegende Untersuchung aufgenommene Mütter mit Blasensprung vor 34+0 SSW (n = 391) im Verhältnis zu allen Müttern mit Frühgeburten in Großhadern im Untersuchungszeitraum (n = 2599)

3.3 Plausibilitätskontrolle der Kollektiverhebung

Die Einzelkriterien, die die jeweiligen Kollektive definieren, wurden, wie oben beschrieben und im Anhang (Tab. 7.1.1, 7.1.2.1 und 7.9.1) genauer aufgeführt, akribisch überprüft. Dazu gehören neben dem Schwangerschaftsalter vor allem auch der Zeitpunkt des Blasensprungs, Aufnahme-, Verlaufs- und Geburtsindikationen sowie Indikationen für eine Antibiotika- oder Tokolysetherapie.

Wie oben erwähnt wurde in der Frauenklinik Großhadern bei Frühgeburtsbestrebungen im untersuchten Zeitraum möglichst versucht, die Schwangerschaft bis 35+0 SSW zu erhalten. Danach wurden in aller Regel, d.h. sofern nicht in Einzelfällen besondere Konstellationen wie z.B. die Notwendigkeit einer raschen kinderchirurgischen Versorgung des Kindes, eine primär geplante Schnittentbindung bei Plazenta praevia oder Beckenendlage oder eine Grunderkrankung der Mutter vorlagen, die schwangerschaftsverlängernden Maßnahmen eingestellt und wurde der spontane Geburtsbeginn abgewartet. Trat dieser nicht ein, wurde bei einem vorzeitigen Blasensprung in den meisten Fällen nach spätestens 7-10 Tagen die Geburt eingeleitet, so dass diese Kinder fast immer bis zur abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche geboren waren. Sie betroffenen Mütter waren somit automatisch aufgrund des oben genannten Einschlusskriteriums 23+0 bis 36+6 SSW für die Kollektivsuche erfasst worden.

3.4 Mütterliche und kindliche Basisparameter

Aus der geburtshilflichen Datenbank der Frauenklinik wurden die Basisparameter zu Geburtsjahr, Geburtsmodus, Geburtenbuchnummer und Schwangerschaftswoche sowie der mütterliche Vor- und Nachname übernommen. Parallel zu der hier vorliegenden Untersuchung wurde diese Datenbank in den Untersuchungen von Guggenberger (1997) für Frühgeburten um zusätzliche Parameter erweitert. Auf einen Teil der von Guggenberger erfassten mütterlichen und kindlichen Basisparameter konnte ich im Verlauf meiner Auswertungen mit zurückgreifen und sie zusammen mit den Daten aus der geburtshilflichen Basisdatenbank direkt in ein pro Patientin angelegtes Formblatt (siehe Kap. 7.9) übernehmen. Die fehlenden Basisparameter wurden aus den Akten, Mikrofilmen und Geburtenbüchern komplettiert.

mütterliche Basisdaten	kindliche Basisdaten
Name der Mutter	Datum Geburt
Vorname der Mutter	Uhrzeit Geburt
Geburtsjahr des Kindes	Datum Blasensprung
Geburtenbuch-Nummer	Intervall Blasensprung bis Geburt
errechneter Geburtstermin	Schwangerschaftswoche bei Geburt
Aufnahmetag der Mutter	Geburtsmodus
Entlassungstag der Mutter	

Tab. 3.4.1 Erfasste Basisparameter

3.5 Untersuchte Einzelparameter

Für die Erhebung der Einzeldaten wurde im Team ein Formblatt entworfen. Damit wurden die bei Frühgeburtsbestrebungen relevanten Therapiedaten für diese Untersuchung und für eine parallel durchgeführte Studie zur Tokolysetherapie gemeinsam erhoben. Aus den Akten und den anderen oben genannten Quellen wurden für jede Patientin einzeln die in Tab. 7.1.1 aufgeführten 46 Einzelparameter herausgesucht und auf das jeweils pro Patientin angelegte Formblatt übertragen und in die dBase-Datenbank eingetragen. Alle Daten zu den verabreichten Therapien und zu den klinischen Entzündungsparameter wurden für jeden einzelnen stationären Behandlungstag in der jeweils entsprechenden Art und Dosis notiert (Aufbau des Formblatts siehe Kap. 7.9). Es wurden Aufnahme- und Geburtsindikationen aufgenommen und die Parameter herausgearbeitet, die ein mögliches entzündliches Geschehen identifizieren können, nämlich: mütterliche Infektionsparameter (Leukozytenzahl und C-reaktives Protein im peripheren Blut, mütterliche Temperatur), mikrobiologische Untersuchungsergebnisse (Kulturen von vaginalen Abstrichen, Urin und bei Amniocentese oder Sectio caesarea gewonnenem Fruchtwasser), Antibiotikagaben per os, intravenös oder lokal vaginal und deren Indikation und die Plazentahistologie. Zudem wurden der Muttermundsbefund bei Aufnahme und die mütterlichen Begleiterkrankungen und -medikationen erfasst. Da außer den Antibiotika auch Tokolytika mit dem Ziel der Schwangerschaftsverlängerung gegeben wurden, wurden alle wehenhemmenden Medikamente nach Art und Dosis aufgelistet, um die Effekte zwischen Antibiotika- und Tokolysegabe trennen zu können. Als Mindestziel der schwangerschaftsverlängernden Therapie wird die Lungenreifeinduktion 48 Stunden nach Gabe der RDS-Prophylaxe gesehen, es wurden deshalb die Angaben zur RDS-Prophylaxe aufgenommen, bei Unterschreiten der 48 Stunden-Grenze mit genauer Uhrzeit. Um Patientinnen, deren Anamnese mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko belastet war, kennzeichnen zu können, wurden anamnestische Angaben zu vorherigen Frühgeburten, Spätaborten, Konisationen und Cerclagen bzw. Muttermundverschluss-Operationen erfasst. Außerdem wurde nachgesehen, ob Patientinnen mehrfach in der betroffenen Schwangerschaft in Großhadern oder einer anderen Klinik stationär aufgenommen worden waren; dabei wurden nur die Aufenthalte wegen Frühgeburtsbestrebungen ab der 20. SSW herausgesucht und die ab der 24. SSW in die Auswertung aufgenommen.

Problematisch war vor allem das Herausarbeiten von Einzelparametern wie Indikationen zur Antibiotikagabe und Indikationen zur Änderung von Antibiotika- oder Tokolysetherapie und seltener zur Geburt. Sie waren bisweilen in den handschriftlichen Verläufen nicht ausreichend leserlich, mussten mühsam an unüblicher Stelle (wie z.B. auf Laborbefundsausdrucken oder im Pflegebericht) herausgesucht werden oder waren offensichtlich gar nicht vermerkt. Ähnlich schwierig war die taggenaue Dokumentation von Antibiotikadosen und, in noch deutlicherem Umfang, von Tokolyседosen, die im Tagesverlauf wechselten und dann einzeln berechnet werden mussten. Sowohl bakteriologische wie auch laborchemische und histologische Befunde waren, auch wenn die Durchführung der Untersuchungen in der Akte vermerkt war, zum Teil nicht aufzufinden. Dies gilt vor allem für die mikroverfilmten Jahrgänge. Bei diesen standen insgesamt weniger der oben aufgeführten Befunde zur Verfügung, auch deshalb, da Untersuchungen wie z.B. die CRP-Bestimmung deutlich seltener durchgeführt worden waren als in den späteren Jahrgängen.

3.6 Datenbankerstellung und statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden kodiert und vom Formblatt in eine neu erstellte dBase-Datenbank (Fa. Ashton-Tate, Version 4.0) eingetragen. Für Plausibilitätskontrolle und Auswertung wurden diese in Excel- und Access-Dateien (jeweils Fa. Microsoft, Version 7.0) und SPSS-Dateien (Version 10.0 und 11.0) transformiert.

Die Datenbank umfasste nach Dateneingabe 124.000 Datensätze, in die engere Auswertung kamen 26.000 Datensätze.

Für die erhobenen Daten wurden die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Mediane ermittelt. Zur statistischen Auswertung des Zahlenmaterials wurde der Whitney-Man-U-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows (Firma Microsoft, Version 10 bzw. 11)

3.7 Plausibilitätskontrolle der mütterlichen und kindlichen Parameter

Die aus der Datenbank übernommenen mütterlichen und kindlichen Basisdaten wurden einzeln mit den Angaben aus den Akten verglichen. Bei Inkongruenz der Daten wurden zusätzlich Geburtenbücher und Stationsbücher und andere Datenbanken wie die Kreißsaalstatistik und Gesamtaufnahmestatistik der Frauenklinik Großhadern geprüft. Besonderes Augenmerk wurde auf das Gestationsalter und den errechneten Geburtstermin sowie auf den Zeitpunkt des Blasensprungs und der Geburt gelegt. Bei inkongruenten Daten wurden nach sorgfältigster Recherche die nach allen Quellen als am plausibelsten eingeschätzten Angaben als gültig festgelegt und in der Datenbank gegebenenfalls korrigiert. In 78 Fällen wurden die aus der bayrischen Perinatal-Erhebung gewonnenen Daten zum Blasensprungzeitpunkt um mehrere Stunden, in davon 15 Fällen um mehrere Tage bis zu einem Monat korrigiert. Wenn ein Blasensprung als nicht eindeutig in der Akte oder im Mikrofilm beschrieben worden war, was vor allem beim Verdacht auf einen sogenannten hohen Blasensprung vorkam, wurde die Patientin nicht in die Auswertung aufgenommen.

Alle Daten zum Gestationsalter wurden aus dem errechneten und tatsächlichen Geburtstermin nach der Naegleschen Regel nachgerechnet und bei Diskrepanzen von mehr als einem Tag nach Hinzuziehen der oben genannten Datenquellen, in der Regel nach Angaben aus dem Geburtenbuch korrigiert. Für die Festlegung des auszuwertenden Schwangerschaftsalters wurden in diesen Fällen auch sonografische Befunde und kinderärztliche Angaben zum Reifezustand des Kindes (nach Petrusa) oder Geburtsgewicht mitberücksichtigt. Bei insgesamt 26 Müttern wurden errechneter Geburtstermin oder die Schwangerschaftswoche zum Geburtszeitpunkt oder der Geburtszeitpunkt korrigiert, die Korrektur betrug in keinem Fall mehr als eine Woche. Insgesamt zwei Frauen fielen durch die Korrektur des Gestationsalters aus dem Kernkollektiv Frühgeburtsbestrebungen vor 35+0 SSW heraus, drei wurden neu aufgenommen, fünf fielen aus dem Kollektiv 35+0 bis 36+6 SSW heraus, vier wurden neu aufgenommen.

In den Fällen, in denen die mütterlichen und kindlichen Basisdaten aus der von Guggenberger erweiterten Datenbank übernommen werden konnten, waren diese in der Kopfzeile des

Formblatts eingelesen und konnten so bei der Ausarbeitung der therapielevanten Daten nochmals kontrolliert werden.

Alle in die Datenbank eingegebenen Daten wurden einzeln daraufhin geprüft, ob sie innerhalb eines plausiblen Wertekorridors lagen und bei Herausfallen entsprechend einzeln kontrolliert und verändert.

Für alle Werte wurde überprüft, ob sie am richtigen Datum in die Datenbank eingegeben sein konnten: vor Schwangerschaftsbeginn konnten nur Einträge zu einer Konisation korrekt sein, vor stationärer Aufnahme zusätzlich Angaben zu Cerclage und zu auswärts durchgeführter RDS-Prophylaxe oder Antibiotika- und Tokolysetherapie. Alle übrigen Eingabedaten mussten zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung liegen. Ausnahmen waren Angaben über ambulant oder auswärts erhobene mikrobiologische Befunde zwischen zwei stationären Aufenthalten in Großhadern. Nach dem Geburtsdatum des Kindes durften nur Angaben zur mütterlichen Temperatur bis zwei Tage nach Geburt vorkommen.

Durch diese zum Teil sehr aufwendigen Plausibilitätskontrollen und durch zahlreiche Einzelkontrollen konnte die Qualität des Datenmaterials verbessert werden. Durch die retrospektive Anlage der Untersuchung musste es aber trotz sorgfältigen Vorgehens fehlerhaft und inkomplett bleiben, da aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht alle Daten ausreichend zu erheben oder auszuwerten waren.

3.8 Definition der Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit wird definiert als Geburt eines Kindes vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche, also bis 258 Tage post menstruationem oder bis 36+6 SSW. Alle ab der 37+0. SSW, also ab dem 259. Tag p.m. geborenen Kinder zählen als Reifgeborene.

Die Abgrenzung der Frühgeburt zum Abort ist nicht juristisch fixiert und nicht eindeutig. Bedingt durch die rasanten Fortschritte der Neonatologie überleben heute viele kleine Frühgeborene, die vor 2-3 Jahrzehnten noch als Spätabort eingestuft wurden. Dies schlägt sich auch in der 1994 geänderten Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes nieder: standesamtlich ist jedes Kind zu registrieren, welches mindestens 500g wiegt oder außerhalb des Mutterleibes Lebenszeichen wie Herzaktion, pulsierende Nabelschnur oder natürliche Lungenatmung gezeigt hat. Sind keine Lebenszeichen vorhanden und wiegt das Kind unter 500g, wird es als Fehlgeburt bezeichnet und nicht im Geburtenregister erfasst (Künzel 1995). Bis 1994 galt als Gewichtsgrenze zur Definition einer Geburt 1.000g. Das Personenstandsgesetz in Deutschland orientiert sich zur Klassifikation Abort versus Frühgeburt somit nicht am Reifealter eines Kindes, welches nach Keirse (1995) aber für die Überlebenschancen maßgeblich ist. Bundesweite Erhebungen beziehen ihre Auswertungen nur auf Gewichtsgruppen, welche eindeutiger als das Gestationsalter zu bestimmen sind, und auch viele Studien weltweit unterscheiden nur nach dem Geburtsgewicht und nicht nach dem Gestationsalter. Das macht die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen schwierig. So zeigt Ventura (1996) in der amerikanischen Jahresstatistik von 1994 deutliche Unterschiede zwischen der Prävalenz von Frühgeburten vor der abgeschlossenen 37. SSW mit 11% und der Prävalenz von Low-birth-weight-Neugeborenen unter 2.500g mit 7,3%.

3. Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Frühgeburten nach dem Gestationsalter bei Geburt ausgewertet. Es wurden alle Kinder berücksichtigt, die nach 22+6 SSW (160 Schwangerschaftstagen p.m.) geboren wurden, d.h. Kinder, die vor 23+0 SSW geboren wurden, sind nicht erfasst. Diese Grenze wurde gezogen, da die jüngsten in Großhadern überlebenden Kinder in der 24. SSW geboren wurden.

3.9 Die Frauenklinik Großhadern

In der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München als Perinatalzentrum der Stufe III bestehen räumlich, personell und logistisch rund um die Uhr die Bedingungen, die für die Behandlung von Risikoschwangerschaften und zur Versorgung von auch extrem unreifen Frühgeborenen notwendig sind. Konsiliarische Mitbetreuung aller anderen notwendigen Fachdisziplinen und diagnostischen Einheiten ist vor Ort möglich. Die neonatologische Intensivstation konnte in unmittelbarer räumlicher Nähe zur Wöchnerinnenstation ausgebaut werden von initial sechs (1985) auf nunmehr zwölf Beatmungsplätze. Dadurch können fast alle in Großhadern geborenen Frühgeborenen direkt aus dem Kreißaal in der eigenen Neonatologie versorgt werden.

4 Ergebnisse

Nach der Beschreibung der erhobenen Basisparameter und der verschiedenen Therapieformen werden die erreichten Schwangerschaftsverlängerungen nach vorzeitigem Blasensprung in Abhängigkeit von den verschiedenen Basisparametern und Therapieformen dargestellt. Die Begriffe Schwangerschaftsverlängerung, Tragzeitverlängerung und Latenzzeit (= LZ) werden dabei synonym verwendet.

4.1 Mütterliche Basisdaten

391 Mütter sind von 1986-1995 wegen eines Blasensprungs vor der abgeschlossenen 34. SSW stationär in der Frauenklinik Großhadern aufgenommen worden. Bei ihnen bestand die Intention, eine Schwangerschaftsverlängerung zu erreichen. In 30 zusätzlichen Fällen ist nach Informationen und Berechnungen aus der geburtshilflichen Datenbank, den Geburtenbüchern und den Stationsbüchern ebenfalls eine stationäre Betreuung bei vorzeitigem Blasensprung erfolgt. In diesen Fällen war aber das Aktenmaterial inkomplett oder nicht vorhanden, so dass diese Mütter und ihre 35 Kinder nicht in die Auswertung eingehen konnten (genaue Beschreibung der Patientinnen mit inkompletten Akten siehe Kap. 7.4). Es musste in diesen Fällen auch unklar bleiben, ob bezüglich des vorzeitigen Blasensprungs eine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bestand oder ob andere Diagnosen und Befunde im Vordergrund standen.

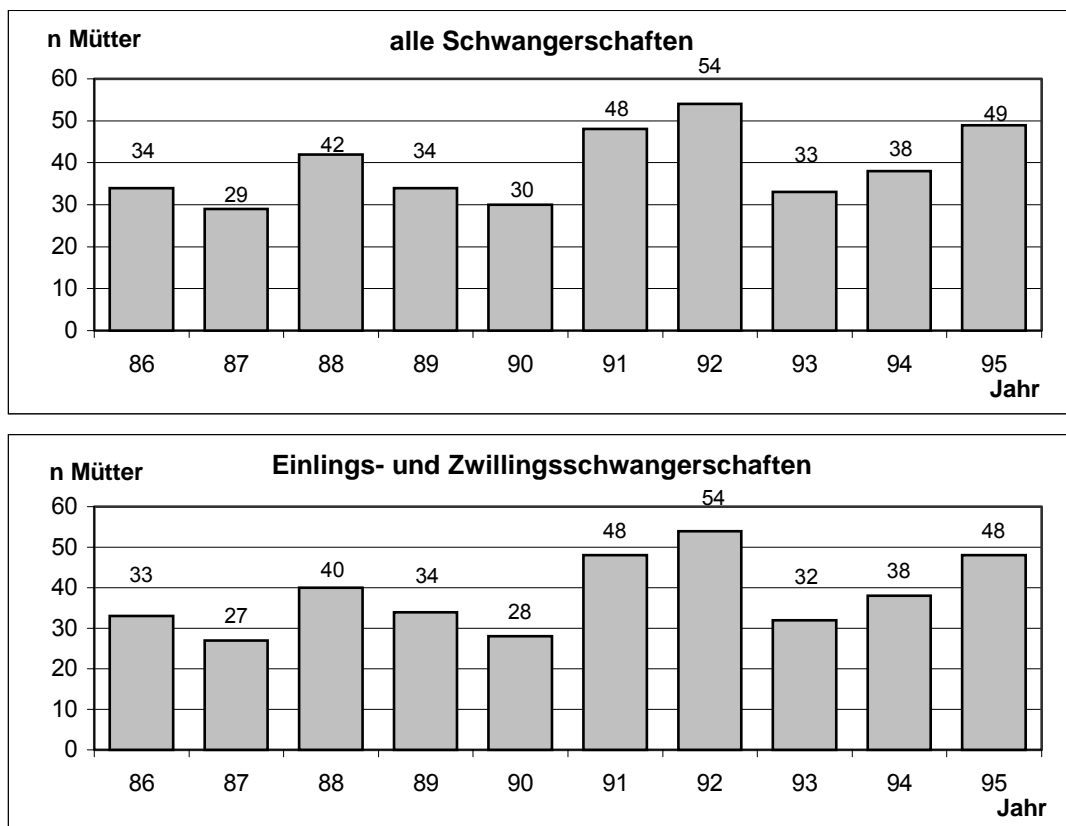


Abb. 4.1.1 Rekrutierung der untersuchten Fälle in den einzelnen Jahrgängen (oben Anzahl aller Mütter, n gesamt = 391; unten nur Einlings- und Zwillingsmütter, n gesamt = 382)

4. Ergebnisse

382 Einlings- und Zwillingsmütter gingen in die genaue Auswertung ein. Von ihnen haben 1986-90 n = 162 und 1991-95 n = 220 geboren. Neun Mütter von höhergradigen Mehrlingen (1986-90 n = 7, 1991-95 n = 2) sind im folgenden Kap. genauer beschrieben, wurden aber bei der Detailauswertung nicht berücksichtigt. Die Verteilung der untersuchten Mütter in den einzelnen Jahrgänge zeigt Abb. 4.1.1.

4.1.1 Gravidität, Parität, Mehrlingsschwangerschaften

239 Schwangere (= 62,6%) waren Erstgebärende, 1986-90 betrug der Prozentsatz 65,4% und 1991-95 60,4%. Die Graviditätszahl lag zwischen eins und neun (im Mittel bei 2,4 Schwangerschaften), die Paritätszahl zwischen eins und sechs (im Mittel bei 1,7 Schwangerschaften). Der Mittelwert der Graviditäten war bei den Kollektiven bis 1986-90 und 1991-95 mit 2,5 und 2,3 ähnlich und bei den Paritäten mit 1,7 gleich.

Im Kollektiv bis 1990 befanden sich je eine Fünflings- und Vierlingsmutter und fünf Drillingsmütter, wohingegen im Kollektiv bis 1995 nur zwei Drillingsmütter enthalten waren (Tab. 4.1.1.1). Im 95-er Kollektiv sind mit n = 42 mehr als doppelt so viele Zwillingschwangere in die Auswertung eingegangen wie im 90-er Kollektiv mit n = 19 (zusammen n = 61). Die Zahl der Einlinge betrug 1986-90 n = 143 und 1991-95 n = 178 (zusammen n = 321). In die genaue Auswertung gingen nur Einlings- und Zwillingschwangerschaften ein.

Zeitraum	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
Einlinge	143	178	321
Zwillinge	19	42	61
Ein- und Zwillinge	162	220	382
Drillinge	5	2	7
Vierlinge	1		1
Fünflinge	1		1
gesamt	169	222	391

Tab. 4.1.1.1 Verteilung der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften 1986-90 und 1991-95 (n = Anzahl der Mütter)

4.1.2 Gestationsalter bei Geburt

Die bei Geburt erreichten durchschnittlichen Gestationsalter unterschieden sich in beiden Untersuchungs-Zeiträumen nicht; sie lagen - bedingt durch die Einschlusskriterien in das Untersuchungskollektiv - zwischen 23+0 und 36+6 SSW, im Mittel bei 30+3 SSW.

Wird das Kollektiv nach Schwangerschaftswoche bei Geburt eingeteilt, ergeben sich die in Tab. 4.1.2.1 dargestellten Fallzahlen bzw. die in Abb. 4.1.2.1 gezeigten Mediane.

Nach klinisch relevantem Gestationsalter gruppiert ergeben sich folgende Fallzahlen: Bei Geburt bis 23+6 SSW sind n = 6 Mütter in die Untersuchung aufgenommen, bis 27+6 SSW

4. Ergebnisse

n = 93 Mütter, bis 31+6 SSW n = 137 Mütter und bis 36+6 n = 155 Mütter. Die Verteilung in den beiden Zeitintervallen 1986-90 und 1991-95 zeigt Abb. 4.1.2.2.

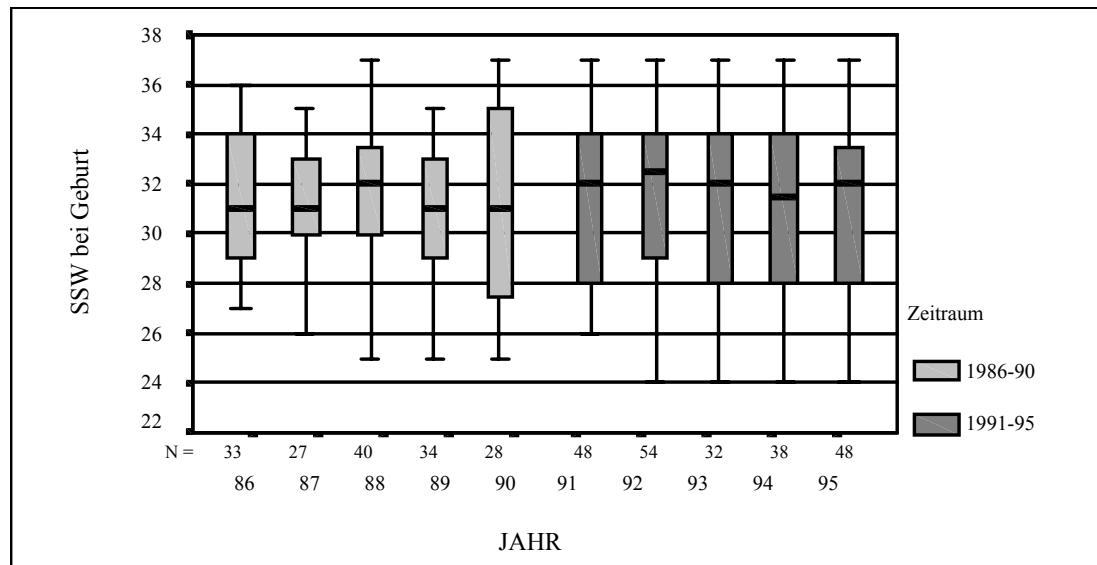


Abb. 4.1.2.1 Mediane der Gestationsalter bei Geburt 1986-90 vs. 1991-95

Gestationsalter bei Geburt (SSW)	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
< 24+0	0	6	6
24+0 bis 24+6	4	6 (5)	10 (9)
25+0 bis 25+6	7 (6)	13	20 (19)
26+0 bis 26+6	12	19	31
27+0 bis 27+6	11 (10)	21	32 (31)
28+0 bis 28+6	14 (12)	14	28 (26)
29+0 bis 29+6	23 (21)	10 (9)	33 (30)
30+0 bis 30+6	18	9	27
31+0 bis 31+6	19	30	49
32+0 bis 32+6	19	23	42
33+0 bis 33+6	24 (23)	35	59 (58)
34+0 bis 34+6	12	22	34
35+0 bis 35+6	4	8	12
36+0 bis 36+6	2	6	8
gesamt	169 (162)	222 (220)	391 (382)

Tab. 4.1.2.1 Verteilung der Gestationsalter bei Geburt 1986-90 vs. 1991-95 (n = Anzahl der Mütter, in Klammern nur Einlings- und Zwillingschwangerschaften)

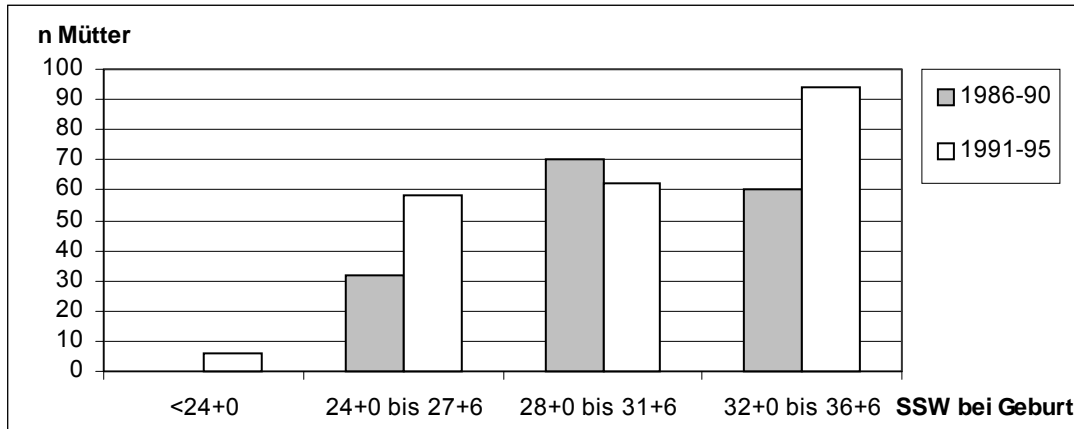


Abb. 4.1.2.2 Anzahl der Einlings- und Zwillingschwangerschaften gruppiert nach Gestationsalter bei Geburt 1986-90 vs. 1991-95

Die durchschnittliche Kinderzahl von 1,2 pro untersuchter Schwangerschaft und die mittlere Schwangerschaftswoche bei Geburt von 30+3 SSW unterschieden sich bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften zwischen 90-er und 95-er Kollektiv nicht. Bei allen Einlingen unterschied sich die Tragzeit zwischen 90er- und 95er-Kollektiv mit 30+3 versus 30+1 SSW nur unwesentlich um zwei Tage. Bei allen Zwillingen lag die Tragzeit bis 1990 mit 30+3 SSW gut eine Woche niedriger als im Zeitraum 1991-95 mit 31+5 SSW.

Gruppiert nach Gestationsalter bei Geburt (< 24+0 SSW, 25.-28. SSW, 29.-32. SSW und 33.-37. SSW) unterschieden sich die Einlingstragzeiten innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen dem 90er- und dem 95er-Kollektiv um maximal zwei Tage. Die Gruppen waren somit vergleichbar. Bei den Zwillingen betragen die Unterschiede in diesen Untergruppen bis zu vier Schwangerschaftstagen - bei allerdings kleinen Fallzahlen. In der Gruppe 25.-28.SSW betrug die durchschnittliche Tragzeit 1986-90 (bei n = 4) 26+1 SSW und 1991-95 (bei n = 5) 26+5 SSW. In der 29. bis 32. SSW lag die Tragzeit bis 1990 bei 30+3 SSW (n = 8) und danach bei 30+2 SSW (n = 8). Über der 32.SSW betrug die mittlere Tragzeit im ersten Kollektiv 32+5 SSW (n = 7) und im zweiten Kollektiv 33+2 SSW (n = 28).

4.1.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs lag bei 29,0 SSW und unterschied sich in den Zeiträumen 1986-90 mit 29,1 SSW und 1991-95 mit 29,0 SSW nur minimal. Aufgeteilt nach Kinderzahl lag das mittlere Blasensprung-Gestationsalter bei Einlingen bei 28,7 SSW, bei Zwillingen bei 30,5 SSW bei Drillingen bei 26,7 SSW und bei der Vierlings-Schwangerschaft bei 26,3 SSW und der Fünflings-Schwangerschaft bei 25,1 SSW.

Gruppiert man bei den Einlings- und Zwillingsmüttern die Kollektive nach dem Zeitpunkt des Blasensprungs, zeigt sich, dass die frühen SSW vor 24+0 und die späteren Schwangerschaftswochen ab 32+0 in beiden Zeiträumen prozentual gleich vertreten waren. Im 90er-Kollektiv hatten aber die größte Gruppe (41%) den Blasensprung zwischen der 29. und 32. SSW, während im 95er-Kollektiv die prozentuale Verteilung der Mütter in den Gruppen 25.-28. SSW, 29.-32. SSW und 33.-34. SSW etwa gleich war (Tab. 4.1.3.2, Abb. 4.1.3.3).

4. Ergebnisse

Rechnet man die höhergradigen Mehrlinge heraus, lag bei den verbleibenden 382 Müttern die mittlere Schwangerschaftswoche bei Blasensprung bei 29,0 SSW. Bei Einlingen im 90er-Kollektiv betrug sie zwischen 16,8 und 33,9 (im Mittel 29,0) SSW und im 95er-Kollektiv zwischen 17,1 und 33,9 (im Mittel 28,5) SSW. Der Blasensprung bei Zwillingsgraviditäten lag im 90er-Kollektiv zwischen 24,2 und 33,9 (im Mittel bei 30,0) SSW und im 95er-Kollektiv zwischen 23,6 und 33,7 (im Mittel bei 30,8) SSW. Die Verteilung der Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs ist in Tab. 4.1.3.1 für die einzelnen Jahrgänge dargestellt und in Abb. 4.1.3.1 im Vergleich der beiden Untersuchungszeiträume. In Abb. 4.1.3.2 werden die Mediane des Blasensprungalters bei Einlingen mit 29,4 vs. 28,9 SSW und bei Zwillingen mit 30,7 vs. 31,7 SSW gezeigt.

SSW bei BS	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
< 24+0	2	2	3	4	3	2	4	4	7	8	14	25	39
24+0 bis 24+6	1	1	2	3	2	1	4	3		2	9	10	19
25+0 bis 25+6		1	2	3	2	4		3	2	3	8	12	20
26+0 bis 26+6	4		1	1	2	8	4	1	4	2	8	19	27
27+0 bis 27+6	3	2	4	1	4	4	5	3	3	7	14	22	36
28+0 bis 28+6	2	2	4	5	3	1	4		2	4	16	11	27
29+0 bis 29+6	3	4	4	2	3	1	5	2		1	16	9	25
30+0 bis 30+6	5	4	3	5	1	5	6	7	5	5	18	28	46
31+0 bis 31+6	3	4	5	2	3	5	6	3	4	5	17	23	40
32+0 bis 32+6	5	4	7	1	1	7	3	1	6	8	18	25	43
33+0 bis 33+6	5	3	5	7	4	10	13	5	5	3	24	36	60
gesamt	33	27	40	34	28	48	54	32	38	48	162	220	382

Tab. 4.1.3.1 Anzahl der Einlings- und Zwillingsmütter je Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs, aufgeteilt in die einzelnen Jahrgänge und die beiden Zeiträume des gesamten Untersuchungszeitraums

Gestationsalter bei Blasensprung	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
< 24+0	14	25	39
24+0 bis 27+6	39	93	102
28+0 bis 31+6	67	71	138
32+0 bis 33+6	42	61	103
Gesamt	162	220	382

Tab. 4.1.3.2 Aufteilung des Kollektivs (Einlings- und Zwillingschwangerschaften) gruppiert nach dem Blasensprung-Zeitpunkt (n = Anzahl der Mütter)

4. Ergebnisse

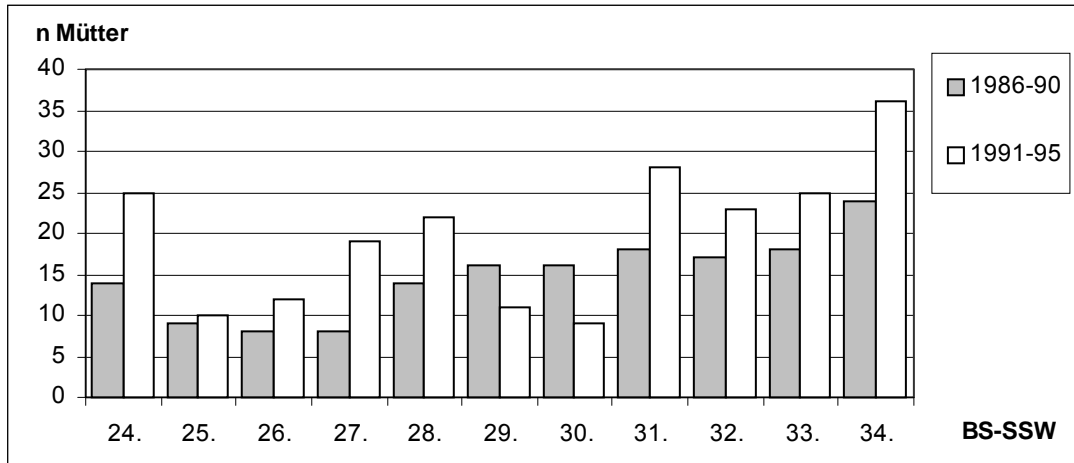


Abb. 4.1.3.1 Anzahl der untersuchten Mütter je Schwangerschaftswoche bei Blasensprung

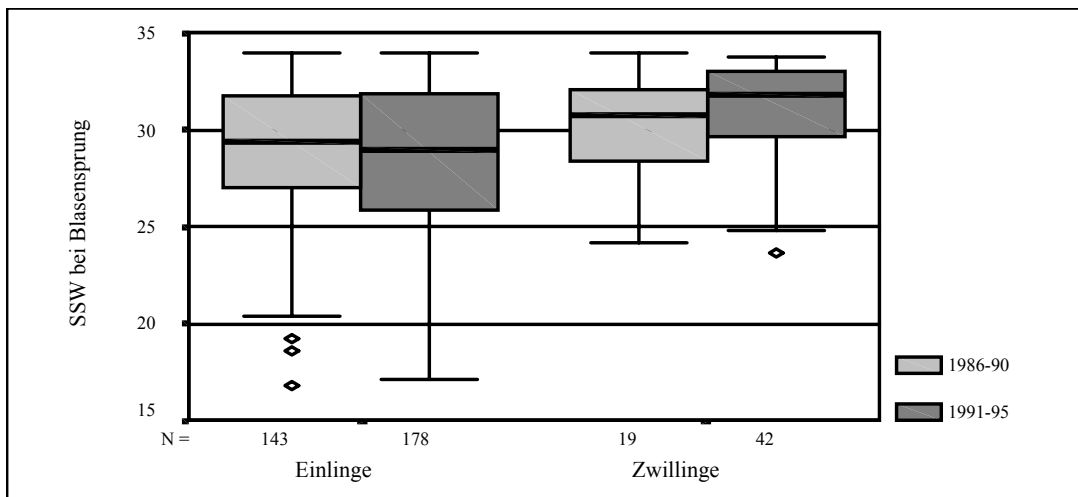


Abb. 4.1.3.2 Mediane des Gestationsalters zum Zeitpunkt des Blasensprungs bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften

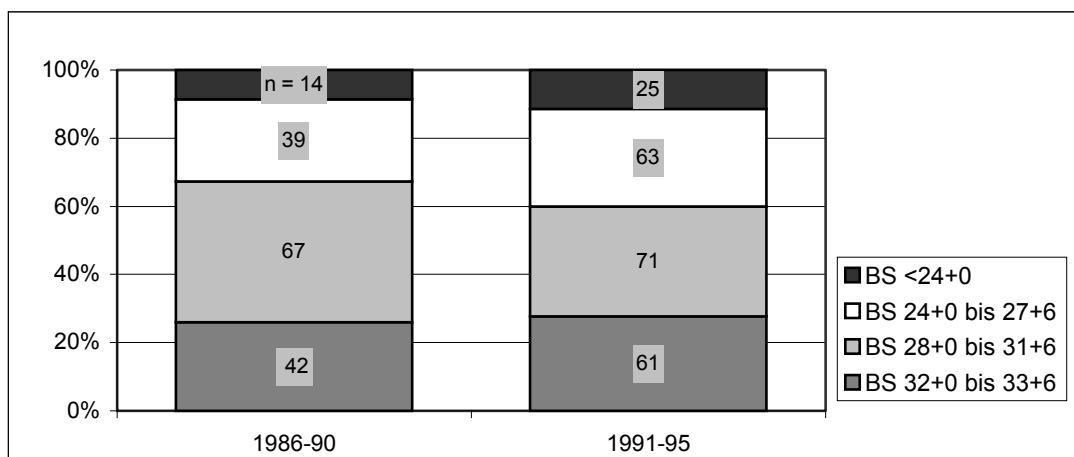


Abb. 4.1.3.3 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Gruppen je nach Gestationsalter bei Blasensprung im Einlings- und Zwilling-Kollektiv 1986-90 versus 1991-95 (Zahlen in den Säulen = Anzahl der Mütter)

4.1.4 Entbindungsmodus

Im Gesamtkollektiv wurden 190 Mütter (56% vs. 45%) vaginal und 201 Mütter (44% vs. 55%) per Kaiserschnitt entbunden (in Klammern Werte für 1986-90 vs. 1991-95).

SSW	Lage	Geburtsjahr	Geburtsmodus	n (gesamt 321)	SSW bei Geburt (Mittel)	
< 24+0	BEL/QL	1991-95	vaginal	2	23,2	
	SL	1991-95	vaginal	3	23,6	
24+0 bis 27+6	BEL/QL	1986-90	vaginal	5	26,3	
			Sectio	6	27,0	
		1991-95	vaginal	1	24,9	
			Sectio	15	26,2	
	SL	1986-90	vaginal	12	25,7	
			Sectio	5	26,9	
		1991-95	vaginal	15	26,1	
			Sectio	22	26,5	
28+0 bis 31+6	BEL/QL	1986-90	Sectio	10	29,9	
		1991-95	Sectio	18	30,2	
	SL	1986-90	vaginal	30	30,3	
			Sectio	22	29,8	
		1991-95	vaginal	21	30,8	
			Sectio	15	29,9	
	32+0 bis 36+6	BEL/QL	1986-90	Sectio	4	33,8
			1991-95	Sectio	11	33,5
SL		1986-90	vaginal	41	33,4	
			Sectio	8	33,8	
		1991-95	vaginal	46	33,9	
			Sectio	9	33,1	

Tab. 4.1.4.1 Geburtsmodus bei Einlingsschwangerschaften in Abhängigkeit vom Gestationsalter und von der Lage des Kindes

4. Ergebnisse

SSW	Lage	Geburtsjahr	Geburtsmodus	n (gesamt 61)	SSW bei Geburt		
					Min	Max	Mittelwert
< 24+0	BEL/QL	1991-95	Sectio	1	23,7	23,7	23,7
24+0 bis 27+6	BEL/QL	1986-90	vaginal	1	26,1	26,1	26,1
			Sectio	1	26,6	26,6	26,6
		1991-95	Sectio	1	27,1	27,1	27,1
	SL	1986-90	vaginal	1	24,9	24,9	24,9
			Sectio	1	27,0	27,0	27,0
		1991-95	vaginal	1	25,0	25,0	25,0
			Sectio	3	26,9	27,4	27,2
28+0 bis 31+6	BEL/QL	1986-90	Sectio	3	29,4	31,4	30,4
		1991-95	Sectio	3	28,0	31,0	29,4
	SL	1986-90	vaginal	1	29,9	29,9	29,9
			Sectio	4	28,6	31,9	30,7
		1991-95	Sectio	5	29,9	31,7	30,9
32+0 bis 36+6	BEL/QL	1986-90	Sectio	2	32,3	32,7	32,5
		1991-95	Sectio	3	32,7	35,3	33,9
	SL	1986-90	vaginal	2	33,0	34,0	33,5
			Sectio	3	32,0	33,4	32,6
		1991-95	vaginal	7	32,1	34,3	33,2
			Sectio	18	32,0	35,1	33,3

Tab. 4.1.4.2 Geburtsmodus bei Zwillingschwangerschaften in Abhängigkeit vom Gestationsalter und von der Lage des führenden Geminus

Die Zunahme der Schnittenbindungen ab 1991 ist vor allem durch eine Änderung des Entbindungsmodus bei niedrigem Gestationsalter erklärt: Bei Einlingen in Beckenendlage war eine vaginale Entbindung hier die Ausnahme und auch bei Schädellagen vor 28+0 SSW wurden deutlich mehr Sectiones durchgeführt. Geminientbindungen fanden generell eher durch einen Kaiserschnitt statt, nur bei den Zwillingen mit mehr als 32 SSW wurden auch bis zu einem Viertel vaginale Entbindungen durchgeführt (Tab. 4.1.4.1 und 4.1.4.2).

4.1.5 Mütterliches Alter, Größe und Gewicht

Die Mütter waren zum Zeitpunkt des Blasensprungs zwischen 17 und 44 - im Mittel 31 - Jahre alt. In der Gruppe bis 18 Jahre befanden sich 1986-90 2 Schwangere, in der Gruppe bis 20 Jahre waren es 1986-90 $n = 5$ und 1991-95 $n = 4$. Die durchschnittliche Schwangerschaftsverlängerung dieser jugendlichen Mütter lag mit 3,7 Tagen deutlich unter der aller älteren Mütter mit 10,9 Tagen und unterschied sich 1986-90 und 1991-95 nicht. 99 Mütter waren über 35 Jahre, 11 (1986-90) bzw. 13 (1991-95) Schwangere waren 40 Jahre und älter. Die durchschnittliche Latenzzeit lag in der letztgenannten Gruppe mit 8,9 Tagen 2 Tage unter dem Gesamtdurchschnitt. 1986-90 war die Latenzzeit dieser Mütter mit 7,5 Tagen niedriger als 1991-95 mit 10,1 Tagen.

Das mütterliche Gewicht vor der Schwangerschaft betrug zwischen 43 und 119 kg, im Mittel 62,6 kg. Die Mütter bis 1990 waren bezogen auf alle Gewichtsparameter geringfügig leichter als bis 1995, der Body-Mass-Index (BMI) war aber in beiden Kollektiven mit 22,4 (minimal 16,5 bis maximal 45,8) bzw. 22,7 (minimal 16,5 bis 41,5) ähnlich. Aufgeteilt nach den Kriterien der deutschen Gesellschaft für Ernährungsforschung von 1994 (Hollmann/Hettinger 2000) hatten 22,4% der Mütter Untergewicht (BMI < 20), 57,3% Normalgewicht (BMI 20-25), 16,7% Übergewicht (BMI 25-30), 2,5% eine Adipositas (BMI 30-40), und $n = 2$, entsprechend 0,5% eine extreme Adipositas (BMI > 40). Vergleicht man die Gruppen bis 1990 bzw. bis 1995, sind die Verteilungen ähnlich, lediglich die Gruppe der Adipösen ist im 90-er Kollektiv kleiner mit $n = 3$ versus $n = 9$ im 95er-Kollektiv. Den Vergleich zu den Daten der Bayrischen Perinatalstatistik zeigt Tab. 7.6.2. Im Kap. 7.6.1 ist detailliert dargestellt, welche Latenzzeiten je nach BMI der Mutter erreicht wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Untersuchungskollektiv der Blasensprung bei Untergewicht der Mutter (BMI < 20) gut eine Woche früher auftrat als ohne Untergewicht, bei starkem Untergewicht (BMI < 18) sogar um zwei Wochen früher. Die Zeit bis zur Geburt konnte aber bei einem BMI unter 20 stärker prolongiert werden, so dass untergewichtige Frauen nur drei Tage (stark untergewichtige Frauen fünf Tage) früher geboren haben als nicht-untergewichtige Frauen, der Abstand der Schwangerschaftswochen also mehr als halbiert werden konnte. Der Anteil von Raucherinnen im untergewichtigen Kollektiv war mit 11,7% und im Mittel 6,5 Zigaretten pro die gegenüber den nicht-untergewichtigen Frauen mit 16,7% und im Mittel 9,2 Zigaretten pro die deutlich geringer.

4.1.6 Zigarettenkonsum

Insgesamt gaben 61 von 391 (= 15,6%) der Mütter einen Zigarettenkonsum von 1-40, im Mittel von 9,2 Zigaretten/die an. Im 90-er Kollektiv waren sich weniger (22/169 Frauen, = 13,0%), aber stärkere Raucherinnen mit einem Durchschnittskonsum von 11 Zigaretten/die vertreten als im 95-er Kollektiv mit 39/222 (= 17,5%) Raucherinnen mit einem Konsum von acht Zigaretten/die. Im 90-er Kollektiv haben nur Einlingsmütter (22/143 = 15,3 %) im Schnitt die schon genannten 11 Zigaretten/die geraucht. Im 95-er Kollektiv haben 33/176 = 18,5 % der Einlingsmütter 8,3 Zigaretten/die und 6/42 = 14,2% der Zwillingsmütter sieben Zigaretten/die geraucht. Vergleicht man das Raucherinnen- mit dem Nichtraucherinnen-Kollektiv ergeben sich folgende Zahlen: Die 61 Raucherinnen hatten den Blasensprung mit 29,6 SSW später als die Nichtraucherinnen mit 28,8 SSW, aber eine kürzeres

4. Ergebnisse

Latenzintervall bis zur Geburt (8,7 versus 11,6 Tage) und haben im Mittel drei Tage später geboren (30,8 versus 30,4 SSW). Die Werte unterschieden sich 1986-90 und 1991-95 kaum, waren aber innerhalb der verschiedenen SSW-Gruppen und unterteilt nach starken und schwachen Raucherinnen sehr inhomogen. Eine genauere Auswertung findet sich im Kap. 7.6.2.

4.1.7 Diagnosen bei Aufnahme

347 (= 90%) der genauer untersuchten Einlings- und Zwillingsmütter hatten ihren Blasensprung vor Aufnahme in Großhadern, 35 erst im stationären Verlauf (1986-90 n = 11, 1991-95 n = 24).

Code 1	Diagnose	1986-90, n	1991-95, n	gesamt n
10	vorzeitiger Blasensprung (35 Schwangere (11/24) hatten den Blasensprung erst im stationären Verlauf)	151	196	347
20	vorzeitige Wehen	67	104	174
22	Zervixinsuffizienz	7	25	32
25	prolabierende Fruchtblase/Muttermund vollständig (in Code 22 enthalten)	1	4	5
	Wehen oder Zervixinsuffizienz < 32+0 SSW (in 20+22 enthalten)	49	95	144
	Wehen oder Zervixinsuffizienz < 28+0 SSW (in 20+22 enthalten)	25	49	74
60	Harnwegsinfektion	1		1
82	mütterlicher Infekt der Atemwege (grippaler Infekt bzw. atypische Pneumonie)	1	1	2
90	Z.n. Fieber unklarer Genese		1	1
31	CTG, Dopplersonographie fetal pathologisch		2	2
33	intrauterine Wachstumsretardierung	1	5	6
38	intrauteriner Fruchttod eines Geminus		1	1
47	Hydrops fetalis bzw. fetaler Aszites unklarer Genese		2	2
42	Gestose ,Erhöhung der Leberwerte	2	4	6
45	Gestationsdiabetes	3	1	4
50	Plazenta praevia	5	6	11
59	Uterus duplex		1	1
80	Je 1 Fall von Diabetes mellitus Typ I, Hepatitis C (bei Heroinabusus), Hepatitis B, M. Crohn, WPW-Syndrom, Z.n. Sturz		6	6
95	unklarer Termin	1	3	4

Tab. 4.1.7.1 Diagnosen bei Aufnahme (Code siehe Tab. 7.1.4.1)

174 Schwangere hatten Wehen (40% im 90er-Kollektiv, 47% im 95er-Kollektiv) und 32 weitere Schwangere eine Zervixinsuffizienz als Aufnahmediagnose. Unter ihnen waren fünf Mütter mit prolabierender Fruchtblase oder vollständigem Muttermund. Die Definition der Zervixinsuffizienz hat sich allerdings, bezogen auf den Bishop-Score, als untersucher-

abhängig und nicht einheitlich definiert gezeigt und wurde deshalb nicht weiter ausgewertet. Insgesamt hatten im 90er-Kollektiv 45,6% Wehen oder eine Zervixinsuffizienz, vor 32+0 SSW waren es 30,0 % und vor 28+0 SSW 15,4%. Im 95er-Kollektiv lagen mit insgesamt 58,6% und 43,2% vor 32+0 SSW und 22,3% vor 28+0 SSW häufiger Wehen oder eine Zervixinsuffizienz bei Aufnahme vor. Von den Müttern mit prolabierender Fruchtblase waren $n = 3$ vor der 29. SSW gegenüber einer Mutter im 90er-Kollektiv. An kindlicher Pathologie kam Folgendes vor: ein intrauteriner Fruchttod eines Geminus, je ein Hydrops fetalis bzw. Aszites unklarer Genese, eine intrauterine Wachstumsretardierung in sechs Fällen und je ein pathologisches CTG und ein pathologischer Nabelschnurarterien-Doppler. An weiteren geburtshilflichen Diagnosen bestanden: Vor allem Gestose bzw. Erhöhung der Leberwerte (6 Fälle), Plazenta praevia (11 Fälle), Gestationsdiabetes (4 Fälle) und Uterus duplex (1 Fall). Weitere nicht-geburtschilfliche Diagnosen siehe Tab. 4.1.7.1.

4.1.8 Geburtsindikationen

Die Indikationen zur Geburt sind in Tab. 4.1.8.1 zusammengefasst. Hierbei ist anzumerken, dass der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (= V.a. AIS) nicht einheitlich definiert war. Er wurde als solcher aufgenommen, wenn er in der Akte als ein solches bezeichnet war, unabhängig davon, ob rein klinische Aspekte wie unhemmbare Wehen oder zusätzliche Infektionsmarker bestanden. Die 14 Schwangeren, bei denen alleinig ein Anstieg der Infektionsmarker als Geburtsdiagnose in der Akte zu finden war, wurden mit der ersten Gruppe zusammengefasst. Denn zum Einen war in einigen Akten ein Amnioninfektionssyndrom im Aktenverlauf allein durch einen solchen Anstieg beschrieben. Zum Anderen müssen extraurogenitale Infektionen in der Regel nicht zur Geburt führen, sondern sie können meist spezifisch behandelt werden, sofern die Infektionsursache klar ist. Insgesamt hatten 206 der 382 Schwangeren bei Geburt nach den oben genannten Kriterien den V.a. AIS (Tab. 4.1.8.2); 1986-90 waren es 80 Mütter (= 49%), 1991-95 8% mehr, nämlich 126 Mütter.

1986-90 führten in 13% neu auftretende Wehen und in 51% tokolyseresistente Wehen zur Geburt, 1991-95 waren es 8% und 54%. Dazu kamen 1986-90 drei Schwangere mit Muttermundsprogredienz unter Tokolyse und sechs Frauen mit stummer Muttermunds-Eröffnung, 1991-95 waren es 13 bzw. sieben Fälle. Insgesamt hatten also $n = 269$ ($112 = 69\%$ bzw. $154 = 70\%$) Patientinnen Wehen oder eine Muttermundsprogredienz, die zumindest mit zur Beendigung der Schwangerschaft führten. Eine Wehenprogression kann Ausdruck eines entzündlichen uterinen Geschehens sein (Romero 1988). In den Akten wurden - abhängig von den betreuenden Ärzten - die Wehen bei einem Teil der Fälle als Extra-Entbindungsindikation aufgeführt und bei einem anderen Teil der Fälle unter der Diagnose V.a. AIS subsumiert, auch wenn keine erhöhten Infektionsparameter vorlagen, die auf eine entzündliche Wehengenese hinwiesen. Dies ergaben Stichproben in den CTG-Verläufen in Kombination mit den ausführlichen Geburtsdokumentationen. Deshalb konnten die Gruppen Amnioninfektionssyndrom und Wehenprogression, die oft im klinischen Alltag schwer zu differenzieren sind, erst recht retrospektiv nicht klar voneinander getrennt werden. Fasst man sie zusammen, hatten 347 der 382 Mütter als Entbindungsindikation eine Wehen- oder Mut-

4. Ergebnisse

termundsprogredienz oder andere Hinweise auf ein Amnioninfektionssyndrom, 1986-90 waren es 92% und 1991-95 90%.

Kindliche Pathologien, zumeist ein pathologisches CTG, führten in 123 Fällen mit zur Entbindung, im 90er-Kollektiv in 31% und im 95er-Kollektiv in 33%. Ein Kind verstarb 1989 intrauterin unter Tokolyse-Monotherapie nach Blasensprung in der 29. SSW, drei Tage nach Aufnahme in Großhadern. Genauere Hinweise zu möglichen Ursachen des intrauterinen Fruchttods fanden sich auf dem Mikrofilm nicht.

Diagnose	Code 1	Code 2	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
V.a. Amnioninfektionssyndrom	11	1	76	114	190
Anstieg der Infektionsparameter (C-reaktives Protein u./o. Leukozyten oder mütterliche Temperatur)	13		4	12	16
Wehen neu im Verlauf	20	2	21	18	39
tokolyseresistente Wehen	21		82	119	201
Muttermundsprogredienz unter Tokolyse (davon 3x/4x Muttermund vollständig)	23		3	13	16
stumme Muttermundsprogredienz (davon 1991-95 4x Muttermund vollständig)	24		6	7	13
CTG, Dopplersonographie fetal oder Wehenbelastungstest pathologisch	31	3	42	55	97
intrauterine Wachstumsretardierung	33		6	11	17
grünes Fruchtwasser (als Indikation zur Geburt)	37		2	4	6
Vorfall kleiner Teile	26		1	1	2
intrauteriner Fruchttod	38			1	1
Blutung bei Plazenta praevia	50	4	2	2	4
V.a. vorzeitige Plazentalösung	51		5	5	10
sonstige vaginale Blutung	53		6	9	15
Harnstau III.Grades	60	5		1	1
HELLP-Syndrom	41			1	1
Tokolyseunverträglichkeit	43		3	7	10
„mütterliche Dekompensation“	89			1	1

Tab. 4.1.8.1 Indikationen zur Entbindung (Blasensprung nicht aufgeführt, da bei allen Schwangeren vorhanden), Code 1 = modifizierter Eingabe-Code, siehe Tab. 7.1.4.1, Code 2 : Gruppierung der Indikationen; n = Anzahl der Mütter

Vaginale Blutungen führten in 8% mit zur Entbindung. Hierunter fallen vier der insgesamt 11 Schwangeren mit Plazenta praevia, bei denen Blutung und Wehen eine Schwangerschafts-Beendigung notwendig machten. Von den insgesamt 13 anderen mütterlichen Entbindungsindikationen, die in Tab. 4.1.8.1 genauer aufgeschlüsselt sind, seien 10 Fälle er-

4. Ergebnisse

wähnt, bei denen wegen Unverträglichkeit die Tokolysetherapie beendet werden musste und bei denen es dann zu einer Wehen-Progression kam, die allein oder zusammen mit anderen Diagnosen zur Entbindung führte.

Diagnose	Code II	1986-90, n	1991-95, n	gesamt, n
V.a. Amnioninfektionssyndrom	1	80	126	206
Wehen oder Muttermundsprogredienz	2	112	157	269
Summe 1+2 ohne Doppelnennung		149	198	347
kindliche Pathologie	3	51	72	123
vaginale Blutung	4	13	16	29
sonstige mütterliche Diagnose	5	3	10	13

Tab. 4.1.8.2 Indikationen zur Geburt zusammengefasst (Code II = gruppierte Indikationen in Tab. 4.1.8.1), n = Anzahl der Mütter

4.2 Kindliche Basisdaten

Ausgewertet wurden die Daten von 473 Kindern. 35 weitere Kinder sind nach stationärer Behandlung der Mütter in Großhadern wegen eines vorzeitigen Blasensprungs im Zeitintervall geboren, wurden aber wegen fehlender oder inkompletter Geburtsakten nicht berücksichtigt. Sie werden im Anhang unter 7.4.2 genauer beschrieben. Von den 473 ausgewerteten Kindern sind n = 205 von 1986 bis 1990 und n = 268 von 1991 bis 1995 geboren. Abb. 4.2.1 zeigt die Zahl der geborenen Kinder pro Jahrgang.

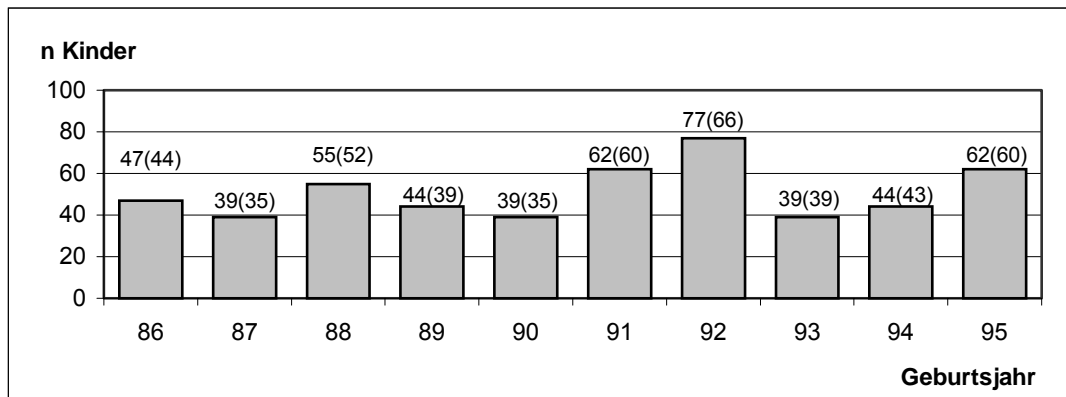


Abb. 4.2.1 Verteilung aller untersuchten Kinder nach Jahrgängen (Zahlen in Klammern = Akten verfügbar)

4.2.1 Mehrlinge und Gestationsalter bei Geburt

Unter den im Gesamtzeitraum geborenen auswertbaren 473 Kindern waren 321 Einlinge, 122 Zwillingen-, 21 Drillings-, vier Vierlings- und fünf Fünflingskinder. Die höhergradigen Mehrlinge gingen in die detaillierte Auswertung nicht ein, da sie geburtshilfliche Sonderfälle mit eigenen Risiken und Problemen darstellen. Sie waren vor allem im Kollektiv von 1986-90 enthalten, ab 1991 wurden nur noch sechs Drillingskinder aus dem Blasensprung-Kollektiv geboren. An Einlingen wurden von 1986 bis 1990 n = 143 geboren, an Zwillingen n = 38. Von 1991 bis 1995 wurden 178 Einlinge und 84 Zwillinge geboren. In Tab. 4.2.2.1 ist das Gestationsalter bei Geburt in den Untergruppen und Jahrgängen dargestellt.

4.2.2 Kindliches Geschlecht, Gewicht und Größe

Es wurden 264 Jungen und 208 Mädchen geboren, 1986-90 waren es 110 Jungen und 113 Mädchen, 1991-95 154 Jungen und 95 Mädchen. Bei einem Einling von 1994 in der 34. SSW war das Geschlecht nicht angegeben.

Das Geburtsgewicht aller Kinder lag zwischen 435 und 3500g, im Mittel bei 1523g; das Gewicht eines Kindes von 1987 aus der 34. SSW fehlte. Im 90-er Kollektiv lag das Geburtsgewicht zwischen 505 und 3500g, im 95-er Kollektiv zwischen 435 und 3070g. Im 95-er Kollektiv war das durchschnittliche Kindsgewicht mit 1535g gering höher als im 90-er Kollektiv mit 1505g. Diese Gewichts Differenz ist weniger durch besser genährte Kinder zu erklären als mehr durch ein durchschnittlich höheres Gestationsalter bei Geburt im späteren Zeitraum.

4. Ergebnisse

Jungen waren in allen SSW-Gruppen schwerer als Mädchen, im Gesamtkollektiv betrug die Differenz 14,2%.

Die kindliche Länge lag bei Geburt zwischen 23 und 58 cm (Mittel 40,5 cm), im 90-er Kollektiv zwischen 23 und 58 cm (Mittel 40,3 cm) und im 95-er Kollektiv zwischen 23 und 51 cm (Mittel 40,7 cm). Sechs Längenangaben fehlten.

SSW	1986-95	1986-90					1991-95				
	n	gesamt	Zahl der Kinder pro Mutter					gesamt	Zahl der Kinder pro Mutter		
			1	2	3	4	5		1	2	3
< 24+0	7						7	5	2		
24+0 bis 24+6	13	5	3	2			8	5		3	
25+0 bis 25+6	23	9	6		3		14	12	2		
26+0 bis 26+6	34	14	10	4			20	18	2		
27+0 bis 27+6	39	15	9	2		4	24	18	6		
28+0 bis 28+6	36	21	11	2	3		15	13	2		
29+0 bis 29+6	43	29	19	4	6		14	7	4	3	
30+0 bis 30+6	30	20	16	4			10	8	2		
31+0 bis 31+6	56	22	16	6			34	26	8		
32+0 bis 32+6	56	23	15	8			33	13	20		
33+0 bis 33+6	74	28	21	4	3		46	24	22		
34+0 bis 34+6	40	13	11	2			27	17	10		
35+0 bis 35+6	14	4	4				10	6	4		
36+0 bis 36+6	8	2	2				6	6			
gesamt	473	205	143	38	15	4	5	268	178	84	6

Tab. 4.2.2.1 Anzahl der Einlinge und Mehrlinge je Schwangerschaftswoche bei Geburt

4.2.2.1 Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index der Mutter

Die 108 Kinder untergewichtiger Mütter waren im Mittel 9% leichter als die 338 Kinder normalgewichtiger Mütter, die 17 Kinder adipöser Mütter waren in allen SSW-Gruppen schwerer. Das mittlere Gewicht lag bei den letztgenannten Kindern 29% über dem der Kinder normalgewichtiger Mütter (Tab. 4.2.2.2). Es gingen in die adipöse Gruppe aber im Verhältnis mehr ältere Kinder ein, so dass der Trend zu höheren Geburtsgewichten, der in allen SSW-Gruppen zu sehen ist, im Mittelwert der Gesamtgruppe zu hoch dargestellt ist. In Tab. 4.2.2.2 sind die Geburtsgewichte abhängig vom mütterlichen BMI genauer für die einzelnen Schwangerschaftswochen dargestellt. Man kann sehen, dass auch in den jeweiligen

4. Ergebnisse

Schwangerschaftswochen gilt, dass sich das Kindsgewicht proportional zum mütterlichen BMI verhalten hat.

SSW	mütterlicher BMI < 20			mütterlicher BMI > 20			mütterlicher BMI > 30		
	n	Kindsgewicht (g)		n	Kindsgewicht (g)		n	Kindsgewicht (g)	
		Min	Max		Mittelwert	Min		Max	Mittelwert
< 24+0	2	590	700	645	3	450	670	551	
24+0 bis 24+6	5	600	690	646	6	500	830	640	
25+0 bis 25+6	5	700	810	752	15	520	980	763	
26+0 bis 26+6	8	640	950	824	22	435	1080	860	2
27+0 bis 27+6	7	680	1140	857	28	505	1340	986	
28+0 bis 28+6	8	870	1270	1098	25	730	1490	1103	
29+0 bis 29+6	10	800	1400	1242	29	910	1900	1294	
30+0 bis 30+6	8	1080	1940	1506	21	1250	2040	1544	2
31+0 bis 31+6	9	1300	2090	1690	46	1020	3500	1765	4
32+0 bis 32+6	15	1065	2180	1587	40	1140	2860	1834	5
33+0 bis 33+6	16	1610	2220	1865	56	1360	2650	2015	4
34+0 bis 34+6	10	1670	2460	2143	30	1665	2680	2161	
35+0 bis 35+6	4	2280	2810	2492	10	1760	2630	2191	
36+0 bis 36+6	1	2470	2470	2470	7	2130	3070	2781	

Tab. 4.2.2.2 Kindliche Geburtsgewichte abhängig vom mütterlichen BMI, geordnet nach SSW bei Geburt

4.2.2.2 Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum der Mutter

Das Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom mütterlichen Zigarettenkonsum zeigte keinen einheitlichen Trend (Tab. 4.2.2.3): Die Kinder von starken Raucherinnen mit mehr als 10 Zig./die waren in fast allen SSW-Gruppen und im Gesamtkollektiv schwerer als die von Nichtraucherinnen oder von mäßig stark rauchenden Müttern, die Untergruppe war aber insgesamt klein. Zwischen den Kindern von Nichtraucherinnen und mäßigen Raucherinnen (weniger als 10 Zigaretten/die) bestanden keine einheitlichen Unterschiede in den verschiedenen Gruppen, Nichtraucher Kinder waren unter 28 SSW 6% leichter, unter 32 SSW 0,3% schwerer, bis 36+6 SSW 2% schwerer und im Gesamtkollektiv 2,3% leichter als die Kinder mäßiger Raucherinnen. Die Abweichung vom Erwartungswert, dass Kinder von Raucherinnen aufgrund einer plazentaren Insuffizienz leichter sind, entsteht wahrscheinlich dadurch, dass zu viele weitere Faktoren gewirkt haben und nicht erfasst wurden oder nicht getrennt werden konnten.

SSW		alle	Zeitraum		Geschlecht		mütterlicher BMI			Zigaretten/die		
			86-90	91-95	Mädchen	Junge	< 20	> 20	>=30	0	< 10	> 10
<24+0	n	7		7	5	2	2	3		6	1	
	Gewicht	550		550	510	645	645	550		555	535	
24+0 bis 27+6	n	109	43	66	57	52	24	71	2	93	13	3
	Gewicht	850	860	835	825	870	785	870	935	835	885	1030
28+0 bis 31+6	n	165	92	73	67	98	35	121	6	149	14	2
	Gewicht	1450	1410	1490	1370	1500	1385	1475	1955	1450	1445	1385
32+0 bis 36+6	n	191	69	122	79	111	46	143	9	157	26	8
	Gewicht	2010	2030	2000	1925	2075	1900	2045	2085	2015	1975	2060
alle	n	507	204	268	208	264	108	338	17	405	54	13
	Gewicht	1525	1505	1535	1410	1610	1450	1580	1905	1515	1550	1720

Tab. 4.2.2.3 Kindliches Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter, dem kindlichen Geschlecht, dem mütterlichen Body-Mass-Index und Zigarettenkonsum

4.2.3 Lage und Geburtsmodus der Kinder

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden 191 Kinder vaginal und 154 Kinder per Sectio caesarea aus Schädellage geboren. Die 13 Kinder aus Beckenend- oder Querlage wurden vaginal, 115 per Sectio geboren (Tab. 4.2.3.1). Bei den Einlingen aus Schädellage kamen $n = 188$ vaginal und $n = 81$ durch Kaiserschnitt zur Welt, bei den Einlingen aus Beckenend- oder Querlage $n = 8$ vaginal und $n = 64$ durch Kaiserschnitt. Aus Beckenendlage wurden ein führender Geminus und zwei zweite Gemini sowie zwei nicht-führende Vierlinge vaginal geboren, alle übrigen Mehrlinge per Sectio caesarea. Aus Schädellage wurden 12 führende und 10 zweite Gemini vaginal geboren, die übrigen Mehrlinge per Kaiserschnitt (Tab. 4.2.3.2).

1986-90 betrug das Verhältnis von vaginal zu per Sectio caesarea entbundenen Schädellagen-Kindern 3:2, 1991-95 lag es bei 10:9 (Tab. 4.2.3.3). Der Hauptunterschied in den beiden Kollektiven lag bei den Kindern in der 24. bis 28. SSW: im späteren Zeitraum wurden sowohl bei Einlingen als auch bei Zwillingen im Verhältnis deutlich mehr Kaiserschnitte als vaginale Entbindungen durchgeführt, nämlich bei Schädellage 22 (bei Zwillingen sieben) Kaiserschnitte und 15 (zwei) vaginale Entbindungen von 1991-95. 1986-90 wurden bei diesem frühen Gestationsalter bei Schädellage nur fünf (ein) Kaiserschnitte und 12 (zwei) vaginale Geburten durchgeführt. Aus Beckenendlage wurden 1991-95 insgesamt nur zwei Einlinge in der 24. SSW, ein Einling in der 32. SSW und zwei Drillinge in der 25. SSW vaginal geboren, alle übrigen 70 Kinder durch Kaiserschnitt. Im Zeitraum davor wurden aus Beckenendlage insgesamt acht Kinder vaginal geboren (fünf Einlinge und zwei Zwillinge bis zur 27. SSW und ein zweiter Zwilling in der 30. SSW), die übrigen 45 Kinder durch Kaiserschnitt. Der deutliche Trend zur Schnittentbindung in den frühen Schwangerschaftswochen ist durch die weiter verbesserten Möglichkeiten der Neonatologie und die damit steigenden

4. Ergebnisse

Überlebenschancen für die Kinder erklärbar, die zunehmend das mütterliche Kaiserschnittisiko zugunsten der kindlichen Überlebenschancen gerechtfertigt haben.

Lage	SSW bei Geburt	gesamt, n	gesamt		Einlinge	
			Sectio, n	vaginal, n	Sectio, n	vaginal, n
SL	23+0 bis 23+6	3		3		3
	24+0 bis 27+6	71	39	32	27	27
	28+0 bis 31+6	116	64	52	37	51
	32+0 bis 36+6	156	51	104	17	87
	gesamt	345	154	191	81	188
BEL/QL	23+0 bis 23+6	4	2	2		2
	24+0 bis 27+6	38	28	10	21	6
	28+0 bis 31+6	49	48	1	28	
	32+0 bis 36+6	37	37		15	
	gesamt	128	115	13	64	8
gesamt		473	269	204	145	176

Tab. 4.2.3.1 Geburtsmodus der Kinder in Abhängigkeit von Lage und Schwangerschaftswoche

Lage	SSW bei Geburt	führender Mehrling/Geminus		nicht-führend. Mehrling/Geminus	
		Sectio, n	vaginal, n	Sectio, n	vaginal, n
SL	23+0 bis 23+6				
	24+0 bis 27+6	6/4	2/2	6/4	2/2
	28+0 bis 31+6	13/9	1/1	14/9	
	32+0 bis 36+6	21/21	9/9	13/12	8/8
	gesamt	40/34	12/12	33/25	10/10
BEL/QL	23+0 bis 23+6	1/1		1/1	
	24+0 bis 27+6	2/2	1/1	5/2	3/1
	28+0 bis 31+6	7/6		14/6	1/1
	32+0 bis 36+6	6/5		16/14	
	gesamt	16/14	1/1	36/23	4/2
gesamt		56/48	13/13	69/38	14/12

Tab. 4.2.3.2 Geburtsmodus bei Mehrlingen

4. Ergebnisse

Lage	SSW bei Geburt	1986-90 alle/Einlinge/Gemini		1991-95 alle/Einlinge/Gemini	
		Sectio, n	vaginal, n	Sectio, n	vaginal, n
SL	23+0 bis 23+6				3/3/0
	24+0 bis 27+6	10/5/1	14/12/2	29/22/7	18/15/2
	28+0 bis 31+6	38/21/9	31/30/1	26/15/9	21/21/0
	32+0 bis 36+6	14/8/5	45/41/4	37/9/28	59/46/13
	gesamt	62/34/15	90/83/7	92/46/44	101/85/15
BEL/QL	23+0 bis 23+6			2/0/2	2/2/0
	24+0 bis 27+6	12/6/3	7/5/2	16/15/1	3/1/0
	28+0 bis 31+6	22/10/5	1/0/1	26/18/7	
	32+0 bis 36+6	11/4/5		26/11/15	
	gesamt	45/20/13	8/5/3	70/44/25	5/3/0
gesamt		107/54/18	98/89/10	162/90/69	106/88/15

Tab. 4.2.3.3 Geburtsmodus 1986-90 im Vergleich zu 1991-95

4.3 Therapie bei vorzeitigem Blasensprung

Ausgewertet wurden nur Einlings- und Zwillingschwangerschaften, bei denen vollständige Akten vorliegen.

4.3.1 Antibiotikatherapie

Eine Antibiotikatherapie ging nur dann in die Auswertung mit ein, wenn sie in Großhadern erfolgt war. Die n = 13 ausschließlich auswärts durchgeführten Antibiotikagaben wurden in der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt, da die auswärtigen Therapiedaten zu unvollständig waren. Sie werden aber in Kap. 7.7.1 genauer beschrieben. Eine rein peripartale Antibiotika-Gabe erfolgte bei 73 Patienten, d.h. die Indikation zur Antibiotikatherapie oder -umstellung erfolgte erst nach oder zusammen mit der Indikationsstellung zur Geburt. Diese Antibiotika-Gaben wurden ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

Im Gesamtzeitraum 1986-95 war eine stetige Zunahme der Antibiotika-Gaben zu verzeichnen, wie in Abb. 4.3.1.1 dargestellt. 1986-90 haben insgesamt 22,8% der Mütter (n = 37) mit vorzeitigem Blasensprung systemisch - also intravenös oder oral - Antibiotika erhalten, 1991-95 hat sich der Anteil mit 66,8% verdreifacht (n = 147, siehe Abb. 4.3.1.2). Zusätzlich wurden in beiden Zeiträumen bei je 5,5% der Mütter vaginal Antibiotika und bei 14,8% (1986-90) bzw. bei 28,8% (1991-95) vaginal Antimykotika verabreicht (Tab. 4.3.1.7). Die rein vaginalen Therapien wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

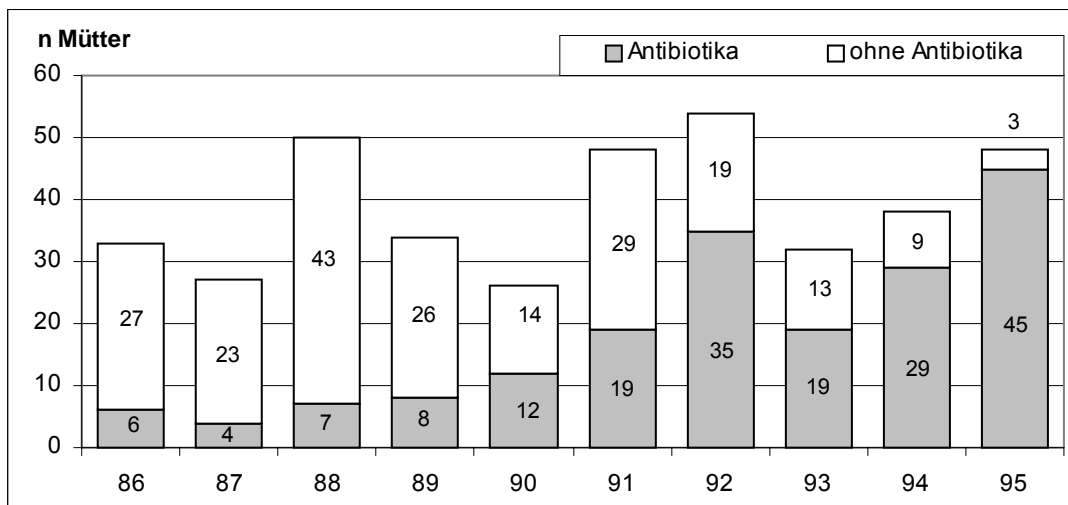


Abb. 4.3.1.1 Anzahl der Mütter mit oder ohne systemische Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung im Gesamtzeitraum

4. Ergebnisse

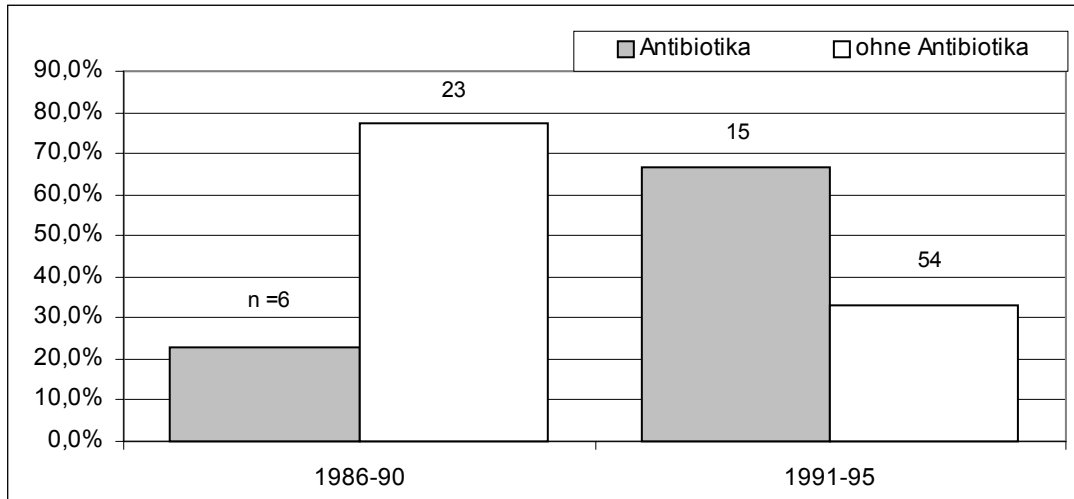


Abb. 4.3.1.2 Prozentualer Anteil der Mütter mit systemischer Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung im Vergleich 1986-90 vs. 1991-95 (Zahlen über den Säulen = Anzahl der Mütter)

In den Abb. 4.3.1.3, 4.3.1.3. und 4.3.1.4 wird deutlich, dass nicht nur die Zahl der antibiotisch behandelten Mütter im Gesamtzeitraum zugenommen hat, sondern sich auch die Therapiedauer je Patientin von 4,9 Tagen im Zeitraum 1986-90 auf 9,2 Tage zwischen 1991 und 1995 verdoppelt hat. Außerdem wurden im späteren Zeitraum häufiger mehrere verschiedene Antibiotika gleichzeitig gegeben bzw. wurde häufiger bei Anstieg der Entzündungsparameter unter Antibiotikatherapie die Therapie auf ein anderes Antibiotikum umgestellt (Tab. 4.3.1.9 und 4.3.1.4).

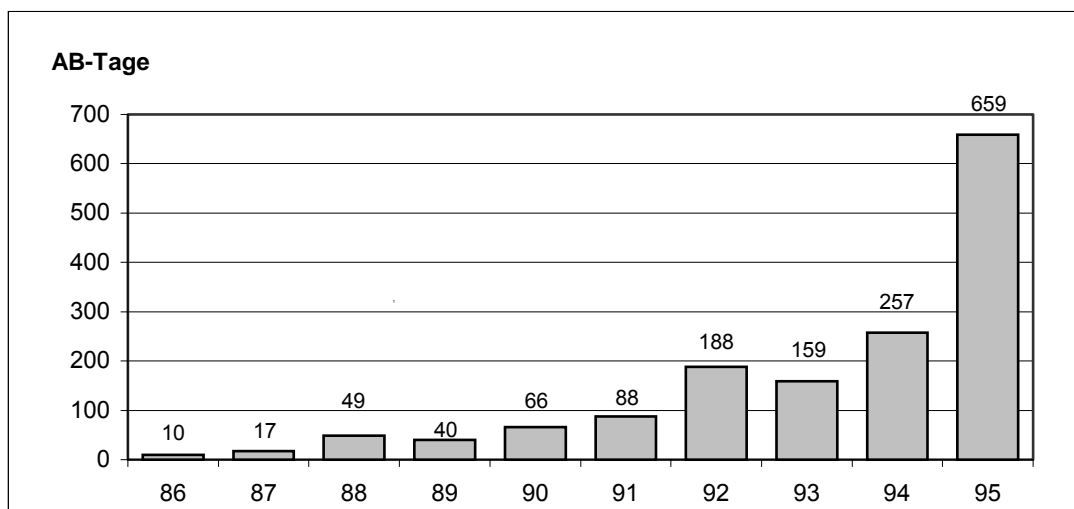


Abb. 4.3.1.3 Therapietage mit systemischer Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung pro Jahrgang (1986-90: 182; 1991-95: 1351; gesamt: 1533)

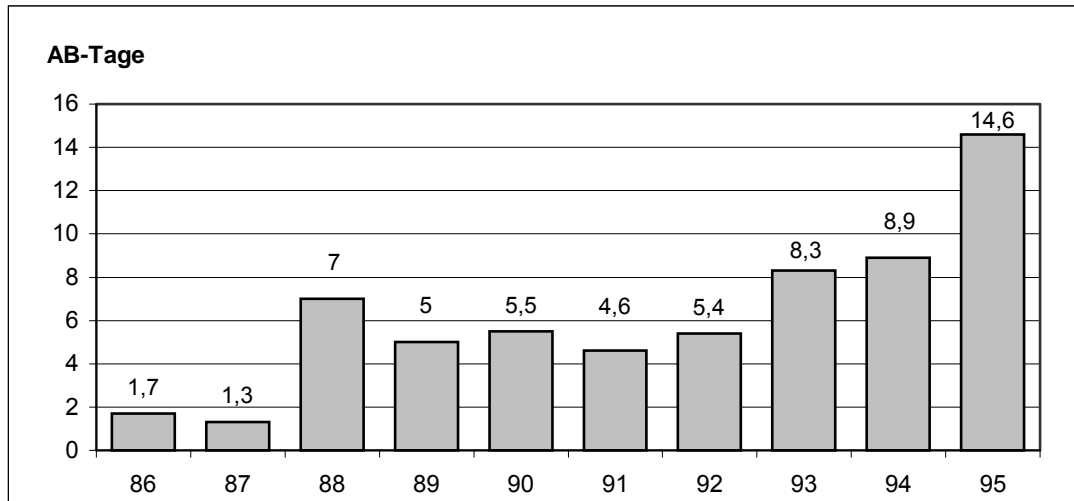


Abb. 4.3.1.4 Durchschnittliche Dauer der systemischen Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung je Mutter (1986-90: 4,9; 1991-95: 9,2; gesamt: 8,3)

Im Folgenden ist das Kollektiv nach der Therapiezeit im stationären Verlauf aufgeteilt: Die meisten Schwangeren (46%) haben die Antibiotika im Verlauf des stationären Aufenthaltes und dann über mindestens drei Tage erhalten (Tab. 4.3.1.1). Ein Drittel bekam die Antibiotika durchgehend vom Aufnahmetag an bis zur Geburt und je 10% erhielten sie ab dem Aufnahmetag über mindestens drei Tage oder mehrfach im Verlauf jeweils mindestens über drei Tage. Es gab dabei deutliche Unterschiede zwischen den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95: Während die Mütter 1986-90 meist (zu 65%) erst im stationären Verlauf und an zweiter Stelle (zu 19%) mehrfach im stationären Verlauf ihre Antibiotika erhielten, bekamen sie sie 1991-95 zu je 40% im Verlauf oder durchgehend ab Aufnahme. Die Anzahl der Dauertherapien hat sich insgesamt im Verlauf verachtacht, die Zahl der Mütter mit Antibiotikatherapie direkt ab Aufnahme fast vervierfacht. Unter den Müttern, die nicht bis unmittelbar zur Geburt Antibiotika erhielten, sind 1991-95 n = 13, die länger als eine Woche antibiotisch therapiert wurden. Sie erhielten 10-45 Tage Antibiotika, im Mittel 15,9 Tage. Die Therapie wurden bei ihnen jeweils zur Hälfte bei Aufnahme oder erst im stationären Verlauf begonnen.

Dauer der Antibiotikatherapie	Code	gesamt		1986-90			1991-95		
		n	%	n		%	n		%
		alle (n = 184)		nur AB	AB+Toko	alle	nur AB	AB+Toko	alle
nur am Aufnahmetag	1	2	1		1	3		1	1
> 3 Tage ab Aufnahme	3	19	10	2	1	8	2	14	11
> 3 Tage im stationären Verlauf	4	84	46	1	23	65	5	55	40
mehrfache Gabe über > 3 Tage	5	20	11		7	19		13	9
gesamter stationärer Verlauf	8	59	32	2		5	3	54	39

Tab. 4.3.1.1 Dauer der Antibiotikatherapie im stationären Verlauf (n = Anzahl der Mütter)

4. Ergebnisse

In Tab. 4.3.1.2 ist dargestellt, inwieweit ein Intervall zwischen dem Ende der Antibiotikatherapie und der Geburt bestanden hat. Insgesamt haben 78% der Mütter die Therapie bis zur Geburt erhalten, gut die Hälfte von ihnen nach einer Mindesttherapiedauer von drei Tagen. Sieben Schwangere hatten ein Antibiotika-freies Intervall von 2-3 Tagen, je 14 Schwangere eines von 4-7 Tagen bzw. von 2-4 Wochen und vier Schwangere hatten zuletzt 31 bis 52 Tage vor der Entbindung Antibiotika erhalten. Vergleicht man die Zeiträume 1986-90 und 1991-95, besteht der Hauptunterschied darin, dass 1991-95 doppelt so viele Schwangere - nämlich 47% - mindestens drei Tage bis unmittelbar zur Geburt antibiotisch therapiert worden sind. Eine sehr kurze Gabe präpartal, die Stunden bis maximal zwei Tage vor Entscheidung zur Entbindung begonnen worden war, kam im 95er-Kollektiv mit 34% um 13% seltener vor. Und ein therapiefreies Intervall von mehr als einer Woche war mit 8% ebenfalls seltener als im 90er-Kollektiv mit 16%.

Intervall letzte Antibiotika-Gabe bis Geburt	Code	gesamt		1986-90			1991-95		
		n	%	n		%	n		%
		alle (n = 184)		nur AB	AB+Toko	alle	nur AB	AB+Toko	alle
direkt bis zur Geburt, vorher kontinuierlich mindestens 3 Tage	200	78	42	2	7	24	3	66	47
direkt bis zur Geburt, maximal 2 Tage	100	67	36	1	16	46	4	46	34
2-3 Tage	2	7			1			6	
4-7 Tage	4	14		1	3			10	
max. 1 Woche	7	21	12	1	4	13,5		16	11
2-4 Wochen	28	14	8	1	4	13,5	1	8	6
> 4 Wochen (31-52 Tage)	52	4	2		1	3	2	1	2

Tab. 4.3.1.2 Intervall von der letzten Antibiotika-Gabe bis zur Geburt (n = Anzahl der Mütter)

4.3.1.1 Indikationen zur Antibiotikatherapie

Die Indikationen zur Antibiotikatherapie sind in Tab. 4.3.1.3 und in detaillierter Form in Tab. 4.3.1.4 dargestellt (Eingruppierungskriterien Tab. 7.1.2.1): Bei erster Gabe im stationären Verlauf wurden 1986-90 zu je 30% der Anstieg von Infektionsparametern oder der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (= AIS) als Therapieindikation genannt. Bei 19% bestand lediglich der vorzeitige Blasensprung ohne weitere Zusatzdiagnose. In 16% lagen auffällige (zumeist vaginal-) bakteriologische Abstriche vor, in 5% wurden zunehmende Wehen oder eine Muttermundsprogredienz als Indikation angegeben. 1991-95 bestand bei 50% der Schwangeren eine Erhöhung der Infektionsparameter bei Antibiotikatherapie-Beginn, bei 25% lag nur der Blasensprung vor und 12% hatten zunehmende Wehen bzw. eine Muttermunds-Progredienz. Bei sechs Frauen bestand der Verdacht auf Harnwegsinfektionen, bei einer Schwangeren radiologisch der Verdacht auf eine atypische Pneumonie, einmal blieb die Indikation unklar. Es war den Akten nicht zu entnehmen, wie ein AIS defi-

4. Ergebnisse

niert war, wahrscheinlich war ein Teil der unter AIS eingruppierten Schwangeren auch unter Erhöhung der Infektionsparameter oder Wehen-/Muttermunds-Progression abzubilden. Fasst man die Gruppen AIS, Infektionsparameter-Erhöhung und Wehen zusammen, ergeben sich 1986-90 und 1991-95 mit 65 bzw. 67% fast gleiche Prozentzahlen. Bei Blasensprung als alleiniger Indikation zur Antibiotikatherapie lag das Gestationsalter jeweils zur Hälfte vor der 30. SSW und zur Hälfte darüber. Bei dieser Indikation kamen sowohl im 90er- als auch im 95er-Kollektiv jeweils zwei Einzelfälle vor, bei denen der Blasensprung erst im stationären Verlauf auftrat.

Bei den Schwangeren, bei denen das Antibiotikum gewechselt wurde bzw. die mehrfach Antibiotika erhalten haben, war 1991-95 mit 42% ein Anstieg der Infektionsparameter häufigste Indikation, gefolgt von auffälligen bakteriologischen Befunden mit 15% (8mal vaginale Bakteriologie, einmal Fruchtwasserbakteriologie bei Amniocentese, zweimal Urinbakteriologie). Der Blasensprung im Verlauf, Wehen oder der V.a. AIS wurden seltener genannt. In 16 Fällen war keine Indikation aus den Akten ersichtlich. 1986-90 erhielten nur insgesamt fünf Mütter ein zweites Antibiotikum, dreimal bei Anstieg der Infektionsparameter und je einmal bei Wehenzunahme bzw. aufgrund eines vaginal-bakteriologischen Befundes.

Indikation zur Antibiotika-Gabe	Code II	1986-90				1991-95			
		bei 1. AB-Gabe			bei AB-Wechsel /erneuter Gabe	bei 1. AB-Gabe			bei AB-Wechsel /erneuter Gabe
		nur AB n = 5	AB +Toko n = 32	% gesamt	gesamt n = 5	nur AB n = 10	AB +Toko n = 137	% gesamt	gesamt n = 74
Blasensprung	1	2	5	19		2	35	25	5
Wehen, Zervixinsuffizienz, Muttermunds-Progression	2		2	5	1	1	17	12	3
Anstieg der Infektionsparameter	3	2	9	30	1	4	70	50	31
V.a. AIS	4		11	30	2	1	6	5	8
bakteriologische Befunde urogenital	5	1	5	16	1	2	7	6	11
atypische Pneumonie+ BS	7						1	1	
nicht aus den Akten ersichtlich	6						1	1	16

Tab. 4.3.1.3 Indikationen zur Antibiotikatherapie, zusammengefasst nach Gruppen (= Code II; n = Anzahl der Mütter)

4. Ergebnisse

Indikation zur Antibiotika-Gabe	Code I	Code II	1986-90			1991-95		
			bei 1. AB-Gabe		bei Wechsel / erneuter AB-Gabe	bei 1. AB-Gabe		bei Wechsel / erneuter AB-Gabe
			nur AB n = 5	AB +Toko n = 32	gesamt n = 5	nur AB n = 10	AB +Toko n = 137	gesamt n = 74
BS < 30+0 SSW	1	1		3		1	18	2
BS > 30+0 SSW	2		1	1			16	1 (+CRP)
BS im Verlauf	3		1	1		1	1	
Wehen (Z.n. BS)	8	2		1	1		11	2
Wehen (BS erst später)	9						4	
Zervixinsuffizienz/ Muttermunds-Progression	15			1		1	2	1
CRP-Anstieg allein	4	3		5	1	2	57	27
CRP-Anstieg + Wehen neu oder Wehen-/ Muttermunds-Progression	5		1	2		1	9	4
Leukozytenanstieg	6		1				1	
Temperaturanstieg	7			2		1	3	
V.a. AIS (nur klinisch)	10	4		5				
V.a. AIS (mit erhöhten Infektionswerten)	11			6	2	1	6	
vaginale Bakteriologie	12	5		3	1	2	6	8
Fruchtwasser-Bakteriologie	13			1				1
Harnwegsinfektion	14		1	1			1	2
atypische Pneumonie+ BS	17	7					1	
nicht aus den Akten ersichtlich	16	6					1	16

Tab. 4.3.1.4 Indikationen zur Antibiotikatherapie (Code II siehe Tab. 4.3.1.3 und Code I und II siehe Tab. 7.1.2.1; n = Anzahl der Mütter)

4.3.1.2 Antibiotikatherapie je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Betrachtet man den Anteil und die Therapiedauer der antibiotisch behandelten Mütter abhängig von der SSW bei Blasensprung, ergibt sich das in Abb. 4.3.1.5 und Tab. 4.3.1.5 dargestellte Bild: Im 90er-Kollektiv wurden bis zur 28. SSW 40% der Mütter mit Blasensprung behandelt, in späteren Schwangerschaftswochen unter 10%, bei insgesamt kleiner Fallzahl von behandelten Frauen. Die Therapiedauer wich in allen Gruppen weniger als zwei Tage vom Mittelwert (= 4,9 Tage) für alle behandelten Mütter ab und lag bei den sechs Schwangeren mit Blasensprung vor 24+0 SSW mit 6,7 Tagen am höchsten. Anders im 95er-Kollektiv: Hier wurden 88% aller Mütter vor 28+0 SSW therapiert, bei steigendem Gestationsalter sank der Anteil auf 62% in der 29.-32. SSW und auf 43% nach der 32. SSW; er lag somit in der letzten Gruppe so hoch wie im Hochrisikokollektiv bis zur 28. SSW vor 1991.

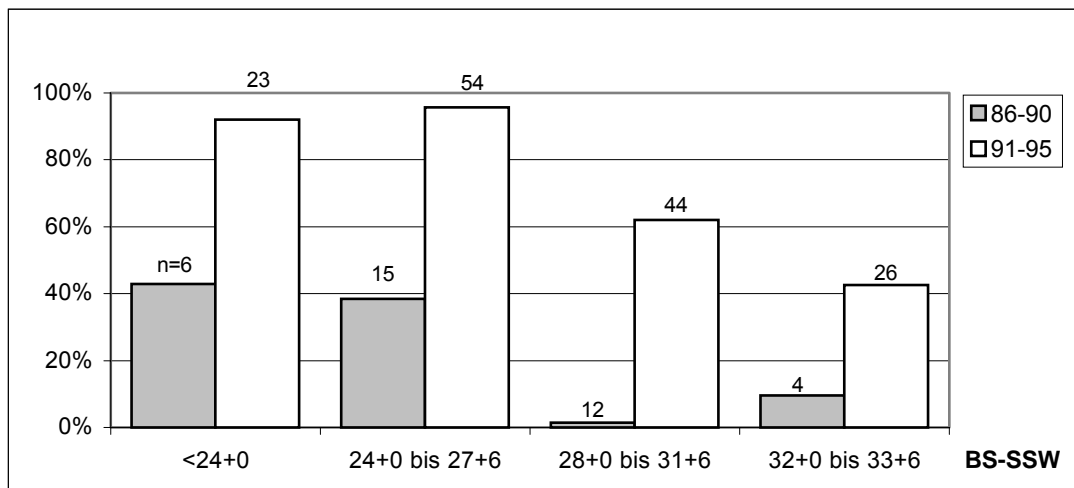


Abb. 4.3.1.5 Prozentualer Anteil der Mütter mit Antibiotikatherapie, aufgeteilt nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs (Zahlen über den Säulen = Anzahl der Mütter)

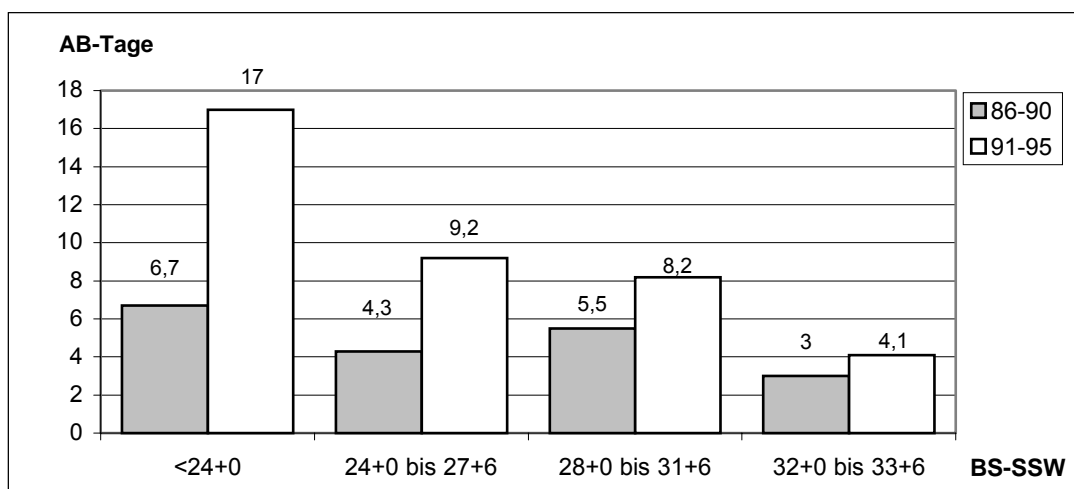


Abb. 4.3.1.6 Mittlere Antibiotikatherapie-Dauer je behandelter Mutter

4. Ergebnisse

Fasst man alle Schwangeren mit Blasensprung bis 30+0 SSW zusammen, haben 1986-90 32,9 % und 1991-95 83,3 % Antibiotika erhalten (Tab. 4.3.1.6). Die Therapiedauer zeigt 1991-95 folgende Verteilung: in der 25-28. und 29.-32. SSW wurde mit 8,2 bzw. 9,2 Tagen ungefähr gleich lange behandelt, bei Blasensprung vor 24+0 SSW erhielten die Mütter im Mittel doppelt so lange Antibiotika, bei Blasensprung ab 32+0 SSW halb so lange (Abb. 4.3.1.6). Zur Aussage über die Therapieeffektivität müssen deshalb das Gestationsalter bei Blasensprung und die Therapiedauer mit betrachtet werden.

BS-SSW	1986-90				1991-95				1986-95			
	n BS	n AB	% der BS- Mütter	Therapie- dauer/ Mutter mit AB (Tage)	n BS	n AB	% der BS- Mütter	Therapie- dauer/ Mutter mit AB (Tage)	n BS	n AB	% der BS- Mütter	Therapie- dauer/ Mutter mit AB (Tage)
Mütter mit AB systemisch	162	37	22,8	4,9	220	147	66,8	9,2	382	184	48,2	8,3
< 24+0	14	6	42,9	6,7	25	23	92,0	17,0	39	29	74,4	14,9
24+0 bis 27+6	39	15	38,5	4,3	63	54	85,7	9,2	102	69	67,6	8,1
28+0 bis 31+6	67	12	1,5	5,5	71	44	62,0	8,2	138	56	54,4	7,6
32+0 bis 33+6	42	4	9,5	3,0	61	26	42,6	4,1	103	30	29,1	3,9

Tab. 4.3.1.5 Prozentualer Anteil der Schwangeren mit und ohne Antibiotikatherapie (AB) abhängig vom Gestationsalter bei Blasensprung (BS) und Therapiedauer ; n = Anzahl der Mütter

Zeitraum	Tage	Antibiotika					ohne Antibiotika				
		n	%	Min	Max	Mittelwert	n	%	Min	Max	Mittelwert
1986-90	Latenzzeit gesamt	28	32,9	0,3	79,3	15,97	57	67,1	0,2	77,3	16,46
	BS-Dauer in GH			0,3	41,8	11,81			0,2	56,4	9,78
1991-95	Latenzzeit gesamt	90	83,3	0,2	93,7	15,38	18	16,7	0,2	89,1	19,72
	BS-Dauer in GH			0,2	91,7	11,48			0,2	40,4	13,23

Tab. 4.3.1.6 Antibiotikatherapie bei Blasensprung bis 30+0 SSW und Gesamtlatenzzeiten versus Therapiezeiten in Großhadern; n = Anzahl der Mütter

4.3.1.3 Verabreichte Antibiotika-Typen

In Tab. 4.3.1.8 und Abb. 4.3.1.7 ist dargestellt, welche Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung systemisch verabreicht wurden: Insgesamt wurden vor allem Penicilline und Cephalosporine im gesamten Zeitraum gegeben, wobei die Gabe von Betalactamase-Inhibitoren im Verlauf zugenommen hat. Ab 1992 wurden auch Peneme eingesetzt, meist bei Anstieg der Entzündungsparameter unter Ersttherapie, selten bei Allergie auf Penicilline und Cephalosporine. Ab 1993 erhielten die Mütter auch Makrolide, zunächst oft als Monotherapie, ab 1995 meist in fester Kombination mit Penicillinen oder Cephalosporinen. Dies wurde in der Vorstellung indiziert, die intrazellulären Erreger Chlamydien, Mycoplasmen und Ureaplasmen - vor allem bei Blasensprung vor 30 SSW - besser therapieren zu können. Metronidazol wurde systemisch nur in Kombination mit einem Penicillin oder Cephalosporin und in beiden Kollektiven insgesamt nur bei einer bzw. bei zwei Müttern gegeben. Metronidazol vaginal haben zwei bzw. fünf Patientinnen erhalten. Die Zahl der verschiedenen Antibiotika je Mutter hat im gesamten Zeitraum zugenommen und ist vor allem 1991-95 mit sinkendem Gestationsalter bei Blasensprung angestiegen (Tab. 4.3.1.9). 1986-90 hatten 6/37 Mütter (= 16%) zwei verschiedene Antibiotika und eine Mutter drei verschiedene Antibiotika. 1991-95 hatten 42/147 Müttern (= 29%) zwei Antibiotika, 8/147 = 5% drei Antibiotika und 4/147 = 3% vier verschiedene Antibiotika im Verlauf. Die mittlere Therapiedauer lag 1986-90 bei Penicillinen und Cephalosporinen bei vier Tagen (Abb. 4.3.1.7). 1991-95 wurde am längsten (8 Tage) mit Makroliden therapiert, gefolgt von Penicillinen mit durchschnittlich sieben und Penemen mit sechs Tagen. Bei Cephalosporinen lag die mittlere Therapiedauer bei vier Tagen. Die zwei Gaben von Vancomycin p.o. von neun Tagen Dauer werden im weiteren nicht mit berücksichtigt, da sie zur Therapie einer Komplikation der Antibiotikatherapie - der pseudomembranösen Colitis - und nicht unmittelbar zur Therapie von Frühgeburtsbestrebungen eingesetzt wurden sind.

Applikationsform	Mütter mit AB (Mehrfachnennung), n	Tage	mittlere Therapiedauer/AB	1986-90 (Therapietage gesamt)	1986-95 (Therapietage gesamt)
systemisch	285 (184 Pat.)	1533	5,3 (= 8,3 Tage/ Pat.)	182 (37 Pat.)	1351 (147 Pat.)
i.v.	261	1405	5,4	128 (32 Pat.)	1277 (145 Pat.)
p.o	24	128	5,3	54 (9 Pat.)	74 (12 Pat.)
lokal	29	108	3,7	33 (8 Pat.)	75 (21 Pat.)
vaginal Antibiotika	7	32	4,6	9	23
vaginal Antimykotika	24	76	3,2	24	62

Tab. 4.3.1.7 Anzahl der behandelten Mütter, Therapiedauer je Antibiotikum und Therapietage insgesamt 1986-90 vs. 1991-95 bei verschiedenen Applikationsformen der Antibiotika; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Antibiotikatypp	Applikationsform	Substanzen	Mütter mit AB (Mehrfachnennung), n	Tage	Mittlere Therapiedauer /AB	1986-90 (Therapie-tage gesamt)	1991-95 (Therapie-tage gesamt)
1 Penicilline (inklusive Beta-lactamase-Inhibitoren)	i.v.	Ampicillin	1	2	2	2	
		Amoxicillin/Clavulansäure	13	129	9,9		129
		Mezlocillin	29	102	3,5	21	81
		Piperacillin	58	292	5,0	57	235
		Sulbactam	10	69	6,9		69
	p.o.	Amoxicillin	8	38	4,8	14	24
		Amoxicillin/Clavulansäure	4	18	4,5	5	13
2 Cephalosporine	i.v.	Cefotaxim	83	375	4,5	3	372
		Cefmenoxim	5	33	6,6	13	20
		Cefuroxim	3	14	4,6		14
		Ceftazidim	3	14	4,7		14
		Cefoxitim	3	33	11	32	1
	p.o.	Cefalexin	3	17	5,6	12	5
3 Peneme	i.v.	Imipenem	41	236	5,8		236
		Meropenem	2	21	11,5		21
4 Makrolide	i.v.	Erythromycin	7	60	8,6		60
	p.o.	Erythromycin	3	9	3		9
		Clarithromycin	1	7	7		7
		Roxithromycin	2	15	7,5		15
5 Nitroimidazole	i.v.	Metronidazol	2	5	1,7	2	3
	p.o.	Metronidazol	1	6	6		6
	vaginal	Metronidazol	7	32	4,6	9	23
6 andere	p.o.	Vancomycin	2	18	9		18

Tab. 4.3.1.8 Anzahl der behandelten Mütter, Therapiedauer je Antibiotikum und Therapietage insgesamt 1986-90 vs. 1991-95 bei verschiedenen Antibiotika-Einzelsubstanzen

4. Ergebnisse

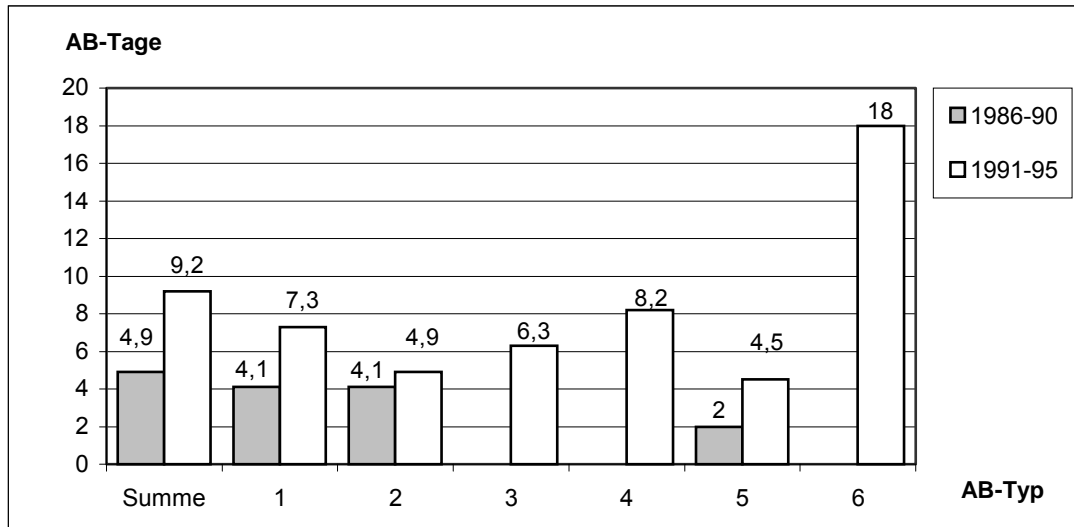


Abb. 4.3.1.7 Mittlere Therapiedauer je Antibiotikatyp (1 = Penicilline, 2 = Cephalosporine, 3 = Peneme, 4 = Makrolide, 5 = Metronidazol, 6 = Vancomycin p.o.)

		1986-90	1991-95
Mütter gesamt		n = 37	n = 147
mittlere Anzahl AB/Mutter			
gesamt		1,2	1,5
BS-SSW	<24+0	1,5	2
	24+0 bis 27+6	1,1	1,6
	28+0 bis 31+6	1,3	1,3
	32+0 bis 33+6	1,1	1,0
Anzahl der Antibiotika /Mutter (jeweils bei n Müttern/% der behandelten Mütter)			
1		30/81%	93/63%
2		6/16%	42/29%
3		1/3%	8/5%
4			4/3%
feste Therapiekombinationen von Penicillinen/Cephalosporinen (jeweils bei n Müttern) mit			
Makroliden			11
Metronidazol		1	2
Combactam			10
verändert Mittelwert AB/Mutter auf		1,2	1,4

Tab. 4.3.1.9 Mittlere Anzahl verschiedener Antibiotika je Mutter und feste Kombinationstherapien verschiedener Antibiotika

4.3.2 Tokolyse und Begleitmedikation bei vorzeitigen Wehen

105 Mütter haben auswärts bzw. beim Transport nach Großhadern Tokolyse erhalten, davon $n = 24$ orale Tokolyse. Letztere gingen nicht in die weitere Berechnung ein. Ebenso wurden die Tokolysen nicht berücksichtigt, die mit anderen Indikationen als vorzeitigen Wehen gegeben wurden. Darunter fielen z.B. Frauen mit pathologischem CTG mit Tokolyse bis zur Sectio caesareae oder Frauen, die mit Tokolyse nach Großhadern gekommen waren und diese nur bis zur Klärung der Situation weiter erhielten. Ausgewertet wurden Einlinge und Zwillinge mit vollständigen Akten.

4.3.2.1 Tokolyseart, -dauer und -intensität

Tab. 4.3.2.1 gibt eine Übersicht über Patientenzahl, Dauer und Dosis der intravenösen Fenoterol-Tokolysetherapie in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95.

		1986-90	1991-95	gesamt
Anzahl Mütter mit vorzeitigem Blasensprung		162	220	382
Anzahl Mütter mit Tokolyse		145	205	349
Prozent aller Mütter mit vorzeitigem Blasensprung		89,5	93,2	91,4
	nur kontinuierliche Tokolyse	144	179	323
	nur Bolustokolyse		5	5
	Bolus und kontinuierlich	1	21	22
Tage Tokolyse		784	1.639	2.423
	kontinuierlich (Tage)	782	1.367	2.149
	Bolus (Tage)	2	272	274
mittlere Therapiedauer/Mutter (Tage)		5,4	7,9	6,9
Gesamtdosis (μg)		1.544.033	3.224.531	4.768.564
Gesamtdosis/Mutter (μg)		10.649	15.729	13.663
Mittlere Tagesdosis (μg)		1.987	1.971	1.976
nur Notfall-Tokolyse bei pathologischem CTG, nicht in Gesamtzahl enthalten		5	3	8

Tab. 4.3.2.1 Prozentualer Anteil der behandelten Mütter und Therapiedauer und -dosis mit intravenöser Fenoterol-Tokolyse in kontinuierlicher und in Bolusapplikationsweise

Der prozentuale Anteil von Müttern mit vorzeitigem Blasensprung, die Tokolyse erhalten haben, hat sich über die Jahre nicht wesentlich geändert. Er lag bei gut 80%, d.h. 15-20% der Schwangeren hatten trotz des vorzeitigen Blasensprungs keine vorzeitigen Wehen. Ab den 90-er Jahren wurde zunehmend auch die Bolustokolyse eingesetzt, 1995 ist ihr Anteil auf ein Viertel angestiegen, im gesamten Zeitraum 91-95 lag er bei einem Neuntel der Tokolysepatientinnen. Die Anzahl der Tokolyse-Therapietage ist über den gesamten Zeitraum angestie-

4. Ergebnisse

gen, wie in Abb. 4.3.2.1 gezeigt; 1986-90 lag die mittlere Tokolyse-Therapiedauer bei 5,4 und 1991-95 bei 8,0 Tagen.

