

Aus der Klinik und Poliklinik  
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Infektiologische Ursachen und Folgen von Frühgeburt**  
Auswertung von Daten aus der Neonatologie des Klinikums Großhadern  
und literarisches Kompendium

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

vorgelegt von  
Monika Lechner  
aus  
München  
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. habil. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schulze

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,  
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 2013

Meiner Tochter gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Aufgabenstellung und Zielsetzung.....	1
3. Material und Methodik.....	2
4. Ergebnisse.....	3
4.1 Daten aus dem Klinikum Großhadern.....	3
4.1.1 Kulturenauswertung.....	3
4.1.2 Laborbefunde.....	4
4.1.3 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte.....	4
4.1.4 Bakterienspezies.....	13
4.1.5 Antibiotikaadministration.....	17
4.2 Literarisches Kompendium.....	18
4.2.1 Frühgeburt .....	18
4.2.2 Vorzeitiger Blasensprung .....	20
4.2.3 Entzündung als Auslöser .....	25
4.2.3.1 Allgemeines.....	25
4.2.3.2 Lokale Entzündungen.....	28
Bakterielle Vaginose.....	28
Chlamydia trachomatis.....	31
Trichomonas vaginalis.....	33
Streptokokken der Gruppe B.....	34
Chorioamnionitis.....	36
Neisseria gonorrhoeae.....	39
Mycoplasma genitalium .....	39
Listeria monocytogenes.....	39
Pelvic inflammatory disease.....	40
4.2.3.3 Systemische Entzündungen am Beispiel der Parodontitis.....	41
4.2.4 Probleme.....	44
4.2.4.1 Morbidität und Mortalität der Säuglinge.....	44
4.2.4.2 Langfristige Schäden in der Entwicklung der Kinder.....	48
4.2.4.3 Kosten .....	49
4.2.4.4 Psychische Belastung der Eltern.....	50
4.2.5 Therapieansätze.....	51

4.2.5.1 Prophylaxe zur Vermeidung von Frühgeburt .....	51
4.2.5.2 Medikamentöse Therapie bei drohender Frühgeburt .....	53
Antibiotika.....	53
Tokolyse.....	54
Progesteron.....	55
5. Diskussion.....	57
6. Zusammenfassung.....	67
7. Abkürzungsverzeichnis.....	68
8. Literaturverzeichnis.....	71
Danksagung.....	85
Eidesstattliche Versicherung.....	86

# 1. Einleitung

Die Frühgeburt ist eine große Gynäkologische und Kinderärztliche Herausforderung. Sie ist eine verbreitete und verheerende Komplikation von Schwangerschaften, die ausgeprägte medizinische, wirtschaftliche, emotionale und soziale Auswirkungen mit sich bringt<sup>135</sup>. Zwischen 5 und 13 %<sup>9, 19, 44, 48, 56, 60, 70, 87, 104, 110, 117, 135, 137, 141, 149, 154</sup> der Geburten fallen in die Kategorie Frühgeburt. Zahlen aus dem Jahre 2011 zeigen, dass weltweit 9,6% der Kinder zu früh auf die Welt kommen, das sind 12,9 Milliarden Frühgeburten mit regionalen Unterschieden: 12 – 13% der Kinder in den USA sind Frühgeborene, 5 – 9% der in Europa geborenen Kinder und in Afrika liegt die Rate sogar bei 18%<sup>60</sup>. Diese Frühgeburtenrate hat sich trotz Fortschritten in der modernen Medizin und Schwangerschaftsvorsorge sogar erhöht<sup>93</sup>, ihre genaue Ätiologie ist weiterhin unbekannt<sup>174</sup>, allerdings spielen intrauterine Entzündungen als Auslöser von frühzeitigen Wehen und Blasensprung eine dominante Rolle<sup>64</sup>. So werden mehr als ein Drittel der Frühgeburten im Zusammenhang mit PPROM auf das Vorliegen einer Entzündung im Genitaltrakt zurückgeführt<sup>70, 134</sup>.

Frühgeburt ist der führende Grund für Säuglingsmortalität und -morbidity in Ländern der ersten Welt<sup>155</sup> und führt nicht selten zu langfristigen neuralen Schäden der Neugeborenen<sup>19</sup>. Durch eine Entzündung der Schwangeren kann es zu einer Infektion des Neugeborenen kommen, dem häufigsten Grund für eine Mortalität des Kindes<sup>70, 128, 134</sup>.

## 2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Erfassung der Inzidenz von bakteriellen kongenitalen Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von bis zu 1500 g, die zwischen dem 01.10.2010 und dem 30.09.2012 im Klinikum Großhadern geboren und hier behandelt wurden, an Hand kultureller Nachweise und laborchemischer Entzündungswerte zu erheben, sowie diese mit einem systematischem Überblick der Literatur über moderne Aspekte der infektiologischen Ursachen und Folgen einer Frühgeburt zu verbinden.

### 3. Material und Methodik

Bei der Erhebung der Daten aus der Neonatologie in Großhadern werden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von bis zu 1500 g erfasst, die zwischen dem 01.10.2010 und dem 30.09.2012 im Klinikum Großhadern geboren und hier behandelt wurden, insgesamt sind das 182 Kinder. 13 Kinder wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie kurz nach der Geburt verstarben, schon tot geboren wurden oder aus sonstigen Gründen keine für uns relevanten Daten von ihnen erfasst wurden, so dass insgesamt 169 Neugeborene in der Auswertung berücksichtigt werden.

Die kulturellen Nachweise beinhalten eine Blut-, Magensaft- und Ohrabstrichkultur. Es wird jeweils festgestellt, ob die Kultur positiv oder negativ ausfällt, ob ein Frühgeborenes eine oder mehrere positive Kulturen hat, welche verschiedenen Bakterienarten nachgewiesen werden und ob diese bei den jeweiligen Kindern in den verschiedenen Kulturen konkordant oder diskordant sind.

Als laborchemische Entzündungswerte werden das C-reaktive Protein (CRP) mit einem negativem Referenzwert von  $\leq 0,5$  mg/dl, Interleukin-6 (IL-6) mit einem negativem Referenzwert von  $< 50$  pg/ml (hier IL-6a) bzw.  $< 350$  pg/ml für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion (hier IL-6b), und Thrombozyten mit einem negativem Referenzwert  $< 140$  und  $> 440$  g/l erfasst. Die hier angeführten Referenzwerte gelten jeweils für Neugeborene.

Die Literaturrecherche findet vorwiegend im Internet statt. Als Suchbegriffe werden unter anderem „PROM“, „PPROM“, „PTL“, „Chorioamnionitis“, „Vaginose“, „Zervizitis“ und „vorzeitiger Blasensprung“ verwendet. Es werden bevorzugt Publikationen von 2007 bis 2012 zitiert, mit einigen Ausnahmen aus früheren Jahren. Außerdem werden über Fernleihe die Universitätsbibliotheken Würzburg und Regensburg, sowie die Bibliothek der Technischen Universität München genutzt.

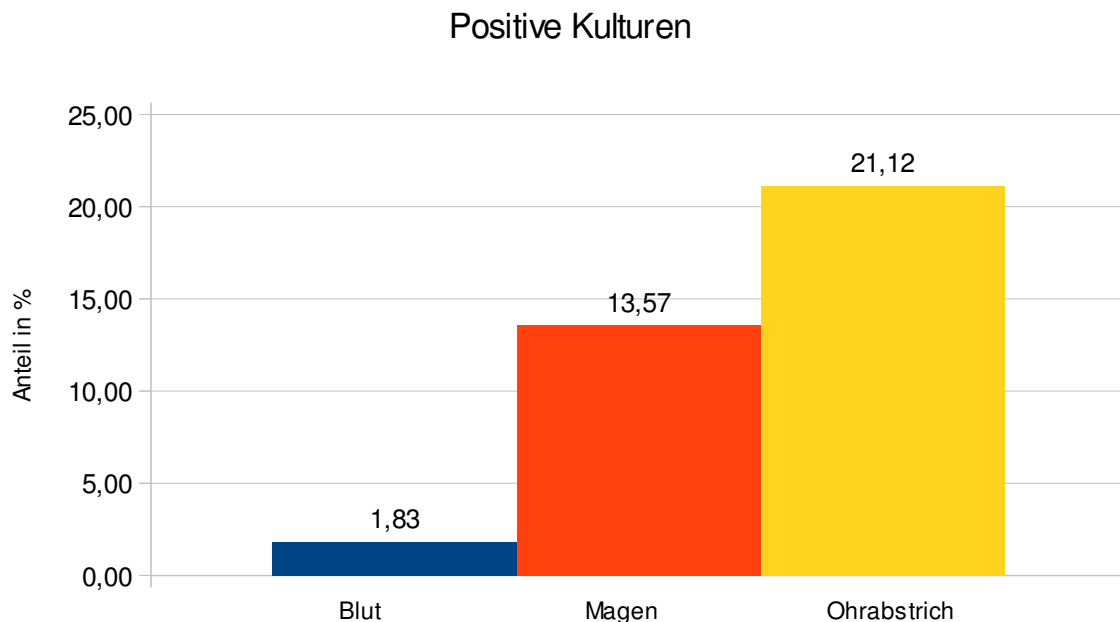
Die Ergebnisse der Datenerfassung und der literarischen Recherche werden aufgeführt und in Zusammenhang gebracht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Daten aus dem Klinikum Großhadern

#### 4.1.1 Kulturenauswertung

Eine Blutkultur wurde bei 164 der Kinder angelegt, drei Mal mit einem positiven Ergebnis in der Kultur, 161 Mal konnte kein pathologisches Wachstum festgestellt werden. Dies ergibt ein positives Ergebnis von 1,83% bei den Blutkulturen. Bei 140 Kindern wurde eine Magensaftkultur angelegt, diese war in 19 Fällen oder 13,57% positiv. Ein Ohrabstrich wurde bei 161 Kindern angelegt mit einem positiven Ergebnis bei 34 Kindern oder 21,12%. (Siehe Diagramm 1)



Blutkultur n = 164

Magensaftkultur n = 140

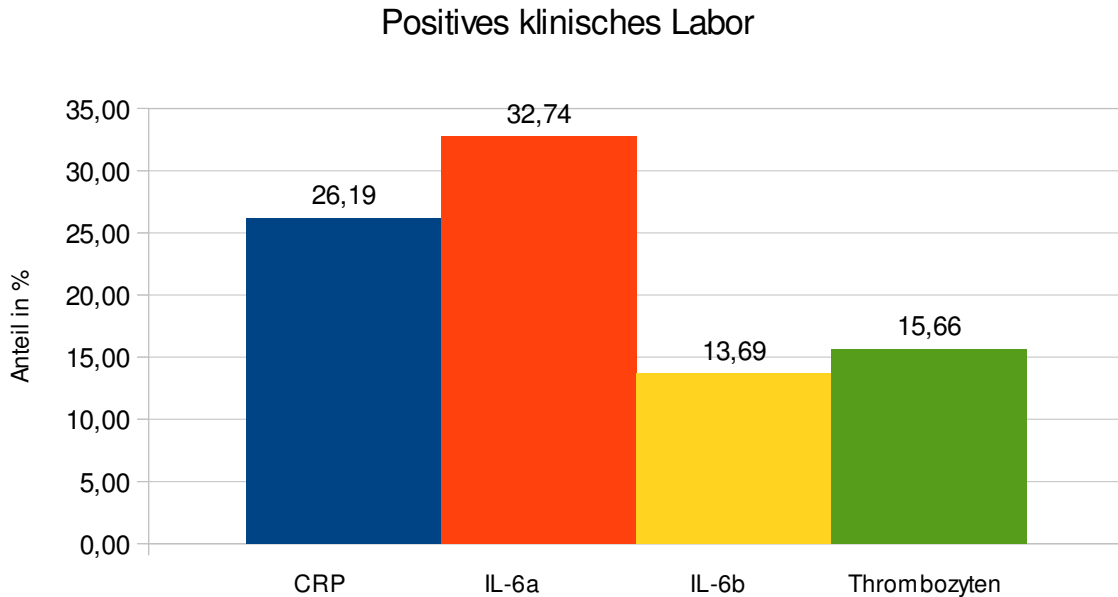
Ohrabstrichkultur n = 161

*Diag. 1: prozentuale Angabe der positive Kulturen bei den Frühgeborenen*



#### 4.1.2 Laborbefunde

Die Ergebnisse der klinischen Laboruntersuchungen sind in Diagramm 2 dargestellt. Es wurden bei 168 Kindern jeweils CRP und IL-6 bestimmt, bei 166 Kindern auch die Thrombozytenwerte. Einen pathologischen CRP von  $>0,5$  mg/dl wurde bei 44 Kindern oder 26,19 % der Frühgeborenen festgestellt, ein IL-6a Wert zwischen 50 pg/ml und 350 pg/ml bei 55 (32,74%) und ein IL-6b Wert  $>350$  pg/ml bei 23 (13,69%) Kindern. Der Thrombozytenwert war bei 26 (15,66%) pathologisch, lag also entweder  $<140$  oder  $>440$  g/l.



Diag. 2: positives klinisches Labor bei den Frühgeborenen

#### 4.1.3 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte

Um die Sensitivität, Spezifität, sowie den positiv prädiktiven und negativ prädiktiven Wert der Laborbefunde und der Kulturen zu bestimmen, werden die erfassten Daten mit Vierfeldertafeln ausgewertet. Hierbei wird jeder der insgesamt sieben Werte (also CRP, IL-6a, IL-6b, Thrombozyten, Blut-, Magensaft- und Ohrabstrichkultur) als Goldstandard zur Diagnostik angenommen und die sechs anderen Werte an ihm gemessen (siehe Abbildung 1).

Auffällig ist, dass die Blutkultur beim Vergleich mit CRP eine Sensitivität von 4,55% aufweist, die Spezifität liegt bei fast 100%. Auch beim Vergleich mit IL-6a und IL-6b wird für die Blutkultur nur eine geringe Sensitivität von 3,77% bzw. 4,35% erreicht, die Spezifität ist auch hier höher und liegt bei 68,32% bzw. 98,58%. Bei der Auswertung der Thrombozytenwerte erreicht die Blutkultur eine Sensitivität von 0% und eine Spezifität von 97,77%.

Bei den Magensaftkulturen liegt die Sensitivität beim Vergleich mit den

Thrombozyten bei 0%, bei IL-6a bzw. IL-6b sind es 14,89% bzw. 22,22% und bei CRP 18,92%. Die Spezifität liegt auch hier höher, maximal bei 88,24% (CRP) und minimal bei 84,3% (Thrombozyten).

Die Sensitivitäts-Werte der Ohrabstrichkulturen liegen zwischen 4,76% bei den Thrombozyten und 36,36 % bei IL-6b. Die Spezifität der Ohrabstrichkultur liegt im Schnitt bei knapp 81%.

Der positiv und negativ prädiktive Wert der Blutkultur liegt beim Vergleich mit CRP bei 66,67% bzw. 73,75%. Auch beim Vergleich mit IL-6a liegen die prädiktiven Werte im oberen Drittel mit 66,67% bzw. 68,32%. Der positiv prädiktive Wert im Vergleich mit IL-6b liegt hingegen nur bei einem Drittel, der negative dagegen bei 86,34%. Bei der Auswertung mit den Thrombozytenwerten kommt der negative prädiktive Wert auf 83,54%, der positive prädiktive Wert ist 0%.

Bei den Magensaft- und Ohrabstrichkulturen sind die positiv prädiktiven Werte niedrig, die negativ prädiktiven Werte im Vergleich höher. Der positiv prädiktive Wert der Magensaftkultur liegt zwischen 0% bei den Thrombozyten und 36,84% sowohl bei IL-6a und CRP. Bei der Ohrabstrichkultur liegen die Werte zwischen 2,94% bei den Thrombozyten und 48,48% bei IL-6a.

Die negativ prädiktiven Werte der Magensaftkultur sind am niedrigsten beim Vergleich mit IL-6a als Goldstandard mit 66,94% und am höchsten bei IL-6b mit 88,43%. Die Ohrabstrichkultur weist hier Werte auf zwischen 71,65% beim Vergleich mit IL-6a und 88,98% bei IL-6b.

Werden jetzt im Gegenzug die Kulturen als Goldstandard angenommen und die Laborwerte damit verglichen, fällt auf, dass die Auswertung der Thrombozyten die geringsten Werte für die Sensitivität ergibt, 0% bei der Blut- und Magensaftkultur sowie 2,94% beim Ohrabstrich. Die Spezifität liegt bei allen vier Laborwerten mit Werten zwischen 66,94% (Magensaftkultur als Goldstandard und IL-6a) und 88,98% (Ohrabstrich als Goldstandard und IL-6b).

CRP zeigt im Vergleich mit der Ohrabstrichkultur den höchsten positiv prädiktiven Wert (28,79%) und im Vergleich mit der Blutkultur den niedrigsten (4,55%). Der negativ prädiktive Wert liegt zwischen 81,36% bei der Ohrabstrichkultur und 99,16% bei der Blutkultur. IL-6a hat den niedrigsten positiv prädiktiven Wert bei der Blutkultur mit 3,77% und den höchsten bei der Ohrabstrichkultur mit 30,77%. Die negativ prädiktiven Werte von IL-6a liegen zwischen 84,26% (Ohrabstrichkultur) und 99,11% (Blutkultur). Der positiv prädiktive Wert von IL-6b liegt im Vergleich mit der Blutkultur bei 4,35% und mit der Ohrabstrichkultur bei 81,88%. Die negativ prädiktiven Werte sind auch hier höher mit Werten zwischen 81,88% (Ohrabstrichkultur) und sogar knapp 100% bei der Blutkultur. Die positiv prädiktiven Werte der Thrombozyten sind beim Vergleich mit den Blut- und Magensaftkulturen beides Mal 0%. Nur bei der Ohrabstrichkultur haben wir einen Wert von 4,76%. Der negative prädiktive Wert liegt zwischen 75,91% (Ohrabstrichkultur) und 97,78% (Blutkultur).

		CRP	
		+	-
Blut- kultur	+	2	1
	-	42	118

Blutkultur

Sensitivität: 4,55%

Spezifität: 99,16%

Positiv prädiktiver Wert: 66,67%

Negativ prädiktiver Wert: 73,75%

Prävalenz: 51,53%

		CRP	
		+	-
Magen- kultur	+	7	12
	-	30	90

Magenkultur

Sensitivität: 18,92%

Spezifität: 88,24%

Positiv prädiktiver Wert: 36,84%

Negativ prädiktiver Wert: 75%

		CRP	
		+	-
Ohr- kultur	+	12	22
	-	30	96

Ohrabstrichkultur

Sensitivität: 28,57%

Spezifität: 81,36%

Positiv prädiktiver Wert: 35,29%

Negativ prädiktiver Wert: 76,19%

		IL-6 a	
		+	-
Blut- kultur	+	2	1
	-	51	110

Blutkultur

Sensitivität: 3,77%

Spezifität: 68,32%

Positiv prädiktiver Wert: 66,67%

Negativ prädiktiver Wert: 68,32%

Prävalenz: 32,32%

		IL-6 a	
		+	-
Magen- kultur	+	7	12
	-	40	81

Magenkultur

Sensitivität: 14,89%

Spezifität: 87,1%

Positiv prädiktiver Wert: 36,84%

Negativ prädiktiver Wert: 66,94%

		IL-6 a	
		+	-
Ohr- kultur	+	16	17
	-	36	91

Ohrabstrichkultur

Sensitivität: 30,77%

Spezifität: 84,26%

Positiv prädiktiver Wert: 48,48%

Negativ prädiktiver Wert: 71,65%

		IL-6 b	
		+	-
Blut- kultur	+	1	2
	-	22	139

Blutkultur

Sensitivität: 4,35%

Spezifität: 98,58%

Positiv prädiktiver Wert: 33,33%

Negativ prädiktiver Wert: 86,34%

Prävalenz: 14,02%

		IL-6 b	
		+	-
Magen- kultur	+	4	15
	-	14	107

Magenkultur

Sensitivität: 22,22%

Spezifität: 87,70%

Positiv prädiktiver Wert: 21,05%

Negativ prädiktiver Wert: 88,43%

		IL-6 b	
		+	-
Ohr- kultur	+	8	25
	-	14	113

Ohrabstrichkultur

Sensitivität: 36,36%

Spezifität: 81,88%

Positiv prädiktiver Wert: 24,24%

Negativ prädiktiver Wert: 88,98%

		Thrombozyten	
		+	-
Blut- kultur	+	0	3
	-	26	132

Blutkultur

Sensitivität: 0%

Spezifität: 97,77%

Positiv prädiktiver Wert: 0%

Negativ prädiktiver Wert: 83,54%

Prävalenz: 16,15%

		Thrombozyten	
		+	-
Magen- kultur	+	0	19
	-	18	102

Magenkultur

Sensitivität: 0%

Spezifität: 84,3%

Positiv prädiktiver Wert: 0%

Negativ prädiktiver Wert: 85%

		Thrombozyten	
		+	-
Ohr- kultur	+	1	33
	-	20	104

Ohrabstrichkultur

Sensitivität: 4,76%

Spezifität: 75,91%

Positiv prädiktiver Wert: 2,94%

Negativ prädiktiver Wert: 83,87%

		Blutkultur	
		+	-
CRP	+	2	42
	-	1	118
		a	b
		c	d

CRP

Sensitivität: 66,67%

Spezifität: 73,75%

Positiv prädiktiver Wert: 4,55%

Negativ prädiktiver Wert: 99,16%

Prävalenz: 1,84%

		Blutkultur	
		+	-
IL-6a	+	2	51
	-	1	110
		a	b
		c	d

IL-6 a

Sensitivität: 66,67%

Spezifität: 68,32%

Positiv prädiktiver Wert: 3,77%

Negativ prädiktiver Wert: 99,11%

		Blutkultur	
		+	-
IL-6b	+	1	22
	-	2	139
		a	b
		c	d

IL-6 b

Sensitivität: 66,67%

Spezifität: 86,34%

Positiv prädiktiver Wert: 4,35%

Negativ prädiktiver Wert: 98,58%

		Blutkultur	
		+	-
Thrombozyten	+	0	26
	-	3	132
		a	b
		c	d

Thrombozyten

Sensitivität: 0%

Spezifität: 83,54%

Positiv prädiktiver Wert: 0%

Negativ prädiktiver Wert: 97,78%

		Magensaftkultur	
		+	-
CRP	+	7 a b	30
	-	12 c d	90

CRP

Sensitivität: 36,84%

Spezifität: 75%

Positiv prädiktiver Wert: 18,92%

Negativ prädiktiver Wert: 88,24%

Prävalenz: 13,67%

		Magensaftkultur	
		+	-
IL-6a	+	7 a b	40
	-	12 c d	81

IL-6 a

Sensitivität: 36,84%

Spezifität: 66,94%

Positiv prädiktiver Wert: 14,89%

Negativ prädiktiver Wert: 87,1%

		Magensaftkultur	
		+	-
IL-6b	+	4 a b	14
	-	15 c d	107

IL-6 b

Sensitivität: 21,05%

Spezifität: 88,43%

Positiv prädiktiver Wert: 22,22%

Negativ prädiktiver Wert: 87,70%

		Magensaftkultur	
		+	-
Thrombozyten	+	0 a b	18
	-	19 c d	102

Thrombozyten

Sensitivität: 0%

Spezifität: 85%

Positiv prädiktiver Wert: 0%

Negativ prädiktiver Wert: 84,3%



		Ohrabstrichkultur	
		+	-
CRP	+	12	30
	-	22	96

CRP

Sensitivität: 35,29%

Spezifität: 76,19%

Positiv prädiktiver Wert: 28,57%

Negativ prädiktiver Wert: 81,36%

Prävalenz: 21,25%

		Ohrabstrichkultur	
		+	-
IL-6a	+	16	36
	-	17	91

IL-6 a

Sensitivität: 48,48%

Spezifität: 71,65%

Positiv prädiktiver Wert: 30,77%

Negativ prädiktiver Wert: 84,26%

		Ohrabstrichkultur	
		+	-
IL-6b	+	8	14
	-	25	113

IL-6 b

Sensitivität: 24,24%

Spezifität: 88,98%

Positiv prädiktiver Wert: 36,36%

Negativ prädiktiver Wert: 81,88%

		Ohrabstrichkultur	
		+	-
Thrombozyten	+	1	20
	-	33	104

Thrombozyten

Sensitivität: 2,94%

Spezifität: 83,87%

Positiv prädiktiver Wert: 4,76%

Negativ prädiktiver Wert: 75,91%

Abb. 1: Vierfeldertafeln zur Auswertung von Sensitivität, Spezifität, sowie positiv und negativ prädiktivem Wert

#### 4.1.4 Bakterienspezies

Es wurden insgesamt 20 verschiedene, klinisch relevante Spezies in den Kulturen bestimmt, 4 verschiedene in den Blutkulturen, 17 verschiedene in den Magensaftkulturen und 15 verschiedene in den Ohrabstrichkulturen. Am häufigsten, nämlich 25 Mal wurden koagulasenegative Staphylokokken festgestellt, gefolgt von *Escherichia coli* mit 8 Mal und vergrünenden Streptokokken mit 6 Mal. Bei 3 Neugeborenen ist die Blutkultur positiv, bei 19 die Magensaftkultur und ganze 34 Kinder hatten einen positiven Nachweis in der Ohrabstrichkultur. In den Blutkulturen wurde insgesamt 4 Mal ein Nachweis für einen pathologischen Keim erbracht, in den Magensaftkulturen 24 Mal und in den Ohrabstrichkulturen 42 Mal (siehe Tabelle 1).

Spezies	Blutkultur (n = 164)	Magenkultur (n = 141)	Ohrabstrich (n = 161)
vergrünende Streptokokken	1	1	4
grampositive Kokken	1	2	1
Nicht-haemolysierende Streptokokken		1	
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1	2
<i>Streptococcus anginosus</i> Grp.		1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	1
koagulasenegative Staphylokokken		5	20
<i>Escherichia coli</i>		3	5
<i>Enterococcus faecium</i>		1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>		1	2
<i>Enterococcus species</i>		1	
Mundflora		2	
<i>Proteus mirabilis</i>		1	1
<i>Prevotella melaninogenica</i>		1	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1		1
<i>Corynebacterium species</i>			1
<i>Candida albicans</i>		2	1
<b>Kinder mit positiven Befunden</b>	3	19	34
<b>Vorkommen von Spezies insgesamt</b>	4	24	42
<b>Vorkommen von verschiedenen Spezies</b>	4	15	14

Tab. 1: Bakterienspezies in den Blut-, Magensaft- und Ohrabstrichkulturen

Nicht bei allen Patienten waren die nachgewiesenen Bakterien in der Blut-, Magensaft- und Ohrabstrichkultur gleich. In Tabelle 2 sind jeweils die nachgewiesenen Bakterien aufgeschlüsselt auf die verschiedenen Patienten aufgeführt. Die jeweiligen Übereinstimmungen zwischen den verschiedenen Kulturen ist mit konkordant also „ja“ bezeichnet, eine Abweichung oder ein Nicht-Vorliegen mit diskordant bzw. „nein“.

Patientennummer	Blutkultur	Magenkultur	Ohrabstrich	Übereinstimmung
5265			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein
5369			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein
5271			koagulasenegative Staphylokokken Detritus Escherichia coli	nein nein nein
5274			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein
5301		Enterococcus faecium Detritus koagulasenegative Staphylokokken Escherichia coli Leukozyten grampositive Kokken	Enterococcus faecium Detritus	ja ja nein nein nein nein
5303		Mundflora Leukozyten Detritus		nein nein nein
5314		Erythrozyten Leukozyten Detritus		nein nein nein
5319		Detritus		nein
5333		koagulasenegative Staphylokokken Detritus Leukozyten Erythrozyten	koagulasenegative Staphylokokken Detritus	ja ja nein nein
5373			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein
5424		koagulasenegative Staphylokokken		nein
5481			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein

<b>5482</b>	vergrünende Streptokokken grampositive Kokken		vergrünende Streptokokken grampositive Kokken koagulasenegative Staphylokokken Detritus	ja ja nein nein
<b>5499</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>5501</b>			koagulasenegative Staphylokokken Detritus	nein nein
<b>5503</b>	vergrünende Streptokokken Enterococcus faecalis Leukozyten Detritus grampositive Kokken		vergrünende Streptokokken    koagulasenegative Staphylokokken	ja nein nein nein nein nein
<b>5504</b>	koagulasenegative Staphylokokken Nicht-haemolysierende Streptokokken		vergrünende Streptokokken	nein nein nein
<b>5613</b>		Proteus mirabilis	Proteus mirabilis	ja
<b>5619</b>			Escherichia coli	nein
<b>5659</b>			koagulasenegative Staphylokokken Enterococcus faecalis	nein nein
<b>5662</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>5745</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>5757</b>		Enterococcus species	Enterococcus faecalis koagulasenegative Staphylokokken Escherichia coli	ja nein nein
<b>5800</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>5826</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>5827</b>		Candida albicans	Candida albicans	ja
<b>5828</b>		koagulasenegative Staphylokokken		nein
<b>6019</b>		Candida albicans	koagulasenegative Staphylokokken	nein nein
<b>6052</b>		Prevotella melaninogenica	Prevotella melaninogenica	ja
<b>6085</b>		Escherichia coli	Escherichia coli	ja
<b>6095</b>		Streptococcus agalactiae Gruppe B	Streptococcus agalactiae Gruppe B	ja
<b>6125</b>		Escherichia coli	Escherichia coli	ja

<b>6130</b>			koagulasenegative Staphylokokken vergrünende Streptokokken Corynebacterium species	nein nein nein
<b>6135</b>		Streptococcus anginosus	Streptococcus anginosus	ja
<b>6145</b>			koagulasenegative Staphylokokken	nein
<b>6147</b>			Streptococcus agalactiae	nein
<b>6187</b>	Listeria monocytogenes		Listeria monocytogenes	ja
<b>6186</b>	Streptococcus parasanguinis			nein
<b>6208</b>		Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	ja

*Tab. 2: Übereinstimmung der Bakterien in den verschiedenen Kulturen bei den Frühgeborenen*

#### **4.1.5 Antibiotikaadministration**

Bei den Frühgeborenen im Klinikum Großhadern wurde meist eine standardisierte antibiotische Kombinationstherapie mit Ampicilin und Cefotaxim kurz nach der Geburt begonnen. Bei Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) oder dem Verdacht darauf wurde außerdem noch Tobramycin verabreicht bis die Laborwerte sich verbesserten.

