

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Gerber

„Eine prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte Doppel-Blind-Studie und retrospektiver
Vergleich zur Untersuchung des Einflusses oral verabreichter Lactobazillen und
Bifidobakterien auf die drohende Frühgeburt“

Inauguraldissertation

Zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der Universität Rostock

Vorgelegt von

Katharina Semlow, geb. 05.12.1981 in Rostock

Aus Rostock

Rostock, 28.09.2007

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Klaus Frieze
Klinikum der Universität München Klinik und Poliklinik Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2. Prof. Dr. med. Volker Briesse
Universitätsfrauenklinik, Klinikum Südstadt Rostock
3. Prof. Dr. med. Stefan Zielen
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Klinikum der Johann W. Goethe Universität Frankfurt am Main

Tag der Einreichung: 28. 09. 2007

Tag der Verteidigung: 16.12.2008

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	5
2. PATIENTENGUT UND METHODE	18
2.1 Die Studie.....	18
2.2 Die Studienteilnehmerinnen.....	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	18
2.4 Ablauf der Studie	19
2.5 Fragestellung und Ziel der Studie	20
3. ERGEBNISSE.....	21
3.1 Die Studienteilnehmerinnen.....	21
3.2 Vergleich der Gruppenhomogenität	21
3.2.1 Das Alter der Studienteilnehmerinnen und der Body-Maß-Index	21
3.2.2 Gravität und Parität der Studienteilnehmerinnen	22
3.2.3 Die belastete Anamnese	23
3.2.4 Die drohende Frühgeburt	24
3.2.5 Studienbeginn der Teilnehmerinnen und Einnahmedauer des Präparates	25
3.2.6 Rauchen in der Schwangerschaft	27
3.3 Die Ergebnisse der Studie	28
3.3.1 Die Tragzeiten in den Gruppen Verum und Placebo	28
3.3.2 Die Tragzeit in Abhängigkeit vom Studienbeginn und der Einnahmedauer	30
3.3.3 Die Frühgeburtslichkeit im Vergleich von Verum und Placebo.....	32
3.3.4 Die Frühgeburtslichkeit in Abhängigkeit von der Parität.....	33
3.3.5 Die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit vom Alter	35
3.3.6 Der Westin-Score zur Beurteilung der drohenden Frühgeburt	37
3.3.7 Einfluss einer belasteten Anamnese auf die Schwangerschaftsdauer	38
3.3.8 Die Diagnose der drohenden Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Schwangerschaftsdauer	40

3.3.9	Bedeutung der vaginalen Erreger in der Schwangerschaft auf die Tragzeit	42
3.3.10	Nikotinabusus in der Schwangerschaft	45
3.4	Geburt und Neugeborenes	50
3.4.1	Der Geburtsmodus.....	50
3.4.2	Die Geschlechterverteilung, Gewicht und Größe der Neugeborenen	50
3.4.3	Die Tragzeit und Morbidität in Bezug auf das Geschlecht des Neugeborenen	51
3.4.4	Das Geburtsgewicht und die Größe im Vergleich der Gruppen	53
3.4.5	Das fetale Outcome	54
3.4.6	Fetales Outcome in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis in der Schwangerschaft.....	55
3.5	Die Abstrichbefunde	57
3.5.1	Vaginale Abstrichbefunde.....	57
3.5.1.1	Die physiologische Standortflora	57
3.5.1.2	Candida albicans im Abstrich	58
3.5.1.3	Chlamydia trachomatis im Abstrich.....	60
3.5.2	Die Stuhlbefunde.....	60
3.5.2.1	Bifidobakterien im Stuhl	61
3.5.2.2	Lactobazillen im Stuhl	62
3.5.2.3	Candida albicans im Stuhl.....	62
3.5.2.4	Escherichia coli im Stuhl.....	63
3.5.2.5	Klebsiella sp. im Stuhl	64
3.5.2.6	Enterokokkus sp. im Stuhl	65
3.6	Der pH-Wert und vaginale Keime	65
3.6.1	Vergleich der vaginalen Abstrichergebnisse und Stuhlbefunde in Hinblick auf den Keimnachweis	68
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
4.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	71
4.1	Wirkung des Studienpräparates auf Schwangerschaft und Frühgeburt	71
4.2	Der Einfluss des Alters auf die Schwangerschaftsdauer	72
4.3	Gravidität und Parität und deren Bedeutung für die Tragzeit	74
4.4	Einfluss der belasteten Anamnese auf die Schwangerschaftsdauer	74
4.5	Die unterschiedlichen Befunde der drohenden Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Frühgeburtslichkeit	75
4.6	Der Westin-Score als Prognosefaktor für die Frühgeburtslichkeit.....	78

4.7	Die Rolle des vaginalen pH-Wertes und der Vaginalkeime bei der Frühgeburtlichkeit	79
4.7.1	Die Vaginalflora in den Abstrichbefunden der Studienteilnehmerinnen	79
4.7.2	Der vaginale pH-Wert und seine Bedeutung.....	84
4.7.3	Die bakterielle Vaginose und Frühgeburtlichkeit	86
4.7.4	Andere Infektionen und Keime mit Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit.....	89
4.8	Die Darmflora im Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit	93
4.9	Der Nikotinabusus in der Schwangerschaft und seine Auswirkungen.....	96
4.10	Geburt und Neugeborenes	99
4.10.1	Geburtsmodus, Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe der Neugeborenen.....	99
4.10.2	Das fetale Outcome unter den Neugeborenen.....	102
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	106
6.	LITERATURVERZEICHNIS	110
7.	ANHANG.....	116
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	138
	DANKSAGUNG.....	139
	THESEN.....	140

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Antibiotika
AIS	Amnioninfektionssyndrom
APGAR	postnatale Vitalitätsmerkmale nach Virginia Apgar
BMI	Body-Maß-Index
BS	Blasensprung
BV	Bakterielle Vaginose
CMV	Cytomegalie-Virus
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
FBP	Fruchtblasenprolaps
GALT	gut associated lymphoid tissue
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere
Il	Interleukin
IS	Immunsystem
ITS	Intensivstation
KBE/KBU	Kolonie bildende Einheiten/Units
MM	Muttermund
N/n	Anzahl
p.m.	post menstruationem
PG	Prostaglandin
RDS	respiratory distress syndrome, Atemnotsyndrom
PROM	premature rupture of membranes
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
vs.	versus
vW	vorzeitige Wehentätigkeit
WT	Wehentätigkeit
ZI	Zervixinsuffizienz

„Prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte Doppel-Blind-Studie und retrospektiver Vergleich zur Untersuchung des Einflusses oral verabreichter Lactobazillen und Bifidobakterien auf die drohende Frühgeburt“
(Projektleiter: Prof. Dr. med. habil. V. Bries)

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die **Frühgeburtslichkeit** bedingt noch immer den Hauptanteil der intra- und postnatalen **Mortalität** (60 bis 70%) sowie der frühen und späten **Morbidität** (bis 85%) [5, 10, 11, 48, 49]. Besonders frühe Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, die 1,4% der Neugeborenen ausmachen, sind gefährdet. Ca. 3% der Frühgeborenen wiegen weniger als 2000 g [83]. Etwa ein Drittel dieser Kinder weist **bleibende Schäden** auf, von Sprach-, Seh- und Hörstörungen bis hin zu schweren Hirnschäden und Epilepsie [30]. Etwa 40 bis 50% der neurologischen Spätschäden sind vor allem durch intrazerebrale Blutungen und die periventrikuläre Leukomalazie bedingt [5, 10]. Einer Hamburger Untersuchung zufolge waren bei zwei Dritteln der Frühgeborenen (30. SSW, mittleres Geburtsgewicht 1200 g) im Alter von sechs und neun Jahren auffällige neurologische Befunde nachzuweisen (*Drescher*, [51]). Sowohl in schulischen, kognitiven Leistungen, als auch im Sozialverhalten und bei den sportlichen Fähigkeiten schnitten diese Kinder schlechter ab als Gleichaltrige. Gerade die sehr frühen „Frühchen“ gehen trotz individuell erstaunlichen Aufholtendenzen mit allgemeinen Entwicklungsschwierigkeiten ins Leben [51], so dass man hier die „Rettung“ der Kinder von unter 1000 g Geburtsgewicht kritisch betrachten muss.

Die aus der Unreife der Frühgeborenen resultierenden Risiken für Gesundheit und Entwicklung erfordern umfangreiches medizinisches und gesellschaftspolitisches Handeln. Für sie selbst und ihre Familie spielt die Belastung durch physische und psychische Beeinträchtigungen eine große Rolle, aber auch für das Gesundheitswesen, das durch diese Fälle eine enorme Kostensteigerung erfährt: 10fach erhöhte stationäre Kosten gegenüber Reifgeborenen [11] und lebenslange Folgekosten, so genannte Life-time-Kosten [21]. Somit ist das Ziel einer Absenkung der Frühgeburtsrate nach wie vor von enormer Wichtigkeit.

Eine ausreichende Tragzeit zur Reifung des Feten ist durch nichts zu ersetzen.

Die **Frühgeburtsrate** konnte in den letzten 20 Jahren trotz zahlreicher diagnostischer und therapeutischer Fortschritte nicht unter die seit langem bestehenden **6 bis 8%** [10, 41] gesenkt werden.

WHO- Definition: Von einer **Frühgeburt** spricht man bei einer Schwangerschaftsbeendigung zwischen Beginn der 25. und der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (< 259 Tage p.m.), wenn das Kind mehr als 500 Gramm wiegt und Lebenszeichen, wie Herzschlag, Atmung oder Nabelschnurpulsation zeigt [49, 85].

Die Frühgeborenen werden nach **verschiedenen Entwicklungsstadien** eingeteilt [85]:

- **AGA** = „appropriate for gestational age“ (Frühgeborenes in der 37. SSW mit weniger als 2500 Gramm Geburtsgewicht, aber entsprechend der SSW)
- **SGA** = „small for gestational age“ (Geburtsgewicht zu niedrig für SSW)
- **VLBW** = „very low birth weight infant“ (Geburtsgewicht unter 1500 Gramm)
- **ELBW** = „extremely low birth weight infant“ (Geburtsgewicht unter 1000 Gramm)

Zwar kann man viele drohende Frühgeburten abwenden und zur Reife bringen, andererseits geraten wiederum drohende Aborte in die Frühgeburtslichkeit, so dass die Inzidenz unverändert hoch bleibt [30, 49]. Nach Bergmann und Dudenhausen steigt sie in Berlin sogar über 9% an [12]. Dieser Trend ist europaweit zu beobachten [5, 11, 21] (Ausnahme Frankreich). Es gibt dafür unterschiedliche Erklärungen: Neben der exakteren Registrierung sehr kleiner, lebend Geborener, wird heute eine Risikoschwangerschaft, bei der Mutter und/oder Kind gefährdet sind, wegen der guten Möglichkeiten der fortgeschrittenen neonatalen Intensivmedizin, häufiger früher beendet. Ebenso führt die wachsende Rate von Mehrlingsschwangerschaften aufgrund der steigenden Nachfrage nach reproduktionsmedizinischen Eingriffen besonders in den wohlhabenden Nationen zu immer mehr Frühgeborenen. Zusätzlich kommt es durch das zunehmende Alter der Erstgebärenden zum Anstieg der Frühgeburtsrate [21]. Das Aufkommen der ultraschallgestützten Terminierung des Gestationsalters bedingt durchschnittlich ein niedriger bestimmtes Schwangerschaftsalter, da die Ovulation oft später eintritt, als nach der letzten Regel erwartet [11].

Von den weltweit eintretenden 8 bis 10% vorzeitigen Entbindungen [48] sind etwa 45% auf vorzeitige Wehentätigkeit zurückzuführen, 30% Folge eines frühen vorzeitigen Blasensprungs und ca. 25% iatrogen, aufgrund mütterlicher oder fetaler Indikation [48].

Aus Sicht der klinischen Risiken für die Lebensbedrohlichkeit des Neugeborenen, ist **nur bis zur vollendeten 33. SSW** von **schwerwiegenden Problemen** auszugehen [5, 83]. Danach liegt die perinatale Mortalität unter 5% und die neonatale Mortalität (Sterblichkeit innerhalb der ersten Lebenswoche) auf dem Niveau von Reifgeborenen. Nur 1% aller Geburten, jedoch

die Hälfte der perinatalen Todesfälle, beziehen sich auf sehr frühe Frühgeburten (< 33. SSW) [1]. Die Fortschritte in der Medizin, gerade auch im Bereich der Neonatologie, die ein Überleben auch sehr kleiner Frühgeborener heute möglich machen, zwingen zum Überdenken der Definitionsgrenzen der Frühgeburtlichkeit. Seit dem März 1994 sind alle Geburten von Kindern ab 500 g Geburtsgewicht meldepflichtig (Personenstandsgesetz) [83].

Die Frühgeburtlichkeit ist in den meisten Fällen ein **multifaktorielles Geschehen**, bei dem eher selten die genauen Ursachen eruierbar sind (Abb.1).

Die Häufigkeit einer Frühgeburt steigt von Einlingsschwangerschaften (6 bis 8%) über Mehrlinge (bis ca. 25%) bis zu 50% nach vorangegangenen Frühgeburten an.

Den größten Anteil als auslösender Faktor einer Frühgeburt hat mit etwa 50 bis 70% die aufsteigende **Genitalinfektion** [11, 30], wobei die bakterielle Vaginose eine besondere Rolle spielt. Hierbei kommt es durch eine **Milieustörung der Scheide** (pH-Wert-Erhöhung) zur Vermehrung pathogener Keime, speziell aus dem anaeroben Bereich. Die Folge ist eine erhöhte Prostaglandin- und Zytokinproduktion. Laut *Hoyme* kann man davon ausgehen, „*dass die Prostaglandine Fehl- und Frühgeburt auslösen – auch schon in der Frühschwangerschaft*“ [30]. Neben dem erhöhten Frühgeburtsrisiko werden auch postnatale Infektionen, wie Endometritis, Sepsis, Wundinfektionen (*Kekki et al.* 2001) gefördert [5].

Infektionen sind bei einem Drittel der vorzeitigen Wehen maßgeblich beteiligt [78]. Abbildung 1 veranschaulicht die Pathophysiologie der Frühgeburt z.B. infolge einer Genitalinfektion der Mutter.

Die **Infektion** schreitet **stufenweise** voran mit dementsprechend zunehmenden Risiken für die Schwangerschaft und Geburt:

In der Stufe 1 kommt es durch Verdrängen der natürlichen Lactobazillen durch andere fakultative An- bzw. Aerobier oder obligat pathogene Organismen zur Vaginalinfektion. Die Invasion von Uterus (Stufe 2), Amnionhöhle und fetalen Gefäßen (Stufe 3) führt letztendlich in der Stufe 4 zur Infektion des Feten [4]. Es kommt zum Amnioninfektionssyndrom (AIS).

Definition AIS: Endogene, prä- und subpartale, intrauterine Infektion der Fruchthöhle und ihres Inhaltes (Eihäute, Fruchtwasser, Plazenta, Fet) [14].

Eine Erhöhung der Leukozytenzahl und des CRP-Wertes, sowie Fieber und fetale Tachykardie sprechen für ein AIS und erfordern eine Beendigung der Schwangerschaft unabhängig vom Gestationsalter, da Mutter und Kind durch Sepsis und fetale Infektion gefährdet sind. Bis zur 24. SSW spricht man vom febrilen Abort [14].

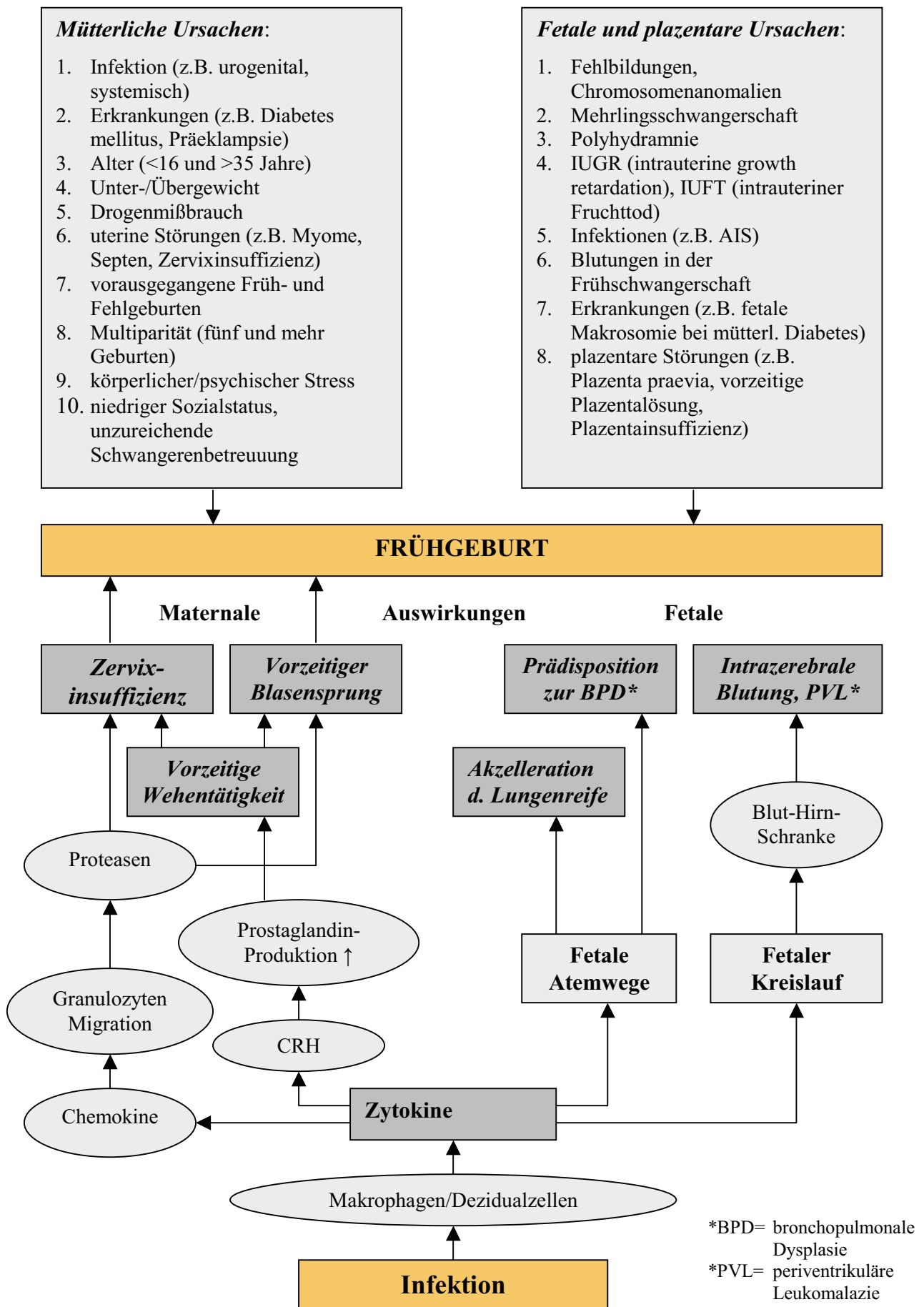


Abb.1: Übersicht zur allgemeinen Pathogenese der Frühgeburt und den Folgen einer Infektion für Mutter und Fet (modifiziert nach [49, 68, 83])

Die **Pathophysiologie** der Frühgeburt beinhaltet drei miteinander verbundene Faktoren [5]:

1. Membranaktivierung (mechanisch/biochemisch)
2. Zunahme der Uteruskontraktilität
3. Verkürzung/Öffnung der Zervix/des inneren Muttermundes

Diese führen zu den **klassischen Symptomen** der drohenden Frühgeburt:

- **vorzeitige Wehentätigkeit**
(= Frühgeburtsbestrebungen durch Wehentätigkeit vor der vollendeten 37. SSW)
- **vorzeitiger Blasensprung**
(= Fruchtwasserabgang vor Wehenbeginn durch Ruptur des Amnion/PROM [83])
- **Zervixinsuffizienz**
(= schmerzfreie, in Abwesenheit von Wehen auftretende Verkürzung der Zervix [81])

Durch die lokale Infektion kommt es zum Anstieg der Zytokine mit der Folge einer Prostaglandin-Erhöhung, die eine Zervixveränderung und Wehenauslösung bewirkt. Infolge dessen ermöglicht die nun kürzere und geöffnete Zervix eine leichtere Keimaszension, die eine Chorioamnionitis weiter begünstigt und den Entzündungsprozess inklusive drohender Frühgeburt vorantreibt [83].

Vaginale Blutungen stellen laut *Williams et al.* ein dreifach größeres Risiko für eine Frühgeburt dar. Außerdem scheinen Blutungen in der Schwangerschaft mit höherer Schulbildung und Berufstätigkeit während der Schwangerschaft verknüpft zu sein [10].

In einem anderen Modell von *Lockwood* und *Kuczynski* werden vier pathologische Vorgänge, als **Auslöser der Frühgeburt** propagiert [52]:

1. Aktivierung der maternal-fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
2. Choriodeziduale oder systemische Entzündung
3. Anatomische Uterus- und/oder Zervixanomalien
4. Deziduale Blutungen

Entzündungen werden durch die gleichen Zytokine, Hormone und Mediatoren hervorgerufen, wie auch Geburt und Frühgeburt. Dabei sind die **Prostaglandine**, besonders PGE₂ und PGF₂, entscheidend für die Initiation von Geburt und Frühgeburt [52]. Sie werden vor allem in den Eihäuten gebildet und ihre Synthese wird durch die Cortisol-vermittelte COX-2-Induktion erhöht. PGE₂ wirkt am Corpus uteri kontrahierend und an der Zervix dilatierend, während

PGF₂ ausschließlich kontrahierend auf das Myometrium Einfluss nimmt [78]. Prostacyclin (PGI₂) wiederum relaxiert den Uterus. Inhibitoren der Prostaglandine (PG) wie Indometacin hemmen die Uteruskontraktilität und verlängern so die Schwangerschaft.

PG kommen in verschiedenen Geweben vor und sind für die zelluläre Homöostase mitverantwortlich. Sie werden durch Makrophagen-Growth-Factor, Zytokine und Glukokortikoide induziert und steigen im Falle der Frühgeburt und Geburt an. Der Abbau der PG erfolgt durch die Prostaglandin-Dehydrogenase, deren Aktivitätsabnahme eine Voraussetzung für die Wehenwirksamkeit der Prostaglandine zu sein scheint [78]. Die erniedrigte Dehydrogenase-Aktivität lässt die PG-Konzentration ansteigen und löst so die Frühgeburt aus [52].

Gebildet oder vermehrt gebildet werden PG im Falle von Infektionen, sogar wenn sie subklinisch oder okkult sind. Bei ca. 2/3 der Frühgeburten sind Infektionen und die damit zusammenhängenden erhöhten Ausschüttungen von **CRH und Zytokinen** (Interleukin-1 β , Il-2, Il-6, Il-8, TNF- α , GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor) von Bedeutung. Denn durch sie werden wiederum PG und Metalloproteinasen gebildet, die zu vorzeitigen Wehen und vorzeitiger Zervixreifung mit der Folge der Insuffizienz führen [52].

Normalerweise verhindert **Progesteron** bis kurz vor Geburtsbeginn die CRH-Produktion in der Plazenta und erst im Zuge der Geburt aktiviert fetales Cortisol paradoxerweise die CRH-Expression, d.h. Aufhebung der negativen mütterlichen Cortisol-Rückkopplung. Das ist durch die reife fetale HHN-Achse oder auch im kindlichen Stress, z.B. Sauerstoffmangel, bei subjektivem mütterlichen Stress oder Infektionen möglich [10, 65, 78].

Das plazentare CRH wiederum stimuliert die fetale Nebennierenrinde zur Cortisol- und DHEAS-Bildung (DHEAS= Dehydroepiandrosteronsulfat), wodurch die Östrogenbiosynthese gesteigert wird. Ein erhöhter Östriolwert im mütterlichen Speichel spricht für die Aktivierung der fetalen HHN-Achse und ist ein Marker für die Frühgeburt [65]. Außerdem nimmt die PG-Bildung zu. Die Folge ist eine Aktivierung des Uterus: Die Wehentätigkeit nimmt zu, die Geburt ist eingeleitet.

Die **Diagnostik der drohenden Frühgeburt** steht auf mehreren Standbeinen: **Klinisch** zu erheben sind schmerzhaftes Wehen, Befunde der Zervix, Fruchtwasserabgang. **Apparativ** unterstützend kommt der Ultraschall zum Einsatz. Mit ihm wird die fetale Biometrie durchgeführt, die Fruchtwassermenge bestimmt und die Plazenta beurteilt. Außerdem wird vaginal-sonografisch die Länge und palpatorisch die Konsistenz der Zervix zusätzlich zum

klinischen Befund ermittelt. Mit Hilfe des Doppler-Ultraschalls können Aussagen über die fetale Gefäßversorgung gemacht werden und das Cardiotokogramm (CTG) wird zur Einschätzung der Wehentätigkeit sowie fetalen Herzfrequenz (FHF) herangezogen. Dabei sind normale koordinierte „*Braxton-Hides-Kontraktionen*“, die besonders nach der 30. SSW auftreten, von der Wehentätigkeit bei drohender Frühgeburt zu unterscheiden, welche mit einer Verkürzung der Zervix und Muttermundseröffnung einhergeht. Eine vorzeitige Wehentätigkeit wird bei 10 bis 30% der Schwangeren diagnostiziert, wobei nur ein geringer Teil zervixwirksam ist und zur Frühgeburt führt [78, 83]. In den meisten Fällen sistiert sie von selbst wieder. Die Schwierigkeit liegt in der Unterscheidung der Wehen. Verlaufen sie ungeordnet und sind damit ungefährlich, oder aber handelt es sich um koordinierte Kontraktionen. Nach Untersuchungen von *Zahn* kommt es zwischen der 25. und 40. SSW physiologisch zur Zunahme der Wehentätigkeit. Eine erhöhte Wehenbereitschaft, wie sie besonders zwischen der 30. und 33. SSW auftritt, ist ab fünf Kontraktionen pro Stunde pathologisch [83].