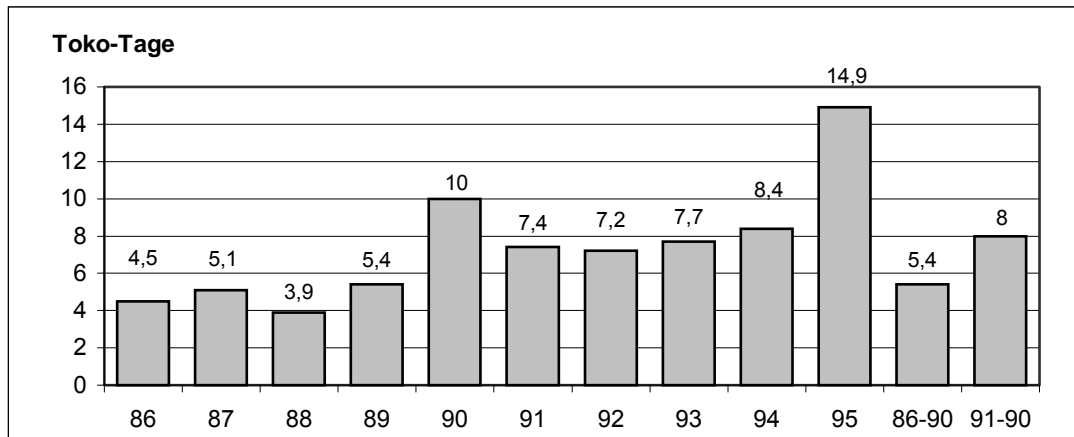


Abb. 4.3.2.1 Mittlere Tokolyse-Dauer je Patientin in Tagen (kontinuierliche und Bolustokolyse)

	n BS	n Tokolyse	% mit Tokolyse	Tage Toko	Dosis Tokolyse (µg)	Tage/Mutter	Tagesdosis/Mutter (µg)
1986-90							
gesamt	162	145	89,5	784	1.544.033	5,4	1.987
BS <24+0	14	11	78,6	109	222.520	9,9	2041
BS 24+0 bis 27+6	39	35	90,0	228	419.770	6,5	1841
BS 28+0 bis 31+6	67	62	92,5	258	354.590	4,2	1374
BS 32+0 bis 33+6	42	37	88,1	153	254.210	4,1	1661
1991-95							
gesamt	220	205	93,2	1.639	3.224.531	8,0	1.971
BS <24+0	25	20	80,0	223	428.010	11,2	1920
BS 24+0 bis 27+6	63	60	95,2	503	893.710	8,4	1777
BS 28+0 bis 31+6	71	67	94,4	580	894.950	8,7	1543
BS 32+0 bis 33+6	61	58	95,1	291	483.850	5,0	1662

Tab. 4.3.2.2 Tokolysetherapie in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung (n = Anzahl der Mütter)

Nach Gestationsalter bei Blasensprung aufgeschlüsselt zeigen sich in allen Schwangerschaftswochen 1986-90 nur geringfügig geringere Tokolyseraten als 1991-95 (Abb. 4.3.2.2 und Tab. 4.3.2.2). Der geringste Prozentsatz an Tokolyse lag jeweils bei den Müttern mit Blasensprung vor 24+0 SSW. Bei allen höheren Gestationswochen betrug der Prozentsatz an behandelten Müttern circa 90% im Zeitraum 1986-90 und 95% von 1991 bis 1995. Die Therapiedauer war aber - wenn tokolysiert wurde - bei sehr frühem Blasensprung am längsten mit 9,9 bzw. 11,2 Tagen im Vergleich zu den Mittelwerten 5,4 (1986-90) vs.

4. Ergebnisse

7,2 Tagen (1991-95, siehe Abb. 4.3.2.3). Auch die Tokolyse pro Tag war dann am höchsten (Tab. 4.3.2.2). In beiden Zeiträumen war die Tokolyse-Intensität im Mittel zwischen der 29. und 32. SSW am geringsten und stieg nach ab 32+0 SSW wieder etwas an.

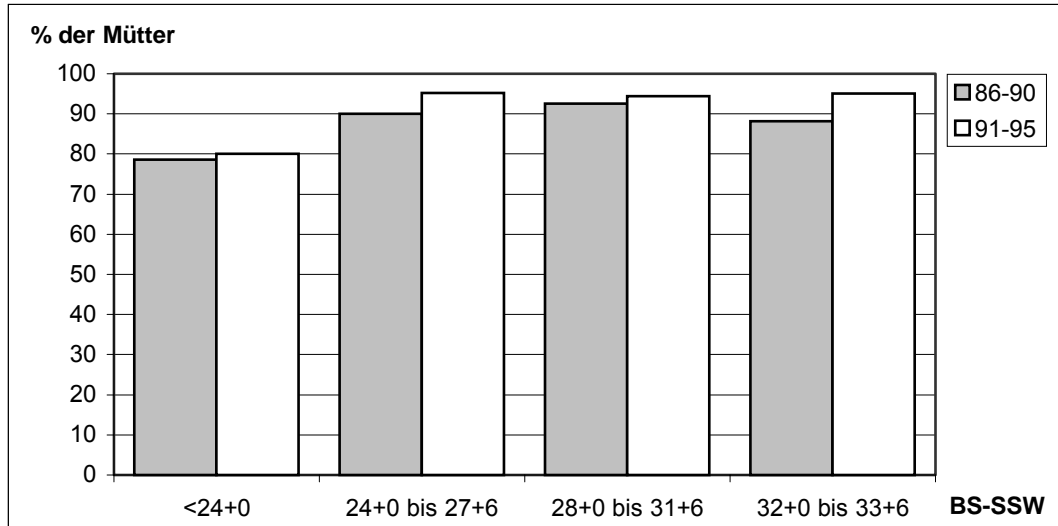


Abb. 4.3.2.2 Prozentualer Anteil der tokolysierten Schwangeren an allen Schwangeren mit Blasensprung in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt

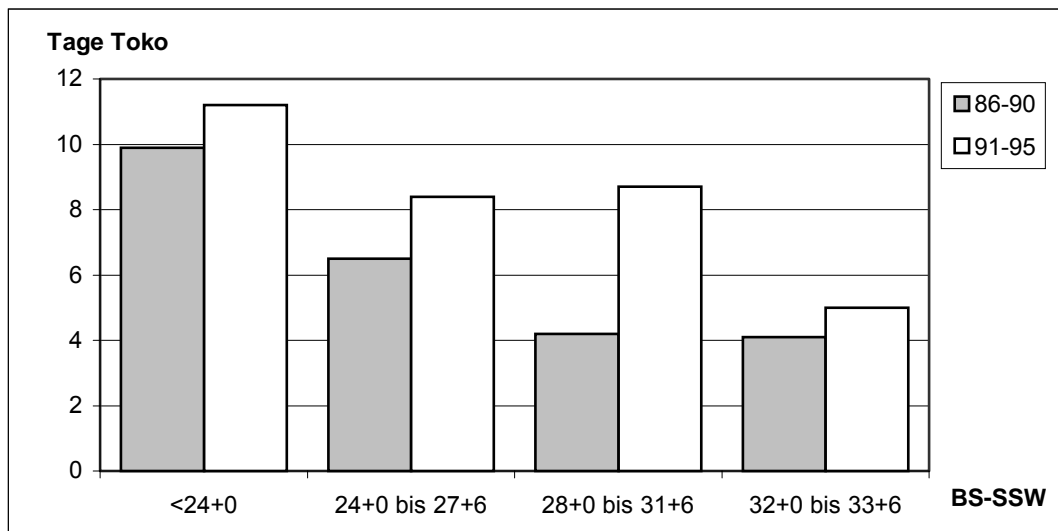


Abb. 4.3.2.3 Mittlere Tokolysetherapiezeitdauer je Mutter in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt

4.3.2.2 Spasmolytika-, Magnesium- und Benzodiazepintherapie

Als Begleitmedikation bei vorzeitigem Blasensprung und bei vorzeitigem Wehen wurden im gesamten Zeitraum zusätzlich Spasmolytika, Magnesium und Benzodiazepine eingesetzt. Dies wird in Tab. 4.3.2.3 gezeigt.

Der prozentuale Anteil der untersuchten Mütter, die Spasmolytika in Form von Propylphenazon rektal oder N-Butylscopolaminiumbromid rektal oder i.v. erhalten haben, ist von 46%

4. Ergebnisse

im 90er-Kollektiv auf 67% im 95er-Kollektiv angestiegen. Die mittlere Therapiedauer einer so behandelten Mutter ist mit im Mittel 3,2 Tagen konstant geblieben.

Magnesium wurde im gesamten Zeitraum p.o. verabreicht, ab 12/89 auch intravenös als Zusatz in die kontinuierliche intravenöse Tokolyse. Konsequenter Einsatz bei vorzeitigem Blasensprung, Therapiedauer und vor allem die Magnesium-Dosis haben im Zeitraum 1991-95 deutlich zugenommen: Die Tagesdosis hat sich fast verdoppelt und es ergibt sich daraus bei nur etwas verlängerter Therapiedauer eine 2,2-fache Magnesium-Gesamtdosis je Mutter. Es erhielten 96,4% der Mütter des 95er-Kollektivs gegenüber 79,6% im Zeitraum 1986-90 ausschließlich oder zusätzlich zu anderen Therapien eine intravenöse Magnesiumtherapie.

Benzodiazepine waren in den 80-er-Jahren eine gängige Zusatzmedikation bei vorzeitigem Wehen. Bis 1990 wurden noch 49% der untersuchten Mütter mit vorzeitigem Blasensprung über im Mittel 4,5 Tage mit jeweils 49mg Diazepam/die behandelt, ab 1991 sanken der Anteil auf 16% und die Therapiedauer auf 1,6 Tage mit einer durchschnittlichen Dosis von 7mg/die ab. Im zweiten Zeitraum wurden die Mütter nicht mehr routinemäßig sediert, sondern mit restriktiverer Indikationsstellung, vor allem bei starker psychischer Belastungsreaktion.

	1986-90	1991-95	gesamt
Magnesium-Therapie			
Anzahl der Mütter	129	212	341
Prozent an Müttern mit vorzeitigem Blasensprung	79,6	96,4	89,3
Gesamtdosis	43.184	152.589	195.773
Tage/behandelter Mutter	11,4	13,7	12,9
mmol Mg/behandelter Mutter	334	719	574
mmol Mg/die	29,3	52,5	44,5
iv.-Mg-Therapie prozentual von allen Müttern mit Mg-Therapie	17,0	89,6	61,5
Spasmolytika			
Anzahl Mütter	75	147	222
Prozent der Mütter an Müttern mit Blasensprung	46,3	66,8	58,1
Tage mit Spasmolytika-Therapie/behandelter Mutter	3,2	3,2	3,2
Benzodiazepine (Diazepam)			
Anzahl Mütter	80	34	114
Prozent der Mütter an Müttern mit Blasensprung	49,4	15,5	29,8
Tage mit Diazepam-Therapie/behandelter Mutter (in Klammern Tagesdosis in mg)	4,5 (49,4)	1,6 (7,4)	3,7 (36,8)

Tab. 4.3.2.3 Begleitmedikation in Form von Magnesium p.o. und i.v., Spasmolytika und Diazepam

4.3.3 Antibiotika und Tokolyse in der Kombinationstherapie

Im gesamten Untersuchungszeitraum kamen in allen Jahrgängen nur Einzelfälle ohne jede Antibiotika- oder Tokolysetherapie oder mit alleiniger Antibiotikatherapie vor, wie in

4. Ergebnisse

Abb. 4.3.3.1 zu sehen. Es zeigt sich im Zeitverlauf eine klare Verschiebung von der Tokolyse-Monotherapie hin zur Kombinationstherapie mit Antibiotika.

Vergleicht man die Zeiträume 1986-90 und 1991-95 (Abb. 4.3.3.2) zeigt sich, dass im frühen Zeitraum bei 70% der Mütter mit vorzeitigem Blasensprung eine alleinige Tokolysetherapie durchgeführt wurde und bei 3% eine alleinige Antibiotikatherapie, 20% der Mütter erhielt eine Kombinationstherapie, 7% weder Antibiotika noch Tokolyse. Im späteren Zeitintervall bekamen 62% der Frauen eine Kombinationstherapie, eine knappe Drittel eine alleinige Tokolyse und 5% eine alleinige Antibiotikatherapie, nur 2 % erhielten keine Therapie.

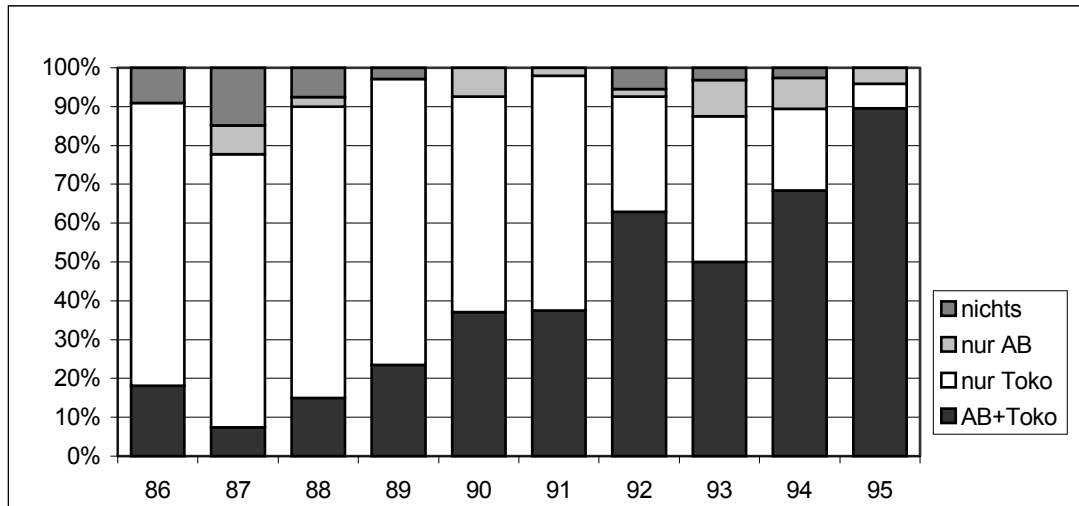


Abb. 4.3.3.1 Anteil der Mono- und Kombinationstherapie mit Antibiotika- und Tokolysetherapie 1986-95

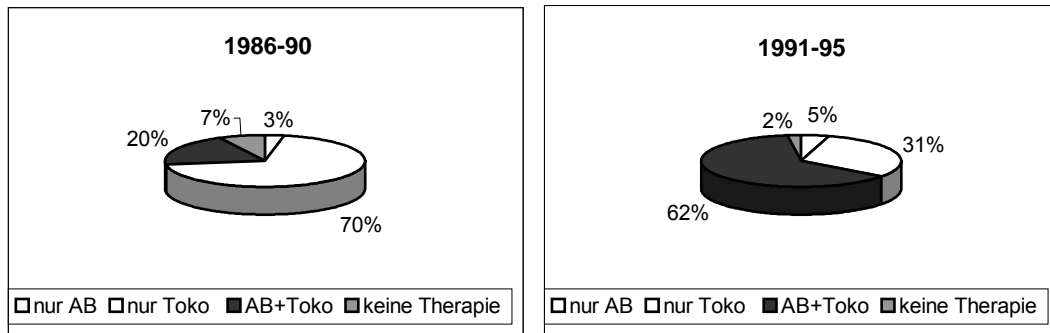


Abb. 4.3.3.2 Anteil der Mono- und Kombinationstherapie mit Antibiotika- und Tokolyse im Vergleich 1986-90 vs. 1991-95

4.3.3.1 Therapiedauer

Tab. 4.3.3.1 zeigt die Verteilung der verschiedenen Therapiekombinationen von Antibiotika und Tokolyse. Die maximale Antibiotikatherapie-Dauer betrug im 90er-Kollektiv 10 Tage als Monotherapie und 18 Tage in Kombination mit Tokolyse, im 95er-Kollektiv neun Tage als Monotherapie und 56 Tage in Kombination mit Tokolyse. Bei der Tokolysetherapie betrug 1986-90 das Maximum bei Monotherapie 51, bei Kombinationstherapie 48 Tage. 1991-95 waren es bei Monotherapie maximal 20 und bei Kombinationstherapie 56 Tage. Die Therapiespannen in den einzelnen Zeiträumen und bei den einzelnen Müttern haben also deutlich geschwankt.

	Anzahl Mütter	überhaupt Antibiotika	überhaupt Tokolyse	Antibiotika +Tokolyse	nur Antibiotika	nur Tokolyse	keine Therapie
1986-90							
n	162	37	145	32	5	113	12
Prozent der Mütter mit Blasensprung		22,8	89,5	19,8	3,1	69,8	7,4
Tage		182	784		27	500	
Min. Tage/Mutter		1	1	1+1	1	1	
Max. Tage/Mutter		18	48	18+25/8+48	10	51	
1991-95							
n	220	147	205	137	10	68	5
Prozent der Mütter mit Blasensprung		66,8	93,2	62,3	4,5	30,9	2,3
Tage		1333	1639		45	318	
Min. Tage/Mutter		1	1	1+1	1	1	
Max. Tage/Mutter		56	56	56+48/42+56	9	20	
gesamt							
n	382	184	349	169	15	181	17
Prozent der Mütter mit Blasensprung		48,2	91,4	44,2	3,9	47,4	4,5
Tage		1515	2423		72	818	
Min. Tage/Mutter		1	1	1+1	1	1	
Max. Tage/Mutter		56	56	56+48/42+56	10	51	

Tab. 4.3.3.1 Antibiotika- und Tokolysetherapie bei Einlings- und Zwillingsmüttern mit vorzeitigem Blasensprung

Betrachtet man alle Mütter mit einer Kombinationstherapie aus Antibiotika und Tokolyse, war die durchschnittliche Tokolysedauer meist (in drei Viertel bzw. in der Hälfte der Fälle) länger als die Dauer der Antibiotikatherapie. Im Zeitraum 1991-95 stieg aber der Anteil der Mütter, die gleichlang Antibiotika wie Tokolyse erhalten haben, von 13% auf 20% an und es erhielten 30% der Schwangeren (gegenüber vorher 9%) nun länger Antibiotika als Tokolyse (Abb. 4.3.3.3 und Tab. 4.3.3.2).

4. Ergebnisse

Therapiedauer	n	Antibiotika (Tage)	Tokolyse (Tage)	Differenz-Summe (Tage)	Mittlere Differenz (Tage)
1986-90					
AB < Tokolyse	25	121	265	-144	-5,8
AB = Tokolyse	4	11	11	0	0
AB > Tokolyse	3	23	8	15	5
Summe	32	155	284		
1991-95					
AB < Tokolyse	68	434	782	-348	-5,1
AB = Tokolyse	27	137	137	0	0
AB > Tokolyse	42	717	402	319	7,6
Summe	137	1288	1321		
gesamt					
AB < Tokolyse	93	555	1047	-492	-5,3
AB = Tokolyse	31	148	148	0	0
AB > Tokolyse	45	740	410	334	7,4
Summe	169	1443	1605		

Tab. 4.3.3.2 Therapiedauer bei Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse (AB < Tokolyse = Dauer der Antibiotikatherapie war kürzer als die der Tokolysetherapie)

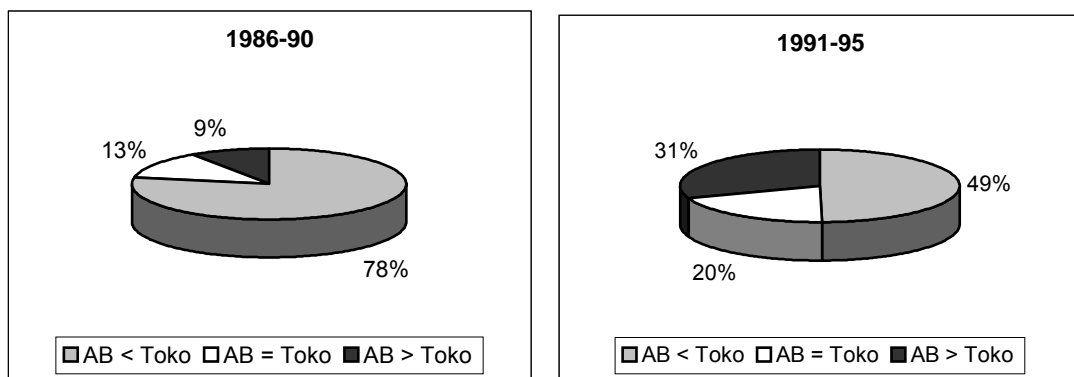


Abb. 4.3.3.3 Unterschiedliche Therapiedauer von Antibiotika- und Tokolysegabe bei der Kombinationstherapie im Vergleich 1986-90 vs. 1991-95 (AB < Toko = Dauer der Antibiotikatherapie war kürzer als die der Tokolysetherapie)

4.3.3.2 Therapiekombinationen je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Abhängig von der SSW zum Zeitpunkt des Blasensprungs zeigt sich folgendes Bild (Abb. 4.3.3.4): Eine Antibiotika-Monotherapie wurde - bei allerdings kleinen Zahlen - noch am häufigsten beim Blasensprung vor 24+0 SSW gegeben. Im gesamten Zeitraum gilt: je unreifer das Gestationsalter bei Blasensprung war, umso häufiger wurde eine Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse im Verhältnis zur Tokolyse-Monotherapie gegeben. Dabei war im Zeitraum 1991-95 - wie schon oben beschrieben - der Anteil an Kombinationstherapien dreimal so hoch wie im früheren Zeitraum. Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs betrug bei allen Schwangeren mit Antibiotikatherapie oder Kombinationstherapie 27,8 SSW (im 90er-Kollektiv 27,7 SSW im 95er-Kollektiv 27,9 SSW) gegenüber 30,3 SSW (29,8 SSW bzw. 30,9 SSW) bei Tokolyse-Monotherapie oder keiner Therapie.

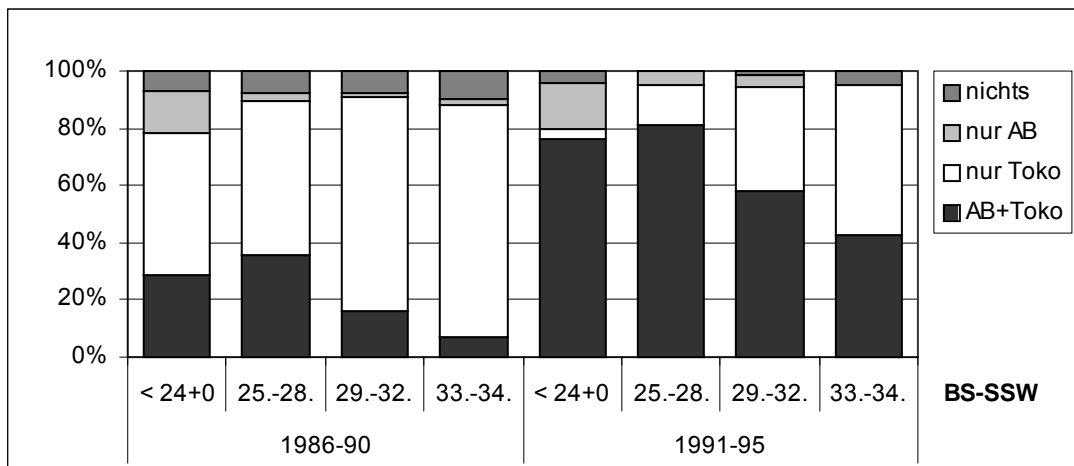


Abb. 4.3.3.4 Prozentualer Anteil von Antibiotika-, Tokolyse- und Kombinationstherapie in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung 1986-90 vs. 1991-95

4.4 Therapieergebnisse

Untersucht wurde als Zielgröße eine Tragzeitverlängerung nach frühzeitigem vorzeitigem Blasensprung. Im folgenden Text werden dafür die Begriffe Schwangerschaftsverlängerung und Latenzzeit (= LZ) synonym gebraucht und jeweils in Tagen angegeben.

Insgesamt betrug die Latenzzeit vom Blasensprung vor der abgeschlossenen 34. SSW bis zur Geburt im Zeitraum 1986-90 bei allen untersuchten 162 Einlings- und Zwillingschwangerschaften 10,7 Tage und im Zeitraum 1991-95 bei 220 Schwangerschaften 11,4 Tage ($p = 0,06$). In den einzelnen Jahren hat die durchschnittlich erreichte Tragzeitverlängerung zwischen 8,1 und 14,3 Tagen geschwankt (Abb. 4.4.1). Da dieser Unterschied von fast einer Woche gerade für sehr kleine Frühgeborene klinisch relevant sein kann, werden im Folgenden das 90er-, das 95er- und das Gesamtkollektiv unter verschiedenen Gesichtspunkten gruppiert, um herauszuarbeiten, welche Faktoren einen Einfluss auf die verschiedenen Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt gehabt haben können.

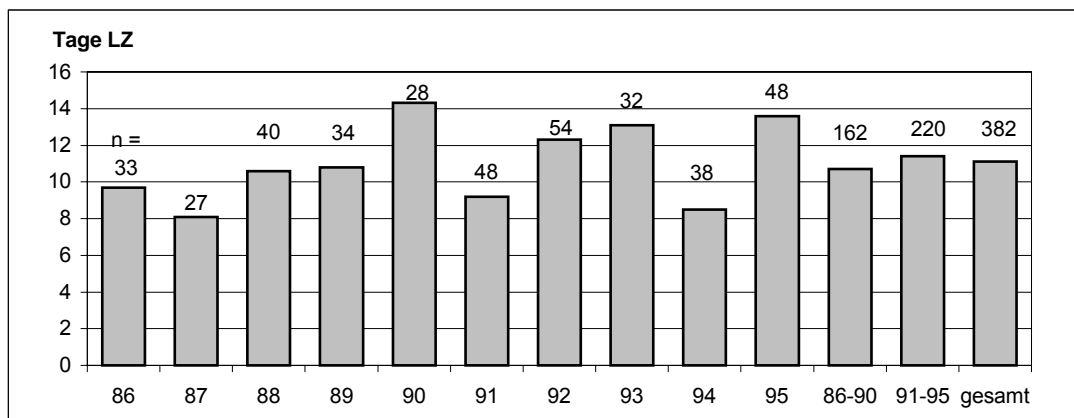


Abb. 4.4.1 Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt in den einzelnen Geburtsjahrgängen (Zahlen über den Säulen = n Mütter)

4.4.1 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Kombinations- oder Monotherapie mit Antibiotika und Tokolyse

In den wenigen Fällen, in denen Frauen nach vorzeitigem Blasensprung weder eine Antibiotika- noch eine Tokolysetherapie erhalten haben, konnten 1986-90 bei $n = 12$ und 1991-95 bei $n = 5$ Schwangeren Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt von durchschnittlich 18 Tagen erreicht werden, also eine Woche mehr als im Durchschnitt. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs betrug im 90er-Kollektiv im Mittel 31,8 SSW und im 95er-Kollektiv fast zwei Wochen mehr mit 33,5 SSW. Eine differenziertere Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll (Tab. 7.8.1.1).

In der Gruppe mit alleiniger Antibiotikatherapie waren ebenfalls nur wenige Schwangerschaften enthalten (5 vs. 10 Mütter). Im Zeitraum 1986-90 lag das mittlere Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt mit 27,5 SSW eine Woche über dem des Vergleichskollektivs mit 26,3 SSW, die erreichte Tragzeitverlängerung war aber mit 8,7 Tagen mehr als eine Woche kürzer als 1991-95 mit 17,9 Tagen. Auch hier war aber eine differenziertere Auswertung aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll.

4. Ergebnisse

Wurde nur Tokolyse gegeben, konnte in beiden Vergleichskollektiven eine mittlere Tragzeitverlängerung von 8,5 Tagen erreicht werden. Wie oben beschrieben, sollten seit Anfang der 90er-Jahre alle Mütter mit vorzeitigem Blasensprung unter 30+0 Schwangerschaftswoche automatisch Antibiotika erhalten. Das hatte im 95er-Kollektiv den von 70% auf 31% deutlich gesunkenen Anteil der mit Tokolyse-Monotherapie betreuten Mütter als logische Folge und erklärt auch das höhere mittlere Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt von 31,0 SSW in diesem Kollektiv (versus 29,6 SSW im 90er-Kollektiv).

1986-90 erhielten 20% (n = 32) der Mütter mit vorzeitigem Blasensprung (bei durchschnittlich 27,5 SSW) eine kombinierte Antibiotika- und Tokolysetherapie. In diesen Schwangerschaften wurde eine durchschnittliche Tragzeitverlängerung von 16,2 Tagen erzielt, 1991-95 hingegen war die Tragzeitverlängerung in dieser Therapie-Gruppe mit insgesamt 12 Tagen um vier Tage geringer. Durch die oben genannte Änderung des Therapiekonzeptes ist der Anteil der kombiniert behandelten Mütter in diesem Zeitraum auf 66% angestiegen und das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung lag mit 28,0 SSW 1991-95 nur geringfügig höher.

Im Vergleich der einzelnen Therapieformen untereinander (Abb. 4.4.1.1 und 4.4.1.2) wurde im unbehandelten Kollektiv die größte Tragzeitverlängerung mit 18,1 Tagen erreicht und lag die Gruppe mit alleiniger Antibiotikatherapie mit 14,9 Tagen an zweiter Stelle. Beide Gruppen hatten aber, wie erwähnt, nur niedrige Fallzahlen.

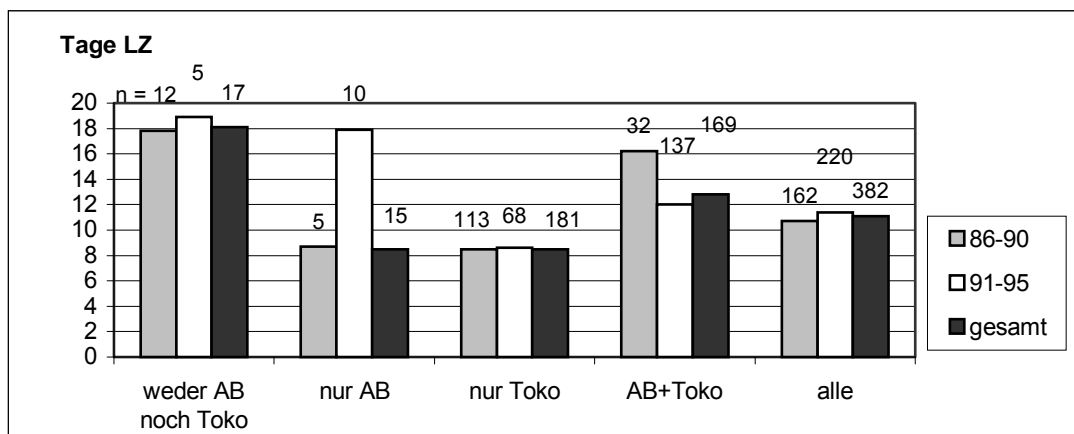


Abb. 4.4.1.1 Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt je nach Therapieart (Zahlen über den Säulen = n Mütter)

Im Vergleich Tokolyse-Monotherapie vs. Kombinationstherapie mit Antibiotika wurde insgesamt im kombiniert behandelten Kollektiv eine um 4,4 Tage längere Tragzeitverlängerung erreicht, 1986-90 lag die Differenz gar bei 7,7 Tagen, 1991-95 bei 3,4 Tagen. Die mittlere Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt lag aber in der Tokolyse-Monotherapie-Gruppe um 2-3 Wochen über der in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Im Gesamtkollektiv ist also der Trend zu einer deutlicheren Schwangerschaftsverlängerung unter der Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse gegenüber der Tokolyse-Monotherapie klar nachzuweisen. Die verschiedenen Gruppen haben sich aber im Zeitverlauf nicht nur prozentual verändert (Abb. 4.3.3.1 und Tab. 7.8.1.1), sondern auch in ihrer Zusammensetzung, was in den folgenden Kapiteln gezeigt werden soll.

4. Ergebnisse

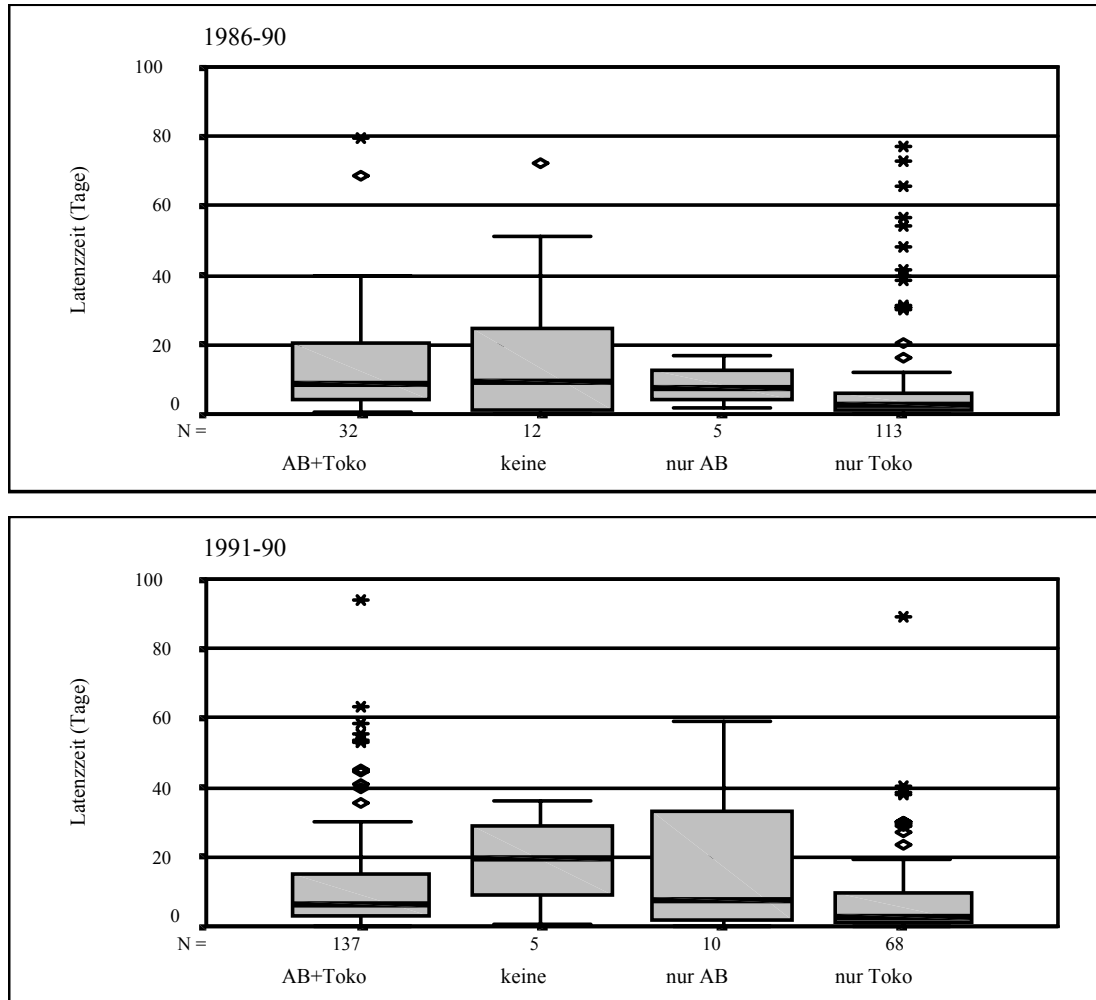


Abb. 4.4.1.2 Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt je nach Therapieart 1986-90 vs. 1991-95

4.4.1.1 Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie

Vergleicht man unabhängig von einer zusätzlichen Tokolysetherapie alle Schwangeren, die Antibiotika bekommen haben, mit denen, die keine erhalten haben, scheint ein Vorteil durch die Antibiotika-Gabe möglich (Abb. 4.4.1.3 und Tab. 4.4.1.1): Die Schwangerschaftsverlängerung war in der Antibiotika-Gruppe mit 13,0 Tagen fast vier Tage länger als in der Non-Antibiotika-Gruppe mit 9,4 Tagen. Auch die allein in Großhadern erreichte Schwangerschaftsverlängerung war mit Antibiotikatherapie um 3,5 Tage länger als ohne. Der Unterschied war 1986-90 sowohl in bezug auf die gesamte als auch auf die in Großhadern erreichte Tragzeitverlängerung mit fast sechs Tagen Differenz deutlicher als 1991-95 mit drei (bzw. zwei) Tagen Differenz (Alle Differenzen waren signifikant). Allerdings war auch die Verteilung des Gestationsalters bei Blasensprung verschieden: in der Antibiotika-Gruppe lag es 2-3 Wochen unter dem Vergleichskollektiv.

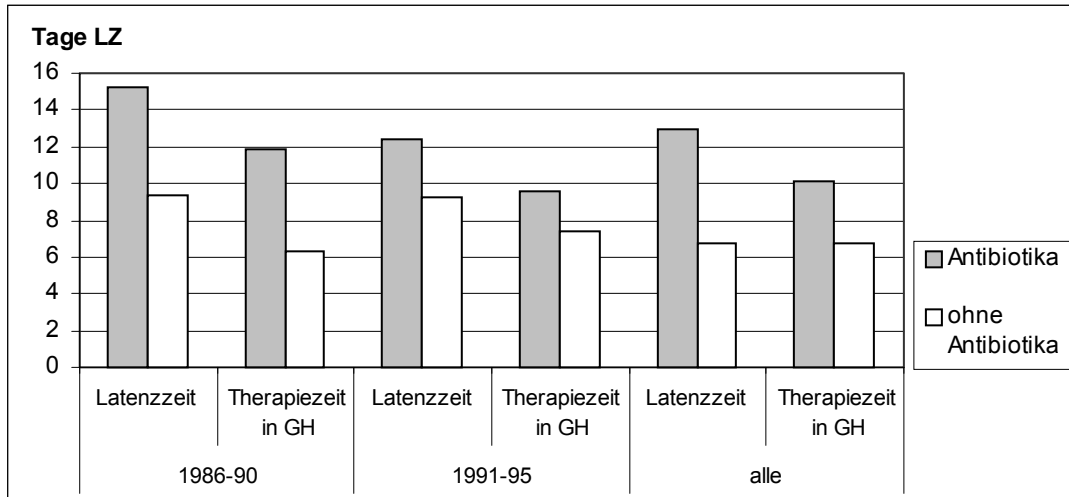


Abb. 4.4.1.3 Latenzzeiten in Tagen bei Müttern mit oder ohne Antibiotikatherapie und davon erreichte Therapiezeiten in Großhadern

	Antibiotikatherapie				ohne Antibiotikatherapie				p-Wert mit/ohne AB			
	n	BS-SSW	LZ	Therapiezeit präpartal GH	n	BS-SSW	LZ	Therapiezeit präpartal GH	LZ		Therapiezeit präpartal GH	
1986-90	37	27,5	15,3	11,9	125	29,6	9,4	6,3	0,000	*	0,000	*
1991-95	147	27,9	12,4	9,6	73	31,0	9,3	7,4	0,002	*	0,003	*
alle	184	27,9	13,0	10,1	198	30,1	9,3	6,7	0,000	*	0,000	*

Tab. 4.4.1.1 Latenzzeiten (LZ) in Tagen bei Müttern mit oder ohne Antibiotikatherapie und davon erreichte Therapiezeiten in Großhadern mit Signifikanzen; n = Anzahl der Mütter

4.4.1.2 Latenzzeiten je nach Zeitintervall der Antibiotikatherapie

Wie unter 4.3.1 (Tab. 4.3.1.2) bereits ausgeführt und in Abb. 4.4.1.4 dargestellt, hat die Zahl der Dauer-Antibiotikatherapien im Verlauf der Jahre deutlich zugenommen. Unter den Schwangeren, die nicht dauertherapiert wurden, hat zudem die Zahl derer zugenommen, die deutlich länger als eine Woche Antibiotika erhielten. Die Latenzzeiten in den einzelnen Antibiotikatherapie-Gruppen verteilen sich folgendermaßen (Tab. 4.4.1.2, Abb. 4.4.1.5 und 4.4.1.6): Die Mediane wie auch die Mittelwerte der Latenzzeiten waren bei den (wenigen) Fällen mit mehrfacher oder mit direkt ab Aufnahme beginnender Antibiotikatherapie und hier im Zeitraum 1991-95 am höchsten (durchschnittlich 31,8 bzw. 15,4 Tage). Bei Antibiotika-Gaben im Verlauf - die in der Regel bei ansteigenden Infektionsparametern oder bei Vorliegen eines auffälligen bakteriologischen Befundes vaginal oder seltener im Urin eingeleitet wurde - lagen die Latenzzeiten 1986-90 etwa gleich hoch und 1991-95 durchschnittlich fünf Tage niedriger, als wenn gleich bei Aufnahme Antibiotika gegeben wurden. War eine durchgehende Antibiotikatherapie notwendig, wurden die niedrigsten Latenzzeiten (8,9 Tage) erreicht. Das Gestationsalter bei Blasensprung war in den Gruppen mit mehrfacher Antibiotika-Gabe und mit durchgehender Antibiotikatherapie 1-2 Wochen niedriger als in den übrigen Gruppen (Tab. 4.4.1.2).

4. Ergebnisse

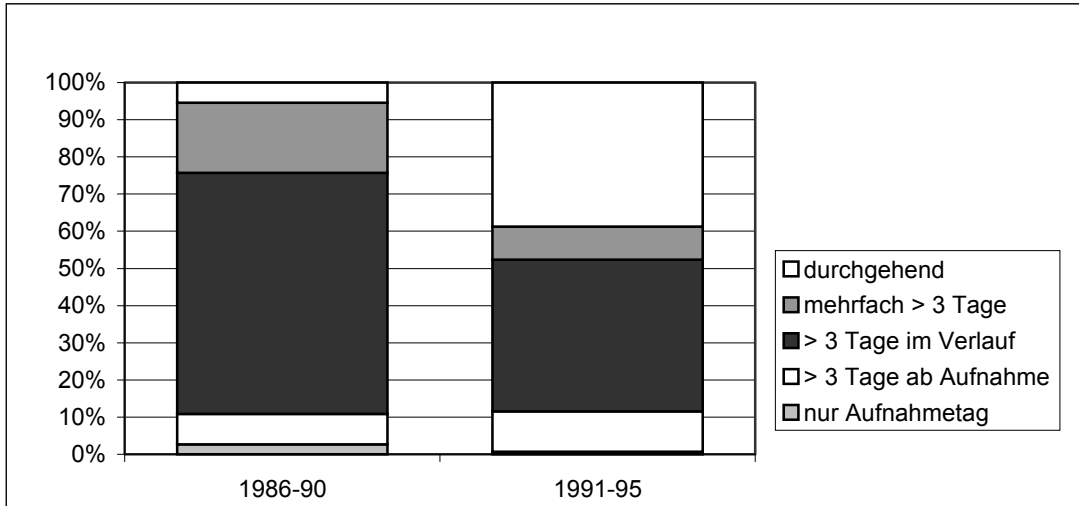


Abb. 4.4.1.4 Prozentuale Verteilung von Zeitpunkt und Dauer der Antibiotikatherapie im stationären Verlauf

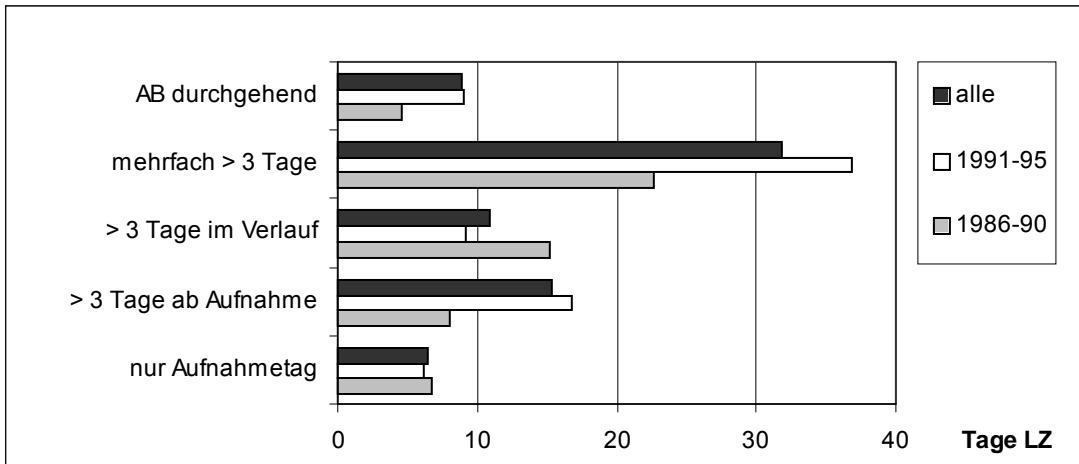


Abb. 4.4.1.5 Antibiotikatherapie-Dauer und mittlere Latenzzeiten 1986-90 vs. 1991-95

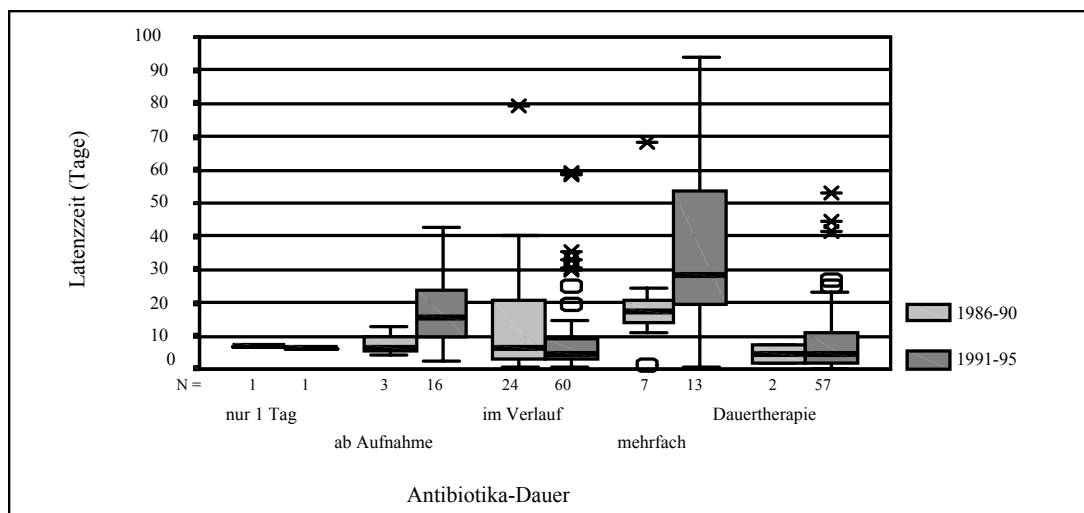


Abb. 4.4.1.6 Mediane der Latenzzeiten je nach Therapiedauer (Beginn ab Aufnahme oder im Verlauf, mehrfache Gabe (= jeweils mindestens 3 Tage Therapie) und Dauer-Therapie)

4. Ergebnisse

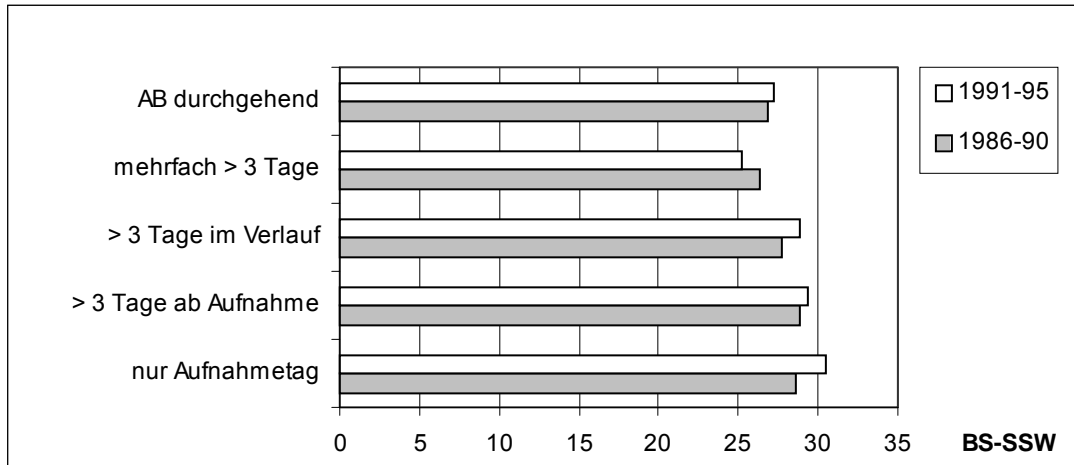


Abb. 4.4.1.7 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und unterschiedliche Antibiotikatherapie-Dauer

Bezogen auf das Intervall zwischen letzter Antibiotika-Gabe und Geburt bestanden die Hauptunterschiede zwischen dem 90er- und dem 95er-Kollektiv darin, dass 1986-90 die letzte Gabe entweder deutlich länger vor Geburt stattgefunden hatte oder - wenn bis zur Geburt eine Antibiotika-Gabe erfolgte - diese häufiger erst 1-2 Tage vor der Entbindung begonnen wurde (Tab. 4.3.1.2 und Abb. 4.4.1.8).

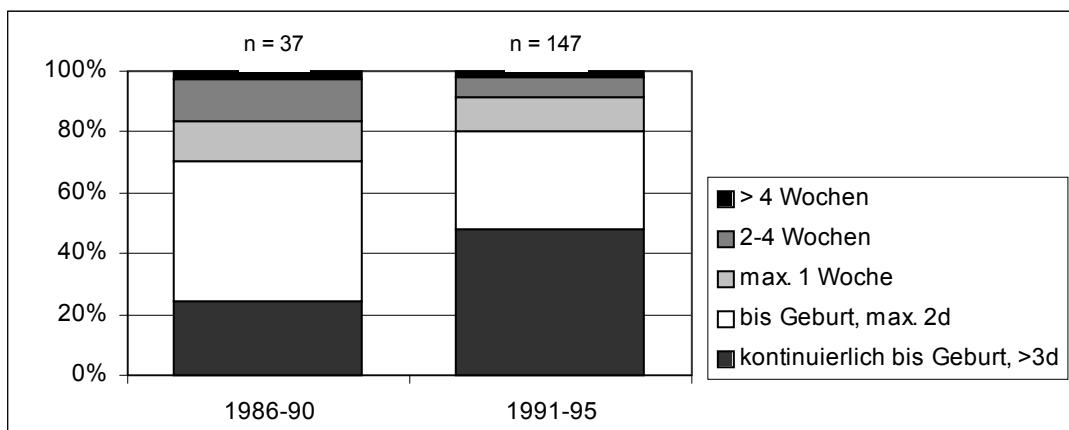


Abb. 4.4.1.8 Intervall von der letzten Antibiotika-Gabe bis zur Geburt 1986-90 vs. 1991-95

Das Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt war 1986-90 am niedrigsten (27. SSW), wenn bis zu vier Wochen Pause zwischen letzter Antibiotika-Gabe und Geburt lagen, 1991-95 waren die Unterschiede in den Gruppen geringer, das niedrigste Blasensprung-Gestationsalter lag in der Gruppe mit kontinuierlicher längerer Therapie bis zur Geburt bei 27+0 SSW (Abb.4.4.1.10). Die kürzesten Latenzzeiten waren in der Gruppe zu verzeichnen, die maximal 1-2 Tage bis direkt zur Entbindung Antibiotika erhalten haben (Abb. 4.4.1.9, Tab. 4.4.1.2). Hierunter fallen Schwangere, die nach mehreren Tagen stationärer Behandlung erstmals Antibiotika erhielten. Hierunter fallen zudem solche Mütter, bei denen es relativ schnell nach Aufnahme trotz Antibiotikatherapie oder Kombinationstherapie mit Tokolyse zu keiner Stabilisierung kam und die deshalb rasch entbunden wurden, die also als Therapieversager eingestuft werden müssen. Bei langem therapiefreiem Intervall stieg die Tragzeitverlängerung mit der Länge des Intervalls.

4. Ergebnisse

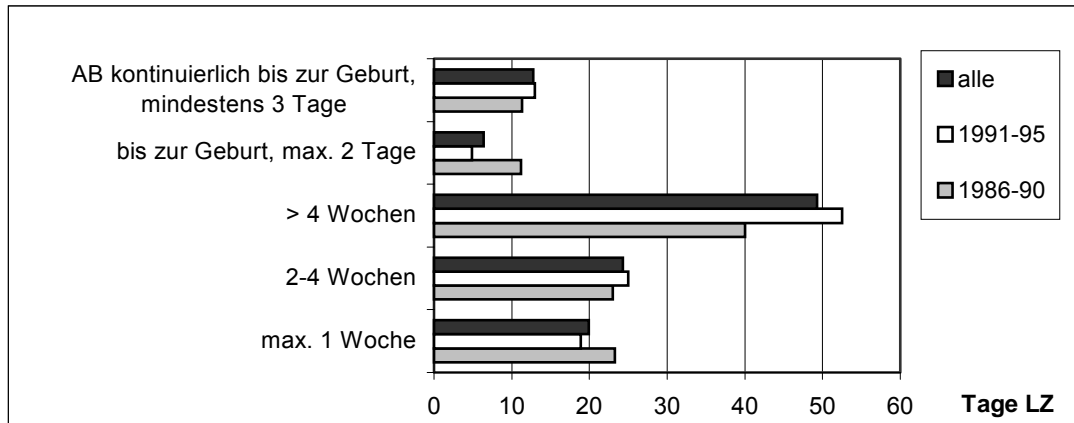


Abb. 4.4.1.9 Antibiotikatherapie-freies Intervall vor der Geburt und Schwangerschaftsverlängerung 1986-90 vs. 1991-95

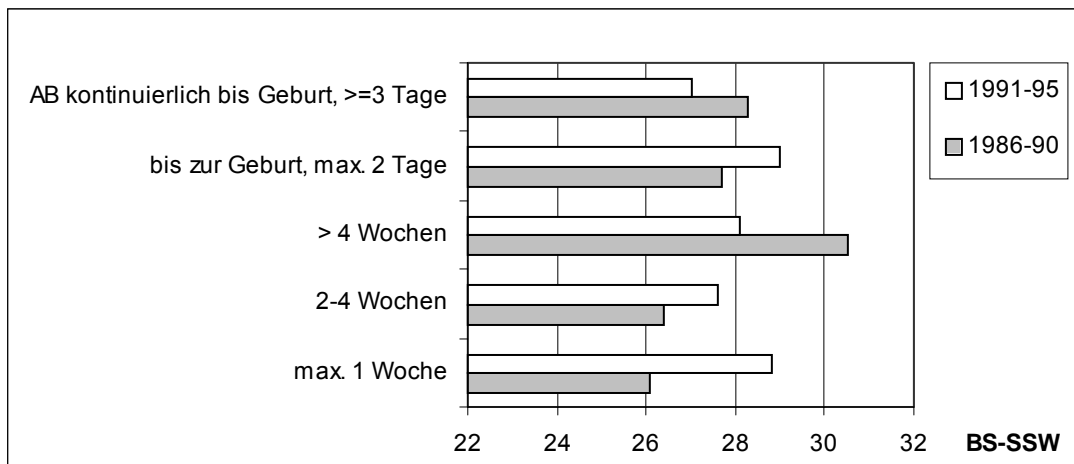


Abb. 4.4.1.10 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und Antibiotikatherapie-freies Intervall vor der Geburt

4.4.1.3 Latenzzeiten je nach Indikation für eine Antibiotikatherapie

In Abb. 4.4.1.11 sind die Indikationen für eine Antibiotikatherapie prozentual aufgeführt. Dabei sind die Indikationen für Antibiotika-Wechsel oder erneute Gabe im Verlauf mitgezählt (die prozentuale Verteilung bei erster Antibiotika-Gabe Tab. 4.3.1.3). Der vorzeitige Blasensprung als einzige in den Akten auffindbare Indikation kam bei 20 bzw. 25% vor, bakteriologische Befunde führten in 15 bzw. 8% zur Antibiotikatherapie. Alle übrigen Antibiotika-Gaben wurden wegen eines Anstiegs der Entzündungsparameter, wegen Wehen-Progression oder sonstiger klinischer Hinweise auf ein Amnioninfektionssyndrom indiziert. Das Gestationsalter bei Blasensprung in Bezug auf die Indikationen ist in Abb. 4.4.2.3 dargestellt. Die längsten Latenzzeiten erreichten die (wenigen) Mütter mit Antibiotikatherapie wegen auffälliger bakteriologischer Befunde (Mittelwerte 28 bzw. 26 Tage siehe Abb. 4.4.1.13 und Tab. 4.4.1.2, Mediane siehe Abb. 4.4.1.12).

4. Ergebnisse

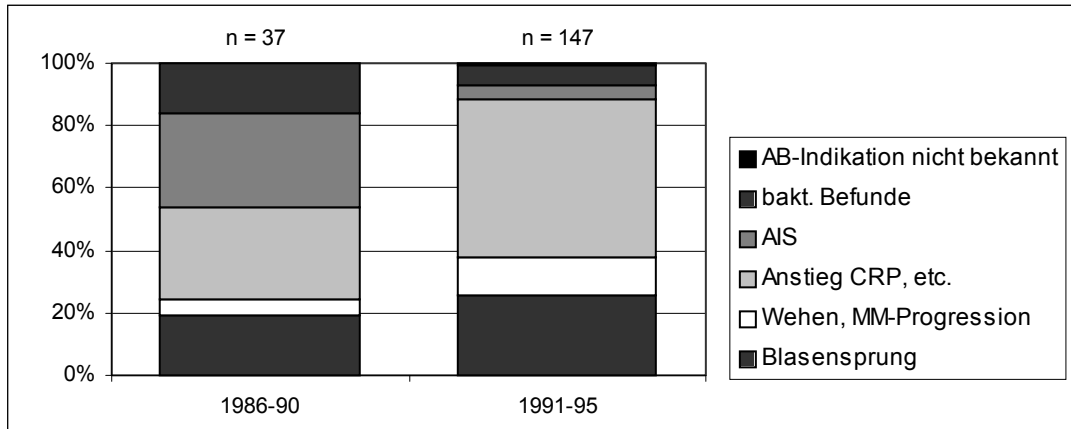


Abb. 4.4.1.11 Indikationen zur Antibiotikatherapie (Mehrfachantworten möglich, wenn das Antibiotikum gewechselt oder mehrfach eine Antibiotikatherapie begonnen wurde, n = Anzahl der Mütter mit Antibiotikatherapie)

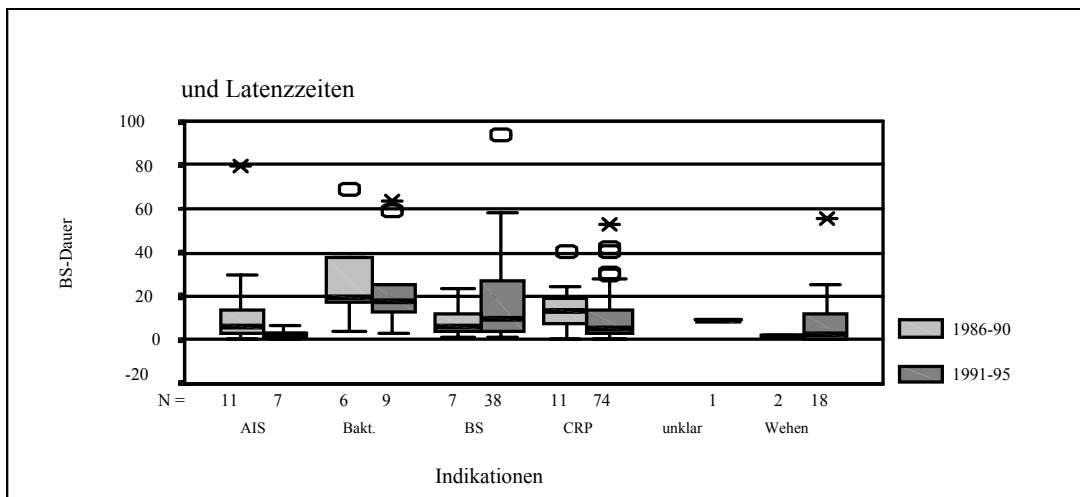


Abb. 4.4.1.12 Mediane der Latenzzeiten je nach Indikation zur Antibiotikatherapie

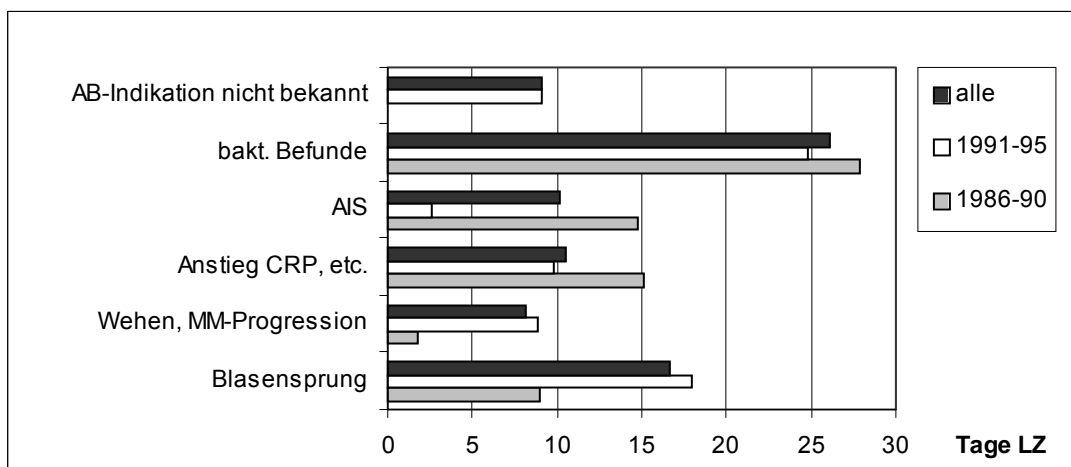


Abb. 4.4.1.13 Indikationen für die Antibiotikatherapie und Latenzzeiten 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

	Anzahl Mütter			BS-SSW		Latenzzeit nach Blasensprung						
	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	1986-90			1991-95			gesamt
						Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	
gesamt	162	220	382	29,1	29,0	0,1	79,3	10,7	0,1	93,7	11,4	11,1
ohne Antibiotika	125	73	198	29,6	31,0	0,1	77,3	9,4	0,1	89,1	9,3	9,3
Antibiotika	37	147	184	27,5	27,9	0,3	79,3	15,3	0,2	93,7	12,4	13,0
Antibiotikatherapie-Dauer												
nur Aufnahmetag	1	1	2	28,6	30,5	6,8	6,8	6,8	6,1	6,1	6,1	6,5
> 3 Tage ab Aufnahme	3	16	19	28,8	29,3	4,4	12,9	8,0	2,7	42,5	16,8	15,4
> 3 Tage im Verlauf	24	60	84	27,7	28,8	0,3	79,3	15,2	0,4	59,3	9,2	10,9
mehrfach > 3 Tage	7	13	20	26,4	25,2	1,5	68,5	22,6	0,4	93,7	36,8	31,8
durchgehend	2	57	59	26,8	27,2	1,9	7,3	4,6	0,2	53,0	9,0	8,9
Intervall letzte Antibiotika-Gabe bis Geburt												
max. 1 Woche	5	16	21	26,1	28,8	6,8	68,5	23,3	6,1	53,4	18,9	19,9
2-4 Wochen	5	9	14	26,4	27,6	17,1	37,6	23,0	0,4	58,5	25,0	24,3
> 4 Wochen	1	3	4	30,5	28,1	40,0	40,0	40,0	42,5	59,3	52,5	49,3
bis zur Geburt, maximal 2 Tage	17	50	67	27,7	29,0	0,3	79,3	11,2	0,2	35,3	4,9	6,4
kontinuierlich bis zur Geburt, mindestens 3 Tage	9	69	78	28,3	27,0	4,4	24,2	11,3	,6	93,7	13,0	12,8
Indikationen zur Antibiotikatherapie												
Blasensprung	7	38	45	28,0	28,0	1,6	23,9	9,0	1,0	93,7	18,0	16,6
Wehen*	2	18	20	27,0	28,9	1,5	2,1	1,8	0,4	55,6	8,8	8,1
Anstieg der Infektionsparameter	11	74	85	27,3	27,5	0,3	40,0	15,1	0,2	53,0	9,8	10,5
V.a. AIS	11	7	18	27,1	29,2	0,5	79,3	14,8	0,2	6,4	2,6	10,1
Bakteriologie urogenital	6	9	15	28,5	28,2	4,4	68,5	27,9	3,0	63,5	24,8	26,1

Tab. 4.4.1.2 Mittlere Latenzzeiten und Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs, abhängig von der Antibiotikatherapie-Dauer und vom therapiefreien Intervall vor Geburt und von der Therapieindikation (Wehen* = Wehen, Zervixinsuffizienz, Muttermunds-Progression)

Es folgten die Mütter mit alleiniger Indikation vorzeitiger Blasensprung aus dem 95er-Kollektiv (18 Tage) und die Mütter mit einem Anstieg der Infektionsparameter aus dem 90er-Kollektiv (15 Tage). Die Latenzzeiten bei Amnioninfektionssyndrom im 90er-Kollektiv lagen ebenfalls bei fast 15 Tagen, im 95er-Kollektiv hingegen nur bei drei Tagen. Dies zeigt erneut die Schwierigkeit der korrekten retrospektiven Eingruppierung nach Aktenlage der uneinheitlichen Definitionen eines Amnioninfektionssyndroms und der Inhomogenität des Kollektivs.

4.4.2 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Da die Bedrohlichkeit eines vorzeitigen Blasensprungs mit zunehmender Unreife des Kindes größer wird, ist es sinnvoll, das Outcome je nach Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt zu betrachten, denn die geburtshilflichen und neonatologischen Optionen ändern sich mit zunehmendem Gestationsalter deutlich.

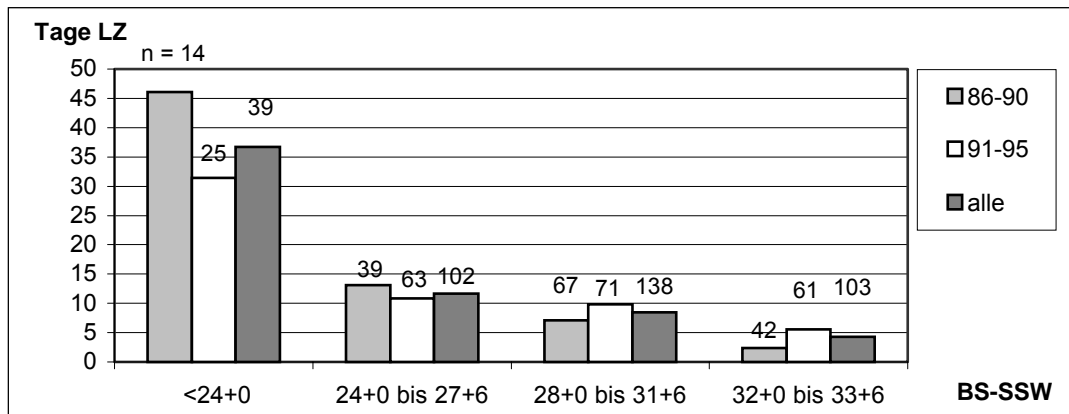


Abb. 4.4.2.1 Mittlere Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt 1986-90 und 1991-95, abhängig vom Gestationsalter bei Blasensprung; Zahlen über den Säulen = n Mütter

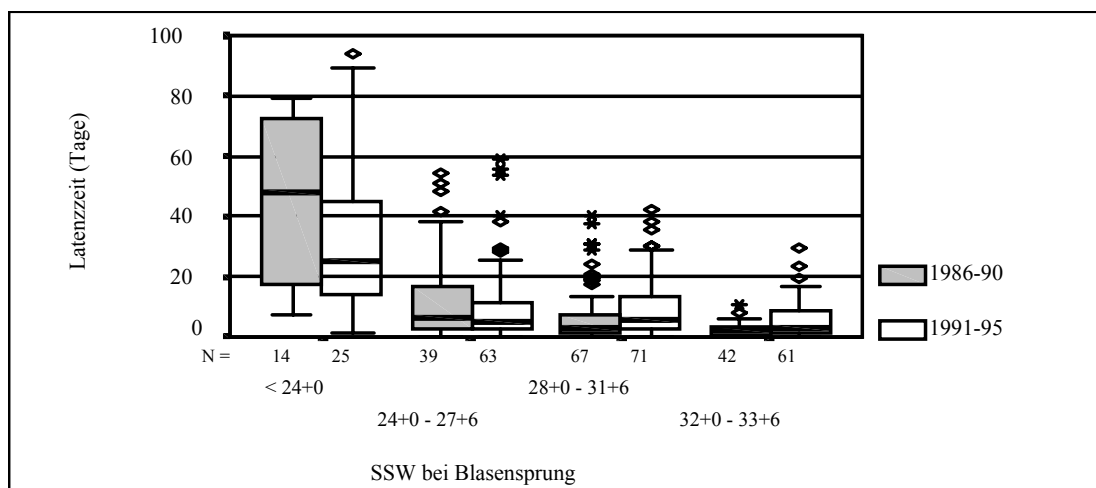


Abb. 4.4.2.2 Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt 1986-90 und 1991-95, abhängig vom Gestationsalter bei Blasensprung

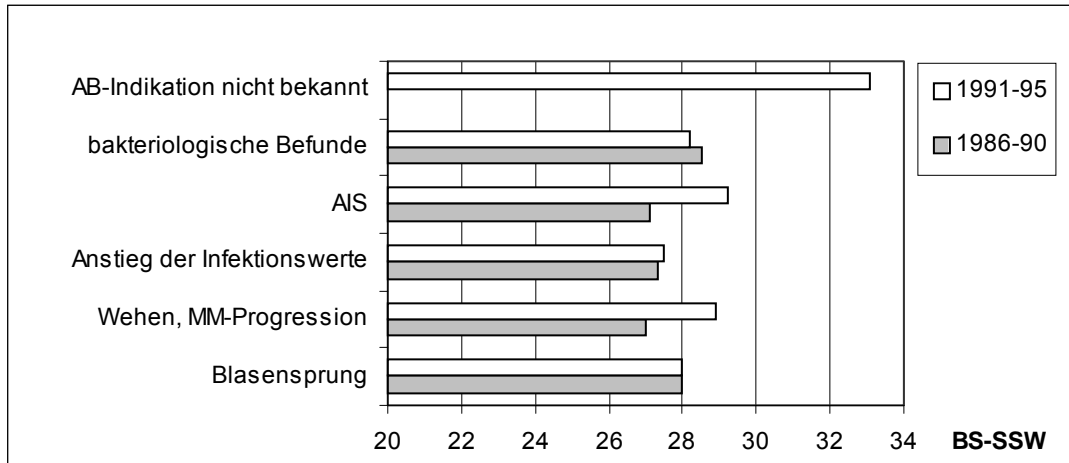


Abb. 4.4.2.3 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und Indikationen für die Antibiotikatherapie

Erwartungsgemäß zeigten sich deutliche Unterschiede in den Latenzzeiten je nach Blasensprung-Schwangerschaftswoche: Die höchsten Latenzzeiten bis zur Geburt waren bei den Blasensprüngen vor 24+0 SSW zu verzeichnen mit durchschnittlich 36,7 Tagen. In der 25.-28. SSW lagen sie bei 11,7 Tagen und sie fielen dann in der 29.-32. SSW weiter ab auf 8,5 Tage. Die niedrigsten Latenzzeiten mit 4,3 Tagen fanden sich beim Blasensprung ab 32+0 SSW (Abb. 4.4.2.1, 4.4.2.2, Tab. 7.8.4.2). Wie im Kap. 4.3.1.2 zu sehen ist, wurden umso mehr Antibiotika eingesetzt je jünger eine Schwangerschaft war. 1991-95 haben bei Blasensprung bis zur 26. SSW über 90% der Frauen Antibiotika erhalten, meist in Kombination mit Tokolyse. In der 27.-28. SSW waren es 80%, in der 29.-30. 65%, in der 31.-32. SSW 60% und in der 33.-34. SSW gut 40%. 1986-90 haben aber - entgegen der initialen Annahme einer sehr restriktiven Indikation zur Antibiotikatherapie in diesem Zeitraum - ebenfalls über 40% der Frauen mit Blasensprung vor 24+0 Antibiotika bekommen, bis zur 28. SSW noch knapp 40%. Bei Blasensprung ab der 29. SSW fiel die Antibiotika-Rate von 20% auf unter 10% in der 33.-34. SSW ab (Tab. 4.3.1.5). Die Tokolyse-Rate lag in allen Gruppen als Monotherapie oder in Kombination mit Antibiotika bei über 85 bis über 95%.

4.4.2.1 Latenzzeiten nach Blasensprung vor 24+0 Schwangerschaftswochen

Die Latenzzeiten nach Blasensprung vor 24+0 SSW lagen im Mittel bei 36,7 Tagen (1986-90: 7 bis 79 Tage, durchschnittlich 46,1 Tage; 1991-95: 1 bis 94 Tage, durchschnittlich 31,4 Tage), also weit über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs. Die mittlere Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt lag sowohl 1986-90 als auch 1991-95 bei 21,6 SSW (zwischen 16,8 und 23,9 SSW), d.h. noch weit vor der Lebensfähigkeit der Kinder. Erst wenn im Durchschnitt mindestens 2,5 Wochen Latenzzeit erreicht werden konnten, war durch die Fortschritte der Neonatologie ein Überleben möglich, zu Beginn des Untersuchungszeitraums mussten eher noch größere Latenzzeiten erreicht werden. Das bedeutet, dass alle Schwangerschaften mit extrem frühem Blasensprung, bei denen nicht eine Tragzeitverlängerung bis mindestens 24+0 SSW erreicht wurde, nicht in die Geburtsstatistik eingegangen sind sondern als Abort endeten. Wurden die Mütter mit so frühem Blasensprung aus einer auswärtigen Klinik überwiesen (in 50%, Tab. 7.8.4.1), kamen sie im 90er-Kollektiv im Mittel erst mit 25,6 SSW nach Großhadern, im 95er-Kollektiv schon mit 23,8 SSW (siehe auch Kap. 4.4.4, Tab. 4.4.4.2). Im Zeitraum 1991-95

4. Ergebnisse

SSW (siehe auch Kap. 4.4.4, Tab. 4.4.4.2). Im Zeitraum 1991-95 sind im Mittel knapp zwei Wochen kürzere Latenzzeiten als vorher erreicht worden.

Eine Aufschlüsselung nach verschiedenen Therapieformen (Abb. 4.4.2.4) zeigt – bei nur sehr kleinen Fallzahlen in den Untergruppen - den deutlichen Trend, dass die Frauen die keine Therapie oder nur Tokolyse erhalten haben, die größte Tragzeitverlängerung erreichten. Dies kann darauf hinweisen, dass hier seltener entzündliche Prozesse pathogenetisch für die Frühgeburt gewesen sind (Abb. 4.4.2.5, Tab. 7.8.1.2). Anders herum betrachtet haben die Schwangeren mit instabilerer Situation auch im Zeitraum 1986-90 schon Antibiotika bekommen. Insgesamt waren die Fallzahlen aber hier sehr klein und gab es gerade in den frühen Jahrgängen zu wenig Daten bezüglich z.B. Entzündungsparametern, so dass keine klare Aussage möglich ist.

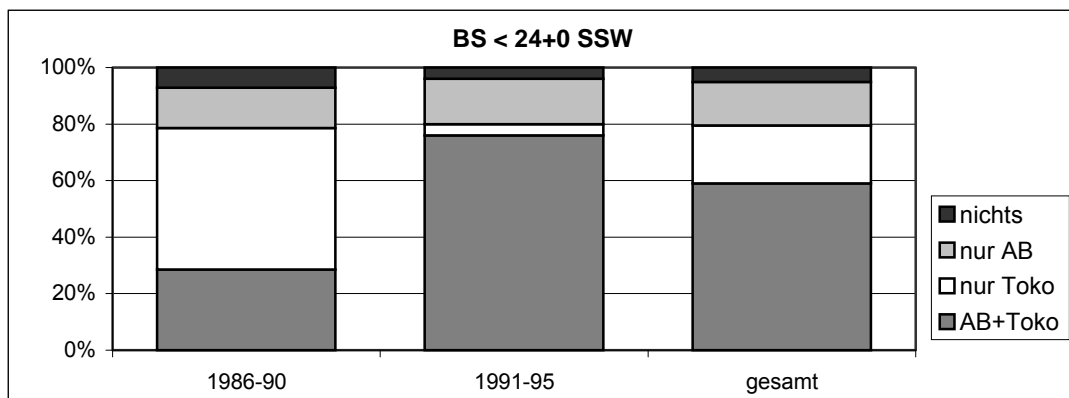


Abb. 4.4.2.4 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung vor 24+0 SSW

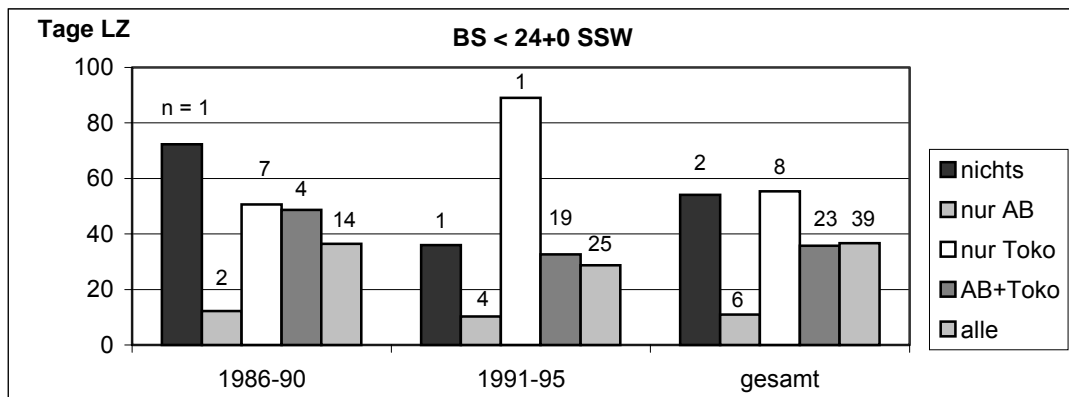


Abb. 4.4.2.5 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung vor 24+0 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

4.4.2.2 Latenzzeiten nach Blasensprung 24+0 bis 27+6 Schwangerschaftswochen

Bei Blasensprung zwischen der 25. und 28. SSW lag die erreichte Schwangerschaftsverlängerung 1986-90 mit 13,1 Tagen gut zwei Tage über der von 1991-95 mit 10,8 Tagen.

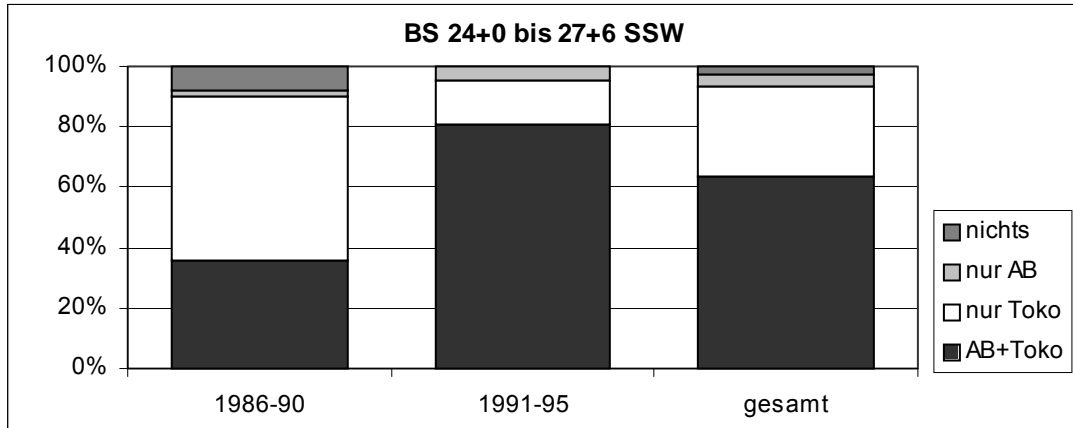


Abb. 4.4.2.6 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 24+0 und 27+6 SSW

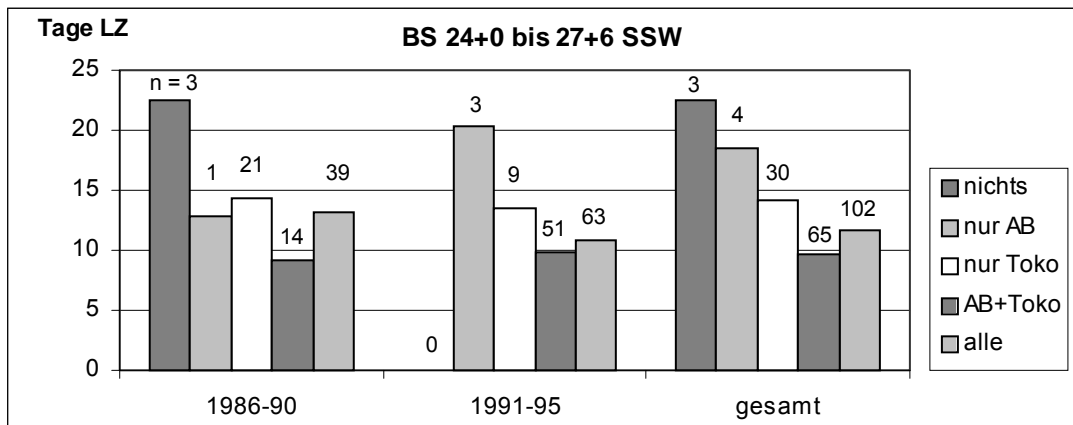


Abb. 4.4.2.7 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 24+0 und 27+6 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

Der Unterschied war im Unterkollektiv der 25. und 26. SSW - also im kritischsten Gestationsalter - mit 12,6 Tagen (n = 12) vs. 7,9 Tagen (n = 17) am größten. Dieser Unterschied in der 25.-26.SSW relativiert sich, wenn man die Latenzzeit herausrechnet, die bereits durch eine auswärtige Therapie erreicht worden war, er bleibt aber noch vorhanden: 1986-90 kam ein Drittel der Schwangeren erst durchschnittlich 16,3 Tage nach Blasensprung nach Großhadern, 1991-95 kam ein Viertel der Schwangeren 4,7 Tage nach Blasensprung. Die in beiden (sehr kleinen) Gruppen zusätzlich erreichte Tragzeitverlängerung in Großhadern betrug je fünf Tage. Bei den Müttern, die maximal einen Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren, lag die erreichte Tragzeitverlängerung aber im 90er-Kollektiv mit dem geringeren Antibiotika-Einsatz um knapp zwei Tage höher als im 95er-Kollektiv (9,1 vs. 7,3 Tage).

4. Ergebnisse

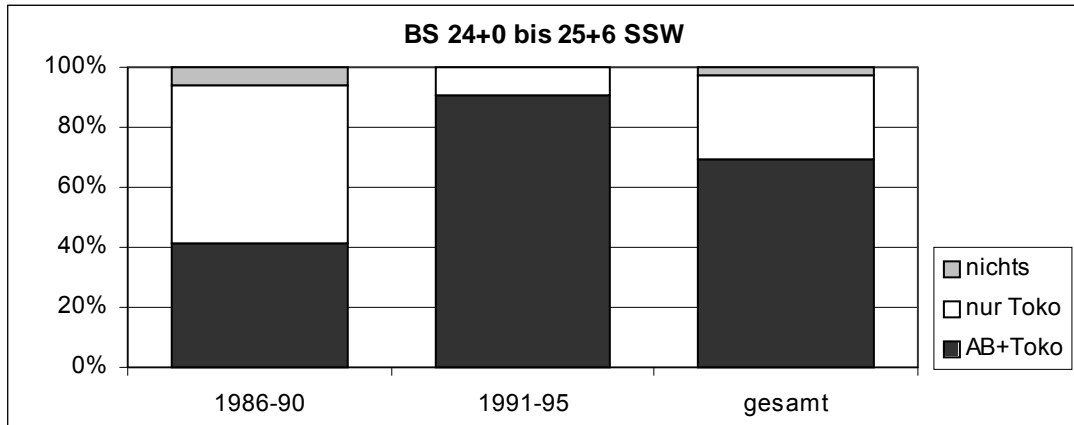


Abb. 4.4.2.8 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 24+0 und 25+6 SSW

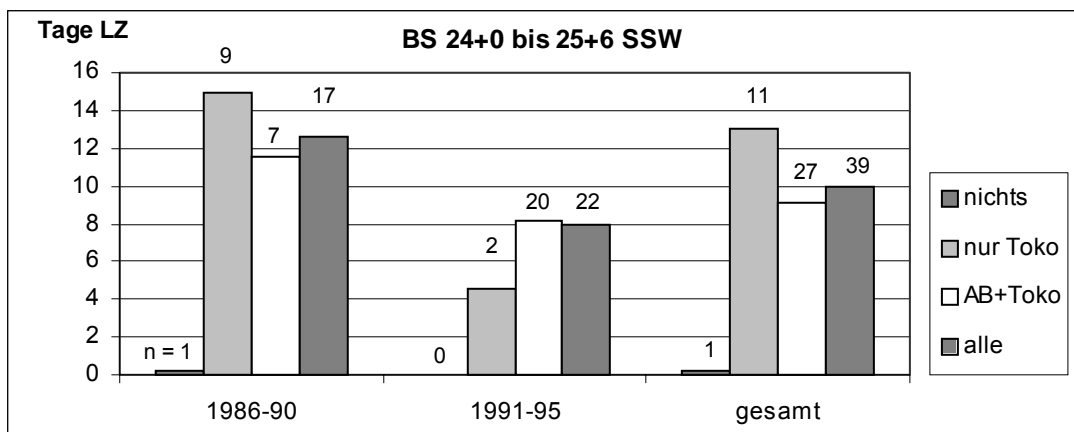


Abb. 4.4.2.9 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 24+0 und 25+6 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

Bei Blasensprung in der 27.-28. SSW unterschieden sich die gesamte Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt und die davon in Großhadern erreichte Tragzeitverlängerung mit 12,5 +/- 1 Tag kaum. Die Tragzeitverlängerung in Großhadern war im 95er-Kollektiv zwar jeweils größer. Dadurch, dass aber wenige Mütter im 90er-Kollektiv erst drei Wochen nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren, verschieben sich die Zahlen bei der gesamten Blasensprung-Dauer etwas zugunsten des 90er-Kollektivs. Insgesamt gilt also für die Gruppe Blasensprung in der 25.-28. SSW: die Gesamt-Blasensprung-Dauer lag 1986-90 mit 13,1 Tagen gut zwei Tage über der von 1991-95, der davon in Großhadern erreichte Anteil war tendenziell im 95er-Kollektiv etwas größer. Eine Vergrößerung der Tragzeitverlängerung durch den vermehrten Antibiotika-Einsatz im Zeitraum 1991-95 kann bei den insgesamt 102 Schwangeren dieses frühen Gestationsalters in unserem Kollektiv keinesfalls gezeigt werden (Abb. 4.4.2.9 und 4.4.2.11, Tab. 7.8.1.2 und 7.8.2.1).

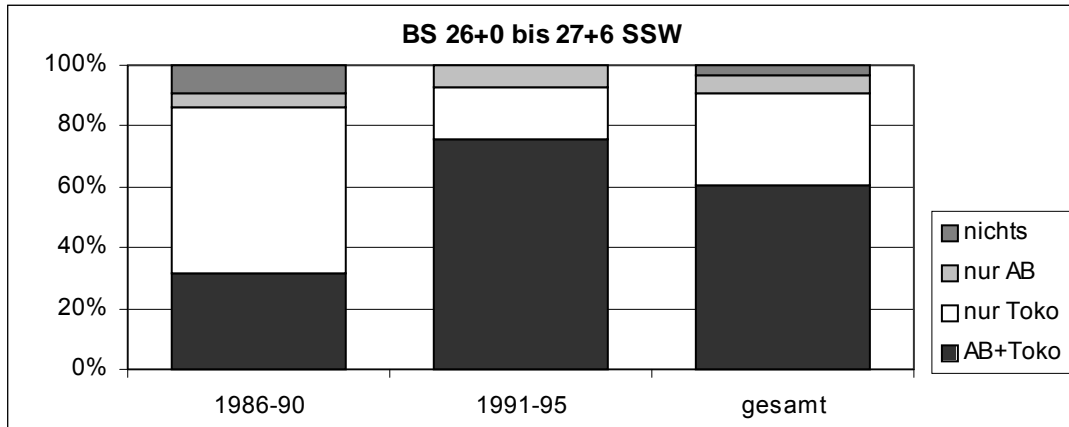


Abb. 4.4.2.10 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 26+0 und 27+6 SSW

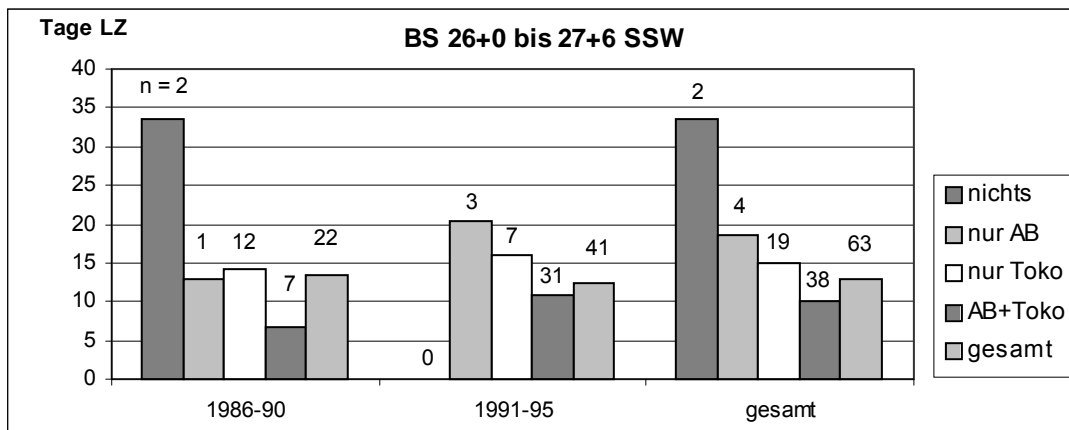


Abb. 4.4.2.11 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 26+0 und 27+6 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

4.4.2.3 Latenzzeiten nach Blasensprung 28+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen

Trat der Blasensprung zwischen der 29. und 31. SSW auf, konnte im Zeitraum 1991-95 in Großhadern und auch für die gesamte Blasensprung-Dauer eine um 2,5 Tage größere Schwangerschaftsverlängerung erreicht werden. Sie lag 1991-95 (n = 67) bei 9,1 bzw. 9,8 Tagen und 1986-90 (n = 71) bei 6,4 bzw. 7,1 Tagen. Der Unterschied war am deutlichsten bei den insgesamt 52 Müttern der 29.-30. SSW, wo die Latenzzeiten nach Blasensprung bis zur Geburt im 95er-Kollektiv mit 13,6 Tagen doppelt so lang waren (Abb. 4.4.2.13, 4.4.2.15 und 4.4.2.17, Tab. 7.8.1.2 und 7.8.3.1). Die Mütter, die von auswärts überwiesen worden waren, kamen in dieser Gruppe allerdings im Mittel erst 10,5 Tage nach Blasensprung gegenüber nach 4,5 Tagen im 90er-Kollektiv.

4. Ergebnisse

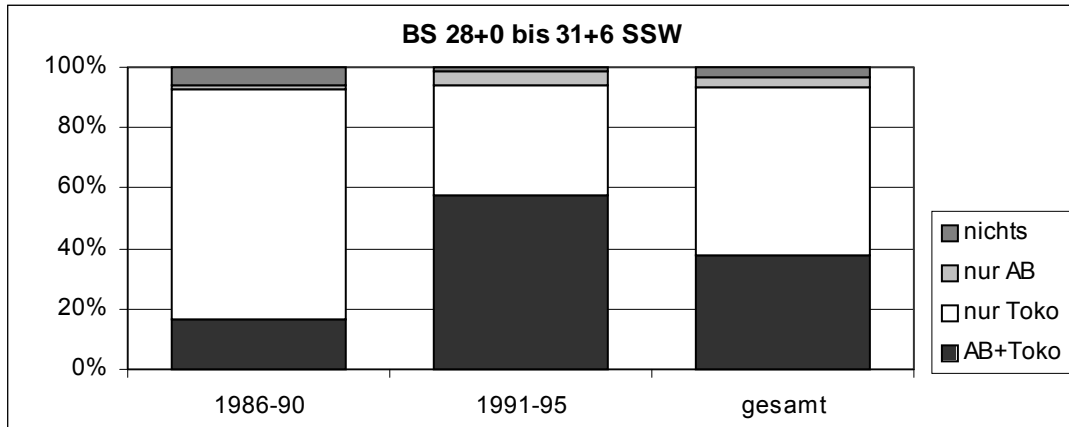


Abb. 4.4.2.12 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 28+0 und 31+6 SSW

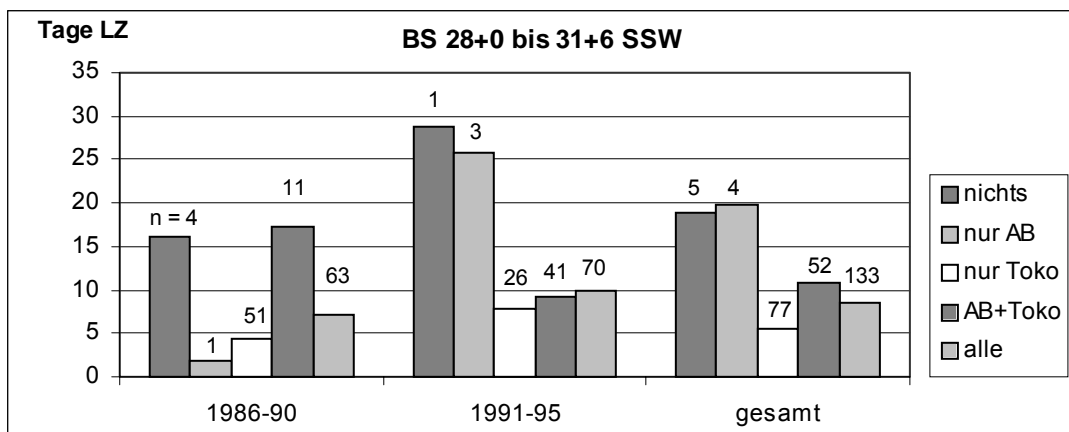


Abb. 4.4.2.13 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 28+0 und 31+6 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

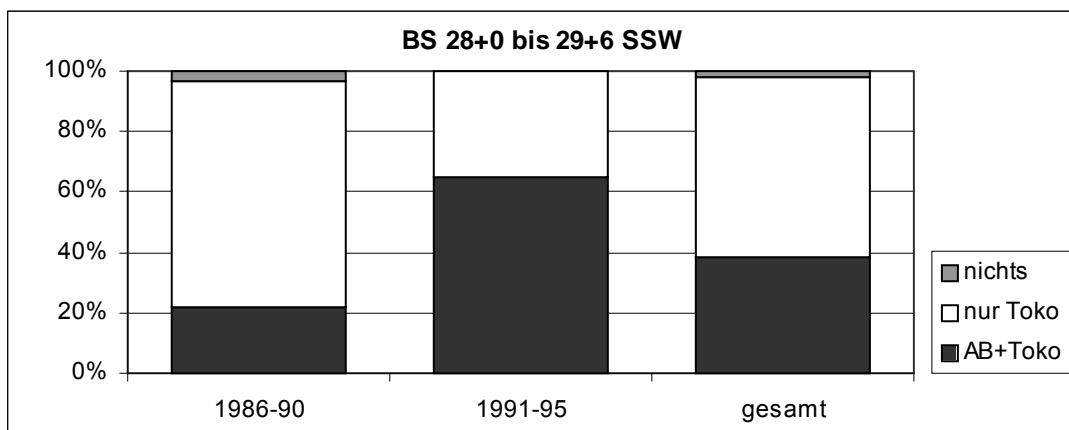


Abb. 4.4.2.14 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 28+0 und 29+6 SSW

4. Ergebnisse

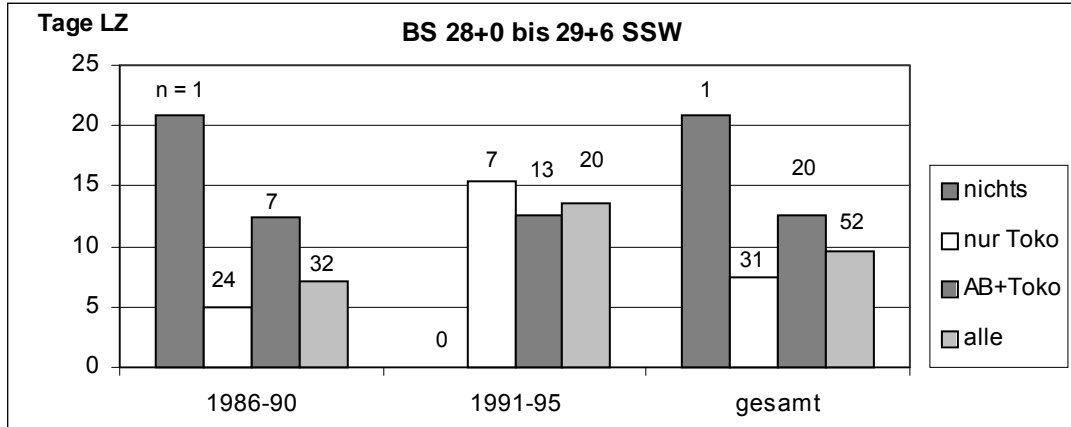


Abb. 4.4.2.15 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 28+0 und 29+6 SSW, Zahlen über den Säulen = n Mütter

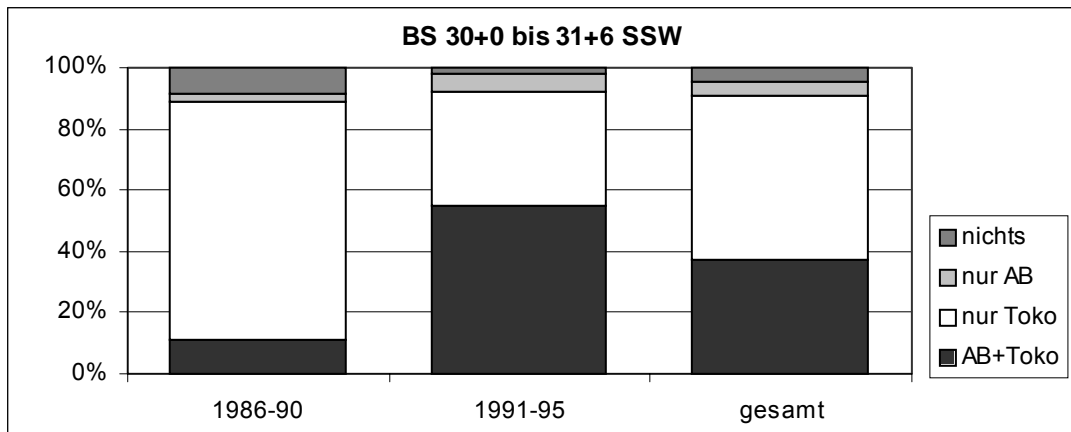


Abb. 4.4.2.16 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 30+0 und 31+6 SSW

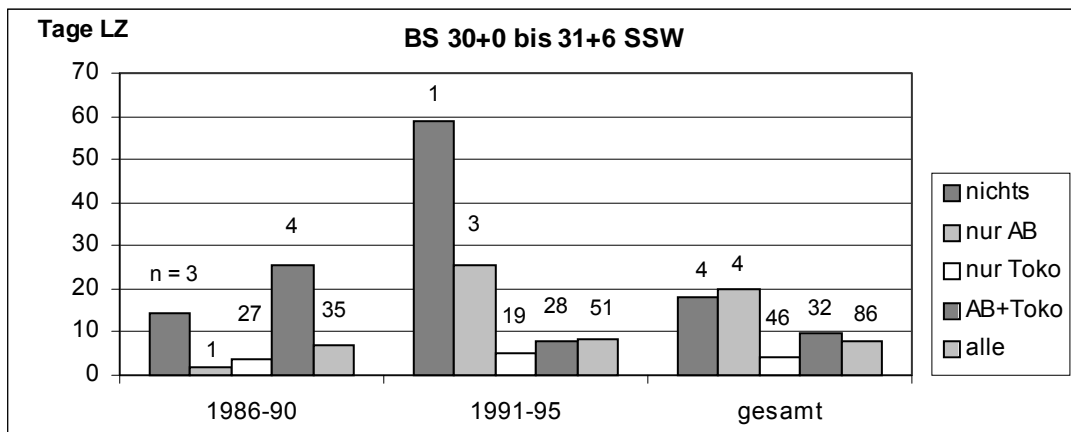


Abb. 4.4.2.17 Latenzzeiten (Tage LZ) bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 30+0 und 31+6 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

4.4.2.4 Latenzzeiten nach Blasensprung 32+0 bis 33+6 Schwangerschaftswochen

Bei den 103 Schwangerschaften mit Blasensprung in der 33.-34. SSW wurde bei circa vierfachem Einsatz von Antibiotikatherapie im Zeitraum 1991-95 eine Tragzeitverlängerung von im Mittel 5,8 Tagen erreicht. Sie lag damit um 3,4 Tage über der von 1986-90 mit 2,4 Tagen. Die Latenzzeiten betragen 1986-90 zwischen 0,3 und 11 Tagen und 1991-95 zwischen 0,1 und 29,2 Tagen (Abb. 7.8.4.2).

4.4.2.5 Latenzzeiten nach Blasensprung vor 28+0 und vor 32+0 Schwangerschaftswochen

Bei allen Schwangeren mit Blasensprung vor 28+0 SSW von 1986-90 lag die durchschnittliche Tragzeitverlängerung mit 21,8 Tagen fast fünf Tage über den Werten des Vergleichszeitraums mit 16,7 Tagen. Der Median war mit 11 Tagen vier Tage höher. Die Therapiezeit in Großhadern war mit 13,4 Tagen hingegen nur einen Tag länger, das mittlere Gestationsalter gleich (Tab. 4.4.2.3 und Abb. 4.4.2.18). Auch wenn man alle Schwangeren des Untersuchungszeitraums mit Blasensprung vor 28+0 SSW, die keine Antibiotika erhielten mit denen vergleicht, die Antibiotika bekamen, zeigt sich kein Vorteil sondern eine geringere Schwangerschaftsverlängerung bei Müttern mit Antibiotikagabe. Dies gilt sowohl für den Median der gesamten Latenzzeit (8 vs. 11 Tage, siehe Abb. 4.4.2.19) als auch für die durchschnittliche Gesamt-Latenzzeit (16 vs. 24 Tage) als auch für die durchschnittlichen Therapiezeit in Großhadern (12 vs. 15 Tage). Vergleicht man diese Schwangeren in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95, so waren ohne Antibiotikatherapie die Gesamt-Latenzzeiten jeweils um eine Woche und die Therapiezeiten in Großhadern um drei Tage länger als mit Antibiotikatherapie (Tab 4.4.2.1). Die Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt, die 1986-90 insgesamt höher lagen als 1991-95, waren im 90er-Kollektiv ohne Antibiotikagabe höher als mit (13 vs. 11 Tage), im 95er-Kollektiv hingegen mit Antibiotikatherapie etwas höher als ohne (7 vs. 6 Tage, siehe Abb. 4.4.2.20).

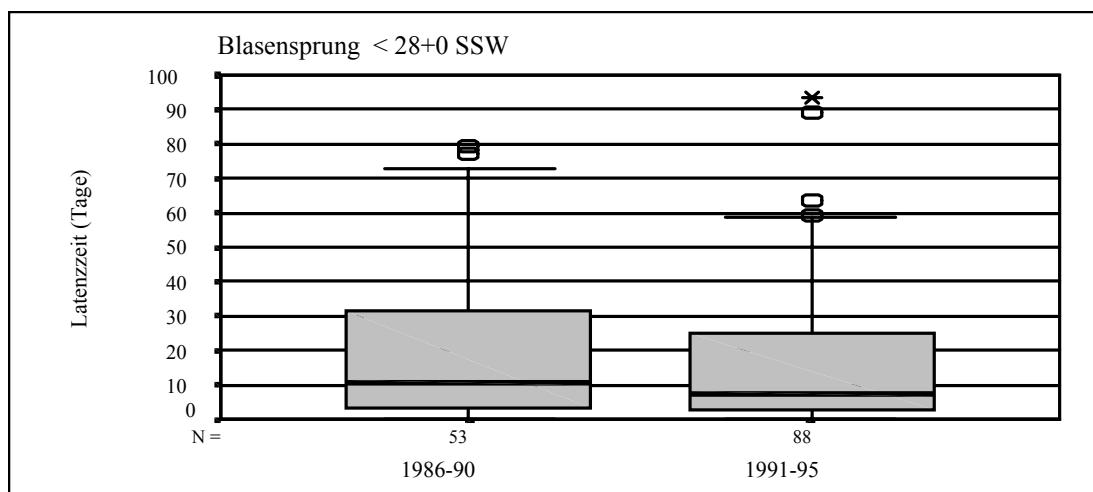


Abb. 4.4.2.18 Mediane der Latenzzeiten bei Blasensprung vor 28+0 SSW 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

	1986-90				1991-95			
	n	Min	Max	Mittelwert	n	Min	Max	Mittelwert
Antibiotika								
Latenzzeit gesamt (Tage)	21	1,5	79,3	17,1	77	0,2	93,7	15,8
Therapie in GH (Tage)		1,5	41,8	11,8		0,2	91,7	11,8
ohne Antibiotika								
Latenzzeit gesamt (Tage)	32	0,2	77,3	24,9	11	0,2	89,1	22,5
Therapie in GH (Tage)		0,2	56,4	14,5		0,2	40,4	14,9

Tab. 4.4.2.1 Mittlere Latenzzeit und Therapiezeit in Großhadern nach Blasensprung vor 28+0 SSW mit oder ohne Antibiotikatherapie 1986-90 vs. 1991-95; n = Anzahl der Mütter

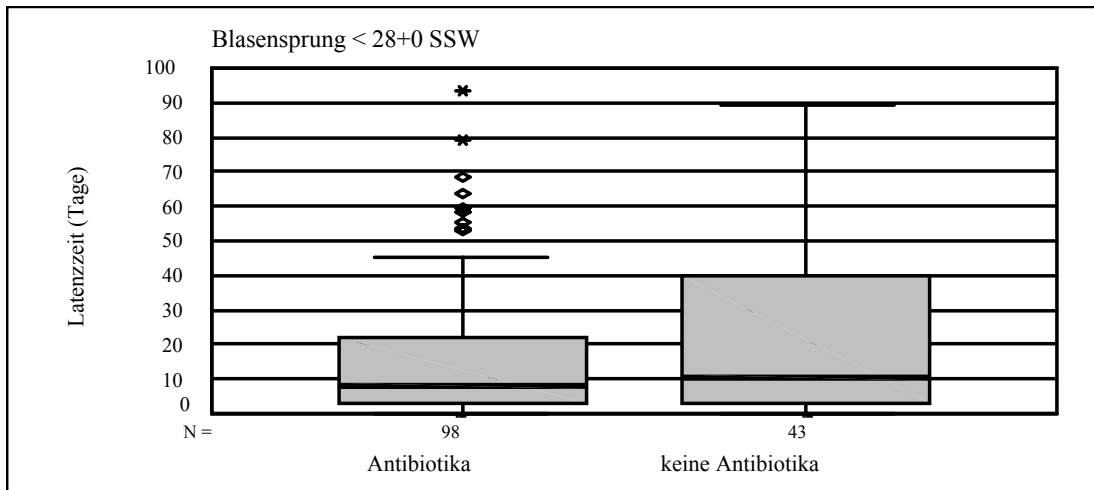


Abb. 4.4.2.19 Mediane der Latenzzeiten bei Blasensprung vor 28+0 SSW mit und ohne Antibiotikatherapie im Gesamtzeitraum

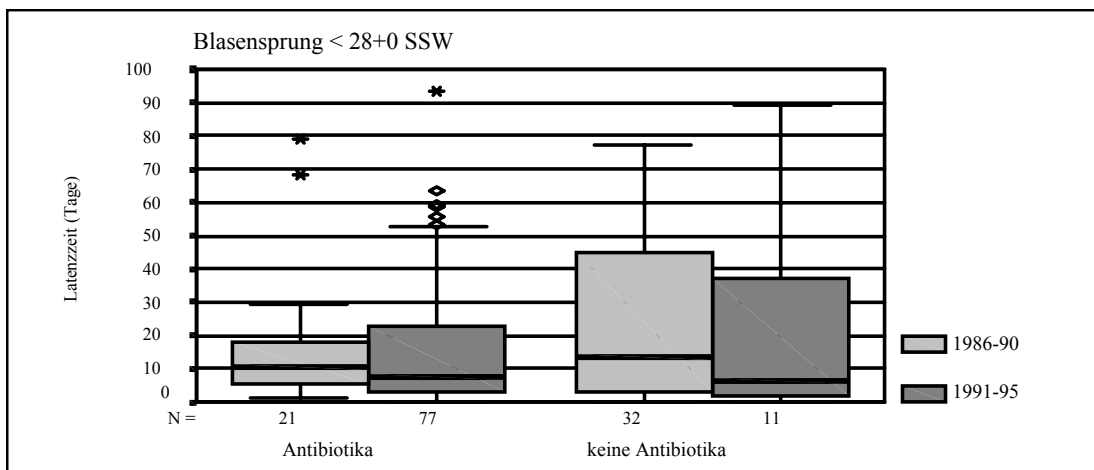


Abb. 4.4.2.20 Mediane der Latenzzeiten bei Blasensprung vor 28+0 SSW mit und ohne Antibiotikatherapie 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

Vergleicht man alle Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95, so waren die durchschnittlichen Gesamt-Latenzzeiten mit jeweils 13,5 Tagen gleich, der Median lag im 95er-Kollektiv mit 6,1 Tagen vs. 5,8 Tagen unwesentlich höher (Abb. 4.4.2.22), die Therapiezeit in Großhadern ebenfalls (Tab. 4.4.2.3). Alle Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW, die Antibiotika erhalten haben, hatten mit 14,5 Tagen eine durchschnittlich zwei Tage längere Gesamt-Latenzzeit und eine 2,5 Tage längere Therapiezeit in Großhadern als die Schwangeren ohne Antibiotikatherapie, der Median der Gesamt-Latenzzeit lag mit sieben Tagen doppelt so hoch wie ohne Therapie. Im Vergleich der Untersuchungszeiträume 1986-90 und 1991-95 zeigt sich der Vorteil einer Antibiotikatherapie in allen drei genannten Parametern im 90er-Kollektiv jeweils deutlicher als im 95er-Kollektiv, er ist aber auch dort nachzuweisen (Tab. 4.4.2.2, Abb. 4.4.2.21).