Insgesamt bekamen 106 Kinder Antibiotika verabreicht die auch eine positive Kultur oder einen positiven Laborbefund aufwiesen, 58 Frühgeborene bekamen ein Antibiotikum obwohl kein positiver Wert gemessen wurde, und 5 hatten positive Befunde, erhielten aber keine Medikation.

## 4.2 Literarisches Kompendium

### 4.2.1 Frühgeburt

Eine Frühgeburt ist der Definition nach jede Geburt vor der vollendeten 37. SSW<sup>8, 13, 15, 31, 44, 47, 56, 60, 65, 110, 119, 127, 141, 146, 148, 154, 160, 171</sup>, bzw. mit einer Dauer von weniger als 260 Tagen<sup>15, 47</sup>. Die WHO zählt „alle Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500g“<sup>54</sup> zu den Frühgeborenen. Es gibt eine Aufschlüsselung der Frühgeburt nach Gewicht und Gestationsalter nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen (ICD-10) (Tabelle 3), sowie eine Einteilung der Frühgeburten nur nach Gestationsalter (Tabelle 4).

<b>P07.0</b>	Neugeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (999 Gramm und weniger)
<b>P07.1</b>	Neugeborenes mit sonstigem niedrigem Geburtsgewicht (1000 – 2499 Gramm)
<b>P07.02</b>	Neugeborenes mit extremer Unreife (Gestation von weniger als 28 vollendeten Wochen, bzw. weniger als 196 vollendeten Tagen)
<b>P07.03</b>	Sonstige vor dem Termin Geborene (Gestationsalter von 28 – 36 vollendeten Wochen, bzw. ab 196 vollendeten Tagen bis 259 vollendeten Tagen)

Tab. 3: ICD-10 Klassifikationen von Frühgeburt<sup>54</sup>

Gestationsalter	Bezeichnung
< 28. SSW	extreme Frühgeburt
28. bis < 32. SSW	frühe Frühgeburt
32. bis < 37. SSW	späte Frühgeburt

Tab. 4: Klassifikation der Frühgeburten nach Gestationsalter<sup>99</sup>

Goldenberg et al. erfassten in einer dreiteiligen Serie für den Lancet 2008, dass 5% der Frühgeburten vor der 28. SSW stattfinden, 15% zwischen der 28. und 31. SSW, 20% zwischen der 32. und 33. SSW und 60 – 70% zwischen der 34. und 36. SSW<sup>44</sup>. Dies deckt sich mit den Zahlen von Cohen-Wolkowicz et al. und Reddy et al., wonach 2009 in den USA mehr als 70% der Frühgeburten zwischen der 34. und 36. SSW lagen<sup>23, 119</sup>. 2012 brachte die March of Dimes Foundation, mit Unterstützung von insgesamt 45 internationalen Experten und 50 Organisationen, unter anderem der WHO, einen Bericht über die Frühgeburten weltweit heraus<sup>99</sup>. Demnach sind 84% aller Frühgeburten, oder anders gesagt 12,5 Millionen Kinder, späte Frühgeburten mit guten Überlebenschancen. Kommen Kinder als frühe Frühgeburten auf die Welt, so sind extra unterstützende Behandlungen notwendig, damit die meisten der Säuglinge überleben. Bei Frühgeburten vor der 28. SSW ist eine intensive, oftmals teure Behandlung um das Überleben der Kinder zu sichern,

unumgänglich. In Industrieländern liegt die Überlebensrate dieser Kinder bei 90%, allerdings können sie lebenslange physische und neurologische Schäden, sowie Lernschwierigkeiten davon tragen. In Entwicklungsländern, in denen die medizinisch adäquate Betreuung nicht gegeben ist, liegt die Überlebenschance nur bei 10%<sup>99, 166</sup>.

Die Häufigkeit der Frühgeburten nimmt allgemein zu, so fanden 2010 5 – 9% aller Geburten in Deutschland vor dem Termin statt<sup>47</sup>. Dies hat verschiedene Gründe, deren Ursachen im Folgenden ausgeführt sind.

Eine Frühgeburt kann entweder spontan stattfinden, ausgelöst durch verfrühte Wehentätigkeit oder einen vorzeitigen Blasensprung, oder aus verschiedenen medizinischen Gründen indiziert werden<sup>22, 44, 62, 87, 99, 102, 145, 146, 159, 160, 166</sup>. Je nach Literatur, sind ungefähr ein Viertel<sup>141</sup>, bis zu einem Drittel<sup>44</sup> der Frühgeburten iatrogen, sind also geplante oder wegen Komplikationen notwendig gewordene Sectios vor dem Termin, oder sie resultieren aus Einleitungen des Geburtsvorganges wegen medizinischer Gründe wie zB. Hypertension in der Schwangerschaft<sup>62, 141</sup>, Intrauterine Wachstumsbeschränkung<sup>62, 102, 141</sup>, Plazentaablösung<sup>102, 141</sup>, fetales Distresssyndrom<sup>62</sup>, Zervixinsuffizienz<sup>24, 102</sup> oder einem abnormen CTG<sup>141</sup>. Die meisten Frühgeburten finden allerdings spontan statt, ca. 50% wegen verfrühter Wehen und ca. 25%<sup>44, 81, 141</sup> bis 40%<sup>45, 160</sup> wegen eines vorzeitigen Blasensprungs. Die genauen pathogenen Mechanismen, die zu spontanen Frühgeburten führen sind sehr komplex<sup>24</sup> und noch nicht vollständig geklärt<sup>22, 31, 56, 66</sup>, wahrscheinlich werden physiologische Prozesse der normalen Geburt zu früh eingeleitet<sup>44, 56, 159</sup> oder durch pathologische Komplikationen ausgelöst. Diese Komplikationen können unter Anderem eine ausgesprochene Überdehnung der Fruchtblase<sup>24, 141, 160</sup> sein, z.B. durch eine Mehrlingsschwangerschaft<sup>15</sup> oder ein Hydramnion<sup>15</sup>, deziduale Blutungen<sup>24, 62, 141</sup> oder eine intrauterine Entzündung und Infektion<sup>15, 24, 141</sup>. Auch eine Verschiebung in der bakteriellen Flora der Vagina, also eine Bakterielle Vaginose, kann eine Frühgeburt auslösen<sup>110</sup>. Überraschenderweise gilt gerade eine abnormale Vaginale Flora vor der 14. SSW als erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt<sup>45</sup>. Weitere Risikofaktoren sind eine Frühgeburt oder vorzeitige Wehentätigkeiten in einer vorherigen Schwangerschaft<sup>160</sup>. Auch Faktoren wie zum Beispiel Armut, Unterernährung, Depressionen, Stress, kurzer Abstand zwischen zwei Schwangerschaften, Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus und sowie gewisse genetische Faktoren erhöhen die Gefahr ein Frühgeborenes zu gebären<sup>99</sup>.

Allgemein gesagt ist eine Frühgeburt das Ergebnis verschiedener pathologischer Prozesse, für das ein Ansteigen der Wehentätigkeit, das Reifen des Muttermundes und ein vorzeitiger Blasensprung nur klinische Zeichen sind<sup>19</sup>. Regelmäßige Wehen vor der 37. SSW mit mindestens zwei Kontraktionen innerhalb von zehn Minuten<sup>31, 44</sup>, bzw. mehr als sechs Kontraktionen pro Stunde<sup>99</sup> in Verbindung mit Veränderungen des Muttermundes<sup>31, 44</sup>, also einer Weitung des Zervix auf 3 cm oder mehr<sup>99</sup> sind sichere Anzeichen einer frühzeitigen Geburt und machen eine sofortige Aufnahme der Schwangeren in ein Krankenhaus nötig<sup>31, 44</sup>. Ein vorzeitiger Blasensprung kann mit Hilfe eines Tests auf fetales Fibronectin im Vaginalfluid diagnostiziert<sup>44, 62, 99</sup> und die Zervixlänge mit einer Ultraschallmessung bestimmt werden<sup>99</sup>, um eine sichere Diagnose zu bekommen. Weiter Ausführungen dazu sind im folgenden Teil der Arbeit zu finden.



#### **4.2.2 Vorzeitiger Blasensprung**

Die Definition eines vorzeitigen Blasensprungs ist der „Fruchtwasserabgang durch die Zervix vor Beginn der Wehentätigkeit“<sup>15</sup>, also „vor Beginn der Eröffnungsphase“<sup>160</sup> der Geburt. Von einem frühzeitigen Blasensprung spricht man, wenn er „während der Eröffnungsphase“<sup>160</sup> stattfindet und ein rechtzeitig Blasensprung liegt vor „bei vollständiger Eröffnung des Muttermunds“<sup>160</sup>.

Pathologisch und deshalb hier auch näher ausgeführt, ist aus dieser Sicht nur der vorzeitige Blasensprung. Er kommt je nach Literatur bei 3 %<sup>124</sup> - 20%<sup>15</sup> aller Schwangerschaften vor und ist somit verantwortlich für 30%<sup>62, 124</sup> - 40%<sup>24, 45</sup> aller Frühgeburten. Er kann noch weiter in die sogenannte premature rupture of membrane (PROM) und preterm premature rupture of membrane (PPROM) unterteilt wird. PROM wird definiert als vorzeitiger Blasensprung vor der Wehentätigkeit<sup>13, 160</sup>, tritt um den Geburtstermin, also nach der 37. SSW auf, und hat als Folge meist die spontane Entbindung innerhalb von 24 Stunden<sup>14, 26</sup>. 25 – 30% aller vorzeitigen Entbindungen in den USA fanden 2010 nach einer PROM statt, somit ist dies der führende Grund für Frühgeburt<sup>14</sup>. Von einer PPRM spricht man, wenn ein „früher vorzeitiger Blasensprung vor Erreichen der 37. SSW“<sup>160</sup> und mindestens eine Stunde vor Beginn der Wehentätigkeit<sup>44</sup> stattfindet.

Ein vorzeitiger Blasensprung kann ausgelöst werden durch physiologische Prozesse die einfach zu früh eingeleitet werden oder durch pathologische Mechanismen<sup>110</sup>. Als Ursachen für einen vorzeitigen Blasensprung gelten unter anderem eine vorzeitige Zervixreifung<sup>160</sup>, ein verkürzter Zervix<sup>24</sup>, Hydramnion<sup>15, 160</sup>, Querlage des Kindes im Mutterleib<sup>15</sup>, Vitamin C Mangel<sup>24</sup>, eine Amniozentese<sup>160</sup>, Mehrlingsschwangerschaft<sup>15</sup>, sowie der wohl häufigste Grund: eine aufsteigende Infektion aus dem unteren Genitaltrakt<sup>15, 134, 141</sup>. Ein Schwangerschaftsabbruch in der Anamnese sowie eine genetische Bindegewebserkrankung der Mutter gelten auch als Risikofaktoren<sup>24</sup>.

Der genaue Mechanismus, wie es zum Einreißen der Fruchtblase kommt ist noch nicht ganz klar. Amnion und Chorion liegen der maternale Dezidua an, und sind über ein Kollagennetz mit dieser und untereinander verbunden. Die einzigen Enzyme, die Kollagene ab- und Gewebe umbauen können sind Matrix-Metalloproteasen (MMP). Histologische und mikrobielle Studien haben gezeigt, dass Veränderungen in den fetalen Membranen über die Aktivierung von MMPs bei Infektionen und Entzündungen ausgelöst werden, und dass das MMP Level in der Amnionhöhle bei einer Infektion ansteigt<sup>24, 39</sup>. Außerdem werden bei einer Infektion von den Bakterien Proteasen sezerniert, die auch einen Kollagenabbau zur Folge haben. Manche Bakterienarten produzieren Phospholipase A2, was das Level der Arachidonsäure, einer Vorstufe des Prostaglandins, anhebt. Prostaglandin E2 (PGE2) verringert die Kollagen Synthese in den fetalen Membranen und führt zu einem erhöhtem MMP-1 und MMP-3 Level in den Fibroblasten. Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) führen auch zu einer erhöhten Ausschüttung von MMPs<sup>24</sup>. Durch all diese Prozesse kommt es zu einer Aufweichung der Eihäute und Wehen<sup>15</sup>.

Durch eine Amniozentese kann, auch wenn sie als mögliche Ursache für einen frühzeitigen Blasensprung gilt, eine intrauterine Infektion festgestellt werden<sup>44, 45, 62, 134</sup>, diese liegt bei circa einem Drittel der Frauen mit PPRM vor, ist aber meist subklinisch<sup>45, 134</sup>. Beim Nachweis einer Infektion ist das Risiko von Komplikationen der Mutter und des Kindes<sup>45</sup> wie zum Beispiel einer neonatalen Sepsis, einem respiratorischen Distresssyndrom, chronischen Lungenkrankheiten, periventrikulären Leukomalazie, intraventrikulären Blutungen und zerebralen Lähmungen, erhöht<sup>134</sup>.

Kommt es zu einem vorzeitigen Blasensprung, so werden die Frauen in Gruppen abhängig der Dauer der Schwangerschaft eingeteilt (Tabelle 5 und 6), und die Therapie danach gewählt<sup>5, 15</sup>.

Gruppe	Zeitpunkt des Blasensprungs	Therapie
1	< 20. SSW	Abwarten unter Bettruhe regelmäßig Kontrolle der Fruchtwassermenge und Vitalität des Kindes CRP Kontrolle alle 6 – 24 h ggf. Beendigung der Schwangerschaft
2	20. bis < 24. SSW	Transport der Mutter in Perinatalzentrum Abwarten unter Bettruhe regelmäßig Kontrolle der Fruchtwassermenge und Vitalität des Kindes CRP Kontrolle alle 6 – 24 h eventuelle Antibiotika Therapie bei Erreichen der 24. SSW siehe Gruppe 3
3	24. bis < 34. SSW	Transport der Mutter in Perinatalzentrum bei AIS: zügige Entbindung unter Antibiotikaabschirmung kein Anzeichen einer AIS: Abwarten unter Bettruhe CRP Kontrolle alle 6 – 24 h Antibiotika Therapie Tokolyse Lungenreifeinduktion CTG alle 12 h
4	Ab 34. SSW	bei AIS: zügige Entbindung unter Antibiotikaabschirmung kein Anzeichen einer AIS: Nach 12 – 24 h aktive Beendigung der Schwangerschaft

*Tab. 5: Einteilung der Schwangeren nach Zeitpunkt des Blasensprungs und Therapie<sup>5</sup>*

vorzeitiger Blasensprung					
	<34. SSW		34. - 36. SSW		> 37. SSW
<b>Beurteilung vor der Therapie</b>					
kindliche Reife	unreifes Kind		reifes Kind	reifes Kind	
Risiko einer Chorioamnionitis/ Sepsis	hoch		gering	gering	
<b>Therapie</b>					
	<b>Wehentätigkeit</b>				
	Ja/Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Antibiotika	generell prophylaktisch	generell prophylaktisch	bei Nachweis von GBS	Nein	V.a. Chorioamnionitis/ Sepsis
Tokolyse	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Lungenreifeinduktion	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Entbindung</b>	abwarten	Spontangeburt	Weheninduktion Und Spontangeburt	Spontangeburt	Weheninduktion und Spontangeburt

Tab. 6: Geburtshilfliches Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung<sup>15</sup>

Die Kontrolle der Fruchtwassermenge und der Vitalität des Kindes erfolgt am besten über Ultraschalluntersuchungen, eine AIS kann über einen Zervix- und Vaginalabstrich festgestellt werden<sup>5</sup>. Ein Blasensprung wird diagnostiziert mit Hilfe einer sterilen Speculum Untersuchung, einem Nitrazintest<sup>15</sup> um einen Umschlag im pH Wert festzustellen, einer mikroskopischen Untersuchung des Vaginalfluids auf Fruchtwasser<sup>15, 33, 44, 62, 134, 141</sup> sowie einem positiven Farnkrautphänomen<sup>33</sup>.

Die Maßnahmen und Therapieansätze nach Uhl bei vorzeitigem Blasensprung sind noch mal in Abbildung 2<sup>160</sup> dargestellt.

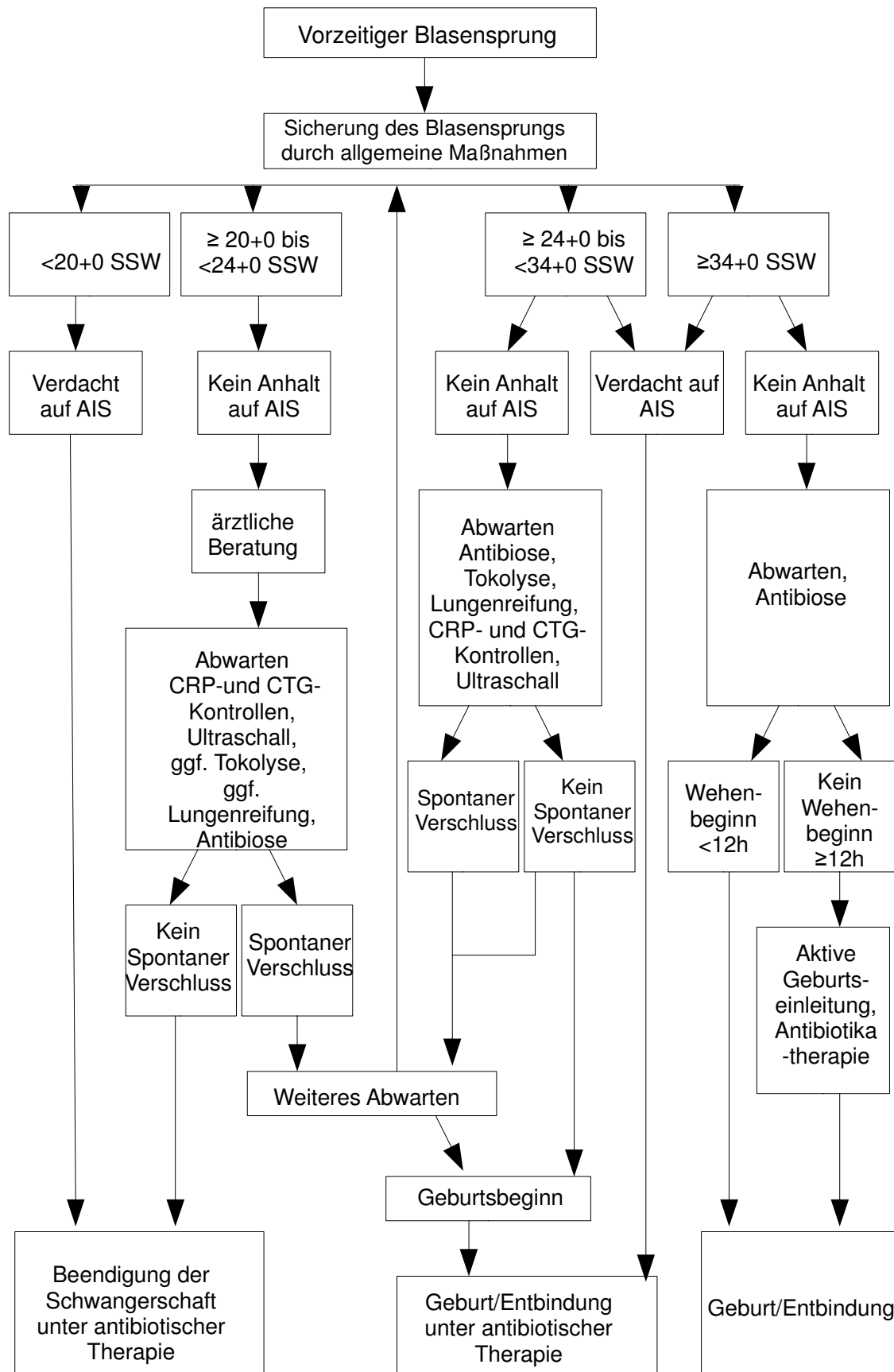


Abb. 2: Prozedere bei vorzeitigem Blasensprung<sup>160</sup>

Allen literarischen Quellen ist gemein, dass ab der 34. SSW eine Entbindung des Kindes stattfinden soll, da es bei abwartender Haltung zu einem erhöhten Risiko einer Chorioamnionitis und somit zu oft lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann<sup>134</sup>. Als antibiotische Therapie wird ein Makrolid - Antibiotikum, wie z.B. Erythromycin oder aber Penicillin<sup>134, 171</sup> empfohlen. Dadurch kommt es zu einer geringeren mütterlichen und fetalen Morbidität, weniger oft zur Ausbildung einer Chorioamnionitis und Neugeborenen Sepsis, in manchen Fällen kann die Schwangerschaft sogar verlängert werden<sup>171</sup>. Dies ist vor allem im Zusammenhang mit einer pränatalen Lungenreifeinduktion mit Hilfe von Kortikosteroiden von Bedeutung<sup>62, 134</sup>. Auch das Risiko des Kindes für intraventrikuläre Blutungen und nekrotisierende Enterocolitis sinkt dadurch<sup>134</sup>.

## 4.2.3 Entzündung als Auslöser

### 4.2.3.1 Allgemeines

Intrauterine Infektionen in der Schwangerschaft und die Immunantwort darauf werden weitläufig in Zusammenhang gebracht mit Frühgeburt<sup>12, 16, 22, 24, 32, 34, 44, 46, 48, 52, 59, 65, 70, 72, 76, 82, 86, 88, 91, 94, 98, 117, 123, 125, 151, 154, 155, 157, 158, 167</sup> und vorzeitigem Blasensprung<sup>22, 70, 72, 82, 117, 123, 125, 154, 158</sup>, was daran liegt, dass intrauterine Infektionen über die gleichen Mechanismen und proinflammatorischen Mediatoren wie eine Geburt geregelt werden<sup>110, 146</sup>. So steigt auch bei einem physiologische Ablauf einer termingerechten vaginalen Geburt die Bakterienanzahl im Genitaltrakt<sup>64</sup>, es existieren keine Unterschiede im vaginalen Vorkommen von GBS, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* bei Frauen mit und ohne Frühgeburt<sup>22</sup>. Das Level von z.B. Resistin im Fruchtwasser steigt sowohl im Verlaufe der Schwangerschaft, als auch bei akuten und chronischen Entzündungen und vorzeitigem Blasensprung<sup>83</sup>. Auch kann eine histologische Chorioamnionitis bei Frauen die am Termin entbinden nicht in Zusammenhang gebracht werden mit einer Infektion der Eihäute<sup>121</sup>.

DiGiulio et al wiesen 2010 in einer Studie bei 18% der Frauen mit einer spontanen Frühgeburt eine Mikrobielle Besiedelung der Amnionhöhle (Microbial Invasion of the Amniotic Cavity - MIAC) nach. Schwangere mit PROM hatten in 34%, mit PPROM in 32% eine Infektion sowie 13% der Frauen mit verfrühter Wehentätigkeit und sogar 50% der Frauen mit einer Zervixinsuffizienz<sup>30</sup>. Dies unterstreicht noch einmal die Brisanz von intrauterinen Infektionen im Zusammenhang mit Frühgeburten. DiGiulio et al.s Zahlen decken sich auch mit den Daten von Romero et al. von 2007, die bei einem vorzeitigem Blasensprung 32,4% positive Fruchtwasserkulturen feststellte, bei einer spontanen Frühgeburt mit intakter Fruchtblase waren es 22% positive Kulturen. Bei Beginn der Entbindung haben laut Romero et al. sogar 75% der Frauen eine MIAC<sup>125</sup>. Kusanovic et al stellten 2009 fest, dass bei einem Drittel der Patientinnen mit spontaner Frühgeburt eine intrauterine Infektion vorhanden war, und sogar bei der Hälfte der Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung<sup>82</sup>. Auch Onderdonk et al. zeigten, dass die Besiedelung der Plazenta mit Bakterien bei Frauen mit einer Frühgeburt drastisch ansteigt<sup>114</sup>. Virale Infektionen haben dagegen keinen Einfluss auf die Frühgeburtenrate<sup>24</sup>.

Es wird angenommen, dass ein Zusammenhang in der Dauer, der Quantität und der Qualität der Bakterien im Fruchtwasser, und somit der Infektion einerseits und der daraus resultierenden Frühgeburt andererseits besteht<sup>64</sup>.

Der Ursprung intrauteriner Infektionen liegt meist in der Aszension von Keimen aus dem unteren Genitaltrakt<sup>14, 16, 22, 29, 44, 46, 52, 61, 64, 66, 83, 85, 97, 116, 125, 128, 165</sup>. Alternativ können auch Organismen, die im mütterlichen Blut zirkulieren, die Plazentaschranke überwinden und in die Fruchtblase eindringen<sup>44, 52, 64</sup>, durch invasive Eingriffe, wie zum Beispiel eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie, unbeabsichtigt iatrogen eingebracht werden, oder retrograd über eine Infektion, z.B. der Eileiter, ausgelöst werden<sup>22, 44</sup>. Mikrobiologische Daten zeigen, dass rund ein Viertel<sup>44, 125, 155</sup> bis zu 40%<sup>93, 172</sup>, manche Autoren sprechen sogar von 50%<sup>24</sup> aller Frühgeburten durch eine entzündliche Beckenerkrankung (pelvic inflammatory

disease – PID) ausgelöst werden<sup>44, 110, 155</sup>, wobei eine aufsteigende Infektion die häufigste Ursache ist<sup>44, 66, 155</sup>. Somit ist eine „aszendierende genitale Infektion (...) die wichtigste vermeidbare Ursache der Frühgeburtlichkeit“<sup>144</sup>.

Genitale Infektionen die hier eine Rolle spielen sind unter anderem eine Bakterielle Vaginose oder Trichomoniasis<sup>111</sup>. Die Gründe hierfür sind vielfältig, hängen aber alle zusammen mit Veränderungen in der physiologischen Vaginalflora die verschiedene Ursachen haben können. Die Vaginalflora ändert sich z.B. endogen durch Hormonänderungen, exogen durch Geschlechtsverkehr oder systemischer Antibiotikaeinnahme<sup>111</sup>. Als erste Symptome können ein vermehrter Fluor vaginalis, Jucken, Brennen und manchmal sogar Blutungen auftreten. Die genaue Diagnose wird über Anamnese, Untersuchungen, Charakterisierung des Fluor vaginalis, eine pH-Wert Bestimmung und einen Erregernachweis gestellt. Die Therapie richtet sich nach dem jeweiligen Erreger<sup>111</sup>.

Als pathogen relevante Bakterien für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang gelten Chlamydien<sup>128, 154</sup>, Trichomonaden<sup>154</sup>, *Staphylococcus aureus*<sup>154, 172</sup>, *Neisseria gonorrhoeae*<sup>128, 172</sup>, *Gardnerella vaginalis*<sup>128, 151, 172</sup>, *Mycoplasma genitalium*<sup>128</sup> und *hominis*<sup>52, 64, 66, 151, 172</sup>, *Ureaplasma parvum*<sup>64, 66</sup> und *urealyticum*<sup>39, 52, 64, 151, 172</sup>, Streptokokken<sup>39, 52, 64, 172</sup>, *Fusobacterium spp.*<sup>52, 64, 172</sup>, *Lactobacillus spp.*<sup>172</sup>, *Haemophilus influenzae*<sup>64</sup>, und Anaerobier<sup>128</sup> wie *Escherichia coli*<sup>33, 52, 64, 172</sup>. Bis heute kann allerdings nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob eine bestimmte Bakterienart oder das Zusammenspiel von vielen Bakterien einen größeren Einfluss auf eine Frühgeburt hat<sup>64</sup>, und wie genau die Ätiologie ist<sup>19, 31, 65, 93</sup>. Man geht aber davon aus, dass eine durch Entzündungen ausgelöste Kaskade zum Blasensprung, Reifung des Zervix und Wehentätigkeit führt und somit zur Frühgeburt<sup>33, 52, 94, 125, 158, 165, 171</sup>. Genauer gesagt: Aufsteigende Infektionen aus dem unteren Genitaltrakt erreichen die Dezidua, triggern hier eine lokale Entzündungsreaktion mit Hilfe von neutrophilen Granulozyten<sup>52</sup> und der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Mediatoren<sup>46, 52, 154, 171</sup>. Die Bakterien durchdringen die intakten Eihäute in die Amnionhöhle hinein, wodurch ortsständige Makrophagen und andere Wirtszellen zur Sezernierung von Entzündungsmediatoren angeregt werden. So werden Interleukine wie z.B. IL-1 $\beta$ <sup>44</sup> und IL-8 in der Dezidua produziert und die Produktion von Prostaglandinen durch das Amnion und die Dezidua sowie die Wehentätigkeit<sup>46, 65, 93, 125</sup> stimuliert. Die kritische Rolle von IL – 1 wurde in Tierversuchen, bei denen durch die intrauterine Injektion von IL – 1 eine Frühgeburt ausgelöst wurde, bewiesen<sup>46</sup>. Des weiteren erhöht sich das TNF –  $\alpha$  Level, wodurch eine gesteigerte Sezernierung von Prostaglandinen und MMPs in Dezidua, Amnion und Myometrium stattfindet<sup>44, 46</sup>. Dadurch kommt es zur Zervixreifung<sup>46, 52, 59, 93</sup>, wie auch in Tierversuchen bewiesen werden konnte<sup>65, 125</sup>. Durch proinflammatorischen Zytokine wird die Produktion des Corticotropin releasing Hormons (CRH) angeregt, was zu einer erhöhten Oxytocin-, Endothelin-, und Prostaglandinsynthese und somit zur Wehentätigkeit führt<sup>16, 44</sup>. Das Kollagen der Fruchtblase wird durch MMPs und die körpereigenen Immunabwehr geschwächt und es kommt zum Blasensprung<sup>44, 48, 93</sup>.

Bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung wurde in verschiedenen Studien eine erhöhtes Level von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF, IL-1 $\beta$  und IL-6 im Fruchtwasser nachgewiesen<sup>45, 59</sup>, wodurch das fragile Gleichgewicht zwischen Proteasen und Inhibitoren im Fruchtwasser gestört wird<sup>16</sup>.

Die Entzündungszellen und Bakterien können über das Fruchtwasser in den Fetus eindringen und unter anderem eine fetale systemische Entzündungsreaktion ( FIRS)<sup>33, 46, 85, 95, 106</sup>, eine Funisitis<sup>17, 19, 31, 65, 85, 93</sup> oder Neugeborenenensepsis<sup>17, 19, 31, 65, 93</sup> auslösen, sowie für Spätschäden des Kindes, wie z.B. chronische Lungenerkrankungen<sup>30, 85, 106, 123</sup>, Zerebralparesen<sup>30, 123</sup> und Blutdruckerkrankungen<sup>53</sup> verantwortlich sein.