Verschiedene Studien wollten herausfinden, ob die tägliche häusliche Kontrolle der WT (HUAM= home uterine activity monitoring) eine drohende Frühgeburt eher erfassen und auf diesem Wege die Frühgeburtslichkeit senken kann [4, 8]. *Dyson et al.* konnten jedoch kein Benefit bezüglich der Frühgeburt jeweils < 37. SSW, < 35. SSW und < 32. SSW feststellen [52]. Allerdings scheinen Hochrisiko-Schwangere von diesem Verfahren zu profitieren, nicht jedoch die Allgemeinheit der Schwangeren-Kollektive.

Mikrobiologie und Labor dienen bakteriologischen Untersuchungen der Zervixbesiedlung bzw. Blutuntersuchung auf Entzündungszeichen (CRP, Blutbild), Zytokine, Antikörper und andere Marker. Außerdem spielt die Scheiden-pH-Messung zur Beurteilung der Intaktheit der vaginalen Flora eine zunehmende Rolle [1].

Die **Therapie der drohenden Frühgeburt** erfolgt stationär. Neben strenger Bettruhe und Sedierung, stellt die rechtzeitige **Tokolyse mit Magnesium und β -Sympathomimetika** die vordringlichste Maßnahme dar. Eine Indikation zur Tokolyse ist, laut der *Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin* (1986) gestellt, wenn regelmäßige Wehentätigkeit und progrediente Verkürzung und Öffnung der Zervix vorliegen [84].

12 bis 24 Stunden nach vollständiger Tokolyse ist die Umstellung auf eine orale Behandlung möglich. Voraussetzung ist eine lebende Frucht, eine intakte Fruchtblase, des Weiteren ein maximal 3 cm eröffneter Muttermund sowie eine nicht mehr als 50% verkürzte Zervix. Außerdem sollten im CTG keine pathologischen Befunde erhebbar sein, die auf eine

Gefährdung des Kindes schließen lassen. Darüber hinaus liegt die Wehentätigkeit bei mehr als einer Kontraktion pro zehn Minuten und die Schwangere darf keine Kontraindikationen gegen eine β -adrenerge Therapie aufweisen [49]. Unterstützend erfolgt gegebenenfalls eine Behandlung mit Prostaglandin-Antagonisten (Indometacin). Zusätzlich kann bei einer Zervixinsuffizienz eine Cerclage notwendig werden. Dieses Verfahren wird jedoch nur noch sehr selten angewandt. Zunehmend belegen Studien, dass der Einsatz von Indometacin (COX-1- und 2-Hemmer [19]), Nitroderm (Nitroglycerin [58]) und Atosiban (Oxytocin-Rezeptor-Antagonist [61]) als Tokolytika in der klinischen Routine ebenso wirksam sind wie Fenoterol (β -Sympathomimetikum) und oft sogar geringere Nebenwirkungen aufweisen.

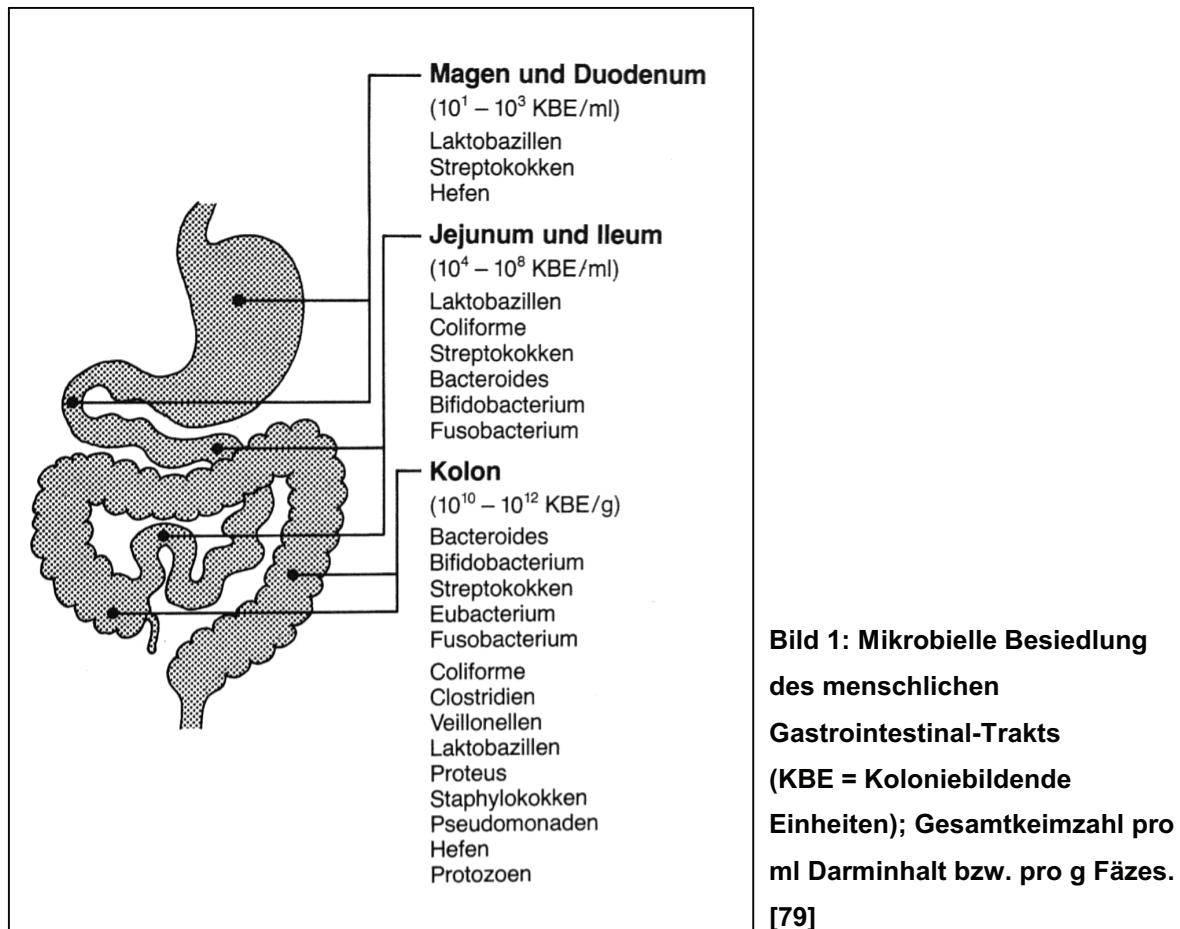
Da die Unreife, speziell die der Lungenfunktion, den Hauptfaktor für postnatale Komplikationen darstellt, wird gleichzeitig eine **Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden** innerhalb von 48 Stunden durchgeführt. Im Falle einer Vaginalinfektion oder auch zur Prophylaxe, werden kalkuliert **Antibiotika** verabreicht. Besonders bei frühem vorzeitigen BS ist die AB-Therapie von Nutzen, weil in diesen Fällen häufiger Keime im Fruchtwasser zu finden sind. In zwei Metaanalysen von *Mercer* (1995) und *Egarter* (1996) konnten eine Verlängerung der Tragzeit und Verbesserung des neonatalen Outcomes anhand der Studien belegt werden. Bei vorzeitiger WT mit vaginalem Keimnachweis ist eine AB-Gabe sinnvoll (*Hauth* 1995, *Hillier* 1995), dagegen nicht, wenn keine vaginale Infektion vorliegt [68]. Die intravaginale Anwendung von Clindamycin-Creme steht in kontroversen Studien als wirksame Behandlung der bakteriellen Vaginose (*Joesoef et al.* 1995) einer nicht sicher nachgewiesenen Senkung der Frühgeburtlichkeit gegenüber (*Joesoef et al.* 1995; *Kurkinen-Räty et al.* 2001; *Kekki et al.* 2001; *Lamont et al.* 2003) [5].

Trotz allem scheint die frühzeitige Erkennung der Frühgeburt und Durchführung einer tokolytischen Therapie die Frühgeburtenrate nicht zu senken [71]. Zumindest die alleinige Tokolyse bewirkt keine Verringerung der Frühgeburtlichkeit und der perinatalen Mortalität, kann aber die Geburt kurzzeitig hinauszögern, so dass durch den Einsatz von Glukokortikoiden die Lungenreife induziert werden kann und so die Morbidität sinkt [10]. Voraussetzung zur Vermeidung einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung ist vor allem die rechtzeitige Behandlung, die von der frühzeitigen Erfassung abhängt. Daher sind kurzfristige Kontrollen und eine umfassende Schwangerenbetreuung zur Senkung der Frühgeburtenrate unabdingbar [49].

Die Darmflora und das Immunsystem hängen eng zusammen und über erstere wird letzteres beeinflusst. Die gesamte Haut und die Schleimhäute sind von Mikroorganismen besiedelt, die eine wichtige Rolle zum Erhalt des Hautmilieu-Gleichgewichtes übernehmen. So gibt es auf der Haut Milchsäurebakterien, die durch Konstanthaltung eines sauren Hautmilieus vor Fremdbesiedlung durch pathogene Keime schützen, ähnlich wie es in der Schleimhaut der Vagina der Fall ist.

Die Haut-/Schleimhautbesiedlung ist lebensnotwendig für ein funktionierendes IS: In Studien zeigte sich, dass steril aufgezogene Versuchstiere nicht überlebensfähig waren. Insbesondere das **GALT**, das Darmimmunsystem, hat Einfluss auf die Mukosa des Respirationssystems und des Urogenitaltraktes, in denen die humorale Immunität vor allem durch das sekretorische Ig-A vermittelt wird [72, 73]. Das GALT überprüft bei der ständigen Konfrontation mit körperfremden, potenziell pathogenen Substanzen und Organismen deren Gefährlichkeit für den Körper. Dieser sogenannte „Mukosablock“ beinhaltet mechanische, humorale, zelluläre sowie immunologische und nichtimmunologische Faktoren, wie z.B. Epithel, Schleim, Sekrete, Enzyme und immunkompetente Zellen [72]. Er wirkt wie ein hochselektiver Filter, der kontrolliert Stoffe aufnimmt und in Auseinandersetzung mit dem antigenen Material das Immunsystem trainiert und anpasst.

Die menschliche Darmschleimhaut macht eine Fläche von etwa 400 m² aus, im Vergleich zur Körperoberfläche mit 2 m², und beheimatet über 500 verschiedene Mikrobenarten, d.h. insgesamt etwa 10¹⁴ Keime [73, 79]. Dazu gehören mutualistische, kommensale, neutrale, opportunistische und pathogene Mikroorganismen. Ca. 85% des menschlichen IS sind mukosaassoziiert. Mit über 400 kommensalen Spezies lebt der Mensch symbiontisch. Sie schützen den Körper durch Konkurrenz mit pathogenen Erregern um Platz und Nährstoffe [45]. Andere Mechanismen sind die Produktion von mikrobiozid oder –statisch wirkenden Substanzen und Ansäuerung des Darmmilieus durch Stoffwechselprodukte, speziell durch Bifidobakterien und Lactobazillen [72]. Bifidobakterien und Lactobazillen arbeiten vor allem mit Bacteroides zusammen und stellen eine wichtige Funktion in Form einer Kolonisationsresistenz dar. Diese Barriere übt seine Aufgaben noch vor dem GALT aus und dient insbesondere der Abwehr pathogener Mikroorganismen wie Salmonellen, Shigellen, Yersinien, enterotoxischen E.coli oder auch Candida und Clostridien [72]. Ausgehend vom Magen, in dem nur wenige säuretolerante Organismen leben können, über Jejunum und Ileum mit noch vielen aeroben Keimen, nimmt die Bakteriendichte zum Kolon immer weiter zu (Bild 1). Das Kolon ist am dichtesten besiedelt und besteht zu 90% aus anaeroben Erregern.



Der Ansatz dieser Studie ist die Korrektur und Stabilisierung des Vaginalmilieus durch orale/enterale Gabe von Laktobazillen und Bifidobakterien in Form sogenannter Probiotika.

Definition Probiotika: Mikrobielle Präparate, die lebende und/oder abgetötete Mikroben einschließlich deren Bestandteile und Stoffwechselprodukte enthalten [76].

Probiotika enthalten definierte Mikroorganismen und sind objektiven Analysen bezüglich ihrer Wirksamkeit zugänglich. So lassen sie sich auch in doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien entsprechend einem Arzneimittel einsetzen.

Reid (1999) stellte noch einige andere Anforderungen an Probiotika [50]:

- *Fähigkeit zur Zelladhärenz*
- *Verhinderung/Reduktion pathologischer Adhärenz*
- *Persistenz und Vermehrung*
- *Produktion von Säuren, Wasserstoffperoxid und Bakteriziden*
- *Resistenz gegen vaginale Mikrobizide und Spermizide*
- *Nichtinvasive, nichtkanzerogene und apathogene Eigenschaften*
- *Koaggregation und Förderung einer physiologischen Flora*

Die verschiedenen Fähigkeiten der Probiotika variieren in Abhängigkeit von der Erregerart.

Goldin et al. zeigten 1992, dass Lactobazillen in der Lage waren, lebend die Magen-Darm-Passage zu überwinden. Erst ab pH-Werten unter eins wurden sie beeinträchtigt [87].

Der Nachweis, dass feste Partikel aus dem Darm ins periphere Blut aufgenommen werden können, wurde hingegen schon im Jahre 1843 von dem Göttinger *Professor Gustav Herbst* bei einem Hund bewiesen: Der so genannte „Herbst-Effekt“ [87]. 120 Jahre später bestätigte *Volkheimer* dieses am Menschen für Partikel bis 70 µm Größe. Es sei laut *Zimmermann et al.* davon auszugehen, dass oral verabreichte ca. 1µm große Bakterien, wie die Lactobazillen, aus dem Darmlumen in das Darmstroma gelangen und einerseits immunkompetente dendritische Mukosazellen aktivieren, andererseits über die Lymphe ins Blut und so periphere lymphatische Organe, wie Milz und Lymphknoten erreichen [87]. Durch Kontakt mit immunkompetenten Zellen der Darmmukosa und des lymphatischen Systems wird die zelluläre und humorale Immunität stimuliert. Die M-Zellen der Darmschleimhaut nehmen endozytotisch Antigene aus dem Darmlumen auf und geben sie an antigenpräsentierende dendritische Zellen weiter. So gelangen die Informationen über Lymphe und Blut in immunkompetente Zellen, die eine Immunantwort bilden.

Das Phänomen, dass auf Nahrungsantigene meist keine Immunantwort erfolgt, beschreibt man als orale Toleranz [45]. Die Fremdantigene der Nahrung lassen das System auf eine spezifische, aktive Art nicht ansprechen. Eine immunologische Reaktion entsteht bei den verschiedenen pathogenen und apathogenen Organismen durch Auslösung einer Entzündung. Entscheidend ist der Einfluss auf die Interleukine und Zytokinfreisetzung, die eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess spielen. Auch Autovaccine, aus der Stuhlflora isolierte, autologe, nicht-pathogene Rauformen humaner *E.coli*, wirken modulierend auf das IS. In einer Pilotstudie von *Rusch et al.* [71] kam es nach Gabe von Autovaccinen zu einer signifikanten Senkung des CRP-Wertes um 23,5% ($p=0,042$), ohne Veränderung der Antikörperproduktion, so dass man hier auf eine Möglichkeit der Behandlung von chronisch entzündlichen Krankheiten hofft. *E.coli* und *Enterococcus faecalis* werden z.B. zur Behandlung der Neurodermitis oder von Allergien eingesetzt.

Ein Pionier bei der **Untersuchung der Scheidenflora**, ihrer Zusammensetzung und Bedeutung ist *Alfred Döderlein*. Schon 1892 erkannte er, dass die obligat anaeroben grampositiven Stäbchen Milchsäure bilden, die für einen bestimmten pH-Wert in der Scheide verantwortlich sind und so vor anderen fakultativ-pathogenen Keimen schützen können [56].

Nach Reid [67] besteht der Schutz **durch die Lactobazillen** (Döderlein-Stäbchen) durch die von ihnen **produzierte Stoffe** (Abb.2):

1. Milchsäure und andere Säuren
2. Wasserstoffperoxid (H_2O_2) mit oxidierender/desinfizierender Wirkung
3. Bakteriozine, die das Wachstum von pathogenen Erregern hemmen
4. Biosurfactants zur Vaginalwandauskleidung und damit als Adhäsionsschutz
5. Koaggregations-Moleküle zur Verhinderung der Vermehrung pathogener Keime

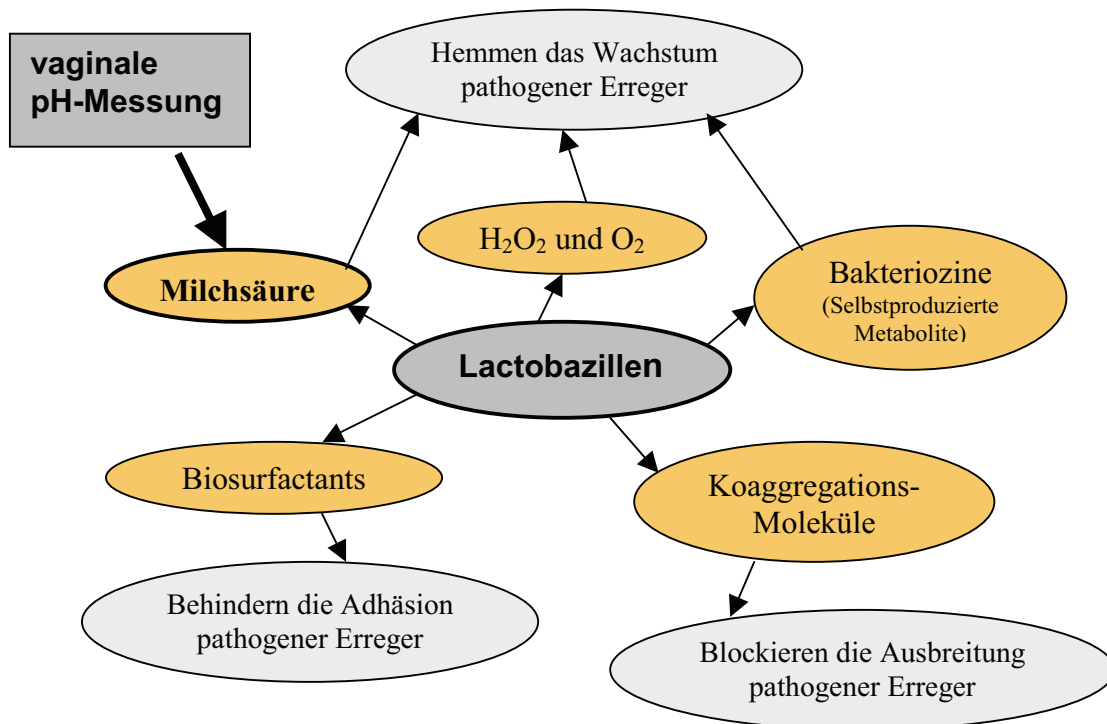


Abbildung 2: Funktion von Lactobazillen (modifiziert nach Reid 2001) mit diagnostischem Einblick durch vaginale pH-Messung

Wenn eine Milieustörung der Vagina auftritt, also der pH-Wert ansteigt ($\geq 4,7$), weist dies auf eine Minderung des Lactobazillenschutzsystems hin. Es liegen dabei meist noch keine Zeichen einer Infektion, z.B. einer bakteriellen Vaginose, oder gar Hinweise für eine drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehentätigkeit und/oder Zervixinsuffizienz) vor [75]. Ziel ist dann die Normalisierung der Scheidenflora durch vaginale Gabe von Lactobazillen-Präparaten. Der positive Effekt hält aber meist nur kurzfristig für den Zeitraum der Anwendung an. Danach sinkt die Zahl der Milchsäurebakterien wieder und es entsteht erneut eine Dysbiose. Trotzdem wird die prophylaktische und therapeutische vaginale

Lactobazillenbehandlung in den Studien von *Hengst und Mitarbeitern* [76] und bei *Neri et al.* [60] als positiv für das vaginale Milieu und deren Störungen bewertet. Ähnlich ist es mit der Antibiotikatherapie: Zwar ist es mit Metronidazol, welches besonders auf *Gardnerella vaginalis* wirkt, den Erreger der BV, möglich, schnell wieder eine physiologische Scheidenflora herzustellen, ohne die Lactobazillen zu zerstören. In verschiedenen Studien wurde jedoch gezeigt, dass der alte Zustand in ca. 30% der Fälle nach drei Monaten bzw. 80% der Fälle nach neun Monaten wieder erreicht ist [56]. Wegen den geringeren Nebenwirkungen eignet sich vor allem Clindamycin gerade bei Schwangeren zur Behandlung der BV, aber auch hier wurden Rückfälle verzeichnet [56].

Die positiven Wirkungen von Bifidobakterien und Lactobazillen auf die Darmflora wurden oft beschrieben [56, 63]. Dabei zeigen erst hohe Keimkonzentrationen von 10^5 bis 10^6 Keimen pro Gramm einen Effekt auf die unspezifische Abwehr. Normale Joghurts erreichen diese Konzentrationen besonders zum Ende ihrer Haltbarkeit nicht mehr. Die spezifische Abwehr durch T-Zellen reagiert sogar erst bei deutlich höheren Konzentrationen, weshalb die als Arzneimittel genutzten Probiotika Keimkonzentrationen von 10^9 Keime/g enthalten [63]. Die in der vorliegenden Studie eingesetzten Präparat-Zusammensetzungen enthalten jeweils 5×10^8 Bakterien von *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus lactis*.

In wieweit über die Darmflora das vaginale Milieu verändert wird und damit der Prozess von Schwangerschaft und Geburt beeinflusst werden kann, untersucht diese Studie.

Frauen, die mit drohender Frühgeburt ins Krankenhaus kommen, sollen ab dem Zeitpunkt bis zur vollendeten 37. SSW ein Lactobazillen-/Bifidobakterien-Präparat oral einnehmen, um die Scheidenflora vom Darm aus zu sanieren. Ziel ist ein physiologisch niedriger pH-Wert $\leq 4,4$ mit ausreichender Funktion der Lactobazillen als besten Schutz vor Ansiedlung und Vermehrung von pathogenen Organismen, die durch Einleiten der Entzündungskaskade vorzeitig zur Geburt führen können. Die Folgen der Frühgeburtlichkeit sind ein erhöhtes Risiko von Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen und damit ein schlechterer Start ins Leben.

2. PATIENTENGUT UND METHODE

2.1 Die Studie

Es wurde eine **prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte Doppel-Blind-Studie** zur Untersuchung des Einflusses oral verabreichter *Lactobazillen* und *Bifidobakterien* auf die **drohende Frühgeburt** durchgeführt.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Rostock als unbedenklich eingestuft. Über den Zeitraum von August 2001 bis Mai 2003 erfolgte die Rekrutierung der Patientinnen.

2.2 Die Studienteilnehmerinnen

Es wurden 78 schwangere Patientinnen mit drohender Frühgeburt einbezogen, von denen sieben die Studie vorzeitig abgebrochen haben: Die Patienten-Nr. 8, 17, 21, 60, 68, 69, 72 (drei aus der Verumgruppe, vier aus der Kontrollgruppe) sind aus der Studie ausgestiegen. Außerdem waren in einzelnen Fällen Werte und Befunde (siehe Anhang S.117) nicht erhebbar, so dass diese in die Auswertung nicht einbezogen werden konnten.

Die **Diagnose der drohenden Frühgeburt** beruhte auf:

1. regelmäßiger Wehentätigkeit von mehr als vier Kontraktionen/30 min, tokometrisch nachgewiesen +/- subjektiv spürbar und/oder
2. der Zervixinsuffizienz, palpatorisch (Westin-Score) bzw. sonografisch (vaginale Zervixlänge < 25 mm oder Trichterbildung) erhoben.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz ab der 21. SSW	- vorzeitiger Blasensprung
- Alter über 16 Jahren	- Mehrlingsschwangerschaft
- schriftliche Einverständniserklärung	- chronische Magen-Darm-Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)

2.4 Ablauf der Studie

Nachdem die mit drohender Frühgeburt aufgenommenen Patientinnen ihr Einverständnis erklärt hatten, erhielten sie das **routinemäßige Management** der drohenden Frühgeburt, d.h.

- i.v. Tokolyse (0,5-1 µg/min Fenoterol + 15-20 mg/min Magnesium)
- Lungenreifeinduktion (12 mg Betamethason über 2 Tage)
- Antibiotikaprophylaxe (3 x 2 g Mezlozillin über 3 Tage)
- CTG
- Sonografie
- Infektionsdiagnostik.

Zusätzlich sollten die Teilnehmerinnen täglich einen Beutel mit dem **Präparat** (Symbiolact Comp., SymbioPharm, Herborn, Germany) **bzw. Placebo** bis zur vollendeten 37. SSW einnehmen.

Das Präparat enthält pro Beutel: - *Lactobacillus acidophilus* (5×10^8 Bakterien)
- *Lactobacillus casei* (5×10^8 Bakterien)
- *Bifidobakterium bifidum* (5×10^8 Bakterien)
- *Streptococcus lactis* (5×10^8 Bakterien).

Bei Aufnahme der Patientin erfolgte die Bestimmung des **vaginalen pH-Wertes** und die Entnahme einer **Stuhlprobe** zur mikrobiologischen Untersuchung.

Diese Vorgehensweise sollte im 14tägigen Abstand wiederholt werden, was aber in praxi nur bei stationärem Aufenthalt umzusetzen war, da der Aufwand für die Schwangeren möglichst gering gehalten werden sollte.