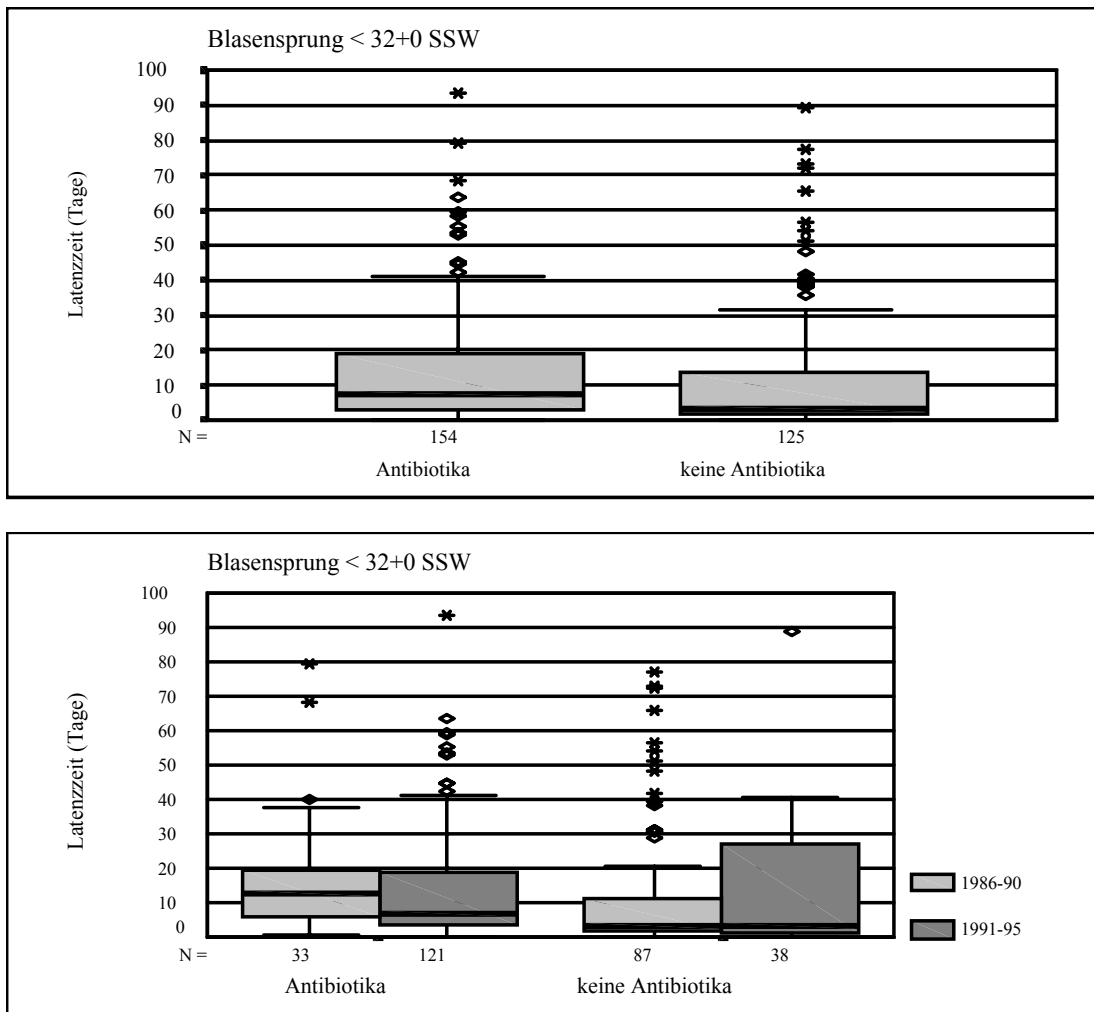


Abb. 4.4.2.21 Mediane der Latenzzeiten nach Blasensprung vor 32+0 SSW mit und ohne Antibiotikatherapie im Gesamtzeitraum und 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

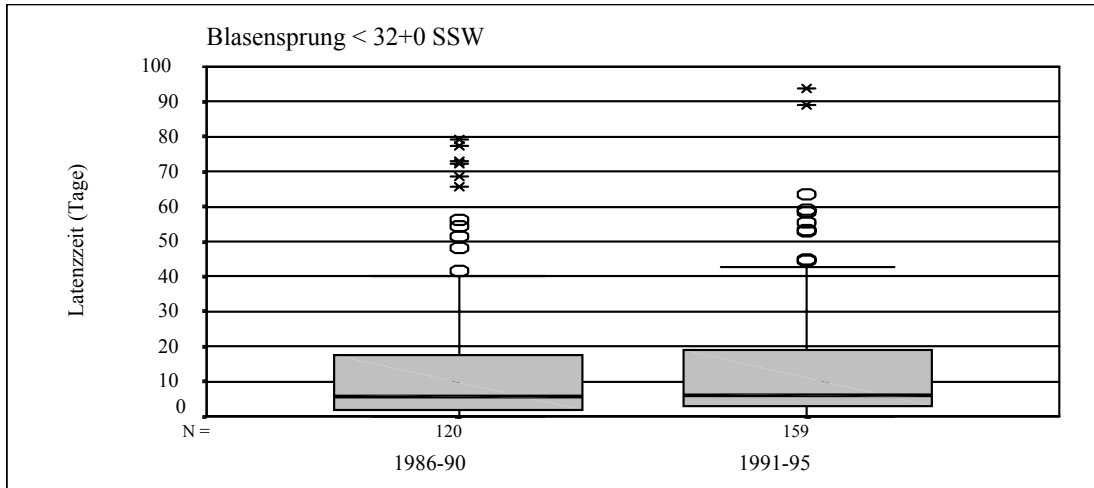


Abb. 4.4.2.22 Mediane der Latenzzeiten nach Blasensprung vor 32+0 SSW 1986-90 vs. 1991-95

	1986-90				1991-95				gesamt			
	n	Min	Max	Mittelwert	n	Min	Max	Mittelwert	n	Min	Max	Mittelwert
Antibiotika												
Latenzzeit gesamt (Tage)	33	0,3	79,3	16,7	121	0,2	93,7	13,9	154	0,2	93,7	14,5
Therapie in GH (Tage)		0,3	41,8	12,9		0,2	91,7	10,5		0,2	91,7	11,1
ohne Antibiotika												
Latenzzeit gesamt (Tage)	87	0,1	77,3	12,4	38	0,1	89,1	12,7	125	0,1	89,1	12,5
Therapie in GH (Tage)		0,1	56,4	8,0		0,1	40,4	9,6		0,1	56,4	8,5

Tab. 4.4.2.2 Durchschnittliche Latenzzeiten nach Blasensprung vor 32+0 SSW und Therapiezeiten in Großhadern mit und ohne Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

In den einzelnen Gestationsalter-Gruppen bei Blasensprung lässt sich zusammenfassend also kein einheitlicher Trend ausmachen, was einen Vorteil eines intensivierten Antibiotika-Einsatzes anbelangt: In den frühen Schwangerschaftswochen bis 27+6 SSW war die Tragzeitverlängerung im 90er-Kollektiv mit weit geringerem Antibiotika-Anteil gar größer. Allerdings war dieses frühere Kollektiv durch einen relativ hohen Anteil an Müttern, die erst lange nach Blasensprung nach Großhadern überwiesen wurden, anders zusammengesetzt als 1991-95, es enthielt mehr Mütter in primär stabilem Zustand. Ab der 29. SSW waren die Schwangerschaftsverlängerungen im 95er-Kollektiv größer, sowohl, was die Gesamt-Blasensprung-Dauer als auch was die Therapiezeit in Großhadern anbelangt.

Fasst man die Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt des Blasensprungs zusammen, bei denen nach heutigen Gesichtspunkten durch eine Tragzeitverlängerung wohl sehr sicher ein Reifezugewinn und damit ein Benefit für das Kind erfolgen kann, also alle Schwangerschaftswochen bis zur abgeschlossenen 32. SSW, lässt sich Folgendes in den Untersuchungsdaten zeigen: Insgesamt konnte bei den Müttern, die im Zeitraum 1991-95 circa

4. Ergebnisse

dreimal so oft mit Antibiotika behandelt wurden, durchschnittlich allenfalls eine gering größere Schwangerschaftsverlängerung von 10,3 Tagen gegenüber den Müttern im 90er-Kollektiv mit 9,3 Tagen erreicht werden. Betrachtet man nur die Einlingsschwangerschaften, ist kein Unterschied nachweisbar mit 10,0 versus 9,8 Tagen Tragzeitverlängerung (Tab. 4.4.3.2 und Abb. 4.4.3.3 im folgenden Kap.).

	BS < 32+0				BS < 28+0			
	n	Min	Max	Mittelwert	n	Min	Max	Mittelwert
1986-90								
Latenzzeit gesamt (Tage)	120	0,1	79,3	13,6	53	0,2	79,3	21,8
Therapie in GH (Tage)		0,1	56,4	9,4		0,2	56,4	13,4
BS-SSW		16,8	31,8	27,7		16,8	27,8	24,9
1991-95								
Latenzzeit gesamt (Tage)	159	0,1	93,7	13,8	88	0,2	39,7	16,7
Therapie in GH (Tage)		0,1	91,7	10,3		0,1	91,7	12,2
BS-SSW		17,1	31,9	27,4		17,1	27,9	25,0
Signifikanzen 1986-95/1991-95 , p-Wert								
Latenzzeit gesamt (Tage)			0,4	n.s.			0,2	n.s.
Therapie in GH (Tage)			0,2	n.s.			0,4	n.s.
BS-SSW			0,4	n.s.			0,9	n.s.

Tab. 4.4.2.3 Latenzzeiten nach Blasensprung vor 32+0 bzw. 28+0 SSW 1986-90 vs. 1991-95 und Signifikanzen; n = Anzahl der Mütter

4.4.3 Schwangerschaftsverlängerung bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften

Von 1986 bis 90 wurden 143 Einlings- und 19 Zwillingsmütter untersucht, bei $n = 108$ bzw. $n = 12$ von diesen war die Fruchtblase vor 32+0 SSW gesprungen. Von 1991 bis 1995 wurden 178 Einlings- und 42 Zwillingsmütter untersucht, $n = 137$ bzw. $n = 22$ von ihnen hatten ihren Blasensprung vor 32+0 SSW. Die Rate an Zwillings-Schwangerschaften ist somit insgesamt ab 1991 von 11,7% auf 19% angestiegen; bei Blasensprung vor 32+0 SSW stieg der Prozentsatz von 10% auf 13,8% an, bei Blasensprung vor 28+0 SSW stieg er von 7,5% auf 10% an. In den Abb. 4.4.3.1 und 4.4.3.2 und in Tab. 7.8.5.1 sind die Verteilungen der Einlings- und Zwillingsmütter gegliedert nach Gestationsalter bei Blasensprung und nach den einzelnen Untersuchungsjahrgängen dargestellt.

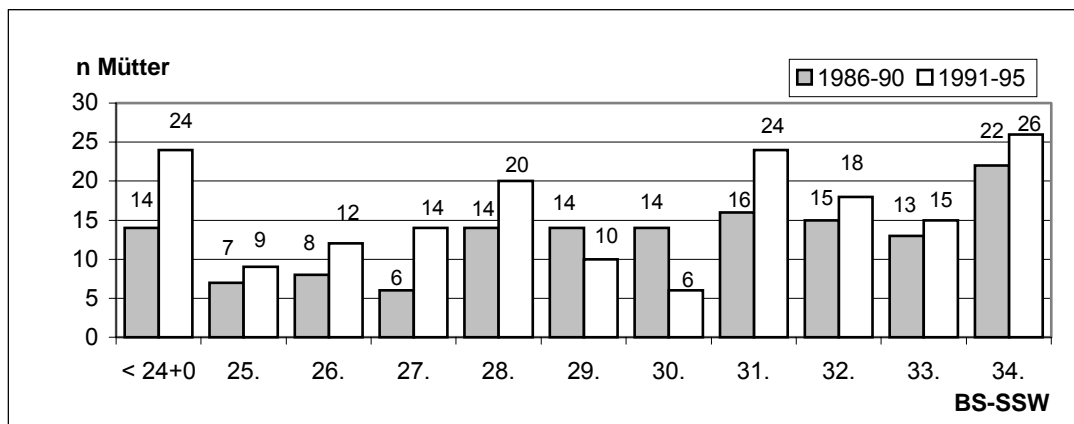


Abb. 4.4.3.1 Anzahl der Einlingsmütter je nach Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs

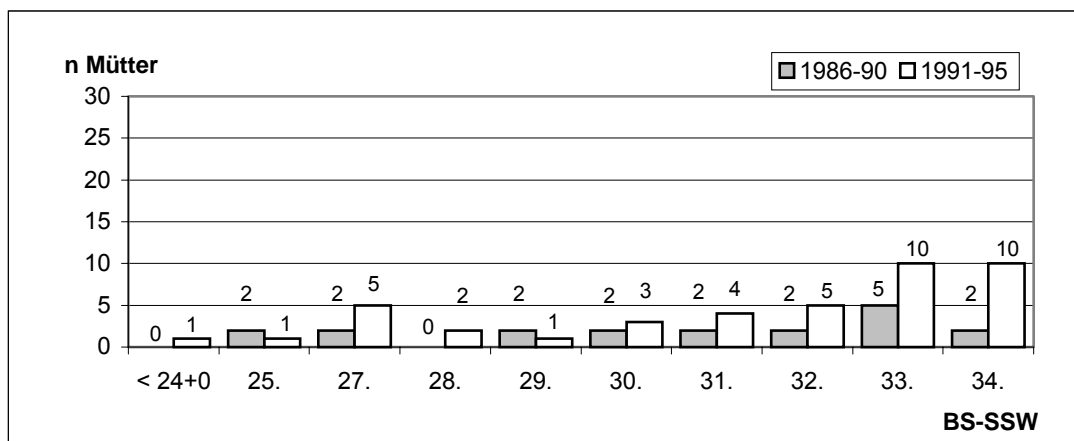


Abb. 4.4.3.2 Anzahl der Zwillingsmütter je nach Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs

4.4.3.1 Latenzzeiten bei Zwillingschwangerschaften

Bei Zwillingschwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung sind einige Besonderheiten gegenüber Einlingsschwangerschaften zu bedenken. Pathogenetisch scheinen seltener Entzündungsprozesse den Blasensprung und auch vorzeitige Wehen auszulösen, intrauterine

4. Ergebnisse

Mangelversorgung durch Plazentainsuffizienzen und Nabelschnuranomalien und daraus resultierende Indikationen zur Geburt sind häufiger (Dudenhausen 1997, Mercer 1993). Inwieweit haben sich im Untersuchungskollektiv Einlings- und Zwillingschwangerschaften hinsichtlich Therapieformen und Schwangerschafts-Outcome durch vermehrten Antibiotika-Einsatz unterschieden?

BS-SSW	<24+0	24+0 bis 27+6	28+0 bis 31+6	32+0 bis 33+6	alle	Antibiotika		ohne Antibiotika	
						LZ	BS-SSW	LZ	BS-SSW
1986-90									
n Mütter	0	4	8	7	19	5		14	
LZ (Tage)		6,1	4,7	1,4	3,7	8,8	28,4	2,0	30,5
1991-95									
n Mütter	1	8	13	20	42	26		16	
LZ (Tage)	1,4	8,4	14,2	2,0	7,5	9,1	29,6	4,8	32,7
alle									
n Mütter	1	12	21	27	61	31		30	
LZ (Tage)	1,4	7,6	10,6	2,6	6,3	9,0	29,7	3,5	31,7

Tab. 4.4.3.1 Latenzzeiten (LZ) bei Zwillingschwangerschaften in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt und von einer Antibiotikatherapie

Bei den 61 Zwillingschwangerschaften im untersuchten Gesamt-Kollektiv war das durchschnittliche Schwangerschaftsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt mit 28,6 SSW dem der Einlinge vergleichbar; dies gilt auch jeweils für die Unterkollektive 1986-90 und 1991-95. Die Blasensprung-Dauer vor stationärer Aufnahme in Großhadern war im Gegensatz zu den Einlingsschwangerschaften vernachlässigbar, da nur zwei Zwillingmütter zwei Tage nach Blasensprung und alle anderen zügiger in Großhadern aufgenommen worden waren. Alle Zwillingmütter erhielten eine Tokolyse-Therapie, die insgesamt ähnlich häufig wie bei Einlingen mit Antibiotika kombiniert wurde, nämlich 1986-90 bei einem Viertel und 1991-95 bei zwei Dritteln der Schwangeren (Tab. 4.4.3.1). Die mittlere Tragzeitverlängerung betrug 6,3 Tage. Sie lag 1991-95 bei 41 Zwillingmüttern mit 7,5 Tagen doppelt so hoch wie 1986-90 mit 3,7 Tagen bei 19 Müttern. Aufgeteilt nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs kamen die durchschnittlich höchsten Latenzzeiten im 95er-Kollektiv bei Blasensprung in der 29.-32. und in der 25.-28. SSW vor (Abb. 4.4.3.3). Die Fallzahlen waren aber für eine differenzierte Aussage zu gering.

Die Tragzeitverlängerung aller Zwillingschwangerschaften mit Antibiotikatherapie lag mit 9,0 Tagen deutlich über der Zwilling-Gruppe ohne Antibiotikatherapie (3,5 Tage, siehe Abb. 4.4.3.4). Der Unterschied war 1986-90 mit 6,8 Tagen Differenz größer als 1991-95 mit 4,3 Tagen Differenz. Wie bei den Einlingsschwangerschaften war aber auch hier das Gestationsalter bei Blasensprung um 2-3 Wochen niedriger, wenn Antibiotika gegeben wurden.

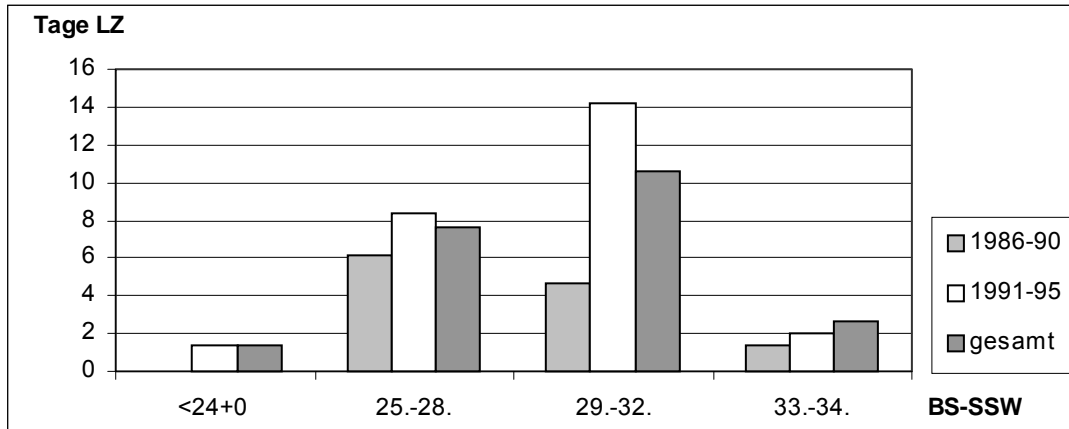


Abb. 4.4.3.3 Latenzzeiten bei Zwillingmüttern abhängig von der Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt

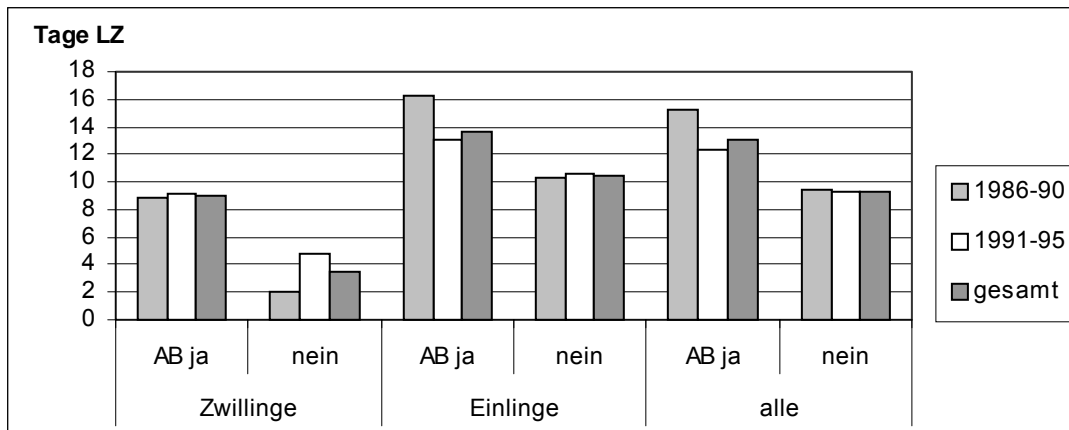


Abb. 4.4.3.4 Latenzzeiten bei Zwilling- und Einlingsmüttern in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie (alle Zwillingmütter haben Tokolyse erhalten)

4.4.3.2 Vergleich der Latenzzeiten bei Zwilling- und Einlingsschwangerschaften abhängig vom Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs

Beim Vergleich der Zwillingsschwangerschaften mit den Einlingsschwangerschaften sollen im Folgenden die Schwangerschaften mit Blasensprung bis zur abgeschlossenen 32. SSW betrachtet werden. Denn zum Einen ist für diese Phase - wie im Kap. 1 diskutiert - bei expektativem Vorgehen ein Reifegewinn weitgehend unumstritten und danach die Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung in kritischen Situationen leichter zu stellen. Zum Anderen ist bei Zwillingsschwangerschaften zu bedenken, dass mit ansteigender Schwangerschaftswoche durch die zunehmende uterine Dehnung häufiger vorzeitige Wehen auftreten, die eine Entbindung notwendig machen.

Insgesamt war die Tragzeitverlängerung im genannten Kollektiv bis 32+0 SSW bei Einlingsschwangerschaften mit 14,2 Tagen fast fünf Tage größer als bei Zwillingsschwangerschaften mit 9,3 Tagen. Der Unterschied war 1986-90 (bei nur 12 Zwillingsschwangerschaften) mit über neun Tagen viel deutlicher als 1991-95, wo nur 2,4 Tage Differenz bestanden (Tab. 4.4.3.2). Betrachtet man nur die Einlingsschwangerschaften bis 32+0 SSW, lagen die Latenzzeiten 1986-90 mit 14,5 Tagen knapp 1 Tag höher

4. Ergebnisse

als 1991-95 mit 13,6 Tagen. Bei Zwillingschwangerschaften lagen sie 1986-90 mit 5,2 Tagen um 6 Tage niedriger als 1991-95 mit 11,5 Tagen. Im Gesamtkollektiv vor 32+0 SSW betrug die durchschnittliche Latenzzeit in beiden Zeiträumen 13,6 Tage.

BS-SSW	< 24+0 bis 31+6				<24+0			24+0 bis 27+6			28+0 bis 31+6			32+0 b. 33+6			
	1	2	p-Wert		alle	1	2	alle	1	2	alle	1	2	alle	1	2	alle
1986-90																	
n	108	12			120	14	0	14	35	4	39	59	8	67	35	7	42
LZ (Tage)	14,5	5,2	0,05	*	13,6	46,1		46,1	13,9	6,1	13,1	7,4	4,7	7,1	2,6	1,4	2,4
1991-95																	
n	137	22			159	24	1	25	55	8	63	58	13	71	41	20	61
LZ (Tage)	13,9	11,5	0,8	n.s.	13,6	32,6	1,4	31,4	11,2	8,4	10,8	8,9	14,2	9,8	6,8	2,0	5,6
gesamt																	
n	245	34			279	38	1	39	90	12	102	117	21	138	76	27	103
LZ (Tage)	14,2	9,3	0,2	n.s.	13,6	37,6	1,4	36,7	12,2	7,6	11,7	8,1	10,6	8,5	4,9	2,6	4,3

Tab. 4.4.3.2 Latenzzeiten (LZ) bei Zwillingschwangerschaften mit Signifikanzen unter 32+0 SSW und im Vergleich mit Einlingsschwangerschaften abhängig von der Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt

Gruppirt man nach Gestationsalter bei Blasensprung, zeigen sich folgende Unterschiede zwischen Zwillings- und Einlingsschwangerschaften: Bei Blasensprung unter der 25. SSW ist nur eine Zwillingmutter entbunden worden und zwar einen Tag nach Blasensprung. Die mittleren Latenzzeiten der n = 38 Einlingsmütter verändern sich durch sie kaum.

Bei Blasensprung bis zur 28. SSW lagen die Latenzzeiten bei Zwillingschwangerschaften mit 7,6 Tagen unter denen der Einlingsschwangerschaften und zwar insgesamt um 4,6 Tage. 1986-90 war die Differenz bei nur vier Zwillingmüttern mit 7,8 Tagen noch größer, 1991-95 mit acht Müttern und 2,8 Tagen geringer. Die Tragzeitverlängerung bei Einlingsschwangerschaften war 1986-90 mit 13,9 Tagen 2,5 Tage länger als 1991-95. Diese Differenz ergibt sich auch bei der Betrachtung aller Mütter vor 28+0 SSW, allerdings waren die absoluten Latenzzeiten bis zu einem Tag niedriger als nur bei Einlingsschwangerschaften. Trat der Blasensprung zwischen 28+0 und 31+6 SSW auf, lag die Schwangerschaftsverlängerung 1986-90 bei acht Zwillingmüttern 2,7 Tage unter der der Einlingsmütter mit 7,4 Tagen. 1991-95 hingegen war sie bei 13 Zwillingmüttern mit 14,2 Tagen 5,3 Tage höher als bei den Einlingsmüttern. Während die Latenzzeiten bei den Einlingsschwangerschaften 1986-90 mit 7,1 Tagen um 1,8 Tage geringer waren als 1991-95 (8,9 Tage), waren sie im Kollektiv aller Mütter mit Blasensprung in der 29.-32. SSW um 2,7 Tage geringer.

Bei Blasensprung in der 33.-34. SSW lagen die Tragzeitverlängerungen bei Einlingsschwangerschaften wieder höher als bei Zwillingschwangerschaften und zwar insgesamt um 2,3 Tage. 1986-90 war die erreichte Tragzeitverlängerung mit 2,6 Tagen bei Einlingen und 1,4 Tagen bei Zwillingen insgesamt gering, 1991-95 lag sie bei 6,8 vs. 2,0 Tagen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei den Zwillingschwangerschaften in allen Gestationsaltern zum Blasensprung-Zeitpunkt eine geringere Tragzeitverlängerung als bei

Einlingsschwangerschaften bestand, nur in der 25.-28. SSW im 95er-Kollektiv lag sie höher als bei Einlingsschwangerschaften. Wiederum gilt aber die Einschränkung der kleinen Fallzahlen.

4.4.3.3 Vergleich der Latenzzeiten bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften abhängig von der Therapie

Vergleicht man Zwillings- und Einlingsschwangerschaften im oben genannten Kollektiv mit Blasensprung bis zur 32. SSW oder auch im Gesamtkollektiv bis zur 34. SSW unter dem Gesichtspunkt Antibiotikatherapie ja oder nein, lässt sich Folgendes zeigen: In allen Gruppen war die Schwangerschaftsverlängerung mit Antibiotikatherapie länger als ohne und bei Einlingen größer als bei Zwillingen. Nur die sehr kleine (n = 3) Gruppe von Zwillingsmüttern mit Blasensprung bis 32+0 SSW und ohne Antibiotika-Gabe des 95er-Kollektivs hatte mit 12,0 Tagen eine minimal höhere Tragzeitverlängerung als die der Zwillingschwangerschaften mit Antibiotikatherapie und 11,5 Tagen Tragzeitverlängerung. Die Unterschiede in den Latenzzeiten waren zwischen Ein- und Zwillingen jeweils im 90er-Kollektiv am größten, bei allerdings nur geringen Zwillings-Fallzahlen, im 95er-Kollektiv waren diese Unterschiede maximal halb so groß. Bei Zwillingen mit Antibiotika unterschieden sich die Latenzen in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95 nur unwesentlich, bei Einlingen und im Gesamtkollektiv lagen sie 1986-90 jeweils um drei Tage höher als 1991-95, und zwar sowohl im Kollektiv mit Blasensprung bis zur 32. SSW (Tab. 4.4.3.3) als auch im Kollektiv mit Blasensprung bis zur 34. SSW (Tab. 7.8.5.2).

	Antibiotika						keine Antibiotika					
	Latenzzeit (Tage)			BS-SSW			Latenzzeit (Tage)			BS-SSW		
	Einlinge	Zwillinge	alle	Einlinge	Zwillinge	alle	Einlinge	Zwillinge	alle	Einlinge	Zwillinge	alle
1986-90												
n	29	4	33				79	8	87			
	17,5	10,9	16,7	26,8	27,2	26,8	13,5	2,3	12,4	28,0	29,0	28,1
1991-95												
n	102	19	131				35	3	38			
	14,3	11,5	13,9	26,6	28,4	26,9	12,8	12,0	12,7	28,8	30,9	29,0
1986-95												
n	131	23	154				114	11	125			
	15,0	11,4	14,5	26,6	28,2	26,9	13,2	4,9	12,5	28,3	29,5	28,4

Tab. 4.4.3.3 Tragzeitverlängerung bei Zwillingschwangerschaften im Vergleich mit Einlingsschwangerschaften abhängig davon, ob mit Antibiotika therapiert wurde oder nicht, Blasensprung < 24+0 bis 31+6 SSW; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Rechnet man die Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW heraus, die mehr als einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren, ergeben sich die Latenzzeiten in Abb. 4.4.3.5 und in Tab. 4.4.4.6 (siehe Kap. 4.4.4.4): Bei Zwillingmüttern mit Antibiotikatherapie (n = 21) wurde eine durchschnittliche Latenzzeit von 10,4 Tagen erreicht und bei denen ohne Antibiotikatherapie (n = 10) eine solche von 4,9 Tagen. Bei den Einlingsmüttern lag die Latenzzeit bei 10,6 Tagen mit Antibiotika-Gabe (n = 98) und bei 8,8 Tagen ohne eine solche (n = 87).

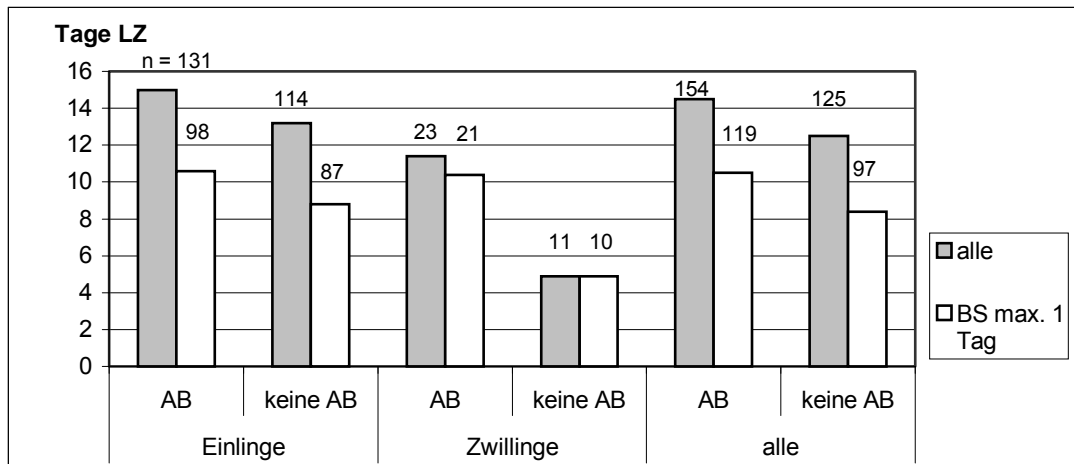


Abb. 4.4.3.5 Latenzzeiten aller Einlings- und Zwillingmütter mit Blasensprung vor 32+0 SSW, die maximal 1 Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv, jeweils mit und ohne Antibiotikatherapie (Zahlen oberhalb der Säulen = n Mütter)

In der Untergruppe mit Blasensprung bis 28+0 SSW lagen die durchschnittlichen Latenzzeiten bei den 13 Zwillingsschwangerschaften bei 7,2 Tagen vs. 19,8 Tagen bei den 128 Einlingsschwangerschaften (mittleres Gestationsalter bei Blasensprung 25,9 vs. 24,8 SSW). Betrachtet man nur die Mütter die maximal einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen sind (Abb. 4.4.3.6 und Tab. 4.4.4.6) verringert sich die Differenz auf 7,3 Tage bei Zwillingen vs. 12,3 Tage bei Einlingen.

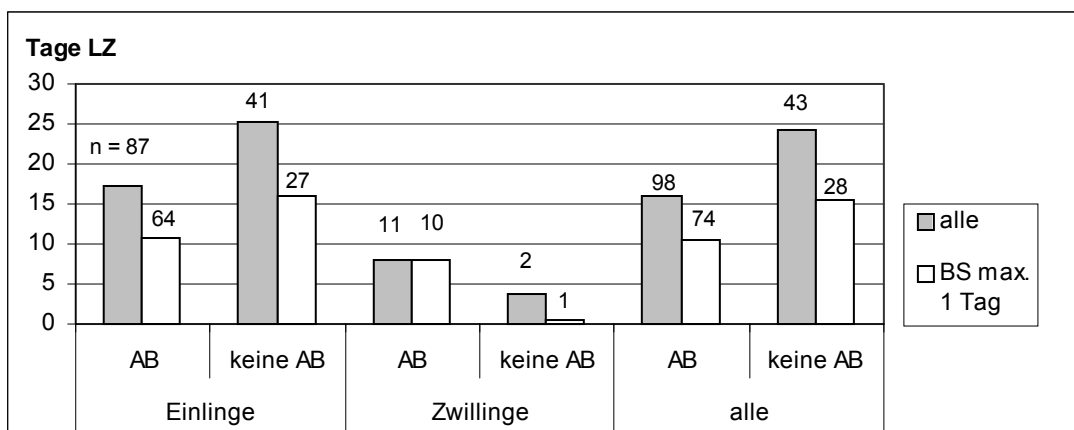


Abb. 4.4.3.6 Latenzzeiten aller Einlings- und Zwillingmütter mit Blasensprung vor 28+0 SSW, die maximal 1 Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren, im Vergleich zum Gesamtkollektiv, jeweils mit und ohne Antibiotikatherapie (Zahlen oberhalb der Säulen = n Mütter)

4. Ergebnisse

In diesem frühen Gestationsalter, in dem ja bei Einlingsmüttern (siehe Kap. 4.4.2.2) die Latenzzeiten ohne Antibiotikatherapie länger waren als ohne, konnte bei 10 Zwillingmüttern die Geburt mit Antibiotika-Gabe um 7,9 Tage und bei der einen Mutter ohne Antibiotikatherapie um 0,6 Tage prolongiert werden. Die Unterschiede zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften mit Blasensprung vor 32+0 SSW bezüglich der Kombinationstherapie mit Tokolyse sind in Tab. 4.4.3.4 und Abb. 4.4.3.7 und 4.4.3.8 dargestellt. Die Ergebnisse entsprechen weitgehend den oben genannten.

Die Differenzen in den Latenzzeiten zwischen dem Einlings- und dem Gesamtkollektiv waren insgesamt nur geringfügig. Sie lagen, wie aus dem oben Beschriebenen zu folgern ist, bei den Einlingsschwangerschaften wenig höher, und dies zog sich durch fast alle Gruppen. In die Gesamtbetrachtung wurden deshalb die Zwillingsschwangerschaften miteinbezogen - auch deshalb, weil sich das klinische Procedere bei ihnen im Falle eines vorzeitigen Blasensprungs in Großhadern primär nicht von dem bei Einlingsschwangerschaften unterschieden hat.

BS 24+0 bis 31+6 SSW																		
	alle						Einlinge						Zwillinge					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
mittlere BS-SSW	28,6		28,5		28,5		28,6		28,4		28,5		28,4		29,0		28,6	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	7	18,9	1	28,8	8	20,2	7	18,8	1	28,8	8	20,1	0		0		0	
nur Antibiotika	2	7,4	6	23,0	8	19,1	2	7,4	6	23,0	8	19,1	0		0		0	
nur Tokolyse	72	7,3	35	9,4	107	8,0	64	7,9	32	9,2	96	8,3	8	2,3	3	12,0	11	4,9
Antibiotika + Tokolyse	25	12,6	92	9,5	117	10,2	21	13,0	74	9,0	95	9,9	4	10,9	18	12,0	22	11,8
gesamt	106	9,3	134	10,3	240	9,8	94	9,8	113	10,0	207	9,9	12	5,2	21	12,0	33	9,5

Tab. 4.4.3.4 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) nach Blasensprung 24+0 bis 31+6 SSW; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

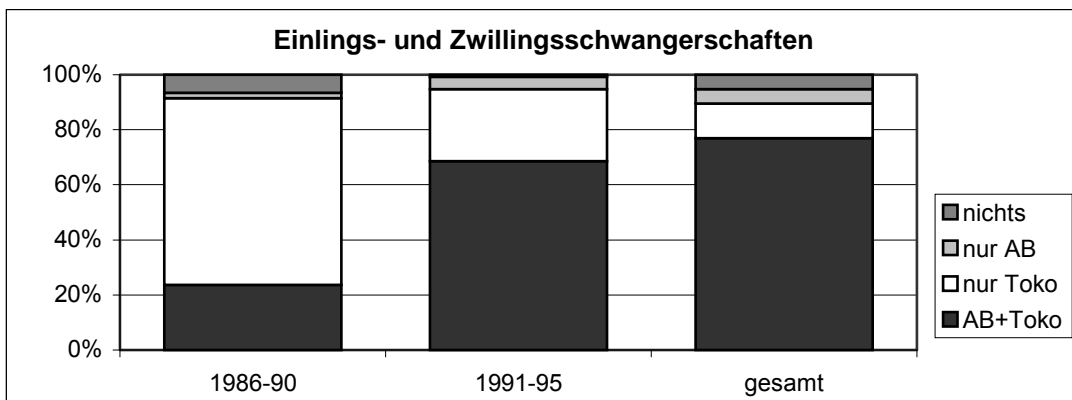
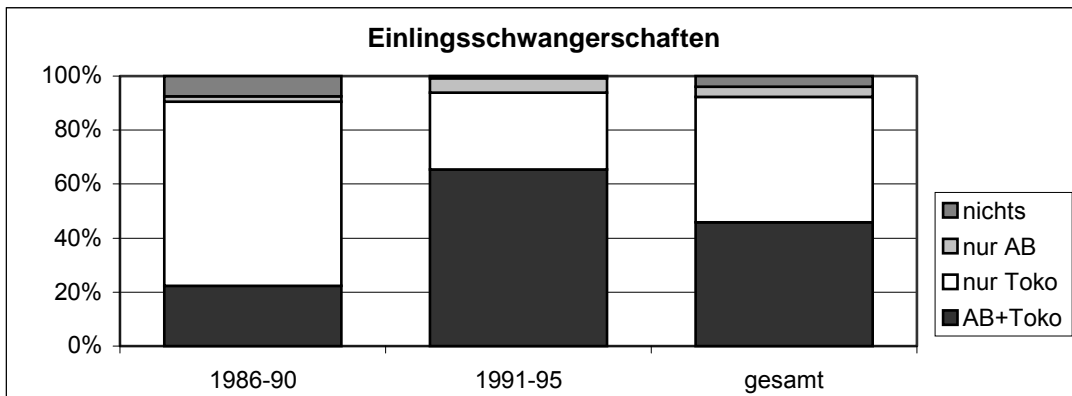
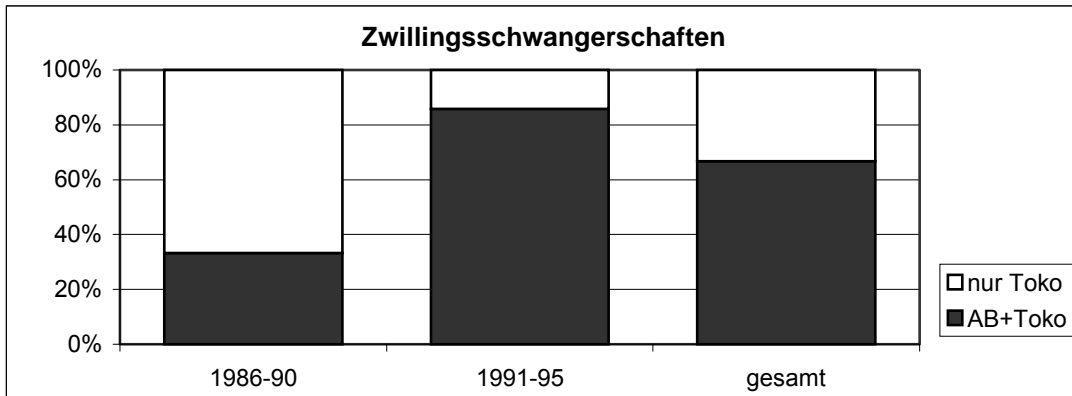


Abb. 4.4.3.7 Verteilung der Antibiotika- und Tokolysetherapie bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften: bei Zwillingmüttern mit Blasensprung vor 32+0 SSW wurden in allen Jahrgängen immer Tokolytika und häufiger als bei Einlingsmüttern Antibiotika eingesetzt. Die Verteilung der Therapieformen zwischen Einlingsschwangerschaften und Gesamtkollektiv war weitestgehend gleich.

4. Ergebnisse

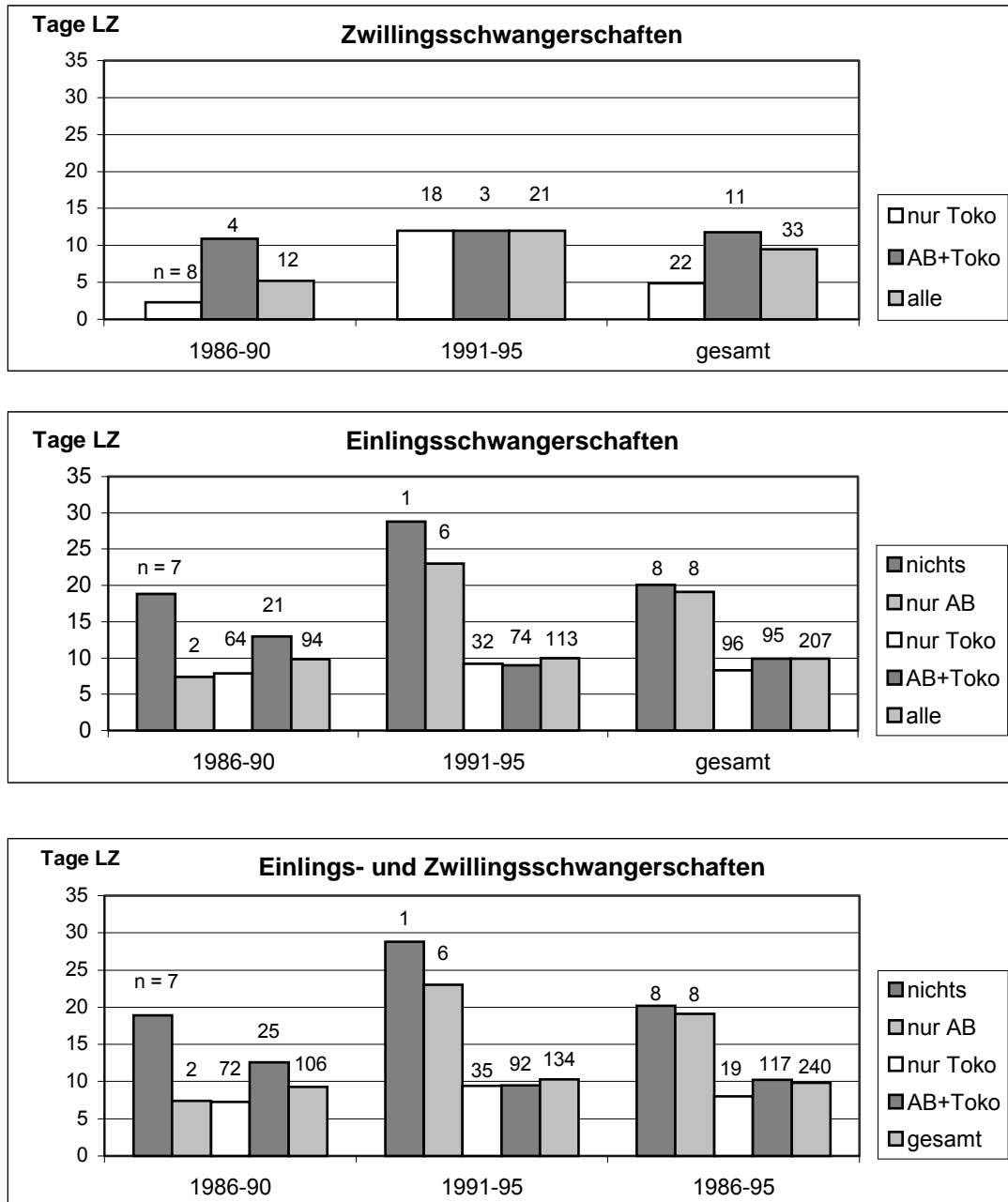


Abb. 4.4.3.8 Latenzzeiten bei den Einlingsschwangerschaften und im Gesamtkollektiv: die Verteilung war vergleichbar, wenngleich die Latenzzeiten bei Zwillingschwangerschaften 1986-90 unter denen der Einlingsschwangerschaften lagen; Zahlen über den Säulen = n Mütter

In den Abb. 4.4.3.9 bis 4.4.3.12 und der Tab. 4.4.3.5 sind die Schwangerschaften mit Blasensprung vor 30+0 SSW, also in den neonatologisch noch kritischen Schwangerschaftswochen dargestellt. Die Zwillingmütter hatten im Zeitraum 1991-95 alle eine kombinierte Antibiotika-/Tokolysetherapie erhalten. Ihre Schwangerschaftsverlängerung war deutlich höher als im Zeitraum 1986-90, wo die Hälfte eine Tokolyse-Monotherapie hatte. Die Latenzzeiten im Einlingskollektiv waren von 1986 bis 90 geringfügig höher als im Gesamtkollektiv, alle übrigen Latenzen unterschieden sich nicht wesentlich.

4. Ergebnisse

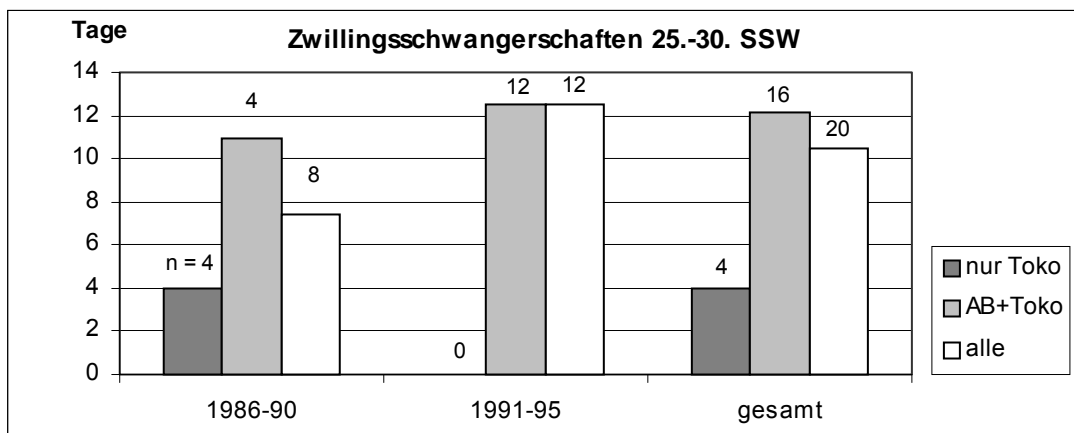
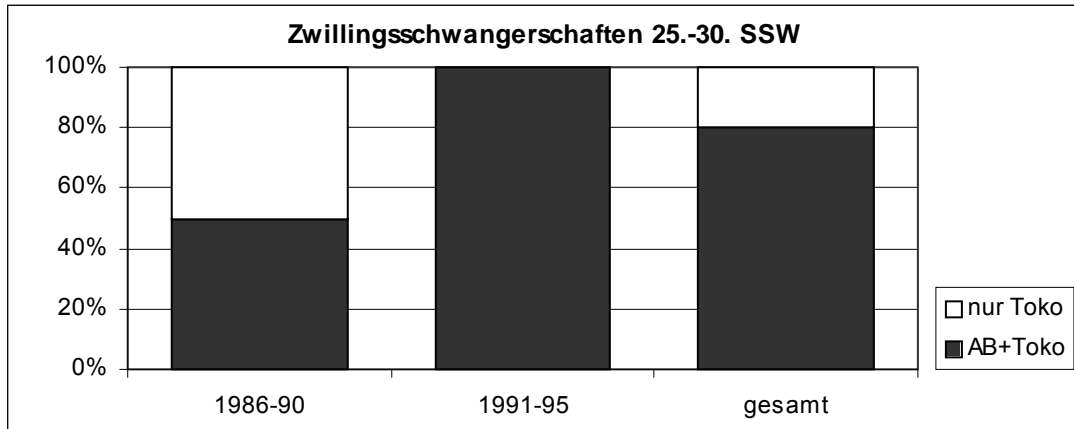


Abb. 4.4.3.9 Verteilung der Therapien und Latenzzeiten bei Zwillingsschwangerschaften vor 30+0 SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

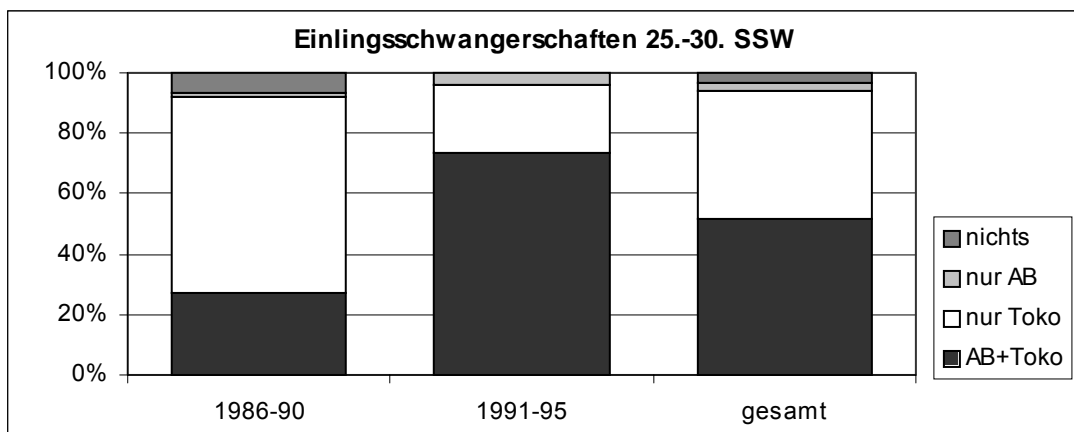


Abb. 4.4.3.10 Verteilung der Therapien bei Einlingsschwangerschaften vor 30+0 SSW

4. Ergebnisse

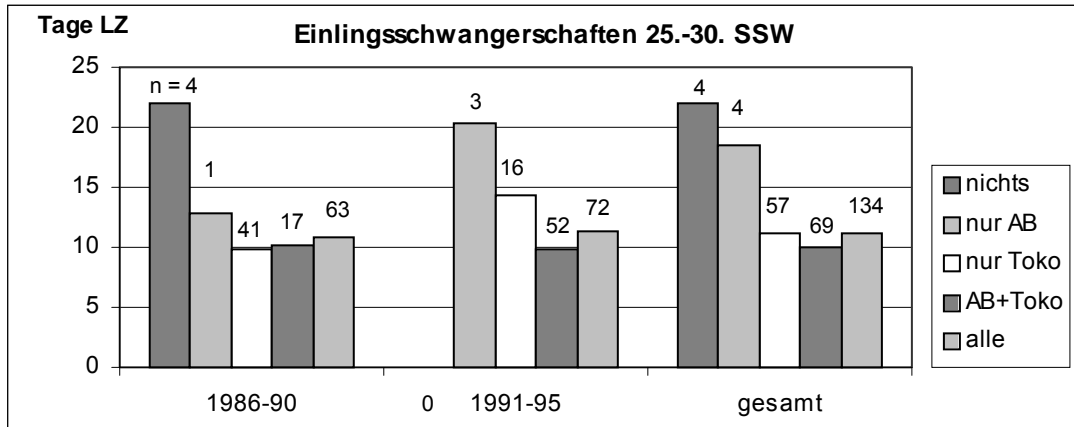


Abb. 4.4.3.11 Latenzzeiten bei Einlingsschwangerschaften vor 30+0 SSW, Zahlen über den Säulen = n Mütter

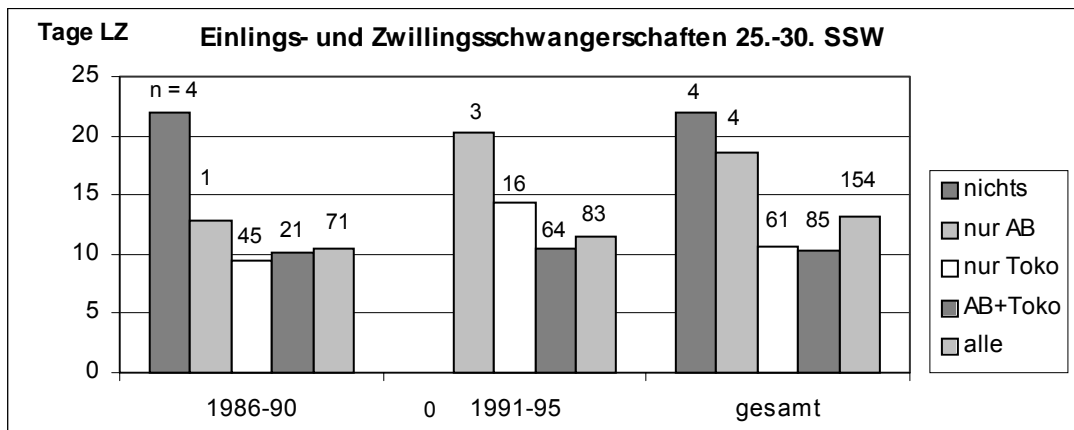
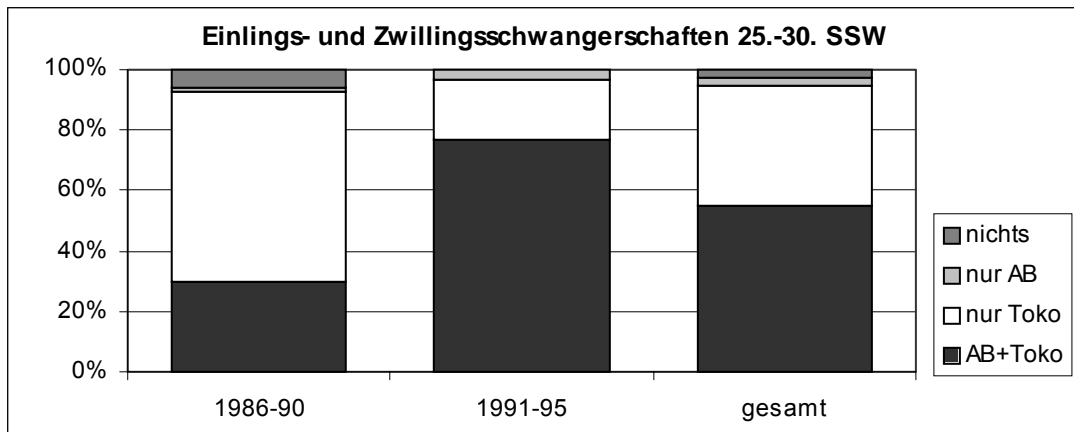


Abb. 4.4.3.12 Verteilung der Therapieformen und Latenzzeiten bei Blasensprung vor 30+0 SSW bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften zusammen; Zahlen über den Säulen = n Mütter

4. Ergebnisse

BS 24+0 bis 29+6 SSW																		
	alle						Einlinge						Zwillinge					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
mittlere BS-SSW	28,1		27,5		27,9		28,2		27,6		27,9		27,9		27,2		27,8	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	4	22,0	0		4	22,0	4	22,0	0		4	22,0	0		0		0	
nur Antibiotika	1	12,9	3	20,3	4	18,5	1	12,9	3	20,3	4	18,5	0		0		0	
nur Tokolyse	45	9,4	16	14,4	61	10,7	41	9,9	16	14,4	57	11,2	4	4,0	0		4	4,0
Antibiotika + Tokolyse	21	10,2	64	10,4	85	10,3	17	10,1	52	9,9	69	10,0	4	10,9	12	12,5	16	12,1
gesamt	71	10,4	83	11,5	154	10,8	63	10,8	72	11,3	134	11,1	8	7,4	12	12,5	20	10,5

Tab. 4.4.3.5 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) nach Blasensprung vor 30+0 SSW; n = Anzahl der Mütter

Da 1986-90 38% der Schwangeren mit Blasensprung vor 26+0 SSW erst durchschnittlich 27 Tage nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren und 1991-95 36% der Schwangeren nach durchschnittlich 17 Tagen (siehe folgendes Kap. 4.4.4.), sind in den folgenden Abb. 4.4.3.13 bis 4.4.3.16 und Tab. 4.4.3.6 die Mütter in den entsprechenden Schwangerschaftswochen aus dem Hochrisikokollektiv mit Blasensprung vor 30+0 SSW herausgerechnet worden. Auch in diesem Kollektiv waren - wie schon vorher beschrieben - die Latenzzeiten im 95er-Kollektiv bei Zwillingsschwangerschaften doppelt so hoch wie im 90er-Kollektiv. Bei den Einlingen war die Tragzeitverlängerung im 95er-Kollektiv um zwei Tage höher als im 95er-Kollektiv. Die Verteilung der Latenzzeiten insgesamt und die bei den verschiedenen Therapieformen war im Einlingskollektiv und im Gesamtkollektiv auch hier weitgehend gleich.

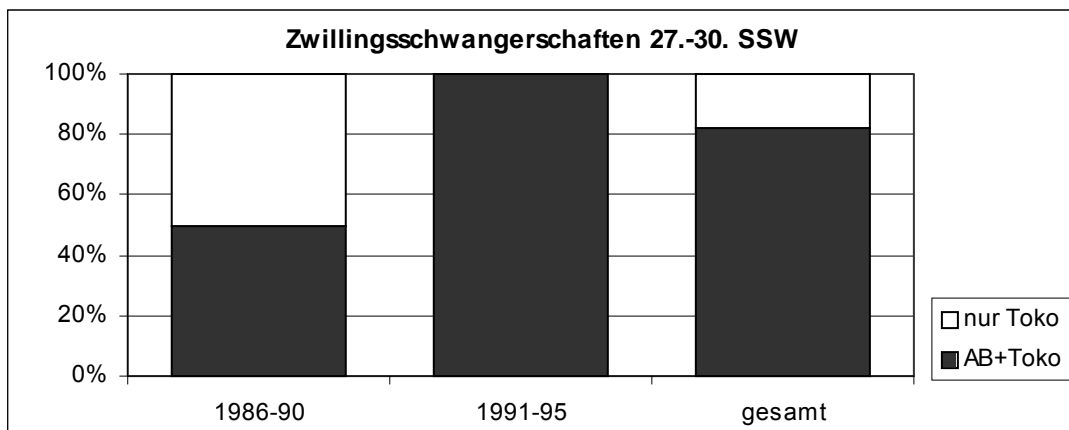


Abb. 4.4.3.13 Verteilung der Therapien bei Zwillingsschwangerschaften 27.-30. SSW

4. Ergebnisse

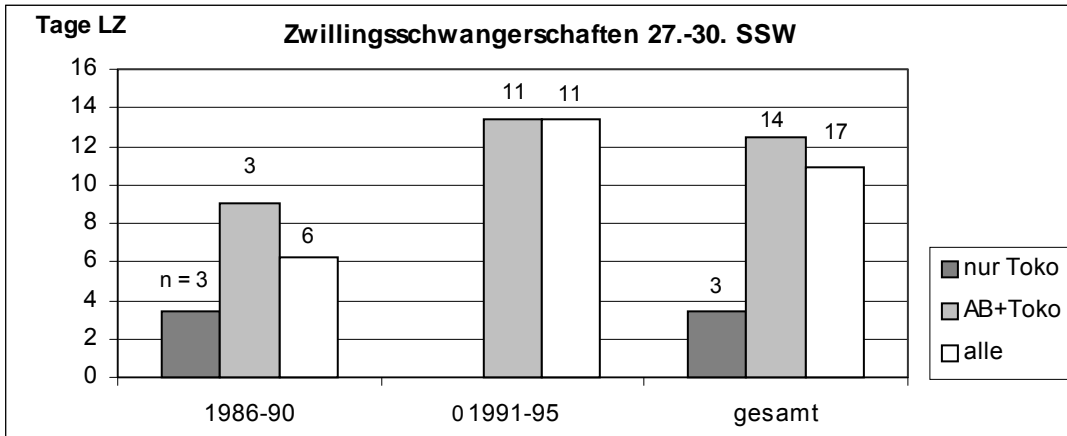


Abb. 4.4.3.14 Latenzzeiten bei Zwillingsschwangerschaften 27.-30. SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

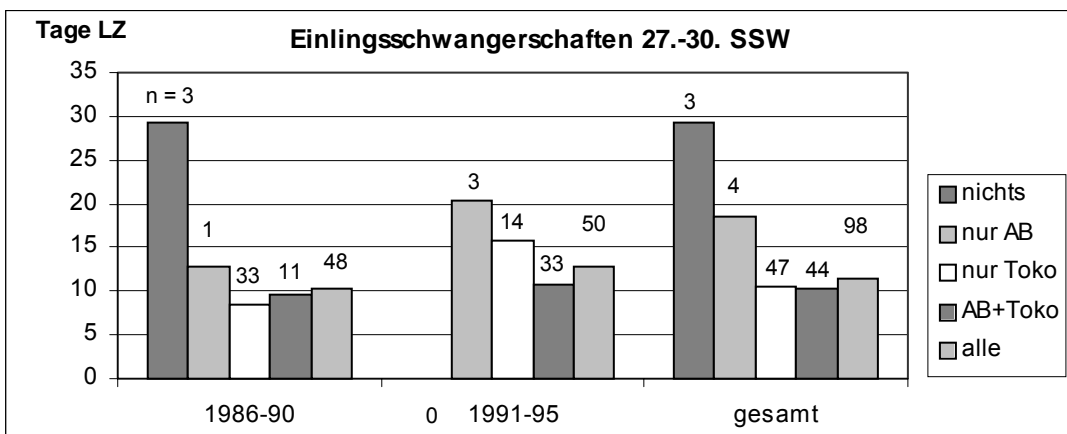
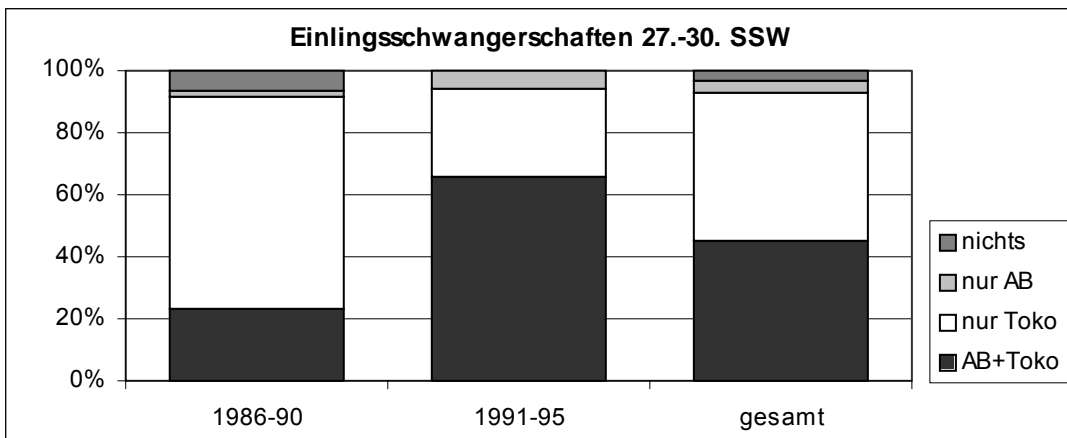


Abb. 4.4.3.15 Verteilung der Therapien und jeweilige Latenzzeiten bei Einlingsschwangerschaften 27.-30. SSW; Zahlen über den Säulen = n Mütter

4. Ergebnisse

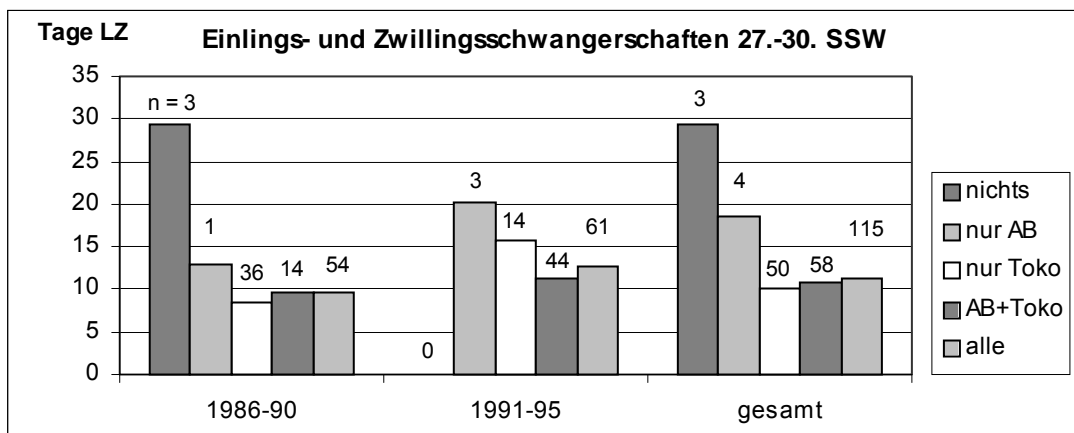
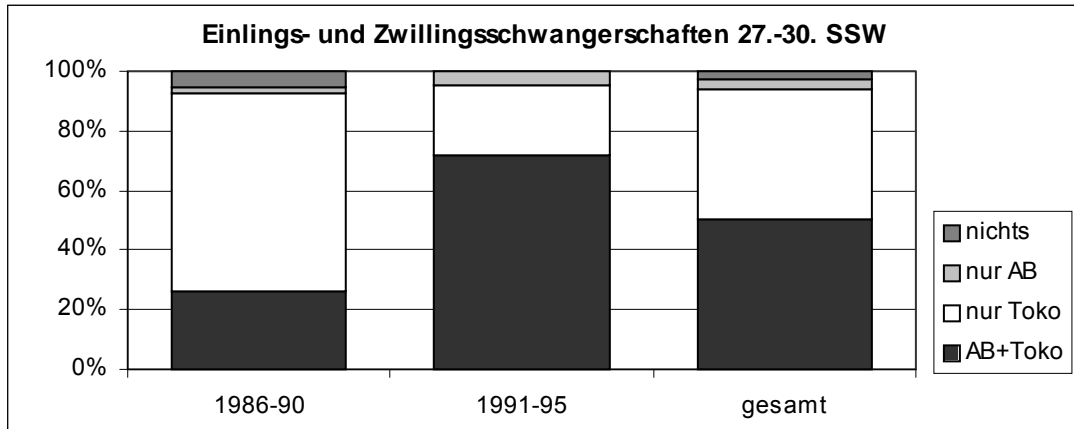


Abb. 4.4.3.16 Verteilung der Therapien und jeweilige Latenzzeiten bei Blasensprung in der 27.-30. SSW bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften; Zahlen über den Säulen = n Mütter

BS 26+0 bis 29+6 SSW																		
	alle						Einlinge						Zwillinge					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
mittlere BS-SSW	28,1		27,5		27,9		28,2		27,6		27,9		27,9		27,2		27,8	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	3	29,3	0		3	29,3	3	29,3	0		3	29,3	0		0		0	
nur Antibiotika	1	12,9	3	20,3	4	18,5	1	12,9	3	20,3	4	18,5	0		0		0	
nur Tokolyse	36	8,5	14	15,8	50	10,2	33	8,5	14	15,8	47	10,6	03	3,4	0		3	3,4
Antibiotika + Tokolyse	14	9,6	44	11,3	58	10,9	11	9,7	33	10,7	44	10,4	3	9,0	11	13,4	14	12,5
gesamt	54	9,7	61	12,8	115	11,3	48	10,2	50	12,7	98	11,4	6	6,2	11	13,4	17	10,9

Tab. 4.4.3.6 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) nach Blasensprung 27.-30. SSW; n = Anzahl der Mütter

4.4.4 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Blasensprung-Dauer vor Aufnahme in Großhadern

161 Mütter (= 42%) waren aus auswärtigen Kliniken stationär in Großhadern übernommen worden. Davon hatten n = 66 den Blasensprung vor stationärer Aufnahme in Großhadern. 95 Mütter (= 25%) waren - meist wegen vorzeitiger Wehen, aber auch aus anderen Gründen - schon vor dem Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden. Um zu sehen, in welchen Parametern sich auswirkt, wann der Blasensprung in bezug auf die stationäre Aufnahme in Großhadern stattgefunden hat, wurde das Untersuchungskollektiv entsprechend gruppiert.

1986-90 wurden 29 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung aus auswärtigen Kliniken überwiesen (= 17,9% des 90er-Kollektivs). Der Blasensprung bestand durchschnittlich schon seit 10,1 Tagen, das Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt lag bei 26,6 SSW, die gesamte erreichte Tragzeitverlängerung betrug 19,8 Tage, so dass die Kinder im Mittel bei 29+3 SSW geboren wurden. 1991-95 wurden 37 Frauen von auswärts übernommen (= 16,8% des 95er-Kollektivs). Der Blasensprung vor Aufnahme bestand bei diesen Müttern drei Tage weniger lang mit 7,2 Tagen, die Blasensprung-Schwangerschaftswoche war identisch. Die insgesamt erreichte Tragzeitverlängerung lag mit 16,5 Tagen drei Tage unter der ersten Gruppe, so dass diese Kinder durchschnittlich mit 29+0 SSW auf die Welt kamen. Betrachtet man die Therapiezeit in Großhadern, gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Zeiträumen: sie lag 1986-90 bei 9,7 und 1991-95 bei 9,3 Tagen. Was die beiden Zeitintervalle angeht, war somit in bezug auf die Hauptzielgröße Tragzeitverlängerung nach Blasensprung insgesamt nicht mit einer wesentlichen Verzerrung zugunsten eines Zeitraums zu rechnen.

Im Folgenden werden die Schwangerschaften miteinander verglichen, bei denen der Blasensprung maximal oder mehr als einen Tag vor stationärer Aufnahme in Großhadern aufgetreten war: Die mittlere Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt war bei den Schwangerschaften, bei denen der Blasensprung mehr als einen Tag vor stationärer Aufnahme auftrat, mit ca. 26 Tage mehr als doppelt so lang wie bei den anderen Schwangerschaften (Abb. 4.4.4.1 und Tab. 4.4.4.2). In bezug auf den Median waren die Unterschiede sogar noch größer: 1986-90 lag er bei 11 Tagen bei verzögerter Aufnahme und bei 2,5 Tagen bei Aufnahme maximal einen Tag nach Blasensprung, 1991-95 bei 17 und bei vier Tagen (Abb. 4.4.4.2).

Diese Werte sind u.a. dadurch zu erklären, dass ein Teil der Mütter erst sehr spät nach ihrem Blasensprung nach Großhadern überwiesen worden war: 24 Mütter kamen erst nach mehr als einer Woche, 13 Mütter nach mehr als einen Monat und drei Mütter nach mehr als zwei Monaten - maximal nach 76 Tagen - nach Blasensprung in die Großhaderner Frauenklinik. Der Median lag 1986-90 bei fünf Tagen und 1991-95 bei drei Tagen nach Blasensprung (Abb. 4.4.4.3). Auch die durchschnittliche stationäre Therapiezeit in Großhadern war bei diesen Müttern mit 13,5 Tagen (Median 1986-90 vier Tage, 1991-95 sechs Tage) länger als bei den Müttern, die gleich nach Blasensprung i.m. aufgenommen wurden oder den Blasensprung im stationären Verlauf erlebten (Mittelwert 8,4 Tage, Median 1986-90 2,5 Tage und 1991-95 4,0 Tage). Allerdings lag ihr mittleres Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt

4. Ergebnisse

mit 26 SSW deutlich niedriger als bei Müttern mit Blasensprung um den Aufnahmezeitpunkt herum (knapp 30 SSW), so dass die Kinder dennoch früher geboren wurden.

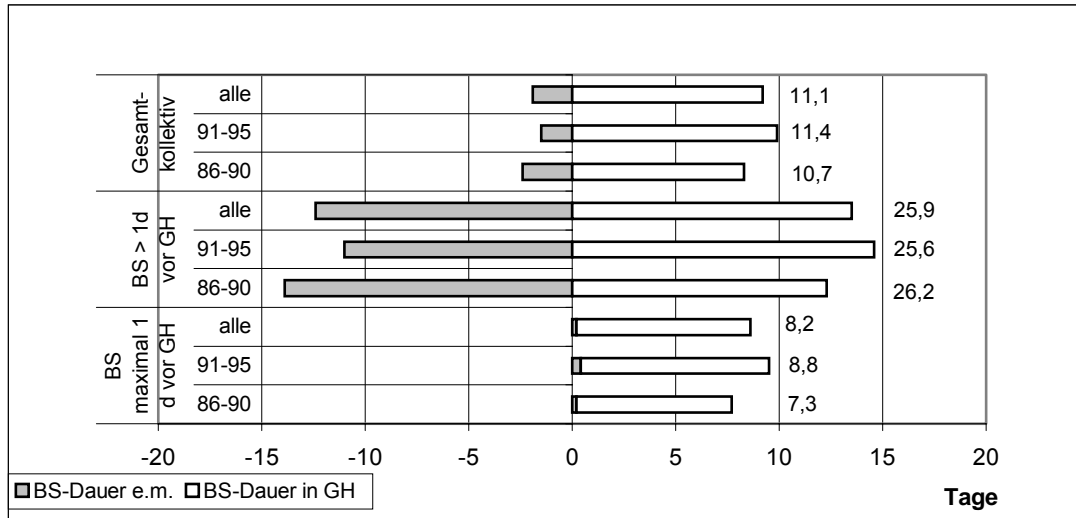


Abb. 4.4.4.1 Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme in Großhadern, die graue Fläche im positiven Wertebereich bedeutet stationäre Betreuung in Großhadern vor Blasensprung (Zahlen neben den Säulen = gesamte Tragzeitverlängerung in Tagen)

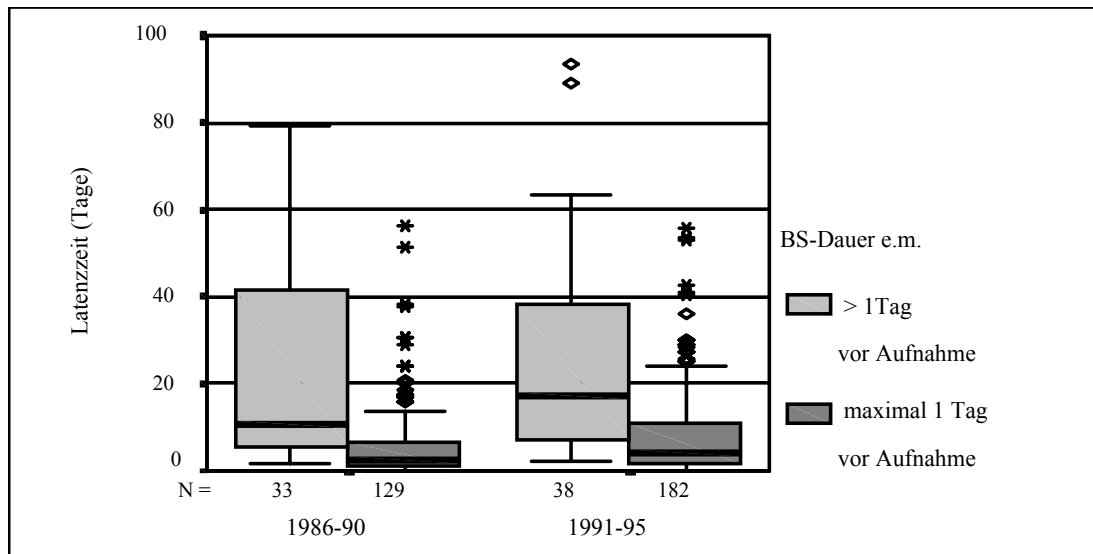


Abb. 4.4.4.2 Mediane der gesamten Schwangerschaftsverlängerungen 1986-90 und 1991-95, wenn die Blasensprung-Dauer e.m. mehr als 1 Tag oder maximal 1 Tag betragen hat

4. Ergebnisse

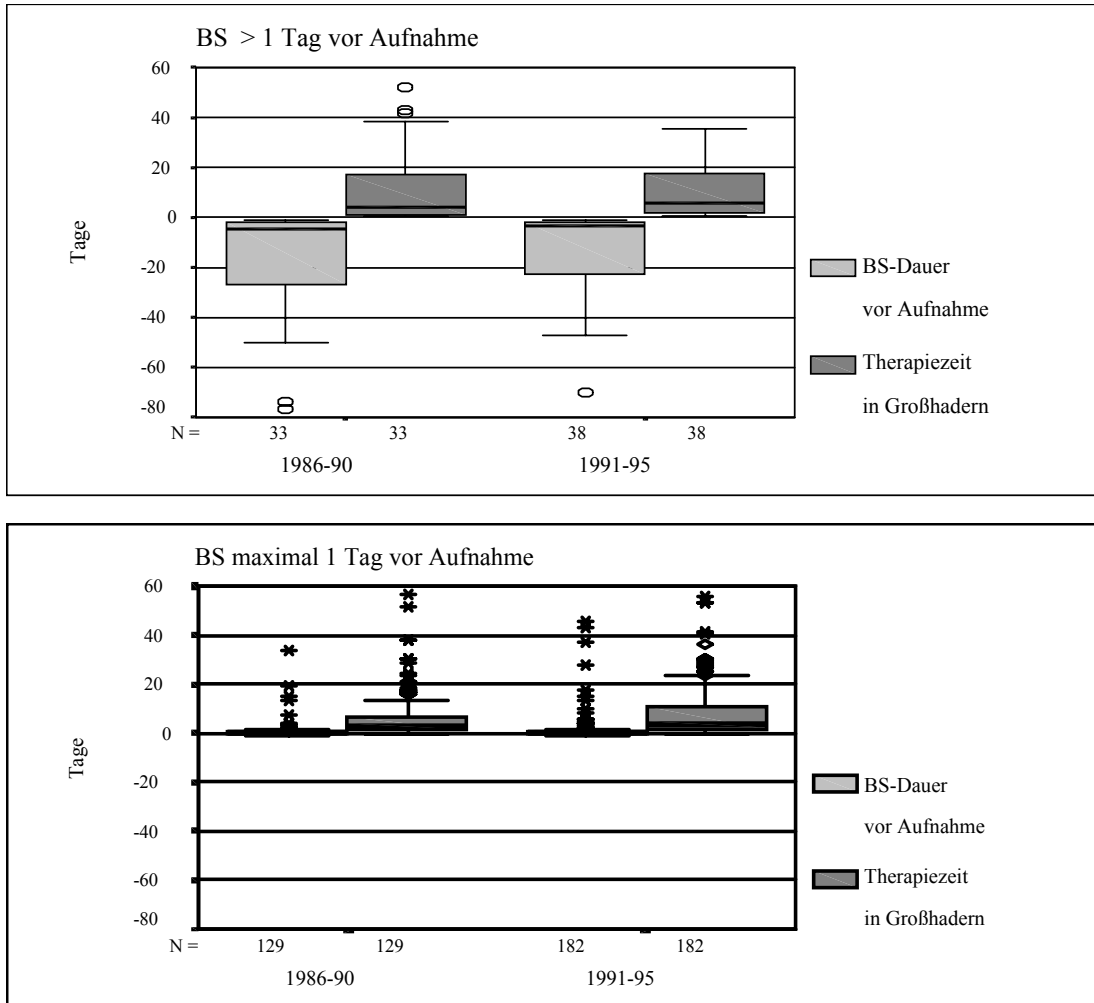


Abb. 4.4.4.3 Mediane der Blasensprung-Dauer vor stationärer Aufnahme in Großhadern und der Therapiezeit in Großhadern 1986-90 und 1991-95 wenn die Blasensprung-Dauer e.m. mehr als 1 Tag (oben) oder maximal 1 Tag betragen hat (unten)

In Abb. 4.4.4.4 sind die mittleren Tragzeitverlängerungen je Jahrgang dargestellt. Es zeigen sich deutliche Schwankungen in den einzelnen Jahren. Dabei lag der 90er-Jahrgang mit einer Latenzzeit von 14,5 Tagen im 90er-Kollektiv am höchsten und der 94er-Jahrgang im 95er Kollektiv mit 8,5 Tagen am niedrigsten. Rechnet man die Mütter heraus, die später als einen Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren und die mittlere Gesamtlatenzzeiten zwischen 14 und 52 Tagen hatten, reduziert sich die durchschnittliche Gesamtlatenzzeit in den verbleibenden Gruppen je Jahrgang gegenüber den Gesamtgruppen um 1,1 bis 5,4 Tage. Bei den Medianen der Mütter mit Aufnahme maximal einen Tag nach Blasensprung ist in Abb. 4.4.4.5 im Gesamtzeitraum fast durchgehend ein Anstieg der Werte von zwei Tagen 1986/1988 bis zu sechs Tagen 1995 zu sehen. Bei stationärer Aufnahme nach mehr als einem Tag Blasensprung fallen die drei Mütter des 93er-Jahrgangs in Abb. 4.4.4.6 mit je 60 Tagen Latenzzeit heraus. Ihr Median der Therapiezeit in Großhadern war aber mit 1,5 Tagen mit am niedrigsten.

4. Ergebnisse

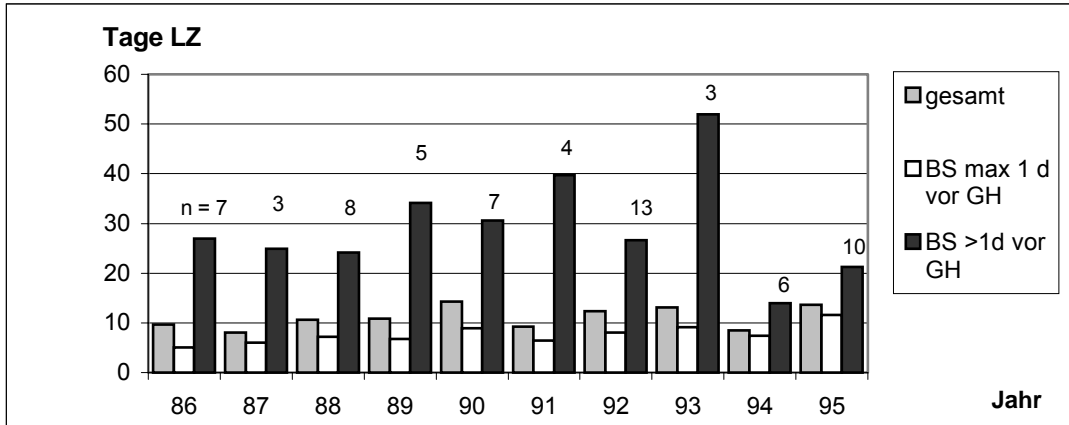


Abb. 4.4.4.4 Durchschnittliche Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung im Gesamtkollektiv und bei Aufnahme maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung (bei Aufnahme mehr als 1 Tag nach BS Anzahl der Mütter oberhalb der Säulen)

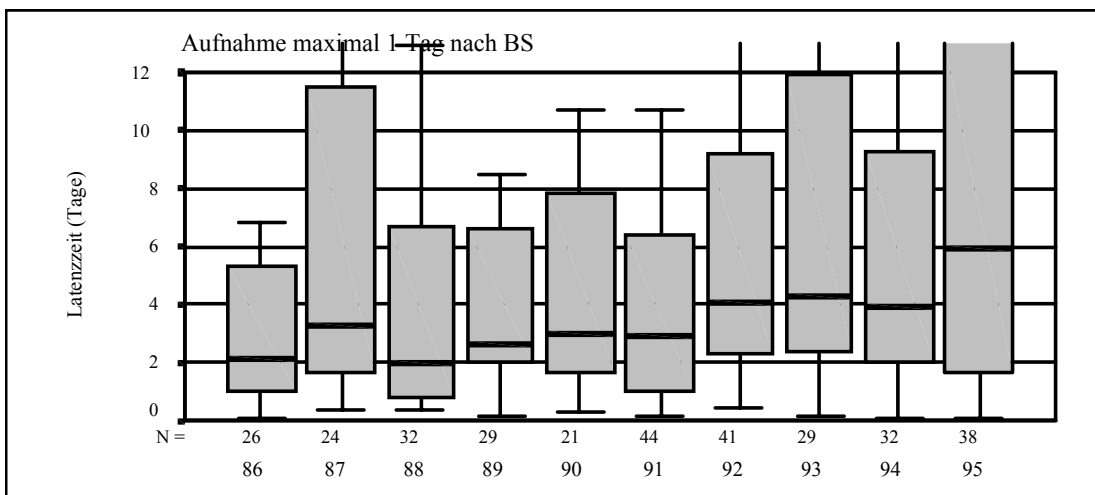
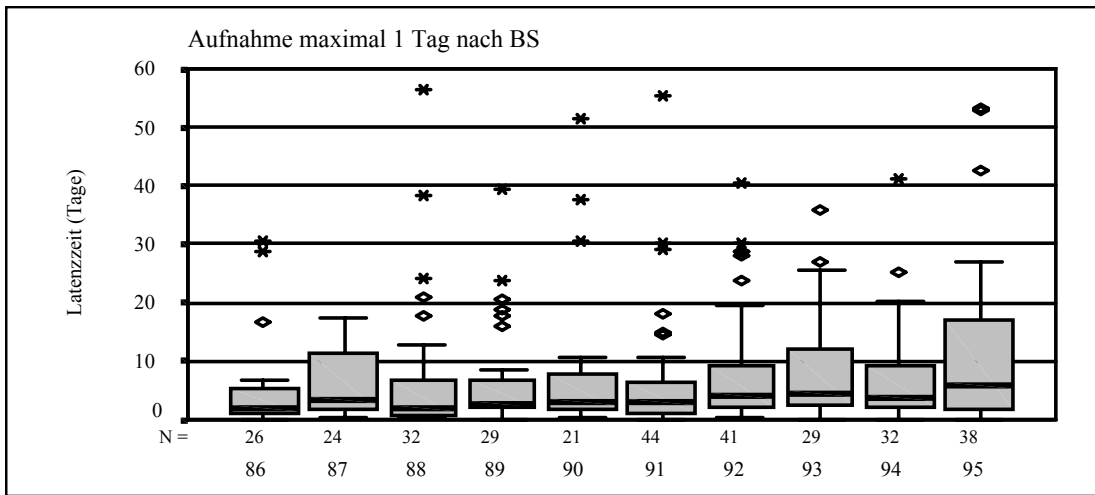


Abb. 4.4.4.5 Median der Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung bei Aufnahme in Großhadern maximal 1 Tag nach Blasensprung (unten Ausschnittsvergrößerung) in den einzelnen Jahrgängen 1986-95

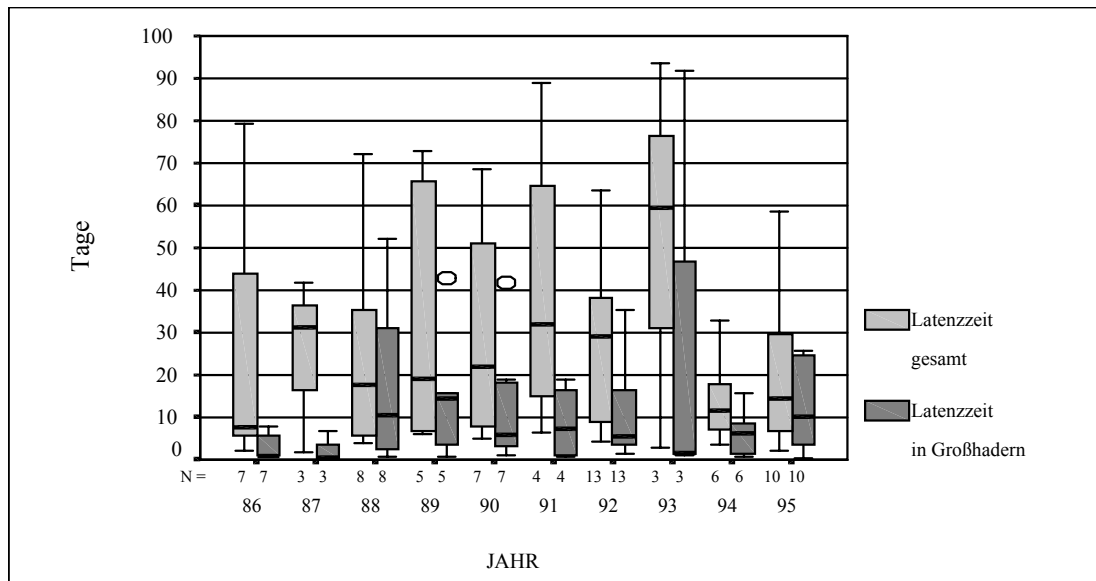


Abb. 4.4.4.6 Median der Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung (gesamt und Therapiezeit in Großhadern) bei Aufnahme mehr als 1 Tag nach Blasensprung in den einzelnen Jahrgängen 1986-95

4.4.4.1 Latenzzeiten gruppiert nach Intervall-Länge zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern

Schlüsselt man das Kollektiv genauer nach dem Intervall zwischen Blasensprung und Aufnahme auf, ergibt sich folgendes Bild (Tab. 4.4.4.1): die Mütter, die erst mehr als vier Wochen (im Mittel 45 Tage) nach ihrem Blasensprung in unsere Klinik überwiesen wurden, erreichten bei einem Blasensprung mit 22 Schwangerschaftswochen, also mit eigentlich sehr ungünstiger Prognose, ein Gestationsalter bei Geburt von 30,4 SSW. Sie wurden in Großhadern durchschnittlich noch zwei Wochen vor Geburt betreut. Die Mütter mit ähnlich frühem Blasensprung, die 1-4 Wochen (im Mittel 19 Tage) nach Blasensprung aufgenommen wurden, konnten zwar in Großhadern eine zusätzliche Tragzeitverlängerung um 20 Tage erreichen. Sie haben aber schon gut drei Wochen früher geboren, d.h. zu einem Zeitpunkt, als die Mütter aus der ersten Gruppe zum Teil erst aufgenommen wurden. Schwangerschaften mit einem vorangegangenen Blasensprung von bis zu einer Woche konnten in Großhadern noch um 9,5 Tage, solche mit einem Blasensprung-Intervall von bis zu zwei Tagen noch um 14,4 Tage prolongiert werden. In diesen beiden Gruppen, in denen der Blasensprung um die 28. SSW aufgetreten war, wurde bei Geburt ein durchschnittliches Gestationsalter von fast 30 SSW erreicht. Bei Blasensprung um den Aufnahmetag herum fanden sich nicht nur die größten Untergruppen, sondern im Mittel auch die höchsten Schwangerschaftsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt von 29-30 SSW. Bei diesen Schwangerschaften konnte durch eine Tragzeitverlängerung um 11,7 Tage bei Müttern, die am Tag nach Blasensprung gekommen waren, bzw. um 7,4 Tage bei Müttern mit Aufnahme am Tag des Blasensprungs ein mittleres Geburtsalter von 31,0 SSW erreicht werden.

Trat der Blasensprung 1-2 Tage nach stationärer Aufnahme (die meist wegen vorzeitiger Wehen erfolgt war) auf, konnte durch eine mittlere Tragzeitverlängerung nach Blasensprung von 6,8 Tagen ein Geburtsalter von 29,8 SSW erreicht werden. Erklärbar ist die relativ kurze

4. Ergebnisse

Tragzeitverlängerung in den Gruppen mit Blasensprung am oder kurz nach Aufnahmetag dadurch, dass hierunter einige Mütter mit bereits manifestem Amnioninfektionssyndrom fallen, bei denen keine weitere Prolongierung der Schwangerschaft erfolgen durfte. Die maximale Tragzeitverlängerung in diesen Gruppen betrug 55 bzw. 32 Tage. Trat der Blasensprung mehr als zwei Tage nach Aufnahme auf, konnte unabhängig von der Dauer der vorherigen präpartalen Liegezeit eine Schwangerschaftsverlängerung vom Blasensprung bis zur Geburt von 8,9 Tagen (maximal 53 Tagen) bis zu 28,8 SSW erreicht werden.

	n	Latenzzeit gesamt (Tage)	BS-SSW	Therapie in GH (Tage)	präpartale Liegezeit in GH (Tage)	SSW bei Geburt
Blasensprung vor stationärer Aufnahme in GH						
>4 Woche	11	58,3	22,1	13,6	13,6	30,4
>1-4 Wochen	9	39,2	21,5	20,0	20,0	27,0
>2-7 Tage	22	13,8	28,0	9,5	9,5	29,9
>1-2 Tage	19	16,0	27,3	14,4	14,4	29,5
am Tag vor Aufnahme	53	11,7	29,4	11,3	11,3	31,0
am Aufnahmetag	232	7,4	29,9	7,1	7,1	31,0
Blasensprung nach stationärer Aufnahme in GH						
>1-2 Tage	9	6,8	28,9	6,8	8,1	29,8
>2-7 Tage	12	8,9	27,6	8,9	12,8	28,8
> 1-4 Wochen	11	8,9	27,5	8,9	19,9	28,7
> 4 Wochen	4	8,9	27,6	8,9	48,7	28,8

Tab. 4.4.4.1 Latenzzeiten insgesamt, Länge der stationären Therapie in Großhadern und SSW bei Geburt in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Blasensprung und Aufnahme in Großhadern; n = Anzahl der Mütter

4.4.4.2 Latenzzeiten gruppiert nach Gestationsalter bei Blasensprung und Intervall zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern

Da die Tragzeitverlängerung für einen Zugewinn an kindlicher Reife umso größere Bedeutung hat, je früher der Blasensprung auftritt, werden die beiden Kollektive Aufnahme mehr oder maximal einen Tag nach Blasensprung im folgenden Kap. nach Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt gruppiert:

Bei einem Blasensprung vor 24+0 SSW wurden 1986-90 n = 7 Mütter mehr als einen Tag nach einem vorbestehenden Blasensprung, nämlich durchschnittlich fast fünf Wochen danach, in Großhadern aufgenommen (minimal 1,1 Tage maximal 76,5 Tage nach Blasensprung). Bei ihnen konnte die Latenzzeit bis zur Geburt noch um 25,3 Tage auf insgesamt

4. Ergebnisse

8,5 Wochen prolongiert werden. Die 12 Mütter im 95er-Kollektiv wurden gut drei Wochen nach Blasensprung aufgenommen (minimal 1,4 Tage, maximal 70,0 Tage) und hatten in Großhadern noch eine Tragzeitverlängerung von 19,8 Tagen auf insgesamt sechs Wochen (Tab. 4.4.4.2).

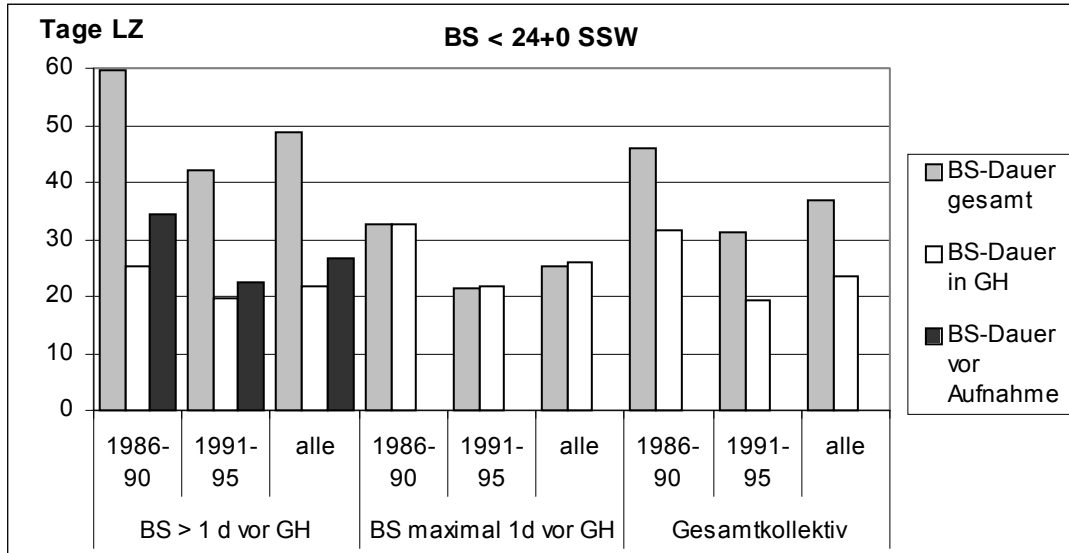


Abb. 4.4.4.7 Latenzzeiten vom Blasensprung < 24+0 SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern jeweils bei Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m.

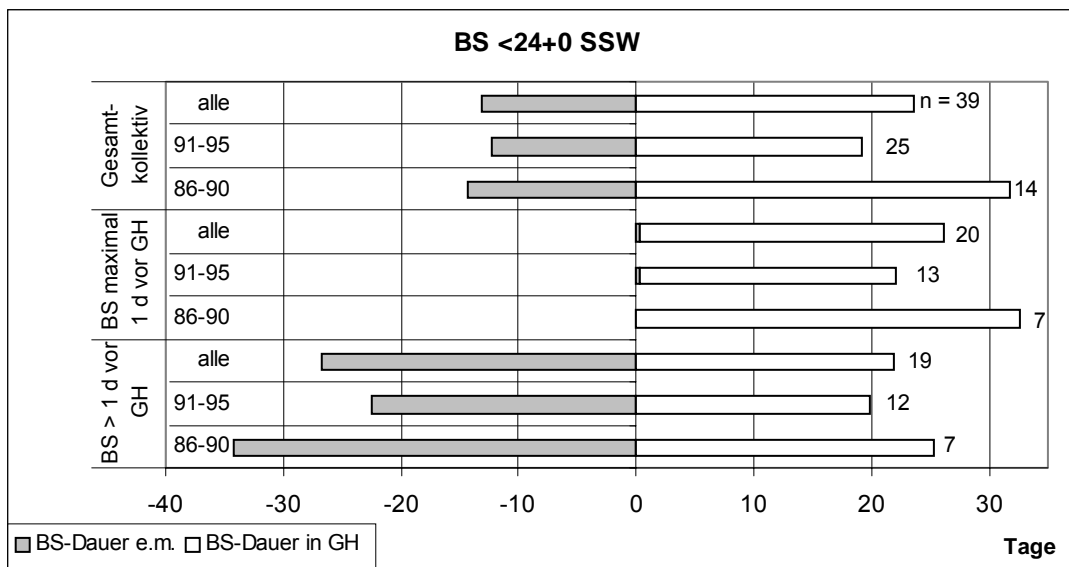


Abb. 4.4.4.8 Latenzzeiten vom Blasensprung < 24+0 SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern jeweils bei Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m., Zahlen rechts neben den Balken = Anzahl der Mütter

Wurden die Mütter maximal einen Tag nach Blasensprung aufgenommen, konnten bei gleichem mittlerem Gestationsalter 1986-90 bei sieben Müttern Schwangerschaftsverlängerungen von 4,5 Wochen erreicht werden. 1991-95 lagen sie bei 13 Müttern durchschnittlich 1,5 Wochen darunter. Die Differenz zwischen der Tragzeitverlängerung von 1986-90 (46 Tage) und 1991-95 (31 Tage) bei allen Müttern mit BS vor 24+0 SSW spiegelt die Unter-

4. Ergebnisse

schiede sowohl der rasch als auch der verzögert aufgenommenen Mütter wider (Abb. 4.4.4.7 und 4.4.4.8).

Bei einem Blasensprung zwischen der 25. und 28. SSW wurden 1986-90 sieben Mütter (=18%) später als einen Tag nach Blasensprung, nämlich durchschnittlich 18 Tage (minimal 1,3 und maximal 47 Tage) danach aufgenommen. 1991-95 waren es 11 Mütter (= 29%), die durchschnittlich drei Tage (minimal 1,1 und maximal sieben Tage) nach Blasensprung überwiesen worden waren. Dieser deutliche Unterschied in der Überweisungspraxis zwischen 1986-90 und 1991-95 ist sowohl in der 25.-26. SSW als auch in der 27.-28. SSW nachzuweisen (Aufschlüsselung siehe Tab. 4.4.4.2 und 7.8.4.1). Die Therapiezeit in Großhadern betrug bei etwa gleichem Ausgangs-Gestationsalter 1986-90 durchschnittlich eine Woche und 1991-95 zwei Wochen (in der Untergruppe 25.-26. SSW jeweils fünf Tage), wodurch eine gesamte Schwangerschaftsverlängerung von 26 bzw. 18 Tagen erreicht wurde (in der 25.-26. SSW von 21 bzw. 10 Tagen). Bei stationärer Aufnahme maximal einen Tag nach Blasensprung wurde 1986-90 bei 32 Müttern eine Schwangerschaftsverlängerung von 10,3 Tagen erreicht und 1991-95 bei 52 Müttern eine solche von 9,4 Tagen (Abb. 4.4.4.9 und 4.4.4.10). Betrachtet man alle Mütter mit Blasensprung in der 25.-28. SSW, wird also die Differenz der Gesamt-Latenzzeit von 2,3 Tagen durch die wenigen Mütter, die 1986-90 erst spät nach Blasensprung aufgenommen wurden, mehr als verdoppelt. Die Therapiezeit in Großhadern war hingegen identisch. Dies war besonders ausgeprägt in der 25.-26. SSW, wo die gesamte Latenzzeit 1986-90 mit 12,6 Tagen 4,7 Tage über der von 1991-95 lag bei nur 1,1 Tagen längerer Therapiezeit in Großhadern.

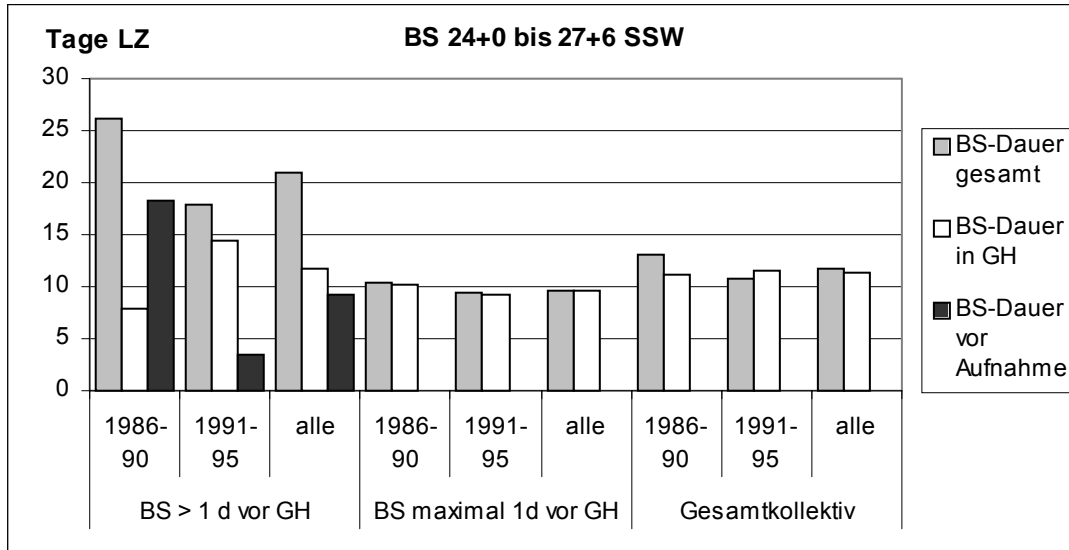


Abb. 4.4.4.9 Latenzzeiten vom Blasensprung 25.-28. SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m.

4. Ergebnisse

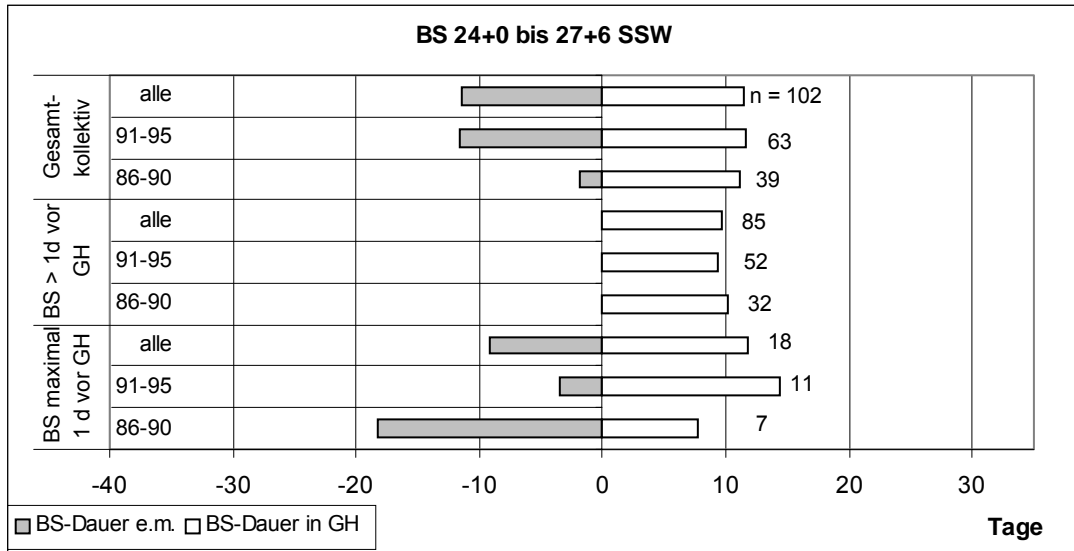


Abb. 4.4.4.10 Latenzzeiten vom Blasensprung 25.-28. SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m.; Zahlen neben den Säulen = n Mütter

Bei einem Blasensprung in der 29.-32. SSW wurden im 90er-Kollektiv 14 Mütter später als einen Tag nach Blasensprung, und zwar im Durchschnitt vier Tage danach, in Großhadern aufgenommen. Im 95er-Kollektiv waren es acht Mütter mit 6,5 Tagen Intervall bis zur Aufnahme. Ihre durchschnittliche Therapiezeit in Großhadern unterschied sich mit je einer Woche in beiden Zeiträumen nicht. Die geringfügig größere gesamte Tragzeitverlängerung von 1991-95 gegenüber 1986-90 (13,2 Tage vs. 11,2 Tage) spiegelt bei diesen Schwangeren die unterschiedlichen Intervalle vom Blasensprung bis zur Aufnahme in Großhadern wider.

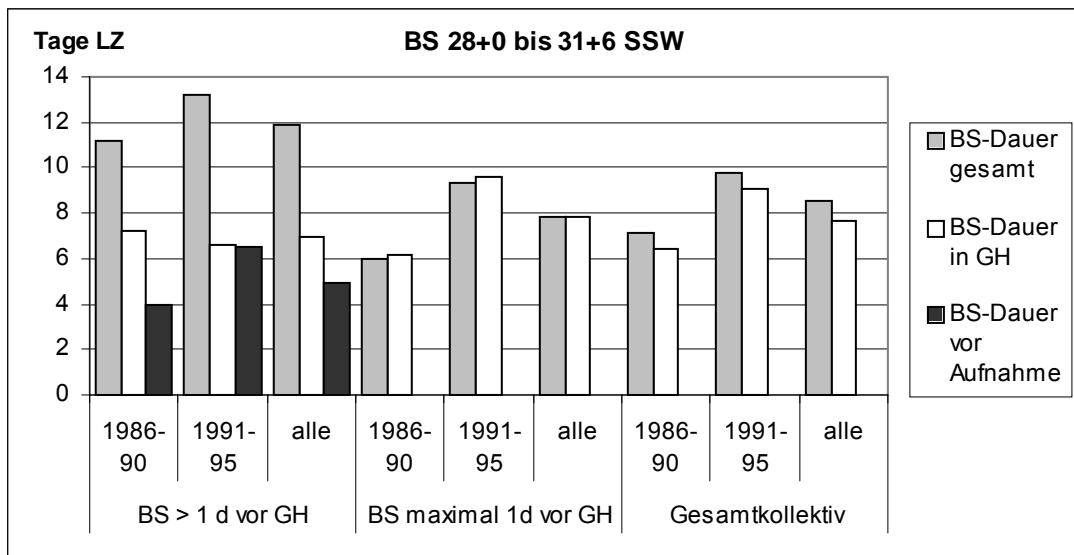


Abb. 4.4.4.11 Latenzzeiten vom Blasensprung 29.-32. SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m.

4. Ergebnisse

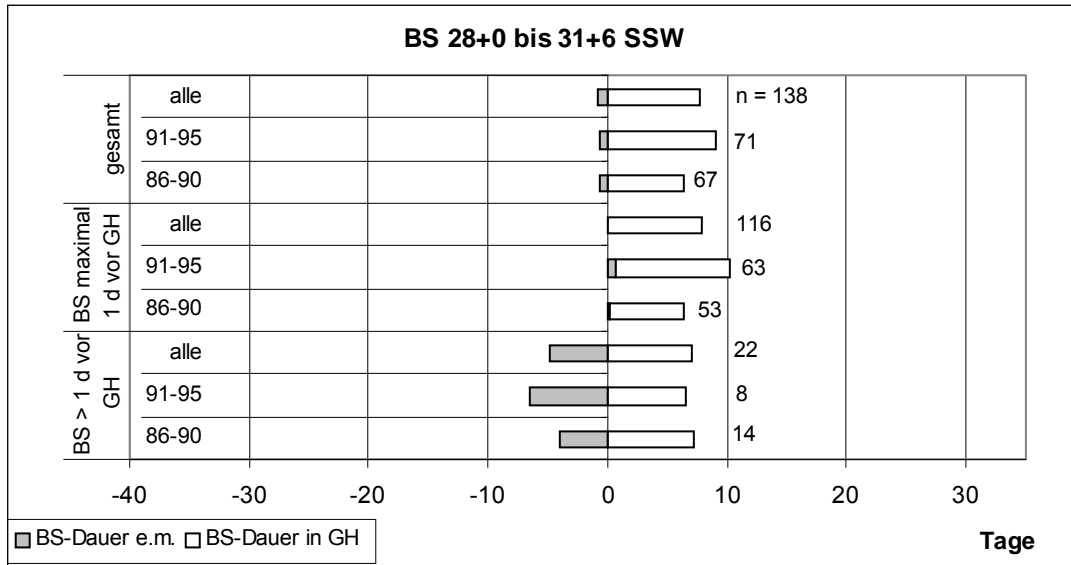


Abb. 4.4.4.12 Latenzzeiten vom Blasensprung 29.-32. SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m., nicht-schraffierte Fläche im positiven Bereich bedeutet Blasensprung nach stationärer Aufnahme in Großhadern ; Zahlen neben den Säulen = n Mütter

Bei Müttern, die maximal einen Tag nach Blasensprung aufgenommen wurden, war die Therapiezeit in Großhadern bei den 53 Schwangeren des 90er-Kollektivs mit 6,2 Tagen einen Tag geringer als bei verzögerter Aufnahme, bei den 63 Schwangeren des 95er-Kollektivs hingegen mit 9,6 Tagen zwei Tage länger (Abb. 4.4.4.11 und 4.4.4.12). Die somit erzielte drei Tage längere gesamte Schwangerschaftsverlängerung von 1991-95 schlug sich auch in der gesamten Gruppe Blasensprung in der 29.-32. SSW mit 7,1 vs. 9,8 Tagen nieder (Tab. 4.4.4.3).

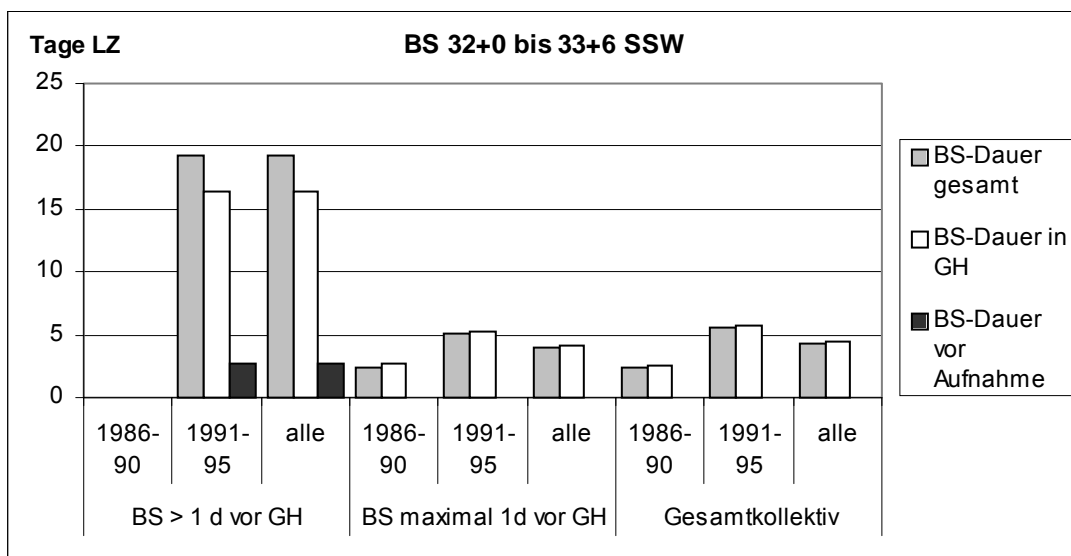


Abb. 4.4.4.13 Latenzzeiten vom Blasensprung 33.-34. SSW bis zur Geburt und Therapiezeiten in Großhadern bei Schwangerschaften mit Blasensprung mehr als oder maximal 1 Tag vor Aufnahme i.m.