Wird im Nabelschnurblut ein erhöhtes Level von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF –  $\alpha$  und IL – 8 festgestellt, kann man davon ausgehen, dass die intrauterine Entwicklung des Kindes schlechter war<sup>53</sup> da eine Infektion der Plazenta nachweislich zu einer schlechten postnatalen Gewichtszunahme führt<sup>106</sup>.

Andere Autoren stellen fest, dass eine intrauterine Entzündung, und die Reaktionen des mütterlichen und fetalen Immunsystems darauf auch positive Folgen haben können. So wird bei Frühgeborenen von Müttern mit einer histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitis ein erhöhtes Level von proinflammatorischen Zytokinen in der Lunge nachgewiesen. Dies führt zur Produktion von Surfactant Proteinen, es wird eine Lungenreife induziert<sup>88</sup>, wodurch es weniger oft zu einer chronischen Lungenerkrankung ( chronic lung disease – CLD) oder einem respiratorischen Distresssyndrom ( RDS) kommt<sup>85</sup>.

Die Schwierigkeit einer adäquaten und zeitgerechten Therapie intrauteriner Infektionen bestehen darin, dass sie oft über Tage und eventuell Wochen nicht entdeckt und somit unbehandelt bleiben, was zur Frühgeburt (preterm birth – PTB) und Zervixinsuffizienz führen kann<sup>20</sup>. Hinzu kommt, dass intrauterine Infektionen oft subklinisch<sup>31, 46, 85, 125, 171</sup> und symptomlos ablaufen, die Frauen also keine subjektiven Beschwerden haben und folglich nicht zum Arzt gehen.

Ein möglicher Ansatzpunkt zur Diagnostik, Therapie und somit Vermeidung der Frühgeburt könnten die Messung von Entzündungsreaktionen sein, also nicht die der Feststellung von Bakterienvorkommen an sich. So kann eine intraamniotische Infektion ( IAI) über eine Zählung der Leukozyten im Fruchtwasser, der Konzentration von Chemokinen, Zytokinen oder antimikrobiellen Peptiden und Proteinen festgestellt werden<sup>123</sup>. Die Konzentration von vielen dieser Proteine und Zytokine ist bei einer intrauterinen Infektionen erhöht, allerdings sind sie auch physiologisch im Fruchtwasser vorhanden, wie z.B. Visfatin<sup>100</sup>, Resistin<sup>83</sup> oder Chemokinliganden ( CCL)<sup>51</sup>. Auch im reproduktiven Gewebe gibt es immer eine physiologische Infiltration mit Entzündungszellen, so sind z.B. im Endometrium neutrophile Granulozyten vorhanden<sup>46</sup>, die klassischen Entzündungszeichen rubor, calor, tumor, dolor und functio laesa<sup>46</sup> können nicht zur Anwendung kommen<sup>125</sup> was die Diagnostik einer Infektion wiederum erschwert. Mittlerweile wird ein verstärktes Augenmerk auf Toll-like-Rezeptoren ( TLR) und ihre Signalmoleküle gelegt, die ein exzellenter therapeutischer Ansatzpunkt zur Vermeidung von Frühgeburten sind<sup>116</sup>. Eine schnelle Unterdrückung von Entzündungsreaktionen durch Pathogene und ihre Produkten bevor die irreversible Einleitung der Geburtsvorgänge stattfinden kann, könnte einer frühzeitigen Entbindung vorbeugen. So zeigten Li et al., dass eine Therapie mit TLR4 – Antagonisten eine durch Lipopolysaccharide ( LPS) induzierte Wehentätigkeit und die Ausschüttung von Zytokinen und Prostaglandinen hemmt<sup>93</sup>. Romero et al. konnten durch eine



Unterbrechung der Signal Weiterleitung von IL-1 und TNF- $\alpha$  eine entzündungsbedingte Frühgeburt vermeiden<sup>125</sup>.

#### 4.2.3.2 Lokale Entzündungen

##### Bakterielle Vaginose

Die physiologische Flora der Vagina, genannt Döderleinflora, spielt eine wichtige Rolle in der Vermeidung von Genital- und Urogenitalinfektionen bei Frauen<sup>143, 168</sup>. Sie bleibt während der gesamten Menses gleich<sup>172</sup>. Die Bestimmung der Bestandteile der Flora wurde in der Vergangenheit durch Detektionsmethoden auf Kulturbasis eingeschränkt, mittlerweile können über DNS – Sequenzen die Bandbreite und die Funktion der vorhandenen Mikroorganismen bestimmt werden, und es kann gezeigt werden wie die Mikroorganismen sich organisieren, funktionieren und interagieren, wie dadurch die gesunde Flora aufrecht erhalten wird und wie es zu pathologischer Prozess kommt<sup>172</sup>. Die Flora besteht aus Aerobiern und Anaerobiern und zu mehr als 95% aus Laktobazillus Spezies<sup>50, 143, 170</sup>, wobei *L. Crispatus*, *L. Gasseri*, *L. Jensenii* und *L. Iners* überwiegen<sup>104, 143, 168</sup>.

Man kann die Scheidenflora in sogenannte Laktobazillusgrade (LBGs) nach Schröder einteilen<sup>34, 104</sup>:

- LBG I → normale Mikroflora, mit einem Vorherrschen von Laktobazillenarten
- LBG II → intermediäre, gemischte Flora
- LBG IIa → fast normale Flora, Laktobazillen übertreffen zahlenmäßig die anderen Bakterien
- LBG IIb → fast normale Flora, allerdings zahlenmäßig mehr andere Bakterien als Laktobazillen
- LBG III → keine Laktobazillen mehr

Die Döderleinflora hat verschiedene Aufgaben, „zum einen die Erfüllung einer Platzhalterfunktion, indem sie mit ihrer Kolonisationsresistenz ein Wachstum anderer schädlicher Keime verhindert“<sup>143</sup>, zum anderen die Produktion von Hydrogenperoxid zur vaginalen Abwehr. Dies dient der Aufrechterhaltung des sauren Scheiden - pHs von 3,8 – 4,5<sup>112, 143, 170</sup>, und schützt somit den Körper vor aufsteigenden Infektionen<sup>112</sup>. Physiologisch sind auch fakultativ pathogene Keime in der Vaginalflora vorhanden wie unter Anderem *Ureaplasma urealyticum*<sup>143, 172</sup>, Streptokokken<sup>172</sup>, *Gardnerella vaginalis*<sup>143, 172</sup>, *Mycoplasma hominis*<sup>143, 172</sup> und *Candida spp.*<sup>172</sup>, ein Überhandnehmen dieser Pathogene wird normalerweise durch die Laktobazillen unterbunden. Kommt es doch zur Infektion der Scheide mit anaeroben Bakterien, wird die Milchsäureproduktion gehemmt, das Scheidenmilieu verschiebt sich hin zum Alkalischen und somit zum idealen Umfeld für opportunistische Keime<sup>15, 29, 34, 41, 50, 65, 81, 98, 104, 108, 112, 143, 167, 168, 170, 172</sup>, es kommt zur Bakteriellen Vaginose ( BV)<sup>33, 44, 167</sup>. Diese wird typischerweise durch eine Mischflora<sup>12, 170</sup> ausgelöst, bestehend aus *G. Vaginalis*<sup>34, 97, 101, 108, 111, 154, 160, 163, 139</sup>, *M. hominis*<sup>34, 64, 97, 101, 111, 154</sup>, *Mobiluncus spp.*<sup>34, 111</sup>, *Candida spp.*<sup>111</sup>, Anaeroben gramnegativen Stäbchen<sup>111, 154</sup> und *Ureaplasma spp.*<sup>16, 39, 64, 97, 108</sup>. 60 - 95% der Bakterien im adhärenen Biofilm bei einer BV sind *G. vaginalis*<sup>15, 29, 105</sup>, weswegen

ein Synonym der BV auch Gardnerella – Kolpitis ist. Eine weitere wichtige Rolle spielt *Atopobium vaginae*<sup>163, 139</sup>, ein Keim, der nur in der pathologischen Flora bei einer BV nachgewiesen wird, nicht in der physiologischen Vaginalflora, und somit als Indikatorkeim gilt<sup>104, 105, 143</sup>. Allerdings ist sein Nachweis nur in Speziallaboren möglich, da er sehr den Laktobazillen gleicht.

Die Diagnose einer Bakteriellen Vaginose wird traditionell gestellt über den sogenannten Nugent Score<sup>12, 29, 41, 44, 50, 101, 105</sup>, bei dem eine quantitative Bestimmung der vorhandenen Laktobazillen und *G. vaginalis* in einer Gramfärbung Aufschluss über eine Infektion gibt. Limitiert wird diese Methode dadurch, dass andere Pathogene der BV wie z.B. *Mycoplasma* spp. und *A. vaginae* durch eine Kultur nicht identifiziert werden können<sup>12, 143</sup>, und eine physiologische Besiedelung von *G. vaginalis* nicht von einer pathologischen unterschieden werden kann<sup>143</sup>.

Alternativ erfolgt die Diagnose mit Hilfe der sogenannten Amsel Kriterien<sup>12, 15, 29, 34, 41, 44, 50, 98, 101, 105, 111, 112, 141, 154, 160, 165, 168, 170, 172</sup>, von denen mindestens drei vorhanden sein müssen, damit eine BV vorliegt:

- vaginaler pH Wert > 4,5
- dünnflüssiger, homogener, grau-weißer Ausfluss
- Amingeruch des Fluor bei Zugabe von 10%iger Kalilauge
- Schlüsselzellen im Nativpräparat

Der fischähnliche Geruch des Fluor bei Zugabe von Kalilauge kommt durch die Umwandlung von Aminosäuren in Amine durch die von den Bakterien produzierten Enzyme Decarboxylase und Aminopeptidase<sup>143</sup>.

Auch über Polymerasekettenreaktionen (polymerase chain reaction – PCR) kann man mittlerweile eine BV diagnostizieren, so zeigt der Nachweis von *Megasphaera phylotype1*, oder Clostridiales Bakterien eine Sensivität von 99% und eine Spezifität von 89% bei der Diagnose von BV<sup>41</sup>.

Man spricht von einer partiellen BV beim Nachweis von sporadischen Schlüsselzellen oder normaler Flora gemischt mit einigen Bereichen pathologischer Flora, und einer voll ausgebildeten BV beim Vorliegen einer anaeroben Flora mit mehr als 20% Schlüsselzellen<sup>34</sup>.

Die Ursachen, warum eine BV sich entwickelt, sind noch nicht ganz geklärt<sup>50, 163</sup>, es werden Psychosozialer Stress<sup>29, 105</sup>, die systemische Einnahme von Antibiotika und Antibabypillen, exzessive Hygiene z.B. mit einer Vaginaldusche und Geschlechtsverkehr<sup>29, 105</sup> als Risikofaktoren diskutiert.

Die Infektion läuft in 50%<sup>143</sup> der Fälle asymptomatisch<sup>29, 34, 50, 143</sup> ab, oder kann folgende Symptome verursachen: Pruritus<sup>111</sup>, Brennen im Vaginalbereich<sup>111</sup>, schmerzhafter unterer Abdomen<sup>128</sup>, Dyspareunie<sup>128</sup>, ungewöhnliche vaginale Blutungen oder Ausfluss<sup>25</sup> und Fieber über 38°C<sup>128</sup>.

Bei 5%<sup>16</sup> – 20%<sup>15, 29, 34, 81, 101, 160</sup>, manche Autoren sagen sogar bei über 30%<sup>50</sup> aller Schwangeren kann eine BV nachgewiesen werden, in Kliniken mit dem Schwerpunkt von sexuell übertragbaren Geschlechtskrankheiten (sexually transmitted diseases – STD) sind über 30%<sup>29</sup> – 64%<sup>50</sup> der Frauen von einer BV

betroffen. Zum Zeitpunkt der Geburt beherbergen 30,5% der Schwangeren eine BV<sup>16</sup>. Warum nicht alle Schwangeren mit BV einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang erleiden<sup>12, 44, 98, 101</sup>, und warum nur eine Minderheit davon betroffen ist, bleibt noch weiter zu klären. Als treibende Kraft für eine durch BV ausgelöste Frühgeburt werden die lokale Immunantwort<sup>12, 167</sup> und genetische Polymorphismen<sup>101, 105</sup> angesehen. So ist bei Schwangeren mit BV das proinflammatorische Milieu z.B. im Zervix höher als bei nichtschwangeren Frauen, obwohl BV keine Entzündung ist<sup>12</sup>. Auch der Zeitpunkt, wann die BV in der Schwangerschaft auftritt, scheint eine Rolle zu spielen. Am höchsten ist das Risiko einer Frühgeburt, wenn die BV vor der 16. SSW vorliegt<sup>41, 50</sup>, nämlich bis zu 7 Mal höher<sup>50</sup>. Es gibt also zu Beginn einer Schwangerschaft eine kritische Phase, in der die Bakterien der BV in den oberen Genitaltrakt eindringen und die Bühne für eine spontane Frühgeburt zu einem späteren Zeitpunkt vorbereiten<sup>41, 50</sup>.

Abhängig ist das Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsausganges sicherlich auch von den verursachenden Keimen. So wurde in Studien gezeigt, dass eine Infektion mit *U. urealyticum* nicht zu einer Frühgeburt führt, allerdings fast die Hälfte aller Frauen mit einer *M. hominis* Infektion eine Frühgeburt erlitten<sup>34</sup>. *M. hominis* führt außerdem bei den Neugeborenen zu einem im Schnitt geringeren Geburtsgewicht<sup>34, 41, 50</sup>, als andere Pathogene der BV.

Durch die veränderte Flora, wird die Aszension von Keimen und somit eine Entzündung des oberen Genitaltraktes erleichtert<sup>12, 15, 24, 29, 33, 41, 111, 112, 167, 168</sup>, was bei manchen Schwangeren zur Amnionitis<sup>65, 97, 108, 172</sup>, vorzeitigen Wehen<sup>16, 24, 97, 104, 172</sup>, PROM<sup>15, 16, 41, 97, 143, 160, 172</sup>, Frühgeburt<sup>12, 15, 16, 33, 41, 44, 50, 55, 62, 64, 65, 81, 97, 101, 104, 108, 110, 111, 112, 143, 160, 165, 167, 168, 172</sup>, Fehlgeburt<sup>16, 41, 108, 160</sup>, perinatalen Infektionen<sup>16, 172</sup> und postpartaler Endometritis<sup>12, 24, 41, 168</sup> führen kann. Gerade eine asymptomatische BV ist in der Schwangerschaft somit besonders gefährlich<sup>172</sup>, da sie oft nicht rechtzeitig erkannt und somit nicht behandelt wird. Die Folgen einer Verzögerung der Behandlung erhöhen das Risiko von Unfruchtbarkeit, anhaltende Schmerzen im Beckenbereich oder eine Bauchhöhlenschwangerschaft<sup>128</sup>. Das Risiko einer Frühgeburt wird durch eine BV verdoppelt<sup>81</sup>, manche Autoren geben sogar ein 4 mal höheres Risiko an<sup>165</sup>. Rund 30%<sup>104</sup> - 40 %<sup>41, 168</sup> aller Frühgeburten sind auf das Vorliegen einer BV zurück zu führen, ein Viertel der Frauen mit Frühgeburt haben eine BV, im Vergleich zu nur knapp 10% der Frauen die eine termingerechte Geburt hatten<sup>41</sup>. Der Zusammenhang zwischen einer asymptomatischen Genitalinfektion und einer Frühgeburt ist noch nicht endgültig wissenschaftlich bewiesen, aber man geht davon aus, dass die Bakterien die PGE Produktion stimulieren, oder bakterielle Endotoxine ins Fruchtwasser einwandern, hier eine Zytokinausschüttung triggern und somit eine spontane Entbindung stattfindet<sup>98</sup>.

„Die Bakterielle Vaginose ist neben der Zervixinsuffizienz und dem vorzeitigen Blasensprung einer der Risikofaktoren der Frühgeburt, die gut beeinflussbar sind“<sup>16</sup>. So kann durch ein frühes Screening in der Schwangerschaft und eine unmittelbare Behandlung die Frühgeburtenrate reduziert werden, in einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass sie sogar um 50% abnimmt<sup>165</sup>.

Eine lokale vaginale und zervikale Therapie der BV ist bei Hochrisikogruppen nicht zur Vermeidung einer Frühgeburt geeignet<sup>34, 44</sup>. Bei allen anderen Schwangeren

kann eine Ansäuerung des Vaginalmilieus mit einer Tablette Vagi-C, die vaginale Desinfektion oder das Einbringen einer lokalen antibiotischen Creme oder Tablette als Therapie gegen BV helfen<sup>16, 44</sup> und somit die Schwangerschaft verlängern<sup>16</sup>. Risikofaktoren sind z.B. Frühgeburten in der Anamnese, hier hilft nachweislich das Screening und die eventuell durchgeführte Behandlung der BV das Risiko einer PROM und von geringem Geburtsgewicht zu senken<sup>50, 141, 172</sup>.

Bei Hochrisikogruppen und ab dem zweiten Trimester sollte systemisch mit Metronidazol<sup>16, 29, 105, 112, 170, 172</sup>, Clindamycin<sup>16, 170</sup> oder Ampicillin<sup>44</sup> behandelt werden. Auch Erythromycin kann systemisch verabreicht werden, allerdings führt das weder zu einer Verbesserung des Geburtsgewichtes, noch zum Absenken der Frühgeburtenrate<sup>16</sup>, wie auch die orale Gabe von Metronidazol laut Mitchell et al.<sup>108</sup>. Dies könnte vielleicht mit der Resistenz von *A.vaginae* gegen Metronidazol zusammenhängen<sup>143</sup>.

Neben der Gabe von Antibiotika wird Bettruhe und eine analgetische Therapie angeraten, bei ausgeprägten Schmerzen kann diese sogar stationär und intravenös stattfinden<sup>128</sup>. Auch sollte kein ungeschützter Geschlechtsverkehr stattfinden<sup>128</sup>, damit es nicht zu einer Reinfektion kommen kann. Eine Heilung der BV im Sinne der Definition der U.S. Food and Drug Administration (FDA), also die Elimination der Anaerobier, sowie die Auflösung der klinischen Symptome einer BV und die Wiederherstellung einer physiologischen vaginalen Flora, wird durch eine antibiotische Therapie alleine nicht erreicht<sup>108</sup>. Somit muss nach der Gabe von Antibiotika ein Wiederaufbau der physiologischen Döderlein – Flora erfolgen, z.B. mit Gynoflor, der die Bildung von Milchsäure anregt<sup>44</sup>. Einen Monat nach der Therapie sollte noch einmal getestet werden, um festzustellen ob sie erfolgreich war<sup>170</sup>.

### **Chlamydia trachomatis**

Chlamydia trachomatis ist der am häufigsten sexuell übertragbarer Mikroorganismus in Deutschland<sup>160</sup> und weltweit<sup>13, 57, 130, 131</sup>. Laut WHO werden jährlich 90 Millionen *C. trachomatis* Infektionen weltweit festgestellt,<sup>57</sup> die Prävalenz bei Schwangeren liegt bei ca. 1 – 3%<sup>160</sup>.

Durch eine Infektion mit *C. Trachomatis* kann es zu Zervizitis<sup>13</sup>, PID<sup>13, 130</sup>, tubarer Infertilität<sup>13, 130</sup> und in der Schwangerschaft außerdem zu frühzeitigen Wehen<sup>13, 130</sup>, vorzeitigem Blasensprung<sup>13, 57, 130, 160</sup>, Frühgeburten<sup>13, 55, 57, 68, 130, 160</sup>, ektopischer Schwangerschaft<sup>13, 57, 130</sup>, Spontanabort<sup>13, 57, 130, 160</sup>, geringem Geburtsgewicht<sup>13, 130</sup>, erhöhter perinataler Morbidität<sup>13, 130, 160</sup> und postpartaler Endometritis<sup>13, 158, 160</sup> kommen. Andere Autoren wiesen dagegen nach, dass eine Chlamydieninfektion nur im Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion der Mutter zu einer Frühgeburt führt<sup>44</sup>, oder sogar, dass eine *C. trachomatis* Infektion nicht mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert ist, und eine Therapie dieser das Risiko auch nicht senkt.<sup>16</sup> Rous et al. zeigten z.B., dass nur eine *C. trachomatis* Infektion die zu einer Chorioamnionitis führt, eine Frühgeburt einleiten kann, ansonsten das Risiko einer Frühgeburt aber unabhängig von einer Infektion mit Chlamydien ist<sup>131</sup>.

Trotzdem ist das Screening von Schwangeren auf Chlamydien seit dem 01.04.1996 Bestandteil des Mutterschutzgesetzes und somit obligat vorgeschrieben<sup>16, 160</sup>. Auch in den USA wird vom Center of Disease Control and Prevention ( CDC) und US Preventive Service Task Force ( USPSTF) dieses generelle Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge empfohlen<sup>13</sup>. Dies ist vor allem deswegen wichtig, da eine Chlamydieninfektion meist asymptomatisch abläuft,<sup>16, 52</sup> bei Männern in 50% der Fällen, bei Frauen sogar bis zu 80%<sup>57</sup>.

Es gibt 18 verschiedene Serotypen von *C. trachomatis*, bei genitalen Infektionen werden meist die Typen D, E, und F gefunden, eher selten G, H, I, J und K<sup>57</sup>. Der Nachweis erfolgt über eine Kultur, einen Antigentest<sup>160</sup> oder PCR<sup>111</sup>. Der Fluor vaginalis ist von mittlerer Konsistenz, glasig – klar in der Farbe und geruchlos<sup>111</sup>, für die Diagnostik also nicht zu gebrauchen. Die genaue Ätiologie einer *C. trachomatis* Infektion ist unklar, genauso wie die Dauer einer unbehandelten Infektion<sup>43</sup>.

Ist bei der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt *C. trachomatis* im Zervix nachweisbar, so werden 60 – 70%<sup>15</sup> das Neugeborenen während ihrem Weg durch den Geburtskanal infiziert<sup>131</sup>. Als Eintrittspforten dienen hier die Bindehäute von Auge und Nasopharynx und es kommt 1 – 2 Wochen nach der Geburt bei einem Viertel bis zu der Hälfte der Säuglinge zu einer Einschlusskörperchenkonjunktivitis<sup>15, 130, 160</sup> mit der drohenden Komplikation der Erblindung<sup>16, 111</sup>, respiratorischen Infektionen<sup>130</sup> wie z.B. atypischer Pneumonie,<sup>160</sup> Otitis media und Infektion des Nasopharynx<sup>160</sup>. Das Geburtsgewicht<sup>13, 130</sup> und die Mortalitätsraten<sup>13</sup> werden durch eine Chlamydieninfektion der Mutter nicht verschlechtert.

Als Mittel der Wahl bei Genitalinfektionen mit *C. trachomatis* wird Azithromycin angegeben, nach einer 30 tägigen Therapie sind in der Studie von Savaris et al. alle Frauen geheilt. In der Schwangerschaft ist eine medikamentöse Therapie nicht vor der vollendeten 14. SSW indiziert<sup>160</sup>, die empfohlenen Medikamente sind in Tabelle 7 dargestellt. Eine Therapie des Neugeborenen findet nur bei Erkrankung statt, also nie prophylaktisch<sup>160</sup>.

		<b>Medikament</b>	<b>Dosierung</b>
Schwangerschaft	Standard	Erythromycin	500 mg 4 x d p.o. über 7d
		(Amoxicillin)	500 mg 3 x d p.o. über 7d
	alternativ	Azithromycin	1 g p.o. Einzelgabe
		Erythromycin	250 mg 4 x d p.o. über 14d
		Erythromycinethylsuccinat	400 mg 4 x d p.o. über 7d
		Erythromycinethylsuccinat	800 mg 4 x d p.o. über 7d
Neugeborene /Kinder		Erythromycin	50 mg /kg KG/d 4 x d über 21 d

Tab. 7: Therapie einer Chlamydia–trachomatis–Infektion in der Schwangerschaft<sup>111</sup>

## Trichomonas vaginalis

Eine Infektion mit *Trichomonas vaginalis* ist die häufigste sexuell übertragbare Erkrankung der Welt<sup>111</sup>. Sie kann zur Frühgeburt<sup>44, 68, 101, 127</sup>, vorzeitigem Blasensprung<sup>101</sup> und einem geringem Gestationsgewicht<sup>127</sup> führen, wenn die Infektion aufsteigt und eine Entzündung des oberen Genitals hervorruft<sup>111</sup>.

Eine Infektion des Genitals mit *T. vaginalis* ist bei 50% der Frauen asymptomatisch<sup>154</sup>, Symptome einer Erkrankung können Juckreiz, diffuse Vulvitis, Dyspareunie, ein Reibungsgefühl in der Vagina und Bläschenbildung an der Portio<sup>111</sup> sein. Der vaginale pH-Wert liegt über 4,5<sup>111, 160</sup>, der Fluor genitalis ist von schaumiger Konsistenz, hat eine grün-gelbliche Farbe und riecht fétide<sup>15, 111, 160</sup> und im Nativpräparat zeigen sich typisch birnenförmige Keime mit peitschenartigen Fortsätzen<sup>15, 111</sup>.

Eine Therapie mit Antibiotika führt in gut zwei Dritteln aller Fällen zu einer Ausheilung der Trichomenaden Infektion<sup>151</sup>, eine begleitende Therapie des Partners ist dringend indiziert um eine Wiederansteckung zu vermeiden<sup>111, 160</sup>. Eine Therapieempfehlung bei einer Infektion mit *Trichomonas vaginalis* ist in Tabelle 8 dargestellt.

Therapie	Medikamente	Dosierung	Dauer
Systemische Therapie	Metronidazol	2 x 500 mg /d p.o.	7d
	Metronidazol	3 x 250 mg/d p.o.	7d
	Metronidazol	2 x 2000 mg p.o.	Einmaltherapie
bei Therapieversager	Metronidazol	2 x 500 mg /d p.o.	7d
	Metronidazol	1x 2000 mg p.o.	3 – 5d
bei Schwangerschaft	Metronidazol	1 – 2 x/d 1 Ovulum	10d
	Vaginalovula 500 mg		
	Clotrimazol	100 mg intravaginal	7d (die Symptome werden meist geringer, Heilung nur bei ca. 20%)
	Metronidazol (nicht im 1. Trimenon)	2 x 500 mg /d p.o.	10d

Tab. 8: Therapie einer Trichomoniasis<sup>111</sup>

Vor der 14. SSW sollt nur eine lokale Therapie mit Desinfektiva erfolgen<sup>160</sup>, um die Schwangerschaft nicht zu gefährden.

Ein Screening und die Behandlung der Trichomenadeninfektion z.B. mit Antibiotika zeigt kein Absinken der Frühgeburtenrate<sup>110</sup>, manche Autoren berichten sogar von einem Anstieg<sup>62</sup>, gerade bei einer Therapie mit Metronidazol<sup>34</sup>. Stringer et al. untersuchten z.B. in einer Studie, ob eine Behandlung von Trichomenaden das Risiko einer Frühgeburt beeinflusst, und zeigten, dass eine Therapie keinen Einfluss auf die Frühgeburten Rate hat, es sogar unter Therapie zur vermehrten Frühgeburt kommen kann, und die Frauen ein 2,5 Mal höheres Risiko haben ein Kind mit geringem Geburtsgewicht auf die Welt zu bringen<sup>151</sup>.

## Streptokokken der Gruppe B

Der häufigster Erreger von Neugeboreneninfektionen mit oft schweren Verläufen und Komplikationen wie z.B. septischem Schock und bleibenden neurologische Schäden sind koagulasenegative Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS)<sup>1, 111</sup>.

Bei 10 – 30% aller Schwangeren lässt sich eine vaginale Besiedelung mit GBS nachweisen<sup>1, 15, 63, 152, 160</sup>. In den meisten Fällen ist die Infektion symptomlos, sie kann aber auch bei den Frauen zu Jucken<sup>111</sup>, Brennen<sup>111</sup>, erhöhtem Ausfluss mit gelblich - grünem Fluor<sup>15</sup> und erythematöser Rötung<sup>111</sup> führen. Die Pathogene können entweder im Nativpräparat oder einer Kultur nachgewiesen werden<sup>15, 111</sup>. GBS sind Erreger von Phlegmonen, Meningitiden, Pneumonien, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis, Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis, Arthritis, Otitis media und Peritonitis<sup>111</sup>. In der Schwangerschaft sind außerdem eine Chorioamnionitis<sup>1, 63, 111</sup>, post partum Endometritis<sup>111</sup>, eine Frühgeburt<sup>1, 9, 39, 62, 101, 110, 111, 125</sup> oder ein verfrühter Blasensprung<sup>63, 101, 111</sup> und eine Wundinfektion nach einer Sectio<sup>111</sup> als Komplikationen bekannt.

Kommt es zu einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft, so ist diese wegen den oben genannten Komplikationen behandlungsbedürftig<sup>111</sup>. Ist eine Frau mit GBS infiziert, gibt es im Genitaltrakt eine unspezifische Immunantwort, bei der die Sezernierung von Chemokinen, Komplementfaktoren und Prostaglandinen sowie die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 und TNF angeregt wird. Dies läuft alles lokal ab und hat „das Ziel, die bakterielle Infektion auf den Ort ihrer Entstehung zu beschränken“<sup>142</sup>, allerdings kann dadurch auch die Geburtenkaskade eingeleitet werden und eine Frühgeburt<sup>142</sup> oder ein vorzeitiger Blasensprung<sup>39, 142</sup> stattfinden.

Dechen et al. haben eine Querschnittstudie mit über 500 Frauen durchgeführt, um festzustellen, wie viele Schwangere mit GBS infiziert sind. Sie fanden heraus, dass die Rate der Infizierung zum einen abhängig vom Alter der Schwangeren ist, in der Gruppe der 18 – 25 Jährigen waren 5,71% der Frauen infiziert, bei den über 35 Jährigen nur 3,92%, zum anderen davon, die wievielte Schwangerschaft es ist. Erstgebärende hatten eine Infektionsrate von 5,74%, je mehr Kinder die Frau schon hatte, desto geringer war diese<sup>28</sup>.