Die Erfassung der Daten fand anhand des Datenbogens der *Regionalstudie Rostock zur Frühgeburtlichkeit* einschließlich der Dokumentation der perinatalogischen Daten statt. Zur **Auswertung** der gewonnenen Daten wurde das *SPSS-Programm 13.0* herangezogen. Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für zwei nicht normal verteilte unabhängige Stichproben und dem Kruskal-Wallis-Test, wenn mehrere unabhängige Stichproben miteinander verglichen werden sollten. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wurde herangezogen, um nicht parametrisch zwischen zwei Merkmalen eine Korrelation zu ermitteln. Außerdem erfolgte die Darstellung in Diagrammen und Tabellen größtenteils in *SPSS*, in einigen Fällen mit *Excel* oder *Word*.

2.5 Fragestellung und Ziel der Studie

Die **Fragestellung** der Studie ist, ob durch die orale Zufuhr probiotischer Keime

- a) direkt durch die Veränderung der intestinalen Keimbesiedlung mit resultierender Lactobazillen- und Bifidobakterien-Dominanz und
- b) indirekt über die Aktivierung des mukosaassoziierten immunkompetenten Systems im Darm (MALT)

ein zusätzlicher Therapie-Effekt im Management der drohenden Frühgeburt erreicht werden kann.

Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob durch eine veränderte intestinale Flora das Vaginalmilieu in solcher Form beeinflusst werden kann, dass es Auswirkungen auf die Prädiktoren der vorzeitigen Wehentätigkeit, wie vaginale Keime und Infektion, hat.

Das **Ziel** der Studie ist:

1. eine erhoffte Verkürzung der Hospitalisierung,
2. eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer in Tagen und
3. die Senkung der Frühgeburtenrate.

3. ERGEBNISSE

3.1 Die Studienteilnehmerinnen

An dieser Studie haben $n=78$ Schwangere, die mit drohender Frühgeburt in der Klinik aufgenommen wurden, im Verlauf von August 2001 bis Mai 2003 teilgenommen.

Für die Auswertung konnten letztlich 71 Frauen einbezogen werden. Die verbleibenden sieben Teilnehmerinnen (Nummer 8, 17, 21, 60, 68, 69, 72) hatten die Studie aus unterschiedlichen, teilweise nicht angegebenen Gründen abgebrochen. Bei zwei Patientinnen traten Nebenwirkungen auf, dazu zählten Übelkeit und Durchfälle, woraufhin das Präparat abgesetzt wurde. Außerdem kam es bei einer Schwangeren in der 37. SSW zum intrauterinen Fruchttod. Eine weitere Teilnehmerin verzog vor Schwangerschaftsende und war der Studie nicht mehr zugänglich.

Durch die Randomisierung befinden sich von den Studienteilnehmerinnen 36 in der Verum- und 35 in der Placebogruppe (Anhang Tab.1).

In einzelnen Fällen konnten Daten, die im Anhang aufgeführt werden (siehe „Auflistung der fehlenden Daten“, S.117), nicht erhoben werden und standen somit der Auswertung nicht zur Verfügung.

3.2 Vergleich der Gruppenhomogenität

3.2.1 Das Alter der Studienteilnehmerinnen und der Body-Maß-Index

In der Verumgruppe liegt der Altersdurchschnitt bei 28,42 Jahren (Median 26,50). Die jüngste Patientin war 18 Jahre und die Älteste 41 Jahre alt (Spannweite 23 Jahre). Mit 27,31 Jahren (Median 27,00) liegt der Schnitt in der Placebogruppe etwas niedriger (Tab.1). Die Spannweite beträgt hier 26 Jahre (17 bis 43 Jahre), also drei Jahre mehr im Vergleich zum Verum. Ein Alter der Schwangeren unter 16 Jahren gehörte zu den Ausschlusskriterien. Der Body-Maß-Index (BMI) berechnet sich als Quotient des Gewichtes in Kilogramm durch die Größe in Metern zum Quadrat. Er konnte für 29 Teilnehmerinnen der Verum- und 27 der Placebogruppe ermittelt werden. Von den übrigen fehlen Angaben zur Berechnung. Mit einem mittleren Wert von $22,02 \text{ kg/m}^2$ ist der BMI der Verumgruppe etwas größer als in der Kontrollgruppe ($20,32 \text{ kg/m}^2$), was aber vor allem auf eine Teilnehmerin mit einem BMI von über 43 kg/m^2 zurückzuführen ist. Beide Gruppen bewegen sich jedoch im Normbereich von 20 bis 25 kg/m^2 (Tab.1).

Tabelle 1: Das Alter und der BMI der Patientinnen im Vergleich beider Gruppen (Verum/Placebo)

Gruppe		Patientenalter	Body-Maß-Index in kg/m ²
Verum	Mean	28,42	22,02
	N	36	28
	Std. Deviation	7,048	5,066
	Median	26,50	21,25
Placebo	Mean	27,31	20,32
	N	35	28
	Std. Deviation	6,244	1,739
	Median	27,00	20,26
Total	Mean	27,87	21,17
	N	71	56
	Std. Deviation	6,640	3,849
	Median	27,00	20,77

3.2.2 Gravidität und Parität der Studienteilnehmerinnen

In Bezug auf die vorliegende Schwangerschaft bzw. auf vorangegangene Schwangerschaften sind beide Gruppen annähernd übereinstimmend: Im Verumgut beträgt die mittlere Gravidität (Mittelwert aus allen Schwangerschaften von der ersten bis zur fünften) 2,00 vs. 2,11 in der Placebogruppe. Im Median ist es in beiden Gruppen die zweite Gravidität. Für die Parität befinden sich die Werte im Median jeweils bei einer vorangegangenen Schwangerschaft für Verum und Placebo. Die Mittelwerte unterscheiden sich gering (Tab.2).

Tabelle 2: Mittelwerte und Mediane der Gravidität und Parität im Vergleich beider Gruppen

Gruppe		Gravida	Para
Verum	Mean	2,00	1,56
	N	36	36
	Std. Deviation	1,414	,877
	Median	2,00	1,00
Placebo	Mean	2,11	1,43
	N	35	35
	Std. Deviation	1,491	,778
	Median	2,00	1,00
Total	Mean	2,06	1,49
	N	71	71
	Std. Deviation	1,443	,826
	Median	2,00	1,00

In den Tabellen 3 und 4 sind die Mengen (linear und prozentual) von Gravidität und Parität im Vergleich der beiden Gruppen dargestellt. Auch diese Verteilung stellt sich homogen in den Gruppen dar. Die Anzahl der Schwangerschaften reicht von eins (45,1%) bis acht (2,8%), wobei die Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften eins (66,2%) bis fünf (1,4%) beträgt.

Tabelle 3: Verteilung der Gravidität in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		Gravida												Total	
		1		2		3		4		5		8		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	17	23,9%	10	14,1%	5	7,0%	3	4,2%	-	-	1	1,4%	36	50,7%
	Placebo	15	21,1%	11	15,5%	4	5,6%	3	4,2%	1	1,4%	1	1,4%	35	49,3%
Total		32	45,1%	21	29,6%	9	12,7%	6	8,5%	1	1,4%	2	2,8%	71	100,0%

Tabelle 4: Verteilung der Parität in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		Para										Total	
		1		2		3		4		5		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	22	31,0%	10	14,1%	3	4,2%	-	-	1	1,4%	36	50,7%
	Placebo	25	35,2%	6	8,5%	3	4,2%	1	1,4%	-	-	35	49,3%
Total		47	66,2%	16	22,5%	6	8,5%	1	1,4%	1	1,4%	71	100,0%

3.2.3 Die belastete Anamnese

Zur belasteten Anamnese werden Früh- und/oder Fehlgeburten und/oder Schwangerschaftsunterbrechungen (Abruptiones) in der Vergangenheit gezählt. Abruptiones können, wie z.B. eine Konisation oder andere gynäkologische Operationen, durch strukturelle Veränderungen ein zusätzliches Risiko für eine Zervixinsuffizienz bei einer späteren Schwangerschaft darstellen.

In dieser Studie bestanden in 25 Fällen der Verum- und 19 Fällen der Placebogruppe (61,97% der Patientinnen) keine Belastungen, also keine der oben genannten Ereignisse (Tab.5). Hingegen fanden sich bei fünf Patientinnen der Verum- und sechs Patientinnen der Placebogruppe Früh- und/oder Fehlgeburten in der Anamnese. Bei vier Frauen der Verumgruppe und sechs der Kontrollgruppe wurden schon Abruptiones durchgeführt, bei

zwei Patientinnen der Verum- und vier der Placebogruppe kamen sowohl Fehlgeburten als auch Abruptiones vor.

Tabelle 5: Die belastete Anamnese in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		belastete Anamnese								Total	
		keine Belastung		Früh-/ Fehlgeburt(en)		Abruptio(nes)		Fehlgeburt+ Abruptio		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	25	35,2%	5	7,0%	4	5,6%	2	2,8%	36	50,7%
	Placebo	19	26,8%	6	8,5%	6	8,5%	4	5,6%	35	49,3%
Total		44	62,0%	11	15,5%	10	14,1%	6	8,5%	71	100,0%

3.2.4 Die drohende Frühgeburt

Die aufgenommenen Patientinnen wiesen nach dem klinischen Bild und weiterführender Diagnostik (CTG, Ultraschall, Infektionsdiagnostik) unterschiedliche Befunde in Bezug auf die drohende Frühgeburt auf. In fünf Kategorien gegliedert, zeigten 14 Frauen der Verum- und 15 Frauen der Placebogruppe eine vorzeitige Wehentätigkeit. Je fünf Patientinnen der Verum- und Placebogruppe wiesen Zeichen einer Zervixinsuffizienz auf. Wiederum bei vier (Verum) bzw. zwei (Placebo) Patientinnen lag neben der vW eine verkürzte Zervix vor. Zusätzlich zur ZI fand sich bei insgesamt fünf Patientinnen ein Fruchtblasenprolaps und in 21 Fällen (11 Verum, 10 Placebo) wurde neben vW und/oder einer ZI im Verlauf der Schwangerschaft eine Fruchtwasservermehrung (Hydramnion) diagnostiziert (Tab.6). Die Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Befunde ist in den beiden Gruppen annähernd gleich.

Tabelle 6: Häufigkeit der einzelnen Befunde der drohenden Frühgeburt in beiden Gruppen

		drohende Frühgeburt										Total	
		vorzeitige Wehentätigkeit		Zervixinsuffizienz		ZI bei vW		ZI mit Fruchtblasenprolaps		Hydramnion bei vW u./o. ZI			
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	14	19,7%	5	7,0%	4	5,6%	2	2,8%	11	15,5%	36	50,7%
	Placebo	15	21,1%	5	7,0%	2	2,8%	3	4,2%	10	14,1%	35	49,3%
Total		29	40,8%	10	14,1%	6	8,5%	5	7,0%	21	29,6%	71	100,0%

3.2.5 Studienbeginn der Teilnehmerinnen und Einnahmedauer des Präparates bzw. Placebos

Der Studienbeginn wurde allgemein durch das Auftreten der drohenden Frühgeburt und die damit zusammenhängende Aufnahme in die Universitätsfrauenklinik bedingt. Im Mittel lag die stationäre Aufnahme bei der 28. SSW, mit einer Woche Unterschied zwischen Verum- (28,56 SSW) und Placebogruppe (27,57 SSW). Der Median befindet sich bei 28,50 SSW in der Verumgruppe vs. 28,00 SSW in der Placebogruppe. Dabei beträgt die Spannweite 13 Wochen (21. bis 34. SSW) im Verumgut vs. 10 Wochen (23. bis 33. SSW) bei der Placebogruppe.

Die mittlere Einnahmedauer des Präparates liegt in der Verumgruppe mit sieben Wochen und sechs Tagen um eine Woche niedriger als bei der Kontrolle (acht Wochen und sechs Tage). Beide haben ihr Minimum bei drei Wochen, die längste Einnahmedauer beträgt in der Verumgruppe 12 Wochen, bei der Kontrollgruppe hingegen 14 Wochen, was die insgesamt längere mittlere Einnahmedauer dieser Gruppe erklärt (Tab.7).

Tabelle 7: Vergleich von Studienbeginn und Einnahmedauer in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

Gruppe		Studienbeginn (SSW)	Einnahmedauer in Wochen
Verum	Mean	28,56	7,81
	N	36	36
	Std. Deviation	2,942	2,827
	Median	28,50	7,00
Placebo	Mean	27,57	8,89
	N	35	35
	Std. Deviation	3,389	3,538
	Median	28,00	8,00
Total	Mean	28,07	8,34
	N	71	71
	Std. Deviation	3,186	3,220
	Median	28,00	8,00

Es fällt auf (Abb.3, Anhang Tab.2), dass die Kontrollgruppe in den frühen SSW stärker vertreten ist. Die Prüfgruppe hat en Gros zwei Wochen später, also in der 25. SSW mit der Präparateinnahme begonnen, was Einfluss auf das Ergebnis der Studie haben könnte. Denn bei Studienbeginn vor der 26. SSW, damit ab 10 Wochen Einnahmedauer, war eine scheinbare Tendenz zur Tragzeitverlängerung zu verzeichnen (siehe Kapitel 3.3.2).

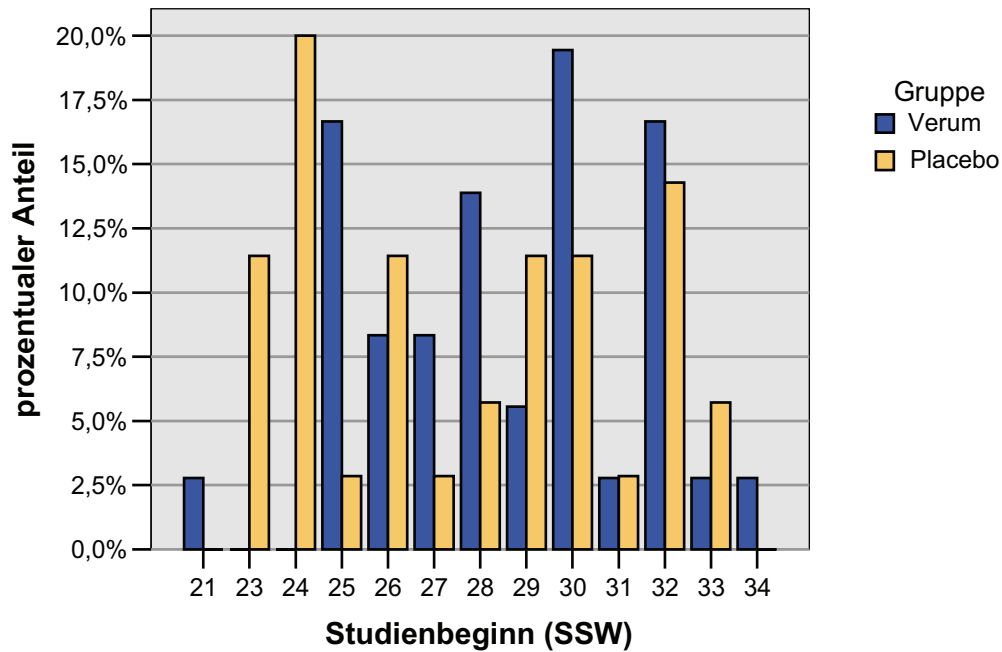


Abbildung 3: Der Studienbeginn in beiden Gruppen; die Häufigkeit der SSW in Prozent

Umgekehrt erkennt man (Abb.4, Anhang Tab.3), dass die längsten Einnahmezeiträume von 11 bis 14 Wochen in der Kontrollgruppe vorlagen (n=15 vs. n=9 beim Verumgut).

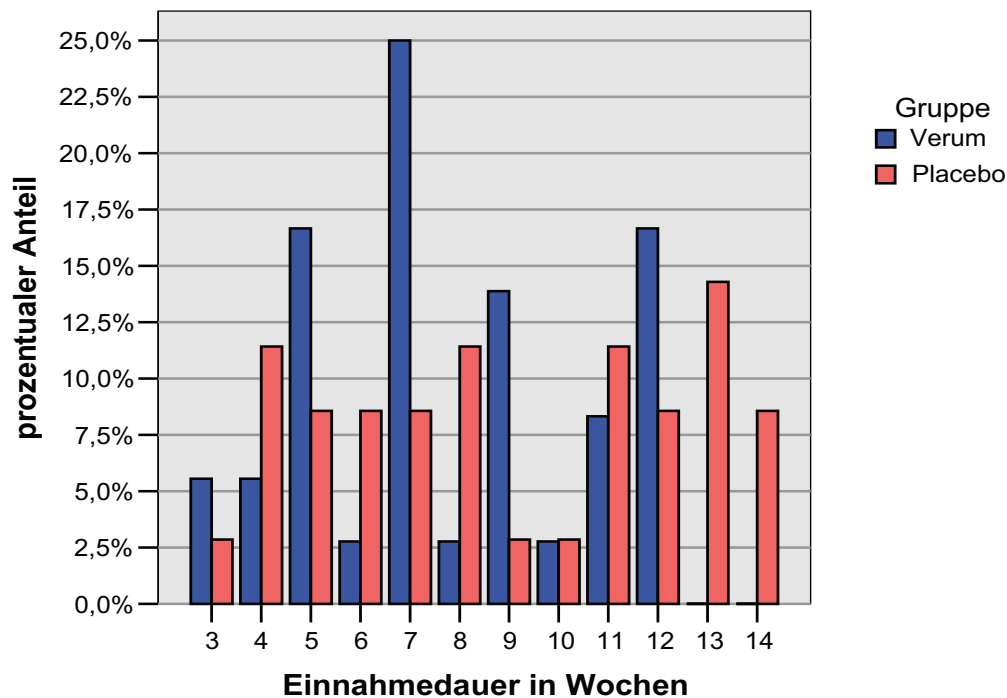


Abbildung 4: Prozentuale Häufigkeit der Einnahmedauer in Wochen in beiden Gruppen

Die Einnahmedauer von 13 und 14 Wochen ist sogar ausschließlich in der Placebogruppe vertreten. Dafür sind die mittleren Einnahmezeiten von sieben bis zehn Wochen in der Prüfgruppe häufiger (n=16 vs. n=9). Die kürzesten Einnahmezeiträume sind mit drei bis sechs Wochen bei je elf Frauen in beiden Gruppen zu finden.

Wesentlich ist sicherlich, dass ein früher Einnahmebeginn auch die Chance auf eine längere Einnahmedauer und damit eine größere Wirksamkeit erhöht. Somit muss man diese beiden Komponenten immer im Zusammenhang sehen.

3.2.6 Rauchen in der Schwangerschaft

Der Nikotinabusus in der Schwangerschaft stellt ein Risiko für das Kind dar, dessen Einfluss auf die Frühgeburtslichkeit immer wieder diskutiert wird.

Es befanden sich 28 Nichtraucherinnen vs. sieben Raucherinnen in der Verumgruppe (n=35) und 25 Nichtraucherinnen vs. sechs Raucherinnen in der Placebogruppe (n=31). Auch hier ist die Verteilung in den Gruppen annähernd gleich (Tab.8). Insgesamt beträgt der Anteil der Raucherinnen damit 19,7%. Über fünf Patientinnen von den 71 Teilnehmerinnen fanden sich keine Angaben zum Rauchverhalten.

Tabelle 8: Der Nikotinabusus im Gruppenvergleich

		Nikotinabusus				Total	
		Nichtraucher		Raucher		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	28	42,4%	7	10,6%	35	53,0%
	Placebo	25	37,9%	6	9,1%	31	47,0%
Total		53	80,3%	13	19,7%	66	100,0%

3.3 Die Ergebnisse der Studie

3.3.1 Die Tragzeiten in den Gruppen Verum und Placebo

Ausgehend von der Hauptfragestellung der Studie über die Tragzeiten der beiden Gruppen ist der Median der Verumgruppe zwar mit 271 Tagen (38+5 SSW) gegenüber der Placebogruppe mit 269 Tagen (38+3 SSW) gering größer (Tab.9), jedoch zeigt der nichtparametrische Test für unabhängige Variablen (Anhang Mann-Whitney-Test 1) keine Signifikanz ($p=0,927$). Die Mittelwerte liegen noch dichter beieinander: 267,50 Tage in der Verum- vs. 267,66 Tage in der Placebogruppe.

Tabelle 9: Vergleich der Tragzeiten beider Gruppen (Verum/Placebo)

Tragzeit in d						
Gruppe	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Verum	267,50	36	16,921	271,00	222	290
Placebo	267,66	35	18,164	269,00	192	290
Total	267,58	71	17,419	269,00	192	290

Nach Auswertung der einzelnen Werte im Diagramm (Abb.5) ist erkennbar, dass alle Studienteilnehmerinnen jenseits der 27. SSW und die meisten (über 80%) sogar oberhalb der Frühgeburtsgrenze (vollendete 37. SSW) entbunden wurden. Nur vier Neugeborene, knapp 6%, kamen vor der vollendeten 34. SSW (238 Tage) zur Welt, davon drei in der Verum- und eine in der Placebogruppe. Sie gehören damit in die Gruppe der Frühgeborenen mit deutlich erhöhter perinataler Morbidität und wiesen tatsächlich postnatal erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Unreife auf.

Die Spannweite der Tragzeit liegt in der Placebogruppe mit 98 Tagen deutlich über der der Verumgruppe (68 Tage), was auf einen niedrigen Wert von 27+3 SSW (192 Tagen) gleich zu Beginn der Studie zurückgeht (Abb.5). Im weiteren Verlauf streuen die Werte der Kontrollgruppe weniger stark um den Mittelwert als die des Verumguts. Jenseits der 40. SSW (280 Tage) haben je sieben Patientinnen der Verum- bzw. Placebogruppe entbunden. Die maximale Tragzeit betrug in beiden Gruppen jeweils 41+3 SSW (290 Tage), je ein Fall in beiden Gruppen. Es kam also maximal zur Schwangerschaftsüberschreitung, nicht jedoch zur Übertragung, die für die Zeit ab 42+0 SSW (294 Tage) definiert ist.

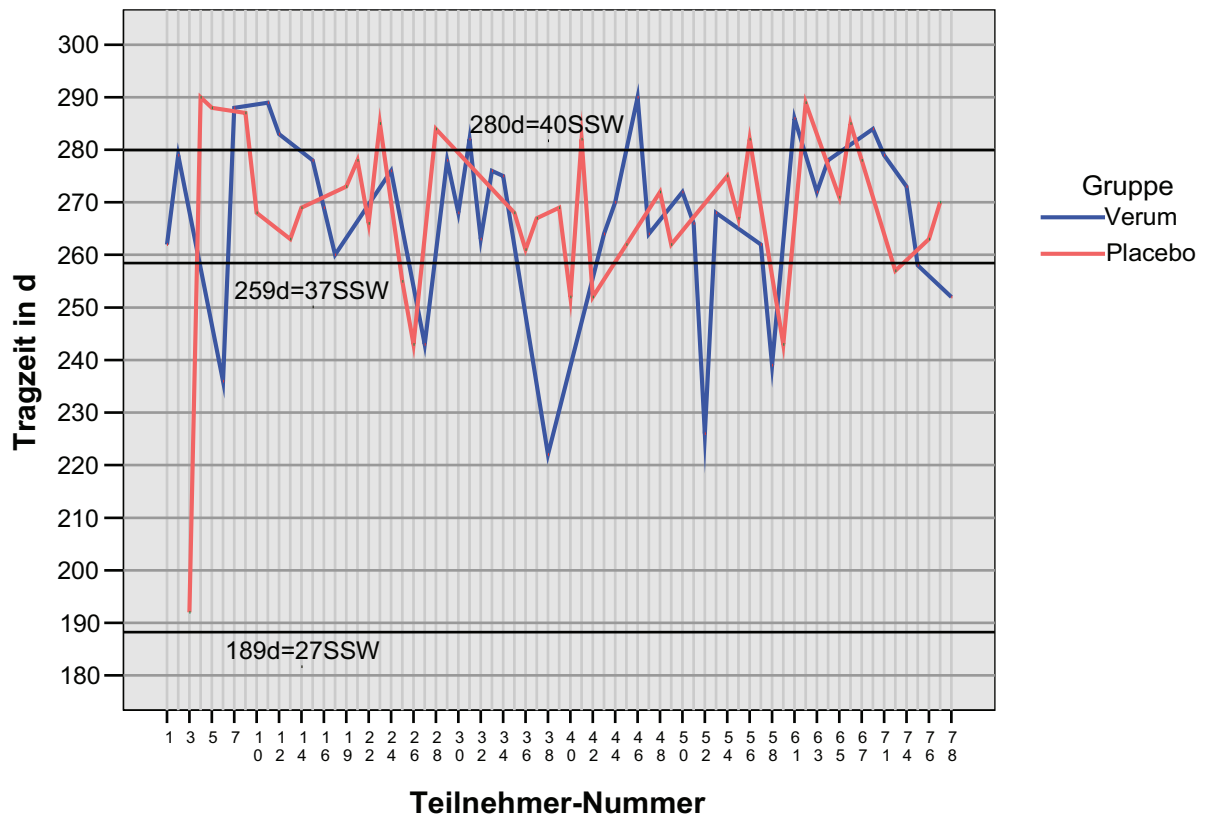


Abbildung 5: Die einzelnen Tragzeiten der Studienteilnehmerinnen in den Gruppen (die Randomisierungsnummern auf der Abszisse sind in Zweier-Schritten und die zweistelligen Ziffern untereinander dargestellt)

Bei Betrachtung der Tragzeiten der beiden Gruppen im Boxplot (Abb.6), ist die größere Spannweite in der Verumgruppe (ca. fünf Tage) in den Bereich der Frühgeburtlichkeit und ein geringes Benefit gegenüber dem Placebo im Vergleich der Mediane beider Gruppen (271 vs. 269 Tage) erkennbar, aber ohne signifikanten Unterschied ($p=0,927$; Anhang Mann-Whitney Test 1).

Eine allgemeine Beschreibung der Boxplotdarstellungen erfolgt im Anhang Abb.1 (S.117).