4. Ergebnisse

Gestationsalter bei Blasensprung	alle			BS-Dauer vor Aufnahme maximal 1 Tag			BS-Dauer vor Aufnahme > 1 Tag		
	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt
< 24 +0 SSW									
n	14	25	39	7	13	20	7	12	19
LZ gesamt (Tage)	46,1	31,4	36,7	32,6	21,4	25,3	59,7	42,2	48,6
BS-SSW	21,4	21,6	21,6	22,2	22,5	22,4	20,6	20,7	20,6
Therapie in GH (Tage)	31,7	19,2	23,6	32,6	21,7	25,8	25,3	19,8	21,9
BS-Dauer vor GH							34,3	22,4	26,7
24+0 bis 25+6 SSW									
n	17	22	39	12	17	29	5	5	10
LZ gesamt (Tage)	12,6	7,9	10,0	9,1	7,3	8,0	21,3	9,8	15,6
BS-SSW	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	24,9	25,1	25,0
Therapie in GH (Tage)	8,0	6,9	7,4	9,1	7,3	8,2	5,0	5,1	5,0
BS-Dauer vor GH							16,3	4,9	10,5
26+0 bis 27+6 SSW									
n	22	41	63	20	35	55	2	6	8
LZ gesamt (Tage)	13,5	12,4	12,8	11,0	10,4	10,6	38,1	24,4	27,8
BS-SSW	27,1	26,9	27,0	27,0	26,9	27,0	27,3	27,2	27,2
Therapie in GH (Tage)	11,7	12,2	12,1	11,0	10,5	10,6	18,0	22,1	21,1
BS-Dauer vor GH							20,1	2,3	6,7
24+0 bis 27+6 SSW									
n	39	63	102	32	52	85	7	11	18
LZ gesamt (Tage)	13,1	10,8	11,7	10,3	9,4	9,7	26,1	17,8	21
BS-SSW	26,6	26,3	26,2	26,3	26,3	26,3	25,6	26,2	26
Therapie in GH (Tage)	11,2	11,6	11,4	10,2	9,3	9,6	7,8	14,4	11,8
BS-Dauer vor GH							18,3	3,4	9,2

Tab. 4.4.4.2 Latenzzeiten (= LZ) insgesamt, Länge der stationären Therapie in Großhadern und Gestationsalter bei Geburt nach Blasensprung vor 28+0 SSW, gruppiert nach Gestationsalter bei Blasensprung und nach dem Intervall zwischen Blasensprung und Aufnahme in Großhadern von mehr als oder von maximal 1 Tag; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Gestationsalter bei Blasensprung	alle			BS-Dauer vor Aufnahme maximal 1 Tag			BS-Dauer vor Aufnahme > 1 Tag		
	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt
28+0 bis 31+6 SSW									
n	67	71	138	53	63	116	14	8	22
LZ gesamt (Tage)	7,1	9,8	8,5	6,0	9,3	7,8	11,2	13,2	11,9
BS-SSW	30,0	30,4	30,2	30,2	30,5	30,3	29,3	29,9	29,5
Therapie in GH (Tage)	6,4	9,1	7,7	6,2	9,6	7,8	7,2	6,6	7,0
BS-Dauer vor GH							4,0	6,5	4,9
32+0 bis 33+6 SSW									
n	42	61	103	42	59	101	0	2	2
LZ gesamt (Tage)	2,4	5,6	4,3	2,4	5,1	4,0		19,2	19,2
BS-SSW	33,1	33,1	33,1	33,1	33,1	33,1		32,6	32,6
Therapie in GH (Tage)	2,6	5,8	4,5	2,7	5,3	4,2		16,4	16,4
BS-Dauer vor GH								2,7	2,7
Gesamtkollektiv									
n	162	220	382	134	187	321	28	33	61
LZ gesamt (Tage)	10,7	11,4	11,1	7,3	8,8	8,2	26,2	25,6	25,9
BS-SSW	29,1	29,0	29,0	29,7	29,6	29,6	26,2	25,5	25,8
Therapie in GH (Tage)	8,3	9,9	9,2	7,5	9,1	8,4	12,3	14,6	13,5
BS-Dauer vor GH							14,9	11,0	12,8

Tab. 4.4.4.3 Latenzzeiten (= LZ) insgesamt, Länge der stationären Therapie in Großhadern und Gestationsalter bei Geburt nach Blasensprung ab 28+0 SSW und im Gesamtkollektiv, gruppiert nach Gestationsalter bei Blasensprung und nach dem Intervall zwischen Blasensprung und Aufnahme in Großhadern von mehr als oder von maximal 1 Tag; n = Anzahl der Mütter

Bei Blasensprung in der 33.-34. SSW sind nur zwei Schwangere des 95er-Kollektivs mehr als einen Tag nach Blasensprung aufgenommen worden. Sie hatten zwar mit 19,2 Tagen eine überdurchschnittliche Latenzzeit, aber die im Mittel doppelt so große Tragzeitverlängerung von 1991-95 gegenüber 1986-90 haben sie kaum verändert (Tab. 4.4.4.3, Abb. 4.4.4.13).

Tab. 4.4.4.4 und Abb. 4.4.4.14 fassen den prozentualen Anteil an Schwangeren mit Überweisung nach Großhadern später als einen Tag nach Blasensprung jeweils abhängig vom Gestationsalter und jeweils 1986-90 vs. 1991-95 zusammen. Abb. 4.4.4.15 zeigt außerdem das durchschnittliche Intervall vom Blasensprung bis zur Aufnahme in Großhadern. Die Prozentzahlen der spät nach Blasensprung überwiesenen Schwangeren lagen im 90er-Kol-

4. Ergebnisse

ektiv nur gering über denen des 95er-Kollektivs, die Intervalle bis zur Überweisung waren aber bis zur 28. SSW bis 2,5 Wochen größer als 1991-95. In der 29.-32. SSW waren hingegen die Zeitintervalle vom Blasensprung bis zur Aufnahme in Großhadern im 95er-Kollektiv größer als im 90er-Kollektiv, bei allerdings geringerer Zeitdifferenz.

SSW bei BS	< 24+0	24+0 bis 25+6	26+0 bis 27+6	28+0 bis 29+6	30+0 bis 31+6	32+0 bis 33+6	< 24+0 bis 27+6	< 24+0 bis 29+6	< 24+0 bis 27+6
1986-90									
n für > 1 Tag vor Aufnahme	7	5	2	11	3	0	14	25	28
% aller Mütter	50	29	9	34	9	0	26,4	29,4	17,3
n gesamt	14	17	22	32	35	42	53	85	162
BS-Dauer vor Aufnahme	34,3	16,3	20,1	4,5	2		25,8	16,5	14,9
1991-95									
n für > 1 Tag vor Aufnahme	12	5	6	4	4	2	23	27	33
% aller Mütter	48	23	15	20	8	3	26,1	25	15
n gesamt	25	22	41	20	51	61	88	108	220
BS-Dauer vor Aufnahme	22,4	4,7	2,3	10,5	2,6	2,8	13,3	12,9	11

Tab. 4.4.4.4 Prozentualer Anteil der später als 1 Tag nach Blasensprung überwiesenen Mütter am Gesamtkollektiv und ihre BS-Dauer vor Überweisung nach Großhadern in Abhängigkeit von der SSW bei Blasensprung; n = Anzahl der Mütter

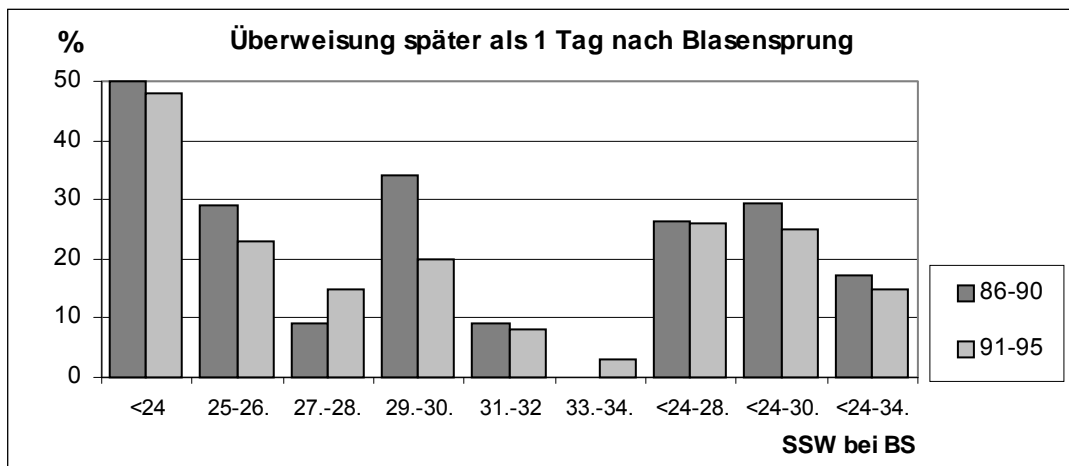


Abb. 4.4.4.14 Prozentualer Anteil der später als 1 Tag nach Blasensprung überwiesenen Mütter am Gesamtkollektiv 1986-90 vs. 1991-95

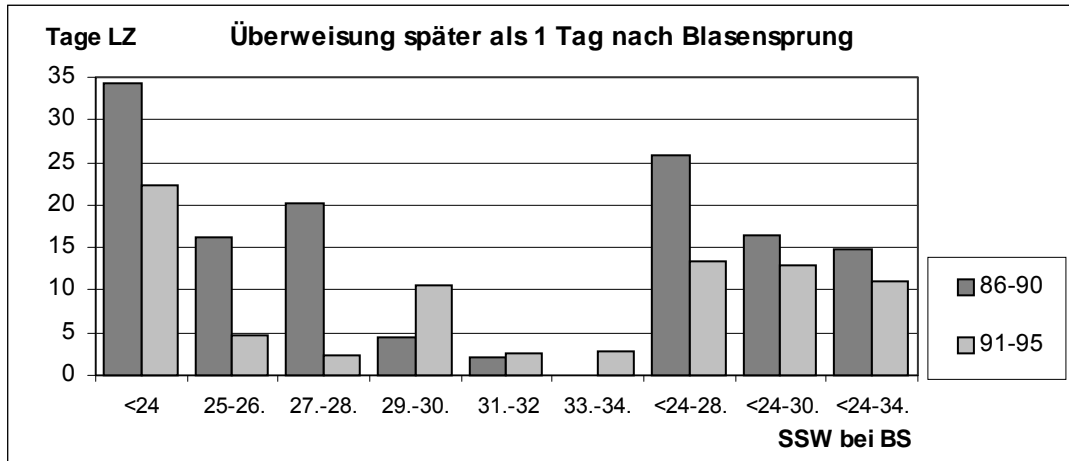


Abb. 4.4.4.15 BS-Dauer vor Überweisung nach Großhadern in Abhängigkeit von der SSW bei Blasensprung, wenn die Aufnahme in Großhadern später als 1 Tag nach Blasensprung erfolgt ist

4.4.4.3 Latenzzeiten gruppiert nach Therapie und Intervall zwischen Blasensprung und stationärer Aufnahme in Großhadern

Im Folgenden werden die Mütter mit Blasensprung von mehr als einen Tag vor Aufnahme oder maximal einen Tag vor bzw. nach Aufnahme abhängig von der Therapieart verglichen (Tab. 4.4.4.5):

Ohne Therapie in Großhadern befand sich bei langem Blasensprung vor Aufnahme nur eine Mutter im Kollektiv, die durch ihre sehr lange Blasensprung-Dauer vor (20 Tage) und nach (52 Tage) Aufnahme die Gesamtstatistik in dieser insgesamt kleinen Gruppe entsprechend verändert hat. Betrachtet man nur die Frauen, die nur in Großhadern behandelt wurden, war die Latenzzeit ohne Therapie bei den fünf Schwangerschaften von 1991-95 fast eine Woche länger als bei den 11 Schwangerschaften von 1986-90 bei vergleichbarer Ausgangs-Schwangerschaftswoche. Bei nur kleiner Fallzahl ist allenfalls der Trend herauszulesen, dass im 95er-Kollektiv eher die Mütter für diese Therapie ausgewählt wurden, bei denen entzündliche Prozesse weniger eine Rolle für die Frühgeburtlichkeit gespielt haben können.

Eine reine Antibiotikatherapie erhielten nach längerem Blasensprung vor Aufnahme in Großhadern nur drei Mütter im 95er-Kollektiv. Bei einer Aufnahme mit einem durchschnittlichen Intervall von 9,6 Tagen nach Blasensprung wurde in Großhadern noch eine Tragzeitverlängerung von gut drei Wochen auf insgesamt 31,7 Tage Latenzzeit erreicht. Durch die kleinen Fallzahlen wurde die Latenzzeit des nur in Großhadern behandelten Kollektivs mit rascher Aufnahme nach Blasensprung gegenüber dem Gesamtkollektiv geringer. Sie lag 1991-95 mit 12 Tagen über dem des 90er-Kollektivs mit 8,7 Tagen. Für eine weiterreichende Interpretation war auch hier die Fallzahl zu klein.

Eine reine Tokolysetherapie bekamen bei Aufnahme länger als einen Tag nach Blasensprung 21 Mütter des 90er-Kollektivs und sieben Mütter des 95er-Kollektivs. Beide Gruppen waren durchschnittlich 17 Tage nach Blasensprung überwiesen worden. Die Schwangerschaftswoche zum Blasensprung-Zeitpunkt lag 1991-95 mit 26,0 SSW vier Tage unter der von 1986-90 mit 26,6 SSW. Die erzielte gesamte Tragzeitverlängerung war 1991-95 mit

4. Ergebnisse

29,7 Tagen sechs Tage länger als 1986-90. Bei den Müttern, die direkt nach oder vor Blasensprung aufgenommen worden waren, lag das mittlere Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt im 95-Kollektiv mit 31,6 SSW 1,3 Wochen über dem des 90er-Kollektivs. Die Latenzzeit nach Blasensprung war hier 1991-95 1,2 Tage länger als 1986-90 (6,2 vs. 5,0 Tage). Bei kombinierter Antibiotika- und Tokolysetherapie konnte bei den sechs Müttern von 1986-90, die durchschnittlich 7,2 Tage nach Blasensprung mit 27,1 SSW aufgenommen worden waren, mit 31,0 Tagen eine um eine Woche längere Tragzeitverlängerung erreicht werden als bei den 23 Müttern von 1991-95 mit vergleichbarer Ausgangssituation. Auch bei Blasensprung kurz vor oder nach Aufnahme war die Tragzeitverlängerung bei den 26 Müttern von 1986-90 noch drei Tage länger als bei den 114 Mütter von 1991-95. Der Blasensprung war 1986-90 allerdings früher aufgetreten als 1991-95 (27,9 gegenüber 28,6 SSW). Im Gesamtkollektiv betrug der Unterschied in der Tragzeitverlängerung 4,2 Tage (1986-90 16,2 Tage und 1991-95 12,0 Tage).

Im Gesamtkollektiv waren somit 15,5% der Mütter mit Tokolyse-Monotherapie schon 17 Tage vor Aufnahme in Großhadern auswärts stationär überwacht worden. 1986-90 waren dies 18,6% in der entsprechenden Gruppe, 1991-95 nur 10,3% bei jeweils identischer Latenzzeit bis zur Aufnahme. Von den Schwangeren, die in Großhadern eine Kombinationstherapie erhalten haben, hatten 17% einen schon länger vorbestehenden Blasensprung bei Aufnahme. 1986-90 waren es 18,8% mit 7,2 Tagen Latenzzeit bis zur Aufnahme und 1991-95 16,8% mit 9,4 Tagen. Die Daten zu den bei diesen Müttern bereits auswärts durchgeführten Therapien waren so lückenhaft, dass sie nicht mit in die Auswertung eingehen konnten.

Vergleicht man bei den Müttern, die erst mehr als einen Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren, die Tokolyse-Monotherapie mit der Kombinationstherapie, zeigt sich in bezug auf die allein in Großhadern erreichte Schwangerschaftsverlängerung Folgendes: Im Gesamtzeitraum 1986-95 lag sie mit der Kombinationstherapie mit 16,9 Tagen 8,6 Tage über der mit Tokolyse-Monotherapie (8,3 Tage). Betrachtet man die beiden Untersuchungszeiträume 1986-90 und 1991-95 getrennt, zeigen sich deutliche Unterschiede der Kollektive: 1986-90 fiel bei der Kombinationstherapie und 1991-95 bei der Tokolyse-Monotherapie die Tragzeitverlängerung jeweils knapp doppelt so hoch aus wie im Vergleichskollektiv.

Rechnet man die 61 (= 16%) Schwangeren heraus, die schon auswärts - auf wahrscheinlich unterschiedliche Art - vorbehandelt worden waren und betrachtet man nur die 321 (= 84%) Schwangeren, die ab maximal einen Tag nach oder schon vor dem Blasensprung in Großhadern behandelt worden sind, bleibt aber auch hier der Trend zu höheren Tragzeitverlängerung bei Kombinationstherapie (10,2 Tage) im Vergleich mit der Tokolyse-Monotherapie (5,5 Tage). Wie im Gesamtkollektiv war aber das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs in der Tokolyse-Monotherapie-Gruppe ebenfalls deutlich (hier 2,4 Wochen) höher. Der Trend, dass die Mütter ganz ohne Antibiotika- oder Tokolysetherapie die größten Latenzzeiten nach Blasensprung hatten und die Frauen mit alleiniger Antibiotikatherapie an zweiter Position standen, ist auch bei den nur in Großhadern betreuten Schwangerschaften zu sehen. Hier gilt aber ebenfalls, dass wegen der kleinen Fallzahlen eine genauere Auswertung nicht sinnvoll war.

4. Ergebnisse

	alle			BS-Dauer vor Aufnahme maximal 1 Tag			BS-Dauer vor Aufnahme > 1 Tag		
	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt	1986-90	1991-95	gesamt
keine Therapie									
n	12	5	17	11	5	16	1	0	1
LZ gesamt (Tage)	17,8	18,9	18,1	12,8	18,9	14,7	72,2		72,2
BS-SSW	29,4	30,9	29,8	30,4	30,9	30,5	18,6		18,6
BS-Dauer in GH (Tage)	16,4	19,3	17,3	13,2	19,3	15,1	52,2		52,2
BS-Dauer vor Aufnahme							20,0		20,0
nur Antibiotika									
n	5	10	15	5	7	12	0	3	3
LZ gesamt (Tage)	8,7	17,9	14,9	8,7	12,0	10,7		31,7	31,7
BS-SSW	27,5	26,3	26,7	27,5	27,2	27,3		24,2	24,2
BS-Dauer in GH (Tage)	8,9	15,1	13,0	8,9	12,1	10,8		22,1	22,1
BS-Dauer vor Aufnahme								9,6	9,6
nur Tokolyse									
n	113	68	181	92	61	153	21	7	28
LZ gesamt (Tage)	8,5	8,6	8,5	5,0	6,2	5,5	23,7	29,7	25,2
BS-SSW	29,6	31,0	30,2	30,3	31,6	30,8	26,6	26,0	26,5
BS-Dauer in GH (Tage)	5,6	7,1	6,2	5,6	6,5	5,8	6,9	12,7	8,3
BS-Dauer vor Aufnahme							16,9	17,0	16,9
Antibiotika + Tokolyse									
n	32	137	169	26	114	140	6	23	29
LZ gesamt (Tage)	16,2	12,0	12,8	12,8	9,6	10,2	31,0	23,6	25,1
BS-SSW	27,5	28,0	28,0	27,9	28,6	28,4	25,9	25,5	25,6
BS-Dauer in GH (Tage)	14,9	10,5	11,4	12,8	9,8	10,4	23,8	14,2	16,2
BS-Dauer vor Aufnahme							7,2	9,4	9,0

Tab. 4.4.4.5 Latenzzeiten (= LZ) insgesamt, Länge der stationären Therapie in Großhadern und SSW bei Geburt gruppiert nach Therapieart und nach dem Intervall zwischen Blasensprung und Aufnahme in Großhadern von mehr als oder von maximal 1 Tag; n = Anzahl der Mütter

4.4.4.4 Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie bei Blasensprung vor 32+0 SSW und vor 28+0 SSW bei Aufnahme in Großhadern von maximal 1 Tag nach Blasensprung

Fasst man alle Einlings- und Zwillingsmütter mit Blasensprung vor 32+0 SSW zusammen (Abb. 4.4.4.16, und 4.4.3.4, Tab. 4.4.4.6), zeigen sich folgende Änderungen der Latenzzeiten, wenn man die Schwangeren aus der Auswertung herausnimmt, die später als einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren: Insgesamt reduziert sich die erreichte Schwangerschaftsverlängerung von 13,6 (n = 279) auf 9,5 Tage (n = 216). Bei den 31 Zwillingsmüttern, die rasch aufgenommen worden waren, lag die Tragzeitverlängerung mit 8,6 Tagen nur einen Tag unter der der 185 Einlingsmütter mit 9,7 Tagen. Bei Einlingsmüttern mit rascher Aufnahme lag die Latenzzeit 4,5 Tage unter der aller Einlingsmütter (9,3 vs. 14,2 Tage).

Mit Antibiotikatherapie betrug die Tragzeitverlängerung vor 32+0 SSW bei den rasch aufgenommenen 119 Müttern durchschnittlich 10,5 Tage (in Klammern jeweils alle Mütter der entsprechenden Gruppe, hier 14,5 Tage) und ohne Antibiotikatherapie 8,4 Tage (12,5 Tage). Das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung lag mit Antibiotikatherapie bei 27,3 SSW (26,9 SSW) und ohne bei 29,0 SSW (28,4 SSW). Bei den Einlingsmüttern, die maximal einen Tag nach Blasensprung aufgenommen worden waren, lag die Latenzzeit mit Antibiotikatherapie (n = 98) bei 10,6 Tagen (15,0 Tagen) und ohne Antibiotikatherapie (n = 87) bei 8,8 Tagen (13,2 Tagen). Die rasch aufgenommenen 21 Zwillingsmüttern mit Antibiotikagabe hatten eine Latenzzeit von 10,4 Tagen (11,4 Tagen), die 11 Zwillingsmüttern ohne Antibiotikagabe eine solche von 4,9 Tagen (4,9 Tagen).

Bei Blasensprung vor 28+0 SSW hatten die 102 Mütter mit stationärer Aufnahme in Großhadern maximal einen Tag nach Blasensprung eine durchschnittliche Latenzzeit von 11,8 Tagen gegenüber 18,6 Tagen bei allen 141 Müttern dieses Blasensprung-Gestationsalters. Bei den Einlingsschwangerschaften lagen die Latenzzeiten bei 12,3 (n = 91) vs. 19,8 Tagen (n = 128) und bei Zwillingschwangerschaften waren sie gleich mit 7,3 (n = 11) bzw. 7,2 Tagen (n = 13).

Hatten die rasch aufgenommenen Schwangeren eine Antibiotikatherapie erhalten (n = 74), betrug ihre mittlere Schwangerschaftsverlängerung 10,4 Tage (Werte aller Schwangeren jeweils in Klammern, hier 16,1 Tage). Ohne Antibiotikatherapie lag sie bei n = 28 Schwangeren bei 15,4 Tagen (24,3 Tagen). Für rasch aufgenommene Einlingsmütter betrug die erreichte Latenzzeit mit Antibiotikatherapie (n = 64) 10,8 Tage (17,2 Tage) und ohne Antibiotikatherapie (n = 27) 15,9 Tage (25,2 Tage). Zwillingsmütter erreichten Schwangerschaftsverlängerungen von 8,0 Tagen (7,9 Tagen), wenn Antibiotika gegeben wurden (n = 10). Die beiden Zwillingsmütter ohne Antibiotikatherapie hatten Latenzzeiten von 0,6 Tagen bei rascher Aufnahme bzw. von 5,6 Tagen bei verzögerter Aufnahme nach Blasensprung.

4. Ergebnisse

Zusammenfassend kann man Folgendes feststellen: Der für alle Schwangeren mit Blasensprung vor 28+0 SSW fehlende Nachweis einer besseren Tragzeitverlängerung bei Antibiotikatherapie im untersuchten Kollektiv kann auch dann nicht erbracht werden, wenn nur die Schwangeren betrachtet werden, die maximal einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden sind. Die errechneten Differenzen ergeben sich vor allem durch die Einlingsmütter, da die wenigen Zwillingmütter in diesem frühen Gestationsalter fast ausnahmslos Antibiotika erhalten haben. Bei den Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW waren die Latenzzeiten mit Antibiotikatherapie in allen Gruppen durchschnittlich um zwei Tage länger als ohne, bei den Zwillingmüttern lagen sie etwa sechs Tage höher. Durch die Mütter, die erst – z.T. Wochen – nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren, ändern sich die Trends vor 32+0 SSW somit nicht, sondern es fallen nur die absolut errechneten Schwangerschaftsverlängerungen höher aus, wenn man sie mit einbezieht als wenn man sie ausschließt.

Insgesamt entsprach die Zusammensetzung des untersuchten Gesamtkollektivs der eines Perinatalzentrums in einer Klinik der Maximalversorgung. Es wurde deshalb in dieser Untersuchung das Kollektiv so betrachtet, wie es sich in der Frauenklinik Großhadern im Klinikalltag darstellt hat, also mit einem gewissen Prozentsatz an Müttern, die bereits auswärtig unterschiedlich vorbehandelt worden waren und mit dem weitaus größeren Teil an Müttern mit alleiniger Therapie im Perinatalzentrum. Die Schwangeren, die später als einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren, wurden deshalb bei der Gesamtauswertung nicht herausgerechnet.

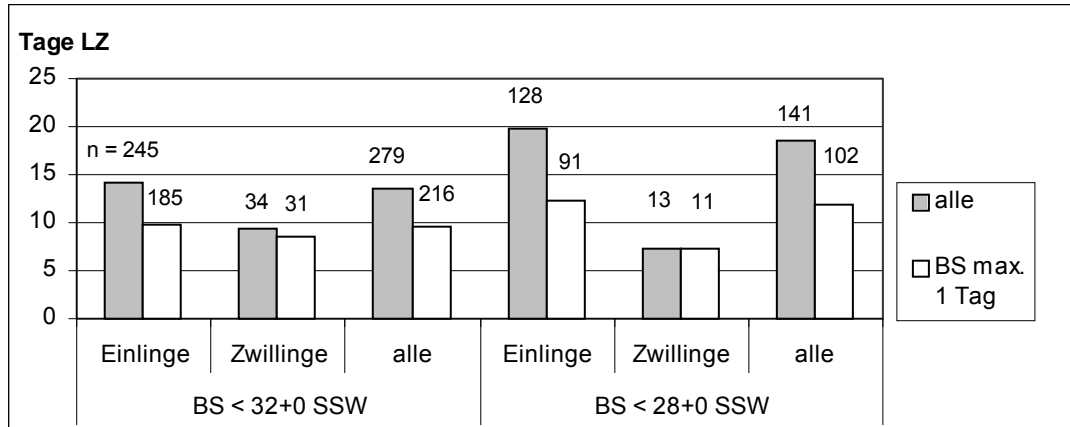


Abb. 4.4.4.16 Latenzzeiten aller Einlings- und Zwillingmütter mit Blasensprung vor 32+0 SSW bzw. vor 28+0 SSW, wenn die stationäre Aufnahme maximal 1 Tag nach Blasensprung war vs. alle (Zahlen oberhalb der Säulen = Anzahl der Mütter)

4. Ergebnisse

Kinder/ Mutter	gesamt			Antibiotikatherapie						ohne Antibiotikatherapie							
	alle	1	2	alle	1			2			alle	1			2		
					Min	Max	Mit- tel	Min	Max	Mit- tel		Min	Max	Mit- tel	Min	Max	Mit- tel
BS < 32+0 SSW, alle																	
n	279	245	34	154	131			23			125	114			11		
LZ	13,6	14,2	9,3	14,5	0,2	93,7	15,0	0,3	35,3	11,4	12,5	0,1	89,1	13,2	0,1	30,0	4,9
SSW*	27,5	27,4	28,6	26,9			26,6			28,2	28,4			28,3			29,5
BS < 32+0 SSW, wenn stationäre Aufnahme in Großhadern maximal 1 Tag nach Blasensprung																	
n	216	185	31	119	98			21			97	87			10		
LZ	9,5	9,7	8,6	10,5	0,2	55,6	10,6	0,3	27,1	10,4	8,4	0,1	56,4	8,8	0,1	30,0	4,9
SSW*	28,1	28,0	28,8	27,3			27,1			28,2	29,0			28,9			30,0
BS < 28+0 SSW, alle																	
n	141	128	13	98	87			11			43	41			2		
LZ	18,6	19,8	7,2	16,1	0,2	93,7	17,2	0,3	25,5	7,9	24,3	0,2	89,1	25,3	0,6	5,6	3,8
SSW*	24,9	24,8	25,9	24,9			24,8			26,0	24,9			24,9			25,2
BS < 28+0 SSW, wenn stationäre Aufnahme in Großhadern maximal 1 Tag nach Blasensprung																	
n	102	91	11	74	64			10			28	27			1		
LZ	11,8	12,3	7,3	10,4	0,2	55,6	10,8	0,3	25,5	8,0	15,4	0,2	56,4	15,9			0,6
SSW*	25,6	25,6	26,0	25,5			25,5			26,0	25,8			25,8			26,2

Tab. 4.4.4.6 Tragzeitverlängerung bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften mit Blasensprung vor 32+0 SSW und mit BS vor 28+0 SSW mit und ohne Antibiotikatherapie und mit stationärer Aufnahme in Großhadern maximal einen Tag nach Blasensprung im Vergleich zu den Gesamtgruppen, (LZ = Gesamtlatenzzeit in Tagen; SSW* = Gestationsalter bei Blasensprung; n = Anzahl der Mütter)

4.4.5 Mütterliche Entzündungsparameter

Als Marker für ein klinisches oder subklinisches Amnioninfektionssyndrom konnten aus dem vorhandenen Aktenmaterial - neben den nur in Einzelfällen genannten klinischen Symptomen Uterusdruckschmerz und putrider vaginaler Flour - mütterliche Körpertemperaturen, Leukozytenwerte und das C-reaktive Protein (CRP) in die Untersuchung aufgenommen werden.

4.4.5.1 C-reaktives Protein

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Serum wurde im Klinikum Großhadern Ende 1986 in die Geburtshilfe eingeführt. Die Bestimmung im Institut für Klinische Chemie erfolgte zunächst nephelometrisch und ab 1995 turbidimetrisch, wobei die gemessenen Werte im niedrigen Bereich von 0,5-0,6 mg/dl bei beiden Methoden gering differieren können (Mühlbayer 1997). Bei Schwangeren wird der Normwert für das CRP höher angesetzt als bei nicht-schwangeren Frauen. In dieser Untersuchung wurde der Cut-off-Wert entsprechend den Daten aus der Literatur auf 2 mg/dl festgelegt (Fisk 1987, Nielsen 1991, Watts 1993, Ragoesch 1998, De Meeus 1998).

Die Zahl der Mütter aus dem Blasensprung-Kollektiv, bei denen das CRP bestimmt wurde, ist von 3/32 im Jahr 1986 auf 14/27 im Jahr 1987 auf 36/50 im Jahr 1988 und auf nahezu 100% im weiteren Zeitverlauf angestiegen. Insgesamt lagen bei 328 Müttern CRP-Bestimmungen im Serum vor. 1986-90 wurden bei 113 Patientinnen (= 70,3%) insgesamt 1085 CRP-Werte bestimmt, im Mittel also 9,5 Werte je Mutter. 1991-95 wurden bei 215 Patientinnen (= 97,8%) insgesamt 2876 CRP-Werte bestimmt, im Mittel also 13,4 Werte je Mutter. Bei insgesamt 213 Müttern lagen mindestens zwei verschiedene Werte pro Tag vor, 1986-90 bei 42,1% der Mütter mit CRP-Bestimmung, 1991-95 bei 75%. 1991-95 wurden also nicht nur bei fast allen Mütter das CRP untersucht und dies auch im Vergleich zu 1986-90 insgesamt häufiger pro Mutter, zusätzlich gab es bei Veränderungen des CRP im Verlauf häufiger mehrere Untersuchungen pro Tag.

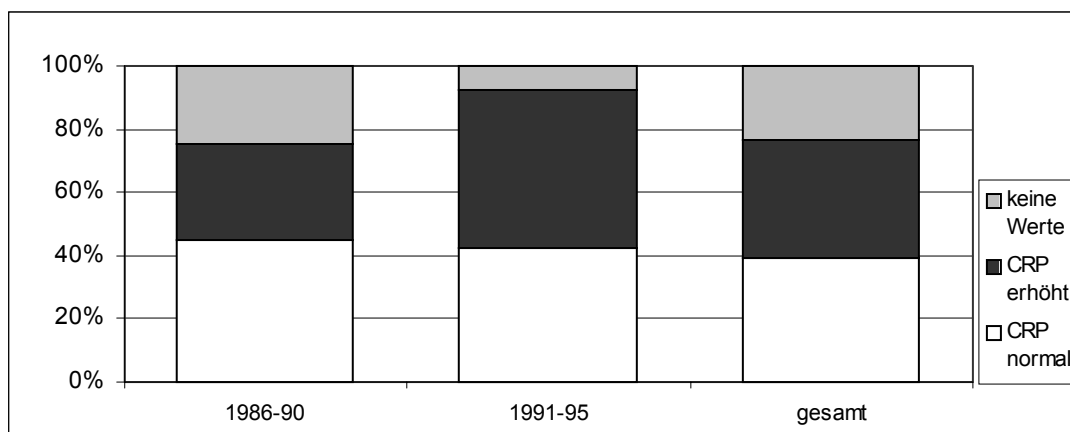


Abb. 4.4.5.1 Prozentuale Verteilung der CRP-Werte 1986-90 vs. 1991-95

Immer normale CRP-Werte < 2 mg/dl fanden sich bei 131 Müttern (= 39,9% der Mütter mit einer CRP-Bestimmung), 1986-90 bei 57 Müttern (= 50%) mit im Mittel 9,3 Werten/Pat. im Verlauf, 1991-95 bei 74 Müttern (= 34%) mit 9,2 Werten (Abb. 4.4.5.1 und Tab. 4.4.5.1). 197 Müttern hatten mindestens einmalig im Verlauf erhöhte Werte über 2 mg/dl, 1986-90

4. Ergebnisse

waren es $n = 56$, also die Hälfte der untersuchten Mütter, mit im Mittel 9,7 Werten/Pat. im Verlauf, 1991-95 waren es $n = 141$, also zwei Drittel der Mütter mit 15,1 Werten/Pat.

Die Latenzzeiten nach Blasensprung lagen im Gesamtkollektiv bei Schwangeren mit normalen CRP-Werten mit 12,1 Tagen kaum über denen der Schwangeren mit erhöhtem CRP. Innerhalb der Zeiträume 1986-90 und 1991-95 unterschieden sich die Kollektive aber deutlich: 1986-90 lagen die Latenzzeiten bei erhöhtem CRP fünf Tage niedriger als bei normalem Werten, 1991-95 hingegen waren sie bei erhöhtem CRP zwei Tage länger (Abb. 4.4.5.2).

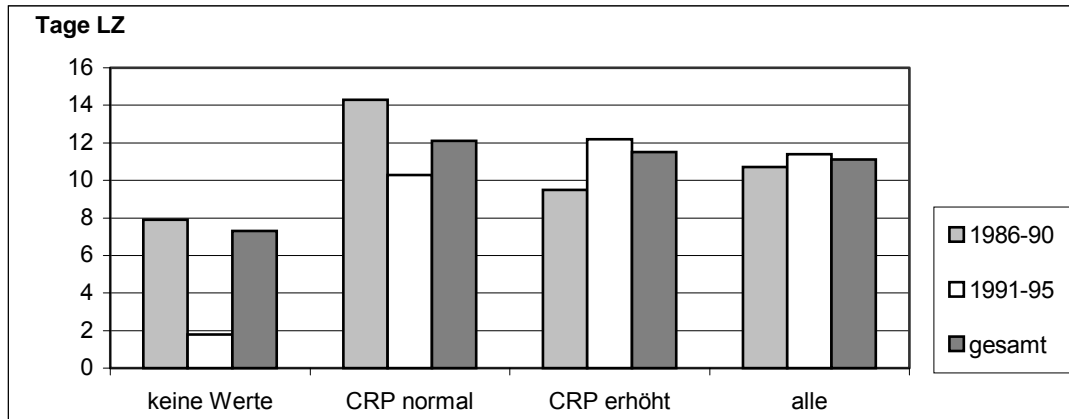


Abb. 4.4.5.2 Latenzzeiten in Abhängigkeit von den CRP-Werten, 1986-90 vs. 1991-95

Die Mediane der Latenzzeiten waren sowohl im 90er- als auch im 95er-Kollektiv am größten, wenn erhöhte CRP-Werte auftraten und am niedrigsten, wenn kein CRP bestimmt wurde (Abb. 4.4.5.3). 1991-95 war das Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt bei normalem CRP drei Wochen höher als bei erhöhtem CRP und eine Woche höher als 1986-90. Im früheren Zeitraum lag das Gestationsalter bei normalem CRP hingegen 1,4 Wochen höher als bei pathologischem CRP. Die Blasensprung-SSW bei auffälligem CRP war aber in beiden Zeiträumen vergleichbar bei 28 ± 0 SSW (Tab. 4.4.5.1).

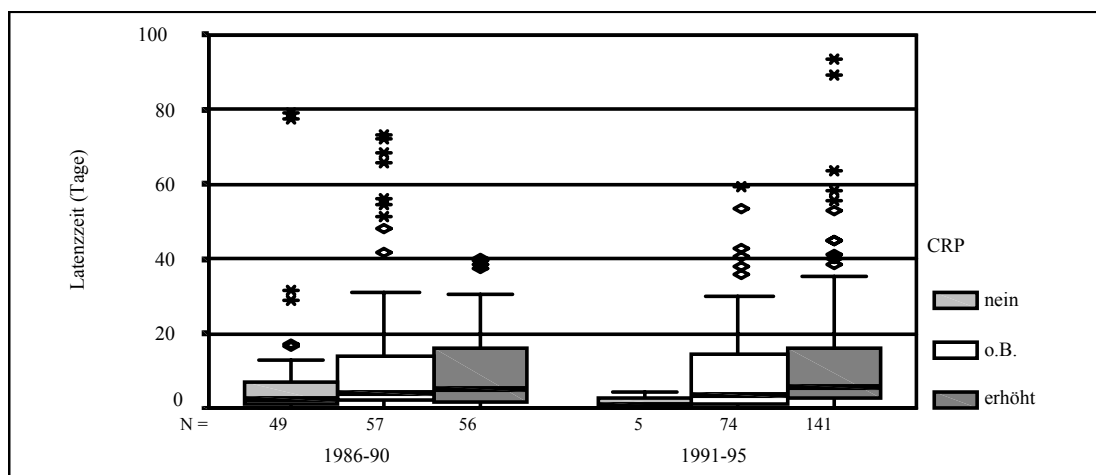


Abb. 4.4.5.3 Mediane der Latenzzeiten nach Blasensprung abhängig von CRP-Verlauf 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

CRP	n Mütter			BS-SSW			Latenzzeit			BS vor Aufnahme			SSW bei Geburt		
	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle
gesamt	162	220	382	29,1	29,0	29,0	10,7	11,4	11,1	2,2	0,8	1,4	30,6	30,5	30,5
kein Wert	49	5	54	29,6	30,5	29,7	7,9	1,8	7,3	3,2	8,8 **	2,1	30,7	30,7	30,7
normal	57	74	131	29,6	31,0	30,4	14,3	10,3	12,1	4,6	0,2 **	1,9	31,5	32,4	32,0
erhöht	56	141	197	28,2	27,9	28,0	9,5	12,2	11,5	0,9 *	0,7	0,9	29,5	29,5	29,5
p-Wert				0,007 *	0,000 *	0,000 *	0,9 n.s.	0,04 *	0,07 n.s.	0,7 n.s.	0,8 n.s.	0,9 n.s.	0,000 *	0,000 *	0,000 *

Tab. 4.4.5.1 Latenzzeiten (in Tagen) mit Signifikanzniveau, Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt, Blasensprung-Dauer vor stationärer Aufnahme in Großhadern (in Tagen) und Gestationsalter bei Geburt jeweils bei normalen und erhöhten CRP-Werten, **= BS im Mittel erst nach Aufnahme

4.4.5.1.1 CRP-Werte und Therapie

Die Verteilung der Therapieformen bei Müttern mit normalen CRP-Werten und bei solchen ohne CRP-Bestimmung war im 90er-Kollektiv ungefähr gleich: 70-80% der Mütter erhielten eine Tokolyse-Monotherapie und jeweils gut bzw. knapp 10% keine Therapie oder eine Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse. 1991-95 hatten fast 40% der Schwangeren eine Kombinationstherapie und der überwiegende Rest eine Tokolyse-Monotherapie. Letztgenannte Therapie-Verteilung entsprach wiederum weitgehend der des 90er-Kollektivs mit erhöhten CRP-Werten, wohingegen im 95er-Kollektiv 75% der Schwangeren eine Kombinationstherapie und nur 18% eine reine Tokolysetherapie bekamen (Abb. 4.4.5.4, Tab. 4.4.5.2).

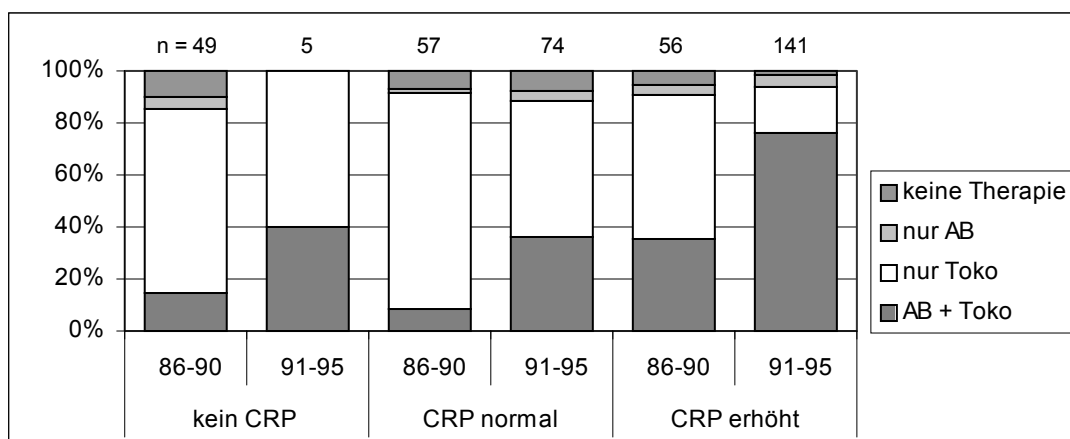


Abb. 4.4.5.4 Anteil der verschiedenen Therapieformen bei Schwangeren mit normalen/ erhöhten CRP-Werten bzw. ohne CRP-Bestimmung; Zahlen über den Säulen = Anzahl der Mütter

Die Latenzzeiten waren mit 15-40 Tagen am höchsten in den Einzelfällen, die bei normalem CRP keine Therapie erhalten haben oder die 1991-95 nur antibiotisch behandelt wurden und ein erhöhtes oder normales CRP hatten (Abb. 4.4.5.5, Tab. 4.4.5.2). Betrachtet man jedoch

4. Ergebnisse

die größeren Therapiegruppen mit Tokolyse-Monotherapie oder Kombinationstherapie, haben die Schwangeren mit Kombinationstherapie und erhöhtem CRP mit durchschnittlich 13,7 Tagen sowie die Schwangeren mit unauffälligem CRP mit durchschnittlich 12,6 Tagen die größten Latenzzeiten erreicht. Bei der Tokolyse-Monotherapie betrug die durchschnittliche Latenzzeit bei unauffälligem CRP 9,5 Tage und bei erhöhtem CRP neun Tage. Dabei waren die Latenzzeiten bei Tokolyse-Monotherapie im 90er-Kollektiv mit unauffälligem CRP und im 95er-Kollektiv mit erhöhtem CRP vier bzw. fünf Tage größer.

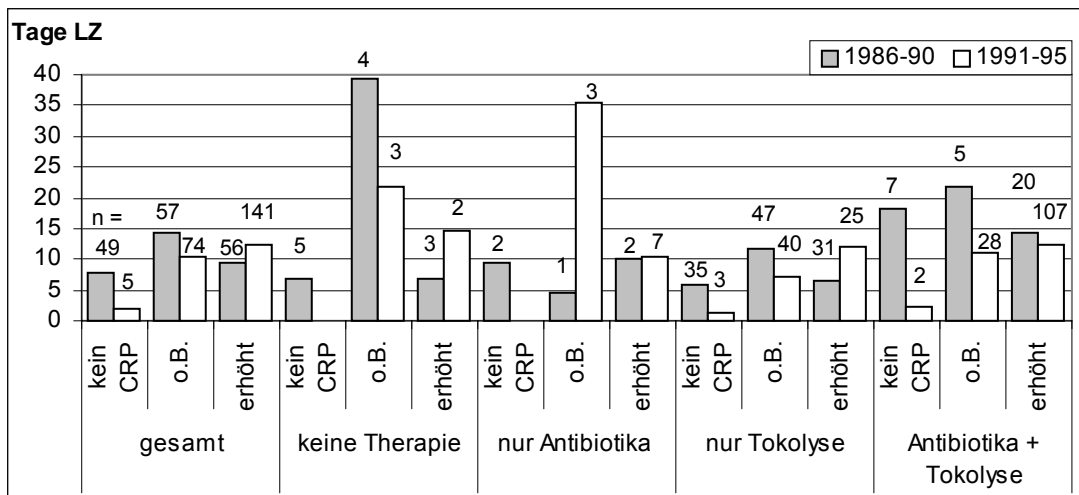


Abb. 4.4.5.5 Durchschnittliche Latenzzeiten nach Blasensprung abhängig von CRP-Verlauf und Therapieform, Zahlen über den Säulen = Anzahl der Mütter

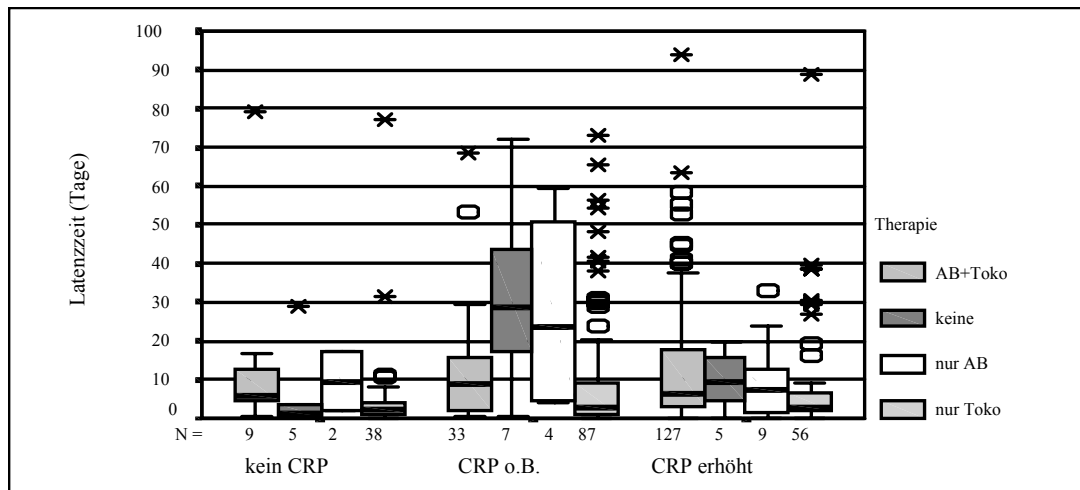


Abb. 4.4.5.6 Mediane der Latenzzeiten nach Blasensprung abhängig von CRP-Verlauf und Therapieform

Betrachtet man die Mediane der Latenzzeiten (Abb. 4.4.5.6), waren sie ebenfalls bei den wenigen Müttern am höchsten, die keine Therapie oder nur Antibiotika erhalten haben und innerhalb dieser Gruppen am höchsten bei unauffälligem CRP. Vergleicht man die Mediane zwischen reiner Tokolysetherapie und der Kombinationstherapie, waren sie jeweils bei der Kombinationstherapie am höchsten. Dies war bei normalem CRP am deutlichsten, aber auch bei pathologischen CRP-Werten oder ohne CRP-Bestimmung nachweisbar.

4. Ergebnisse

	keine CRP-Werte					CRP normal					CRP erhöht				
	n	Latenzzeit		BS-SS W	SSW bei Geb.	n	Latenzzeit		BS-SS W	SSW bei Geb.	n	Latenzzeit		BS-SS W	SSW bei Geb.
		Min/Max	Mit*				Min/Max	Mit*				Min/Max	Mit*		
alle	54	0,1/79,3	7,3	29,7	30,7	131	0,1/73,0	12,1	30,4	32,0	197	0,2/93,7	11,5	28,0	29,5
1986-90	49	0,1/79,3	7,9	29,6	30,7	57	0,1/73,0	14,3	29,6	31,5	56	0,2/40,0	9,5	28,2	29,5
1991-95	5	0,2/4,4	1,8	30,5	30,7	74	0,1/59,3	10,4	31,0	32,4	141	0,2/93,7	12,2	27,9	29,5
keine Therapie															
1986-90	5	0,4/28,9	6,9	32,3	33,2	4	13/72,2	39,5	26,5	32,1	3	0,2/15,9	6,9	28,3	29,2
1991-95						3	0,6/36,0	21,8	29,1	32,1	2	9,2/19,8	14,5	33,6	35,6
nur Antibiotika															
1986-90	2	1,9/17,1	9,5	26,8	28,1	1		4,4	33,5	34,0	2	7,3/12,9	10,1	25,1	26,5
1991-95						3	4,3/59,3	35,4	27,0	31,9	7	0,2/33,0	10,5	26,0	27,4
nur Tokolyse															
1986-90	35	0,1/77,3	5,9	29,7	30,5	47	0,1/73,0	11,6	30,0	31,6	31	0,4/39,5	6,6	28,9	29,8
1991-95	3	0,2/2,8	1,4	29,6	29,9	40	0,1/40,4	7,1	31,9	32,8	25	0,2/89,1	11,9	29,9	31,5
Antibiotika + Tokolyse															
1986-90	7	0,5/79,3	18,2	28,0	30,5	5	2,1/68,5	21,7	27,3	30,3	20	0,3/40,0	14,2	27,5	29,4
1991-95	2	0,4/4,4	2,4	31,6	31,9	28	0,6/53,4	11,0	30,3	31,8	107	0,2/93,7	12,4	27,4	29,1

Tab. 4.4.5.2 Latenzzeiten (in Tagen) und Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und der Geburt, abhängig von CRP-Verlauf und Therapieform; Mit* = Mittelwert in Tagen; n = Anzahl der Mütter

Betrachtet man die Kollektive danach, ob Antibiotika gegeben wurden oder nicht, so zeigt sich in allen Gruppen und Jahrgängen, dass behandelte Mütter größere Schwangerschaftsverlängerungen erreicht haben als unbehandelte (Mediane siehe Abb. 4.4.5.7 und Mittelwerte siehe Abb. 4.4.5.8). Die Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs lagen in allen behandelten Gruppen mindestens 1,5 und maximal 3,5 Wochen niedriger; es wurde also auch 1986-90 vor allem im kritischen Gestationsalter antibiotisch behandelt (Tab. 4.4.5.3).

4. Ergebnisse

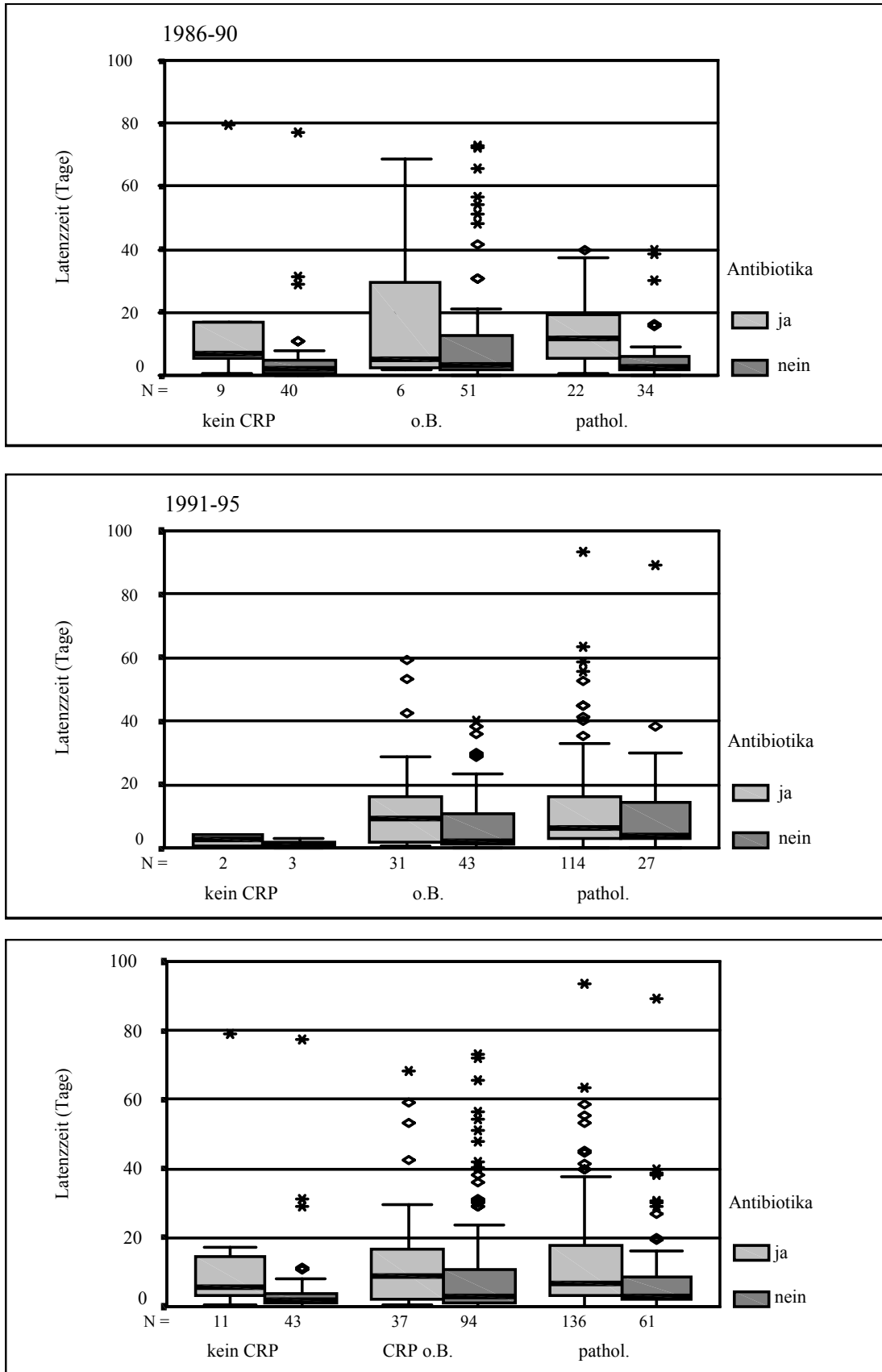


Abb. 4.4.5.7 Mediane der Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie bei normalem und erhöhtem CRP-Wert

4. Ergebnisse

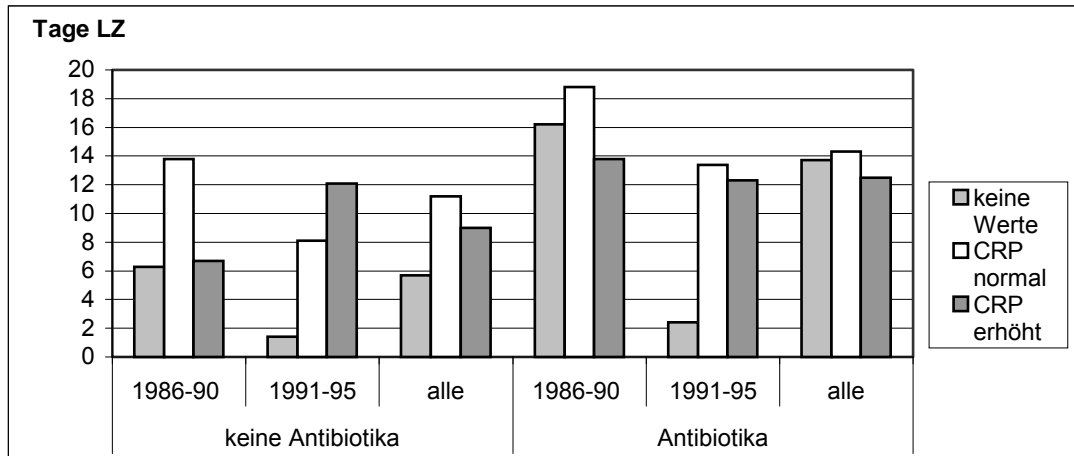


Abb. 4.4.5.8 Durchschnittliche Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie bei normalem und erhöhtem CRP-Wert

CRP	1986-95				1991-95				gesamt						
	n	Therapiezeit in GH		LZ	BS-SSW	n	Therapiezeit in GH		LZ	BS-SSW	n	Therapiezeit in GH		LZ	BS-SSW
		Min/Max	Mit*				Min/Max	Mit*				Min/Max	Mit*		
ohne Antibiotika															
kein Wert	40	0,1/28,9	2,8	6,0	30,0	3	0,2/2,8	1,2	1,4	29,7	43	0,1/28,9	2,7	5,7	30,0
normal	51	0,1/56,4	9,0	13,8	29,7	43	0,1/40,4	7,5	8,1	31,7	94	0,1/56,4	8,3	11,2	30,6
erhöht	34	0,2/38,5	6,1	6,7	28,9	27	0,2/30,1	7,8	12,1	30,1	61	0,2/38,5	6,8	9,0	29,4
Antibiotika															
kein Wert	9	0,5/17,1	8,0	16,2	27,7	2	0,4/4,4	2,4	2,4	31,6	11	0,4/17,1	7,0	13,7	28,4
normal	6	1,1/41,8	12,5	18,8	28,3	31	0,6/53,4	10,0	13,4	28,0	37	0,6/53,4	10,4	14,3	29,7
erhöht	22	0,3/38,4	13,3	13,8	27,2	114	0,2/91,7	9,7	12,3	27,3	136	0,2/91,7	10,2	12,5	27,3
Signifikanzen Vergleich ohne/mit Antibiotika, p-Wert															
normal		0,6	0,4	0,7		0,04	0,02	0,006		0,06	0,03	0,09			
		n.s.	n.s.	n.s.		*	*	*		n.s.	*	n.s.			
erhöht		0,001	0,002	0,03		0,3	0,3	0,000		0,001	0,002	0,000			
		*	*	*		n.s.	n.s.	*		*	*	*			

Tab. 4.4.5.3 Therapiezeit nach Blasensprung in Großhadern und Gesamtlatenzzeiten (= LZ) mit Signifikanzen, jeweils in Tagen sowie Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt mit und ohne Antibiotikatherapie bei normalen und erhöhten CRP-Werten; n = Anzahl der Mütter

Bei normalen CRP-Werten lag die Tragzeitverlängerung 1986-90 bei den sechs behandelten Müttern mit 18,8 Tagen fünf Tage höher als bei den 51 unbehandelten Müttern. Dabei war auch die Therapiezeit in Großhadern um 3,5 Tage höher, die Blasensprung-SSW war mit

4. Ergebnisse

28,3 SSW 1,4 Wochen geringer als bei Schwangeren ohne Antibiotikatherapie. 1991-95 lag die Tragzeitverlängerung bei den 37 Müttern mit Antibiotikatherapie um 5,3 Tage höher als bei den 94 Müttern ohne Antibiotika, die in Großhadern erreichte Tragzeitverlängerung war bei Antibiotika-Gabe um 2,5 Tage höher. Die mittlere Blasensprung-SSW lag hier mit 28,0 SSW um 3,7 Wochen niedriger als ohne Antibiotikatherapie. Bei den 22 Müttern mit erhöhten CRP-Werten und Antibiotikatherapie im Zeitraum 1986-90 betrug die Schwangerschaftsverlängerung 13,8 Tage gegenüber 6,7 Tagen bei den 34 Müttern ohne Antibiotikagabe. Diese Zeiten waren jeweils fast identisch mit den Therapiezeiten in Großhadern. Die Blasensprung-SSW war in der behandelten Gruppe mit 27,2 SSW 1,7 Wochen geringer als in der unbehandelten. 1991-95 lag die gesamte Tragzeitverlängerung bei den 114 Schwangeren mit erhöhtem CRP und Antibiotikagabe mit 12,3 Tagen etwa so hoch wie bei den 27 Schwangeren ohne Antibiotika mit 12,3 Tagen. Die in Großhadern erreichte Schwangerschaftsverlängerung war bei Antibiotika-Gabe mit 9,7 Tagen 1,9 Tage größer als ohne, die mittlere Schwangerschaftswoche bei Blasensprung war mit 27,3 SSW 2,8 Wochen niedriger. Betrachtet man die Dauer vom Blasensprung bis zur Aufnahme in Großhadern (Abb. 4.4.5.9, Tab. 4.4.5.3), fällt auf, dass 1986-90 Schwangere mit erhöhten CRP schon schnell nach Blasensprung überwiesen worden waren, wohingegen sie bei normalem CRP deutlich häufiger 4-6 Tage später nach Großhadern gekommen waren. 1991-95 kamen vor allem Mütter mit CRP-Erhöhung zum Teil erst mehrere Tage nach Blasensprung. Allerdings war die CRP-Verteilung in der 90er-Gruppe ohne CRP-Wertbestimmung (n = 40), deren Mütter im Mittel auch erst 4-8 Tage nach Blasensprung überwiesen worden waren, unklar.

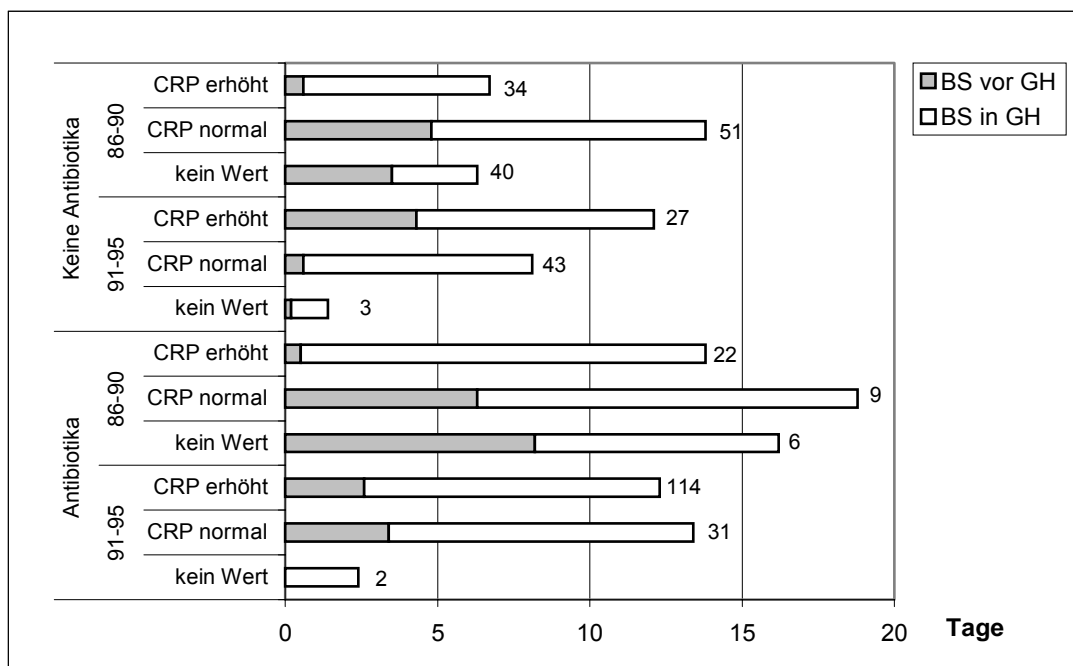


Abb. 4.4.5.9 Anteil der Therapiezeit in Großhadern an der gesamten Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt, abhängig von CRP-Werten und Antibiotikatherapie; Zahlen neben den Säulen = Anzahl der Mütter

4.4.5.1.2 Verschiedene CRP-Verlaufskurven

Bessere Auskunft über ein entzündliches Geschehen als einzelne CRP-Werte können Verlaufsbeobachtungen erbringen. Die CRP-Bestimmungen wurden deshalb eingeteilt in folgende Gruppen (Codierung Tab. 7.3.1.1.):

- kein Wert
- stabil im Verlauf (Differenz ≤ 1 mg/dl) im Normalbereich (< 2 mg/dl)
- ansteigend (um mehr als 1 mg/dl) nach normalen Ausgangswerten
- stabil bei Ausgangswerten ≥ 2 mg/dl
- ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten
- abfallend nach erhöhten Ausgangswerten
- ansteigend und wieder abfallend nach normalen Ausgangswerten
- abfallend und wieder ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten
- mehrfach ansteigend und wieder abfallend nach normalen Ausgangswerten
- mehrfach abfallend und wieder ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten.

Bei Aufnahme in Großhadern waren die CRP-Werte 1986-90 in 80,1% und 1991-95 in 74% normal, sofern Werte bestimmt wurden. Im stationären Verlauf hatte die größte Gruppe sowohl 1986-90 ($n = 57 = 50\%$, wenn Werte vorhanden) als auch 1991-95 ($n = 74 = 34\%$) normale CRP-Werte. 1986-90 sind bei 49 Schwangeren keine Werte bestimmt worden, 1991-95 bei 5 Schwangeren. Die nächstgrößere Gruppe hatte ansteigende CRP-Werte nach normalen Ausgangswerten, 1991-95 $n = 52$ und 1986-90 $n = 19$. Im 95er-Kollektiv hatten 23 Mütter mehrfach ansteigende und abfallende CRP-Werte im Verlauf, bei drei weiteren Müttern trat dies nach schon erhöhten Ausgangswerten auf. Alle übrigen Verlaufsformen kamen im 95er-Kollektiv bei jeweils rund 10 Müttern vor. Im 90er-Kollektiv waren die nächstgrößeren Gruppen die Schwangeren mit stabil erhöhtem CRP ($n = 14$) und mit einmalig ansteigenden und abfallenden CRP-Werten ($n = 9$). Alle übrigen Verläufe kamen nur in Einzelfällen vor (Tab 4.4.5.4 und prozentuale Verteilung siehe Abb. 4.4.5.10).

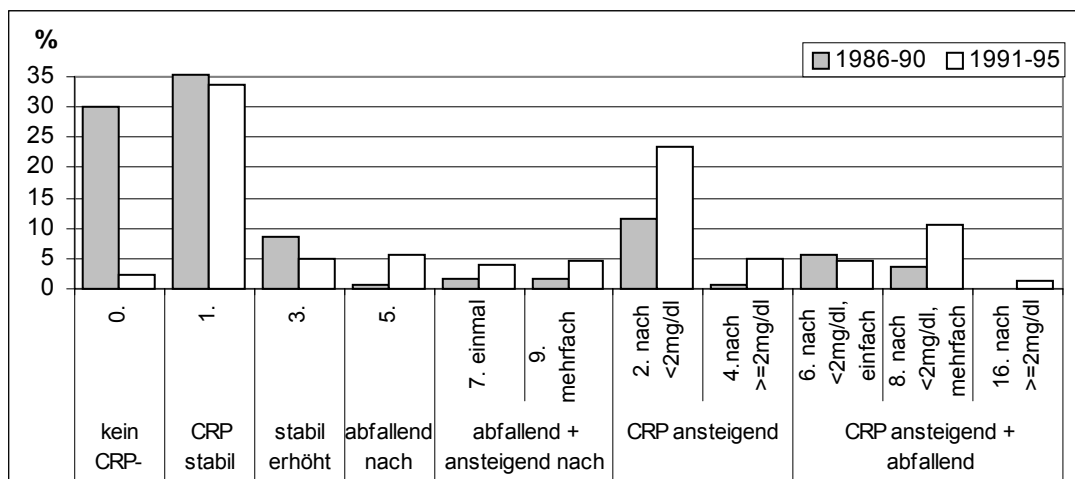


Abb. 4.4.5.10 Prozentsatz der Schwangeren mit unterschiedlichen CRP-Verläufen 1986-90 und 1991-95 (Nummern mit Punkt = Code III CRP, siehe Tab. 7.3.1.1)

Insgesamt ergab die erste CRP-Bestimmung nach Aufnahme in Großhadern im 90er-Kollektiv in 80,1% und im 95er-Kollektiv in 74% normale CRP-Werte. Bei allen CRP-

4. Ergebnisse

Verläufen mit pathologischen Werten lag das Gestationsalter bei Blasensprung niedriger als bei normalem CRP. Die niedrigsten Gestationsalter fand man bei mehrfach fallenden und ansteigenden CRP-Werten mit 24,3 SSW im 95er-Kollektiv und bei einfach fallenden und ansteigenden Werten mit 25,4 SSW im 90er-Kollektiv (Tab. 4.4.5.4).

Code II CRP-Verlauf	Code III CRP	n Mütter			BS-SSW			Latenzzeit (Tage)			AB bei n Müttern		
		1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle	1986-90	1991-95	alle
gesamt		162	220	382	29,1	29,0	29,0	10,7	11,4	11,1			
0 kein Wert	0	49	5	54	29,6	30,5	29,7	7,9	1,8	7,3	9	2	11
1 stabil < 2*	1	57	74	131	29,6	31,0	30,4	14,3	10,3	12,1	6	31	37
2 stabil erhöht >=2	3	14	11	25	29,0	27,7	28,4	1,6	3,3	2,4	1	4	5
3 abfallend nach >= 2	5	1	12	13	27,0	27,8	27,7	38,4	6,2	8,7		10	10
4 fallend +steigend nach >=2	einmal (7)	3	9	12	25,4	27,3	26,8	6,6	9,0	8,4		9	9
	mehrfach (9)	3	10	13	27,6	24,3	25,1	16,3	21,2	20,1	2	10	12
5 ansteigend	nach < 2 (2)	19	52	71	29,1	29,0	29,0	7,7	10,8	10,0	6	40	46
	nach >=2 (4)	1	11	12	25,5	26,7	26,6	3,0	4,5	4,4	1	11	12
6 steigend +fallend	nach < 2, einfach (6)	9	10	19	27,6	27,9	27,7	16,9	28,1	22,8	4	7	11
	nach < 2, mehrfach (8)	6	23	29	27,1	27,4	27,3	16,6	17,8	17,6	5	20	25
	nach >= 2 (16)		3	3		30,1	30,1		7,2	7,2		3	3

Tab. 4.4.5.4 CRP-Verläufe und Latenzzeiten sowie Anzahl der Mütter mit Antibiotikatherapie je Gruppe; *CRP-Cut-off liegt bei 2,0 mg/dl; CRP-Codes auch siehe Tab. 7.3.1.1

Von einer Mutter mit fallendem CRP und einer Latenzzeit von 38 Tagen ohne Antibiotikatherapie im 90er-Kollektiv abgesehen - kamen die größten Tragzeitverlängerungen bei den Müttern mit einmalig oder mehrfach ansteigendem und abfallendem CRP oder mit mehrfach abfallendem und ansteigendem CRP vor. Sie lagen (im 95-Kollektiv jeweils 1-7 Tage höher) bei 17 bis 28 Tagen. Die nächstgrößten Latenzzeiten wurden bei stabil-normalen CRP-Werten mit 14 Tagen 1986-90 bzw. 10 Tagen 1991-95 erreicht. Es folgt die Gruppe mit ansteigenden CRP-Werten nach normalen Ausgangswerten, mit 10,8 Tagen im 95er-Kollektiv. Alle anderen CRP-Verlaufgruppen hatten Latenzzeiten unter 10 Tagen. Die niedrigsten La-

4. Ergebnisse

tenzzeiten unter 10 Tagen traten bei schon initial pathologischen und dann ansteigenden oder stabil erhöhten CRP-Werten auf (Tab. 4.4.5.4, Abb. 4.4.5.11).

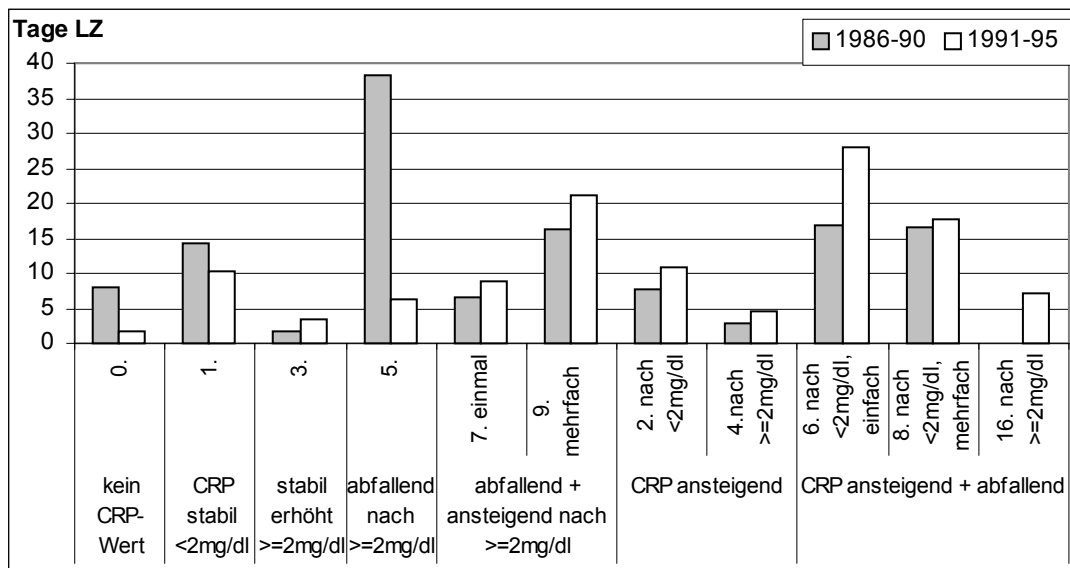


Abb. 4.4.5.11 Latenzzeiten nach Blasensprung bis zur Geburt abhängig von den CRP-Wert-Verläufen; Nummern mit Punkt = Code III CRP, siehe Tab. 7.3.1.1

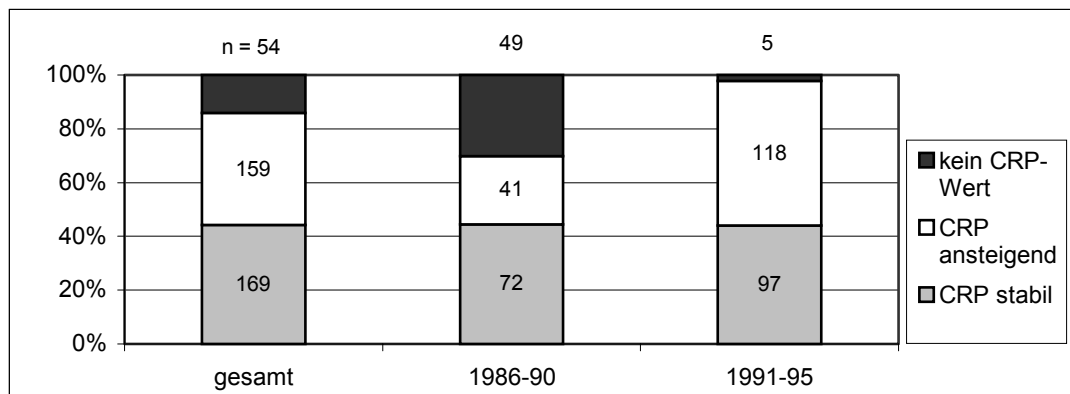


Abb. 4.4.5.12 Verteilung der stabilen und der ansteigenden CRP-Verläufe 1986-90 vs. 1991-95; Zahlen oberhalb der Säulen = Anzahl der Mütter

Fasst man stabile bzw. fallende und ansteigende CRP-Verläufe zusammen, wurden 1986-90 in 25,3% ansteigende Werte bestimmt und 1991-95 in 53,4% (Abb. 4.4.5.12, Tab. 4.4.5.5). Die Latenzzeiten waren 1991-95 um vier Tage höher, wenn ansteigende CRP-Verläufe vorkamen, das durchschnittliche Gestationsalter lag dabei 1,7 Wochen niedriger als bei stabilen Verläufen. 1986-90 lag die Schwangerschaftsverlängerung bei ansteigendem CRP gering unter der bei stabilem CRP, das Gestationsalter war ähnlich verteilt (Abb. 4.4.5.13).

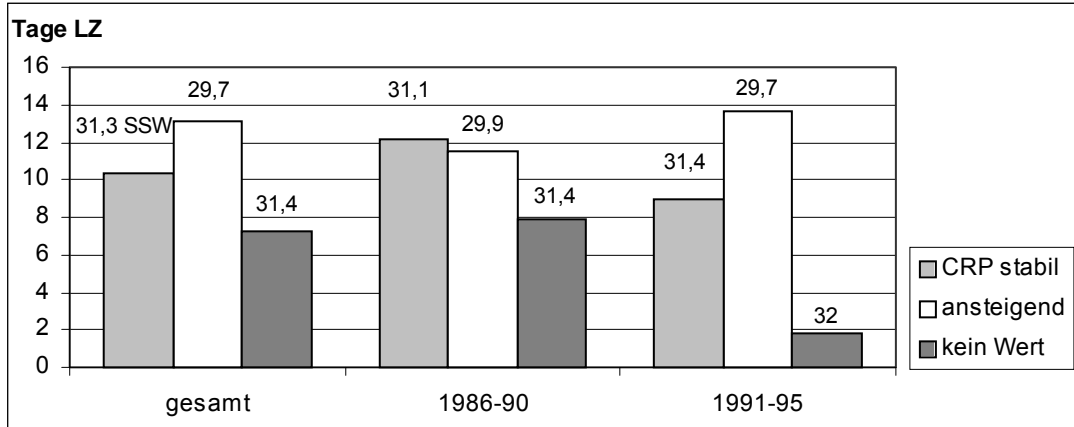


Abb. 4.4.5.13 Latenzzeiten bei stabilen oder steigenden CRP-Verläufen 1986-90 vs. 1991-95; Zahlen oberhalb der Säulen = Gestationsalter bei Blasensprung

4.4.5.1.3 CRP-Verläufe und Antibiotikatherapie

Wenn sie immer ein normales CRP hatten, blieben die meisten Frauen ohne Antibiotikatherapie. 1991-95 bekamen allerdings - aufgrund des oben genannten geänderten Therapiekonzeptes - immerhin 40% der Schwangeren auch bei unauffälligem CRP Antibiotika (Abb. 4.4.5.14 und Tab. 4.4.5.5). Die meisten Schwangeren, bei denen 1986-90 keine CRP-Bestimmungen durchgeführt worden sind, erhielten auch keine Antibiotikatherapie. Bei stabilen (zumeist gering) erhöhten CRP-Werten wurden ebenfalls weniger Patientinnen antibiotisch behandelt als behandelt - bei allerdings relativ kleinen Fallzahlen. Antibiotika erhielten erwartungsgemäß vor allem die Schwangeren aus dem 95er-Kollektiv bei ansteigendem CRP sowie bei steigendem und fallendem wie auch bei fallendem und steigendem CRP. Im 90er-Kollektiv sind ebenfalls fünf/sieben/neun Mütter mit diesen CRP-Verläufen antibiotisch behandelt worden.

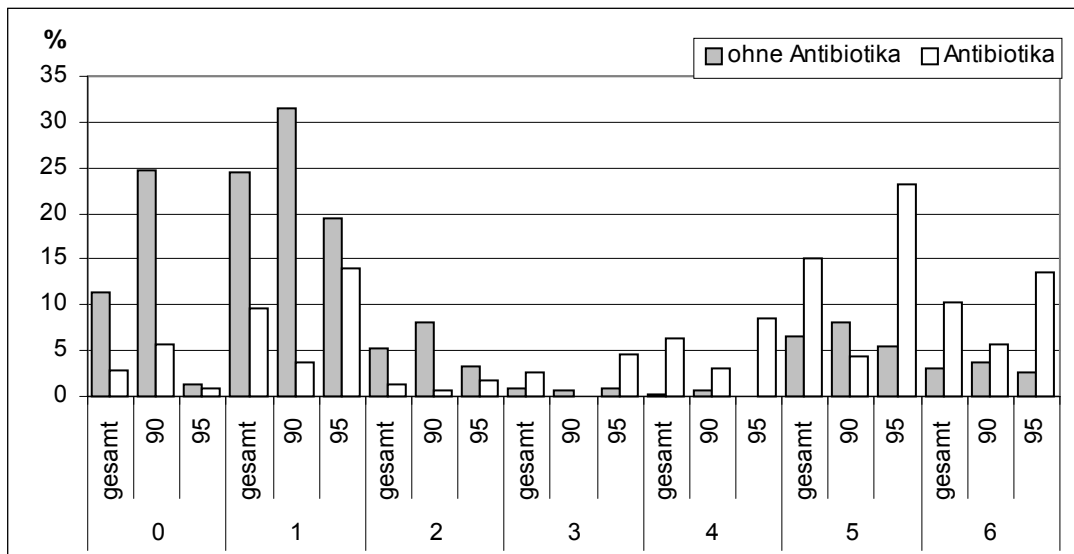


Abb. 4.4.5.14 Prozentsatz der Schwangeren je Zeitraum mit Antibiotikatherapie in Abhängigkeit von den CRP-Verläufen, Code II CRP, siehe Tab. 7.3.1.1 und Tab. 4.4.5.5

4. Ergebnisse

Bei den Latenzzeiten nach Blasensprung fällt neben der oben schon erwähnten einen unbehandelten Mutter mit fallendem CRP und langem Blasensprung die Gruppe der Mütter mit ansteigendem und wieder abfallendem CRP auf. Sowohl 1986-90 als auch 1991-95 hatten die unbehandelten Schwangeren eine größere Latenzzeit als die behandelten. 1991-95 war sie mit 43,8 Tagen gar um 18 Tage größer als bei den behandelten, welche mit 16 Latenztagen aber ebenfalls eine lange Tragzeitverlängerung erreichen konnten. Die Gruppe der unbehandelten Schwangeren war in beiden Zeiträumen, vor allem aber 1991-95 mit nur je sechs Müttern sehr klein. Ähnlich lange Latenzzeiten wie bei den behandelten Müttern aus der zuletzt genannten Gruppe wurden mit 13-18 Tagen bei Antibiotikatherapie und unauffälligem CRP, 1986-90 auch ohne Antibiotika-Gabe bei unauffälligem CRP erreicht. Lange Latenzzeiten von 13 bis 15 Tagen konnten auch bei den behandelten Schwangeren mit abfallenden und ansteigenden CRP-Werten erzielt werden, bei mehrfachem Abfall und Anstieg des CRP gar bis 21 Tage. Bei 10,6 Tagen Tragzeitverlängerung lagen die behandelten Mütter mit (meist kurz vor Geburt) ansteigendem CRP (Abb. 4.4.5.15, Tab. 4.4.5.6, Signifikanzen Tab. 4.4.5.5).

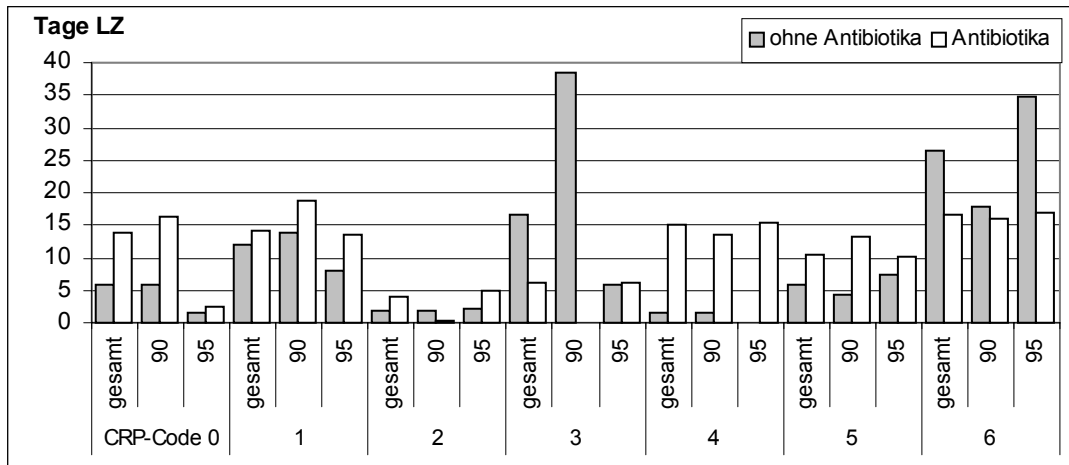


Abb. 4.4.5.15 Latenzzeiten in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie, (Code II CRP, siehe Tab. 7.3.1.1 und 4.4.5.5)

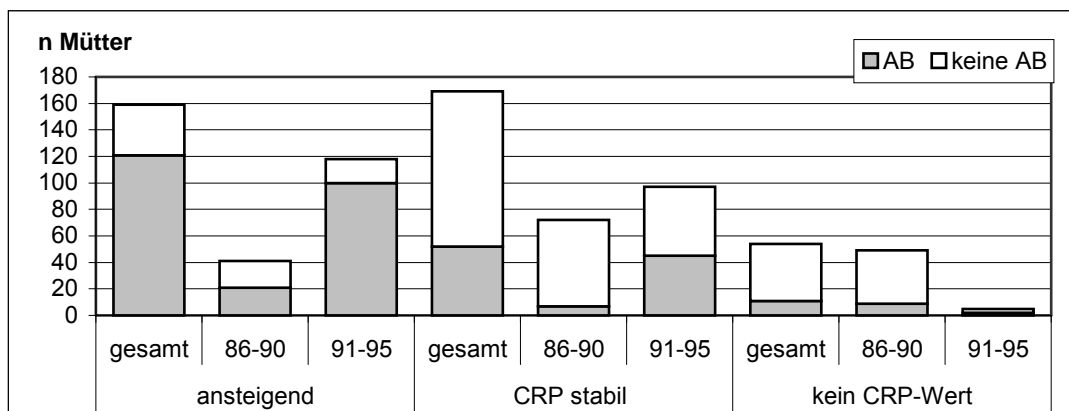


Abb. 4.4.5.16 Anzahl der Mütter mit Antibiotikatherapie bei stabilem und bei ansteigendem CRP-Verlauf

4. Ergebnisse

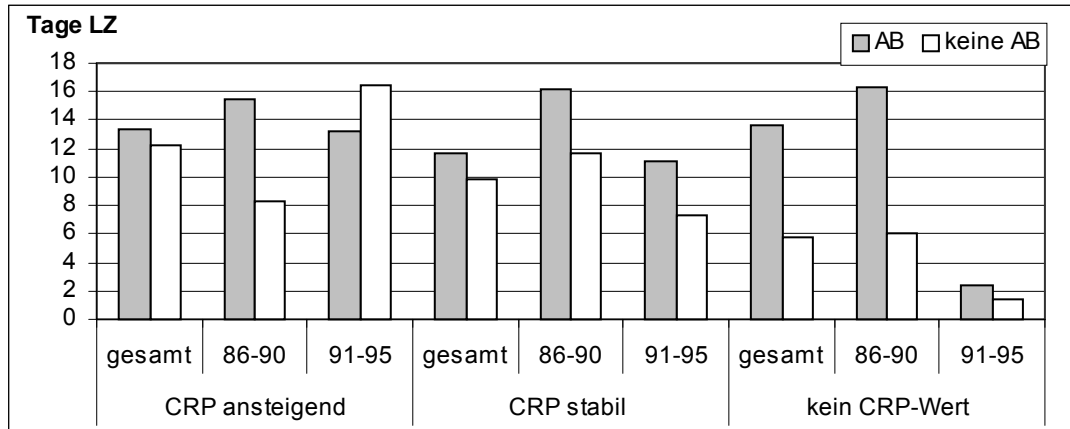


Abb. 4.4.5.17 Latenzzeiten der Mütter mit Antibiotikatherapie bei stabilem und bei ansteigendem CRP-Verlauf

CRP-Verlauf	Code II		alle			ohne Antibiotika			Antibiotika		
			n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
kein Wert	0	gesamt	54	7,3	31,4	43	5,7	31,7	11	13,7	30,4
		86-90	49	7,9	31,4	40	6,0	31,7	9	16,3	29,8
		91-95	5	1,8	32,0	3	1,4	31,3	2	2,4	33,0
stabil oder abfallend	1-3	gesamt	169	10,4	31,3	117	9,8	31,8	52	11,7	30,3
		86-90	72	12,2	31,1	65	11,7	31,3	7	16,2	29,7
		91-95	97	9,0	31,4	52	7,3	32,4	45	11,1	30,4
ansteigend	4-6	gesamt	159	13,1	29,7	38	12,2	31,4	121	13,4	29,2
		86-90	41	11,5	29,9	20	8,3	30,8	21	14,5	29,0
		91-95	118	13,7	29,7	18	16,5	32,0	100	13,2	29,2
Signifikanz zwischen 1-3 und 4-6 (p-Wert)		gesamt		0,000*	0,000*		0,004*	0,04*		0,08 n.s.	0,03*
		86-90		0,001*	0,001*		0,3 n.s.	0,4 n.s.		0,3 n.s.	0,4 n.s.
		91-95		0,000*	0,000*		0,003*	0,009*		0,2 n.s.	0,06 n.s.

Tab. 4.4.5.5 Latenzzeiten (= LZ, in Tagen) und Signifikanzen bei stabilem und bei ansteigendem CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Antibiotikatherapie; CRP-Codes siehe Tab. 7.3.1.1; n = Anzahl der Mütter

In Abb. 4.4.5.16 und Tab. 4.4.5.5 sind die Therapien bei stabilem bzw. fallendem und bei ansteigendem CRP-Verlauf dargestellt: Insgesamt kamen etwa gleich viele ansteigende wie stabile Verläufe vor. Bei ansteigendem CRP erhielten etwa drei Viertel der Mütter Antibioti-

4. Ergebnisse

ka, bei stabilem CRP war es gut ein Viertel. Die Verteilungen unterschieden sich aber erwartungsgemäß in den beiden Untersuchungszeiträumen: 1991-95 haben nur etwa 15% bei ansteigendem CRP und 54% bei stabilem CRP keine Antibiotika erhalten, 1986-90 waren es 50 und 90%. Die Latenzzeiten waren generell höher, wenn keine Antibiotika verabreicht wurden, nur die nicht therapierten Schwangeren von 1991-95 fielen bei allerdings geringerer Fallzahl aus diesem Trend heraus (Abb. 4.4.5.17).

Code* II CRP-Verlauf			Code* III CRP	ohne Antibiotika		Antibiotika	
				n	Latenzzeit	n	Latenzzeit
kein Wert	0	gesamt	0	43	5,7	11	13,7
		86-90		40	6,0	9	16,3
		91-95		3	1,4	2	2,4
stabil < 2*	1	gesamt	1	94	11,9	37	14,3
		86-90		51	13,7	6	18,8
		91-95		43	8,1	31	13,4
stabil erhöht >=2	2	gesamt	3	20	1,9	5	4,1
		86-90		13	1,7	1	0,3
		91-95		7	2,3	4	5,0
abfallend nach >= 2	3	gesamt	5	3	16,7	10	6,2
		86-90		1	38,4		
		91-95		2	5,8	10	6,2
abfallend + ansteigend nach >=2	4	gesamt		1	1,6	24	15,0
			7			12	8,4
			9	1	1,6	12	21,6
ansteigend	5	gesamt		25	5,8	58	10,6
			2	25	5,8	46	12,2
			4			12	4,4
		86-90		13	4,3	7	13,2
		91-95		12	7,4	51	10,2
ansteigend + abfallend	6	gesamt		12	26,4	39	16,6
			6	8	28,7	11	18,5
			8	4	21,7	25	16,9
			16			3	7,2
		86-90		6	17,9	9	16,0
		91-95		6	34,8	30	16,8

Tab. 4.4.5.6 Latenzzeiten (in Tagen) in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie; *CRP-Codes siehe Tab. 7.3.1.1; n = Anzahl der Mütter

4.4.5.1.4 CRP-Verläufe je nach Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und Antibiotikatherapie

Betrachtet man die CRP-Verläufe je nach Gestationsalter bei Blasensprung, zeigen sich relativ große Unterschiede (Tab. 4.4.5.7, 4.4.5.18): Die Zahl der Mütter mit unauffälligen CRP-Werten sank mit dem Gestationsalter, die Zahl der zum Teil mehrfach ansteigenden und abfallenden CRP-Werte und die Zahl der Antibiotikatherapien nahm mit sinkendem Gestationsalter zu.

SSW bei BS	< 24+0						24+0 bis 27+6					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
CRP-Code II *	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB
0	4	2			4	2	8	2	1		9	2
1	7	2	3	2	10	4	8	1	11	7	19	8
2			1	1	1	1	4		7	3	11	3
3			1	1	1	1	1		7	7	8	7
4	1	1	5	5	6	6	3	3	9	9	12	12
5			9	9	9	9	7	5	17	17	24	22
6	2	1	6	5	8	6	8	4	11	11	19	15
gesamt	14	6	25	23	39	29	39	15	63	54	102	69
SSW bei BS	28+0 bis 31+6						32+0 bis 33+6					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
CRP-Code II	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB	n	n AB
0	21	3	2	1	23	4	16	2	2	1	18	3
1	22	1	22	9	44	10	20	2	38	13	58	15
2	8	1			8	1	2		3		5	
3			2	2	2	2			2		2	
4	2	1	4	4	6	5			1	1	1	1
5	10	2	26	16	36	18	3		11	9	14	9
6	4	4	15	12	19	16	1		4	2	5	2
gesamt	67	12	71	44	138	56	42	4	61	26	103	30

Tab. 4.4.5.7 Anzahl der Schwangeren mit Antibiotikatherapie (n AB) im Verhältnis zu allen Schwangeren (n) je BS-SSW-Gruppe in Abhängigkeit von den verschiedenen CRP-Verläufen, CRP-Code II siehe Tab. 4.4.5.6 und Tab. 7.3.1.1

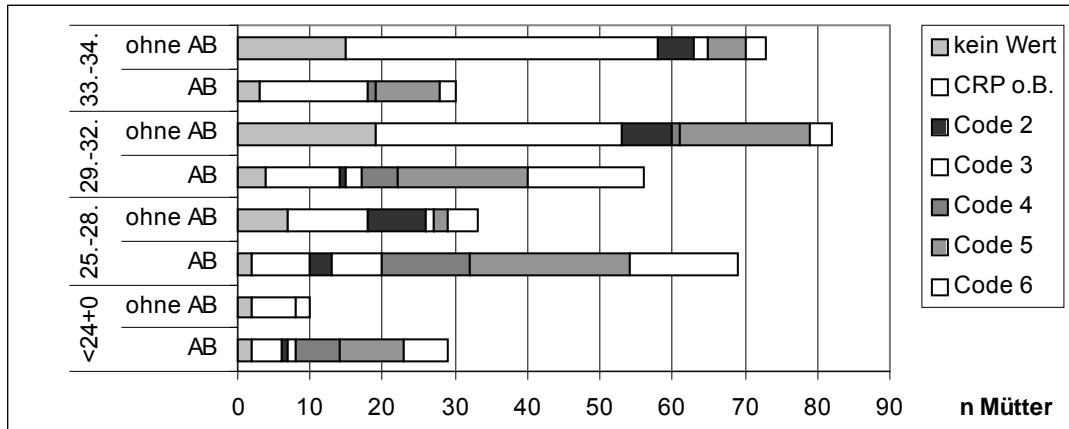


Abb. 4.4.5.18 Anzahl der Mütter mit verschiedenen CRP-Verläufen (Code II CRP, siehe Tab. 7.3.1.1 und 4.4.5.6), abhängig vom Gestationsalter bei Blasensprung und von einer Antibiotikatherapie

Die 39 Schwangeren mit Blasensprung vor der abgeschlossenen 24. SSW hatten zu einem Viertel normale CRP-Werte (Abb. 4.4.5.19, Tab. 4.4.5.8). Bei vier Müttern (aus dem 90er-Kollektiv) lagen keine CRP-Werte vor. Bei allen anderen Schwangeren dieses frühen Gestationsalters kamen - bei insgesamt geringen Fallzahlen - pathologische Werte vor. Am häufigsten war das CRP steigend nach normalen Ausgangswerten ($n = 9$), aber auch je sechsmal fallend und wieder steigend oder umgekehrt steigend und wieder fallend. Alle Mütter mit pathologischen CRP-Verläufen haben - von zwei Ausnahmen abgesehen - Antibiotika erhalten, bei normalem CRP hatten vier von 10 Müttern eine Antibiotikatherapie. Die Latenzzeiten der insgesamt nur 10 unbehandelten Patientinnen lagen bei unauffälligem oder steigendem und wieder abfallendem CRP überdurchschnittlich hoch bei 35 bis 89 Tagen. Dabei war in dieser Gruppe auch die Zeit vom Blasensprung bis zur Überweisung nach Großhadern mit 16-53 Tagen besonders groß, hat also wahrscheinlich wieder eine Selektion zugunsten der stabileren Verläufe stattgefunden (Abb. 4.4.5.20, Tab. 4.4.5.9). Bei den behandelten Schwangeren fand die Überweisung größtenteils in den ersten Tagen bis in der ersten Woche nach Blasensprung statt. Die Tragzeitverlängerung insgesamt lag hier zwischen 15 und 50 Tagen - von einer behandelten Patientin mit steigendem CRP im 90er-Kollektiv abgesehen, die nur eine Tragzeitverlängerung von acht Tagen hatte. Die Zahlen in den einzelnen Gruppen waren aber für eine genauere Differenzierung zu klein.

Von den 102 Schwangeren mit Blasensprung zwischen der 25. und 28. SSW hatte ein Fünftel normale CRP-Werte (Abb. 4.4.5.19, Tab. 4.4.5.8). Bei den pathologischen CRP-Verläufen kamen bei einem Viertel bzw. einem Fünftel ansteigende bzw. ansteigende und wieder fallende CRP-Verläufe vor und bei einem Zehntel fallende und wieder steigende Werte. In den drei letztgenannten Gruppen haben 1986-90 zwei Drittel der Schwangeren Antibiotika erhalten, 1991-95 alle Schwangeren. Die Latenzzeiten waren - von einer Mutter mit spontan fallendem CRP im 90er-Kollektiv abgesehen - bei den Müttern mit normalem CRP und ohne Antibiotikatherapie am größten. Dies war aber auch die Gruppe, die durchschnittlich erst über 11 Tage nach Blasensprung nach Großhadern überwiesen worden war, während alle anderen Gruppen im Mittel um den Blasensprung-Zeitpunkt herum aufgenommen worden waren (Abb. 4.4.5.20, Tab. 4.4.5.9). Bei pathologischem CRP-Verlauf

4. Ergebnisse

konnten die größten Tragzeitverlängerung mit Antibiotikatherapie um jeweils circa 10 Tage bei ansteigendem und fallendem CRP, bei bis zur Geburt ansteigendem CRP und 1991-95 auch bei fallendem und wieder ansteigendem CRP erreicht werden. In allen anderen Gruppen lagen die Latenzzeiten deutlich darunter.

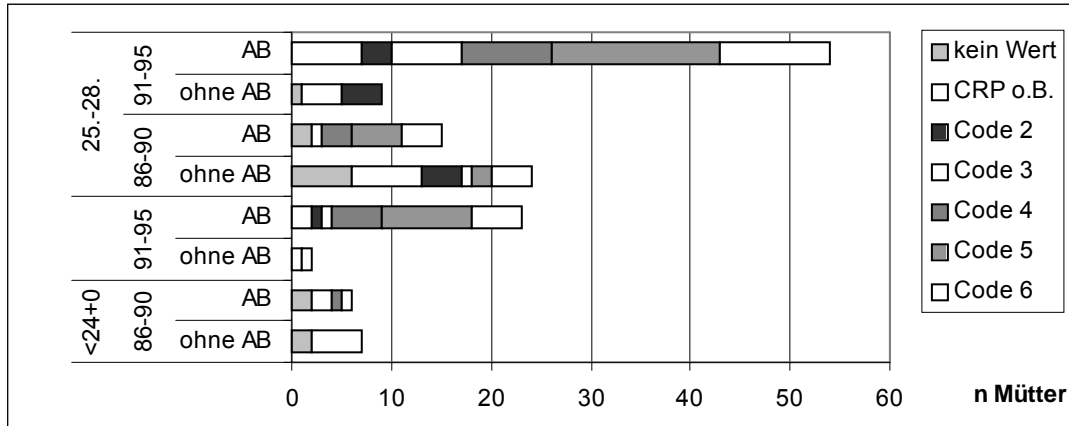


Abb. 4.4.5.19 Anzahl der Schwangeren mit und ohne Antibiotikatherapie bei Blasensprung bis zur 28. SSW in Abhängigkeit vom CRP-Verlauf 1986-90 und 1991-95, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1

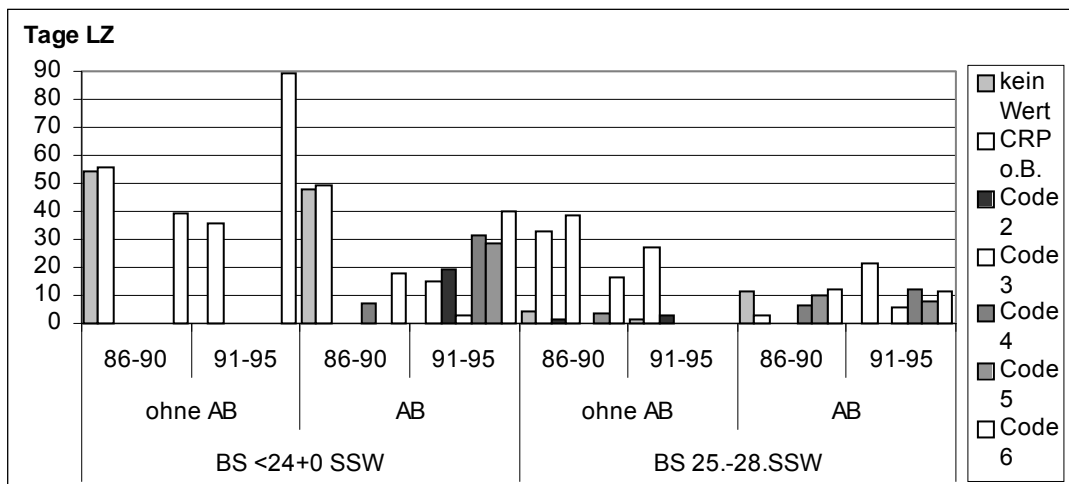


Abb. 4.4.5.20 Latenzzeiten vom Blasensprung < 24+0 -28. SSW bis zur Geburt, abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1

Bei den insgesamt 138 Schwangeren mit Blasensprung zwischen der 29. und 32. SSW hatte ein Drittel normale CRP-Werte, ein Viertel bis zur Geburt ansteigende CRP-Werte und je ein Fünftel keine CRP-Bestimmungen oder ansteigende und wieder fallende CRP-Werte (Abb. 4.4.5.21, Tab. 4.4.5.8). 1986-90 wurde ein Drittel der Mütter mit pathologischem CRP antibiotisch behandelt, 1991-95 waren es drei Viertel. Die Latenzzeiten lagen bei den unbehandelten Müttern insgesamt niedrig bei einem bis maximal sieben Tagen - von drei Müttern aus dem 95er-Kollektiv mit ansteigenden und wieder fallenden CRP-Werten und einer Latenzzeit von 28 Tagen abgesehen (Abb. 4.4.5.22, Tab. 4.4.5.9). Mit Antibiotikatherapie konnten im 90er-Kollektiv einzelne Schwangere mit fallendem und wieder steigendem, mit ansteigendem oder mit steigendem und wieder fallendem CRP-Verlauf Latenzzeiten von

4. Ergebnisse

20-40 Tagen erreichen, im 95er-Kollektiv lagen die Latenzzeiten in diesen Gruppen bei größeren Fallzahlen bei nur 6-13 Tagen. 1991-95 wurde die größte Tragzeitverlängerung von 18 Tagen bei unauffälligem CRP und Antibiotikatherapie erreicht.

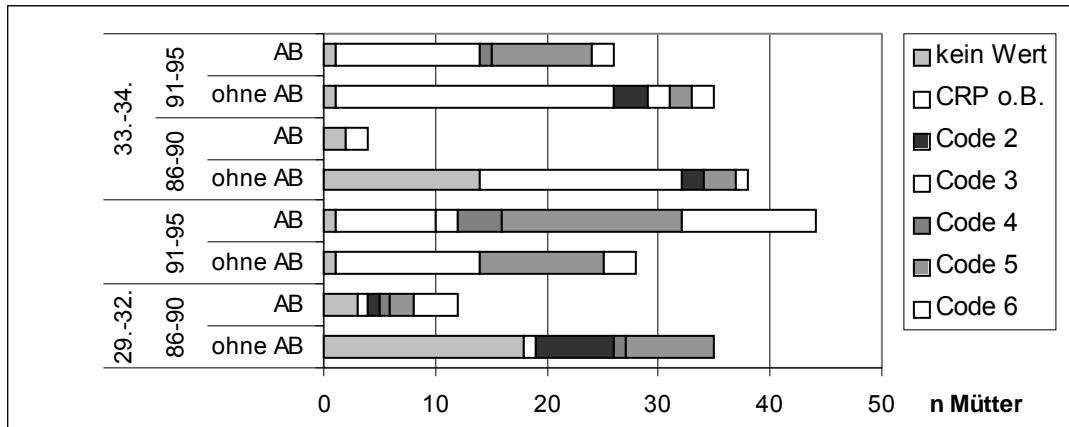


Abb. 4.4.5.21 Anzahl der Schwangeren mit und ohne Antibiotikatherapie in der 29.-34. SSW zum Zeitpunkt des Blasensprungs je nach CRP-Verlauf 1986-90 und 1991-95, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1

Gestationsalter bei BS	< 24+0				24+0 bis 27+6				28+0 bis 31+6				32+0 bis 33+6			
	ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB	
	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95
0	2		2		6	1	2		18	1	3	1	14	1	2	1
1	5	1	2	2	7	4	1	7	21	13	1	9	18	25	2	13
2				1	4	4		3	7		1		2	3		
3				1	1			7				2		2		
4			1	5			3	9	1		1	4				1
5				9	2		5	17	8	10	2	16	3	2		9
6	1	1	1	5	4		4	11		3	4	12	1	2		2
gesamt	8	2	6	23	24	9	15	54	55	27	12	44	38	35	4	26

Tab. 4.4.5.8 Anzahl der Schwangeren mit und ohne Antibiotikatherapie je nach SSW bei Blasensprung und CRP-Verlauf 1986-90 und 1991-95, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1 und 4.4.5.6

Von den 103 Schwangeren mit Blasensprung jenseits der 32. SSW hatten 56% normale CRP-Werte, 17% waren ohne CRP-Bestimmung, 14% mit steigenden CRP-Werten, alle übrigen Verläufe kamen nur in Einzelfällen vor (Abb. 4.4.5.21, Tab. 4.4.5.8). 1991-95 haben 13 von 38 Schwangeren mit normalen CRP-Werten und neun von 11 Schwangeren mit ansteigendem CRP Antibiotika erhalten, in allen anderen Gruppen nur in Einzelfällen. Insgesamt waren die Tragzeitverlängerungen hier gering mit weniger als einen Tag bis sechs Tagen und dies weitgehend unabhängig von CRP-Verläufen und Antibiotikatherapie

4. Ergebnisse

(Abb. 4.4.5.2, Tab. 4.4.5.9). Nur einzelne Schwangere im 95er-Kollektiv mit ansteigendem oder steigenden und wieder fallendem CRP ohne Antibiotikatherapie oder mit steigendem und wieder fallendem CRP und mit Antibiotikatherapie wurden erst mehr als 10 Tage nach Blasensprung entbunden.

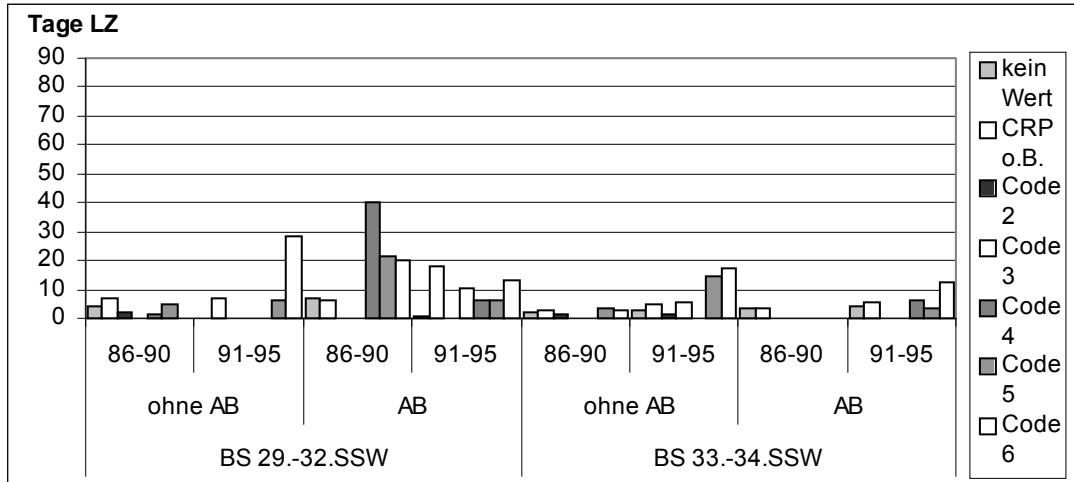


Abb. 4.4.5.22 Latenzzeiten vom Blasensprung 29.-34. SSW bis zur Geburt, abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1

Gestationsalter bei BS	< 24+0				24+0 bis 27+6				28+0 bis 31+6				32+0 bis 33+6			
	ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB	
	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95
0	54,4		48,2		4,0	1,1	11,1		4,5	0,2	7,1	0,4	2,0	2,8	3,2	4,4
1	55,6	36,0	49,0	14,7	32,9	27,0	2,6	21,4	7,1	6,9	5,9	17,9	2,5	4,6	3,4	5,8
2				19,4	1,3	3,2		0,3	2,0		0,3		1,5	1,2		
3				2,8	38,4			5,5				10,6		5,8		
4			7,3	31,2			6,6	11,8	1,6		40,0	6,3				6,3
5				28,3	3,9		9,8	8,2	4,8	6,1	21,6	6,0	3,3	14,3		3,6
6	39,5	89,0	17,7	39,7	16,4		11,8	11,4		28,4	19,9	12,9	2,5	17,3		12,2

Tab. 4.4.5.9 Latenzzeiten in Tagen, abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf, Code II CRP siehe Tab. 7.3.1.1

4. Ergebnisse

Zusammenfassend werden wegen der geringen Fallzahlen in den einzelnen CRP-Verlaufs- und Therapiegruppen alle pathologischen CRP-Verläufe nochmals gemeinsam betrachtet (Tab. 4.4.5.10, Abb. 4.4.5.23):

Bei Blasensprung vor 24+0 SSW wurden in allen CRP-Gruppen die höchsten Latenzen ohne Antibiotikatherapie erreicht. Es sind allerdings die geringen Fallzahlen und die schon deutliche Selektion der Patientinnen zugunsten der stabileren Verläufe durch insgesamt späte Überweisung nach Blasensprung in das Perinatalzentrum zu berücksichtigen (Abb. 4.4.5.25, Tab. 4.4.5.10). Bei den rasch überwiesenen Mütter war aber der gleiche Trend bei noch geringerer Fallzahl nachzuweisen (Abb. 4.4.5.26, Tab. 4.4.5.11). Diese genannten Bedingungen galten für das 90er-Kollektiv noch mehr als für das 95er-Kollektiv: die in dem frühen Zeitraum antibiotisch behandelten Mütter haben bei normalem oder nicht bestimmtem CRP hohe Latenzzeiten von knapp 50 Tagen erreicht. Im 95er-Kollektiv sind bei den 23 behandelten Schwangeren insgesamt niedrigere Latenzzeiten erzielt worden als bei den unbehandelten und als 1986-90. Sie waren bei pathologischen CRP-Werten im Verlauf aber mit 30 Tagen doppelt so lang wie bei immer normalem CRP-Verlauf.

Bei Blasensprung in der 25.-28. SSW kamen die höchsten Latenzen bei normalen CRP-Werten vor. Die betroffenen Mütter waren aber erst spät nach Blasensprung in die Frauenklinik Großhadern überwiesen worden, weshalb die oben genannten Einschränkungen einer Selektion gelten. Bei pathologischen CRP-Werten bestand 1986-90 kein Unterschied in den Latenzzeiten zwischen behandelten und unbehandelten Gruppen, 1991-95 war bei insgesamt ungünstigeren Latenzzeiten die Tragzeitverlängerung bei den behandelten Schwangeren größer.

Bei Blasensprung zwischen der 29. und 32. SSW haben die Schwangeren offensichtlich von der Antibiotikatherapie profitiert: Ihre Latenzzeiten lagen - 1986-90 vor allem bei erhöhten CRP-Werten, 1991-95 bei normalen CRP-Werten - jeweils circa 10 Tage höher als im unbehandelten Kollektiv.

Bei Blasensprung jenseits der 32. SSW lagen alle Latenzzeiten weitgehend unabhängig von CRP-Werten und Antibiotikatherapie unter sechs Tagen, lediglich die neun Mütter mit im Verlauf erhöhtem CRP und ohne Antibiotikatherapie konnten neun Tage Tragzeitverlängerung erreichen.