Die Übertragung auf das Neugeborene findet entweder sub partu<sup>15, 63, 152</sup>, transplazentar<sup>63, 142</sup> oder transamniotisch<sup>7, 142</sup> statt.

In einer Studie von Jahromi et al. wurde festgestellt, dass eine durch Kultur positive rektovaginale B-Streptokokken Besiedelung der Schwangeren in 60% der Fälle auf das Neugeborene übertragen wird<sup>63</sup>. Dadurch kann entweder eine frühe (Early-Onset-Sepsis – EOS)<sup>97</sup> oder späte (Late-Onset-Sepsis – LOS) Neugeborenen Sepsis ausgelöst werden. Diese zwei Formen der Neugeborenen Sepsis unterscheiden sich einmal an Hand des Zeitpunktes des Auftretens der ersten Sepsiszeichen, sowie in ihrem Verlauf. Bei der EOS zeigt das Neugeborene die ersten Infektionsanzeichen kurz nach der Geburt<sup>111, 119, 142, 160</sup>, bei der LOS dagegen zwischen dem 5. - 7. Lebenstag<sup>119</sup>, manchmal auch erst innerhalb der ersten 6<sup>111, 142</sup> bzw. 8<sup>160</sup> Lebenswochen.

Bei einer EOS sind die Komplikationen für das Kind Atemstörung<sup>111, 160</sup>, Pneumonie<sup>7, 111, 160</sup>, Apnoe<sup>111</sup>, Tachy- und Dyspnoe<sup>111</sup>, Anzeichen eines septischen Schocks<sup>111, 160</sup>, eine gestörte Perfusion der Haut<sup>111</sup>, Verbrauchskoagulopathie<sup>111</sup>, Osteomyelitis<sup>111</sup>, Meningitis<sup>111, 160</sup>, septische Arthritis<sup>111</sup> und sogar Tod<sup>7</sup>. Die Letalitätsrate liegt je nach Literatur bei 10 – 30%<sup>111, 119</sup>, manche Autoren geben sogar 60 – 70% an<sup>160</sup>.

Bei der LOS liegt die Letalität bei 3<sup>111</sup> – 25%<sup>119</sup> der infizierten Kinder, als Symptome kommen vor: Meningitis<sup>111, 160</sup>, Fieber<sup>111</sup>, Trinkunlust<sup>111</sup>, Unruhe<sup>111</sup>, Berührungsempfindlichkeit<sup>111</sup>, Lethargie<sup>111</sup>, Krampfanfälle<sup>111</sup>, bleibende neurologische Schäden<sup>7, 160</sup> und sogar Koma<sup>111</sup>.

Hier gilt: je geringer das Gestationsalter der Kinder ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit an einer EOS oder LOS zu erkranken, und desto gravierender sind die Komplikationen<sup>144, 160</sup>.

Als prophylaktisches Vorgehen, damit vor allem einer eventuellen Frühgeburt und der Infektion der Neugeborenen vorgebeugt werden kann, wird heute empfohlen, ein Screening aller Schwangeren in der 35. - 37. SSW mittels eines Abstriches durchzuführen<sup>1, 7, 62, 142, 152, 160</sup>, allerdings übernimmt in Deutschland die Krankenkasse oft diese Kosten nicht<sup>142</sup>. Ist der Befund positiv, so wird empfohlen, eine intrapartale Antibiotikagabe mit Penicillin, Ampicillin oder Makroliden durchzuführen<sup>5, 111</sup>, was eine Inzidenz der EOS reduzieren kann, allerdings hat sie keinen Einfluss auf die LOS<sup>152</sup>.

Leitlinien für die Vorbeugung von perinatalen GBS Erkrankungen durch eine intrapartale Antibiotikagabe gibt es unter anderem vom CDC, dem American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und der Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)<sup>1</sup>.

Eine asymptomatische Bakteriurie mit GBS sollte in der Schwangerschaft nur dann direkt mit Antibiotika behandelt werden, wenn mehr als 100000 CFU/ml (colony-forming units per ml) festgestellt werden. Eine intrapartale Antibiotikaabdeckung ist allerdings bei Bakteriurie immer angezeigt, um dem Risiko einer EOS oder LOS vorzubeugen<sup>1</sup>. Liegen weitere Risikofaktoren vor, wie unter anderem ein Blasensprung der länger als 18 Stunden her ist, Fieber der Mutter während der Geburt von über 38°C, oder ein Kind mit GBS Erkrankung oder eine Frühgeburt vor der 37. SSW in der Anamnese, ist die intrapartale Antibiotikagabe auch bei einem negativen GBS Befund angeraten<sup>7, 142, 152</sup>.

Uhl et al. empfehlen, dass bei Bestehen eines Verdachts der Infektion des Kindes mit GBS trotz aller Vorsichtsmaßnahmen, dieses in eine Kinderklinik verlegt, engmaschig überwacht und einer antibiotischen Therapie unterzogen wird. Als Mittel der Wahl werden Ampicillin 200mg/ kg KG oder Cefotaxim 100 – 150 mg/ kg KG angegeben. Bei unbekanntem Erreger gibt man ein Breitbandpenicillin in Kombination mit Aminoglykosid für 7 – 14 Tage z.B. Pipril 2x100mg/ kg KG und Netilmycin 1 x 5mg/ kg KG<sup>160</sup>.

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt bei klinischen Infektionszeichen auch die Verlegung des Neugeborenen in eine Kinderklinik. Liegen keine klinischen Infektionszeichen bei dem Neugeborenen vor, die Mutter hat aber eine



nachgewiesene GBS Infektion oder einer der oben genannten Risikofaktoren trifft zu, wird das Kind engmaschig für 48 Stunden beobachtet und eine laborchemische Untersuchung eingeleitet<sup>7</sup>.

### **Chorioamnionitis**

Chorioamnionitis ist eine „bakterielle Infektion des Fruchtwassers, der Eihäute, der Plazenta und des Kindes“<sup>15</sup>, oder auch des Amnion und Chorion<sup>56, 78</sup>, weswegen als Synonym auch Amnioninfektionssyndrom ( AIS) gebräuchlich ist.

Es gibt verschiedene Definitionen der AIS, je nachdem welche diagnostischen Kriterien angesetzt werden, es wird dann entweder von einer klinischen, mikrobiologischen oder histologischen Chorioamnionitis gesprochen<sup>156</sup>. Die unterschiedlichen Definitionen erschweren einen akkuraten Vergleich der Studien und der vorliegenden Literaturquellen.

Von einer klinischen Chorioamnionitis spricht man beim Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome: Körpertemperatur der Mutter von 37,8°C<sup>31</sup> oder >38°C<sup>15, 19, 111, 160</sup>, uteriner Druckschmerz<sup>15,19, 31, 111, 160</sup>, unangenehm riechender Ausfluss<sup>31, 41</sup>, Leukozytose ( $\geq 1500$  Zellen/mm<sup>3</sup> <sup>31</sup> oder >20000/ $\mu$ l<sup>15, 111, 160</sup>), Thrombozyten < 100000/ $\mu$ l<sup>15</sup>, Ruhepuls der Mutter höher als 100 Spm<sup>31, 111, 160</sup> bzw. 120 Spm<sup>15</sup>, Tachykardie des Kindes von mehr als 160 Spm<sup>15, 19, 31, 155, 160</sup>, übel riechendes Fruchtwasser<sup>15, 111, 160</sup>, erhöhter CRP<sup>111, 160</sup> >5 mg/dl bzw. Anstieg um mindestens 30% gegenüber dem Vortag<sup>15</sup>, sowie Benommenheit der Mutter wechselnd mit Euphorie<sup>111, 160</sup>.

Eine histologische Chorioamnionitis liegt vor, wenn Entzündungszellen in der Chorion Platte und/ oder in der Fruchthülle vorhanden sind und histologisch nachgewiesen wurden<sup>31, 33, 76, 78, 155, 156</sup>, dies kann allerdings erst dann erfolgen, wenn die Immunantwort schon ausgebildet ist<sup>78</sup>.

Eine AIS kann entweder akut sein, also sich durch eine Verletzung der Plazenta bei intrauterinen Infektionen äußern, oder chronisch bei einer Infiltration von Lymphozyten in die Eihäute und die Chorionplatte<sup>75</sup>.

Holdsworth-Carson et al. teilen die Chorioamnionitis in Grade ein. Mikroorganismen setzen sich auf der Eihülle fest und aktivieren eine gestaffelte Entzündungsreaktion der Chorionplatte (akute Chorioamnionitis Grad 1), der Dezidua (akute Chorioamnionitis Grad 2) und führen schließlich zur Nekrose des Amnionepithels (nekrotische Chorioamnionitis Grad 3)<sup>56</sup>.

Die Pathogene führen zu einer erhöhten Sezernierung von TLR – 4 durch die ortsständigen Makrophagen der Plazenta, die sogenannten Hofbauerzellen, wodurch eine gesteigerte IL- und TNF- Ausschüttung stattfindet und über die schon weiter vorne ausgeführten Mechanismen zur Geburteneinleitung führt<sup>116</sup>. Eine AIS steigert also das Risiko einer Frühgeburt<sup>55, 69, 75, 76, 78, 80, 101, 110, 153, 155</sup>, eines vorzeitigen Blasensprunges<sup>76, 101, 153</sup>, vorzeitigen Wehen<sup>76, 80, 65</sup>, intrauterinen Wachstumsrestriktionen ( intrauterine growth restriction – IUGR)<sup>75</sup>, spontanen Aborten<sup>75</sup> und von geringem Geburtsgewicht<sup>153</sup>.

Meistens läuft eine Chorioamnionitis subklinisch ab bevor es zur Frühgeburt kommt<sup>59, 78</sup>, so haben die meisten Frauen, die vor der 30. SSW entbinden, eine klinisch unauffällige AIS<sup>79</sup>.

Jones et al. zeigten 2009, dass bei einer PPROM in 88% der Fällen eine histologische Chorioamnionitis vorlag, bei vorzeitiger Wehentätigkeit hatten 68% der Schwangeren eine AIS<sup>64</sup>. Andere Autoren wiesen eine AIS bei 20% der Schwangeren mit PPROM nach, und bei 30% der Frauen mit vorzeitigen Wehen<sup>111</sup>.

Goldenberg et al. veröffentlichten im Lancet eine Serie, in der sie zeigten, dass die meisten spontanen Frühgeburten vor dem Hintergrund einer Chorioamnionitis zwischen der 21. und 24. SSW statt finden. Zwischen der 35. und 36. SSW werden nur noch 10% der Frühgeburten durch eine AIS ausgelöst<sup>44</sup>.

Tita et al. zeigten, dass eine AIS als Komplikation bei 40 – 70% der Frühgeburten nach frühzeitigem Blasensprung oder spontaner Frühgeburt und 1 – 13% der Geburten am Termin vorkommt<sup>156</sup>.

Die Ursache einer AIS ist meist eine ascendierende Infektion aus den unteren Genitalabschnitten<sup>56, 76, 156</sup> als Folge eines vorzeitigen Blasensprungs<sup>15, 160</sup>. Sie kann aber auch hämatogen<sup>156, 160</sup> und transplazental eingeschleppt sein, iatrogen nach Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie vorkommen oder anterograd aus dem Peritoneum einwandern<sup>156</sup>.

Die Erreger sind die schon bekannten *M. Hominis*<sup>111, 156</sup>, *U. urealyticum*<sup>111, 156</sup>, *C. trachomatis*<sup>111</sup>, *G. Vaginalis*<sup>111, 156</sup>, GBS<sup>15, 111, 156</sup>, Enterobakterien<sup>15, 111</sup>, *Fusobacterium spp.*<sup>15</sup>, *Escherichia coli*<sup>15, 111, 156</sup> und Listerien<sup>111</sup>.

Es herrscht Uneinigkeit in welcher Reihenfolge welche Strukturen infiziert werden. Kim et al. vertreten die Meinung, dass die Keime den Endozervix durchwandern, sich einen Zugang zur Dezidua schaffen, sich im Chorioamnion ausbreiten und von hier aus die intakten Membranen in die Amnionhöhle überwinden und das Fruchtwasser infizieren können<sup>76</sup>.

Goldenberg et al. zeigen dagegen, dass die Pathogenen sich erst im Fruchtwasser ausbreiten und von da aus dann ins Chorioamnion eindringen<sup>44</sup>. Dadurch könnte auch wiederum Kim et al.s Aussage untermauert werden, dass eine Chorioamnionitis besser über eine Fruchtwasserprobe nachgewiesen werden kann und nicht über eine Untersuchung des Chorions, da sich im Fruchtwasser mehr Bakterien befinden<sup>76</sup>, auch wenn Kim et al. von einem anderen Infektionspfad ausgehen.

Im Gegensatz dazu zeigten Pettker et al., dass wenn eine bakterielle Besiedelung der Plazenta festgestellt wird, diese noch nicht im Fruchtwasser nachgewiesen werden kann<sup>117</sup>.

Buhimschi et al. wiesen nach, dass eine Analyse der Proteine im Fruchtwasser zu einer frühen Erkennung einer histologischen Chorioamnionitis führt, und somit zur Identifizierung von Schwangeren, die während der Geburt eine medikamentöse Therapie erhalten sollten<sup>18</sup>. Hierbei spielen vier Protein Biomarker eine Rolle, und zwar neutrophiles Defensin-2 und -1 und Calgranulin-C und -A, deren Vorkommen eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt, Funisitis und

EOS vorraussagen. Auch eine erhöhte Fruchtwasserkonzentration von MMP-8<sup>161</sup> oder dem Kalzium-bindenden Protein S100B<sup>42</sup> ist als Marker einer intrauterinen Infektion anzusehen.

Als Risikofaktoren für eine AIS gelten eine lange Dauer nach Blasensprung<sup>111, 156</sup>, lange Geburtsdauer<sup>156, 160</sup>, nullipara<sup>156</sup>, Afrikanische Ethnizität<sup>156</sup>, multiple vaginale Untersuchungen<sup>156</sup>, Nikotin,- Alkohol- und Drogenabusus<sup>156</sup>, reduzierter Immunstatus<sup>156</sup>, Epiduralanästhesie<sup>156</sup>, Bakterielle Vaginose<sup>111, 156</sup> mit vaginalem Vorkommen von Ureaplasma<sup>156</sup> und GBS<sup>156</sup>, sowie Geschlechtskrankheiten<sup>156</sup>.

Uhl stellte fest, dass 24 Stunden nach erfolgtem Blasensprung bereits 4% der Kinder infiziert sind, nach 48 Stunden sogar schon 20%<sup>160</sup>.

Die maternalen und fetalen Komplikationen sind nicht zu unterschätzen. So kann es bei der Mutter ohne eine adäquate Therapie zu einer Allgemeininfektion mit Sepsis kommen<sup>15, 156</sup>, zur Endometritis<sup>156</sup>, Wundinfektion<sup>156</sup>, Beckenabszess<sup>156</sup> und postpartalen Blutungen<sup>156</sup>.

Die Komplikationen für den Fetus ergeben sich aus der Entzündung der Plazenta und ihren Folgen: plazentare Versorgungsstörungen<sup>15</sup> und daraus resultierende Entwicklungsstörungen wie IUGR, Frühgeburt<sup>15, 17</sup>, Sepsis<sup>15, 97, 156, 160</sup>, Tachikardie<sup>15</sup>, sowie postnatale Atemstörungen<sup>15</sup> wie z.B. bronchopulmonale Dysplasie ( BPD)<sup>80</sup>, Pneumonie<sup>15, 156</sup>, CLD<sup>78, 79, 88</sup>, Zyanose<sup>15</sup>, Pyodermie<sup>15</sup>, Otitis media<sup>15</sup>, Zerebralparese<sup>156</sup>, neurologische Defizite<sup>156</sup>, Meningitis<sup>15</sup> und letztendlich Lebensgefahr<sup>15, 156</sup>. Im Gegensatz dazu wiesen Chau et al. nach, dass eine histologische Chorioamnionitis nicht zu einer Störung des Hirnstoffwechsels oder der Bildung des Gehirns führt, sondern dafür postnatale Infektionen und Hypotension verantwortlich gemacht werden müssen<sup>21</sup>. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Reiman et al., die bei Neugeborenen, die einer Chorioamnionitis intrauterin ausgesetzt waren, keine Hirnschäden oder verringerte Hirnvolumina feststellen konnten<sup>120</sup>. Auch ist das Risiko, dass das Neugeborenen eine RDS entwickelt bei einer Frühgeburt nach Chorioamnionitis geringer<sup>79, 89</sup>, da das erhöhte Vorkommen von Interleukinen und Endotoxinen zu einer beschleunigten Lungenreifung führt<sup>89</sup>, allerdings zu Lasten von vereinfachten Alveolen und vaskulären Verletzungen<sup>79, 80</sup>.

Auch das primäre Immunsystem des Fetus wird durch Endotoxine beeinflusst, Monozyten reifen zu Alveolaren Makrophagen heran, und es kommt zu FIRS<sup>79, 94, 155</sup>. Eine Exposition des Fetus in der Gebärmutter zu LPS aktiviert seinen Thymus und führt zu strukturellen Veränderungen in diesem, was gravierende negative Auswirkungen auf die weitere Immunsystembildung hat<sup>84</sup>.

Durch die Gabe von Antibiotika kann das Vorkommen einer klinischen und histologischen Chorioamnionitis gesenkt werden<sup>62, 103, 141</sup>, gerade nach PPROM<sup>70</sup>. Wird eine AIS nachgewiesen, so muss die Schwangerschaft unverzüglich unter antibiotischer Abschirmung, am besten nach Antibioogramm<sup>111</sup>, beendet werden<sup>15, 111, 160</sup>, und zwar unabhängig von der SSW<sup>160</sup>. Eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden zur Lungenreife zeigt ein Absinken im Vorkommen von RDS und intraventrikulären Blutungen, sowie eine geringere Mortalität<sup>79</sup>.

Liegt keine AIS vor, so muss nach vorzeitigem Blasensprung zwischen der 24. und 32. SSW eine Lungenreifeinduktion erfolgen, dafür wird von Mylonas und Friese

Betamethason 2 x 12mg i.m. im Abstand von 24 Stunden empfohlen<sup>111</sup>. Auch eine prophylaktische Tokolyse sollte für maximal 48 Stunden bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion erfolgen<sup>111</sup>.

### **Neisseria gonorrhoeae**

Eine Infektion der Mutter in der Schwangerschaft mit *Neisseria gonorrhoeae* erhöht das Frühgeburtenrisiko um das fünffache, und die Wahrscheinlichkeit einer postpartalen Endometritis oder Myometritis ist heraufgesetzt. Die Kinder haben ein geringeres Geburtsgewicht und können durch Ansteckung während der Geburt eine Gonoblennorrhoe erleiden<sup>16</sup>. Eine Sectio caesarea schützt nicht sicher vor einer neonatalen Konjunktivitis. Die Diagnose wird über einen vaginalen Abstrich gestellt und mit einem  $\beta$ -Laktam Antibiotikum für mindestens 7 bis 28 Tage behandelt<sup>111</sup>.

### **Mycoplasma genitalium**

Rund 3% aller Frauen, meist jüngeren Alters, leiden unter einer sexuell übertragbaren Infektion mit *Mycoplasma genitalium*. Es gibt einen alarmierenden Zusammenhang zwischen Mycoplasmen- und Chlamydien-Infektionen. Aufsteigend die Keime in den oberen Genitaltrakt, so kann es zu Frühgeburt, Zervizitis, Endometritis und PID kommen<sup>55</sup>.

### **Listeria monocytogenes**

*Listeria monocytogenes* ist ein grampositives Stäbchen, das ein  $\beta$ -Hämolysin produziert<sup>160</sup> und die sogenannte Listeriose auslöst<sup>15</sup>.

Die Ansteckung erfolgt über Schmierinfektion oder infizierte Nahrungsmittel wie rohe Eier, Käse aus nicht pasteurisierter Milch, Weichkäse, rohes Fleisch, geräucherter Fisch, vakuumverpackter Räucherlachs oder Rohkost aus der Erde<sup>15, 160</sup>.

Für Schwangere ist die Infektion mit mehr Risiken verbunden, da hier eine gestörte zelluläre Immunabwehr vorliegt<sup>160</sup>.

Die Krankheit läuft in zwei Phasen ab, in der ersten sind die Symptome Fieber, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Pharyngitis, Lymphknotenschwellung, Diarrhoe und ein Harnwegsinfekt<sup>160</sup>. Nach einer Latenzzeit von 14 Tagen kommt es in der zweiten Phase zu einem erneuten Fieberanstieg, mit Zeichen eines Amnioninfektes, Uteruskontraktionen und Ausstoßung der Frucht. Je nach Schwangerschaftsdauer findet also ein fetaler Abort, eine Totgeburt oder aber die Geburt eines infizierten Kindes oder Frühgeborenen statt<sup>15, 160</sup>, mit einer Letalität von um die 50%<sup>15</sup>. Die Infektion des Kindes kann entweder diaplazentar,<sup>160</sup> aufsteigend<sup>160</sup> oder perinatal<sup>15</sup> erfolgt sein.

Man unterscheidet eine Früh- und eine Spätform bei der Neugeborenenlisteriose (siehe Tabelle 9<sup>2</sup>).

	<b>Frühform</b>	<b>Spätform</b>
<b>Zeitpunkt der Infektion</b>	intrauterin	sub partu oder post partum
<b>Erkrankungsbeginn</b>	< 5 Tage postnatal	1.-6. Woche postnatal
<b>Symptomatik</b>	Atemstörungen, Schockzeichen, schweres septisches Krankheitsbild Meningitis	Meningoenzephalitis
<b>Letalität</b>	50%	10%

Tab. 9: Formen der Neugeborenenlisteriose<sup>2</sup>

Die Diagnose wird über einen kulturellen Erregernachweis in Blut, Zervix und Fruchtwasser gestellt. Beim Vorliegen der Krankheit in der Schwangerschaft sind eine sofortige antibiotische Behandlung mit Penicillin für mindestens 2 Wochen angebracht. Ein infiziertes Kind wird mit 100-200 mg/ kg KG pro Tag therapiert<sup>15</sup>.

### **Pelvic inflammatory disease**

PID fasst alle Infektionen des inneren Genitals zusammen und wird im deutschen Sprachraum unterteilt in Zervizitis, Endometritis, Endo – Myometritis, Adnexitis, Parametritis usw.<sup>15</sup>. Erreger sind die physiologisch vorkommenden Scheidenflorabakterien wie Anaerobier, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenza*, Enterokokken und sexuell übertragbare Keime wie *C. Trachomatis* und *N. Gonorrhoeae*<sup>68</sup>. Zervizitis und Adnexitis sind wegen der Relevanz bei Schwangerschaften noch einmal gesondert aufgeführt:

Zervizitis – ist eine Entzündung des einschichtigen Zylinderepithels des Zervix, Erreger sind hier meist *C. Trachomatis*<sup>15, 111</sup>, *N. Gonorrhoeae*<sup>111</sup>, Herpes genitalis (HSV)<sup>111</sup>, Humane Papilloma Viren (HPV)<sup>111</sup>, Staphylokokken<sup>111</sup>, Streptokokken<sup>15</sup>, Anaerobier<sup>15, 111</sup>, Mykoplasmen<sup>111</sup> und Enterobacteriaceae<sup>111</sup>.

Adnexitis – ist die Infektion der Eileiter und des Eierstocks. Meist ist der Infektionsweg ascendierend<sup>15, 111</sup>, über eine Zervizitis zum Endometrium und über die Tuben in Richtung Ovarien, und selten deszendierend von einer Appendizitis, Peritonitis oder entzündlichen Darmerkrankung ausgehend<sup>111</sup>. Auch postoperativ nach gynäkologischen und chirurgischen Eingriffen kann eine Adnexitis auftreten<sup>111</sup>. Die Erreger sind meist Mischkulturen aus Streptokokken, Staphylokokken, *Escherichia coli*, Anaerobiern, *C. trachomatis*, *G. vaginalis* und *N. gonorrhoeae*<sup>111</sup>. Die Symptome sind Fieber, ein Anschwellen der Adnexe, Schmerzen im Unterbauch, sowie erhöhtes CRP<sup>111</sup>, die Diagnose wird über Palpation, Spekulum- und Ultraschalluntersuchungen sowie Blutuntersuchungen gestellt.

Liegt eine PID vor, so bedürfen Schwangere einer sofortigen stationären Aufnahme und einer Therapie mit einem Breitbandantibiotikum<sup>68, 111</sup>, das nach einem Antibiogramm angepasst wird. Bei einer eitrigen Peritonitis wird eine chirurgische Therapie mit Sanierung durchgeführt<sup>111</sup>.

Als Folgeschäden können so gravierende Komplikationen wie Infertilität und extrauterine Gravidität auftreten<sup>111</sup>.

#### **4.2.3.3 Systemische Entzündungen am Beispiel der Parodontitis**

Auch systemische Infektionen der Mutter können über den Blutweg die Plazenta erreichen und hier zu Entzündungen und ungünstigen Schwangerschaftsausgängen führen. Dies soll hier am Beispiel der Parodontitis (PA) gezeigt werden.

Parodontitis ist die Entzündung des Zahnhalteapparates durch physiologisch in der Mundhöhle vorkommende Keime und die Immunantworten des Körpers auf diese. Als Ursache geht jeder PA eine Gingivitis voraus, hervorgerufen durch die Ansammlung von Plaque, die zu einem Anstieg der fakultativ pathogenen Keime am Zahnfleischsaum und in den Taschen führt.

Die Infektionserreger einer Parodontitis werden in verschiedene Gruppen abhängig von ihrer Aggressivität eingeteilt. Im sogenannten Red Complex sind *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* zu finden. Der Orange Complex besteht aus *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum* und *Treponema denticola* zu finden<sup>44</sup>. Die Bakterien des Yellow Complex sind für eine Parodontitis zu vernachlässigen.

Normalerweise hat die körpereigene Immunabwehr mit Makrophagen und Lymphozyten diese Bakterien im Griff, es kann aber über verschiedene Mechanismen gerade in der Tiefe der Zahnfleischtasche zu einem rein Anaeroben und somit sehr aggressiven Milieu kommen, dem das lokale Immunsystem alleine nicht gewachsen ist. Die aktivierten Makrophagen produzieren proinflammatorische Zytokine wie Interleukine und TNF- $\alpha$ , das Level von PGE<sub>2</sub> und Kollagenasen steigt. Die hohe Konzentration von IL-1 $\beta$  und PGE<sub>2</sub> führt zu einer Aktivierung von Osteoklasten und es kommt zu einem Knochenabbau des Alveolarfortsatzes.

Risikofaktoren für die Ausbildung einer PA sind Rauchen, systemische Erkrankungen wie Diabetes, eine reduzierte Immunabwehr und die Einnahme bestimmter Medikamente die zu Gingivawucherungen und somit zu vermehrter Taschenbildung führen können.

Die Diagnose einer Parodontitis findet statt über eine Anamnese, die Aufschluss geben muss über genetische Prädisposition, Alter des Patienten, Mundhygiene und systemische Erkrankungen sowie oralen Befunden wie Bleeding on Probing (BOP), parodontale 6 Punkte Sondierung der Taschen an jedem Zahn, Feststellen von Furkationsbefall, Zahnlockerungsgrad und Rezessionen, sowie mit Hilfe eines Röntgenbildes auf dem der Knochenverlauf zu sehen ist. Außerdem können mikrobiologische Befunde mit Hilfe von Kulturen oder PCR erhoben werden.

Durch eine Schwangerschaft wird das gesunde Parodont beeinflusst, es kommt vermehrt zu Anschwellen der Gingiva, Taschenbildung und einem erhöhten BOP, diese Symptome verschwinden nach der Geburt wieder<sup>60</sup>. Wahrscheinlich ist die

hormonelle Umstellung in der Schwangerschaft dafür verantwortlich, dass Gingivaentzündungen aufflammen, der orale Biofilm sich ändert und ein selektives Wachstum von periodontalen Pathogenen wie *P. Gingivalis*, *P. intermedia* und *C. rectus* von statten geht<sup>60</sup>.

Hat allerdings eine Frau vor der Schwangerschaft schon eine etablierte Parodontitis, so wird diese verschlimmert<sup>60</sup> und die Frauen haben durch die über hämatogene Streuung in die Plazenta eindringende orale Pathogene ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt<sup>44, 125, 138, 148, 150, 161, 162</sup>, vorzeitige Wehen<sup>138</sup> und für Kinder mit geringem Geburtsgewicht<sup>60, 138, 148, 162</sup>, sowie eine IUGR<sup>60, 148</sup>.

Andere Kohortenstudien finden keinen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und Frühgeburt<sup>60</sup>, geringem Geburtsgewicht<sup>60</sup>, vorzeitigem Blasensprung<sup>138</sup> und IUGR<sup>60</sup>.

Die hämatogene Verbreitung von oralen Bakterien und Entzündungen wird immer wahrscheinlicher<sup>116</sup>, durch eine Parodontitis steigt das lokale und systemische Level von Entzündungsmediatoren, Zytokinen<sup>148</sup> und Pathogenen wie oben schon ausgeführt. So sind z.B. auch Filifactor alocis und *Rothia dentocariosa* einerseits bei der Bildung von odontogene Abszesse und Entzündungen des Parodonts mitbeteiligt, andererseits spielen sie laut DiGiulio anscheinend eine Rolle beim intrauterinen Tod von Feten und Neugeborenen Sepsis<sup>33</sup>. Auch konnten bei Frauen mit PPROM ohne eine klinische Entzündung *P. gingivalis* im Fruchtwasser nachgewiesen werden, welche genaue Rolle diese Keim bei der Frühgeburt spielt ist allerdings noch unklar<sup>67</sup>.

Die genauen Zusammenhänge sind noch nicht wissenschaftlich belegt, Huck et al.<sup>60</sup> entwickelten genau wie Weidlich et al.<sup>162</sup> drei Hypothesen, wie eine Parodontitis mit einer Frühgeburt zusammenhängen könnte.