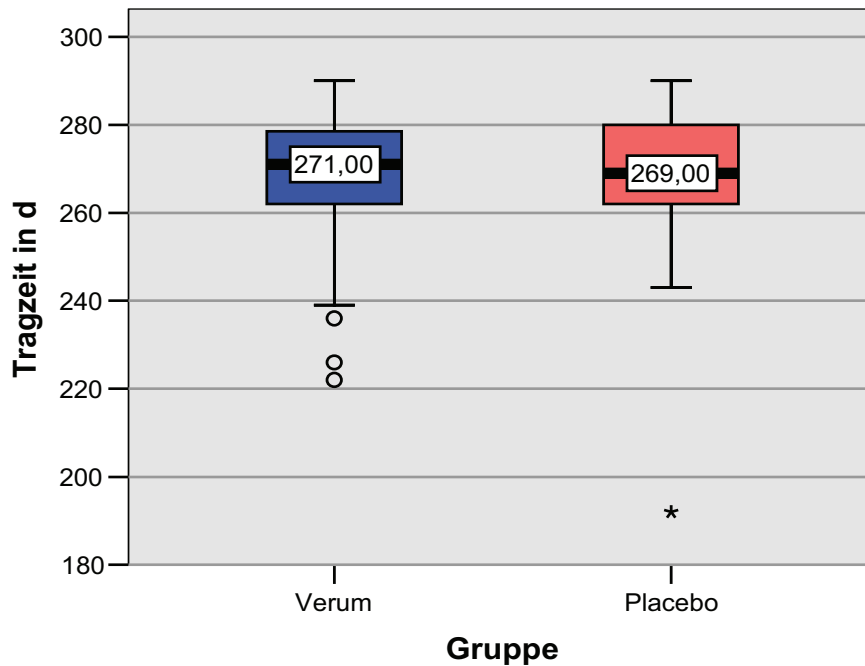


Abbildung 6: Boxplot zum Tragzeitenvergleich beider Gruppen Verum/Placebo

3.3.2 Die Tragzeit in Abhängigkeit vom Studienbeginn und der Einnahmedauer

Wie in Abb.6 zu sehen, findet sich keine Signifikanz zwischen der Verum- und der Placebogruppe bezüglich der Tragzeiten. Ein interessantes Ergebnis zeigt sich, wenn in beiden Gruppen die Veränderung der Tragzeit in Abhängigkeit des Studienbeginns bzw. der Präparate-Einnahmedauer untersucht wird.

Dazu wurden die Gruppen zusätzlich in **1.: Studienbeginn** bis einschließlich der 26. SSW und ab der 27. SSW (ab der 27. SSW ist nach heutigem Stand der neonatologischen Medizintechnik ein Überleben zu 98% möglich [47]) und in **2.: Einnahmedauer** von 3 bis 9 Wochen bzw. von 10 bis 14 Wochen gesplittet (Tab.10).

Tabelle 10: Anzahl der Teilnehmerinnen in den Studienbeginn- und Einnahmedauer-Kategorien in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		Studienbeginn bis zur 26.SSW	Studienbeginn in der 27. bis 34.SSW	Einnahme- dauer 3 bis 9 Wo	Einnahme- dauer 10 bis 14 Wo	Total
Gruppe	Verum	10	26	26	10	36
	Placebo	16	19	19	16	35
Total		26	45	45	26	71

Die Überprüfung, ob sich eine signifikante Tragzeitverlängerung innerhalb der Verumgruppe in Abhängigkeit von der Einnahmedauer ergibt, zeigt scheinbar eine Tendenz zur Tragzeitverlängerung ($p=0,216$) bei längerer Einnahme des Präparates. Eine echte Tendenz ist statistisch erst ab $p=0,15$ zu verzeichnen. Innerhalb der Kontrollgruppe ergibt sich jedoch für die gleichen Merkmale der kürzeren und längeren Einnahmedauer kein ähnlich positives Ergebnis ($p=0,804$) (Anhang Mann-Whitney Test 2 und 3, S. 130/131).

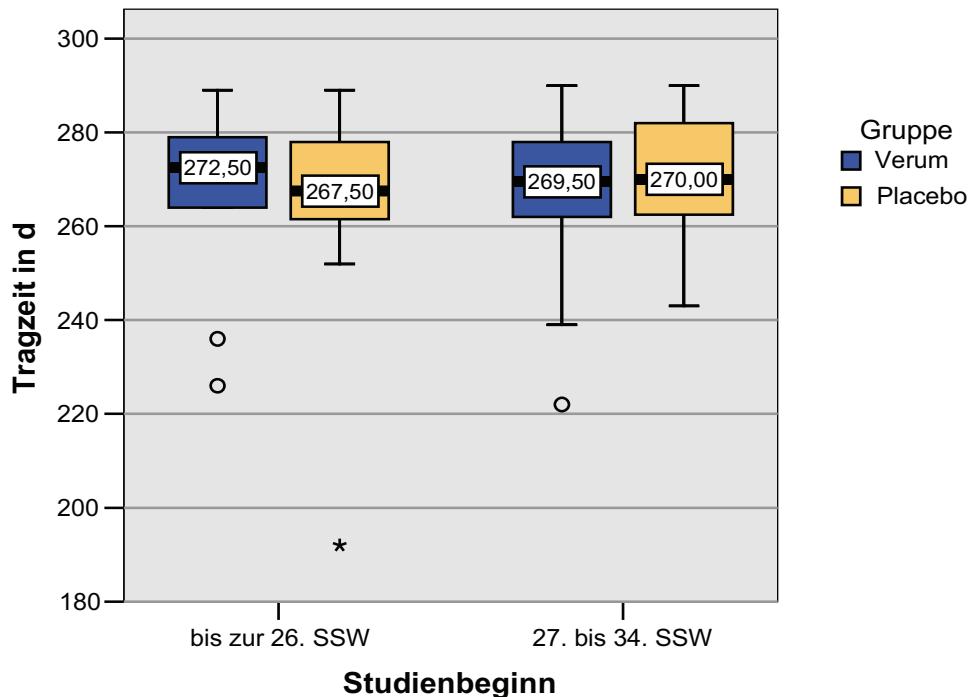


Abbildung 7: Boxplot zur Tragzeitveränderung nach dem Studienbeginn

Bei Studienbeginn bis zur 26. SSW kam es in der Verumgruppe zu einer dreitägigen Tragzeitverlängerung: Im Median 272,50 Tage statt 269,50 Tage im Vergleich zu denen, die erst ab der 27. SSW mit der Einnahme des Präparates begannen (Abb.7). In der Kontrollgruppe hingegen entbanden die Frauen im Median zwei Tage später, wenn sie erst ab der 27. SSW das Placebo bekamen. Im Boxplot über die Einnahmedauer (Abb.8) ist ein Benefit für die Prüfgruppe am deutlichsten erkennbar: Sechs Tage „gewann“ die Verumgruppe bei Einnahme des Präparates über einen Zeitraum von mehr als neun Wochen. Der Median stieg von 268,50 Tagen auf 274,50 Tage Tragzeit. Die Kontrollgruppe dagegen „verliert“ fast drei Tage (von 270,00 auf 267,50 Tage). Analog zur Einnahmedauer sinkt die Tragzeit um 2 ½ Tage bei Studienbeginn zwischen der 27. und 34. SSW vs. Beginn vor der 27. SSW. Das könnte bedeuten, dass ein früher, eventuell sogar prophylaktischer Beginn der

Präparateinnahme vor Eintreten einer drohenden Frühgeburt, sich positiv auf die Schwangerschaftsdauer auswirkt.

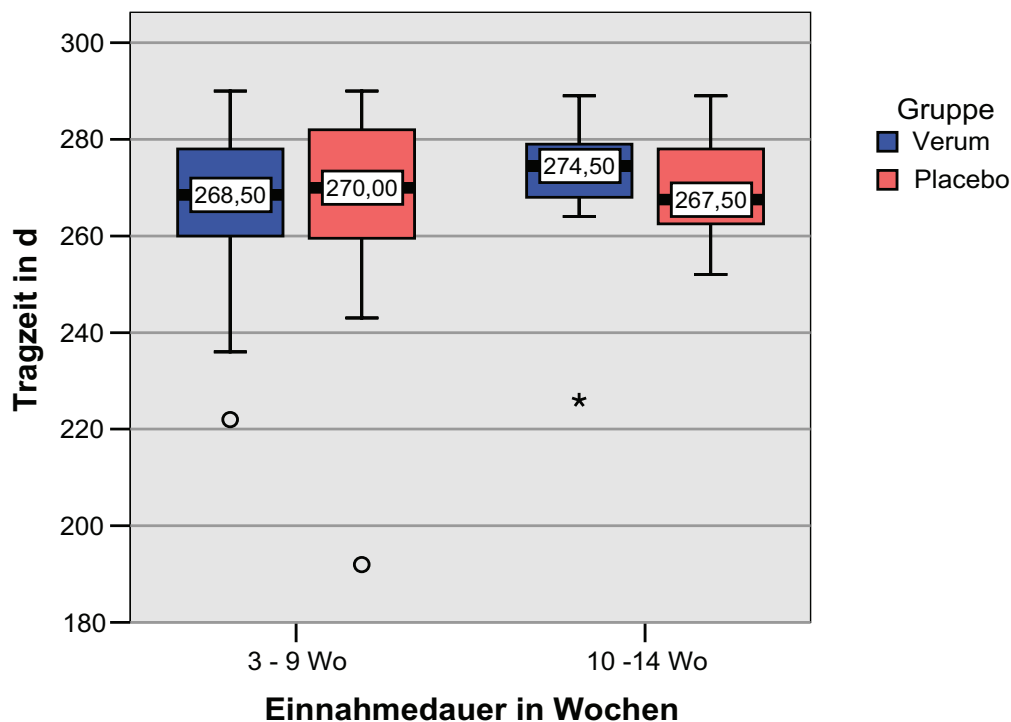


Abbildung 8: Boxplot zur Tragzeitveränderung nach der Einnahmedauer

3.3.3 Die Frühgeburtslichkeit im Vergleich von Verum und Placebo

Eine Frühgeburt ist als Entbindung vor der vollendeten 37. SSW (=259 Tage) definiert.

Es finden sich in beiden Gruppen je sieben Frühgeburten. Das entspricht insgesamt einem Anteil von 19,72% (19% in der Verum-, 20% in der Placebogruppe) (Tab.11, Abb.9).

Tabelle 11: Die Frühgeburtslichkeit in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		Frühgeburt		keine Frühgeburt		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Gruppe	Verum	7	9,9%	29	40,8%	36	50,7%
	Placebo	7	9,9%	28	39,4%	35	49,3%
Total		14	19,7%	57	80,3%	71	100,0%

In der Placebogruppe liegen bis auf den ersten Wert (192 Tage) alle Frühgeburten zwischen 243 Tagen (34+5 SSW) und 257 Tagen (36+5 SSW), während in der Verumgruppe vier

Geburten vor dem 240. Tag (34+2 SSW) stattfanden. Die Spanne bewegt sich hier zwischen 222 Tagen (31+5 SSW) und 258 Tagen (36+6 SSW) (siehe Abb.5).

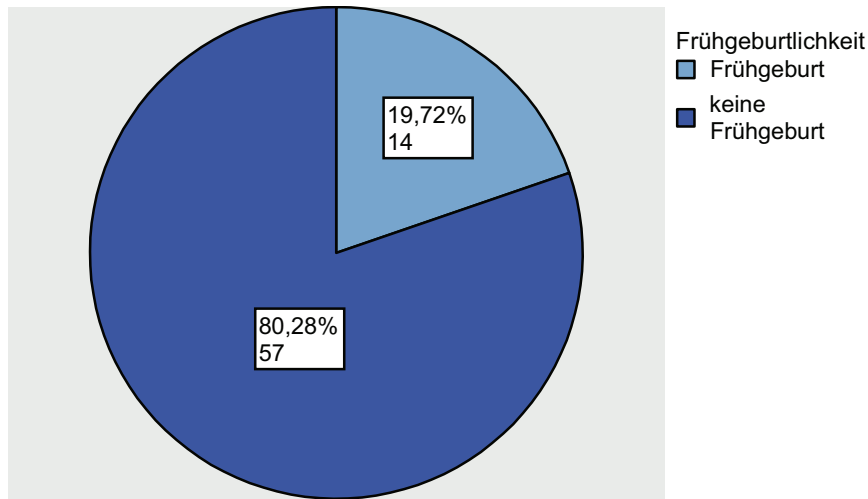


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Frühgeburten an allen Geburten

3.3.4 Die Frühgeburtslichkeit in Abhängigkeit von der Parität

Untersucht man den Anteil von Frühgeburten bei Erst- und Mehrgebärenden, so stellt man fest, dass bei den Multiparae (n=24) dieser Anteil 33% (n=8) beträgt. Im Vergleich dazu liegt die Frühgeburtsrate bei den Primiparae (n=47) bei 13% (n=6). Also fand jede dritte Geburt bei den Mehrgebärenden vor der vollendeten 37. SSW statt, bei den Erstgebärenden hingegen war jede achte Geburt eine Frühgeburt.

In Abb.10 sind die Verhältnisse, d.h. der jeweilige Anteil an Frühgeburten und zeitgerechten Geburten in Bezug auf die absolute Anzahl und die prozentuale Häufigkeit der Prima- und Multiparae zu erkennen.

Die nichtparametrische Korrelationsberechnung für nicht normalverteilte Stichproben nach Spearman ergibt eine zweiseitige Signifikanz zwischen der Parität und der Tragzeit auf dem Niveau $p=0,009$ (Anhang Korrelation nach Spearman 1, S.136).

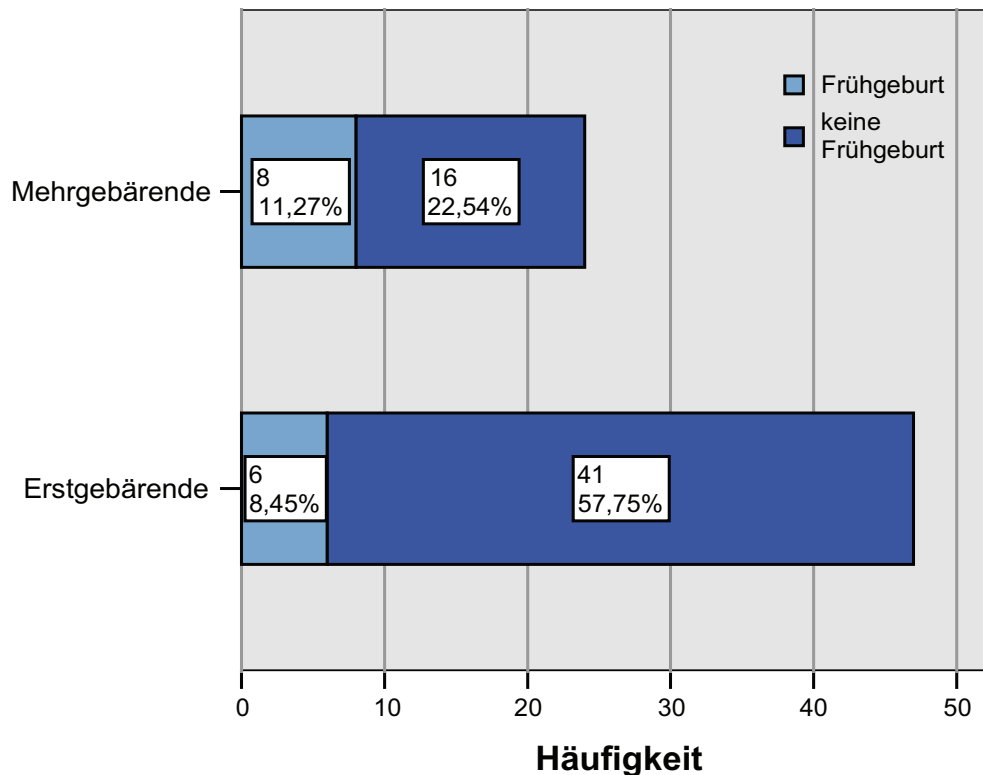


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Frühgeburten an der absoluten Zahl der Geburten im Vergleich der Erst- und Mehrgebärenden

Auch die Darstellung der mittleren Tragzeiten (Abb.11) verdeutlicht diesen Unterschied. Die Erstgebärenden entbanden durchschnittlich zehn Tage später (271,11 Tage/38+6 SSW) als die Mehrgebärenden (260,67 Tage/37+2 SSW). Daraus lässt sich schließen, dass Multiparität ein Risikofaktor für die Frühgeburtslichkeit ist.

Der Boxplot (Abb.12) zeigt nochmals den Median der Tragzeiten (272 Tage Primiparae vs. 264 Tage Multiparae), dessen Unterschied sogar statistisch signifikant ist ($p=0,023$, Anhang Mann-Whitney Test 4, S.131). Die Spannweite der Schwangerschaftsdauer ist bei den Mehrgebärenden deutlich größer (~20 Tage) und reicht weiter in die Frühgeburtslichkeit (225 bis 288 Tage). Im Gegensatz dazu haben die Erstgebärenden eine Spannweite von 243 bis 290 Tagen und keine Geburt im Bereich der sehr frühen Frühgeburt (< 34 SSW/238 Tage).

Somit spielt die Multiparität bei drohender Frühgeburt besonders für die sehr frühe Frühgeburt und deren Folgen – erhöhte kindliche Morbidität und Mortalität – eine große Rolle.

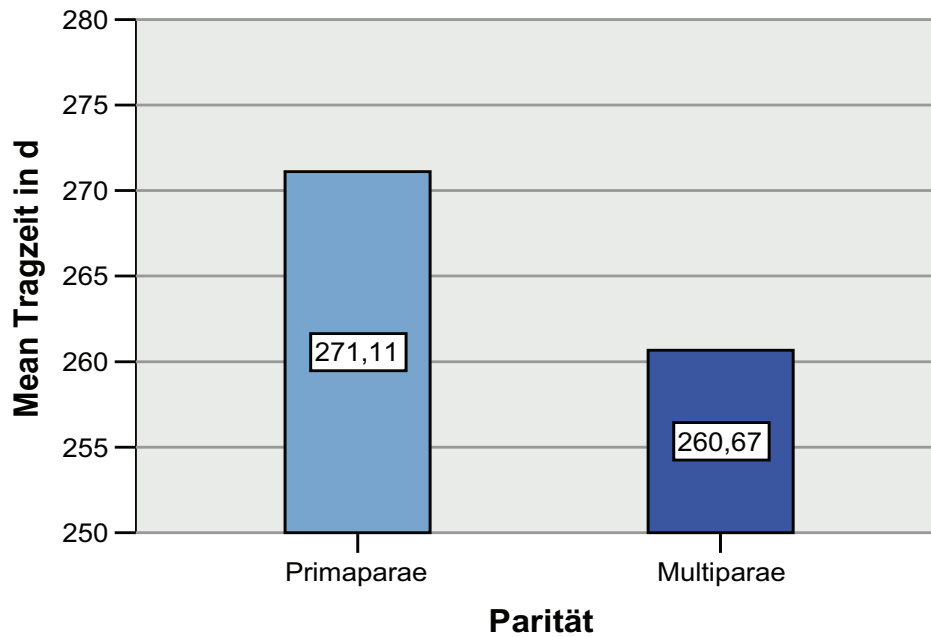


Abbildung 11: Einfluss der Geburtenzahl (Parität) auf die mittlere Tragzeit

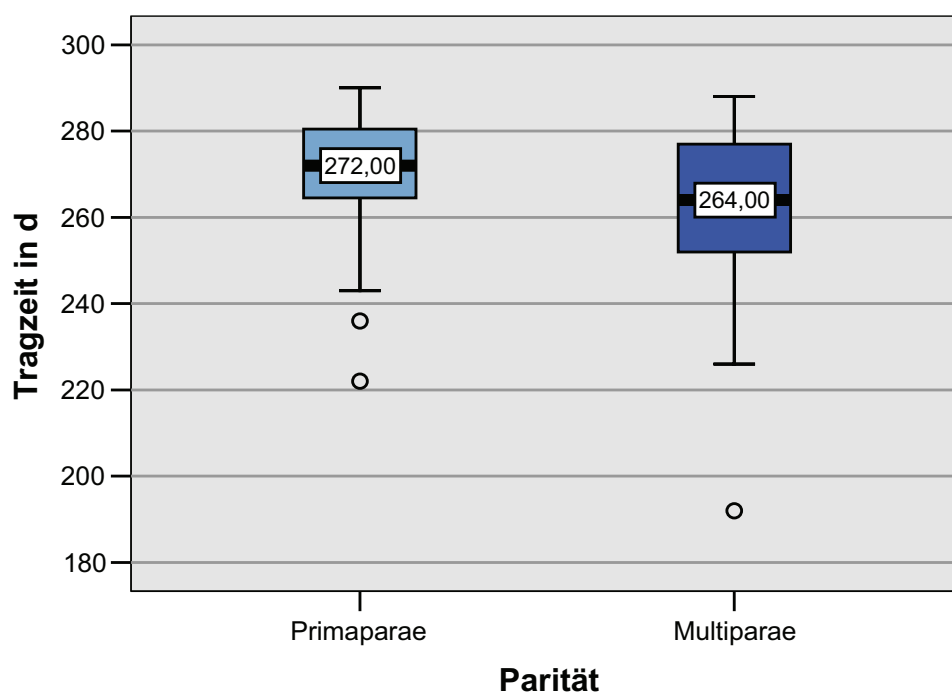


Abbildung 12: Die Mediane der Tragzeiten von Prima- und Multiparae im Boxplot

3.3.5 Die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit vom Alter

Nach Kategorisierung des Patientenalters in fünf Gruppen, von *bis 20 Jahre* in 5er Schritten (*21 bis 25 Jahre*, *26 bis 30 Jahre*, *31 bis 35 Jahre*, *über 35 Jahre*), lässt sich eine Tendenz zur

Tragzeitverkürzung mit zunehmendem Alter erkennen ($p=0,059$, Anhang Kruskal-Wallis-Test 1, S.135). Der größte Sprung von über zehn Tagen befindet sich zwischen der Gruppe bis 20 Jahre und der von 21 bis 25 Jahre. Die nächst größere Differenz mit fünf Tagen besteht zwischen der Gruppe von 26 bis 30 Jahre und 31 bis 35 Jahre (Tab.12, Abb.13). Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit einem Diagramm zur genauen Aufschlüsselung der Tragzeiten in den Alterskategorien im Vergleich beider Gruppen (Verum/Placebo) (Anhang Tab.4, Abb.2).

Tabelle 12: Die mittleren Tragzeiten bezüglich der Alterskategorien unabhängig der Gruppe

Tragzeit in d				
Alterskategorien	Mean	N	Std. Deviation	Median
<= 20 Jahre	278,78	9	8,857	278,00
21-25 Jahre	268,04	24	16,667	272,00
26-30 Jahre	267,54	13	25,448	271,00
31-35 Jahre	262,85	13	15,470	264,00
>35 Jahre	263,42	12	13,304	267,50
Total	267,58	71	17,419	269,00

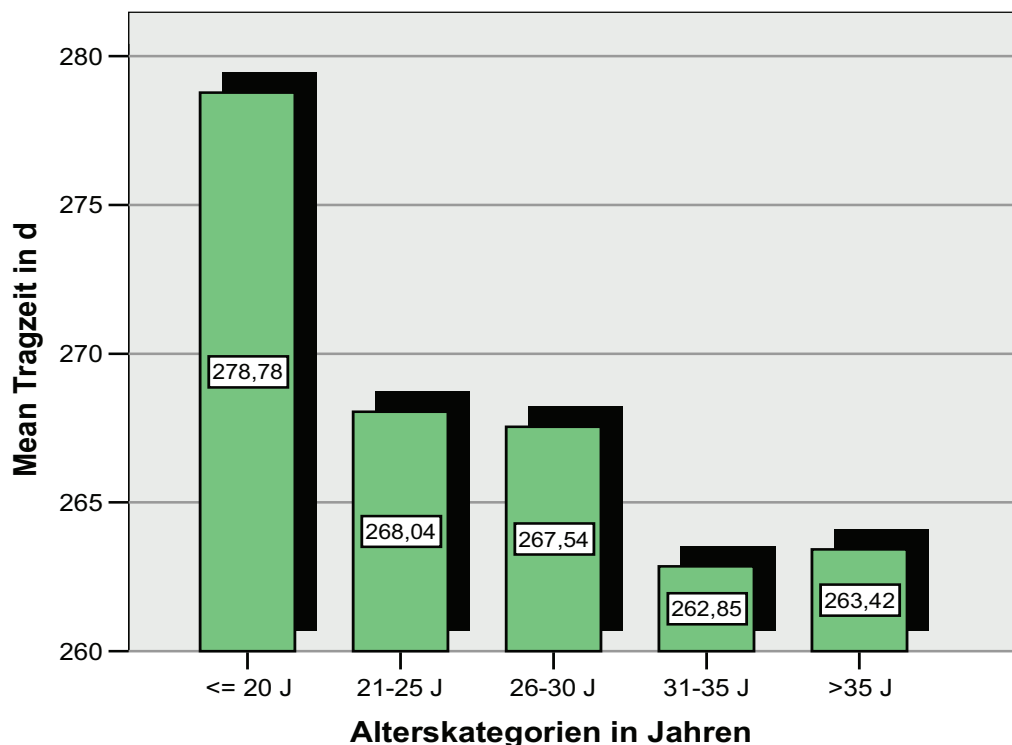


Abbildung 13: Die mittleren Tragzeiten in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren unabhängig von den Gruppen

3.3.6 Der Westin-Score zur Beurteilung der drohenden Frühgeburt

Bei Patientenaufnahme in der Klinik erfolgten umfangreiche Untersuchungen, die u.a. zur Einschätzung der drohenden Frühgeburt dienten. Neben der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung, wurde die Zervix palpatorisch untersucht und beurteilt.

Eine große Bedeutung kommt dabei dem Zervix-Score nach Westin zu. Beurteilt werden der Höhenstand der Zervix, die Muttermundsdilatation, die Verkürzung der Portio, Konsistenz und Position der Zervix (Tab.13). Das sind fünf Kriterien, für die maximal je zwei Punkte vergeben werden, so dass insgesamt 10 Punkte zu erreichen sind.