BS-SSW	< 24+0				24+0 bis 27+6				28+0 bis 31+6				32+0 bis 33+6			
	ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB		ohne AB		AB	
	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95
nein*	54,4		48,2		4,0	1,1	11,1		4,5	0,2	7,1	0,4	2,0	2,8	3,2	4,4
normal	55,6	36,0	49,0	14,7	32,9	27,0	2,6	21,4	7,1	6,9	5,9	17,9	2,5	4,6	3,4	5,8
erhöht	39,5	89,0	12,5	30,0	10,6	3,2	9,7	8,7	4,4	11,2	20,4	8,7	2,6	8,6		5,2

Tab. 4.4.5.10 Latenzzeiten (in Tagen), abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf; nein* = kein Wert; Code I CRP siehe Tab. 7.3.1.1

4. Ergebnisse

CRP-Code I	BS < 24+0 SSW								BS 24+0 bis 27+6 SSW								
	ohne AB				AB				ohne AB				AB				
	86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95		
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	
kein Wert					1	17,1								1	17,1		
normal <2 mg/dl	2	33,5	1	36,0			2	14,7	2	33,5	1	36,0			2	14,7	
erhöht	1	39,5			2	12,5	9	19,2	1	39,5			2	12,5	9	19,2	
CRP-Code I	BS 28+0 bis 31+6 SSW								BS 32+0 bis 33+6 SSW								
	ohne AB				AB				ohne AB				AB				
	86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95		
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	
kein Wert	13	3,7	1	0,2	3	7,1	1	,4	14	2,0	1	2,9	2	3,1	1	4,4	
normal <2 mg/dl	18	6,0	13	7,0			8	16,5	18	2,5	24	3,8	2	3,4	12	5,5	
erhöht	12	2,6	12	8,9	6	17,4	27	8,3	6	2,6	8	6,1			12	5,2	

Tab. 4.4.5.11 Latenzzeiten (= LZ in Tagen), abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf (Code I CRP siehe Tab. 7.3.1.1) bei Schwangeren, die spätestens 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurden; Text siehe Kap. 4.4.5.1.6; n = Anzahl der Mütter

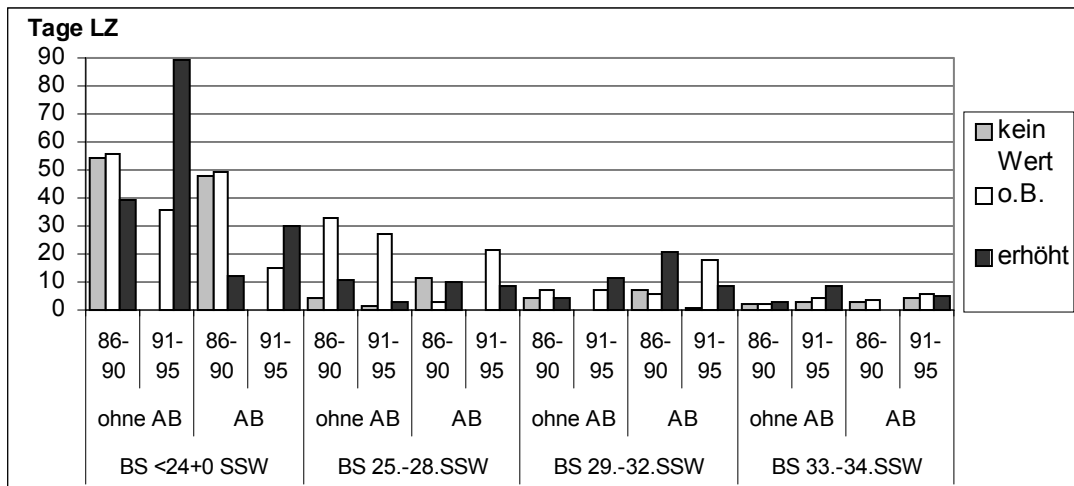


Abb. 4.4.5.23 Latenzzeiten (in Tagen), abhängig von Gestationsalter bei Blasensprung, Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf; Code I CRP, siehe Tab. 7.3.1.1

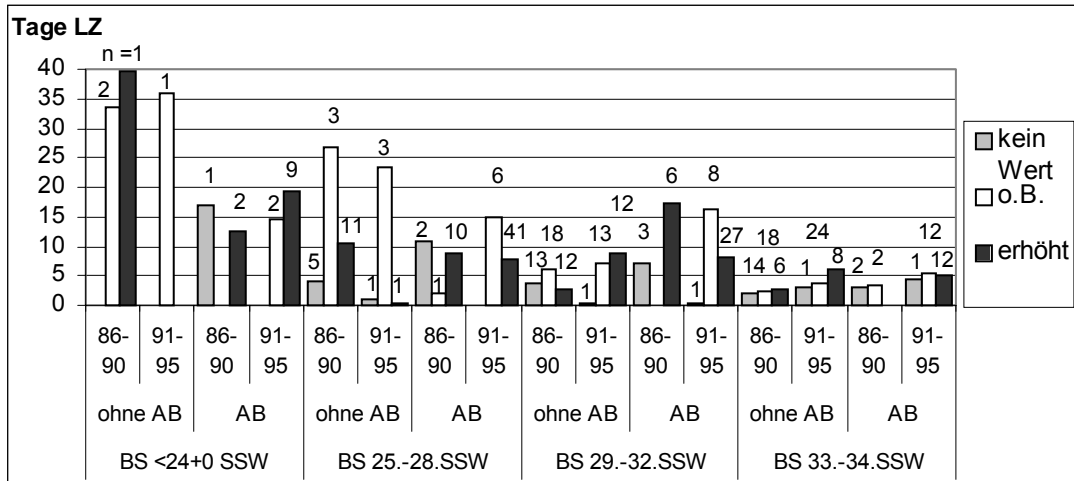


Abb. 4.4.5.24 Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt, abhängig von Antibiotikatherapie und CRP-Verlauf (Code I CRP siehe Tab. 7.3.1.1) bei Schwangeren, die spätestens 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurden; Zahlen über den Säulen = Anzahl der Schwangeren; Text siehe Kap. 4.4.5.1.6

Fasst man die CRP-Verläufe nach ansteigenden Werten vs. konstant stabilen und abfallenden Werten zusammen, ergeben sich die in Abb. 4.4.5.25 und Tab. 4.4.5.12 dargestellten Verteilungen: Bei frühem Blasensprung vor 32+0 SSW, besonders ausgeprägt vor 28+0 SSW, hatten mehr Schwangere ansteigende als stabile CRP-Verläufe, ab 32+0 SSW hat sich das Verhältnis umgekehrt. Dies gilt für beide Vergleichszeiträume, war 1991-95 aber wesentlich ausgeprägter. Die Tragzeitverlängerung war bis 28+0 SSW bei stabilem CRP größer, danach bei CRP-Anstieg. Der Anteil an Schwangeren mit Antibiotikatherapie ist mit absteigendem Gestationsalter und mit ansteigendem CRP angestiegen (Abb. 4.4.5.26).

Das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung war am niedrigsten bei ansteigendem CRP-Verlauf und Antibiotikatherapie. Der oben in Abb. 4.4.5.17 und Tab. 4.4.5.5 beschriebene Trend einer größeren Tragzeitverlängerung mit einer Antibiotikatherapie in der Gesamtgruppe war genau gegenteilig, wenn man die Mütter mit Blasensprung bis 28+0 SSW betrachtet. Bei so frühem Blasensprung lagen die Latenzzeit mit Antibiotikatherapie unter denen ohne eine solche, und dies war am ausgeprägtesten vor 24+0 SSW. In der letztgenannten Gruppe waren die Schwangerschaftsverlängerungen unabhängig vom CRP-Verlauf (Abb. 4.4.5.27). Es ist aber die sehr geringe Fallzahl ohne Antibiotika-Gabe zu bedenken. Für die 25.-28. SSW sind längere Latenzzeiten ohne eine Antibiotikatherapie vor allem bei stabilem CRP zu zeigen, bei ansteigendem CRP war dieser Unterschied nur gering bei ebenfalls geringer Fallzahl ohne Antibiotika-Gabe. Insgesamt war die Latenzzeit bei stabilem CRP höher. In der 29.-32. SSW ist der Gesamttrend zu größeren Latenzzeiten bei Antibiotikatherapie nachzuweisen und zwar vor allem bei stabilen CRP-Werten. In der 33.-34. SSW gilt das Gleiche für stabile CRP-Verläufe, die wenigen Schwangeren mit ansteigenden CRP-Werten haben nicht von einer Antibiotikatherapie in bezug auf ihre Schwangerschaftsverlängerung profitiert.

4. Ergebnisse

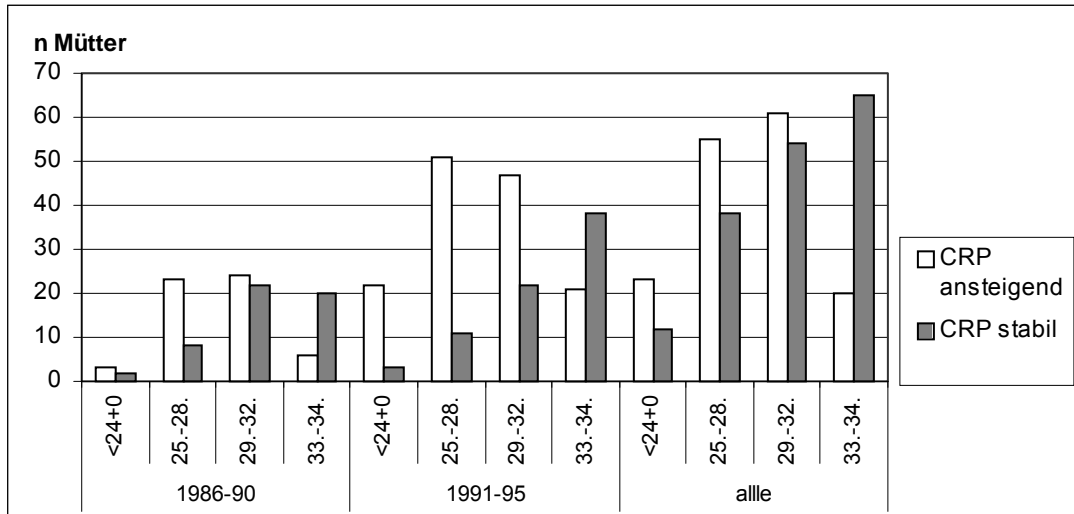


Abb. 4.4.5.25 Anzahl der Mütter mit ansteigendem und bei stabilem CRP in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung, 1986-90 vs. 1991-95 und im Gesamtzeitraum

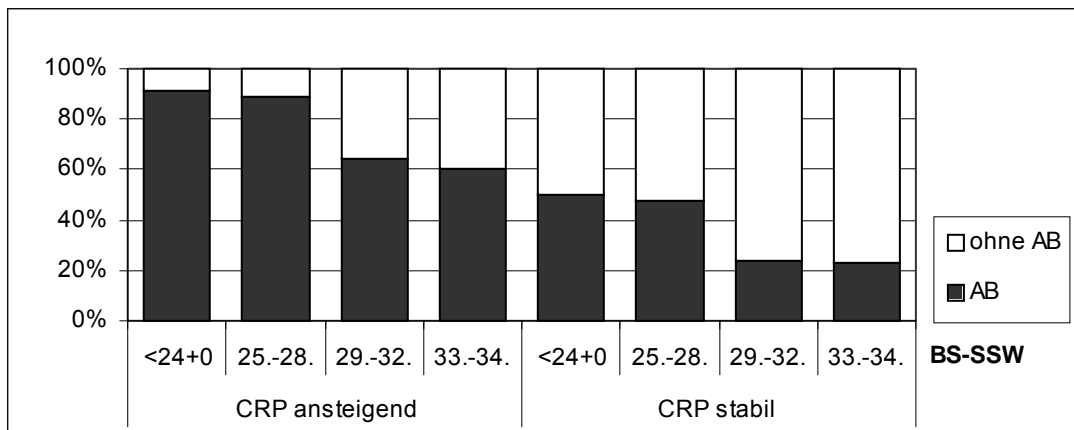


Abb. 4.4.5.26 Prozentuale Verteilung der Antibiotikatherapie bei ansteigendem und bei stabilem CRP je nach SSW bei Blasensprung

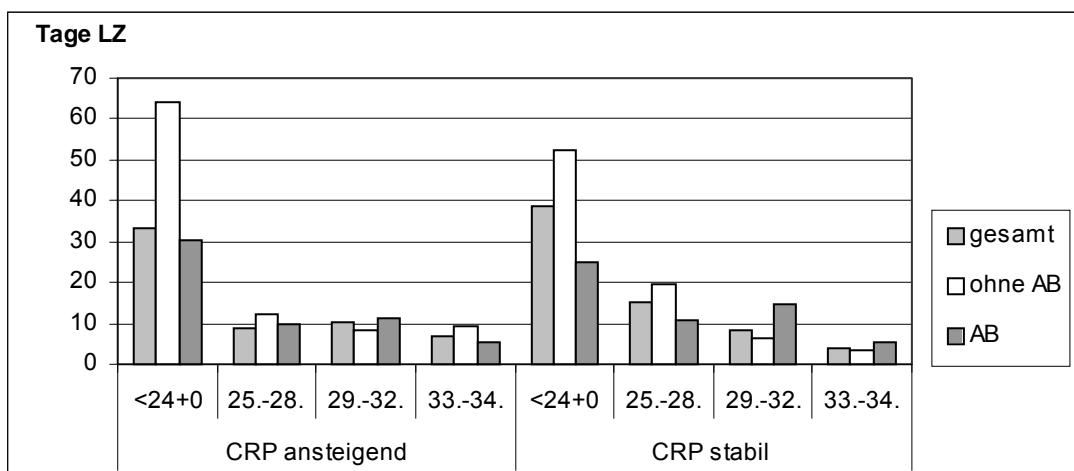


Abb. 4.4.5.27 Latenzzeiten bei ansteigendem und bei stabilem CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Antibiotikatherapie und von der SSW bei Blasensprung

CRP-Verlauf	Code* II		alle			ohne Antibiotika			Antibiotika		
			n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
stabil oder abfallend	1-3	gesamt	169	10,4	31,3	117	9,8	31,8	52	11,7	30,3
		<24+0	12	38,6		6	52,3		6	24,9	
		25.-28.	38	15,4		20	19,7		18	10,6	
		29.-32.	54	8,2		41	6,2		13	14,5	
		33.-34.	65	4,0		50	3,6		15	5,5	
ansteigend	4-6	gesamt	159	13,1	29,7	38	12,2	31,4	121	13,4	29,2
		<24+0	23	33,2		2	64,3		21	30,2	
		25.-28.	55	9,0		6	12,2		49	9,9	
		29.-32.	61	10,3		22	8,5		39	11,3	
		33.-34.	20	6,9		8	9,4		12	5,2	

Tab. 4.4.5.12 Latenzzeiten (=LZ in Tagen) bei ansteigendem und bei stabilem CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Antibiotikatherapie und von der SSW bei Blasensprung

4.4.5.1.5 Outcome von Schwangeren mit CRP-Werten über 5 mg/dl

Betrachtet man nur die Mütter mit deutlich erhöhten CRP-Werten über 5 mg/dl, hatten n = 29 von ihnen Latenzzeiten nach Blasensprung über dem Durchschnitt, nämlich von 9,8 bis zu maximal 58,5 Tagen. Bei 13 Müttern traten diese hohen Werte nur kurz vor Geburt auf, bei 26 Müttern bis zu mehreren Wochen vorher. Bis auf eine Mutter mit Blasensprung bei 33,5 SSW, einer Latenzzeit von 19,8 Tagen und einem kurz vor Geburt bis 7,9 mg/dl ansteigendem CRP haben alle Mütter Antibiotika, meist kombiniert mit Tokolyse erhalten. Nur eine Mutter war aus dem 90er-Kollektiv: Sie war mit 19+1 SSW mit Zervixinsuffizienz und prolabierender Fruchtblase aufgenommen worden und hatte bei Aufnahme und beim Blasensprung mit 24+0 SSW über mehrere Tage Antibiotika und zusätzlich die meiste Zeit Tokolyse erhalten. Alle übrigen Mütter waren aus dem 95er-Kollektiv. Bei acht Schwangeren lag keine Plazentahistologie vor, drei untersuchte Plazenten waren unauffällig, die übrigen 18 Plazenten zeigten unterschiedlich ausgeprägte Chorioamnionitis-Zeichen. Von den fünf Müttern mit den höchsten CRP-Werten über 10 mg/dl (bis maximal 17,7mg/dl) wurden diese Werte bei n = 2 kurz vor der Geburt, bei den übrigen drei aber 1-3 Wochen vor Geburt gemessen, alle hatten eine Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse und Chorioamnionitis-Hinweise in der Plazentahistologie (eine Plazenta ist nicht untersucht worden). Die beschriebenen Schwangerschaften konnten also trotz deutlich erhöhter CRP-Werte zum Teil über mehrere Wochen verlängert werden, im Bereich der Plazenta und/oder Eihäute lag aber beim größeren Teil der Schwangerschaft eine Infektion vor.

4.4.5.1.6 CRP-Werte und Intervall bis zur stationären Aufnahme in Großhadern

Betrachtet man nur die Schwangeren, die spätestens einen Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden waren (Tab. 4.4.5.11, 4.4.5.13-15, Abb. 4.4.5.24), so bleiben bei Blasensprung vor 24+0 SSW nur noch 18 Einzelfälle übrig. Ohne Antibiotikatherapie wurden bei vier Müttern mit zumeist stabilem CRP große Tragzeitverlängerungen von 30-40 Tagen erreicht. Mit Antibiotika-Gabe lagen die Latenzzeiten zwischen 13 und 19 Tagen. Die vier Mütter mit unauffälligem CRP hatten dabei eine geringere Latenzzeit von 13 Tagen gegenüber den neun Schwangeren mit ansteigenden CRP-Werten mit einer Latenzzeit von 19 Tagen (Tab. 7.8.6.2).

Bei Blasensprung in der 25.-28. SSW hatten, wie in der Gesamtgruppe, die wenigen Schwangeren mit normalen CRP-Werten die höchsten Latenzzeiten; dabei erreichten die sechs unbehandelten Mütter mit 25 Tagen höhere Latenzzeiten als die sieben antibiotisch behandelten mit 13 Tagen. Bei den Mütter mit erhöhtem CRP wurde die Latenzzeit mit Antibiotikatherapie um acht Tage prolongiert (n = 51) und um 9,7 Tage ohne Antibiotika-Gabe (n = 11).

In der Gruppe mit Blasensprung zwischen der 29. und 32. SSW lagen die Latenzzeiten mit Antibiotikatherapie jeweils höher als ohne, und zwar bei normalem CRP mit 12,8 Tagen um 6,4 Tage (n = 7 vs. n = 8) und bei erhöhtem CRP mit 9,9 Tagen um 4,1 Tage (n = 33 vs. n = 24).

BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
CRP	ansteigend			stabil			kein Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
gesamt	125	9,7	28,5	146	7,3	30,4	45	3,8	30,5
1986-90	35	10,5	28,0	57	6,3	30,4	40	4,1	30,5
1991-95	90	9,4	28,8	89	7,9	30,4	5	1,8	30,5
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
CRP	ansteigend			stabil			kein Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
gesamt	34	25,8	25,6	23	29,8	26,5	9	24,9	25,8
1986-90	6	17,3	28,1	15	34,3	25,5	9	24,9	25,8
1991-95	28	27,6	25,0	8	21,4	28,2	0		

Tab. 4.4.5.13 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) bei stabilen und ansteigenden CRP-Verläufen bei Schwangeren, die maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurden, je nach Gestationsalter bei Blasensprung und nach Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Bei Blasensprung ab 32+0 SSW lagen die Latenzzeiten 1986-90 bei 2-3 Tagen und 1991-95 bei 3-6 Tagen, weitgehend unabhängig von CRP-Werten und Therapie. Wie in der Gesamtgruppe erreichten die acht Mütter mit erhöhtem CRP und ohne Antibiotikatherapie die relativ höchsten Latenzzeiten mit sechs Tagen.

Bei den Schwangeren, die rasch nach Blasensprung im Perinatalzentrum aufgenommen worden waren, lassen sich also vom Trend dieselben Tragzeitverlängerungen in den einzelnen Untergruppen darstellen wie im Gesamtkollektiv, nur die extremen Latenzzeiten, die bei verzögerter Aufnahme vor allem bei sehr unreifem Gestationsalter gesehen werden konnten, kamen bei rascher Aufnahme weniger häufig vor.

Gesamtzeitraum									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW	10	21,5	22,6	7	22,1	22,3	1	17,1	22,9
BS 24+0 bis 27+6 SSW	47	9,5	26,2	29	11,2	26,4	8	5,4	26,5
BS 28+0 bis 31+6 SSW	49	8,9	30,3	47	7,6	30,4	18	3,9	30,2
BS 32+0 bis 33+6 SSW	19	5,7	33,0	63	3,6	33,2	18	2,3	32,9
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW	13	42,0	20,9	5	61,8	21,1	3	62,7	19,2
BS 24+0 bis 27+6 SSW	8	14,3	26,2	9	28,9	25,9	1	3,9	25,2
BS 28+0 bis 31+6 SSW	12	15,6	29,7	7	12,0	29,1	5	6,5	29,8
BS 32+0 bis 33+6 SSW	1	29,3	32,2	2	16,4	33,0	0		

Tab. 4.4.5.14 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) bei stabilen und ansteigenden CRP-Verläufen bei Schwangeren, die maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurden in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung, Gesamtzeitraum 1986-95; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Gesamtzeitraum									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	92	10,0	28,1	46	8,9	28,9	10	7,2	39,3
ohne AB	33	8,8	29,8	100	6,6	31,1	35	2,9	30,8
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	29	24,3	25,3	6	33,5	27,3	1	79,3	19,2
ohne AB	5	34,5	27,1	17	28,5	26,2	8	18,1	26,6
1986-90									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	17	12,7	27,0	4	2,3	31,1	8	8,3	28,8
ohne AB	18	8,3	29,0	53	6,6	30,4	32	3,0	30,9
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	4	22,0	27,9	3	34,6	25,0	1	79,3	19,2
ohne AB	2	7,8	28,4	23	34,2	25,7	8	18,1	26,6
1991-95									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	75	9,4	28,4	42	9,5	28,7	2	2,4	31,6
ohne AB	15	9,4	30,8	47	6,5	31,9	3	1,4	29,7
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	25	24,7	24,9	3	32,3	29,7	0		
ohne AB	3	52,3	26,2	5	14,9	27,3	0		

Tab. 4.4.5.15 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) bei stabilen und ansteigenden CRP-Verläufen bei Schwangeren, die maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurden mit und ohne Antibiotikatherapie, 1986-95 und 1986-90 vs. 1991-95; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Betrachtet man die Mediane der Tragzeitverlängerung, zeigen sich bei zügiger Aufnahme in Großhadern insgesamt längere Latenzzeiten bei Antibiotikatherapie und bei ansteigenden CRP-Werten. Bei verzögerter Aufnahme war dieser Trend umgekehrt, wenn Antibiotika gegeben wurden - bei allerdings wenig behandelten Frauen mit stabilem CRP (Abb.4.4.5.28).

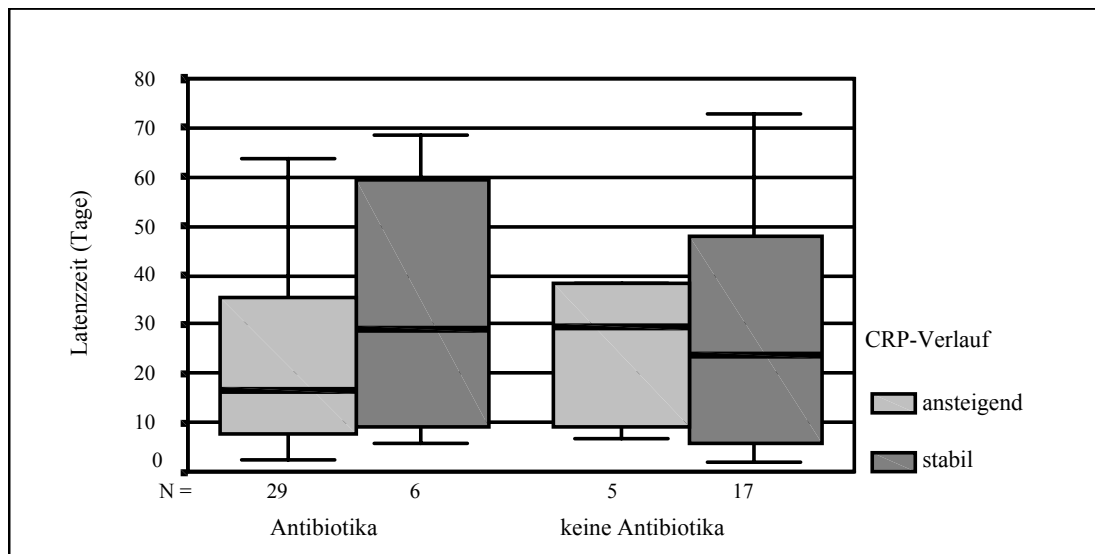
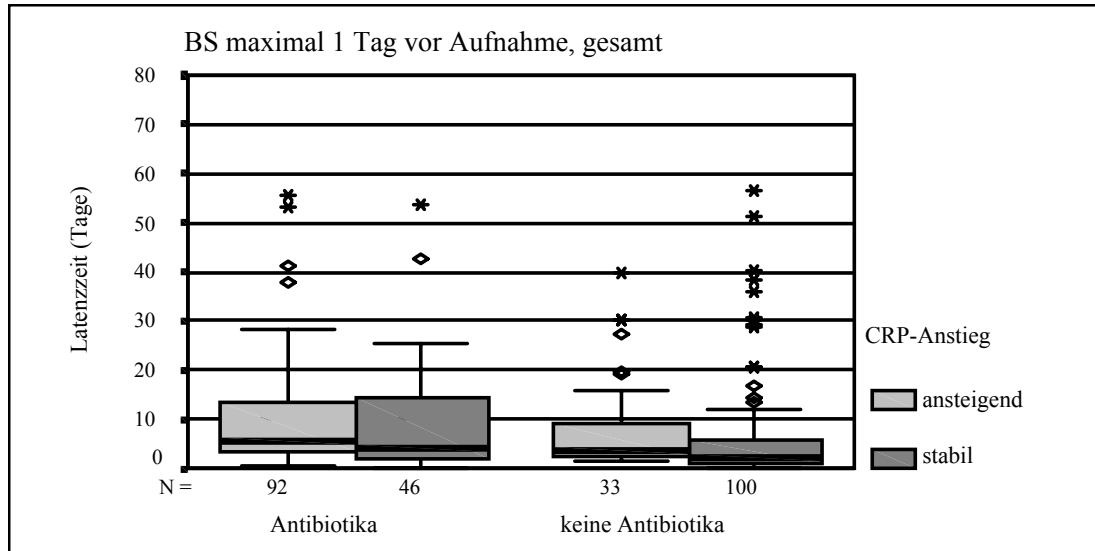


Abb. 4.4.5.28 Mediane der Latenzzeit bei ansteigendem und stabilem CRP und mit oder ohne Antibiotikatherapie, links BS maximal 1 Tag, rechts mehr als 1 Tag vor Aufnahme

Auch wenn man die beiden genannten Gruppen in die beiden Untersuchungszeiträume aufteilt, bleibt der Trend jeweils nachweisbar. Im 90er-Kollektiv hatten die 12 Schwangeren mit verzögerter Aufnahme ohne eine Antibiotika-Gabe allerdings auffällig lange Latenzzeiten, was durch die schon besprochene Selektion von stabilen Müttern erklärt werden kann (Abb. 4.4.5.29 und 4.4.5.30).

4. Ergebnisse

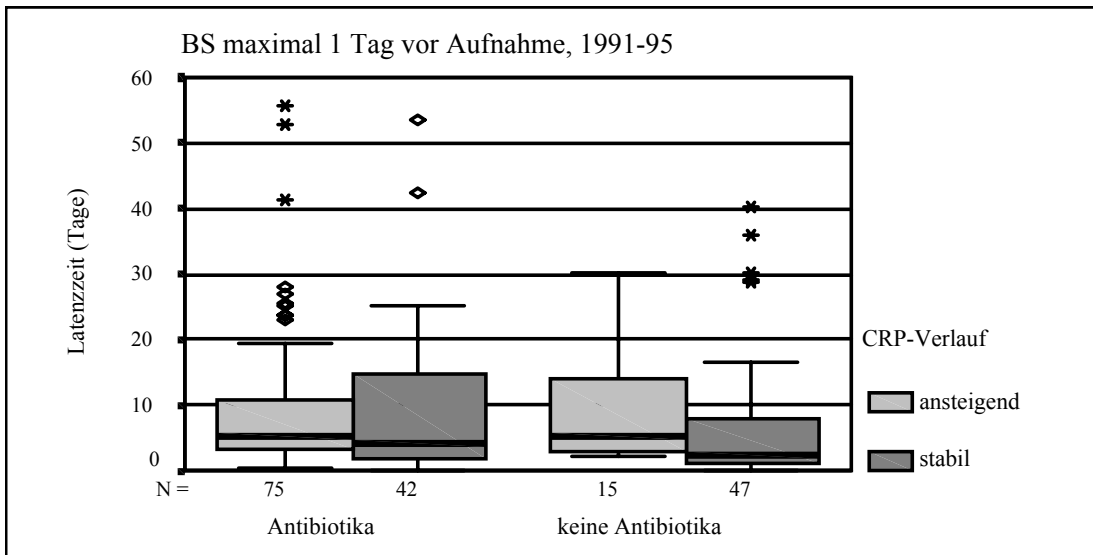
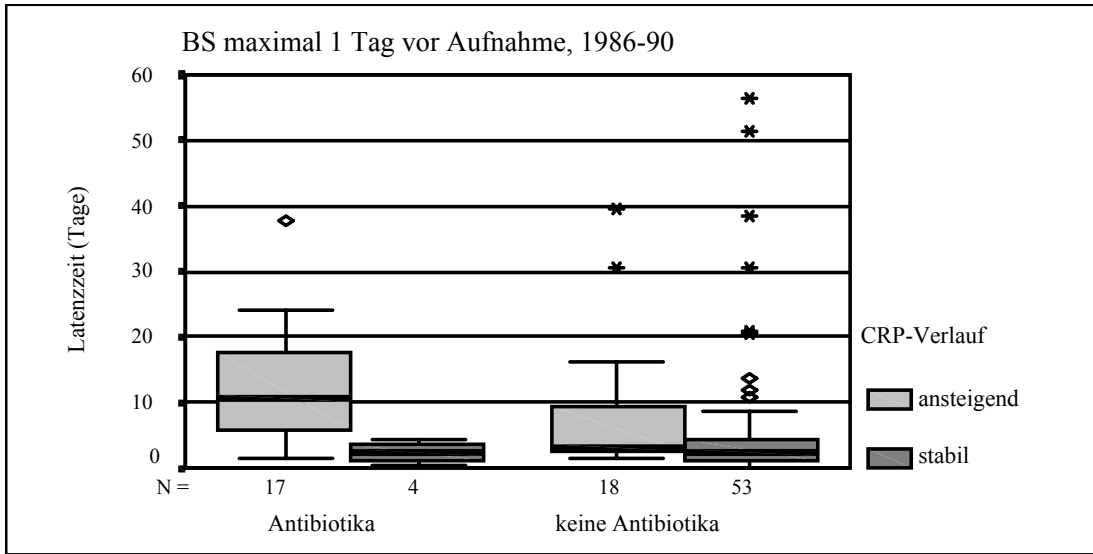
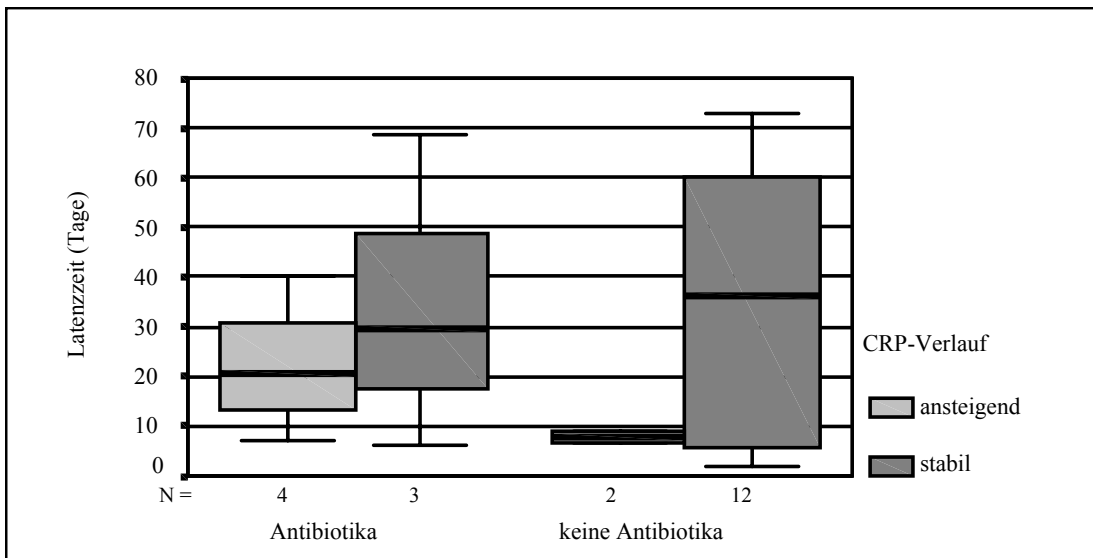


Abb. 4.4.5.29 Mediane der Latenzzeit bei ansteigendem und stabilem CRP und mit oder ohne Antibiotikatherapie 1986-90 (oben) vs. 1991-95 (unten), BS maximal 1 Tag vor Aufnahme



4. Ergebnisse

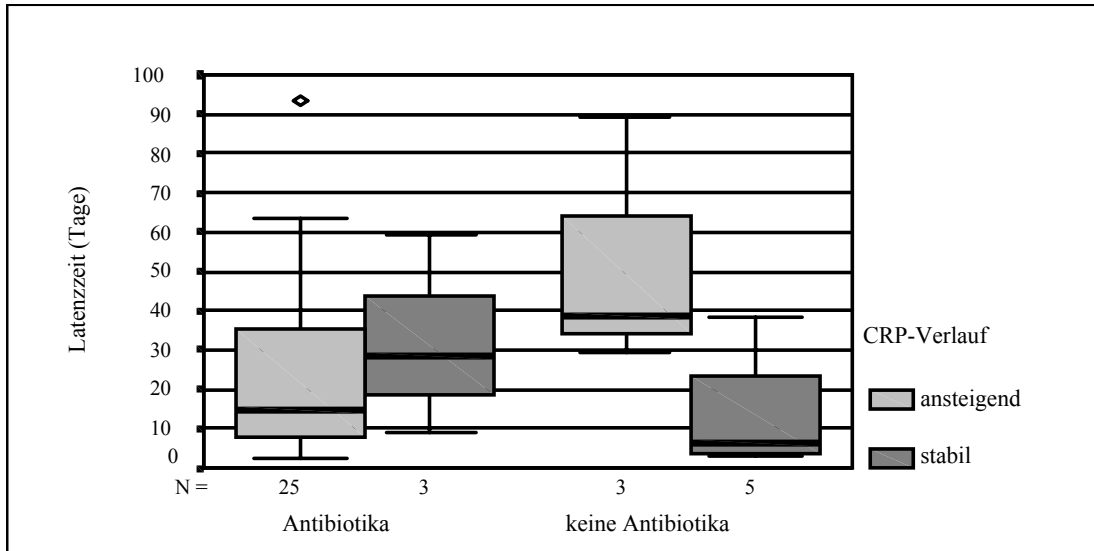


Abb. 4.4.5.30 Mediane der Latenzzeit bei ansteigendem und stabilem CRP und mit oder ohne Antibiotikatherapie 1986-90 (s. vorherige Seite) vs. 1991-95, BS länger als 1 Tag vor Aufnahme

Betrachtet man das Gestationsalter bei Blasensprung, hatten alle Gruppen mit Blasensprung über 24+0 SSW und zügiger Aufnahme eine längere Latenzzeit bei ansteigendem. Bei Blasensprung vor 24+0 SSW hatten hingegen die Schwangeren mit immer stabilem CRP-Verlauf die längeren Latenzzeiten und dies war 1986-90 noch ausgeprägter als 1991-95 (Abb. 7.8.6.2).

Bei zügiger Aufnahme nach Blasensprung bis zur abgeschlossenen 28. SSW waren die Latenzzeiten jeweils bei ansteigenden CRP-Werten höher als bei stabilen Werten und ohne Antibiotikatherapie höher als mit (Abb. 7.8.6.1). Dies war für 1986-90 und für 1991-95 nachzuweisen.

Gruppiert man die Schwangeren danach, ob sie Antibiotika bekommen haben oder nicht, war in allen Schwangerschaftswochen bei zügiger Behandlung in Großhadern der Median der Tragzeitverlängerung mit CRP-Anstieg größer als ohne, bei verzögerter Aufnahme fallen Einzelfälle aus diesem Schema heraus (Abb. 4.4.5.34 und 4.4.5.35).

4. Ergebnisse

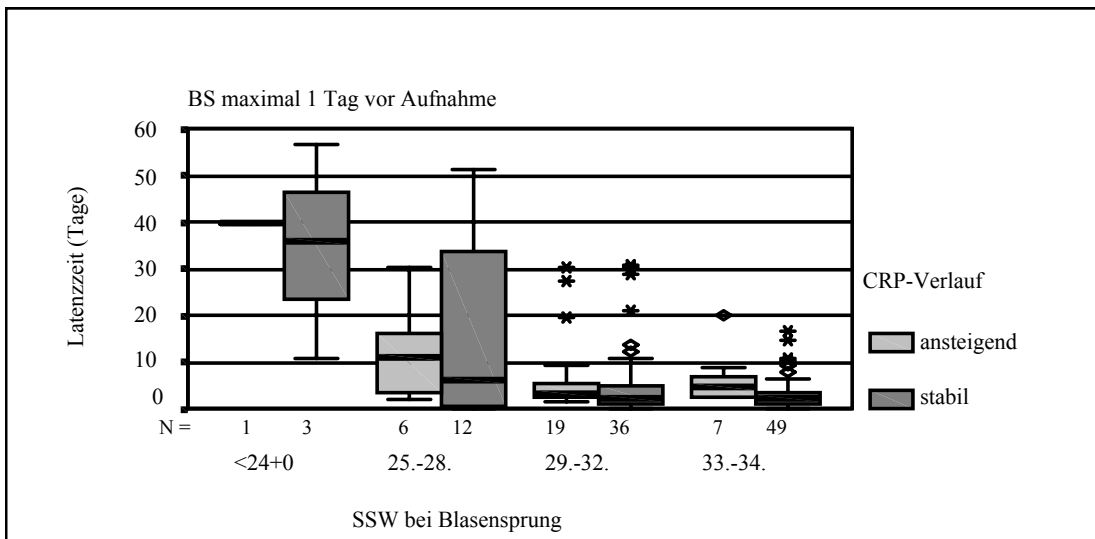
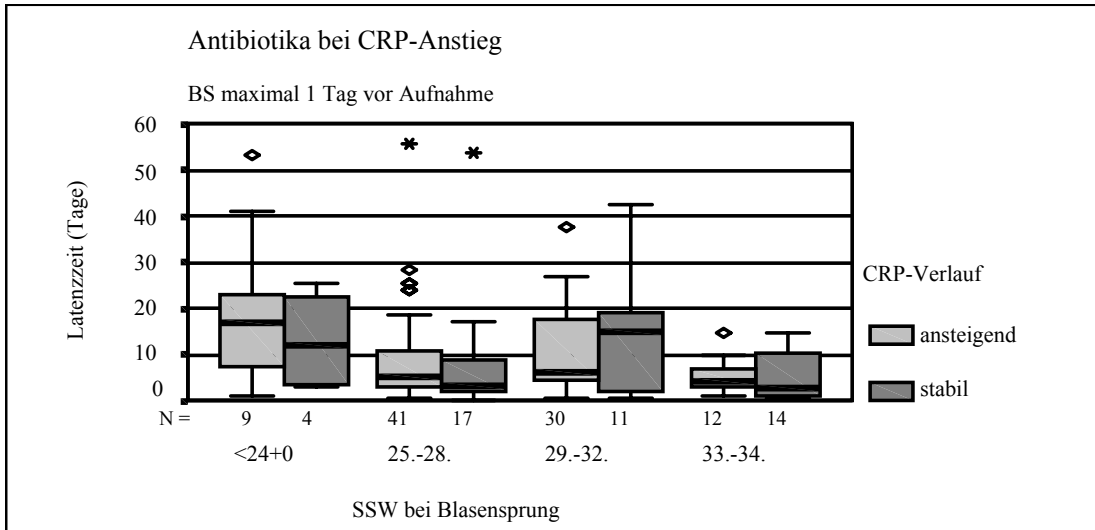
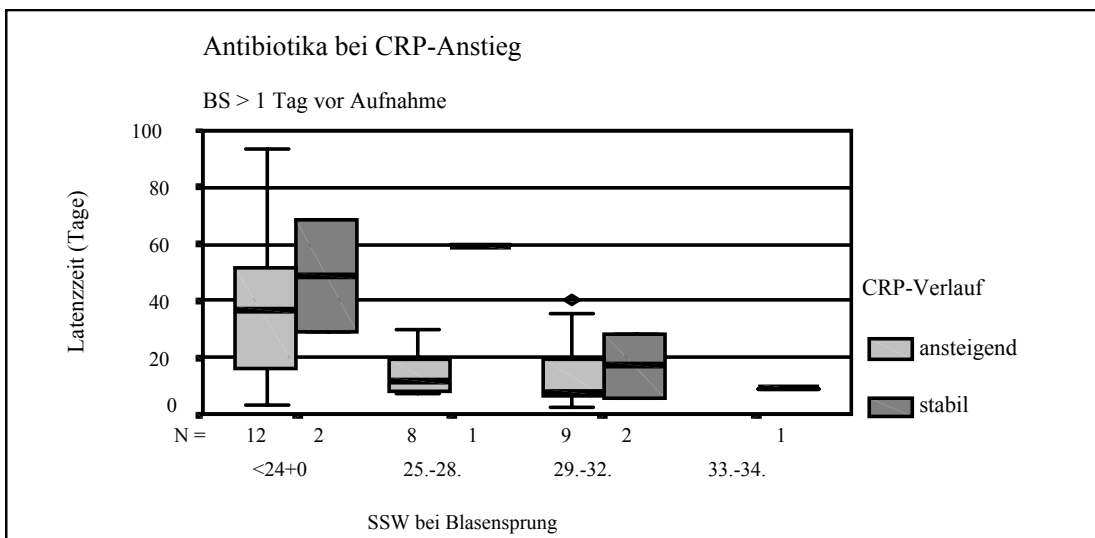


Abb. 4.4.5.31 Mediane der Latenzzeit bei BS ansteigendem und stabilem CRP je nach Gestationsalter bei Blasensprung und mit oder ohne Antibiotikatherapie, BS max. 1 Tag vor Aufnahme



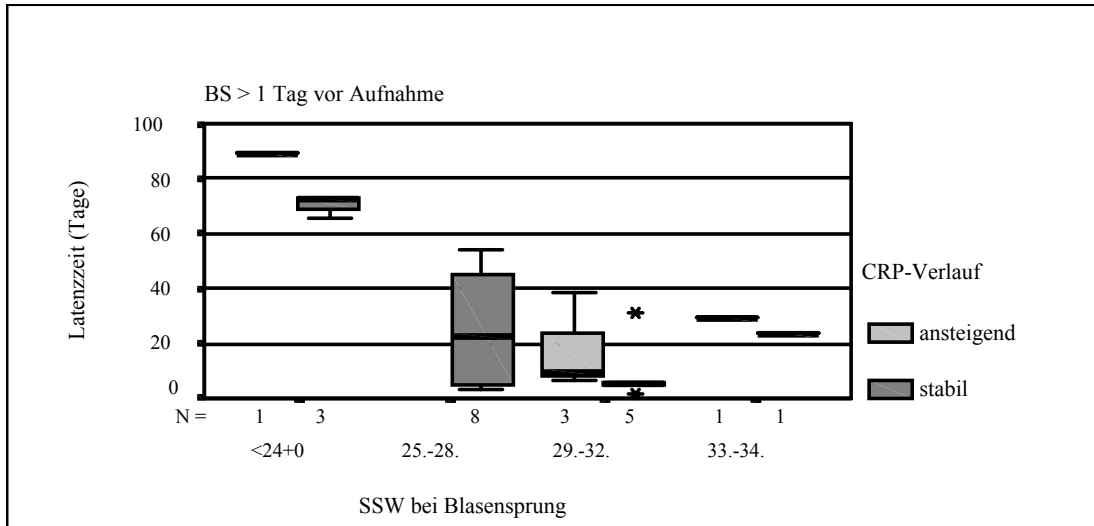


Abb. 4.4.5.32 Mediane der Latenzzeit bei BS ansteigendem und stabilem CRP je nach Gestationalalter bei Blasensprung und mit (s. vorherige Seite) oder ohne Antibiotikatherapie (s. unten); BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme

4.4.5.2 Leukozytenzahl

Bei 293 Müttern wurden 1398 Werte zur Leukozytenzahl in die Untersuchung eingebracht, davon 1986-90 bei 127 (= 78,4%) Patientinnen und 1991-95 bei 166 (= 75,4%). Bei allen untersuchten Frauen kamen Leukozytenwerte über 15G/l vor, welche in der Literatur meist als Grenzwert für Schwangere angegeben werden (Sereepapong 2001, Ragosch 1998). Die Korticoid-Gabe zur RDS-Prophylaxe bewirkt nach den meisten Literaturangaben bei den Müttern einen Leukozytenanstieg im peripheren Blut, der individuell relativ unterschiedlich ist. In der Auswertung der Leukozytendaten konnte - wie oft auch im klinischen Alltag - dieser Corticoid-Effekt nicht klar genug von entzündlichen Vorgängen getrennt werden. Es soll hier deshalb keine weitere Datenauswertung erfolgen.

4.4.5.3 Mütterliche Körpertemperatur

Von 121 Müttern, die mindestens einmalig eine Körpertemperatur über 37,5 Grad Celsius bis einschließlich 48 Stunden postpartal hatten, lagen insgesamt 286 Werte vor (1986-90 bei 58 Müttern = 35,8%, 1991-95 bei 63 Müttern = 28,6%). Die meisten erhöhten Werte wurden erwartungsgemäß peripartal gemessen. Bei 56 Frauen lag die Temperatur mindestens einmal über 38,0 Grad. Bei den Müttern mit einer Temperatur >37,5 Grad Celsius lag in 29 Fällen (= 24%) keine Plazentahistologie vor, in 22 Fällen (=18%) war sie unauffällig. Bei den übrigen 70 Müttern fand man histologisch Chorioamnionitis-Zeichen, 1986-90 in 34 Fällen und 1991-95 in 36 Fällen, also jeweils bei 57-58% der betroffenen Mütter. Bei einer Körpertemperatur von > 38,0 Grad Celsius lagen in 12 Fällen (= 21%) keine Befunde vor und in sieben Fällen (= 12,5%) unauffällige Plazentahistologien. Im 90er-Kollektiv hatten 20 Mütter (= 77,7% entsprechend 91% der untersuchten Plazenten) eine Chorioamnionitis, im 95er-Kollektiv 17 Mütter (= 57%, entsprechend 77 % der untersuchten Plazenten).

4.4.6 Vaginale Bakteriologie

Bei 296 Schwangeren lagen Ergebnisse von vaginalen bakteriologischen Untersuchungen vor, davon 1986-90 bei 99 Müttern (= 61%) und 1991-95 bei 197 Müttern (= 90%). In Tab. 4.4.6.2 sind die nachgewiesenen Erreger nach Häufigkeit im Gesamtzeitraum geordnet, wobei die Gesamthäufigkeitsverteilung weitgehend der von 1991-95 entspricht. Denn in dieser Zeitspanne wurden auch die meisten Erregernachweise geführt (n = 920 vs. n = 352 von 1986 bis 1990). Die häufigsten Keime von 1986-90 waren *Enterococcus faecalis*, *Staph. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides species*, *Lactobacillus species*, alpha-hämolyisierende Streptokokken (Viridans-Gruppe), B-Streptokokken und nicht-hämolyisierende Streptokokken in eben dieser Reihenfolge.

Ordnet man die Keime nach bakteriologischen Gruppen, zeigt sich folgende Häufigkeitsverteilung der Erregergruppen: Zumeist wurden grampositive Kokken, 1991-95 gefolgt von Anaerobiern, gramnegativen Stäbchen und Lactobacillen, 1986-90 gefolgt von gramnegativen Stäbchen und Anaerobiern gefunden, intrazellulär wachsende Erreger also Chlamydien und Mycoplasmen und Trichomonaden wurden nur in Ausnahmefällen nachgewiesen (Abb. 4.4.6.1).

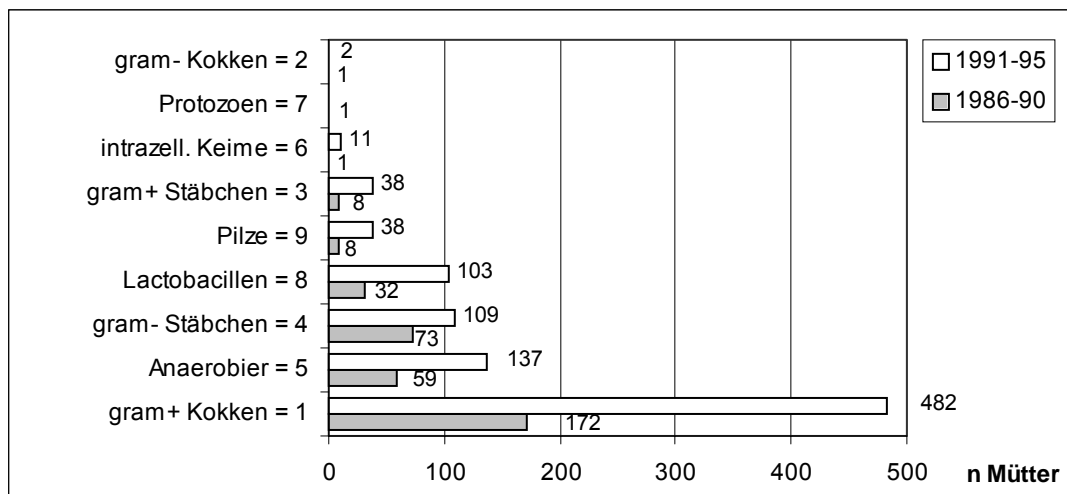


Abb. 4.4.6.1 Häufigkeit der bakteriologisch nachgewiesenen Erreger, Gruppierung siehe Tab. 7.1.3.1

Die verschiedenen Keime wurden (siehe Tab. 7.1.3.2) als pathogen klassifiziert, wenn eine Assoziation mit dem frühzeitigen vorzeitigen Blasensprung anerkannt ist, wie z.B. bei Trichomonaden oder der bakteriellen Vaginose bzw. bei drohender Frühgeburtlichkeit eine antibiotische Therapie von neonatologischer Seite empfohlen wird, wie bei B-Streptokokken. Als fraglich oder fakultativ pathogen wurden z.B. alle gramnegativen Stäbchen, *Staphylococcus aureus* und A-Streptokokken eingestuft, die nicht explizit das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung erhöhen, aber gehäuft in Amnionabstrichen beim Amnioninfektionssyndrom und bei Kolpituden gefunden werden. Auch Mycoplasmen und Ureaplasmen wurden hier eingeordnet, deren Bedeutung für den vorzeitigen Blasensprung widersprüchlich beurteilt wird. Pilze wurden als apathogen eingestuft, da ihre Behandlung lokal und in der Regel pilzspezifisch erfolgt und weil kein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung besteht. Beim Nachweis pathogener und apathogener Keime wurden die

4. Ergebnisse

Mütter jeweils der Gruppe mit den pathologischen Keimen zugeordnet. Die Verteilung der verschiedenen Gruppen ist in den Abb. 4.4.6.2 und 4.4.6.3 und in Tab. 4.4.6.1 dargestellt.

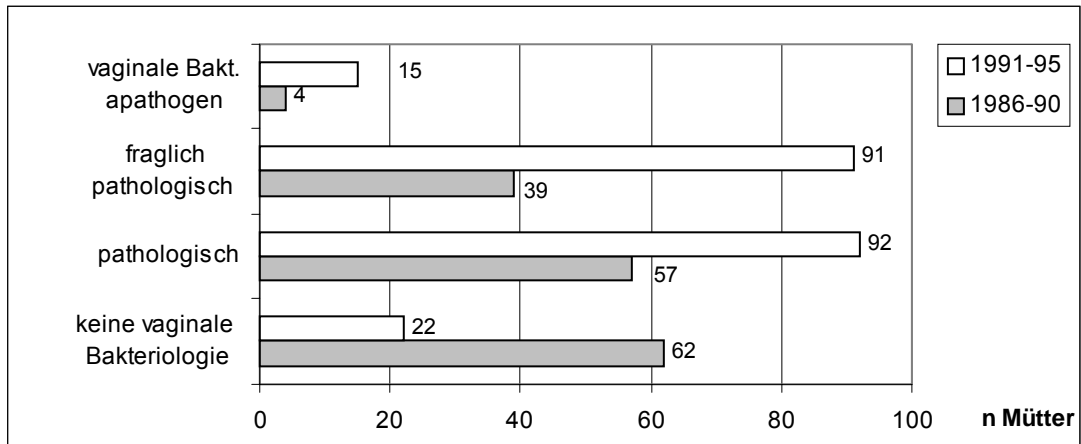


Abb. 4.4.6.2 Häufigkeit der als pathogen oder apathogen eingestuft Keime, die intravaginal nachgewiesen wurden, Zahlen neben den Balken = Anzahl der Mütter, Code-Liste siehe Tab. 7.1.3.2

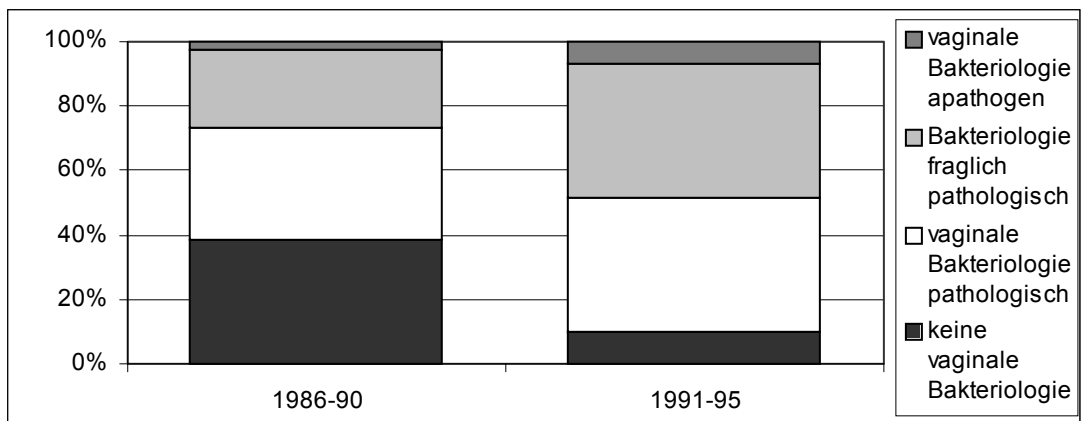


Abb. 4.4.6.3 Prozentuale Verteilung der als pathogen oder apathogen eingestuft Keime, die intravaginal nachgewiesen wurden, Code-Liste siehe Tab. 7.1.3.2

Erregercode	18	16	4	17	20	22	19	25	21	38	gesamt	Mütter
1986-90	34	9	17	8	6		2			1	77	55
1991-95	41	47	31	26	17	5		2	1	1	170	91
gesamt	75	56	48	34	23	5	2	2	1	1	247	146

Tab. 4.4.6.1 Als pathogen eingestufte Keime, die intravaginal nachgewiesen wurden, nach Häufigkeit geordnet, Erreger-Code siehe Tab. 7.1.3.2

4. Ergebnisse

Code	Erreger Gruppe	Pathogenität	Erreger	1986-90	1991-95	gesamt
1	1	3	Staphylococcus epidermidis	49	209	258
7	1	2	Enterococcus faecalis	63	141	204
14	8	3	Lactobacillus species	32	103	135
8	4	2	Escherichia coli	46	69	115
18	5	1	Bacteroides species	33	41	74
5	1	2	alpha-hämolyisierende Streptokokken (Viridans-Gruppe)	20	47	67
6	1	2	nicht-hämolyisierende Streptokokken	15	41	56
16	5	1	anaerobe grampositive Stäbchen	8	47	55
4	1	1	Streptococcus agalactiae (B)	17	31	48
13	3	3	Corynebacterium species	8	38	46
15	9	4	Candida species	8	36	44
17	5	1	Bacteroides fragilis	7	26	33
12	4	2	Proteus mirabilis	9	14	23
20	5	1	Gardnerella vaginalis	6	17	23
2	1	2	Staphylococcus aureus	8	12	20
9	4	2	Klebsiella pneumonia	9	9	18
24	6	2	Ureaplasmen (mit Keimzahl)	1	9	10
11	4	2	Enterobacter cloacae	1	6	7
26	4	2	Pseudomonas aeruginosa	2	4	6
22	5	1	Prevotella bivia		5	5
30	4	2	Citrobacter	2	2	4
28	3	3	Acinetobacter	1	2	3
10	4	2	Klebsiella oxytoca		3	3
27	4	2	Haemophilus influenzae	1	1	2
34	4	4	Morganelli morganii	2		2
19	5	1	Peptostreptococcus	2		2
25	6	1	Chlamydien (mit Keimzahl)		2	2
32	9	4	Saccharomyces		2	2
3	1	2	Streptococcus pyogenes (A)		1	1
29	4	2	Serratia	1		1
35	4	4	Xanthomonas		1	1
21	5	1	Prevotella disiens		1	1
38	7	1	Trichomonaden	1	0	1

Tab. 4.4.6.2 Bakteriologisch nachgewiesene Erreger von Vaginalabstrichen, geordnet nach Häufigkeit insgesamt (Reihung entspricht auch weitgehend dem 95er-Kollektiv) mit Codierung für die Erreger-Gruppe und die mögliche Pathogenität in bezug auf einen vorzeitigen Blasensprung (Codes siehe Tab. 7.1.3.1. und 7.1.3.2)

4.4.6.1 Vaginale Bakteriologie, CRP-Werte, Antibiotikatherapie und Schwangerschaftsverlängerung

CRP-Erhöhungen waren bei pathologischen und bei fakultativ pathologischen Vaginalbakteriologien gleich häufig, allerdings war das CRP 1986-90 nur in gut 40%, 1991-95 in fast 70% erhöht. Bei apathogenen Keimen oder fehlender Bakteriologie entsprach die CRP-Verteilung 1991-95 der der pathogenen Keime von 1986-90, bei jedoch geringer Fallzahl (Abb. 4.4.6.4).

Bei pathologischer Vaginalbakteriologie haben 1986-90 knapp 30% der Mütter, bei fakultativ pathologischen Vaginalkeimen gut 30% und bei apathogenen Keimen 25% eine Antibiotikatherapie erhalten. 1991-95 waren die Zahlen fast spiegelverkehrt: bei pathologischen Keimen wurden in knapp 70% und bei fakultativ pathologischen Keimen in gut 70 % Antibiotika verabreicht, bei apathogenen Keimen erhielt gut die Hälfte der Mütter Antibiotika (Abb. 4.4.6.5).

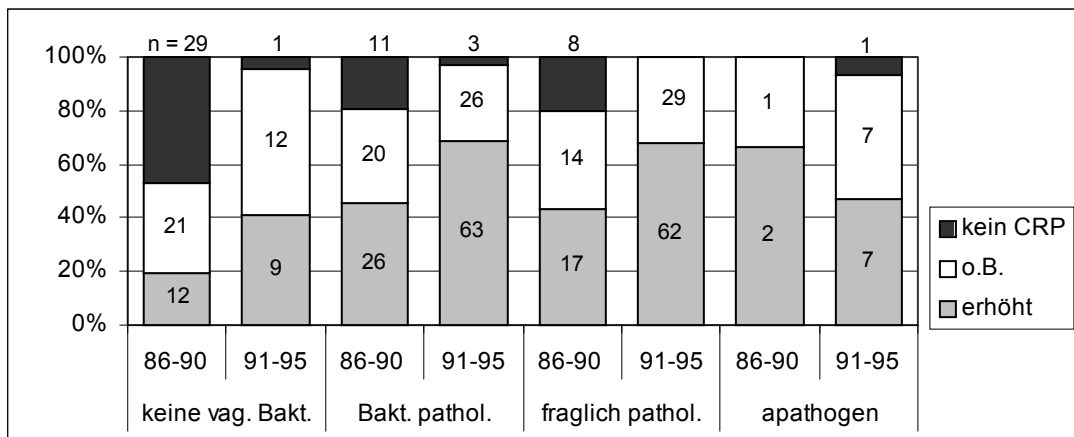


Abb. 4.4.6.4 Prozentuale Verteilung der Mütter mit pathologischen oder normalen CRP-Werten in den Gruppen mit verschiedenen Vaginalbakteriologien; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Mütter

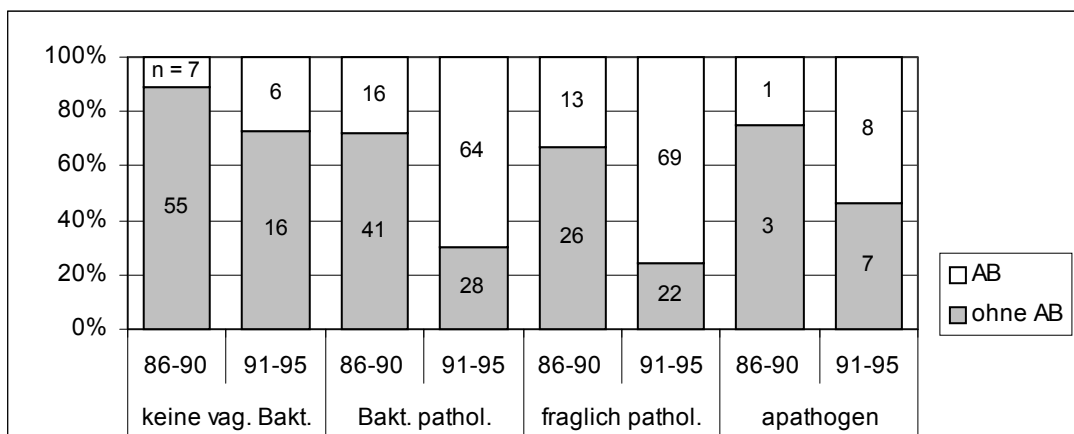


Abb. 4.4.6.5 Prozentuale Verteilung der Mütter mit und ohne Antibiotikatherapie in den Gruppen mit verschiedenen Vaginalbakteriologien; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Mütter

Betrachtet man die Latenzzeiten aller Mütter mit den unterschiedlichen Vaginalbakteriologien, hatten die Schwangeren mit apathogenen oder mit fraglich pathogenen Keimen die

4. Ergebnisse

größten durchschnittlichen Tragzeitverlängerungen mit je 13 Tagen (Abb. 4.4.6.6, Tab. 4.4.6.3). Beim Nachweis pathologischer Vaginalkeime betrug die Tragzeitverlängerung 10,4 Tage, bei den Frauen ohne Vaginalbakteriologie 8,5 Tage. Wenn die Schwangeren Antibiotika erhielten, war ihre Schwangerschaftsverlängerung bei fraglich pathologischen Vaginalkeimen mit 14,8 Tagen um vier Tage größer als bei unbehandelten Schwangeren. Bei Nachweis von pathologischen Keimen ist dieser Trend nur im 95er-Kollektiv darstellbar, im 90er-Kollektiv war die Tragzeitverlängerung ohne Antibiotika fast einen Tag länger. Betrachtet man die Mediane der Tragzeitverlängerungen, sieht man in allen Bakteriologie-Gruppen größere Latenzzeiten, wenn antibiotisch behandelt wurde; der größte Unterschied und höchste Median ist wiederum in der Gruppe der fraglich pathologischen Bakteriologien darstellbar (Abb. 4.4.6.7). Unberücksichtigt bleiben hier aber die gegebenen Antibiotika-typen und mögliche Resistenzen.

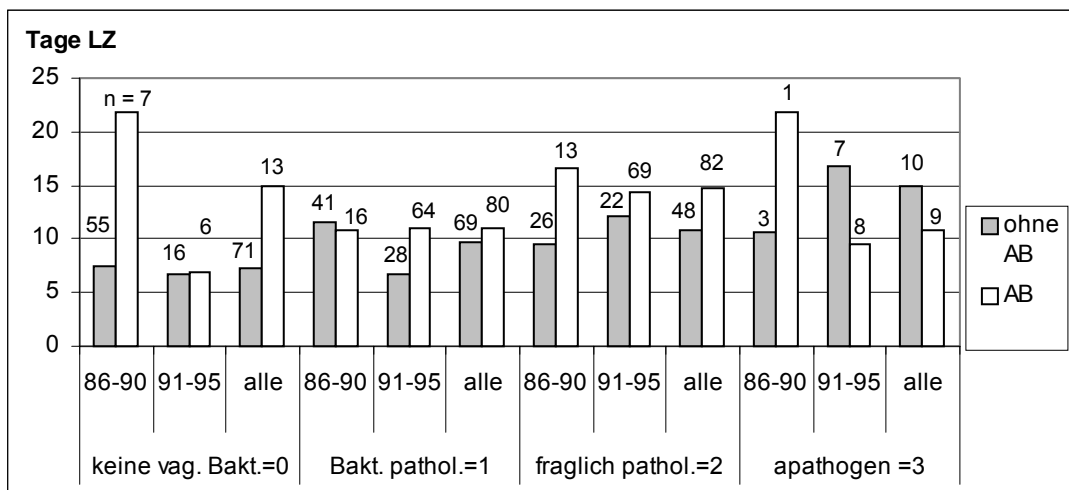


Abb. 4.4.6.6 Durchschnittliche Latenzzeiten nach Blasensprung, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und Antibiotikatherapie, 1986-90 vs. 1991-95, Zahlen oberhalb der Säulen = Anzahl der Schwangeren

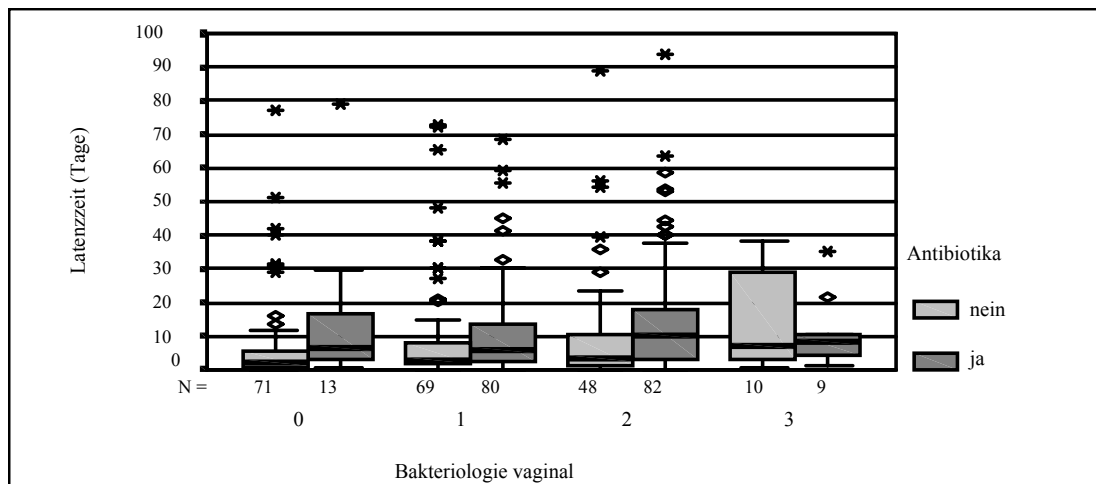


Abb. 4.4.6.7 Mediane der Latenzzeiten im Gesamtzeitraum, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und Antibiotikatherapie, Code siehe Abb. 4.4.6.6; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

	1986-90						1991-95						alle			
	n	LZ			BS-SSW	SSW	n	LZ			BS-SSW	SSW	n	LZ	BS-SSW	SSW
		Min	Max	Mittel				Min	Max	Mittel						
ohne Antibiotika																
keine Bakteriologie	55	0,1	77,3	7,5	30,5	31,5	16	0,1	40,4	6,7	30,7	31,56	71	7,3	30,6	31,5
pathologisch	41	0,3	73,0	11,6	28,7	30,3	28	0,2	38,2	6,7	31,4	32,3	69	9,7	29,8	31,1
fraglich pathologisch	26	0,2	56,4	9,6	28,7	30,0	22	0,1	89,1	12,1	30,8	32,5	48	10,7	29,7	31,1
apathogen	3	0,6	28,9	10,6	32,7	34,1	7	2,8	38,5	16,8	31,1	33,4	10	14,9	31,6	33,6
Antibiotika																
keine Bakteriologie	7	3,3	79,3	21,8	26,5	29,6	6	0,6	25,3	7,0	30,5	31,4	13	15,0	28,4	30,4
pathologisch	16	0,3	68,5	10,8	28,0	29,4	64	0,2	59,3	11,1	27,9	29,4	80	11,1	27,9	29,4
fraglich pathologisch	13	1,5	40,0	16,6	27,5	29,9	69	0,2	93,7	14,4	27,7	29,6	82	14,8	27,7	29,7
apathogen	1	21,9	21,9	21,9	27,6	30,6	8	1,5	35,3	9,5	28,4	29,7	9	10,9	28,3	29,8

Tab. 4.4.6.3 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) und Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und der Geburt, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

Betrachtet man die Latenzzeiten nach Blasensprung abhängig von der Vaginalbakteriologie und den CRP-Werten, zeigen sich die größten Tragzeitverlängerungen (Mittelwerte und Mediane) bei fraglich pathologischer Bakteriologie und erhöhtem CRP im Verlauf (Abb. 4.4.6.8 und 4.4.6.9). Wie oben beschrieben und in Abb. 4.4.6.5 zu sehen, ist dies zusammen mit den pathologischen Bakteriologien die Gruppe, in der am häufigsten Antibiotika verabreicht wurden. Bei den pathologischen Bakteriologien lagen die Latenzzeiten hingegen bei pathologischem CRP niedriger als bei normalem CRP bei gleicher Antibiotikatherapie-Rate. Wahrscheinlich hat die Gruppe mit erhöhtem CRP und fraglich pathologischer Bakteriologie am meisten von einer Antibiotika-Gabe profitiert.

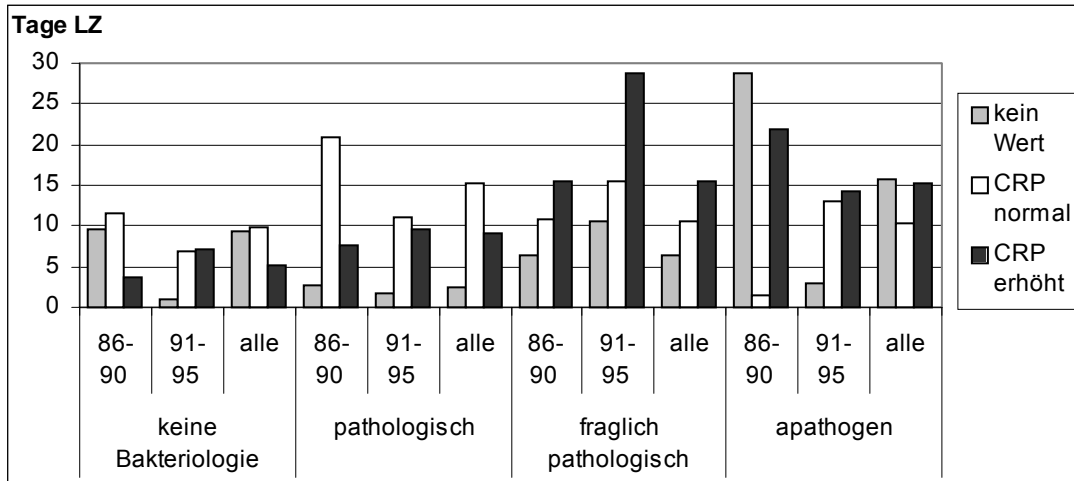


Abb. 4.4.6.8 Mittlere Latenzzeiten nach Blasensprung, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und CRP-Werten

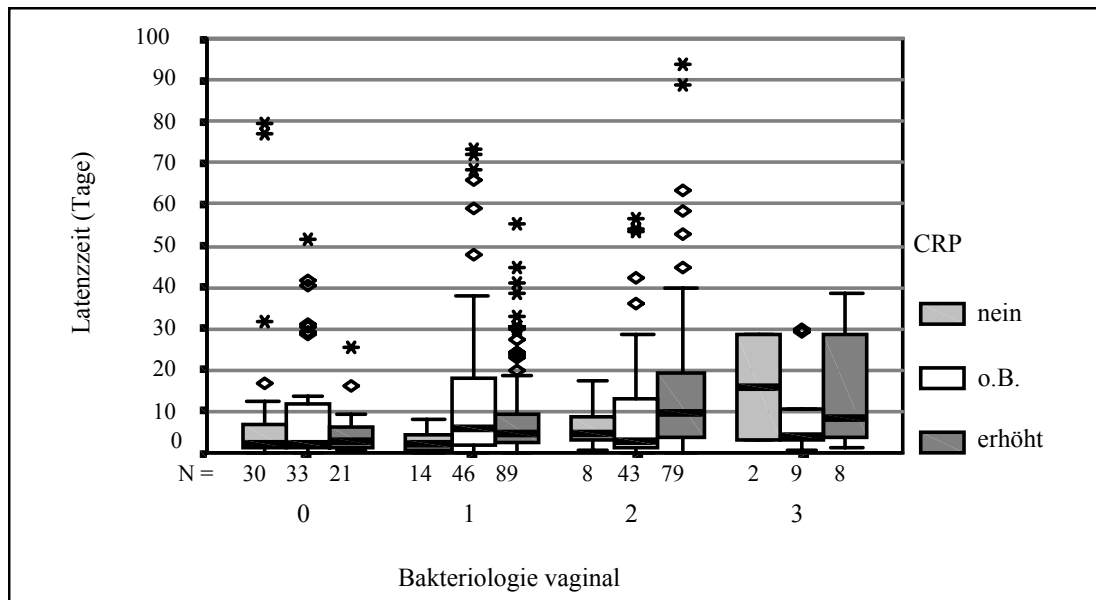


Abb. 4.4.6.9 Mediane der Latenzzeiten nach Blasensprung, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und CRP-Werten (0 = keine Bakteriologie, 1 = pathologisch, 2 = fakultativ pathologisch, 3 = apathogen); n = Anzahl der Mütter

Geordnet nach SSW bei Blasensprung und Vaginalbakteriologie waren die Tragzeitverlängerungen uneinheitlich (Abb. 4.4.6.10 und 4.4.6.11, Tab. 4.4.6.4): Bei Blasensprung vor 24+0 SSW waren die höchsten Latenzzeiten (Mittelwerte und Mediane) bei pathologischer Vaginalbakteriologie verzeichnet, gefolgt von fakultativ pathologischer Bakteriologie. In der 25.-28. und deutlicher noch in der 29.-32. SSW konnten die größten Latenzen bei den (wenigen) Müttern mit apathogenem Keimspektrum erreicht werden. Bei fraglich pathologischen Keimen lag die mittlere Latenzzeit in der 25.-28. SSW etwa gleich hoch wie bei pathologischen Keimen, in der 29.-32. SSW lag sie im Mittel 5 Tage höher, wobei der Unterschied 1986-90 ausgeprägter war. Bei Blasensprung in der 33.-34. SSW hatte die Vaginalbakteriologie keinen Einfluss auf die Tragzeitverlängerung.

4. Ergebnisse

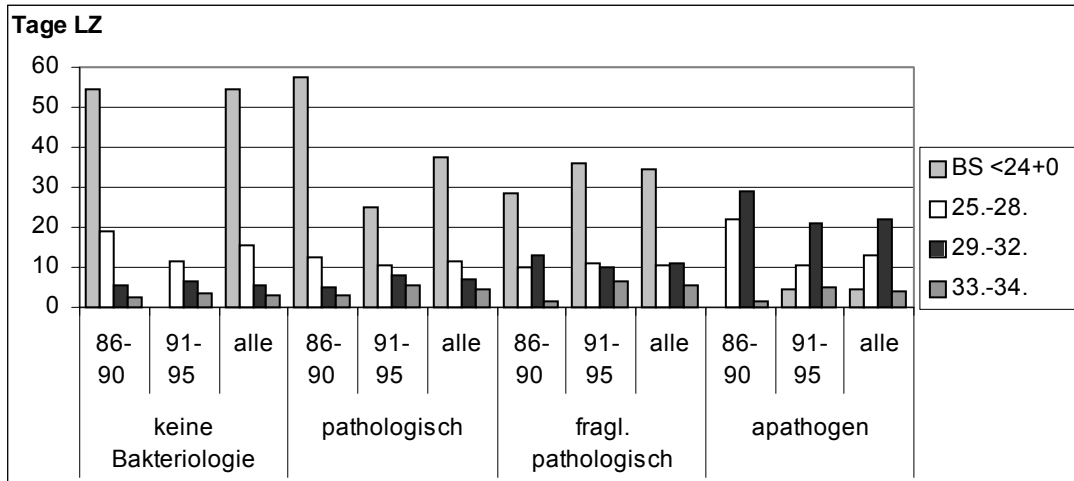


Abb. 4.4.6.10 Mittlere Latenzzeiten, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und vom Gestationsalter bei Blasensprung

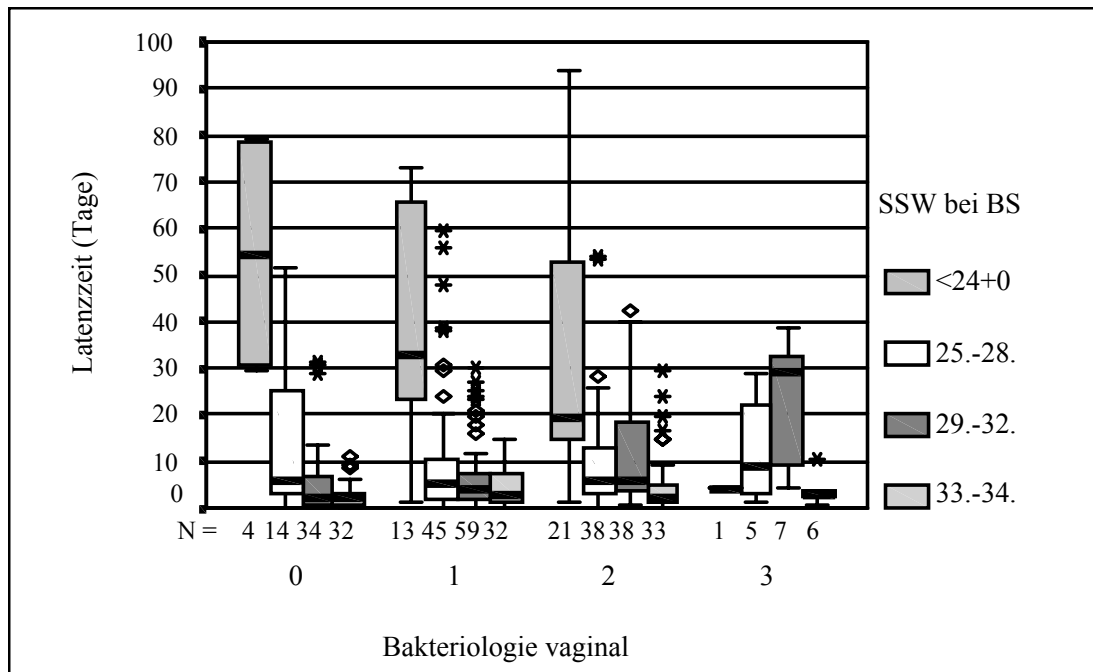


Abb. 4.4.6.11 Mediane der Latenzzeiten, abhängig von der Vaginal-Bakteriologie und vom Gestationsalter bei Blasensprung (0 = keine Bakteriologie, 1 = pathologisch, 2 = fakultativ pathologisch, 3 = apathogen); n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Bakteriologie vaginal	pathologisch						fraglich pathologisch					
	86-90		91-95		alle		86-90		91-95		alle	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
gesamt	57	11,4	92	9,8	149	10,4	39	11,9	91	13,9	130	13,7
CRP (Code I)												
kein Wert	11	2,8	3	1,7	14	2,6	8	6,4		10,5	8	6,4
normal	20	20,9	26	11,0	46	15,3	14	10,8	29	15,4	43	10,6
erhöht	26	7,7	63	9,6	89	9,1	17	15,5	62	28,9	79	15,4
SSW bei BS												
<24+0	5	57,4	8	25,2	4	37,6	5	28,3	16	36,2	21	34,3
25.-28.	17	12,5	28	10,7	14	11,4	14	10,2	24	10,8	38	10,6
29.-32.	24	4,8	35	8,1	34	6,8	13	13,1	25	10,0	38	11,1
33.-34.	11	3,1	21	5,4	32	4,6	7	1,5	26	6,6	33	5,5
Bakteriologie vaginal	nicht durchgeführt						apathogene Keime					
	1986-90		86-90		gesamt		1986-90		86-90		gesamt	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
gesamt	62	9,1	22	6,8	84	8,5	4	13,4	15	13,0	19	13,0
CRP (Code I)												
kein Wert	29	9,54	1	1,1	30	9,3	0	28,9	1	2,8	2	15,9
normal	21	11,6	12	6,9	33	9,9	1	1,4	7	13,0	9	10,4
erhöht	12	3,7	9	7,2	21	5,2	2	21,9	7	14,3	8	15,2
SSW bei BS												
<24+0	4	54,4			4	54,4			1	4,3	1	4,3
25.-28.	7	19,1	7	11,6	14	15,3	1	21,9	4	10,6	5	12,9
29.-32.	29	5,5	5	6,5	34	5,7	1	28,9	6	21,1	7	22,2
33.-34.	22	2,4	10	3,5	32	2,8	2	1,4	4	5,0	6	3,8

Tab. 4.4.6.4 Latenzzeiten (= LZ in Tagen), bei pathologischer und fraglich pathologischer, apathogener und bei fehlender Vaginal-Bakteriologie abhängig von den CRP-Werten (Code I siehe Tab. 7.3.1.1) sowie dem Gestationsalter bei Blasensprung; n = Anzahl der Mütter

4.4.6.2 Bakteriologie von Fruchtwasser, Eihäuten, Plazenta

Eine Fruchtwasser-Punktion mit bakteriologischer Untersuchung wurde 1986-90 bei 10 Müttern und 1991-95 bei sieben Müttern durchgeführt, sie ergab sechsmal bzw. zweimal einen pathologischen Keimbefund. Zusätzlich wurde 1986-90 n = 65 und 1991-95 n = 46 Bakteriologien intrapartal (bei der Sectio caesarea) von Fruchtwasser, Eihäuten und/oder Plazenta entnommen. Sie ergab in 43 bzw. 26 Fällen einen pathologischen Keimnachweis. Insgesamt wurden also 1986-90 bei 47% und 1991-95 bei 25% bakteriologische Untersuchungen der Fruchthöhle durchgeführt. Davon waren 64% bzw. 52% pathologisch.

Die drei Mütter, die einen pathologischen Keimnachweis sowohl prä- als auch intrapartal hatten, hatten eine mittlere Latenzzeit von 9,9 Tagen, sie sind unter den präpartal pathologischen Befunden subsummiert.

Bei den präpartalen Amniocentesen wurden meist grampositive Kokken und im 95er-Kollektiv auch in drei Fällen Anaerobier nachgewiesen, die übrigen Erregergruppen kamen nur in Einzelfällen vor. Bei intrapartalen bakteriologischen Abstrichen von Uterus, Eihäuten oder Plazenta fand man meist grampositive Kokken, gefolgt von Anaerobiern und gramnegativen Stäbchen-Bakterien (Abb. 4.4.6.12). Eine genaue Aufschlüsselung der gefundenen Erreger gibt Tab. 7.1.3.3.

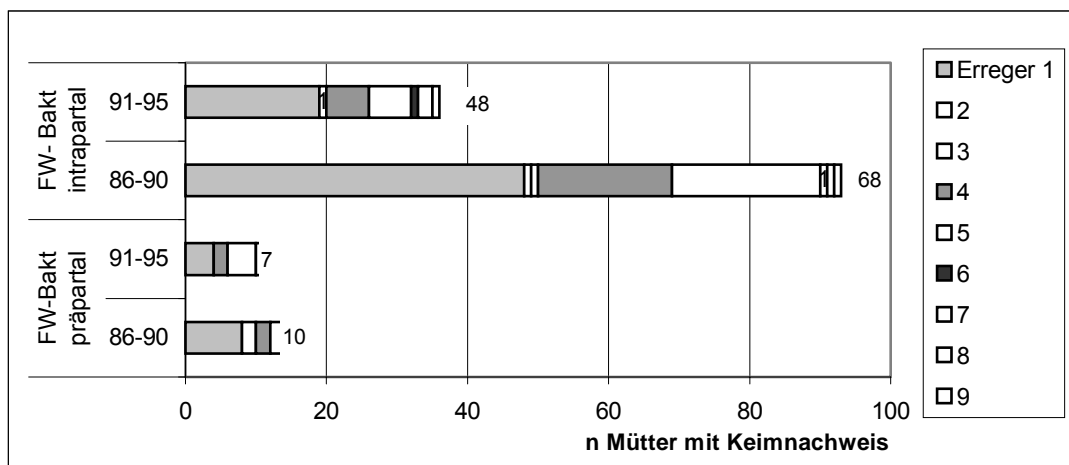


Abb. 4.4.6.12 Im FW bzw. an Eihäuten oder Plazenta nachgewiesene Erregergruppen (Code siehe Tab. 7.1.3.1 und Tab. 4.4.6.1), die Zahlen neben den Säulen = Anzahl der Mütter

Die Latenzzeiten waren bei sterilen intrapartalen Abstrichen mit durchschnittlich 13,9 Tagen 5,3 Tage länger als bei pathologischen Keimnachweis uterin (Tab. 4.4.6.5). Auch wenn präpartal Fruchtwasserproben gewonnen worden waren, lag die Latenzzeit ohne Keimnachweis mit 27,9 Tagen 2 Wochen über der mit Keimnachweis (12,2 Tage). Allerdings waren die Fallzahlen gering (n = 9 vs. n = 8). Bei den Schwangeren mit CRP-Wert-Bestimmung fand man bei pathologischer intrapartaler Bakteriologie in der Hälfte der Fälle im CRP-Verlauf mögliche Hinweise auf ein Amnioninfektionssyndrom, bei den übrigen jedoch nicht. Die Latenzzeiten waren in der erstgenannten Gruppe deutlich geringer (durchschnittlich 5,1 Tage) als bei den Schwangeren ohne CRP-Erhöhen mit Keimnachweis (durchschnittlich 15,3 Tage). Bei sterilen Abstrichen intrapartal hatten mehr als doppelt so viele Frauen im Verlauf pathologische CRP-Werte, die Latenzzeiten waren bei erhöhtem CRP mit

4. Ergebnisse

17,8 Tagen höher als bei immer normalem CRP mit 11,2 Tagen. Bei präpartaler Fruchtwassergewinnung war meist ein pathologisches Entzündungslabor vorhanden und auch Indikation zur Amniocentese.

Wurden uterine bakteriologische Untersuchungen durchgeführt, war mit Ausnahme der sechs Patientinnen mit pathologischem Befund präpartal aus dem 90er-Kollektiv in allen Gruppen eine größere Latenzzeit mit einer Antibiotikatherapie nachzuweisen (Mediane siehe Abb. 4.4.6.13 und Mittelwerte siehe Tab. 4.4.6.5). Besonders klar war der Unterschied in der Gruppe mit sterilen intrapartalen Abstrichen. Bei geringen Fallzahlen ist hier aber allenfalls die Spekulation möglich, dass durch die Antibiotikatherapie entzündliche Vorgänge im Uterus tatsächlich vermieden oder verzögert werden konnten.

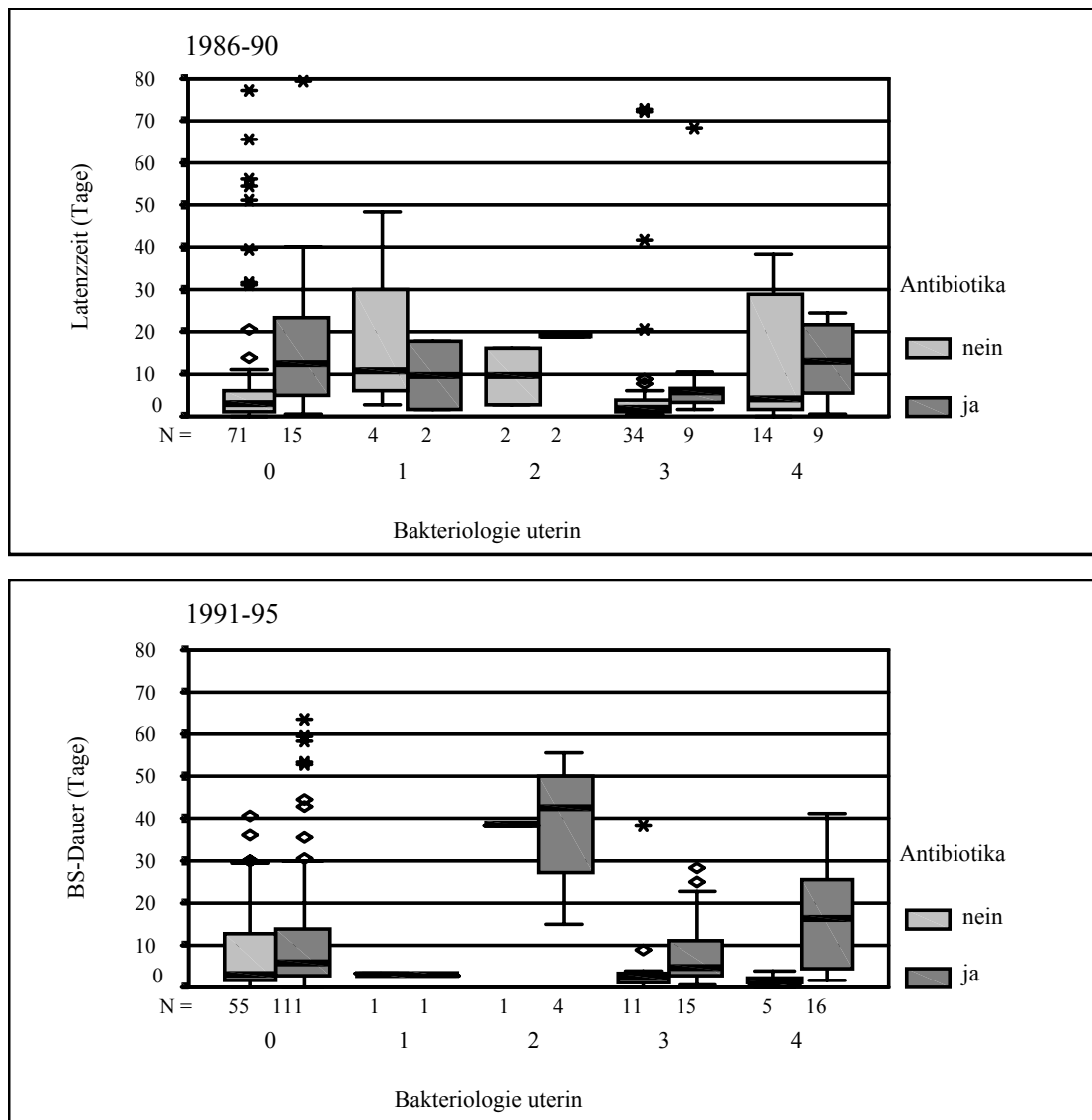


Abb. 4.4.6.13 Mediane der Latenzzeiten in Abhängigkeit von uteriner Bakteriologie und Antibiotikatherapie (0 = keine Bakteriologie, 1 = pathologisch präpartal, 2 = steril präpartal, 3 = pathologisch intrapartal, 4 = steril intrapartal) 1986-90 vs. 1991-95 ; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

Bakteriologie	präpartal								intrapartal							
	pathologisch				steril				pathologisch				steril			
	1986-90		1991-95		1986-90		1991-95		1986-90		1991-95		1986-90		1991-95	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
alle	6	15,2	2	3,0	4	14,2	5	38,8	43	9,1	26	7,7	23	12,3	21	15,6
CRP (Code I)																
Kein Wert									15	2,8	1	2,8	6	5,9	2	0,6
normal	2	30,1			1	3,0			16	18,9	11	10,1	4	10,0	6	12,0
erhöht	4	7,7	2	3,0	3	18,0	5	38,8	12	3,9	14	6,1	13	15,9	13	19,6
SSW bei BS																
< 24+0							2	42,5	3	71,3	2	24,1	1	17,7	3	56,0
24+0 bis 27+6	3	22,4					1	55,6	12	7,0	10	7,6	8	19,8	7	9,8
28+0 bis 31+6	2	10,6	1	3,0	1	16,0	1	38,6	19	4,0	6	8,4	11	9,4	9	8,9
32+0 bis 33+6	1	2,6	1	3,1	3	13,6	1	14,8	9	2,2	8	3,1	3	1,1	2	5,7
Antibiotika																
nein	4	18,0	1	3,1	2	9,5	1	38,6	34	8,3	11	5,8	14	12,0	5	1,6
CRP normal			1	3,0			14	16,6	8	6,5	4	10,0	2	1,6	1,6	
CRP erhöht	2	5,9	1	3,1	1	16,0	1	38,5	8	3,1	2	4,69	6	15,4	1	3,7
ja	2	9,6	1	3,0	2	18,9	4	38,8	9	12,3	15	9,0	9	12,8	16	20,0
CRP normal									2	35,3	3	19,9			4	17,3
CRP erhöht	1	3,0	2	18,9	4	38,8	4	5,6	12	6,4	7	16,1	12	20,9	20,9	

Tab. 4.4.6.5 Latenzzeiten (= LZ in Tagen), abhängig von der Bakteriologie des Fruchtwassers bzw. der Eihäute und Plazenta prä- und intrapartal und den CRP-Werten (Code I siehe Tab. 7.3.1.1), dem Gestationsalter bei BS und einer Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

Unterteilt man das Kollektiv nach Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs, zeigt sich in allen Gruppen der Trend bestätigt, dass bei sterilen uterinen Bakteriologien zum Teil deutlich höhere Latenzzeiten erreicht werden konnten (Tab. 4.4.6.5). Am deutlichsten war der Unterschied im 90er-Kollektiv und bei den wenigen Schwangeren mit präpartaler Fruchtwasser-Bakteriologie. Im 95er-Kollektiv war bei steriler uteriner Bakteriologie eine geringerer Vorteil gegenüber einer pathologischen Bakteriologie nachweisbar, doch hier war das Bild deutlich häufiger durch Antibiotikatherapie beeinflusst – sei es dadurch, dass wegen der Antibiotikatherapie ein Anzüchten der Keime verhindert wurde oder sei es, dass die schon mehrfach genannten Selektionsmechanismen hin zu stabileren Verläufen im 90er-Kollektiv sich auch in den bakteriologischen uterinen Befunden nachweisen ließen. Insgesamt waren die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zum Teil sehr gering.

4. Ergebnisse

keine Bakteriologie	1986-90		1991-95	
	n Mütter	LZ	n Mütter	LZ
alle	86	10,6	166	10,7
CRP (Code I)				
Kein Wert	28	11,1	2	2,4
normal	34	12,0	57	10,2
erhöht	24	8,0	107	11,1
SSW bei BS				
< 24+0	10	41,4	18	26,9
24+0 bis 27+6	15	12,4	44	10,9
28+0 bis 31+6	32	7,3	54	9,7
32+0 bis 33+6	29	2,6	50	5,8
Antibiotika				
nein	71	8,9	55	10,3
CRP normal	30	12,2	33	8,9
CRP erhöht	17	4,6	22	12,3
ja	15	18,7	111	10,9
CRP normal	4	10,6	24	12,0
CRP erhöht	7	16,1	85	10,8

Tab. 4.4.6.6 Latenzzeiten (= LZ, in Tagen) bei Müttern ohne Bakteriologie, abhängig von den CRP-Werten (Code I siehe Tab. 7.3.1.1), dem Gestationsalter bei BS und einer Antibiotikatherapie (analog zu Tab. 4.4.6.5)

4.4.6.3 Urinbakteriologie

Pathologische Urinkulturen fanden sich 1986-90 bei sechs Müttern (= 3,8%) und 1991-95 bei 11 Müttern (= 5%); es wurden nur Werte codiert, wenn Keime aus dem Katheterurin angewachsen sind oder im Mittelstrahlurin mehr als 10 hoch 5 Erreger nachweisbar waren. Die nachgewiesenen Erreger waren E. coli (8mal), Staph. epidermidis, (7mal), Enterococcus faec. (5mal), B-Streptokokken (2mal), Klebsiellen, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides sp., Gardnerella vaginalis und Corynebacterium species (je einmal). bei vier Müttern wurden je zwei Bakteriologien durchgeführt, bei zwei von ihnen zweimal mit demselben Keimnachweis, bei zwei von ihnen mit wechselndem Keimspektrum. Die mittlere Latenzzeit nach Blasensprung lag bei allen betroffenen Müttern mit 14,0 (1986-90) bzw. 17,3 (1991-95) Tagen über dem Gesamtdurchschnitt. Von ihnen wurden sieben Mütter trotz positiver Bakteriologie nicht antibiotisch behandelt - in sechs Fällen, da dieser Befund erst nach der Geburt bekannt wurde; bei einer Mütter mit Blasensprung in der 22. SSW und Geburt nach 40 Tagen war der Grund aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Im Vergleich hatten die sieben unbehandelten Mütter eine mit 9,8 Tagen nur halb so lange Tragzeitverlängerung wie die behandelten mit 20,5 Tagen (Tab. 4.4.6.7).

		n Mütter	BS-SSW			Latenzzeit (Tage)		
			Min.	Max.	Mittel	Min.	Max.	Mittel
Urinbakteriologie								
unauffällig oder nicht durchgeführt	1986-90	156	24	34	30,9	0	79	10,6
	1991-95	209	24	34	30,6	0	94	11,1
pathologisch	1986-90	6	24	34	30,0	3	40	14,0
	1991-95	11	24	34	28,6	0	56	17,3
Antibiotikatherapie bei pathologischer Bakteriologie								
ja	1986-90	3	27	34	29,4	4	22	13,1
	1991-95	7	20	27	25,1	0	56	23,8
	gesamt	10				0	56	20,5
nein	1986-90	3	21	32	27,3	3	40	14,9
	1991-95	4	28	33	30,7	0	19	5,9
	gesamt	7				0	40	9,8

Tab. 4.4.6.7 Übersicht Urinbakteriologie mit Latenzzeiten und Gestationsalter bei Blasensprung in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie

4.4.7 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von der Plazentahistologie

Es lagen von 287 Geburten die Plazenta-Histologien vor. In 105 Fällen - im 90er-Kollektiv in 31,5% und im 95er-Kollektiv in 24,5% - war keine histologische Untersuchung veranlasst worden oder war kein Befund verfügbar (Abb. 4.4.7.1). Die Plazenten von Mehrlingen wurden dabei jeweils pro Geburt gezählt. Es wurde bei insgesamt 181 (= 65,3%) der untersuchten Plazenten eine Chorioamnionitis und/oder Omphalitis im pathologischen Befund angegeben, 1986-90 waren es 64,9% und 1991-95 65,6% ($p = 0,3$); in 96 Plazenten fehlten Hinweise für eine Infektion.

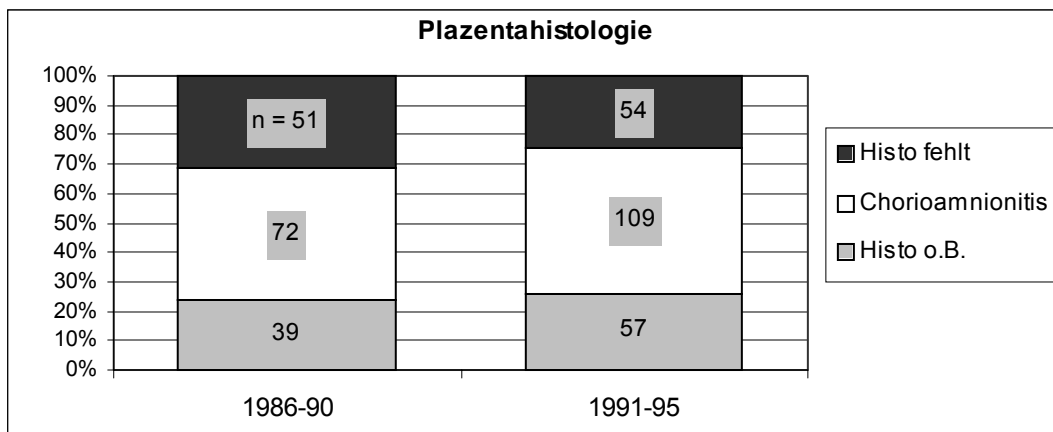


Abb. 4.4.7.1 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien 1986-90 vs. 1991-95

Bei den 321 Einlingen fand man 164 mal (= 73,5% der untersuchten Fälle, 1986-90 in 69,8% und 1991-95 in 75,4%, $p = 0,9$) Chorioamnionitis-Zeichen und 59 mal keine Infektionshinweise. In 98 Fällen lag kein histologischer Befund vor (Abb. 4.4.7.2). Bei den Zwillingiplazenten fand man 19 mal (= 34,5% der untersuchten Fälle, 1986-90 in 33,3% und 1991-95 in 35%, $p = 0,3$) Hinweise für eine Infektion und in 37 Fällen keine Infektionszeichen, in sechs Fällen fehlte ein Befund (siehe Abb. 4.4.7.3). Zwei von sieben Drillingsplazenten zeigten eine Chorioamnionitis, alle übrigen Plazenten von höhergradigen Mehrlingen waren ohne Infektionszeichen. Die Verteilung der Histologien gruppiert nach Gestationsalter bei Geburt, die in Abb. 4.4.7.4 dargestellt ist, zeigt einen Anstieg der Chorioamnionitiden mit sinkendem Gestationsalter und eine weitgehende Gleichverteilung zwischen 1986-90 und 1991-95.

Dabei ist anzumerken, dass das Ausmaß der Chorioamnionitis in allen Gruppen retrospektiv nicht quantifiziert werden konnte und geringe wie ausgedehnte Infektionszeichen von Eihäuten, Nabelschnur und Plazenta als Chorioamnionitis gewertet wurden.

4. Ergebnisse

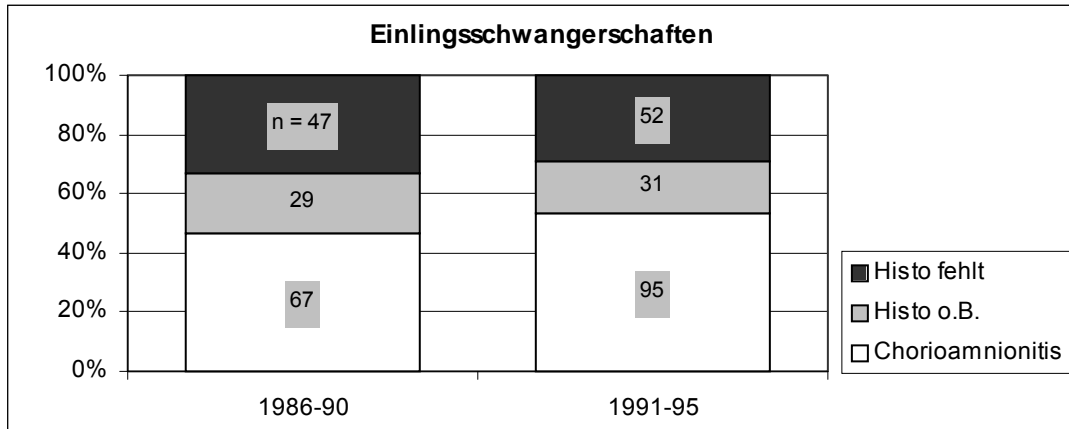


Abb. 4.4.7.2 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien bei Einlingsschwangerschaften 1986-90 vs. 1991-95; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Mütter

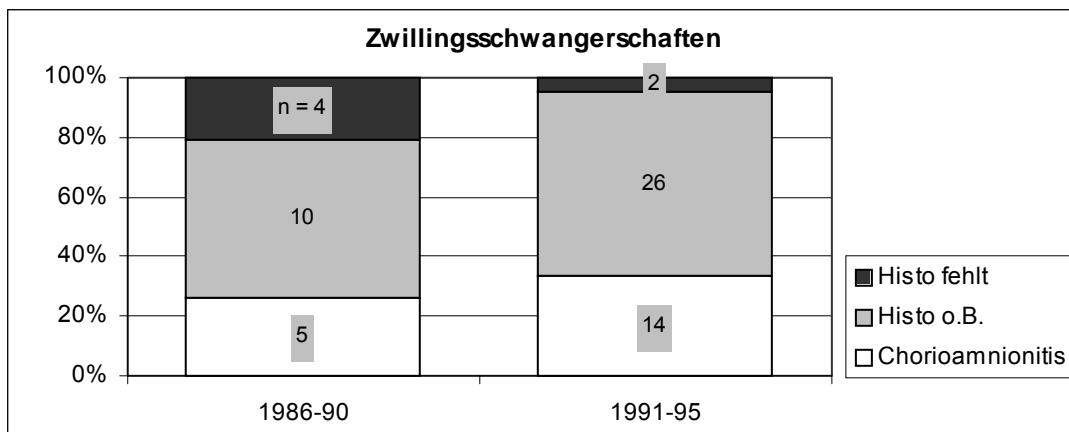


Abb. 4.4.7.3 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien bei Zwillingsschwangerschaften 1986-90 vs. 1991-95; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Mütter

4.4.7.1 Plazentahistologie bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften, Gestationsalter und Latenzzeiten

Tab. 4.4.7.1 fasst die Plazenta-Histologien, gruppiert nach Schwangerschaftswochen und Ein- und Zwillingen, zusammen und zeigt in Abhängigkeit davon die Latenzzeiten nach Blasensprung: Bei Einlingen konnte umso häufiger eine Chorioamnionitis nachgewiesen werden, je niedriger das Gestationsalter war: bis zur 28.SSW zeigten 90% der untersuchten Plazenten Infektionszeichen, bis zur 32. SSW 76% und danach noch 52%. Bei Zwillingssplazenten fand man dagegen prozentual insgesamt weniger infizierte Eihäute und/oder Plazenten, nämlich circa die Hälfte bis zur 32. SSW und circa ein Fünftel danach. Abb. 4.4.7.4. zeigt die Verteilung der Histologien in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt 1986-90 vs. 1991-95.

Die Latenzzeit nach Blasensprung war in allen Schwangerschaftswochen bei Vorliegen einer Chorioamnionitis in der Histologie geringer als bei fehlenden Infektionszeichen. Am deutlichsten war dies bei Einlingen bis zur 32. SSW: hier war die mittlere Latenzzeit nur halb so lang, wenn eine Infektion von Plazenta und/oder Eihäuten histologisch nachgewiesen werden konnte. In den höheren Schwangerschaftswochen war sie nur um circa 20% geringer.

4. Ergebnisse

Bei Zwillingen bestand ebenfalls ein Trend zur größeren Latenzzeiten nach Blasensprung, wenn keine Chorioamnionitis vorlag, dies war aber aus oben genannten pathophysiologischen Gründen und bei kleinen Fallzahlen nicht so deutlich.

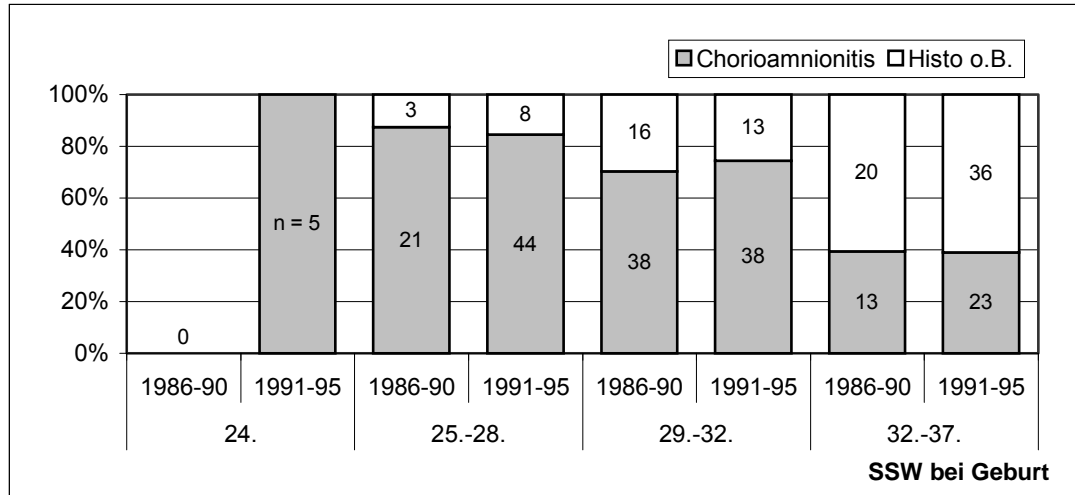


Abb. 4.4.7.4 Verteilung der Plazentahistologien in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt; Zahlen in den Säulen = Anzahl der untersuchten Plazenten

SSW bei Geburt	histologisch Chorioamnionitis ja = -itis nein = o.B.	Anzahl der untersuchten Plazenten		keine Histologie		Latenzzeit (Tage)						mittlere SSW bei Geburt	
		1*	2*	1*	2*	Min		Max		Mittelwert		1*	2*
						1*	2*	1*	2*	1*	2*		
< 24+0	-itis	4	1	1	0	1,1		19,4		6,9	1,4	23,4	23,7
24+0 bis 27+6	-itis	61	4	12	2	0,2	0,3	63,5	3,3	9,2	1,9	26,2	26,4
	o.B.	8	3			1,5	0,6	41,2	5,7	19,4	3,6	26,7	26,9
28+0 bis 31+6	-itis	69	7	25	2	0,2	0,6	89,1	18,7	10,5	6,2	30,0	30,0
	o.B.	22	7			0,6	0,1	79,2	25,2	16,6	6,8	30,7	31,0
32+0 bis 33+6	-itis	29	7	60	2	0,2	1,7	93,7	30,0	13,1	7,9	33,2	33,1
	o.B.	30	26			0,3	0,1	58,6	35,3	16,6	5,3	33,4	33,3

Tab. 4.4.7.1 Latenzzeiten in Abhängigkeit von der Plazentahistologie bei Einlingen (*=1) und Zwillingen (*=2)

Betrachtet man die Mediane der erreichten Latenzzeiten (Abb. 4.4.7.5), gab es 1991-95 keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne histologische Chorioamnionitis-Zeichen. Die Mediane waren insgesamt im 90er-Kollektiv bei unauffälliger Histologie geringer als bei Chorioamnionitis-Zeichen und als im 95er-Kollektiv.

