

Aus der Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Großhadern der Universität München  
Komm. Direktor: Prof. Dr. Hepp

„Diagnostik und Therapie der Frühgeburtlichkeit bei  
vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung  
und Amnioninfektionssyndrom“

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

vorgelegt von

Annika Wittwer

aus

Rosenheim

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. A. Pohl-Koppe

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Prof. Dr. H. Spitzbart

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:

30.10.2003

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	1
<b>1.1. <u>Die vorzeitige Wehentätigkeit</u></b>	2
<b>1.2. <u>Der frühe vorzeitige Blasensprung</u></b>	6
<b>1.3. <u>Das Amnioninfektionssyndrom</u></b>	9
<b>2. Aufgabenstellung</b>	11
<b>3. Literaturrecherche</b>	12
<b><u>3.1. Die vorzeitige Wehentätigkeit</u></b>	12
<u>3.1.1. Ätiologie und Pathogenese</u>	12
3.1.1.1. Bindegewebsveränderungen	13
3.1.1.2. Veränderungen der elastischen Komponenten	14
3.1.1.3. Bedeutung von Proteasen	14
3.1.1.4. Zelluläre Komponenten	16
3.1.1.4.1. Fibroblasten und Muskelzellen	16
3.1.1.4.2. Apoptotische Vorgänge	17
3.1.1.5. Humorale Mediatoren	17
3.1.1.5.1. Hormone	17
3.1.1.5.2. Stickoxid	17
3.1.1.5.3. Prostaglandine	18
3.1.1.6. Zervixreifung als physiologische Entzündungsreaktion	18



3.1.3.2.1.4.2. Fetale NW	49
3.1.3.2.2. Magnesium	50
3.1.3.2.3. Prostaglandinsynthesehemmer	51
3.1.3.2.4. Oxytozinantagonisten	53
3.1.3.2.5. Weitere Substanzen	55
3.1.3.3. Antibiotika	55
3.1.3.4. Antepartale medikamentöse Lungenreifeinduktion	57
3.1.3.4.1. Glucocorticoide	57
3.1.3.4.2. Weitere Substanzen	62
3.1.3.5. Chirurgische Maßnahmen	62
3.1.3.5.1. Cerclage	63
3.1.3.5.2. Zervixverschlussoperationen	66
<b><u>3.2. Der frühe vorzeitige Blasensprung</u></b>	68
<b><u>3.2.1. Ätiologie und Pathogenese</u></b>	68
3.2.1.1. Infektionen	70
3.2.1.2. Mechanische Belastung	71
3.2.1.3. Sozioökonomische Faktoren	72
3.2.1.4. Amniozentese	72
3.2.1.5. Vaginale Untersuchung	72
3.2.1.6. Blutungen in der Schwangerschaft	73
3.2.1.7. Operative Eingriffe an der Zervix uteri	73
<b><u>3.2.2. Diagnostik</u></b>	74
3.2.2.1. Anamnese und gynäkologische Untersuchung	74
3.2.2.2. Sonografie	76
3.2.2.2.1. Vaginalsonografie	76
3.2.2.2.2. Abdominalsonografie	76
3.2.2.3. Laborchemische Untersuchungen	77
3.2.2.3.1. Fetales Fibronektin	77
3.2.2.3.2. Insulin-like growth factor binding protein 1	78
3.2.2.3.3. C-reaktives Protein und Leukozyten	79

3.2.2.4. Weitere Überwachungsmaßnahmen	79
<u>3.2.3. Therapie</u>	80
3.2.3.1. Antibiotische Therapie	82
3.2.3.2. Antepartale Glucocorticoidgabe	82
3.2.3.3. Tokolyse	84
3.2.3.4. Lösen der Cerclage	84
<b><u>3.3. Das Amnioninfektionssyndrom</u></b>	85
<u>3.3.1. Ätiologie und Pathogenese</u>	85
<u>3.3.2. Diagnostik</u>	90
3.3.2.1. Klinische Zeichen des Amnioninfektionssyndroms	90
3.3.2.2. Laborchemische Untersuchungen	90
3.3.2.3. Immunologische Diagnostik	92
3.3.2.4. Weitere Überwachungsmaßnahmen	95
3.3.2.5. Mikrobiologische Diagnostik	96
<u>3.3.3. Therapie</u>	97
3.3.3.1. Antibiose	97
3.3.3.2. Entbindung	98
3.3.3.3. Mütterliche Gefährdung	98
3.3.3.4. Kindliche Gefährdung	99
<b>4. Diskussion</b>	100
<u>4.1. Eigene Vorstellungen und Konsequenzen</u>	
<b>5. Zusammenfassung</b>	114

<b>6. Literaturverzeichnis</b>	116
<b>7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	159
<b>8. Anhang</b>	162
<b>9. Dankvermerk</b>	163
<b>10. Curriculum vitae</b>	164

## **1. Einleitung**

Die Frühgeburtlichkeit umfasst alle Geburten vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem und stellt wegen der hohen Mortalität sowie des Risikos bleibender Schäden ein wichtiges Problem dar. Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit ist im letzten Jahrzehnt in den meisten europäischen Ländern und den USA mit ca. 6-10% konstant geblieben (Berger 1999).

Das deutsche Gesundheitssystem wird jährlich allein durch die Frühgeburtlichkeit mit 700 Millionen Euro belastet (Fischer 2002).

85% der gesamten Perinatalmortalität sind auf die Frühgeburtlichkeit zurück zu führen. Zu den schwerwiegendsten Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte intrazerebrale Blutungen und periventriculäre Leukomalazien mit nachfolgenden neurologischen Entwicklungsstörungen.

Nach Schneider et al. werden die Ursachen der Frühgeburt in fünf Hauptgruppen mit unterschiedlicher zugrundeliegender Pathologie unterschieden; diese werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 1: Ursachen der Frühgeburt nach Schneider et al. 1994**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mehrlingsschwangerschaften</li><li>➤ Aszendierende genitale Infektionen</li><li>➤ Plazentationsstörungen (Gestose, Plazenta praevia, Abruptio placentae)</li><li>➤ Fetale Pathologie</li><li>➤ Uteruspathologie (Fehlbildungen, Zervixinsuffizienz)</li></ul> |
|---|

Bei etwa einem Drittel der Fälle geht ein vorzeitiger Blasensprung voraus, bei einem weiteren Drittel liegt eine fetale oder maternale Indikation für eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft zugrunde. In einem Drittel findet sich keine erkennbare Ursache für die vorzeitige Wehentätigkeit (Schneider H. et al 1994).



## 1.1. Die vorzeitige Wehentätigkeit

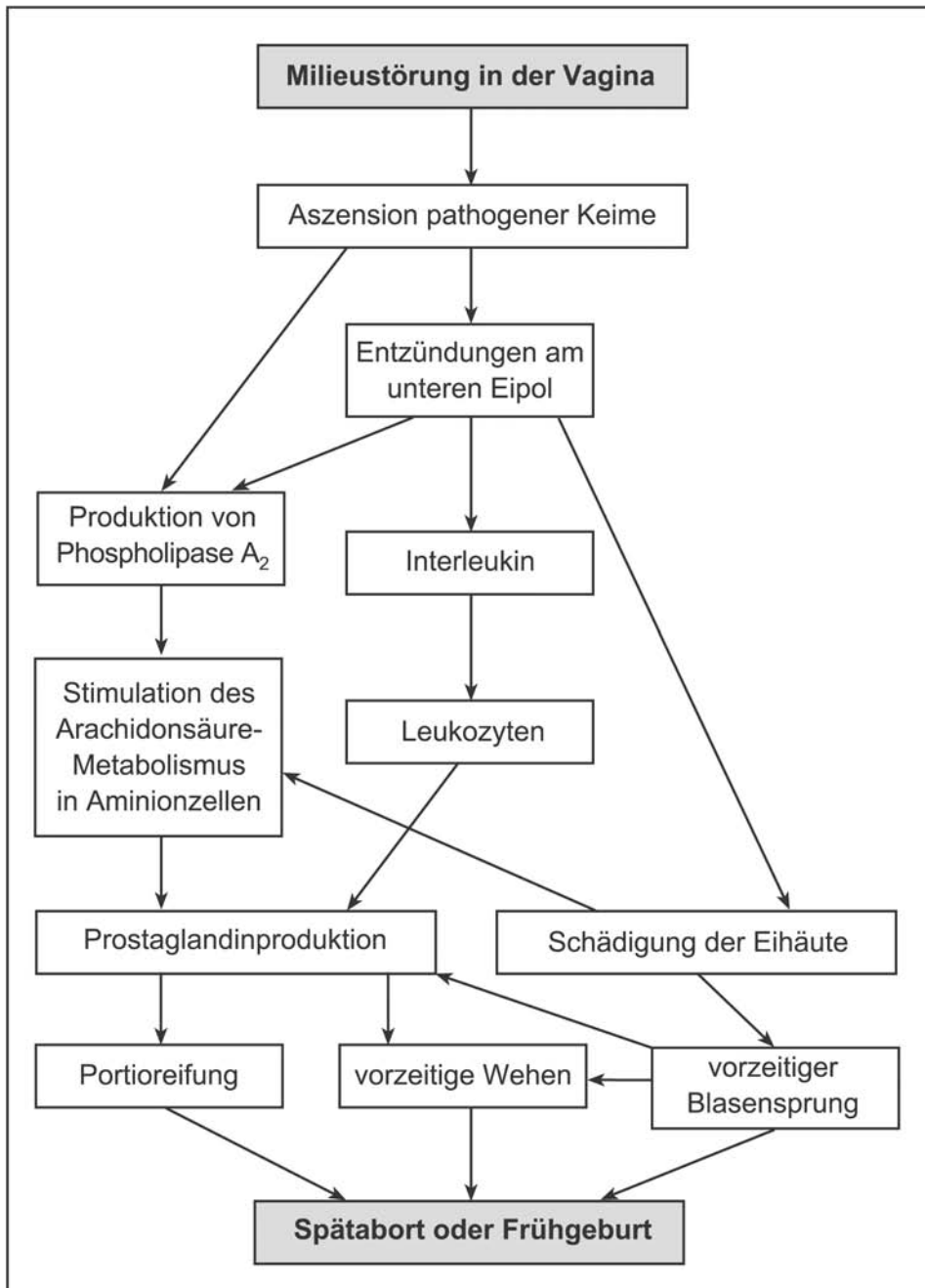
Eine Reihe von Untersuchungen belegt, dass molekularbiologischen und biochemischen Vorgängen an der Zervix, der Dezidua und den Eihäuten erhebliche Bedeutung bei der Induktion der Wehentätigkeit und Muttermundseröffnung zukommt (Keelan 1997; Lockwood 1994; Winkler 1998).

Die relevanten Endprodukte sind v. a. die stark kontraktionsfördernden Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2</sub> alpha (Egarter 2000). Diese Vorgänge, die normalerweise erst jenseits der 38. SSW auftreten, können durch verschiedene Faktoren bereits wesentlich früher ausgelöst werden.

Wie mittlerweile in zahlreichen Studien belegt wurde, ist die ascendierende genitale Infektion eine der häufigsten Ursachen der Frühgeburtlichkeit (Egarter 1996, Gomez 1995).

Die Zusammenhänge zwischen Infektion, Prostaglandinsynthese und Entstehung der vorzeitigen Wehentätigkeit werden in der folgenden Abbildung dargestellt.

**Abbildung 1: Zusammenhänge zwischen aufsteigender Infektion und Frühgeburt (Boos 1999)**



Diagnostisch ist die Verifizierung der Wehentätigkeit als auch die Ursachenabklärung entscheidend.

Saling entwickelte unter der Vorstellung, dass die ascendierende genitale Infektion bei der Entstehung der Frühgeburt eine entscheidende Rolle spielt, ein spezielles Vorsorgeprogramm (Saling 2000, Saling 2001, Hoyme 2001). Hierbei messen Schwangere in regelmäßigen Abständen den vaginalen pH-Wert, um bei eventuellen Auffälligkeiten ihren betreuenden Gynäkologen aufsuchen zu können. Diese und ihre Folgestudien ergaben eindeutig eine Reduktion der Frühgeburtlichkeit, wenn eine Schwangere an diesem Programm teilnahm.

Da die ascendierende genitale Infektion einen Hauptfaktor in der Ätiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit darstellt, ist die mikrobiologische Untersuchung von großer Bedeutung. Eine Abstrichentnahme aus dem hinteren Scheidengewölbe erscheint jedoch nur sinnvoll, wenn die Patientin Anzeichen einer klinischen Infektion oder Symptome der Frühgeburt zeigt.

Neuere Untersuchungen befassen sich mit dem Nachweis von Mediatoren, die an der Auslösung von Infektionen beteiligt sind und damit frühe Marker darstellen. Nachdem bekannt wurde, welche Bedeutung der Abbau der extrazellulären Matrix an der Zervix uteri bei der Entstehung der Frühgeburt hat, begann man die Konzentration von Fibronectin im Zervikalsekret zu messen. Ein positiver Fibronectinwert geht einer Frühgeburt im Mittel 3 Wochen voraus und scheint ein wichtiger Vorhersagewert zu sein, da Patientinnen häufig symptomlos sind (Faron 1997). Durch eine wiederholte Anwendung dieses Tests, eventuell kombiniert mit der Vaginalsonografie, kann die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens gesteigert werden (Goldenberg 1996, Rizzo 1996, Goldberg 1997, Rizzo 1997, Iams 1998).

Den Interleukinen kommt insbesondere im Zusammenhang mit ascendierenden Infektionen eine große Bedeutung bei der Entstehung der Frühgeburt zu. So wurden Verfahren entwickelt, die die Interleukinkonzentrationen im Fruchtwasser, im mütterlichem Serum und im Zervixsekret messen können.

Im Vordergrund steht hier die Bestimmung von Interleukin IL-6 aus dem Fruchtwasser. Vergleicht man die Studien, zeigt sich übereinstimmend eine Konzentrationssteigerung von IL-6 im Fruchtwasser bei Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen. Zytokine sind bei rein intrauterin ablaufenden Infektionen nur im Fruchtwasser erhöht, daher muss eine risikobehaftete Amniozentese durchgeführt werden. Aufgrund einer hohen Plazentaschranke ist eine Bestimmung von Zytokinen bei intrauterinen Infektionen aus dem mütterlichen Serum nicht ausreichend ergiebig.

Die transvaginale Zervixmessung zur Beurteilung der Zervixlänge und einer eventuellen Eröffnung des inneren Muttermundes hat in letzter Zeit an Wichtigkeit gewonnen. Die in den letzten 15 Jahren erschienen Arbeiten konnten zeigen, dass die sonographisch gemessene Zervixlänge ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich Frühgeburt ist (Andersen 1990, Bartolucci 1984, Iams 1996, Rageth 1997, Heath 1998).

Eine symptomatische medikamentöse Wehenhemmung ist bei zervixwirksamer Wehentätigkeit unverzichtbar. Eine Reihe tokolytisch wirksamer Substanzen, wie Betamimetika, Magnesium, Oxytozinrezeptorblocker, etc. stehen zur Verfügung. Der in Deutschland mittlerweile zugelassene selektive Vasopressin- und Oxytozinantagonist Atosiban hat bei gleicher tokolytischer Wirkung ein wesentlich geringeres Nebenwirkungsprofil wie die herkömmlichen Betamimetika. Aufgrund sehr hoher Therapiekosten wird Atosiban bisher meist nur bei Risikoklientel eingesetzt. Insgesamt kann eine tokolytische Therapie allerdings nur eine mittlere Tragszeitverlängerung von wenigen Tagen erreichen (King 1988; Canadian Preterm Labour Investigators Group 1992). Diese kann jedoch ausreichend sein, um beim Feten eine vorzeitige Lungenreifung durch Glucocorticoidgabe zu erzielen, wodurch die Inzidenz neonataler Atemstörungen erheblich reduziert werden kann.

Noch vor der Geburt kann durch Gabe von Glucocorticoiden die Reifung der fetalen Lunge intrauterin beschleunigt werden, so dass Komplikationen, im

Sinne eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen vermieden oder günstig beeinflusst werden können. Diese antenatale Glucocorticoidtherapie, welche in deutschen Frauenkliniken in 71% der Fälle mit Betamethason durchgeführt wird (Ragosch 1995), ist in der Therapie der Frühgeburtlichkeit längst etabliert.

Nachdem die ascendierende genitale Infektion ein sehr wichtiger Faktor für die Induktion der vorzeitigen Wehentätigkeit darstellt, haben mehrere Arbeitsgruppen versucht durch orale oder intravenöse Gabe von Antibiotika eine Tragzeitverlängerung zu erzielen. In einigen Studien konnte eine Tragzeitverlängerung bis zu 3 Wochen erreicht werden, während dieser Effekt in vergleichenden Studien nicht bestätigt werden konnte (Kenyon 2001). Momentan scheint eine prophylaktische antibiotische Therapie bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen bei intakter Fruchtblase ohne Anzeichen einer klinischen Infektion nicht indiziert zu sein, da eine Verlängerung der Tragzeit nicht gesichert ist.

Eine weitere Form der Therapie stellen die Cervixverschlussoperationen dar. Die Cerclage-Frequenz ist in den letzten Jahren von fast 25% auf 1-2% gesunken. Die Wirksamkeit der Cerclage ist umstritten. In der sehr umfangreichen Literatur über die Effektivität der Cerclage lässt sich kein schlüssiger Beweis dafür oder dagegen finden (Vetter 2001).

## 1.2. Der frühe vorzeitige Blasensprung

Der vorzeitige Blasensprung wird als Ruptur der fetalen Membranen vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehen unabhängig von der Schwangerschaftsdauer definiert. Als Sonderfall ist der frühe vorzeitige Blasensprung (PPROM, „preterm premature rupture of membranes“) abzugrenzen. Hier kommt es zu einem Fruchtwasserabgang vor der vollendeten 37. SSW, was in circa einem Viertel der Fälle stattfindet (Kirschbaum 1995). Hauptursache des

frühen vorzeitigen Blasensprungs ist nach heutigem Kenntnisstand die ascendierende genitale Infektion.

Gegenüber einer relativen Häufigkeit von maximal 15% bei Geburten am Termin sind Frühgeburten in 30-40% mit einem vorzeitigen Blasensprung vergesellschaftet. Damit stellt der frühe vorzeitige Blasensprung das häufigste primäre pathologische Ereignis dar, welches einer Frühgeburt vorausgeht (Schneider 1994). Die aus ätiologischer Sicht bedeutsamste Beziehung besteht zwischen dem Nachweis pathogener Keime im mütterlichen Urogenitaltrakt, in den Eihäuten oder im Fruchtwasser, dem Auftreten entzündlicher Reaktionen im betroffenen Gewebe und der Manifestation eines frühen vorzeitigen Blasensprungs.

Die Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs ist unter Umständen sehr schwierig, da bisher keine Nachweismethode eine 100%ige Aussagekraft aufweist. Anamnestisch zeigt sich zumeist ein plötzlicher Flüssigkeitsabgang, der im folgenden weiterbesteht.

Die klinische Untersuchung sollte nur aus einer Speculumeinstellung mit Gewinnung von Material für einen mikrobiologischen Abstrich und einen Nativabstrich bestehen. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass eine vaginale Untersuchung mit Palpation des Muttermundes das Risiko der Keimverschleppung mit Aszension und Amnioninfektionssyndrom deutlich steigert (Sukcharoen 1993).

Mit der Entwicklung biochemischer Methoden gelingt ein valider Nachweis normalerweise nur intraamnial vorhandener Substanzen, die beim vorzeitigen Blasensprung in messbaren Mengen in die Vagina übertreten. Das momentan valideste Testverfahren besteht im Nachweis von Insulin-like Growth Faktor Binding Protein 1 (Amnicheck®) aus dem Zervikalsekret.

Die Infektionsdiagnostik ist besonders wichtig, da von ihrem Ergebnis wichtige Entscheidungen bezüglich des weiteren geburtshilflichen Vorgehens abhängen (Morales 1989, Morales 1993).

Die transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Zervixlänge und des inneren Muttermundes sollte auch beim vorzeitigen Blasensprung

durchgeführt werden. Die Gefahr einer vaginalen Infektion ist selbst bei vorzeitigem Blasensprung unter Einhaltung steriler Kautelen nicht erhöht, wie dies in einer randomisierten Studie bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung gezeigt werden konnte (Carlan 1997, Rizzo 1998).

Das optimale Vorgehen nach frühem vorzeitigem Blasensprung wird kontrovers diskutiert. Das mütterliche Risiko muss gegenüber dem fetalen Benefit abgewogen werden. Das Spektrum der angewandten Maßnahmen bei frühem vorzeitigem Blasensprung reicht von der sofortigen Entbindung bis zum abwartenden Verhalten unter Einsatz von Tokolytika und Antibiotika. Beim Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs spielt die Infektionsdiagnostik eine entscheidende Rolle. Der Nachweis oder der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom sind für den Feten von enormer prognostischer Bedeutung.

Nach abgeschlossenen 24 SSW sind alle therapeutischen Maßnahmen voll auszuschöpfen, um die Tragzeit zu verlängern. Als therapeutische Möglichkeiten stehen Bettruhe, Antibiose, Lungenreifeinduktion und medikamentöse Wehenhemmung zur Verfügung. Nach den „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigem Blasensprung“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist nach der abgeschlossenen 35. SSW die Entbindung anzustreben (Ragosch 2001). Die Entscheidung zu einem abwartenden konservativen Verhalten darf jedoch unabhängig von der Schwangerschaftswoche erst nach Ausschluß eines Amnioninfektionssyndroms gefällt werden.

Metaanalysen zur Antibiotikatherapie nach frühem vorzeitigem Blasensprung zeigten, dass durch die antibiotische Therapie die Tragzeit verlängert werden konnte. Gleichzeitig ließ sich sowohl die mütterliche als auch die neonatale Infektionsmorbidity reduzieren (Friese 1996, Cararach 1998; Bar 2000; Edwards 2000; Kenyon 2001).

Die Kortikoidapplikation beim frühen vorzeitigem Blasensprung wird kontrovers diskutiert. Die Vorteile, die vor allem in der Reduktion des Atemnotsyndrom des Frühgeborenen zu sehen sind, überwiegen den

diskutierten negativen Effekten auf das kindliche Immunsystem. Mittlerweile wird die antenatale Glucocorticoidtherapie auch beim frühen vorzeitigen Blasensprung routinemäßig durchgeführt.

### 1.3. Das Amnioninfektionssyndrom - AIS

Unter einem Amnioninfektionssyndrom versteht man Fieber über 38°C in der Schwangerschaft jenseits der 20. SSW, wobei extragenitale Ursachen ausgeschlossen werden. Zu den typischen Symptomen einer klinisch verlaufenden Aszension unter der Geburt gehören ein rektaler Temperaturanstieg auf über 38°C, eine mütterliche Tachykardie (>90 Schläge/ Minute), die Leukozytose, das übelriechende Fruchtwasser, der druckdolente Uterus und kardiotokographische Veränderungen wie Tachykardie und Oszillationsverlust (Martius 1991). Nach Aszension der Keime, vor allem in Verbindung mit einem vorzeitigen Blasensprung, kann es zur Infektion der Eihäute, der Dezidua und des Myometriums kommen. Über das Fruchtwasser gelangen die Keime in die fetale Lunge und können eine Pneumonie mit anschließender Neugeborenenensepsis hervorrufen. Die mütterliche Bedrohung besteht in der Endomyometritis.

Die Infektionsdiagnostik ist besonders bei der Frühgeburtlichkeit von grosser Bedeutung, da von ihrem Ergebnis das weitere Procedere abhängig gemacht wird. Die Diagnostik dient dem Ausschluß einer aszendierenden Infektion sub partu, die die infektiöse Morbidität von Mutter und Kind erhöhen. Aus den oben genannten typischen Symptomen des Amnioninfektionssyndroms ergibt sich schon eine Reihe von Untersuchungen, die zum Ausschluß eines Amnioninfektionssyndroms dienen. Regelmäßige Temperatur-, Labor- und Pulskontrollen, klinische Untersuchung inklusive Beurteilung des abgehenden Fruchtwassers sowie engmaschige kardiotokographische



Kontrollen stellen die Basis der Überwachung nach frühem vorzeitigem Blasensprung dar.

Einen hohen Stellenwert in der Diagnostik eines Amnioninfektionssyndroms haben die Zytokine. Hier wurde wiederum vor allem IL-6 aus dem Fruchtwasser, aber auch aus dem Zervixsekret untersucht. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Konzentration von IL-6 sowohl im Fruchtwasser, als auch dem Zervixsekret und dem mütterlichen Serum im Rahmen einer ablaufenden Infektion ansteigt (Zhang 2000, Jun 2000, Athayde 2000, Raghupathy 2001, Fukuda 2002).

Wird die Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms gestellt, ist die Schwangerschaft unabhängig vom Schwangerschaftsalter umgehend zu beenden. Der Geburtsmodus richtet sich nach der geburtshilflichen Situation. Bei der Diagnosestellung eines AIS ist eine sofortige antibiotische Therapie einzuleiten (Briese 1999).

## **2. Aufgabenstellung**

In dieser Arbeit stehen Diagnostik und Therapie der Frühgeburtlichkeit bei Amnioninfektionssyndrom nach vorzeitigem Blasensprung und vorzeitigem Wehen im Vordergrund.

1. Literaturrecherche, bei der der Schwerpunkt in etwa auf die letzten 10 Jahre gelegt wurde.
  
2. Untergliederung in die jeweiligen Hauptbereiche
  - vorzeitige Wehentätigkeit,
  - früher vorzeitiger Blasensprung und
  - Amnioninfektionssyndrom
  
3. Darstellung von Ätiologie und Pathogenese der jeweiligen Hauptbereiche
  
4. Darstellung von Diagnostik- und Therapieoptionen der jeweiligen Hauptbereiche
  
5. Diskussion der bisherigen Literatur

### **3. Literaturrecherche**

#### **3.1. Vorzeitige Wehentätigkeit**

##### **3.1.1. Ätiologie und Pathogenese**

Die menschliche Zervix uteri unterliegt intensiven Umbauvorgängen während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. In graviditate ist sie etwa 4 cm lang und hält dem ansteigenden intrauterinen Druck stand. Sub partu kommt es zu einer meist zügigen Dilatation bis ca. 10 cm und dabei zu einer deutlichen Konsistenzänderung. Postpartal verwandelt sich die Zervix in nur wenigen Wochen wieder in eine palpatorisch derbe Zervix zurück. Diese massiven Veränderungen in nur kurzer Zeit verlangen dem komplexen Organ eine Reihe komplizierter Prozesse auf molekularer Ebene ab.

Die Zervixreifung ist ein streng regulierter biochemischer Vorgang, der zunächst unabhängig von uterinen Kontraktionen stattfindet. Erst durch die beginnende Wehentätigkeit kommt es zu einer Dilatation der Zervix, die durch eine Reihe von molekularbiologischen und biochemischen Vorgängen gesteuert wird (Keelan 1997, Winkler 1998). Im Rahmen der physiologischen Zervixreifung wird durch humorale Mediatoren (Prostaglandine, Östrogene, Stickoxid) eine Aktivierung von Proteasen bewirkt. Diese Proteasen spalten die kollagene Matrix der Zervix und führen zu einer gesteigerten Wassereinlagerung in die Zervix, wodurch eine Reorganisation der Kollagenfibrillen hervorgerufen wird (Lengyel 2001). Amnion, Chorion und Dezidua reagieren auf endokrine, parakrine und autokrine Reize mit einer Ausschüttung von Prostaglandinen, die wiederum das Myometrium gegenüber kontraktile Reizen sensibilisieren (Ivanisevic 2001).

Bei Entzündungsprozessen wird diese Reaktion forciert, da im Rahmen einer Entzündungsreaktion vermehrt Zytokine, Stickoxid und Östrogene freigesetzt werden, die die Auflockerung der Kollagenstruktur unterstützen. Im weiteren wird durch die mechanische Krafteinwirkung der beginnenden Wehentätigkeit eine Dilatation der Zervix bewirkt (Lengyel 2001).

#### 3.1.1.1. Bindegewebsveränderungen

Die Zervix uteri besteht zum grössten Teil aus Bindegewebe, welches ein sehr komplexes Netzwerk aus Typ-I-und-III-Kollagen, Fibronectin, Elastin, Fibroblasten, Proteoglykanen und einem Wasseranteil bis zu 80% darstellt; nur 8-10% glatte Muskulatur sind enthalten. Diese Zusammensetzung verändert sich im Laufe der Schwangerschaft (Uldbjerg 1983). Bereits im ersten Trimenon kommt es durch die Aktivierung von Proteasen und einer vermehrten Wassereinlagerung zu einer kontinuierlichen Reorganisation von Kollagenfibrillen. Durch diese Veränderung fühlt sich die Zervix palpatorisch bereits weicher an und es resultiert eine besonders leichte Zusammendrückbarkeit des unteren Uterinsegments. Dieses Phänomen wird als das sogenannte „Hegarzeichen“ beschrieben (siehe folgende Abbildung). Im weiteren Verlauf kommt es durch die immer zunehmende Wassereinlagerung zu einer relativen Verminderung der zervikalen Kollagenkonzentration.

#### **Abbildung 2 : HEGARsches Schwangerschaftszeichen (Pschyrembel 1997)**



### 3.1.1.2. Veränderungen der elastischen Komponenten

Elastin ist ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix der Zervix. Die elastischen Fibräe sind parallel zu den Kollagenfibräe in 20-30 nm dicken Fibrillen angeordnet. Sie können bei mechanischer Belastung bis auf die doppelte Länge ihrer Ursprungslänge gedehnt werden. Im ungedehnten Zustand ist Elastin ein wichtiger Faktor für den Verschlussmechanismus in der Schwangerschaft. Elastin erreicht nur in einer stark wasserhaltigen Umgebung seine maximale Dehnungsfähigkeit. Somit ist die gegen Ende der Schwangerschaft einsetzende Zunahme der Konzentration von Glykosaminoglykanen, die eine sehr hohe Wasserbindungskapazität haben, Voraussetzung für die optimale Dehnbarkeit der Zervix (Lengyel 2001).

### 3.1.1.3. Bedeutung von Proteasen

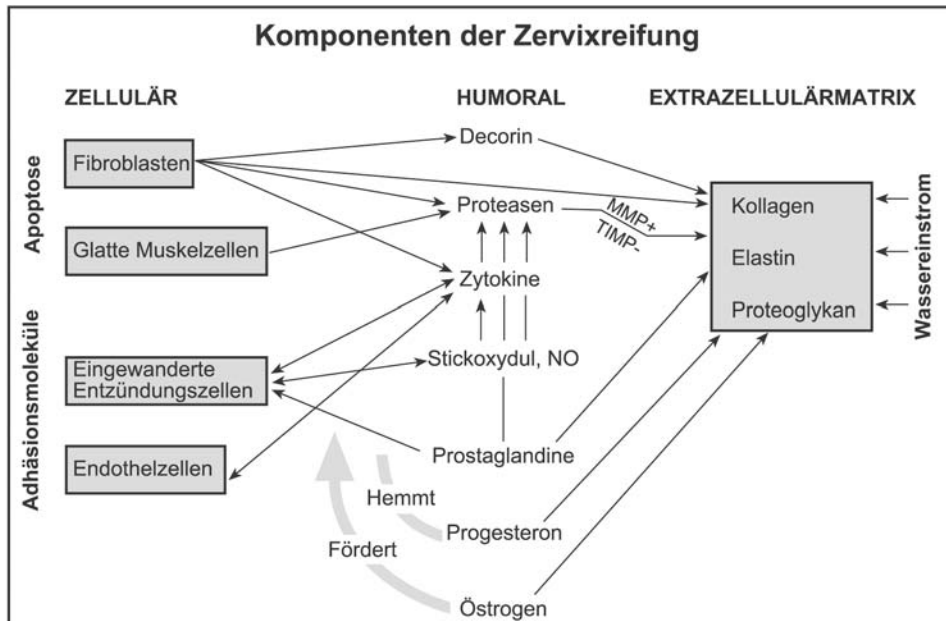
Die Proteasen, Enzyme, die in der Lage sind Proteine der extrazellulären Matrix zu degradieren, spielen bei dem Prozess der Zervixreifung und der Dilatation eine wesentliche Rolle. Sie werden nach ihrem Aufbau und ihren Substratspezifitäten in verschiedene Substanzklassen gegliedert:

- Serinproteasen
- Cysteinproteasen
- Matrixmetalloproteasen (MMP)
- Tissue inhibitors of metalloproteases (TIMP)

Die Matrixmetalloproteasen (MMP) weisen 26 verschiedene Mitglieder unterschiedlicher Homologiegrade und Substratspezifitäten auf, von denen einige auf die in der Zervix vorliegenden Kollagene spezialisiert sind. MMP-1 degradiert Typ-I und -III-Kollagen, MMP-8 Kollagen Typ-1 und MMP-9 Typ IV und V. Die Tissue inhibitors of metalloproteases (TIMP) sind die Gegenspieler der Matrixmetalloproteasen, in dieser Familie existieren 4

Typen (Henriet 1999), die zu einer Inhibierung der MMP durch Komplexbildung führen; dieser Mechanismus wird in der folgenden Abbildung dargestellt.

**Abbildung 3 : Zusammenspiel zwischen TIMP und MMP (Lengyel 2001)**



Nach einsetzen der regelmäßigen Wehentätigkeit muss es zur Schonung von Mutter und Kind zu einer raschen Dilatation der Zervix kommen. Schon 1980 konnte nachgewiesen werden, dass hierbei kollagenolytische Vorgänge eine wichtige Rolle spielen (Junqueira 1980). Später wurde dann eine Konzentrationszunahme einiger Matrixmetalloproteasen im zervikalen Gewebe und im unteren Uterinsegment bei Wehentätigkeit gezeigt (Rajabi 1988). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass während der Zervixreifung ein gradueller Anstieg von MMP-8, MMP-9 und neutrophilen Granulozyten im unteren Uterinsegment resultiert (Winkler 1999). Da Entzündungszellen Proteasen freisetzen und über Zytokine die Synthese von Proteasen anderer zervikaler Zellen, wie z.B. Myoepithelzellen und Fibroblasten stimulieren, ist nachzuvollziehen, dass eine entzündliche Reaktion die Proteasenproduktion in Gang setzen kann (Watari 1999).

Dieser MMP- Anstieg findet allerdings nur bis zu einer Muttermundweite von 6-8 cm statt (Lengyel 2001). Des weiteren kommt es zu einer vermehrten Expression der TIMP-1-Konzentration, sodass dies ein verbreiteter Mechanismus, der das Auftreten von tiefergehenden strukturellen Schäden an der Zervix verhindern soll, sein könnte (Winkler 1999). Bei der vorzeitigen Erweichung der Zervix im Rahmen einer lokalen Infektion findet eine überschießende Proteasensynthese und damit eine vorzeitige Zervixreifung statt.

#### 3.1.1.4. Zelluläre Komponenten

##### 3.1.1.4.1. Fibroblasten und Muskelzellen

Im Rahmen der Zervixdilatation kommt es zur Kolonisation mit Entzündungszellen, wie granulozytäre Leukozyten, Mastzellen und T-Zellen, die an der Zervixdilatation durch Freisetzung von Zytokinen, Proteasen und pro-apoptischen Signalen beteiligt sind (Thomson 1999). Im 1. Trimenon proliferieren Fibroblasten und glatte Muskelzellen, organisieren den Umbau der extrazellulären Matrix und erhalten damit die Festigkeit der Zervix. Im 2. und 3. Trimenon proliferieren die ortsständigen Zellen nur noch wenig; ruhende Fibroblasten sezernieren Decorin, ein Glycosaminoglykan. Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten, dass Decorin an der Festigkeit von Kollagen insofern beteiligt ist, dass Decorinmoleküle benachbarte Kollagenfibrillen verbinden und damit zu einer parallelen Kollagenausrichtung beitragen (Leppert 2000, Ludmir 2000). Am Termin nimmt die Decorinmenge der Zervix zu und es kommt dadurch zu einer raschen Desorganisation der Kollagenfibrillen. Dieser Vorgang wird durch die Zunahme der Matrixmetalloproteinasen unterstützt. Postpartal nimmt die Konzentration der Decorinkonzentration rasch ab und die Reorganisation der Kollagenfibrillen beginnt (Leppert 2000).