1. Bakteriämie des oberen Genitaltraktes durch orale Infektionen<sup>24, 60, 162</sup>: Dies wird untermauert durch den Nachweis der oralen Bakterien *Bergeyella*<sup>60</sup>, *Eikenella*<sup>60</sup>, *Fusobacterium nucleatum*<sup>60</sup> und *P. gingivalis*<sup>60, 122</sup> im Fruchtwasser.
2. Hämatogene Verbreitung von Entzündungsprodukten<sup>24, 60, 162</sup>: Ein erhöhtes Level von Zytokinen im Sulkusfluid wie z.B. PGE-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  führt zu einem erhöhten Level der gleichen Entzündungsmediatoren im Fruchtwasser.
3. Fetal-maternale Immunantwort gegen orale Pathogene: Ein erhöhtes Immunglobulin M ( Ig-M) Level ist mit einer Frühgeburt in Zusammenhang zu bringen<sup>60, 162</sup>.

Es wird empfohlen, eine Parodontitistherapie in der Schwangerschaft durchzuführen<sup>148</sup>, was allerdings nur sicher zu einer deutlichen Verbesserung der parodontalen Parameter führt<sup>107, 162</sup>. Eine Verbesserung im Bezug auf den Ausgang einer Schwangerschaft wird immer noch diskutiert.

Eine systematische Parodontitistherapie kann, muss aber nicht zu einem besserem Schwangerschaftsausgang führen<sup>60</sup>. In klinische Studien wurde gezeigt, dass eine Therapie der PA zu einer 50%igen Senkung der Frühgeburtenrate führt<sup>24</sup>. Andere Autoren sagen dagegen, dass das Frühgeburtsrisiko nicht sinkt<sup>62, 107, 141, 162</sup> und die Kinder kein höheres Geburtsgewicht haben<sup>10, 107</sup>. Auch eine Antibiotische Therapie einer PA zeigt kein Absinken der Frühgeburtenrate<sup>110</sup>.



## 4.2.4 Probleme

### 4.2.4.1 Morbidität und Mortalität der Säuglinge

Frühgeburtlichkeit ist der führende Grund für Säuglingssterblichkeit und -krankheit<sup>8, 9, 14, 24, 31, 40, 44, 53, 55, 56, 58, 60, 65, 66, 72, 76, 90, 98, 112, 116, 119, 125, 131, 135, 145, 148, 149, 151, 172</sup>. Es wurde sogar festgestellt, dass sich die Morbiditätsrate für jede Woche die das Kind vor der 38. SSW geboren wird verdoppelt. Wird das Kind in der 34. - 36. SSW geboren, liegt das Morbiditätsrisiko bei 22,2%, zwischen der 37. - 41. SSW nur noch bei 3%<sup>145</sup>. Die Morbidität von Neugeborenen wird an folgenden Symptomen gemessen: Temperaturschwankungen<sup>137</sup>, Hypoglykämie<sup>145</sup>, Atemnot<sup>137, 145</sup>, Hyperbilirubinämie<sup>145</sup>, längerer Krankenhausaufenthalt<sup>145</sup> und Mortalität<sup>40</sup>. Ungefähr 60 - 80% aller perinatalen Todesfälle finden nach einer Frühgeburt statt<sup>22, 44, 60, 66, 81, 117, 127, 160</sup>, wobei „die extreme Unreife von Organsystemen und -funktionen vor allem der Kinder mit einem Geburtsgewicht <750g bzw. einem Gestationsalter < 26. SSW (...) häufig zu zahlreichen medizinischen Komplikationen“ führt<sup>47</sup>.

Laut der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation – WHO) sind 17 – 34% der Todesfälle im ersten Lebensjahr die Folge einer Frühgeburt. Kinder mit einem Geburtsgewicht von bis zu 1500 g werden 4 mal öfter im ersten Lebensjahr in ein Krankenhaus eingewiesen als Kinder mit einem normalem Geburtsgewicht<sup>24, 137</sup>. Säuglinge die weniger als 2500 g bei der Geburt wiegen, haben „ein 20mal höheres Mortalitätsrisiko (...) als Kinder deren Gewicht darüber liegt“<sup>54</sup>. Kinder, die in der 34. SSW geboren werden, haben ein bis zu 10 mal höheres Mortalitätsrisiko als Kinder in der 39. SSW<sup>122, 160, 169</sup>. Die Mortalitätsrate ist laut Göttler „abhängig vom Geburtsgewicht respektive Gestationsalter und von der Möglichkeit einer Versorgung in einem Perinatalzentrum“<sup>47</sup>.

2002 – 2004 wurden die Überlebenschancen der Frühgeborenen in Deutschland anhand ihres Gestationsalters erfasst<sup>160</sup>: Vor der 22. SSW ist das Kind in der Regel nicht lebensfähig, zwischen der 22. und 23. SSW liegt eine Grauzone, die Kinder haben zwar eine 50%-ige Chance zu überleben, aber knapp ein Drittel von ihnen trägt schwere körperliche und geistige Behinderungen davon. In Österreich und der Schweiz werden deshalb auch erst Kinder ab der 24. SSW behandelt. Hier liegen die Überlebenschancen schon bei 60%, in der 25. SSW bei 75%, zwischen der 26. - 27. SSW bei 85 – 90% und zwischen der 28. - 31. SSW schon bei 95%. Dies deckt sich mit den Zahlen der March of Dimes Foundation<sup>47</sup> und der WHO<sup>166</sup>, die bei Kindern, die nach der vollendeten 39. SSW geboren wurden, ein nur halb so großes Mortalitätsrisiko feststellen wie bei solchen, die zwischen der 37. und 39. SSW geboren wurden.

Man sieht also: je unreifer die Kinder bei der Geburt sind, desto gravierender und fataler die Komplikationen<sup>31, 61, 103, 137</sup>. Dies liegt zum großen Teil daran, dass die Entwicklung der Sinnesorgane, des Zentralen Nervensystems, des Herz- Kreislauf- Systems, kurz: des gesamten Menschen einfach noch nicht abgeschlossen und die Kinder somit auf ein Leben außerhalb des Uterus noch nicht optimal vorbereitet sind. Deshalb haben Frühgeborene ein hohes Risiko zu sterben oder Probleme mit der Atmung, Verdauung, dem Gehör oder Sehen sowie dem Immunsystem und Zentralen Nerven System zu bekommen<sup>24</sup>.

Die Haut als größtes Organ des Menschen spielt eine wichtige Rolle beim Flüssigkeitshaushalt, der Temperaturregulation und als Barriere vor Infektionen. Bei Kindern die in der 22. - 25. SSW geboren werden ist sie gelatineartig, kann durch Berührungen leicht verletzt werden, lässt Flüssigkeiten entweichen und bildet keine Barriere gegen Infektionen<sup>24</sup>.

Erst ab der 30. bis 32. SSW bildet die Lunge den sogenannten Surfactant – Faktor, ein Phospholipid, das die Oberflächenspannung der Alveolen verringert und somit die Atelektase der Lunge verhindert. Kindern die früher auf die Welt kommen leiden an einem akuten Lungenleiden, der sogenannten RDS<sup>24, 56, 86, 89</sup>. Ihnen fehlen Alveoli, sie atmen nur mit den Terminalen Bronchien und den primitiven Lungensäckchen. Laughon et al. stellten 2009 fest, dass bei 40% der Frühgeborenen die vor der 28. SSW geboren wurden, in den ersten beiden Wochen nach der Geburt eine Verschlechterung der Lungentätigkeit statt findet, die Hälfte der Kinder entwickelt eine chronische Lungenerkrankung<sup>86</sup>. Meist gibt es durch mechanische Beatmung und die Gabe von Surfactant<sup>24, 43</sup> eine Verbesserung und Heilung nach zwei Wochen, es kann aber auch eine chronische Erkrankung, die sogenannte BPD daraus resultieren. BPD liegt bei bis zu 80% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von  $\leq 750\text{g}$  vor, und wird bedingt durch die Unreife der Lunge, Beatmungstrauma und Sauerstofftoxizität<sup>47</sup>.

Das Kardiovaskuläre System zeigt durch die Unreife bei Frühgeborenen oft Fehlfunktionen in der Autoregulation von Blutgefäßen, was zur Hypotension führt. Auch der Ductus arteriosus kann offen oder nicht ganz verschlossen sein, was zu gravierenden Problemen durch verringerten Blutfluss zu den wichtigen Organen und Herzversagen führen kann. Durch die nicht ausgereifte Hämatopoese kommt es oft zur Anämie, was Bluttransfusionen nötig macht<sup>24</sup>.

Frühgeborene haben eine nicht richtig ausgebildete Ohrmuschel und ein 10 – 50 mal höheres Risiko an einer Hörschwäche zu leiden als Kinder, die am Termin geboren werden. Ein leichter bis schwerer beidseitiger Gehörschaden führt zu einer gestörten Wahrnehmung der Sprache und somit zu einem erschwerten Erlernen dieser. Wird diese Hörschädigung nicht während der kritischen Zeitspanne des Spracherwerbs in den ersten zwei Lebensjahren erkannt und therapiert, kann daraus ein bleibender Störung im Verstehen und Sprechen, sowie in der Sprachentwicklung zurückbleiben<sup>24</sup>.

Frühgeborenen haben öfter als Reifgeborene Störungen im ophthalmischen System und sehen deshalb schlechter. Am häufigsten haben sie eine neovaskuläre Retina Störung ( Retinopathy of Prematurity – ROP). Dies wird noch weiter begünstigt durch Hypoxie oder Hyperoxie, gestörten Blutdruck, Sepsis und Azidose<sup>24</sup>.

Der Gastrointestinaltrakt ist zuständig für Verdauung und Aufnahme von Nährstoffen und hat immunologische und endokrine Funktionen. Bei Frühgeborenen kommt es zu Ernährungsproblemen<sup>14, 56, 119, 137</sup> da der unreife Darm die zugeführte Nahrung nicht richtig verdauen, und die für das Wachstum und die Entwicklung des Kindes wichtigen Nährstoffen schlecht resorbieren kann, weswegen oft eine parenterale Ernährung erfolgen muss. Bei Kinder die vor der 34. SSW geboren werden ist der Saug- und Schluckreflex nur eingeschränkt ausgebildet, weswegen sie über eine Magensonde ernährt werden müssen.

In Verbindungen mit akuten Infektionen kann es außerdem zur NEC kommen, die wiederum mit Antibiotika bekämpft werden muss<sup>24, 47</sup>. Nach der Geburt wird der Darm normalerweise mit Verdauungsbakterien besiedelt, dies wird durch die Gabe von Antibiotika, wie es oft bei Frühgeborenen und den auftretenden Infektionen der Fall ist, negativ beeinflusst<sup>24</sup>.

Das nicht ausgereifte Immunsystem kann nicht effektiv gegen Bakterien, Viren und andere Krankheitserreger kämpfen. Es reagiert noch anders als das von Erwachsenen auf Entzündungen und Infektionen durch Pathogene. Die komplexen Zusammenhänge zwischen Pathogenen, Stress, Zytokinen, Gewebeverletzungen, Hormonen, und die verschiedenen genetischen und umweltbedingten Auswirkungen auf die Vorantreibung oder Hemmung von entzündlichen Prozessen haben eine massive Auswirkung auf das Überleben und die Gesundheit des Kindes<sup>24</sup>.

Durch das Defizit in der Immunabwehr bei Frühgeborenen kommt es signifikant öfter zu Infektionen der Neugeborenen. Das Risiko für eine neonatale Infektion steigt mit dem Ausmaß der Frühgeburtlichkeit an, bei einer Entbindung vor der 28. SSW und einem Gestationsgewicht von weniger als 1000 g ist das Risiko am höchsten<sup>144</sup>.

Schäden im Zentralen Nervensystem (ZNS) können während der Schwangerschaft, unter der Geburt, der Anpassung an das Leben außerhalb des Uterus oder durch eine Krankheit entstehen. Viele frühgeburtliche Faktoren wie Infektionen und Krankheiten können zu fetalen ZNS Schäden beitragen. So kommt es zu intraventrikulären und intraparenchymalen Blutungen und Schäden an der weißen Hirnmasse, wie z.B. periventrikulärer Leukomalazie. Dies führt nicht selten zu Zerebralparese, geistiger und motorischer Behinderungen, Aufmerksamkeitsdefizit und einem geringeren Intelligenzquotienten (IQ)<sup>24</sup>. Mosters et al. führten 2008 eine Studie durch die zeigte, dass 9,1% der Kinder die zwischen der 23. - 29. SSW geboren werden eine Zerebralparese hatten, im Vergleich mit 0,1% der Kinder die am Termin entbunden wurden. Das Vorkommen einer geistigen Behinderung lag bei 4,4% im Vergleich zu 0,4%<sup>109</sup>.

Göttler zeigte 2010 in seiner Dissertation, dass knapp 40% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht bis 1500g eine Hirnblutung unterschiedlichen Ausmaßes entwickeln<sup>47</sup>. Man sieht, dass auch das Geburtsgewicht einer der wichtigsten Faktoren ist, ob ein Kind überleben, wachsen und sich gesund entwickeln wird<sup>60</sup>, ein geringes Geburtsgewicht ist neben der Frühgeburt der häufigste Grund für Morbidität und Mortalität der Kinder<sup>66</sup>.

Wird die Schwangerschaft in irgendeiner Art und Weise durch eine Infektion der Mutter beeinträchtigt, kann das zu gravierende Komplikationen sowohl bei der Mutter, als auch beim Kind im Mutterleib und nach der Geburt führen<sup>45, 66, 129, 133</sup>. Eine Übertragung auf das Kind kann entweder präpartal (durch Aszension über die Scheide und den Zervix, hämatogen durch die Plazenta, retrograd über den abdominalen Raum durch die Tuben oder über eine unbeabsichtigte Keimeinführung während z.B. einer Amniozentese), peripartal (Verbunden mit Einsetzen der Wehen oder Blasensprung) oder postpartal (durch das Stillen) erfolgen<sup>111</sup>.

Die hier auftretenden infektionsbedingten Komplikationen für das Kind können unterteilt werden in direkte fetale Schädigung wie Embryopathie und Fetopathie, indirekte fetale Schädigung wie Frühgeburt und Spontanabort und intrapartale Infektionen des Kindes mit späteren gesundheitlichen Folgen<sup>111</sup>. Es liegt in jedem Fall ein noch mal erhöhtes Risiko von Komplikationen für das Kind vor, als das „nur“ bei einer Frühgeburt ohne Infektionen der Fall ist.

Kommt es zu einer intrauterinen Infektion, können frühzeitige Wehen und Frühgeburt ausgelöst werden<sup>48, 82</sup> und Schäden am Fetus entstehen<sup>123</sup>. Bei bis zu 40% der fieberhaften Erkrankungen der Kinder nach der Geburt ist eine IAI dafür verantwortlich, sowie bei mindestens einem Drittel der EOS und Pneumonien und bei der Hälfte der Kinder mit zu geringem Geburtsgewicht<sup>48</sup>.

So steigert eine Chorioamnionitis z.B. die Morbiditäts- und Mortalitätsrate<sup>20, 37, 155</sup>, in einigen Kohortenstudien wurde außerdem festgestellt, dass ein histologisches AIS zu einem erhöhten Vorkommen von kulturell nachgewiesener oder klinisch vermuteter Sepsis bei Frühgeborenen führt<sup>155</sup>. Durch eine BV können bei den Neugeborenen postpartal eine Bakteriämie, nekrotisierende Enterokolitis, hypoxische, ischämische Enzephalopathie oder zerebrale Kinderlähmung auftreten<sup>143</sup>.

Verbleiben Kinder bei einer Mikrobiellen Besiedelung des Uterus (microbial invasion of the amniotic cavity – MIAC) oder PID länger im Mutterleib, um dem Fetus mehr Zeit zum Reifen zu geben, ist das Kind einer für es gefährlichen intrauterinen Umgebung ausgesetzt<sup>62</sup>. So kann eine Frühgeburt in manchen Fällen als normale Wirtsantwort gegen eine Infektion angesehen werden und somit auch Vorteile für die Mutter und das Kind haben<sup>46</sup>. Beim Verbleiben im Mutterleib kann der Fetus eine FIRS entwickeln. Dadurch steigt das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko signifikant<sup>46, 125</sup> und es können langfristige Schäden wie z.B. Organschäden, Sepsis und sogar Tod resultieren<sup>45, 46</sup>.

Die klinischen und laborchemischen Symptome einer FIRS sind ein erhöhtes fetales Plasma IL-6 und eine systemische Entzündung des Kindes<sup>46</sup>. Auch eine schlechte postnatale Gewichtszunahme und das Auftreten von Zerebralparesen und neuralen Entwicklungsstörungen<sup>53, 92</sup>, nekrotische Enterokolitis (necrotizing enterocolitis – NEC), intraventrikulären Blutungen<sup>106</sup> und arterielle Hypotension<sup>53</sup> werden durch eine intrauterine Infektion begünstigt.

In der Literatur werden gerade die Entwicklung der Lunge und des respiratorischen Systems bei Frühgeborenen die durch Infektionen im Mutterleib beeinträchtigt waren, mit unterschiedliche Ergebnissen bewertet. Einerseits führen intrauterine Infektionen zu einer Störung in der Bildung und der Anzahl von Alveolen<sup>24</sup>, es kommt vermehrt zu BPD<sup>80</sup> und chronischen Lungenerkrankungen<sup>85</sup>. Andererseits dagegen führt eine intrauterine Entzündung zu einer Lungenreife<sup>80</sup> da die Produktion von Surfactant Proteinen<sup>88</sup> angeregt wird, und es kommt weniger oft zu einer RDS<sup>80, 85</sup>.

Es gibt verschiedene Therapieansätze um das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von Frühgeborenen zu senken. So verbessert die pränatale Gabe von Kortikosteroiden die Lungenentwicklung durch eine Induktion der Lungenreife und beugt somit dem Risiko von Lungenerkrankungen wie z.B. RDS und CLD vor<sup>24, 62, 79, 103, 134, 160</sup>. Auch NEC<sup>24, 62, 134</sup>, einem offenen Ductus Arteriosus<sup>24, 62</sup> und

intraventrikulären Blutungen<sup>62, 134</sup> wird durch Glukokortikoidgabe vorgebeugt. Die pränatale Gabe von Glukokortikoiden ist die zum jetzigen Zeitpunkt einzige, wissenschaftlich mit Studien untermauerte Therapie, die die Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen verbessert<sup>24</sup>.

Nicht zu vernachlässigen ist allerdings auch die Pflege und das Handling der Kinder auf der Neugeborenen – Intensivstation. So konnte von Cone-Aguelo et al. gezeigt werden, dass bei Neugeborenen, die die sogenannte Känguru-Pflege erhielten, eine bessere Gewichtszunahme erfolgte, sie sich seltener mit Krankenhauskeimen infizierten und weniger oft eine Lungenerkrankung in der ersten 6 Monaten entwickelten<sup>25</sup>. Auch die Gabe von Muttermilch von Anfang an führt zu weniger Infektionen, die Kinder lernen später leichter das Saugen an der Brust, haben bessere kognitive Leistungen und seltener chronische gastrointestinale Erkrankungen und Allergien<sup>2</sup>.

#### **4.2.4.2 Langfristige Schäden in der Entwicklung der Kinder**

Nicht nur die direkt nach der Frühgeburt auftretenden Komplikationen wegen der Unreife der Kinder geben Anlass zur Sorge, sondern auch die langfristigen Schäden, die daraus resultieren. Die Hälfte aller Spätschäden hat als Ursache eine Frühgeburt<sup>44, 127</sup>. Auch hier gilt wieder, dass das Risiko medizinischer und sozialer Einschränkungen steigt, je kürzer die Schwangerschaftsdauer war<sup>109</sup>. So stellte Göttler in ihrer Dissertation 2010 fest, dass „sehr unreif geborenen Kinder ein fünf- bis sechsfach höheres Risiko für eine schwere neurologische oder kognitive Störung tragen und dieses Risiko (...) mit abfallender Tragzeit exponentiell“<sup>47</sup> ansteigt. Andererseits zeigte sie, dass „Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht >1500g oder einem höheren Gestationsalter, ohne weitere medizinische Komplikationen, (...) sich körperlich und geistig meist völlig normal“ entwickeln<sup>47</sup>.

Viele der Kinder die als Frühgeborenen auf die Welt kamen, haben mit motorischen<sup>92, 160</sup>, neurologischen, gastrointestinalen<sup>47, 56</sup> und pulmonalen<sup>8, 24, 47, 56, 72, 79, 82, 88, 94</sup> Problemen zu kämpfen, sie leiden an Hör-<sup>47, 109, 137, 160</sup> und Sehschwächen<sup>8, 47, 109, 137, 160</sup>, haben kognitive<sup>92, 109, 160</sup>, soziale, emotionale<sup>109</sup> und psychische Schwächen, sowie Konzentrations-<sup>47, 92, 109</sup> und Lernschwierigkeiten<sup>47, 72, 109, 137</sup> und zeigen öfter Verhaltensauffälligkeiten und -störungen<sup>47, 109, 137, 148, 160</sup>, wie z.B. ausgeprägte Ängstlichkeit<sup>137</sup>.

Die Sehschwächen ergeben sich aus den Folgen der bei Frühgeborenen sehr häufig auftretenden Retinopathie. Im Zuge dessen kommt es zu Schielen, Schwach- oder Kurzsichtigkeit, sowie selten zu Glaukomen<sup>47</sup>. Auch eine Retinopathia praematurorum, also eine „zunehmende Netzhautablösung infolge einer anhaltenden Hyperoxie“ wird beschrieben<sup>8, 137</sup>.

Durch die beeinträchtigte Gehirnentwicklung<sup>8, 47, 56, 65, 92, 94, 119, 137, 141</sup> kommt es zu neuronalen Langzeitschäden<sup>19, 47, 48, 76, 81, 82, 137, 148, 149</sup>, und Zerebralparesen<sup>8, 72, 76, 88, 92</sup>, viele Frühgeborene tragen geistige Behinderungen unterschiedlicher Ausprägung davon<sup>8, 40, 137</sup>. Es treten vermehrt Epilepsien<sup>109, 160</sup> und Autismus<sup>109</sup> sowie ADHS<sup>137</sup> auf.

Aber auch Krankheiten im Erwachsenenalter, die auf den ersten Blick nichts mit einer Frühgeburt zu tun haben, können auf diese zurückgeführt werden. So haben Jugendliche und Erwachsene, die mit einem geringen Geburtsgewicht geboren werden, öfter einen erhöhten Blutdruck<sup>35, 137</sup>.

Smith et al. zeigten, dass ein Viertel der Kinder, die vor der 37. SSW geboren werden, und sogar knapp 50% der Frühgeborenen vor der 32. SSW, einer Frühförderung in irgendeiner Art und Weise bedürfen<sup>152</sup>. Viele dieser angeborenen Nachteile ziehen sich bis in die Jugend und das Erwachsenenalter hinein<sup>137</sup>. Zu früh Geborene haben öfter keinen Schulabschluss, machen weniger oft einen Bachelor oder ein Staatsexamen, haben im Schnitt ein niedriges Einkommen und sind mehr auf Unterstützungen vom Staat angewiesen<sup>109</sup>. In einer britischen Studie aus dem Jahre 2008, in der Lehrer zu Auffälligkeiten der Schüler befragt wurden, hatten bis zu einem Drittel der 7jährigen, die zwischen der 32. und 35. SSW geboren wurden, Schwierigkeiten in der Motorik, beim Sprechen, Schreiben und im Verhalten, sowie in Sport und Mathematik. Die Lehrer beschrieben die Kinder meist als schüchterner, mit geringem Durchsetzungsvermögen und zurückgezogener als gleichaltrige Klassenkameraden. Kinder, die vor der 26. SSW geboren wurden brauchen auch mit 10 – 12 Jahren noch öfter Physiotherapie und medizinische Zuwendungen, sie gingen im Schnitt 3 Mal öfter zum Arzt als Kinder mit normalem Geburtsgewicht<sup>137</sup>.

Das postnatale Wachstum von Frühgeborenen ist unterdurchschnittlich<sup>24, 30, 88</sup>. Wenn in den ersten zwei Lebensmonaten keine oder zu wenig Gewichtszunahme stattfindet, hat das Auswirkungen auf die Gesundheit in der Kindheit und als Erwachsener, da es vermehrt zu Wachstumsstörungen, Insulinresistenz, Adipositas, Herz – Kreislauferkrankungen und Entwicklungsstörungen des Nervensystems kommt<sup>106</sup>. So haben Kinder mit einem Gestationsgewicht von bis zu 2500 g Wachstumsstörungen in den ersten drei Lebensjahren, Kinder mit weniger als 1500 g Geburtsgewicht sogar noch ausgeprägter, allerdings gibt es meist einen Wachstumsschub später im Leben, so dass als Erwachsene normale Körpergrößen resultieren<sup>24</sup>.

#### **4.2.4.3 Kosten**

2001 wurden durch Frühgeburten in den USA Kosten in Höhe von \$13,6 Milliarden verursacht, das sind 50% der Gesamtkosten aller Geburten in diesem Jahr<sup>8</sup>. Im Jahre 2005 stieg diese wirtschaftliche Belastung in den USA sogar auf \$26,2 Milliarden, oder pro Frühgeborenes gerechnet auf \$51,600<sup>8, 24, 65</sup>.

Auch in Kanada explodieren die medizinischen Aufwendungen in Verbindung mit Frühgeburten. So lagen sie im Jahre 1991 noch bei \$600.000, 2007 waren es schon mehr als \$1 Milliarde. Dies liegt daran, dass die durchschnittliche Krankenhausrechnung für Frühgeborene 3 bis 20 Mal höher ist als die von Reifgeborenen Kindern<sup>103,135</sup>, die Krankenhauskosten sinken also mit steigendem Geburtsalter und auch -gewicht. Kommt ein Kind in der 28. SSW oder mit einem extrem geringem Geburtsgewicht von bis zu 1000 g auf die Welt entstehen durchschnittliche Kosten von \$65,600, bei einer Geburt zwischen der 28. und 36. SSW oder einem Geburtsgewicht von 1000 bis 2499 g sind es nur noch

\$12,100. Im Schnitt sind die Kosten 25 Mal höher, und der Krankenhausaufenthalt dauert 11 Tage länger bei Frühgeborenen bzw. Säuglinge mit zu geringem Geburtsgewicht im Vergleich zu den Termingeborenen<sup>135</sup>.

Doch auch auf lange Frist sind höhere gesellschaftliche Kosten mit Frühgeburt verbunden<sup>16</sup>. So kostet die Frühförderung von Frühgeborenen 2005 in den USA insgesamt \$1,09 Milliarden<sup>8</sup>, hinzu kommen noch oft lebenslange Kosten für Ärzte, Spezialisten, Rehabilitationsmaßnahmen und Pflege der Kinder<sup>135</sup>.

#### 4.2.4.4 Psychische Belastung der Eltern

Der größte Wunsch von werdenden Eltern ist es, dass ihr Kind gesund auf die Welt kommt. Ist es nun ein Frühgeborenes, werden sie mit dem „Wahr-werden ihrer größten Ängste konfrontiert“<sup>47</sup>, fühlen sich hilflos und ausgeliefert. Sie können nicht ihren natürlichen Beschützerinstinken folgen, sondern müssen „ihr Neugeborenes einer intensivmedizinischen Versorgung überlassen“<sup>47</sup> was eine Eltern-Kind-Bindung negativ beeinflussen kann.

Die Eltern von Frühgeborenen fühlen sich durch die Geburt, den Krankenhausaufenthalt sowie die Morbidität und Mortalität der Kinder ausgeprägter psychisch belastet<sup>16, 36, 102, 137, 147</sup>, was sich oft bis in die Schulzeit der Kinder hinein ziehen kann<sup>47</sup>. Durch die traumatische Erfahrung können „posttraumatische Belastungsreaktionen der Mutter (oder) der Eltern“<sup>47</sup> auftreten, klinische Symptome einer posttraumatischen Reaktion laut dem Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen ( DMS) zeigen „41% der Eltern von Hochrisikogeborenen und immerhin noch 26% der Eltern von Kindern mit niedrigem Risiko“<sup>47</sup>. Diese Anzeichen ziehen sich bis ins Kleinkindalter der Frühgeborenen fort, so zeigen einen Monat nach der Geburt noch mehr als zwei Drittel der Mütter ein signifikantes Trauma, ist das Kind ein Jahr alt, so sind es immer noch die Hälfte, und bei 2jährigen Kindern immerhin noch knapp ein Fünftel<sup>47</sup>. Auch leiden Mütter von Frühgeborenen häufiger an Depressionen, werden geplagt von Schuldgefühlen und Selbstvorwürfen<sup>27</sup>.

Das Stresslevel der Eltern ist auch bei 3jährigen Kindern, die zu früh geboren wurden erhöht<sup>137</sup> und es gibt „eine größere negative familiäre Belastung bei Müttern von Hochrisikokindern“<sup>47</sup>. Saigal et al. stellten 2000 fest, dass die Familien bis in die Grundschulzeit hinein ein höheres Stresslevel erfahren und die Eltern ein größeres Problem damit haben, eine emotionale Bindung zu ihren Kindern aufzubauen. Die Familie ist als gesamte Einheit betroffen, da Eltern von Frühgeborenen selten noch mehr Kinder bekommen, bzw. ältere Geschwister unter dem Aufmerksamkeitsdefizit nach der Frühgeburt eines kleinen Geschwisterchens leiden. Die Familie muss höhere finanzielle Belastungen aushalten und es kommt öfter zu Scheidungen. Andererseits stellten Saigal et al. auch fest, dass die Verantwortung, für ein zu früh Geborenes zu sorgen die Partner näher zusammenschweißen, die Eltern positive Bestärkung von von Freunden und Familie bekommen und somit die Partnerschaft auch gestärkt werden kann<sup>136</sup>.

## 4.2.5 Therapieansätze

### 4.2.5.1 Prophylaxe zur Vermeidung von Frühgeburt

Frühgeburten sind der führende Grund für Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen, sie sind mit starken psychischen und finanziellen Belastungen der Familie verbunden und haben weitreichende soziale und wirtschaftliche Auswirkungen auf die Gesellschaft. Somit sollte alles getan werden um einer Frühgeburt vorzubeugen, es reicht nicht, die Folgen z.B. mit Frühförderprogrammen für die Kinder abzufangen.

Einteilen kann man diese vorbeugenden Maßnahmen in drei Gruppen, die Primär-, Sekundär- und Tertiärprophylaxe<sup>62</sup> der Frühgeburtslichkeit.