Tabelle 13: Die Beurteilungsparameter des Westin-Score

Cervix-Score nach Westin	Punktezahl		
	0	1	2
Höhenstand der Leitstelle	-5 bis -3 cm	-2 bis -1 cm	0 bis 2 cm
Muttermundsdilatation	< 0,5 cm	0,5 bis 1,5 cm	> 1,5 cm
Verkürzung der Portio	keine	< 50 %	≥ 50 %
Konsistenz	derb	mittel	weich
Position	sacral	medio-sacral	zentral

Je nachdem wie weit fortgeschritten die Schwangerschaft ist, variiert die zu erzielende Punktzahl. Sie nimmt zum Schwangerschaftsende ab. Außerdem wird unterschieden, ob es sich um Erstgebärende oder Mehrgebärende handelt. Der Quotient gibt an, wie sich der erhobene Befund zur Norm verhält.

In unserer Studie konnten die Werte von 57 Teilnehmerinnen zur Auswertung herangezogen werden. Um statistische Aussagen treffen zu können, wurde der Quotient als Differenz (Kann-Wert minus Ist-Wert) umgeformt, so wird z.B. 3/4 zu 4-3=1. Die so entstandenen Werte wurden nochmals zur besseren Vergleichbarkeit in Gruppen kategorisiert: **1: Differenz > 0**; **2: Differenz = 0**; **3: Differenz < 0 aber ≥ -2**; **4: Differenz < -2**. Das bedeutet, je negativer die Differenz ist, desto stärker ist die Zervixinsuffizienz und somit die Gefahr der drohenden Frühgeburt.

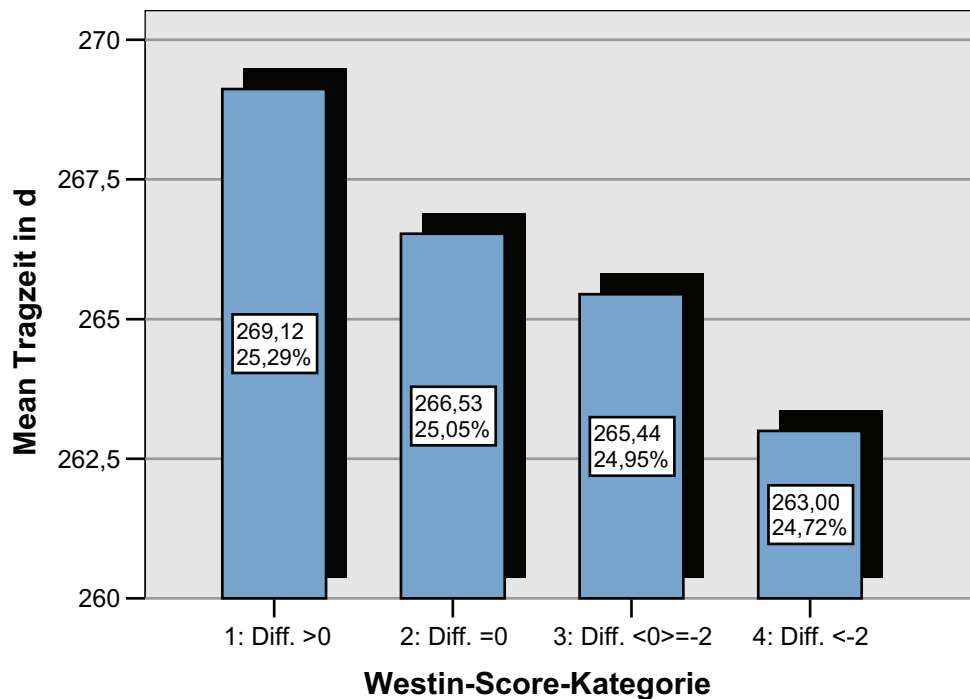


Abbildung 14: Verlauf der mittleren Tragzeiten nach der Beurteilung der Zervixinsuffizienz mittels Westin-Score unabhängig von den Gruppen (von Kategorie 1 bis 4 zunehmend schlechtere Prognose)

Wie die Abbildung 14 zeigt, bestätigt sich der Westin-Score in der Prognose der drohenden Frühgeburt. Es kam zu einer Tragzeitverkürzung mit zunehmender Zervixinsuffizienz, also zunehmender Negativität der Differenz des Westin-Quotienten. Beträgt die mittlere Tragzeit in der Gruppe eins ($n=17$; 29,8%) noch 269,12 Tage (38+3 SSW), so fällt sie auf 266,53 Tage (38 SSW) in der zweiten ($n=17$; 29,8%), 265,44 Tage (37+6 SSW) in der dritten ($n=18$; 31,6%) und 263,00 Tage (37+4 Wochen) in der vierten Gruppe ($n=5$; 8,8%) ab (Anhang Tab.5 und 6).

Jedoch verdeutlicht der Test nach Kruskal-Wallis mit $p=0,674$, dass diese Unterschiede noch keine statistische Signifikanz ausmachen (Anhang Kruskal-Wallis-Test 2, S.135).

3.3.7 Einfluss einer belasteten Anamnese auf die Schwangerschaftsdauer

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt sind Früh- und/oder Fehl-/Totgeburten in vorangegangenen Schwangerschaften zu nennen. Ebenso können auch Abruptiones oder der Zustand nach Konisation zu den belastenden Faktoren gezählt werden. In dieser Studie gab es weder Totgeburten noch Konisationen in der Vergangenheit. Die belastete Anamnese wurde

in die Kategorien „keine Belastung“, „Früh- und Fehlgeburten“, „Abruptiones“ und „Fehlgeburten plus Abruptiones“ eingeteilt (Abb.15).

Unter den 42 Teilnehmerinnen ohne jegliche anamnestische Belastungen (62%) befanden sich 25 in der Verumgruppe und 19 in der Placebogruppe (Anhang Tab. 7 und 8). Davon jeweils drei Frühgeburten in beiden Gruppen (8,4%). Der Tragzeitenvergleich zeigt, dass sich beide Gruppen nur gering unterscheiden: 269,78 Tage (38+4 SSW) beim Verumgut und ein Tag mehr bei der Placebogruppe. In der darauffolgenden Kategorie mit Früh- und/oder Fehlgeburten in der Vergangenheit (n=11; 15,5%) kam es vor allem für die Verumgruppe (n=5) zu einem deutlichen Abfall der Tragzeit im Vergleich mit der fehlenden Belastung: Zehn Tage weniger im Gegensatz zur Kontrollgruppe (n=6), in der zwar auch eine Verkürzung der Schwangerschaftsdauer, jedoch von „nur“ sieben Tagen zu verzeichnen ist (Anhang Tab.7 und 8). Abruptiones allein bei früheren Schwangerschaften stellten keinen so großen Risikofaktor für die Frühgeburtlichkeit dar (nur 2,8%) (Abb.15, Anhang Tab.8).

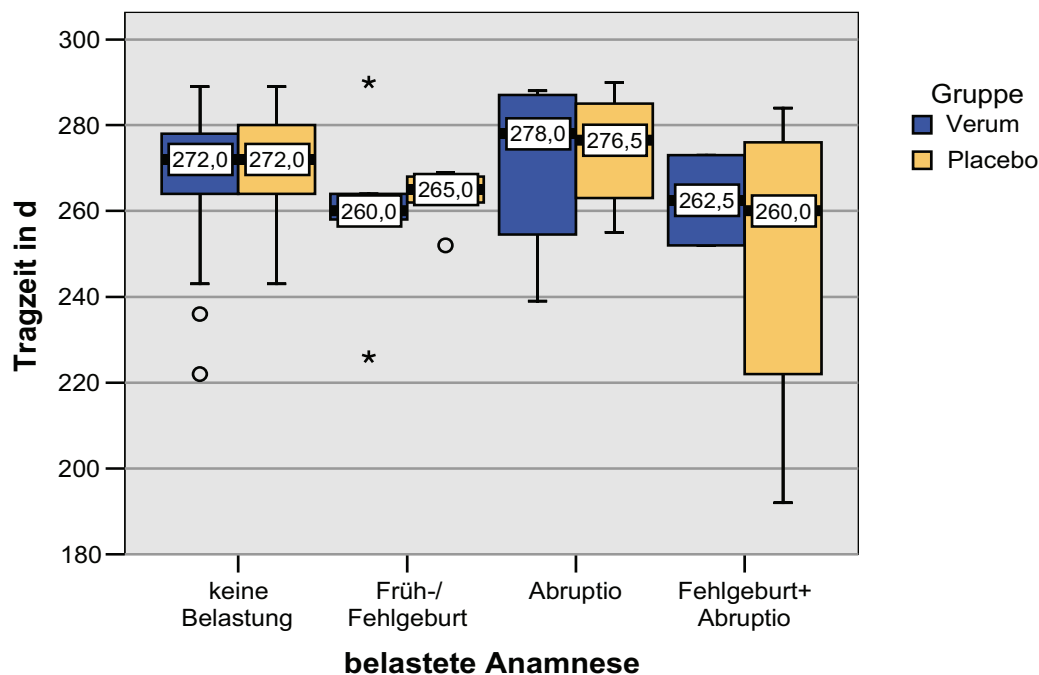


Abbildung 15: Die Mediane der Tragzeiten in beiden Gruppen bezüglich der Belastung bei vorherigen Schwangerschaften

Von den zehn Patientinnen (14,1%), für die alleinig Abruptiones zutraten (vier Patientinnen in der Verum- und sechs in der Placebogruppe), lag der Entbindungstermin im Mittel bei 272,90 Tagen (fast 39. SSW), wobei die Frauen der Kontrollgruppe (274,33 Tage) noch drei Tage später entbunden haben, als die der Verumgruppe (270,75 Tage) (Anhang Tab.7). In sechs Fällen (8,4%) traf beides zu: Sowohl Früh-/Fehlgeburt, als auch

Schwangerschaftsunterbrechung(en) in der Vergangenheit. Die beiden Patientinnen aus der Verumgruppe erreichten eine Tragzeit von 262,50 Tagen (37+3 SSW), also nahe an der Frühgeburtsgrenze. Die vier Frauen der Kontrollgruppe hingegen lagen mit 249,00 Tagen (35+4 SSW) deutlich unter dieser Grenze. Hier ist eine Aufschlüsselung der einzelnen Fälle interessant: In der Verumgruppe einmal 252 und 273 Tage, in der Placebogruppe je einmal 192, 252, 268 und 284 Tage Tragzeit. Es sind also jeweils in der Hälfte der Fälle (n=3) Frühgeburten aufgetreten.

3.3.8 Die Diagnose der drohenden Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Schwangerschaftsdauer

Zur Aufnahme in die Klinik mit drohender Frühgeburt führten unterschiedliche Beschwerden der Patientinnen. Einige hatten vorzeitige Wehentätigkeiten, andere Zeichen einer Zervixinsuffizienz oder beides zusammen oder zusätzlich einen Fruchtblasenprolaps bei ZI. In einigen Fällen wurde auch ein Hydramnion mit der drohenden Frühgeburt (vW und/oder ZI) diagnostiziert.

Der Einfluss der jeweiligen Befunde auf die Tragzeit (Anhang Tab.9 und 10; Abb.16) macht sichtbar, dass **vorzeitige Wehentätigkeit** allein, wie sie bei 40,8% der Patientinnen zu verzeichnen war, (n=29; 14 in der Verum-, 15 in der Placebogruppe) unter der Therapie der drohenden Frühgeburt bei 4,2% (n=3) der Schwangeren zur Frühgeburt geführt hat. Die Studienteilnehmerinnen mit dieser Diagnose entbanden im Mittel mit 270,69 Tagen (38+5 SSW). Die Patientinnen, die eine **Zervixinsuffizienz** aufwiesen (14,0%, n=10; fünf in der Verum-, fünf in der Placebogruppe), lagen mit der Tragzeit weit über dem Durchschnitt, d.h. bei fast 274,50 Tagen (39+1 SSW). Es gab nur in der Kontrollgruppe einen Fall einer Frühgeburt. Das Auftreten **zervixwirksamer Kontraktionen** „vW und ZI“ in 8,5% der Fälle (n=6; vier in der Verum-, zwei in der Placebogruppe) bewirkte dagegen einen deutlichen Rückgang der Schwangerschaftsdauer. Der Entbindungstermin lag im Mittel bei 251,00 Tagen (35+6 SSW), wobei insbesondere die Verumgruppe mit 244,50 Tagen (vs. 264,00 Tagen Placebogruppe) den Durchschnitt senkte. In dieser Kategorie kamen 2/3 der Neugeborenen vor der 37. SSW zur Welt. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Fälle fällt auf, dass sich in der Verumgruppe drei Neugeborene (mit 222, 236, und 258 Tagen Tragzeit) unterhalb der Frühgeburtsgrenze (259 Tage) befanden. Nur eine Patientin wurde relativ knapp darüber (264 Tage) entbunden. In der Kontrollgruppe lag ein Fall bei 257 Tagen Tragzeit, während der andere mit 271 Tagen jenseits der Frühgeburtlichkeitsgrenze lag. Bei Vorliegen

einer **ZI** und gleichzeitig eines **Fruchtblasenprolapses** (7,0%, n=5; zwei in der Verum-, drei in der Placebogruppe), ist die Tragzeit noch weiter in die Frühgeburtlichkeit verschoben: Sie beträgt hier 243,60 Tage (34+6 SSW). Sowohl in der Verum- (226 und 264 Tage) als auch in der Placebogruppe (192, 252, 284 Tage) sind die Werte bis auf einen sehr niedrig. Der Anteil der Frühgeburtlichkeit in dieser Gruppe beträgt 60% (n=3). Im Boxplot (Abb.16) erkennt man die deutliche Schwankungsbreite, besonders in der Kontrollgruppe, aber auch die Verschiebung des Tragzeitmedians nach unten im Vergleich zur ZI ohne FBP.

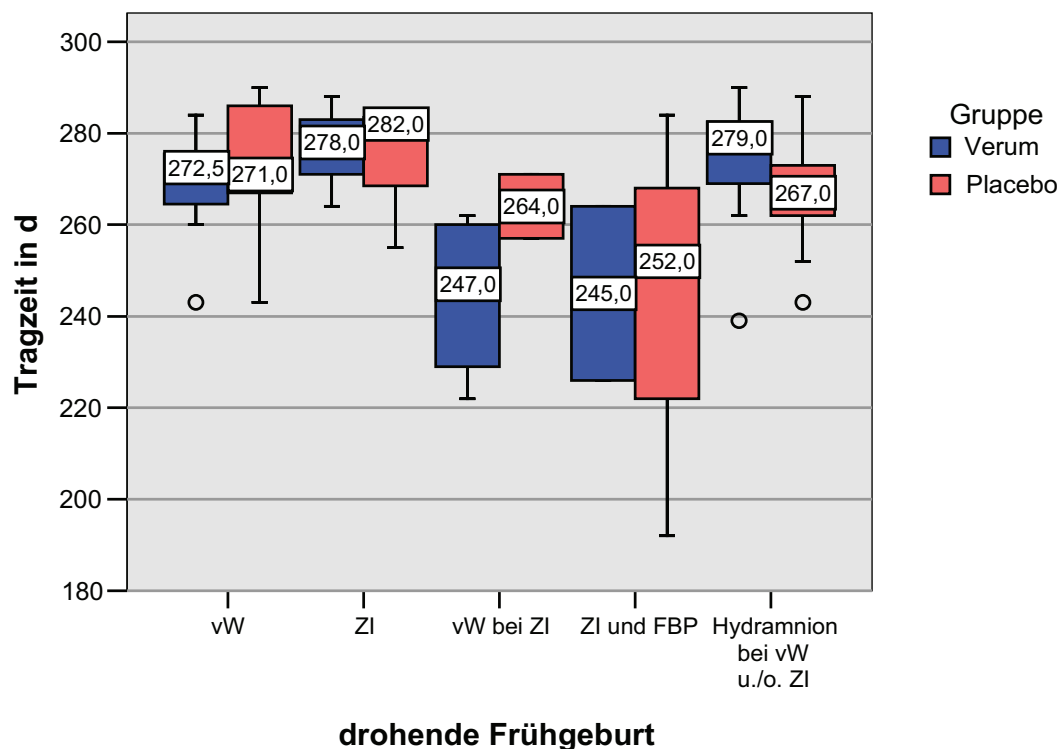


Abbildung 16: Die Mediane der Tragzeiten in beiden Gruppen bezüglich der unterschiedlichen Befunde der drohenden Frühgeburts im Boxplot

Das Auftreten eines **Hydramnions** in 29,6% der Fälle (n=21; elf in der Verum-, zehn in der Placebogruppe) hingegen scheint kein so großes Risiko für das Kind darzustellen (4,2% Frühgeburten, n=3). Die mittlere Tragzeit befindet sich bei 270,43 Tagen (38+4 SSW); 274,27 Tage bei der Verum- und 266,20 Tage bei der Placebogruppe. Dabei gibt es nur einen Fall einer Frühgeburt beim Verumgut (239 Tage/34+1 SSW) und zwei Fälle in der Kontrollgruppe (243Tage/34+5 SSW und 252 Tage/36 SSW). Alle anderen Tragzeiten liegen über der Frühgeburtlichkeitsgrenze. Damit positioniert sich der Median der Entbindungszeit auf das Niveau von vW oder ZI ohne gleichzeitigem Vorliegen eines Hydramnions (Abb.16).

Im Anhang Tab. 9 und 10 sind die statistischen Daten zur drohenden Frühgeburt im Vergleich der Gruppen Verum/Placebo aufgelistet.

3.3.9 Bedeutung der vaginalen Erreger in der Schwangerschaft auf die Tragzeit und die Frühgeburt

Dieses Thema wird immer wieder in der Literatur und Studien erforscht und lässt eine nicht zu unterschätzende, aber nicht unbedingt eindeutige Bewertung der Infektion auf die Schwangerschaftsdauer und die postnatale Morbidität und Mortalität zu. In der vorliegenden Studie gab es 19 Fälle (26,8%) mit ambulant und/oder stationär nachgewiesenen Keimen. Davon zehn in der Verum- und neun in der Placebogruppe (Tab.14).

Tabelle 14: Der vaginale Keimnachweis in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Gruppe	Verum	26	36,6%	10	14,1%	36	50,7%
	Placebo	26	36,6%	9	12,7%	35	49,3%
Total		52	73,2%	19	26,8%	71	100,0%

Bei 52 Patientinnen wurden keine Erreger nachgewiesen, das sind fast 3/4 aller Teilnehmerinnen (73,2%). Jedoch fanden sich postnatal bei einem Teil der Neugeborenen Zeichen einer Infektion, bei zwei Kindern ein AIS und eine Chlamydienkonjunktivitis, ohne dass bei den Müttern entsprechende Symptome vorlagen oder die Keime diagnostiziert wurden. Zu den Erregern gehören die *Streptokokken der Gruppe B* (n=5; 7,0%), *Chlamydien* (n=4; 5,6%) und *sonstige Erreger* (n=10; 14,1%). Wegen der geringen einzelnen Fallzahl sind unter „*sonstige Erreger*“ *Escherichia coli*, *Staphylokokkus aureus*, *Enterobacter sp.* und *Klebsiella sp.* zusammengefasst. Die Aufschlüsselung der verschiedenen Erreger nach deren Häufigkeit in den Gruppen erfolgt im Anhang Tab.11.

Untersucht man das Verhalten der Tragzeit aller Studienteilnehmerinnen in Bezug auf den Keimnachweis und die Erregerart, so vermitteln die Mittelwerte den Eindruck eines Unterschiedes zugunsten der Patientinnen ohne Keimnachweis (Abb.17), aber erst der Boxplot (Abb.18) zeigt die Richtung. Es entbinden Frauen mit Erregernachweis im Mittel mit 261,58 Tagen (37+3 SSW), also 8 Tage früher als jene ohne Zeichen eines Erregers (269,77

Tage/38+4 SSW) (Abb.17; $p=0,153$, Anhang Mann-Whitney Test 5, S.132). Jedoch liegen die Mediane sehr dicht beieinander (270,00 Tage vs. 268,00 Tage) (Abb.18).

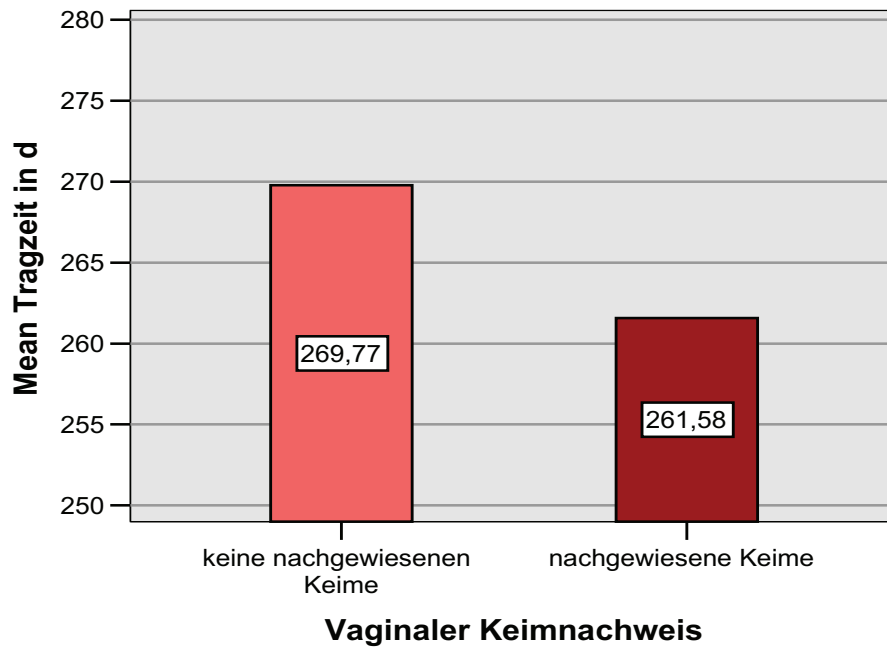


Abbildung 17: Die mittlere Tragzeit in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis unabhängig von den Gruppen

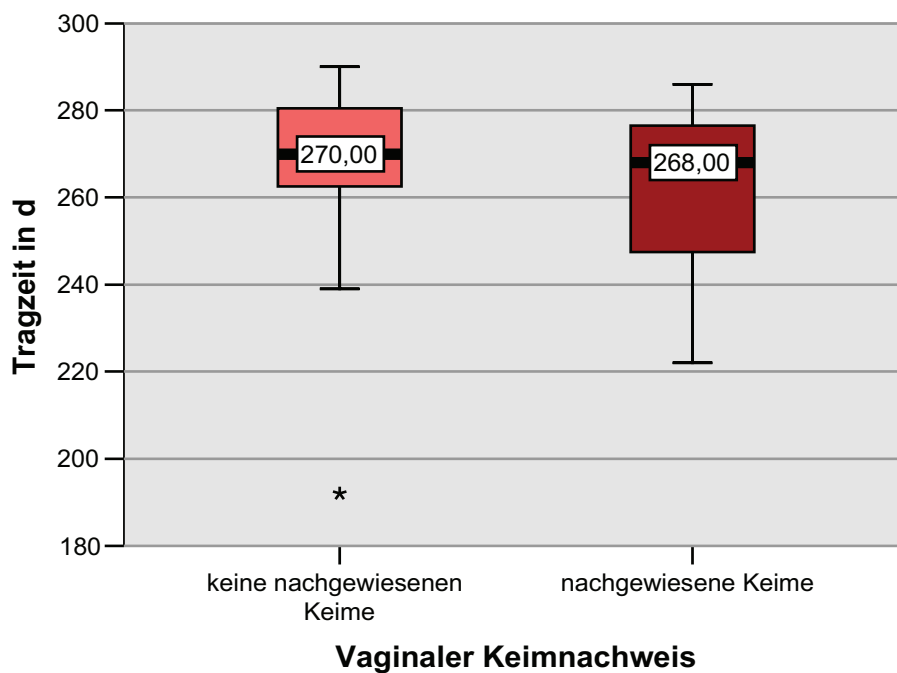


Abbildung 18: Boxplot zum Einfluss der vaginalen Keime auf die Tragzeit

Die Spannweite der Tragzeiten im Falle eines Keimnachweises ist mit 94 Tagen (192 bis 286 Tage) größer und weiter in den Bereich der Frühgeburtslichkeit verschoben. Bei fehlendem Keimnachweis sind die Werte der Tragzeiten von 239 bis 290 Tage verteilt, d.h. 51 Tage Spannweite. In beiden Gruppen gab es je sieben Frühgeburten, was einem Anteil von 19,7% an allen Geburten entspricht. In der Verumgruppe waren davon vier Fälle mit positivem Keimnachweis, drei in der Kontrollgruppe (Anhang Tab.12). Das bedeutet, bei der Hälfte der Frühgeburten ($n=7$) waren Erreger verzeichnet worden. Betrachtet man nun die Erreger und deren Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer unabhängig von der Gruppe (Abb.19), so offenbart die Darstellung, dass vor allem die unter „**sonstigen Erregern**“ zusammengefassten Keime zu einer erheblichen Tragzeitverkürzung führten: 256,10 Tage (36+4 SSW) (Anhang Tab.11 und 13 zur Unterscheidung nach Verum- und Placebogruppe). Von den vier Frauen der Verumgruppe mit Infektion durch „sonstige Erreger“, erlitten drei eine Frühgeburt. Von den sechs Frauen in der Placebogruppe waren es zwei mit einer Frühgeburt, also entfallen insgesamt die Hälfte der Frühgeburten in beiden Gruppen auf einen positiven Keimnachweis. Die **B-Streptokokken** bedingen in dieser Studie anscheinend nur geringgradig eine Frühgeburtslichkeit. In beiden Gruppen wurde, bis auf einen Fall in der Verumgruppe (226 Tage/32+2 SSW), jenseits der vollendeten 37. SSW entbunden.