#### 3.1.1.4.2. Apoptotische Vorgänge

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass zervikale Stromazellen wie Fibroblasten und Muskelzellen am Termin eine hohe Apoptoserate aufweisen, die zum Grad der Zervixdilataion proportional ist (Leppert 1998, Allaire 2001). Ludmir stellte 2000 die Hypothese auf, dass die Apoptose ortsständiger zervikaler Zellen vor dem Termin eine Reihe von biochemischen Vorgängen katalysiert, die u.a. zu einer Veränderung von Kollagenstruktur und Proteoglykankonzusammensetzung führt.

#### 3.1.1.5. Humorale Mediatoren

##### 3.1.1.5.1. Hormone

Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden von zervikalen Zellen und von einwandernden neutrophilen Granulozyten exprimiert. Progesteron hemmt durch Inhibition der Zytokine und von Proteasen auf Transkriptionsebene den zervikalen Reifungsprozess (Benbow 1998). Die Östrogenrezeptoren und die Estradiolkonzentration steigen am Termin an (Wang 2001).

##### 3.1.1.5.2. Stickoxid (NO, Lachgas)

NO stimuliert das Enzym Guanylatzyklase, das an der Regulation der intrazellulären Kalziumkonzentration beteiligt ist und damit Signaltransduktionswege aktiviert. Ausserdem bewirkt es eine Hemmung der Wehentätigkeit am Corpus uteri und eine Reifung der Zervix uteri (Lengyel 2001).



### 3.1.1.5.3. Prostaglandine

Prostaglandine sind Metaboliten der Arachidonsäure und beeinflussen sowohl die Uteruskontraktilität als auch die Zervixreifung, sodass sie im klinischen Alltag häufig Anwendung finden. Sie werden in Chorion, Dezidua und Myometrium gebildet. Ihre Rolle im Rahmen der Zervixreifung ist noch relativ unklar; am wahrscheinlichsten ist, dass Entzündungszellen ihre Produktion ankurbeln (Lengyel 2001).

Die wichtigsten Zusammenhänge werden in der Abbildung 1: „Zusammenhänge zwischen aufsteigender Infektion und Frühgeburt (Boos 1999)“ auf Seite 3 dargestellt.

### 3.1.1.6. Zervixreifung als physiologische Entzündungsreaktion

#### 3.1.1.6.1. Einwanderung von Entzündungszellen

Bereits in den 80er- Jahren wurde die Theorie einer Beteiligung von Entzündungszellen an der Zervixreifung aufgestellt, als der kollagenfaserfreie Hof rund um neutrophile Granulozyten entdeckt wurde (Junqueira 1980). Seither konnte gezeigt werden, dass die zervikalen Vorgänge während der Schwangerschaft einer bakteriellen oder abakteriellen inflammatorischen Reaktion gleichen. Vor allem die ansteigende Zahl der Neutrophilen in der Zervix ist auffällig; in der reifen Zervix sind sie sogar an den Gefäßwänden der Kapillaren nachgewiesen worden. Nach begonnener Wehentätigkeit sind sie – in Abhängigkeit von Zervixdilatation und Wehendauer – im zervikalen Stroma präsent (Osmers 1992, Winkler 1999). Die Entzündungszellen, vor allem neutrophile Granulozyten und Makrophagen, dominieren nach einsetzender Wehentätigkeit im unteren Uterinsegment (Thomson 1999). Die Degranulierung dieser Zellen führt im folgenden zur Freisetzung von

Zytokinen und Proteasen und damit zum Umbau der zervikalen Extrazellulärmatrix.

#### 3.1.1.6.2. Regulierung durch Zytokine

Die Aktivität von Entzündungszellen wird von humoralen Mediatoren, den Zytokinen, gesteuert. Interleukin IL-8, das chemotaktisch wirkt und zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten führt, wird von aktiven Makrophagen und Fibroblasten freigesetzt (Lengyel 2001). Es wird in der Zervix synthetisiert und kann im Tierversuch bei lokaler Applikation eine Zervixreifung- und -dilatation induzieren (El Maradny 1996). Während der Zervixöffnung, vor allem zu Beginn der Eröffnungswehen, steigen die Konzentrationen der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und der Tumornekrosefaktor TNF $_{\alpha}$  im zervikalen Stroma an. Das proinflammatorische Zytokin IL-1 $\beta$  führt zur Expression von IL-8 und stimuliert ausserdem die Freisetzung der bereits erwähnten Matrixmetalloproteasen. In einigen Studien konnte eine Korrelation zwischen dem Anstieg von IL-8 und MMP-8 und 9, sowie der Anzahl der eingewanderten Neutrophilen gezeigt werden (Winkler 1999). Der Anstieg von IL-1 $\beta$  bewirkt die Produktion von IL-8 durch die Zervixfibroblasten, damit konsekutiv die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten, und ausserdem die Zunahme der Konzentration der zervikalen Kollagenasen. Des weiteren kommt es durch IL-1 $\beta$  zu einer Freisetzung von Arachidonsäure aus humanem Myometrium, wodurch die Syntheserate von Prostaglandin E<sub>2</sub> durch verschiedene Zelltypen gefördert wird. Hierdurch wird Einfluss auf die Uteruskontraktilität und die Zervixreifung genommen (Winkler 1999). Glatte Muskelzellen reagieren nach Stimulation mit IL-1 $\beta$  oder TNF $_{\alpha}$  ebenfalls mit einer gesteigerten Produktion der Metalloproteasen MMP-1,3 und 9 (Watari 1999).

### 3.1.1.6.3. Adhäsionsmoleküle

Ein besonders sorgfältig untersuchtes Adhäsionsmolekül ist E-Selektin, das die Bindung von Neutrophilen, Monozyten und T-Zellen an aktiviertes Endothel während einer akuten Entzündungsreaktion vermittelt. Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Oberflächenexpression von E-Selectin während der Zervixreifung und -dilatation in den Gefäßendothelien des unteren Uterinsegments stark ansteigt (Thomson 1999). Die Expression wird über bakterielle Lipopolysaccharide, IL-1 und TNF induziert; sie kann in vitro durch 17 $\beta$ - Estradiol und Prostaglandin E<sub>2</sub> verstärkt werden (Winkler 1997).

Ein weiteres Adhäsionsmolekül, das in der dilatierten Zervix überexprimiert wird, ist das „intercellular adhesion molecule“ (ICAM-1). Es ist für die Vermittlung zwischen Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten zuständig und wird in vitro über dieselben Mediatoren wie E-Selectin induziert (Winkler 1997). Neuere immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass ICAM-1 auch auf einwandernden Leukozyten nachweisbar ist, d.h., dass die Expression in der dilatierten Zervix eine Folge der Neutrophileninvasion darstellt (Ledingham 2001). In einer Studie bei Patientinnen mit nicht mehr aufzuhaltender Frühgeburt zwischen der 24. und 36. SSW konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und ELAM-1 in Abhängigkeit von Muttermundseröffnung und Wehendauer im unteren Uterinsegment deutlich gesteigert waren (Winkler 2000).

Ein weiteres Adhäsionsmolekül, das „vascular cell adhesion molecule“ (VCAM-1) steigt wie E-Selectin in Abhängigkeit der Zervixdilatation an (Winkler 1998, Ledingham 2001).

### **3.1.2. Diagnostik**

Angesichts der hohen Mortalität und Morbidität frühgeborener Kinder ist es entscheidend, Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt rechtzeitig zu erkennen und entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Eine Risikoselektierung kann anhand anamnestischer Daten, manuell oder sonografisch gemessener Zervixlänge, biochemischer Untersuchungen etc. erfolgen.

#### **3.1.2.1. Anamnese, Aufklärung und Vorsorge**

Die genaue Anamneseerhebung, v.a. bezüglich Risikofaktoren die Frühgeburtlichkeit betreffend, sollte die nachfolgende klinische Untersuchung einleiten. In der folgenden Tabelle werden einige wichtige Risikofaktoren aufgelistet.

#### **Tabelle 2: Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit**

**(Birnbach 1998, Brett 1997, Henriksen 1997)**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Afro-amerikanische Herkunft</li><li>◆ Niedriger sozioökonomischer Status</li><li>◆ Starke berufliche Belastung</li><li>◆ Schwangere, die selbst vor der 37. SSW geboren wurden</li><li>◆ Vorausgehende Frühgeburt</li><li>◆ Vaginale Blutungen</li><li>◆ Niedriger „body mass index“</li><li>◆ Geringe Gewichtszunahme während des letzten Trimenons</li></ul> |
|--|

Wenn man anhand dieser Faktoren Risikopatientinnen selektiert, stellt man fest, dass der positive Vorhersagewert für das tatsächliche Eintreten einer Frühgeburt bei diesem Verfahren lediglich 20-30% beträgt; d.h. annähernd 3/4 der Risikopatientinnen werden also nicht erfasst.

Aufklärung und Information über physiologische und mögliche pathologische Veränderungen im physischen und psychischen Bereich stellt einen Schwerpunkt in der Schwangerschaftsvorsorge dar. Die Erkennung von Frühsymptomen durch die Schwangere selbst setzt die Kenntnis der physiologischen Veränderungen während einer Schwangerschaft voraus (siehe Tabelle).

**Tabelle 3:**

**Frühsymptome der vorzeitigen Wehentätigkeit nach Roberts et al. 1995**

- ◆ Menstruationsähnliche Beschwerden
- ◆ Uterine Kontraktionen (besonders beim Gehen und Treppensteigen)
- ◆ Tiefe Rückenschmerzen
- ◆ Unspezifische Leibschmerzen
- ◆ Wässriges oder blutiges Vaginalsekret
- ◆ Änderung in der Zusammensetzung des Vaginalsekrets
- ◆ Druckgefühl im Bereich der Symphyse
- ◆ Druckgefühl im kleinen Becken

Saling entwickelte 1997 unter der Vorstellung, dass die häufigste Ursache der Frühgeburtlichkeit die ascendierende genitale Infektion sei, ein Selbsthilfeprogramm für Schwangere. Hierbei messen Schwangere in regelmäßigen Abständen ihren vaginalen pH-Wert. Liegt dieser über 4,5, sollte die Patientin eine lokale Therapie mit Milchsäurebakterien durchführen. Bleibt das Absinken des pH-Wertes aus, wird eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt und eventuell eine antibiotische Therapie eingeleitet.

Die vaginale Azidität wurde bisher mit einem pH-Messstreifen oder einem Einmal-pH-Messhandschuh bestimmt, was das - für die Frau unter Umständen unangenehme - vaginale Einführen dieser speziellen Vorrichtungen erforderlich machte. Nun wurde, um auf diese invasive Methode verzichten zu können, eine spezielle indikatorbeschichtete Slipeinlage entwickelt. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit durch äussere Betrachtung und Vergleich der Indikatorfarbe mit einer Farbskala den pH-Wert nach mehrstündigem Tragen der Einlage zu bestimmen. 133 Parallelmessungen bei 19 Schwangeren zeigten, dass in 77% der Fälle eine pH-Wert-Messung mittels der Slipeinlage möglich war (Saling 2000).

Um die Effektivität des Konzepts der Selbstbestimmung des pH-Wertes durch die Schwangere selbst zur Vermeidung einer Frühgeburt zu prüfen, wurde 1996 die Erfurter Aktion zur Vermeidung der Frühgeburten initiiert. Das Ziel dieser Aktion war, die Effizienz eines vaginalen pH-Wert-Screenings in der Schwangerschaft, welches 2 Messungen pro Woche durch die Schwangere selbst beinhaltet, zu belegen (Hoyme 2001). Interessierte Schwangere wurden aufgefordert, bei erhöht gemessenen vaginalen pH-Werten oder anderen Auffälligkeiten umgehend ihren betreuenden Frauenarzt aufzusuchen. Abhängig vom Befund wurde dann eine Therapie mit einem Laktobazilluspräparat oder bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose mit Clindamycin-Creme lokal eingeleitet. An dieser Frühgeburtsvermeidungsaktion nahmen 381 Schwangere teil, die mit 2341 Frauen aus der Kontrollgruppe verglichen wurden. Es wurden 73 von 381 Frauen, entsprechend 19%, als risikobelastet identifiziert. 58 Schwangere wurden einer Laktobazillustherapie, 24 einer lokalen Clindamycin-Therapie zugeführt. Die Frühgeburtenrate betrug 8,1% in der Frühgeburtenvermeidungsgruppe versus 12,3% in der Kontrollgruppe. 0,3% versus 3,3% der Neugeborenen wurden vor der 32+0 SSW geboren, zählten damit also zur Gruppe der frühen Frühgeborenen. Ein vorzeitiger Blasensprung wurde in 22,8% versus 30,8% verzeichnet (Hoyme 2000).

In einer weiteren grossen Studie, die in Berlin von Saling durchgeführt wurde, konnten ähnliche Ergebnisse veröffentlicht werden. Auch hier wurden

Schwangere angeleitet in regelmäßigen Abständen den vaginalen pH-Wert zu messen und bei Auffälligkeiten ihren Arzt zu konsultieren. Die Therapie bestand ebenfalls in Laktobazilluspräparaten oder gegebenenfalls in lokaler Applikation von Metronidazol oder Clindamycin. Hier konnte die Rate der sehr kleinen Frühgeborenen von 7,8% auf 1,3% in der folgenden Schwangerschaft gesenkt werden. Teilte man die Schwangeren in unterschiedliche Gruppen, betreffend der Intensität ihrer Betreuung, konnten interessante Schlussfolgerungen gezogen werden. Die Gruppe der Frauen, die nicht in dem Programm zur Vermeidung von Frühgeburten teilnahmen, da ihr betreuender Arzt das Projekt nicht unterstützte, zeigten eine Rate von 4,1% sehr früher Frühgeborener. Bei Frauen, die nicht an dem Programm teilnahmen, jedoch von einem Arzt behandelt wurden, der Erfahrung mit dem Programm zur Vermeidung von Frühgeburten hatte, betrug die Rate sehr früher Frühgeborener 2,2%. Die niedrigste Rate von 0,3% zeigte sich in der Gruppe, die an dem Programm aktiv teilnahm (Saling 2001).

#### 2.3.1.2.2. Klinische Untersuchung

Da einer Frühgeburt im Regelfall eine Verkürzung und Reifung der Zervix vorausgeht, wurde zunächst versucht Risikopatientinnen durch vaginale Untersuchungen zu selektionieren.

Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung erfolgt die Inspektion des Genitale, wobei auf pathologischen Fluor, Zeichen einer bakteriellen Vaginose, einer Kolpitis oder einer Zervizitis zu achten ist. Stets sollte Material für ein Nativpräparat vom Scheidensekret entnommen und unter dem Mikroskop beurteilt werden. Es kann durch die pH-Wert-Bestimmung ergänzt werden. Während bei einer unauffälligen Laktobazillenflora der pH-Wert von unter 4,5 zu erwarten ist, steigt der Wert bei einer Dysbiose bis zur lokalen Entzündung stark an.

Bei der palpatorischen Befunderhebung der Zervix, die in regelmäßigen Abständen in der Schwangerschaft vorgenommen wird, sollte ihre Länge, die Konsistenz, ihre Stellung in der Führungslinie, die Muttermundsweite und der Stand der Leitstelle beurteilt werden. Bishop versuchte als einer der ersten, den Zervixbefund mittels eines Pelvic-scores zu ermitteln (Bishop 1964). Der Pelvic-score wird in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Aussagekraft des Bishop-Scores wird dadurch limitiert, dass die zu untersuchten Parameter einer sehr subjektiven Beurteilung unterliegen. Ausserdem gilt es zu berücksichtigen, dass bei ca. 30% aller Frauen bis zur 38. SSW, insbesondere bei Mehrgebärenden, eine Öffnung des Muttermundes auf 1 cm oder bereits eine 50%ige Verkürzung zu ertasten ist (Papiernik 1986). Daher kann diese Methode als diagnostisches Mittel nur bei bereits sehr weit fortgeschrittenem Muttermundsbe fund zur Erhebung prognostischer Aussagen genutzt werden.

**Tabelle 4: Pelvic-score nach Bishop (Pschyrembel 1997)**

<b>Kriterium</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Dilatation		1-2	3-4	5-6 cm
Verkürzung	0-30	40-50	60-70	80 %
Zervixstand	-3	-2	-1;0	+1/+2
Konsistenz	derb	mittel	weich	
Position	sakral	mediosakral zentriert		

Eine Eröffnung des Muttermundes auf mehr als 2 cm im Zeitraum zwischen der 25. und 36. SSW, die durch manuelle Palpation der Zervix festgestellt werden konnte, sagt mit einer Sensitivität von ca. 60% und einer Spezifität von 94% das Eintreten einer Frühgeburt voraus; d.h. der positive Voraussagewert war 27% (Leveno 1986). Dieser Wert kann auch nicht verbessert werden, indem die Untersuchungen häufiger in der Schwangerschaft durchgeführt werden (Berghella 1997a).



Die alleinige manuelle Palpation der Zervix ist daher nicht geeignet, um eine Frühgeburt hervorzusagen (Buekens 1995).

### 3. 1.2.3. Laborchemische Untersuchungen

#### 3.1.2.3.1. Fetales Fibronektin (FFN)

Nachdem gezeigt werden konnte, wie wichtig der Abbau der extrazellulären Matrix der Zervix in der Pathophysiologie der Frühgeburtslichkeit war, wurden Untersuchungen von fetalem Fibronektin (FFN) im Zervikalsekret gestartet. 1995 erfolgte von der Food And Drug Administration (FDA) die Zulassung von FFN als Screeningtest für Frühgeburtsbestrebungen.

FFN ist ein 450 kD schweres Glykoprotein, das sich vorwiegend im Plasma und in der extrazellulären Matrix befindet. Es dient der Zelladhäsion und vermittelt somit die Haftung der Plazenta an der Dezidua parietalis. Im 3. Trimenon wird dieses Protein zunehmend glykolysiert und verliert dadurch seine Adhäsionseigenschaften. Daraus kann ein Abscheren der Plazenta von der Dezidua resultieren. Bei beginnenden Geburtsbestrebungen wird Fibronektin aufgrund erhöhter proteolytischer Aktivität aus der extrazellulären Matrix freigesetzt und kann im Vaginalsekret gemessen werden (Blanch 1996, Earl 1990, Feinberg 1991, Hynes 1990, Langer 1997).

Bei symptomatischen Patientinnen ist die Sensitivität des zervikalen FFN-Tests exzellent (Morrison 1993, Iams 1995, Peaceman 1997, Lockwood 1998). Auch der negative prädiktive Wert ist mit 99,7% sehr hoch, d.h. bei negativem Test ist innerhalb der nächsten 7 Tage nicht mit einer Frühgeburt zu rechnen. Bei asymptomatischen Schwangeren liegt der positive prädiktive Wert allerdings nur bei 13-36%.

Nach Ascarelli und Nageotte hat eine FFN-Konzentration von mehr als 50ng/ml bei symptomatischen Patientinnen einen positiven Vorhersagewert

von ca. 60-80%, bei asymptomatischen Schwangeren mit anamnestisch erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt liegt der Wert etwas niedriger. Der negative Voraussagewert für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen beträgt 99%, für eine Geburt vor der 37. SSW ca. 92% (Nageotte 1992, Ascarelli 1997). Durch den hohen negativen Vorhersagewert können einigen Patientinnen überflüssige therapeutische Maßnahmen erspart bleiben. Bei asymptomatischen Schwangeren liegt der positive Vorhersagewert bei ca. 15-30%. Jedoch kann man sich auch diesen Hinweis zu nutze machen, da ein positiver FFN-Test der Frühgeburt in der Regel 3 Wochen voraus geht und diese Patientinnen in der Regel keine typischen Symptome aufweisen (Faron 1997).

Bei der klinischen Anwendung sollte jedoch beachtet werden, dass die FFN-Konzentration durch eine vorangehende vaginale Untersuchung verändert wird (Mc Kenna 1999).

In Italien wurde bei 60 asymptomatische Frauen zwischen der 24. und 36. SSW 2-wöchentlich ein FFN-Test aus dem Zervixsekret entnommen; hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei positivem FFN-Test (Di Stefano 1999).

Eine spanische Studie an 263 Schwangeren ergab ähnliche Ergebnisse. Der positive FFN-Test zwischen der 24. und 37. SSW stellte sich als ein guter Indikator der vorzeitigen Wehentätigkeit heraus (Garcia Alonso 1999).

Erhöhte FFN-Konzentrationen im zervikovaginalen Sekret bis zu 300 ng/ml sind mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt assoziiert. Von der 24. bis zur 30. SSW scheint eine Konzentration von 50 ng/ml ein realistischer Grenzwert zu sein, um eine Frühgeburt vor der 35. SSW hervor zu sagen (Goepfert 2000).

Closett bestimmte bei 61 Schwangeren, die wegen Frühgeburtsbestrebungen hospitalisiert waren, die FFN-Konzentrationen im Zervixsekret. In dieser Studie zeichnete sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko der Frühgeburtlichkeit bei Nachweis von Fibronectin im Zervixsekret ab; der exzellente negative prädiktive Wert erlaubt eine Einschränkung auf 15 Tage (Closset 2001).

Laut Yoon 2001 ist der positive FFN-Test im Zervixsekret ein hervorragender Marker für die drohende Frühgeburt und ausserdem ein Anzeichen für eine genitale Infektion.

#### 3.1.2.3.2. Östriol

Anfang der 90er- Jahre lagen vereinzelt Untersuchungen vor, bei denen durch Messen der Speichel- bzw. Urinkonzentration von Östriol oder der Plasmakonzentration von Östradiol versucht wurde, das Risiko für eine Frühgeburt abzuschätzen (Banaczek 1992, Jackson 1994, Mazor 1994). Ein erhöhter Östriolwert im mütterlichen Speichel ist neben dem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Cortisol ein weiterer Marker für eine vorzeitige Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse HHN, bzw. für eine drohende Frühgeburt (Goodwin 1999). Wie bereits oben erklärt, steigt bei einer fetalen Stresssituation die ACTH-Sekretion an. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Dehydroepiandrosteron in der fetalen Nebennierenrinde. Nach einer 16-alpha-Hydroxylierung in der Leber gelangt 16-alpha-Hydroxydehydroepiandrosteron in die Plazenta und wird dort zu Östron, Östradiol und Östriol umgewandelt. Östriol wird durch Betamethason supprimiert und unterliegt tageszyklischen Schwankungen mit nächtlichen Spitzen (Mc Gregor 1999, Hendershott 1999). Der klinische Gebrauch dieses Markers wird vor allem durch die relativ geringe Sensitivität und Spezifität mit einer hohen falsch-positiven Rate hinsichtlich der Vorhersage einer Frühgeburt limitiert. Dadurch scheint der klinische Einsatz dieses Markers, insbesondere im Niedrigrisikokollektiv, nicht sinnvoll (Heine 1999).

In einer Studie von Ellis wurden die Konzentrationen von unkonjugiertem Östriol und CRH im mütterlichen Blut sowohl bei Frauen mit einer Frühgeburt als auch bei Frauen, die am Termin entbunden haben, gemessen. Das Östriol zeigte in beiden Gruppen einen ähnliche Verlauf, während CRH bei der Frühgeburtsgruppe früher anstieg. In dieser Gruppe war auch ein

signifikanter Rückgang von CRH, jedoch nicht von Östriol zu verzeichnen. Die Möglichkeit eine Frühgeburt zu vermeiden konnte durch diese Methode nicht signifikant verbessert werden (Ellis 2002). Die Brauchbarkeit von CRH als ein biochemischer Marker zur Vorhersage von Frühgeburten konnte durch die zusätzliche Bestimmung von unkonjugiertem Östriol nicht erhöht werden.

Heine stellte 2000 fest, dass bei erhöhten Östriolwerten im mütterlichen Speichel das Risiko, eine Frühgeburt zu erleiden, erhöht ist. Bei 956 Schwangeren wurde ab der 22. SSW wöchentlich die Östriol-Konzentration im Speichel gemessen. Dabei ergab sich bei einem positiven Ergebnis ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (Relatives Risiko 4,0).

#### 3.1.2.3.3. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)

Die vorzeitige Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse kann sowohl durch mütterlichen als auch durch fetalen Stress hervorgerufen werden (Lockwood 1999, Schneider 2000, Challis 2001). Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) stimuliert die lokale Synthese kontraktionsfördernder Prostaglandine und Oxytozinrezeptoren in den fetalen Membranen (Schneider 2000).

In einer prospektiven longitudinalen Studie wurde nachgewiesen, dass die maternale Serumkonzentration von CRH mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ansteigt und zum Zeitpunkt der Entbindung ihr Maximum erreicht (McLean 1995). Dieser antenatale Anstieg der Serumkonzentration ist bei Frauen mit einer Frühgeburt wesentlich steiler als bei Frauen mit einer Termingeburt. Möglicherweise lässt sich die unterschiedliche Dynamik im Anstieg der CRH-Konzentration für diagnostische Verfahren zur Vorhersage einer Frühgeburt nutzen (Berger 1999). Eine erhöhte CRH-Konzentration im mütterlichen Serum in der ersten Schwangerschaftshälfte zeigt eine Sensitivität von 73% für eine Frühgeburt, aber nur einen positiven Vorhersagewert von 3,6%. Beim

Niedrigrisikokollektiv angewandt, hat dieser Test eine niedrige Vorhersagekraft für die Frühgeburt (Leung 1999).

Moawad stellte 2002 fest, dass erhöhte CRH-Konzentrationen im mütterlichen Blut mit einer Frühgeburt vor der 35. SSW einhergehen.

#### 3.1.2.3.4. Weitere biochemische Parameter

Verschiedene Arbeitsgruppen haben mit unterschiedlichen Ergebnissen auch die diagnostische Wertigkeit von Kollagenasen und Elastasen, die bei Frühgeburtsbestrebungen ins Zervixsekret freigesetzt werden, untersucht (Rajabi 1987, Kanayama 1991a, Kanayama 1991b).

In einer grossen Studie untersuchten Goldenberg et al. 28 potentielle biologische Marker für die Frühgeburtlichkeit. Hierbei wurden 50 Frauen mit einer Frühgeburt vor der 32. SSW und 127 Frauen mit einer Frühgeburt vor der 35. SSW mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die wichtigsten Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 5: Preterm Prediction Studie von Goldenberg et al. 2001**

Risikomarker	odds ratio
Positiver FFN-Test im Zervixsekret	32,7
Sonografische Zervixlänge < 10. Perzentile	5,8
Alfa-Feto-Protein im maternalen Serum	8,3
Alkal. Phosphatase im maternalen Serum	6,8
Granulozyten-stim. Faktor > 75. Perzentile	5,5

Aus der Tabelle läßt sich deutlich ableiten, dass der wichtigste biologische Marker, der eine Frühgeburt anzeigen kann, der positive FFN-Test aus dem Zervixsekret ist.

In einer weiteren Studie wurden 8 verschiedene Blutwerte auf die Vorhersagefähigkeit der Frühgeburtlichkeit untersucht. Daraus resultiert,

dass die Erhöhung der Konzentration der alkalischen Phosphatase mit einem erhöhten Risiko der Frühgeburt bei asymptomatischen Frauen zwischen der 24. und 28. SSW einhergeht (Moawad 2002).

#### 3.1.2.4. Mikrobiologische Untersuchungen

Eine der wesentlichsten Ursachen der Frühgeburtlichkeit ist, wie in zahlreichen Studien belegt wurde, die ascendierende genitale Infektion (Mc Gregor 2000, Cram 2002, Subtil 2002). Uterine Kontraktionen können durch Zytokine und Prostaglandine, deren Synthese von Mikroorganismen stimuliert wird, ausgelöst werden (Cram 2002). Die asymptomatische Bakteriurie, die Gonokokken-Zervizitis und die bakterielle Vaginose sind mit einer erhöhten Frühgeburtsrate vergesellschaftet (Cram 2002). Wenn Hinweise für eine Infektion bestehen, ist die Durchführung von mikrobiologischen Untersuchungen im Scheidensekret angezeigt. Schwangere Frauen, deren vaginales Milieu auffällig erscheint, sollten immer auf eine bakterielle Vaginose, eine Trichomoniasis, eine Candidose und eine Chlamydieninfektion getestet werden (Locksmith 2001).

##### 3.1.2.4.1. Chlamydien

Die Prävalenz der Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft beträgt in Deutschland zwischen 3% und 8% (Martius 2002). Wegen der häufig asymptomatischen Verläufe und der möglichen gravierenden Folgen einer Chlamydieninfektion in der Schwangerschaft ist in den Mutterschaftsrichtlinien ein generelles Chlamydiencreening mittels eines geeigneten Antigennachweises bei der Erstuntersuchung vorgesehen. Die Gefahren bei Kolonisation der Zervix bestehen in der Chorioamnionitis sub partu , der postpartalen Endometritis, der Einschlusskörperchenkonjunktivitis

und der atypischen Pneumonie des Neugeborenen (Hoyme 2002). Das relevante Frühgeburtsrisiko durch eine genitale Chlamydieninfektion beträgt nach der zahlenstarken amerikanischen VIP-Studie 1,6. Es sollte allerdings betont werden, dass diese Erkrankung, wie auch die Trichomoniasis, weniger prävalent und damit hinsichtlich der Frühgeburtlichkeit weniger bedeutsam ist (Hoyme 2000).

#### 3.1.2.4.2. Bakterielle Vaginose

Die bakterielle Vaginose ist eine der häufigsten vaginalen Infektionen der geschlechtsreifen Frau und häufig mit Frühgeburtlichkeit assoziiert (Mc Gregor 2000, Carey 2000). Diese anaerobe Vaginose ist mit einer Prävalenz von bis zu 20% in der Schwangerschaft und einem relativen Frühgeburtsrisiko von etwa 1,6 - 6,9 klinisch äusserst bedeutsam (Hoyme 2002). Mittels einer adäquaten Therapie kann hier eine erhebliche Verringerung der Frühgeburtlichkeit erreicht werden (Hillier 1999). Vor allem ist die Diagnosestellung mit anschließender Therapieeinleitung in der Frühschwangerschaft bedeutsam. Hier kann bezüglich Frühgeburtenvermeidung ein erheblicher Benefit erreicht werden, während eine Intervention in der späteren Schwangerschaft keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich Frühgeburtlichkeit mehr erzielen kann (Hoyme 2002). Nach den Studienergebnissen von Subtil et al. ist die bakterielle Vaginose eindeutig mit der Entstehung von vorzeitigen Wehen verknüpft (Subtil 2002). Durch die bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft steigt die Inzidenz der Spontanaborte, der vorzeitigen Wehentätigkeit, der Frühgeburtlichkeit, des frühen vorzeitigen Blasensprungs, des Amnioninfektionssyndroms, der postpartalen Endomyometritis und der Wundheilungsstörung nach Sectio caesarea deutlich an (Mc Gregor 2000, Martius 2002).

Die Diagnose der bakteriellen Vaginose gilt als gesichert, wenn 3 der 4 Kriterien vorliegen:

- ❖ dünnflüssiger, homogener, übelriechender Fluor,
- ❖ pH-Wert in der Scheide  $> 4,5$ ,
- ❖ Amingeruch des Fluors,
- ❖ Nachweis von „clue cells“.

Unter „clue cells“ versteht man Epithelzellen mit verschwommenen Zellgrenzen, die von einem dichten Bakterienrasen bedeckt sind (Martius 2002). Charakteristisch für die Mikrobiologie dieser Infektion ist eine etwa 1000-fache Zunahme der Konzentration anaerober Mikroorganismen, eine 100-fache Zunahme der Konzentration von *Gardnerella vaginalis* und eine deutliche Abnahme der Konzentration von *Lactobacillus* spp (Eschenbach 1984, Martius 2002, Hoyme 1995). Es handelt sich also um eine Dysbalance, die durch eine deutliche Verschiebung zu den anaeroben Mikroorganismen auf Kosten der fakultativ anaeroben Flora, vor allem der Laktobazillen, gekennzeichnet ist (Martius, DGGG 2001).

In ca. 50% der Fälle verläuft die Infektion asymptomatisch (Mc Gregor 2000). In einigen Untersuchungen konnte bereits schon in den 80er- und 90er-Jahren gezeigt werden, dass der Nachweis einer bakteriellen Vaginose mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher geht; siehe folgende Tabelle.



**Tabelle 6: Bakterielle Vaginose (BV) und Relatives Risiko (RR) der Frühgeburtlichkeit nach Hoyme 1995**

Literatur	Bakterielle Vaginose bei Partus in %			RR
	n	Prämatur	Termin	
Gravett et al. 1986	534	31	17	2,2
Martius et al. 1988	176	34	18	2,3
Mc Gregor et al. 1990	135	25	18	1,5
Hillier et al. 1991	7438	23	18	1,6
Kurki et al. 1993	490	26	16	2,0

Eine im Jahre 2001 veröffentlichte Studie von Purwar et al. konnte sowohl ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt als auch für einen frühen vorzeitigen Blasensprung zeigen.

#### 3.1.2.4.3. Candidosen

Die genitale Prävalenz von Candida-Arten beträgt bei häufig symptomlosen Schwangeren etwa 30%. In einer Multizenterstudie von Cotch wurden über 13000 Frauen zwischen der 23. und 26. SSW bezüglich genitaler Candidose untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Kolonisation von *Candida albicans* nicht mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziiert ist (Cotch 1998).

Die Hefebesiedlung in der Schwangerschaft ist allerdings wegen der intrapartalen Übertragungsgefahr auf das Neugeborene von klinischer Relevanz. Häufig entwickeln die Neugeborenen eine mukokutane Candidose, z.B. eine Windeldermatitis oder einen Mundsoor (Friese 2003). Besonders gefährdet sind Frühgeborene unter 1500 g, bei denen eine Candida-Sepsis in bis zu 10% der Fälle diagnostiziert werden kann (Mendling 1994, Friese 2003).

#### 3.1.2.4.4. Weitere Keime

Nach Goncalves et al. 2002 sind die häufigsten Erreger der intrauterinen Infektionen, die zur Frühgeburtlichkeit führen, Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium species und Mycoplasma hominis. Diese Arbeitsgruppe konnte auch herausfinden, dass die antibiotische Therapie eines Harnwegsinfektes in der Schwangerschaft mit einer signifikanten Verringerung der Frühgeburtsrate einhergeht.

#### 3.1.2.5. Immunologische Diagnostik- Zytokinbestimmung

Die ersten Untersuchungen mit Zytokinen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit führte die Arbeitsgruppe um Romero Ende der 80er- Jahre durch. Sie konnten nachweisen, dass es bei einer durch eine Infektion bedingte vorzeitige Wehentätigkeit zu einem Anstieg von Zytokinen im Fruchtwasser kommt (Romero 1987). Vor allem Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8) und der Tumornekrosefaktor<sub>alpha</sub> (TNF) wurden untersucht.