Die Primärprophylaxe richtet sich an alle gebärfähigen Frauen vor und während der Schwangerschaft mit Maßnahmen und Therapien, die dem Risiko eine Frühgeburt zu erleiden vorbeugen sollen. Darunter fallen z.B. die Impfungen gegen Gebärmutterhalskrebs<sup>62</sup>, Mutterschutzfristen in der Arbeit<sup>62</sup>, das Vermeiden von Nachtschichten<sup>62</sup>, Stress<sup>160</sup> und langem Stehen<sup>62</sup>. Die Einnahme von Multivitaminpräparaten vor der Empfängnis führt auch zu einem Herabsetzen des Frühgeburtenrisikos. Auch die Nikotinentwöhnung hilft den Kindern einen besseren Start ins Leben zu bekommen<sup>62, 160</sup>, da die Kinder von Nichtrauchern größer und schwerer sind und eher termingerecht kommen als die Kinder von Rauchern.

Die Sekundärprophylaxe zielt darauf ab, eine bestehende Schwangerschaft bis zum Termin zu verlängern, indem Risikofaktoren ausgeschaltet oder abgemindert werden. Risikofaktoren sind z.B. eine Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft<sup>62</sup>, Anomalien der Gebärmutter<sup>62, 160</sup>, verkürzter Zervix<sup>40, 62</sup>, Blutungen<sup>62</sup> oder eine Mehrlingsschwangerschaft<sup>62, 160</sup>. Hat eine Mutter eine der hier aufgeführten Risikofaktoren in der Anamnese, so werden Bettruhe<sup>62</sup>, eingeschränkte körperliche Arbeit<sup>62</sup>, Hilfe im Haushalt<sup>60</sup> sowie emotionale Unterstützung<sup>60</sup> empfohlen. Auch wird den Schwangeren mitunter geraten wenig bis keinen Geschlechtsverkehr zu haben, allerdings kann wissenschaftlich kein Zusammenhang zwischen sexueller Enthaltsamkeit und längerer Schwangerschaftsdauer festgestellt werden<sup>62</sup>. Eine Ultraschalluntersuchung der Länge des Zervixes in der 20. - 24. SSW hilft, Frauen mit einem verkürztem Zervix und somit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt zu erkennen<sup>40, 62</sup>. Bei Frauen mit einem Zervix von unter 15 mm wird ein Verschluss des Muttermundes mit einem Cerclagepessar empfohlen<sup>160, 161</sup>, allerdings sinkt das Risiko bei Frauen, die keine Frühgeburt in der Anamnese haben dadurch nicht, es kann bei Mehrlingsschwangerschaften sogar zu einem Anstieg der Rate kommen<sup>62</sup>. Auch hilft eine Einnahme von Omega-3 Fettsäuren, wie oft propagiert wird, nicht gegen Frühgeburten, allerdings kann die Gabe von Kalzium helfen<sup>62</sup>. Ein Screening der Schwangeren auf Infektionen und Behandlung dieser kann das Risiko einer Frühgeburt und eines geringen Geburtsgewichtes einschränken<sup>154, 160</sup>. Erez et al. zeigten 2008, dass bei einer Frühgeburt die Thrombozytenwerte der Mutter ansteigen, was als Frühindikator zum feststellen einer drohenden vorzeitigen Entbindung genutzt werden könnte<sup>38</sup>. Auch die Konzentration des



Plazentawachstumsfaktors (placental growth factor – PIGF) spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle die noch weiter erforscht werden sollte<sup>126</sup>.

Die Tertiärprophylaxe zielt letztendlich während der drohenden Frühgeburt darauf ab, die Entbindung hinauszuzögern und die Gesundheit des Neugeborenen zu verbessern. Die meisten Maßnahmen heutzutage sind tertiäre, wie z.B. die optimale medizinische Versorgung des Säuglings auf einer Neonatalen Intensivstation<sup>62, 118</sup>, Tokolyse<sup>62</sup>, pränatale Kortikosteroid- oder Antibiotikadministration<sup>62</sup>, Maßnahmen bei vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitiger Wehentätigkeit<sup>160</sup> und das optimale Timing der geplanten frühzeitigen Entbindung<sup>62</sup>. So sollten geplante Entbindungen vor dem Geburtstermin, wie z.B. Kaiserschnitte, erst nach der 39. SSW stattfinden, damit dem Risiko einer Sepsis<sup>87</sup> oder Lungenerkrankung<sup>119</sup> des Säuglings und der damit verbundenen Notwendigkeit einer Betreuung in einer Neugeborenen Intensivstation vorgebeugt wird. Durch ein Herauszügern der Entbindung mit verschiedenen Maßnahmen, wird Zeit gewonnen um Hochrisikomütter vor der Entbindung in ein Krankenhaus mit einer Neugeborenen Intensivstation zu transportieren<sup>24, 137</sup>.

Ein Stufenplan bei drohender Frühgeburt hilft, die geeigneten Maßnahmen zu ergreifen (siehe Tabelle 10<sup>24</sup>).

Stufe	Indikation	Therapie
I	palpatorischer und tokographischer Nachweis nicht zervixwirksamer vorzeitiger Wehen	Bettruhe, Magnesium, bei persistierender Wehentätigkeit stationäre Aufnahme und Kurzeittokolyse mit einem $\beta$ -Mimetikum
II	uterine Kontraktionen <1/10 min, beginnende Verkürzung und Dilatation der Zervix bei geschlossenem inneren Muttermund	stationäre Aufnahme, Bettruhe, Tokolyse mit einem $\beta$ -Mimetikum, Magnesium
III	uterine Kontraktionen >1/10 min, Zervixveränderungen mit Dilatation des inneren Muttermundes vor der 34. SSW	stationäre Aufnahme, Bettruhe, Akuttokolyse mit einem $\beta$ -Mimetikum, bei kardiovaskulären Nebenwirkungen $\beta$ -Blocker, Magnesium, Beschränkung der Infusionsmenge auf 1000-1500 ml/d, Prostaglandinsynthesehemmer, Lungenreifeinduktion mit Glucocorticoiden, nach erfolgreicher Tokolyse bei nach wie vor bestender palpatorischer und sonographischer Zervixinsuffizienz operative Zervixumschlingung bzw. Einlage eines Pessars

Tab. 10: Therapeutischer Stufenplan bei drohender Frühgeburt<sup>24</sup>

Die Behandlung von Frühgeburt hat sich bis jetzt darauf konzentriert, die Wehen zu verhindern. Damit ist allerdings einer frühzeitigen Entbindung nicht vorgebeugt worden, sondern sie wurde nur so lange hinausgezögert, bis die Schwangeren in ein Krankenhaus mit der entsprechenden therapeutischen Einrichtung gebracht

werden, und die pränatal verabreichten Steroide und Antibiotika wirken konnten. Dies führt zwar zu gesteigerten Überlebensraten der Kinder, aber es besteht immer noch die Gefahr von akuten und chronischen Gesundheitsproblemen der Frühgeborenen<sup>24, 62</sup>.

#### 4.2.5.2 Medikamentöse Therapie bei drohender Frühgeburt

##### Antibiotika

Ob eine pränatalen Antibiotikadministration der Mutter zu einem verbesserten Schwangerschaftsausgang führt, hängt von den Gründen für die Therapie ab. Liegt eine drohende frühzeitige Entbindung vor, z.B. wegen spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit, so zeigten eine Vielzahl von Autoren, dass einer Frühgeburt dadurch nicht vorgebeugt werden kann<sup>11, 50, 61, 62, 101, 127, 140, 154</sup>. Auch bei einer BV wird durch eine Antibiotikatherapie die Rate der Frühgeburten nicht gesenkt<sup>65, 81, 108, 150, 154</sup>.

Bei Patientinnen mit PPROM ist die antibiotische Therapie dagegen Standard, sie führt nachweislich zu einer Verlängerung der Schwangerschaft<sup>22, 45, 61, 62, 125</sup>, auch wenn die meisten Patientinnen mit PPROM zu Beginn der Therapie keine Keime im Fruchtwasser haben<sup>45</sup>.

So zeigten Kenyon et al. in der ORACLE II Studie mit fast 5000 Frauen, dass die Gabe von Erythromycin bei PPROM zu einer Verlängerung der Spanne zwischen Blasensprung und Geburt führt, sowie zu einer Verbesserung der Morbidität der Neugeborenen<sup>73</sup>, dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der ORACLE I Studie<sup>74</sup> und der anderer Autoren wie Blumenfeld et al.<sup>14</sup>, Gomez et al.<sup>45</sup> und Lee et al.<sup>89</sup>. Hat die Mutter eine Infektion, so ist ein Breitbandantibiotikum angebracht, um z.B. gegen *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* und Anaerobier vorzugehen<sup>16, 133</sup>, obwohl Kataoka et al. 2006 in ihrer Studie zeigten, dass die antibiotische Therapie für andere Keime als *C. trachomatis* vor der 22. SSW zu einem erhöhten Früh- und Fehlgeburtsrisiko führt<sup>66</sup>.

Auch für die Säuglinge kann die pränatale systemische maternale Gabe von Antibiotika von Vorteil sein, das Vorkommen und die Schwere von neonatale Infektionen und Sepsis wird gesenkt<sup>22, 33, 45, 61, 64, 99, 166</sup>, die Kinder sind bei der Geburt größer und die Mortalitätsrate sinkt<sup>62</sup>. Die Verabreichung von Antibiotika führt bei den noch unreifen Neugeborenen aber auch zu negativen Veränderungen, so wird durch die Gabe von Erythromycin oder Coamoxiclav ein erhöhtes Risiko von Zerebralparesen<sup>31, 71, 127, 140</sup> hervorgerufen, die Darmflora wird verändert, und somit auch die Entwicklung des Immunsystems<sup>140</sup>. Auch kommt es nicht zu einer Vorbeugung von Lungenerkrankungen<sup>31, 127</sup>. Durch die Gabe von Coamoxiclav kommt es außerdem öfter zu nekrotisierender Enterokolitis<sup>70, 74</sup>, weswegen Erythromycin der Vorzug gegeben werden sollte<sup>61, 62</sup>.

Auch die langfristigen Folgen der pränatalen Antibiotikagabe auf die Kinder dürfen nicht vernachlässigt werden. So zeigten Nachfolgestudien zu den ORACLE I und II Studien, dass die antibiotische Therapie von Frauen mit PPROM nur wenig Auswirkungen auf die Gesundheit von 7jährigen Kindern hat, und Erythromycin

keine langfristigen Vorteile für die Gesundheit der Kinder bringt<sup>72</sup>, sondern im Gegensatz sogar bei Frauen mit spontaner Frühgeburt ohne PPROM zu funktionellen Störungen der 7jährigen Kindern führt<sup>71</sup>.

Die unterschiedlichsten Ergebnisse in Studien der aktuellen Literatur, ob und welches Antibiotika aus welchen Gründen verabreicht werden sollte, zeigt wieder einmal deutlich, dass vor jeder medikamentösen Therapie eine genaue und kritische Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles erfolgen muss, um die bestmöglichen Optionen für Mutter und Kind heraus zu holen, gerade bei einer so widersprüchlichen Datenlage in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur.

## **Tokolyse**

Tokolyse kommt aus dem griechischen von tokos = Geburt, Wehe und lyein = lösen, bezeichnet also die Unterdrückung der Wehentätigkeit, um eine Entbindung herauszuzögern und die Schwangerschaft zu verlängern. Dadurch kann die notwendige Zeit gewonnen werden, um die Schwangere in ein Krankenhaus mit neonataler Intensivstation zu verlegen, pränatale Medikamente wie Kortikosteroide zur Lungenreifeung können zur Wirksamkeit kommen, und die neonatale Mortalität und Morbidität wird verringert<sup>62, 96, 132, 149</sup>. Hierbei haben aber nicht die Tokolytika einen positiven Effekt auf das Neugeborene, sondern die pränatale Verlegung und postnatale Versorgung in einem spezialisierten Neonatalzentrum<sup>96</sup>, die Gabe von Kortikosteroiden<sup>96, 132, 160</sup>, und das Gestationsalter allgemein<sup>96</sup>.

Die Diagnostik einer drohenden Frühgeburt, die eventuell mit Tokolytika hinausgezögert werden soll, wird gestellt über die klinische Symptomatik, einen lokalen Tastbefund des Muttermundes, einer lokale Ultraschalluntersuchung zur Feststellung der Zervixlänge und dem Nachweis von vaginalem fetalem Fibronectin<sup>6, 96, 132</sup>. Eine Indikation zur Tokolyse ergibt sich also aus spontanen vorzeitigen Wehen, einer Verkürzung des Zervix und einer Muttermunderweiterung<sup>6</sup>. Kontraindikationen sind dagegen „aszendierende intrauterine Infektionen, ein durch Fehlbildungen nicht überlebensfähiger Fetus, intrauteriner Fruchttod oder andere mütterliche oder kindliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung“<sup>96</sup>, sowie die abgeschlossene 34. SSW<sup>6, 132</sup>.

Tokolytika können über verschiedene Mechanismen zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führen. Es gibt einerseits Antagonisten der  $\beta$ -Adrenorezeptoren, die zu einer Relaxierung des Myometriums führen, indem die Interaktion zwischen Actin und Myosin gestört wird. Hierzu zählen Cyclooxygenase – Inhibitoren, die eine Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandin hemmen und dadurch zu einem geringen intrazellulären Kalziumlevel führen, Magnesiumsulfat, das die Zellmembran hyperpolarisiert und somit auch die Myosin – Kinase – Aktivierung blockiert, sowie Kalziumkanalblocker, die zu einer Kalziumausschüttung aus den Zellen heraus führen und dadurch zur Unterbindung der Myosin – Kinase – Aktivität. Die zweite große Gruppe der Tokolytika sind die Prostaglandinsynthese – Inhibitoren zu denen die Oxytozin – Antagonisten zählen. Sie blockieren Oxytozin – Rezeptoren, wodurch weniger Kalzium in den extrazellulären Raum ausgeschüttet werden kann<sup>24</sup>.

In Deutschland sind nur die Medikamente Fenoterol, ein  $\beta$ -2-Sympatomimetikum, und Atosiban, ein Oxytozin – Antagonist, ausdrücklich zur Tokolyse zugelassen, alle anderen Medikamente wie z.B. Nifedipin, sind sogenannte off – label – use Medikamente<sup>24</sup>. Übereinstimmend wird in der Literatur ausgesagt, dass es kein sogenanntes „first – line“ Tokolytikum gibt<sup>3, 9</sup>. Von der DGGG wird in der Leitlinie zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt empfohlen, Fenoterol zu verwenden und nur bei Komplikationen mit diesem, wie z.B. Therapieversagen, Therapieabbruch wegen nicht tolerierbarer Nebenwirkungen oder einem erhöhtem Risiko eines Lungenödems der Mutter durch z.B. Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie oder Herz-Lungen-Nierenerkrankungen auf Atosiban umzusteigen<sup>6</sup>. Atosiban ist aber ein sehr teures Medikament<sup>77, 96</sup> und deshalb wird oft auf das off-label-use Medikament Nifedipin, aus der Gruppe der Kalziumantagonisten zurückgegriffen<sup>6, 132</sup>. Von der Effektivität der Wehenhemmung sind Fenoterol, Atosiban und Nifedipin gleich<sup>6</sup>.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben über die nachgewiesene Schwangerschaftsverlängerung der verschiedenen Medikamente gemacht. Während Knoll angibt, dass Fenoterol und Atosiban die Geburt um 48 Stunden hinauszögern können<sup>77</sup>, geben andere Autoren an, dass Kalziumkanalblocker und Oxytozin – Antagonisten die Entbindung um 2 – 7 Tage<sup>24, 62, 77, 132</sup> hinauszögern können und nur  $\beta$ -2-Sympatomimetika um etwa 2 Tage<sup>62</sup>, in Cochrane Reviews von 2004<sup>4</sup> und 2005<sup>115</sup> wird nachgewiesen, dass Atosiban und Fenoterol beide die Schwangerschaft um 2 – 7 Tage verlängern können.

Tokolysemedikamente können gravierende mütterliche und fetale Nebenwirkungen hervorrufen<sup>24, 149</sup>, vor allem wenn sie über eine längere Zeitspanne, in immer höherer Dosis oder in Kombination miteinander verwendet werden<sup>24, 132</sup>. Seitens der DGGG wird von einer Kombination von Tokolytika abgeraten, da diese nur unzureichend untersucht und die Nebenwirkungen noch nicht wissenschaftlich absehbar sind<sup>6</sup>. Auch die maximale Dauer der Gabe von Tokolytika wird auf 48 Stunden beschränkt<sup>132</sup>.

Zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt es unter der Gabe von Fenoterol öfter und in stärkerem Ausmaß als bei Atosiban<sup>6, 77, 96, 115</sup>. Es kann bei der Mutter zu Brustschmerzen, Dyspnoe und Tachykardie kommen<sup>4, 77</sup>. Fetale Nebenwirkungen unter Atosiban sind eine erhöhte Mortalität<sup>77, 115</sup> und ein geringeres Gestationsgewicht<sup>115</sup>. Nifedipin hingegen führt zu besseren Neugeborenenwerten im Vergleich mit Fenoterol, wie z.B. weniger Atemnotsyndromen, NEC, intraventrikuläre Blutungen und neonatalem Ikterus<sup>77</sup>. Allerdings liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Langzeitstudien vor<sup>132</sup>.

### **Progesteron**

Progesteron ist ein Steroidhormon, das in der Schwangerschaft von der Plazenta in großen Mengen produziert wird. Es dient zum Erhalt der Schwangerschaft, in dem es unter Anderem das Myometrium entspannt. Eine Progesterongabe kann zur Prävention von Frühgeburten eingesetzt werden, wobei die genaue Wirkung weitgehend spekulativ bleibt. Wahrscheinlich ist die Wirksamkeit auf das Eingreifen des Progesterons in das Entzündungsgeschehen und die Reifung des

Muttermundes zurück zu führen, und eher nicht auf die Modulation der Kontraktionen und somit Wehen des Uterus<sup>62</sup>.

In der aktuellen Literatur wird noch über die optimale Dosierung und den besten Zeitpunkt der Applikation diskutiert, sowie welche Zielgruppe von einer Progesterongabe profitieren können.

So gibt Sayres an, dass eine Progesterongabe vor der 37. SSW das Frühgeburtenrisiko senkt<sup>141</sup>, allerdings sagen sowohl er als auch andere Autoren, dass dies nicht bei Zwillingsschwangerschaften der Fall ist<sup>8, 62, 141</sup>. Das ACOG empfiehlt eine pränatale Progesteron Prophylaxe nur bei Frauen durchzuführen, die schon einmal eine spontane Frühgeburt<sup>11, 40, 62</sup> vor der 37. SSW hatten<sup>40, 141</sup>. Fonesca et al. zeigten, dass es bei einer vaginalen Gabe von Progesteron zwischen der 24. - 34. SSW zu einem signifikant verringerten Risiko einer Frühgeburt kommt, und zwar bei keinen nennenswerten Nebenwirkungen<sup>40</sup>.

Verschiedene Autoren konnten auch zeigen, dass Schwangere mit einem verkürztem Zervix von einer Progesterongabe profitierten<sup>11, 40, 62</sup>. Iams et al. behaupten, dass laut Metaanalysen die Frühgeburten Rate um 40 – 55 % sinkt, wenn Progesteron verabreicht wird. Vaisbuch et al. stellten dagegen in ihrer Studie fest, dass nur bei 10% der Schwangeren, bei denen in der 14. - 24. SSW eine Zervixlänge von  $\leq 15$  mm diagnostiziert wurde, eine Progesterongabe zur Verlängerung der Schwangerschaft führt<sup>161</sup>.

Die Applikation erfolgt z.B. als intrazervikales oder -vaginales Gel oder über lokale bzw. orale Tabletten<sup>160</sup>, allerdings nur wenn keine Wehentätigkeit besteht, sowie eine stationäre Aufnahme und eine Notsectio möglich sind. Liegt dagegen ein Zustand nach Sectio, sowie Asthma, Glaukom, Hypertonie oder zerebrales Krampfleiden in der Anamnese vor, so muss von einer Progesteron Therapie Abstand genommen werden<sup>160</sup>.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird beschrieben, welche Auswirkungen Infektionen in der Schwangerschaft auf einen Schwangerschaftsausgang, Kinder im Mutterleib und Neugeborene haben können und welche Möglichkeiten es zur Verbesserung der Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen aktuell gibt. In diesem Zusammenhang sind die im Klinikum Großhadern erfassten Daten oft sehr überraschend. Zuerst fällt auf, dass nicht bei allen Kindern alle Befunde erfasst wurden. Es gibt zwar in zwei Fällen die Anmerkung, dass nicht genug Material für eine laborchemische Auswertung entnommen wurde, in 46 Fällen gibt es allerdings keine Angaben dazu, ob der jeweilige Befund erhoben wurde oder nicht, und aus welchen Gründen die Kultur oder Laboruntersuchung nicht durchgeführt wurde. Welche Parameter angelegt werden, um zu entscheiden welche Befunde erhoben werden sollen, ist aus den Karteikarten nicht ersichtlich. Dadurch wird eine statistische Auswertung der Kulturen und laborchemischen Entzündungszeichen erschwert.

Eine Untersuchung des Blutes gilt heutzutage als Goldstandard um Infektionen festzustellen. Die Blutkulturen sind bei unseren Daten nur in 1,83% positiv (siehe Diagramm 1), allerdings zeigen die Laboruntersuchungen einen erhöhten und somit pathologischen CRP bei 26,19% der Proben, IL – 6a ist in 32,74% und IL – 6b in 13,69% pathologisch (Diagramm 2). Weiter erschwert wird die Untersuchung durch unterschiedliche Hinweise in der Literatur, welche Grenzwerte z.B. bei CRP genommen werden sollen, ob 10 mg/l oder 20 mg/l. Meist gibt es Hinweise, „dass die vorgeschlagenen Werte „Erfahrungswerte“ darstellen und auf das eigenen Patientengut adaptiert werden müssen“<sup>142</sup>.

Durch die Differenz in der pathologischen Aussage der Blutkultur und der Blutlaborwerte stellt sich die Frage, ob eine Blutkultur heutzutage als diagnostisches Mittel zur Feststellung von Infektionen einen so hohen Stellenwert genießen sollte, oder ob man nicht lieber anderen Werten den Vortritt lassen muss. Dies zeigt sich auch in der aktuellen Literatur, in der einer PCR – Untersuchung auf Entzündungszeichen deutlich mehr Aussagekraft eingeräumt wird als einer herkömmlichen Kultur<sup>31, 52, 140</sup>. DiGiulio et al. wiesen nach, dass eine MIAC nur in 34% der Fälle durch eine Kultur, aber in 45% der Fälle mit PCR diagnostiziert werden kann<sup>33</sup>. Dies liegt ganz einfach an der Möglichkeit, selbst Fragmente und Bruchstücke von Bakterien und Zellen durch eine PCR zu erfassen, während bei einer Kultur nur vollständige und unbeschädigte Zellen sich vermehren können. Die durch eine PCR erfassten Zellfragmente stellen zwar keine pathologische Bedrohung mehr da, führen aber zu einer genaueren Darstellung, welche Pathogene bei der jeweiligen Entzündung eine Rolle spielen und vorliegen. Im Rahmen der Diagnose einer Infektion ist deshalb zu überlegen, von Kulturen wie z.B. der Blutkultur Abstand zu nehmen und eher eine PCR den Vorzug zu geben. DiGiulio et al. stellten durch ihre Studien, die sie mit Hilfe von PCR machten fest, dass der bakterielle Befall der Gebärmutter im Sinne einer MIAC 30 – 50 % höher ist, als durch Kulturen festgestellt wird<sup>32</sup>. Auch Thomas et al. finden Fruchwasserkulturen unzureichend in der Diagnostik von Pathogenen im Vergleich mit neueren Techniken wie PCR<sup>155</sup>. Hinzu kommt, dass sich in Standardkulturen nur 5% aller bekannter Bakterien nachweisen, und andere nicht, wie z.B. Ureaplasma<sup>78, 113</sup>. Weiterhin lässt sich der

Leitkeim der BV, *Atopobium vaginae*<sup>104, 105, 143</sup>, wie oben schon erwähnt wegen seiner Ähnlichkeit zu den Laktobazillen nur in Speziallaboren nachweisen, und kann nicht in einer Kultur herangezüchtet werden. Auch der Nachweis von *Megasphaera phyloype* 1 oder Clostridiales Bakterien zur Diagnostik einer BV über PCR zeigen sehr gute Wert in der Sensivität von 99% und der Spezifität von 89%, wie weiter vorne schon ausgeführt. Auch Oh et al. wiesen nach, dass 91% der mit PCR festgestellten Infektionen nicht durch eine Kultur nachgewiesen wurden<sup>113</sup>. In ihrer Studie waren sogar 80% der Kinder mit einer negativen Kultur, aber einem positiven PCR morbid. Somit sollte dringend einer molekularen Nachweisteknik der Vorrang vor Kulturen eingeräumt werden, da sie eine höhere Nachweisempfindlichkeit besitzen<sup>78</sup>, auch wenn die Kosten dafür höher sind als für Kulturen.

Auffällig ist bei den Ergebnissen aus den Daten des Klinikums Großhadern außerdem, dass die Blutkultur in den Vierfeldertafeln durchweg eine schlechte Sensitivität von unter 5% aufweist, die Spezifität allerdings bei fast 100% liegt außer bei IL – 6a, hier sind es nur knapp 70 %. Somit kann gesagt werden, dass eine negative Blutkultur als Zeichen für das Nicht-Vorliegen eine Infektion angenommen werden kann, aber gleichzeitig weitere Tests nötig sind um eine Infektion definitiv festzustellen oder auszuschließen.

Die Magensaftkultur zeigt gerade im Vergleich mit den Thrombozyten eine sehr schlechte Sensitivität von 0%. Dies ist allerdings genauso wie die 0% des positiv prädiktiven Wertes darauf zurückzuführen, dass keines der Neugeborenen sowohl eine positive Magensaftkultur als auch einen positiven Thrombozytenbefund hatte. Das gleiche gilt auch für den Vergleich der Blutkultur mit den Thrombozyten und analog dazu natürlich auch für die Sensitivität und den positiv prädiktiven Wert.

Bei der Spezifität der Magensaftkultur sind die Werte etwas geringer als bei der Blutkultur, liegen aber immer noch im akzeptablen Bereich über 80%.

Die Sensitivitätswerte der Ohrabstrichkulturen sind besser als die der Blutkultur außer beim Vergleich mit den Thrombozyten. Die Spezifitätswerte sind allerdings mit einem Schnitt von knapp 81% durchweg schlechter.

Somit sollte auch weder auf eine alleinige Magensaft- oder Ohrabstrichkultur zur Diagnostik einer Infektion verzichtet werden.

In der Blutkultur werden bei nur 3 Kindern insgesamt 4 verschiedene Bakterien festgestellt, bei der Magensaft- und Ohrabstrichkultur zeigen sich dagegen 19 Kinder mit 20 verschiedenen Spezies bzw. 34 mit 16 unterschiedlichen Gattungen. Dies ist auf eine vermehrte Bakterienbesiedelung auf der Haut beim Ohrabstrich und im Fruchtwasser beim Magensaft zurückzuführen und unterstützt die Theorie der Infektionsausbreitung in der Schwangerschaft von Goldenberg et al.<sup>44</sup>. Diese zeigten in ihrer Studie, dass nur eines der zwei Modelle die die Ausbreitungswege der aufsteigenden Infektion bei einer MIAC darstellen sollen, richtig ist. Das erste Modell geht davon aus, dass die Bakterien sich entlang des Chorions und der Chorionplatte ausbreiten, bevor sie in die Amnionhöhle immigrieren. Dies wird von Goldenberg et al. aber so nicht festgestellt, sondern im Gegenteil, dass die Bakterien sich erst innerhalb des Fruchtwassers ausbreiten, bevor sie dann auf das Chorioamnion übergehen.

Die zeitlich frühere Besiedelung des Fruchtwassers und der Haut des Kindes ergibt als logische Konsequenz die höhere Nachweisrate von Bakterien in den Kulturen des Magensaftes und der Ohrabstriche. Während hier also schon Bakterien nachgewiesen werden können, hat eine Infiltration des Blutes noch gar nicht stattgefunden. Allerdings lässt sich hiermit im Umkehrschluss nicht erklären, warum bei Patient Nummer 6186 in der Blutkultur *Streptococcus parasanguinis* nachgewiesen wird, die Magensaft- und Ohrabstrichkultur allerdings keinerlei Bakterienwachstum zeigen. Somit muss als alleiniger Infektionsweg eine aufsteigende Infektion aus dem unteren Geschlechtstrakts ausgeschlossen und eine hämatogener Übertragungsweg von der Mutter auf das Kind für diese Fälle angenommen werden<sup>44, 52, 111</sup>.

Die maternale Gabe von Antibiotika bei Schwangeren mit PPRM ist mittlerweile Standard, obwohl die Entwicklung der Entzündung und der Infektion unter der medikamentösen Therapie noch unklar ist<sup>45</sup>. Die sehr relevante Frage, welche der Mütter der hier erfassten Frühgeborenen prä- und perinatal ein Antibiotika erhalten haben, kann leider aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht ermittelt werden. Darüber findet aber in der aktuellen Literatur eine rege Diskussion statt mit vielen gegensätzlichen Ergebnissen und Meinungen zu diesem Thema. So argumentieren die Befürworter der Antibiotikagabe, dass die längerfristige orale Therapie bei Schwangeren mit einer Frühgeburt in der Anamnese auf der Basis der derzeitigen Evidenz gerechtfertigt ist. Sie geben an, dass beim Vorliegen einer Chorioamnionitis oder einer mütterlichen Infektion mit GBS eine medikamentöse Therapie präpartum erfolgen soll<sup>45, 62, 152</sup>. Auch ein an einer GBS-Sepsis erkranktes Kind in der Anamnese, sowie eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. SSW, ein vor mehr als 18 Stunden erfolgter Blasensprung, oder mütterliches Fieber von 38°C sub partu gelten als Indikationen für eine intrapartale Antibiotikaphylaxe<sup>97, 152</sup>. Diese „kann die Inzidenz der early-GBS-Sepsis reduzieren, wobei sie keinen Einfluss auf die late-onset-GBS-Sepsis hat“<sup>152</sup>. Zhou et al.<sup>172</sup> gehen sogar soweit, dass nur Frauen mit einem sehr hohen Risiko für eine Frühgeburt beim Vorliegen einer BV mit Antibiotikum behandelt werden sollten, was sich auch mit der Aussage anderer Autoren deckt<sup>34, 50, 98, 127, 170, 172</sup>. Im Gegensatz dazu weisen Donders et al. nach, dass ein generelles „Screening auf BV und eine nachfolgende Behandlung (oral oder intravaginal) bei Schwangeren auch ohne Frühgeburtenanamnese (...) sich nach (eigenen) Untersuchungen (der Autoren) in Thüringen als effizient (erweist) und (...) durch eine Metaanalyse (...) getragen“<sup>34</sup> wird. Eine asymptomatische BV mit intermediärer Flora sollte laut Guaschino et al. behandelt werden, um Fehl- und Frühgeburt vorzubeugen<sup>50</sup>.