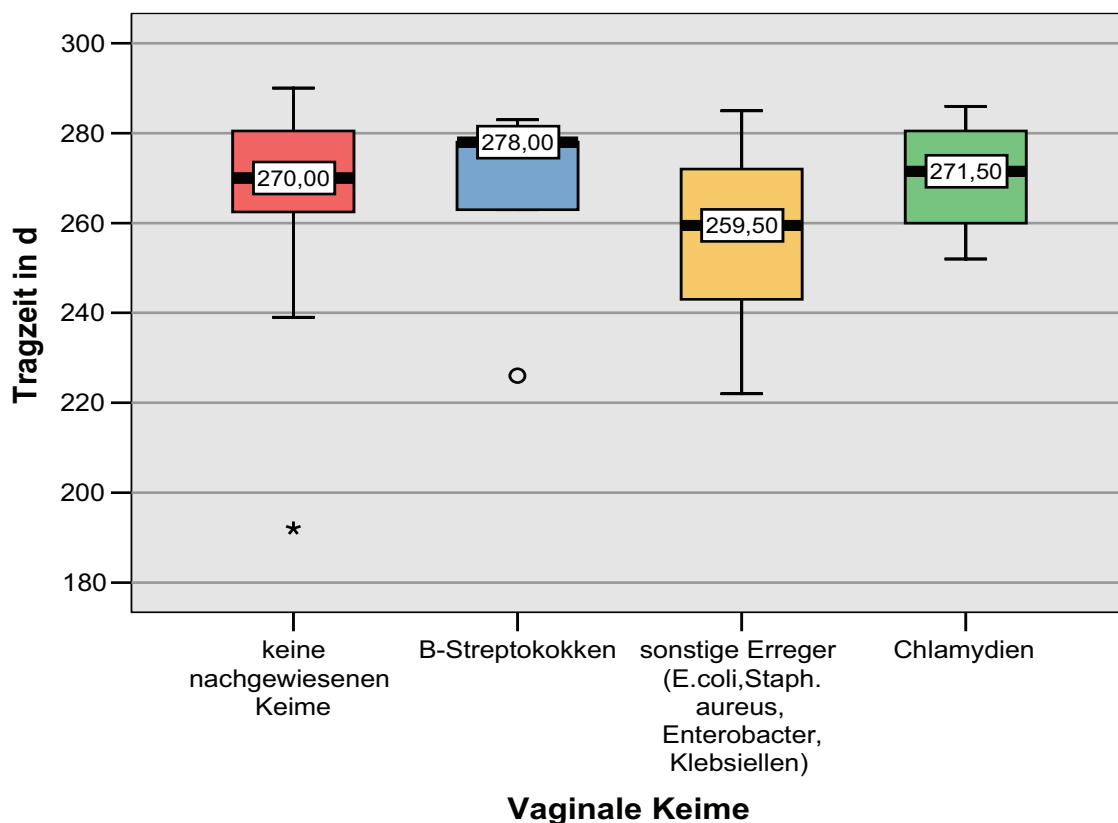


Abbildung 19: Boxplot zur Abhängigkeit der Tragzeit von den vaginalen Keimen

Chlamydieninfektionen, die als Risikofaktor für eine Frühgeburt stehen und deshalb regelmäßig in der Schwangerschaft kontrolliert werden, haben in dieser Studie das Bild nicht bestätigt bzw. die nach Diagnose anschließend durchgeführte Therapie mit Erythromycin hat eine ausreichende Wirkung erzielt. Es kamen je zwei Fälle in beiden Gruppen vor. Wobei die Frauen der Verumgruppe mit 275 bzw. 286 Tagen entbunden wurden, die Patientinnen der Placebogruppe mit 252 und 268 Tagen. Es trat also eine Frühgeburt in der Kontrollgruppe auf, welche im Mittel insgesamt schlechter abschneidet (260,00 Tage/37+1 SSW). Im Gegensatz dazu liegt die Prüfgruppe bei 280,50 Tagen (40. SSW), d.h. die Tragzeit war fast drei Wochen länger. Da es sich nur um je zwei Fälle handelt, ist es jedoch nicht repräsentativ und müsste in Folgestudien weiter untersucht werden. Ohne Keimnachweis (n=52) bewegt sich die Schwangerschaftsdauer um 269,77 Tage (38+4 SSW) in beiden Gruppen (270,38 Tage in der Verumgruppe vs. 269,15 Tage in der Placebogruppe) (Anhang Tab.11 und 13).

3.3.10 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

Die Kombination aus Schwangerschaft und Rauchen gilt allgemein als ungünstig für die Entwicklung des Feten. Es resultieren meist small-for-date Kinder, also für ihr Alter zu kleine Neugeborene. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Rauchen und der Frühgeburt, Infektion, Geburtsgewicht und fetalem Outcome untersucht.

Es befanden sich 13 Teilnehmerinnen mit Nikotinabusus (19,7%) in der Studie, davon sieben Frauen in der Verum- und sechs in der Placebogruppe. Von fünf Patientinnen fehlten die Angaben (eine aus der Verum-, vier aus der Placebogruppe). Die restlichen Nichtraucherinnen (n=53; 80,3%) verteilten sich mit 28 Frauen auf Verum- und mit 25 auf die Kontrollgruppe (Tab.8 und 15). Erstaunlicherweise ergibt sich in der Studie ein Zusammenhang, der den Erwartungen völlig widerspricht: Die mittlere Tragzeit in der Gruppe der Raucherinnen lag mit über 276,31 Tagen (39+3 SSW) deutlich über dem allgemeinen Durchschnitt von 267,58 Tagen (Tab.9) und der des Nichtraucherkollektivs (266,83 Tage/38+1 SSW) (Abb.20).

Tabelle 15: Der Nikotinabusus in beiden Gruppen

		Gruppe		Total
		Verum	Placebo	
Nikotinabusus	Nichtraucher	28	25	53
	Raucher	7	6	13
Total		35	31	66

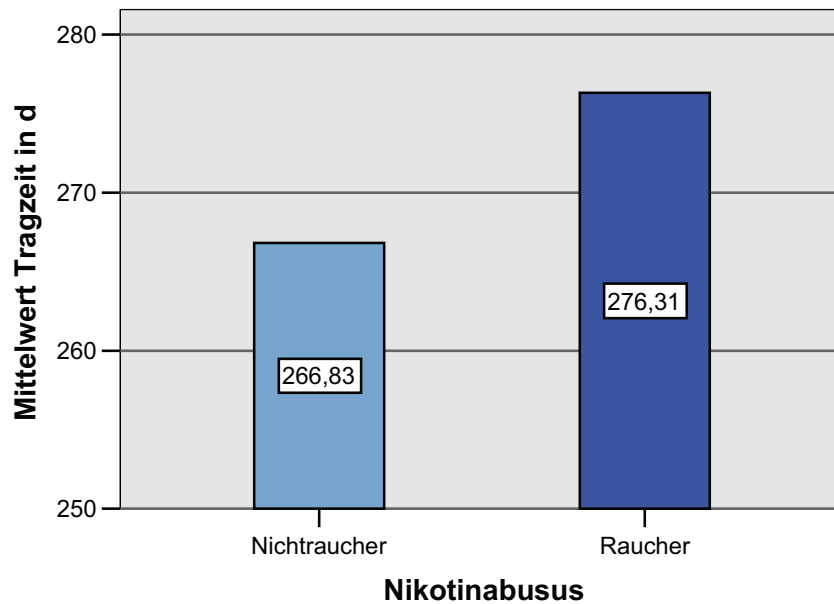


Abbildung 20: Die mittlere Tragzeit in Abhängigkeit vom Nikotinabusus

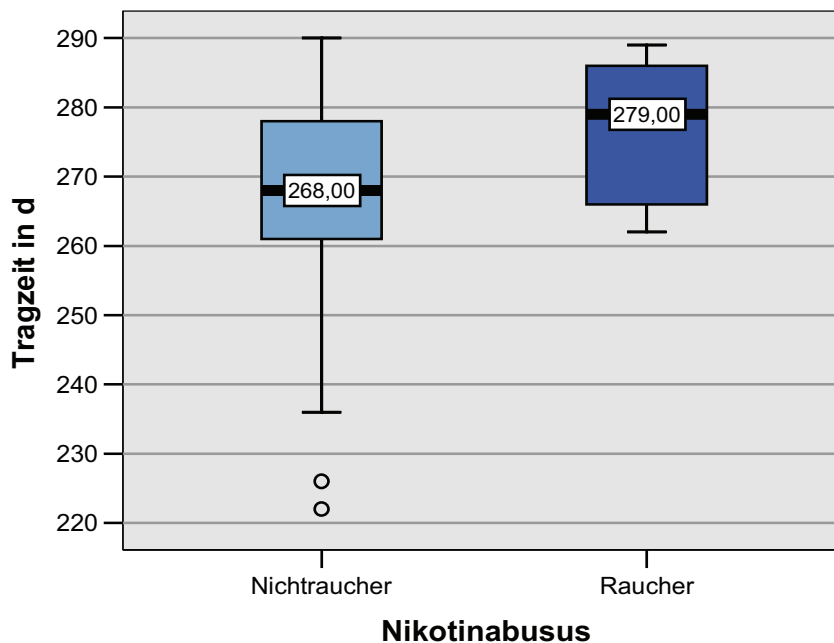


Abbildung 21: Darstellung der Tragzeiten in Bezug auf den Nikotinabusus im Boxplot

Der Boxplot (Abb.21) offenbart die Art der Verteilung: Während die Werte der Nichtraucherinnen sehr stark streuen von 236 bis 290 Tage (33+5 bis 41+3 SSW), umfassen die Tragzeiten der Raucherinnen nur einen Bereich von 262 bis 289 Tage (37+3 bis 41+2 SSW). Die Mediane liegen somit weit auseinander: 268,00 Tage (38+2 SSW)

Nichtraucherinnen vs. 279,00 Tage (39+6 SSW) Raucherinnen. Also lässt sich keine erhöhte Frühgeburtlichkeit bei den rauchenden Schwangeren dieser Studie feststellen. Der Verdacht, die Raucherinnen könnten durch spät aufgetretene drohende Frühgeburt im Vorteil gewesen sein, bestätigt sich nach Überprüfung (Anhang Tab.14) nicht. Der Studienbeginn verteilt sich von der 23. SSW bis zur 33. SSW, zum Vergleich bei den Nichtraucherinnen von der 21. SSW bis zur 34. SSW.

In der Studie war nicht nur eine längere Tragzeit der Raucherinnen zu verzeichnen, sondern im Zuge dessen auch ein durchschnittlich höheres Geburtsgewicht der Neugeborenen (Abb.22). Die Kinder der Raucherinnen wogen im Mittel 181,73 g mehr als die Kinder der Nichtraucherinnen.

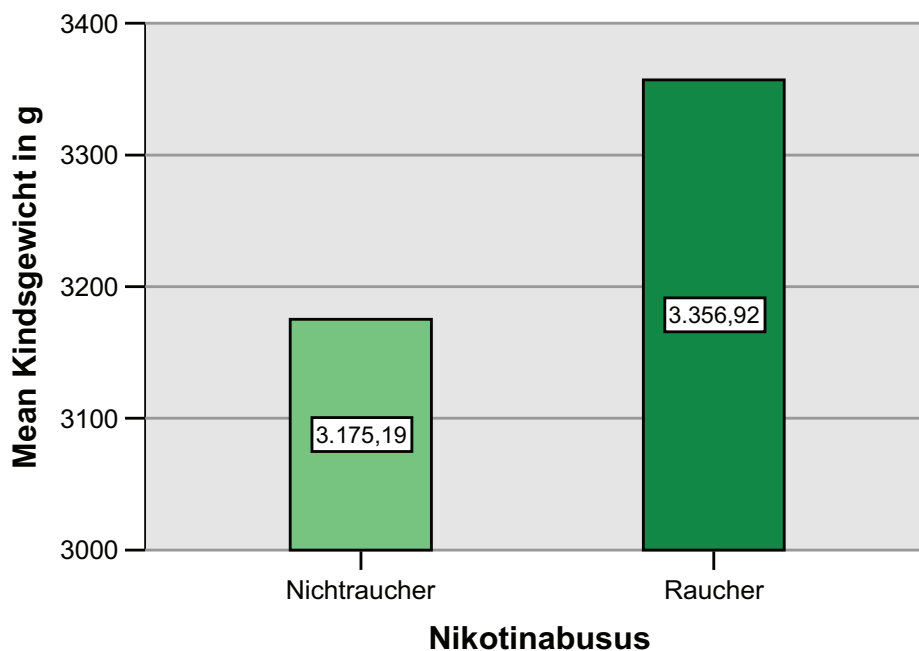


Abbildung 22: Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder von Nichtraucherinnen und Raucherinnen

Es zeigt sich auch im Boxplot die vorteilhaftere Kindsgewichtsverteilung für die Mütter mit Tabakkonsum. Mit einem Median von 3220 g vs. 3210 g Geburtsgewicht in den Gruppen, aber einer Spannweite von 2000 g bis 4250 g der Nichtraucherinnen vs. 2500 g bis 4500 g bei den Raucherinnen differieren die Werte deutlich und zugunsten der Raucherinnen (Abb.23).

Dieser Unterschied ist sogar nach statistischer Testung mit $p=0,049$ signifikant (Anhang Mann-Whitney Test 6, S.132). Die Kinder aus der Raucherinnengruppe erreichten im Mittel ein Geburtsgewicht von 3356,92 g, womit sie knapp 182 g über dem der Gegengruppe der Nichtraucherinnen liegen (3175,19 g), was aber in Anbetracht der sehr viel längeren Tragzeit

von 10 Tagen (1½ Wochen) nicht dementsprechend viel ist. Erfahrungsgemäß nimmt der Fet in den letzten Schwangerschaftswochen ca. 200 g *pro Woche* an Gewicht zu [49]. Somit bestätigen diese Ergebnisse die intrauterine Wachstumsretardierung aufgrund des Zigarettenrauchens in der Schwangerschaft.

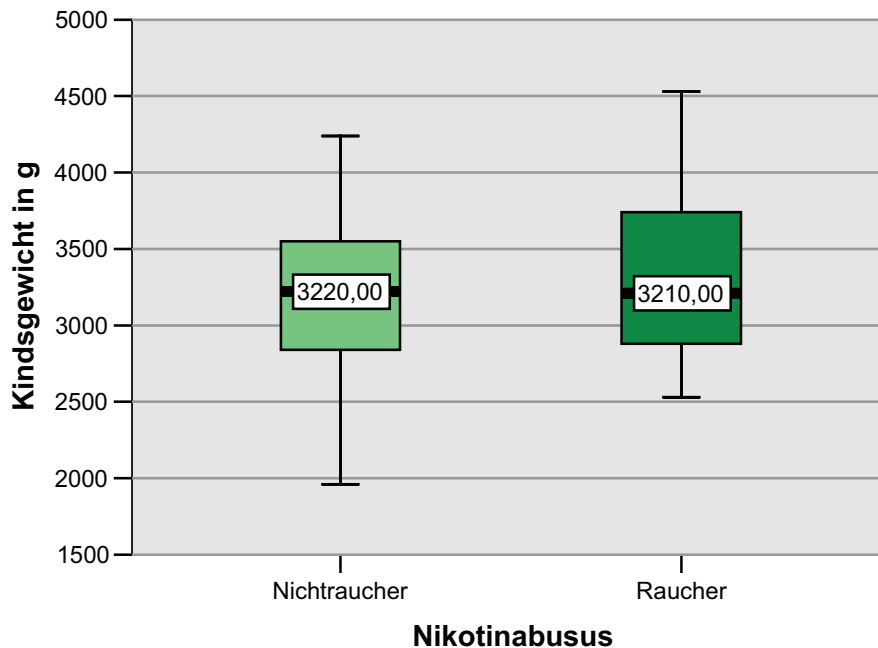


Abbildung 23: Darstellung der Geburtsgewichte in Bezug auf den Nikotinabusus im Boxplot

Ebenso unerwartet waren bei den Frauen mit Nikotinabusus seltener vaginale Erreger nachweisbar als bei den Nichtraucherinnen. In beiden Gruppen (Verum/Placebo) gab es jeweils nur einen Fall mit Keimen im Gegensatz zu 17 positiven Erregernachweisen bei den Nichtraucherinnen (9 Verum, 8 Placebo) (Anhang Tab.15). Das bedeutet, dass 32,1% der Nichtraucherinnen (n=17 von 53 Frauen) einen positiven Keimnachweis hatten vs. 15,4% der Raucherinnen (n=2 von 13 Frauen). Abbildung 24 veranschaulicht diese Verhältnisse.

Betrachtet man das fetale Outcome in Abhängigkeit vom Nikotinabusus, so stellt das Rauchen überraschenderweise keinen negativen Faktor dar (Abb.25). Im Gegenteil: Die Kinder der nichtrauchenden Mütter wiesen eine höhere postnatale Morbidität auf, als die der Tabak konsumierenden Schwangeren (1,25 Nichtraucher vs. 1,15 Raucher). Vermutlich stellt hier die allgemein längere Tragzeit der Raucherinnen und der geringere Keimnachweis in dieser Studie die Hauptursache für diesen widersprüchlichen Zusammenhang dar.

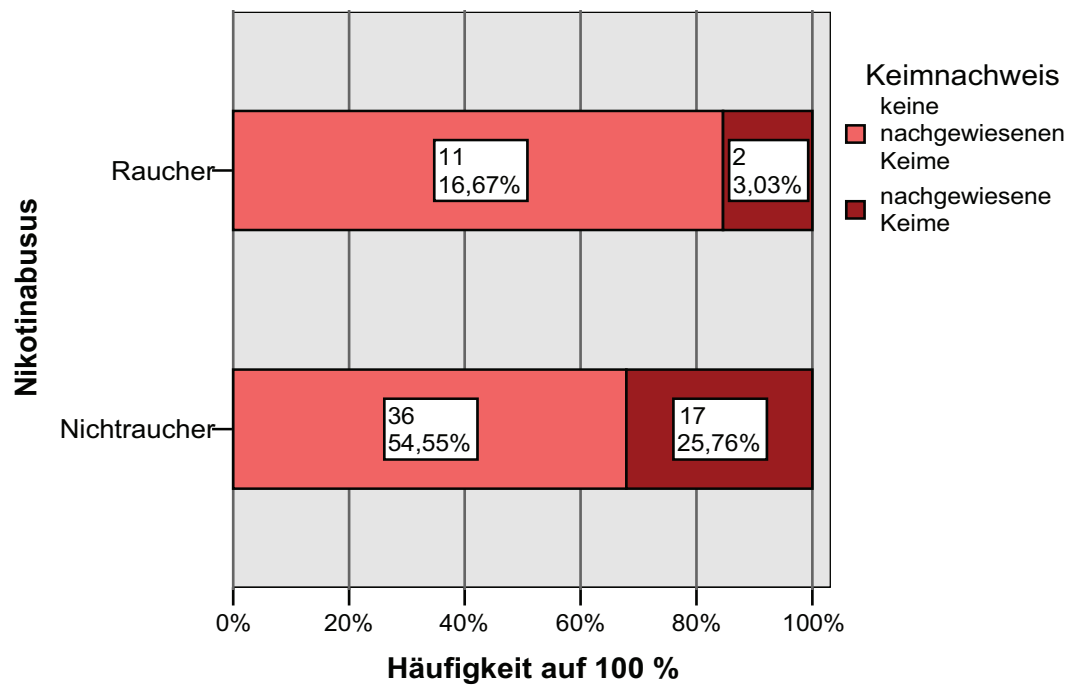


Abbildung 24: Der vaginale Keimnachweis in Beziehung zum Nikotinabusus

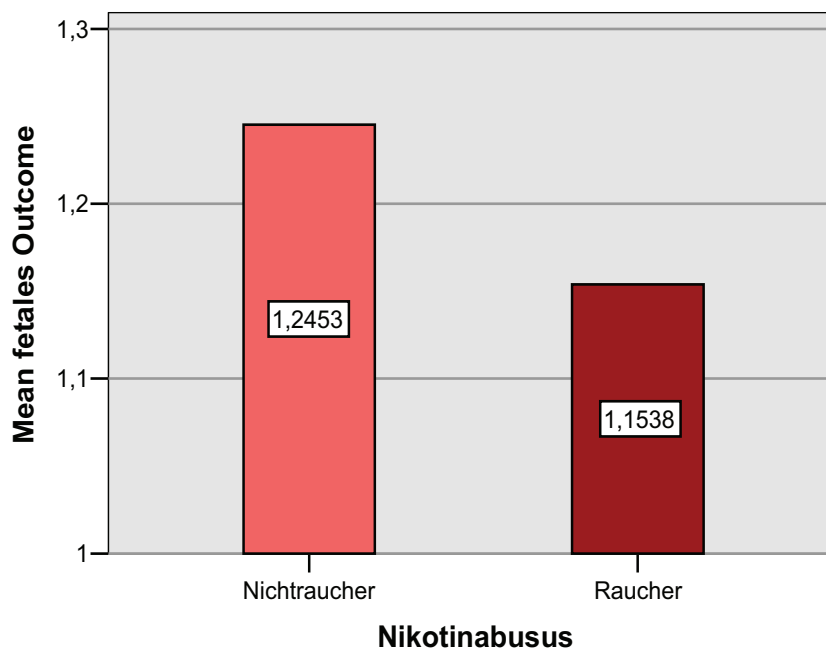


Abbildung 25: Das fetale Outcome in Abhängigkeit vom Nikotinabusus der Mutter (1=vital; 2=morbid, d.h. je größer der Wert auf der Ordinate, desto größer die Morbidität des Neugeborenen)

3.4 Geburt und Neugeborenes

3.4.1 Der Geburtsmodus

Von den 71 Entbindungen fanden 60,56% (n=63) spontan statt, bei 16,90% (n=12) entschloss man sich im Geburtsverlauf zur sekundären Sectio caesarea, in ebenso vielen Fällen wurde primär eine Sectio caesarea durchgeführt und für vier Kinder (5,63%) erfolgte die Geburt vaginal operativ per Forceps (Abb.26).

Aufgeschlüsselt nach den beiden Gruppen Verum und Placebo ergibt sich folgendes Bild (Anhang Abb.3): Etwa die gleiche Anzahl an spontanen Geburten, d.h. 21 Spontangeburt in der Verumgruppe, 22 bei der Kontrollgruppe, in beiden Gruppen je zwei Zangenentbindungen und von den operativen Schnittentbindungen fünf vs. sieben sekundäre Sectiones bzw. acht vs. vier primäre Sectiones in den Gruppen Verum vs. Placebo.

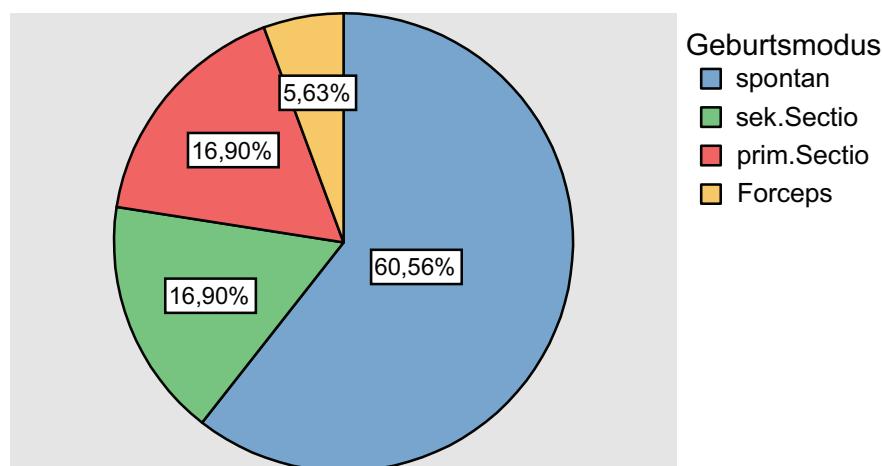


Abbildung 26: Kreisdiagramm zur Darstellung der prozentualen Anteile der Entbindungsart an der Gesamtzahl der Geburten

3.4.2 Die Geschlechterverteilung, Gewicht und Größe der Neugeborenen

In dieser Studie kamen von den 71 Kindern 40 Jungen (56,34%) und 31 Mädchen (43,66%) auf die Welt (Abb.27). Dabei betrug das mittlere Geburtsgewicht bei den männlichen Neugeborenen 3402,88 g, das der weiblichen Neugeborenen 2894,52 g, womit die Jungen im Schnitt 508,36 g mehr wogen als die Mädchen (Tab.16). Die Jungen waren aber nicht nur schwerer, sondern auch größer als die Mädchen: 2,41 cm (50,25 cm vs. 47,84 cm).