IL-6 im Fruchtwasser scheint im Vergleich zu anderen Zytokinen die besten Werte in Bezug auf Sensitivität, Spezitivität, positive und negative Vorhersagewerte vorzuweisen (Egarter 2000), was die unten genannte Studie von Greci belegt. In dieser Studie konnte 1998 nachgewiesen werden, dass hohe IL-6-Spiegel im Fruchtwasser bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit in kürzester Zeit zu einer Frühgeburt führen. Ein Grenzwert von 7500 pg/ml wies eine 100%ige Spezifität für die Vorhersage einer Geburt innerhalb von 48 Stunden bzw. eine 98%ige Spezifität für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen auf. Damit war er auch gegenüber dem Gestationsalter und der Zervixdilataion der beste prädiktive Parameter.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, bei denen im Laufe des 2. Trimenons IL-6 im Fruchtwasser nachgewiesen werden konnte, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt hatten (Lockwood 1991a, Ghidini 1997, Wenstrom 1998). Lockwood und Mitarbeiter bestimmten 1994 die Konzentrationen von IL-6 im Zervixsekret von 161 asymptomatischen Schwangeren zwischen der 24. und 36. SSW. Wurde eine Konzentration von IL-6  $>250$  pg/ml gemessen, konnten Patientinnen, die eine Frühgeburt erlitten, mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezitivität von 85% und einem positiven Vorhersagewert von 47% selektioniert werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Inglis in seiner Studie von 1994.

Diese Untersuchungen wurden in den nachfolgenden Jahren bestätigt und teils erweitert. Dudley untersuchte 1996 speziell die IL-4- Konzentration. Dabei konnte er feststellen, dass IL-4 antiinflammatorische Eigenschaften besitzt, weil es die Produktion von IL-1 und TNF unterdrücken kann. Gleichzeitig verfügt es über proinflammatorische Eigenschaften, da es die Produktion von IL-6 steigert.

Des weiteren wurde IL-10 untersucht. Dieses antiinflammatorisch wirkende Zytokin wird von Deziduazellen und zu einem geringen Teil auch in Amnion- und Chorionzellen gebildet (Trautmann 1997). Während beginnender Wehentätigkeit am Termin scheint IL-10 eher abzufallen, während es bei infektiös bedingter Wehentätigkeit tendenziell steigt (Simpson 1998).

Im Rhesusaffenmodell von Gravett (1994) konnte der Zusammenhang zwischen Infektion und vorzeitiger Wehentätigkeit gezeigt werden. Hierbei wurden schwangeren Affen Streptokokken der Gruppe B appliziert. Zuerst stiegen TNF und IL-6 an, nach einer gewissen Latenzzeit IL-1. Anschließend zeigte sich die Konzentration der Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2alpha</sub> im Fruchtwasser erhöht. Erst ca. 40 Stunden nach Applikation der Keime kam es dann zu einer deutlich gesteigerten uterinen Aktivität und klinischen Zeichen einer Infektion. Gravett bestätigt den Zusammenhang zwischen intraamniarer Infektion und vorzeitiger Wehentätigkeit und unterstützt damit die Notwendigkeit der Zytokinmessung im Rahmen der Diagnostik der vorzeitigen Wehentätigkeit.

Die Wirkung der Zytokine läuft immer rezeptorvermittelt ab. Erst nach Bildung eines Zytokinrezeptorkomplexes können die Zytokine spezifische Wirkungen an der Zielzelle entfalten. Daher wurden Untersuchungen durchgeführt, die sich mit der Messung von Rezeptorkonzentrationen im Fruchtwasser befassten. Dabei zeigte sich eindeutig, dass die Konzentration dieser Rezeptoren bei vorzeitiger Wehentätigkeit, aber auch beim vorzeitigen Blasensprung erhöht waren (Hampel 1995).

Bei intrauterinen Infektionen steigt die Konzentration des IL-1-Rezeptors in gleichem Maße wie IL-1. Es könnte sich also um ein Ungleichgewicht zwischen den einzelnen Zytokinen, ihren Rezeptoren und den entsprechenden Rezeptorantagonisten handeln (Witkin 1994).

#### 3.1.2.6. Vaginalsonografie

Nach Einführen der Vaginalsonografie erhoffte man sich von dieser Methode eine bessere Selektion von Risikopatientinnen, da die traditionellen Methoden der Frühgeburtserkennung eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität zeigten.

Die in den letzten 20 Jahren erschienenen Studien konnten zeigen, dass die sonografische Längenmessung der Zervix ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich Frühgeburtlichkeit ist (Bartolucci 1984, Andersen 1990, Rageth 1997). Weitere randomisierte Studien unterstützten die Aussage, dass eine starke negative Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Frühgeburtsrisiko besteht (Iams 1996, Heath 1998).

Die Gefahr einer vaginalen Infektion ist selbst bei vorzeitigem Blasensprung, allerdings unter Einhaltung strenger steriler Kautelen nicht erhöht. Dies konnte in randomisierten Studien von Rizzo 1998 und Carlan 1997 deutlich gemacht werden.

Wichtig ist jedoch eine standardisierte Untersuchungsmethode (Hösli 2000). Besonders darauf zu achten ist, dass das Verhältnis zwischen vorderer und

hinterer Muttermundslippe 1:1 beträgt. Die Messung der Zervixlänge sollte zwischen äusserem und inneren Muttermund erfolgen und 3 mal wiederholt werden. Bei gleicher optimaler Bildqualität wird die kürzeste Länge gewertet. Vermieden werden sollte die iatrogene Elongation des Zervikalkanals durch Druck, der durch die Vaginalsonde auf die Zervix ausgeübt wird (Burger 1997). Die Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessung zwischen 2 Untersuchern ist sehr gut und liegt bei 3 bis 4 mm Differenz, bzw. 10% (Iams 1995, Goldberg 1997, Heath 1998, Rizzo 1998). Bei 25% der Zervixmessungen treten jedoch anatomische oder technische Probleme auf, sodass eine Verfälschung der Längenmessung in beide Richtungen resultieren kann (Yost 1999).

Des Weiteren wird die Muttermundsweite beurteilt. Physiologisch erscheint eine Öffnung des inneren Muttermundes von maximal 5 mm (Gomez 1994). Beurteilt wird die maximale Dilatation des inneren Muttermundes (Hösli 2000).

Neben der einfachen Distanzmessung gibt es auch den Zervixindex, hierbei wird neben der Zervixlänge und Weite des inneren Muttermundes noch die Trichterlänge mit einbezogen.

Daraus ergibt sich nach Hösli 2000 folgende Formel:

$$\text{Zervixindex} = (\text{Trichter} + 1) \cdot \text{Zervixlänge}$$

Da sowohl das Ausmaß der Trichterweite als auch der Trichtertiefe ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt mit sich bringen, sollte auch diese Information aus der Ultraschalluntersuchung hervorgehen (Gomez 1994). Umgekehrt liegt jedoch bei einer massiven Trichterbildung auch immer eine deutliche Zervixverkürzung vor, weshalb sich viele Autoren auf die Messung des Trichters beschränken. Als Stresstest kann transfundaler Druck ausgeübt, oder die Patientin zum husten oder pressen angeleitet werden; hierbei wird eventuell eine Öffnung des Muttermundes provoziert. Diese

Veränderungen können auch spontan auftreten und gehen in beiden Fällen mit einer erhöhten Frühgeburtsrate einher (Guzman 1994, Hertzberg 1995). Nach der 32. SSW sind diese Veränderungen aufgrund vermehrter Kontraktionen als physiologisch anzusehen.

In einer Studie von Hösli wurde 1999 zusätzlich das Zervixvolumen mit Hilfe einer dreidimensionalen Sonde bestimmt. 19 symptomatische Schwangere zwischen der 22. und 34. SSW konnten mit einer entsprechenden asymptomatischen Kontrollgruppe verglichen werden. Während die Zervixlänge im Risikokollektiv signifikant kürzer war, ließ sich bei der Volumenbestimmung lediglich ein Trend, jedoch keine Signifikanz erkennen (Hösli 1999).

Es existieren verschiedene Normkurven für die Zervixlänge bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften, die alle im 3. Trimenon eine physiologische Verkürzung zeigen (Kushnir 1990, Okitsu 1992, Murakawa 1993, Zorzoh 1994, Althuisius 1999). Die meisten Analysen der vergangenen 5 Jahre beziehen sich allerdings auf die große prospektive Studie von Iams 1996, die eine Variation der Zervixlänge in der 24. SSW und in der 28. SSW im Sinne der Gauss-Normalverteilung aufzeigen konnte. Hier wurde dargestellt, dass die Zervixlänge in der 24. und 28. SSW eine Normalverteilung aufweist und damit das Risiko für eine Frühgeburt entsprechend den Perzentilenkurven ansteigt. Frauen mit einer Zervixlänge unter der 10. Perzentile hatten ein 6-fach erhöhtes Risiko, vor der 35. SSW zu gebären, verglichen mit Schwangeren mit unauffälliger Zervixlänge. Sehr ähnliche Ergebnisse fand die Arbeitsgruppe um Heath (1998), die bei 4700 Schwangeren in der 23. SSW Untersuchungen durchführten. Die verschiedenen Studien, die bei asymptomatischen Schwangeren durchgeführt wurden, sind in Tabelle A1 im Anhang dargestellt.

Die Ergebnisse der Studien, in denen Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen untersucht wurden, sind in der Tabelle A2 im Anhang aufgeführt.

Obwohl die sonografische Messung der Zervixlänge sehr nützlich erscheint, schwankt jedoch der positive Vorhersagewert für eine Frühgeburt < 35 SSW zwischen 15-70%, für eine Frühgeburt < 32 SSW zwischen 11-52%

(Guzman 2001). Daher wird nach der „Société des Obstetricians et Gynecologues du Canada“ (SOGC) Clinical Practice Guidelines 102 (2001) die routinemäßige Messung der Zervixlänge nicht empfohlen.

#### 3.1.2.6.1. Kombination von biochemischen Markern und sonografischer Zervixmessung

In den letzten Jahren wurden neue Marker hinsichtlich Frühgeburtsrisiko untersucht, die sich auf die oben genannte pathophysiologische Kaskade von Lockwood beziehen. Eine Reihe von Studien mit biochemischen Markern und der Zervixsonografie (Hösli 2000), vor allem die Kombination mit fetalem Fibronektin FFN, der bakteriellen Vaginose BV und Risikoscores wurden durchgeführt.

#### 3.1.2.6.2. Fibronektin FFN

In der Kombination FFN und Zervixsonografie zeigte sich bei einem Kollektiv asymptomatischer Schwangerer in der 24. SSW, dass das Wiederholungsrisiko für eine Frühgeburt bei der Kombination eines positiven FFN-Tests und einer verkürzten Zervix am höchsten war.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Rizzo 1996 bei symptomatischen Schwangeren. Hier konnte eine Untergruppe erkannt werden, bei der ein aggressives, gezieltes Management bezüglich Frühgeburtlichkeit sinnvoll ist. Vergleicht man Übersichtsarbeiten zur Zervixmessung mit denen zum FFN-Test, zeigt sich, dass Parallelen zu den Markern bestehen. Sowohl der FFN-Test als auch die Zervixmessung haben für sich alleine eine höhere Sensitivität bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen als bei asymptomatischen Schwangeren. Beide sind eher Kurzzeit- als Langzeitmarker, d.h. ihre Vorhersage ist für 7 (FFN) bzw. 14-28 Tage (Zervixmessung) gültig. Kombiniert man diese Testverfahren, erhöht sich die Sensitivität deutlich (Leitich 1999).

### 3.1.2.6.2. Bakterielle Vaginose

In einer Studie von Hoesli und Mitarbeitern wurde bei 112 Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und gleichzeitig bestehender BV sonografisch eine signifikante Zervixverkürzung und Trichterbildung nachgewiesen. Allerdings zeigte sich keine Signifikanz für die Frühgeburtlichkeit (Hoesli 1999).

### 3.1.2.6.3. Risikoscores

In einer Screeningstudie wurden bei knapp 3000 Schwangeren in der 24. SSW Risikofaktoren in Bezug auf Frühgeburtlichkeit getestet. Die 3 wichtigsten Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit waren das positive FFN > 50 ng/dl (Relatives Risiko RR 14,1), die Verkürzung der Zervixlänge <2,5 cm (RR 7,7) und der Zustand nach Frühgeburt (RR 7,1) (Goldenberg 1998), siehe folgende Tabelle.

**Tabelle 7: Beziehung zwischen Markern für Frühgeburtlichkeit, Frühgeburtsrisiko vor der 32. SSW sowie Prävalenz dieser Risikofaktoren (Hösli 2000)**

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Rel.Risiko d. Frühgeburt &lt; 32.SSW</b>	<b>Prävalenz</b>
FFN positiv (> 50ng/dl)	14,1	5,7
Zervixlänge < 2,5 cm	7,7	7,5
Zustand nach Frühgeburt	7,1	10,0
Bakterielle Vaginose	2,7	14,6
Vaginale Blutung	2,7	9,3
Body-mass-Index < 19,8	2,6	21,2
Zervixlänge > 3,5 cm	0,9	



Das Frühgeburtsrisiko erhöhte sich bei der Kombination dieser 3 Risikofaktoren sehr deutlich, unabhängig von der Parität, siehe folgende Tabelle.

**Tabelle 8: Risiko einer Frühgeburt < 32.SSW in Kombination mit den wichtigsten Risikofaktoren (Hösli 2000)**

Anzahl	Risikofaktoren	Frühgeburten	
		Primipara	Multipara
0		0,6	0,5
1	FFN pos.	3,9	2,7
1	Zervix<2,5 cm	3,7	0
1	Z.n. Frühgeburt		1,8
2	FFN pos.		
	Zervix<2,5 cm	35,3	18,8
2	FFN pos.		
	Z.n. Frühgeburt		24,0
2	Zervix<2,5 cm		
	Z.n. Frühgeburt		8,3
3	FFN pos.		
	Zervix<2,5 cm		
	Z.n. Frühgeburt		50

### **3.1.3. Therapie**

Bei der Darstellung der therapeutischen Optionen vorzeitiger Wehen muss nochmal deutlich gemacht werden, dass weniger als die Hälfte der Frühgeburten aufgrund vorzeitiger Wehen erfolgen (Spätling 2001). Daher können pharmakologische Tokolytika nur als symptomatische und nicht als kausale Therapie angewendet werden.

#### **3.1.3.1. Herausnahme aus dem Alltag**

Ein wichtiger Faktor in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit ist das Bestreben, die psychische und physische Integrität der Patientin wiederherzustellen. Unter Umständen ist eine Hospitalisierung der Patientin erforderlich, um sie aus ihrem Umfeld zu lösen und von ihren Stressoren abzuschirmen (Spätling 2001). In den letzten Jahren gibt es deutliche Hinweise, dass bei maternalem Stress eine verstärkte psychosoziale Zuwendung das Frühgeburtsrisiko mindern kann (Ferguson 1989, McGregor 1991, Hoffmann 1996, Mamelle 1997). Überbelastung im häuslichen oder beruflichen Umfeld können durch die Verordnung einer Haushaltshilfe, Krankschreibung oder gegebenenfalls durch eine stationäre Aufnahme reduziert werden.

Für die rein prophylaktische Verordnung dieser Maßnahmen bei Risikoschwangeren konnte kein Nutzeffekt gezeigt werden. Dies wurde in den umfangreichen Metaanalysen der prospektiven, randomisierten Untersuchungen der Oxford Perinatal Database festgestellt (Chalmers 1989).

### 3.1.3.2. Tokolytika

Die Tokolyse ist bei jeder schmerzhaften Wehentätigkeit indiziert, die nicht nach oraler Magnesiumsubstitution sistiert und sollte langfristig nur fortgeführt werden, wenn sich der Vaginalbefund verschlechtert. Sie sollte in der geringst möglichen Dosierung durchgeführt werden und ist nicht als Langzeittherapie geeignet (Spätling 2001).

Vergleicht man Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die tokolytisch behandelt wurden, mit einer Gruppe, die sich einer expektativen Behandlung unterzogen, so stellt sich heraus, dass in der ersten Gruppe die Geburtsgewichte der Neugeborenen höher sind und die Rate des Atemnotsyndroms niedriger ist (Stoikov 1999).

Generell kann mit Tokolytika allein keine Reduktion der Frühgeburtlichkeit erzielt werden. Des Weiteren haben sie keinen Einfluss auf die perinatale Mortalität und die Inzidenz schwerer neonataler Atemstörungen (King 1988).

Es gibt eine Reihe von effektiven wehenhemmenden Substanzen, wie Betamimetika, Magnesium, Prostaglandinsynthesehemmer, Kalziumantagonisten, Nitrate und Oxytozinantagonisten, von denen die wichtigsten im folgenden besprochen werden sollen. Die Kontraindikationen der Tokolyse werden nach den Empfehlungen des „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) von 1995 in den folgenden Tabellen beschrieben.

#### **Tabelle 9: Allgemeine Kontraindikationen der Tokolyse (Spätling 1997)**

Akute kindliche Notsituation (ausser intrauterine Reanimation)
Chorioamnionitis
Eklampsie oder schwere Präeklampsie
Intrauteriner Fruchttod (Einling)
Kindliche Reife
Mütterliche hämodynamische Instabilität

### **Tabelle 10: Spezielle Kontraindikationen der Tokolyse (Spätling 1997)**

➤ Betamimetika
Mütterliche Herzrhythmusstörungen oder andere Herzerkrankungen
Schlecht eingestellter Diabetes, Thyreotoxikose oder Bluthochdruck
➤ Magnesiumsulfat
Hypokalzämie
Myasthenia gravis
Nierenversagen
Indometacin
Asthma
Koronararterienerkrankung
Gastrointestinale Blutung (aktuell oder anamnestisch)
Oligohydramnion
Nierenversagen
Verdacht auf fetale Herz-oder Nierenanomalien
➤ Nifedipin
Mütterliche Lebererkrankung

#### 3.1.3.2.1. Betamimetika

##### 3.1.3.2.1.1. Wirkungsweise

Über eine Stimulation der Beta-2-Rezeptoren werden das Myometrium und die gesamte übrige glatte Muskulatur, einschließlich der Gefäße und der Bronchialmuskulatur relaxiert. Die rezeptorvermittelte Aktivitätssteigerung der Adenylatcyclase führt zu einer intrazellulären Erhöhung des zyklischen

Adenosinmonophosphats (cAMP), das die Phosphorylierung von Myosin durch eine Hemmung des Enzyms Myosin-light-Kinase verhindert (Huszar 1989, Husslein 1994). Eine völlige Kontraktionsfreiheit des Uterus ist nicht physiologisch und daher nicht anzustreben.

#### 3.1.3.2.1.2. Wirkungen

Durch die alleinige Gabe von Betamimetika kann nur eine kurzfristige Verlängerung der Schwangerschaft erreicht werden, während auf die Mortalität und die Inzidenz schwerer Atemnotsyndrome kein Einfluss genommen werden kann (Canadian Preterm Labour Group 1992, King 1988). Die kurzfristige Verlängerung der Schwangerschaft reicht jedoch zumeist aus, um eine Lungenreifeinduktion durchzuführen und damit die Inzidenz neonataler Atemstörungen zu senken.

In ausgewählten Fällen kommt dann der Betamimetikatherapie eine entscheidende Bedeutung zu, da durch die erreichte Schwangerschaftsverlängerung sowohl die Überlebenschancen verbessert werden können, als auch die Morbidität deutlich gesenkt werden kann. Dieser Effekt ist besonders bei der kleinen Frühgeburt deutlich, bei der ein Gewinn von wenigen Tagen die Überlebenschancen deutlich verbessert; insbesondere, wenn die Verlegung in ein Perinatalzentrum und die Gabe von Glucocorticoiden zur Stimulation der fetalen Lungenreifung eingeleitet wird (Goldenberg 1984, Crowley 1990). In einer weiteren Studie konnte belegt werden, dass durch eine tokolytische Therapie mit Betamimetika das Geburtsgewicht höher und die Inzidenz von Atemnotsyndromen Neugeborener niedriger war als bei Patientinnen, die nur expektativ behandelt wurden (Stoikov 1999).

### 3.1.3.2.1.3. Substanzen und Applikationsform

Das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Betamimetikum ist Fenoterol. Durch die kurze Halbwertszeit von 22 Minuten hat es bei der intravenösen Therapie eine ausgezeichnete Steuerbarkeit (Rominger 1978). Kontrollierte Studien über Wirkung und Nebenwirkungen liegen vor allem mit den artverwandten Substanzen Ritodrin - ein Betamimetikum, das in den USA bevorzugt angewendet wird - und Terbutalin vor, sodaß auf diese Studien zurückgegriffen werden muss.

Da Betamimetika eine Reihe von Nebenwirkungen aufweisen, sollte eine Therapie möglichst kurz und in geringer Dosierung durchgeführt werden. Hierzu wurde eine besondere Applikationsform, nämlich die pulsatile Bolus-Tokolyse mit Fenoterol entwickelt. Im prospektiv kontrollierten Vergleich zur herkömmlichen Tokolyse kann das gleiche klinische Resultat mit einem Fünftel der Dosis erreicht werden (Spätling 2002). Diesen Effekt konnte Spätling in einer 1989 durchgeführten Studie nachweisen. Aufgrund der Reduktion der Nebenwirkungen und der besseren Verträglichkeit wird dieses Vorgehen auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfohlen. Das Dosierungsschema wird in der folgenden Tabelle dargestellt. Greift die Tokolyse nicht ausreichend, kann durch Verkürzung des Intervalls kurzfristig bis maximal 3,5µg Fenoterol pro Minute eine effektivere Dosierung erreicht werden. Überdosierungen sind bei diesem Schema nicht möglich (Spätling 1993), siehe folgende Tabelle.

**Tabelle 11: Dosierungsschema der pulsatilen Bolustokolyse mit Fenoterol (Spätling 2001)**

Beginn:

3-5µg alle 3 min

Bei nachlassenden Wehen:

3-5µg alle 6 min

nach 24 h: alle 12 min

nach 48 h: alle 24 min

Bei nicht nachlassenden Wehen

zuerst Bolus UM 1µg steigern

alle 2 min

danach Bolus bis 7µg

3.1.3.2.1.4. Nebenwirkungen

Mit dem Versuch unnötige Gaben von Betamimetika zu vermeiden, besteht das Risiko, dass die pathophysiologische Kaskade, die zur vorzeitigen Wehentätigkeit führt, unter Umständen schon zu weit fortgeschritten ist, um durchbrochen werden zu können.

3.1.3.2.1.4.1. Maternale Nebenwirkungen

Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck steigen an, der diastolische Blutdruck sinkt. Es kommt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels und zu einer passageren Verschiebung von extrazellulärem Kalium in den Zellen. Die zu Beginn einer Therapie mit Betamimetika wirksam werdende Flüssigkeitsretention mit Oligurie führt zu einem Abfall von Hämoglobin- und Hämatokritwerten. Infolge des verstärkten Durstgefühls ist die Flüssigkeitsaufnahme erhöht, was zusammen mit der vermehrten

Herzbelastung, einem vergrößerten Plasmavolumen und einer gesteigerten vaskulären Permeabilität zu einem Lungenödem führen kann. Im amerikanischen Schrifttum wird die schwere Komplikation eines Lungenödems mit einer deutlich höheren Häufigkeit angegeben, was wahrscheinlich durch die längere Halbwertszeit von Ritodrin und die dadurch bedingte schlechtere Steuerbarkeit erklärt werden kann. Mit einer sorgfältigen Flüssigkeitsbilanzerhebung können übermäßige Retentionen frühzeitig erkannt werden. „Um kardiale Nebenwirkungen zu verringern, wird bei jeder Therapie mit Betamimetika eine hochdosierte orale Magnesiumsubstitution von 20 mmol pro Tag empfohlen“ (Zitat Spätling 2001). Die kardialen Nebenwirkungen können in bis zu 81% der Fälle auftreten (Fischer 2002).

#### 3.1.3.2.1.4.2. Fetale Nebenwirkungen

Da Betamimetika die Plazenta ungehindert passieren, ist auch mit fetalen Nebenwirkungen zu rechnen. Im Kardiotokogramm wird eine fetale Tachykardie beobachtet. Nach hochdosierter Langzeittherapie sind elektrokardiographische Zeichen einer myokardialen Ischämie beobachtet worden. „Die vermehrte Beobachtung von Hirnventrikelblutungen ist ebenfalls besorgniserregend“ (Zitat Groome 1992).

Nach den neuen Tokolyse-Richtlinien des englischen „Royal College of Obstetricians and Gynecologists“ (RCOG) 2002 werden Betamimetika für obsolet und Nifedipin und Atosiban als Tokolytika der ersten Wahl erklärt (Fischer 2002).



### 3.1.3.2.2. Magnesium

Während der Schwangerschaft besteht ein erhöhter Bedarf an Magnesium, der durch den Feten, die Plazenta, das Myometrium, das Fruchtwasser und die maternale Volumenexpansion hervorgerufen wird. Ausserdem steigt die renale Exkretion von Magnesium in der Schwangerschaft an. Zur Kompensation dieses erhöhten Magnesiumbedarfs stehen keine Mechanismen zur Erhöhung des Magnesiumspiegels zur Verfügung; aufgrund dessen sinkt das Serummagnesium ab (Weidinger 1987).

Bereits 1982 konnten Conradt und Weidinger in einer Studie mit 4905 Schwangeren zeigen, dass durch orale Substitution von 1,5 bis 3 mmol Magnesiumaspartat die Inzidenz an intrauteriner Wachstumsretardierung signifikant geringer war als in der Vergleichsgruppe. Spätling hat sich in den 80-er Jahren ausführlich mit dem Einfluss von Magnesium auf die myometrane Kontraktilität und damit auf die Frühgeburtlichkeit befasst. Er veröffentlichte die Ergebnisse seiner Doppelblindstudie, in der 568 Schwangeren 15 mmol Magnesiumaspartat verabreicht wurde. Hier konnte u.a. eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit gezeigt werden (Spätling 1987). Daher wird diese Maßnahme bei vorzeitigen Kontraktionen bzw. belasteter Anamnese empfohlen (Spätling 1988). Schliesslich untersuchten Kovacz et al. in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie 856 Schwangere, die ebenfalls mit 15 mmol Magnesiumaspartat substituiert wurden. Auch hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Frühgeburtsrate in der Magnesiumgruppe (Kovacz 1989).

Der Einfluss auf die Kontraktilität des Myometriums wurde zufällig festgestellt, als die orale Magnesiumsubstitution als Therapieoption bei Wadenkrämpfen getestet wurde (Spätling 1981, Dahle 1995). Magnesium wirkt in pharmakologisch hohen Dosen durch indirekten Angriff am Myometrium wehenhemmend. Vergleicht man die orale mit der intravenösen Magnesiumsubstitution, so soll durch die intravenöse Applikation nicht nur der mütterliche Magnesiummangel beseitigt, sondern auch eine kompetitive Hemmung des Kalziums erreicht werden. Nach Chau (1992) zeigen

verschiedene Studien einen den Betamimetika gleichwertigen tokolytischen Effekt.

Ausreichend Magnesium ist ausserdem wesentlich für die Stabilisierung des Zellstoffwechsels im gesamten Organismus. Niedrige Magnesiumspiegel können die Proteinsynthese und die Zellmembranstabilität erniedrigen (Träuble 1974, Terasci 1985). Bei erniedrigten Magnesiumspiegeln ist die Sensibilität des Myometriums gegenüber kontraktile Einflüssen erhöht (Altura 1981, Lemancewicz 2000).

Da Magnesium auf die glatte Muskulatur wirkt, wird eine Vasodilatation hervorgerufen, die zu Blutdruckabfall, Schwindel, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Hitzewallungen führen kann. Ernste Nebenwirkungen treten allerdings nur bei Überdosierungen auf (Spätling 1999).

In einer prospektiv randomisierten Studie von Mittendorf 1997, die den tokolytischen Effekt und den präventiven Effekt von Magnesium gegenüber kindlichen Hirnschäden bei drohender Frühgeburt vor der 34. SSW untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass in der Magnesiumgruppe eine signifikant erhöhte neonatale Mortalität vorhanden war. Sie wurde wegen vermehrter Todesfälle abgebrochen.

#### 3.1.3.2.3. Prostaglandinsynthesehemmer

Der Prostaglandinsynthese kommt bei der Entstehung der vorzeitigen Wehentätigkeit eine entscheidende Rolle zu. Deshalb wurde in einigen kontrollierten Studien die Wirksamkeit von Prostaglandinsynthesehemmern überprüft und deren wehenhemmende Wirkung festgestellt. Am besten untersucht wurde Indometacin, das sowohl oral als auch rektal applizierbar ist. Ein besserer tokolytischer Effekt kann erreicht werden, wenn Indometacin zusätzlich zu anderen Tokolytika gegeben wird (Stoikov 1999).

Der Beginn der Therapie erfolgt mit 50 mg oral oder 100 mg rektal und wird anschliessend mit 25 mg oral alle 4 Stunden für 24 bis 48 Stunden

fortgesetzt (Niebyl 1980, Morales 1989). Bereits in den 70-er Jahren wurde bekannt, dass Indometacin die Plazentaschranke passieren kann (Traeger 1973).

Eine Schwangerschaftsverlängerung bei vorzeitigen Wehen wurde in kontrollierten Studien gezeigt, und vergleichende Untersuchungen mit Betamimetika haben eine Überlegenheit der Prostaglandinsynthesehemmer ergeben (Spätling 1997). Eine Schwangerschaftsverlängerung von mehr als 48 Stunden konnte gezeigt werden (Macones 2001).

Es ist bekannt, dass es unter Indometacin zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus Botalli kommen kann, wobei die empfindlichste Phase in der 30. SSW liegt (Huhta 1987, Moise 1993; Pratt 1997). Weitere Nebenwirkungen sind die vorübergehende Reduktion der fetalen Urinproduktion (Hickok 1989), Ventrikelblutungen (Baerts 1990) und Enterokolitiden (Moise 1988).

Eine Reihe von Nebenwirkungen, die vor allem schwerwiegende Folgen für den Feten haben sollten, nahm in den 90er- Jahren Indometacin seine Popularität. In einigen Studien wurde eine deutlich erhöhte Inzidenz für intraventrikuläre Hämorrhagien und nekrotisierende Enterokolitiden nach Indometacingabe ermittelt. Diese Resultate wurden jedoch widerlegt, da eine unkontrollierte Indikationsstellung für Indometacin nachgewiesen werden konnte (Macones 2001). Auch in einer Studie von Vermillion wurde festgestellt, dass keine erhöhten neonatalen Komplikationen von Frühgeborenen zwischen der 24. und 32. SSW nach tokolytischer Therapie mit Indometacin resultieren (Vermillion 1999). Suarez stellte in einer Studie 2001 fest, dass das Risiko für Neugeborene, eine intraventrikuläre Hämorrhagie nach Indometacingabe zu erleiden, nicht erhöht ist.

Die häufigsten mütterlichen Nebenwirkungen sind bei langandauernder Anwendung Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrensausen (Vejver 1993); des weiteren wurde eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes erwogen (Sorensen 1992).

Aus den Nebenwirkungen ergeben sich die Kontraindikationen für Indometacin aus fetaler Sicht. Bei einem Oligohydramnion und einem durch

einen offenen Ductus Botalli kompensierten Herzfehler sollte von einer Indometacingabe abgesehen werden (Spätling 1997). Insgesamt scheint diese Substanz in der Akuttokolyse gut einsetzbar zu sein (Vermillion 2001).

#### 3.1.3.2.4. Oxytozinantagonisten

Kürzlich wurde in Deutschland Atosiban, ein selektiver Oxytozin-Vasopressin-Rezeptor-Antagonist, zugelassen. Atosiban scheint ein ebenso guter Wehenhemmer zu sein wie Betamimetika, jedoch mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen (Bossmar 1998, Spätling 2002).

Die Konzentrationen von Oxytozin- und Vasopressinrezeptoren (V1a-Rezeptor) im Myometrium schwangerer Frauen ist vor und zu Beginn der Wehentätigkeit – unabhängig vom Zeitpunkt der startenden Wehentätigkeit – erhöht. Atosiban hat eine hohe Affinität zu diesen Rezeptoren und ist sowohl am Oxytozin- als auch am - Vasopressinrezeptor ein kompetitiver Antagonist. Der inhibitorische Effekt von Atosiban auf Oxytozin korreliert mit der Konzentration des Rezeptors (Bossmar 1998).

Die ersten Arbeiten über den tokolytischen Effekt von Atosiban bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit wurde 1987 von Anderlund et al. veröffentlicht. Goodwin et al. untersuchten in einer plazebokontrollierten Studie die tokolytische Effektivität von Atosiban. Dabei ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse für die mit Atosiban therapierte Gruppe (Goodwin 1999).

In einer doppelblind geführten, plazebokontrollierten Multizenterstudie von Romero wurde an 531 Patientinnen mit vorzeitigen Wehen der wehenhemmende Effekt von Atosiban untersucht. Hier ergab sich eine Prolongierung der Schwangerschaft von bis zu 7 Tagen, sofern die Schwangerschaft älter als 27+0 SSW war. Des weiteren zeigte sich ein geringes Nebenwirkungsprofil sowohl bei der Mutter, als auch beim Feten (Romero 2000).

Auch Valenzuela konnte zeigen, dass Atosiban einen effektiven Therapieansatz in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit darstellt. In

einer ebenfalls doppelblind geführten, plazebokontrollierten Multizenterstudie wurden 513 Schwangere untersucht, davon bekamen 252 Frauen Atosiban subcutan in einer definierten Dosis injiziert. Man stellte hierbei vergleichbare Nebenwirkungen in beiden Gruppen fest. Die einzigen zusätzlichen Nebenwirkungen in der Atosibangruppe waren vereinzelt lokale Reizungen an der Injektionsstelle nach Applikation von Atosiban. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass der Oxytozinantagonist die Abnahme der uterinen Kontraktilität nach erfolgreicher Atosibanbehandlung einer akuten Phase der vorzeitigen Wehentätigkeit verlängert und zu einer Prolongierung der Schwangerschaft führt (Valenzuela 2000).

Die „Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group“, bei der Mitglieder aus Kanada, Israel, Schweden, Dänemark, Tschechei, Grossbritannien, Frankreich und Australien Atosiban gegen bestimmte Betamimetika testeten, veröffentlichten 2001 eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. In dieser Multizenterstudie wurde bei 742 Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen zwischen der 23. und 33. SSW, die über 18-48 Stunden entweder Atosiban oder ein entsprechendes Betasympathomimetikum erhielten, die Effektivität und Sicherheit der beiden Mittel verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Intervallverlängerungen bei den Tokolytika, weder nach 48 Stunden, noch nach 7 Tagen. Ausserdem waren auch das Geburtsgewicht und das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt sehr ähnlich. Mütterliche Nebenwirkungen, vor allem kardiovaskulärer Art, traten in der Gruppe der mit Betamimetika therapierten Frauen deutlich häufiger auf. Diese Schwangeren benötigten mehr Medikamente, um gegen diese Nebenwirkungen anzugehen (Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group 2001).

**Tabelle 12: „Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group“**

◆ Kanada, Israel	Ritodrin
◆ Schweden, Dänemark, Tschechei, Grossbritannien	Terbutalin
◆ Frankreich, Australien	Salbutamol

Die „European Atosiban Study Group“, eine Gruppe, in denen Mitglieder aus Schweden, Dänemark, Grossbritannien und der Tschechei Atosiban gegen Terbutalin prüft, legte ebenfalls 2001 die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie vor. 249 symptomatischen Schwangeren zwischen der 23. und 33. SSW wurde entweder Atosiban oder Terbutalin verabreicht, um die Effektivität und Sicherheit der beiden Substanzen gegeneinander zu ermitteln. Auch hier zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie in der obengenannten Studie der „Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group“ (European Atosiban Study Group 2001).

Zwei Multizenterstudien werden zur Zeit in Deutschland durchgeführt.

Wegen der extrem hohen Kosten wird dieses Behandlungskonzept nur schwer seinen Eingang in die klinische Routinetherapie finden (Spätling 2002).

#### 3.1.3.2.5. Weitere Substanzen

Des weiteren wurden Studien bezüglich der tokolytischen Wirksamkeit von Kalziumantagonisten, Nitraten u.ä. durchgeführt.