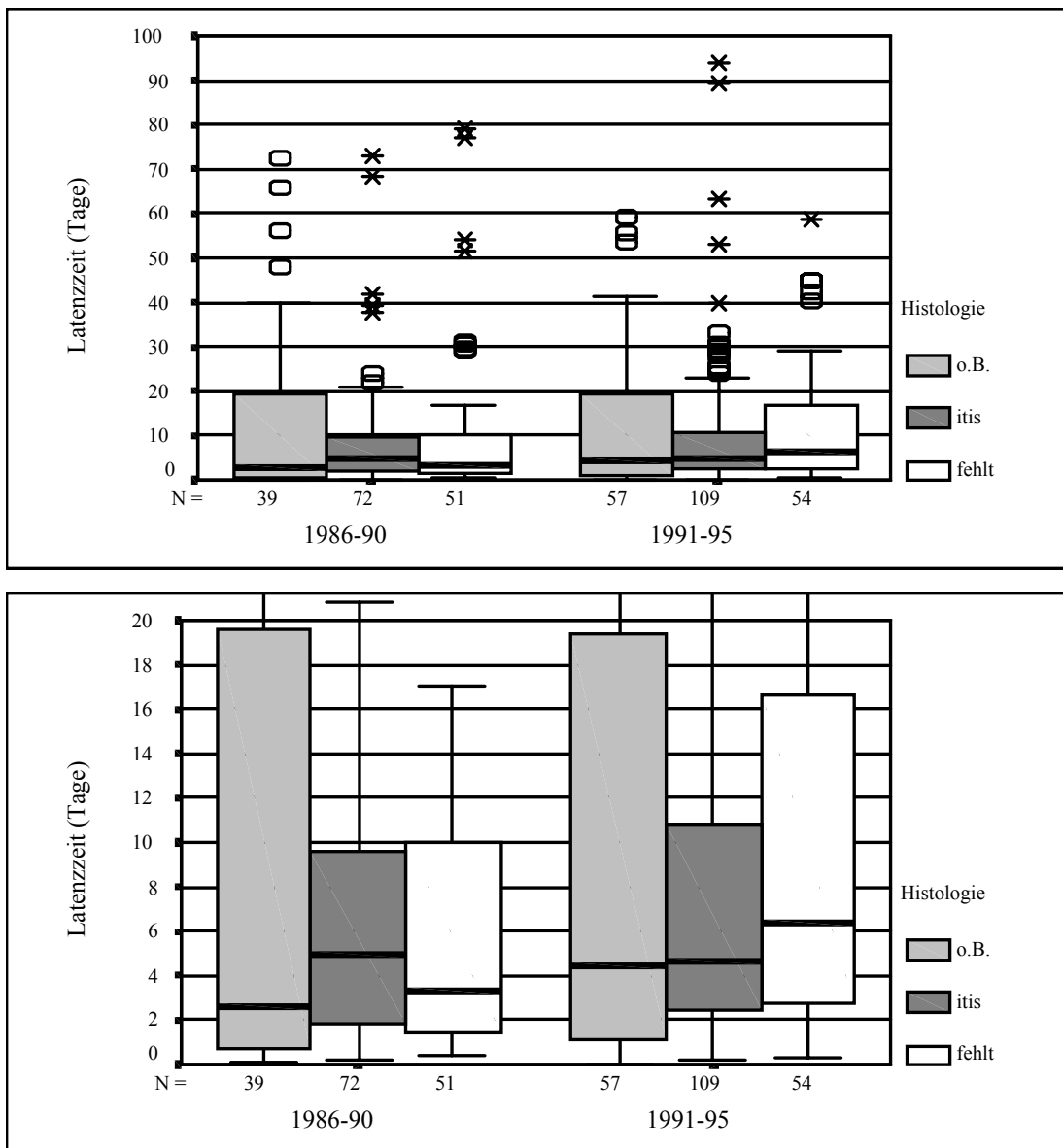


Abb. 4.4.7.5 Mediane der Latenzzeiten je nach Plazentahistologie, unten Ausschnittsvergrößerung; itis = Chorioamnionitis; n = Anzahl der Plazenten

Aufgeteilt nach Schwangerschaftswoche bei Blasensprung war der Vorteil einer fehlenden Chorioamnionitis in der Histologie bis zur 28. SSW nachweisbar, danach glichen sich die Mediane an. Aufgeteilt nach Schwangerschaftswoche bei Geburt hatten die wenigen Schwangeren mit unauffälliger Histologie vor 28+0 SSW günstigere Mediane der Latenzzeiten als die mit Chorioamnionitis, in reiferen Schwangerschaftswochen war das Verhältnis umgekehrt. Die Boxplots in Abb. 4.4.7.5, 4.4.7.6 und 4.4.7.7 zeigen eine starke Streuung der Schwangerschaftsverlängerungen an. Der Median der Latenzzeiten war bei Chorioamnionitis-Zeichen vor 28+0 SSW Geburtsalter niedriger als bei unauffälliger Histologie, ab 28+0 SSW war er höher. In bezug auf das Gestationsalter bei Blasensprung gilt dieselbe Medianverteilung.

4. Ergebnisse

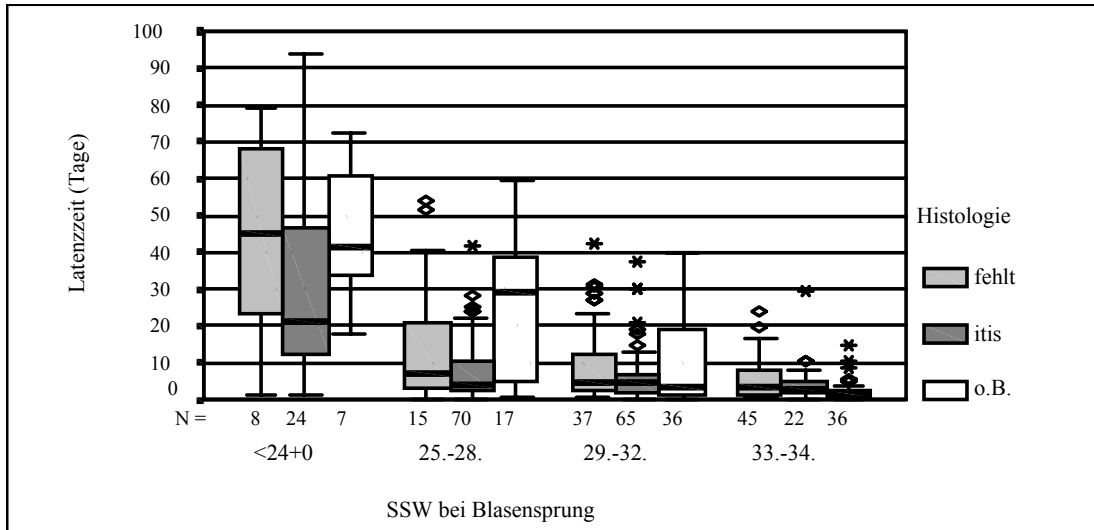


Abb. 4.4.7.6 Mediane der Latenzzeiten in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Gestationsalter bei Blasensprung; itis = Chorioamnionitis; n = Anzahl der Plazenten

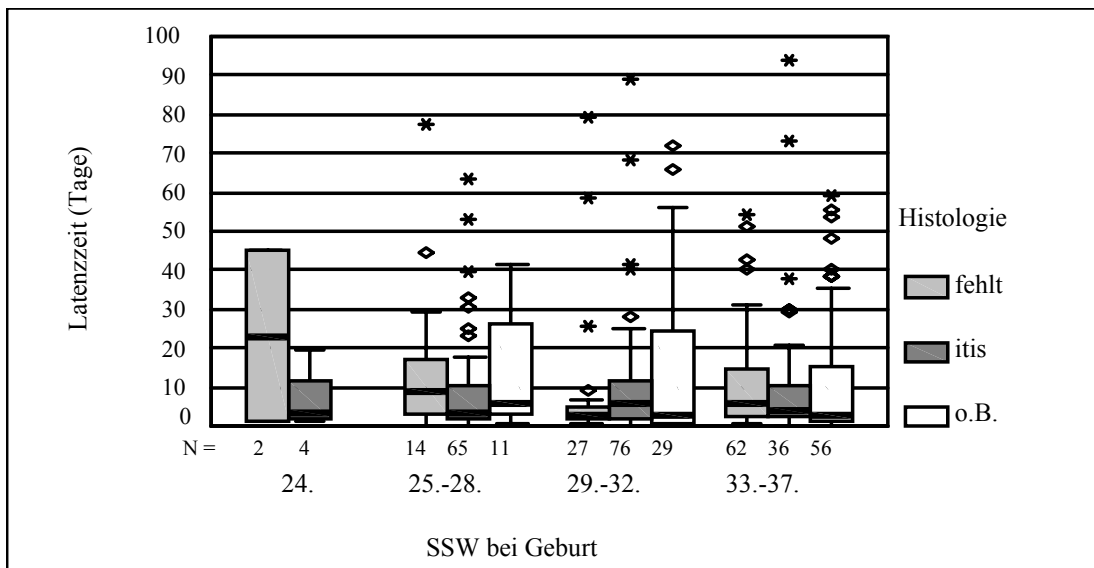


Abb. 4.4.7.7 Mediane der Latenzzeiten in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Gestationsalter bei Geburt; itis = Chorioamnionitis; n = Anzahl der Plazenten

Vergleicht man die beiden Zeiträume 1986-95 und 1991-95 (Tab. 4.4.7.2), war in den frühen Jahren bei Geburt bis 31+6 SSW eine deutlich kürzere durchschnittliche Tragzeit nach Blasensprung zusehen, wenn histologisch Chorioamnionitis-Zeichen nachweisbar waren. Ab 32+0 SSW Gestationsalter war die mittlere Latenzzeit in diesen Fällen hingegen länger. 1991-95 war bis 27+6 SSW eine deutlich längere Latenzzeit und ab 32+0 SSW eine mäßig längere Latenzzeit bei unauffälliger Histologie nachzuweisen. In der 29.-32. SSW war die Latenzzeit bei Chorioamnionitis-Zeichen länger. Alle Differenzen waren nicht signifikant.

4. Ergebnisse

SSW bei Geburt	histologisch Chorioamnionitis ja = -itis nein = o.B.	Anzahl der untersuchten Plazenten		keine Histologie		Latenzzeit (Tage)						mittlere SSW bei Geburt		
		86-90	91-95	86-90	91-95	Min		Max		Mittelwert		86-90	91-95	
		n = 111	n = 166	n = 162 (51)	n = 220 (54)	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95	
<24+0	-itis	0	5	0	1		1,1		19,4		5,9		23,4	
24+0 bis 27+6	-itis	21	44	8	6	0,2	0,2	39,5	63,5	7,0	9,6	26,1	26,2	
	o.B.	3	8			0,6	1,5	31,2	41,4	17,5	14,1	26,4	26,9	
Signifikanz itis/o.B.											0,4	0,4	0,5	0,9
p-Wert											n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
28+0 bis 31+6	-itis	38	38	16	11	0,3	0,2	68,5	89,1	8,9	11,2	29,8	30,2	
	o.B.	16	13			0,1	0,1	72,2	30,0	18,0	9,6	30,6	31,0	
Signifikanz itis/o.B.											0,9	0,3	0,4	0,1
p-Wert											n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
32+0 bis 33+6	-itis	13	23	27	35	0,7	0,2	73,0	93,7	13,5	11,3	33,3	33,4	
	o.B.	20	36			0,3	0,1	48,1	58,6	8,4	12,9	33,2	33,4	
Signifikanz itis/o.B.											0,2	0,6	0,3	0,7
p-Wert											n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 4.4.7.2 Latenzzeiten und Signifikanzen bei Ein- und Zwillingen in Abhängigkeit von der Plazentahistologie 1986-90 und 1991-95

4.4.7.2 Plazentahistologie, CRP-Verläufe und Latenzzeiten

Betrachtet man die Plazenta-Histologien in Abhängigkeit von den CRP-Verläufen, zeigt sich die Verteilung in Abb. 4.4.7.8. Bei unauffälligem CRP sah man im 90er-Kollektiv etwa gleich viele Plazenten mit Chorioamnionitis-Zeichen wie ohne, im 95er-Kollektiv in 60% unauffällige Histologien. Bei erhöhtem CRP fand man 3,5 mal häufiger histologische Chorioamnionitis-Hinweise als einen unauffälligen Befund. 1986-90 waren es insgesamt n = 8 (= 17%) unauffällige vs. n = 39 pathologische Histologien, 1991-95 waren es n = 27 (= 24%) vs. n = 86. Bei den Schwangeren mit stabil erhöhten CRP-Werten konnte in fast allen Fällen eine Chorioamnionitis nachgewiesen werden. Bei den übrigen Verläufen fand sich in 65 bis 90% eine Chorioamnionitis. Im 95er-Kollektiv lag der Anteil an unauffälligen Plazenten bei steigenden und bei steigenden und wieder fallenden CRP-Werten vom Trend höher. Eine Bewertung, ob dies durch den größeren Antibiotika-Einsatz in dieser Gruppe verursacht sein könnte, ist aber angesichts der kleinen Fallzahlen und des inhomogenen Kollektivs nur spekulativ.

4. Ergebnisse

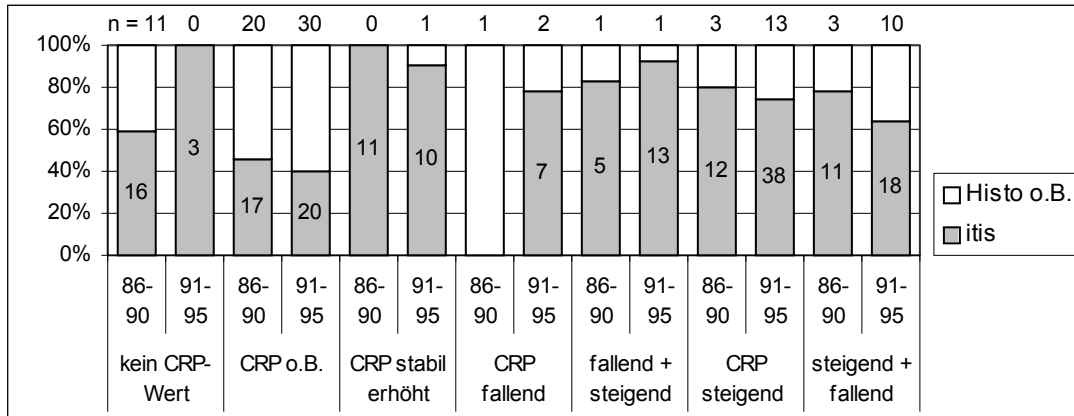


Abb. 4.4.7.8 Prozentuale Verteilung der Plazenten mit histologischen Chorioamnionitis-Zeichen und unauffälligem Befund (= Histo o.B.), in Abhängigkeit vom CRP-Verlauf (Code II siehe Tab. 7.3.1.1), Zahlen in den Säulen = Anzahl der Plazenten

Die Latenzzeiten waren in fast allen Gruppen mit erhöhtem CRP im stationären Verlauf größer, wenn in der Plazentahistologie Chorioamnionitis-Zeichen fehlten (Abb. 4.4.7.9). Bei nur geringen Fallzahlen in den Untergruppen mit unauffälliger Histologie waren die weiteren Unterscheidungen in diesen Gruppen nicht von zufälligen Unterschieden zu differenzieren. Bei unauffälligem CRP war der Trend zu größeren Schwangerschaftsverlängerungen im 95er-Kollektiv ebenfalls nachweisbar; im 90er-Kollektiv hingegen war sie unabhängig von der Plazentahistologie und dabei insgesamt höher als 1991-95.

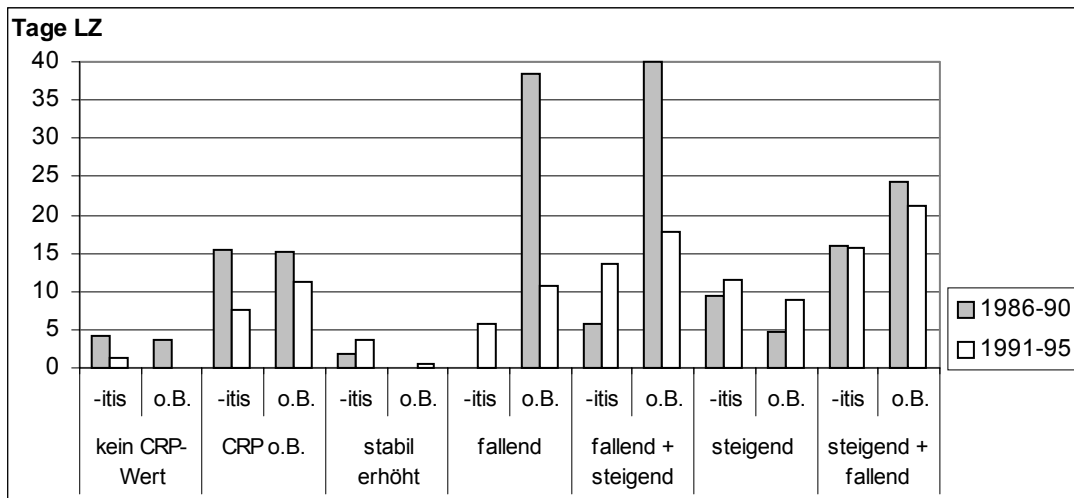


Abb. 4.4.7.9 Latenzzeiten in Abhängigkeit von den CRP-Verläufen, jeweils bei histologischen Chorioamnionitis-Zeichen (= itis) und unauffälliger Plazentahistologie (= o.B.)

4. Ergebnisse

CRP-Verlauf	histologisch Chorioamnionitis ja = -itis nein = o.B.	Anzahl der untersuchten Plazenten		keine Histologie		Latenzzeit (Tage)						mittlere SSW bei Geburt	
		86-90 n = 111	91-95 n = 166	86-90 n=51	91-95 n=54	Min		Max		Mittelwert		86-90	91-95
						86-90	91-95	86-90	91-95	86-90	91-95		
kein Wert	-itis	16	3	22	2	1,0	0,2	12,7	2,8	4,3	1,4	29,9	29,9
	o.B.	11	0			0,1		31,4		3,6		31,2	
alle Werte < 2,0 mg/dl	-itis	17	20	20	24	0,7	0,3	73,0	30,0	15,3	7,7	30,5	31,3
	o.B.	20	30			0,1	0,1	72,2	59,3	15,2	11,3	31,7	32,6
stabil erhöht	-itis	11	10	3		0,2	0,2	6,1	19,4	1,7	3,6	28,8	27,9
	o.B.	0	1								0,4		33,6
abfallend	-itis	0	7	0	3		2,4		15,9		5,7		26,0
	o.B.	1	2				1,0		20,1	38,4	10,6	32,4	32,6
abfallend und ansteigend	-itis	5	13		5	1,6	1,8	7,3	53,0	5,7	13,5	26,4	27,9
	o.B.	1	1							40,0	17,7	36,1	26,1
ansteigend	-itis	12	38	5	12	1,3	0,3	37,6	93,7	9,3	11,6	29,2	29,0
	o.B.	3	13				2,6	1,1	9,0	55,6	4,8	8,9	30,7
ansteigend und abfallend	-itis	11	18	1	8	1,5	0,6	39,5	89,1	16,0	15,7	28,8	29,2
	o.B.	3	10				18,7	5,2	30,4	41,2	24,4	21,2	31,7

Tab. 4.4.7.3 Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt in Abhängigkeit von Plazentahistologie und CRP-Verlauf (Code II siehe Tab.7.3.1.1)

4.4.7.3 Plazentahistologie und Vaginalbakteriologie und Latenzzeiten

Betrachtet man die Plazenta-Histologien in Abhängigkeit von der Vaginalbakteriologie, lässt sich allenfalls ein Trend darstellen,

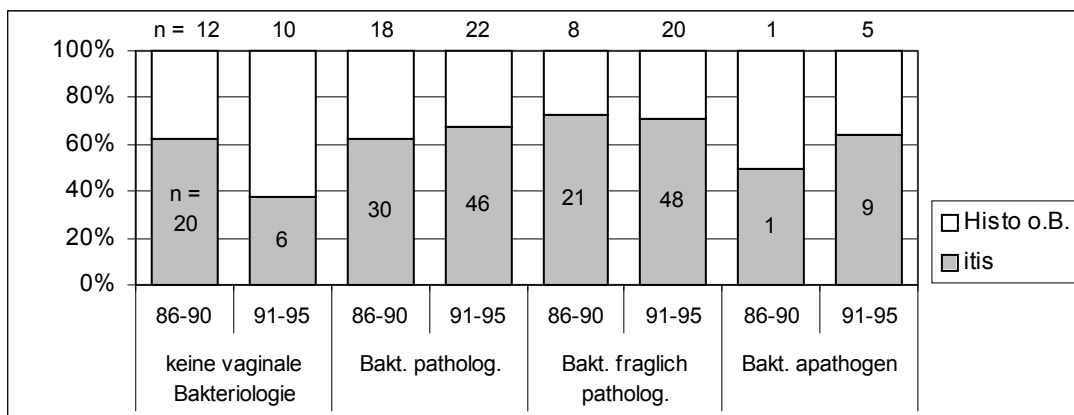


Abb. 4.4.7.10 Prozentuale Verteilung von histologischer Chorioamnionitis und unauffälliger Histologie bei verschiedenen bakteriologischen Befunde von Vaginalabstrichen, Zahlen in den Säulen = Anzahl der untersuchten Plazenten

4. Ergebnisse

dass die meisten Chorioamnionitis-Plazenten in der Gruppe mit den als fraglich pathogen eingestuften vaginalen Erregern zu finden waren (Abb. 4.4.7.10).

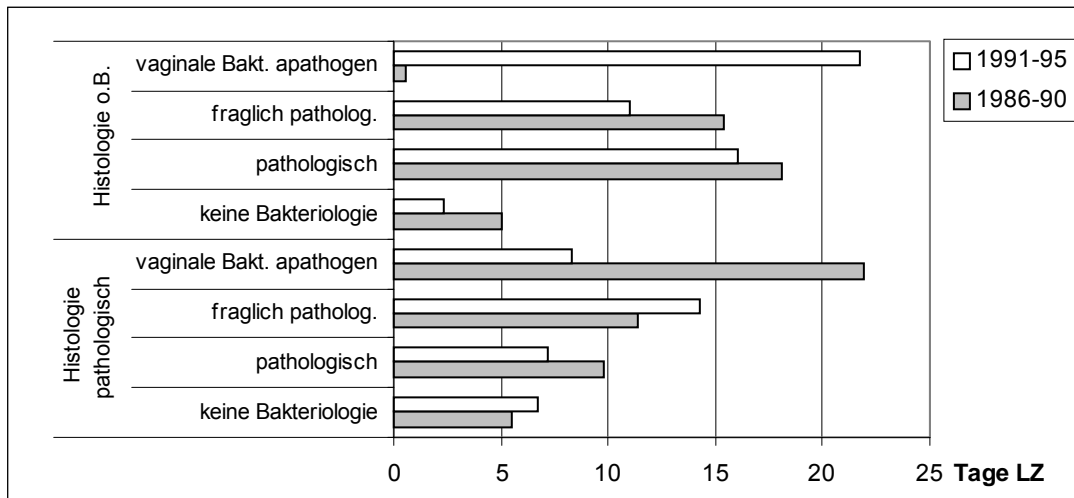


Abb. 4.4.7.11 Latenzzeiten in Abhängigkeit von Plazentahistologie und vaginalen bakteriologischen Befunden

vaginale Bakteriologie	histologisch Chorioamnionitis ja = -itis nein = o.B.	Anzahl der untersuchten Plazenten				keine Histologie						Latenzzeit (Tage)			mittlere SSW bei Geburt		
		86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95		86-90		91-95	
		n =	n =	n =	n =	Min	Max	Mittelwert	Min	Max	Mittelwert	Min	Max	Mittelwert	Min	Max	Mittelwert
keine	-itis	20	6	30	6	0,5	1,1	41,7	25,3	5,5	6,7	33,3	30,8				
	o.B.	12	10			0,1	0,1	31,4	8,7	5,0	2,3	34,6	35,5				
pathologische Keime	-itis	30	46	9	24	0,3	0,2	73,0	33,0	9,8	7,2	31,2	30,9				
	o.B.	18	22			0,3	0,2	72,2	59,3	18,1	16,0	33,5	34,0				
fraglich pathologische Keime	-itis	21	48	10	23	0,2	0,2	39,5	93,7	11,4	14,3	31,0	31,0				
	o.B.	8	20			0,4	0,1	56,4	53,4	15,4	11,0	35,1	34,9				
apathogene Keime	-itis	1	9	2	1		2,8		30,0	21,9	8,3	33,4	33,4				
	o.B.	1	5				1,5		38,5	0,6	21,7	37,0	34,2				

Tab. 4.4.7.4 Latenzzeit vom Blasensprung bis zur Geburt in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Vaginalbakteriologie

Neben den wenigen Schwangeren mit apathogenem vaginalem Keimspektrum konnten in der Gruppe mit unauffälliger Histologie die Schwangeren mit pathologischen Vaginalkeimen die größten Tragzeitverlängerungen erreichen. In der Gruppe mit pathologischer Histologie waren es hingegen die Schwangeren mit fraglich pathogenen Vaginalkeimen (Abb. 4.4.7.11, Tab. 4.4.7.4).

4.4.7.4 Plazentahistologie, Therapieart und Latenzzeiten

Fand man postpartal eine unauffällige Histologie, hatten 1986-90 fast 80% der Schwangeren eine Tokolyse-Monotherapie erhalten und jeweils circa 10% keine Therapie oder eine Kombinationstherapie mit Antibiotika plus Tokolyse. 1991-95 hingegen haben 50% der Schwangeren eine Kombinationstherapie gehabt und 45% eine Tokolyse-Monotherapie. Fand man histologisch Chorioamnionitis-Zeichen, hatten 1986-90 fast 30% und 1991-95 mehr als 70% der Mütter eine Kombinationstherapie bekommen (Abb. 4.4.7.12, Tab. 4.4.7.5).

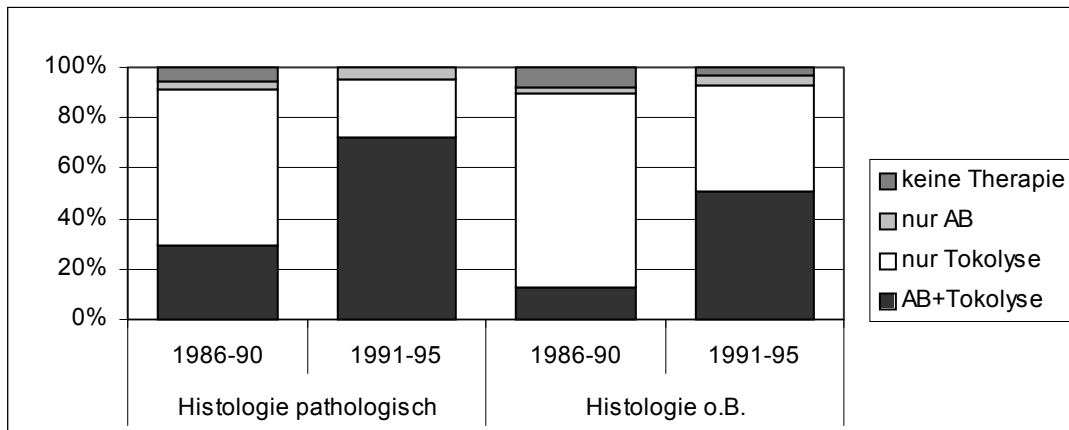


Abb. 4.4.7.12 Plazentahistologien und prozentuale Verteilung der präpartalen Therapie 1986-90 vs. 1991-95

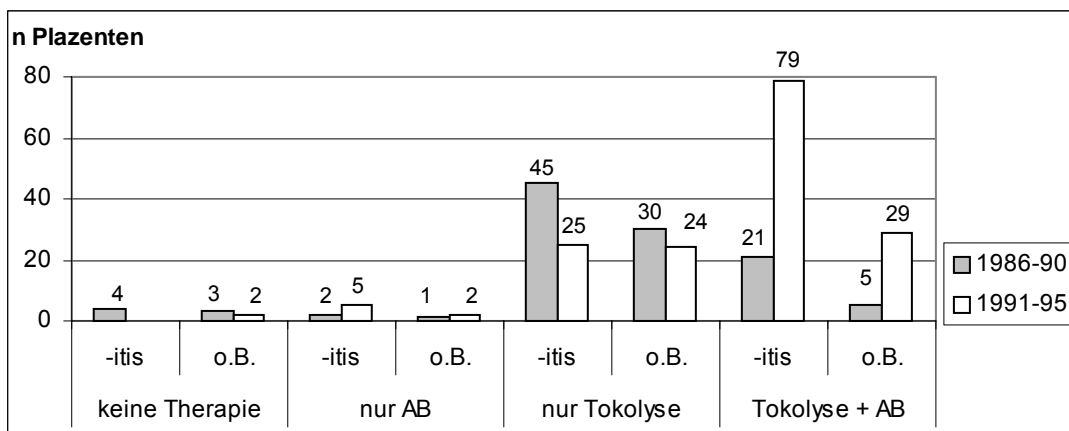


Abb. 4.4.7.13 Präpartale Therapie und Anzahl der pathologischen und unauffälligen Plazentahistologien 1986-90 vs. 1991-95

Andersherum betrachtet: Bei Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse fand man 1986-90 bei 80% eine histologische Chorioamnionitis und 1991-95 bei 73%, bei Tokolyse-Monotherapie waren es 1986-90 60% und 1991-95 51%. Die histologischen Zeichen für eine Entzündung von Plazenta und/oder Eihäuten waren also im 95er-Kollektiv mit erhöhtem Antibiotika-Einsatz jeweils fast 10% geringer. Rechnet man alle Schwangeren zusammen, die Antibiotika erhalten haben, fand man bei ihnen 1986-90 in 79% eine Chorioamnionitis und 1991-95 in 73%, ohne Antibiotikatherapie lag die Chorioamnionitis-Rate 1986-90 bei 60% und 1991-95 bei 49% (Abb. 4.4.7.13). D.h. die Zahlen entsprechen weitgehend den Zahlen im Vergleich Tokolyse-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Antibiotika.

4. Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Latenzzeiten sollen deshalb in Gruppen mit und ohne Antibiotikatherapie unterschieden werden.

In den Abb. 4.4.7.14 und 4.4.7.15 sind die Mediane der Latenzzeiten in Abhängigkeit von der Therapie dargestellt. Insgesamt war sowohl bei pathologischer wie auch bei unauffälliger Histologie der Median jeweils mit einer Antibiotikatherapie höher. In der Abb. 4.4.7.14 kann man sehen, dass die wenigen Schwangeren ganz ohne Therapie jeweils mit die günstigsten Latenzzeiten hatten, was ein Ausdruck dafür sein kann, dass bei diesen Patientinnen pathophysiologisch eher nicht-entzündliche Vorgänge eine Rolle für den vorzeitigen Blasenprung gespielt haben.

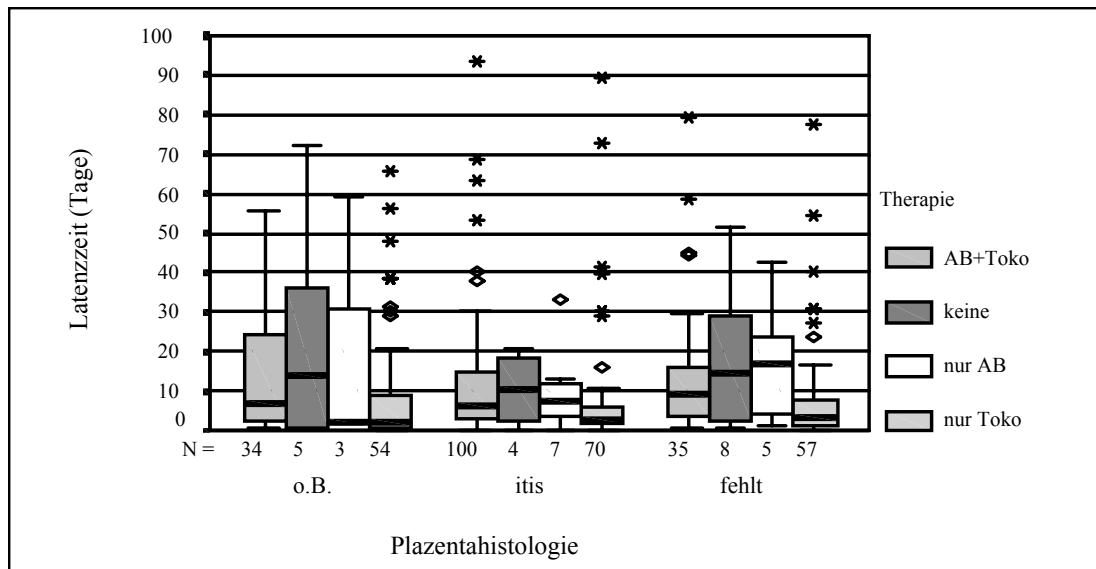


Abb. 4.4.7.14 Mediane der Latenzzeiten abhängig von Plazentahistologie und Antibiotika- und Tokolyse-Therapie; n = Anzahl der Plazenten

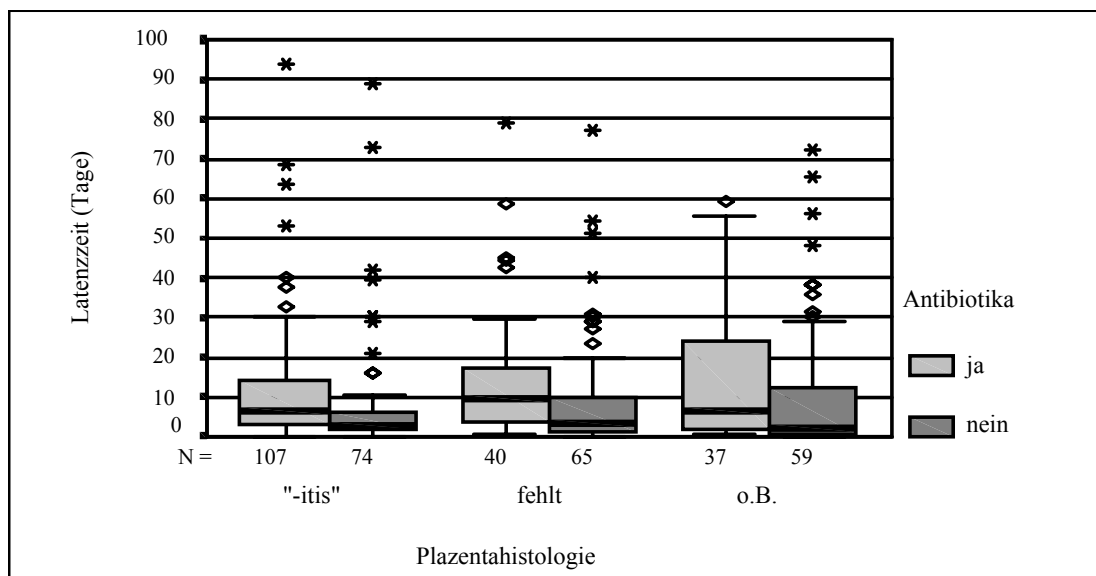


Abb. 4.4.7.15 Mediane der Latenzzeiten abhängig von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Plazenten

4. Ergebnisse

Therapie	histologisch Chorioamnionitis ja = -itis nein = o.B.	Anzahl der untersuchten Plazenten		keine Histolo- gie		Latenzzeit (Tage)						mittlere SSW bei Geburt	
		86- 90 n = 111	91- 95 n = 166	86- 90 n = 51	91- 95 n = 54	Min		Max		Mittelwert		86-90	91-95
						86- 90	91- 95	86- 90	91- 95	86- 90	91- 95		
keine	-itis	4		5	3	0,2		20,8		10,4		30,0	
	o.B.	3	2			0,4	,6	72,2	36,0	28,7	18,3	31,3	30,5
nur AB	-itis	2	5	2	3	7,3	0,2	12,9	33,0	10,1	10,3	26,5	26,4
	o.B.	1	2			1,9	1,5	1,9	59,3	1,9	30,4	30,7	31,2
nur Tokoly- se	-itis	45	25	38	19	0,5	0,2	73,0	89,1	6,8	9,5	29,4	31,4
	o.B.	30	24			0,1	0,2	65,7	38,5	11,2	7,7	31,4	32,9
Tokoly- se + AB	-itis	21	79	6	29	0,3	0,2	68,5	93,7	14,1	10,7	29,4	28,4
	o.B.	5	29			0,5	,9	40,0	55,6	17,2	14,6	33,4	31,3

Tab. 4.4.7.5 Latenzzeiten in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Therapie

4.4.7.4.1 Plazentahistologie, CRP-Verläufe, Therapie und Latenzzeiten

Betrachtet man die Latenzzeiten abhängig von CRP-Verläufen, Plazentahistologie und Antibiotikatherapie zeigt sich in fast allen Gruppen eine größere Schwangerschaftsverlängerung, wenn Antibiotika gegeben wurden als wenn nicht.

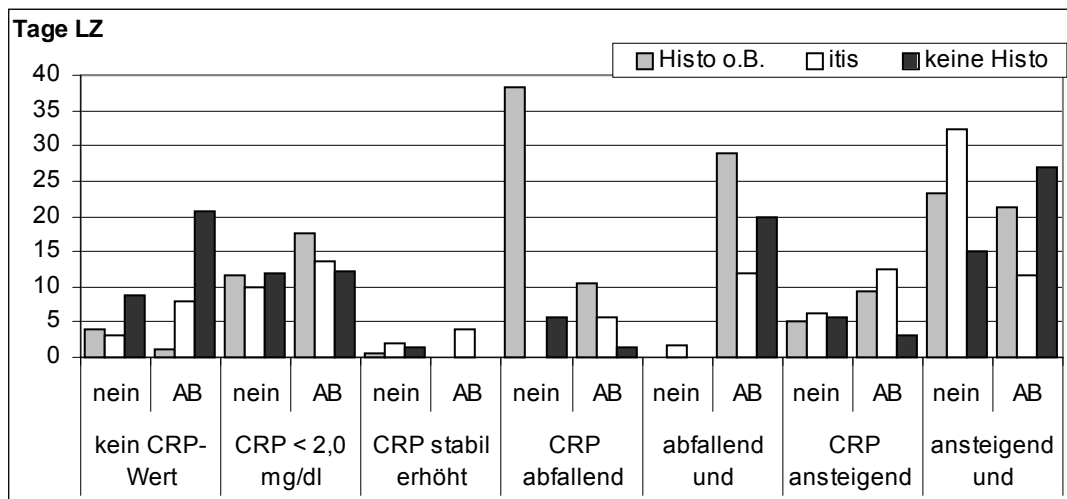


Abb. 4.4.7.16 Latenzzeiten in Tagen in Abhängigkeit von Plazentahistologie (itis = Chorioamnionitis); CRP-Verlauf (Code II siehe Tab. 7.3.1.1) und einer Antibiotikatherapie

Ausnahmen bilden die Gruppen mit fallendem und die mit steigendem und fallendem CRP-Verlauf. Aus der erstgenannten kleinen Gruppe fällt eine Mutter mit Blasensprung in der 28. SSW heraus, die bei Aufnahme ein maximales CRP von 2,5 mg/dl hatte, welches spontan auf dann immer normale Werte absinkt, die bei Mischflora in der Vaginalbakteriologie und

4. Ergebnisse

sterilem intrapartalem Abstrich eine Schwangerschaftsverlängerung von 38 Tagen erreichen konnte und deren Plazenta dann histologisch unauffällig war. Die übrigen Schwangeren mit abfallenden CRP-Werten lagen im allgemeinen Trend. Die zweite CRP-Gruppe, die herausfällt, ist die der Mütter mit ansteigenden und wieder fallenden CRP-Werten im Verlauf: Hier hatten vier Mütter ohne Antibiotikatherapie bei unauffälliger Histologie etwa gleiche Latenzzeiten wie die neun Mütter mit Antibiotika. Die sechs Mütter mit Chorioamnionitis und ohne Antibiotikatherapie aber hatten eine mehr als dreifach so große Schwangerschaftsverlängerung als die 23 Mütter mit Antibiotika-Gabe und Chorioamnionitis (Abb. 4.4.5.16, Tab. 4.4.7.6).

CRP-Verlauf	Antibiotika-Therapie	Histologie								
		unauffällig			pathologisch			keine		
		n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
kein Wert	nein	9	4,1	31,0	16	3,1	29,7	18	8,8	31,6
	ja	2	1,2	32,1	3	8,0	31,1	6	20,8	29,3
alle Werte < 2,0 mg/dl	nein	39	11,5	32,1	24	9,9	31,4	31	11,8	32,7
	ja	11	17,7	32,8	13	13,5	29,9	13	12,1	32,5
stabil erhöht	nein	1	0,5	33,6	16	2,1	28,8	3	1,3	30,6
	ja				5	4,1	26,3			
abfallend	nein	1	38,4	32,4				2	5,8	34,6
	ja	2	10,6	32,6	7	5,7	26,0	1	1,3	26,7
abfallend und ansteigend	nein				1	1,6	29,4			
	ja	2	28,8	31,1	17	12,0	27,4	5	20,0	28,1
ansteigend	nein	5	5,1	31,5	11	6,3	30,3	9	5,7	31,8
	ja	11	9,5	30,4	39	12,4	28,7	8	3,2	31,4
ansteigend und abfallend	nein	4	23,4	33,3	6	32,2	29,4	2	14,9	33,5
	ja	9	21,3	31,0	23	11,6	29,0	7	27,0	31,8

Tab. 4.4.7.6 Plazentahistologie in Abhängigkeit vom CRP-Verlauf (Code II siehe Tab. 7.3.1.1) und einer Antibiotikatherapie mit jeweiligen Latenzzeiten (= LZ in Tagen) und mittlerem Gestationsalter bei Geburt, n = Anzahl der Mütter

Betrachtet man bei den Patientinnen, bei denen die entsprechenden Werte vorliegen, die prozentuale Verteilung von Chorioamnionitis und unauffälliger Plazenta danach, ob pathologische CRP-Werte im Verlauf aufgetreten sind und ob Antibiotika gegeben wurden, ergibt sich das Bild in Abb. 4.4.7.17: Wie schon oben erwähnt, wurden 1986-90 in allen Gruppen mehr Chorioamnionitis-Fälle nachgewiesen als 1991-95. Zudem war innerhalb der beiden Zeiträume der Anteil an Chorioamnionitiden jeweils mit Antibiotika-Gabe größer als ohne und dies galt umso mehr, wenn das CRP erhöht war.

4. Ergebnisse

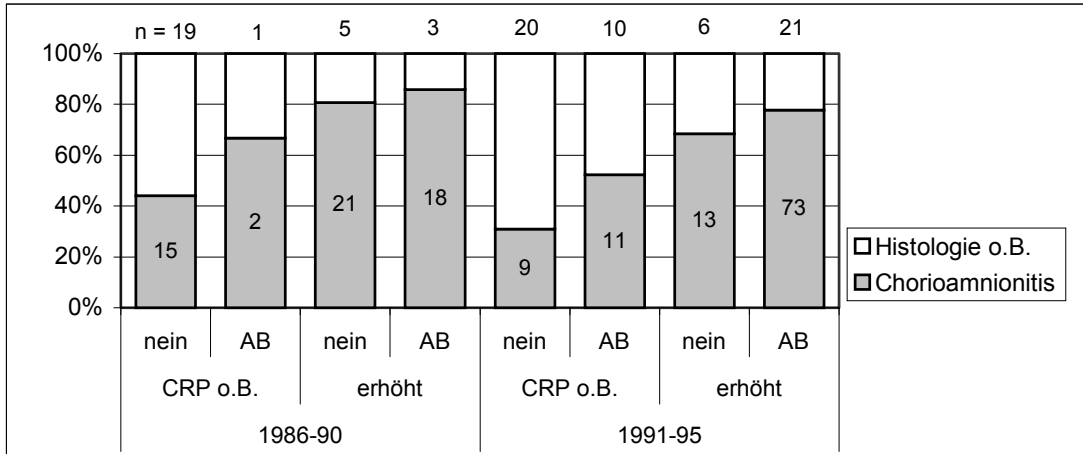


Abb. 4.4.7.17 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien abhängig von CRP-Werten und Antibiotikatherapie 1986-90 vs. 1991-95; Zahlen in den Säulen = Anzahl der untersuchten Plazenten

Die größten Latenzzeiten wurden in Einzelfällen aus dem 90er-Kollektiv und jeweils mit Antibiotikatherapie erreicht, nämlich bei zwei Müttern mit unauffälligem CRP und Chorioamnionitis und bei drei Müttern mit erhöhtem CRP und unauffälliger Histologie. In der 95er-Gruppe mit erhöhten CRP-Werten waren die erreichten Latenzzeiten mit und ohne Antibiotika etwa gleich, bei Chorioamnionitis und Antibiotika-Gabe etwas geringer als ohne Antibiotika-Gabe. Sonst gilt für alle Gruppen, dass mit Antibiotikatherapie die Latenzzeiten jeweils größer waren als ohne und bei unauffälliger Histologie jeweils größer als bei Chorioamnionitis-Zeichen (Abb. 4.4.7.18).

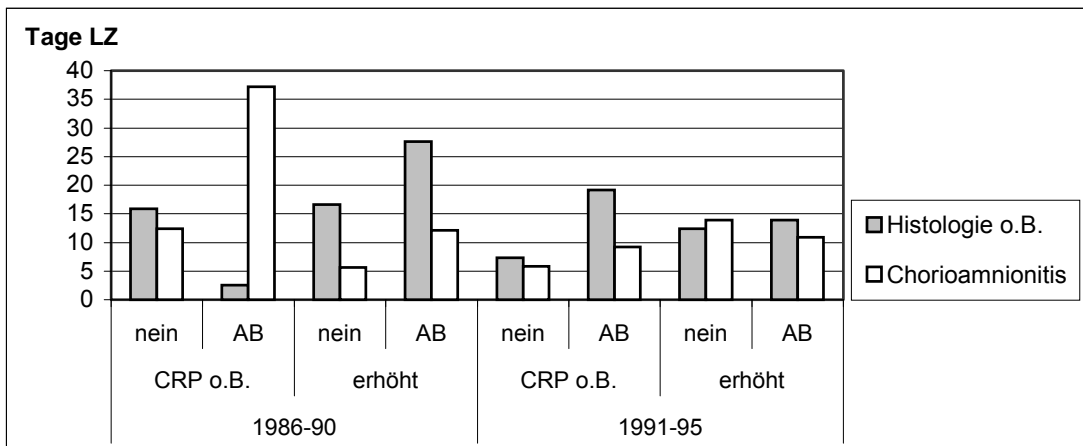


Abb. 4.4.7.18 Mittlere Latenzzeiten in Abhängigkeit von CRP-Werten, Antibiotikatherapie und Plazentahistologie

4. Ergebnisse

CRP	Antibiotikatherapie	Histologie unauffällig					Histologie mit Chorioamnionitis				
		n	Latenzzeit (Tage)			BS-SSW	n	Latenzzeit (Tage)			BS-SSW
			Min	Max	Mittel	Mittel		Min	Max	Mittel	Mittel
1986-90											
alle Werte < 2,0 mg/dl	nein	19	0,1	72,2	15,9	29,4	15	0,7	73,0	12,4	28,6
	ja	1	2,5	2,5	2,5	33,9	2	5,9	68,5	37,2	26,3
erhöht	nein	5	2,6	38,4	16,6	29,0	21	0,2	39,5	5,6	28,0
	ja	3	18,7	40,0	27,6	29,2	18	0,3	37,6	12,1	26,9
1991-95											
alle Werte < 2,0 mg/dl	nein	20	0,1	38,2	7,3	31,6	9	0,3	30,0	5,8	32,6
	ja	10	0,9	59,3	19,2	30,0	11	1,8	25,1	9,2	28,4
erhöht	nein	6	0,4	38,5	12,4	31,7	13	0,2	89,1	13,9	28,6
	ja	21	1,0	55,6	13,9	28,7	73	0,2	93,7	10,9	26,6

Tab. 4.4.7.7 Mittlere Latenzzeiten in Abhängigkeit von Plazentahistologie, CRP-Werten und Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

Betrachtet man die CRP-Verläufe und fasst man sie so zusammen, dass konstant stabile oder abfallende Werte mit ansteigenden Werten im Verlauf verglichen werden können, ergeben sich die Abb. 4.4.7.19 bis 4.4.7.22: Bei ansteigendem CRP fand man in den untersuchten Plazenten in 75,8% Chorioamnionitis-Zeichen. Bei immer normalem oder im Verlauf abfallendem CRP waren es aber auch immerhin 59,6%. Bei Antibiotikatherapie waren in allen Gruppen häufiger Chorioamnionitiden nachweisbar als ohne Therapie (Abb.4.4.7.20). Diese Verteilung ist in den beiden Untersuchungszeiträumen vergleichbar (Abb. 4.4.7.21). Die größten Latenzzeiten konnten erwartungsgemäß erreicht werden, wenn keine Infektionszeichen der Fruchthöhle nachweisbar waren. Umgekehrte Resultate ergeben sich nur in kleinen Untergruppen mit Antibiotika-Gabe bei stabilem CRP oder fehlenden Werten im 90er-Kollektiv und bei ansteigendem CRP ohne Antibiotikatherapie im 95er-Kollektiv mit jeweils nur geringen Fallzahlen (Abb. 4.4.7.22, Tab. 4.4.7.8). Die Schwangeren mit Antibiotikatherapie und histologischer Chorioamnionitis hatten im gesamten Zeitraum das niedrigste Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs und dies galt insbesondere, wenn auch noch die CRP-Werte erhöht waren (durchschnittlich 27. SSW, siehe Tab. 4.4.7.7). Anders herum formuliert: Bei den Schwangerschaften in dem sehr frühen, für das Fetal Outcome noch sehr kritischen Gestationsalter wurde häufiger trotz CRP-Erhöhung die Entscheidung zur Fortführung der Schwangerschaft unter Antibiotikatherapie bzw. Kombinationstherapie gefällt als in späteren Schwangerschaftswochen, wo der zu erzielende Reifegewinn im Verhältnis nicht so bedeutend war.

4. Ergebnisse

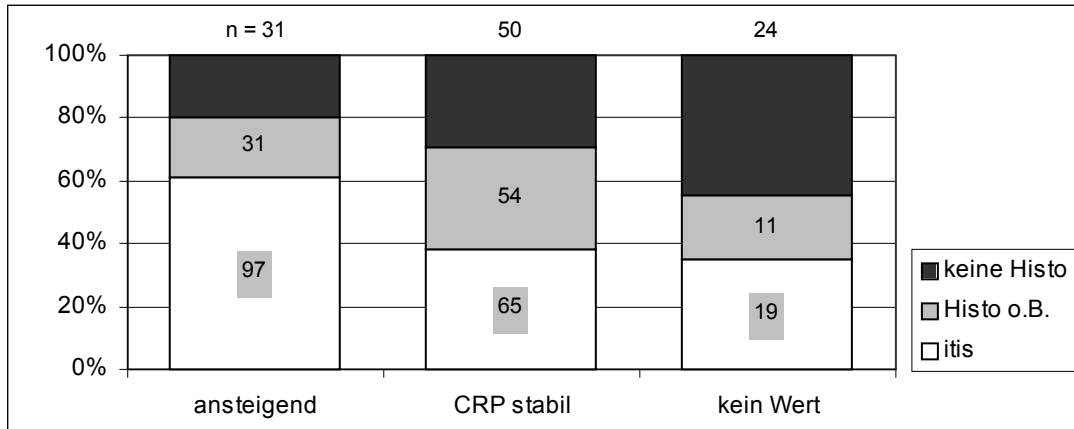


Abb. 4.4.7.19 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien in Abhängigkeit von ansteigenden vs. stabilen CRP-Verläufen; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Plazenten

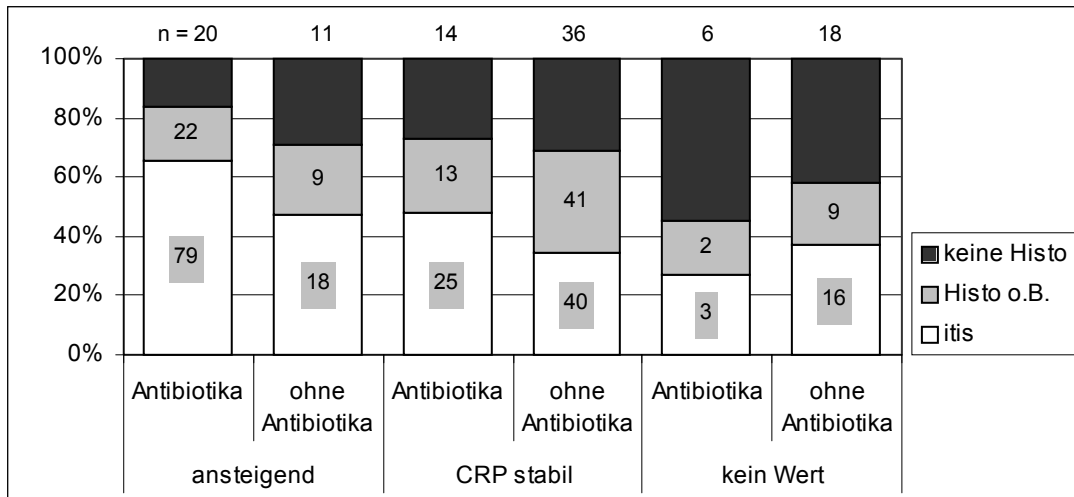


Abb. 4.4.7.20 Prozentuale Verteilung der Plazentahistologien in Abhängigkeit von ansteigenden vs. stabilen CRP-Verläufen und von einer Antibiotikatherapie im Gesamtzeitraum; Zahlen in den Säulen = Anzahl der Plazenten

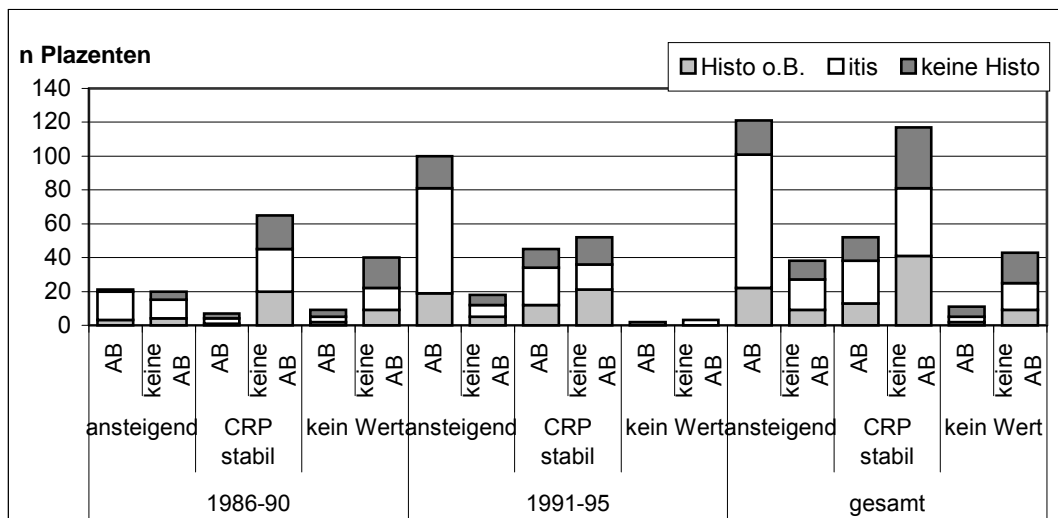


Abb. 4.4.7.21 Anzahl der Plazentahistologien abhängig von ansteigenden vs. stabilen CRP-Verläufen und von einer Antibiotikatherapie, 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

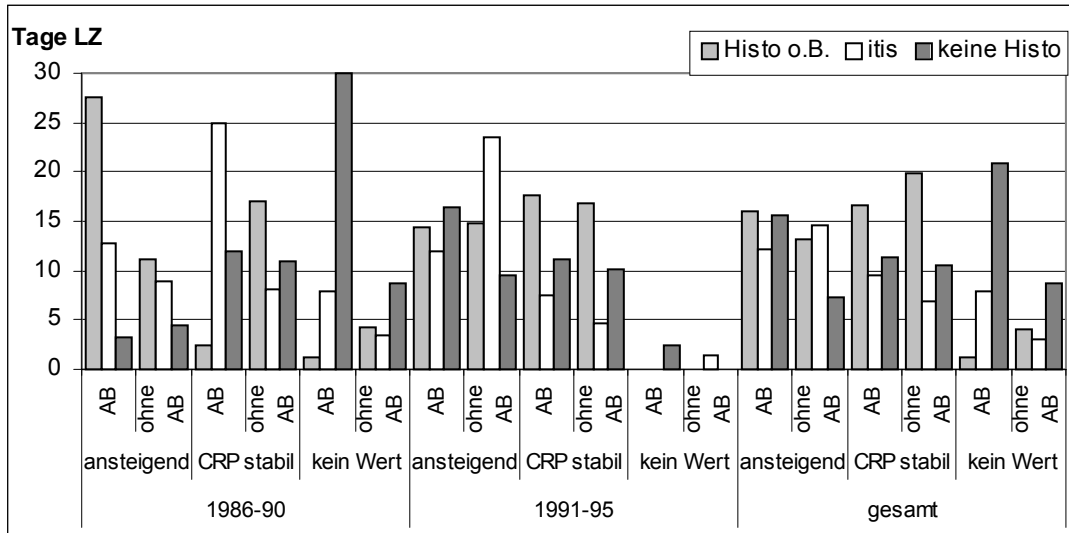


Abb. 4.4.7.22 Latenzzeiten in Abhängigkeit von ansteigenden vs. stabilen CRP-Verläufen, von der Plazentahistologie und von einer Antibiotikatherapie, 1986-90 vs. 1991-95

	1986-90						1991-95						gesamt					
	Histo- logie o.B.		Chorio- amnionitis		keine Histo- logie		Histo- logie o.B.		Chorio- amnionitis		keine Histo- logie		Histo- logie o.B.		Chorio- amnionitis		keine Histo- logie	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
CRP ansteigend																		
AB	3	27,6	17	12,8	1	3,3	19	14,3	62	11,9	19	16,4	22	16,1	79	12,1	20	15,7
ohne AB	4	11,2	11	9,0	5	4,4	5	14,8	7	23,6	6	9,6	9	13,2	18	14,6	11	7,3
CRP stabil																		
AB	1	2,5	3	24,9	3	12,0	12	17,7	22	7,4	11	11,2	13	16,6	25	9,5	14	11,3
ohne AB	20	17,0	25	8,2	20	10,9	21	6,9	15	4,6	16	10,2	41	11,9	40	6,8	36	10,6
keine CRP-Werte																		
AB	2	1,2	3	8,0	4	29,9					2	2,4	2	1,2	3	8,0	6	20,8
ohne AB	9	4,2	13	3,5	18	8,8			3	1,4			9	4,1	16	3,1	18	8,8

Tab. 4.4.7.8 Mittlere Latenzzeiten (= LZ in Tagen) in Abhängigkeit von CRP-Verlauf, Antibiotikatherapie und Plazentahistologie; n = Anzahl der Mütter

Bei ansteigendem CRP-Verlauf ohne erneuten Abfall, der zumeist zur Entbindung geführt hat, waren in 75% Chorioamnionitis-Zeichen nachweisbar, bei Antibiotikatherapie waren es 22% (Abb. 4.4.7.23). Die Latenzzeiten lagen mit Antibiotikatherapie höher, ebenso bei histologischer Chorioamnionitis im 95er-Kollektiv (Abb. 4.4.7.24, Tab. 4.4.7.5).

4. Ergebnisse

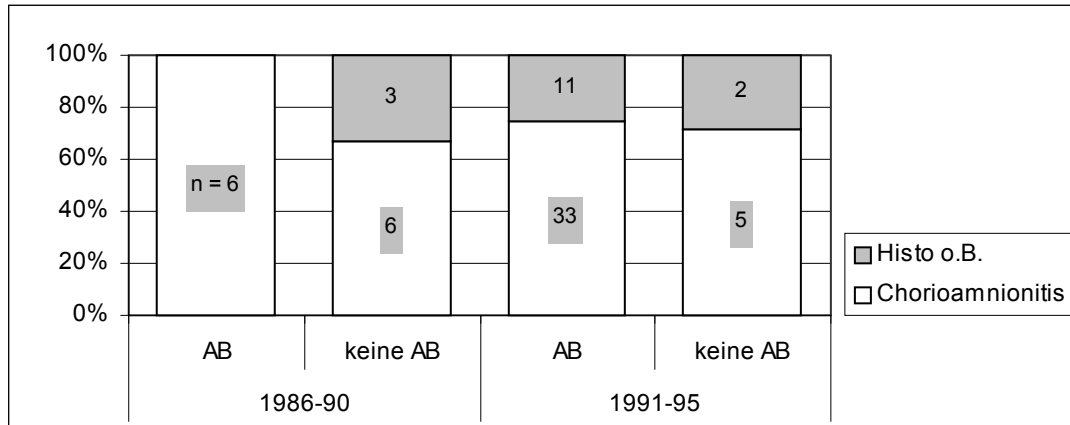


Abb. 4.4.7.23 Prozentuale Verteilung der Histologien bei einmaligem CRP-Anstieg ohne erneuten Abfall, der zumeist zur Geburt geführt hat; n gesamt = 66 (1986-90 n = 15; 1991-95 n = 51); Zahlen in den Säulen = Anzahl der untersuchten Plazenten

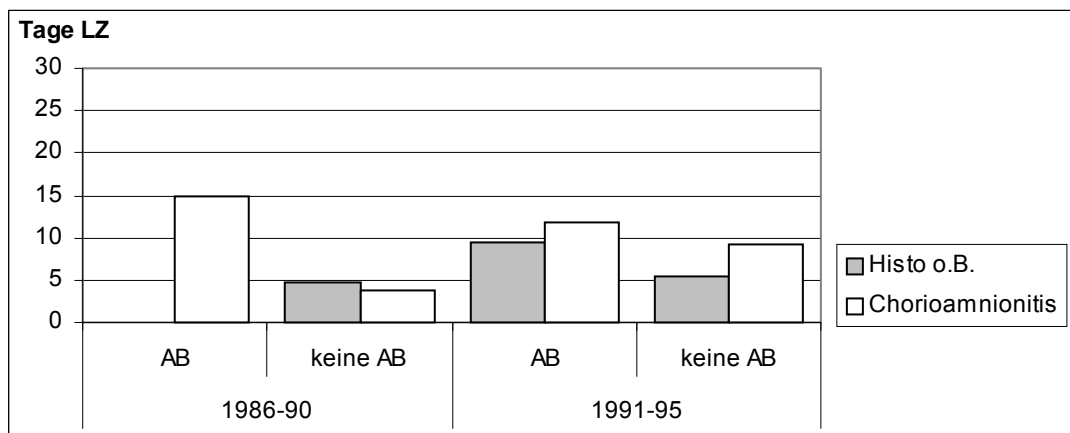


Abb. 4.4.7.24 Latenzzeiten bei einmaligem CRP-Anstieg ohne erneuten Abfall, der zumeist zur Geburt geführt hat, in Abhängigkeit von der Plazentahistologie

Antibiotikatherapie	Histologie	1986-90		1991-95	
		n	Latenzzeit (Tage)	n	Latenzzeit (Tage)
ja	fehlt	1	3,32	7	3,2
	itis	6	14,9	33	11,9
	o.B.	0		11	9,5
nein	fehlt	4	4,9	5	6,3
	itis	6	3,7	5	9,3
	o.B.	3	4,8	2	5,5
gesamt		20	7,5	63	9,7

Tab. 4.4.7.9 Latenzzeiten je nach Plazentahistologien bei einmaligem CRP-Anstieg ohne erneuten Abfall, der zumeist zur Geburt geführt hat in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

4.4.7.5 Plazentahistologie und Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung

Bei 90% der Schwangerschaften war bei der Entscheidung zur Entbindung eine Erhöhung der Infektionsparameter, eine Progredienz von Wehen oder des Muttermund-Befundes oder der klinische Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom ohne nähere Angaben vermerkt (Tab. 4.4.7.10). Im Folgenden sind die vorher genannten Symptome als V.a. AIS zusammengefasst. Wurde die Schwangerschaft wegen des V.a. AIS beendet, fanden sich in 70% der untersuchten Plazenten Hinweise für eine Chorioamnionitis. In der Gruppe, die aus anderen Gründen entbunden worden war (zumeist kindliche Pathologien wie CTG-Auffälligkeit, welche auch Ausdruck einer Beeinträchtigung des Kindes durch Infektion sein konnte, siehe Tab. 4.1.8.1 und 4.1.8.2) war in 24% der Fälle eine Chorioamnionitis nachweisbar. Diese Verteilungen änderten sich im Zeitverlauf kaum, wie auch in Abb. 4.4.7.25 gezeigt wird. Hier ist auch der Anteil der Mütter mit Antibiotikatherapie dargestellt. Schwangere ohne Antibiotikatherapie hatten bei klinischem V.a. AIS 1986-90 in 64% der Fälle eine Chorioamnionitis und 1991-95 in 53% (Tab. 4.4.7.11). Sah man im Verlauf eine Indikation zur Antibiotikatherapie und musste dann mit dem V.a. AIS entbunden werden, ließ sich 1986-90 in 85% und 1991-95 in 75% eine Chorioamnionitis nachweisen. Die Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt waren dabei in beiden Zeiträumen vergleichbar. Die Latenzzeiten waren mit Antibiotikatherapie größer als ohne und bezogen auf Histologie und klinischen V.a. AIS ohne einheitlichen Trend (Abb. 4.4.7.26).

Histologie	1986-90					1991-95					gesamt				
	n	Latenzzeit			BS-SSW	n	Latenzzeit			BS-SSW	n	Latenzzeit			BS-SSW
		Min	Max	Mittel			Min	Max	Mittel			Min	Max	Mittel	
Geburtsdiagnose V.a. AIS/ Wehen															
keine Histologie durchgeführt	48	0,4	79,3	11,3	30,0	44	0,3	58,5	11,8	30,2	92	0,3	79,3	11,6	30,1
Chorioamnionitis	70	0,2	73,0	9,2	28,1	105	0,2	93,7	10,2	27,6	175	0,2	93,7	9,8	27,9
normal	30	0,1	72,2	13,2	29,6	47	0,1	55,6	11,4	30,1	77	0,1	72,2	12,1	29,9
Geburtsdiagnose ist nicht V.a. AIS/ Wehen															
keine Histologie durchgeführt	3	2,6	6,8	4,6	30,3	10	1,6	42,5	14,0	31,5	13	1,6	42,5	11,8	31,2
Chorioamnionitis	2	1,7	16,0	8,8	27,2	4	1,1	40,0	16,6	26,8	6	1,1	40,0	14,0	26,9
normal	9	0,1	40,0	12,8	30,5	10	0,4	59,3	16,6	31,0	19	0,1	59,3	14,8	30,8

Tab. 4.4.7.10 Latenzzeiten (in Tagen) und durchschnittliches Gestationsalter bei Blasensprung in Abhängigkeit von der Indikation zur Geburt (V.a. AIS/Wehen-Progredienz oder nicht) und der Plazentahistologie; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

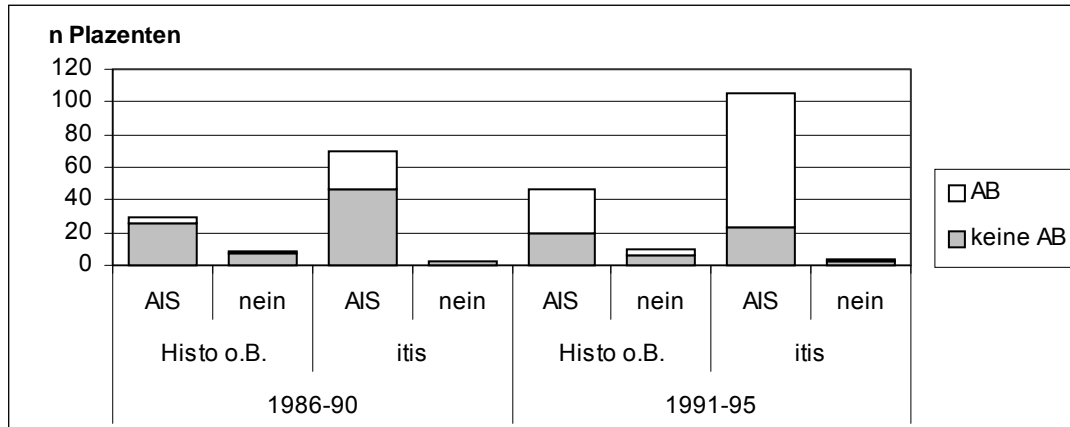


Abb. 4.4.7.25 Histologische Plazentabefunde bei Müttern mit Schwangerschaftsbeendigung wegen klinischem V.a. AIS in Abhängigkeit von einer Antibiotikatherapie

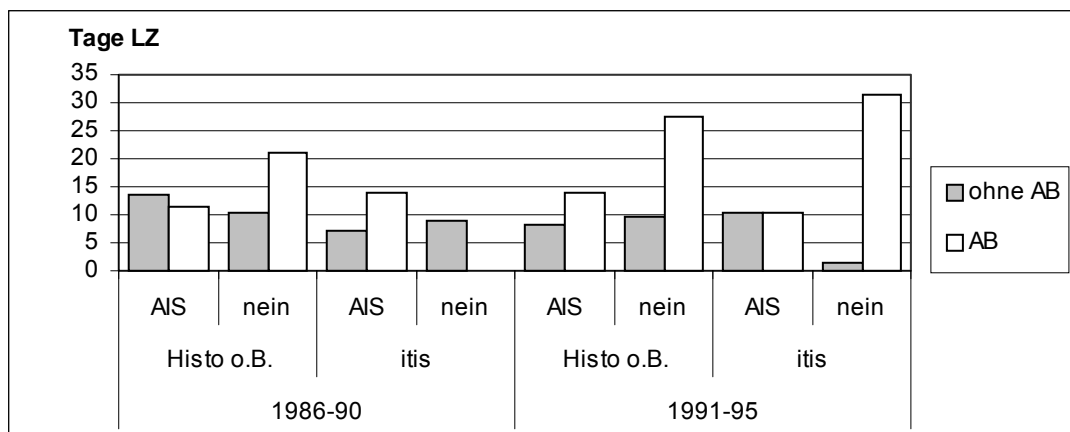


Abb. 4.4.7.26 Latenzzeiten der Mütter mit Schwangerschaftsbeendigung bei klinischem V.a. AIS in Abhängigkeit von histologischen Befunden und einer Antibiotikatherapie

	1986-90				1991-95				gesamt			
	Histologie o.B.		Chorioamnionitis		Histologie o.B.		Chorioamnionitis		Histologie o.B.		Chorioamnionitis	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
Geburtsdiagnose V.a. AIS/ Wehen												
Antibiotika	4	11,5	23	13,8	27	13,9	82	10,2	31	13,6	105	11,0
ohne Antibiotika	26	13,4	47	7,0	20	8,2	23	10,2	46	11,1	70	8,1
Geburtsdiagnose ist nicht V.a. AIS/ Wehen												
Antibiotika	2	20,9			4	27,4	2	31,5	6	25,3	2	31,6
ohne Antibiotika	7	10,5	2	8,8	6	9,5	2	1,7	13	10,0	4	5,3

Tab. 4.4.7.11 Mittlere Latenzzeiten (in Tagen) in Abhängigkeit von der Indikation zur Geburt (V.a. AIS/Wehen-Progression oder nicht), Antibiotikatherapie und Plazentahistologie; n = Anzahl der untersuchten Plazenten

4.4.8 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von anamnestischen Risikofaktoren

Bei allen Müttern besteht der deutliche Trend zu höheren Graviditäten- und Paritätanzahlen, je früher der Blasensprung auftrat: im Gesamtkollektiv (in Klammern 1986-90 vs. 1991-95) lag die durchschnittliche Zahl der Graviditäten bei Blasensprung vor 24+0 SSW bei 2,8 (2,9 vs. 2,8), die der Paritäten bei 1,9 (1,8 vs. 1,9). Bei Blasensprung 25.-28. SSW betrug die Graviditätszahl 2,7 (2,8 vs. 2,6) und die Paritätszahl 1,7 (jeweils 1,7). Bei Blasensprung in der 29.-32. SSW betrug die Graviditätszahl 2,2 (2,4 vs. 2,1) und die Paritätszahl 1,6 (1,7 vs. 1,5). Bei Blasensprung 33. bis 34. SSW betrug die Graviditätszahl 2,3 (2,5 vs. 2,2) und die Paritätszahl 1,7 (jeweils 1,7; siehe Abb. 4.4.8.1).

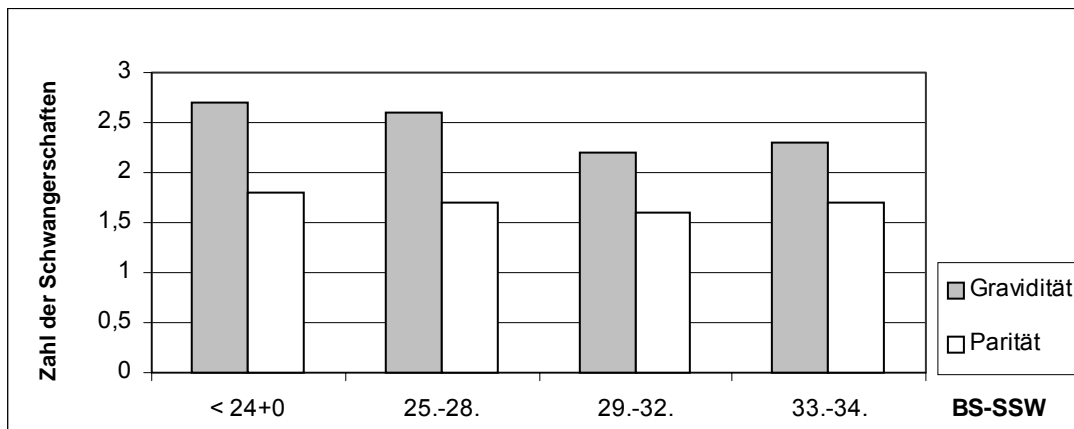


Abb. 4.4.8.1 Anzahl der vorherigen Schwangerschaften und Geburten je Mutter je nach SSW bei

131 Mütter (= 34,3%) hatten einen bis sechs (im Mittel zwei) anamnestische Risikofaktoren für eine Frühgeburt.

47 Frauen (=12,3%) hatten schon in der Vorgeschichte Frühgeburten erlitten, davon 19 Frauen eine und drei Frauen zwei Frühgeburten vor der abgeschlossenen 35. SSW (Tab. 4.4.8.1). Fünf Frauen hatten je eine Frühgeburt vor und eine Frühgeburt ab 35+0 SSW, 25 Frauen hatten eine, zwei Frauen zwei Frühgeburten in der 36.-37.SSW. Ein intrauteriner Fruchttod (= IUFT) oder ein Spätabort war bei 44 Müttern (= 11,5%) vermerkt. Dabei war den Akten oft nicht zu entnehmen, ob der Spätabort mit einem Blasensprung verbunden war bzw. in welcher Schwangerschaftswoche der IUFT auftrat, weshalb nach diesen Kriterien nicht weiter spezifiziert werden kann. 62 Mütter (= 16,2%) hatten auswärts oder in Großhadern eine Cerclage oder einen Muttermunds-Verschluss nach Saling in der ausgewerteten Schwangerschaft erhalten, drei Mütter in einer vorherigen Schwangerschaft. 20 Frauen (= 5,2%) hatten eine Konisation in der Anamnese.

Verglichen mit dem Gesamtkollektiv wurden die Kinder im Z.n. Spätabort und auch im Z.n. Cerclage bzw. Muttermundsverschluss um 1,5 bis eine Woche früher geboren (Tab. 4.4.8.1). Später als im Gesamtkollektiv wurden die Kinder im Z.n. Frühgeburt nach der 35. SSW geboren. Bei Blasensprung im Z.n. Konisation konnten im untersuchten Kollektiv mit durchschnittlich 5,2 Tagen die geringsten Tragzeitverlängerungen erreicht werden, im Z.n. Spätabort bzw. intrauterinem Fruchttod mit 12,4 Tagen die längsten. Alle Risikofak-

4. Ergebnisse

toren bis auf den des vorangegangenen Spätabortes/IUFT führten zu kürzeren Tragzeitverlängerungen als im Gesamtkollektiv. In der Spätabortgruppe war die durchschnittliche Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Blasensprungs aber mit 27,1 SSW am niedrigsten, so dass die Geburten in der 28,9 SSW früher als in allen anderen Risikogruppen erfolgten.

Der Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprungs war - wenngleich über drei Risikofaktoren nur sehr kleine Fallzahlen vorliegen - im untersuchten Kollektiv klar von der Zahl der Risikofaktoren abhängig, wie in Abb. 4.4.8.2 zu sehen. Die Tragzeitverlängerung zeigte in Abhängigkeit von der Zahl der Risikofaktoren keinen einheitlichen Trend.

Risikofaktor	Anzahl der Mütter			Vorkommen dieses Risikofaktors je Mutter	mittlere SSW bei Geburt	mittlere SSW bei BS	mittlere Latenzzeit
	1986-90	1991-95	gesamt				
Z.n. Cerclage/ Muttermundverschluss	30	32	62	1,1	29,3	27,9	9,6
Z.n. Spätabort/ IUFT	24	20	44	1,4	28,9	27,1	12,4
Z.n. Frühgeburt	25	21	46	1,2	31,3	30,1	8,0
Frühgeburt < 35+0 SSW	15	10	25	1,1	30,2	29,2	7,0
Frühgeburt > 35+0 SSW	13	14	27	1,3	32,5	31,1	9,2
Z.n. Konisation	7	13	20	1,0	30,9	30,2	5,2
Anzahl der anamnestischen Risikofaktoren je Mutter							
Gesamtkollektiv	162	220	382		30,5	29,0	11,1
1	31	96	127		30,0	28,7	9,4
2	22	15	37		29,8	28,6	8,3
3	6	3	9		29,7	28,1	11,4
4	1	1	2		29,3	27,9	9,8
5	0	1	1		27,1	26,7	3,0
6	0	2	2		25,5	22,8	18,5

Tab. 4.4.8.1 Anamnestische Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit

4. Ergebnisse

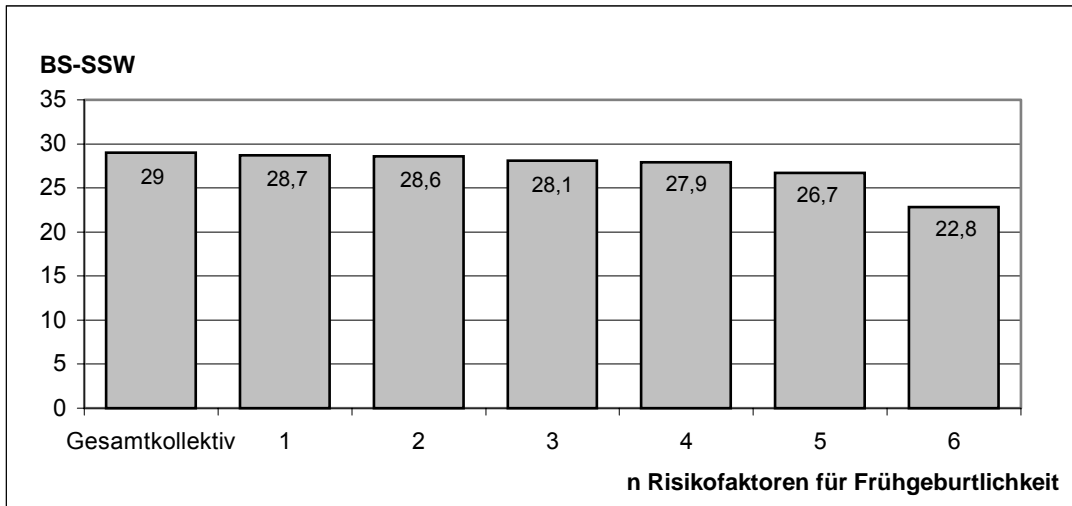


Abb. 4.4.8.2 Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs in Abhängigkeit von der Zahl der anamnestischen Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit

4.5 RDS-Prophylaxe

340 Schwangere (1986-90 85% und 1991-95 92%, $p = 0,04$) wurden mit Corticoiden behandelt, um die alveoläre Surfactant-Produktion des Kindes zur Risiko-Reduktion eines Atemnotsyndroms anzuregen. Diese RDS-Prophylaxe geschah in vier Fällen mit Dexamethason (wenn sie bereits auswärts eingeleitet worden war), sonst mit Betamethason. Die übliche Dosierung betrug im gesamten Untersuchungszeitraum 2 x 8 mg alle 24 Stunden, bei Gemini meist aufgeteilt in 4 x 4mg alle 12 Stunden. Die volle Wirkung auf die kindliche Surfactant-Produktion wird 48 Stunden nach der ersten Gabe erwartet. Eine Schwangerschaftsverlängerung um dieses Zeitintervall nach Corticoid-Gabe wird in den meisten Fällen eines vorzeitigen Blasensprungs vor 34+0 SSW als Minimal-Ziel gesehen. Von den genannten 340 Müttern mit RDS-Prophylaxe konnte diese Mindestlatenzzeit bis zur Entbindung in 264 Fällen erreicht werden und zwar 1986-90 in 97 Fällen (= 60%) und 1991-95 in 167 Fällen (= 76%, $p = 0,009$). 17 Schwangere (7 bzw. 10) aus dieser Gruppe hatten nur auswärts eine RDS-Prophylaxe erhalten, ohne dass dies in Großhadern wiederholt wurde. Bei 36 von ihnen (15 bzw. 21) war sie auswärts begonnen und in Großhadern komplettiert worden.

4.5.1 RDS-Prophylaxe nicht oder nicht komplett durchgeführt

Bei 76 Müttern konnte die RDS-Prophylaxe nicht über die geforderten 48 Stunden komplettiert werden, da zumeist vorher entbunden werden musste. 1986-90 waren es 41 Schwangere (= 25%) und 1991-95 35 Schwangere (= 16%, $p = 0,001$). 42 Mütter erhielten gar keine Corticoide (1986-90 $n = 24 = 15\%$ und 1991-95 $n = 18 = 8\%$).

In Abb. 4.5.1.1 ist dargestellt, dass die Mediane der Latenzzeiten bei fehlender RDS-Prophylaxe 1986-90 bei 6,5 und 1991-95 bei 3,5 Tagen lagen, bei inkompletter RDS-Prophylaxe bei 1,5 bzw. 0,9 Tagen. Die Mittelwerte der Schwangerschaftsverlängerung lagen ohne RDS-Prophylaxe mit 7,3 bzw. 12,3 Tagen noch höher (Tab. 4.5.1.1).

	1986-90						1991-95					
	keine RDS-Prophylaxe, n = 24			RDS-Prophylaxe inkomplett, n = 41			keine RDS-Prophylaxe, n = 18			RDS-Prophylaxe inkomplett, n = 35		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
alle												
Latenzzeit	0,1	31,4	7,3	0,3	10,8	1,8	0,1	93,7	12,3	0,1	11,9	1,5
BS-SSW	21,6	33,5	27,9	26,1	34,0	30,8	17,1	33,9	26,5	23,6	33,8	30,8
SSW bei Geburt	24,0	34,0	28,9	26,1	34,1	31,0	23,0	34,1	28,2	23,7	33,9	30,9
Therapiezeit in GH	0,1	23	5,5	0,1	8	1,4	0,1	92	10,8	0,1	12	1,3

Tab. 4.5.1.1 Fehlende oder inkomplette RDS-Prophylaxe und Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt und von stationärer Aufnahme bis zur Geburt (in Tagen), Gestationsalter bei Blasensprung und bei Geburt, 1986-90 vs. 1991-95

4. Ergebnisse

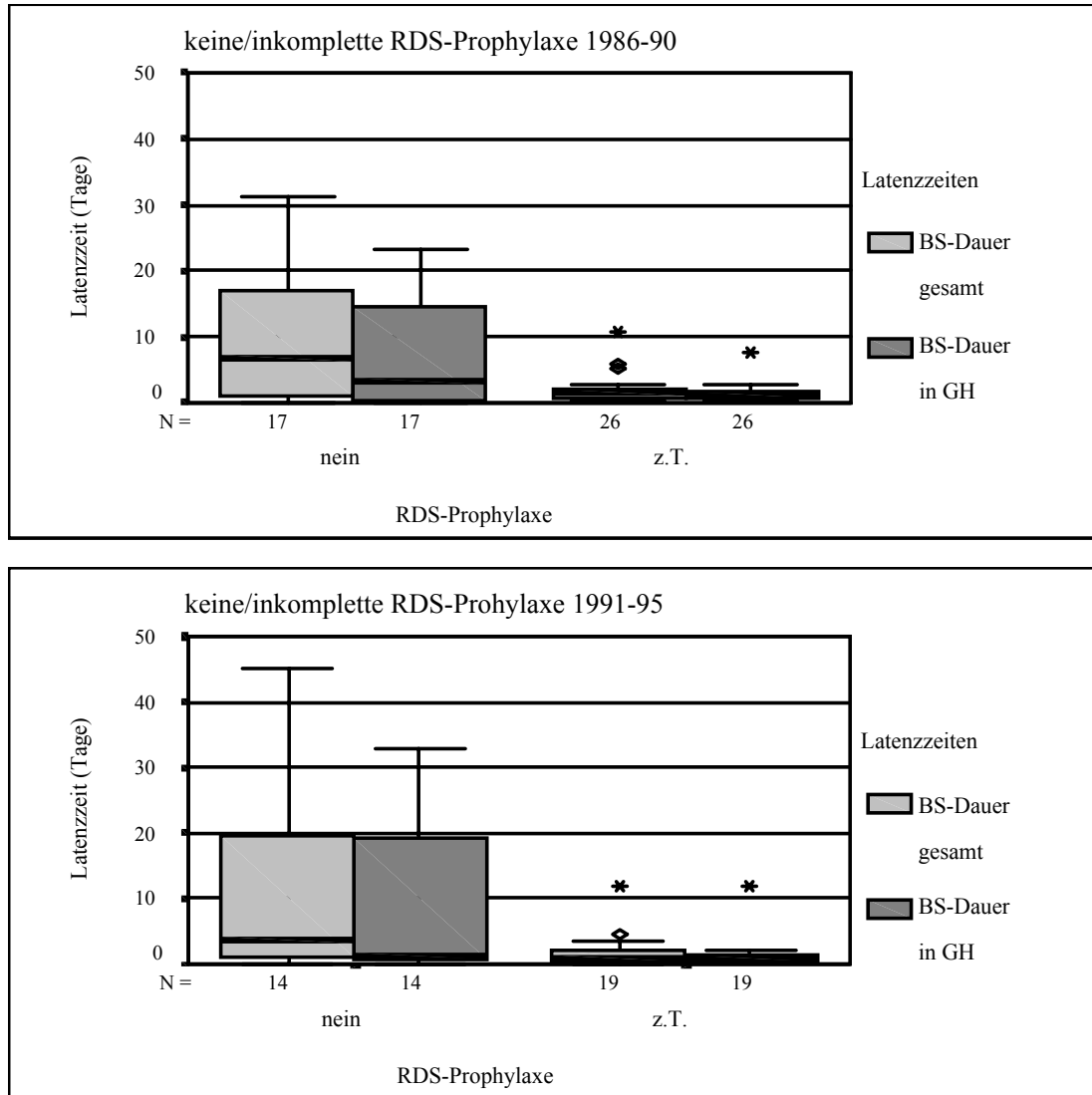


Abb. 4.5.1.1 Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt und von stationärer Aufnahme bis zur Geburt, wenn keine RDS-Prophylaxe durchgeführt wurde (= nein) oder diese inkomplett ist (= z.T.), 1986-90 vs. 1991-95; n = Anzahl der Mütter

Die relativ hohen Latenzzeiten bei fehlender Corticoid-Gabe sind zum Einen dadurch zu erklären, dass ein Teil der Schwangerschaft erst verzögert nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen wurde und auswärts nicht mit der RDS-Prophylaxe begonnen worden war. Dies lässt sich daran ablesen, dass die Mediane der Therapiezeiten in Großhadern 1986-90 bei 3,5 Tagen und 1991-95 bei 1,1 Tagen lagen. Zum Anderen sind unter den Schwangeren ohne RDS-Prophylaxe 12 Fälle mit einem Blasensprung unter 24+0 SSW, bei denen wegen des niedrigen Gestationsalters noch keine Corticoid-Gabe erfolgt war (siehe Abb. 4.5.1.2, Tab. 4.5.1.2). Hier lagen die Mediane der Latenzzeiten 1986-90 bei 23 und 1991-95 bei 12 Tagen und die Mediane der in Großhadern erreichten Therapiezeiten jeweils bei 12 Tagen. Bei Blasensprung in der 25.-28. SSW lag der Median der Tragzeitverlängerung ohne (komplette) RDS-Prophylaxe hingegen bei 2,0 bzw. 1,1 Tagen und bei Blasensprung in der 29.-32. SSW bei 1,5 bzw. 1,0 Tagen. Die durchschnittlichen Latenzzeiten und Gestationsalter bei Blasensprung sind in Tab. 4.5.1.2 noch genauer aufgeschlüsselt.

4. Ergebnisse

	1986-90						1991-95					
	keine RDS-Pr*			RDS-Pr* inkomplett			keine RDS-Pr*			RDS-Pr* inkomplett		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
BS < 24+0 SSW												
Anzahl Mütter	n = 4			n = 0			n = 7			n = 1		
Latenzzeit	7,3	31,4	21,3				1,1	93,7	27,3			1,4
BS-SSW	21,6	23,1	22,5				17,1	23,8	21,4			23,6
SSW bei Geburt	24,0	26,4	25,5				23,0	34,0	25,2			23,7
Therapiezeit in GH	0,1	23	12,1				1	92	25,1			1
BS 24+0 bis 27+6 SSW												
Anzahl Mütter	n = 8			n = 4			n = 4			n = 7		
Latenzzeit	0,2	20,5	6,7	0,6	2,1	1,3	0,2	6,3	2,6	0,2	3,5	1,1
BS-SSW	24,1	26,3	25,1	26,1	27,6	26,9	24,9	27,2	25,6	26,3	27,8	27,1
SSW bei Geburt	24,0	28,6	26,0	26,1	27,9	26,9	25,1	27,3	25,9	26,3	27,7	27,1
Therapiezeit in GH	0,2	21	6,7	1	2	1,4	0,1	1	0,7	0,1	2	0,6
BS 28+0 bis 31+6 SSW												
Anzahl Mütter	n = 5			n = 22			n = 3			n = 11		
Latenzzeit	0,1	19,2	5,4	0,3	10,8	2,1	0,1	6,7	2,3	0,2	11,9	2,4
BS-SSW	28,7	31,5	29,9	28,1	31,8	30,1	29,4	31,4	30,6	28,0	31,9	30,6
SSW bei Geburt	29,6	31,4	30,6	28,1	32,4	30,2	29,3	32,3	30,8	28,3	32,0	30,9
Therapiezeit in GH	0,2	15	3,9	0,2	8	1,5	0,1	5	1,7	0,1	12	1,9
BS 32+0 bis 33+6 SSW												
Anzahl Mütter	n = 7			n = 15			n = 4			n = 16		
Latenzzeit	0,4	4,4	1,4	,4	4,8	1,4	0,6	6,3	3,0	0,1	2,3	1,2
BS-SSW	32,1	33,5	32,9	32,0	34,0	33,1	32,7	33,9	33,4	32,0	33,8	33,0
SSW bei Geburt	32,0	34,0	33,0	32,3	34,1	33,2	32,9	34,1	33,8	32,1	33,9	33,1
Therapiezeit in GH	0	4	1,4	0	5	1,3	1	6	2,9	0,1	2	1,2

Tab. 4.5.1.2 Fehlende oder inkomplette RDS-Prophylaxe (RDS-Pr.*) und Latenzzeiten gesamt und in Großhadern (in Tagen), Gestationsalter bei Blasensprung und bei Geburt, gruppiert nach Gestationsalter bei Blasensprung

4. Ergebnisse

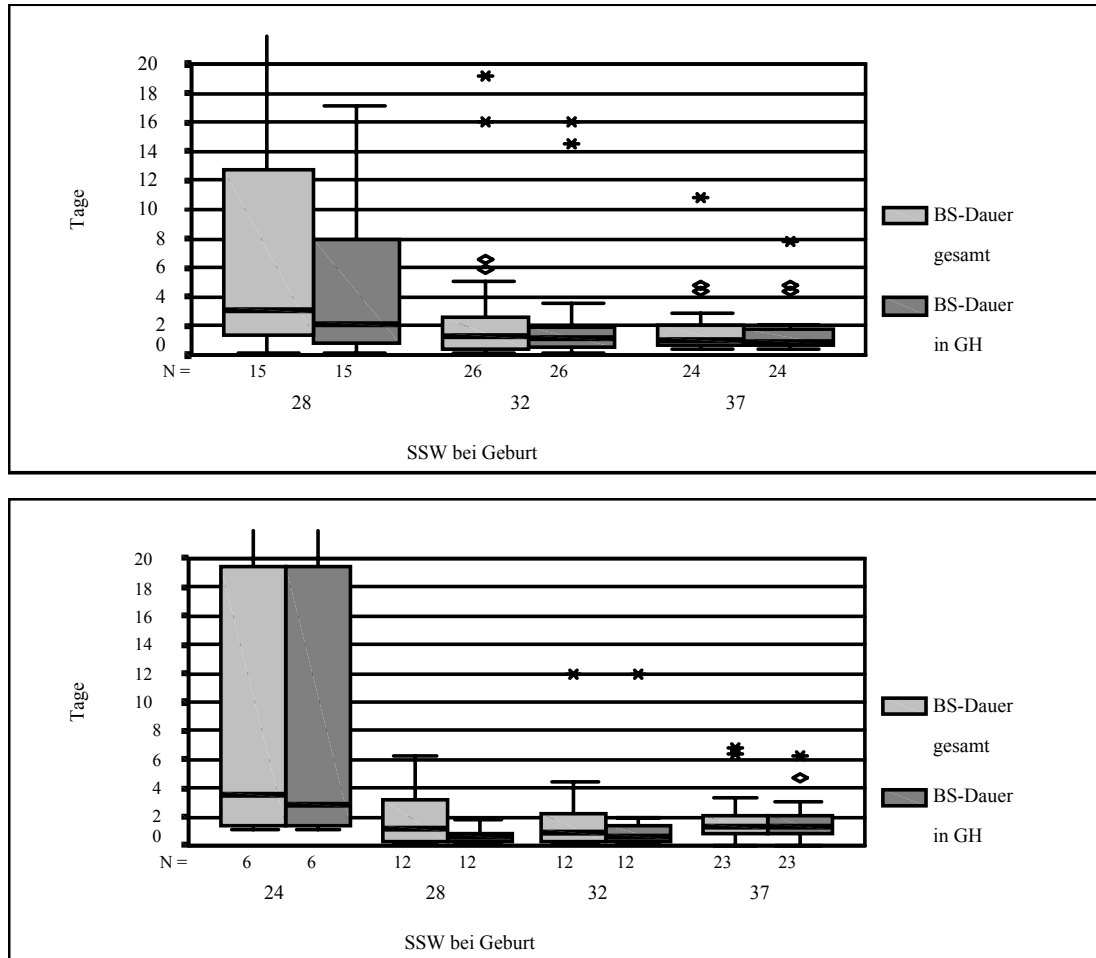


Abb. 4.5.1.2 Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt und von stationärer Aufnahme bis zur Geburt, bei fehlender und inkompletter RDS-Prophylaxe in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt, 1986-90 vs. 1991-95; n = Anzahl der Mütter

Unter den Müttern ohne oder mit inkompletter RDS-Prophylaxe hatten n = 48 auch keine Antibiotika erhalten, 1986-90 waren es n = 35 mit Therapiezeiten in Großhadern zwischen einem und 21 Tagen, 1991-95 waren es n = 13 mit Therapiezeiten in Großhadern von 0,1 - 1 Tag (Tab. 4.5.1.3). 28 Mütter hatten Antibiotika bekommen; 1986-90 waren es n = 8 mit Therapiezeiten i.m. zwischen 2 und 23 Tagen, 1991-95 waren es n = 20 mit Therapiezeiten in Großhadern (= i.m.) von 0-92 Tagen. Die Mediane der Schwangerschaftsverlängerungen lagen ohne Antibiotikatherapie bei 31,5 Tagen bei Blasensprung vor der 25. SSW (Therapiezeit i.m. 0,5 Tage), bei 2,5 Tagen in der 25.-28. SSW (i.m. 1,0 Tage) und bei 1,0 Tagen in der 29.-32. SSW (Abb. 4.5.1.3). Mit Antibiotikatherapie und ohne komplette RDS-Prophylaxe lag der Median der Schwangerschaftsverlängerung bei jeweils 17 Tagen bei Blasensprung vor der 25. SSW, bei 1,1 bzw. 0,5 Tagen in der 25.-28. SSW und bei 3,4 bzw. 2,0 Tagen in der 29.-32. SSW. Für alle Gruppen gilt, dass das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung ohne RDS-Prophylaxe jeweils 2,9-5 Wochen niedriger lag als bei inkompletter RDS-Prophylaxe. Das Gestationsalter bei Geburt war 1,7-2,8 Wochen niedriger. Dabei gab es keinen Unterschied, ob Antibiotika gegeben worden waren oder nicht und dies war in beiden Zeiträumen ähnlich nachzuweisen.

4. Ergebnisse

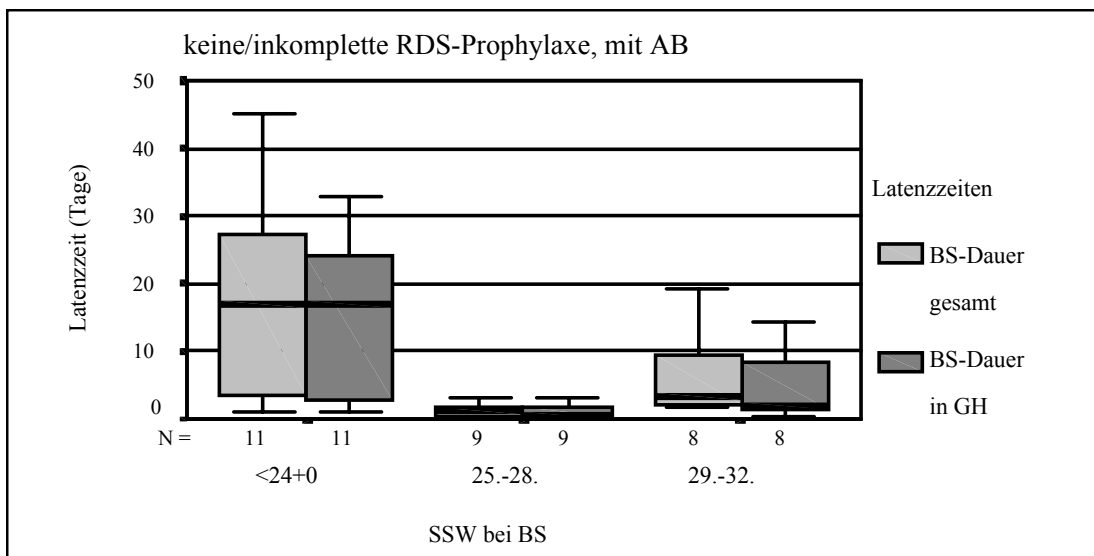
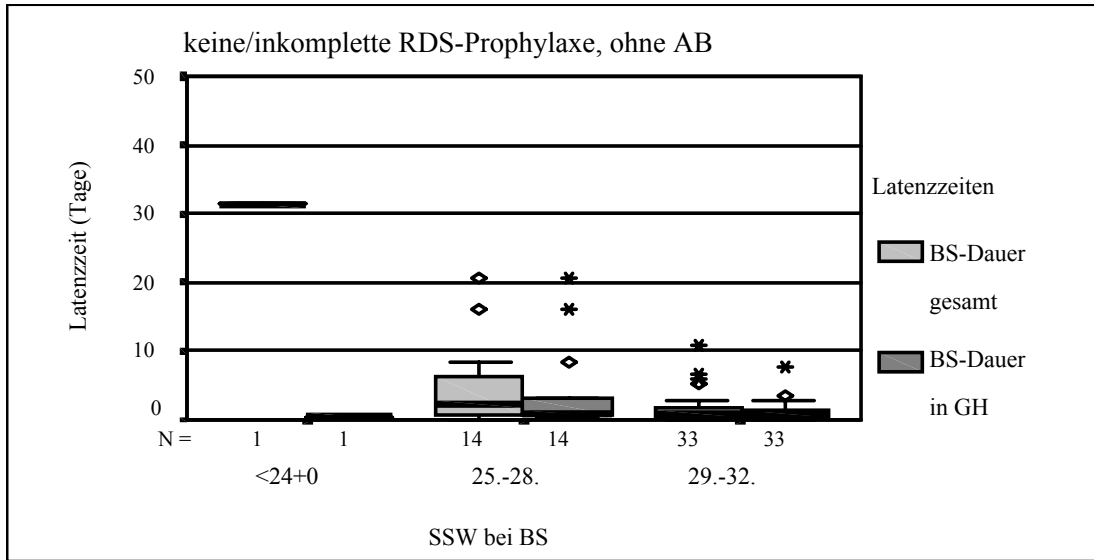


Abb. 4.5.1.3 Mediane der Latenzzeiten vom Blasensprung bis zur Geburt und von stationärer Aufnahme bis zur Geburt (in Tagen) in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung und einer Antibiotikatherapie, bei fehlender und inkompletter RDS-Prophylaxe, oben 1986-90, unten 1991-95; n = Anzahl der Mütter

4. Ergebnisse

	1986-90						1991-95					
	keine RDS-Prophylaxe, n = 24			RDS-Prophylaxe inkomplett, n = 41			keine RDS-Prophylaxe, n = 18			RDS-Prophylaxe inkomplett, n = 35		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
ohne Antibiotika bei < 32+0 SSW												
Anzahl Mütter	n = 12			n = 23			n = 5			n = 8		
Latenzzeit	0,1	31,4	7,5	0,3	10,8	2,0	0,1	6,3	2,1	0,2	3,5	0,9
BS-SSW	21,6	31,5	26,4	26,2	31,8	29,7	24,9	30,9	27,5	26,6	31,9	30,4
SSW bei Geburt	24,0	31,4	27,4	26,1	32,4	29,9	25,3	30,9	27,7	27,0	32,0	30,5
Therapiezeit in GH	0,1	21	4,7	0,1	8	1,4	0,1	1	0,5	0,1	1	0,6
Antibiotika bei < 32+0 SSW												
Anzahl Mütter	n = 5			n = 3			n = 9			n = 11		
Latenzzeit	3,0	29,4	15,2	1,6	2,1	1,8	0,2	93,7	22,0	0,2	11,9	2,5
BS-SSW	22,3	28,8	24,5	26,1	30,6	28,1	17,1	31,4	22,9	23,6	31,6	27,9
SSW bei Geburt	24,0	31,4	26,6	26,3	30,7	28,3	23,0	34,0	25,9	23,7	31,9	28,2
Therapiezeit in GH	3	23	13,1	1,8	2	1,9	0,1	92	20,1	0,1	12	2,0

Tab. 4.5.1.3 Fehlende oder inkomplette RDS-Prophylaxe (RDS-Pr.*) und Latenzzeiten gesamt und in Großhadern (in Tagen), Gestationsalter bei Blasensprung und bei Geburt, gruppiert nach Antibiotikatherapie - bei allen Müttern mit Blasensprung vor 32+0 SSW

4.6 Kindliches Outcome

Bezogen auf das kindliche Outcome konnten dem untersuchten Datenmaterial neben den in Kap. 4.1.1. beschriebenen kindlichen Basisdaten die Apgar-Werte und Nabelschnurarterien-pH-Werte entnommen werden. Weitere Outcome-Daten wurden in dieser Arbeit nicht untersucht.

4.6.1 Apgar und Nabelschnur-pH bei Einlingen und Zwillingen

Die Apgar-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten lagen im Gesamtkollektiv zwischen null und zehn. Fünf Kinder hatten einen Apgar von 0-0-0 und ein Kind von 1-1-0 (jeweils drei Kinder 1986-90 und 1991-95). Diese verstorbenen Kinder werden genauer im Kap. 4.6.1.1. beschrieben und sind aus den folgenden Berechnungen herausgenommen. Die Apgar-Werte lagen ohne sie zwischen null und neun (1-Minuten Apgar 1991-95) bzw. eins und zehn (alle übrigen Gruppen). Die Mittelwerte für eine, fünf und zehn Minuten lagen bei 6,5/9,0/9,4 (Tab. 4.6.1.2). Sie unterschieden sich in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95 kaum. Der durchschnittliche bestimmte pH-Wert lag im Gesamtkollektiv zwischen 6,89 und 7,48, im Mittel bei 7,296. In den beiden Zeitintervallen unterschieden sich die pH-Werte nicht. Auch das Gestationsalter bei Geburt, CRP-Werte oder die Plazentahistologie zeigten keinen wesentlichen Einfluss auf die pH-Werte (Tab. 4.6.1.4 bis 4.6.1.6 im Kap. 4.6.1.3). Die Einlings-pH-Werte lagen im Mittel nur gering über denen der Zwillinge (Tab.4.6.1.1) Die Apgar-Werte entsprachen sich ebenfalls weitgehend.

	Einlinge (n = 316)			Zwillinge (n = 121)		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
1986-90						
Nabelschnur-pH	7,08	7,48	7,301	6,92	7,40	7,270
SSW bei Geburt	24,0	36,6	30,6	24,9	34,0	30,4
Apgar 1	1	10	6,6	1	9	5,6
Apgar 5	1	10	8,7	1	10	8,3
Apgar 10	1	10	8,9	1	10	8,7
1991-95						
Nabelschnur-pH	6,89	7,47	7,309	7,09	7,39	7,282
SSW bei Geburt	23,0	36,3	30,3	23,7	35,3	31,7
Apgar 1	0	9	6,2	1	9	6,7
Apgar 5	1	10	8,2	1	10	8,4
Apgar 10	1	10	8,7	1	10	8,9

Tab. 4.6.1.1 Apgar und Nabelschnur-pH bei Einlingen und Zwillingen

	1986-90			1991-95			gesamt		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
Apgar 1	1	10	6,6	0	9	6,4	0	10	6,5
Apgar 5	1	10	8,8	1	10	8,3	1	10	9,0
Apgar 10	1	10	9,0	1	10	8,9	1	10	9,4
Nabelschnur-pH	6,92	7,48	7,29	6,89	7,47	7,30	6,89	7,48	7,30

Tab. 4.6.1.2 Apgar und Nabelschnur-pH 1986-90 vs. 1991-95

4.6.1.1 Totgeborene Kinder

Fünf Kinder sind, wie oben beschrieben, tot geboren und ein Kind hatte einen Apgar-Score von 1-1-0. Von diesen sechs toten Kindern war eines schon intrauterin unter einer Tokolyse-Monotherapie verstorben, die übrigen sub partu. Ein Kind war ein Zwilling, die übrigen waren Einlinge. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs betrug 17,1 bis 29,1 (durchschnittlich 24,9) SSW, die erreichte Tragzeitverlängerung 2,6 bis 45 (durchschnittlich 10,4) Tage, so dass die Kinder im Mittel bei 26+2 SSW geboren wurden. In zwei Fällen war eine Tokolyse-Monotherapie verabreicht worden, in drei Fällen eine Kombinationstherapie und einmal eine Antibiotika-Monotherapie. Die CRP-Werte waren bei allen Müttern mit Antibiotikatherapie erhöht. Die durchschnittliche Tragzeitverlängerung war 13,5 Tage, das Gestationsalter bei Blasensprung 22,9 Tage. Bei den beiden Schwangerschaften ohne Antibiotikatherapie waren die CRP-Werte normal. Die Tragzeitverlängerung betrug nur 2,6 bzw. 6,1 Tage nach einem Blasensprung bei 28,9 SSW. Eine Plazentahistologie lag nur in drei Fällen vor. Hier wurden jeweils Chorioamnionitis-Zeichen nachgewiesen. Vorangegangen waren je eine Tokolyse-Monotherapie, eine Antibiotika-Monotherapie und eine Kombinationstherapie.

4.6.1.2 Fehlende Nabelschnur-pH-Werte

Bei 32 Kindern sind die pH-Werte nicht bestimmt worden oder nicht verwertbar. Die Basisdaten dieser Kinder sind in Tab. 4.6.1.3 mit denen der Kinder verglichen, deren pH-Werte bestimmt worden sind: Die Kinder ohne pH-Bestimmung waren bei Geburt (im Mittel 27,5 SSW) und zum Blasensprungszeitpunkt (im Mittel bei 26,3 SSW) deutlich jünger als das Vergleichskollektiv mit 30,7 bzw. 29,3 SSW. Die Latenzzeit war nur wenig kürzer. Die ein/fünf/zehn-Minuten-Apgar-Werte waren im Mittel mit 3,9/6,8/5,7 deutlich schlechter als im Vergleichskollektiv mit 6,5/8,5/9,3. Es fehlten also vor allem pH-Werte von sehr unreifen und beeinträchtigten Kindern, aber - wie die Maximalwerte anzeigen - auch von reifen und lebensfrischen Kindern. Unter den Kindern mit fehlenden Werten waren 16 Zwillingskinder.

4. Ergebnisse

kindliches Outcome	pH nicht bestimmt			pH bestimmt		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
gesamt						
n Kinder			32			411
Nabelschnur-pH				6,89	7,48	7,30
SSW bei Geburt	23	34,4	27,5	23,4	36,6	30,7
SSW bei BS	17,4	32,7	26,3	16,8	33,9	29,3
Latenzzeit (Tage)	0,1	45	8,7	0,1	93,7	10,9
Apgar 1	0	9	3,9	0	10	6,5
Apgar 5	2	10	6,8	0	10	8,5
Apgar 10	0	9	5,7	0	10	8,9
1986-90						
n Kinder			15			165
Nabelschnur-pH				6,92	7,48	7,29
SSW bei Geburt	24,9	34,4	28,5	24	36,6	30,6
Latenzzeit (Tage)	22,3	32,7	27,5	16,8	33,9	29,2
BS-Dauer	0,1	29,4	8	0,1	79,3	10
Apgar 1	0	8	3,7	0	10	6,5
Apgar 5	2	10	6,8	0	10	8,7
Apgar 10	0	9	6	0	10	9,0
1991-95						
n Kinder			17			246
Nabelschnur-pH				6,89	7,47	7,299
SSW bei Geburt	23	32,1	26,4	23,4	36,3	30,9
SSW bei BS	17,1	32	25,1	17,7	33,9	30,9
Latenzzeit (Tage)	0,1	45	9,5	0,1	93,7	11,5
Apgar 1	0	9	4,1	0	9	6,4
Apgar 5	2	10	6,7	0	10	8,3
Apgar 10	0	9	5,4	0	10	8,8

Tab. 4.6.1.3 Gestationsalter bei Blasensprung und Geburt, Schwangerschaftsverlängerung und Apgar-Werte bei Kindern ohne vorhandenen Nabelschnur-pH-Wert im Vergleich zu Kindern, bei denen der pH-Wert vorlag

4.6.1.3 Apgar-Score und pH-Werte je nach Antibiotikatherapie, CRP-Werten und Gestationsalter bei Geburt

Die Apgar-Werte bei erhöhtem CRP waren allenfalls gering schlechter als die bei normalen CRP-Werten im Verlauf der Schwangerschaft. Auffällig ist in Tab. 4.6.1.4 und Abb. 4.6.1.1 aber, dass die Apgar-Werte fast durchgehend einen halben bis einen Punkt schlechter waren, wenn eine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Lediglich die Gruppe mit Antibiotikatherapie und unauffälligem CRP von 1986-90 fällt mit einem deutlich höheren 1-Minuten-Apgar heraus. Die Fallzahl war aber mit insgesamt n = 5 gering.

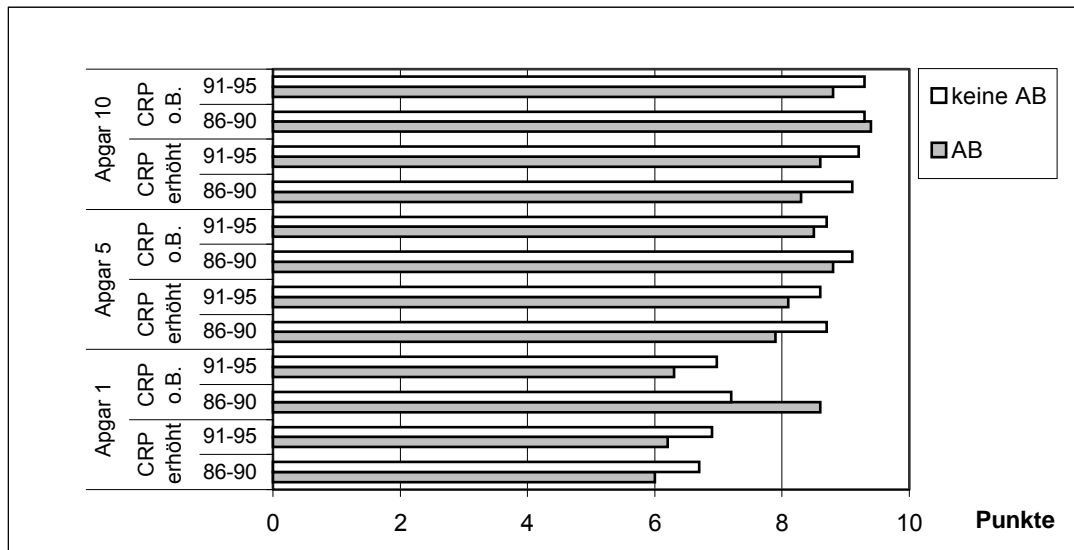


Abb. 4.6.1.1 Apgar-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie 1986-90 vs. 1991-95

kindliches Outcome	1986-90				1991-95			
	Antibiotika		ohne Antibiotika		Antibiotika		ohne Antibiotika	
	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht
	n = 5	n = 22	n = 51	n = 32	n = 36	n = 119	n = 53	n = 31
Apgar 1	8,6	6,0	7,2	6,7	6,3	6,2	7,0	6,9
Apgar 5	8,8	7,9	9,1	8,7	8,5	8,1	8,7	8,6
Apgar 10	9,4	8,3	9,3	9,1	8,8	8,6	9,3	9,2
Nabelschnur-pH	7,32	7,31	7,28	7,31	7,28	7,32	7,28	7,31

Tab. 4.6.1.4 Apgar- und arterielle Nabelschnur-pH-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Kinder

Abb. 4.6.1.2 zeigt die Werteverteilung des Apgar-Scores 1986-90 vs. 1991-95 gruppiert nach Gestationsalter bei Geburt: Bei den Kinder aus der 33.-37. SSW lagen die Mediane 1991-95 um einen Punkt tiefer als 1986-90, Gleiches gilt für den 5-Minuten-Wert bei Geburt

4. Ergebnisse

in der 29.-32. SSW. Bei Geburt in der 25.-28. SSW waren die Mediane für die 1- und 5-Minuten Werte hingegen eine bzw. einen halben Punkt besser.