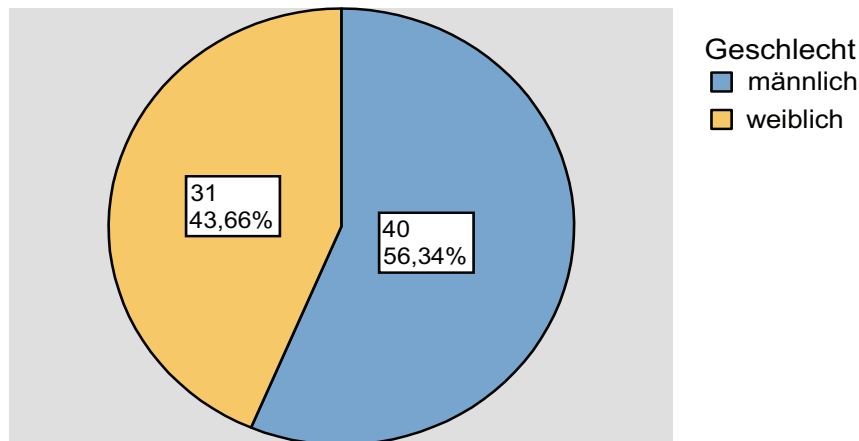


Abbildung 27: Prozentuale und absolute Anzahl der geborenen Jungen und Mädchen in unserer Studie

Tabelle 16: Das Gewicht und die Größe der Neugeborenen im Vergleich der Geschlechter und in Bezug zur Tragzeit

Geschlecht		Kindsgewicht in g	Kindsgroße in cm	Tragzeit in d
männlich	Mean	3402,88	50,25	269,88
	N	40	40	40
	Std. Deviation	514,784	2,436	15,163
	Median	3460,00	50,50	270,50
weiblich	Mean	2894,52	47,84	264,61
	N	31	31	31
	Std. Deviation	543,715	3,579	19,824
	Median	2880,00	48,00	268,00
Total	Mean	3180,92	49,20	267,58
	N	71	71	71
	Std. Deviation	582,081	3,201	17,419
	Median	3210,00	50,00	269,00

3.4.3 Die Tragzeit und Morbidität in Bezug auf das Geschlecht des Neugeborenen

Die männlichen Neugeborenen wurden durchschnittlich fünf Tage später entbunden (269,88 Tage/38+4 SSW) als die weiblichen Neugeborenen, welche im Mittel nach 264,61 Tagen (37+6 SSW) auf die Welt kamen (Tab.16). Der Boxplot (Abb.28) zeigt genauer, dass die Mädchen im Median 2½ Tage früher entbunden wurden. Die Spanne reicht eine Woche weiter in die Frühgeburtlichkeit hinein (236 Tage/33+5 SSW bei den Mädchen vs. 243 Tage/34+5 SSW bei den Jungen). Beide Geschlechter haben ihr Tragzeitmaximum bei 290 Tagen (41+3 SSW). Interessant ist hierbei die Betrachtung, wie viele von den Jungen und Mädchen vital bzw. mit Beeinträchtigungen zur Welt kamen. In Abbildung 29 erkennt man,

dass dabei eine kleine Differenz vorhanden ist: Der Anteil der Morbiditätszeichen unter den Neugeborenen ist bei den Jungen (n=10 von 40) im Vergleich zu den Mädchen (n=7 von 31) etwas größer (25,0% vs. 22,6%), aber nicht signifikant.

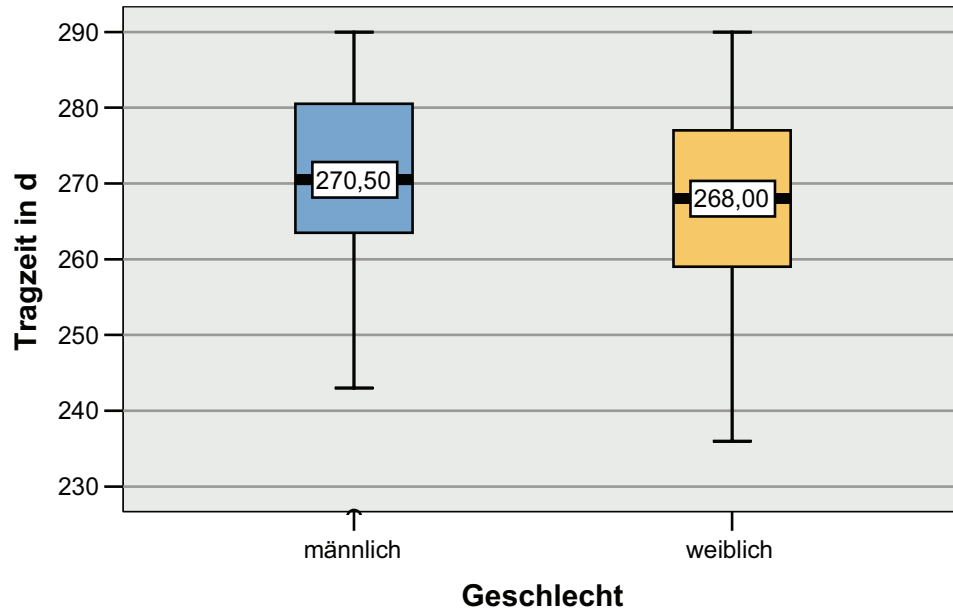


Abbildung 28: Boxplot zum Einfluss des Kindsgeschlechtes auf die Tragzeit

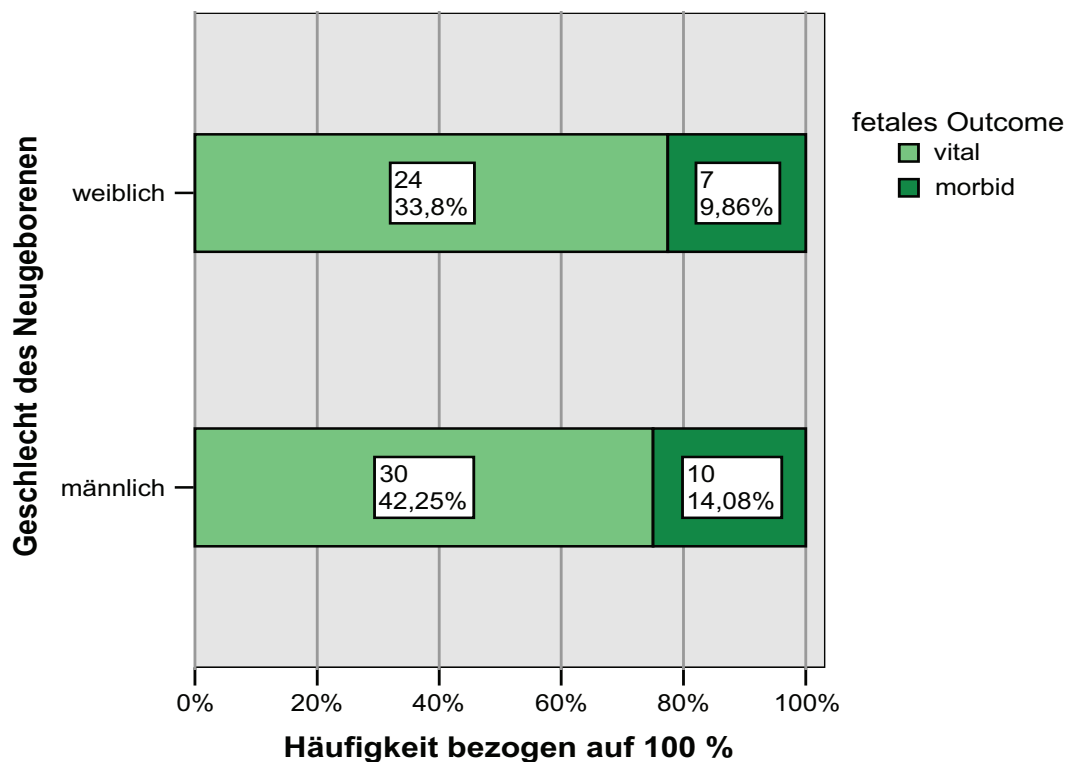


Abbildung 29: Die Morbiditätsraten bei den Neugeborenen in Abhängigkeit vom Geschlecht (der Anteil wurde auf 100 % der Jungen und Mädchen dargestellt)

Für Größe und Gewicht spielt die Schwangerschaftsdauer, also die Zeit, die das Ungeborene hat, um zu wachsen, die entscheidende Rolle. Damit ist zum Teil zu erklären, dass Jungen im Mittel ein um 500 g höheres Geburtsgewicht als Mädchen erreichten und im Schnitt auch ca. 2,5 cm größer waren, da sie ca. fünf Tage länger im Mutterleib blieben. Zum Anderen haben männliche Feten ab der 12. SSW eine größere Gewichts- und Größenzuwachsrates als weibliche Feten [49]. Darum ist es um so erstaunlicher, dass sie trotz der längeren Schwangerschaftsdauer und damit Reifungszeit, eine etwas höhere Morbiditätsrate zeigten. Vermutlich hängt das mit dem häufigeren vaginalen Keimnachweis bei den Müttern der männlichen Feten zusammen. Dieser beträgt bei den Jungen 30,0% (n=12 von 40) vs. 22,6% (n=7 von 31) bei den Mädchen (Anhang Tab.16), was fast exakt mit der Morbiditätsrate unter den Neugeborenen entsprechend der Geschlechter übereinstimmt.

3.4.4 Das Geburtsgewicht und die Größe im Vergleich der Gruppen

Für die Gruppen Verum (n=36) und Placebo (n=35) ergibt sich folgendes Verhältnis: Durchschnittlich wiegen die Kinder aus der Verumgruppe 3241,11 g, das sind 122,11 g mehr als die Kinder aus der Kontrollgruppe auf die Waage bringen (3119,00 g). Der nicht-parametrische Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass auf diesem Niveau keine Signifikanz besteht ($p=0,451$, Anhang Mann-Whitney-Test 7, S.133). Ebenso sind die Neugeborenen der Prüfgruppe im Schnitt etwas größer: 49,53 cm vs. 48,86 cm Placebogruppe (Tab.17).

Tabelle 17: Geburtsgewicht und Geburtsgröße im Vergleich der beiden Gruppen

Gruppe		Kindsgewicht in g	Kindgröße in cm	Tragzeit in d
Verum	Mean	3241,11	49,53	267,50
	N	36	36	36
	Std. Deviation	605,035	2,863	16,921
	Median	3280,00	50,00	271,00
Placebo	Mean	3119,00	48,86	267,66
	N	35	35	35
	Std. Deviation	559,419	3,524	18,164
	Median	3200,00	50,00	269,00
Total	Mean	3180,92	49,20	267,58
	N	71	71	71
	Std. Deviation	582,081	3,201	17,419
	Median	3210,00	50,00	269,00

Die Betrachtung des Boxplots macht deutlich, dass der Median der Kindsgewichte der Verumgruppe zwar höher liegt als in der Kontrollgruppe (3280 g vs. 3200 g), aber die Streuung größer ist. Die Geburtsgewichte des Verumguts sind über eine Breite von ca. 2500 g (von knapp unter 2000 g bis knapp über 4500 g) verteilt. Dagegen streuen sie in der Kontrollgruppe bis auf einen Ausreißer mit 1060 g Geburtsgewicht, nur über eine Breite von etwa 1500 g (von etwas unter 2500 g bis knapp über 4000 g) (Abb.30).

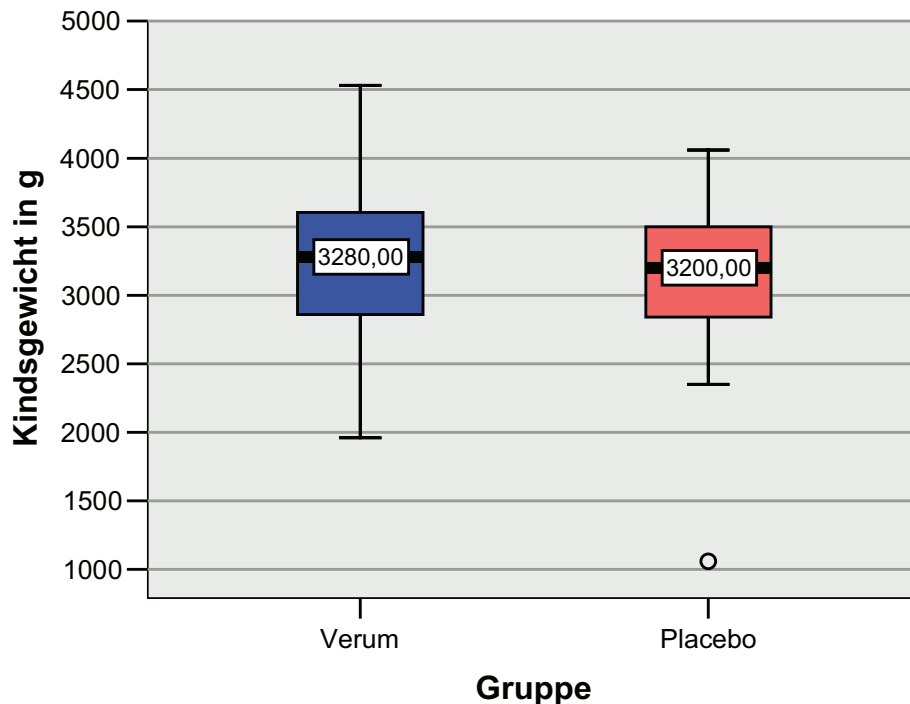


Abbildung 30: Darstellung der Geburtsgewichte beider Gruppen (Verum/Placebo) als Boxplot

3.4.5 Das fetale Outcome

Unter dem fetalen Outcome sind der APGAR nach einer, fünf und zehn Minuten und der Nabelschnur-pH-Wert betrachtet worden. Die Blutgaszusammensetzung des Neugeborenen wurde in unserer Auswertung nicht berücksichtigt. Nach dem allgemeinen postnatalen klinischen Erscheinungsbild wurden die Kinder in vital (1) und morbid (2) eingestuft. Die Morbidität betraf Adaptationsstörungen vor allem pulmonaler Art (Knorksen, Einziehungen, Apnoen, Zyanose), wie sie insbesondere bei Unreife oder Infektionssyndromen (AIS, Soor) auftreten. In einzelnen Fällen war die Verlegung auf die neonatale Intensivstation erforderlich. In 17 Fällen wiesen die Neugeborenen Morbiditätszeichen auf, davon zehn Kinder in der Verum- und sieben Kinder in der Placebogruppe (Anhang Tab.13). Die übrigen

54 Kinder kamen vital auf die Welt oder zeigten nur sehr geringe und kurzzeitige Anpassungsschwierigkeiten. In der Abb.31 werden die APGAR- und Nabel-pH-Werte der beiden Gruppen miteinander verglichen: Sie befinden sich nahezu auf gleichem Niveau. Beim APGAR nach einer und fünf Minuten liegt die Kontrollgruppe gering höher, nach zehn Minuten auf einer Höhe mit der Verumgruppe. Der Nabel-pH hat seinen Mittelwert jeweils bei 7,26 in beiden Gruppen. Unter einem Nabel-pH-Wert von 7,2 spricht man von einer Azidose. Der Median des Nabel-pH-Wertes beträgt in der Verumgruppe 7,28 (Spannweite: 6,95 bis 7,38) vs. 7,27 in der Placebogruppe (Spannweite: 7,02 bis 7,38) (Anhang Tab.17). Die beiden Gruppen gleichen sich annähernd bezüglich des fetalen Outcomes.

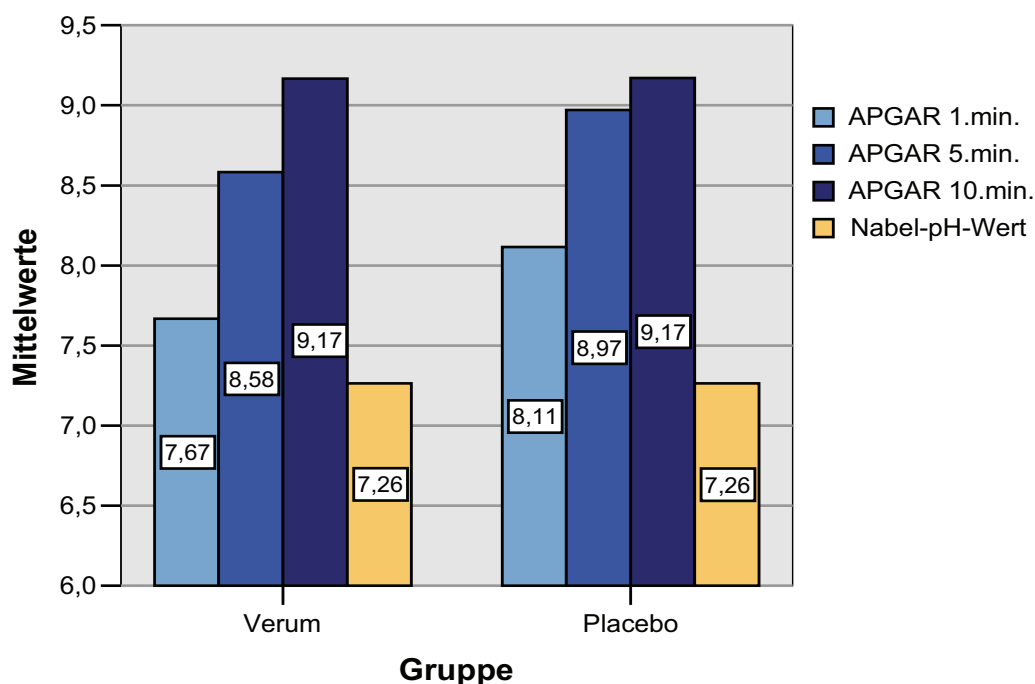


Abbildung 31: Das fetale Outcome in beiden Gruppen (Verum/Placebo) als Vergleich der mittleren APGAR und Nabel-pH-Werte

3.4.6 Fetales Outcome in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis in der Schwangerschaft

Die Bedeutung der vaginalen Keime für den Feten bzw. das Neugeborene lässt sich gut aus der Abb.32 ableiten. Hier wurde das fetale Outcome (1 = vital; 2 = morbid) in Bezug auf nachgewiesene Erreger (n=19) in der Vagina der Schwangeren dargestellt. Je größer der Wert ist, desto größer ist auch die Morbidität. Ebenso liegen die mittleren APGAR-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten jeweils ca. 0,5 Punkte niedriger, wenn in der Schwangerschaft bei der Mutter ein positiver Keimnachweis vorlag (Anhang Tab.18). Untersucht man nun

dieses für die Verum- und Placebogruppe getrennt (Abb.33), so erkennt man, dass die Prüfgruppe bei negativem Erregernachweis schlechter abschneidet (1,23 Verumgruppe vs. 1,12 Placebogruppe). Die kindliche Morbidität ist größer.

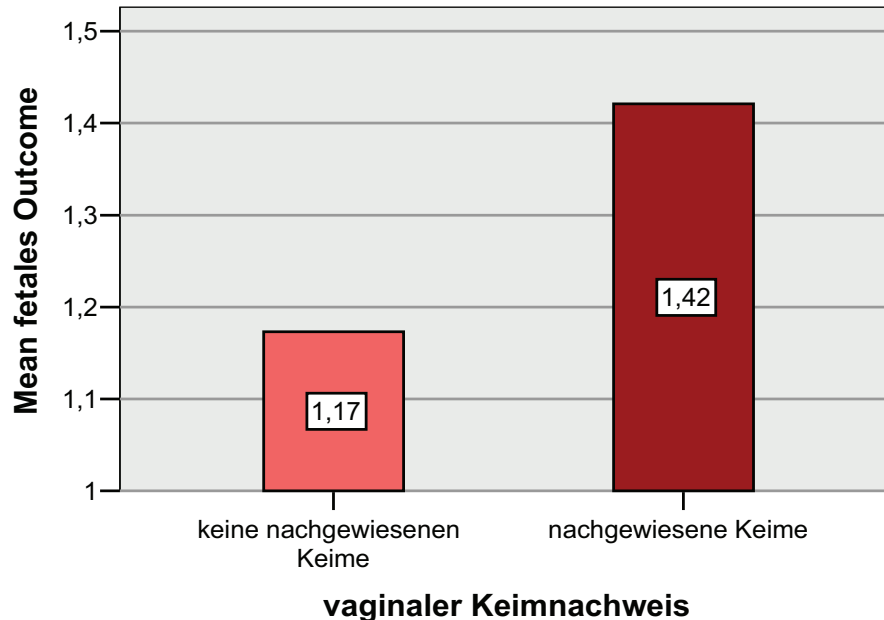


Abbildung 32: Die mittleren Werte des fetalen Outcome (1=vital; 2=morbid) in Bezug auf den positiven vaginalen Erregernachweis bei der Mutter; je schlechter das fetale Outcome (größere Morbidität), desto höher der Wert/Balken im Diagramm

Bei vorhandenen Keimen ist die Morbidität insgesamt in beiden Gruppen höher ($\geq 1,40$), aber bei der Verumgruppe (1,40) nicht so stark ausgeprägt im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,44). Unabhängig von der Gruppe wiesen 42,1% ($n=8$ von 19) der Neugeborenen, deren Mütter einen vaginalen Keimnachweis in der Schwangerschaft hatten, postnatal Morbiditätszeichen auf. Zum Vergleich: Fand keine Infektion statt, so kamen „nur“ 17,3% der Kinder ($n=9$ von 52) mit Morbiditätszeichen auf die Welt. Wird dieser scheinbare Zusammenhang zwischen dem Keimnachweis und dem fetalen Outcome statistisch geprüft, ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,031$ (Anhang Mann-Whitney Test 8, S.133). Von den jeweils 26 Müttern in beiden Gruppen ohne Zeichen von vaginalen Erregern kamen im Verumgut sechs Kinder vs. drei Kinder in der Kontrollgruppe mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen zur Welt. Das gleiche traf für vier von zehn Neugeborenen in der Verum- und vier von neun Neugeborenen in der Placebogruppe zu, in deren Fällen ein Erregernachweis bei der Mutter vorlag (Anhang Tab.19). Der positive Erregernachweis erhöhte somit das Frühgeburts- und Morbiditätsrisiko.

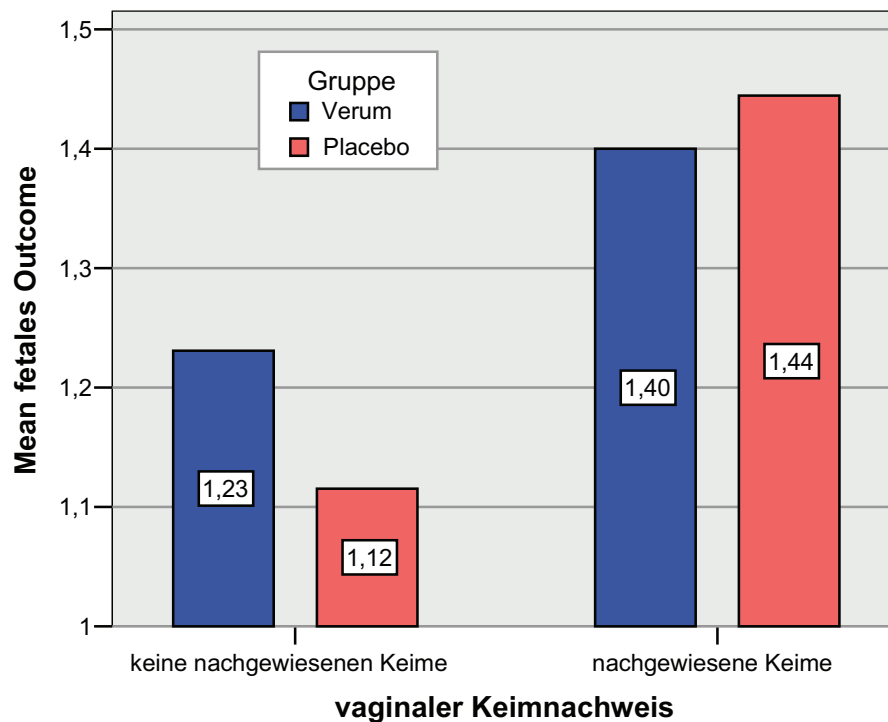


Abbildung 33: Das mittlere fetale Outcome in beiden Gruppen (Verum/Placebo) in Abhängigkeit vom vaginalen Keimnachweis bei der Schwangeren

3.5 Die Abstrichbefunde

3.5.1 Vaginale Abstrichbefunde

Bei Aufnahme der Patientinnen in die Klinik wurden Abstrichuntersuchungen auf das Vorhandensein der physiologischen Standortflora, *Candida albicans* sowie *Chlamydia trachomatis* und deren Ausmaß durchgeführt. Die Werte von den Teilnehmerinnen Nr. 47 und 53 fehlen. Zusätzlich erfolgte die Keimdiagnostik auf andere Erreger bei entsprechender Klinik oder Verdacht (siehe 3.3.9 und 4.3.1). Diese Keimnachweise erfolgten unabhängig voneinander.

3.5.1.1 Die physiologische Standortflora

Die Zusammensetzung der Vaginalflora mit physiologischem Auftreten vor allem von Lactobazillen ergab unterschiedliche Befunde. Bei einer Teilnehmerin fand sich keine physiologische Standortflora (Kategorie 1); in 11 Fällen war sie vereinzelt (Kategorie 2) messbar, 15mal mäßig (Kategorie 3), 24mal reichlich (Kategorie 4) und 17mal massenhaft

(Kategorie 5) vorhanden (Abb.34). Das heißt bei ca. 40% der Schwangeren mit drohender Frühgeburt waren die Lactobazillen nur mäßig oder noch seltener zu finden. Die Auflistung nach der Auftretenshäufigkeit in den Gruppen befindet sich im Anhang Tab.20.

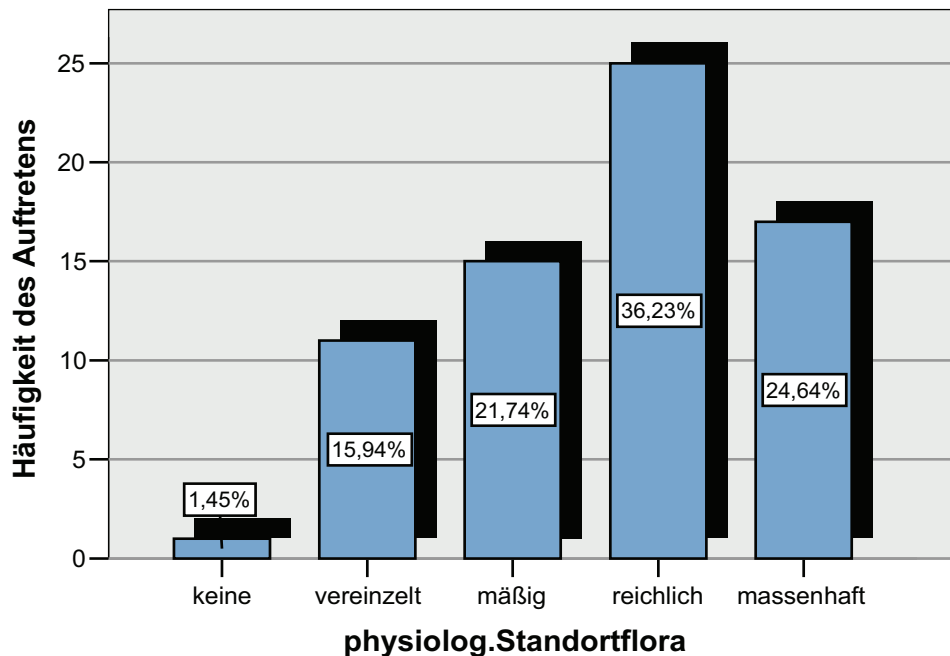


Abbildung 34: Häufigkeit der verschiedenen Befunde der physiologischen Standortflora unter allen Teilnehmerinnen im Vaginalabstrich

3.5.1.2 Candida albicans im Abstrich

Der Hefepilz *Candida albicans*, der sich besonders bei verminderter Immunabwehr oder auch nach AB-Einnahme im Vaginalmilieu ansiedelt und vermehrt, konnte bei über 1/4 (n=18) der Teilnehmerinnen nachgewiesen werden, in 51 Fällen war der Nachweis negativ. Dreimal war der Pilz vereinzelt anzutreffen, neunmal mäßig, in fünf Fällen reichlich und einmal massenhaft (Abb.35). Tab.21 im Anhang differenziert die Befundhäufigkeiten nach den Gruppen. Der größte Unterschied besteht in der Kategorie „reichlich“, die bei vier Patientinnen der Prüfgruppe vs. einer in der Kontrollgruppe vertreten war. Es wurde die gleiche Kategorisierung wie bei der physiologischen Standortflora angewendet. Beide Abstrichbefunde sind in Abb.36 nach den Mittelwerten der Häufigkeiten der einzelnen Kategorien in den Gruppen Verum und Placebo dargestellt. Es ist erkennbar, dass in der Verumgruppe die physiologische Standortflora in ihrer Ausprägung etwas geringer ist als in der Placebogruppe. *Candida albicans* hingegen wurde im Verumgut häufiger nachgewiesen.