#### 3.1.3.3. Antibiotika

Da - wie bereits oben mehrfach erwähnt - die ascendierende genitale Infektion einen hohen Stellenwert bei der Genese vorzeitiger Wehen hat, wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, in denen eine eventuelle Verlängerung der Schwangerschaft durch antibiotische Therapie geprüft wurde. In der Tabelle A3 im Anhang werden die wichtigsten placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien zur Antibiotikatherapie bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase (modifiziert nach Lockwood, 1994) dargestellt.

Wie man der Tabelle entnehmen kann, konnte in den meisten Studien eine Schwangerschaftsverlängerung in der therapierten Gruppe durch orale oder intravenöse Antibiotikagabe erreicht werden. In der Studie von Newton, in der eine Kombination aus Erythromycin und Ampicillin gegeben wurde, zeigte sich allerdings in der Placebogruppe eine deutlich längere, jedoch nicht signifikante Schwangerschaftsdauer als in der therapierten Gruppe.

In der ORACLE II- Studie, einer grossen randomisierten Multizenterstudie aus Grossbritannien, wurden 6295 Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen ohne vorzeitigen Blasensprung oder Zeichen einer klinischen Infektion zum Teil antibiotisch behandelt. Die unterschiedlichen Gruppen erhielten entweder 250 mg Erythromycin oder 325 mg Co-Amoxiclav (250 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure), oder beides oder ein Placebo. Daraus resultierend konnte eine routinemäßige antibiotische Abdeckung bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen ohne vorzeitigen Blasensprung oder Zeichen einer klinischen Infektion nicht empfohlen werden (Kenyon 2001).

Laut Goncalves (2002) profitieren Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen ohne vorzeitigen Blasensprung nicht von einer prophylaktischen antibiotischen Therapie.

Die bakterielle Vaginose wurde in der Mehrzahl der Untersuchungen erfolgreich mit Clindamycin, alternativ mit Metronidazol therapiert; bei unkomplizierter vaginaler Infektion wurde lokal, bei auftretender vorzeitiger Wehentätigkeit systemisch therapiert (Hillier 1990, Andres 1992, Denmark 1997). Die Studienergebnisse von Mc Gregor zeigen eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung in der Behandlungsgruppe nach Therapie mit Clindamycin. Diese betrug in der Placebogruppe 25,4 Tage, während die Schwangerschaft in der mit Clindamycin therapierten Gruppe 35,3 Tage verlängert wurde (Mc Gregor 1991). Auch Denmark et al. (1997) konnten durch Therapie mit Laktobazilluspräparaten und durch den Einsatz von Clindamycin intravaginal eine deutliche Reduktion der Frühgeburtlichkeit erreichen.

Goldenberg konnte feststellen, dass Schwangere, bei denen entweder eine bakterielle Vaginose, eine Trichomoniasis oder beides diagnostiziert wurde, von einer antibiotischen Therapie mit Metronidazol profitierten. Hier wurde das Risiko einer vorzeitigen Entbindung von 14,6% auf 8,3% gesenkt (Goldenberg 2001).

Brocklehurst diagnostizierte bei 1504 Schwangeren eine bakterielle Vaginose und untersuchte dann die Effektivität einer antibiotischen Therapie. Hierbei stellte er fest, dass vor allem Frauen, die anamnestisch mit einer Frühgeburt belastet waren, von dieser Therapie einen Nutzen hatten. Seine Ergebnisse unterstützen die Therapie der bakteriellen Vaginose bei anamnestisch belasteten Schwangeren (Brocklehurst 2000).

Carey fand 2000 heraus, dass die Therapie einer asymptomatischen BV der Schwangeren die Häufigkeit einer Frühgeburt nicht verringert und damit nicht gerechtfertigt ist.

#### 3.1.3.4. Antepartale medikamentöse Lungenreifeinduktion

Das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) ist eine akute pulmonale Erkrankung der unreifen Lunge, die durch Surfactantmangel hervorgerufen wird. Das RDS ist nach wie vor die Hauptursache neonataler Sterblichkeit bei sehr unreifen Frühgeborenen. Um diesem vorzubeugen, bzw. das Ausmaß der Erkrankung zu reduzieren, gibt es verschiedene medikamentöse Therapieoptionen.

##### 3.1.3.4.1. Glucocorticoide

Am besten untersucht bezüglich seines positiven Effekts auf die morphologische und biochemische Reifung der Lunge wurden Glucocorticoide, allen voran Dexamethason und Betamethason. Das in der



Geburtshilfe am häufigsten verwendete Betamethason ist 7,5 mal stärker glucocorticoid wirksam als Prednisolon und Prednison. Es hat eine biologische Halbwertszeit von ca. 36 Stunden (Wenderlein 2001). Die wasserlösliche Substanz wird in definierten Dosen verabreicht, die durch Erhöhung der oberflächenaktiven Substanz Surfactant in der fetalen Lunge stimulieren.

Die ersten Untersuchungen auf diesem Gebiet führten bereits 1972 Liggins und Howie durch. Sie stellten damals in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie fest, dass Betamethason zu einer signifikanten Reduktion des RDS vor der 32. SSW, sowie zu einer 5-fachen Reduktion der neonatalen Mortalität führt. Eine umfassende Metaanalyse, die die Ergebnisse in diesem Bereich aus den Jahren 1972 bis 1994 sammelt, wurde 1995 von Crowley veröffentlicht. Hierbei konnte der protektive Effekt von antenatal applizierten Glucocorticoiden auf das RDS zweifelsfrei nachgewiesen werden. In der folgenden Tabelle werden die teilnehmenden Autoren der Studien aufgelistet.

**Tabelle 13: Studien, der Metanalyse von 1972-1994 von Crowley**

Liggins 1972	Papageorgiou 1979	Morales 1986
Block 1977	Doran 1980	Gamsu 1989
Morrison 1978	Teramo 1980	Carlan 1991
Schutte 1979	U.S. Collaborative 1981	Garite 1992
Taeusch 1979	Schmidt 1984	Kari 1994

Eine weitere Metaanalyse randomisierter Studien von Kaiser zeigte, dass bei Geburten vor der 31. SSW die Inzidenz des RDS um mehr als die Hälfte nach Glucocorticoidgabe gefallen war (22% zu 9%). Des weiteren wurden intraventrikuläre Blutungen seltener beobachtet (Kaiser 1997). Dies konnte von der Konsensus-Konferenz der National Institutes of Health (NIH) bestätigt werden.

Glucocorticoidgaben fördern beim Feten die Reifung von Respirationstrakt, Nervensystem, kardiovaskulären System und Gastrointestinaltrakt (Kühn 1984, Schmidt 1984, Ragosch 1989, Papageorgiou 1989, Ward 1994, Rennie 1996, Pollack 1997, Hatz 1998, Merrill 2000, Reber 2000). Die Inzidenz von RDS, Hirnblutungen und die Frühgeborenen-Mortalität lassen sich so um ca. die Hälfte reduzieren (Wenderlein 2001).

1995 wurden von der NIH folgende Ergebnisse bekannt gegeben:

**Tabelle 14: Empfehlungen der NIH Consensus Conference 1995**

- Die Vorteile der Glucocorticoide überwiegen bei weitem potentiellen Risiken.
- Alle Kinder zwischen der 24. und 34. SSW, bei denen eine Frühgeburt droht, sollten Glucocorticoide erhalten.
- Die Entscheidung über die Gabe sollte unabhängig von Rasse, Geschlecht oder Verfügbarkeit einer postpartalen Surfactanttherapie sein.
- Alle Patientinnen, die Kandidatinnen für eine i.v.Tokolyse sind, sollten auch Glucocorticoide erhalten.
- Auch wenn eine Geburt vor 24h nach Glucocorticoidgabe erfolgen könnte, sollten Glucocorticoide gegeben werden.
- Bei vorzeitigem Blasensprung unterhalb der 30.-32. SSW und Fehlen klinischer Infektzeichen sollten ebenfalls Glucocorticoide verabreicht werden.
- Es sollte Betamethason in einer Dosierung von 2 mal 12 mg alle 24h oder Dexamethason 4 mal 6 mg alle 12h verwendet werden.

Bei einer weiteren Konsensus-Konferenz der NIH im August 2000 wurden 13 Experten zum Thema „wiederholte antenatale Glucocorticoidgaben“ befragt. Die Abschlusserklärung dieser Konferenz lautet wie folgt:

**Tabelle 15: Abschlusserklärung der NIH-Konsensus-Konferenz 08-2000**

- Uneingeschränkt bestätigt wurden der Gebrauch und die Effektivität einmaliger antenataler Kortikoidgaben, wie bei der Konsensus-Konferenz der NIH von 1994 formuliert.
- Für routinemäßige wiederholte antenatale Kortikoidgaben sind die derzeitigen Nutzen-Risiko-Daten ungenügend.
- Wiederholte antenatale Kortikoidgaben sollten nur in kontrollierten Studien erfolgen mit dem Ziel einer besseren Nutzen-Risiko-Abklärung.

Diese Erklärung wird vom amerikanischen College für Gynäkologie und Geburtshilfe unterstützt (2002).

Laut Ragosch (1989) profitieren diejenigen Kinder am meisten, bei denen das Intervall zwischen Glucocorticoidgabe und Geburt zwischen 24 Stunden und 7 Tagen liegt.

In keiner grösseren Studie, die sich mit den Einmalgaben der Corticoide beschäftigte, resultierten erhöhte Infektionsraten. Des weiteren konnten nachteilige Effekte auf das zentrale Nervensystem durch Langzeitstudien, die über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren liefen, ausgeschlossen werden (Wenderlein 2001). Das Infektrisiko des Feten war durch die antenatale Prophylaxe nicht erhöht (Eisenfeld 1994), allerdings traten nach mehreren Betamethasongaben häufiger mütterliche Infekte auf (Rotmensch 1998, 1999). Die fetale Herzfrequenzvariabilität ist durch Betamethasongaben gedämpft, dieser Effekt ist nach ca. einer Woche jedoch nicht mehr nachweisbar (Multon 1997, Rotmensch 1998). In einer Beobachtungsstudie von French wurde nach mehrmaliger RDS-Prophylaxe

ein geringeres Geburtsgewicht registriert; dieser Effekt wurde allerdings durch die positiven Wirkungen auf Respirationstrakt, Nervensystem, kardiovaskuläres System und Gastrointestinaltrakt kompensiert (French 1999).

Das Risiko eines mütterlichen Lungenödems als Folge einer Betamimetikatherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit in Kombination mit der RDS-Prophylaxe wurde anfangs häufig beschrieben (Wenderlein 2001). Weitere mütterliche Risiken waren ein erhöhtes Infektrisiko nach Mehrfachgaben von Corticoiden (Rotmensch 1998, 1999) und ein erhöhter Insulinbedarf bei schwangeren Diabetikerinnen (Wenderlein 2001).

Im Jahre 2000 wurden 267 Neugeborene nach einmaliger Betamethasongabe mit 187 Neugeborenen mit Mehrfachprophylaxe verglichen (Vermillion 2000). In der Gruppe der Neugeborenen mit Mehrfachprophylaxe gab es signifikant häufiger pränatale Infekte und sogar neonatale Todesfälle (odds ratio 0,92). Aufgrund dieser Besorgnis erregenden Ergebnisse wurden retrospektive Nachuntersuchungsstudien initiiert. 258 Kinder mit einem Geburtsgewicht von 500 bis 1000 Gramm wurden auf Spätschäden wie z.B. chronische Erkrankungen, Wachstumsbeeinträchtigungen oder neurologische Entwicklungsstörungen untersucht. Es konnten keine Spätschäden bis zum 5. Lebensjahr ermittelt werden. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die antepartale Betamethasongabe die postpartalen Überlebenschancen signifikant verbessert (Doyle 1989).

An deutschen Frauenkliniken werden in 91% der Fälle routinemäßig Lungenreifeinduktionsbehandlungen bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt durchgeführt, davon in 71% der Fälle mit Betamethason (Ragosch 1995).

#### 3.1.3.4.2. Weitere Substanzen

Des Weiteren wurden Studien über die Reduktion des RDS nach Gabe von Ambroxol, Schilddrüsenhormonen, Aminophyllin und Betamimetika durchgeführt.

#### 3.1.3.5. Chirurgische Maßnahmen

Die operativen Eingriffe an der Zervix mit dem Ziel Frühgeburtlichkeit zu verhindern, sind in den letzten Jahren kontinuierlich seltener geworden; in Berlin beispielsweise liegt die Rate unter 1% aller Schwangerschaften (Vetter 2001). Die Problematik entsteht vor allem durch die Indikationsstellung, weniger durch die Operation an sich.

#### **Tabelle 16: Die operativen Möglichkeiten der Zervixinsuffizienz nach Hirsch 1999**

- Originalmethode nach Shirodkar (1970) mit Incision der Scheidenwand, Ablösen und Abschieben und Hochschieben der Harnblase und hoher Cerclage mit einem Fascien-oder Kunststoffstreifen
- Cerclage nach Mc Donald mit Tabaksbeutelnaht ohne Abschieben der Harnblase (1980)
- Zunähen des äußeren Muttermundes mit Matratzennähten bei verstrichener Cervix und fortgeschrittener Schwangerschaft nach Hefner (1961), sog. Notfallcerclage
- Totaler Muttermundverschluss nach Szendi (1964), modifiziert nach Saling (1984)
- Isthmorrhaphie der Zervix im Intervall nach Lash (1969)

Die Zervixinsuffizienz ist die klassische Indikation der Cerclage. Funktionelle Störungen im Verschlussapparat der Cervix uteri, z.B. Geburtsverletzungen wie der Emmet-Riss o.ä. - die aufsteigende Infektionen begünstigen können - werden als Indikation zur Zervixverschlussoperation angesehen.

#### 3.1.3.5.1. Cerclage

Bereits im 17. Jahrhundert setzte man sich mit der Problematik der Zervixinsuffizienz auseinander. 1658 beschrieb Riverius, dass eine der vorrangigen Infertilitätsursachen die fehlende Fähigkeit die Frucht zu halten sei. Seit 1955 von Shirodkar die Cerclage eingeführt wurde, gehört sie in den verschiedensten Variationen zu den Standardoperationen der Geburtshelfer. Es gibt deutliche Diskrepanzen in der Häufigkeit der Anwendung, die abhängig sind von verschiedenen Orten und ausserdem dem Wandel der Zeit unterliegen (Vetter 2001). 1957 schlug Mc Donald eine Vereinfachung der Methode vor. In der Praxis hat sich vor allem die Zervixligatur nach Mc Donald durchgesetzt und die invasivere Methode nach Shirodkar weitgehend verdrängt (Vetter 2001).

Der therapeutische Sinn einer Cerclage liegt darin, den Halteapparat der Zervix uteri zu stabilisieren und damit der vorzeitigen Eröffnung des Muttermundes Widerstand zu leisten. Das Ziel ist die Schwangerschaftsverlängerung, möglichst bis zur Terminnähe. Der optimale Zeitpunkt der elektiven Cerclage ist die 16.SSW.

Bei bereits eröffnetem Muttermund kann die Cerclage sekundär durchgeführt werden, hier sollte die 28. SSW nicht überschritten werden. Bei sehr weit fortgeschrittenem Muttermundsbefund wird alternativ zur Cerclage die Indikation zum totalen Muttermundsverschluss gestellt. Die Indikation zur sogenannten Notfallcerclage ist bis zur 32. SSW gegeben, im späteren Gestationsalter ist ein konservatives Vorgehen zu empfehlen.

Die Cerclage dient nicht dazu, eine durch vorzeitige Wehen hervorgerufene Muttermundseröffnung zu verhindern; des weiteren kann sie nicht als Barriere gegen aufsteigende Infektionen angesehen werden (Vetter 2001).

Seit den 60er- Jahren werden Studien durchgeführt, die die Effektivität der sogenannten Cerclage untersuchen. In einer Reihe von retrospektiven, unkontrollierten Studien, konnte ein gewisser positiver Effekt zugunsten der Cerclage festgestellt werden. Diese Studien werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die Bayerische Perinatalerhebung stützt sich auf epidemiologische Untersuchungen, die aufgrund der grossen Fallzahlen eine gute Aussagekraft haben.

**Tabelle 17:Retrospektive Studien über die Effizienz der Cerclage (Stuth 1997)**

<u>Autor</u>	<u>Patientinnen</u>	<u>Perinatales Überleben</u>	<u>(%)</u>
		<u>vor Cerclage</u>	<u>nach Cerclage</u>
Toaff	410	38	89
Lipshitz	71	29	85
Sepällä u. Vara	125		83
Lauerson u. Fuchs	143		83
Gans et al	2500	13	82
Kuhn u. Pepperell	242	28	81
Harger	251	23	81
Cardwell	145	31	81
Barter et al	110	11	76
Mann	90		75
Hofmeister	72	25	63

In einer randomisierten Studie wurden 113 Schwangere mit sonografisch diagnostizierter Eröffnung des inneren Muttermundes und Zervixverkürzung im 2. Trimenon untersucht. 55 Patientinnen wurden mit einer Cerclage nach Mc Donald therapiert, die Vergleichsgruppe blieb ohne Cerclage. Die Resultate dieser zwischen 1998 und 2000 durchgeführten Studie ergab keine Veränderungen des perinatalen outcome (Rust 2001).

In einer vor kurzem veröffentlichten retrospektiven Studie wurden 90 schwangere Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen untersucht. Bei 43 Frauen wurde eine elektive Cerclage durchgeführt, 47 wurden engmaschig sonografisch kontrolliert. War die Zervixlänge kleiner als 2,5 cm, so wurde sekundär eine Cerclage durchgeführt; dies war bei 28 der 47 primär nicht operierten Frauen erforderlich. Man stellte fest, dass bei Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen eine engmaschige sonografische Kontrolle die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs verringert (To 2002).

In den Arbeiten von Guzman (1998) und Heath (1998) wurden die unterschiedlichen Strategien bezüglich des Zeitpunkts der Indikation und der Durchführung der Cerclage untersucht. Dabei wurde unter Einbeziehung der Zervixsonografie festgestellt, dass eine sekundäre Indikationsstellung zur Cerclage aufgrund von sonografischen Befunden eine sichere Alternative zur prophylaktischen Cerclage sei. Berghella (1999) und Rust (2000) sehen allerdings aufgrund ihrer Studienergebnisse die Erfolgsaussichten einer Cerclage bei bereits fortgeschrittenem Muttermundsbefund als eher gering an. Andere Studien zeigten, dass die Indikation zur Notfallcerclage in Ausnahmefällen gerechtfertigt sei, da trotz aussichtslosem Muttermundsbefund ein erfolgreicher Schwangerschaftsausgang erreicht werden konnte (Sharif 1992, Aarts 1995, Kurup 1999, Karuso 2000). In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer Notfallcerclage im Vergleich zu konservativer Therapie zu einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft führt, allerdings unterschied sich die perinatale Mortalität in beiden Gruppen nicht (Olantunbosun 1995).



„Die Notfallcerclage bietet die Möglichkeit bei eröffnetem Muttermund die Schwangerschaftsdauer deutlich zu verlängern. Dennoch kann eine Notfallcerclage bei prolabierter Fruchtblase insbesondere mit infektiösen Komplikationen für Mutter und Kind einhergehen. Die vulnerable, prolabierte Fruchtblase ist nicht sicher steril reponierbar, so dass von einer bakteriellen Besiedlung mit Auslösen der Zytokin-Prostaglandinkaskade am unteren Eipol ausgegangen werden muss. Hinzu kommt noch die Reizung durch den Fremdkörper Cerclagefaden“ (Zitat Pfeiffer 1999). Die infektiösen Komplikationen sind bei Notfallcerclagen verglichen mit den Elektivcerclagen deutlich häufiger (Pfeiffer 1999); die Inzidenz von Chorioamnionitis ist etwa um das dreifache erhöht (Aarnoudse 1979, Charles 1981).

#### 3.1.3.5.2.Zervixverschlussoperationen

Im Rahmen des Versuchs die Frühgeburtlichkeit zu senken, propagierte Saling Ende der 80er- Jahre den sogenannten totalen Muttermundsverschluss TMV. Darunter versteht man einen zumeist prophylaktisch durchgeführten, vollständigen operativen Verschluss der Zervix uteri, womit eine Keimaszension mechanisch verhindert werden soll. Eine von Saling entwickelte Drahtschlinge soll der Blutstillung und der Abdichtung der Zervix nach kranial dienen (Saling 1989). Nach Vetter wird der TMV je nach Indikation in 3 Gruppen eingeteilt, siehe folgende Tabelle.

**Tabelle 18: Die operativen Eingriffe und ihre Indikationen (nach Vetter 2001)**

<b>Indikation</b>	<b>SSW</b>	<b>Bishopscore</b>
präventiv / früh	bis 15+6	<4
bei Zervixveränderungen / spät	16+0	>4 ab 11+0 SSW
geöffnete Zervix / prolab. Fruchtblase	bis 24 SSW	

Giffei veröffentlichte 1989 die ersten Zusammenstellungen über den TMV. Hierbei handelt es sich um eine Aufstellung mit einem historischen Vergleich. Aus 436 Schwangerschaften resultierten 76 Kinder, das heisst, 83% der Schwangerschaften verliefen erfolglos. Eine Cerclage wurde bei 54 schwangeren Frauen durchgeführt. Aus diesen Schwangerschaften wiederum wurden 13 Kinder geboren, was bedeutet, dass 24% erfolgreich waren. Bei 117 Schwangeren wurden prospektiv eine Zervixverschlussoperation durchgeführt, daraus resultierten 97 Kinder, entsprechend einer Erfolgsrate von 83%. Vergleichend kam es nach einem späten Eingriff aufgrund eines entsprechenden Zervixbefundes bei 31 Schwangerschaften zu 13 überlebenden Kindern, das heisst 42% waren erfolgreich, siehe dazu folgende Tabelle.

**Tabelle 19: Historischer Vergleich des Schwangerschaftsausgangs (Vetter 2001)**

	<b>Gravidität</b>	<b>Erfolge</b>	<b>Erfolge %</b>
Anamnestisch keine Therapie	436	76	17
Anamnestisch mit Cerclage	54	13	24
Zervixverschluss bei Befund	31	13	42
Zervixverschluss präventiv	117	97	83

Bei einer Zusammenstellung der Resultate aus mehreren Kliniken mit insgesamt 819 Fällen wurden ähnliche Erfolgszahlen publiziert (Saling 1996). Bei Nachuntersuchungen, die bei 54 Frauen mit TMV durchgeführt wurde, konnten „keinerlei ins Gewicht fallende negative Auswirkungen, die auf den TMV zurückzuführen wären, ermittelt werden“ (Saling 1997).

## **3.2. Der frühe vorzeitige Blasensprung**

### **3.2.1. Ätiologie und Pathogenese**

Der vorzeitige Blasensprung findet vor einsetzen der Wehentätigkeit statt. Daraus ergibt sich eine schwierige Situation, da nach dem Blasensprung das Risiko einer fetalen oder maternalen Infektion, oder beidem deutlich ansteigt. Der vorzeitige Blasensprung kommt in ca. 20% aller Geburten vor (Doody 1997); der frühe vorzeitige Blasensprung kompliziert ca. 2-5% aller Schwangerschaften. Etwa jeder dritten Frühgeburt geht ein vorzeitiger Blasensprung voraus. Ca. 25% der perinatalen Mortalität ist auf den frühen vorzeitigen Blasensprung zurückzuführen. Das Wiederholungsrisiko für ein solches Ereignis in der folgenden Schwangerschaft ist um den Faktor 2 bis 4 gesteigert (Reisenberger 2000).

Die Risiken für den Feten und die Mutter sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

#### **Tabelle 20: Fetale und maternale Risiken nach frühem vorzeitigem Blasensprung nach Hack 2000**

- ◆ Maternale Sepsis
- ◆ Abruption placentae
- ◆ RDS, damit Anstieg der Mortalität
- ◆ Neonatale Sepsis
- ◆ Intraventrikuläre Blutungen des Feten
- ◆ Pulmonale Hypoplasie des Feten
- ◆ Deformitäten und Malformationen der fetalen Extremitäten

Die Ätiologie dieses Ereignisses ist multifaktoriell. Die biochemischen Vorgänge, die die strukturellen Veränderungen der Eihäute hervorrufen,

werden durch verschiedene endokrine Interaktionen, die zwischen unterschiedlichen Zellpopulationen untereinander und der extrazellulären Matrix statt finden, gesteuert. Die Struktur der fetalen Membranen ist diffizil. Das Amnion, das weder Nerven noch Blutgefäße enthält und von der Amnionflüssigkeit versorgt wird, besteht aus 5 Schichten, diese werden in der folgenden Tabelle dargestellt (Parry 1998).

**Tabelle 21: Die verschiedenen Schichten aus Amnion und Chorion**  
**(Egarter 2001)**

	<b>Extrazelluläre Matrix</b>	<b>MMP oder TIMP</b>
<u>Amnion</u>		
Epithel		MMP-1,-2,-9
Basalmembran	Kollagen Typ III,IV,V; Laminin, Fibronectin	
Zona compacta	Kollagen Typ I,III,V,VI; Fibronectin	
Fibroblastenschicht	Kollagen Typ I,III,VI; Laminin, Fibronectin	MMP-1,-9, TIMP-1
Zona spongiosa	Kollagen Typ I,III,IV; Proteoglykane	
<u>Chorion</u>		
Zona reticularis	Kollagen Typ I,III,IV,VI; Proteoglykane	
Basalmembran	Kollagen Typ IV, Laminin, Fibronectin	
Trophoblast		MMP-9

Zwischen Amnion und Chorion liegt die Zona spongiosa. Diese intermediäre Schicht absorbiert mechanische Belastungen, indem sie dem Amnion gegenüber dem Chorion, welches fest mit der Dezidua verbunden ist, eine gewisse Bewegungsfreiheit gewährleistet. Das Chorion ist dicker als das Amnion, hält jedoch mechanischen Belastungen weniger stand (Egarter 2001).

### 3.2.1.1. Infektionen

Die häufigste Ursache für den frühen vorzeitigen Blasensprung ist die aufsteigende genitale Infektionen (Asrat 2001). Infektionen sind außerdem die Hauptursache vorzeitiger Wehentätigkeit (Gomez 1995, Egarter 1996). Durch die Wehentätigkeit kann es sodann zu einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks und durch das Auftreten von Scherkräften zu einem vorzeitigen Blasensprung kommen. Die Bedeutung der Infektion als ursächlicher Faktor für einen vorzeitigen Blasensprung ist umso höher, je früher dieser innerhalb der Schwangerschaft auftritt (Goncalves 2002).

Der entscheidende Faktor bei der schädigenden Wirkung von Bakterien an den Eihäuten ist die Freisetzung proteolytisch wirksamer Enzyme; die alleinige Präsenz von Bakterien schädigt die Eihäute nicht. Für die Intaktheit der Eihäute ist vor allem das Zusammenspiel zwischen Proteasen und ihren entsprechenden Inhibitoren verantwortlich. Im Rahmen einer Infektion kommt es zur zellulären Synthese von Metallomatrixproteasen (MMP). Diese Enzyme werden zunächst als Proenzyme synthetisiert und durch Abspaltung eines Aminosäureendes aktiviert. Im Bereich der fetalen Membranen wird vor allem MMP-9 synthetisiert (Vadillo-Ortega 1995, Millar 1998). Die verschiedenen Metallomatrixproteasen können sowohl vom Feten als auch vom Amnion oder von Leukozyten, die im Rahmen einer Infektion in das Amnion vordringen, freigesetzt werden. Beginnende Wehentätigkeit, bakterielle Besiedelung des Amnions sowie Zeichen eines Amnioninfektionssyndroms sind mit einer ansteigenden Konzentration der MMP im Fruchtwasser vergesellschaftet (Shu 1999, Egarter 2001). Des Weiteren können placentare thrombotische Veränderungen, die bei circa 40% der Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung auftreten, zur weiteren Synthesesteigerung der Enzyme führen, die dann letztendlich einen Blasensprung bewirken (Arias 1997).

Eine gesteigerte Synthese von kollagenolytisch wirksamen Enzymen in den Synzyotrophoblasten und der Dezidua parietalis kann durch das Hormon Relaxin hervorgerufen werden, wodurch es zu einem vorzeitigen

Blasensprung kommen kann (Millar 1998). Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer finden apoptotische Veränderungen in den Amnionepithelzellen statt, woraus eine abnehmende Reißfestigkeit der Eihäute resultiert (Lei 1996, Shu 1999).

Der Fetus sendet über das Fruchtwasser Signale aus, die entweder schwangerschaftserhaltend oder im Sinne einer Schwangerschaftsbeendigung wirken. Über die fetalen Nieren werden grössere Mengen eines Trypsin-Inhibitors, der stark hemmend auf inflammatorische Proteasen wirkt, in das Fruchtwasser ausgeschieden. Dieser Trypsin-Inhibitor wirkt vor allem auf Trypsin, die neutrophile Elastase, Plasmin, Cathepsin G und verschiedene Hyaluronidasen.

Des Weiteren wird die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen Interleukin IL-1 und IL-8 vermindert; diese sind wegen ihrer pro- bzw. antiapoptotische Eigenschaften relevant (Athayde 2000). Die über das Fruchtwasser weitergeleitete Suppression proteolytischer und antiinflammatorischer Aktivitäten stellt einen wichtigen protektiven Mechanismus gegenüber einer vorzeitigen Zersetzung der Eihäute dar. Die plazentaren Trophoblasten, Amnion- und Chorionzellen und die Dezidua synthetisieren Proteine, die eine inhibitorische Wirkung auf das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> und damit auf die Prostaglandinsynthese haben. Auch diese können zum Erhalt der Schwangerschaft beitragen (Benett 1999).

Die Zona spongiosa, eine intermediäre Schicht zwischen Amnion und Chorion, setzt die Reißfestigkeit der Eihäute herauf. Es absorbiert mechanische Belastungen, indem sie dem Amnion gegenüber dem Chorion eine gewisse Bewegungsfreiheit gewährleistet (Egarter 2001).

#### 3.2.1.2. Mechanische Belastung

Bei beginnender Wehentätigkeit kommt es zur Eröffnung des Muttermundes, damit fehlt der stützende Effekt der Zervix uteri auf die Fruchtblase. Der notwendige Druck, um die Fruchtblase zum springen zu bringen, muss dann

längst nicht mehr so hoch sein. Bei tokolysepflichtiger vorzeitiger Wehentätigkeit ist das Risiko, einen frühen vorzeitigen Blasensprung zu erleiden, deutlich erhöht (Guinn 1995).

Auch die intrauterine Druckzunahme bei Polyhydramnion oder Mehrlingsschwangerschaft stellt einen gravierenden Risikofaktor für einen frühen vorzeitigen Blasensprung dar. Das Risiko des frühen Fruchtwasserabgangs ist bei Zwillingschwangerschaften im Vergleich zu Einlingschwangerschaften ca. 50% höher (Mercer 1993).

#### 3.2.1.3. Sozioökonomische Faktoren

Spinillo konnte 1994 zeigen, dass

- ein niedriger Sozialstatus,
- ein Body-mass-Index > 27 oder
- Mangelernährung

additive Risikofaktoren für einen frühen vorzeitigen Blasensprung darstellen.

#### 3.2.1.4. Amniozentese

Das Risiko nach einer Amniozentese zwischen der 16. und 18. SSW innerhalb der ersten 24 Stunden Fruchtwasser zu verlieren liegt bei 1-2% (Reece 1997). Meist verschliesst sich jedoch der Defekt wieder und hat damit keine klinische Relevanz für den weiteren Schwangerschaftsverlauf.

#### 3.2.1.5. Vaginale Untersuchung

Die vaginale Untersuchung kann nicht als Risikofaktor für einen frühen vorzeitigen Blasensprung angesehen werden, selbst wenn sie in wöchentlichen Abständen durchgeführt wird. Sie führt allerdings bei bereits

bestehendem Blasensprung zu einer Verkürzung der Latenzperiode bis zur Geburt und erhöht sowohl das Infektionsrisiko für den Feten als auch für die Mutter (Buekens 1994).

#### 3.2.1.6. Blutungen in der Schwangerschaft

Das Risiko für einen frühen vorzeitigen Blasensprung ist nach einer vaginalen Blutung in der Frühschwangerschaft mehr als doppelt so hoch (Harger 1990). Frauen mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung berichten 5 bis 7 mal häufiger in der Frühschwangerschaft eine vaginale Blutung gehabt zu haben, als Frauen, die am Termin entbinden. Allerdings weisen diese Frauen meist zusätzlich einige andere Risikofaktoren für einen vorzeitigen Blasensprung auf.

#### 3.2.1.7. Operative Eingriffe an der Zervix uteri

Operative Eingriffe an der Zervix uteri in der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für einen frühen vorzeitigen Blasensprung vergesellschaftet. Auch operative Eingriffe an der Zervix uteri vor der Schwangerschaft stellen einen Risikofaktor für einen frühen vorzeitigen Blasensprung dar. In einer Studie von El-Bastawissi (1999) wurde festgestellt, dass Frauen, die wegen eines Carcinoma in situ der Cervix uteri konisiert wurden, häufiger Frühgeburten hatten, als Frauen, die sich einer anderen Therapie unterzogen. Einerseits bewirkt das fehlende Gewebe ein vermindertes Widerlager für die fetalen Membranen, andererseits kommt es durch die Entfernung zervikaler Drüsen zu einer verminderten Produktion von Muzin, sekretorischem IgA und Leukozyten-Protease-Inhibitoren, die ihrerseits der Aszension von Bakterien entgegenwirken (Reisenberger 2000).



### **3.2.2. Diagnostik**

Die Diagnostik des vorzeitigen Blasensprungs, unabhängig vom Schwangerschaftsalter, kann in Einzelfällen durchaus schwierig sein. Da mit einem Blasensprung sowohl der Fet als auch die Mütter ein erhöhtes Risiko haben, eine Infektion zu erleiden, ist die frühzeitige Diagnosestellung dringend erforderlich, um das weitere Procedere festzulegen.

#### **3.2.2.1. Anamnese und gynäkologische Untersuchung**

Anamnestisch lässt sich zumeist der plötzliche Flüssigkeitsabgang, der im folgenden weiter besteht, eruieren. Jedoch sind die anamnestischen Angaben zumeist unzuverlässig, da es zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft zu einer passageren Harninkontinenz sowie zur vermehrten Absonderung von vaginalem bzw. zervikalem Sekret kommen kann. Gezielt gefragt werden sollte nach Kontraktionen, genitalen Infektionen, Uterusfehlbildungen oder vorausgegangenen, eine Zervixinsuffizienz begünstigenden Operationen oder Verletzungen (Gazaway 1986).