Viele Frauen haben zwar beim Vorliegen einer PPRM noch gar keine nachweisbaren Keime im Fruchtwasser, durch die Gabe von Antibiotika kann jedoch einer systemischen fetalen Entzündungsreaktion vorgebeugt werden. Dies gilt gerade bei Schwangeren, die eine MIAC aufweisen<sup>45</sup>. Diese Ergebnisse decken sich mit der ORACLE I Studie, in der gezeigt wird, dass die Gabe von Antibiotika nicht nur zu einer Verzögerung der Geburt sondern auch zu einer Verbesserung der Neugeborenen Verfassung führt<sup>74</sup>.

Auf der anderen Seite wird nachgewiesen, dass die maternale Gabe eines Antibiotikums beim Vorliegen einer BV einer Frühgeburt nicht vorbeugt<sup>65, 81, 108</sup>. Manche Autoren gehen sogar soweit, einer antibiotischen Therapie allgemein eine



Wirksamkeit gegen eine Frühgeburt abzusprechen<sup>34, 50, 62, 101, 127</sup>, genauso wie auch einer Tokolyse und Bettruhe<sup>109</sup>. Auch führt weder die Gabe von Erythromycin, Clindamycin oder Ceftriaxon zur Beseitigung der Infektion in der Fruchtblase<sup>45, 62</sup>, oder senkt das Risiko einer PPROM<sup>101</sup>. Die Aussage, dass Schwangere mit einem geringen Risiko einer Frühgeburt nicht von einer Therapie mit Antibiotika profitieren erscheint logisch, allerdings sagen Donders et al. auch, dass bei Hochrisikoschwangerschaften gerade eine lokale antibiotische Therapie nicht angebracht sei<sup>34</sup>.

Zur Therapie stehen verschiedene Medikamente zur Auswahl. Das Mittel der Wahl beim Vorliegen einer Chorioamnionitis oder einer Infektion mit GBS ist laut Sayres eine einmal tägliche intramuskuläre Injektion von 250 mg Ceftriaxone und 200 mg Doxycyclin über einen Zeitraum von 14 Tagen, da dies eine Wirksamkeit gegen eine PID zeigt<sup>45</sup>. Bei Iams et al. wird Erythromycin als Mittel der Wahl propagiert<sup>62</sup>, allerdings zeigt Buchberger in ihrer Dissertation dass hierbei „weder das Geburtsgewicht noch die Rate von Mangelgeborenen oder Frühgeburten“<sup>16</sup> verbessert wird.

Auch Metronidazol wird in einigen Studien als wirksam beschrieben<sup>16, 34, 108, 112, 170</sup>, allerdings gibt es Nachweise, dass Frauen bei denen eine BV mit Metronidazol behandelt wurde, im Schnitt jüngere Kinder auf die Welt brachten als Frauen die entweder keine BV hatten, oder bei denen diese mit Vitamin – C Präparaten behandelt wurde<sup>141</sup>.

Weiterhin führt sowohl eine orale als auch eine lokale Anwendung von Metronidazol nicht zur Ausheilung einer BV nach Definition der FDA (U.S. Food and Drug Administration), die eine Heilung definiert als Elimination der Anaerobier sowie einer Auflösung der klinischen Symptome einer BV, also das Fehlen aller Entzündungszeichen und bakteriellen Virulenzfaktoren<sup>108</sup>.

Savaris et al. zeigen, dass eine Gabe von Erythromycin, Clindamycin oder Ceftriaxone nicht zur Ausheilung einer intraamniotischen Infektion bei Frauen mit PPROM führt, sondern es im Gegenteil sogar unter der antibiotischen Therapie zu einer Verschlechterung kommen kann<sup>140</sup>. So führt eine lokale oder systemische Gabe von Metronidazol zwar zu einer Abtötung der Anaerobier und reduziert das Risiko einer BV, allerdings werden keine Aerobier bekämpft und das Risiko einer PPROM oder Frühgeburt nicht gesenkt<sup>140</sup>.

Eine lokale Gabe von Clindamycin hat den Vorteil von geringeren Nebenwirkungen und ist in der Schwangerschaft in jedem Trimenon unbedenklich<sup>16, 34</sup>, es hat den gleichen Effekt wie die systemische Gabe von Metronidazol<sup>34</sup>. Bei einer asymptomatischen BV bringt die lokale Anwendung allerdings keine Absenkung des Frühgeburtsrisikos oder Verbesserung des Geburtsgewichtes des Kindes<sup>50</sup>. Yudin et al. lehnen dagegen in der SOGC Clinical Practice Guideline Nr. 211 eine lokale Behandlung mit Clindamycin komplett ab<sup>169</sup>.

Die systemische Gabe von Clindamycin kann nach dem ersten Trimenon erfolgen, am besten 2 x 300 mg/d für sieben Tage<sup>8, 37</sup>.

Die Gabe von Antibiotika in der Schwangerschaft kann zwar eine BV beseitigen, senkt aber nicht die Frühgeburten – <sup>16</sup> oder PPROM – Rate<sup>50</sup>. Im Gegensatz dazu weisen McDonald et al. in einem Cochrane Review nach, dass eine antibiotische

Therapie das Risiko einer PPROM und eines geringen Geburtsgewichtes des Kindes senkt<sup>101</sup>. Diese kontroversen wissenschaftlichen Aussagen und Studien machen eine generelle Empfehlung und einheitliche Behandlung von Patientinnen mit Risikoschwangerschaften unmöglich.

In Verbindung mit einem Cerclagepessar wird einer Antibiotikatherapie dann auch wieder die Verlängerung der Schwangerschaft zugesprochen, ohne das Chorioamnionitisrisiko zu erhöhen<sup>20</sup>.

Eine klinische Chorioamnionitis kann durch die maternale Gabe von Antibiotikum verbessert werden<sup>33, 62, 125</sup>, allerdings kann einer MIAC weder vorgebeugt noch diese vollständig austherapiert werden<sup>33, 141</sup>.

Die Therapie der Neugeborenen mit Antibiotika beim Verdacht auf eine AIS oder dem Vorliegen einer Infektion, die sich bei der Geburt zum Beispiel durch grünes Fruchtwasser oder eine grünliche Nabelschnur zeigt, ist Standard am Klinikum der Universität München in Großhadern.

Allerdings zeigen die erhobenen Daten, dass von den insgesamt 164 Neugeborenen, die eine antibiotische Therapie direkt nach der Geburt bekamen, 58 keine positiven Kultur- oder Laborbefunde aufwiesen. Im Gegenzug dazu hatten sogar 5 Kinder, die kein Antibiotikum bekamen, positive Befunde. Es muss also dringend eine einheitliche Richtlinie festgelegt werden, wann ein Neugeborenes ein Antibiotikum bekommen muss und wann darauf verzichtet werden kann. Laut Ross et al.<sup>129</sup> und der Green-top Guideline No. 32 des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists<sup>133</sup> ist die Gabe eines Breitspektrum Antibiotikums angebracht um gegen die pathogenen Anaerobier vorzugehen<sup>129, 133</sup>, was mit der Gabe von Ampicilin und Cefotaxim und bei Bedarf sogar noch Tobramycin am Klinikum Großhadern erfolgt.

Doch es müssen dringend die Auswirkungen der prä- und postnatalen antibiotischen Therapie auf das noch ungeborene bzw. neugeborene Kind berücksichtigt werden. Die maternale Gabe eines Antibiotikums beim Vorliegen einer PPROM senkt wie auch weiter vorne schon besprochen die Mortalität<sup>14, 62</sup> und Morbidität<sup>141</sup> der Frühgeborenen und reduziert das Risiko von neonatalen Infektionen und intraventrikulären Blutungen<sup>61</sup>, sowie einer Sepsis<sup>33, 64</sup>. Allerdings kann dadurch keine Lungenerkrankung oder periventrikuläre Leukomalazie und somit Zerebralparese verhindert werden<sup>61, 127</sup>. Durch die pränatale Behandlung mit Amoxicillin in Verbindung mit Clavulansäure wird sogar eine nekrotisierende Enterocolitis begünstigt, weshalb durch Hutzal et al. als Mittel der Wahl Erythromycin genannt wird<sup>61</sup>. Im Gegensatz dazu erhöht aber Erythromycin genauso wie Coamoxiclav, also Amoxicillin, das Risiko einer Zerebralparese beim Neugeborenen<sup>71</sup>, die Darmflora wird beeinflusst, und somit auch die Entwicklung des Immunsystemes<sup>46</sup>.

Auch auf lange Sicht bringt die Gabe von Erythromycin keine Vorteile für die Gesundheit der Kinder, und die antibiotische Therapie bei Frauen mit PPROM hat nur wenig Auswirkungen auf die Gesundheit von 7-jährigen Kindern, wie in einer Nachfolgestudie zur ORACLE I Studie gezeigt wurde<sup>72</sup>. Sind die Kinder sogar durch eine spontane Frühgeburt ohne PPROM auf die Welt gekommen und haben die Mütter Erythromycin perinatal erhalten, führt das zu funktionellen Störungen bei 7-jährigen Kindern<sup>72</sup>.

Als Schlussfolgerung kann also gesagt werden, dass eine antibiotische Therapie oft genug zum Überleben der Frühgeborenen beiträgt, Langzeitschäden und -folgen allerdings nicht ausgeschlossen werden können. Befolgt man z.B. bei einer GBS – Infektion der Neugeborenen die AWMF Leitlinie zur Prophylaxe der Neugeborenenensepsis durch B-Streptokokken<sup>7</sup> strikt, führt dies zu einer Übertherapie der Kinder. Durch eine genaue Einhaltung der Labormesswerte würden zu viele Neugeborene unsinnigerweise auf Intensivstationen aufgenommen, somit von ihren Müttern getrennt und einer antibiotischen Therapie unterzogen, die dies gar nicht nötig hätten. Dies zieht nicht nur für das einzelne Kind negative Folgen nach sich, sondern auch für den Rest der Bevölkerung mit Antibiotikaresistenzen und Kosten. Deswegen sollte die eventuell notwendige Anwendung und Dosierung der Medikamente vor Verabreichung streng geprüft werden. Schmid schrieb dazu in seiner Dissertation, dass bei strenger AWMF – Leitlinien Beachtung „das deutsche Gesundheitssystem pro Jahr mit mehr als 300 Millionen Euro zusätzlich ohne nachweisbaren Nutzen belastet werden“ könnte<sup>142</sup>. Somit wäre es vielleicht besser, den klinischen Zustand des Kindes zu beurteilen und sich nicht nur auf Labordaten zu verlassen um über die Einleitung einer frühzeitigen Therapie zu entscheiden. Andererseits zeigen die im Klinikum Großhadern erhobenen Daten, dass 60 Neugeborene ohne einen positiven Befund Antibiotikum erhielten, und 5 Kinder, die eine positiven Befund hatten bekamen dagegen keine Medikation. Diese Diskrepanzen in Therapie und Diagnose müssen dringend behoben werden, eventuell mit PCR – Verfahren statt Kulturen, oder einer spezialisierten Schulung des Personals, nach welchen klinischen Gesichtspunkten ein Neugeborenes einer antibiotischen Therapie bedarf.

Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt sind die in der Literatur zu findenden unterschiedlichen Definitionen von Frühgeburt. Früher ist eine Frühgeburt ausschließlich über das Gestationsgewicht definiert worden. Lag dieses bei weniger als 2300 bzw. 2500 g (man sieht, auch hier gibt es schon unterschiedliche wissenschaftliche Angaben), so wurde das Kind als LBW eingeteilt<sup>24</sup>. 1948 definierte die WHO eine Frühgeburt bei einem Geburtsgewicht von  $\leq 2500$  g<sup>54</sup>. Mittlerweile werden Kinder nach Geburtsgewicht auch noch in sehr geringes Geburtsgewicht (very low birth weight – VLBW)  $< 1500$  g und extrem geringes Geburtsgewicht (extremely low birth weight – ELBW)  $< 1000$  g unterteilt<sup>24</sup>. Diese insgesamt sehr problematische Einteilung führt dazu, dass viele leichte Neugeborene als Frühgeburten klassifiziert, und Kinder die zwar vor dem errechneten Termin geboren werden, aber mehr als z.B. 2500 g wiegen, nicht bei den Frühgeburten erfasst werden. Da es keine allgemeingültige Einteilung für das Geburtsgewicht gibt, ist ein fundierter, wissenschaftlicher, literarischer Vergleich der Studien, die das Geburtsgewicht als Definition für eine Frühgeburt nehmen unmöglich.

Auch die Einteilung der Frühgeburten nach SSW wie von der March of Dimes Foundation<sup>99</sup> vorgegeben, ist problematisch. Eine sicher und genaue Bestimmung der SSW, am besten noch auf den Tag genau, ist, genauso wie die sichere Bestimmung des Geburts- oder Fertilisationstermins, nicht immer möglich und somit auch nicht als alleinige Maßnahme zur Definition von Frühgeburt angebracht. Die ICD-10 Klassifikation von Frühgeburten<sup>54</sup> vereint zwar

Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer in sich, allerdings gibt es damit noch immer keine einheitliche Einteilung in Kategorien wie frühe Frühgeburt, extreme Frühgeburt oder späte Frühgeburt, wie sie von manchen Autoren verwendet werden<sup>99</sup>.

Der häufigste Auslöser für eine Frühgeburt ist, wie schon weiter vorne ausgeführt, eine aufsteigende Infektion aus dem unteren Genitaltrakt, und hier hat die BV den ersten Platz inne. Ob, wie und welche Schwangeren auf BV getestet und dagegen behandelt werden sollen, ist allerdings umstritten<sup>12, 16, 141</sup>. Dies liegt sicher auch an den widersprüchlichen Therapieergebnissen bei Schwangeren mit BV, von einer 80%-igen Herabsetzung bis zu einer Verdoppelung des Vorkommens von Frühgeburt nach Therapie ist alles in der Literatur zu finden, wie schon Fredricks et al. ausführten<sup>41</sup>.

So empfiehlt Uhl ein Screening auf BV vor geplanter und möglichst früh in der Schwangerschaft<sup>160</sup>, in einem Cochrane Review von McDonald et al. wird dagegen ein generelles Screening und eine Therapie aller Schwangeren bei Vorliegen von BV nicht empfohlen<sup>101</sup>.

Sayres fand in seinen Untersuchungen heraus, dass bei asymptomatischen Patientinnen, die auf BV Anfang des zweiten Trimesters getestet wurden, und gegebenenfalls eine Therapie mit Clindamycin erhielten, die Zahl der Früh- und Fehlgeburten im zweiten Trimester sank<sup>141</sup>. Auch Schöpa zeigte, dass ein „Screening und Therapie der bakteriellen Vaginose mit Metronidazol oder Clindamycin“ das Frühgeburtenrisiko signifikant senkt<sup>144</sup>. Eine Behandlung der BV führt laut Guaschino et al. zu einer Verlängerung der Schwangerschaft und somit zu einer Herabsetzung der Morbidität und Mortalität der Neugeborenen, wobei aber auch die Immunabwehr der Mutter eine relevante Rolle spielt<sup>50</sup>.

Viele Studien und Autoren, unter Anderem Muglia et al.<sup>110</sup> und Buchberger<sup>16</sup>, sprechen sich dagegen gegen eine Wirkung von Antibiotika auf das Absenken der Frühgeburtenrate beim Vorliegen einer BV aus<sup>65, 81, 108, 150, 154</sup>.

In einer von der Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada 2008 veröffentlichten Leitlinie<sup>169</sup> wird die Aussage gemacht, asymptomatische Schwangere, und solche, bei denen keine Risikofaktoren für eine Frühgeburt vorhanden sind, nicht routinemäßig zu testen. Schwangere mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko<sup>112, 170, 172</sup> oder einer symptomatischen BV, sollten dagegen getestet und gegebenenfalls therapiert werden.

Bei derart gegensätzlichen Meinungen und Ergebnissen in der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur, kann keine allgemeingültige Aussage über das Screening und die Therapie von BV bei Schwangeren getroffen, sondern nur wissenschaftliche Empfehlungen ausgesprochen werden, die dann jeder Behandler unter Einbeziehung seiner Erfahrungswerte auf seine Patienten individuell anwenden kann.

Es gibt immer mehr den Versuch, Alternativen zur gängigen Antibiotikatherapie mit oralem Metronidazol oder lokalem Clindamycin bei der Therapie einer BV zu finden, gerade vor dem Hintergrund einer nur 60 – 90%-igen Heilungsrate und immer wiederkehrenden Rezidiven<sup>163, 139</sup> nach einer solchen Therapie. Außerdem

bildet *G. vaginalis* mittlerweile Resistenzen gegen Metronidazol und *A. vaginae* spricht auf Metronidazol nur sehr schlecht bis gar nicht an<sup>139</sup>.

Hier gibt es einerseits den Therapieansatz mit Probiotikum, deren Effektivität und Sicherheit in der Behandlung der BV durch insgesamt 4 Studienreihen erforscht wurde. Es zeigt sich, dass eine orale Therapie in 40% der Fällen die BV heilt, allerdings war der Studienaufbau mangelhaft, weswegen die Richtigkeit der Ergebnisse in Frage gestellt werden muss<sup>81</sup> und es dringend weiterer Studien bedarf um eine wissenschaftlich fundierte Aussage über die Wirksamkeit einer Probiotikumtherapie bei BV stellen zu können.

Darüber hinaus konnte in einer Multizentrischen Studie von Weissenbacher et al. mit über 300 Frauen gezeigt werden, dass eine Therapie der BV über 6 Tage mit Hilfe von Fluomizin Vaginaltabletten die gleiche Effektivität zeigt wie eine 7-tägige Therapie mit lokaler 2%iger Clindamycin Creme. Der enthaltene Wirkstoff Dequaliniumchlorid (DQC) greift die bakterielle Zellmembran an und führt zu einer Ausschüttung der Zellbestandteile und somit zum Zelltod. Diese breite Wirksamkeit richtet sich auch gegen *A. Vaginae* und ist während der gesamten Schwangerschaft einsetzbar<sup>163, 139</sup>, was einen gravierenden Vorteil gegenüber einer systemischen Metronidazoltherapie aufweist.

Unumstritten ist, dass „Verhütung, bzw. frühzeitige Behandlung einer Infektion in der Vagina und der Zervix“<sup>15</sup> einer Frühgeburt vorbeugen kann, in Deutschland wird vor diesem Hintergrund als kostengünstige Frühgeburtenprophylaxe eine vaginale pH – Selbstmessung stark befürwortet. Dies kann z.B. mit Hilfe von Handschuhen von den Schwangeren selbst zu Hause durchgeführt werden, bei einem pH-Wert  $\geq 4,7$  oder anderen Abweichungen, muss eine Vorstellung beim Gynäkologen erfolgen, der die endgültige Diagnose stellt und eine entsprechende Therapie einleitet<sup>16</sup>.

Bei der Auswahl eines Tokolytikums zur Verzögerung einer Entbindung ist die Auswahl der Medikamente die verwendet werden dürfen sehr beschränkt. Zugelassen sind in Deutschland wie weiter vorne schon erwähnt nur Fenoterol, ein  $\beta$ -1-Sympathomimetikum und Atosiban, ein Oxytocin – Antagonist. Außerdem wird noch regelmäßig Nifedipin verwendet, ein off-label-use Medikament aus der Gruppe der Kalzium – Antagonisten. Nifedipin ist in Deutschland als Medikament zur Behandlung bei Hypertension zugelassen und darf auch in der Schwangerschaft nach kritischer Prüfung wie alle Medikamente verabreicht werden<sup>164</sup>, allerdings hat es keine Zulassung zur Tokolyse in Deutschland. Somit ist es ein off-label-use Medikament und wird außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches verabreicht. Oft sind off-label-use Medikamente besonders preiswerte Präparate, die bei bestimmten Indikationen nur selten und kurzzeitig angewandt werden und für die aus Rentabilitätsgründen nicht die Zulassung zu einer bestimmten Therapie durch den Hersteller beantragt wurde. Daraus ergeben sich einige Probleme, da zum einen die Krankenkasse ein Medikament, das off-label eingesetzt wird, nicht bezahlen muss wenn es Alternativen gibt, die für die Behandlung zugelassen sind, und andererseits ein Arzt, der ein off-label Medikament einsetzt, in eigener Verantwortung handelt und bei entstehenden Gesundheitsschäden voll haftbar gemacht werden kann<sup>24</sup>. Diesen Nachteilen stehen die Vorteile wie weniger mütterliche Nebenwirkungen und bessere

postnatale Neugeborenenwerte, also weniger NEC, IVH, Atemnotsyndrom und neonatalen Ikterus im Vergleich mit Fenoterol<sup>77</sup>, ein fast 10 Mal günstigerer Preis als Atosiban<sup>22, 23</sup>, und die gleiche Wirksamkeit<sup>23</sup> wie dieses gegenüber. Diese Datenlage bei der Wahl des Tokolytikums stellt für Ärzte im Klinikalltag ein nicht zu unterschätzendes Dilemma dar, entweder ein Medikament zu verabreichen, dass eventuell zu nicht tolerierbaren maternalen Nebenwirkungen führen kann, oder ein sehr teures Medikament, oder ein off-label-use Medikament. Es bedarf also dringend weiterer Langzeitstudien und Bemühungen von Seiten der Hersteller um weitere Medikamente zur Tokolyse einsetzen zu können. Da Langzeitstudien sehr teuer sind und sich für die Pharmakonzerne meist nicht rechnen, kann damit allerdings kaum gerechnet werden.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Infektionen und ihre Zusammenhänge mit Frühgeburten, weswegen nicht alle Gründe und Risikofaktoren die zu einer Frühgeburt führen können aufgeführt werden. Weiter vorne wurde schon ausgeführt, dass es noch unklar ist, warum manche Frauen mit z.B. einer BV einen negativen Schwangerschaftsausgang erleiden, anderer dagegen nicht und welche Schwangeren wie gescreent und therapiert werden sollen oder auch nicht. In der Literatur wird von einer Möglichkeit der Multiplizierung des Frühgeburtsrisikos beim Vorliegen von einerseits erworbenen Faktoren, wie eben Infektionen und andererseits genetischen Faktoren gesprochen. Eine genetische Begünstigung von Frühgeburten zeigen sich z.B. in einer familiären Häufung dieser<sup>44, 124</sup>, wobei hier nur die mütterliche Seite von Bedeutung zu sein scheint<sup>110, 124</sup>. Auch bei einer Frühgeburt in der Anamnese ist das Risiko wieder vor Termin zu entbinden höher<sup>44, 66, 81, 141, 172</sup>. Genetisch bedingte Erkrankungen der Frau, wie Bindegewebserkrankungen wie z.B. das Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom<sup>124</sup>, Stoffwechselstörungen<sup>9, 44, 138, 145, 148</sup>, Asthma<sup>44, 145</sup>, Anämie<sup>9</sup> oder Präeklampsie<sup>9, 44, 60, 87, 89, 102, 103, 110, 145</sup> führen zu einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt. Des weiteren tragen Schwangere mit genetischen Polymorphismen von z.B. Fruchtwasserproteinen<sup>19</sup> oder Zytokinpolymorphismen von z.B. TNF- $\alpha$ <sup>24, 65, 150</sup> ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt in sich. So konnten Studien, die sich auf die genetischen Auslöser für Frühgeburten konzentrierten zeigen, dass ein Polymorphismus in einem einzigen Nucleotid verschiedener Gene mit PPROM und PTB zusammenhängt<sup>44</sup>. Auch erleiden die meisten Frauen, die systemische wie z.B. Parodontitis, oder lokale Infektionen haben keine Frühgeburt, weswegen die Immunantwort des Wirts auf die Entzündung eine große Rolle spielen muss, und somit die genetischen Unterschiede in dieser<sup>24</sup>.

Kommen dazu dann noch erworbenen Faktoren wie eine BV oder sogar einer intrauterinen Infektion, multiplizieren sich die Risikofaktoren vor dem Hintergrund der herabgesetzten Immunabwehr der Schwangeren und es kommt vermehrt zu vorzeitigen Entbindungen<sup>24, 50, 101</sup>. So konnten Goldenberg et al. in ihrer Serie im Lancet zeigen, dass Schwangere mit einem IL-6 Allel, die an einer BV erkranken ein zwei Mal höheres Risiko einer Frühgeburt haben als wenn keine Infektion vorliegt<sup>44</sup>.

Durch die Fortschritte in der Genetik und Molekularbiologie wird immer mehr über Krankheiten und ihre Ätiologie herausgefunden. Die Epigenetik, also die Wissenschaft wie Gene Informationen regulieren, die nicht in der DNA von einer Generation zur nächsten weitervererbt werden, und die Proteomik, also die

Identifizierung der Sezernierung von bestimmten Proteinen in biologischen Flüssigkeiten, Geweben oder Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt bei Krankheit oder Gesundheit, haben das Potential eine bessere Verständlichkeit der Abläufe von Frühgeburten zu liefern, allerdings ist dieses Feld zum heutigen Zeitpunkt noch nicht genug erforscht. Wenn man die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Genen sowie den Genen und der Umwelt versteht, kann das zu erheblichen Fortschritten in der Diagnose, Vorbeugung und Behandlung von Frühgeburten mit allen negativen Folgen dieser führen.

## 6. Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit ist der führende Grund für Säuglingssterblichkeit und -krankheit, ungefähr 60 - 80% aller perinatalen Todesfälle finden nach einer Frühgeburt statt.

Wird die Schwangerschaft in irgendeiner Art und Weise durch eine Infektion der Mutter beeinträchtigt, kann das zu gravierenden Komplikationen wie frühzeitigen Wehen und Frühgeburt führen und in diesem Rahmen sowohl die Mutter als auch das Kind im Mutterleib schädigen. Auch postnatale Erkrankungen des Neugeborenen und oft langfristige Beeinträchtigungen der betroffenen Kinder sind auf Frühgeburten im Zusammenhang mit Infektionen zurückzuführen. In dieser Arbeit wurde die Inzidenz von bakteriellen kongenitalen Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Gestationsgewicht von bis zu 1500 g, die zwischen dem 01.10.2010 und dem 30.09.2012 im Klinikum Großhadern geboren und hier behandelt wurden, an Hand kultureller Nachweise und laborchemischer Entzündungswerte erhoben und ausgewertet. Dies umfasst insgesamt 169 Neugeborene, mit den jeweiligen Blut-, Magensaft- und Ohrabstrichkulturen, sowie laborchemischen CRP-, IL-6- und Thrombozytenwerten. Bei den Kulturen werden jeweils die positiven und negativen Befunde erfasst, sowie die verschiedenen nachgewiesenen Pathogenen und ihre Konkordanz oder Diskordanz in den unterschiedlichen Kulturen. Die Laborwerte werden anhand der Neugeborenen Referenzwerte in pathologisch und physiologisch eingeteilt. Außerdem findet eine Überprüfung der Sensitivität, Spezifität, sowie des positiv und negativ prädiktiven Wertes aller Laborwerte und Kulturen statt.

All diese erfassten und ausgewerteten Daten werden mit einem systematischen Überblick über die aktuelle Literatur der infektiologischen Ursachen und Folgen einer Frühgeburt in Zusammenhang gebracht und bewertet. Die Literaturrecherche berücksichtigt überwiegend Publikationen von 2007 bis 2013 mit einigen Ausnahmen aus früheren Jahren, da auf eine möglichst aktuelles und modernes Kompendium Wert gelegt wird. Als infektiologische Ursachen für Frühgeburt mit den jeweiligen Nachteilen für Mutter und Kind werden Bakterielle Vaginose, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Streptokokken der Gruppe B, Chorioamnionitis, Mycoplasma genitalium, Listeria monocytogenes, Pelvic inflammatory disease und Parodontitis näher ausgeführt. Auch die langfristigen gesundheitlichen Folgen für das Neugeborene, sowie die sozialen und finanziellen Auswirkungen auf die betroffenen Familien und die Gesellschaft werden aufgezeigt.

Ein wichtiges Augenmerk wird außerdem noch auf die Vermeidung der Frühgeburt gelegt, mit den Möglichkeiten der Primär-, Sekundär- und vor allem der Tertiärprophylaxe. In diesem Rahmen werden auch die medikamentösen Möglichkeiten mit Antibiotika, Tokolyse und Progesteron zur Schwangerschaftsverlängerung diskutiert.

Außerdem wird die Entscheidungsproblematik der Ärzte beim Fehlen von klaren Richtlinien aufgezeigt, die durch Leitlinien und Erfahrungswerte geprägt ist.



## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AVF	abnormale vaginale Flora
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BOP	bleeding on probing = Blutung nach Messung
BPD	bronchopulmonary dysplasia = bronchopulmonale Dysplasie
BV	Bakterielle Vaginose
CAM	Chorioamnionitis
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CLD	chronic lung disease = chronische Lungenerkrankung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRH	Corticotropin releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DMS	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
DQC	Dequaliniumchlorid
ELGAN	extremely low gestational age newborns = Kinder die vor der 28. SSW auf die Welt kommen
ELWB	extremely low birth weight = Kinder mit einem Geburtsgewicht von <1000g
EOS	early onset sepsis = frühe Neugeborenenensepsis
esRAGE	endogenous secretory receptor for advanced glycation end products
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIRS	Fetales inflammatorisches Response Syndrom
GBS	Streptokokken der Serogruppe B
HPV	Humaner Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
IAI	Intraamniotic Infection = intraamniotischen Infektion

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Volume 10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
Ig-M	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IQ	Intelligenzquotient
IUGR	intrauterine growth restriction = intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	intraventricular hemorrhage = intraventrikuläre Blutung
LBG	Laktobazillusgrad
LBW	low birth weight = Kinder mit einem Geburtsgewicht von <2500g
LOS	late onset sepsis = späte Neugeborenenensepsis
LPS	Lipopolysaccharid
MHC	Major Histocompatibility Complex = Haupthistokompatibilitätskomplex oder Hauptgewebeverträglichkeitskomplex
MIAC	microbial invasion of the amniotic cavity = mikrobielle Besiedelung der Amnionhöhle
MIR	maternal inflammatory response = Entzündung des Subchorions, Chorioamnions, der Dezidua oder freier Eihäute
MMP	Matrix-Metalloprotease
NEC	necrotizing enterocolitis = nekrotische Enterokolitis
PA	Parodontitis
PCR	polymerase chain reaction = Polymerase Ketten Reaktion
PCT	Procalcitonin
PDI	psychomotor developmental index = Index für die psychomotorische Entwicklung
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E 2
PID	pelvic inflammatory disease = Beckenentzündung, Unterleibsentzündung, entzündliche Beckenerkrankung, Entzündung des weiblichen inneren Genitales
PIGF	placental growth factor = Plazentawachstumsfaktor
PROM	premature rupture of membranes = vorzeitiger Blasensprung
PPROM	preterm premature rupture of membranes oder preterm prolonged rupture of membranes oder prolonged preterm premature rupture of membranes = früher vorzeitiger Blasensprung
PTL	preterm labor = frühzeitige Wehentätigkeit

PTB	preterm birth = Frühgeburt
RDS	respiratory distress syndrom = respiratorisches Distresssyndrom
ROP	Retinopathy of Prematurity = Frühgeborenenretinopathie
S100B	Kalzium Bindendes Protein
SLPI	secretory leukocyte protease inhibitor = sekretorischer Leukozyten Protease Inhibitor
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
Spm	Schläge pro Minute
sRAGE	soluble receptor for advanced glycation end products
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	sexually transmitted diseases = sexuell übertragbare Geschlechtskrankheiten
TIMP	tissue inhibitor of metalloprotease
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
USPSTF	US Preventive Service Task Force
VLBW	very-low-birth-weight = Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500g
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8. Literaturverzeichnis

1. Allen VM, Yudin MH: Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy: Clinical Practice Guideline Nr. 276. SOGC 2012
2. American Academy of Pediatrics: AAP Red Book. 2006. verfügbar unter: <http://aapredbook.aappublications.org>
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Preterm Labor, Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists Nr. 43. Leitlinie. 2003
4. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S: Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Leitlinie 2006
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Leitlinie. 2006
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin: Prophylaxe der Neugeborenssepsis – frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. Leitlinie. 2008
8. Armstrong J: Progesterone for preterm birth prevention: a potential \$2 billion opportunity. Am J Obstet Gynecol 2007; 194-195
9. Auger N, Le TUN, Park AL, Luo, ZC: Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth 2011; 11: 67 ABK
10. Bassani DG, Olinto MTA, Kreiger N: Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. J Clin Periodontol 2007; 34: 31-39
11. Bedford Russel AR, Steer PJ: Antibiotics in preterm labour – the ORACLE speaks. Lancet 2008; verfügbar unter [www.lancet.com](http://www.lancet.com)
12. Beigi RH, Yudin MH, Cosentino L, Meyn LA, Hillier SL: Cytokines, Pregnancy, and Bacterial Vaginosis: Comparison of Levels of Cervical Cytokines in Pregnant and Nonpregnant Women with Bacterial Vaginosis. J Infect Dis 2007; 196: 1355-1360
13. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE: Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. Sex Transm Infect 2007; 83:314-318

14. Blumenfeld YJ, Lee HC, Gould JB, Langen ES, Jafari A, El-Sayed YY: The Effect of Preterm Premature Rupture of Membranes on Neonatal Mortality Rates. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1382-1386
15. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 2008
16. Buchberger A: *Infektionen an Vulva, Vagina und Zervix: Literarische Übersichtsarbeit und Internetkompodium*. Dissertation. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2009
17. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razeq S, Rosenberg A, Thung SF, Zhao G, Wang E, Bhandari V: Proteomic Biomarkers of Intra-amniotic Inflammation: Relationship with Funisitis and Early-onset Sepsis in the Premature Neonate. *Pediatr Res* 2007; 61(3): 318-324
18. Buhimschi IA, Zambrano E, Pettker CM, Bahtiyar MO, Paidas M, Rosenberg VA, Thung S, Salafia CM, Buhimschi CS: Proteomic Analysis of the Human Amniotic Fluid to Identify Histologic Chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 403-412
19. Buhimschi IS, Zhao G, Rosenberg VA, Abdel-Razeq S, Thung S, Buhimschi CS: Multidimensional Proteomics Analysis of Amniotic Fluid to Provide Insight into the Mechanisms of Idiopathic Preterm Birth. *PLoS ONE* 2008; 3(4): e2049
20. Bujold E, Morency AM, Rallu F, Ferland S, Tétu A, Duperron L, Audibert G, Laferrière C: Bacteriology of Amniotic Fluid in Women With Suspected Cervical Insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(10): 882-887
21. Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, Bowen-Roberts T, Synnes A, Brant R, Sargent MA, Soulikias W, Miller SP: Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol* 2009; Manuscript ID ANA-08-1322.R2
22. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A: The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth. *Ann Lab Birth* 2012; 32:194-200
23. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten M, Clark RH, Benjamin DK Jr., Brian P: Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 8(12): 1052-1056
24. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes: *Premterm Birth – Causes, Consequences, and Prevention*. National Academy of Sciences. 1. Aufl. Washington, DC: National Academies Press 2007
25. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL, Belizan JM: Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD002771

26. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B: Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) (Review). *C Lib* 2007; 4. verfügbar unter [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)
27. Davis L, Edwards H, Mohay H, Wollin J: The impact of very premature birth on the psychological health of mothers. *Early Hum Dev* 2003; 73(1-2): 61-70
28. Dechen TC, Sumit K, Ranabir P: Correlates of Vaginal Colonization with Group B Streptococci among Pregnant Women. *J Global Infect Dis* 2010; 2(3): 236-241
29. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe: Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinie. 2010
30. DiGiulio D, Gervasi MT, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Seok KS, Gómez R, Mittal P, Gotsch F, Chaiworapongsa T, Oyarzún E, Kim CJ, Relman DA: Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* 2010; 38(5): 495-502
31. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, Kim CJ, Erez O, Edwin S, Relman DA: Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation. *PLoS ONE* 2008; 3(8):e3056
32. DiGiulio DB: Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal and Neonatal Med* 2012; 17:2-11
33. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok K, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Sanders K, Bik EM, Chaiworapongsa T, Oyarzún E, Relman DA: Prevalence of Diversity and Microbes in the Amniotic Fluid, the Fetal Inflammatory Response and Pregnancy Outcome in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(1): 38-57
34. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S: Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 1315-1324
35. Doyle LW, Faber R, Callanan C, Morley R: Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics* 2003; 111: 252-257
36. Eisengart S, Singer LT, Fulton S, Baley JE: Coping and psychological distress in mothers of very low birth weight young children. *Parent Sci Pract* 2003; 3(1): 49-72
37. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N: Histologic Chorioamnionitis, Antenatal Steroids, and Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 333-336

38. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, Fareed J, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Than NG, Vaisbuch E, Kim CJ, Espinoza J, Mittal P, Hamill N, Nhan-Chang CL, Mazor M, Hassan S: Premature Labor: a State of Platelet Activation?. *J Perinat Med* 2008; 36(5): 377-387
39. Estrada-Gutierrez G, Gomez-Lopez N, Zaga-Clavellina V, Giono-Cerezo S, Espejel-Nunez A, Gonzalez-Jimenez MA, Espino y Sosa S, Olson DM, Vadillo-Ortega F: Interaction between Pathogenic Bacteria and Intrauterine Leukocytes Triggers Alternative Molecular Signaling Cascades Leading to Labor in Women. *Infect Immun* 2010; 78(11): 4792-4799
40. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH: Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-469
41. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Oakley BB, Marrazzo JM: Targeted PCR for Detection of Vaginal Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45(10): 3270-3276
42. Friel LA, Romero R, Edwin S, Nien JK, Gomez R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Tolosa JE, Hassan SS, Espinoza J: The Calcium Binding Protein, S100B, is Increased in the Amniotic Fluid of Women with Intra-Amniotic Infection/Inflammation Following Preterm Labor with Intact or Ruptured Membranes. *J Perinat Med* 2007; 35(5): 385-393
43. Geisler WM: Duration of Untreated, Uncomplicated Chlamydia trachomatis Genital Infection and Factors Associated with Chlamydia Resolution: A Review of Human Studies. *J Infect Dis* 2010; 201(S2): 104-113
44. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Preterm Birth 1: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84
45. Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Gonzalez R, Iams JD, Rojas I: Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonat Med* 2007; 20(2): 167-173
46. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS: The Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3): 652-683
47. Göttler C: Fütterstörungen und peri- und postnatale Morbidität bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq$  1500 Gramm. Dissertation. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2010
48. Gravett MG, Thomas A, Schneider KA, Reddy AP, Dasari S, Jacob T, Lu X, Rodland M, Pereira L, Sadowsky DW, Roberts CT Jr., Novy MJ, Nagalla SR: Proteomic Analysis of Cervical-Vaginal Fluid: Identification of Novel Biomarkers for Detection of Intra-Amniotic Infection. *J Proteome Res* 2007; 6(1): 89-96

49. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ: An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6): 1660-1667
50. Guaschino S, De Seta F, Piccoli M, Maso G, Alberico S: Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *BJOG* 2006; 113(3): 38-47
51. Hamill N, Romero R, Gotsch F, Kusanovic JP, Edwin S, Erez O, Than NG, Mittal P, Espinoza J, Friel LA, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Hassan SS: Exodus 1 (CCL20): Evidence for the Participation of this Chemokine in Spontaneous Labor at Term, Preterm Labor and Intrauterine Infection. *J Perinat Med* 2008; 36(3): 217-227
52. Han YW, Shen T, Buhimschi IA, Buhimschi CS: Uncultivated Bacteria as Etiologic Agents of Intra-Amniotic Inflammation Leading to Preterm Birth. *J Clin Microbiol* 2009; 47(1): 38-47
53. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellström-Westat L, Cilio C, Berg AC, Fellman V, Ley D: Inflammation at Birth is Associated With Subnormal Development in Very Preterm Infants. *Pediatr Res* 2008; 64(2): 183-188
54. Helmer H: Definitionen in der Geburtshilfe: Frühgeburt, Totgeburt und Fehlgeburt. *Speculum* 2007; 25(1): 7-8
55. Hitti J, Garcia P, Totten P, Paul K, Astete S, Holmes KK: Correlates of Cervical Mycoplasma genitalium and Risk of Preterm Birth Among Peruvian Women. *Sex Transm Dis* 2010; 37(2): 81-85
56. Holdsworth-Carson SJ, Permezel M, Rice GE, Lappas M: Preterm and infection-driven preterm labor: the role of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptor. *Reprod* 2009; 137: 1007-1051
57. Hollegaard S, Vogel I, Thorsen P, Jensen IP, Mordhorst CH, Jeune B: Chlamydia trachomatis C-complex Serovars are a Risk Factor for Preterm Birth. *in vivo* 2007; 21: 107-112
58. Holzman C, Lin X, Senagore P, Chung H: Histologic Chorioamnionitis and Preterm Delivery. *American Journal of Epidemiology* 2007; 166(7): 786-794
59. Houben ML, Nikkels PGJ, van Beek GM, Visser GHA, Rovers MM, Kessel H, de Waal WJ, Schuijff L, Evers A, Kimpfen JLL, Bont L: The Association between Intrauterine Inflammation and Spontaneous Vaginal Delivery at Term: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2009; 4(8): e6572
60. Huck O, Tenenbaum, Davideau JL: Relationship between Periodontal Diseases and Preterm Birth: Recent Epidemiological and Biological Data. *J Pregnancy* 2011; 8 pages
61. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, Kirpalani H: Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 620.e1-620.e8
62. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL: Preterm Birth 2: Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 164-175



63. Jahromi BN, Poorarian S, Poorbarfehee S: The Prevalence and Adverse Effects of Group B Streptococcal Colonization during Pregnancy. *Arch Iranian Med* 2008; 11(6): 654-657
64. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D: Differing Prevalence and Diversity of Bacterial Species in Fetal Membranes from Very Preterm and Term Labor. *PLoS ONE* 2009; 4(12): E8205
65. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J, Fisher R: Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2010; 87(1-2): 82-89
66. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H: Association between Preterm Birth and Vaginal Colonization by Mycoplasmas in Early Pregnancy. *J Clin Microbiol* 2006; 44(1): 51-55
67. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ: Localization of *P. gingivalis* in Preterm Delivery Placenta. *J dent Res* 2009; 88(6): 575-578
68. Kaufmann M, Costa SD: *Die Gynäkologie*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer 2006
69. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää V, Hallmann M: Population Cohort Associating Chorioamnionitis, Cord Inflammatory Cytokines and Neurologic Outcome in Very Preterm, Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2006; 59(3): 478-483
70. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP: Should antibiotics be used for preterm prelabour rupture of membranes? Based on the systematic review "Antibiotics for preterm rupture of membranes" – 2003. *Cochranes Database of Systematic Reviews* 2009; 2
71. Kenyon S, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with a spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; verfügbar unter [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
72. Kenyon S, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; verfügbar unter [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
73. Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9261): 989-994
74. Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357(9261): 979-988

75. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, Gotsch F, Yoon BH, Chi JG, Kim JS: The Frequency, Clinical Significance, and Pathological Features of Chronic Chorioamnionitis: A Lesion Associated with Spontaneous Preterm Birth. *Mod Pathol* 2010. 23(7): 1000-1011
76. Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, Kim JS, Yoo W, Lee DC, Mittal P, Erez O, Kusanovic JP, Hassan SS, Kim CJ: Widespread Microbial Invasion of the Chorioamniotic Membranes is a Consequence and not a Cause of Intra-amniotic Infection. *Lab Invest* 2009; 89(8): 924-936
77. Knoll A: Ist das routinemäßige Vorgehen in der Geburtshilfe in Deutschland leitlinienorientiert und evidenzbasiert? Ein Vergleich der klinischen Praxis der Geburtshilfe mit den Leitlinien und der wissenschaftlichen Evidenz. Dissertation. Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. 2010
78. Kramer BW: Chorioamnionitis - New Ideas from Experimental Models. *Neonatology* 2011; 199: 320-325
79. Kramer BW: Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008; 28: 21-27
80. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH: Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(1): 2-7
81. Krauss-Silva L, Moreira MEL, Alves MB, Braga A, Camacho KG, Batista MR, Almada-Horta A, Rebello MR, Guerra F: A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials* 2011; 12: 239
82. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Miffal P, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Erez O, Gotsch F, Than NG, Edwin SS, Pacora P, Jodicke C, Yeo L, Hassan SS: Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(12): 1151-1166
83. Kusanovic JP, Romero R, Mazaki-Tovi S, Chaiworapongsa T, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Vaisbuch E, Edwin SS, Than NG, Camacho N, Pacora P, Rogers W, Hassan SS: Resistin in Amniotic Fluid and its Association with Intraamniotic Infection and Inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(12): 902-926
84. Kuypers E, Collins JJP, Jellema RK, Wolfs TGAM, Kemp MW, Nitsos I, Pillow JJ, Polglase GR, Newnham JP, Germeraad WTV, Kallapur SG, Jobe AH, Kramer BW: Ovine Fetal Thymus Response to Lipopolysaccharide-Induced Chorioamnionitis and Antenatal Corticosteroids. *PLoS ONE* 2012. 7(5): e38257
85. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffrey HE: Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics* 2009; 123: 1314-1319

86. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea M, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A: Patterns of Respiratory Disease During the First 2 Postnatal Weeks in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1124-1131
87. Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J: Precursors for Late Preterm Birth in Singleton Gestations. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1047-1055
88. Lee J, Oh KJ, Yang HJ, Park JS, Romero R, Yoon BH: The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(10): 917-923
89. Lee J, Seong HS, Kim BJ, Jun J K, Romero R, Yoon BH: Evidence to support that spontaneous preterm labor is adaptive in nature: neonatal RDS is more common in indicated than in spontaneous preterm birth. *J Perinat Med* 2009; 37(1): 53-58
90. Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH: Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med* 2010; 38(1): 39-44
91. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH: The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 633.e1-633.e8
92. Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, Hecht JL, Onderdonk AB, O'Shea TM, Paneth N: Microbiologic and Histologic Characteristics of the Extremely Preterm Infant's Placenta Predict White Matter Damage and Later Cerebral Palsy. The ELGAN Study. *Pediatr Res* 2010; 67(1): 95-101
93. Li L, Khang J, Lei W: Role of Toll-like receptor 4 in inflammation-induced preterm delivery. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 267-272
94. Lloyd J, Allen M, Azizia M, Klein N, Peebles D: Monocyte Major Histocompatibility Complex Class II Expression in Term and Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2007; 110(6): 1335-1342
95. Luciano AA, Yu H, Jackson LW, Wolfe LA, Bernstein HB: Preterm Labor and Chorioamnionitis Are Associated with Neonatal T Cell Activation. *PLoS ONE* 2011; 6(2): e16698
96. Mad P, Geiger-Gritsch S, Mittermayr T, Wild C: Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Systematischer Review zu Leitlinien, Wirksamkeit und Gesundheitsökonomischen Evaluationen der Tokolyse. HTA Projektbericht Nr. 016. 2009
97. Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S: Early-Onset Group B Streptococcus Sepsis in High Risk Neonates Born After Prolonged Rupture of Membranes. *IMAJ* 2009; 11: 34-38
98. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, Maddox Paden M, Owen J: Mid-trimester Bacterial Vaginosis and Cervical Length in Women at Risk for Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 342.e1-342.e5

99. March of Dimes Foundation, PMNCH, Save the Children, WHO: Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: 2012
100. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, Mittal P, Than NG, Nhang-Chang CI, Hamill N, Vaisbuch E, Chaiworapongsa T, Edwin SS, Nien JK, Gomez R, Espinoza J, Kendal-Wright C, Hassan SS, Bryant-Greengood G: Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Amniotic Fluid in Normal Pregnancy, Spontaneous Labor at Term, Preterm Labor and Prelabor Rupture of Membranes: an Association with Subclinical Intrauterine Infection in Preterm Parturition. *J Perinat Med* 2008; 36(6): 485-496
101. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review). *Cochrane* 2007; 4
102. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A: Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification. *Am J Epidemiol* 2008; 168(9): 980-989
103. McIntire DD, Leveno KJ: Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared With Births at Term. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 35-41
104. Menard JP, Fenollar F, Henry M, Bretelle F, Raoult D: Molecular Quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* Loads to Predict Bacterial Vaginosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 33-43
105. Mendling W: Rezidivierende Vaginalinfektionen. *Gynäkologe* 2009; 42: 766-771
106. Mestan K, Yu Y, Matoba N, Cerda S, Demmin B, Pearson C, Ortiz K, Wang X: Placental Inflammatory Response Is Associated With Poor Neonatal Growth: Preterm Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2010; 125(4): e891-e898
107. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA: Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Preterm Birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885-1894
108. Mitchell C, Balkus J, Agnew K, Lawler R, Hitti J: Changes in the Vaginal Microenvironment with Metronidazole Treatment for Bacterial Vaginosis in Early Pregnancy. *Journal of Women's Health* 2009; 18(11): 1817-1823
109. Mosters D, Lie RT, Markestad T: Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med* 2008; 359: 262-273
110. Muglia LJ, Katz M: The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med* 2010; 362: 529-535
111. Mylonas I, Friese K: Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Aufl. München: Urban&Fischer 2010

112. Nejad VM, Shafaie S: The Association of Bacterial Vaginosis and Preterm Labor. *JPMA* 2008; 58(3): 194-202
113. Oh KJ, Lee SE, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon BH: Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med* 2010; 38(3): 261-268
114. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A: Colonization of second trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol* 2008. 199(1): 52.e1-52.e10
115. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3
116. Patni S, Flynn P, Wynen LP, Seager AL, Morgan G, White JO, Thronton CA: An introduction to Toll-like receptors and their possible role in the initiation of labour. *BJOG* 2007; 114: 1326-1334
117. Pettker CM, Buhimschi IA, Magloire LK, Sfakianaki AK, Hamar BD, Buhimschi CS: Value of Placental Microbial Evaluation in Diagnosing Intra-amniotic Infection. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 739-749
118. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH: Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Eng J Med* 2007; 356: 2165-2175
119. Reddy UM, Ko CW, Raju TNK, Willinger M: Delivery Indications at Late-Preterm Gestations and Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 234-240
120. Reiman M, Kujari H, Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, Lapinleimu H, Lehtonen L, Haataja, L: Does Placental Inflammation Relate to Brain Lesions and Volume in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* 2007;1-7
121. Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC, Lieberman E: Acute Histologic Chorioamnionitis at Term: Nearly Always Noninfectious. *PLoS one* 2012; 7 (3): e31819: 1-7
122. da Rocha JM, Rodrigues Chaves V, Urbanetz AA, dos Santos Baldissera R, Kuchenbecker Rösingen C: Obstetricians' knowledge of periodontal disease as a potential risk factor for preterm delivery and low birth weight. *Braz Oral Res* 2011; 25(3): 248-254
123. Romero R, Espinoza J, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Avila C, Erez O, Edwin S, Schmidt AM: Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and endogenous secretory RAGE (esRAGE) in amniotic fluid: modulation by infection and inflammation. *J Perinat Med* 2008; 36: 388-398

- 124.** Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R: A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 361.e1-361.e30
- 125.** Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP: Inflammation in Pregnancy: Its Roles in Reproductive Physiology, Obstetrical Complications, and Fetal Injury. *Nut Res* 2007; 65(12): 194-202
- 126.** Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA: A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonat Med* 2008; 21(1): 9-23
- 127.** Romoren M, Velauthapillai M, Rahman M, Sundby J, Klouman E, Hjortdahl P: Trichomoniasis and bacterial vaginosis in pregnancy: inadequately managed with the syndromic approach. *WHO Bulletin* 2007; 85: 297-304
- 128.** Ross J: United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. *Leitlinie*. 2005
- 129.** Ross J, Judlin P, Nilas L: European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 662-666
- 130.** Rours GIJG, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers EAP, Mackenbach JP, Ott A, Willemse HFM, van der Zwann EAE, Verkooijen RP, Verbrugh HA: Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 493-502
- 131.** Rours GIJG, de Krijger RR, Ott A, Willemse HFM, de Groot R, Zimmermann LJI, Kornelisse RF, Verbrugh HA, Verkooijen RP: Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 421-428
- 132.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Green-top Guideline No. 1b: Tocolysis for Women in Preterm Labour. *Leitlinie*. 2011
- 133.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Green-top Guideline No. 32: Management of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Leitlinie*. 2008
- 134.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologist: Green-top Guideline Nr. 44: Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *Leitlinie*. 2010

- 135.** Russel RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, Dias T, Potetz L, Davidoff MJ, Damus K, Petrini JR: Cost of Hospitalization for Preterm and Low Birth Weigh Infants in the United States. *Pediatrics* 2007; 120(1): e1-e9
- 136.** Saigal S, Burrows E, Stoskopf BL, Rosenbaum PL, Streiner D: Impact of extreme prematurity on families of adolescent children. *J Pediatr* 2000; 137(5): 701-706
- 137.** Saigal S, Doyle LW: Preterm Birth 3: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371: 261-269
- 138.** Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RLG, Morais SS, Fachini AM, Goncalves AKS: Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 208-213
- 139.** dos Santos Santiago GL, Grob P, Verstraelen H, Waser F, Vanechoutte M: Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride. *BMC Research Notes* 2012; 5: 151
- 140.** Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Albano Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J: Comparing Ceftriaxone Plus Azithromycin or Doxycycline for Pelvic Inflammatory Disease. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 53-59
- 141.** Sayres WG: Preterm Labor. *Am Fam Phys* 2010; 81(4): 477-483
- 142.** Schmid L: Der diagnostische Wert von Laboraten bei Infektionen von Neugeborenen durch Streptokokken der Gruppe B - eine kritische Würdigung der AWMF-Leitlinien. Dissertation. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München: 2011
- 143.** Schmid-Lossberg, JCM: Nachweis von Interleukin-1 $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-5 und Interleukin-10 im vaginalen Abstrich von gesunden Frauen. Dissertation. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München: 2010
- 144.** Schöpa L: Neonatale early onset Infektion bei maternaler B-Streptokokken-Besiedlung in der Schwangerschaft: Analyse geburtshilflicher Risikofaktoren zur Vermeidung der EOD. Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität Rostock: 2010
- 145.** Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, Declercq E: Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. *Pediatrics* 2008; 121: e223-232
- 146.** Simhan HN, Caritis SN: Prevention of Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2007; 357: 477-487
- 147.** Singer LT, Fulton S, Davillier M, Koshy D, Salvator A, Baley JE: Effects of infant risk status and maternal psychological distress on maternal-infant interactions during the first year of life. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24(4): 233-241

- 148.** Siqueira FM, Cota LOM, Costa JE, Haddad JPA, Lana AMQ, Costa FO: Intrauterine Growth Restriction, Low Birth Weight, and Preterm Birth: Adverse Pregnancy Outcomes and Their Association With Maternal Periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(12): 2266-2276
- 149.** Smith GN, Walker MC, Ohlson A, O'Brian K, Windrim R: Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 37.e1-37.e8
- 150.** Stamilio DM, Chang JJ, Macones GA: Periodontal disease and preterm birth: do the data have enough teeth to recommend screening and preventive treatment?. *Am J Obstet Gynecol* 2007;93-94
- 151.** Stringer E, Read JS, Hoffman I, Valentine M, Aboud S, Goldenberg RL: Treatment of trichomoniasis in pregnancy in sub-Saharan Africa does not appear to be associated with low birth weight or preterm birth. *S Afr Med J* 2010; 100(1): 58-64
- 152.** Surbek D, Gross A, Seydoux J, Honegger C, Irion O, Drack G: Prophylaxe der Early-onset- Neugeborenen Sepsis durch Streptokokken der Gruppe B, Expertenbrief No. 19. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: 2006
- 153.** Suzuki S: Clinical Significance of Preterm Singleton Pregnancies Complicated by Placental Abruption following Preterm Premature Rupture of Membranes Compared with Those without p-PROM. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 1-4
- 154.** Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M: Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery (Review). *Cochrane* 2008; 4
- 155.** Thomas W, Speer CP: Chorioamnionitis: Important Risk Factor or Innocent Bystander for Neonatal Outcome?. *Neonatal* 2011; 99: 177-187
- 156.** Tita ATN, Andrews WW: Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37(2): 339-354
- 157.** Torbé A: Maternal Plasma Procalcitonin Concentrations in Pregnancy Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Mediat Inflamm* 2007; Article ID 35782: 5
- 158.** de la Torre E, Mulla MJ, Yu AG, Lee SJ, Kavathas PB, Abrahams VM: Chlamydia trachomatis infection modulates trophoblast cytokine/chemokine production. *J Immunol* 2009; 182(6): 3735-3745
- 159.** Torricelli M, Novembri R, Bloise E, De Bonis M, Challis JR, Petraglia F: Changes in Placental CRH, Urocortins, and CRH-Receptor mRNA Expression Associated with Preterm Delivery and Chorioamnionitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 534-540
- 160.** Uhl B: Gynäkologie und Geburtshilfe compact. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme 2010



- 161.** Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Nhan-Chang CL, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Yeo L, Mittal P, Yoon BH, Romero R: Patients with an asymptomatic short cervix ( $\leq 15$  mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(5): 433.e1-433.e8
- 162.** Weidlich P, Cimones R, Pannuti CM, Oppermann RV: Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res* 2008; 22(1): 32-43
- 163.** Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Haláška M, Špaček J, Fluomizin Study Group: A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin®) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Gynecol Obstet Invest* 2011; verfügbar unter: [www.karger.com/goi](http://www.karger.com/goi)
- 164.** Wiedemann AL: Polymorphismen im Leptin-, Leptinrezeptor- und PPAR $\gamma$ 2-Gen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Dissertation. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2011
- 165.** Witt A, Kiss H: Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologe* 2009; 42: 39-42
- 166.** World Health Organization: Preterm birth. Fact Sheet Nr. 363. 2012. verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/index.html>
- 167.** Xu J, Holzman CB, Arvidson CG, Chung H, Goepfert AR: Midpregnancy Vaginal Fluid Defensins, Bacterial Vaginosis, and Risk of Preterm Delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112(3): 424-531
- 168.** Yan D, Lü Z, Su J: Comparison of main lactobacillus species between healthy women and women with bacterial vaginosis. *Chin Med J* 2009; 122(22): 2748-2751
- 169.** Yoder BA, Gordon MC, Barth WH: Late-Preterm Birth - Does the Changing Obstetric Paradigm Alter the Epidemiology of Respiratory Complications?. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 814-822
- 170.** Yudin MH, Money DM: Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Clinical Practice Guideline Nr. 211. SOGC 2008
- 171.** Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N: Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes: Clinical Practice Guideline Nr. 233. SOGC 2009
- 172.** Zhou X, Brotman RM, Gajer P, Abdo Z, Schüette U, Ma S, Ravel J, Forney LJ: Recent Advances in Understanding the Microbiology of the Femal Reproductive Tract and the Causes of Premature Birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010; Article ID 737425

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, für die wertvollen Anregungen im Verlauf der Anfertigung und die durchgehende Beratung und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. A. Schulze danke ich für die Möglichkeit der Erhebung der Daten aus der Neonatologie des Klinikums Großhadern, sowie seine fachliche Beratung, Anleitung und Unterstützung.

Herrn Dr. K. M. Förster und Frau Dr. E. Beckenbach danke ich für die spontane und kompetente Hilfe bei der Erhebung der Klinikdaten.

Ich danke Herrn Dr. R. Baumgartner für die kritische und geduldige Unterstützung bei allen Fragen der Gestaltung der Dissertation.

Herrn J.E. Zinke danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Erstellung der Statistischen Auswertung der Klinikdaten und sein immer offenes Ohr bei allen Fragen zur Formatierung.

Mein Dank gilt außerdem meinen Chefinnen Frau Dr. Dr. S. Lechner und Frau M. Nikolova sowie besonders meiner Kollegin Frau E. Pfeiffer für die äußerst flexiblen Arbeitszeiten im gesamten Verlauf der Entstehung der Dissertation.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Infektiologische Ursachen und Folgen von Frühgeburt**

– Auswertung von Daten aus der Neonatologie des Klinikums Großhadern und literarisches Kompendium

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer andern Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Pfaffenhofen, den 21.06.2013

Monika Lechner