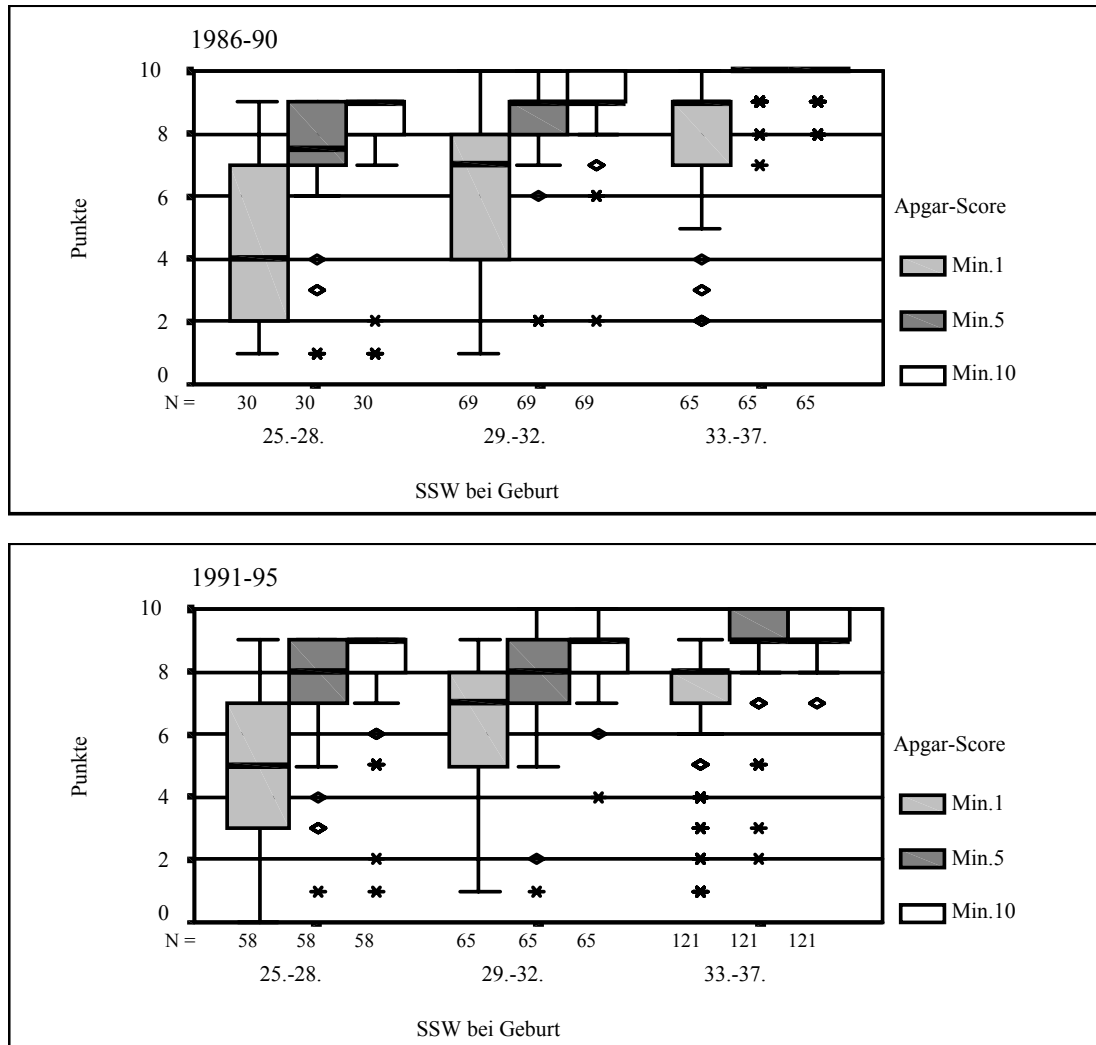


Abb. 4.6.1.2 Mediane der Apgar-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt, 1986-90 und 1991-95

Unterteilt man die Kollektive danach, ob Antibiotika gegeben wurden oder nicht, waren die Werte des Apgar-Scores in den verschiedenen Schwangerschaftswochen ähnlich verteilt wie im Vergleich 1986-90 vs. 1991-95 (Abb. 4.6.1.3): die Mediane für 5 und 10 Minuten lagen bei Kindern mit Antibiotikatherapie jeweils einen Punkt unter denen ohne Antibiotika-Gabe, der 5-Minuten-Wert in der 29.-32. SSW mit Antibiotikatherapie einen halben Punkt unter dem ohne Antibiotika-Gabe. Bei Kindern aus der 25.-28. SSW war der 1-Minuten-Median einen Punkt höher, die übrigen Werte waren gleich.

4. Ergebnisse

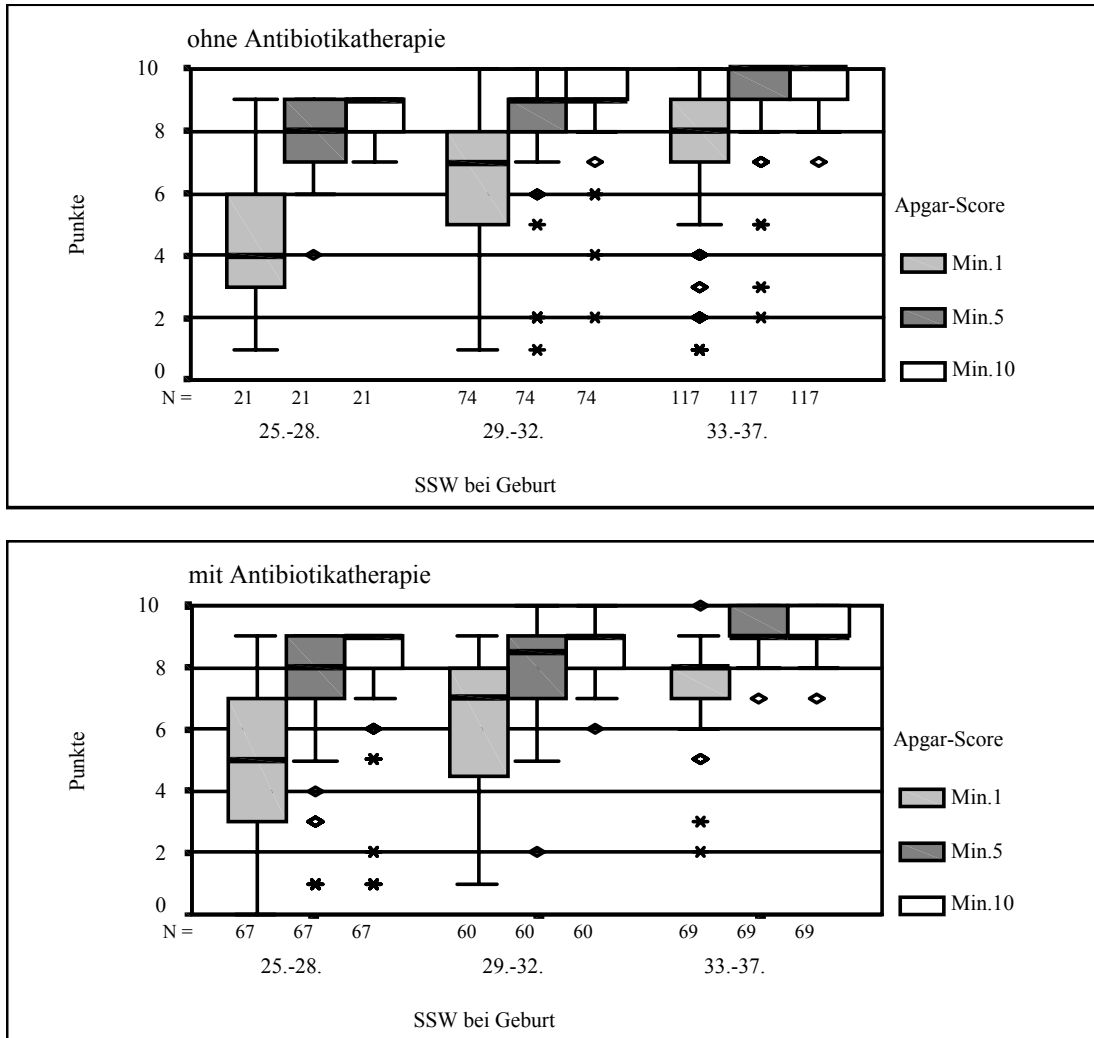


Abb. 4.6.1.3 Mediane der Apgar-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt und von einer Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Kinder

Im Kollektiv, welches in der 25.-28. SSW geboren wurde, waren die durchschnittlichen 1-Minuten-Werte hingegen bis auf 1991-95 bei erhöhtem CRP mindestens einen Punkt besser, wenn Antibiotika gegeben wurden (Abb. 4.6.1.4, Tab. 4.6.1.5). Bei den 5- und 10-Minuten-Werten war kein einheitlicher Trend zu verzeichnen. Sie lagen mit und ohne Antibiotikatherapie ähnlich hoch und bei unauffälligem CRP tendenziell höher als bei erhöhtem CRP. Lediglich die Mütter mit erhöhtem CRP und mit Antibiotika-Gabe aus dem 95er-Kollektiv hatten deutlich schlechtere 5-Minuten-Werte und die Mütter mit unauffälligem CRP und ohne Antibiotika-Gabe aus dem 90er-Kollektiv bessere 10-Minuten Werte. Die Fallzahlen waren aber in allen Gruppen wiederum gering.

4. Ergebnisse

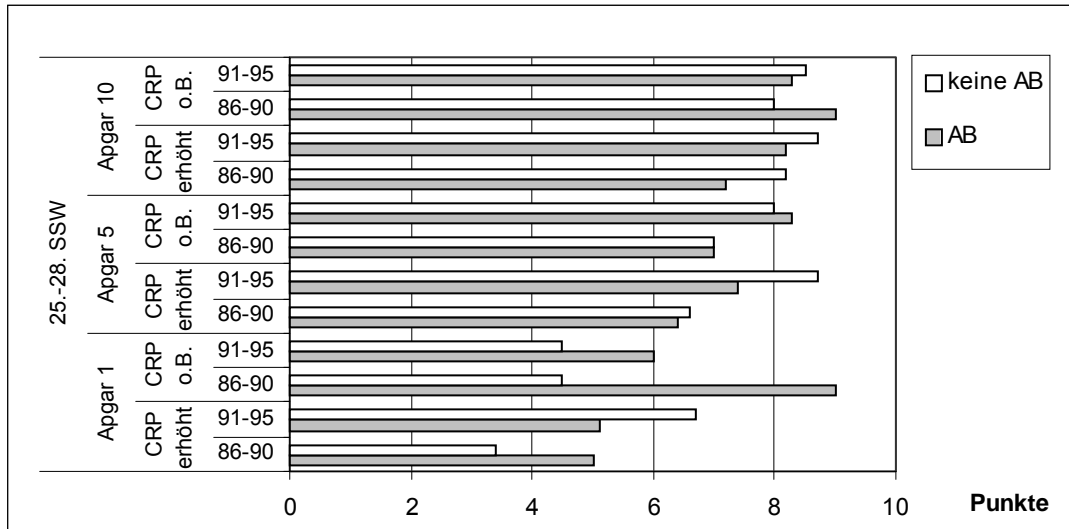


Abb. 4.6.1.4 Apgar-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie, 25.-28. SSW (bei Geburt)

Bei den Kindern, die zwischen der 29. und 32. SSW geboren wurden, fielen die neun Kinder aus dem 95er-Kollektiv mit Antibiotikatherapie bei unauffälligem CRP heraus (Tab. 4.6.1.5, Abb. 4.6.1.5). Bei ihnen waren die 5- und 10-Minuten-Apgar-Werte deutlich niedriger, bei den entsprechenden Kindern aus dem 90er-Kollektiv nur der 5-Minuten-Wert. Alle anderen Apgar-Werte zeigten keine Abhängigkeiten von CRP-Werten oder einer Antibiotikatherapie.

Gestationsalter bei Geburt	1986-90				1991-95			
	Antibiotika		ohne Antibiotika		Antibiotika		ohne Antibiotika	
	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht
24+0 bis 27+6 SSW								
Anzahl Kinder	1	10	2	5	3	48	2	3
Apgar 1	9	5,0	4,5	3,4	6,0	5,1	4,5	6,7
Apgar 5	7	6,4	7,0	6,6	8,3	7,4	8,0	8,7
Apgar 10	9	7,2	8,0	8,2	8,3	8,2	8,5	8,7
Nabelschnur-pH	7,36	7,28	7,25	7,35	7,31	7,32	7,31	7,32
28+0 bis 31+6 SSW								
Anzahl Kinder	1	9	19	19	9	35	9	10
Apgar 1	6	6,0	6,2	6,8	4,6	6,2	6,9	6,2
Apgar 5	7	8,9	8,3	8,8	7,1	8,0	8,7	7,3
Apgar 10	8	9,0	8,6	9,0	8,2	8,6	9,1	8,6
Nabelschnur-pH	7,29	7,33	7,26	7,30	7,28	7,32	7,28	7,29

Tab. 4.6.1.5 Apgar- und arterielle Nabelschnur-pH-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten, Antibiotikatherapie und Gestationsalter bei Geburt bis 31+6 SSW

4. Ergebnisse

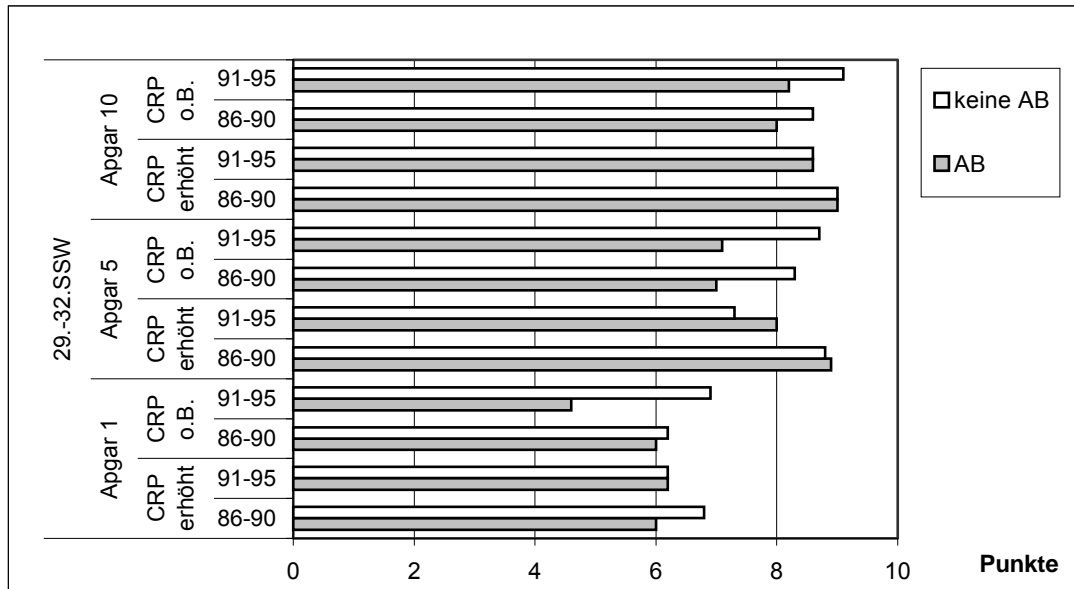


Abb. 4.6.1.5 Apgar-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie, 29.-32. SSW (bei Geburt)

Bei den Kindern, die in der 33. bis 37. SSW geboren wurden, waren die Apgar-Werte ebenfalls weitgehend unabhängig von CRP und Antibiotika (Tab. 4.6.1.6, Abb. 4.6.1.6). Es fielen lediglich je drei Kinder mit Antibiotikatherapie bei normalem bzw. bei erhöhtem CRP mit günstigeren 1-Minuten-Werten heraus. Außerdem fällt die tendenziell günstigere Bewertung des kindlichen postnatalen Zustands im 90er-Kollektiv auf.

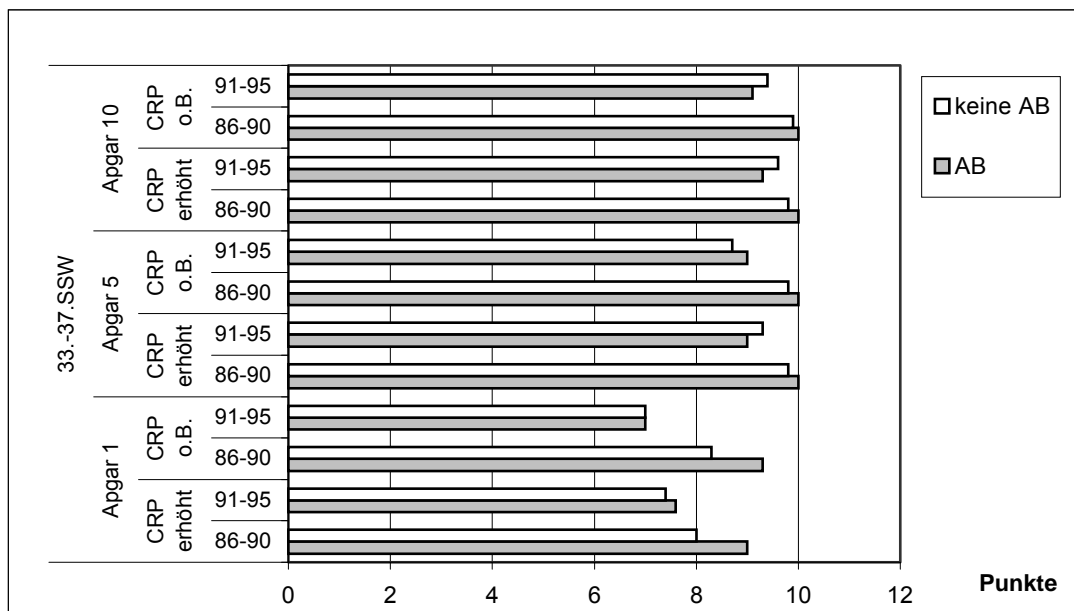


Abb. 4.6.1.6 Apgar-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten und Antibiotikatherapie, 33.-37. SSW (bei Geburt)

4. Ergebnisse

Gestationsalter bei Geburt	1986-90				1991-95			
	Antibiotika		ohne Antibiotika		Antibiotika		ohne Antibiotika	
	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht	CRP o.B.	CRP erhöht
32+0 bis 36+6 SSW								
Anzahl Mütter	3	3	8	30	23	36	42	18
Apgar 1	9,3	9,0	8,3	8,0	7,0	7,6	7,0	7,4
Apgar 5	10,0	10,0	9,8	9,8	9,0	9,0	8,7	9,3
Apgar 10	10,0	10,0	9,9	9,8	9,1	9,3	9,4	9,6
Nabelschnur-pH	7,32	7,31	7,31	7,29	7,28	7,30	7,28	7,31

Tab. 4.6.1.6 Apgar- und arterielle Nabelschnur-pH-Werte in Abhängigkeit von CRP-Werten, Antibiotikatherapie und Gestationsalter bei Geburt ab 32+0 SSW

4.6.1.4 Apgar-Score und pH-Werte je nach Antibiotikatherapie, Plazentahistologie und Gestationsalter bei Geburt

Die 181 Kindern, in deren Plazenten eine Chorioamnionitis nachgewiesen wurden, hatten dieselben pH-Werte wie die 126 Kinder, deren Plazenten ohne diese Infektionshinweise waren. Der Apgar-Score war, vor allem beim 1-Minuten-Wert bis zu einem Punkt schlechter (Tab. 4.6.1.7 und 4.6.1.8).

Betrachtet man die Werteverteilung des Apgar-Scores abhängig von der Plazentahistologie, so zeigen sich nur wenige Unterschiede in den Medianen (Abb. 4.6.1.7): bei Geburt in der 33.-37. SSW war der 10-Minuten-Median bei Chorioamnionitis-Zeichen einen Punkt höher als ohne, in der 29.-32. SSW und in der 25.-28. SSW war der 1-Minuten-Median bei Chorioamnionitis in der Histologie jeweils einen Punkt niedriger. Die Adaptation der Kinder nach fünf und zehn Minuten wurde in diesen Gruppen gleich bewertet.

kindliches Outcome	gesamt					
	Histologie o.B. n = 126			Chorioamnionitis n = 181		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
Apgar 1	1	9	6,8	1	10	5,9
Apgar 5	2	10	8,8	1	10	8,1
Apgar 10	2	10	9,8	2	10	9,6
Nabelschnur-pH	6,89	7,46	7,28	6,89	7,47	7,30

Tab. 4.6.1.7 Apgar- und arterielle Nabelschnur-pH-Werte in Abhängigkeit von der Plazentahistologie im Gesamtzeitraum

4. Ergebnisse

kindliches Outcome	1986-90						1991-95					
	Histologie o.B.			Chorioamnionitis			Histologie o.B.			Chorioamnionitis		
	n = 71			n = 48			n = 81			n = 110		
	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max	Mittel
Apgar 1	1	9	7,0	1	10	5,9	1	9	6,8	1	9	5,9
Apgar 5	2	10	9,1	1	10	8,3	2	10	8,6	1	10	8,0
Apgar 10	2	10	9,1	1	10	8,7	7	10	9,1	1	10	8,6
Nabelschnur-pH	7,08	7,42	7,29	6,92	7,42	7,28	6,89	7,46	7,28	6,89	7,47	7,31

Tab. 4.6.1.8 Apgar- und arterielle Nabelschnur-pH-Werte in Abhängigkeit von der Plazentahistologie; 1986-90 vs. 1991-95

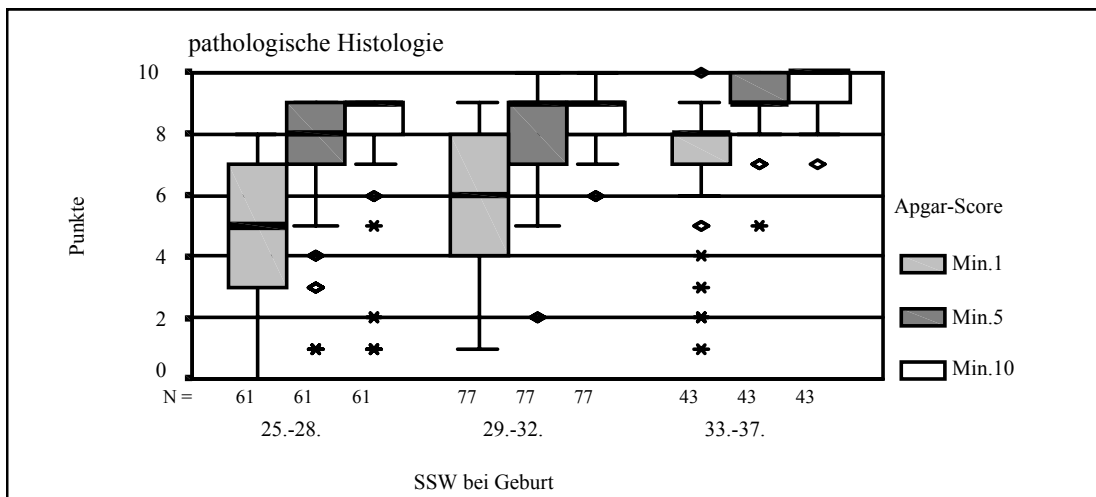
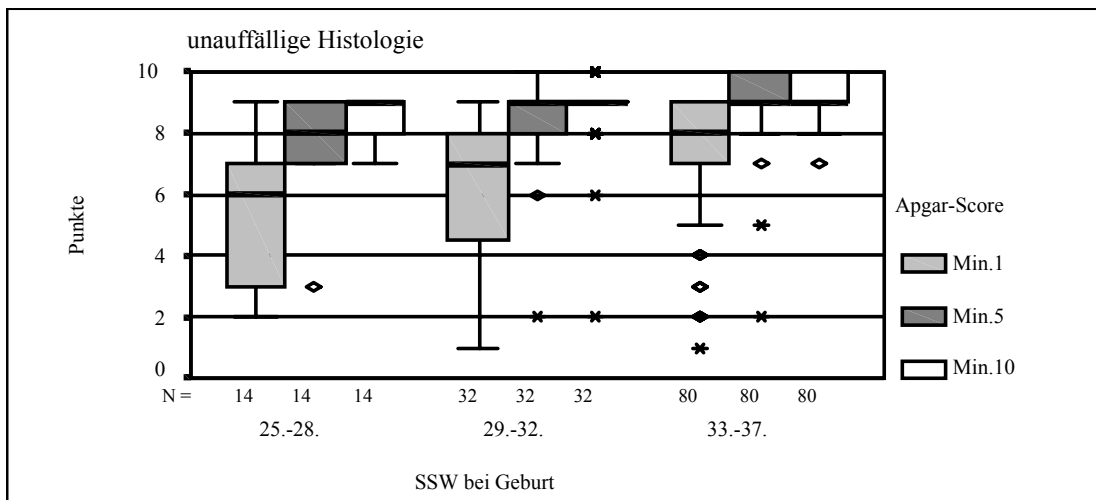


Abb. 4.6.1.7 Mediane der Apgar-Scores abhängig vom Gestationsalter bei Geburt und von der Plazentahistologie; n = Anzahl der Kinder

4. Ergebnisse

Bei Chorioamnionitiszeichen in der Plazenta und Antibiotikatherapie war der Apgar-Score 1-2 Punkte niedriger als wenn keine Antibiotika gegeben wurden (Abb. 4.6.1.8, Tab. 4.6.1.8). Dieser Vorteil der Kinder ohne Antibiotikatherapie war bei unauffälliger Histologie ebenfalls, allerdings in nur geringem Ausmaß, nachweisbar.

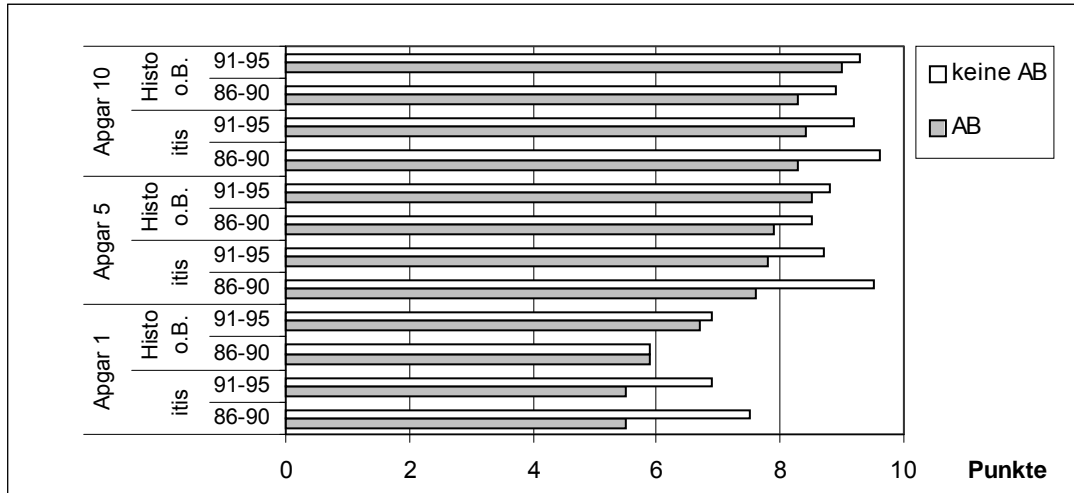


Abb. 4.6.1.8 Apgar-Werte und arterieller Nabelschnur-pH in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie

kindliches Outcome	1986-90				1991-95			
	Histologie o.B.		Chorioamnionitis		Histologie o.B.		Chorioamnionitis	
	AB n = 23	ohne AB n = 48	AB n = 8	ohne AB n = 40	AB n = 45	ohne AB n = 36	AB n = 81	ohne AB n = 29
Apgar 1	5,9	5,9	5,5	7,5	6,7	6,9	5,5	6,9
Apgar 5	7,9	8,5	7,6	9,5	8,5	8,8	7,8	8,7
Apgar 10	8,3	8,9	8,3	9,6	9,0	9,3	8,4	9,2
Nabelschnur-pH	7,31	7,27	7,32	7,32	7,29	7,28	7,31	7,29

Tab. 4.6.1.9 Apgar-Werte und arterieller Nabelschnur-pH in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Kinder

Bei Geburt in der 25.-28. SSW hatte die größte Gruppe mit 37 Kindern, bei denen 1991-95 trotz Antibiotikatherapie eine histologische Chorioamnionitis nachweisbar war, durchschnittlich schlechtere Apgar-Werte als wenn (in allerdings nur vier Fällen) keine Antibiotika gegeben wurden. Die Werte waren nach einer und fünf Minuten besser als im 90er-Kollektiv und schlechter als bei unauffälliger Histologie (Abb. 4.6.1.9, Tab. 4.6.1.10).

4. Ergebnisse

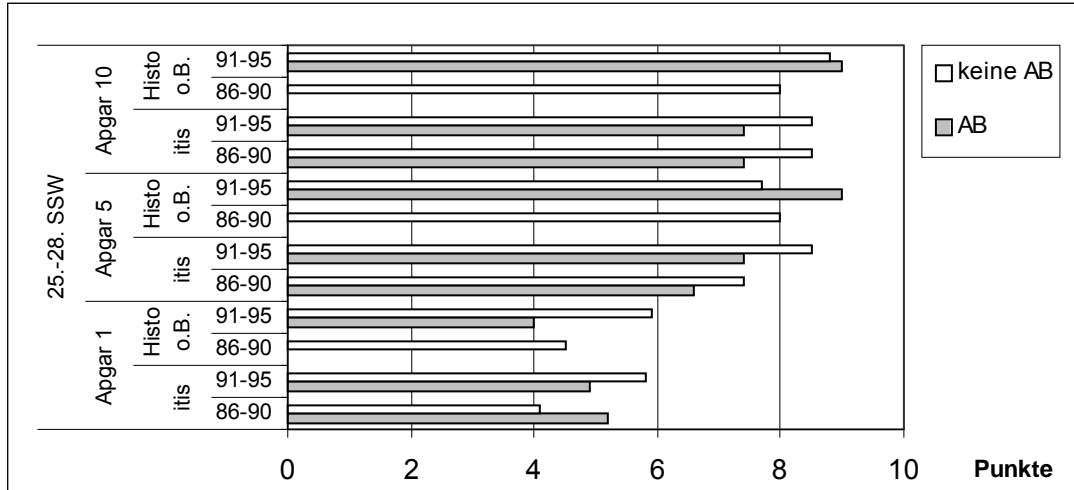


Abb. 4.6.1.9 Apgar-Werte und arterieller Nabelschnur-pH in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie, 25.-28. SSW (bei Geburt)

Die Apgar-Werte der Kinder aus der 29.-32. SSW unterschieden sich kaum, unabhängig davon, ob Antibiotika gegeben wurden oder ob eine Chorioamnionitis nachweisbar war oder nicht. Die vier Kinder aus dem 90er-Kollektiv mit Antibiotikatherapie bei unauffälliger Histologie waren tendenziell etwas lebensfrischer, die Kinder aus dem 95er-Kollektiv mit Antibiotikatherapie und Chorioamnionitis etwas weniger (Abb. 4.6.1.10).

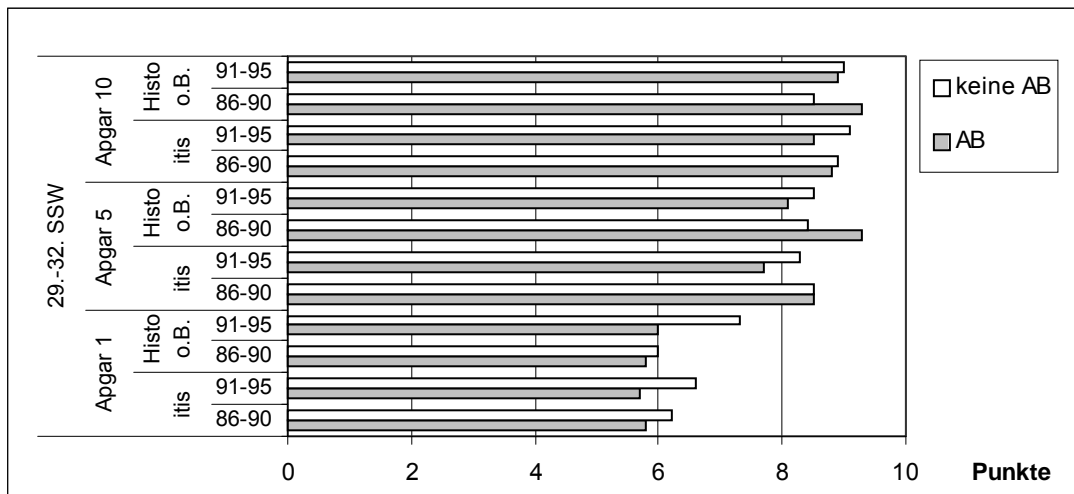


Abb. 4.6.1.10 Apgar-Werte und arterieller Nabelschnur-pH in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie, 29.-32. SSW (bei Geburt)

Bei Geburt zwischen der 33. und 37. SSW sind die Apgar-Werten bei den jeweils vier Kindern mit Antibiotikatherapie bei unauffälliger und bei pathologischer Histologie bis zu 1,8 Punkten besser als ohne Antibiotika-Gabe. In den deutlich größeren Gruppen im 1991-95-Kollektiv unterschieden sich die Werte kaum und dann eher zu Ungunsten der Antibiotikatherapie-Gruppe (Abb. 4.6.1.11).

4. Ergebnisse

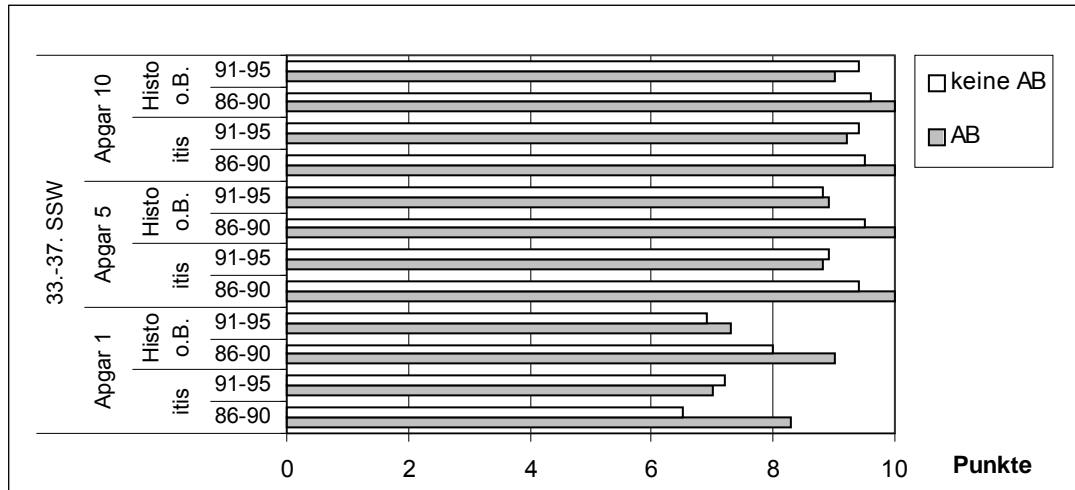


Abb. 4.6.1.11 Apgar-Werte in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie, 33.-37. SSW (bei Geburt)

	1986-90				1991-95			
	Histo o.B.		Chorioamnionitis		Histo o.B.		Chorioamnionitis	
	AB	ohne AB	AB	ohne AB	AB	ohne AB	AB	ohne AB
24+0 bis 27+6 SSW								
Anzahl der Kinder	0	4	11	8	1	9	37	4
Apgar 1		4,50	5,2	4,1	4	5,9	4,9	5,8
Apgar 5		8,0	6,6	7,4	9	7,7	7,4	8,5
Apgar 10		8,0	7,4	8,5	9	8,8	8,1	8,8
Nabelschnur-pH		7,32	7,29	7,27	7,26	7,36	7,31	7,32
28+0 bis 31+6 SSW								
Anzahl der Kinder	4	13	8	30	9	6	31	8
Apgar 1	5,8	6,0	5,8	6,2	6,0	7,3	5,7	6,6
Apgar 5	9,3	8,4	8,5	8,5	8,1	8,5	7,7	8,3
Apgar 10	9,3	8,5	8,8	8,9	8,9	9,0	8,5	9,1
Nabelschnur-pH	7,30	7,26	7,34	7,27	7,32	7,26	7,31	7,28
32+0 bis 36+6 SSW								
Anzahl der Kinder	4	20	4	10	27	29	12	17
Apgar 1	9,0	8,0	8,3	6,5	7,3	6,9	7,0	7,2
Apgar 5	10,0	9,5	10,0	9,4	8,9	8,8	8,8	8,9
Apgar 10	10,0	9,6	10,0	9,5	9,0	9,4	9,2	9,4
Nabelschnur-pH	7,29	7,29	7,29	7,26	7,26	7,28	7,32	7,29

Tab. 4.6.1.10 Apgar-Werte und arterieller Nabelschnur-pH in Abhängigkeit von Plazentahistologie und Antibiotikatherapie und Gestationsalter bei Geburt

5 Diskussion

Die Einführung der intensivierten Antibiotikatherapie in der Frauenklinik Großhadern im Jahr 1991 als Prophylaxe bei Blasensprung vor 30+0 SSW bzw. als Therapie bei Blasensprung und erhöhten Entzündungsparametern vor 34+0 SSW hatte die Intention, eine Infektion von Fruchthöhle und Fetus zu verhindern. Dadurch sollten eine Schwangerschaftsverlängerung und somit einen Zugewinn an kindlicher Reife erzielt und die Morbidität und Mortalität reduziert werden.

Von den Neonatologen wird neben der kindlichen Unreife eine Infektion des Kindes intrauterin gefürchtet. Eine Sepsis führt zu einer deutlichen Risikoerhöhung für eine periventriculäre Leukomalazie, eine Cerebralparese und eine bronchopulmonale Dysplasie (Dexter 1999 und 2000). Heute geht man davon aus, dass schon eine Zytokinfreisetzung im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms zusammen mit einer Asphyxie oder anderen, zum Teil noch nicht bekannten Faktoren auch ohne Sepsis des Kindes für eine solche Morbidität verantwortlich sein kann (De Felice 2001, Gaudet/Smith 2001, Lacaze-Masmonteil/Thebaud 2001, Hitti 1997). Antibiotika können eine solche Zytokinfreisetzung nicht direkt verhindern. Deshalb werden zum Einen neue Therapiekonzepte gefordert, die - wie z.B. selektive Cyclooxygenasehemmer - direkt in den Zytokinstoffwechsel eingreifen (Ville 2001). Zum Anderen hat sich die Forschung in den letzten Jahren zunehmend darauf konzentriert, prädiktive Faktoren für ein drohendes oder gerade beginnendes Amnioninfektionssyndrom zu erkennen, um somit besser zwischen den Morbiditätsrisiken durch eine Infektion und durch Unreife abwägen zu können (Kap. 5.6).

Im untersuchten Zeitraum 1986-95 waren die genannten fetalen Risiken durch eine subklinische Infektion weniger bekannt als heute. Bei vorzeitigem Blasensprung stand vielmehr im Zentrum des therapeutischen Bemühens, durch den intensivierten Einsatz von Antibiotika ein manifestes Amnioninfektionssyndroms zu verhindern und durch Reifezugewinn über eine Tragzeitverlängerung Morbidität und Mortalität zu verringern. Diese erhoffte Verlängerung der Latenzzeit nach Blasensprung lässt sich aber insgesamt in der vorliegenden Untersuchung nicht darstellen, wenn man die beiden historischen Patientenkollektive von 1986-90 („Vor-Antibiotika-Ära“) und von 1991-95 („Antibiotika-Ära“) miteinander vergleicht: Im 95er-Kollektiv mit intensivierter Antibiotikatherapie lag die durchschnittliche Schwangerschaftsverlängerung weniger als einen Tag über der des 90er-Kollektivs ohne standardisierte Antibiotika-Gabe (Kap. 4.4.4).

5.1 Tragzeitverlängerung

Betrachtet man alle Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung, die Antibiotika erhalten haben, im Vergleich zu denen ohne Antibiotikatherapie, lässt sich zwar durchschnittlich eine um 3,6 Tage längere Latenzzeit (= 38%) bei den therapierten Müttern zeigen (Kap. 4.4.1.2). Bei den Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW schrumpft dieser Vorteil aber auf zwei Tage (Abb. 4.4.2.21, Tab. 4.4.2.2). Bei Blasensprung vor 28+0 SSW, also im Hochrisikokollektiv, in dem durch eine Tragzeitverlängerung der größte Benefit für das kindliche Outcome zu erwarten ist, hatten die mit Antibiotika behandelten Mütter sogar eine im Mittel acht Tage kürzere Latenzzeit nach Blasensprung, der Median war drei Tage geringer als bei den unbehandelten (Abb. 4.4.2.19, Tab. 4.4.2.1).

Die insgesamt nicht nachweisbare Tragzeitverlängerung durch einen Antibiotika-Einsatz in dieser Untersuchung steht im Gegensatz zu zahlreichen Ergebnissen in der Literatur und zu den aktuellen deutschen Leitlinien. Lockwood (1993) zeigte eine Verlängerung der Latenzzeit nach Blasensprung von über 72 Stunden. Mercer gab an, dass Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung die Raten für Chorioamnionitis, fetale Infektionen und neonatale Komplikationen - vor allem bei B-Streptokokken - verringern (Mercer 1997, Mercer/Lewis 1997). In der Oracle I-Studie konnte ebenfalls bei Einsatz von Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Amoxicillin/Clavulansäure plus Erythromycin eine Verlängerung der Tragzeit festgestellt werden. Es war aber keine Verbesserung der neonatalen Morbidität durch die Kombinationstherapie zu sehen. Durch die Gabe von Erythromycin alleine wurde die Morbiditätsrate von 15,5 auf 12,7% gesenkt (Kenyon 2001/I).

Im Folgenden sollen mögliche Gründe diskutiert werden, weshalb entgegen der veröffentlichten Datenlage und entgegen der Therapie-Intention in dieser Arbeit keine wesentliche Schwangerschaftsverlängerung durch den Einsatz von Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung in der Frühgeburtlichkeit gezeigt werden konnte.

Eine Ursache für den fehlenden Nachweis eines klaren Vorteils durch die vermehrte Antibiotikatherapie im 95er-Kollektiv kann die retrospektive Anlage der Untersuchung sein. Schon die Definition des Untersuchungskollektivs war dadurch in mehreren Punkten erschwert:

- Bei den Kriterien für die Aufnahme in das Untersuchungskollektiv - also Blasensprung vor 34+0 SSW und Intention einer Tragzeitverlängerung - war man auf eine genaue Dokumentation der Diagnosen bei Aufnahme, der Therapieindikationen und der Gründe für eine Entbindung angewiesen. Gerade bei nur sehr kurzem Therapieintervall nach Aufnahme in Großhadern, also letztlich in der Gruppe der Therapieversager, waren die notwendigen Informationen aber nicht immer vollständig oder eindeutig. So kann manche Schwangere zu Unrecht ins Untersuchungskollektiv aufgenommen worden sein; andere Frauen, bei denen eine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bestand, sind womöglich nicht aufgenommen worden, da die genaue Dokumentation dieser Intention fehlte.

- Auch die 30 Schwangeren (= 7,3 %) mit fehlenden oder unvollständigen Akten können das Kollektiv verfälscht haben. In Kap. 7.4 ist diese Gruppe, die nicht in die Auswertung einbezogen wurde, genauer dargestellt. Die Latenzzeiten waren hier mit durchschnittlich sechs Tagen nur halb so lang wie im untersuchten Kollektiv. D.h. durchschnittlich ist durch das Fehlen dieser Mütter in der Auswertung die Latenzzeit 0,4 Tage zu hoch berechnet worden. Da einzelne fehlende Schwangere laut Dokumentationsbögen der Bayrischen Perinatalstatistik aber Schwangerschaftsverlängerungen deutlich über dem statistischen Mittel hatten (maximal 34 Tage), können in Untergruppen auch die Latenzzeiten zu gering berechnet sein.

- Ebenso war die Genauigkeit aller erhobenen Parameter durch die retrospektive Eingruppierung nach Aktenlage erschwert. Dies ist vor allem kritisch, wenn die Gründe für Therapieentscheidungen wie Einsatz oder Nicht-Einsatz von Antibiotika oder Tokolyse oder expektativem Vorgehen versus Entbindung nicht oder unvollständig dokumentiert waren. Da gerade in der extremen Frühgeburtlichkeit oft viele Faktoren mit in diese Entscheidungen einfließen, ist deren nachträgliche Bewertung meist nur eingeschränkt möglich. Genauere Überlegungen dazu werden weiter unten dargestellt.

5.2 Untersuchungskollektiv

Eine weitere mögliche Erklärung für die kaum differierende Schwangerschaftsverlängerung mit einer Antibiotikatherapie kann sein, dass in beiden untersuchten Kollektiven partiell ungleiche Ausgangsbedingungen vorlagen:

- Die Einführung des Amnicheck® zum vaginalen Nachweis des IGF-1-Bindungsproteins im Jahr 1992 hat die Sicherheit der Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs gegenüber der vorher allein durch Anamnese, klinische Untersuchung und pH-Indikatorpapier gestützten Diagnostik verbessert - gerade in Fällen mit hohem Blasensprung und bei nicht kontinuierlichem Fruchtwasserabgang. In der Literatur schwanken die Angaben zur Sensitivität für den Nachweis eines vorzeitigen Blasensprungs durch den vaginalen Nachweis des IGF-1-Bindungsproteins zwischen 75 und 90%, die Spezifität wird mit bis zu 97% angegeben, der positive Vorhersagewert bis zu 95%. Der Nachweis eines Blasensprungs durch pH-Teststreifen gelingt hingegen mit einer Sensitivität von 80-95% und einer Spezifität von 50-65% (Rutanen 1993, Ragosch 1996). Das bedeutet, dass im 90er-Kollektiv u.U. mehr Schwangere mit nicht eindeutigem Blasensprung in die Untersuchung aufgenommen worden sind als im 95er-Kollektiv, diese aber wie Schwangere mit eindeutigem vorzeitigem Blasensprung behandelt und dokumentiert wurden. Es ist also ein Bias zugunsten des 90er-Kollektivs möglich. Dadurch können z.B. Schwangere, die aufgrund des damals noch fehlenden sensitiven Tests zu Unrecht ins Blasensprung-Kollektiv aufgenommen worden sind, durch lange Latenzzeiten die Ergebnisse im frühen Zeitraum positiv verfälscht haben.

- Das Gestationsalter bei Geburt war in beiden Vergleichszeiträumen unterschiedlich verteilt. Es lag in der „Antibiotika-Ära“ insgesamt höher als in der „Vor-Antibiotika-Ära“ (Abb. 4.1.2.1 und 4.1.2.2). 1986-90 waren prozentual mehr Blasensprünge in der 29.-32. SSW verzeichnet (41%) als später (32%), 1991-95 waren es mehr Blasensprünge in der 25.-28. SSW (29%) als 1986-90 (24%). Der Anteil an Schwangeren mit Blasensprung vor 24+0 SSW hat 1991-95 mit 11% geringfügig gegenüber 9% von 1986-90 zugenommen (Abb. 4.1.3.3, Tab. 4.1.3.2). Während bei Einlingsschwangerschaften die Mediane des Gestationsalters zum Zeitpunkt des Blasensprung 1991-95 niedriger als im Vergleichszeitraum lagen, waren sie bei Zwillingschwangerschaften hingegen 1986-90 niedriger. Diese Unterschiede im Gestationsalter sind in zweierlei Hinsicht wichtig: Zum Einen bedingt ein sehr unreifes Gestationsalter bei Blasensprung andere Entscheidungsstrategien als ein späterer Blasensprung: In den frühen Schwangerschaftswochen war durch eine Tragzeitverlängerung ein größerer Vorteil für das kindliche Outcome zu erwarten als bei reiferem Gestationsalter und deshalb die Indikation zur Entbindung restriktiver zu stellen (Kap. 1). Zum Anderen spiegelt der im Untersuchungszeitraum zunehmende Anteil an überwiesenen und behandelten Schwangeren in sehr frühen Schwangerschaftswochen neben der verstärkten Regionalisierung der Risikogeburtshilfe in Bayern die verbesserten Therapiemöglichkeiten der Neonatologie und die gesteigerte Erwartung von Eltern und Therapeuten in diese Verbesserungen wider.

- Dies wird noch deutlicher, wenn man die Einweisungspraxis nach Großhadern im Zeitverlauf genauer betrachtet: Der Anteil der Schwangeren, die aus auswärtigen Kliniken übernommen worden sind, lag im gesamten Untersuchungszeitraum konstant bei etwa 17%. Von diesen Schwangeren wurden bei Blasensprung vor 28+0 SSW unverändert jeweils 26% erst später als einen Tag nach Blasensprung (nämlich durchschnittlich 19,9 Tage danach) ins

Perinatalzentrum überwiesen. Im Zeitraum 1986-90 waren aber durchschnittlich günstigere Grundvoraussetzungen der überwiesenen Schwangeren nachweisbar und dies gerade im frühen Gestationsalter. In der Gruppe mit Blasensprung vor 24+0 SSW war die Fruchtblase im gesamten Zeitraum durchschnittlich mit 21,6 SSW, d.h. noch weit vor der Lebensfähigkeit der Kinder gesprungen. Wurden die Mütter aus einer auswärtigen Klinik überwiesen (was 50% der Mütter betraf), kamen sie im 90er-Kollektiv im Mittel erst mit 25,6 SSW nach Großhadern, im 95er-Kollektiv schon mit 23,8 SSW (Kap. 4.4.4.2). D.h. es ist von einer Positiv-Auslese hin zu stabilen Verläufen mit langer Latenzzeit schon vor Therapiebeginn in Großhadern auszugehen, die im 90er-Kollektiv deutlich ausgeprägter war als im 95er-Kollektiv (Abb. 4.4.4.8). Schwangere in instabiler Situation kamen in diesen frühen Schwangerschaftswochen oft gar nicht erst ins Perinatalzentrum, sondern erlitten vermutlich im peripheren Krankenhaus einen Spätabort. Auch bei Blasensprung von 24+0 bis 27+6 SSW kamen die aus auswärtigen Kliniken überwiesenen Schwangeren 1986-90 erst durchschnittlich 18 Tage nach Blasensprung. Im Gegensatz dazu waren die Schwangeren von 1991-95 schon durchschnittlich nach drei Tagen überwiesen worden (Abb. 4.4.4.10). 1986-90 hatten 15% der Schwangeren vor 28+0 SSW bei Aufnahme Wehen oder eine Zervixinsuffizienz, 1991-95 waren es 7% mehr, nämlich 22% (Kap. 4.1.7.1). Ebenso bekräftigen die CRP-Werte der Schwangeren die stärkere Selektion im 90er-Kollektiv hin zu stabilen Verläufen nach frühem Blasensprung: Bei einem Blasensprung vor 24+0 SSW und Überweisung später als einen Tag danach wurde 1986-90 in keinem Fall ein pathologisches CRP bestimmt, 1991-95 hingegen bei allen betroffenen Müttern. Von allen Schwangeren mit Blasensprung vor 24+0 SSW hatten - unabhängig vom Überweisungszeitpunkt - 1986-90 drei von 14 Müttern und 1991-95 22 von 25 Müttern ein pathologisches CRP im Verlauf und eine von 14 Müttern bzw. 10 von 25 Müttern bereits ein erhöhtes CRP bei der Aufnahme (Kap. 4.4.5.1.4, Tab. 4.4.5.7). Bei Blasensprung in der 25.-28. SSW und Überweisung mit mehr als einem Tag Verzögerung hatten im 90er-Kollektiv zwei von sieben Müttern ein pathologisches CRP im Verlauf gegenüber neun von elf Müttern im 95er-Kollektiv. Bezogen auf alle Schwangeren in diesem Gestationsalter hatten 1986-90 59% während der gesamten Therapie in Großhadern überhaupt ein erhöhtes CRP und 13% schon bei Aufnahme, 1991-95 hatten 81% überhaupt ein erhöhtes CRP und 33% schon bei der Aufnahme. Gerade in den kritischen sehr unreifen Schwangerschaftswochen war die Ausgangssituation bei Therapiebeginn in Großhadern in den beiden Untersuchungszeiträumen somit nicht gleich verteilt, weshalb Unterschiede in den Schwangerschaftsverlängerungen nicht allein auf eine unterschiedliche Therapie zurückgeführt werden können. Vielmehr sind bei den für die „Antibiotika-Ära“ dargestellten ungünstigeren Latenzzeiten bei Blasensprung bis zur 28. SSW (Abb. 4.4.2.1 und 4.4.2.2) die - in bezug auf Anzeichen für ein Amnioninfektionssyndrom - ungünstigeren Ausgangsbedingungen in dieser Gruppe zu berücksichtigen. Die Patientenzahlen in den Gruppen mit identischer Ausgangslage in beiden Zeiträumen waren aber gerade im Hochrisikokollektiv für eine verwertbare Aussage zu gering.

5.3 Fortschritte in der Neonatologie

Die Entscheidung zwischen expektativem Vorgehen und Entbindung besonders bei Blasensprung vor 32 SSW oder gar vor 28 SSW wurde und wird in der Frauenklinik Großhadern in den meisten Fällen interdisziplinär von Geburtshelfern und Neonatologen zusammen mit der Schwangeren bzw. den werdenden Eltern gefällt. Sie ist dadurch trotz klinikinterner Richt-

linien nicht standardisiert. Selbst bei relativ ausführlicher Darstellung dieser oft schwierigen Entscheidungsfindung können nicht alle Faktoren, die in zum Teil langen und mehrfachen Gesprächen und zum Teil täglichem Abwägen auf die Entscheidung zur Schwangerschaftsbeendigung gewirkt haben (siehe auch Pohlandt 1998), ausreichend in den Aktennotizen abgebildet sein. Letztlich ist auch die Persönlichkeits- und Entscheidungsstruktur der Eltern und der jeweils betreuenden Mediziner als Variable nicht zu erfassen.

Die deutlichen Verbesserungen der neonatologischen Möglichkeiten im Verlauf des Untersuchungszeitraums haben außerdem die Indikation zur Entbindung erleichtert. Es sind unter anderem zu nennen die Einführung der postnatalen transbronchialen Surfactantgabe (in Großhadern seit 1991), verbesserte Beatmungsmöglichkeiten durch neue Beatmungsgeräte und zunehmenden Einsatz der Hochfrequenz- und NO-Beatmung und nicht zuletzt auch die insgesamt bessere räumliche und apparative Ausstattung der neonatologischen Intensivstation seit der Erweiterung 1992 und vor allem 1994. Bosche (1996) hat gezeigt, dass durch die genannten neonatologischen Fortschritte die perinatale Mortalität in Großhadern bei Frühgeborenen unter 1.500g oder unter 32+0 SSW in den Jahren 1990-92 gegenüber dem Zeitraum 1984-86 von 25% auf 15% gesenkt werden konnte. Die Rate an Pneumothoraces sank von 19 auf 9%, die der schweren Hirnblutungen (ICH Grad III-IV) von 15 auf 6% - bei gleichbleibender Gesamtrate an intracraniellen Blutungen. Durch die Vergrößerung der neonatologischen Intensivstation konnte zudem die Zahl der Direktverlegungen aus dem Kreißsaal in eine Neonatologie außerhalb Großhaderns minimiert werden.

Außerdem haben die oben genannten neuen Hinweise über eine cerebrale und pulmonale Schädigung des Kindes, die im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms offenbar direkt durch Zytokine vermittelt werden kann, im Abwägen zwischen Reifezugewinn und möglicher Schädigung durch Infektion in den letzten Jahren das Handeln zum Teil zugunsten früherer Entbindungen verschoben. Alle genannten Faktoren haben zusammen trotz vorhandener klinikinterner Richtlinien zu Therapieentscheidungen geführt, die von diesen Richtlinien abweichen oder bei nicht in den Richtlinien dargestellten Fragestellungen innerhalb der beiden Zeitkollektive ein zum Teil unterschiedliches Vorgehen zur Folge gehabt.

Ein weiterer Aspekt der zunehmenden neonatologischen Fortschritte gerade bei sehr unreifem Gestationsalter betrifft noch einmal die Definition der Kollektivgrundlage: während heute zunehmend Kinder in der 24. oder gar 23. SSW überleben, wurde 1986 eine Geburt in der 25. Schwangerschaftswoche zumeist noch als Spätabort beschrieben (die ersten Lebendgeburten in der 25. SSW in Großhadern überhaupt sind 1987 verzeichnet, die ersten Lebendgeburten in der 24. SSW 1989). Um abzuschätzen, inwieweit die Kollektivgrundlage dadurch womöglich beeinflusst wurde, sind deshalb alle Aborte zwischen der 24. und 38. Schwangerschaftswoche im Abortbuch des Kreißsaals Großhadern gezählt worden. Kinder mit nicht lebensfähigen Fehlbildungen/Abruptiones wurden nicht berücksichtigt, soweit dies aus den Unterlagen ersichtlich war. 1986-90 sind 29 Aborte (= 2,1% aller Frühgeburten) aufgeführt, 1991-95 15 Aborte (= 1,2% der Frühgeburten). Die genaue Aufteilung ist im Kap. 7.5 dargestellt. Die Zahlen zeigen, dass man 1991-95 häufiger Therapiemaßnahmen zugunsten auch sehr unreifer Kinder unternommen hat als 1986-90. Dies wird auch dadurch deutlich, dass in der 24. SSW im 95er-Kollektiv sechs Geburten gezählt wurden gegenüber keiner Geburt im 90er-Kollektiv. Die Änderung des Personenstandsgesetzes von 1994

(Kap. 3.8) hat dabei im vorliegenden Kollektiv nur zu einem Teil bewirkt, dass 1986-90 insgesamt mehr Geburten vor 30+0 SSW als Fehlgeburten eingeordnet sind als 1991-95.

5.4 Therapie mit Antibiotika und Tokolytika

Offiziell war das Therapieregime bei vorzeitigem Blasensprung im gesamten Untersuchungszeitraum 1986-95 gleich - abgesehen von der ab 1991 eingeführten Antibiotika-Gabe bei Blasensprung vor 30+0 SSW und bei erhöhten Entzündungsparametern in höherem Gestationsalter. Diese Vorgabe war ja auch Basis des in dieser Untersuchung angestellten Vergleichs des 90er- und des 95er-Kollektivs. Wie im Folgenden genauer ausgeführt werden soll, hat sich diese Grundannahme bei der genauen Betrachtung der untersuchten Schwangerschaften jedoch in den folgenden drei Punkten nicht bestätigt:

- Schon 1986-90 wurden 22,8% der Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung antibiotisch behandelt. Ab 1991 hat sich dann aber die Rate der antibiotisch behandelten Mütter nach Blasensprung verdreifacht (Abb. 4.3.1.2 und 4.3.3.2). Bei Blasensprung vor 28+0 SSW sind im 90er-Kollektiv schon 40% der Schwangeren antibiotisch behandelt worden, im 95er-Kollektiv 87,5% (Kap. 4.3.1.2).

- 1991-95 wurde das Konzept der automatischen Antibiotikatherapie bei Blasensprung bis 30+0 SSW oder bei erhöhten Entzündungsparametern in späteren Schwangerschaftswochen nicht konsequent durchgehalten. Es erhielten 1991-95 immerhin 16,7% der Schwangeren mit Blasensprung bis 30+0 SSW keine Antibiotika. Unter ihnen waren nicht nur Mütter, die erst kurz vor der Entbindung nach zunächst lange auswärts therapiertem Blasensprung aufgenommen worden waren, sondern auch Mütter, die bis 40 Tage (durchschnittlich 13 Tage) in Großhadern betreut wurden (Tab. 4.3.1.6). In der vorliegenden Arbeit wurde somit untersucht, ob der insgesamt deutlich vermehrte Einsatz von Antibiotika im 95er-Kollektiv eine Verbesserung der Schwangerschaftsverlängerung ergeben hat. Außerdem konnte der Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Schwangeren unabhängig vom Therapiezeitraum unternommen werden. Letzterer ist allerdings beeinflusst durch das jüngere Gestationsalter bei Blasensprung in der Antibiotika-Gruppe mit den oben beschriebenen Konsequenzen (27,8 SSW mit Therapie vs. 30,3 SSW ohne, siehe Kap. 4.3.3.2). Der Vergleich ist zudem durch die zunehmende Intensität der Antibiotikatherapie sowie durch das erweiterte Spektrum der Antibiotika-Typen im Zeitverlauf beeinflusst: ab 1991 ist bei verdoppelter Antibiotikatherapie-Dauer die Zahl der Mütter mit Therapiebeginn direkt ab Aufnahme um den Faktor vier und die Zahl der Dauertherapien um den Faktor acht gestiegen (Kap. 4.3.1). Es wurden außerdem zusätzlich zu Penicillinen und Cephalosporinen auch Peneme und Makrolide eingesetzt, und die Zahl der verschiedenen Antibiotika je Mutter hat sich insgesamt von 1,2 auf 1,5 - vor 28+0 SSW von 1,2 auf 1,7 - erhöht (Kap. 4.3.1.3). Dabei haben die Therapiespannen der Kombinationen erheblich geschwankt (Kap. 4.3.3.1). Die Therapieindikationen für eine Antibiotika-Gabe waren im Gesamtzeitraum ähnlich verteilt, sieht man von der alleinigen Indikation vorzeitiger Blasensprung ab (Kap. 4.3.1.1).

- Die Therapieentscheidungen haben sich im Verlauf der Jahre nicht nur in Bezug auf den Antibiotika-Einsatz geändert: Bei der Tokolysetherapie ist zwar der prozentuale Anteil der behandelten Schwangeren wie auch die Tokolyse-Dosis pro Tag weitgehend gleichgeblieben, die Zahl der Therapietage hat aber - vor allem bei Blasensprung zwischen 24+0 und

31+0 SSW - deutlich zugenommen (Kap. 4.3.2.1 mit Tab. 4.3.2.2 und Abb. 4.3.2.1). Bei der Magnesiumgabe hat sich nicht nur der Anteil der behandelten Mütter und die Zahl der Therapietage um jeweils 17% erhöht, die verabreichte Tagesdosis hat sich zudem nahezu verdoppelt. Bei der Spasmolytikagabe ist der Anteil der behandelten Frauen um 20% gestiegen. Die Anzahl der mit Diazepam behandelten Mütter und ihre durchschnittlichen Therapietage sind hingegen auf ein Drittel abgefallen, die Tagesdosis betrug 1991-95 nur noch ein Siebtel der vorherigen Dosis (Kap. 4.3.2.2). In der Literatur konnte keine Erhöhung der Schwangerschaftsverlängerung durch β -Mimetika (zumindest über 48 Stunden hinaus), Magnesium oder Spasmolytika/Benzodiazepine gezeigt werden (Mazor 1998, Allen 1998, How 1998). Inwieweit dennoch eine Beeinflussung der Tragzeitverlängerung durch die genannten Begleitmedikationen zumindest in Einzelfällen stattgefunden hat, ist nicht abzusehen - und sei es nur im ungünstigen Fall durch Nebenwirkungen der Begleittherapie oder im günstigen Fall durch bessere Motivation der Schwangeren bei weniger Wehenschmerzen unter Tokolyse bzw. Spasmolytika oder durch Linderung von Angstsymptomen durch Benzodiazepine. Die vielen beschriebenen Faktoren, die eine Schwangerschaftsverlängerung beeinflussen und die sich partiell im Zeitverlauf geändert haben können, waren besonders retrospektiv nicht ausreichend zu trennen. Auch der Effekt der Tokolysetherapie konnte entgegen der initialen Intention nicht als unabhängiger Einzelfaktor bewertet werden, denn nach 1991 hat sich zwar die Therapiedauer verlängert und wurde die Bolustokolyse eingeführt, im Gesamtzeitraum haben aber jeweils etwa 90% der Schwangeren eine Tokolyse in ähnlicher Tagesdosis erhalten. Mögliche Unterschiede im Outcome im Zeitverlauf waren so bei der multifaktoriellen Beeinflussung durch die weiteren oben genannten inhomogenen Basisbedingungen und Therapien nicht abzugrenzen (siehe unten). In der Literatur wird auch zunehmend der Einsatz der Tokolyse durch β -Mimetika nur für die Ermöglichung der RDS-Prophylaxe empfohlen und darüber hinaus wegen mütterlicher Risiken für kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen nur noch bei strenger Indikation befürwortet (Mercer/Lewis 1997, Spätling/Schneider 1995, Grospietsch/Schneider 2001).

5.5 Mütterliche Infektionsparameter und Amnioninfektionssyndrom

Für den Untersuchungszeitraum 1986-95 standen als Marker für ein drohendes oder beginnendes Amnioninfektionssyndrom nur die mütterlichen Infektionsparameter, die Amniocentese zur Keimgewinnung bzw. Glucosebestimmung und klinische Hinweiszeichen wie Uterusdruckschmerz, fötider oder putriden vaginalen Fluor und eine Wehen- oder Muttermundsprogredienz zur Verfügung. Von den genannten klinischen Zeichen sind die ersten drei in den Akten nur sehr selten beschrieben und als Hinweise auf ein schon manifestes Amnioninfektionssyndrom zu werten.

Eine Wehen- oder Muttermundsprogredienz, welche in jeweils 70% bei der Entscheidung zur Entbindung beschrieben wurde, ist nur wenig spezifisch. Bei unhemmbaren oder tokolyseresistenten Wehen wird in bis zu 70% ein Amnioninfektionssyndrom beschrieben, wobei die Definition für unhemmbare Wehen nicht einheitlich ist, auch nicht innerhalb der vorliegenden Kollektive. Hier wurden 1986-90 in 51% und 1991-95 in 54% tokolyseresistente Wehen beschrieben. Wurden die Plazenten histologisch untersucht, konnten in 69% bzw. 65% der Fälle Chorioamnionitis-Zeichen nachgewiesen werden.

Eine mütterliche Temperaturerhöhung über 38 Grad Celsius Kerntemperatur als ebenfalls deutliches Hinweiszeichen für ein Amnioninfektionssyndrom wurde im 90er-Kollektiv in 16,0% und im 95er-Kollektiv in 13,6%, zumeist peripartal gesehen. Bei den untersuchten Plazenten fand man 1986-90 in 91% und 1991-95 in 77% eine histologische Chorioamnionitis. Als Frühmarker ist die erhöhte Körpertemperatur aber nicht ausreichend sensitiv (Carroll 1995).

Eine Amniocentese zur Fruchtwasser-Gewinnung wurde im Studienkollektiv nur in Einzelfällen (in 6,2% vs. 3,2%) durchgeführt: vier von 10 Kulturen im 90er-Kollektiv und fünf von sieben Kulturen im 95er-Kollektiv waren steril, bei den übrigen fand man zumeist grampositive Kokken und Anaerobier, die CRP-Werte waren fast durchgängig erhöht und Indikation zur Amniocentese, die mittleren Latenzzeiten lagen im Durchschnitt.

Bei Leukozytenerhöhung im mütterlichen Serum werden in der Literatur Sensitivität und Spezifität für ein drohendes oder beginnendes Amnioninfektionssyndrom von 50-60% angegeben (Sereepapong 2001, Yoon 1996). Eine Beeinflussung der Leukozytenzahl durch Steroide im Rahmen der RDS-Prophylaxe, durch β -Mimetika, Stress der Mutter, etc. erschweren die Verwertbarkeit, weshalb sich die retrospektive Auswertung als zu ungenau darstellt und deshalb nicht genauer durchgeführt wurde.

Es bleibt deshalb in dieser Untersuchung neben den Angaben des klinischen Verdachts auf ein Amnioninfektionssyndrom das C-reaktive Protein im mütterlichen Serum, welches als Marker für ein subklinisches Amnioninfektionssyndrom mit einer Sensitivität von bis zu 78% und einer Spezifität von 56% gilt (Maeda 1997, Watts 1993). Bessere Vorhersagewerte geben Verlaufskurven der CRP-Werte (Nielson 1990). Dennoch ist die Bewertung von CRP-Werten bezüglich eines drohenden Amnioninfektionssyndroms im klinischen Alltag oft schwierig: Steckt hinter ansteigenden Werten ein intrauteriner Infekt, ist er Ausdruck einer beginnenden Phlebitis bei venöser Dauerinfusion wegen Tokolysetherapie oder eines unklaren Infektes anderer Genese? Deutet er vielleicht auch eine beginnende Gestose an? Bei eindeutigen klinischen Infekten extrauterin oder gar extraurogenital kann bei geburtshilflich stabiler Situation oft eine relativ sichere Einschätzung der CRP-Werte erfolgen, sonst meist nicht. Auffällig war im Untersuchungskollektiv, dass unbehandelte Mütter mit ansteigendem und im Verlauf wieder fallendem CRP 1986-90 und 1991-95 längere Latenzzeiten hatten als behandelte. Im genannten Beispiel könnten die passageren CRP-Werterhöhungen durch extragenitale Infektionen wie z.B. einen grippalen Infekt verursacht worden sein, Angaben dazu fehlten leider größtenteils, sind aber vom Verlauf her wahrscheinlich. Durch die retrospektive Erhebung der Daten müssen sich Mängel allein durch unvollständige und in Bezug auf die Qualität sehr unterschiedliche Angaben ergeben.

Fasst man die CRP-Verläufe nach ansteigenden Werten vs. konstant stabilen und abfallenden Werten zusammen, ergeben sich die Verteilungen aus Abb. 4.4.5.12 und Tab. 4.4.5.5: 1986-90 wurden in 25,3% ansteigende Werte bestimmt und 1991-95 in 53,6%. 1986-90 wurden jedoch bei 30% der Mütter überhaupt keine CRP-Werte bestimmt, während 1991-95 nur bei 2% keine CRP-Werte vorlagen und sich zudem die Zahl der Untersuchungen je Mutter um 30% erhöht hat (Kap. 4.4.5.1). Die Latenzzeiten waren 1991-95 um vier Tage höher, wenn ansteigende CRP-Verläufe vorkamen, das durchschnittliche Gestationsalter lag dabei 1,7 Wochen niedriger als bei stabilen Verläufen. Deshalb wurde wahrscheinlich die Indika-

tion zur Entbindung auch bei CRP-Anstieg restriktiver gestellt und zunächst der Effekt einer Antibiotikatherapie bzw. -umstellung abgewartet. 1986-90 lag die Schwangerschaftsverlängerung bei ansteigendem CRP gering unter der bei stabilem CRP, das Gestationsalter war ähnlich verteilt (Abb. 4.4.5.13). Bei frühem Blasensprung vor 32+0 SSW - besonders ausgeprägt vor 28+0 SSW - hatten mehr Schwangere ansteigende als stabile CRP-Verläufe, ab 32+0 SSW kehrt sich das Verhältnis um (Abb. 4.4.5.25 und Tab. 4.4.5.12). Die Latenzzeit lag bei Blasensprung bis 32+0 SSW und bei ansteigendem CRP mit 15,3 Tagen gering über der bei stabilem CRP mit 14,3 Tagen. Bei Blasensprung vor 28+0 SSW hatten die Mütter mit stabilem CRP mit durchschnittlich 20,9 Tagen eine deutlich größere Tragzeitverlängerung als die mit ansteigendem CRP (16,1 Tage). Dies kann ebenfalls als Hinweis auf die oben beschriebene Selektion zu stabilen Verläufen in den sehr frühen Schwangerschaftswochen interpretiert werden.

Der Anteil an Schwangeren mit Antibiotikatherapie stieg erwartungsgemäß mit absteigendem Gestationsalter und mit ansteigendem CRP an. Das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung war somit am niedrigsten bei ansteigendem CRP-Verlauf und Antibiotikatherapie (Tab. 4.4.5.12). Der Trend zu einer geringeren Tragzeitverlängerung unter Antibiotikatherapie bei Blasensprung bis 28+0 SSW zeigte sich noch ausgeprägter bei Blasensprung vor 24+0 SSW. In der letztgenannten Gruppe waren die Schwangerschaftsverlängerungen unabhängig vom CRP-Verlauf, wobei aber nur sehr wenige Schwangere keine Antibiotika erhalten haben (Abb. 4.4.5.27). In der 25.-28. SSW sind längere Latenzzeiten ohne eine Antibiotikatherapie vor allem bei stabilem CRP zu zeigen, bei ansteigendem CRP war dieser Unterschied nur gering bei ebenfalls geringer Fallzahl ohne Antibiotika-Gabe. Zusammenfassend lässt sich also gerade bei Blasensprung im kritischen frühen Gestationsalter vor 28+0 SSW weder bei Schwangeren mit ansteigendem CRP noch bei solchen mit stabilem CRP ein Vorteil durch eine Antibiotikatherapie zeigen. Dies gilt auch, wenn man alle Schwangeren herausrechnet, die mit einer Verzögerung von mehr als einem Tag nach Blasensprung nach Großhadern überwiesen worden waren. Die durchschnittlichen Schwangerschaftsverlängerungen lagen dann bei stabilem CRP und ohne Antibiotika-Gabe bei 19,8 Tagen und mit Therapie bei 8,7 Tagen. Bei ansteigendem CRP-Verlauf lagen die Werte bei 16,3 bzw. 11 Tagen. Die Mediane waren für den Gesamtzeitraum wie für das 90er- und 95er-Kollektiv in gleicher Art verteilt (Abb. 4.4.5.31). Bei Blasensprung zwischen der 29. und 32. SSW haben die Schwangeren offensichtlich eher von der Antibiotikatherapie profitiert: Ihre Latenzzeiten lagen - 1986-90 vor allem bei erhöhten CRP-Werten, 1991-95 bei normalen CRP-Werten - jeweils circa 10 Tage höher als im unbehandelten Kollektiv. Bei Blasensprung jenseits der 32. SSW waren alle Latenzzeiten weitgehend unabhängig von CRP-Werten und Antibiotikatherapie. Die wenigen Schwangeren mit ansteigenden CRP-Werten hatten in bezug auf ihre Schwangerschaftsverlängerung keinen Vorteil durch eine Antibiotikatherapie. Die Aufgliederung nach verschiedenen Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt des Blasensprungs macht deutlich, wie inhomogen das Untersuchungskollektiv war und wie unterschiedlich Schwangere in der frühen gegenüber der späteren Frühgeburtlichkeitsphase zu betrachten sind.

5.6 Plazentahistologie und Amnioninfektionssyndrom

Die Plazentahistologie kann neben kindlichen Untersuchungsergebnissen besser als mütterliche CRP-Werte Auskunft darüber geben, ob ein Amnioninfektionssyndrom vorgelegen hat oder nicht. Williams (2000) konnte in einer großen Untersuchung zeigen, dass eine Chorioamnionitis mit allen Markern einer fetalen Wachstumsretardierung und mit einem niedrigen Kinds- und Plazentagewicht vor allem bei 28+0 bis 32+0 SSW assoziiert ist. Bei De Felice (2001) wurde die histologische, nicht hingegen die klinische Chorioamnionitis als ein signifikanter Prediktor für ein pathologisches frühes neurologisches Outcome der Neonaten (bezogen auf periventrikuläre Echogenität, Ventrikulomegalie, intracranielle Hirnblutungen III.-IV.° und Geburtsgewicht) angegeben. Alexander (1998) fand auch bei klinischer Chorioamnionitis erhöhte Raten an intracraniellen Hirnblutungen III.-IV. Grades, an periventrikulärer Leukomalazie und an postnatalen Septitiden (bei Frühgeburten unter 1.500g). In einer Untersuchung von Dexter (2000) konnten bei histologischer Chorioamnionitis ebenfalls häufiger hämorrhagische Blutungen nachgewiesen werden, das kindliche Outcome war aber mit sieben Lebensmonaten identisch.

Die Ergebnisse der Plazentahistologie liegen allerdings erst postnatal vor. Sie können dadurch keinen Einfluss mehr auf eine Therapieentscheidung haben. Außerdem ist die Klassifizierung einer Infektion von Plazenta und Eihäuten mit zahlreichen methodischen Problemen behaftet, so dass für reproduzierbare Ergebnisse eine Beurteilung von dafür erfahrenen Pathologen notwendig ist (Bendon 1999, Germain 1999). Eine retrospektive Eingruppierung des Ausmaßes einer Chorioamnionitis ist somit erst recht problematisch, weshalb in dieser Untersuchung geringe wie ausgedehnte Infektionszeichen von Eihäuten, Nabelschnur und Plazenta als Chorioamnionitis gewertet wurden. Nach Ovalle (2002) können durch eine Antibiotikatherapie zwar die entzündlichen Vorgänge in Plazenta und Eihäuten vermindert werden, doch es ist unklar, inwieweit durch Freisetzung von Zytokinen und anderen, zum Teil noch nicht bekannten Faktoren ein Schaden im kindlichen Gehirn dennoch gesetzt werden konnte (De Felice 2001, Gaudet/Smith 2001, Toti/De Felice 2001).

Die Abnahme der Chorioamnionitis-Zeichen in Einlings-Plazenten von 90% unter der 29. SSW (bei Geburt) auf 52% ab der 33. SSW im untersuchten Kollektiv (Tab. 4.4.7.1) ist unter anderem dadurch zu erklären, dass in den höheren Schwangerschaftswochen schon bei geringerem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom großzügiger entbunden wurde, da eine geringere Unreife-bedingte perinatale Morbidität und Mortalität und ein geringerer Vorteil durch eine Schwangerschaftsverlängerung zu erwarten waren. Die Ergebnisse decken sich mit Literaturangaben, wonach der Anteil an Frühgeburten mit histologisch nachweisbarer Chorioamnionitis mit sinkendem Gestationsalter zunimmt (Roos/Martius 1996, Hermsteiner/Kuenzel 1997). Der niedrigere Anteil an infizierten Plazenten bei Zwillingschwangerschaften (63% vor 28+0 SSW, 55% vor 32+0 SSW und 21% danach) spiegelt wider, dass bei Mehrlingsgraviditäten auch andere pathophysiologische Mechanismen als ascendierende Infektionen für das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs eine Rolle spielen (Dudenhausen 1997).

In allen Schwangerschaftswochen, vor allem aber bei Einlingen bis zur 32. SSW war die mittlere Latenzzeit bei Vorliegen einer Chorioamnionitis in der Histologie geringer als bei fehlenden Infektionszeichen (nämlich nur halb so lang). In den höheren Schwangerschaftswochen war sie nur um circa 20% geringer. Auch hier dürfte die großzügigere Indikation zur

Entbindung bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom in höheren Schwangerschaftswochen mit einer Rolle gespielt haben. Betrachtet man allerdings die Mediane der erreichten Latenzzeiten (Abb. 4.4.7.5), gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne histologische Chorioamnionitis-Zeichen, wohl aber einen Trend zu höheren Medianen im 95er-Kollektiv, in dem häufiger Antibiotika gegeben wurden. Aufgeteilt nach Schwangerschaftswoche bei Blasensprung ist der Vorteil einer fehlenden Chorioamnionitis in der Histologie bis zur 28. SSW nachweisbar, danach gleichen sich die Mediane an. Aufgeteilt nach Schwangerschaftswoche bei Geburt hatten die wenigen Schwangeren mit unauffälliger Histologie vor 28+0 SSW tendenziell günstigere Mediane der Latenzzeiten als die mit Chorioamnionitis, in reiferen Schwangerschaftswochen war das Verhältnis umgekehrt. Die Boxplots in Abb. 4.4.7.6 und 4.4.7.7 stellen die starke Streuung der Schwangerschaftsverlängerungen dar. All die genannten Punkte zeigen einmal mehr die schon mehrfach erwähnte Inhomogenität der Kollektive. Bei Zwillingen bestand ebenfalls ein Trend zu größeren Latenzzeiten nach Blasensprung, wenn keine Chorioamnionitis vorlag, dies war aber aus den oben genannten pathophysiologischen Gründen und bei kleinen Fallzahlen nicht so deutlich.

Bei Kombinationstherapie mit Antibiotika und Tokolyse fand man 1986-90 in 80% eine histologische Chorioamnionitis und 1991-95 in 73%, bei Tokolyse-Monotherapie waren es 60% und 51%. Die histologischen Zeichen für eine Entzündung von Plazenta und/oder Eihäuten waren also im 95er-Kollektiv mit intensiviertem Antibiotika-Einsatz jeweils fast 10% geringer. Rechnet man alle Schwangeren zusammen, die Antibiotika erhalten haben, fand man bei ihnen 1986-90 in 79% eine Chorioamnionitis und 1991-95 in 73%, ohne Antibiotikatherapie lag die Chorioamnionitis-Rate bei 60% und 49%. Diese Zahlen entsprechen weitgehend jenen aus dem Vergleich Tokolyse-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Antibiotika. Im Weiteren werden deshalb nur die Gruppen mit und ohne Antibiotikatherapie unterschieden.

Bei Dexter (1999) hatten sehr kleine Frühgeborene mit klinischer Chorioamnionitis einen niedrigeren APGAR-Score und häufiger eine neonatale Sepsis als solche ohne, die Entwicklungstests mit sieben Monaten waren allerdings ohne Unterschied. Wurde die Schwangerschaft im Untersuchungskollektiv wegen des klinischen Verdachts auf ein Amnioninfektionssyndrom beendet, fanden sich in 70% der untersuchten Plazenten Hinweise für eine Chorioamnionitis. In der Gruppe, die aus anderen Gründen entbunden worden war, wurden solche Chorioamnionitis-Zeichen in 24% nachgewiesen. In der letztgenannten Gruppe waren meist kindliche Pathologien wie CTG-Auffälligkeiten Indikation zur Entbindung (Tab. 4.1.8.2). Diese konnten allerdings, gerade in Form einer Tachykardie, ebenfalls Ausdruck einer Beeinträchtigung des Kindes durch eine intrauterine Infektion sein. Eine genaue Differenzierung der CTG-Pathologien war aber in der Arbeit nicht möglich. Die genannten Verteilungen unterschieden sich zwischen dem 90er- und dem 95er-Kollektiv kaum (Tab. 4.4.7.10). Wurden die Schwangeren im Verlauf antibiotisch behandelt und dann mit dem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom entbunden, ließ sich 1986-90 in 85% und 1991-95 in 75% eine Chorioamnionitis nachweisen, ohne Antibiotikatherapie lagen die Raten bei 64% bzw. 53% (Abb. 4.4.7.25). Die Gestationsalter zum Blasensprung-Zeitpunkt waren dabei in beiden Zeiträumen vergleichbar (Tab. 4.4.7.11). Es scheint also im 95er-Kollektiv durch den vermehrten Antibiotika-Einsatz eine Reduktion der Chorioamnionitis-Hinweise zu geben. Bendon (1999) konnte hingegen einen solchen Effekt durch Anti-

biotika in seiner Untersuchung nicht erkennen. Es muss allerdings für die vorliegende Arbeit nochmals betont werden, dass das Ausmaß einer histologischen Chorioamnionitis retrospektiv nicht quantifiziert werden konnte und dass für 1986-90 in 31% und für 1991-95 in 25% keine histologischen Befunde vorlagen.

Sereepapong (2001) konnte keine Korrelation zwischen mütterlichen CRP-Werten und histologischer Chorioamnionitis nachweisen. Bei Yoon (1996) hingegen wird ein solcher Zusammenhang berichtet. Beide Autoren geben eine positive Korrelation zwischen Leukozytenanstieg und Chorioamnionitis an. Watts (1993) beschrieb eine erhöhte Rate an Fruchtwasserinfektionen und an peripartaler Morbidität bei einem CRP-Anstieg über 1,5 mg/dl, nicht aber eine Zunahme der Chorioamnionitiden. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich folgende Verteilung der Plazenta-Histologien abhängig von den CRP-Verläufen (Abb. 4.4.7.8): Bei unauffälligem CRP sah man im 90er-Kollektiv etwa gleich viele Plazenten mit Chorioamnionitis-Zeichen wie ohne, im 95er-Kollektiv 60% unauffällige Histologien. Lag das CRP zumindest zeitweilig über 2mg/dl, fand man drei- bis viermal häufiger histologische Chorioamnionitis-Hinweise als einen unauffälligen Befund, nämlich 1986-90 in 83 vs. 17% und 1991-95 in 76 vs. 24%. Bei deutlich erhöhten CRP-Werten über 5 oder gar 10 mg/dl, die fast ausschließlich im 95er-Kollektiv vorkamen, fanden sich in 85-100% Chorioamnionitis-Zeichen. Die beschriebenen Schwangerschaften konnten trotz deutlich erhöhter CRP-Werte zum Teil über mehrere Wochen auch mit CRP-Erhöhung verlängert werden, im Bereich der Plazenta und/oder Eihäute lag aber beim größeren Teil der Schwangerschaften eine Infektion vor. Inwieweit die betroffenen Kinder von der Schwangerschaftsverlängerung durch Reifezugewinn profitiert haben oder durch ein Amnioninfektionssyndrom geschädigt wurden, konnte nicht untersucht werden und wird unten diskutiert. Bei den Schwangeren mit stabil erhöhten CRP-Werten konnte in fast allen Fällen eine Chorioamnionitis nachgewiesen werden. Bei den übrigen Verläufen fand sich in 65 bis 90% eine Chorioamnionitis. Im 95er-Kollektiv lag der Anteil an unauffälligen Plazenten bei steigenden und bei steigenden und wieder fallenden CRP-Werten vom Trend her höher. Eine Bewertung, ob dies durch den größeren Antibiotika-Einsatz in dieser Gruppe verursacht sein könnte, ist aber angesichts der kleinen Fallzahlen und des inhomogenen Kollektivs nur spekulativ. Fasst man alle CRP-Verläufe mit einem Anstieg der Werte zusammen, wurden in 75,8% der untersuchten Plazenten histologische Chorioamnionitis-Zeichen gefunden, unabhängig davon, ob die Werte wieder abgefallen waren oder nicht (Kap. 4.4.7.4.1, Abb. 4.4.7.19 und 4.4.7.23). Aber auch bei immer normalem oder im Verlauf abfallendem CRP zeigte sich immerhin in 59,6% eine Chorioamnionitis. Dies bestätigt den oben genannten geringen negativen prädiktiven Wert einer mütterlichen CRP-Bestimmung in Bezug auf eine Chorioamnionitis. Dabei ist aber zu bedenken, dass der Vorhersagewert in dieser Arbeit dadurch schlechter dargestellt sein kann, weil bei klinischem Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom nicht immer eine nochmalige CRP-Bestimmung durchgeführt wurde, wenn die Indikation zur Entbindung schon gestellt worden war.

Dies macht deutlich, dass andere Marker mit stabileren prädiktiven Werten notwendig wären, um ein subklinisches Amnioninfektionssyndrom mit möglicher Morbiditätserhöhung des Kindes besser erfassen zu können. Bessere Sensitivitäten und Spezifitäten scheinen Marker im Fruchtwasser wie das Interleukin 6 und das Interleukin 2 und der Interleukin 2-

Rezeptor im mütterlichen Serum zu bieten, wobei die Ergebnisse noch widersprüchlich berichtet werden (Hiilier 1993, Lencki 1994, Murtha 1996, Maeda 1997, Pfeiffer 1999, Alvarez-de-la-Rosa 2000, Egarter/Friese 2000, Edwards 2001). Im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit war die Bestimmung der genannten Werte noch nicht eingeführt. Unter der zunehmenden Frage nach einer Kostenbegrenzung wird in vielen Kliniken auch bei besserer Evaluation ein Einsatz dieser oder ähnlicher Marker in der Routine fraglich bleiben. Andererseits wären durch Vermeidung gerade einer cerebralen oder pulmonalen kindlichen Schädigung bei rechtzeitigem Erkennen einer kindlichen Infektion die oft hohen Folgekosten durch eine solche Morbidität einzusparen, so dass dennoch eine Einführung sinnvoll werden kann. Noch fehlen aber ausreichende Studienergebnisse bezüglich Eindeutigkeit, Wirkung von Cofaktoren und Kostenanalysen.

5.7 Mikrobiologische Untersuchungen

Bei der Betrachtung der mikrobiologischen Daten, vor allem der vaginalen Bakteriologien (Tab. 4.4.6.1 und 4.4.6.2), ist auffällig, dass von den als pathogen eingestuften Keimen fast ausschließlich die Anaerobier, die im Rahmen einer bakteriellen Vaginose das Frühgeburts-Risiko erhöhen, und B-Streptokokken nachgewiesen wurden. Die in der Literatur sonst am häufigsten untersuchten Keime wie *Neisseria gonorrhoea* kamen gar nicht und auch Trichomonaden oder Chlamydien nur in Einzelfällen vor. Neisserien erfordern spezielle Anforderungen an Abstrich-, Transport- und Kulturbedingungen. Wenn diese nicht eingehalten werden, ist eine Unterdiagnostik möglich. In den in Großhadern üblichen Abstrich- und Transportmedien werden zwar prinzipiell die Neisserien mit abgedeckt, doch spezielle Kulturen werden nur auf Extra-Anforderungen hin bei klinischem Verdacht angelegt und sind u.U. zu selten angefordert worden. Auch Chlamydien sind eventuell unterdiagnostiziert worden. Ihr Nachweis ist schwierig und es muss dafür ausreichend zervikales Zellmaterial gewonnen werden - was bei vorzeitigem Blasensprung eher vorsichtig gehandhabt wird. Die im Vergleich zum hauptsächlich eingesetzten ELISA-Test sensitivere PCR-Diagnostik ist im Gesamtkollektiv zudem nur in Einzelfällen erfolgt. Trichomonaden sind am sensitivsten im Nativ-Präparat nachzuweisen. Da dieses nicht routinemäßig angefertigt wurde, ist auch hier eine Unterdiagnostik möglich. Wahrscheinlich war das Kollektiv in Großhadern aber auch im Sinne eines Low-risk-Kollektivs für sexuell übertragbare Erkrankungen anders zusammengesetzt als die Studienkollektive, in denen die genannten Keime häufiger gefunden wurden. Die in dieser Untersuchung als fraglich oder fakultativ pathogen eingestuften Keime - vor allem gram-negative Stäbchen - wurden hingegen häufig nachgewiesen.

Es ist auffällig, dass die meisten Chorioamnionitis-Fälle bei fakultativ pathogenen Keimen gefunden wurden und weniger bei pathogenen (Kap. 4.4.7.3). Die erstgenannten Keime wurden in den publizierten Studien weitaus seltener untersucht als die als pathogen eingestuften Erreger. Hitti (2001) sah eine Assoziation zwischen gram-negativen Keimen wie auch einer anaeroben Vaginalflora und einer erhöhten vaginalen IL8-Konzentration mit einer Fruchtwasserinfektion. McDonald und Chambers (2000) fanden neben B-Streptokokken vermehrt gramnegative Keime bei Spätaborten und Blasensprung bis zur 27. SSW. *Bacteroides Species*, *Prevotella* und A-Streptokokken waren häufiger mit fetaler Pneumonie assoziiert. Sherman (1997) sah in Eihäuten und Plazenten mit Chorioamnionitis-Zeichen am häufigsten gramnegative Darmkeime und konnte diese in 88% sowohl chorioamniotisch als auch

vaginal nachweisen. Bei den Kindern, die nach frühem vorzeitigem Blasensprung geboren waren, fand Simon (1989) in Blutkulturen, im Mekonium und in Ohrabstrichen vor allem *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus faecalis* und B-Streptokokken.

Generell ist bei den bakteriologischen Untersuchungen gerade in der Routine-Anwendung bei Blasensprung zu hinterfragen, ob tatsächlich die eine Morbidität verursachenden Keime erfasst werden oder nur die leicht züchtbaren. Bei der Auswertung des Untersuchungskollektivs ist außerdem zu bedenken, dass 1986-90 in 39% und 1991-95 in 10% keine vaginalen mikrobiologischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Außerdem lagen die Kulturergebnisse teilweise erst nach der Geburt oder zumindest nach der Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie durchgeführt werden sollte oder nicht, vor.

Innerhalb der Gruppen der pathogenen und der fakultativ pathogenen Keime scheinen die Schwangeren im Gesamtzeitraum von einer Antibiotikatherapie profitiert zu haben, wenn man die Mediane betrachtet. Bezogen auf die Mittelwerte ist dies im 90er-Kollektiv bei Nachweis von pathogenen Keimen nicht nachweisbar. Bei pathologischer Vaginalflora waren die Latenzzeiten bei stabilem CRP höher als bei ansteigendem Verlauf bei gleicher Antibiotika-Rate. Bei fakultativ pathogenen Keimen und erhöhten CRP-Werten wurden mit Antibiotikatherapie die größten Schwangerschaftsverlängerungen erreicht. Agustines (2000) hat von reduzierten Raten an neonatalen Pneumonien und nekrotisierenden Enterokolitiden bei sehr kleinen Frühgeborenen durch Antibiotika-Gabe bei pathologischen Vaginalabstrichen berichtet. Er hat aber keinen Einfluss auf Rate an Septitiden oder intrakraniellen Blutungen angegeben.

Bei der Applikation von Breitspektrum-Antibiotika ist neben Kostenabschätzungen kritisch zu bedenken, dass durch den vermehrten Einsatz von Ampicillin/Amoxicillin plus Clavulansäure ein erhöhtes Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (Egarter 1996, Kenyon 2001) und ein vermehrtes Auftreten einer Early-Onset-Sepsis durch B-Streptokokken wegen zunehmender Resistenzentwicklung (Towers 1998) berichtet wurden. Generell kann das Risiko einer zunehmenden Multiresistenzentwicklung durch großzügig angewendete Antibiotikatherapie gerade für die sehr kleinen Frühgeborenen mit zumeist langer Behandlung auf einer Intensivstation kritisch werden (McDuffie 1993).

5.8 RDS-Prophylaxe

Eine Tragzeitverlängerung von 48 Stunden wurde und wird noch als erwünschtes Mindestziel angesehen, um die fetale alveoläre Surfactant-Produktion durch mütterliche Corticoidgabe anzuregen und die fetale Morbidität so zu senken (Liggins/Howie 1972, Wenderlein 2001). Die Rate der Schwangeren, die überhaupt eine RDS-Prophylaxe erhielten, konnte von 85% im 90er-Kollektiv auf 92% im 95er-Kollektiv gesteigert werden, die Rate an Schwangeren mit vollständiger Lungenreifeinduktion von 60% auf 76% (Kap. 4.5). Bei den 15% der Schwangeren, die 1986-90 keine RDS-Prophylaxe erhalten hatten, lag der Median der Therapiezeit in Großhadern bei 3,5 Tagen und somit über der geforderten Zeit von 48 Stunden. Im kritischen Gestationsalter, nämlich bei Geburt in der 25.-28. SSW, lag der Median der Tragzeitverlängerung ohne oder mit nur inkompletter RDS-Prophylaxe im 90er-Kollektiv bei 2,1 Tagen. Offensichtlich ist hier bei sehr unreifem Gestationsalter zum Teil gar keine RDS-Prophylaxe eingeleitet worden. Bei Geburt in der 29.-32. SSW sank der

Median auf 1,2 Tage (Abb. 4.5.1.2). 1991-95 lag der Median in den beiden genannten Gestationsalter-Gruppen mit jeweils 0,7 Tagen niedriger, was - bei allerdings geringen Fallzahlen - darauf hinweisen kann, dass die RDS-Prophylaxe hier stringenter eingeleitet wurde.

5.9 Apgar-Score und Nabelschnur-pH-Werte

Einem niedrigen Apgar-Score wird eine hohe Assoziation mit einer ansteigenden neonatalen Morbidität und insbesondere einem erhöhten Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen zugesprochen (Weinberger 2000, Berger 1997). Neben dem Apgar-Score konnte in dieser Untersuchung zur Beurteilung des kindlichen Zustands die Nabelarterien-pH-Bestimmung ausgewertet werden. Die 181 Kinder, in deren Plazenten eine Chorioamnionitis nachgewiesen wurde, hatten dieselben pH-Werte wie die 126 Kinder, deren Plazenten ohne diese Infektionshinweise waren. Auch die übrigen untersuchten Faktoren wie CRP-Werte oder Therapieformen haben den pH-Wert nicht beeinflusst. Der Apgar-Score war, vor allem nach einer Minute, bei Vorliegen einer Chorioamnionitis bis zu einem Punkt schlechter (Tab. 4.6.1.7) als ohne. Die Apgar-Werte bei erhöhtem CRP waren allenfalls gering schlechter als die bei normalen CRP-Werten im Verlauf der Schwangerschaft. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Averbuch (1995), in denen bei klinischer Chorioamnionitis der 1-Minuten-Apgar schlechter war als in der Kontrollgruppe. Nach fünf Minuten glichen sich die Apgar-Werte in der zitierten Studie wie auch tendenziell in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv an. Auffällig ist, dass der Apgar-Score fast durchgehend einen halben bis einen Punkt geringer war, wenn eine Antibiotikatherapie verabreicht wurde. Dies gilt auch korrigiert für das Gestationsalter (Tab. 4.6.1.4 bis 4.6.1.6, Abb. 4.6.1.3). Ob durch eine Antibiotikatherapie häufiger eine subklinische Infektion kaschiert wurde und sich diese erst durch eine geringere Vitalität direkt postpartal ausgedrückt hat, bleibt aber reine Spekulation.

5.10 Mütterliche Risikofaktoren

Für Frühgeburtslichkeit sind neben niedrigem sozioökonomischem Status, niedrigem Bildungsstand und psychischen Belastungssituationen, zu denen in dieser Untersuchung keine Daten vorlagen, folgende Risikofaktoren in der Literatur beschrieben: Alter der Mutter unter 18 oder über 35 Jahre, Nikotinabusus, Untergewicht (BMI < 20), Übergewicht (BMI > 30), Primiparität, Multiparität (> 3 Geburten) und Totgeburten sowie Frühgeburten in der Vorgeschichte (Lukesch 1997, Martius 1998, Mercer 2000).

Vergleicht man die in dieser Arbeit untersuchten Mütter mit dem bayrischen Gesamtkollektiv aus der Bayrischen Pränatalerhebung (BPE 2001), waren im Untersuchungskollektiv deutlich weniger Mütter unter 18 Jahren (0,05% vs. 0,5%) und 2% mehr Frauen über 35 Jahre. Es hatten 7,5% Frauen mehr Untergewicht (4.1.5), 7,5% weniger eine Adipositas und haben 6% Frauen mehr geraucht (4.1.6) als bayernweit. Im Untersuchungskollektiv waren 14,4% mehr Erstgebärende. Die Mütter hatten in der Vorgeschichte um 8,7% häufiger eine Frühgeburt und um 10,8% häufiger eine Totgeburt erlitten. Eine Cerclage in der betroffenen Schwangerschaft war um 15,7% häufiger durchgeführt worden (Tab. 7.8.7.1). Bis auf den geringen Anteil an sehr jungen und adipösen Müttern konnten die oben genannten Risikofaktoren im Untersuchungskollektiv im Vergleich zur BPE somit nachgewiesen werden.

Ancel (2000) hat in seinen europaweit erhobenen Daten sehr frühe Frühgeburten mit 21+0 bis 32+0 SSW und mäßig frühe Frühgeburten ab 32+0 SSW unterschieden. Bei mütterlichem Alter über 35 Jahren beschreibt er eine deutlich höhere Risikozunahme für eine Frühgeburt unter 32+0 SSW als darüber. Im vorliegenden Kollektiv war hingegen der Prozentsatz an älteren Müttern mit Geburt nach 32+0 SSW um 4% höher, das mittlere Gestationsalter bei Geburt lag 0,5 Wochen über dem des Gesamtkollektivs. Eine Adipositas erhöht nach Ancel vor allem das Risiko für frühe Frühgeburten, ein Untergewicht eher das Risiko für Frühgeburten ab 32+0 SSW. In dieser Arbeit war das Untergewicht auf beide Frühgeburtgruppen gleichmäßig verteilt und kam eine Adipositas - die ja insgesamt unterrepräsentiert war - relativ gesehen doppelt so häufig nach 32+0 SSW vor. Die übrigen Daten Ancels decken sich mit den oben beschriebenen (Kap. 4.4.8).

5.11 Zusammenfassung und Ausblick

Beim frühem vorzeitigem Blasensprung müssen vor allem in der extremen Frühgeburtlichkeit folgende Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken für Kind und Mutter gegeneinander abgewogen werden: Unreife des Kindes, klinische Infektion des Kindes, subklinische Infektion des Kindes und Infektion der Mutter. Zum Zeitpunkt der Einführung einer intensivierten Antibiotikatherapie zu Beginn der 90er Jahre stand in der Frauenklinik Großhadern nach frühem vorzeitigem Blasensprung neben der Verhinderung eines Amnioninfektionssyndroms die Risikoreduzierung durch kindlichen Reifezugewinn - also durch eine Schwangerschaftsverlängerung - im Zentrum des therapeutischen Bemühens. Eine solche Latenzzeitverlängerung durch eine intensiviertere Antibiotika-Gabe konnte im Gegensatz zu Literaturangaben in dieser Untersuchung aber nicht gezeigt werden. Im Hochrisikokollektiv vor 28+0 SSW bei Blasensprung lag die Latenzzeit in der „Antibiotika-Ära“ sogar deutlich unter der der „Vor-Antibiotika-Ära“. Dieses Untersuchungsergebnis ist nach genauer Aufschlüsselung der Daten meines Erachtens nach vor allem auf folgende Faktoren zurückzuführen, die sich während des Untersuchungszeitraums verändert haben und so den Vergleich der Kollektive mit Fehlern behaften:

- Die klinische Ausgangssituation zu Therapiebeginn in Großhadern war 1991-95 ungünstiger als 1986-90: im späteren Kollektiv wurden die Schwangeren - auch durch die zunehmende Regionalisierung in Bayern - häufiger mit vorzeitigem Wehen und erhöhten Entzündungsparametern und früher nach Blasensprung aufgenommen als vorher, wo mehr Mütter mit stabileren Verläufen vor Überweisung ins Perinatalzentrum selektioniert worden waren.
- Die Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs war bis zur Einführung des Amnicheck®-Tests im Jahr 1992 deutlich weniger spezifisch, so dass manche Schwangere vor diesem Zeitpunkt zu Unrecht ins Blasensprung-Kollektiv aufgenommen worden sein kann.
- Enorme Fortschritte in der Neonatologie mit deutlicher Reduktion von kindlicher Mortalität und Morbidität im Verlauf des Untersuchungszeitraums haben die Entscheidungen zur Entbindung in kritischen geburtshilflichen Situationen erleichtert und die Tragzeitverlängerung als Zielgröße relativiert. Sie haben auch die Erwartungen von Eltern und betreuenden Ärzten gesteigert und so vermehrt zur Überweisung von Schwangeren in kritischeren Situationen nach Großhadern geführt.

Da das Wissen um eine neonatale Gehirn- und Lungenschädigung durch eine fetale Infektion deutlich zugenommen hat und man heute eine Schädigung der Gehirns substanz und der Lungen vermutet, die im Rahmen einer Infektion des Kindes auch erregerunabhängig über Zytokine vermittelt wird (siehe Anfang des Kap. 5), kann die Tragzeitverlängerung allein

nicht mehr ein Haupttherapieziel sein. Gerade nach Abschluss der Lungenreife und in reiferem Gestationsalter, aber auch bei drohender Frühgeburt in sehr unreifem Gestationsalter gilt umso mehr, dass die Risiken einer fetalen Infektion durch ein auch subklinisches Amnioninfektionssyndrom gegen verbesserte Mortalitäts- und Morbiditätszahlen durch Reifezugewinn, zumindest aber durch die Komplettierung der RDS-Prophylaxe abzuwägen sind. Viele Empfehlungen und Leitlinien sind heute zugunsten einer früheren Entbindung nach Abschluss der Lungenreifeinduktion geändert (Ragosch 2001).

Antibiotika behalten nach den aktuellen prospektiv-randomisierten Studien und der Cochrane-Metaanalyse (Mercer 1997, Ernest 1998, Kenyon 2001/I) ihren klaren Stellenwert beim Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs. Sie werden in den zitierten deutschen Leitlinien und auch international empfohlen, um die kindliche und auch die mütterliche Morbidität zu senken (Mercer 2003 und 1998, Locksmith 1998). Dabei ist die Indikation für eine Antibiotikatherapie dennoch streng zu stellen. Denn ein unkritischer Antibiotikaeinsatz kann nicht nur die Herausbildung von Resistenzen und die Selektionierung von Hospitalkeimen gerade auf den neonatologischen Intensivstationen unnötig fördern (Towers 1998, Tan 2003) und zudem die Behandlungskosten deutlich erhöhen. Er kann vor allem ein subklinisches Amnioninfektionssyndrom und die oben beschriebenen Folgen verschleiern. Besonders für die sehr frühen Schwangerschaften, in denen die Feten am deutlichsten von einem Reifezugewinn durch Tragzeitverlängerung profitieren können, werden umso mehr sensible prädiktive Marker für subklinische Infektionen der Leibesfrucht für die Routine etabliert werden müssen. Es ist zu hoffen, dass solche Marker trotz Antibiotikaeinsatz die genannten subklinischen Infektionen anzeigen und somit bei der geburtshilflichen Entscheidung für oder gegen eine Beendigung der Schwangerschaft helfen können, die Risiken der Unreife gegen die einer Infektion abzuwägen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung in der Frauenklinik Großhadern war es, herauszufinden, inwieweit die Einführung der intensivierten Antibiotikatherapie bei Frühgeburtsbestrebungen durch vorzeitigen Blasensprung oder vorzeitige Wehen vor 34+0 SSW Anfang der Neunziger Jahre eine Verbesserung der Schwangerschaftsverlängerung und damit einen Zugewinn an kindlicher Reife erbracht hat. Von einem solchen Reifezugewinn wird gerade in den sehr frühen Schwangerschaftswochen eine Reduktion der kindlichen Mortalität und Morbidität erwartet.

Da sich das Kollektiv der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen nach Durchsicht des Datenmaterials als zu unscharf definiert dargestellt hat und daher eine saubere Auswertung nicht möglich war, wurden Schwangere mit ausschließlich vorzeitigen tokolysepflichtigen Wehen ohne vorzeitigen Blasensprung nicht in die endgültige Auswertung aufgenommen. Somit wurden nur die Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung mit und ohne zusätzliche Wehentätigkeit genauer untersucht. Es wurden dazu das Kollektiv der „Vor-Antibiotika-Ära“ von 1986-90 mit $n = 162$ Müttern und das Kollektiv der „Antibiotika-Ära“ von 1991-95 mit $n = 220$ Müttern retrospektiv verglichen. Im Gegensatz zu den meisten Daten aus der Literatur, in denen eine Tragzeitverlängerung durch eine Antibiotikatherapie beschrieben wird, konnte ein solcher Vorteil in dem untersuchten Kollektiv nicht eindeutig gezeigt werden. Die mittlere Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung vor 34+0 SSW lag im Kollektiv der „Antibiotika-Ära“ (mit prophylaktischer Antibiotikagabe bei Blasensprung vor 30+0 SSW und therapeutischer Antibiotikagabe bei erhöhten Entzündungsparametern im reiferen Gestationsalter) mit 11,4 Tagen nur wenig über dem des Vergleichskollektivs mit restriktiver Antibiotikatherapie und mit 10,7 Tagen Tragzeitverlängerung. Im Kollektiv mit Blasensprung vor 32+0 SSW war die durchschnittliche Latenzzeit mit 13,5 Tagen in beiden Untersuchungszeiträumen gleich. Bei Blasensprung vor 28+0 SSW lag die mittlere Schwangerschaftsverlängerung in der „Antibiotika-Ära“ mit 16,7 Tagen aber fast fünf Tage unter der der „Vor-Antibiotika-Ära“ mit 21,8 Tagen, die Mediane zeigten dieselben Trends.

Bei Betrachtung aller antibiotisch behandelten Mütter unabhängig vom Behandlungszeitraum ergab sich zwar eine mit 13,0 Tagen fast vier Tage längere Latenzzeit als bei allen nicht behandelten Müttern mit 9,4 Tagen (wobei das Gestationsalter bei Blasensprung in der Antibiotika-Gruppe 2,2 Wochen unter dem des Vergleichskollektivs lag). Bei den Schwangeren mit Blasensprung vor 32+0 SSW betrug der durchschnittliche Vorteil durch eine Antibiotikatherapie aber nur zwei Tage (14,5 vs. 12,5 Tage, im Median 7,0 vs. 3,5 Tage). Bei Blasensprung vor 28+0 SSW, also im Hochrisikokollektiv, wo eine Tragzeitverlängerung den größten Vorteil für das kindliche Outcome erwarten lässt, hatten die mit Antibiotika behandelten Mütter sogar eine im Mittel acht Tage kürzere Latenzzeit nach Blasensprung als die unbehandelten (16,2 vs. 24,1 Tage). Der Median war drei Tage geringer. Es ließ sich in diesem Kollektiv weder bei Schwangeren mit ansteigendem CRP noch bei solchen mit stabilem CRP eine größere Schwangerschaftsverlängerung durch eine Antibiotikatherapie zeigen als ohne. Dies gilt auch, wenn man alle Schwangeren herausrechnet, die mit einer Verzögerung von mehr als einem Tag nach Blasensprung nach Großhadern überwiesen worden waren (sowohl für die Mittelwerte als auch für die Mediane der Latenzzeiten). Das Minimalziel, nämlich eine Schwangerschaftsverlängerung von 48 Stunden und

eine vollständige Lungenreifeinduktion, konnte allerdings in der „Antibiotika-Ära“ von vorher 60% der Fälle auf 76% gesteigert werden.

Die genauere Analyse der Kollektive und klinischen Bedingungen im Untersuchungszeitraum zeigt mögliche Ursachen dafür an, warum die in der Literatur beschriebene Latenzzeitverlängerung nach Blasensprung durch einen Antibiotika-Einsatz in dieser Untersuchung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte und weshalb das Antibiotika-Kollektiv gerade bei sehr frühem vorzeitigem Blasensprung sogar schlechter abgeschnitten hat:

- Große Fortschritte in der Neonatologie konnten im Untersuchungszeitraum die Risiken einer kindlichen Morbidität und Mortalität deutlich senken. Dadurch wurde in kritischen geburtshilflichen Situationen die Entscheidung zur Schwangerschaftsbeendigung in den späten Untersuchungsjahren deutlich erleichtert und konnte dem Reifezugewinn durch Tragzeitverlängerung weniger Bedeutung zugemessen werden.

- Durch Einführung des Amnicheck®-Tests zum Nachweis des Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Proteins 1 im Jahr 1992 konnte der vorzeitige Blasensprung mit höherer Sensitivität und vor allem höherer Spezifität diagnostiziert werden als vorher. Es ist ein Bias in der Definition des 90er-Kollektivs in dem Sinne möglich, dass eventuell Schwangere fälschlicherweise unter der Diagnose vorzeitiger Blasensprung behandelt und ins Untersuchungskollektiv aufgenommen worden sind.

- Wurde ein früher vorzeitiger Blasensprung diagnostiziert, konnte das geplante weitere Therapievorgehen - also die Intention zur Schwangerschaftsverlängerung gegenüber der Entscheidung zur Schwangerschaftsbeendigung - nur aus den Aktenkommentaren herausgelesen werden. Diese Therapieentscheidungen und ihre Begründungen waren unterschiedlich genau dokumentiert. Eventuell sind deshalb Schwangere, bei denen zunächst ein expektatives Vorgehen geplant war, die aber wegen des weiteren klinischen Verlaufs bald entbunden werden mussten, die also als Therapieversager einzustufen sind, nicht ins Untersuchungskollektiv aufgenommen, weil die Dokumentation der initialen Intention einer Schwangerschaftsverlängerung fehlte.