Bei der sterilen Speculumeinstellung kann durch Beobachtung von abgehendem Fruchtwasser aus dem Zervikalkanal die Diagnose erhärtet werden. Klinisch schwierig erscheint auf den ersten Blick die Unterscheidung zwischen Fruchtwasser, unwillkürlich abgegangenem Urin oder Scheidensekret. Wenn keine ausreichende Flüssigkeit in die Scheide austritt, kann versucht werden durch den Nitrazintest Fruchtwasser nachzuweisen. Dieser Test weist eine alkalische pH-Veränderung im abfließenden Fruchtwasser nach, so dass es zu einer Blaufärbung kommt. Durch verschiedene Infektionen, Urinverunreinigungen oder leichte Blutbeimengungen kann es jedoch häufig zu falsch positiven Ergebnissen kommen (Atterbury 1998). Des Weiteren wird bei der Speculumeinstellung die Muttermundsweite visuell beurteilt und die Materialentnahme aus dem

hinteren Scheidengewölbe für die mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Nach Lodeiro et al. (1989) kann zum Nachweis des Farnkrautphänomens ein Ausstrich mit Sekret aus dem hinteren Scheidengewölbe luftgetrocknet und auf das typische Farnkrautphänomen des Fruchtwassers untersucht werden. Von der digital vaginalen Palpation der Zervix zur Beurteilung des Muttermundbefundes sollte nach vorzeitigem Blasensprung Abstand genommen werden, da das Infektionsrisiko für Mutter und Kind deutlich ansteigt. Dies stellte Schutte bereits 1983 fest. Adoni konnte diese Ergebnisse bei einer Studie mit 53 Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung zwischen der 26. und 34. SSW bestätigen. Die Frauen, die einer digital vaginalen Palpation der Zervix zur Beurteilung des Muttermundbefundes unterzogen wurden – in der Vergleichsgruppe fand nur eine sterile Speculumuntersuchung statt – zeigten deutlich häufiger Zeichen einer Chorioamnionitis. Ausserdem war die Latenzperiode bis zur Geburt geringer (Adoni 1990). Die Verkürzung der Latenzperiode bis zur Geburt bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung nach digital vaginaler Palpation der Zervix bestätigte Lewis 1992 – im Gegensatz zu Sukchareon in seiner Studie mit ca. 100 Schwangeren. Sukchareon stellte jedoch 1993 ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Chorioamnionitis und Endometritis nach vaginaler Palpation der Zervix bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung fest.

In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung mit 794 Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung, die entweder vaginal untersucht wurden oder nicht, konnte in der Gruppe der vaginal untersuchten Frauen keine erhöhte Infektionsrate von Mutter und Kind eruiert werden. Allerdings war die Latenzperiode zwischen Blasensprung und Geburt verkürzt (Alexander 2000).

### 3.2.2.2. Sonografie

Eine Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der Fruchtwassermenge, des fetalen Zustandes und der Biometrie ist bei Aufnahme vorzunehmen. Eine Wiederholung empfiehlt sich in 7-10 tägigen Intervallen (Ragosch, DGGG 2001).

#### 3.2.2.2.1. Vaginalsonografie

Die Vaginalsonografie hat in der Frühgeburtsdiagnostik zur Beurteilung der Zervix uteri einen hohen Stellenwert. Bei einem frühem vorzeitigem Blasensprung ist jedoch die Frage der Infektionsgefahr nach vaginaler Sonografie zu diskutieren. In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Infektionsgefahr durch die Vaginalsonografie nach Blasensprung nicht erhöht ist (Rizzo 1998). Carlan zeigte in seiner Studie, dass weder die Chorioamnionitis, die Endomyometritis, noch die neonatale Infektion häufiger auftreten (Carlan 1997).

#### 3.2.2.2.2. Abdominal

Das sonografisch nachgewiesene Oligohydramnion oder gar Anhydramnion kann die Diagnose eines Blasensprung allenfalls bestätigen (Egarter 2001). Untersuchungen von Schwangeren mit Blasensprung - allerdings am Termin - zeigten keine Unterschiede der Fruchtwassermenge (Robson 1990). Bei Feststellung eines ausgeprägten Oligohydramnion oder einem Anhydramnion kann durch die engmaschige sonografisch bestimmte Fruchtwassermenge der Entwicklung einer Lungenhypoplasie oder fetaler Dysmorphien der Extremitäten entgegengewirkt werden (Hadi 1994).

Ein Amniotic fluid index (AFI)  $< 5$  ist mit einem erhöhten Risiko einer perinatalen Infektion und einer verkürzten Latenzperiode vergesellschaftet

(Vermillion 2000). Bei abnehmender Fruchtwassermenge steigt das Risiko linear für eine neonatale Sepsis. Die Inzidenz der neonatalen Sepsis in Kombinat mit einer maternalen Chorioamnionitis erhöht sich in früheren Wochen und tritt vor der 26. SSW mit einer Häufigkeit von ca. 35% auf (Rib 1993). Die neonatale Sepsis bringt eine erhöhte Mortalität und eine ansteigende Inzidenz von Zerebralpareesen mit sich. Die häufigsten Erreger der neonatalen Sepsis sind die Streptokokken der Gruppe B. Bei dieser schweren Infektion werden 2 verschiedene Formen unterschieden, die Frühform („early onset“) und die Späterkrankung („late onset“).

### 3.2.2.3. Laborchemische Untersuchungen

#### 3.2.2.3.1. Fetales Fibronectin (FFN)

Fetales Fibronectin (FFN) ist ein Glykoprotein, das bei zahlreichen biologischen Vorgängen freigesetzt wird, z.B. bei Zell- oder Membranveränderungen im Bereich der Plazentahaftzotten. Bei diesen Veränderungen, die sowohl bei vorzeitiger Wehentätigkeit, als auch bei Blasensprung auftreten, resultiert ein positiver Nachweis von FFN im zervikovaginalen Abstrich (Egarter 2001).

In einer Studie wurde die diagnostische Wertigkeit der vaginalen pH- Wert-Messung, dem Farnkrauttest und der Bestimmung von fetalen Zellen und fetalem Fibronectin im zervikovaginalen Gewebe untersucht. Bei 40 Schwangeren zwischen der 24. und 37. SSW mit vorzeitigem Blasensprung konnte gezeigt werden, dass das FFN die höchste Sensibilität und das Farnkrautphänomen die höchste Spezifität zur Diagnosestellung des vorzeitigen Blasensprungs zeigen (Trovo 1998). Laut Ragosch ist der FFN-Test ein guter Indikator für den vorzeitigen Blasensprung (Ragosch 1996). Die Kombination einer sonografisch verkürzten Zervixlänge, anamnestisch

Zustand nach Frühgeburt bei vorzeitigem Blasensprung und einem positiven FFN-Test bringt ein deutlich erhöhtes Risiko, erneut eine Frühgeburt nach vorzeitigem Blasensprung zu erleiden, mit sich. Dies ist das Ergebnis einer Studie von Mercer aus dem Jahre 2000 mit 2929 schwangeren Frauen.

#### 3.2.2.3.2. Insulin-like growth factor binding protein

Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) wird in den fetalen Leberzellen synthetisiert. Die phosphorylierte Form wird aus Deziduazellen in das Zervixsekret freigesetzt, wenn sich die fetalen Membranen von der Dezidua ablösen (Lembet 2002). Es befindet sich im Fruchtwasser in höheren Konzentrationen als im Serum, im Zervixsekret oder im Urin (Darj 1998). In einer Studie wurde die diagnostische Aussagefähigkeit des IGFBP-1-Tests (Amnicheck®), des FFN- Tests, des pH- Indikatorpapiers und der Amniozentese mit Installation von Indigokarmin verglichen. Dabei ergab sich, dass der IGFBP-1-Test eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 83% zeigt. Der FFN- Test erreichte eine Spezifität von 70%, das pH- Indikatorpapier den niedrigsten prädiktiven Wert. Fazit der Studie war, dass sowohl der IGFBP-1-Test als auch der FFN- Test zuverlässige Parameter für die sichere Diagnosestellung des Blasensprungs sind (Ragosch 1996).

In einer weiteren Studie stellte sich der Amnicheck® als schneller Test mit hohem positiven prädiktiven Wert (92%), hoher Sensitivität (95,7) und hoher Spezifität (88,2) heraus (Darj 1998). Auch Kubota (1998) konnte in seiner Studie feststellen, dass der IGFBP-1-Test gut brauchbar für die Diagnosestellung des Blasensprungs ist.

#### 3.2.2.3.3. C-reaktives Protein CRP und Leukozyten

Die laborchemische Untersuchung von C-reaktivem Protein CRP und Leukozyten werden ausführlich im Kapitel Diagnostik des Amnioninfektionssyndroms behandelt.

#### 3.2.2.4. Weitere Überwachungsmaßnahmen

Zum Ausschluss einer beginnenden Infektion ist die Messung der mütterlichen Kerntemperatur mehrmals täglich angezeigt. Des Weiteren sollte die Patientin befragt werden, ob sie ein Krankheitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Kontraktionen oder ähnliche Beschwerden im Bauch bemerkt. Anschließend erfolgt die Palpation des Uterus, um die Härte und eine eventuelle Druckdolenz zu beurteilen, und die Inspektion der Vorlage zum Ausschluss von grünem oder übelriechendem Fruchtwasser. In regelmäßigen CTG-Kontrollen sollte vorrangig auf eine Kontraktionsneigung, beginnende Wehentätigkeit, fetale Tachykardie oder Oszillationsverlust geachtet werden.

### **3.2.3. Therapie**

„Das wichtigste Kriterium, welches das geburtshilfliche Vorgehen bei dieser Schwangerschaftspathologie beeinflusst, ist das Gestationsalter und damit die Reife des Feten bei Auftreten des Blasensprungs. Dabei muss sich der Geburtshelfer immer vor Augen führen, welche Gefahren durch den Blasensprung sowohl für die Mutter als auch für das Kind drohen und in welchem Verhältnis diese zu dem Gewinn stehen, die Schwangerschaft zu prolongieren. Die Fortführung der Schwangerschaft gerade in frühen Gestationsaltersabschnitten ermöglicht die pharmakologische Induktion einer Organreifung, insbesondere einer Lungenreifung; sie erhöht aber auch das Risiko einer maternalen und insbesondere einer fetalen Infektion als schwerste Komplikation eines Blasensprungs“ (Zitat Ragosch 1998).

#### **3.2.3.1. Antibiotische Therapie**

Die prophylaktische Antibiose beim frühen vorzeitigen Blasensprung führt zu einer deutlichen Reduktion der maternalen und neonatalen Infektion, ausserdem zu einer Schwangerschaftsverlängerung (Kenyon 2000, Ehrenberg 2001, Goncalves 2002).

In einer Studie, in der mehr als 6000 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung zum Teil antibiotisch behandelt wurden, untersuchte Kenyon (2001) die Effektivität und Sicherheit der antibiotischen Therapie mit Erythromycin oder der Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (Augmentan®). Hier wurde vor allem die mütterliche infektiöse Morbidität und die fetale und mütterliche Morbidität und Mortalität analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der mütterlichen Infektionsrate post partum; die Anzahl der Kinder, die zwischen 48 Stunden und 7 Tagen nach Blasensprung geboren wurden, war ebenfalls signifikant niedriger. Des Weiteren waren die neonatale Infektionsrate, der Surfactantverbrauch und der auffällige sonografische Schädelbefund des Neugeborenen ebenfalls

signifikant erniedrigt. Diese Studie liefert suffiziente Daten für die routinemäßige Verabreichung von Macrolidantibiotika bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung. Die routinemäßige Verabreichung des Kombinationsantibiotikums Amoxicillin und Clavulansäure war jedoch mit einer deutlich höheren Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis vergesellschaftet, weshalb auf eine Gabe von Augmentan in der Schwangerschaft verzichtet werden sollte (Kenyon 2001).

In die ORACLE I- Studie, eine grosse randomisierte Multizenterstudie aus Grossbritannien, wurden 4826 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung eingeschleusst. Sie wurden wie folgt behandelt:

**Tabelle 22: Antibiotische Therapie in der ORACLE I-Studie (Kenyon 2001)**

• 325 mg Co-Amoxiclav	plus	250 mg Erythromycin	n=1192
• 325 mg Co-Amoxiclav	plus	Plazebo	n=1212
• Plazebo	plus	250 mg Erythromycin	n=1197
• Plazebo			n=1225

Diese Kombinationen wurden 4 mal täglich über 10 Tage oder bis zur Geburt verabreicht. In der mit Erythromycin behandelten Gruppe zeigte sich eine Schwangerschaftsverlängerung sowie eine signifikante Reduktion der neonatalen Surfactanttherapie, eine abnehmende Sauerstoffabhängigkeit nach circa 28 Lebenstagen oder mehr, eine abnehmende Inzidenz an sonografischen Auffälligkeiten des Gehirns und letztendlich auch eine geringere Anzahl an positiven Blutkulturen des Neugeborenen. Die Gruppen, die Augmentan verabreicht bekamen, zeigten erneut eine signifikant höhere Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (Kenyon 2001). In der Follow-up-Studie, die 2002 erschien, wurden keine relevanten Änderungen zu den Vorergebnissen festgestellt (Kenyon 2002).

In einer weniger umfangreichen Studie wurden in der Studiengruppe 121 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung mit Erythromycin und Ampicillin behandelt, die Kontrollgruppe wurde nur stationär überwacht.



Hierbei zeigten sich in der Studiengruppe signifikant mehr Frauen, bei denen das Intervall zwischen Blasensprung und Geburt grösser als 24 Stunden war. Des Weiteren war in dieser Gruppe die neonatale Mortalität signifikant niedriger (Bar 2000). Von 1988 bis 1998 wurden 1695 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung in eine Studie eingeschleusst. Sie erhielten entweder Ampicillin i.v. für 48 Stunden gefolgt von Amoxicillin oral, oder Ticarcillin-Clavulansäure i.v. für 48 Stunden gefolgt von Amoxicillin-Clavulansäure oral oder nichts. Resultat war eine abnehmende Inzidenz der Endometritis und ein Trend zu weniger neonatalen Sepsisfällen. Jedoch wurde ein Anstieg der gramnegativen und ampicillin-resistenten Organismen, die letztendlich zu einer neonatalen Sepsis führen können, bemerkt (Edwards 2000).

Die Ergebnisse der Studien aus den 80-er und 90-er Jahren werden in der Tabelle A4 im Anhang aufgelistet. Auch hier zeichnet sich bereits ein Trend zur Schwangerschaftsverlängerung unter antibiotischer Therapie bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung ab.

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) soll bei Nachweis von hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B bei Blasensprung vor der 37. SSW eine antibiotische Therapie erfolgen. Ampicillin 2g alle 6 bis 8 Stunden werden verabreicht (Ragosch, DGGG 2001).

#### 3.2.3.2. Antepartale Glucocorticoidgabe

Die Inzidenz des Respiratory Distress Syndrome (RDS) bei Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung ist signifikant niedriger verglichen mit Frühgeborenen ohne vorzeitigem Blasensprung (Sims 2002). Dennoch stellt das RDS eines der wichtigsten Probleme der Frühgeborenen dar. Aufgrund dessen hat sich der Einsatz der Glucocorticoide als Maßnahme zur Beschleunigung der Lungenreifung etabliert (Egarter 2001). Glucocorticoide stimulieren Typ-II-Alveolarzellen zur Produktion von Anti-Atelektasefaktor

(Surfactant). „Sie bewirken allerdings nicht nur die Freisetzung von Surfactant, sondern induzieren auch eine strukturelle Reifung der Lunge mit einer Zunahme des Lungenvolumens und einer rascheren Differenzierung der mesenchymalen Anteile der Lunge“ (Zitat Reisenberger 1996).

Die Ergebnisse von 12 Studien mit über 3000 Patientinnen wurden von Crowley (1994) in einer Metaanalyse zusammengefasst. Dabei zeigte sich nach Glucocorticoidgabe eine erhebliche Abnahme der Inzidenz des RDS, des weiteren Verhinderung der nekrotisierenden Enterokolitis und periventrikulärer Blutungen und vor allem die Senkung der neonatalen Mortalität.

Jedoch wurden auch die negativen Effekte, vor allem auf das maternale und fetale, bzw. neonatale Immunsystem diskutiert. Die Immunsuppression von Glucocorticoiden funktioniert im wesentlichen über die Unterdrückung des nukleären Faktors  $\kappa B$  (NF  $\kappa B$ ), der die Hauptrolle in der Signalübertragung der Zytokine spielt (Van der Burg 1996). Laut Pattinson (1999) stellt das Vorliegen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs kein Hindernis dar, eine antenatale Glucocorticoidgabe zur Lungenreifung durchzuführen. In einer Studie, in der 362 Schwangere und deren Neugeborenen eine Einmalgabe an Glucocorticoiden nach frühem vorzeitigem Blasensprung erhielten, konnte gezeigt werden, dass die antenatale Glucocorticoidgabe zu einer Reduktion der Inzidenz von RDS und intraventrikulärer Blutung ohne ansteigende perinatale infektiöse Morbidität führt (Vermillion 2000). Im Vorjahr (1999) stellte Vermillion jedoch fest, dass die Inzidenz der neonatalen early-onset Sepsis nach wiederholter Gabe von Glucocorticoiden nach Blasensprung signifikant ansteigt. Glasner (2001) stellte die Hypothese auf, dass die maternale Infektionsrate nach antenataler Glucocorticoidgabe durch eine medikamenteninduzierte Reduktion der mütterlichen polymorphnuklearen Leukozyten ansteigt.

### 3.2.2.5. Tokolyse

Es gibt wenige Studien zum Thema Tokolyse bei frühem vorzeitigem Blasensprung. Eine Studie von Allen befasst sich mit diesem Thema. Wenn bei frühem vorzeitigem Blasensprung nach bereits eingesetzter Wehentätigkeit erst mit der tokolytischen Therapie begonnen wird, kann die Schwangerschaft nicht prolongiert werden. Eine prophylaktische Tokolyse, die vor Beginn der Wehentätigkeit gestartet wurde, kann die Wehentätigkeit um 1 bis 2 Tage hinauszögern (Allen 1998), jedoch nicht länger. Diese Zeitspanne kann genutzt werden, um die antenatale Glucocorticoidgabe zu verabreichen und wirken zu lassen. Nach Alexander (1996) führt jede Verlängerung der Latenzperiode um einen Tag zu einer Steigerung der Überlebensrate um 2%. Die Verlängerung der Latenzperiode bringt keine Zunahme der fetalen Sepsisfälle mit sich, da Schwangerschaften mit infektionsbedingtem vorzeitigem Blasensprung meist mit einer sehr kurzen Latenzperiode einhergehen (Schucker 1996). Eine aggressive Langzeittokolyse bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung kann zu einer Erhöhung der Chorioamnionitis- und Endometritisrate führen (Allen 1998).

In der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien konnte die Schwangerschaft nach frühem vorzeitigem Blasensprung durch Gabe von Atosiban bis zu 9 Tagen verlängert werden (Fischer 2002).

### 3.2.2.6. Lösen der Cerclage

Die Cerclage muss bei stattgehabtem gesichertem vorzeitigem Blasensprung entfernt werden. Wird sie belassen, so verkürzt sich die Latenzperiode signifikant und sowohl die mütterliche als auch die fetale Morbiditätsrate steigt (Ludmir 1994).

### **3.3. Das Amnioninfektionssyndrom**

#### **3.3.1. Ätiologie und Pathogenese**

Bei einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) handelt es sich um eine intrauterine Infektion, d.h., eine endogene, prä - und subpartale Infektion der Fruchthöhle und ihres Inhalts. Mit einem Amnioninfektionssyndrom werden alle prä - und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und auch des Kindes zusammengefaßt (Briese 1999). Als Synonyme gelten Chorioamnionitis, intrauterine ascendierende Infektion oder Fruchtwasserinfektion. Es handelt sich sowohl um einen mütterlichen als auch um einen kindlichen akuten Gefahrenzustand. Beim ausgeprägten Amnioninfektionssyndrom ist die mütterliche Morbidität erheblich; die Bakteriämie beträgt 10-12%, die Sectiorate 40-50%. Die Mortalität ist hingegen minimal (Hoyme 2002).

Aus mikrobiologischer Sicht handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion; in den meisten Fällen gehen ascendierende Infektionen durch anaerobe und aerobe Bakterien voraus.

Fakultativ pathogene Erreger sind:

- ◆ Escherichia coli,
- ◆ Enterokokken,
- ◆ Streptokokken der Gruppe B (GBS),
- ◆ Staphylococcus aureus,
- ◆ Chlamydia trachomatis,
- ◆ Bacteroides,
- ◆ Prevotella,
- ◆ Mobiluncus,
- ◆ Peptostreptokokken.

Pathogene Keime sind:

- ◆ Streptokokken der Gruppe A,
- ◆ Listerien,
- ◆ Gonokokken.

In 2-4% aller Geburten, besonders häufig jedoch bei Frühgeburten und vorzeitigem Blasensprung ist mit einem AIS zu rechnen (Briese 1999). Es besteht die Gefahr des septischen Schocks und des Übergreifens der Infektion auf Plazenta und Kind. Werden die Warnsymptome hinsichtlich eines Amnioninfektionssyndroms nicht ausreichend berücksichtigt, besteht die Gefahr der lokalen und systemischen Ausbreitung wie Myometritis, Endomyometritis, Peritonitis, hämatogene Streuung mit früher septischer Pneumonie oder Schocklunge (Briese 1999).

Klinisch macht sich die Infektion erst bemerkbar, wenn sich das AIS bereits manifestiert hat. Okkult ablaufende intrauterine Infektionen können klinisch stumm sein (Vintzileos 1996). Die Latenzzeit an sich ist jedoch nicht entscheidend für ein beginnendes AIS (Ghidini 1998).

Die klinischen Symptome werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 23: Parameter einer manifesten Infektion (aus „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigem Blasensprung“ der DGGG 2001**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Temperaturerhöhung &gt;38°C</li><li>◆ Mütterliche Tachykardie (&gt;100-120 Spm)</li><li>◆ Fetale Tachykardie (&gt;160 Spm)</li><li>◆ Druckschmerzhafter Uterus</li><li>◆ Zunehmende Wehentätigkeit</li><li>◆ Übelriechendes Fruchtwasser</li><li>◆ Leukozytose</li><li>◆ CRP-Erhöhung</li></ul> |
|---|

Beim Management des frühen vorzeitigen Blasensprungs spielt die Infektionsdiagnostik eine entscheidende Rolle, da ein Amnioninfektionssyndrom enorme prognostische Bedeutung für den Feten hat und die Geburtshelfer zu einem aktiven Vorgehen veranlasst. Der Nachweis eines AIS bedeutet für den Feten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Sepsis und folglich eine erhöhte Inzidenz eines Atemnotsyndroms oder intraventrikulärer Blutungen. Bei Vorliegen einer Chorioamnionitis wird das Risiko einer fetalen Sepsis mit 10% beschrieben; bei kleineren Gewichtsklassen ist dieser Prozentsatz noch deutlich höher (Reisenberger 1996). Bei manifestem AIS ist die neonatale Mortalität vervierfacht (25% versus 6%); das Atemnotsyndrom des Neonaten (62% versus 35%), die intraventrikuläre Blutung (56% versus 22%) und die neonatale Sepsis (28% versus 11%) treten circa doppelt so häufig auf (Morales 1987).

Während vor der Einführung der antibiotischen Therapie schwere maternale und fetale Verläufe die Regel waren, ist mittlerweile in den Ländern mit hohem medizinischen Standard das septische Vollbild des AIS nur noch selten.

Zeichen der fortschreitenden mütterlichen Infektion mit Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes und der Gefahr des bakteriellen oder Endotoxinschocks nach Knörr sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

**Tabelle 24: Zeichen der fortschreitenden mütterlichen Infektion (Knörr 1991)**

- ◆ übelriechende eitrige Absonderung aus dem Zervikalkanal
- ◆ hohe/septische Temperaturen
- ◆ Hypotonie
- ◆ Tachykardie
- ◆ Tachypnoe
- ◆ gespannter druckschmerzhafter Uterus
- ◆ zunehmende Abwehrspannung des Abdomens (Peritonitis)
- ◆ Leukozytose
- ◆ Leukopenie (CAVE!)
- ◆ Thrombozytopenie
- ◆ pathologischer Gerinnungsstatus
- ◆ Zyanose

Nach Petersen sind folgende Risikofaktoren für ein AIS ausschlaggebend (Petersen 1997):

- ◆ Zervixinsuffizienz („klaffender Zervikalkanal“)
- ◆ vorzeitiger Blasensprung (Ursache für AIS > 80 %)
- ◆ vorzeitige Wehen
- ◆ protrazierter Geburtsverlauf
- ◆ bakterielle Vaginose (BV)
- ◆ Urogenitalinfektionen
- ◆ pathogene Keime: Listerien, Gonokokken, Streptokokken der Gruppe A, Staphylococcus aureus
- ◆ hohe Zahlen anderer, fakultativ pathogener Keime:
- ◆ u.a. Streptokokken der Gruppe B,
- ◆ Escherichia coli, Haemophilus influenzae
- ◆ Unreife des Kindes (noch unzureichende Immunabwehr)

Weitere Risikofaktoren sind nach Rickert (1998):

- ◆ Anämie der Mutter
- ◆ ungünstige sozioökonomische Verhältnisse
- ◆ Schwangerschaften bei jugendlichen Primipara (< 18 Jahre)
- ◆ Nikotin- und Alkoholabusus, auch des Partners

Der genaue Pathomechanismus der lokalen Infektion im Zervikovaginalbereich wurde bereits ausführlich im Kapitel „Ätiologie und Pathogenese der Frühgeburt“ behandelt.



### **3.3.2. Diagnostik**

#### **3.3.2.1. Klinische Zeichen des Amnioninfektionssyndroms**

Die klinischen Zeichen des AIS wurden im Kapitel „Ätiologie und Pathogenese des Amnioninfektionssyndroms“ tabellarisch dargestellt. Das kombinierte Auftreten dieser Symptome muss jedoch nicht mehr als Frühzeichen, sondern als Zeichen der manifesten Infektion interpretiert werden.

Die Anamnese orientiert sich an den bekannten Risikofaktoren. Hoyme (2002) sieht folgende Umstände als Risikofaktoren:

- ◆ Verlauf früherer Schwangerschaften,
- ◆ Partnersituation, Sexualverhalten,
- ◆ Nachweis spezifischer und sexuell übertragbarer Erreger,
- ◆ vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung,
- ◆ Zahl der vaginalen Untersuchungen unter der Geburt (>6),
- ◆ Wehendauer (>12 Stunden) und
- ◆ mekoniumhaltiges Fruchtwasser.

#### **3.3.2.2. Laborchemische Untersuchungen**

Die laborchemische Untersuchung von C-reaktivem Protein (CRP), Leukozyten, Leukozytenelastase und der Blutsenkungsgeschwindigkeit aus dem mütterlichen Serum sind für die Diagnostik einer intrauterinen Infektion nicht optimal, da es sich hierbei - mit Ausnahme des CRP - um Spätparameter in der Entzündungskaskade handelt (Yoon 1996, Nowak 1998b; Egarter 2001). Eine Erhöhung dieser Parameter kann unter Umständen bereits einen bedrohlichen maternalen, aber vor allem fetalen

Zustand signalisieren. Die verschiedenen Arbeitsgruppen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Zuverlässigkeit der einzelnen Parameter.

Das CRP, welches hepatisch durch die Interaktion mit Zytokinen gebildet wird, steigt erst mit einer gewissen Verzögerung an (Egarter 2001). Die Leukozytose ist ein unspezifischer Parameter, da diese in der Schwangerschaft bis zu einem gewissen Grad als physiologisch angesehen werden kann. Ausserdem kann durch die Glucocorticoidgabe im Rahmen der RDS- Prophylaxe eine massive Leukozytose auftreten und dadurch ein infektbedingter Leukozytenanstieg verschleiert werden (Nowak 1998a). Yoon untersuchte die unterschiedliche diagnostische Wertigkeit von CRP und Leukozyten aus dem mütterlichen Serum und der Leukozyten aus dem Fruchtwasser hinsichtlich positiver Fruchtwasserkultur, klinischer und histologischer Chorioamnionitis und neonataler Morbidität. Dabei stellte er bei 90 Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung fest, dass die besten Vorhersagewerte hinsichtlich der oben genannten Faktoren die Leukozytose des Fruchtwassers zeigt (Yoon 1996). In einer weiteren Studie wurde die Vorhersagefähigkeit einer Chorioamnionitis von CRP, Leukozyten und der Erythrozytensedimentationsrate aus dem maternalen Blut untersucht. Bei einer Gruppe von 85 Frauen mit einem Blasensprung vor der 35. SSW konnte gezeigt werden, dass CRP der zuverlässigste Indikator für eine Chorioamnionitis ist und eine intrauterine Infektion früher anzeigt als Leukozyten und die Erythrozytensedimentationsrate (Nowak 1998b). Bei 126 Schwangeren mit einem frühen vorzeitigem Blasensprung wurde die diagnostische Wertigkeit von CRP, der Leukozyten und speziell der neutrophilen Granulozyten aus dem mütterlichen Serum hinsichtlich einer Chorioamnionitis untersucht. Hier wurde resümiert, dass die Bestimmung von CRP, Leukozyten und Neutrophilen keine verlässliche Methode ist, eine Chorioamnionitis vorauszusehen (Sereepapong 2001)

Bei Verdacht auf AIS ist stets zusätzlich eine Gerinnungsdiagnostik, einschließlich AT III, zur Früherkennung einer Verbrauchskoagulopathie durchzuführen. Bereits Thrombozytenwerte < 150 Gpt/l mit abnehmender

Tendenz weisen auf ein beginnendes AIS hin. Die Gerinnungsdiagnostik sollte bei manifestem AIS in 6-stündlichen Abständen, beim drohenden septischen Schock unter intensivmedizinischen Bedingungen sogar 4-stündlich durchgeführt werden (Briese 1999).

### 3.3.2.3. Immunologische Diagnostik

In Fällen mit frühem vorzeitigem Blasensprung ist die frühe Diagnosestellung einer beginnenden Infektion wichtig, um die infektiösen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zu minimieren.

Die Arbeitsgruppe von Murtha untersuchte Mitte der 90er- Jahre die Konzentration von Interleukin IL-6 im mütterlichen Serum bei Patientinnen mit frühem vorzeitigem Blasensprung und einer intrauterinen Infektion. Frauen, die 24 bis 48 Stunden vor Geburt einen Blasensprung und eine anschließende Infektion erlitten, zeigten signifikant höhere IL-6-Spiegel als Schwangere ohne Wehen oder vorzeitigem Blasensprung (Murtha 1996). Um die Wertigkeit der IL-6-Bestimmung aus dem Zervixsekret in Zusammenhang mit einer intrauterinen Infektion zu eruieren, wurden 124 Schwangere mit einem vorzeitigem Blasensprung zwischen der 24. und 32. SSW untersucht. Zusammenfassend konnte hier festgestellt werden, dass eine intrauterine Infektion mit erhöhten Spiegeln von IL-6 im Zervixsekret assoziiert ist (Rizzo 1998). In China wurde eine Studie durchgeführt, in der die Konzentration von IL-6 und Tumornekrosefaktor<sub>alpha</sub> TNF im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung und Chorioamnionitis bestimmt wurde. An der Studie nahmen u.a. 46 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung teil. Es zeigte sich, dass bei diesen Frauen die Konzentration von IL-6 und TNF sowohl im mütterlichen Serum als auch im Zervixsekret deutlich zunahm. Des Weiteren korrelierte die Konzentration positiv mit der Dauer des Blasensprungs; d.h. je länger der Blasensprung zurücklag, desto höher waren die Konzentrationen von IL-6. Ausserdem war die Konzentration von IL-6 relativ höher, wenn eine

Chorioamnionitis vorlag. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass IL-6 und TNF im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser valide klinische Anzeichen für eine Chorioamnionitis sind (Wang 1998).

In einer weiteren Studie wurden IL-6, IL-8 und der Rezeptor von IL-2 (IL-2-RA) im mütterlichen Serum, verglichen mit Routineparametern wie den Leukozyten, CRP, mütterlichem Fieber und fetaler Tachykardie hinsichtlich ihrer Vorhersagefähigkeit auf eine Infektion untersucht. Die beste Spezifität und Sensitivität zeigten CRP und IL-6. Diese beiden Parameter korrelierten signifikant mit dem Beginn einer neonatalen Infektion; in 25% der Fälle stieg IL-6 vor dem CRP. IL-8 und der Rezeptor von IL-2 zeigten eine geringere Korrelation mit dem fetal outcome. Die Bestimmung von IL-6 im mütterlichen Serum kann signifikant dazu beitragen eine fetale Infektion bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung frühzeitig zu erkennen (Pfeiffer 1999). Die Arbeitsgruppe von Baud (1999) untersuchte die Konzentrationen von IL-1<sub>beta</sub>, IL-6 und TNF bei intrauteriner Infektion und versuchte einen Zusammenhang des Auftretens mit einer periventrikulären Leukomalazie darzustellen, was jedoch nicht gelang.

In einer weiteren Studie wurde bei 230 Schwangeren die Konzentration von IL-6 im Fruchtwasser gemessen. Die Schwangeren wurden wie folgt in Gruppen eingeteilt:

**Tabelle 25: IL-6-Studie von Athayde** **n= Anzahl der Schwangeren**

◆ 2. Trimenon	n=25
◆ am Termin ohne Wehentätigkeit	n=25
◆ am Termin mit Wehentätigkeit	n=25
◆ vorzeitiger Blasensprung VBS ohne Wehentätigkeit	n=40
◆ vorzeitige Wehentätigkeit mit intrauteriner Infektion	n=21
◆ vorzeitige Wehentätigkeit ohne intrauterine Infektion	n=42
◆ früher VBS mit mikrobiologischer Invasion des Amnions	n=29
◆ früher VBS ohne mikrobiologischer Invasion des Amnions	n=23

Hierbei wurde festgestellt, dass Schwangere mit vorzeitigen Wehen, die zu einer Frühgeburt führten, und Schwangere mit einer mikrobiologischen Invasion des Amnions höhere IL-6-Konzentrationen zeigten, als die Frauen, die trotz vorzeitiger Wehen erst am Termin entbanden oder die ein steriles Amnion aufwiesen. Die mikrobiologische Invasion des Amnions, aber nicht die spontan einsetzende Wehentätigkeit am Termin oder der Blasensprung waren mit einer erhöhten Konzentration von IL-6 im Fruchtwasser vergesellschaftet (Athayde 2000).

Die Konzentrationen von IL-1<sub>beta</sub>, IL-4, IL-6, IL-8 und TNF im mütterlichen Serum wurde bei Schwangeren mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung zwischen der 24. und 34. SSW untersucht. Verglichen mit gesunden Schwangeren hatten diese Frauen mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung signifikant höhere Werte für IL-1<sub>beta</sub>, IL-8 und TNF. Zusätzlich wurden noch die Leukozyten und CRP im mütterlichen Serum bestimmt, die ebenfalls bei Frauen mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung signifikant höhere Werte zeigten. Bei den Konzentrationen von IL-6 und IL-4 ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen (Poniedzialek-Czajkowska 2000).

Im Jahr 2000 führten Zhang et al. erneut eine Studie bezüglich der Konzentrationsschwankungen von IL-6, IL-8 und TNF im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser bei Patienten mit frühem vorzeitigem Blasensprung durch. Hierbei wurde ein signifikanter Konzentrationsanstieg von IL-6 und IL-8 im Serum und ebenfalls ein signifikanter Anstieg von IL-6, IL-8 und TNF im Fruchtwasser festgestellt. TNF stieg im Fruchtwasser ebenfalls an, jedoch nicht signifikant. Je länger der Blasensprung bestand, desto höher wurden die Werte für alle Parameter, sowohl im mütterlichen Serum als auch im Fruchtwasser. In den Fällen, in denen eine Chorioamnionitis auftrat waren ebenfalls alle Konzentrationen erhöht. Mit dieser Studie konnte letztendlich vermittelt werden, dass die Bestimmung von IL-6, IL-8 und TNF im mütterlichen Serum und im Fruchtwasser eine valide Methode ist, eine Chorioamnionitis zu erkennen (Zhang 2000). Jun untersuchte bei

86 Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung, ob die Konzentrationsmessung von IL-6 im Zervixsekret eine valide diagnostische Möglichkeit ist, eine mikrobiologische Invasion des Amnions abzuschätzen. Hierbei wurden auch die Dauer der Latenzperiode und das Risikos neonataler Komplikationen nach frühem vorzeitigem Blasensprung untersucht. Bei Schwangeren mit einer positiven Fruchtwasserkultur war IL-6 im Zervixsekret signifikant höher. Eine Konzentration von >350 pg/ml hatte eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 78% in der Identifikation einer positiven Fruchtwasserkultur. Es zeigte sich eine strenge Korrelation zwischen Zervixsekret- und Fruchtwasserkonzentration von IL-6 (Jun 2000). Eine Chorioamnionitis konnte in 20-33% der Fälle bei Schwangeren mit Frühgeburt nachgewiesen werden (Saji 2000). Bei diesen Frauen kam es zu einem signifikanten Anstieg von IL-1, IL-6, IL-8 und TNF. In einer weiteren Studie wurden Typ-I und Typ-II- Zytokine bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung bestimmt. Die Typ-I-Zytokine führen zu einer Aktivierung der zellvermittelten Reaktionen, zu zytotoxischen Reaktionen und zu allergischen Reaktionen vom Typ IV. Typ-II-Zytokine dagegen stimulieren die Antikörperbildung und steuern die humorale Immunantwort. Hier konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung eine stärkere Reaktion der Zytokine vom Typ-I und gesunde Schwangere eine stärkere Reaktion der Zytokine vom Typ-II aufweisen (Raghupathy 2001). Fukuda (2002) stellte in seiner Studie fest, dass hohe Konzentrationen von IL-6 im Fruchtwasser bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung einen guten Indikator für eine intrauterine Infektion darstellen.

#### 3.3.2.4. Weitere Überwachungsmaßnahmen

Ein Übergreifen der Infektion auf die Plazenta und das Kind kann zu Versorgungsstörungen des Kindes führen. Aus diesem Grunde sollte bei Verdacht auf AIS und konservativem Vorgehen mindestens 3 mal täglich CTG – Kontrollen geschrieben werden. Insbesondere unterhalb der

32. Schwangerschaftswoche kann eine Abnahme der fetalen Herzfrequenz-Variabilität ein frühes Zeichen eines AIS sein (Salafia 1998). Die in der folgende Tabelle aufgeführten Symptome sind verdächtig auf ein Amnioninfektionssyndrom.

**Tabelle 26: Typische Symptome eines Amnioninfektionssyndroms**  
**(Briese 1999)**

- ◆ Vorzeitiger Blasensprung
- ◆ Fetale Tachykardie (> 160 bpm) bei oft gleichzeitiger Einschränkung der Oszillationsbreite
- ◆ Sonographie (Oligohydramnion)
- ◆ Erregernachweis im Zervixabstrich bzw. im Fruchtwasser
- ◆ Temperaturanstieg
- ◆ Leukozytose mit Linksverschiebung
- ◆ Anstieg von C - reaktivem Protein
- ◆ Druckschmerzhafter Uterus
- ◆ Wechselnde Kontraktionstätigkeit
- ◆ Mütterliche und/oder fetale Tachykardie
- ◆ Foetides Fruchtwasser
- ◆ Evtl. diskrete mütterliche Symptome des Präschocks

#### 3.3.2.5. Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologischen Abstriche sollten aus der Vagina, der Zervix und den Eihäuten sowie nach der Geburt von Nase, Rachen, Ohr und Nabel des Neugeborenen entnommen werden; bei Temperaturen über 38°C ist die Entnahme von Blutkulturen unabdingbar (Briese 1999).

### **3.3.3. Therapie**

Wie bereits erwähnt,0 kann das AIS zu einer schweren Gefährdung sowohl des Feten als auch der Mutter führen und bedarf daher einer frühzeitigen Therapieeinleitung. Es muß bereits bei Verdacht auf AIS behandelt werden. Ein AIS kann bei zu spät einsetzender oder inadäquater Therapie in einer Sepsis enden (Petersen 1997). „Durch die strikte Beachtung der Frühsymptomatik eines beginnenden Fruchtwasserinfekts und durch den Einsatz potenter Antibiotika in hoher Dosierung läßt sich im allgemeinen das Vollbild der Amnioninfektion verhindern" (Zitat Hochuli 1996). Bei adäquater intrapartaler und postnataler Therapie weisen ca. 20% der Neugeborenen klinische Zeichen einer Pneumonie auf (Hoyme 2002).

Die Therapie des Amnioninfektionssyndroms besteht in einer hochdosierten Antibiotikagabe und der baldigen Entbindung.

#### **3.3.3.1. Antibiose**

Es ist mit einer polymikrobiellen Infektion zu rechnen, wobei das Erregerspektrum demjenigen des genitoanal - und vaginalen Bereichs entspricht. Die Antibiose erfolgt mit einer gezielten, dem Antibiogramm entsprechenden Therapie, die vor allem wirksam gegen ein breites Spektrum von Keimen einschließlich Enterobakterien, Enterokokken, Anaerobier und Mykoplasmen sein muss. Bei einem voll ausgeprägten AIS sollte eine Maximaltherapie durchgeführt werden. Besteht lediglich der Verdacht auf ein AIS, so kann die Standarddosierung angewandt werden (Briese 1999).

In der folgenden Tabelle werden die Antibiotikaempfehlungen bei Amnioninfektionssyndrom aufgelistet.



**Tabelle 27:**

**Antibiotikaempfehlungen bei Amnioninfektionssyndrom (Briese 1999)**

**Folgende Antibiotika in Kombination werden bei einem AIS empfohlen:**

- ◆ Breitspektrum - Penicillin, Clindamycin
- ◆ Cephalosporin, Clindamycin
- ◆ Breitspektrum - Penicillin, Gentamycin, Clindamycin
- ◆ Breitspektrum - Penicillin, Cephalosporin, Metronidazol
- ◆ Imipenem, Breitspektrum - Penicillin, Metronidazol
- ◆ Imipenem, Cephalosporin, Metronidazol
- ◆ Tazobactam plus Piperacillin, Gentamycin, Metronidazol
- ◆ Clavulansäure plus Amoxicillin, Gentamycin, Metronidazol

3.3.3.2. Entbindung

Bei Progression der Amnioninfektion sollte die Schwangerschaft ohne Zeitverlust beendet werden, wobei sich das Vorgehen u.a. nach der „Geburtsbereitschaft“ der Zervix richtet. Auch bei einem AIS kann in Abhängigkeit des zu erwartenden Geburtsfortschritts eine vaginale Entbindung erfolgen. Allerdings sollte die Indikation zur Sectio caesarea großzügig gestellt werden (Briese 1999).

3.3.3.3. Mütterliche Gefährdung

Intra partum stellt die disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC) eine sehr gefürchtete Komplikation dar. Des weiteren kann sich unter der Geburt oder im frühen Wochenbett eine Puerperalinfektion manifestieren und eine Gefahr für die Mutter darstellen. Endometritis, Endomyometritis, Adnexitis, puerperalis, Pelveoperitonitis und Sepsis bereiten unter Umständen

postpartal sehr schwere Komplikationen. Streptokokken der Gruppe B können in diesem Zusammenhang auch zu einer mütterlichen Meningitis führen (Wolfe 1998).

#### 3.3.3.4. Kindliche Gefährdung

Beim AIS ist vor allem das Kind gefährdet. Über Hautläsionen oder Aspiration von kontaminierten Fruchtwasser können Keime in den kindlichen Organismus gelangen. Entscheidend für die Prognose des Kindes ist die frühzeitige Erkennung der Amnioninfektion und damit die Vermeidung der fetalen Infektion durch eine rechtzeitige Schwangerschaftsbeendigung. Postnatal stellt das Ausmaß des „fetal inflammatory response syndrom“ ein geeigneten Prognosefaktor dar (Gomez 1998). Durch Aszension von Vaginalkeimen entsteht eine septische Infektion des Feten mit verschiedenen Organmanifestationen. Bereits intrauterin kann es wahrscheinlich aufgrund von erhöhten Zytokinkonzentrationen zu intracerebralen Blutungen kommen.

#### **Tabelle 28: Symptome der postnatalen bakteriellen Infektion (Briese 1999)**

- ◆ Sepsis
- ◆ Otitis
- ◆ Gastroenteritis
- ◆ Pneumonie
- ◆ Hirnblutungen
- ◆ Meningitis
- ◆ Muskelhypotonie
- ◆ herdförmige Pyodermien

## **4. Diskussion**

Während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett finden eine Reihe streng regulierter Prozesse auf molekularer Ebene statt, die zu einer intensiven Veränderung der menschlichen Zervix uteri führen. Insbesondere bewirken humorale Mediatoren wie Östrogene und Prostaglandine eine Aktivierung von Proteasen, die wiederum zu einer vermehrten Wassereinlagerung in die Zervix führen. Amnion, Chorion und Dezidua reagieren auf endokrine, parakrine und autokrine Impulse mit einer gesteigerten Prostaglandinsynthese, die das Myometrium gegenüber kontraktile Reizen sensibilisieren. Bei entzündlichen Prozessen werden diese Abläufe forciert, da hierbei vermehrt Zytokine und andere Mediatoren freigesetzt werden. Dadurch kann es zur Entstehung von vorzeitiger Wehentätigkeit kommen.

Die Prävention von Frühgeburten mittels Screening, Erkennung und Therapie genitaler Infektionen in der Schwangerschaft ist ein wichtiger Faktor um die Rate der Frühgeborenen zu senken. In der Diagnostik der Frühgeburt bilden neben der Anamneseerhebung und der digital-vaginalen Untersuchung der Schwangeren die mikroskopische Beurteilung des Nativpräparates und die Bestimmung des vaginalen pH-Wertes die Grundlage. Das von Saling 1996 zur Vermeidung von Frühgeburten initiierte Selbsthilfeprogramm für Schwangere zeigte eine Reduktion der Frühgeburtslichkeit (Saling 1997). In diesem Programm wurden Schwangere angeleitet eigenständig und regelmäßig ihren vaginalen pH-Wert zu überprüfen, um bei Auffälligkeiten adäquat therapiert werden zu können. Die positiven Ergebnisse bezüglich der Frühgeburten erzielten sowohl die Erfurter Aktion als auch eine grosse Studie, die in Berlin von Saling durchgeführt wurde (Saling 2000, Hoyme 2000). Die Ergebnisse waren jedoch sehr abhängig von den betreuenden Fachärzten. So zeigte sich, dass die Rate der Frühgeburten um

so niedriger war, je mehr Erfahrung der Gynäkologe mit dem Programm aufweisen konnte.

Die manuelle Palpation der Zervix zur Beurteilung einer eventuellen Veränderung im Sinne eines Geburtsfortschrittes ist laut Papiernik als diagnostisches Mittel nur bei sehr weit fortgeschrittenem Muttermundsbefund verwertbar. Problematisch ist die subjektive Einschätzung des Tastbefundes eines jeden Untersuchers. Des weiteren ist eine relative Verkürzung oder eine Öffnung des Muttermundes, oder beides, insbesondere bei Mehrgebärenden, als physiologisch anzusehen (Papiernik 1986).

Aufgrund der wichtigen pathophysiologischen Rolle in der Kaskade der Frühgeburtlichkeit wurden eine Reihe von Studien bezüglich der Konzentrationsschwankungen des fetalen Fibronektins (FFN) im Zervikalsekret vorgenommen (Blanch 1996, Earl 1990, Feinberg 1991, Hynes 1990, Langer 1997).

Bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen war die Sensitivität des zervikalen FFN-Tests exzellent. Ausserdem konnte ein sehr hoher negativer prädiktiver Wert nachgewiesen werden, während bei asymptomatischen Schwangeren der positive prädiktive Wert eher ungünstig war (Iams 1995, Lockwood 1998, Morrison 1993, Peaceman 1997). In weiteren Untersuchungen zeigte sich bei symptomatischen Patientinnen ein guter positiver Vorhersagewert, bei asymptomatischen Schwangeren mit anamnestisch erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt fiel der Wert etwas weniger günstig aus. Die negativen Voraussagewerte für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen und für eine Geburt vor der 37. SSW waren hervorragend (Ascarelli 1997, Nageotte 1992).

Bei asymptomatischen Schwangeren konnte man einen eher ungünstigen positiven Vorhersagewert nachweisen, jedoch geht ein positiver FFN-Test der Frühgeburt in der Regel 3 Wochen voraus, so dass die meist symptomlose Schwangere als Risikopatientin eingestuft werden kann (Faron 1997). Eine italienische Studie zeigte, dass ein positiver FFN-Test

aus dem Zervixsekret ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt mit sich bringt (Di Stefano 1999); eine spanische Studie stellte einen positiven FFN-Test als einen guten Indikator für vorzeitige Wehen dar (Garcia Alonso 1999). Closett bestimmte bei symptomatischen Schwangeren die FFN-Konzentrationen im Zervixsekret und erhielt einen exzellenten negativen prädiktiven Wert, der den Zeitpunkt der Geburt auf 15 Tage voraussagen konnte (Closset 2001). Laut Yoon ist der positive FFN-Test im Zervixsekret ein hervorragender Marker für die drohende Frühgeburt und zusätzlich ein guter Indikator für eine genitale Infektion (Yoon 2001). Erhöhte FFN-Konzentrationen im zervikovaginalen Sekret sind mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt assoziiert (Goepfert 2000).

Problematisch bei der Anwendung des FFN-Tests ist, dass die FFN-Konzentration durch eine vorausgehende vaginal-digitale Palpation verfälscht werden kann (Mc Kenna 1999).

Ein weiterer Marker für die Vorhersagbarkeit der Frühgeburtslichkeit ist Östriol, dessen Konzentration im Speichel und Urin gemessen werden kann. Allerdings unterliegt dieses Hormon tageszyklischen Schwankungen mit nächtlichen Spitzen (Mc Gregor 1999, Hendershott 1999). Östriol zeigt eine geringe Sensitivität und Spezifität mit einer hohen falsch-positiven Rate hinsichtlich der Vorhersage einer Frühgeburt. Nach Heine (1999) ist der klinische Einsatz von Östriol, insbesondere im Niedrigrisikokollektiv, nicht sinnvoll.

Die Infektion spielt in der Ätiologie der Frühgeburt eine entscheidende Rolle. Daher stellen die mikrobiologische und die immunologische Diagnostik einen Schwerpunkt der Frühgeburtsdiagnostik dar. Zunächst ist es erforderlich, Infektionen, die das Frühgeburtsrisiko erhöhen, rechtzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren. Des Weiteren ist die Bestimmung von Zytokinen in den letzten Jahren in der Frühgeburtsdiagnostik in den Vordergrund gerückt. Ätiologisch bedeutsam ist die bakterielle Vaginose, die, unter anderem auch wegen ihrer hohen Prävalenz bei der schwangeren Frau, häufig im

Zusammenhang mit der Frühgeburtsrate steht. In einigen Studien konnte die erhöhte Frühgeburtsrate bei bakterieller Vaginose einer Schwangeren eindeutig gezeigt werden (Gravett 1986, Martius 1988, Gregor 1990, Hillier 1991, Kurki 1993, Mc Hillier 1999, Carey 2000, Mc Gregor 2000, Subtil 2002, Martius 2002).

Die Zytokinbestimmung hat in den letzten zwei Jahrzehnten sehr an Bedeutung in der Diagnostik der Frühgeburtsrate gewonnen. Im Vordergrund steht hier die Bestimmung von Interleukin IL-6 aus dem Fruchtwasser. Vergleicht man die Studien, zeigt sich übereinstimmend eine Konzentrationssteigerung von IL-6 im Fruchtwasser bei Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen und stellt damit einen sehr guten Marker zur Vorhersage einer Frühgeburt dar (Romero 1987, Lockwood 1991a, Lockwood 1994\*, Ghidini 1997, Greci 1998, Wenstrom 1998, Greci 1998).

Problematisch im klinischen Alltag ist, dass Zytokine vor allem bei rein intrauterin ablaufenden Infektionen nur im Fruchtwasser erhöht sind und daher eine Amniozentese mit allen Risiken erforderlich ist. Eine Bestimmung von Zytokinen bei intrauterinen Infektionen aus dem mütterlichen Serum ist durch eine hohe Plazentaschranke schwierig. Wie in einem Plazentaperfusionsmodell mit radioaktiv markiertem IL-8 nachgewiesen werden konnte, kommt es bei fetaler Perfusion in diesem Modell zu keinem Anstieg von IL-8 im mütterlichen Blut (Reisenberger 1996). Studien aus dem Jahre 1998 zeigen, dass IL-6 auch im mütterlichen Blut bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder beim vorzeitigen Blasensprung oberhalb eines gewissen „cut-off-Spiegels“ liegt (Murtha 1998). Das resultiert daraus, dass die Infektion vor allem im dezidualen und myometranen Gewebe lokalisiert ist und somit eine systemische Erhöhung der Zytokinspiegel im maternalen Serum die Folge ist.

Anzumerken zu den Messungen der Zytokinkonzentrationen ist, dass nicht nur die Materialentnahme schwierig ist, sondern auch die Nachweismethoden extrem empfindlich sind. Daher können Schwankungen bei den Ergebnissen auftreten (Egarter 2000).

Ergänzend zu der palpatorischen Einschätzung des Muttermundbefundes wurde die Vaginalsonografie zur Beurteilung der Zervixlänge und des inneren Muttermundes eingeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Zervixlänge ein objektives Maß zur Beurteilung der Frühgeburtlichkeit ist (Andersen 1990, Bartolucci 1984, Rageth 1997, Heath 1998, Iams 1996). Guzman (2001) wies allerdings nach, dass der positive Vorhersagewert für eine Frühgeburt sehr schwankt, sodass daraufhin die routinemäßige Messung der Zervixlänge nach den Clinical Practice Guidelines der „Société des Obstetriciens et Gynecologues du Canada“ (SOGC) nicht empfohlen wird. Entscheidend für die Objektivität der transvaginalen Zervixmessung ist ein standardisiertes Untersuchungsverfahren, um Fehlmessungen möglichst gering zu halten (Hösli 2000). Vor allem die iatrogene Elongation der Zervix durch Druck auf die Zervix mit der Vaginalsonde kann zu fehlerhaften Messungen führen (Burger 1997). Yost (1999) stellte fest, dass bei 25% der Messungen anatomische oder technische Probleme auftreten. Die Sensitivität dieser Methode kann jedoch deutlich gesteigert werden, indem die Zervixsonografie mit dem FFN-Test kombiniert wird (Leitch 1999).

Bei der symptomatischen Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit hat die medikamentöse Tokolyse seit langem ihren festen Platz. In Deutschland wird am häufigsten das Betasympathomimetikum Fenoterol eingesetzt. Betont werden sollte jedoch nochmals, dass die Tokolyse an sich nicht zu einer Reduktion der Frühgeburtlichkeit führt (King 1988). Es kann lediglich eine kurzfristige Schwangerschaftsverlängerung, die der Lungenreifeinduktion dient, erreicht werden. Der Einfluss auf die Inzidenz schwerer neonataler Atemstörungen wird kontrovers gesehen. King konnte in seiner Studie keine Reduktion der pulmonalen Problematik erkennen, während Stoikov das Gegenteil zeigte (King 1988, Stoikov 1999).

Seit einiger Zeit ist in Deutschland der selektive Oxytozin- und Vasopressinantagonist Atosiban zugelassen. Dieses Medikament zeigt nicht

nur einen mindestens gleichwertigen tokolytischen Effekt wie Betasympathomimetika, sondern weist ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil auf (Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group 2001, European Atosiban Study Group 2001). Wegen der vielfach höheren Kosten von Atosiban wird jedoch dieses Therapieregime nur schwer im klinischen Bereich einsetzbar sein (Spätling 2002).

Aufgrund der ätiologisch bedeutsamen Rolle der Prostaglandine bei der Entstehung vorzeitiger Wehen wurde ein Therapieansatz in Prostaglandinsynthesehemmern gesehen. Es erfolgten Untersuchungen, die die tokolytische Effizienz dieser Mittel, vor allem Indometacin, überprüften. Dabei konnte eine gute tokolytische Wirksamkeit nachgewiesen werden (Spätling 1997, Macones 2001). Allerdings wurde Indometacin aufgrund angeblich ausgeprägter fetaler Nebenwirkungen lange diskutiert (Hutha 1987, Moise 1993, Pratt 1997, Hickok 1989). In einigen Studien konnte eine erhöhte Rate an nekrotisierenden Enterokolitiden und intraventrikulären Hämorrhagien gezeigt werden (Baerts 1990, Moise 1988). Sowohl Macones, Suarez, als auch Vermillion widerlegten dies jedoch (Macones 2001, Vermillion 1999, Suarez 2001).

Da die ascendierende genitale Infektion bei der Entstehung vorzeitiger Wehentätigkeit ätiologisch wichtig ist, wurde bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen die Effektivität von Antibiotika getestet. In den 80er- und 90er- Jahren konnte in einer Reihe von Studien eine Schwangerschaftsverlängerung gezeigt werden (siehe Tabelle A3 im Anhang). Aufgrund der von Kenyon durchgeführten ORACLE II- Studie, in der über 6000 symptomatische Frauen untersucht wurden, konnte eine routinemäßige antibiotische Therapie bei symptomatischen Frauen nicht empfohlen werden (Kenyon 2001). Auch Goncalves (2002) und Carey (2000) sind dieser Meinung. Dies gilt allerdings nur für Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen ohne klinische Anzeichen einer Infektion oder vorzeitigem Blasensprungs. Bei Schwangeren, die sich einer antibiotischen Therapie wegen bakterieller Vaginose unterzogen, wurde eindeutig eine



Schwangerschaftsverlängerung nachgewiesen (Hillier 1990, Mc Gregor 1991, Andres 1992, Denmark 1997, Goldenberg 2001).

Die Glucocorticoidgabe zur Reduktion des neonatalen Atemnotsyndroms ist bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen und intakter Fruchtblase längst etabliert. Eine grosse Metaanalyse, in der Ergebnisse aus den Jahren 1972-1994 veröffentlicht wurden, zeigte einen protektiven Effekt von antenatal applizierten Glucocorticoiden auf das neonatale Atemnotsyndrom (Crowley 1995). Glucocorticoide fördern die fetale Reifung von Respirationstrakt, Nervensystem, kardiovaskulären System und Gastrointestinaltrakt (Kühn 1984, Schmidt 1984, Papageorgiou 1989, Ragosch 1989, Ward 1994, Rennie 1996, Pollack 1997, Hatz 1998, Merrill 2000, Reber 2000).

Die Inzidenz von RDS, Hirnblutungen und die Frühgeborenen-Mortalität lassen sich so um etwa die Hälfte reduzieren (Wenderlein 2001).

1994 wurden die Ergebnisse der Konsensus-Konferenz des „National Institutes of Health“ (NIH) bekannt gegeben; im Jahre 2000 wurden nochmal 13 Experten zum Thema befragt und anschliessend eine Abschlusserklärung herausgegeben (siehe Tabellen 14 und 15). Diese Ergebnisse und Erklärungen beziehen sich alle auf die Einmalgabe der Glucocorticoide. Mehrfachgaben haben sich in mehreren Studien aufgrund einer erhöhten Rate an mütterlichen Nebenwirkungen als nicht sinnvoll herausgestellt (Rotmensch 1998, Rotmensch 1999, French 1999, Vermillion 2000).

Die operativen Eingriffe zur Sanierung von Frühgeburtsbestrebungen werden von Jahr zu Jahr immer seltener. Die Indikation für Operationen, die den Zervikalkanal unpassierbar für Keime machen sollen, ist die funktionelle Verschlussinsuffizienz mit der Möglichkeit der Keimaszension. Randomisierte prospektive Studien liegen allerdings nicht vor, die derzeitigen Daten sind auf Einzelbeobachtungen zurückzuführen. Operative Eingriffe an der Zervix stellen insgesamt eine seltene Maßnahme in der Therapie zur Verhinderung von Frühgeburten dar (Vetter 2001).

Der frühe vorzeitige Blasensprung tritt in ca. 2-5% aller Schwangerschaften auf und macht etwa 25% der perinatalen Mortalität aus.

Das fetale Fibronektin (FFN) ist ein Glykoprotein, das sowohl bei der vorzeitigen Wehentätigkeit, als auch beim Blasensprung in das Zervixsekret freigesetzt wird. Ragosch (1996) und Trovo (1998) konnten feststellen, dass der FFN-Test ein guter Marker zur Diagnose des Blasensprungs ist.

Vor allem bedeutsam zum Nachweis von Fruchtwasser ist jedoch der Insulin-like growth factor binding protein-Test (Amnicheck®), bei dem die phosphorylierte Form von Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) im Fruchtwasser nachgewiesen werden kann. Dieser Test wurde in einigen Studien als wertvoller Indikator zum Fruchtwassernachweis beurteilt (Ragosch 1996, Darj 1998, Kubota 1998). Problematisch ist allerdings die hohe falsch positive Rate, falls Blutbeimengungen vorhanden sind.

Bereits 1983 stellte Schutte fest, dass die vaginale Palpation zur Beurteilung des Muttermundes nach vorzeitigem Blasensprung das Infektionsrisiko sowohl für Mutter als auch für den Feten steigert. Alexander (2000) kam in seinen Studien zu dem Ergebnis, dass die fetale Infektionsgefahr nach vaginaler Untersuchung bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung nicht erhöht, die Latenzperiode bis zum Partus jedoch verkürzt ist.

Eine erhöhte Infektionsgefahr durch die transvaginale Zervixsonografie bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung konnte in einigen Studien ausgeschlossen werden (Carlan 1997, Rizzo 1998).

Therapeutisch ist bei einem frühen vorzeitigem Blasensprung prinzipiell ein abwartendes Verhalten sinnvoll. Entscheidend für ein expektatives Management ist die Gefahr einer Infektion, speziell des

Amnioninfektionssyndroms. Ausserdem dürfen die möglichen Folgeschäden, die aufgrund eines Oligohydramnions entstehen können, nicht ausser Acht gelassen werden. Die Schwangerschaftsbeendigung ist nur dann indiziert, wenn die Lungenreifung abgeschlossen ist, massive Infektionszeichen oder andere schwere Beeinträchtigungen des Wohlbefindens von Mutter und Kind auftreten (Ragosch 1998).

Die maternale und fetale Infektiosität nach antibiotischer Therapie bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung konnte deutlich gesenkt und die Latenzzeit bis zur Geburt verlängert werden (Amon 1988, Johnson 1990, Mc Gregor 1991, Christmas 1992, Mercer 1992, Lockwood 1993a, Almeida 1996, Grable 1996, Kenyon 2000, Ehrenberg 2001, Goncalves 2002).

In einer grossen Studie wurden über 6000 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung entweder mit einem Makrolid (Erythromycin) oder einer Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (Augmentan®) therapiert. In beiden Gruppen konnte die Rate der mütterlichen und kindlichen Infektionen deutlich gesenkt werden. Allerdings zeigte sich in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe signifikant häufiger eine nekrotisierende Enterokolitis der Neugeborenen. Aufgrund dieser schwerwiegenden Komplikation sollte in der Schwangerschaft von einer antibiotischen Therapie mit Augmentan® abgesehen werden (Kenyon 2001). Diese Ergebnisse konnten sowohl in der ORACLE I- Studie, einer grossen Multizenterstudie aus Grossbritannien, in der knapp 5000 Schwangere mit frühem vorzeitigem Blasensprung untersucht wurden, als auch in der Follow-up-Studie von 2002 bestätigt werden (Kenyon 2001, 2002). Letztendlich ist eine antibiotische Abdeckung mit Erythromycin oder Amoxicillin am sinnvollsten (Kenyon 2002).

Die Erlangung der Lungenreife ist ein extrem wichtiges Ziel nach einem frühen vorzeitigem Blasensprung, weshalb mittlerweile die antenatale Glucocorticoidgabe zur Lungenreifeinduktion etabliert ist (Egarter 2001). Es

konnte gezeigt werden, dass vor allem die Inzidenz des Atemnotsyndroms beim Neugeborenen nach Einmalgabe eines Glucocorticoids deutlich reduziert wird (Crowley 1994). Des Weiteren hat die antenatale Glucocorticoidgabe auch einen günstigen Einfluss auf die Rate der nekrotisierenden Enterokolitis und der periventrikulären Blutung (Crowley 1994).

Diskutiert wurde allerdings ein negativer Effekt der Glucocorticoide auf die perinatale infektiöse Morbidität. Pattinson (1999) und Vermillion (2000) zeigten, dass die infektiöse neonatale Morbidität nach Einmalgabe von Glucocorticoiden nicht erhöht ist, während Glasner (2001) eine Erhöhung der Morbidität zeigte. Vermillion stellte 1999 eine Zunahme der infektiösen neonatalen Morbidität nach Mehrfachgabe von Glucocorticoiden fest.

Die Einmalgabe von Glucocorticoiden zur Lungenreifeinduktion ist auch nach frühem vorzeitigem Blasensprung zu empfehlen, da die Inzidenz des Atemnotsyndroms beim Neugeborenen deutlich abnimmt und damit eine Senkung der neonatalen Mortalität erreicht werden konnte (Egarter 2001).

Durch eine tokolytische Therapie bei Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung kann die Schwangerschaft prolongiert werden, wenn die Tokolyse vor Beginn der Wehentätigkeit gestartet wird (Allen 1998). Diese Zeit wird zur Lungenreifeinduktion mit Glucocorticoiden genutzt.

Das Amnioninfektionssyndrom beschreibt einen akuten mütterlichen und kindlichen Gefahrenzustand, der eine frühe Diagnosestellung dringend erforderlich macht.

Einen hohen Stellenwert haben die Zytokine in der Diagnostik eines Amnioninfektionssyndroms. Hier wurde wiederum vor allem Interleukin-6 (IL-6) aus dem Fruchtwasser, aber auch aus dem Zervixsekret und dem mütterlichen Serum untersucht. Ausserdem fanden

Konzentrationsmessungen von IL-1<sub>beta</sub>, -4, -6, -8, der Rezeptor von IL-2 und des Tumornekrosefaktors (TNF<sub>alpha</sub>) statt. In vielen Studien zeigt sich, dass die Konzentration von IL-6 sowohl im Fruchtwasser, als auch dem Zervixsekret und dem mütterlichen Serum im Rahmen einer ablaufenden Infektion ansteigt (Murtha 1996, Zhang 2000, Rizzo 1998, Jun 2000, Wang 1998, Athayde 2000, Baud 1999, Raghupathy 2001, Saji 2000, Fukuda 2002).

Lediglich in der Studie von Czajkowska (2000) konnte kein signifikanter Anstieg von IL-6 verzeichnet werden. Für IL-1<sub>beta</sub>, IL-4, IL-6, IL-8, den Rezeptor von IL-2 und den TNF zeigten sich keine einheitlichen signifikanten Konzentrationsveränderungen.

Die antibiotische Therapie bei Anzeichen eines Amnioninfektionssyndroms ist unumstritten.

#### 4.1. Eigene Vorstellungen und Konsequenzen

In den kommenden Jahren sollte es das Ziel der Geburtsmediziner sein, die Frühgeburtenrate und damit die perinatale Morbidität und Mortalität zu senken. Dies wurde natürlich bereits in den letzten Jahren angestrebt, konnte jedoch vor allem durch die ansteigende Zahl an iatrogenen Schwangerschaftsbeendigungen und der zunehmenden Mehrlingsgraviditäten im Rahmen der wachsenden Reproduktionsmedizin nicht realisiert werden. Fast 50% der Frühgeburten beruht auf Schwangerschaftsbeendigungen aus maternaler oder fetaler Indikation.

Die Frühgeburtenlichkeit kostet das deutsche Gesundheitssystem jährlich 700 Millionen Euro. In der heutigen Zeit, in der die Kosten im Gesundheitssystem explodieren, andererseits so gering wie möglich gehalten werden müssen, können neue kostspielige Methoden nur schwer im

klinischen Alltag verwirklicht werden. Deshalb müssen effiziente und kostengünstige Möglichkeiten, wie z. B. das Selbsthilfeprogramm von Saling, das eindeutig eine Reduktion der Frühgeburtenrate zeigen konnte, publik gemacht werden. Sicherlich ist die Prävention und die Früherkennung ein wesentlicher Faktor, der in Zukunft ausgeweitet werden sollte.

Es ist bekannt, dass vor allem Frauen mit ungünstigen sozioökonomischen Lebensumständen ein deutlich erhöhtes Risiko der Frühgeburlichkeit aufzeigen. Durch genaue Aufklärung, intensive fachärztliche Betreuung und gute Mitarbeit der Schwangeren könnte unter Umständen der Schaden begrenzt werden. Gleiches gilt für Frauen mit einer belasteten geburtshilflichen Anamnese.

Die vaginale pH-Messung, die mikroskopische Beurteilung des Nativpräparates, sowie die transvaginale Zervixsonografie sind einfache, wenig kosten- und zeitintensive, aber sehr effektive Untersuchungsmethoden, die in der Schwangerschaftsvorsorge ihren festen Platz einnehmen sollten.

Da die ascendierende genitale Infektion eine der wesentlichen Faktoren in der Ätiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit darstellt, sollten bei klinischen Anzeichen einer Infektion stets mikrobiologische Abstriche vorgenommen werden, um eine gezielte antibiotische Therapie frühzeitig einleiten zu können.

Bedingt durch die komplexen Mechanismen, die eine Frühgeburt hervorrufen, sind Screeninguntersuchungen auf spezifische Marker häufig insuffizient; sie können teils lediglich nur dazu dienen kostspielige und nebenwirkungsreiche Therapieoptionen möglichst gering zu halten. Bei symptomatischen Patienten sollten jedoch Risikomarker, wie z.B. das fetale Fibronektin (FFN) oder Interleukin-6 (IL-6), bestimmt werden, um bei positivem Testergebnis die entsprechende Therapie einleiten zu können. Speziell in der Erforschung der Zytokindiagnostik konnte eine gute Vorhersagbarkeit der Frühgeburlichkeit festgestellt werden. Diese, allerdings

teuren, laborchemischen Untersuchungen können im klinischen Alltag effektiv eingesetzt werden.

Die Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit sollte sich nicht auf die Beseitigung der Symptome beschränken, sondern in einem ganzheitlichen Vorgehen die verschiedenen therapeutischen Ansätze berücksichtigen. In der tokolytischen Therapie ist die Zulassung des Oxytozinantagonisten Atosiban sicherlich ein Gewinn. Dies gilt vor allem für die Therapie von Schwangeren, bei denen Kontraindikationen gegen das momentan in Deutschland am häufigsten verabreichte Tokolytikum Fenoterol, einem Betasympathomimetikum, bestehen. Atosiban zeigt bei gleicher tokolytischer Wirksamkeit ein wesentlich geringeres Nebenwirkungsprofil als die Betamimetika. Aufgrund der vielfach höheren Therapiekosten von Atosiban wird es sich jedoch als Standardtherapie nur sehr schwer etablieren können; es sei denn, eine Kostenreduktion ist in Zukunft möglich.

In der Diagnostik des frühen vorzeitigen Blasensprungs wird der Nutzen der Bestimmung des Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) im Fruchtwasser viel diskutiert. Es ist noch nicht sicher geklärt, ob der Amnicheck® den gängigen Untersuchungen tatsächlich überlegen ist und sich der finanzielle Mehraufwand rechtfertigt. Diesbezüglich sollten weitere Studienergebnisse abgewartet werden.

Es existieren bereits eine Reihe von Markern, die eine beginnende intrauterine Infektion anzeigen. Trotzdem sind zur frühzeitigen Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines infektiösen Geschehens weitere Parameter mit ausreichender Sensitivität und Spezifität erforderlich. Besonders wichtig wären Parameter, die aus dem mütterlichen Serum bestimmt werden können, um die Invasivität der Diagnostik einzuschränken. Andernfalls müsste die Amniozentese forciert werden.

Eine schwerwiegende Komplikation des Blasensprungs stellt das Amnioninfektionssyndrom dar, dessen Vollbild zu ernster fetaler und

maternalen Bedrohung führen kann. Aufgrund dessen ist es dringend erforderlich eine beginnende Infektion frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig handeln zu können.