- Die Ausgangsbedingungen zu Therapiebeginn waren in den beiden Vergleichskollektiven von 1986-90 und 1991-95 zwar vergleichbar in Bezug auf das mittlere Gestationsalter bei Blasensprung und Geburt, die Parität, den Prozentsatz der aus anderen Kliniken überwiesenen Schwangeren, das mütterliche Alter und den mütterlichen BMI. Dennoch bestanden in beiden Zeiträumen deutliche Heterogenitäten bezüglich der Zusammensetzung der Kollektive: Gerade bei den kritischen sehr frühen Schwangerschaftswochen wurde offensichtlich in den späteren Jahrgängen zunehmend häufiger auf ein Überleben des Kindes gesetzt als in den früheren Jahren. So bestand 1986-90 bereits vor stationärer Aufnahme in Großhadern eine deutlichere Selektion hin zu stabileren Verläufen als 1991-95. Dies wird dadurch deutlich, dass im früheren Untersuchungszeitraum mit größerem Intervall nach Blasensprung überwiesen worden war, dass weniger Schwangere mit Wehen aufgenommen wurden und dass seltener erhöhte Entzündungsparameter bei der Aufnahme und im stationären Verlauf nachgewiesen wurden als später. Im 95er-Kollektiv befand sich zudem ein größerer Anteil an Schwangeren mit Blasensprung im sehr kritischen Gestationsalter vor der 28. SSW oder im nur mäßig kritischen Gestationsalter in der 33.-34. SSW als 1986-90. Im 90er-Kollektiv dagegen waren mehr Schwangere bei Blasensprung in der 29.-32. SSW vertreten. Insgesamt

sind deshalb bei den geringeren Tragzeitverlängerungen vor 28+0 SSW in der „Antibiotika-Ära“ die zum Teil ungünstigeren Ausgangsbedingungen bei Therapiebeginn in Großhadern gegenüber der „Vor-Antibiotika-Ära“ zu berücksichtigen.

- Vor Beginn der Untersuchung war postuliert worden, dass sich Anfang der Neunziger Jahre lediglich die neu eingeführte stringente Gabe von Antibiotika gegenüber dem Vergleichszeitraum geändert habe. Der detaillierten Aufschlüsselung der Therapiedaten hält diese Annahme aber nicht stand: Schon im 90er-Kollektiv wurden 23% der Schwangeren bei vorzeitigem Blasensprung antibiotisch behandelt, vor 30+0 SSW waren es 33%. Diese Therapierate entspricht allerdings nur einem Drittel gegenüber der des 95er-Kollektivs, wobei zudem 1986-90 die Therapiedauer und Zahl der verschiedenen Antibiotika deutlich geringer waren und die Antibiotikatherapie häufiger erst kurz vor der Geburt begonnen wurde. So konnte zumindest der Effekt einer großzügigen Antibiotika-Gabe im Vergleich zum restriktiven Antibiotika-Einsatz überprüft werden. Im 95er-Kollektiv wurden allerdings entgegen den genannten klinikinternen Leitlinien 17% der Schwangeren mit Blasensprung vor 30+0 SSW nicht antibiotisch behandelt.

- Auch in Bezug auf die Begleittherapie gab es deutliche Unterschiede zwischen dem 90er- und dem 95er-Kollektiv: Die Rate der Patientinnen mit intravenöser Fenoterol-Tokolyse wie auch ihre mittlere Tagesdosis blieben zwar insgesamt gleich, die durchschnittliche Tokolyse-dauer nahm aber von 5,4 auf 7,9 Tage zu. Bei einer Kombinationstherapie von Antibiotika und Tokolyse sank der Anteil der Patientinnen, die länger Tokolyse als Antibiotika erhielten, von 75% auf 50%. Die Patientinnen, die länger Antibiotika als Tokolyse erhielten, nahmen von 9% auf 31% zu. Der Anteil der Schwangeren mit Magnesiumtherapie stieg im 95er-Kollektiv von 80% auf 96% bei mehr als doppelter Tagesdosis, die Spasmolytika-Gabe stieg von 46% auf 67%. Der Anteil der Mütter, die Diazepam erhielten, sank hingegen von 49% auf 16%, die Therapiedauer sank von 4,5 auf 1,6 Tage, die Tagesdosis von 49 auf 7 mg. In der Literatur wird heute der Tokolyse durch Betamimetika eine kurzzeitige schwangerschaftsverlängernde Wirkung zugeschrieben. Sie wird in den Leitlinien nur noch bis zur Komplettierung der RDS-Prophylaxe empfohlen. Bei den übrigen Begleittherapien ist kein solcher Vorteil einer Tragzeitverlängerung nachgewiesen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass dennoch zumindest in Einzelfällen eine Beeinflussung der Latenzzeit durch die unterschiedliche Begleitmedikation neben der Antibiotikatherapie stattgefunden hat. Dies kann im ungünstigen Fall durch Nebenwirkungen der Begleittherapie oder im günstigen Fall durch eine bessere Motivation der Schwangeren bei weniger Wehenschmerzen unter Spasmolytika oder Tokolyse oder durch Linderung von Angstsymptomen durch Benzodiazepine der Fall gewesen sein. Auf jeden Fall zeigen die heterogenen Therapien und die unterschiedlichen Voraussetzungen zu Therapiebeginn in den beiden Vergleichszeiträumen die Schwierigkeit an, einen möglichen Effekt einer Antibiotikatherapie von multiplen anderen Variablen zu trennen. Zudem wird diese Analyse durch die retrospektive Betrachtung zusätzlich erschwert. Da die multiplen Einflussfaktoren nicht sicher voneinander zu trennen waren und zum Teil nur kleine vergleichbare Untergruppen vorlagen, haben die im Ergebnisteil dargestellten z.T. hohen Signifikanzen nur eine eingeschränkte Aussagekraft und soll deshalb nicht genauer auf sie eingegangen werden.

- Folgende Faktoren konnten zusätzlich in beiden Vergleichszeiträumen unterschiedlich herausgearbeitet werden: Anamnestische Risikofaktoren wie Frühgeburt vor 35 SSW oder

intrauteriner Fruchttod in der Vorgeschichte und Cerclagen bzw. Muttermundverschluss-Operationen in der untersuchten Schwangerschaft kamen im 90er-Kollektiv häufiger vor als im 95er-Kollektiv. 1991-95 wurden deutlich mehr CRP-Werte bestimmt, mehr Plazenten histologisch untersucht und mehr vaginal-bakteriologische Untersuchungen angefordert, 1986-90 hingegen mehr intrauterine Bakteriologien durch Amniocentese oder intrapartalen Abstrich entnommen. Der Anteil der Zwillingsgraviditäten am Gesamtkollektiv stieg von 12% auf 19% an. Ihr Gestationsalter bei Blasensprung war identisch, die erreichte Tragzeitverlängerung in der „Antibiotika-Ära“ mit 7,5 Tagen etwa doppelt so hoch wie in der „Vor-Antibiotika-Ära“. Die Latenzzeiten im Gesamtkollektiv und in den verschiedenen Schwangerschaftswochen bei Blasensprung wurden durch die Zwillingsmütter jeweils um maximal einen Tag gegenüber den Einlingsmüttern verringert und nur bei Blasensprung in der 29.-32. SSW im 95er-Kollektiv um einen Tag verlängert. Die Zahl der vaginalen Geburten hat von 56% auf 45% abgenommen.

Unter Berücksichtigung der genannten Unterschiede in den verglichenen Kollektiven von 1986-90 und 1991-95 ließen sich zusätzlich folgende Ergebnisse zeigen:

Apgar-Score und arterieller Nabelschnur-pH-Wert unterschieden sich in den beiden Untersuchungszeiträumen nicht. Mit einer Antibiotikatherapie waren die Apgar-Werte tendenziell einen Punkt niedriger als ohne.

Wurde die Plazenta histologisch untersucht, ließen sich bei Einlingsschwangerschaften in der „Vor-Antibiotika-Ära“ in 69,8% und in der „Antibiotika-Ära“ in 75,4% Zeichen für eine Chorioamnionitis nachweisen. Bei Zwillingschwangerschaften lag die Rate bei 33% bzw. 35%. Sonst gilt für alle Gruppen, dass mit Antibiotikatherapie die Latenzzeiten jeweils größer waren als ohne und bei unauffälliger Histologie jeweils größer als bei Chorioamnionitis-Zeichen.

Die Schwangeren mit Antibiotikatherapie und histologischer Chorioamnionitis hatten im gesamten Zeitraum und besonders bei erhöhten CRP-Werten das niedrigste Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs (durchschnittlich 27 SSW).

Als Indikation zur Entbindung wurden in beiden Untersuchungszeiträumen in etwa 90% klinische oder laborchemische Hinweise für ein Amnioninfektionssyndrom angegeben. Bei den betroffenen Müttern ließ sich jeweils in 70% histologisch eine Chorioamnionitis nachweisen. Bei den übrigen 10% der Schwangeren ohne klinischen Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom zeigte sich in jeweils 24% eine histologische Chorioamnionitis.

Wurden Antibiotika im stationären Verlauf gegeben, bestand im 95er-Kollektiv mit dem vermehrtem Antibiotika-Einsatz im Vergleich zum 90er-Kollektiv der Trend zu weniger Chorioamnionitis-Zeichen, wobei das Ausmaß einer histologischen Chorioamnionitis retrospektiv nicht quantifiziert werden konnte und 1986-90 in 31% und 1991-95 in 25% keine histologischen Befunde vorliegen.

Das CRP war mit einem Cut-off von 2 mg/dl als Marker für ein subklinisches Amnioninfektionssyndrom nicht ausreichend geeignet, was sich unter anderem daran zeigt, dass auch bei immer normalen Werten in über 50% der Fälle eine histologische Chorioamnionitis nachzuweisen war. Von anderen Markern, wie dem Interleukin 6 im Fruchtwasser oder dem Inter-

leukin-2-Rezeptor im mütterlichen Serum, werden in der Literatur bessere Sensitivitäten und Spezifitäten berichtet.

Fortschritte und Erkenntnisse in der Neonatologie relativieren die Tragzeitverlängerung als Zielgröße einer Therapie bei vorzeitigem Blasensprung. Gerade im frühen Gestationsalter vor 28+0 SSW ist zwar immer noch allein durch die fetale Unreife mit deutlichen Morbiditätsrisiken zu rechnen und deshalb ein Zeitgewinn von 48 Stunden zur Induktion der Lungenreife weiterhin ein wichtiges Ziel der Therapie. Es mehren sich allerdings die Hinweise für ein deutlich erhöhtes Risiko einer periventrikulären Leukomalazie und einer Cerebralparese durch Zytokinfreisetzung im Rahmen einer Chorioamnionitis. Dies bedeutet, dass durch eine Antibiotikatherapie zwar u.U. laborchemische Hinweiszeichen für eine Chorioamnionitis, wie z.B. erhöhte CRP-Werte, normalisiert werden können, dass aber beim Feten eventuell schon über eine Zytokinausschüttung und andere ungünstige, zum Teil noch nicht bekannte Cofaktoren bereits eine Hirnschädigung entstanden sein kann. Das Hauptziel der perinatologischen Therapie bei vorzeitigem Blasensprung, nämlich die Verbesserung der kindlichen Morbidität und insbesondere der Langzeitmorbidität in der extremen Frühgeburtlichkeit, ist somit nicht allein durch eine Reifezunahme bei Schwangerschaftsverlängerung zu erreichen. Die genannten Risiken durch Zytokinfreisetzung im Rahmen von auch subklinischen Infektionen der Fruchthöhle können vielmehr die Vorteile eines Tragzeit- und damit Reifezugewinns aufheben.

Erste Studien zeigen eine günstige Beeinflussung nicht nur der perinatologischen Ergebnisse, sondern auch des kindlichen Langzeit-Outcomes durch eine Antibiotikatherapie bei frühem vorzeitigem Blasensprung. In den deutschen und internationalen Leitlinien wird daher der Einsatz von Antibiotika bei frühem vorzeitigem Blasensprung empfohlen. Die Perinatologen werden dennoch regelmäßig vor die Frage gestellt, ob eine Unreife des Kindes größeren Schaden verursachen kann als die Pathomechanismen bei Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms, sei es antibiotisch behandelt oder nicht. In der Routineanwendung fehlen bisher zuverlässige Marker, die auch subklinische Infektionen anzeigen können. Interleukine, vor allem Interleukin 2 und 6 und der Interleukin-2-Rezeptor im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser, die bessere Sensitivitäten und Spezifitäten als die bisher verfügbaren Parameter CRP, Leukozyten und mütterlicher Temperaturanstieg zu haben scheinen, werden bisher nur in Studien und Einzelfällen eingesetzt. Um Nachteile für Mutter und Kind durch eine mögliche Infektion im Rahmen eines Blasensprungs zu vermeiden, geht der Trend - auch durch die Verbesserungen der neonatologischen Therapie - in den meisten aktuellen Empfehlungen dahin, schon früher als bei 34+0 SSW - nämlich schon bei 32+0 SSW oder gar nach Abschluss der 30. SSW - großzügig zu entbinden, wenn zumindest eine RDS-Prophylaxe durchgeführt werden konnte.

7 Anhang

7.1 Eingabe-Codierungen in die AT- Datenbank für das Kollektiv Frühgeburtsbestrebungen

Code	Parameter	Wert	Kommentar
101	Fenoterol Tagesdosis kontinuierlich	[yg/die]	Wert = 8000 unter Datum 1 Tag vor Aufnahme, wenn i.v.-Tokolyse e.m. Wenn an einem Tag Dauer- und Bolustokolyse, Gesamtdosis hier
102	Fenoterol Minimaldosis kontinuierlich	[yg/min]	nur Eintrag, wenn unter 103 höhere Dosierung Wert = 0, wenn Neubeginn Tokolyse oder Tokolyse-Auslassversuch im Tagesverlauf.
103	Fenoterol Maximaldosis kontinuierlich	[yg/min]	
104	Fenoterol Tagesdosis Bolus	[yg/die]	
105	Fenoterol Minimaldosis Bolus	[yg/min]	nur Eintrag, wenn unter 106 höhere Dosierung Wert = 0, wenn Neubeginn Tokolyse oder Tokolyse-Auslassversuch im Tagesverlauf.
106	Fenoterol Maximaldosis Bolus	[yg/min]	
107	Fenoterol Tagesdosis per os	[yg/die]	Wert = 8000 unter Datum 1 Tag vor Aufnahme, wenn e.m.-Gabe
108	Modus Tokolyse	1 = Notfall/ Basistokolyse	Dosisangabe unter 101 - 103
109	einzige Fenoterol-Indikation = pathologisches CTG	1 = ja	
110	wenn Hauptindikation für i.v.-Tokolyse nicht Wehen	x	Schlüssel siehe Tab. 7.2
111	Tokolyse erst im stationären Verlauf begonnen		
201	Magnesium intravenös	[mmol/die]	
202	Magnesium per os	[mmol/die]	
203	Metoprolol	[mg/die]	
204	Propyphenazon	[mg/die]	
205	N-Butylscopolaminiumbromid	[mg/die]	
205	Metoprolol	[mg/die]	
206	Diazepam	[mg/die]	
207	Thromboseprophylaxe (Heparin)	2 = nein	Eingabedatum = K_GEB_DAT
208	Eisen	2 = nein	Eingabedatum = K_GEB_DAT
209	Jodid	2 = nein	Eingabedatum = K_GEB_DAT

7. Anhang

Code	Parameter	Wert	Kommentar
210	RDS-Prophylaxe Betamethason	[mg/die]	Wert = 800, wenn RDS-Prophylaxe e.m. komplett und i.m. keine weitere Gabe, Eingabedatum = Aufnahmetag Wert = 880, wenn RDS-Prophylaxe e.m. inkomplett und i.m. vervollständigt, Eingabedatum = Tag der Gabe e.m. Wert = 888, wenn RDS-Prophylaxe e.m. inkomplett und i.m. nicht vervollständigt, Eingabedatum = Tag vor Aufnahme i.m. Wert = hhmm als vierstellige Zeiteingabe, wenn inkomplette Gabe/Zeitintervall von der letzten Gabe bis zur Geburt < 24 h
211	RDS-Prophylaxe Ambroxol	[g/die]	siehe 210
212	RDS-Prophylaxe Dexamethason	[mg/die]	siehe 210
301	Leukozyten minimal	[G/l]	kleinster Tageswert, nur Eintrag, wenn < Max.-Wert
302	Leukozyten maximal	[G/l]	höchster Tageswert, Eintrag, wenn ≥ 15 G/l
303	C-reaktives Protein minimal	[mg/dl]	kleinster Tageswert, nur Eintrag, wenn < Max.-Wert
304	C-reaktives Protein maximal	[mg/dl]	höchster Tageswert, CRP $\leq 0,5$ als 0,5 eingetragen
305	Temperatur mütterlich minimal	[°C]	kleinster Tageswert, nur Eintrag, wenn < Max.-Wert
306	Temperatur mütterlich maximal	[°C]	höchster Tageswert, Eintrag, wenn > 37,5 °C
400	Antibiotika intravenös	[g/die]	Substanzen siehe Schlüssel 1 Bei Code = 400, Wert = 0, wenn peripartal, Wert = 4000 unter Datum 1 Tag vor Aufnahme, wenn Gabe e.m. im Kommentar Indikation für Antibiotika-Gabe wenn bekannt, nach Schlüssel 2
500	Antibiotika per os	[g/die]	siehe 400
600	Antibiotika lokal vaginal	[Gaben/die]	siehe 400, aber Wert = 6000, wenn Gabe e.m.
701	Z.n. Konistation	1 = ja	Eingabe = Op-Tag, wenn nur Jahr bekannt: 01.01.des Jahres, wenn Monat bekannt: 01. des Monats, wenn kein Op-Datum bekannt: unter K_GEB_DAT
702	Z.n. Cerclage oder Muttermundsverschluss	1 = jetzige SS 2 = frühere SS	siehe 701
703	Z.n. Spätabort	Anzahl	$\geq 12+0$ SSW, wenn IUFT $\geq 24+0$ SSW, hier gezählt, im Kommentar „IUFT mit Angabe SSW“ Eingabedatum = K_GEB_DAT
704	Z.n. Frühgeburt	x,y	x = Anzahl Frühgeburten < 35+0 SSW y = Anzahl Frühgeburten $\geq 35+0$ SSW Eingabedatum = K_GEB_DAT
705	vaginale Blutung bei Aufnahme	1 = ja	Eingabe = Aufnahmedatum
706	Zervixscore bei Aufnahme	x,y	x = Zervixlänge, y = Muttermundsweite, siehe Schlüssel 5

Code	Parameter	Wert	Kommentar
801	Plazentahistologie	1 = o.B. 2 = „itis“ 3 = fehlt	o.B. = ohne Anhalt für Entzündung „itis“ = Chorioamnionitis u./o. Omphalitis fehlt = Befund erhoben oder nicht verfügbar Eingabedatum = K_GEB_DAT
802	Bakteriologie Vaginalabstrich		siehe Schlüssel 3
803	Bakteriologie Fruchtwasser/intrauterin		siehe Schlüssel 3
804	Urinkultur		siehe Schlüssel 3
901	mehrere Aufenthalte in GH in der betroffenen Schwangerschaft, Aufnahme	x	x = 1: Aufnahme für letzten Aufenthalt vor Aufenthalt zur Geburt x = 2: Aufnahme für vorletzten Aufenthalt vor Aufenthalt zur Geburt Eingabedatum = Aufnahmetag
902	mehrere Aufenthalte in GH in der betroffenen Schwangerschaft, Entlassung	x	x = 1: Entlassung vor erneutem Aufenthalt zur Geburt x = 2: Entlassung aus vorletzten Aufenthalt vor Aufenthalt zur Geburt Eingabedatum = Aufnahmetag
903	Hospitalisierung extra mures		
904	Aufnahmeindikation/-diagnose in Großhadern	x	siehe Schlüssel 4
905	Indikation/Diagnose zur Geburt	x	siehe Schlüssel 4
906	Akte unvollständig	1	Kommentar, Eingabedatum = K_GEB_DAT
950	Antibiotikagabe in Großhadern	1	

Tab. 4.6.1.1 Eingabecodes und ihre Definitionen/Eingabekriterien für die AT-Datenbank (= neu entwickelte Datenbank für das Untersuchungskollektiv drohende Frühgeburtlichkeit, AT = Antibiotika/Tokolyse)

Code 110	n =	Tokolyseindikation
1	49	pathologisches CTG/nur bis zur Durchführung der Sectio caesareae nach Indikationsstellung
2	5	in Großhadern Tokolysedauer <24 h, auswärts vorher >> 24 h
3	110	Diagnose nicht Wehen, sondern z.B. Gestose, SGA, Plazenta praevia, Anlage einer Nierenfistel, Fehlbildung, Diabetes melitus
4	20	≤ 1h überhaupt in GH bis zur Entscheidung Geburt, z.B. nicht hemmbare Wehen, pathologisches CTG, Plazenta praevia-Blutung
5	6	Diagnose Wehen <35+0 SSW laut Akte, aber keine Tokolyse
6	2	nur orale Tokolyse
7	1	Gemini mit Blasensprung und Wehen, aber keine Schwangerschafts-verlängernden Maßnahmen, sondern sofort Geburt
8	5	Diagnose Wehen und Blasensprung, aber Akte zu inkomplett
gesamt	198	nicht ausgewertete Fälle mit Tokolysegabe/Wehen

Tab. 4.6.1.2 Eingabe-Code 110 = Tokolysetherapien, die in der Untersuchung nicht berücksichtigt wurden

7.1.1 Schlüssel 1: Liste der Antibiotika

Applikation i.v.	Applikation per os	Applikation vaginal	Substanz	übliche Tagesdosis [g/die]
401	501		Amoxicillin	3 x 1
402	502		Ampicillin	3 x 0,75
403	503		Amoxicillin + Clavulansäure (Augmentan®)	3 x 2,2 i.v. 3 x 0,5 p.o.
404			Sulbactam (Combactam®)	2 - 3 x 1 (+ 406) i.v.
405			Mezlocillin (Baypen®)	3 x 2 i.v.
406			Piperacillin (Pipril®)	3 x 2 – 4 i.v.
407			Cefotaxim (Claforan®)	2 – 3 x 2 i.v.
408			Cefmenoxim (Tacef®)	3 x 2 i.v.
409	509		Cefuroxim (Zinacef®, Zinnat®, Elobact®)	3 – 4 x 0,75 i.v. 2 x 0,25 p.o.
410			Imipenem + Cilastin (Zienam®)	3 x 0,5 – 1 i.v.
411			Meropenem (Meronem®)	3 x 0,5 – 1 i.v.
412	512		Vancomycin	2 x 1 i.v. 3 x 0,5 p.o.
413	513	613	Metronidazol	2 – 3 x 0,5 i.v. 3 x 0,4 – 0,5 p.o. 1 x 0,1 vaginal
		614	Clotrimazol	1 x 0,2 – 0,5 vaginal
415	515		Erythromycin	3 x 1 i.v. /p.o
	516		Clarithromycin (Klacid®)	2 x 0,25 p.o.
	517		Roxithromycin (Rulid®)	1 x 0,3 p.o.
418			Ceftazidim (Fortum®)	2 – 3 x 2 i.v.
419	519		Cefalexin (Ceporex®)	3 x 1 p.o.
420			Cefoxitim (Mefoxitim®)	3 x 2 i.v.
		621	Econazol	1 x 0,15 vaginal
422			Penicillin G	4 x 5 Mega i.v.
423			Tobramycin (Gernebcin®)	3 x 80 mg (nach Plasmaspiegel)
425			Fluconazol	1 x 0,15 p.o.

Tab. 7.1.1.1 Eingabecodes für Antibiotika (verschlüsselt im Code 400 – 699)

7.1.2 Schlüssel 2: Indikationen für eine Antibiotikagabe

Indikation zur Antibiotika-Gabe (= Code II)	Code I	Indikation zur Antibiotika-Gabe	Eingabekriterien
1. Blasensprung	1	BS < 30+0 SSW	alle Mütter mit Blasensprung bei Antibiotikatherapie-Beginn , bei denen keine anderen Indikationen vermerkt sind
	2	BS > 30+0 SSW	
	3	BS im Verlauf	
2. Wehen, Zervixinsuffizienz, Muttermunds- Progredienz	8	Wehen (Z.n. BS)	Wehen oder Muttermunds-Progredienz sind im Text angeführt
	9	Wehen (BS erst später)	
	15	Zervixinsuffizienz/ Muttermunds-Progredienz	
3. Anstieg der Infektionsparameter	4	CRP-Anstieg allein	im Text oder bei den Laborbefunden vermerkt, eine Ursache (genital oder extragenital) für die erhöhten Marker ist oft nicht ersichtlich
	5	CRP-Anstieg + Wehen neu oder Wehen-/ Muttermunds-Progredienz	
	6	Leukozytenanstieg	
	7	Temperaturanstieg	
4. V.a. Amnion- infektionssyndrom	10	V.a. AIS (nur klinisch)	im Text als solches vermerkt oder als Wehenzunahme und Anstieg der Infektionsparameter
	11	V.a. AIS (mit erhöhten Infektionswerten)	
5. bakteriologische Befunde urogenital	12	vaginale Bakteriologie	Befunde liegen vor oder im Text vermerkt
	13	Fruchtwasser-Bakteriologie	
	14	Harnwegsinfektion	
7. atypische Pneumonie + BS	17	atypische Pneumonie + BS	
6. nicht aus den Akten ersichtlich	16	nicht aus den Akten ersichtlich	bei erneutem Antibiotikatherapie-Beginn

Tab. 7.1.2.1 Transformierte Codes I und II für die Indikation zur AB-Gabe

Code	Bedeutung
?	nicht ersichtlich aus den Unterlagen
AIS	im Text als solches benannt, v.a. peripartal
BS	neu aufgetretener BS/Neuaufnahme mit BS, d.h. nicht einzutragen wenn Pat. schon lange mit BS in GH war; wenn alleinstehend (abgesehen vom FG) = keine weitere Indikation wie W, AIS; diese stehen extra
CP	Candidaprophylaxe, nur wenn gleichzeitig AB, sonst 802-15 oder ?,614 zählt extra
CRP	> 2,0 mg/dl oder eindeutig steigende Tendenz/ im Text als Indikation genannt
e.m.	Antibiotikatherapie e.m. begonnen, i.m. schnell abgesetzt
FG	einzigste AB-Indikation sind BS oder Wehen <30 + 0 SSW
HWI	klinischer V.a. Harnwegsinfekt oder Bakteriologie positiv (804 = x)
I	klinischer Verdacht oder gesicherter Infekt extra-urogenital
L	>15 G/l ohne Corticoid-Gabe
ppart	nur peripartale AB-Gabe
T	Temperaturanstieg
U	abgesetzt wegen Unverträglichkeit/Allergie
UV	angesetzt, da anderes AB nicht vertragen
W	allein wegen Wehen muß Tokolyse begonnen oder erhöht werden, sonst siehe BS

Tab. 7.1.2.2 Initiale Eingabe-Codierung für die Indikationen zur Antibiotikagabe (angegeben im Kommentar für Code 400 - 699)

7.1.3 Schlüssel 3: Bakteriologisch nachgewiesene Keime im Zervikal-/Vaginalabstrich oder Urin oder Fruchtwasser

Als pathogen eingestuft wurden:

- im Vaginalabstrich gefundene und kultivierte Erreger, die für eine Kolpitis/Zervizitis/Frühgeburtsbestrebungen verantwortlich gemacht werden,
- für Katheterurin und Fruchtwasser jeder Keimnachweis, beim Mittelstrahlurin ein Keimnachweis ab 10^5 /ml.

7. Anhang

Erreger-Gruppe	Pathogenität	Erreger	Eingabe-Code
0. steril	0		0
1. grampositive Kokken	1	Streptococcus agalactiae (B)	4
	2	Staphylococcus aureus	2
	2	Streptococcus pyogenes (A)	3
	2	alpha-hämolyisierende Streptokokken (Viridans-Gruppe)	5
	2	nicht-hämolyisierende Streptokokken	6
	2	Enterococcus faecalis	7
	3	Staphylococcus epidermidis	1
2. gramnegative Kokken	3	Acinetobacter	28
3. grampositive Stäbchen	3	Corynebacterium species	13
4. gramnegative Stäbchen	2	Escherichia coli	8
	2	Klebsiella pneumonia	9
	2	Klebsiella oxytoca	10
	2	Enterobacter cloacae	11
	2	Proteus mirabilis	12
	2	Pseudomonas aeruginosa	26
	2	Haemophilus influenzae	27
	2	Serratia	29
	2	Citrobacter	30
	2	Morganelli morganii	34
	2	Xanthomonas	35
	5. Anaerobier	1	anaerobe grampositive Stäbchen
1		Bacteroides fragilis	17
1		Bacteroides species	18
1		Peptostreptococcus	19
1		Gardnerella vaginalis	20
1		Prevotella disiens	21
1		Prevotella bivia	22
6. intrazellulär wachsende Erreger	1	Clamydien (mit Keimzahl)	25
	2	Mykoplasmen (mit Keimzahl)	23
	2	Ureaplasmen (mit Keimzahl)	24
7. Protozoen	1	Trichomonaden	38
8. Lactobacillen	3	Lactobacillus species	14
9. Pilze	4	Candida species	15
	4	Saccharomyces	32

Tab. 7.1.3.1 Erreger geordnet nach bakteriologischen Gruppen (Eingabecode = Code in Dbase-Datenbank, übrige Gruppierung = Transformationen in Acces und SPSS)

Pathogenität des Erregers	Erreger	Gruppe	Gruppe	Eingabe-Code
1. Zusammenhang mit vorzeitigem Blasensprung gilt als gesichert	Streptococcus agalactiae (B)	1	1	4
	anaerobe grampositive Stäbchen	5	5	16
	Bacteroides fragilis	5	5	17
	Bacteroides species	5	5	18
	Peptostreptococcus	5	5	19
	Gardnerella vaginalis	5	5	20
	Prevotella disiens	5	5	21
	Pretozella bivia	5	5	22
	Clamydien (mit Keimzahl)	6	6	25
	Trichomonaden	7	7	38
2. Zusammenhang ist nicht gesichert, Therapieindikation wird gesehen	Staphylococcus aureus	1	1	2
	Streptococcus pyogenes (A)	1	1	3
	alpha-hämolisierende Streptokokken (Viridans-Gruppe)	1	1	5
	nicht-hämolisierende Streptokokken	1	1	6
	Enterococcus faecalis	1	1	7
	Escherichia coli	4	4	8
	Klebsiella pneumonia	4	4	9
	Klebsiella oxytoca	4	4	10
	Enterobacter cloacae	4	4	11
	Proteus mirabilis	4	4	12
	Pseudomonas aeruginosa	4	4	26
	Haemophilus influenzae	4	4	27
	Serratia	4	4	29
	Citrobacter	4	4	30
	Morganelli morganii	4	4	34
	Xanthomonas	4	4	35
	Mykoplasmen (mit Keimzahl)	6	6	23
	Ureaplasmen (mit Keimzahl)	6	6	24
3. als apathogen eingestuft	Staphylococcus epidermidis	1	1	1
	Acinetobacter	2	2	28
	Corynebacterium species	3	3	13
	Lactobacillus species	8	8	14
4. kein Zusammenhang mit vorzeitigem Blasensprung, wird aber therapiert	Candida species	9	9	15
	Saccharomyces	9	9	32

Tab. 7.1.3.2 Erreger geordnet nach Zusammenhang mit vorzeitigem Blasensprung (Eingabe-code = Code in Dbase-Datenbank, übrige Gruppierung = Transformationen in Acces und SPSS)

7. Anhang

Erreger	n Mütter	Summe	0	1	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	23	27	28	30	38	
präpartal																										
1986-90	10	18	4	2	3				3	2			2	2												
1991-95	7	16	5	1			1	1	1	2				1		2	1	1								
intrapartal																										
1986-90	68	118	25	13	1	9	9		16	15	1	2	1	1	1	2	2	14	2	1		1	1			1
1991-95	48	57	21	6	1	5	4	1	2	3	1		1	2	1	1	2	2	1		1				2	

Tab. 7.1.3.3 Im Fruchtwasser bzw. an Eihäuten oder Plazenta nachgewiesene Erreger (Code siehe Tab. 7.1.3.1)

7.1.4 Schlüssel 4: Diagnose/Indikation zur Aufnahme oder Geburt

Code	Diagnose	infektiöser Zusammenhang wahrscheinlich/möglich = 1
10	vorzeitiger Blasensprung	1
11	Amnioninfektionssyndrom	1
12	isolierter hoher Blasensprung	1
13	Anstieg der Infektionsparameter (C-reaktives Protein u./o. Leukozyten)	1
14	Fieber mütterlich	1
15	abgeschlossenen RDS-Prophylaxe	
16	übelriechendes Fruchtwasser	1
20	vorzeitige Wehen	1
21	nicht hemmbare, tokolyseresistente Wehen	1
22	Zervixinsuffizienz	1
23	Muttermundsprogredienz unter Tokolyse	1
24	stumme Muttermundsprogredienz	1
25	prolabierende Fruchtblase/Muttermund vollständig	1
26	Vorfall kleiner Teile	
29	andere Frühgeburtsbestrebungen	1 (Abort eines Drillings)
30	pathologisches CTG	
31	pathologische Dopplersonographie fetal	
32	pathologischer Wehenbelastungstest	
33	intrauterine Wachstumsretardierung	
34	Oligohydramnion/Ahydramnion	
35	Plazentainsuffizienz	
36	Wachstumsstillstand/-abflachung	
37	grünes Fruchtwasser (als Indikation zur Geburt)	

7. Anhang

Code	Diagnose	infektiöser Zusammenhang wahrscheinlich/möglich = 1
38	intrauteriner Fruchttod	
39	nachlassende Kindsbewegungen	
40	Gestose	
41	HELLP-Syndrom	
42	Erhöhung der Transaminasen/Leberwerte	
43	Tokolyseunverträglichkeit	
45	Gestationsdiabetes	
46	Polyhydramnion	
47	Hydrops fetalis	
50	Plazenta praevia	
51	vorzeitige Plazentalösung	
52	drohende/erfolgte Uterusruptur	
53	sonstige vaginale Blutung (als Indikation zur Geburt, sonst 705)	
59	Uterus-Fehlbildungen (z.B. Uterus duplex)	
60	Harnwegsinfektion	(1)
70	Fehlbildung fetal	
71	RH-Inkompabilität	
72	Zwillingsgravidität	
73	Drillingsgravidität	
74	Vierlingsgravidität	
75	Fünflingsgravidität	
76	Beckenendlagenschwangerschaft, äußere Wendung	
77	Geburtseinleitung (Priming, Amniotomie)	
78	geburtsbereiter Muttermundsbefund	
80	mütterliche Erkrankung nicht urogynäkologisch	(mütterlicher Ovarialtumor)
81	tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose	
82	Infekt der Atemwege	
83	gastrointestinale Erkrankung	
84	Diabetes melitus Typ I	
85	mütterliche Infektion mit Toxoplasmose, Hepatitis B/C, etc.	
89	„mütterliche Dekompensation“	
90	sonstige, unklare Diagnose	
95	unklarer Termin	

Tab. 7.1.4.1 Indikatoren zur Aufnahme (Code 904) und Geburt (Code 905)

7.1.5 Schlüssel 5: Zervixscore

Zervixlänge x =	vaginaler Untersuchungsbefund
1	Zervix erhalten, > 2 cm
2	Zervix teilerhalten, 1-2 cm
3	<1 cm, wulstig, verstrichen
4	dünnsäumig
Muttersmundsweite y =	
0	geschlossen
1	für Fingerkuppe einlegbar
2	1-2 cm, fingerdurchgängig
3	2-3 cm, für 2 Finger durchgängig
4	3-5 cm
5	> 5 cm

Tab. 7.1.5.1 Zervixscore nach Bishop bei Kreißsaal-Aufnahme (angegeben unter Code 706 = x,y)

7.1.6 Sortierung der Einzelparameter nach Eingabedatum

Eingabetag	Code	Wert	
entsprechender Tag vor Aufnahme	210	880	RDS-Prophylaxe e.m. inkomplett, i.m. komplettiert, Therapietag e.m.
	701	Datum Op	Konisation (auch K_GEB_DAT, wenn Op-Datum unklar)
	702	Datum Op	Cerclage (auch K_GEB_DAT, wenn Op-Datum unklar)
Tag vor Aufnahme	101	8000	Tokolyse e.m.
	107	800	Tokolyse per os
	210	888	RDS-Prophylaxe e.m. inkomplett, i.m. nicht komplettiert
	400	4000	Antibiotikatherapie e.m. i.v. oder p.o.
	600	6000	Antibiotikatherapie e.m. vaginal
Aufnahmetag	210	800	RDS-Prophylaxe e.m. komplett
	705	1	vaginale Blutung
	706	x,y	Zervix-Score
	802	x	Bakteriologie vaginal
	901	x	mehrfache stationäre Aufenthalte in dieser SS, Aufnahmedaten
	903	x	stationäre Aufenthalte e.m.
K_GEB_DAT	207	2	keine Thromboseprophylaxe
	208	2	keine Eisensubstitution
	209	2	keine Jodidsupplementierung
	701	1	Konisation
	702	1	Cerclage (Op-Datum unbekannt)
	703	x	Spätabort/IUFT
	704	x,y	Frühgeburt
	801	1,2,3	Plazentahistologie
	803	x	Fruchtwasser-Bakteriologie
	905	x	Indikation/Diagnose zur Geburt
	906	1	unvollständige Akte

Tab. 7.1.6.1 Einzelparameter der AT-Datenbank, sortiert nach Eingabedatum

7.2 Erfasste Parameter in der geburtshilflichen Gesamtdatenbank der Frauenklinik Großhadern (Dbasedatei)

Feld	Beschreibung	Feldname	Eingabekriterien
1	Geburtenbuchnummer	KS_CODE	
2	Geburtsjahr der Mutter	JAHR	
3	Geburtenbuchnummer	KS_NR	
4	mütterlicher Nachname	M_Name	
5	mütterlicher Vorname	M_Vorname	
6	Gestationsalter	SSW	begonnene Schwangerschaftswoche
7	Anzahl der Graviditäten	GRAV	
8	Parität	PARA	
9	Mehrling Nummer	MEHRLING	
10	Zahl der Mehrlinge in dieser Schwangerschaft	ZAHL	
11	Geburtsmodus	MODUS	vaginal spontan, Vakuumgeburt (VE), Zangengeburt, primäre Sectio caesare-ea, sekundäre Sectio caesareae, primäre /sekundäre Resectio caesareae, Spiegelgeburt, VE + Sectio, Sectio-Hysterektomie
12	Anästhesie sub partu	AN1	keine, Katheter-Peridural-Anästhesie, Intubationsnarkose, Pudendusanalgesie
13		AN2	
14		AN3	
15	Postpartalperiode	PPP	unauffällig, manuelle Plazenta-Lösung, Nachtastung
16	Blutverlust sub partu	BLUT	< 500 ml, > 500 ml, atonische Nachblutung
17	Episiotomie	EPI	
18	Damm- und Scheidenrisse	RISSE	
19	Dammverletzung	DAMM	intakt, DR I+II, DR III, DR VI
20	kindliche Lage bei Geburt	LAGE	Schädellage, Beckenendlage, Querlage
21	Geburtsgewicht	GEW	
22	APGAR nach 1 Minute	AP1	
23	APGAR nach 5 Minuten	AP5	
24	APGAR nach 10 Minuten	AP10	
25	Nabelarterien-pH	PH	
26	Kommentar	COMMENT	
*	mütterliches Geburtsdatum	M_GEB_DAT	
*	mütterlicher Zigaretten-Konsum	M_ZIGARETT	

Feld	Beschreibung	Feldname	Eingabekriterien
*	mütterliche Größe	M_GROESSE	
*	mütterliches Gewicht	M_GEWICHT	
*	errechneter Geburtstermin	CALC_ET	
*	Blasensprung-Datum	BS_DAT	
*	Blasensprung-Zeit	BS_ZEIT	
*	kindliches Geburtsdatum/Zeit	K_GEB_D_Z	
*	kindliches Geschlecht	K_SEX	
*	Mehrling Nummer 1 bis 5	K_MEHLING	
*	mütterliches Aufnahme-datum	M_AUF_DAT	
*	mütterliches Entlas-sungsdatum	M_ENT_DAT	

Tab. 7.1.6.1 Eingabeparameter in die geburtshilfliche Datenbank der Frauenklinik Großhadern (mit * markiert = Ergänzung durch Guggenberger)

7.3 Transformierte Variable in Acces und SPSS

alte Variable	neue Variable	Wertebereich alt	neuer Wert	Kommentar
Jahr	Njahr	86 – 90	90	
		91 – 95	95	
SSW	NSSW	23 - 24	24	SSW und NSSW : x-ste SSW
		25 - 28	28	24 + 0 bis 27 + 5 SSW = 28. SSW
		29 - 32	32	
		33 - 37	37	
BS_ssw	NBS_ssw	0 - 23,99999	24	BS_ssw ist berechnet, bezeichnet abgeschlossene SSW NBS_ssw bezeichnet wie NSSW Gruppen bis x-ste SSW
		24 – 27,99999	28	24 + 0 bis 27,999 SSW = 28. SSW
		28 – 31,99999	32	
		32 - 34	34	
BS_Dauer	NBS_Daue	0 – 0.99999	1	in Tagen
		1 – 1,99999	2	
		2 – 6,99999	7	
		7 – 27,99999	28	
		28 – 99	100	

alte Variable	neue Variable	Wertebereich alt	neuer Wert	Kommentar
BS_v_Auf	NBS_v_Au	- 0,99999 bis 0	- 1	in Tagen
		- 1,99999 bis - 1	- 2	
		- 6,99999 bis - 2	- 7	
		- 27,99999 bis - 7	- 28	
		- 99 bis - 28	- 100	
		0,00001 bis 1	1	am Aufnahmetag
		1,00001 bis 99	100	im stationären Verlauf
802	Bakt_vag	siehe Tab. oben	1	pathogen für Blasensprung
			2	eventuell pathogen
			3	apathogen
803	Bakt_FW	siehe Tab. oben	0	nicht durchgeführt
			1	pathologisch präpartal
			2	steril präpartal
			3	pathologisch intrapartal (auch Eihäute/Plazenta)
			4	steril intrapartal
804	Bakt_Urin	siehe Tab. oben	1	HWI
			0	kein HWI oder nicht durchgeführt
303	CRP	siehe Tab. oben	0-9, 16	siehe extra Tab.
	CRP_path		0	kein Wert
			1	alle Werte <2,0 mg/dl, normal
			2	mindestens 1 Wert erhöht
	CRP_Verl	CRP =0	0 - 6	siehe extra Tab. kein Wert
Modus	NModus	10 – 13, 18, 21	1	vaginal
		14 – 17, 19 - 20	2	Sectio
	TModus	10 – 13, 18, 21	vaginal	vaginal
		14 – 17, 19 - 20	Sectio	Sectio
Lage	NLage	70	1	SL
		71, 72	2	BEL oder QL
	TLage	70	SL	SL

Tab. 7.1.6.1 Im Rahmen der Auswertung in Acces und SPSS transformierte Variable

7.3.1 CRP-Codes

Code I CRP	Code II CRP_Verl		Code III CRP		Code CRP-Verlauf
0	0	kein Wert	0	kein Wert	kein Wert
1	1	alle Werte <2,0 mg/dl, normal	1	alle Werte <2,0 mg/dl, normal	stabil
2	2	stabil erhöht	3	stabil bei Ausgangswerten ≥ 2 mg/dl	
= mindestens 1 Wert > 2mg/dl	3	abfallend	5	abfallend nach erhöhten Ausgangswerten	ansteigend
	4	abfallend und ansteigend	7	abfallend und wieder ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten	
			9	mehrfach abfallend und wieder ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten	
	5	ansteigend	2	ansteigend nach normalen Ausgangswerten	
			4	ansteigend nach erhöhten Ausgangswerten	
	6	ansteigend und abfallend	6	ansteigend und wieder abfallend nach normalen Ausgangswerten	
			8	mehrfach ansteigend und wieder abfallend nach normalen Ausgangswerten	
			16	ansteigend und wieder abfallend nach erhöhten Ausgangswerten	

Tab. 7.3.1.1 In Acces und SPSS transformierte Codes für die mütterlichen CRP-Werte im stationären Verlauf

7.4 Fehlendes Aktenmaterial

Nach den Daten der geburtshilflichen Großhaderner Datenbank und der Bayrischen Perinatalstatistik sind zusätzlich zu den 391 ausgewerteten Müttern 30 weitere Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung vor der 35. SSW und mit 35 Kindern im Untersuchungszeitraum stationär behandelt worden. Bei ihnen war das Aktenmaterial aber zu inkomplett, um sie mit in die Auswertung aufzunehmen. Im Folgenden werden ihre Basisdaten mit den Daten der ausgewerteten Mütter und Kinder verglichen, um abzuschätzen, in wieweit sie die Ergebnisse verändert haben können.

7.4.1 Mütter

In der Tab.7.4.1.1 sind die Basisdaten der ausgewerteten Mütter denen der Mütter mit fehlenden Akten und denen aller Mütter gegenübergestellt. Vergleicht man das Kollektiv der 391 in die Auswertung aufgenommenen Mütter mit dem Gesamtkollektiv aus diesen und den 30 zusätzlichen Müttern, die ebenfalls bei vorzeitigem Blasensprung stationär betreut wurden, bei denen aber das Aktenmaterial nicht vollständig verfügbar ist, zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede der Basisdaten. Lediglich die Latenzzeit Blasensprung bis Geburt fiel bei den Frauen mit vollständigen Akten mit 11,2 Tagen um 0,4 Tage höher aus als bei allen Frauen mit 10,8 Tagen. Dies ist dadurch erklärbar, dass bei fehlenden Akten, gerade bei kurzen Latenzzeiten, nicht geprüft werden konnte, ob nach Aufnahme in Großhadern eine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung nach Blasensprung bestanden hat oder ob zusätzliche Befunde oder Diagnosen eine Indikation zur baldigen Geburt dargestellt haben. Da das geringste Latenzintervall bei Müttern mit vorhandenen Akten und einer „Intention to treat“ 0,09 Tage betrug, wurde der Grenzwert für die Aufnahme ins Kollektiv „Akte fehlt“ bei einer Latenz von mindestens 0,05 Tage gesetzt; die geringste Latenz, mit der eine Mutter in dieses Kollektiv aufgenommen wurde, lag bei 0,06 Tagen. Wahrscheinlich sind durch den niedrigen Grenzwert unter den 30 nicht ausgewerteten Schwangeren Frauen, bei denen keine Intention zur Schwangerschaftsverlängerung bestanden hatte. Durch solche Mütter würde das durchschnittliche Latenzintervall vermindert. Die Latenzzeit in einzelnen Untergruppen kann somit im Großhaderner Gesamtkollektiv etwas niedriger gewesen sein als aus den vorhandenen Daten berechnet wurde. Die Auswertung über eine mögliche Veränderung der Latenzzeiten durch verschiedene Therapieformen konnte aber nur bei den Fällen mit vollständigem Aktenmaterial erfolgen.

	Akte nicht vorhanden, aber stationär mit BS in GH				Akte vorhanden				alle Fälle			
	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel
Anzahl gesamt	30				391				421			
1986-90	18				169				187			
1991-95	12				222				234			
Gravidität	30	1	6	2,27	391	1	9	2,4	421	1	9	2,4
Parität	30	1	3	1,5	391	1	6	1,7	421	1	6	1,7

7. Anhang

	Akte nicht vorhanden, aber stationär mit BS in GH				Akte vorhanden				alle Fälle			
	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel
Einlinge	25				321				346			
Zwillinge	5				61				66			
SSW bei Geburt	30	23,7	35,1	31,1	391	23,0	36,6	30,5	421	23	36,6	30,5
24.	1				6				7			
25.-28.	6				93				99			
29.-32.	5				137				142			
33.-37.	18				155				173			
SSW bei BS	30	20,7	33,6	30,3	391	16,8	33,9	29	421	16,8	33,9	29,1
24.	2				41				43			
25.-28.	5				106				111			
29.-32.	9				140				149			
33.-37.	14				118				118			
BS-Dauer (Tage)	30	0,1	33,91	6	391	0,1	93,7	11,2	421	0,4	93,7	10,8
0 bis 1	9				58				67			
1 bis 2	4				46				50			
2 bis 7	9				140				149			
7 bis 28	6				97				103			
>28	2				50				52			
Geburtsmodus vaginal, SSW bei Geburt	16	23,7	35,2	31,1	190 = 48,5%	23	36,6	31	206 = 49,0%	23	36,6	31
Geburtsmodus Sectio, SSW bei Geburt	14	25,1	33,86	31,1	210 = 51,5%	23,7	36,1	30	215 = 51%	23,7	36,1	30,1
Alter Mutter (Jahre)	30	19	38	30,4	391	17	45	31,13	421	17	45	31,1
Body-Mass-Index	30	18,1	29,8	23,3	368	16,5	45,8	22,6	421	16,5	45,8	22,6
Raucherin Zig./die	6	3	20	9,5	61 = 15,6%	1	40	9,2	67 = 15,9%	1	40	9,2

Tab. 7.4.1.1.1 Vergleich der mütterlichen Basisdaten bei Schwangeren mit inkomplettem Aktenmaterial, die nicht ausgewertet werden konnten und bei ausgewerteten Schwangeren

7.4.2 Kinder

Es lagen von 35 Kindern, deren Mütter nach den Einschlusskriterien in das Untersuchungs-Kollektiv gehören, keine oder nur inkomplette Geburtsakten vor. Vergleicht man (Tab. 7.4.2.1) das Gesamtkollektiv mit dem um fehlende Akten gereinigten kindlichen Kollektiv, unterschieden sich die meisten kindlichen Basisdaten wie bei den Müttern allenfalls geringfügig. Der stärkste Unterschied war auch hier bei der Latenzzeit Blasensprung bis Geburt zu verzeichnen. Es gelten hier dieselben Überlegungen wie bei den mütterlichen Daten. (siehe Kap. 7.4.1)

	Akte nicht vorhanden, aber stationär mit BS in GH				Akte vorhanden				alle Fälle			
	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel	n	Min	Max	Mittel
n gesamt	35				473				508			
1986-90	19				205				224			
1991-95	16				268				284			
Einlinge	25				321				346			
Zwillinge	10				122				132			
Drillinge	0				21				21			
SSW bei Geburt	35	23,7	35,2	31,3	473	23	36,6	30,5	508	23	36,6	30,6
<24+0	1				7				7			
24+0 bis 27+6	6				109				115			
28+0 bis 31+6	6				165				171			
32+0 bis 33+6	22				192				214			
SSW bei BS	35	20,7	33,6	30,6	473	16,8	33,9	29	508	16,8	33,9	29,2
<24+0	2				46				48			
24+0 bis 27+6	5				129				134			
28+0 bis 31+6	11				165				176			
32+0 bis 33+6	17				133				150			
BS-Dauer (Tage)	35	0,1	33,9	5,3	473	0,1	93,7	10,7	508	0,1	93,7	10,4
0 bis 1	13				79				92			
1 bis 2	4				59				63			
2 bis 7	10				160				170			
7 bis 28	6				121				127			
>28	2				54				56			
Mädchen	15				208				282			
Jungen	18				264				223			
Gewicht	35	700	2800	1570	472	435	3500	1524	507	435	3500	1527
Länge	35	23	51	41,2	467	23	58	40,5	502	23	58	40,6
	Akte nicht vorhanden, aber stationär mit BS in GH				Akte vorhanden				alle Fälle			

7. Anhang

Schädellage	27				345				372			
Beckenend- /Querlage	8				128				136			
Geburtsmodus vaginal	17				204				221			
Geburtsmodus Sectio	18				269				287			
Apgar1												
Apgar5												
Apgar10												
Nabelschnur-pH	28	7	7,43	7,29	438	6,86	7,48	7,3	466	6,89	7,48	7,3
Totgeburten	2				3				5			

Tab. 7.4.2.1 Vergleich der kindlichen Basisdaten bei inkompletem Aktenmaterial, die nicht ausgewertet werden konnten und bei ausgewerteten Akten

7.5 Spätaborte

1986-90 sind 29 Aborte aufgeführt, von 1991-95 15 Aborte. Von diesen gab es, soweit aus Abortbuch, Mikrofilm- bzw. Aktenunterlagen ersichtlich, bei n = 4 im frühen Zeitraum und n = 3 im späten Zeitraum Hinweise für einen vorzeitigen Blasensprung oder nicht hemmbare Wehen, wobei jeweils keine Therapie mit Tokolytika oder Antibiotika durchgeführt wurde. Bei allen anderen Aborten wurde als Diagnose intrauteriner Fruchttod angegeben, in der frühen Gruppe bei n = 14, in der späten Gruppe bei n = 6 mit Hinweisen für eine Wachstumsretardierung bzw. Plazentainsuffizienz, bei allen übrigen ohne näheren Angaben (1986-90 n=11, 1991-95 n = 7). 1986-90 sind somit mehr Geburten vor 30 SSW als Fehlgeburten eingeordnet als 1991-95. Anders herum formuliert hat man 1991-95 häufiger Therapiemaßnahmen zugunsten auch sehr unreifer Kinder unternommen als 1986-90.

	1986-90		1991-95	
SSW	n	Diagnose Blasensprung oder Wehen	n	Diagnose Blasensprung oder Wehen
25.	3		3	1 x vorzeitiger Blasensprung
26.	8	1x Blasensprung und intrauteriner Fruchttod, 1x Muttermund vollständig	3	
27.	5	1x Blasensprung und intrauteriner Fruchttod	2	
28.	4		3	
29.	6	1x vorzeitiger Blasensprung	1	1x unaufhaltsame Wehen bei intrauterinem Fruchttod eines Geminus
30.	3		0	
31.			1	
32.			1	
34.			1	
gesamt	29		15	
	11	IUFT unklarer Genese	7	IUFT unklarer Genese
		inklusive 1x Spontanabort		inklusive 1x Spontanabort

Tab. 7.4.2.1 Auflistung der im Abortbuch des Kreißsaales aufgeführten Spätaborte ab der 25. SSW

7.6 Ergänzungen zum Ergebnisteil Basisauswertung

Es folgen Ergänzungen zu den Kapiteln 4.1 bis 4.2.

7.6.1 Mütterlicher Bodymass-Index und Latenzzeiten

In Tab. 7.6.1.1 ist dargestellt, welche Latenzzeiten je nach BMI der Mutter erreicht wurden (Ergänzung zu Abschnitt 4.1.5). Die beiden extrem adipösen Mütter wurden in der 33. bzw. 34. SSW nach Blasensprung am gleichen Tag von einem Einling bzw. von Zwillingen entbunden. Die 12 adipösen Mütter hatten einen vorzeitigen Blasensprung bei 25+0 bis 33+0 SSW (im Mittel bei 30,3 SSW) und hatten eine Latenzzeit bis zur Geburt von 0,4 bis 23,6 (im Mittel 5,8) Tagen und wurden in der 27. – 34. SSW (31+0 SSW) von einem Einling (n = 10) bzw. Zwillingen (n = 2) entbunden. Alle nicht adipösen Mütter hatten eine mittlere Blasensprung-Schwangerschaftswoche von 29,0 SSW, eine Latenzzeit von 11,7 Tagen und wurden bei 31+4 SSW entbunden. Bei den 87 untergewichtigen Müttern trat der Blasensprung zwischen 17+1 und 33+6 SSW, im Mittel bei 27,7 SSW (Einlinge) bzw. zwischen 24+1 und 33+6 SSW, im Mittel bei 30,2 SSW (Zwillinge) auf. Die Latenzzeit lag im Mittel bei 17,5 (Einlinge) bzw. 8,1 Tagen (Zwillinge) und die Kinder wurden somit im Mittel bei 30+1 bzw. 31+2 SSW geboren. Bei einem BMI unter 18 hatten die 18 Einlingsmütter eine mittlere Blasensprung-Schwangerschaftswoche von 26,6 SSW, eine mittlere Latenzzeit von 18,5 Tagen und eine mittlere Schwangerschaftswoche bei Geburt von 29+1 SSW. Alle 281 nicht untergewichtigen Frauen (BMI >20) hatten einen Blasensprung bei im Mittel 29,2 (Einlinge) bzw. 30,8 SSW (Zwillinge), eine mittlere Latenzzeit von 10,8 bzw. 5,6 Tagen und haben bei 30+4 bzw. 31+3 SSW geboren.

BMI	Anzahl			BS-SSW			BS-Dauer			SSW bei Geburt		
	alle	Einling	Zwilling	alle	Einling	Zwilling	alle	Einling	Zwilling	alle	Einling	Zwilling
>40	2	1	1	32,5			0,5			32+4		
30-40	12	10	2	30,7	30	32,2	5,8	6,3	3,3	31+0	31+2	32+4
>30	14	11	3	30,7	30,2	32,7	5,1	5,8	2,5	31+2	31+0	32+6
<30	354	289	57	29	28,8	30,5	11,7	12,6	6,6	31+4	30+4	31+1
<20	87	67	19	28,3	27,8	30,2	15,3	17,5	8,1	30+2	30+1	31+1
>20	281	233	41	29,4	29,2	30,8	10,3	10,8	5,6	30+5	30+4	31+3
<18	22	18	4	27,3	26,6	30,5	19,1	18,5	21,4	29+6	29+1	33+3
>18	346	282	56	29,2	29	30,6	11	11,9	5,3	30+4	30+4	31+1
BMI vorhanden	368											

Tab. 7.6.1.1 Mütterlicher Body-Mass-Index (BMI) und Schwangerschafts-Outcome

BMI	Untersuchungskollektiv, %	BPE 2001, %
<20	22,4	14,9
20-25	57,3	53,9
25-30	16,7	21,2
>30	2,5	10,0

Tab. 7.6.1.2 Prozentuale Verteilung des BMI im Untersuchungskollektiv im Vergleich zu Bayerischen Perinatalerhebung 2001

7.6.2 Zigarettenkonsum der Mütter

Der stärkste Zigarettenkonsum wurde von den Müttern angegeben, die vor 1990 und vor der abgeschlossenen 28.SSW geboren haben. Bei allerdings nur kleiner Fallzahl von $n = 4/34$ Raucherinnen lag der Wert bei 14,5 Zigaretten/die im Vergleich zu 7,2 – 11,7 Zigaretten/die in allen übrigen Gruppen. Der niedrigste Konsum mit 7,2 Zigaretten wurde von den 11/60 Raucherinnen mit dem selben Gestationsalter bei Geburt, aber im Kollektiv 1991-95 angegeben. Auch wenn man das Gesamtkollektiv nach der Schwangerschaftswoche bei Blasensprung aufteilt, waren wieder die Frauen mit 14,2 Zigaretten/die die stärksten Raucherinnen, die vor 1990 vor der abgeschlossenen 28. SSW einen Blasensprung hatten ($n = 5/39$ Raucherinnen). Die zweitstärksten Raucherinnen ($n = 8/67$) mit 11,4 Zigaretten/die finden sich in der Gruppe mit einem Blasensprung vor der abgeschlossenen 32. SSW vor 1990. Dass dies – abgesehen von den zu geringen Fallzahlen, die keine weitere statistische Aussage zulassen – nicht als Hinweis für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung und Zigarettenkonsum gesehen werden kann, zeigt sich auch darin, dass die Raucherinnen mit dem geringsten Konsum von 7,2 Zigaretten den Blasensprung im selben Gestationsalter wie die stärksten Raucherinnen hatten, dass erstere aber nach 1990 geboren haben ($n = 14/63$). Betrachtet man den durchschnittlichen Zigarettenkonsum aller Mütter mit vorzeitigem Blasensprung, zeigt sich auch hier im Kollektiv vorzeitiger Blasensprung vor 28+0 SSW und vor 1990 mit 1,9 Zigaretten/die der höchste Wert. Insgesamt können diese Zahlen aber allenfalls den Hinweis geben, dass hier ein hoher Prozentsatz an Frauen aus Risikogruppen enthalten ist, bei denen auch der Zigarettenkonsum im Verhältnis höher ist. Bezogen auf die Tragzeit nach Blasensprung zeigt sich bei allen Müttern der Trend, dass bei den stärksten Raucherinnen mit 11,1 Zigaretten/die eine Tragzeitverlängerung von 2 bis 7 Tagen erreicht wurde. Am deutlichsten ist dies wieder im Kollektiv bis 1990 nachweisbar mit 15,4 Zigaretten/die. Die zweitstärksten Raucherinnen mit 10,4 Zigaretten/die haben durchschnittlich am Blasensprunntag geboren. Auch hier sind die allerdings nur 4 Raucherinnen aus dem 90-er Kollektiv die stärkeren Raucherinnen mit 12,3 Zigaretten/die. In allen anderen Gruppen, bezogen auf Tragzeitverlängerung und die beiden Kollektive bis 1990 und bis 1995 lag der Zigarettenkonsum zwischen 5 und 8,8 Zigaretten/die bei 4-22% Raucherinnen. Die unterschiedlichen Latenzzeiten zwischen den „Vielraucherinnen“ und den weniger stark rauchenden Frauen können aber allenfalls als Hinweis auf allgemeine vermehrte Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit, welche mit dem Zigarettenkonsum korrelieren, in den „Vielraucher“-Gruppen hinweisen.

7.7 Ergänzungen zum Ergebnisteil Therapie

Es folgen Ergänzungen zum Kapitel 4.3.

7.7.1 Antibiotikatherapie vor Aufnahme in Großhadern

13 Mütter (1986-90 n = 7 und 1991-95 n = 5) haben ausschließlich auswärts, also vor Aufnahme in Großhadern Antibiotika erhalten. Rechnet man diese Mütter mit zum Antibiotika-Kollektiv, verkürzt sich die durchschnittliche Tragzeitverlängerung im Kollektiv ohne Antibiotika um maximal 0,4 Tage (1991-95), im Gesamtzeitraum um 0,3 Tage. Die Latenzzeiten im Antibiotika-Kollektiv bleiben gleich (Abb. 7.7.1.1 und 7.7.1.2). Die mittlere Therapiezeit in Großhadern verkürzt sich in der Gruppe ohne Antibiotika ebenfalls gering (bis maximal 0,5 Tage 1991-95), im Antibiotika-Kollektiv 1991-95 minimal, aber 1986-90 immerhin um einen Tag (Tab. 7.7.1.1). Die Mütter, die nur auswärts antibiotisch behandelt worden waren, sind im Zeitraum 1986-90 durchschnittlich neun Tage - maximal 51 Tage - nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden, und im Zeitraum 1991-95 alle am Blasensprung-Tag. 1986-90 war ihr Blasensprung durchschnittlich bei 27,7 SSW, 1991-95 bei 29,6 SSW. Von diesen Schwangeren hatten 1989 n = 2 die Antibiotika wegen eines Harnwegsinfektes erhalten, 1991 war dies eine Mutter, 1995 hatte eine weitere Mutter die Antibiotika wegen eines positiven bakteriologischen Vaginalabstriches bekommen. Zu allen weiteren Müttern gab es keine genaueren Angaben, weder zur Indikation noch zur Länge noch zum Zeitpunkt der Antibiotikagaben. Die auswärts durchgeführten Antibiotikatherapien gingen deshalb nicht mit in die weitere Auswertung ein.

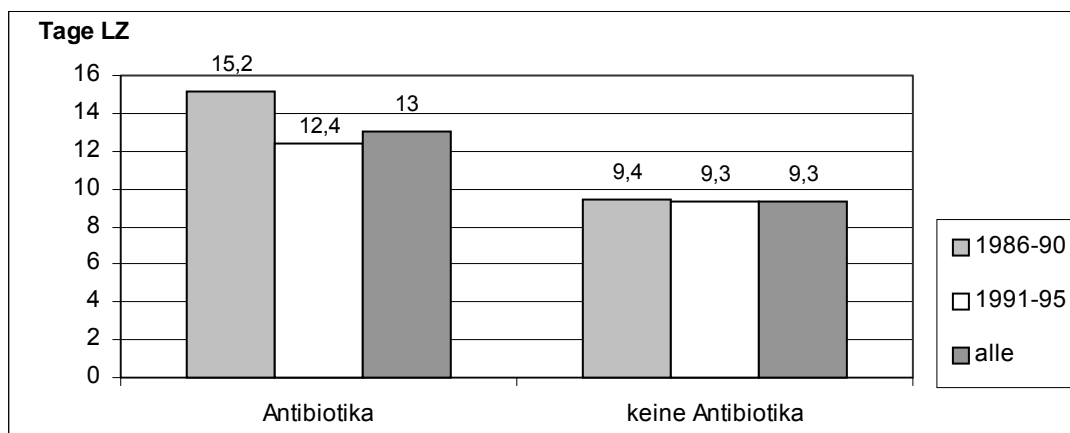


Abb. 7.7.1.1 Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie ohne Berücksichtigung der e.m. verabreichten Antibiotikatherapien

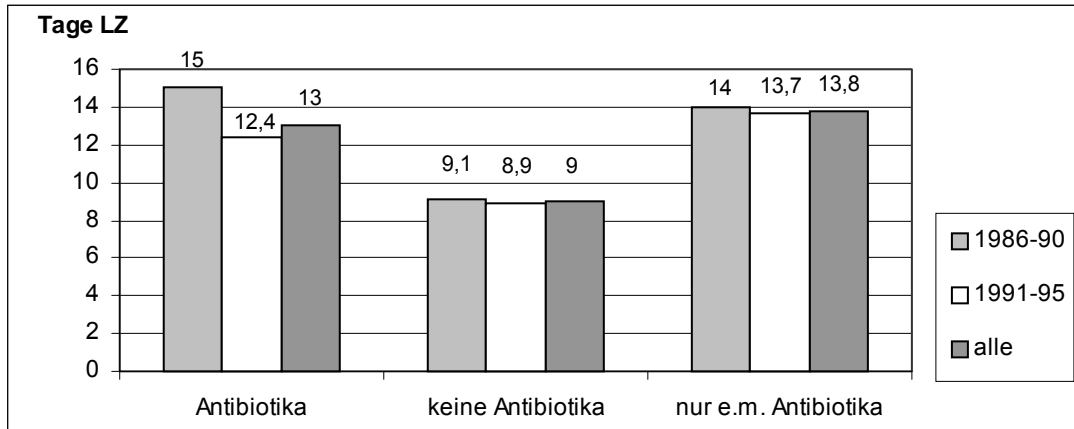


Abb. 7.7.1.2 Latenzzeiten mit und ohne Antibiotikatherapie, wobei die Latenzzeiten der Schwangeren mit alleiniger auswärtiger Antibiotika-Gabe (rechte Säule) mit zum Antibiotika-Kollektiv dazugerechnet wurden (linke Säule)

	Antibiotikatherapie				ohne Antibiotikatherapie				nur e.m. Antibiotikatherapie			
	n	BS-SSW	LZ	BS GH	n	BS-SSW	LZ	BS GH	n	BS-SSW	LZ	BS GH
1986-90	44	27,6	15,0	10,8	118	29,7	9,1	6,3	7	27,7	14,0	4,8
1991-95	153	28,0	12,4	9,8	67	31,2	8,9	6,9	5	29,6	13,7	13,6
alle	197	27,9	13,0	10,0	185	30,2	9,0	6,5	13	28,6	13,8	8,9

Tab. 7.7.1.1 Erreichte Latenzzeiten bei Müttern mit oder ohne Antibiotikatherapie, einschließlich der auswärts verabreichten Antibiotika, im rechten Spaltenabschnitt Mütter mit Antibiotikatherapie ausschließlich auswärts (BS GH = Therapiedauer in Großhadern, LZ = Latenzzeit insgesamt, jeweils in Tagen)

7.8 Ergänzungen zum Ergebnisteil Therapieergebnisse

Es folgen Ergänzungen zu den Kapiteln 4.4 bis 4.6.

7.8.1 Latenzzeiten je nach Gestationsalter bei Blasensprung und Therapie

	keine Therapie				nur Antibiotika				nur Tokolyse				Antibiotika + Tokolyse			
	n	BS-SSW	SSW	LZ	n	BS-SSW	SSW	LZ	n	BS-SSW	SSW	LZ	n	BS-SSW	SSW	LZ
alle	17	29,8	32,3	18,1	15	26,7	28,7	14,9	181	30,2	31,3	8,5	169	27,9	29,7	12,9
86-90	12	29,4	31,8	17,8	5	27,5	28,6	8,7	113	29,6	30,7	8,5	32	27,5	29,8	16,2
91-95	5	30,9	33,5	18,9	10	26,3	28,8	17,9	68	31,0	32,2	8,6	137	28,0	29,7	12,0
86	3	32,4	33,9	11,0	0				24	29,4	30,4	7,2	6	27,7	30,4	19,6
87	4	30,5	31,5	7,8	2	26,8	28,1	9,4	19	30,1	31,0	7,3	2	27,5	29,6	15,1
88	3	27,2	31,8	32,6	1	27,2	29,0	12,9	30	29,8	30,6	6,2	6	28,5	31,5	21,3
89	2	24,0	24,1	0,2	0				25	29,3	30,8	10,7	8	27,4	29,1	12,3
90	0	27,8	35,0	51,3	2	28,3	29,0	5,8	15	29,4	31,2	12,6	10	27,0	29,0	14,9
91	0				1	26,3	26,4	1,5	29	30,7	31,9	9,1	18	28,0	29,3	9,7
92	3	33,0	34,8	12,9	1	30,0	33,3	23,6	16	31,2	33,0	13,1	34	28,1	29,7	11,5
93	1	22,1	27,1	36,0	3	27,0	30,4	24,9	12	31,1	31,8	5,5	16	27,3	29,4	15,2
94	1	33,5	36,3	19,8	3	24,2	25,7	11,4	8	31,3	31,8	4,0	26	28,6	29,8	9,1
95	0				2	26,6	29,9	22,7	3	33,0	33,5	4,3	43	28,0	29,9	13,8

Tab. 7.8.1.1 Übersicht über Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs, Latenzzeit bis zur Geburt und erreichtes Gestationsalter bei Geburt in Abhängigkeit von der Therapieart in den Jahrgängen 1986 bis 1995

Therapie	BS <24+0 SSW						BS 24+0 bis 27+6 SSW					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	1	72,3	1	36,0	2	54,1	3	22,5			3	22,5
nur Antibiotika	2	12,2	4	10,3	6	10,9	1	12,9	3	20,3	4	18,5
nur Tokolyse	7	50,6	1	89,1	8	55,4	21	14,4	9	13,5	30	14,2
Antibiotika + Tokolyse	4	48,7	19	32,6	23	35,7	14	9,1	51	9,8	65	9,6
gesamt	14	46,1	25	31,4	39	36,7	39	13,1	63	10,8	102	11,7
Min-/Max-Werte		7,3/79,3		1,1/93,7		1,1/93,7		0,2/54,3		0,2/59,3		0,2/59,3
Therapie	BS 28+0 bis 31+6 SSW						BS 32+0 bis 33+6 SSW					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	4	16,1	1	28,8	5	18,8	4	2,3	3	9,8	7	5,5
nur Antibiotika	1	1,9	3	25,7	4	19,8	1	4,4			1	4,4
nur Tokolyse	51	4,3	26	7,9	77	5,5	34	2,3	32	5,2	66	3,7
Antibiotika + Tokolyse	11	17,2	41	9,3	52	10,9	3	2,9	26	5,5	29	5,2
gesamt	67	7,1	71	9,8	138	8,5	42	2,4	61	5,6	103	4,3
Min-/Max-Werte		0,1/40,0		0,1/42,5		0,1/42,5		0,3/11,0		0,1/29,2		0,1/29,2

Tab. 7.8.1.2 Erreichte Latenzzeiten (= LZ in Tagen), abhängig von Gestationsalter bei Geburt und Therapie-Art, 1986-90 vs. 1991-95; n = Anzahl der Mütter

7.8.2 Latenzzeiten nach Blasensprung 24+0 bis 25+6 SSW und 26+0 bis 27+6 SSW

Therapie	BS 24+0 bis 25+6 SSW						BS 26+0 bis 27+6 SSW					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	1	0,2	0		1	0,2	2	33,6	0		2	33,6
nur Antibiotika	0		0		0		1	12,9	3	20,3	4	18,5
nur Tokolyse	9	14,9	2	4,6	11	13,0	12	14,1	7	16,1	19	14,9
Antibiotika + Tokolyse	7	11,6	20	8,2	27	9,1	7	6,6	31	10,8	38	10,0
gesamt	17	12,6	22	7,9	39	10,0	22	13,5	41	12,4	63	12,8

Tab. 7.8.2.1 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) nach Blasensprung 25.-26. SSW und 27.-28. SSW; n = Anzahl der Mütter

7.8.3 Latenzzeiten nach Blasensprung 28+0 bis 29+6 SSW und 30+0 bis 31+6 SSW

Therapie	BS 28+0 bis 29+6 SSW						BS 30+0 bis 31+6 SSW					
	1986-90		1991-95		gesamt		1986-90		1991-95		gesamt	
	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ	n	LZ
keine Therapie	1	20,8	0		1	20,8	3	14,6	1	58,8	4	18,2
nur Antibiotika	0		0		0		1	1,9	3	25,7	4	19,8
nur Tokolyse	24	5,0	7	15,4	31	7,4	27	3,7	19	5,2	46	4,3
Antibiotika + Tokolyse	7	12,5	13	12,6	20	12,6	4	15,3	28	7,7	32	9,9
gesamt	32	7,1	20	13,6	52	9,6	35	7,0	51	8,3	86	7,7

Tab. 7.8.3.1 Latenzzeiten (= LZ, in Tagen) bis zur Geburt nach Blasensprung 29.-30. SSW und 31.-32. SSW; n = Anzahl der Mütter

7.8.4 Latenzzeiten nach Blasensprung 32+0 bis 33+6 SSW

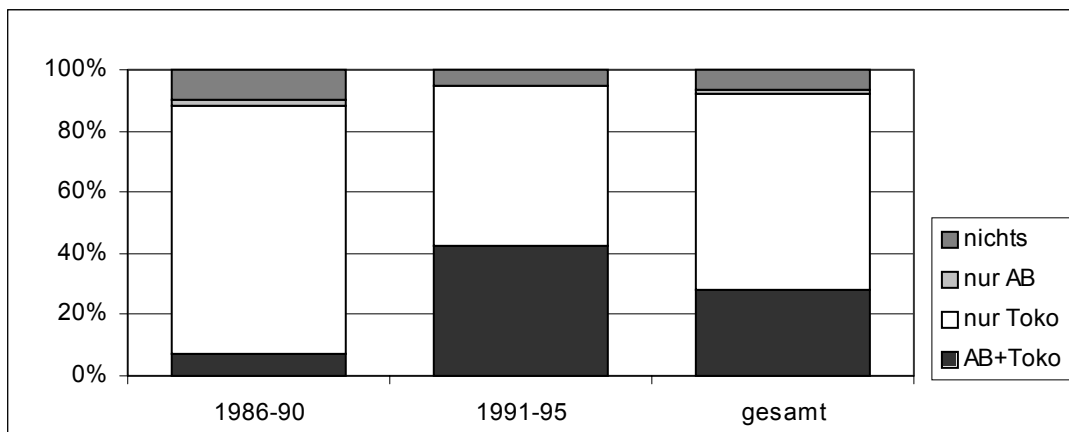


Abb. 7.8.4.1 Prozentuale Verteilung der Therapieformen nach Blasensprung zwischen 32+0 und 33+6 SSW

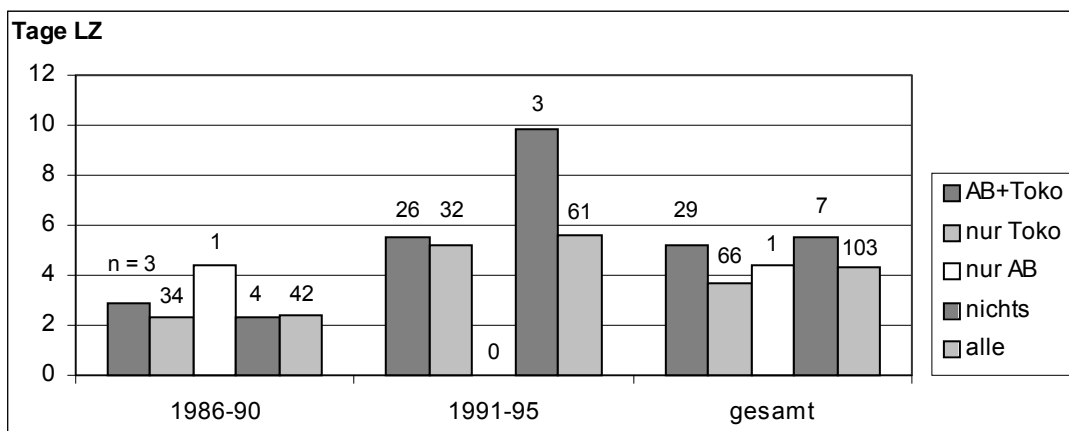


Abb. 7.8.4.2 Mittlere Latenzzeiten bis zur Geburt nach Blasensprung zwischen 32+0 und 33+6 SSW; Zahlen über den Säulen = Anzahl der Mütter

7. Anhang

SSW bei BS	<24	25-26.	27.-28.	29.-30.	31.-32	33.-34.	<24-28.	<24-30.	<24-34.
1986-90									
n für BS > 1 Tag vor Aufnahme	7	5	2	11	3	0	14	25	28
% aller Mütter je BS-SSW	50	29	9	34	9		26,4	29,4	17,3
n gesamt	14	17	22	32	35	42	53	85	162
BS-Dauer vor Aufnahme	34,3	16,3	20,1	4,5	2		25,8	16,5	14,9
1991-95									
n für BS > 1 Tag vor Aufnahme	12	5	6	4	4	2	23	27	33
% aller Mütter je BS-SSW	48	23	15	20	8	3	2,6	25	15
n gesamt	25	22	41	20	51	61	88	108	220
BS-Dauer vor Aufnahme	22,4	4,7	2,3	10,5	2,6	2,8	13,3	12,9	11

Tab. 7.8.4.1 BS-Dauer vor Überweisung nach Großhadern in Abhängigkeit von der SSW bei Blasensprung bei Müttern mit Überweisung > 1 Tag nach Blasensprung, n = Anzahl der Mütter

7.8.5 Schwangerschaftsverlängerung bei Ein- und Zwillingen

BS-SSW	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	1986-90	1991-95	1986-95
Einlingsschwangerschaften, n													
< 24+0	2	2	3	4	3	2	4	4	7	7	14	24	38
25.		1	1	3	2	1	3	3		2	7	9	16
26.		1	2	3	2	4		3	2	3	8	12	20
27.	3		1	1	1	5	3		4	2	6	14	20
28.	3	2	4	1	4	3	4	3	3	7	14	20	34
29.	1	1	4	5	3	1	4		1	4	14	10	24
30.	3	3	4	1	3	1	2	2		1	14	6	20
31.	4	4	3	4	1	4	6	6	4	4	16	24	40
32.	3	4	5		3	4	3	3	4	4	15	18	33
33.	4	4	3	1	1	4	3		4	4	13	15	28
34.	4	3	5	6	4	7	10	4	4	1	22	26	48
gesamt	27		35	29	27	36	42	28	33	39	143	178	321
BS-SSW	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	1986-90	1991-95	1986-95
Zwillingsschwangerschaften, n													
< 24+0										1		1	1
25.	1		1				1				2	1	3
26.													
27.	1				1	3	1	1			2	5	7
28.						1	1					2	2
29.	1	1							1		2	1	3
30.		1		1			3				2	3	5
31.	1			1		1		1	1	1	2	4	6
32.				2		1	3			1	2	5	7
33.	1		4			3		1	2	4	5	10	15
34.	1			1		3	3	1	1	2	2	10	12
gesamt	6	2	5	5	1	12	12	4	5	9	19	42	61

Tab. 7.8.5.1 Anzahl der Einlings- und Zwillingmütter in den Zeiträumen 1986-90 und 1991-95, sowie den einzelnen Jahrgängen

	Antibiotika						ohne Antibiotika					
	Latenzzeit			BS-SSW			Latenzzeit			BS-SSW		
Anzahl Kinder je Mutter	1	2	alle	1	2	alle	1	2	alle	1	2	alle
1986-90, n	32	5	37				111	14	125			
BS (Tage)	16,2	8,8	15,2	27,4	28,4	27,5	10,3	2,0	9,4	29,5	30,5	29,6
1991-95, n	121	26	147				57	16	73			
BS (Tage)	13,1	9,1	12,4	27,6	29,6	27,9	10,6	4,8	9,3	30,6	32,7	31,0
alle, n	153	31	184				168	30	198			
BS (Tage)	13,7	9,0	13,0	27,5	29,7	27,9	10,4	3,5	9,3	29,8	31,7	30,1

Tab. 7.8.5.2 Latenzzeiten (in Tagen) bei Zwillingschwangerschaften im Vergleich mit Einlingschwangerschaften abhängig davon, ob mit Antibiotika therapiert wurde oder nicht, Blasenprung < 24+0 bis 33+6 SSW; n = Anzahl der Mütter

7.8.6 CRP-Werte und Intervall bis zur stationären Aufnahme in Großhadern

1986-90									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW	3	21,5	22,7	2	33,5	22,7	1	17,1	23,0
BS 24+0 bis 27+6 SSW	16	10,0	26,3	9	14,0	26,2	7	6,0	26,4
BS 28+0 bis 31+6 SSW	12	10,7	30,0	24	4,8	30,1	16	4,3	30,3
BS 32+0 bis 33+6 SSW	4	3,11	33,1	22	2,5	33,2	16	2,1	33,0
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW				5	61,8	21,2	3	62,7	19,2
BS 24+0 bis 27+6 SSW	2	14,4	26,2	4	37,4	25,3	1	3,9	25,2
BS 28+0 bis 31+6 SSW	4	18,7	29,0	6	9,3	29,6	5	6,5	29,8
BS 32+0 bis 33+6 SSW							0		
1991-95									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW	7	21,5	22,6	5	17,5	22,1			
BS 24+0 bis 27+6 SSW	31	9,2	26,1	20	10,0	26,5	1	1,1	27,2
BS 28+0 bis 31+6 SSW	37	8,4	30,4	23	10,6	30,6	2	0,3	30,0
BS 32+0 bis 33+6 SSW	15	6,4	33,0	41	4,2	33,2	2	3,6	33,0
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
BS < 24+0 SSW	13	42,0	20,9				0		
BS 24+0 bis 27+6 SSW	6	14,2	26,2	5	22,0	26,3	0		
BS 28+0 bis 31+6 SSW	8	14,0	30,0	1	28,5	28,2	0		
BS 32+0 bis 33+6 SSW	1	29,2	32,2	2	16,4	33,1	0		

Tab. 7.8.6.1 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) bei stabilen und ansteigenden CRP-Verläufen bei Schwangeren, die maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden sind in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung, 1986-90 vs. 1991-95, n = Anzahl der Mütter

7. Anhang

Blasensprung < 24+0 SSW									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	9	19,5	22,8	4	12,9	22,2	1	17,1	23,0
ohne AB	1	39,5	21,0	3	34,4	22,5	0		
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	12	38,1	21,2	2	49,0	22,0	1	79,3	19,2
ohne AB	1	89,1	17,7	3	70,3	20,6	2	54,4	19,2
Blasensprung 24+0 bis 27+6 SSW									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	41	9,1	26,2	17	7,7	26,4	2	11,0	25,8
ohne AB	0			12	16,4	26,4	6	3,5	26,8
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	8	14,3	26,2	1	59,3	27,8	0		
ohne AB	0			8	25,1	25,6	1	3,9	25,3
Blasensprung 28+0 bis 31+6 SSW									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	30	10,2	30,4	11	14,0	30,2	4	5,4	29,8
ohne AB	19	6,9	30,2	36	5,7	30,4	14	3,5	30,4
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	9	14,7	30,1	2	17,2	29,5	0		
ohne AB	3	18,1	28,6	5	9,9	29,0	5	6,5	29,8
Blasensprung 32+0 bis 33+6 SSW									
	CRP ansteigend			CRP stabil			kein CRP-Wert		
	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW	n	LZ	BS-SSW
BS max. 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	12	5,2	32,9	14	5,3	32,9	3	3,6	33,2
ohne AB	7	6,6	33,1	49	3,2	33,3	15	2,1	32,9
BS mehr als 1 Tag vor Aufnahme in GH									
AB	0			1	9,1	33,1	0		
ohne AB	1	29,2	32,1	1	23,6	33,1	0		

Tab. 7.8.6.2 Latenzzeiten (= LZ in Tagen) bei stabilen und ansteigenden CRP-Verläufen von Schwangeren, die maximal oder mehr als 1 Tag nach Blasensprung in Großhadern aufgenommen worden sind, in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Blasensprung und von einer Antibiotikatherapie; n = Anzahl der Mütter

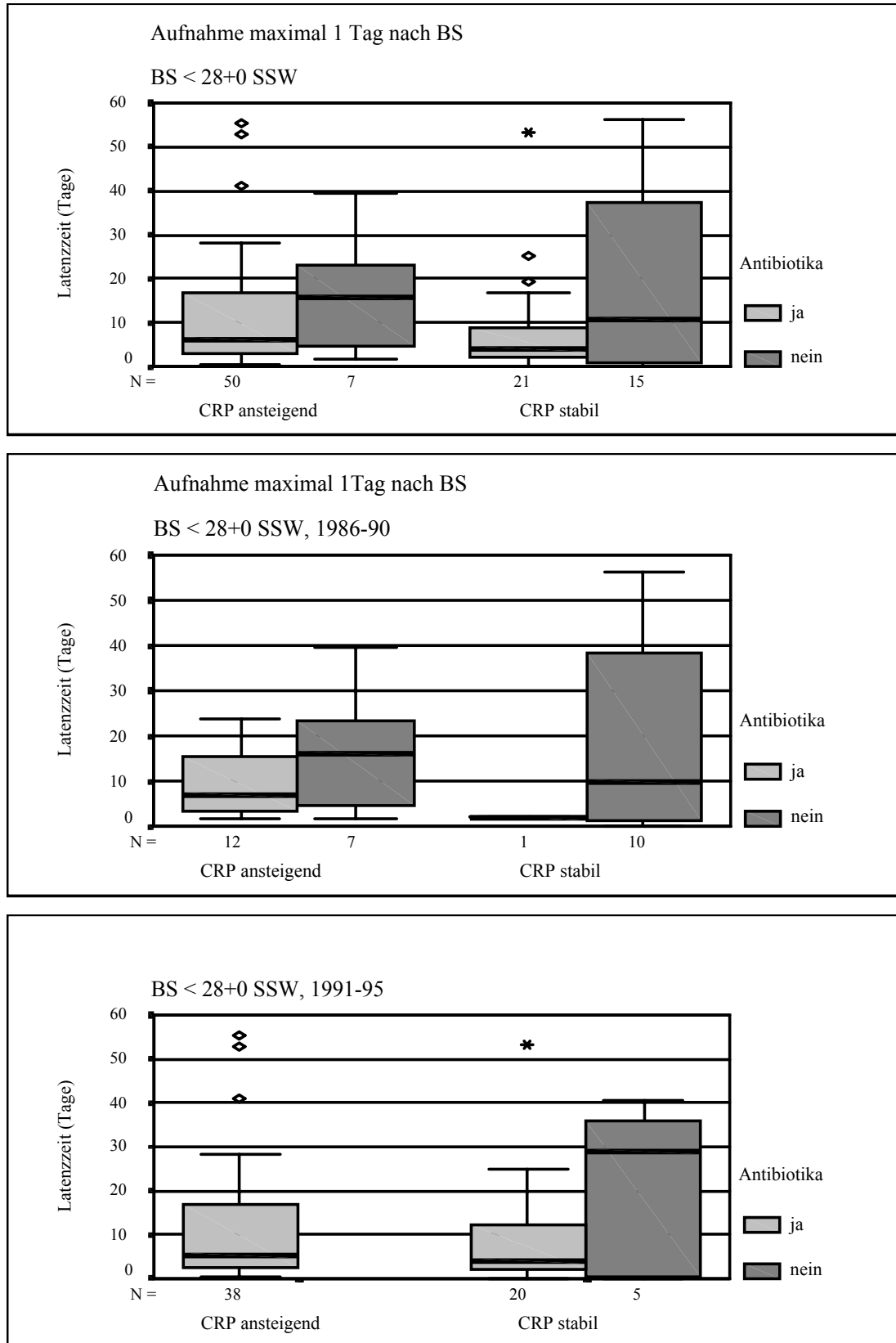


Abb. 7.8.6.1 Mediane der Latenzzeit bei BS vor 28 +0 SSW und maximal 1 Tag vor Aufnahme bei ansteigendem und stabilem CRP und mit oder ohne Antibiotikatherapie

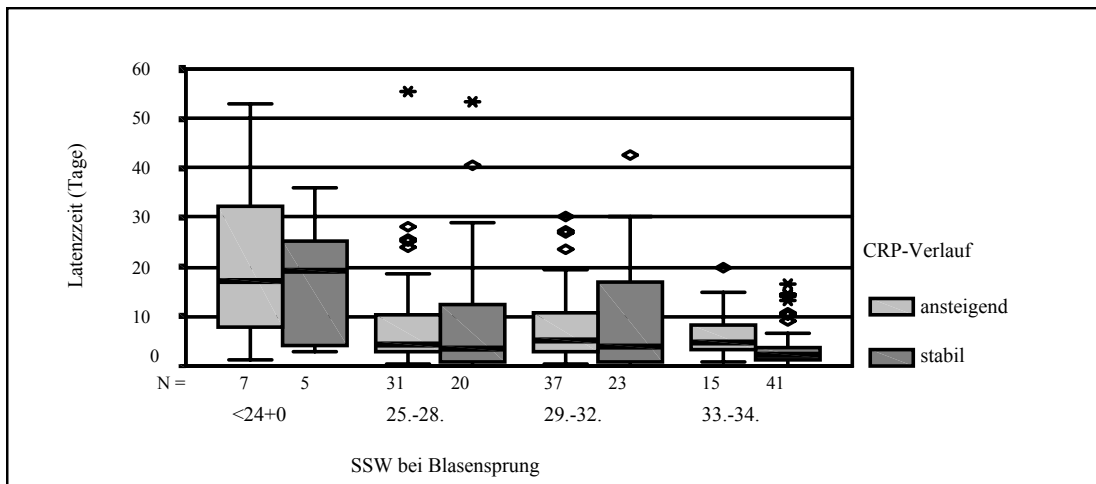
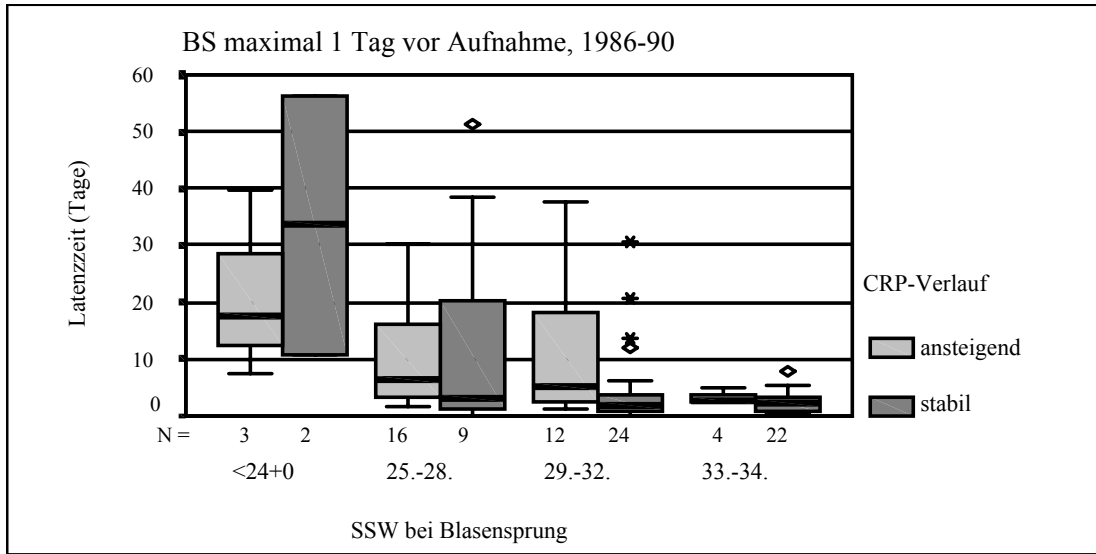
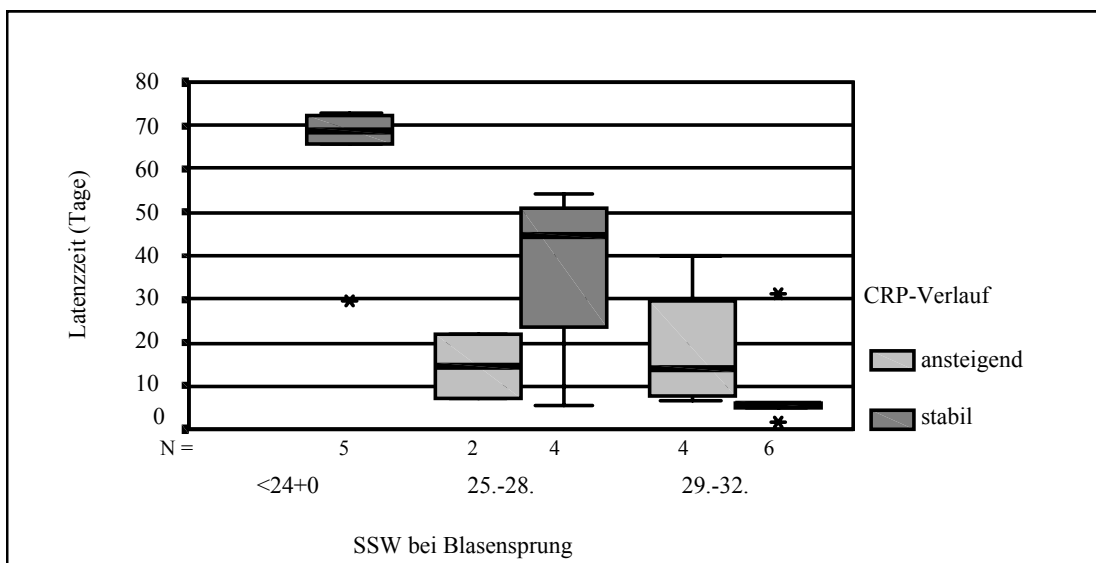


Abb. 7.8.6.2 Mediane der Latenzzeit bei ansteigendem vs. stabilem CRP je nach Gestationsalter bei Blasensprung maximal 1 Tag vor Aufnahme 1986-90 vs. 1991-95



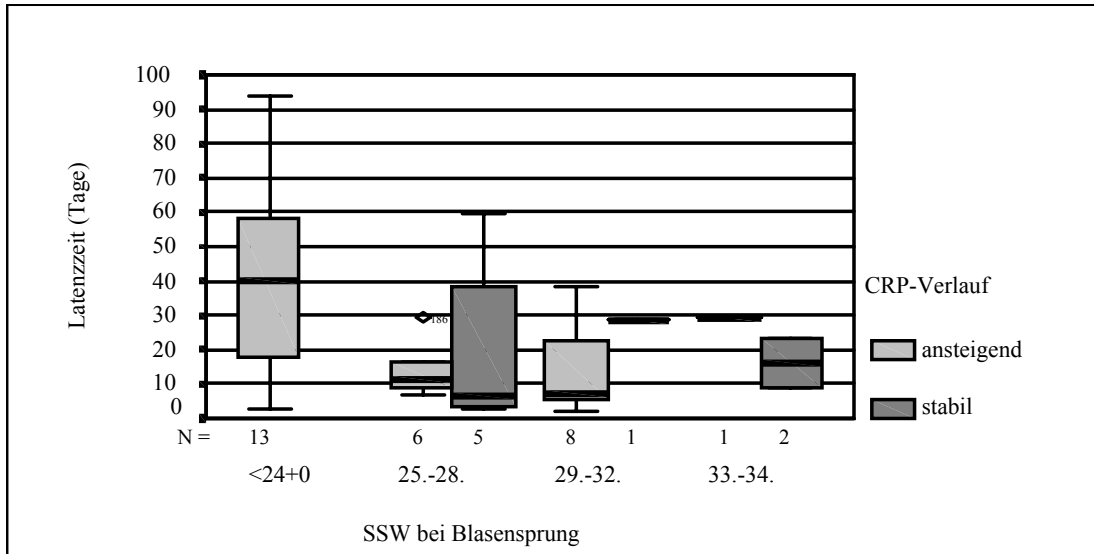


Abb. 7.8.6.3 Mediane der Latenzzeit bei ansteigendem und stabilem CRP je nach Gestationsalter bei Blasensprung mehr als 1 Tag vor Aufnahme in Großhadern 1986-90 (siehe vorherige Seite) und 1991-95

7.8.7 Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von anamnestischen Risikofaktoren

	Untersuchungskollektiv (%)	BPE 2001 (%)
Alter < 18 Jahre	0,05	0,5
Alter < 35 Jahre	25,9	23,7
BMI < 20	22,4	14,9
BMI > 30	2,5	10,0
Nikotinabusus in der Schwangerschaft	15,6	9,1
Z.n. Frühgeburt	25,9	3,3
Z.n. Totgeburt	11,5	0,7
Z.n. Cerclage	16,2	0,5

Tab. 7.8.7.1 Anamnestische Risikofaktoren für eine Frühgeburt im Untersuchungskollektiv im Vergleich zu den Daten der bayrischen Perinatalerhebung 2001

8 Literaturverzeichnis

Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M: Test High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(11): 973-8.

Agustines LA, Lin YG, Rumney PJ, Lu MC, Bonebrake R, Asrat T, Nageotte M: Outcomes of extremely low-birth-weight infants between 500 and 750 g. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5): 1113-6.

Alexander J, Gilstrap L, Cox S: Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth infants. Obstet Gynecol 1998; 91(5 Pt 1): 725-29. Allen SR.: Tocolytic therapy in preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 1998; 41(4): 842-8.

Alvarez-de-la-Rosa M, Rebello F, Codeceo R, Gonzalez A: Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labour and delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88: 57-60.

Ancel P, Bréart G: Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. Gynäkologie 2000; 33: 356-60.

Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT: Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(2): 585-91.

Averbuch B, Mazor M, Shoham-Vardi I, Chaim W: Intrauterine infection in women with preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal characteristics. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62(1): 25-9.

Aviles GP, Zaragoza MC, Coria IA: Bacterial vaginosis a "broad overview". Rev Latinoam Microbiol 1999; 41(1): 25-34.

Bayrische Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung in der stationären Versorgung; Bayrische Perinatalerhebung 2001

Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M, Das A, Meis P, Moawad AH, Iams J, McNellis D: Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network, Bethesda, MD, USA.. Pediatr Dev Pathol 1999; 2(6): 552-8.

Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmüller V, Künzel W, Jensen A: Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 75(2): 191-203.

Berman S, Harrison H, Boyce W, Haffner W, Lewis M, Arthur J: Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis. Association with prenatal cervical Mycoplasma hominis and Chlamydia trachomatis. JAMA 1987; 257(9): 1189-94.

Bosche C, Genzel-Boroviczeny OH, Knitza R, Versmold H, Roos, R: Mortalität, Entbindungsmodus, Pneumothorax und intracranielle Hirnblutung bei 859 extrem unreifen Neugeborenen 1984-1992. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1996; 56(6): 322-7.

- Carroll SG, Papaioannou S, Davies ET, Nicolaides KH: Maternal Assessment in the Prediction of Intrauterine Infection in Preterm Prelabour Amniorrhexis. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 290-296.
- De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Bracci R: Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatrics* 2001; 138(1): 101-4.
- De Meeus J, Pourrat O, Gombert J, Magnin G: C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25(1-2): 9-11.
- Dexter SC, Malee MP, Pinar H, Hogan JW, Carpenter MW, Vohr BR: Influence of chorioamnionitis on developmental outcome in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 267-73.
- Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR: Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): 172-7.
- Dudenhausen J: Mehrlingsschwangerschaft; in: Frühgeburt. München, Urban & Schwarzenberg, 1997: 165-65
- Egarter C, Leitich H, Husslein P, Kaider A, Schemper M: Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2): 303-9.
- Egarter C, Friese K: Immunologische Diagnostik bei vorzeitigen Wehen. *Gynäkologe* 2000; 33: 351-55.
- Ernest JM: Neonatal consequences of preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(4): 827-31.
- Eschenbach D, Nugent R, Rao A, Cotch M, Gibbs R, et al: A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 734-42.
- Fisk N, Fysh J, Child A, Gatenby P, et al.: Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of membranes? *British J Obstet Gynecol* 1987; 94: 1159-64.
- Gaudet LM, Smith GN: Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(7): 433-6.
- Germain A, Carvajal J, Sanchez M, Valenzuela G, Tsunekaw, HC: Preterm labor: Placental pathology and clinical correlation. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 248-9.
- Gibbs R0, Romero R, Hillier SL, et al.: A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-1528.
- Grospietsch G, Schneider K: Empfehlungen zur Tokolyse; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AMWF-Leitlinien 2001.
- Guggenberger G; Zur Entwicklung der Frühgeburtlichkeit 1986-95. München, Ludwig-Maximilians-Universität. 1997.
- Hack M, Flannery D, Schluchter M, Catar I, Borawski E, Klein N: Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 149-57.

- Hack M, Wright L, Shankaran S, Tyson J, Horbar J, Bauer C, Younes N: Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt 1): 457-64.
- Hack M, Taylor H, Klein N, Eiben R, Schott-Schneider M: Schoolage outcome in children with birthweight under 750g. *N Engl J Med.* 1994; 331: 753.
- Hermsteiner M, Kirschbaum M: Vorzeitige Wehentätigkeit bei Wachstumsretardierung und Oligohydramnie. *Gynäkologe* 1995; 28: 153.
- Hermsteiner M, Kuenzel W: Risikofaktoren für den frühen vorzeitigen Blasensprung; in: Frühgeburt. München, Urban & Schwarzenberg, 1997: 118.
- Hillier S, Witkin S, Krohn M, Watts D, Kiviat NB, Eschenbach D: The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6): 941-8.
- Hillier S, Krohn M, Kiviat N, Watts D, Eschenbach D: Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(4 Pt 1): 955-61.
- Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA: Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2): 211-9.
- Hitti J, Krohn M, Patton D, Tarczy-Hornoc P, Hillier S, Cassen E: Amniotic fluid tumor necrosis factor-alpha and the risk of respiratory distress syndrome among preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 50-6.
- Hollmann W, Hettinger T: Sportmedizin. Stuttgart, Schattauer, 2000: 110.
- Hopkins L, Amaill F: Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *The Cochrane Library* 2002; Issue 4: Update Software.
- How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA: Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(1): 8-12.
- Hoyme UB, Grosch A, Roemer VM, Saling E: Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor, Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion. *Der Gynäkologe* 2000; 33: 331-35.
- Jensen A, Klingmüller V, Künzel W, Sefkow S: Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1992; 52(1): 6-20.
- Keirse M: New perspectives for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-628.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group Lancet* 2001; 357(9261): 979-88.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357(9261): 989-94
- King J, Flenady V: Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000246

Krohn M, Hillier S, Nugent R, Cotch M, Carey J, Gibbs R, Eschenbach D: The genital flora of women with intraamniotic infection. Vaginal Infection and Prematurity Study Group. *J Infect Dis* 1995; 171(6): 1475-80.

Künzel W: Epidemiologie der Frühgeburt. *Gynäkologie* 1995; 28: 130-135.

Künzel W, Wulf KH in: Frühgeburt. München; Wien; Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1997: V.

Lacaze-Masmonteil T, Thebaud B: Effect of perinatal inflammation syndrome on lung maturation and development. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30 Suppl 1: 21-6.

Leitich H, Brubauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P: Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3): 752-8.

Lencki S, Maciulla M, Eglinton G: Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1345-51.

Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF: Does idiopathic preterm labour resulting in preterm labour birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1480-1485.

Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50 : 515-525.

Locksmith GJ: Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(4): 864-9.

Lockwood CJ: Recent advances in elucidating the pathogenesis of the preterm delivery, the detection of patients at risk, and the preventive therapies. *Curr. Opin. Obstet. Gynec.* 1994; 6: 7-18.

Lopez Bernal A, Watson SP, Phaneuf S, Europe-Finner GN: Biochemistry and physiology of preterm labor and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7(3): 523-52.

Lukesch H: Sozialmedizinische Aspekte; in: Frühgeburt. München, Urban & Schwarzenberg, 1997: 17-22.

Maeda K, Matsuzaki N, Fuke S, Mitsuda N, Shimoya K, Nakayama M: Value of the maternal interleukin 6 level for determination of histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43(4): 225-31.

Martius JA, Steck T, Oehler M, Wulf K: Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (< 32+0 weeks): an univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton birth from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80(2): 183-9.

Mazor M, Chaim W, Maymon E, Hershkowitz R, Romero R: The role of antibiotic therapy in the prevention of prematurity. *Clin Perinatol* 1998; 25(3): 659-85

McDonald HM, Chambers HM: Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(5-6): 220-7.

McDuffie RJ, McGregor J, Gibbs R: Adverse perinatal outcome and resistant Enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4 Pt 1): 487-9.

McGregor J, French J: Chlamydia trachomatis infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(6 Pt 2): 1782-9.

Mercer BM: Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 178-93.

Mercer B, Goldenberg R, Meis P, Moawad A, Shellhaas C: The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 738-45.

Mercer B: Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(2): 461-8.

Mercer B, Miodovnik M, Thurnau G, Goldenberg R, Das A, Ramsey R, Rabello Y, Meis P, Moawad A, Iams J: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of membranes. A randomized controlled trial. Nation Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278(12): 989-95.

Mercer BM, Lewis R: Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1997b; 11(1): 177-201.

Mercer BM: Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1992; 19(2): 339-51.

Monset-Couchard M, de Bethmann O, Kastler B: Mid- and long-term outcome at 166 premature infants weighing less than 1000g at birth, all small for gestational age. *Biol Neonate* 2002; 81(4): 244-54.

Mühlbayer D; Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern der LMU, persönliche Mitteilung 1997.

Murtha A, Greig P, Jimmerson C, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert W: Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with pretem premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 966-9.

Neuhaus W, Eibach H, Ahr A, Bolte A: Der vorzeitige Blasensprung: Problematik und geburtshilfliches Management. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993; 53(12): 843-8.

Nielson F, Bek K, Rasmussen P, Qvist I, Tobiassen M: C-reactive protein during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35(1): 23-7.

NIH Consensus Development Panel: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-18.

Ovalle A, Martinez M, Kakarieka E, Gomez R, Rubio R, Valderrama O, Leyton H: Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(1): 35-41.

Pfeiffer K, Reinsberg J, Rahmun A, Schmolling J, Krebs D: Clinical application of maternal serum cytokine determination in premature rupture of membranes - interleukin-6, an early predictor of neonatal infection? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(9): 774-8.

Pohlandt F, Dudenhausen JW, Grauel L, Gründel J, Hepp H, Holzgreve W, von Stockhausen HB, Wolfslast G: Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes; Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. *Z. Geburtshilfe Neonatol* 1998; 261-3.

Rabanus E: Tragzeitverlängerung durch den Einsatz tokolytischer Substanzen bei drohender Frühgeburtslichkeit 1986-1995. München, Ludwig-Maximilians-Universität, 1998.

Ragosch V, Weitzel H: Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs an geburtshilflichen Abteilungen in Deutschland. *Z. Geburtsh. Neonatol.* 1995; 199: 236-42.

Ragosch V, Hundertmark S, Hopp H, Opri F, Weitzel H: Insulin-like-growth-factor-binding-protein 1 (IGFBP-1) und fetales Fibronectin in der Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1996; 56(6): 291-6.

Ragosch V, Hundertmark S, Weitzel H: Validität diagnostischer Parameter in der Vorhersage eines Amnioninfektionssyndroms beim vorzeitigen Blasensprung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1998; 58: M125-M129.

Ragosch V, Berg D, Dudenhausen W, Grauel L, Ratzel R, Schneider KTM, Vetter K, Weitzel H; Empfehlungen zum Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2001.

Romero R, Mazor M: Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol* 1988; 31: 545-584.

Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al.: Infection and labour. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-824.

Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu Y, Sabo V, et al.: Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661-6.

Roos T, Martius J: Pathogenese der Frühgeburt: immunologische Aspekte. *Gynäkologie* 1996; 29: 114.

Rutanen E, Pekonen F, Karkkainen T: Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993; 214 (1): 73-81.

Saling E: Basic aspects of prematurity prevention and results achieved by a suitable, simple programm. *J Perinat Med* 1998; 26(6): 466-8.

Saling E, Raitsch S, Placht A, Fuh N, Schuhmacher E: Frühgeburten-Vermeidungsprogramm und Selbstvorsorge-Aktion für Schwangere. *Frauenarzt* 1994; 35: 84-92.

Schneider H: Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung. *Gynäkologe* 2000; 33: 336-334.

Schneider H, Berger-Menz E: Aetiologische Klassifizierung der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1994; 54: 12-19.

Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P: The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: S360-6.

Sherman D, Tovbin J, Lazarovich T, Avrech O, Reif R, et al.: Chorioamnionitis caused by gram-negativ bacteria as an etiologic factor in preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(6): 417-23.

Shubert PJ, Iams DJ: Etiology of preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1992; 19(2): 251-263.

Simon C, Schröder H, Weisner D, Brück M, Krieg U: Bacteriological findings after premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 69-74.

Spätling L, Schneider H: Tokolyse-Pharmaka, Indikation und Wertung. *Gynäkologe* 1995; 28: 192-202.

Tan S, Holliman R, Russell A: Hazards of widespread use of erythromycin for preterm pre-labour rupture of membranes. *Lancet* 2003; 361(9355): 437.

Tomminska V, Heinonen K, Kero P, Pokela M, Tammela O, Jarvenpaa A, Solokorpi T, Virtanen M, Fellman V: A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F29-35.

Toti P, De Felice C: Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. *Biol Neonate* 2001; 79(3-4):201-4: 201-4.

Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T: Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 879-83.

Ventura S, Martin J, Mathews T, Clarke S: Advanced report of final natality statistics 1994. *Monthly Vital Statistics Report* 1996; 44.

Ville Y: Premature delivery and inflammation.. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30 Suppl 1: 12-6

Watts D, Krohn M, Hillier S, Wene MH, Kiviat N, Eschenbach D: Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4 Pt 1): 509-14.

8. Literaturverzeichnis

Watts D, Krohn MA, Wener M, Eschenbach D: C-Reactive Protein in Normal Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 176-180.

Weinberger B, Anwar M, Heygi T, Hiatt M, Koons A, Paneth N: Antecedents and neonatal consequences of low Apgar scores in Preterm newborns: a population study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(3): 294-300.

Wenderlein JM: *Frauenarzt* 2001; 42: 1101-1005.

Williams MC, O'Brien W, Nelson RN, Spellacy W: Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5): 1094-9.

Yoon B, Jun J, Park K, Syn H, Gomez R, Romero R: Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1034-40.

Danksagung

hiermit danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich:

Herrn Prof. Dr. H. Hepp als meinem Klinikchef für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, neben dem klinischen Alltag in der Frauenklinik im Klinikum Großhadern diese Arbeit durchzuführen.

Herrn PD Dr. U. Hasbargen für seine Anregung zu dieser Arbeit, seine engagierte Betreuung, Geduld und die zahlreichen technischen und fachlichen Hilfestellungen und Diskussionen.

Frau E. Rabanus für ihre gute Kooperation bei der Materialsammlung.

Frau Schewe für ihr Verständnis und ihre Geduld, die großen Aktenberge und die häufige Unruhe an ihrem Arbeitsplatz hinzunehmen.

Herrn Grebmayer und Herrn Heinen und den anderen Mitarbeitern des Zentralarchivs und des Mikrofilmarchivs für die freundliche Unterstützung beim Bereitstellen der vielen Akten und Mikrofilme.

Meiner Familie und meinen Freunden für ihre aufmunternde, liebe und auch kritische Unterstützung, meinen Brüdern **Ulrich** und **Joachim** zudem besonders für ihre zahllosen computertechnischen Hilfen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

geboren: am 8.5.65 in Minden

Schulbildung:

1975-84: Herdergymnasium Minden

Mai 1984: Abitur

Freiwilliges

Soziales Jahr:

1994-95: Wittekindshof, Diakonische Einrichtung
für Geistigbehinderte, Tätigkeit in den
Bereichen Pflege und Sonderpädagogik

Studium:

1985-92: Medizinische Universität zu Lübeck

Ärztliche Prüfung:

1988: 1.Abschnitt

1991: 2.Abschnitt, mündliche Prüfung in den Fächern Pädiatrie und Psychiatrie

25.11.92: 3.Abschnitt

Praktisches Jahr:

Medizinische Universität zu Lübeck:

Kreiskrankenhaus Storman:

Universitätsspital Zürich:

Gynäkologie und Geburtshilfe

Innere Medizin

Chirurgie

Klinische ärztliche

Tätigkeit:

seit 17.5.1993: Frauenklinik im Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität
München in den Bereichen

onkologische und operative
Gynäkologie,
Geburtshilfe, Neonatologie,
Urogynäkologie,
Reproduktionsmedizin und
Endokrinologie,
Kinder- und Jugend-
gynäkologie,
Zervixdysplasie

seit 28.3.2001: Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe

München, 20. Mai 2003