Hierfür stehen unter anderem eine Reihe von laborchemischen Untersuchungen zur Verfügung. Die Bestimmung von C-reaktivem Protein (CRP) und den sehr unspezifischen Leukozyten aus dem mütterlichen Serum wird in der Überwachungsphase eines vorzeitigen Blasensprungs häufig angewandt. Allerdings muss man sich darüber im Klaren sein, dass es sich hierbei um Spätparameter handelt und diese deshalb zur Diagnosestellung einer beginnenden Infektion nicht dienen können. Hier ist die intensive Suche nach entsprechenden Parametern mit guten positiven prädiktiven Werten dringend erforderlich.



## **5. Zusammenfassung**

In der Frühgeburtsdiagnostik bilden neben der Anamneseerhebung und der digital-vaginalen Untersuchung der Schwangeren die mikroskopische Beurteilung des Nativpräparates und die Bestimmung des vaginalen pH-Wertes die Grundlage. Bei den laborchemischen Untersuchungen dominiert der zervikale Fibronektin-Test (FFN-Test). In zahlreichen Studien resultierte der FFN-Test als ein sehr guter Marker für die drohende Frühgeburt.

Da eine der wesentlichen Ursachen der Frühgeburtlichkeit die ascendierende genitale Infektion darstellt, steht die mikrobiologische Diagnostik sehr im Vordergrund. Hierbei ist vor allem die bakterielle Vaginose, mit einer hohen Prävalenz in der Schwangerschaft und einem klinisch äusserst bedeutsam erhöhten Frühgeburtsrisiko, zu nennen.

Seit den 80er- Jahren ist bekannt, dass bei infektiös bedingter Wehentätigkeit die Konzentration von Zytokinen im Fruchtwasser ansteigt. Besonders gründlich wurde Interleukin IL-6 im Fruchtwasser untersucht. Hier wurde in mehreren Studien ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt nachgewiesen, wenn die Konzentration im Fruchtwasser erhöht war.

Die sonografische Längenmessung der Zervix gewinnt immer mehr an Bedeutung, da eine stark negative Korrelation zwischen Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko nachgewiesen wurde.

Die symptomatische Therapie der Frühgeburtlichkeit besteht in erster Linie aus der Tokolyse, die eine kurzfristige Schwangerschaftsverlängerung bewirkt, die zumeist ausreicht, um eine Lungenreifeinduktion durchzuführen. Nach wie vor sind überwiegend die Betamimetika Mittel der ersten Wahl, die jedoch durch den wesentlich nebenwirkungsärmeren Oxytozinantagonisten Atosiban in Zukunft unter Umständen verdrängt werden könnten.

Als kausale Therapie stehen eine Reihe potenter Antibiotika zur Verfügung; wobei jedoch eine routinemäßige antibiotische Abdeckung bei Schwangeren

mit Frühgeburtsbestrebungen ohne vorzeitigen Blasensprung oder klinische Zeichen einer genitalen Infektion nicht empfohlen wird.

Die Einmalgabe von Glucocorticoiden zur antepartalen Lungenreifeinduktion gehört mittlerweile zur Standardtherapie der Frühgeburtlichkeit.

Von der operativen Therapie bei der Frühgeburtlichkeit wird immer mehr Abstand genommen.

Der frühe vorzeitige Blasensprung kompliziert ca. 2 bis 5% der Schwangerschaften. Diagnostisch konnte man sich in den letzten Jahren den Insulin-like growth factor binding protein-Test (Amnicheck) zu Nutze machen. Der therapeutische Effekt nach prophylaktischer antibiotischer Abdeckung bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung konnte eindeutig in allen Studien gezeigt werden. Derzeit scheint eine Antibiose mit Erythromycin oder Amoxicillin am sinnvollsten.

Der Einsatz der Glucocorticoide zur Lungenreifeinduktion bringt eine deutliche Senkung des Atemnotsyndroms des Neonaten mit sich, sodass der Einsatz auch beim vorzeitigem Blasensprung etabliert ist.

Das Amnioninfektionssyndrom beschreibt einen akuten mütterlichen und kindlichen Gefahrenzustand, der eine frühe Diagnosestellung dringend erforderlich macht. Diagnostisch steht hier die Bestimmung der Interleukine im Zervixsekret im Vordergrund. In den meisten Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Konzentrationsanstieg vor allem von IL-6 im Zervixsekret einen frühen und verlässlichen Indikator für eine beginnende Infektion bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung darstellt. Therapeutisch ist die antibiotische Abdeckung dringend indiziert. Am wichtigsten ist jedoch die zügige Entbindung, wobei über den Modus situationsabhängig entschieden werden muss.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Aarnoudse J.G., Huijes H.J.  
Complications of cerclage.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1979;58:255-257
2. Aarts J.M., Brons J.T., Bruinse H.W.  
Emergency cerclage: a review.  
Obstet Gynecol Surv 1995;50:459-469
3. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG.  
Preterm labor.  
Technical Bulletin 1995;206:1-10
4. Adoni A., Ben Chetrit A., Zacut D., Palti Z., Hurwitz A.  
Prolongation of the latent period in patients with premature rupture of the membranes by avoiding digital examination.  
Int J Gynecol Obstet 1990;32:19-21
5. Alexander J.M., Mercer B.M., Miodovnik M., Thurnau G.R., Goldenberg R.L., Das A.F., Meis P.J., Moawad A.H., Iams J.D., Vandorsten J.P., Paul R.H., Dombrowski M.P., Roberts J.M., McNellis D.  
The impact of digital cervical examinations on expectantly managed preterm rupture of membranes.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:1003-1007
6. Allaire A., D'Andrea N., Truong P., McMahon M., Lessey B.  
Cervical stroma apoptosis in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol 2001;97:399-403
7. Althuisius S.M., Dekker G.A., van Geijn H.P., Hummel P.  
Normal values of cervical length in twin pregnancies measured by transvaginal ultrasonography.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180:161

8. Altura B.M., Altura B.T.  
Magnesium ions and concentrations of premature labor with an oxytocin analogue.  
Brit J Obstet Gynecol 1987;94:1040-1044
9. Andersen H.F., Nugent C.E., Wanty S.D., Hayashi R.H.  
Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length.  
Am J Obstet Gynecol 1990;163:859-867
10. Andres F.J., Parker R., Hosein I., Benrubi G.I.  
Clindamycin vaginal creme versus oral Metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis: A prospective double-blind clinical trial.  
South Med J 1992;85:1077-1080
11. Arabin B., Hübener M., van Eyck J.  
Zervixinsuffizienz - diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte.  
Gynäkologe 2001;34:715-725
12. Arias F., Victoria A., Cho K., Kraus F.  
Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of the membranes.  
Obstet Gynecol 1997;89:265-271
13. Ascarelli M.H., Morrison J.C.  
Use of fetal fibronectin in clinical practice.  
Obstet Gynecol Surv 1997;52:1-12
14. Athayde N., Romero R., Maymon E., Gomez R., Pacora P., Yoon B.H., Edwin S.S.  
Interleukin 6 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity.  
Am J Obstet Gynecol 2000;182:135-141
15. Atterbury J.L., Groome L.J., Hoff C.  
Methods used to diagnose premature rupture of membranes: a national survey of 812 obstetric nurses.  
Obstet Gynecol 1998;92:384-389

16. Baerts C.R., Stern L., Colle E.  
Prolonged rupture of the membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome.  
Paediatrics 1974;53:7-12
17. Banaczek Z., Kolosa F., Nita Z.  
Evaluation of the usefulness of enzymatic determination of estriol in urine and placental lactogen in serum of pregnant women with threatened preterm labor.  
Ginekologia Polska 1992;63:385-387
18. Bar J., Maayan Metsger A., Hod M., Ben Rafael Z., Orvieto R., Shalev Y., Sirota L.  
Effect of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the fetal membranes on neonatal mortality and morbidity.  
Am J Perinatol 2000;17:237-241
19. Bartolucci L., Hill W.C., Katz M., Gill P.I., Kitzmiller J.L.  
Ultrasonography in preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol 1984;149:52-56
20. Baud O., Emilie D., Pelletier E., Lacaze-Masmonteil T., Zupan V., Fernandez H., Dehan M., Frydman R., Ville Y.  
Amniotic fluid concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome.  
Br J Obstet Gynecol 1999;106:72-77
21. Benbow U., Brinckerhoff C.E.  
The AP-1 site and MMP gene regulation: What is all the fuss about?  
Matrix Biol 1998;15:519-526
22. Bennett W.A., Allbert J.R., Brackin M.N., Morrison J.C., Cowan B.D.  
Secretory component in human amniotic fluid and gestational tissues: a potential endogenous phospholipase A2 inhibitor.  
J Soc Gynecol Investig 1999;6:311-317

23. Berger R., Garnier Y.  
Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1999;59:45-56
24. Berghella V., Daly S.F., Tolosa J.E.  
Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity?  
Am J Obstet Gynecol 1999;181:809-815
25. Berghella V., Kuhlmann K., Weiner S., Texeira L., Wapner R.J.  
Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1997a;10:161-166
26. Birnbach K., Bung P., Schmolling J., Krebs D.  
Frühgeburt: Auslösende Faktoren und Folgen für die neonatale Prognose.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1998;58:246-250
27. Bishop E.H.  
Pelvic scoring for elective induction.  
Obstet Gynecol 1964;24:266-268
28. Blanch G., Olah K.S.J., Walkinshaw S.  
The presence of fetal fibronectin in the cervicovaginal secretions of women at term – Its role in the assessment of women before labor induction and in the investigation of the physiologic mechanisms of labor.  
Am J Obstet Gynecol 1996;174:178-181
29. Boos R.  
Risiken in der Schwangerschaft und kindliche Fehlbildungen.  
1. Aufl. Spitta-Verlag:1999
30. Boosmar T.  
Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban.  
J Perinat Med 1998;26:458-465

31. Brett K.M., Strogatz D.S., Savitz D.A.  
Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina.  
Am J Public Health 1997;87:199-204
32. Briese V.  
Amnioninfektionssyndrom.  
Gynäkologe 1999;732:507-511
33. Brocklehurst P., Hannah M., Mc Donald H.  
Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy.  
Cochrane Database Syst Rev 2000;CD 000262
34. Buekens P., Alexander S., Boutsen M., Blondel B., Kaminski M., Reid M.  
Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy.  
European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening.  
Lancet 1994;344:841-844
35. Canadian Preterm Labor Investigators Group:  
Treatment of preterm labor with the betaadrenergic agonist ritodrine.  
New Engl J Med 1992;327:308-312
36. Carey J.C., Klebanoff M.A.  
Bacterial vaginosis and other asymptomatic vaginal infection in pregnancy.  
Curr Womens Health Rep 2001;1:14-19
37. Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C., Hillier S.L., Thom E.A., Ernest J.M., Heine R.P., Nugent R.P., Fischer M.L., Leveno K.J., Wapner R., Varner M.  
Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with symptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units.  
N Engl J Med 2000;342:534-540
38. Carlan S.J., Richmond L.B., O'Brien W.F.  
Randomised trial of endovaginal ultrasound in preterm premature rupture of membranes.  
Obstet Gynecol 1997;89:458-461

39. Caruso A., Trivellini C., De Carolis S., Paradisi G., Mancuso S., Ferrazzani S. Emergency cerclage in the presence of protruding membranes: is pregnancy outcome predictable?  
Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:265-268
40. Challis J.R., Lye S.J., Gibb W., Whittle W., Patel F., Alfaidy N.  
Understanding preterm labor.  
Ann N Y Acad Sci 2001;943:225-234
41. Chalmers I., Enkin M., Keirse M.J.N.C.  
Effective Care in Pregnancy and Childbirth.  
Oxford 1988
42. Charles D., Edwards W.R.  
Infectious complications of cervical cerclage.  
Am J Obstet Gynecol 1981;170:1065-1071
43. Chau C.G., Gabert H.A., Miller J.M.  
A prospective comparison of terbutaline and magnesium for tokolyis.  
Obstet Gynecol 1992;80:847-851
44. Closset E., Dufour P., Coeugnet C., Subtil D., Valat A.S., Puech F.  
Value of fetal fibronectin research for predicting premature delivery.  
Gynecol Obstet Fertil 2001;29:808-813
45. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion.  
Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists.  
Int J Gynecol Obstet 2002;78:95-97
46. Cotch M.F., Hillier S.L., Gibbs R.S., Eschenbach D.A.  
Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol 1998;178:374-380
47. Cram L.F., Zapata M.I., Toy E.C., Baker B.3<sup>rd</sup>.  
Genitourinary infections and their associations with preterm labor.  
Am Fam Physician 2002;15:241-248



48. Crowley P.  
Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of randomized trials, 1974-1994.  
Am J Obstet Gynecol 1995;173:322-335
49. Crowley P., Chalmers I., Keirse M.J.N.C.  
The effect of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials.  
Brit J Obstet Gynecol 1990;97:11-25
50. Dahle L.O., Berg G., Hammer M.  
The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps.  
Am J Obstet Gynecol 1995;173:175-180
51. Darj E., Lyrenas S.  
Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:295-297
52. Denmark N., Meyer-Wilmes M., Schlüter R.  
Screening and treatment of bacterial vaginosis in the early second trimester of pregnancy: a sufficient measure for prevention of preterm deliveries?  
Intern J STD AIDS 1997;8:38-40
53. Di Stefano L., Carta G., Di Paolantonio L., Palermo P., Moscarini M.  
Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin.  
Clin Exp Obstet Gynecol 1999;26:187-189
54. Doody D.R., Patterson M.Q., Voigt L.F., Mueller B.A.  
Risk factors for the recurrence of premature rupture of the membranes.  
Paediatr Perinat Epidemiol 1997;11:96-106
55. Doyle L.W.  
Antenatale Steroidtherapie und Zustand nach 5 Jahren bei Kindern mit extrem niedrigem Gewicht.  
Obstet Gynecol 1989;73:743

56. Dudley D.J., Hunter C., Varner M.W., Mitchell M.D.  
Elevation of amniotic fluid interleukin-4 concentrations in women with preterm labor and chorioamnionitis.  
Am J Perinatol 1996;13:443-337
57. Earl U., Estlin C., Bulmer J.N.  
Fibronectin and laminin in the early human placenta.  
Placenta 1990;11:223-231
58. Edwards R.K., Locksmith G.J., Duff P.  
Expanded spectrum antibiotics with preterm premature rupture of membranes.  
Obstet Gynecol 2000;96:60-64
59. Egarter C.  
Der frühe vorzeitige Blasensprung.  
Gynäkologe 2001;34:732-738
60. Egarter C., Friese K.  
Immunologische Diagnostik bei vorzeitigen Wehen.  
Gynäkologe 2000;33:351-355
61. Egarter C., Leitich H., Karas H., Wieser F., Husslein P., Kaider A., Schemper M. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis.  
Am J Obstet Gynecol 1996;176:322
62. Ehrenberg H.M., Mercer B.M.  
Antibiotics and the management of preterm premature rupture of the fetal membranes.  
Clin Perinatol 2001;28:807-818
63. Eisenfeld W.  
Effect of corticosteroids on the maturation of neutrophil motility in very low birth weights neonats.  
Am J Perinatol 1994;11:163-166

64. El Maradny E., Kanayama N., Halim A., Maehara K., Sumimoto K., Terao T. Biochemical changes in the cervical tissue of rabbit induced by interleucin-8, interleukin-1beta, dehydroepiandrosteronesulphate and prostaglandine E2: a comparative study.  
Hum Reprod 1996;11:1099-1104
65. El-Bastawissi A.Y., Becker T.M., Daling J.R.  
Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome.  
Obstet Gynecol 1999;93:207-212
66. Ellis M.J., Livesey J.H., Inder W.J., Prickett T.C., Reid R.  
Plasma corticotropin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: gestational patterns and ability to predict preterm delivery.  
Am J Obstet Gynecol 2002;186:94-99
67. Eschenbach D.A., Gravett M.G., Hoyme U.B., Holmes K.K.  
Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complication.  
Scand J Urol Nephrol Suppl 1984;86:213-22
68. European Atosiban Study Group.  
The oxytocin antagonist atosiban versus the beta agonist terbutaline in the treatment of preterm labor.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:413-422
69. Faron G., Boulvain M., Lescrainier J.-P., Vokaer A.  
A single fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators?  
Brit J Obstet Gynecol 1997;104:697-701
70. Feinberg R.F., Kliman H.J., Lockwood C.J.  
Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation?  
Am J Pathol 1991;138:537-543

71. Ferguson J.E., Dyson D.C., Holbrook R.H.  
Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritrodine tocolysis.  
Am J Obstet Gynecol 1989;161:788-795
72. Fischer T., Schneider K.T.M.  
Strategien zur Verhinderung von Morbidität und Mortalität bei Frühgeburten.  
Frauenarzt 2002;43:1352-1354
73. French N.P., Hagan R.  
Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180:114-121
74. Friese K.  
Infektionskrankheiten der Schwangeren und Neugeborenen  
1. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1998
75. Friese K., Schäfer A., Hof H.  
Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe  
1. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 2003
76. Fukuda H., Masuzaki H., Ishimaru T.  
Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and cord blood in patients with preterm premature rupture of the membranes.  
Int J Gynecol Obstet 2002;77:123-129
77. Garcia Alonso A., Ayala Mendez J.A., Izquierdo Puente J.C., Jimenez Solis G., Sanchez Martinez M.  
Presence of fetal fibronectin in cervico-vaginal secretions as predictor of premature labor.  
Gynecol Obstet Mex 1999;67:23-28
78. Ghidini A., Jenkins C.B., Spong C.Y., Pezzulo J.C., Salafia C.M., Eglinton G.S. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels during the early second trimester are associated with greater risk of subsequent preterm delivery.  
Am J Reprod Immunol 1997;37:227-231

79. Ghidini A., Salafia C.M., Minior V.K.  
Lack of relationship between histologic chorioamnionitis and duration of the latency period in rupture of membranes.  
J Matern Fetal Med 1998;7:238-242
80. Giffel J.  
Der totale operative Muttermundverschluss.  
Dissertation, Freie Universität Berlin 1987
81. Glasner A., Egger G., Winter R.  
Impaired whole-blood polymorphonuclear leukocyte migration as a possible predictive marker for infections in preterm premature rupture of membranes.  
Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:227-232
82. Goepfert A.R., Goldenberg R.L., Mercer B., Iams J., Meis P., Moawad A., Thom E., Van Dorsten J.P., Caritis S.N., Thurnau G., Miodovnik M., Dombrowski M., Roberts J.M., Mc Nellis D.  
The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:1480-1483
83. Goldberg J., Newmann R.B., Rust P.F.  
Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurement.  
Am J Obstet Gynecol 1997;177:853-858
84. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B., Meis P.J., Moawad A., Das A., Miodovnik M., Vandorsten P.J., Caritis S.N., Thurnau G.R., Dombrowski M.  
The preterm prediction study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth.  
Am J Obstet Gynecol 2001;185:643-651
85. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M.  
The preterm prediction study: the value of new versus standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births.  
Am J Obstet Gynecol 1996;175:1047-1053

86. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M.  
The preterm prediction study: the value of new versus standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births.  
Am J Public Health 1998;88:233-238
87. Goldenberg R.L., Klebanoff M., Carey J.C., Macpherson C.  
Metronidazole treatment of women with a positive fetal fibronectin test result.  
Am J Obstet Gynecol 2001;185:485-486
88. Goldenberg R.L., Nelson K.G., Davis R.O., Koski J.  
Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome.  
Obstet Gynecol 1984;64:480-484
89. Gomez R., Galasso M., Romero R., Mazor M., Sorokin Y., Goncalves L., Treadwell M.  
Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes.  
Am J Obstet Gynecol 1994;171:956-964
90. Gomez R., Ghezzi F., Romero R., Munoz H., Tolosa J.E., Rojas I.  
Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology.  
Clin Perinatol 1995;22:281-342
91. Gomez R., Romero R., Ghezzi F., Yoon B.H., Mazor M., Berry S.M.  
The fetal inflammatory response syndrome.  
Am J Obstet Gynecol 1998;179:194-202
92. Goncalves L.F., Chaiworapongsa T., Romero R.  
Intrauterine infection and prematurity.  
Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:3-13
93. Goodwin T.M.  
A role for estriol in human labor, term and preterm.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180:208-213

94. Gravett M.G., Witkin S.S., Haluska G.J., Edwards J.L., Cook M.J., Novy M.J.  
An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkey.  
Am J Obstet Gynecol 1994;171:1660-1667
95. Greci L.S., Gilson G.J., Nevils B., Izquierdo L.A., Qualls C.R., Curet L.B.  
Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery.  
Am J Obstet Gynecol 1998;179:172-178
96. Groome L.J., Goldenberg R.L., Cliver S.P.  
Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis.  
Am J Obstet Gynecol 1992;167:873-879
97. Guinn D.A., Goldenberg R.L., Hauth J.C.  
Risk factors for the development of preterm premature rupture of the membranes after arrest of preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol 1995;173:1310-1315
98. Guzman E.R., Souka A.P., Erasmus I., Gibb D.M., Nicolaides K.H.  
Pregnancy outcomes in women treated with elective versus ultrasound-indicated cervical cerclage.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:323-327
99. Guzman E.R., Ananth C.V.  
Cervical length and spontaneous prematurity: laying the foundation for future interventional randomized trials for the short cervix.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:195-199
100. Guzman E.R., Rosenberg J.C., Houlihan C., Ivan J., Waldron R., Knuppel R.  
A new method using vaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix.  
Obstet Gynecol 1994;83:248-252

101. Hadi H.A., Hodson C.A., Strickland D.  
Premature rupture of membranes between 20 and 25 weeks gestations:  
Role of amniotic fluid volume in perinatal outcome.  
Am J Obstet Gynecol 1994;170:1139-1144
102. Hampel M., Friese K., Pracht I., Zieger W., Weigel M., Gallati H.  
Bestimmung der Zytokine und Zytokinrezeptoren bei Frühgeburtlichkeit.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1995;55:483-489
103. Harger J.H., Hsing A.W., Tuomala R.E.  
Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes:  
a multicenter study.  
Am J Gynecol Obstet 1990;163:130-137
104. Hatz H.J.  
Glucocorticoide – Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und  
Therapierichtlinien.  
Medizinisch-pharmakologisches Kompendium, 12. Aufl., Stuttgart:  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft;1998
105. Heath V.C., Souka A.P., Erasmus I., Gibb D.M., Nicolaides K.H.  
Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for  
the short cervix.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:318-322
106. Heath V.C.F., Southall T.R., Souka A.P., Novakov A., Nicolaides K.H.  
Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic  
characteristics and previous obstetric history.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:304-311
107. Hefner J.D., Patow W.E., Ludwig J.M.  
A new surgical procedure for the correction of the incompetent cervix  
during pregnancy.  
J Int Fed Gynecol Obstet 1969;7:38
108. Heine R.P., Mc Gregor J.A., Dullien V.K.  
Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor  
assessment in predicting preterm birth.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180:214-218



109. Heine R.P., Mc Gregor J.A., Goodwin T.M., Artal R., Hayashi R.H., Robertson P.A., Varner M.W.  
Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth.  
Obstet Gynecol 2000;96:490-497
110. Hendershott C.M., Dullien V., Goodwin T.M.  
Serial betamethasone administration: effect on maternal salivary estriol levels.  
Am J Obstet Gynecol 1999; 180:219-222
111. Henriot P., Blavier L., De Clerck Y.A.  
Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) in invasion and proliferation.  
APMIS 1999;107:111-119
112. Henriksen T.B., Baird D.D., Olsen J., Hedegaard M., Secher N.J., Wilcox A.J. Time to pregnancy and preterm delivery.  
Obstet Gynaecol 1997;89:594-599
113. Hertzberg B.S., Kliwer M.A., Farrell T.A.  
Spontaneously changing gravid cervix: clinical implications and prognostic features.  
Radiologie 1995;196:721
114. Hickok D.E., Hollenbach K.A., Reilley S.F., Nyberg D.A.  
The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol 1989;160:1525-1531
115. Hillier S.L., Joesoef M.R., Schmid G.P.  
Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy.  
Clin Infect Dis 1999;28:57-65
116. Hillier S.L., Krohn M.A., Watts H., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D.A.  
Mikrobiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis.  
Obstet Gynecol 1990,76:407-413

117. Hirsch H.A., Käser O., Ikle F.A.  
Operation der Zervixinsuffizienz  
Atlas der gynäkologischen Operationen.  
6. Aufl. Stuttgart-New York:Thieme-Verlag;1999
118. Hochuli E.  
Geburtshilfe, Gynäkologie und Grenzgebiete.  
3. Aufl. Bern Göttingen Seattle Toronto: H. Huber Verlag;1996.  
S. 484 - 485
119. Hoesli I.M., Surbek D.V., Tercanli S., Holzgreve W.  
Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy  
compared to conventional 2D-sonography.  
Inter J Gynecol Obstet 1994;84:40-46
120. Hoffman S., Hatch M.C.  
Stress, social support and pregnancy outcome: a reassessment based on  
recent research.  
Paed Perinat Epidemiol 1996;10:380-405
121. Hösli I., Tercanli S., Holzgreve W.  
Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden  
Frühgeburt.  
Gynäkologe 2000;33:361-369
122. Hoyme U.B., Grosch A., Roemer V.M.  
Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor. Ergebnisse der Erfurter  
Frühgeburtenvermeidungsaktion.  
Gynäkologe 2000;33:331-335
123. Hoyme U.B., Möller U.  
Weniger Frühgeburten durch vaginales pH-Wert-Screening.  
Frauenarzt 2001;42:866-869
124. Hoyme U.  
Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil II  
Geburtsh. und Frauenheilk. 2002;62:201-220

125. Hoyme U.B., van der Meijden W.I.  
Bakterielle Vaginose.  
1. Aufl. Gräefeling: Socio Medico Verlag 1995
126. Husslein P., Egarter C.  
Über die Ursachen des Wehenbeginns beim Menschen.  
Geburtsh Perinat 1994;198:163-169
127. Huszar G.  
Physiology of the myometrium.  
In: Creasy R.K. Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice  
Saunders Philadelphia 1989. S. 141-148
128. Hutha J.C., Moise K.J., Fisher D.J.  
Detection and quantitation of concentration of the fetal ductus arteriosus  
by doppler echocardiographie.  
Circulation 1987;75:406-412
129. Hynes R.O.  
Fibronectins.  
3. Aufl. New York: Springer;1990
130. Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.  
The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery.  
N Engl J Med 1996;334:667-572
131. Iams J.D., Mc Gregor J.A., Goodwin T.M., Kreaden U.S.,  
Lowensohn R., Lockitch G.  
Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnostics of preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol 1995;173:141-145
132. Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.  
The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm  
birth.  
Am J Gynecol Obstet 1998;178:1035-1040

133. Inglis S.R., Jeremias J., Kuno K., Lescale K., Peeper Q., Chervenak F.A., Witkin S.S.  
Detections of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome.  
Am J Obstet Gynecol 1994;171:5-10
134. Ivanisevic M., Djelmis J., Bukovic D.  
Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor.  
Coll Antropol 2001;25:687-694
135. Jackson G.M., Mc Gregor J.A., Lachelin G.C.L., Goodwin T.M., Artal R., Dullien V.  
Salivary estriol rise predicts preterm labor.  
Am J Obstet Gynecol 1995;172:406
136. Jun J.K., Yoon B.H., Romero R., Kim M., Moon J. B., Ki S.H., Park J.S.  
Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:868-873
137. Junqueira L.C., Zugaib M., Montes G.S., Toledo O.M., Krisztan R.M., Shigihara K.M.  
Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation.  
Am J Obstet Gynecol 1980;138:273-281
138. Kaiser H., Kley H.K.  
Cortisontherapie. Corticoide in Klinik und Praxis.  
11. Aufl. Stuttgart: Springer;1997
139. Kanayama N., Terao T.  
Granulocyte elastase in cervical secretions is a sensitive marker for preterm delivery.  
J Perinat Med. 1991b;19:81-92

140. Kanayama N., Terao T.  
The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation.  
*Acta Obstet Gynecol Scand* 1991a;70:29-34
141. Keelan J.A., Coleman M., Mitchell M.D.  
The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications.  
*Clin Obstet Gynecol* 1997;40:460-478
142. Kenyon S., Boulvain M.  
Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001058
143. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W., ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum-antibiotics for spontaneous preterm labor: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group.  
*Lancet* 2001;357:989-994
144. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.; ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group.  
*Lancet* 2001;357:979-988
145. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.; ORACLE Collaborative Group. ORACLE – antibiotics for preterm prelabor rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes.  
*Acta Paediatr Suppl* 2002;437:12-15
146. King J.F., Grant A., Keirse M.J.N.C.  
Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomised control trials.  
*Br J Obstet Gynecol* 1988;95:211-222

147. Knörr K., Knörr-Gärtner H., Beller F.K., Lauritzen C.  
Geburtshilfe und Gynäkologie. Physiologie und Pathologie der  
Reproduktion.  
2. Aufl. Berlin Heidelberg New York Paris Tokyo Hong Kong: Springer  
Verlag;1991. S. 447-450
148. Kovacs L., Molnar B.G., Huhn E., Bodis L.  
Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft: eine prospektive,  
randomisierte Doppelblindstudie.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1988;48:595-600
149. Kubota T., Takeuchi H.  
Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic  
tool for rupture of the membranes.  
J Obstet Gynecol Res 1998;24:411-417
150. Kühn W., Lorenz U., Rüttgers H.  
Vorbeugende Behandlung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen  
durch antenatale Glucocorticoidgabe (Betamethason).  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1984;44:4
151. Kurup M., Goldkrand J.W.  
Cervical incompetence: elective, emergent, or urgent cerclage.  
Am J Obstet Gynecol 1999;181:240-246
152. Kushnir O., Vigil D.A., Izquierdo L., Schiff M., Curet L.B.  
Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during  
normal pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol 1990;162:991-993
153. Langer B., Boudier E., Schlaeder G.  
Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:218-221
154. Lash A.F.  
International Forum.  
J Int Fed Gynecol Obstet 1969;7:38

155. Ledingham M.A., Thomson A.J., Lunan C.B., Greer I.A., Norman J.E.  
A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: A randomised controlled trial.  
Am J Obstet Gynecol 2001;138:273-281
156. Lei H., Furth E.E., Kalluri R., Chiou T., Tilly K.I., Elkon K.B., Jeffrey J.J., Strauss J.F. 3<sup>rd</sup>  
A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor.  
J Clin Invest 1996;98:1971-1978
157. Leitich H., Brunbauer M., Kaider A., Egarter C., Husslein P.  
Cervical length and dilatation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review.  
Am J Obstet Gynecol 1999;181:1465-1472
158. Lemancewicz A., Laudanska H., Laudanski T., Karpiuk A., Batra S.  
Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labor.  
Hum Reprod 2000;15:2018-2022
159. Lembet A., Eroglu D., Ergin T., Kuscu E., Zeyneloglu H., Batioglu S., Haberal A.  
New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:706-712
160. Lengyel E., Pildner von Steinburg S.  
Die Physiologie der Zervixreifung.  
Gynäkologe 2001;34:708-714
161. Leppert P.  
Proliferation and apoptosis of fibroblasts and smooth muscle cells in rat uterine cervix throughout gestation and the effect of the antiprogestone onapristone.  
Am J Obstet Gynecol 1998;178:713-725

162. Leppert P., Kokenyesi R., Klemenich C., Fisher J.  
Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation.  
Am J Obstet Gynecol 2000;182:805-812
163. Leung T.N., Chung T.K., Madsen G., Mc Lean M., Chang A.M., Smith R.  
Elevated mid-trimester maternal corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks.  
Br J Obstet Gynecol 1999;106:1041-1046
164. Leveno K.J., Cox K., Roark M.L.  
Cervical dilatation and prematurity revisited.  
Obstet Gynecol 1986;68:434-435
165. Lewis D.F., Major C.A., Towers C.V., Asrat T., Harding J.A., Garite T.J.  
Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes.  
Obstet Gynecol 1992;80:630-634
166. Liggins G.C., Howie R.N.  
A controlled trial of ante partum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants.  
Pediatrics 1972;50:515-525
167. Locksmith G., Duff P.  
Infection, antibiotics and preterm delivery.  
Semin Perinatol 2001;25:295-309
168. Lockwood C.J.  
Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies.  
Curr Opinion Obstet Gynecol 1994;6:7-18
169. Lockwood C.J., Ghidini A., Wein R., Lapinski R., Casal D., Berkowitz R.L.  
Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery.  
Am J Obstet Gynecol 1991a;165:120-124



170. Lockwood C.J., Kuczynski E.  
Markers of preterm delivery risk.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:303
171. Lockwood C.J., Kuczynski E.  
Markers of risk of preterm delivery.  
J Perinat Med 1999;27:5-20
172. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische M.R., Casal D., Shah K.D., Thung N., Jones L., Deligdisch L., Garite T.J.  
Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery.  
New Engl J Med 1991b;325:669-674
173. Lodeiro J.G., Hsieh K.A., Byers J.H., Feinstein S.J.  
The fingerprint, a false-positive fern test.  
Obstet Gynecol 1989;73:873-874
174. Ludmir J., Sehdev H.  
Anatomy and physiology of the uterine cervix.  
Clin Obstet Gynecol 2000;43:433-439
175. Macones G.A.  
Is preterm labor a valid endpoint in perinatal research?  
Am J Epidemiol 2002;155:293-301
176. Macones G.A., Marder S.J., Clothier B., Stamilio D.M.  
The controversy surrounding indomethacin for tocolysis.  
Am J Obstet Gynecol 2001;184:264-272
177. Mamelie N., Segueilla M., Munoz F., Berland M.  
Prevention of preterm birth with symptoms of preterm labor –  
The benefits of psychologic support.  
Am J Obstet Gynecol 1997;177:947-952
178. Martius J.  
Urogenitale Infektionen in der Schwangerschaft - Update.  
Gynäkologie 2002;35:1121-1132

179. Martius J., Hoyme B., Weissenbacher E.R., Mendling W., Friese K., Neumann G., Wachter I.  
Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),  
Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der  
Gynäkologie und Geburtshilfe (AG II).  
Stand: 8-2001
180. Mazor M., Hershkowitz R., Chaim W., Levy J., Leiberman J.R., Glezerman M.  
Human preterm birth is associated with systemic and local changes in  
progesterone/17-beta-estradiol ratios.  
Am J Obstet Gynecol 1994;171:231-236
181. Mc Donald I.A.  
Cervical Cerclage.  
Clin Obstet Gynecol 1980;7:461
182. Mc Gregor J.A., French J.I.  
Bacterial vaginosis in pregnancy.  
Obstet Gynecol Surv 2000;55:1-19
183. Mc Gregor J.A., French J.I., Seo K.  
Antimicrobial therapy in preterm rupture of membranes: Results of a  
prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin.  
Am J Obstet Gynecol 1991;165:632-640
184. Mc Gregor J.A., Hastings C., Roberts T., Barrett J.  
Diurnal variation in saliva estriol during pregnancy: a pilot study.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180:223-225
185. Mc Kenna D.S., Chung K., Iams J.D.  
Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin.  
J Reprod Med 1999;44:796-800
186. Mc Lean, M. Bisits A., Davies J., Woods R., Lowry P. Smith R.  
A placental clock controlling the length of human pregnancy.  
Nat Med 1995;1:460-463

187. Mendling W., Spitzbart H.  
Empfehlungen zur antimykotischen Therapie der vaginalen Hefepilzkolonisation der Schwangeren zur Verhütung von Candidamykosen beim Neugeborenen.  
Frauenarzt 1994;35:35-36
188. Mercer B., Andrews W.W., Goldenberg R.L., Iams J., Meis P., Moawad A., Das A., Vandorsten J.P., Caritis S.N., Thurnau G., Miodovnik M., Roberts J., Mc Nellis.  
The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth.  
Am J Gynecol Obstet 2000;183:662-668
189. Mercer B.M., Crocker L.G., Pierce W.F.  
Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes.  
Am J Gynecol Obstet 1993;168:1467-1473
190. Merrill J.D., Ballard R.A.  
Clinical use of antenatal corticosteroids: benefits and risks.  
Neoreviews 2000;5:91-98
191. Millar L.K., Boesche M.H., Yamamoto S.Y., Killeen J., De Buque L., Chen R., Bryant-Greenwood G.D.  
A relaxin-mediated pathway to preterm premature rupture of the fetal membranes that is independent of infection.  
Am J Obstet Gynecol 1998;179:126-134
192. Moawad A.H., Goldenberg R.L., Mercer B., Meis P.J., Iams J.D., Das A., Caritis S.N., Miodovnik M., Menard M.K., Thurnau G.R., Dombrowski M., Roberts J.M.  
The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth.  
Am J Obstet Gynecol 2002;186:990-996

193. Moise K.J.  
The effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction secondary to maternal indomethacin use.  
Am J Obstet Gynecol 1993;168:1350-1353
194. Moise K.J., Huta J.C., Sharif D.S.  
Indomethacin in the treatment of premature labor: effects on the fetal ductus arteriosus.  
New Engl J Med 1988;319:327-331
195. Morales W.J., Smith S.G., Angel J.L.  
Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the managements of preterm labor: a randomized study.  
Obstet Gynecol 1989;169:62-72
196. Morales W.J.,  
The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year.  
Obstet Gynecol 1987;70:183-186
197. Morrison J.C., Albert J.R., Mc Laughlin B.N., Whitworth N.S., Roberts W.E. Martin R.W.  
Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery.  
Am J Obstet Gynecol 1993;168:538-542
198. Multon O.  
Effect of antenatal betamethasone and dexamethasone administration on fetal heart rate variability in growth-retarded fetuses.  
Fetal Diagn Ther 1997;12:170-177
199. Murakawa H., Utumi T., Hasegawa I., Tanaka K., Fuzimon R.  
Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length.  
Obstet Gynecol 1993;82:829-32

200. Murtha A.P., Greig P.C., Jimmerson C.E., Herbert W.P.  
Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery.  
Obstet Gynecol 1998;91:161-164
201. Murtha A.P., Greig P.C., Jimmerson C.E., Roitman-Johnson B., Allen J., Herbert W.N.  
Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection.  
Am J Obstet Gynecol 1996;175:966-969
202. Nageotte M.P., Hollenbach K.A., Vonderwahl B.A., Hutch K.M.  
Oncofetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery .  
Am J Obstet Gynecol 1992;166:274
203. Niebyl J.R., Blake D.A., White R.D.  
The inhibition of premature labor with indomethacin.  
Am J Obstet Gynecol 1980;136:1014-1019
204. NIH Consensus Conference.  
Corticosteroids for fetal maturation.  
JAMA 1995;27:413-418
205. NIH.  
Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses.  
NIH Consens Statement 2000;17:1-18
206. Nowak M., Oszukowski P., Szpakowski M., Malinowski A., Maciolek-Blewniewski G.  
Intrauterine infection. I. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes.  
Ginekol Pol 1998;69:615-622

207. Nowak M., Oszukowski P., Szpakowski M., Wladzinski J., Kaminski T., Malinowski A.  
Intrauterine infection. II. The effect of intravenous dexamethasone on the results of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate during the expectant management of premature rupture of membranes.  
Ginekol Pol 1998;69:623-627
208. Okitsu O., Mimura T., Nakayama T., Aono T.  
Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:402-409
209. Olatunbosun O.,A., Al-Nuaim L., Turnell R.W.  
Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilation in pregnancy.  
Int Surg 1995;80:170-174
210. Osmers R., Rath W., Adelman-Grill B.C.  
Origin of cervical collagenase during parturition.  
Am J Obstet Gynecol 1992;166:1455-1460
211. Papageorgiou A.N.  
Reduction of mortality, morbidity, and respiratory distress syndrome in infants weighing less than 1000 grams by treatment with betamethasone and ritodrine.  
Pediatrics 1989;83:1123-1129
212. Papiernik E., Bouyer J., Collin D.  
Cervical ripening and preterm labor.  
Obstet and Gynecol 1986;67:238-242
213. Pattinson R.C.  
A meta-analysis of the use for corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes.  
S Afr Med 1999;89:870-873

214. Peaceman A.M., Andrews W.W., Thorp J.M., Cliver S.P., Lukes A., Iams J.D., Coultrip L., Erikson N., Holbrook H., Elliott J., Ingardia C., Pietrantonio M.  
Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial.  
Am J Obstet Gynecol 1997;177:13-18
215. Petersen E.E.  
Lebensbedrohliche Infektionen in der Schwangerschaft.  
Gynäkologe 1997;30:694-701
216. Pfeiffer K.A., Krebs D.  
Die Notfallcerclage - Prognosefaktoren und Komplikationen.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1999;59:85-90
217. Pfeiffer K.A., Reinsberg J., Rahmun A., Schmolling J., Krebs D.  
Clinical application of maternal serum cytokine determination in premature rupture of membranes-interleukin-6, an early predictor of neonatal infection?  
Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:774-778
218. Pollack A., Gruber W.  
Die Wirksamkeit der antenatalen Kortikosteroidtherapie auf die fetale Organreife. Behandlungsempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin.  
Perinatal Med 1997;9:89-90
219. Poniedziałek-Czajkowska E., Leszczyńska-Gorzalek B., Oleszczuk J.  
Maternal serum cytokine levels in pregnancies complicated by PROM.  
Ginekol Pol 2000;71:746-751
220. Pratt L., Digiosia J., Swenson J.N., Trampe B., Martin C.B. Jr.  
Reversible fetal hydrops associated with indomethacin use.  
Obstet Gynecol 1997;90:676-678
221. Pschyrembel W., Dudenhausen J.W.  
Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen.  
18. Aufl. Berlin - New York: de Gruyter Verlag; 1994

222. Purwar M., Ughade S., Bhagat B., Agarwal V., Kulkarni H.  
Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome.  
J Obstet Gynecol Res 2001;27:175-181
223. Ragoth J.C., Kernen B., Saurenmann E., Unger C.  
Premature contractions: possible influence of sonographic measurement  
of cervical length on clinical management.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:183-187
224. Raghupathy R., Makhseed M., El-Shazly S., Azizieh F., Farhat R.,  
Ashkanani L.  
Cytokine patterns in maternal blood after premature rupture of  
membranes.  
Obstet Gynecol 2001;98:122-126
225. Ragosch V., Dudenhausen W., Grauel L., Schneider K.T.M., Vetter K.,  
Weitzel H. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung.  
Stand 8-2001
226. Ragosch V., Hundertmark S., Hopp H., Opri F., Weitzel H.K.  
Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and fetal fibronectin  
in diagnosis of premature rupture of fetal membranes.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1996;56:291-296
227. Ragosch V., Hundertmark S., Weitzel H.  
Validität diagnostischer Parameter in der Vorhersage eines  
Amnioninfektionssyndroms beim vorzeitigen Blasensprung.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1998;58:125-129
228. Ragosch V., Weitzel H.  
Derzeitiger Stand der Lungenreifeinduktion zur Vermeidung eines  
neonatalen Atemnotsyndroms.  
Gynäkologe 1989;28:203-210
229. Ragosch V., Weitzel H.  
The current status of inducing fetal lung maturity for prevention of  
neonatal respiratory distress syndrome.  
Gynäkologe 1995;28:203-210



230. Rajabi M., Dean D.D., Woessner J.F.  
High levels of serum collagenase in premature labor: a potential biochemical marker.  
Obstet Gynecol 1987;69:179-186
231. Rajabi M.R., Dean D.D., Beydoun S.N., Woessner J.F.Jr.  
Elevated tissue levels of collagenase during dilation of uterine cervix in parturition.  
Am J Obstet Gynecol 1988;159:971-976
232. Reece E.A.  
Early and midtrimester genetic amniocentesis.  
Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24:71-81
233. Reisenberger K., Egarter C.  
Vorzeitiger Blasensprung vor Termin.  
In: Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M. Geburtshilfe.1. Aufl.  
Berlin-Heidelberg 2000, S. 496
234. Reisenberger K., Egarter C., Vogl S., Sternberger B., Kiss H., Husslein P.  
The transfer of interleukin-8 across the human placenta perfused in vitro.  
Obstet Gynecol 1996;87:613-616
235. Rennie J.M., Wheather M., Cole T.J.  
Antenatal steroid administration is associated with an improved chance of intact survival in preterm infants.  
Eur J Paediatric 1996;3:489-493
236. Rib D.M., Sherer D.M., Woods J.R.  
Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of the membranes below 26 weeks gestation.  
Am J Perinatol 1993;10:369-372
237. Rickert V.I., Wiemann C.M., Hankins G.D., Mc Kee J.M., Berenson A.B.  
Prevalence and risk factors of chorioamnionitis among adolescents.  
Obstet Gynecol 1998;92:254-257

238. Riverius L., Culpeper N., Cole A.  
On barrenness.  
The practice of physik. Peter Cole, London 1658; S.502
239. Rizzo G.  
Use ultrasound to predict preterm delivery: do not lose the opportunity.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1996;8:289-292
240. Rizzo G., Capponi A., Angelini E., Vlachopoulou A., Grassi C., Romanini C.  
The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:23-29
241. Rizzo G., Capponi A., Vlachopoulou A., Angelini E., Grassi C., Romanini C.  
Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in preterm premature rupture of the membranes.  
Gynecol Obstet 1998;46:91-95
242. Roberts W.E., Kerry K.G., Neff III R.W.  
The irritable uterus: a risk factor of preterm birth.  
Am J Obstet Gynecol 1995;172:138-142
243. Robson M.S., Turner M.J., Stronge J.M., O'Herlihy C.  
Is amniotic fluid quantitation of value in the diagnosis and conservative management of prelabour membrane rupture of term?  
Br J Obstet Gynecol 1990;97:324-328
244. Romero R., Kadar N., Hobbins J.C., Duff G.W.  
Infection and labor: The detection of endotoxin in amniotic fluid.  
Am J Obstet Gynecol 1987;157:815-819

245. Romero R., Sibai B.M., Sanchez-Ramos L., Valenzuela G.J., Veille J.C., Tabor B., Perry K.G., Varner M., Goodwin T.M., Lane R., Smith J., Shangold G., Creasy G.W.  
An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tokolytic rescue.  
Am J Obstet Gynecol 2000;182:1173-1183
246. Rominger K.L.  
Zur Pharmakokinetik von Partusisten.  
In: Jung H., Friedrich E.  
Fenoterol (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.  
8. Aufl. Stuttgart – New York: Springer-Verlag; 1978, S. 15-20
247. Roos R., Proquitte H.  
Infektionen der Neu- und Frühgeborenen durch Streptokokken der Gruppe B.  
In: Friese K., Kachel W. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen.  
Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag;1998. S. 210-218
248. Rotmensch S.  
Maternal infectious morbidity following multiple courses of betamethasone.  
J Infection 1999;39:49-54
249. Rotmensch S.  
The effects of betamethasone versus dexamethason on computeranalysed fetal heart rate characteristics, a prospective randomized trial.  
Am J Obstet Gynecol 1998;178:185
250. Rust O.A., Atlas R.O., Jones K.J., Benham B.N., Balducci J.  
A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected of the internal os.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:830-835

251. Rust O.A., Atlas R.O., Reed J., van Gaalen J., Balducci J.  
Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help.  
Am J Obstet Gynecol 2001;185:1098-1105
252. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Sawai K., Shimoya K., Kimura T.  
Cytokine production in chorioamnionitis.  
J Reprod Immunol 2000;47:185-196
253. Salafia C.M., Ghidini A., Sherer D.M., Pezzullo J.C.  
Abnormalities of the fetal heart rate in preterm deliveries are associated with acute intra-amniotic infection.  
J Soc Gynecol Investig 1998;5:188-191
254. Saling E.  
Neue Methode zur Selbstbestimmung des pH-Wertes des Scheidensekrets mittels indikatorbeschichteter Slipeinlagen – Erste vorläufige Mitteilung.  
Geburtsh Neonatol 2000;204:82-84
255. Saling E.  
Prevention of prematurity. A review of our activities during the last 25 years.  
J Perinat Med 1997;25:406-417
256. Saling E., Lescinski R.  
Schlingeninstrument zur Blutstillung bei operativen Eingriffen an der Portio.  
Z Geburtshilfe Neonatol 1989;193:241-242
257. Saling E., Schreiber M., al-Taie T.  
A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity.  
J Perinat Med 2001;29:199-211
258. Saling E., Schumacher E.  
Der operative totale Muttermundverschluss (TMV)- Erhebungen von Daten einiger Kliniken, die den TMV einsetzen.  
Z Geburtshilfe Neonatol 1996;200:82-87

259. Saling E., Schumacher E.  
Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Müttern nach vorausgegangenen operativen „Totalen Muttermund-verschlüssen“ (TMV) unter Berücksichtigung auch der Daten ihrer Kinder.  
Z Geburtshilfe Neonatol 1997;201:122-127
260. Schmidt P.  
Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndromes and perinatal infection.  
Am J Obstet Gynecol 1984;148:178-186
261. Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M.  
Geburtshilfe.  
1. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2000, S.477
262. Schneider H.  
Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung.  
Gynäkologe 2000;33:336-343
263. Schutte M.F., Treffers P.E., Kloosterman G.J., Soepatmi S.  
Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination of the infant.  
Am J Obstet Gynecol 1983;146:395-400
264. Sereepapong W., Limpongsanurak S., Triratanachat S., Wannakrairot P., Charuruks N., Krailadsiri P.  
The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes.  
J Med Assoc Thai 2001;84:360-366
265. Sharif K., Gee H.  
Emergency cervical cerclage.  
Br J Obstet Gynecol 1992;181:529-530
266. Shirodkar V.N.  
Cervical incompetence and its treatment.  
Sturgis S.H., Taymor M.L. Meigs and Sturgis Progress in Gynecology. 1. Aufl. New York: Grune&Stratton;1970

267. Simpson K.L., Keelan J.A., Mitchell M.D.  
Labor-associated changes in IL-10 production and its regulation by immunomodulators in human choriondecidua.  
J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4332-4337
268. Sims E.J., Vermillion S.T., Soper D.E.  
Preterm premature rupture of the membranes is associated with a reduction in neonatal respiratory distress syndrome.  
Am J Obstet Gynecol. 2002;187:268-272
269. Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC)  
Clinical Practice Guidelines 102  
Ultrasound cervical assessment in predicting preterm birth  
J SOGC 2001;23:418-421
270. Sorensen T.K., Easterling T.R., Carsson K.L.  
The maternal hemodynamic effect of indomethacin in normal pregnancy.  
Obstet Gynecol 1992;79:661-663
271. Spätling L.  
Die Frühgeburt vor der 34. SSW: Häufigkeit, Ursachen und Früherkennung.  
Gynäkologie 1987;20:4-13
272. Spätling L.  
Orale Magnesium-Zusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 1981;41:101-102
273. Spätling L., Schneider H.  
Prophylaxe und Therapie vorzeitiger Wehen.  
In: Künzel W., Wolf H.K. Frühgeburt. 1. Aufl. München Urban&Schwarzenberg Verlag;1997, S.50-74
274. Spätling L.  
Standortbestimmung der Tokolyse.  
Gyn 2002;7:319-321
275. Spätling L.  
Tokolyse – Einsatzgebiete, Methoden und Grenzen.  
Gynäkologie 2000;33:442-449

276. Spätling L., Fallenstein F.  
Bolustokolyse im Konzept der Therapie der vorzeitigen Wehen.  
Gynäkol Praxis 1993;17:635-641
277. Spätling L., Schneider H.  
Frühgeburtlichkeit.  
In: Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M. Geburtshilfe. 1. Aufl.  
Berlin-Heidelberg: Urban&Schwarzenberg Verlag; 2000, S. 477
278. Spätling L., Schneider H.  
Prophylaxe und Therapie vorzeitiger Wehen.  
In: Künzel W., Wulf K.-H., Frühgeburt. 1. Aufl. München-Wien-Baltimore:  
Urban&Schwarzenberg Verlag;1997, S. 64
279. Spätling L., Spätling G.  
Magnesium supplementation during pregnancy: a double blind study.  
Brit J Obstet Gynecol 1988;95:120-125
280. Spinillo A., Nicola S., Piazzzi G.  
Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes.  
Int J Gynecol Obstet 1994;47:7-15
281. Stoikov S, Popov I.  
Tocolysis and its place in premature labor.  
Akush Ginecol 1999;38:11-13
282. Stuth R., Berg D.  
Zervixinsuffizienz  
In: Künzel W., Wulf K.-H., Frühgeburt. 1. Aufl. München-Wien-Baltimore:  
Urban&Schwarzenberg Verlag;1997
283. Suarez R.D., Grobman W.A., Parilla B.V.  
Indomethacin tokolysis and intraventricular haemorrhage.  
Obstet Gynecol 2001;97:921-925
284. Subtil D., Denoit V., Le Goueff F., Husson M.O., Trivier D., Puech F.  
The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-  
control study.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101:41-46

285. Sukchareon N., Vasuratna A.  
Effects of digital cervical examinations on duration of latency period, maternal and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes.  
J Med Assoc Thai 1993;76:203-209
286. Szendi B.  
Mit dem totalen äusseren Muttermundsverschluß (nach Szendi) gewonnene Erfahrungen und Ergebnisse in der Verhütung der habituellen Aborte und Frühgeburten.  
Zbl. Gynäkologie 1964;39:13-63
287. Terasci M., Rubin H.  
Evidence that intracellular magnesium is present in cells at regular concentration for protein synthesis.  
Proc Nat Acad Sci 1985;82:7324-7326
288. Thomson A.J. Telfer J.F., Young A.  
Elevated tissue levels of collagenase during parturition.  
Am J Obstet Gynecol 1999;166:1455-1460
289. To M.S., Palaniappan V., Skentou C., Gibb D., Nicolaides K.H.  
Elective cerclage versus ultrasound-indicated cerclage in highrisk pregnancies.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:475-477
290. Traeger A., Noschel H., Zaumseil J.  
The pharmacokinetic of indomethacin of pregnant and parturient women and their newborn infants.  
Zbl Gynäkol 1973;95:635-641
291. Träuble H., Eibl H.  
Electrostatic effects on lipid-phase transitions: membrane structure and ionic environment.  
Proc Nat Acad Sci 1974;71:214-219



292. Trautman M.S., Collmer D., Edwin S.S., White W., Mitchell M.D., Dudley D.J.  
Expressions of IL-10 in human gestational tissues.  
J Soc Gynecol Invest 1997;4:247-253
293. Trovo S., Brigato L., Plebani M., Brigato G., Grismondi G.L.  
Premature membrane rupture. Comparison of diagnostic tests.  
Minerva Ginecol 1998;50:519-522
294. Uldbjerg N., Ekman G., Malmström A., Olsson K., Ulmsten U.  
Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity.  
Am J Obstet Gynecol 1983;147:662-666
295. Vadillo-Ortega F., Gonzalez-Avila G., Furth E.E., Lei H., Muschel R.J., Stetler-Stevenson W.G., Strauss J.F.<sup>3rd</sup>.  
92-kd type IV collagenase (matrix-metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor.  
Am J Pathol 1995;146:148-156
296. Valenzuela G.J., Sanchez-Ramos L., Romero R., Silver H.M., Koltun W.D., Millar L., Hobbins J., Rayburn W., Shangold G., Wang J., Smith J., Creasy G.W.  
Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group.  
Am J Obstet Gynecol 2000;182:1184-1190
297. Van de Veyver I.B., Moise K.J.Jr.  
Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy.  
Obstet Gynecol Surv 1993;48:493-502
298. Van der Burg B., van der Saag P.T.  
Nuclear factor-kappa-B/steroid hormone receptor interactions as a functional basis of antiinflammatory action of steroids in reproductive organs.  
Mol Hum Reprod 1996;89:433-438

299. Vermillion S.T., Kooba A.M., Soper D.E.  
Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:271-276
300. Vermillion S.T., Newman R.B.  
Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants.  
Am J Obstet Gynecol. 1999;181:1083-1086
301. Vermillion S.T., Soper D.E., Bland M.L., Newman R.B.  
Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:925-929
302. Vermillion S.T., Soper D.E., Newman R.B.  
Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy.  
Am J Obstet Gynecol 2000;183:810-814
303. Vetter K, Kilavuz Ö.  
Zervixinsuffizienz: operative Möglichkeiten.  
Gynäkologe 2001;34:726-731
304. Vintzileos A.M. Amnionitis. In: Queenan J.T., Hobbins J.C.  
Protocols for High-Risk Pregnancies.  
Blackwell Science Inc., Cambridge:1996 S. 558-566
305. Wang H., Stjernholm Y., Ekman G., Eriksson H.A., Sahlin L.  
Different regulation of oestrogen receptor alpha and beta in the human cervix at term pregnancy.  
Mol Hum Reprod 2001;7:293-300
306. Wang L., Zhang W., Wang Y.  
Study of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in maternal serum and amniotic fluid in patients with preterm premature rupture of membrane.  
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1998;33:328-330

307. Ward R.M.  
Pharmakologic enhancement of fetal lung maturation.  
Clin Perinatol 1994;2 1:523-542
308. Watari M., Watari H., Di Santo M.E., Chacko S., Shi G.P., Strauss J.F.,  
Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells.  
Am J Pathol 1999;154:1755-1762
309. Weidinger H.  
Magnesium in Klinik und Forschung.  
Münchner Wissenschaftliche Publikationen. 1987
310. Wenderlein M.J.  
Risiken durch fetale Lungenreifungsinduktion mittels Kortikosteroiden.  
Frauenarzt 2001;42:1101-1105
311. Wenstrom K.D., Andrews W.W., Hauth J.C., Goldenberg R.L., Du Bard M.B., Cliver S.P.  
Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery.  
Am J Obstet Gynecol 1998;178:546-550
312. Winkler M., Fischer D.C., Poth D., Kemp B., Maul H., Rath W.  
Konzentrationsveränderungen von Adhäsionsmolekülen im unteren Uterinsegment bei der Frühgeburt-erste Ergebnisse.  
Geburtsh. und Frauenheilk. 2000;60:218-221
313. Winkler M., Fischer D.C., Ruck P.  
Parturition at term:parallel increases in interleukin-8 and proteinase concentrations and neutrophil count in the lower uterine segment.  
Hum Reprod 14:1096-1100
314. Winkler M., Kemp B., Hauptmann S., Rath W.  
Parturition: steroids, prostaglandin E2, and expression of adhaesion molecules by endothelial cells.  
Obstet Gynecol 1997;89:398-402

315. Winkler M., Oberpichler A., Tschesche H., Ruck P., Fischer D.C., Rath W.  
Collagenolysis in the lower uterine segment during parturition at term: Correlations with stage of cervical dilation and duration of labor.  
Am J Obstet Gynecol 1999;181: 153-158
316. Winkler M., Rath W.  
Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition.  
J Perinat Med 1999;27: 45-61
317. Winkler M., Ruck P., Horny H.P., Wehrmann M., Kemp B., Kaiserling E., Rath W.  
Expression of cell adhesion molecules by endothelium in the human lower uterine segment during parturition at term.  
Am J Obstet Gynecol 1998;178:557-561
318. Witkin S.S., Gravett M.G., Haluska G.J., Novy M.J.,  
Induction of Interleukin-1 receptor antagonist in rhesus monkeys after intraamniotic infection with group B Streptococci or interleukin-1 infusion.  
Am J Obstet Gynecol 1994;171:1668-1672
319. Wolfe R.R. Jr., Norwick M.L., Bofill J.A.  
Fatal maternal beta-haemolytic group B streptococcal meningitis: a case report. Am J Perinatal 1998;15:597-600
320. Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group.  
Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor.  
Br Journ Obstet Gynecol 2001;108:133-142
321. Yoon B.H., Jun J.K., Park K.H., Syn H.C., Gomez R., Romero R.  
Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes.  
Obstet Gynecol 1996;88:1034-1040

322. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Han SY, Kim JC, Shim SS.  
The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with a positive cervical fetal fibronectin.  
Am J Obstet Gynecol 2001;185:1137-42
323. Yost N.P., Bloom S.L., Twickler D.M., Leveno K.J.  
Pitfalls in ultrasonic measurements for predicting preterm birth.  
Obstet Gynecol 1999;93:510-516
324. Zhang W., Wang L., Zhao Y., Kang J.  
Changes in cytokine (IL-8, IL-6 and TNF-alpha) levels in the amniotic fluid and maternal serum in patients with premature rupture of the membranes.  
Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2000;63:311-315
325. Zorzoh A., Soliani A., Perra M., Caravelli E., Galimberti A., Nicolini U.  
Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography.  
Obstet Gynecol 1994;84:960-964

## **7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen**

### **Tabellen:**

- Tabelle 1, Seite1:  
Ursachen der Frühgeburt nach Schneider et al. 1994
- Tabelle 2, Seite 21:  
Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit (Birnbach 1998, Brett 1997, Henriksen 1997)
- Tabelle 3, Seite22:  
Frühsymptome der vorzeitigen Wehentätigkeit nach Roberts et al. 1995
- Tabelle 4, Seite25:  
Pelvic-score nach Bishop
- Tabelle 5, Seite 30:  
Die wichtigsten Ergebnisse der Preterm Prediction Studie von Goldenberg et al. 2001, Schwangere mit einer Frühgeburt vor der 32. SSW
- Tabelle 6, Seite 34:  
Bakterielle Vaginose (BV) und Relatives Risiko (RR) der Frühgeburtlichkeit nach Hoyme 1995
- Tabelle 7, Seite 42:  
Beziehung zwischen Markern für Frühgeburtlichkeit, Frühgeburtsrisiko vor der 32. SSW sowie Prävalenz dieser Risikofaktoren
- Tabelle 8, Seite 43:  
Risiko einer Frühgeburt < 32.SSW in Kombination mit den wichtigsten Risikofaktoren
- Tabelle 9, Seite 45:  
Allgemeine Kontraindikationen der Tokolyse

- Tabelle 10, Seite 46:  
Spezielle Kontraindikationen der Tokolyse
- Tabelle 11, Seite 49:  
Dosierungsschema der pulsatilen Bolustokolyse mit Fenoterol
- Tabelle 12, Seite 55:  
„Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group
- Tabelle 13, Seite 59:  
Studien, der Metanalyse von 1972-1994 von Crowley
- Tabelle 14, Seite 61:  
Empfehlungen der NIH Consensus Conference 1995
- Tabelle 15, Seite 61:  
Abschlusserklärung der NIH-Konsensus-Konferenz 08-2000
- Tabelle 16, Seite 64:  
Die verschiedenen operativen Möglichkeiten der Zervixinsuffizienz nach Hirsch 1999
- Tabelle 17, Seite 66:  
Retrospektive Studien über die Effizienz der Cerclage
- Tabelle 18, Seite 68:  
Die operativen Eingriffe und ihre Indikationen (nach Vetter 2001)
- Tabelle 19, Seite 69:  
Historischer Vergleich des Schwangerschaftsausgangs
- Tabelle 20, Seite 70:  
Fetale und maternale Risiken nach frühem vorzeitigem Blasensprung nach Hack 2000
- Tabelle 21, Seite 71:  
Die verschiedenen Schichten aus Amnion und Chorion
- Tabelle 22, Seite 83:  
Antibiotische Therapie in der ORACLE-I-Studie

- Tabelle 23, Seite 88:  
Parameter einer manifesten Infektion (aus „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG 2001))
- Tabelle 24, Seite 90:  
Zeichen der fortschreitenden mütterlichen Infektion (Knörr 1991)
- Tabelle 25, Seite 95:  
IL-6-Studie von Athayde
- Tabelle 26, Seite 98:  
Typische Symptome eines AIS
- Tabelle 27, Seite 100:  
Antibiotikaempfehlungen bei AIS (Briese 1999)
- Tabelle 28, Seite 101:  
Symptome der postnatalen bakteriellen Infektion

### **Abbildungen:**

- Abbildung 1, Seite 3:  
Zusammenhänge zwischen aufsteigender Infektion und Frühgeburt (Boos 1999)
- Abbildung 2, Seite 13:  
HEGARsches Schwangerschaftszeichen: besonders leichte Zusammendrückbarkeit des unteren Uterinsegments.
- Abbildung 3, Seite 15:  
Zusammenspiel zwischen den Tissue inhibitors of metalloproteases TIMP und den Matrixmetalloproteasen MMP



## **8. Anhang**

- Tabelle A1:  
Literaturübersicht der Zervixmessungen bei asymptomatischen Frauen
- Tabelle A2:  
Literaturübersicht der Zervixmessungen bei symptomatischen Frauen
- Tabelle A3:  
Plazebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase (modifiziert nach Lockwood, 1994)
- Tabelle A4:  
Plazebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit frühem vorzeitigem Blasensprung

**Tabelle A 1: Literaturübersicht der Zervixmessungen bei asymptomatischen Frauen**

**\*mit Fundusdruck**

<b>Autoren</b>	<b>n</b>	<b>Gestalter (SSW)</b>	<b>Zervixlänge (mm)</b>	<b>Frühgeburt (SSW)</b>	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezitivität (%)</b>	<b>Pos. prädiktiver Wert</b>	<b>Neg.</b>
Iams 1996	2915	24	<30	<35	54	76	9	97
Iams 1996	2531	28	<30	<35	70	69	7	99
Andersen 1990	113	<30	<39	<37	76	59	75	93
Tongsong 1995	730	28-30	<35	<37	65,9	62,4	20	93
Hasegawa 1995	729	15-34	<28	<37	33,3	85,5	7	97
Taipale 1998	3694	18-22	<29	<37	16	97	13	
Guzman 1997	89	15-24	<26*	<37	83	97	88	96

**Tabelle A 3: Placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase (modifiziert nach Lockwood, 1994)**

Referenz	Jahr	Anzahl der Patienten	Therapie u. Behandlungsdauer	Schwangerschaftsdauer ab Therapiebeginn	Placebo
Mc Gregor et al.	1986	17	Erythromycin 3x333 mg / die p.o. x 7d	32,5+/-11,2	22,4+/-7,2
Morales et al.	1988	100	Ampicillin 4x500 mg / die p.o. x 7d	31,7+/-23,2	16,6+/-17,7
Winkler et al.	1988	19	Erythromycin 3x1,2 g / die p.o. x 7d	43,0+/-25,0	20,0+/-19,0
Newton et al.	1989	95	Ampicillin 4x2 g/ die i.v. x 12d, dann Erythromycin 3x333 mg / die p.o.	34,2+/-21,0	43,1+/-24,0
Romero et al.	1993b	277	Ampicillin/ Amoxicillin+ Erythromycin p.o.	35,0	32,0
Klebanoff et al.*	1995		Erythromycin 3x333 mg / die p.o. bis 35+6 SSW	FGR=11,4%	FGR=12,3%
Cox et al.	1996	78	Ampicillin/ Sulbactam i.v. 4x2g/ 1g x2d Ampicillin/ Clavulansäure 3x250 mg x 5d	30,8	24,5
Svare et al.	1997	112	Ampicillin 4x2g i.v. x 24h Pivampicillin 3x500 mg i.v. x 7d Metronidazol 3x400 mg p.o. x 7d	47,5	27,0
Antsaklis et al.	1997	35	Erythromycin 3x500 mg p.o. x 10d	36,4	23,1

**Tabelle A 2: Literaturübersicht der Zervixmessungen bei symptomatischen Frauen**

Autoren	n	Gest.alter (SSW)	Zervixlänge (mm)	Frühgeburt (SSW)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Pos. prädiktiver Wert	Neg. Wert
Solomon	23	20-34	30	<37	88	87	78	92
Murakawa	32	18-37	30	<37	100	71,4	65	100
Iams	60	24-35	<30	<36	100	44	55	100
Gomez	59	20-35	<19	<36	73	78	67	83
Tritsch	70	20-35	Trichter	<37	100	74,5	59	100
Berghella	96	14-30	<25	<35	59	85	45	91
Rizzo	108	24-36	<20	<37	68,09	78,69	71	76,2
Rozenberg	76	24-34	<26	<37	79	67	40	92
Crane	136	23-33	<30	<37	81	65	46	90

**Tabelle A 4:Plazebo-kontrollierte, randomisierte Klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit frühem vorzeitigen Blasensprung**

Referenz	Jahr	Anzahl d. Patienten	Therapie u. Behandlungsdauer	Verlängerung d. SS >7 Tage	Therapie	Plazebo
Amon et al.	1988	82	Ampicillin 1.Tag:4x1g i.v. 2.Tag:4x500mg/d p.o. bis Partus	46,5%	25,6%	
Johnson et al.	1990	85	Mezlozillin für 48h i.v. dann Ampicillin p.o. bis Partus	45,0%	17,8%	
Mc Gregor et al.	1991	55	Erythromycin 3x333mg/d p.o. f. 7d	53,6%	33,3%	
Christmas et al	1992	94	Ampicillin 4x2g/d i.v. f. d Gentamycin 3x60mg/d i.v. f. 3d Clindamycin 3x900 mg/d i.v. f. 3d Ampicillin/Clavulansäure alle 8h f. 7d	41,7%	15,2%	
Mercer et al.	1992	220	Erythromycin 3x333mg/d p.o. bis Partus	27,4%	17,5%	
Lockwood et al.	1993a	75	Piperacillin 4x3g/d i.v. f. 3d	42,1%	10,8%	
Grable et al.	1996	60	Ampicillin 4x2g/d i.v. x 24h	63%	29%	
Almeida et al.	1996	106	Amoxicillin 3x750mg p.o.	91,7%	68,4%	

## **9. Dankvermerk**

Bedanken möchte ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. Dr . E. R. Weissenbacher für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Fertigstellung meiner Arbeit.

Mein ausserordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Spitzbart, der sowohl mit grosser fachlicher Kompetenz als auch mit viel Geduld und menschlicher Zuwendung meine Promotion hervorragend betreut hat.

Mein persönlicher Dank richtet sich an meine Eltern, die in allen schwierigen Lebensphasen immer verlässlich hinter mir stehen und mich unterstützen. Ein weiterer Dank gilt meinen Schwestern, meiner Grossmutter und meinem gesamten Freundeskreis.

## 10. Curriculum Vitae

### Persönliche Daten:

Name:	Annika Wittwer
Anschrift:	Weinzierlstr. 14 84036 Landshut
Geburtsdatum:	12.05.1971
Geburtsort:	Rosenheim
Familienstand:	ledig

### Schulbildung:

1977-1981	Franziska-Hager-Grundschule Prien am Chiemsee
1981-1990	Ludwig-Thoma-Gymnasium Prien am Chiemsee
1990	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

1990-1993:	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1993-1997:	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Julius- Maximilian-Universität Würzburg
1996/1997:	Praktisches Jahr: ➤ Wahlfach: Frauenheilkunde Universitäts-Frauenklinik Würzburg

1997:   
➤ Chirurgie  
Regionalspital Laufenburg  
➤ Innere Medizin  
Medizinische Poliklinik der  
Universität Würzburg  
Ärztliche Prüfung

Approbation:

01.02.1999 durch das bayerische  
Staatsministerium für Arbeit und  
Sozialordnung, Familie, Frauen und  
Gesundheit

Facharztausbildung:

08/1997-05/1999: St. Vincenz und Elisabeth-Hospital  
Mainz  
Abteilung für Gynäkologie und  
Geburtshilfe  
Chefarzt: Prof. Dr. W. Wiest  
06/1999-07/2000: Kreiskrankenhaus Altötting  
Abteilung für Gynäkologie und  
Geburtshilfe  
Chefarzt: Dr. G. Gastroph  
Seit 08/2000: Klinikum Landshut  
Frauenklinik  
Chefarzt: Prof. Dr. R. Strigl

Landshut, im Juli 2003