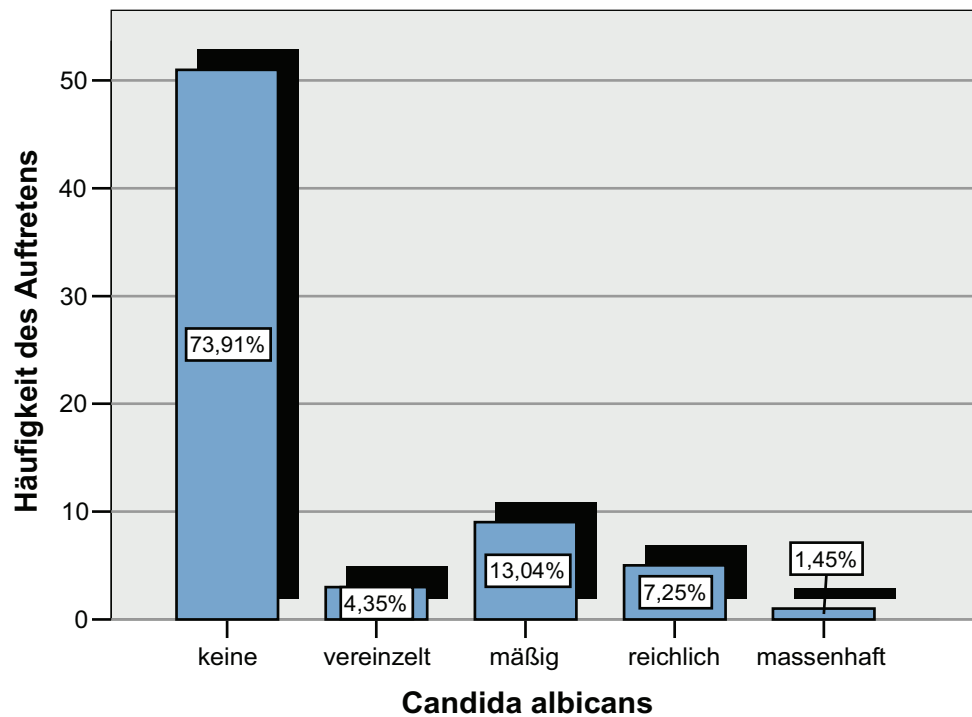


Abbildung 35: Häufigkeit der verschiedenen Befunde von *Candida albicans* im Vaginalabstrich unter allen Teilnehmerinnen

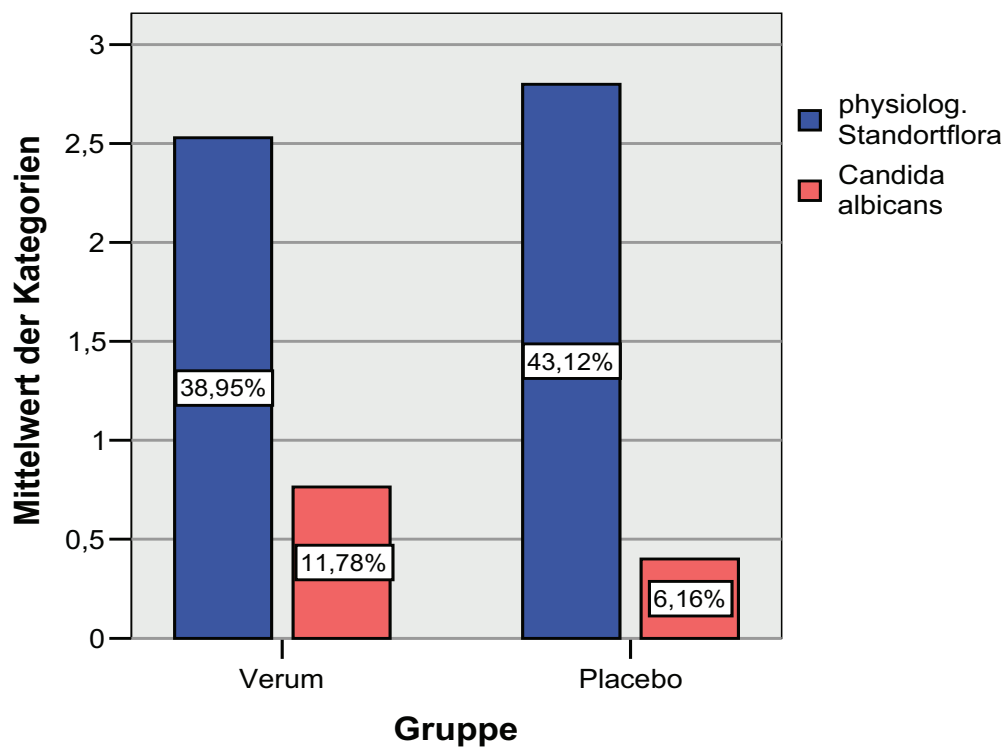


Abbildung 36: Die Abstriche für die physiologische Standortflora und *Candida albicans* im Vergleich der Gruppen (Verum/Placebo); die Mittelwerte ergeben sich aus den Häufigkeiten der verschiedenen Kategorien (1=keine bis 5=massenhaft)

3.5.1.3 Chlamydia trachomatis im Abstrich

Chlamydien, die häufig mit als Auslöser von Frühgeburtlichkeit gesehen werden, fanden sich bei vier Schwangeren im Verlauf ihrer Schwangerschaft: Je zwei positive Befunde in der Verum- und Placebogruppe (Abb.37, Anhang Tab.22). Von diesen wurden drei ambulant diagnostiziert (23. SSW, 8. SSW, 13. SSW) und behandelt (Erythromycin oral). Bei einer Patientin wurden die Chlamydien bei Aufnahme wegen drohender Frühgeburt in der 33. SSW entdeckt. Die Kontrollen nach Therapie waren in allen Fällen negativ. Bei einer Patientin mit Infektion in der 8. SSW kam es zur Reinfektion, die bei der Aufnahmeuntersuchung wegen drohender Frühgeburt in der 26. SSW festgestellt wurde.

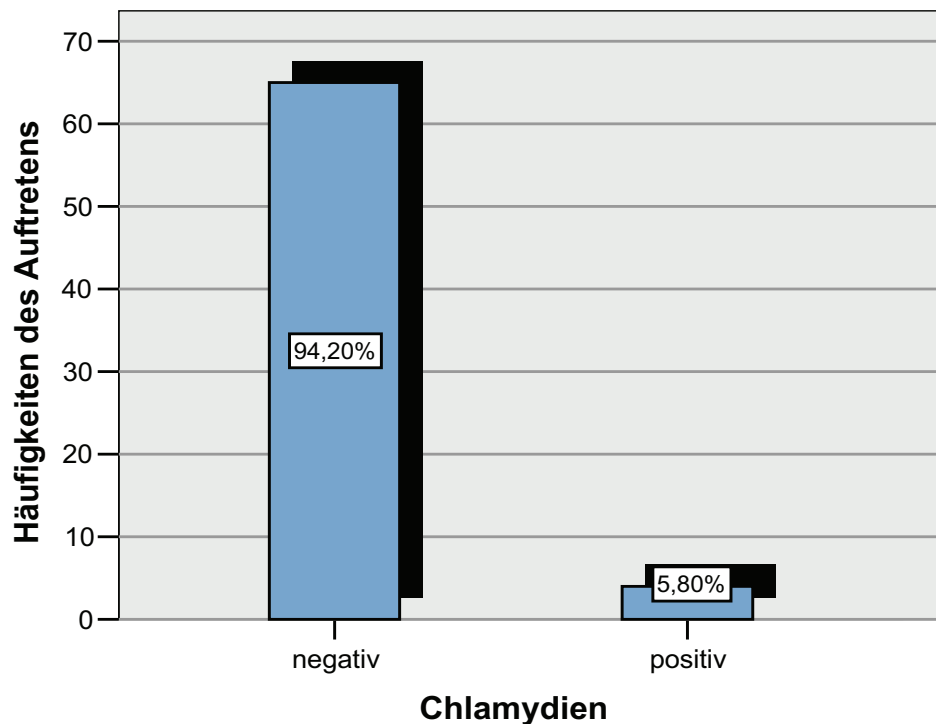


Abbildung 37: Häufigkeit des Auftretens von Chlamydia trachomatis im Vaginalabstrich unter allen Patientinnen

3.5.2 Die Stuhlbefunde

Neben den vaginalen Abstrichuntersuchungen mussten die Studienteilnehmerinnen auch eine Stuhlprobe abgeben, die zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt wurde. Die Ergebnisse standen für die Auswertung der Studie zur Verfügung (n=52); die Befunde von 19 Teilnehmerinnen sind nicht vorhanden (Anhang Tab.23 bis 28).

Die Untersuchungen wurden auf verschiedene Keime und den pH-Wert durchgeführt. In die Auswertung wurden Bifidobakterien, Lactobazillen und Candida albicans, E.coli, Klebsiellen und Enterokokken einbezogen, die auch als Keime in der Vaginalflora nachgewiesen wurden. Es existieren nur Werte vom Beginn der Studie, so dass kein Verlauf beobachtet werden konnte, der die Veränderungen der Stuhlflora unter der Therapie wiedergegeben hätte. Dafür sind weitere Studien zur Untersuchung empfehlenswert.

Die folgenden Abbildungen stellen das Vorkommen der einzelnen Befunde im gesamten Patientengut dar, während in den Tabellen 23 bis 28 im Anhang nach den Gruppen (Verum/Placebo) unterschieden wird.

3.5.2.1 Bifidobakterien im Stuhl

Die Bifidobakterien stellen einen wichtigen Bestandteil der physiologischen Darmflora dar. In ausreichender, also „normaler“ Konzentration von 10^9 bis 10^{11} KBE/g Stuhl waren die Bifidobakterien nur bei sieben Teilnehmerinnen (13,46%) vorhanden. In allen anderen Fällen, waren sie vermindert, von leicht bei 15 Patientinnen, über deutlich bei 13 Patientinnen, bis stark bei 17 Frauen (Abb.38; Anhang Tab.23).

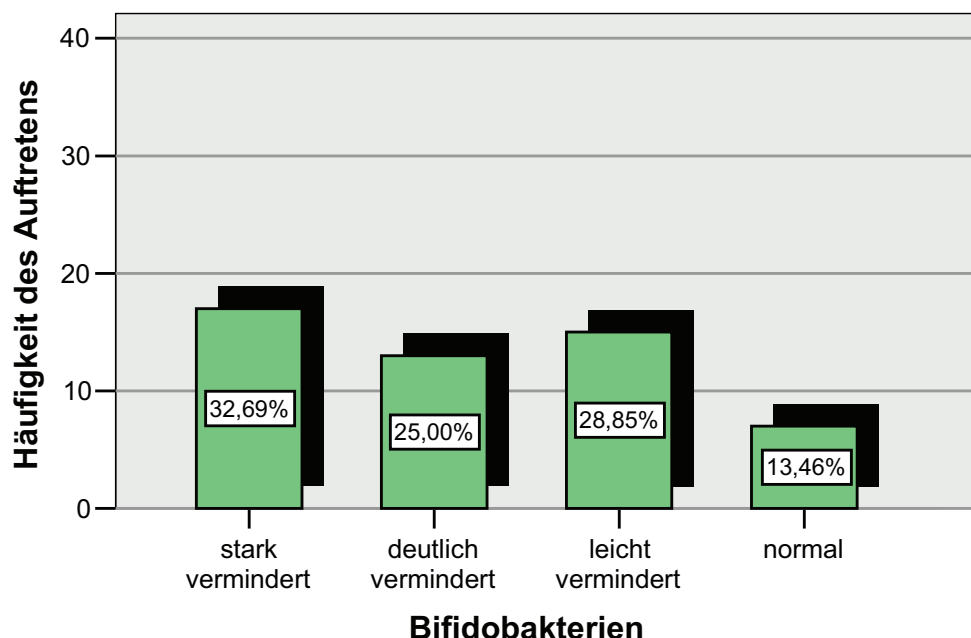


Abbildung 38: Häufigkeit der verschiedenen Bifidobakterien-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.5.2.2 Lactobazillen im Stuhl

Ähnlich verhält es sich mit den Lactobazillen. Auch sie gehören zur physiologischen Besiedlung des Darmes. Die Stuhluntersuchung in Hinsicht auf diesen Keim ergab zwar bei 20 Patientinnen (38,46 %) eine Konzentration, die im Normbereich (10^5 bis 10^7 KBE/g Stuhl) lag, aber auch achtmal eine leichte, zweimal eine deutliche und bei 22 Schwangeren sogar eine stark verminderte Konzentration (Abb.39; Anhang Tab.24). Das bedeutet, dass mehr als 60% der Teilnehmerinnen zu Beginn der Studie nur ein mangelhaftes Lactobazillen-Vorkommen in der Darmflora vorweisen konnten. Auch hier wäre die Veränderung im Verlauf der Studie interessant und wichtig zu beobachten gewesen, um weitere Aussagen über die Verteilung und Wirksamkeit des Präparates gerade in Hinblick auf die Kontrolle machen zu können.

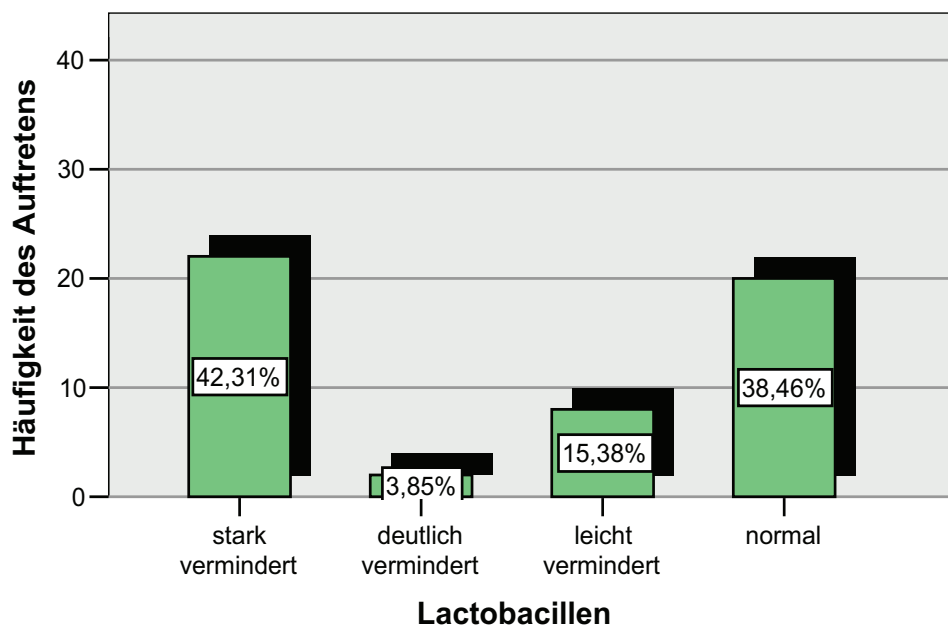


Abbildung 39: Häufigkeit der verschiedenen Lactobazillen-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.5.2.3 Candida albicans im Stuhl

Der Hefepilz ist ein nicht ungewöhnlicher Bewohner des Darmmilieus, aber erst dann klinisch bedeutsam, wenn er Überhand nimmt und pathologische Veränderungen der Verdauung bewirkt. Außerdem ist die Gefahr der vaginalen Infektion, ausgehend von der Perianalregion, größer. Bei der Stuhluntersuchung auf *Candida albicans* ergab sich folgendes Bild: In 14 Fällen konnten entweder keine Pilze nachgewiesen werden oder sie waren im Normbereich,

d.h. $< 10^3$ KBE/g Stuhl. In den übrigen 38 Befunden (73,1% der Studienteilnehmerinnen) war Candida im Stuhl leicht bis massiv erhöht (Abb.40; Anhang Tab.25). Es ist eine Korrelation zwischen der Kolonisation der Vagina und des Stuhls durch Candida nachzuweisen, die sogar auf dem Niveau $p=0,05$ signifikant ist (Anhang Korrelation nach Spearman 4, S.137).

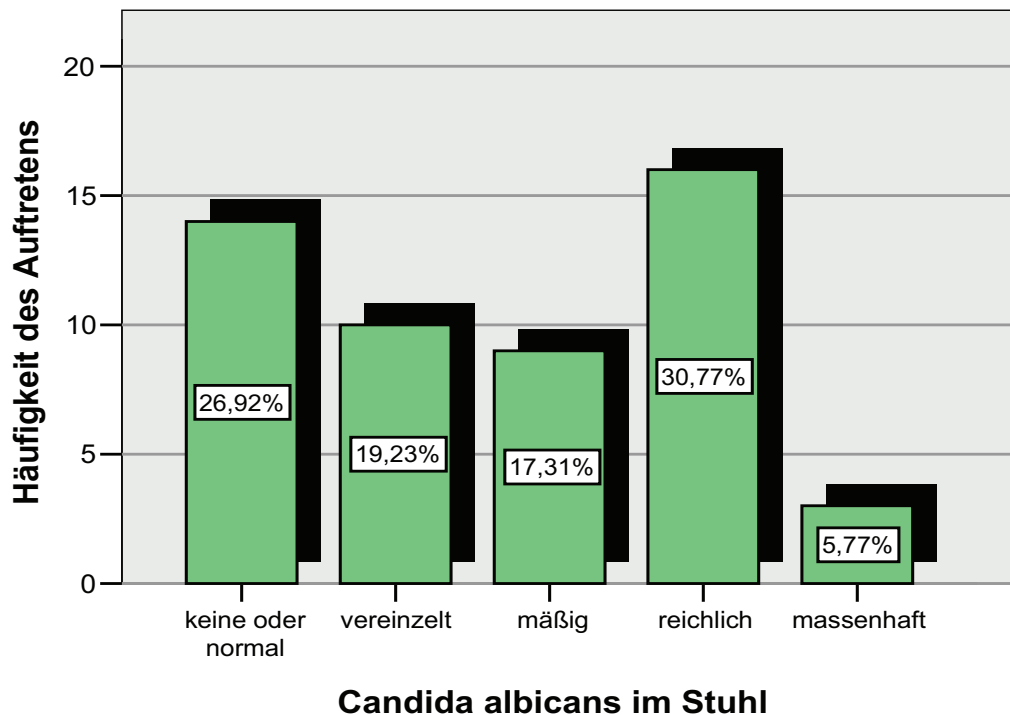


Abbildung 40: Häufigkeit der verschiedenen Candida-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.5.2.4 Escherichia coli im Stuhl

Der Erreger Escherichia coli, der ein typischer Darmkeim ist, spielt für das Gleichgewicht im Verdauungstrakt genau wie die anderen Keime eine wichtige Rolle. Auch für ihn gilt, dass ein Vorhandensein in normaler/physiologischer Konzentration (10^6 bis 10^7 KBE/g Stuhl) keinerlei Pathologie aufweist, jedoch eine starke Vermehrung Folgen haben kann. So ist dieser Erreger auch im Zusammenhang mit Infektionen der Vagina in der Schwangerschaft zu nennen und auch in dieser Studie ergab sich eine erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate in Assoziation mit Darmkeimen in vaginalen Abstrichbefunden. In der Untersuchung der Stuhlproben wurde E.coli siebenmal (13,5%) stark vermindert, sechsmal (11,5%) in normaler Konzentration und 39mal (75,0%) leicht erhöht gefunden (Abb.41; Anhang Tab.26).

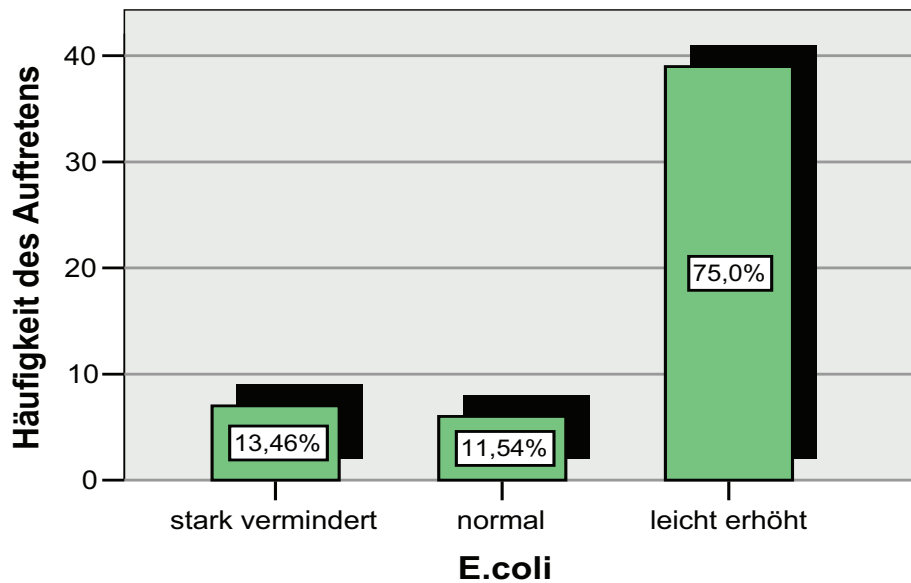


Abbildung 41: Häufigkeit der verschiedenen E.coli-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.5.2.5 Klebsiella sp. im Stuhl

Die verschiedenen Klebsiella Spezies, für die das gleiche wie für E.coli gilt, waren in 34 Fällen (65,4%) normal konzentriert ($< 10^4$ KBE/g Stuhl), zweimal je leicht und deutlich erhöht und 14mal sogar stark erhöht (Abb.42; Anhang Tab.27).

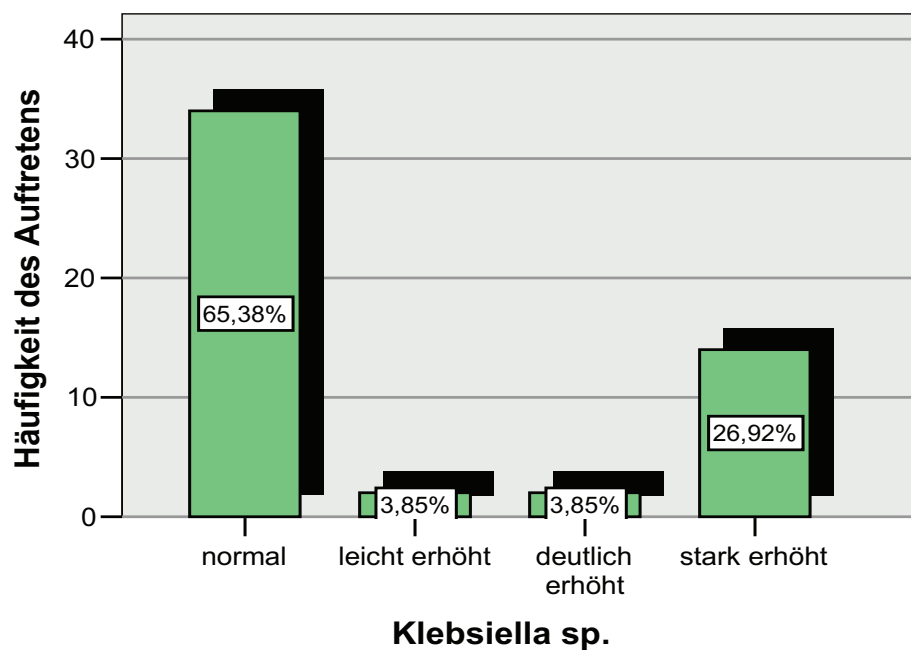


Abbildung 42: Häufigkeit der verschiedenen Klebsiella-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.5.2.6 Enterokokkus sp. im Stuhl

Für die Enterokokken, ebenso ein normaler Bewohner des Verdauungstraktes, ergab sich folgendes Bild: 23mal (44,23%) ein normaler Befund (10^6 bis 10^7 KBE/g Stuhl), in neun Fällen erhöhte Werte (achtmal leicht, einmal stark) und 20mal verminderte Konzentrationen (fünfmal leicht, einmal deutlich, 14mal stark) (Abb.43; Anhang Tab.28). Dennoch kann es bei starker Vermehrung und Infektion von Enterokokken untypischen Besiedlungsorten, z.B. Vaginalflora, zu pathologischen Veränderungen der dortigen Schleimhaut und Entzündungen kommen. Ähnlich wie die Klebsiellen zählen auch sie zu den Pneumonie-Erregern, die durch eine atypische Infektionen des respiratorischen Epithels zur Entzündung der Atemwege führen können.

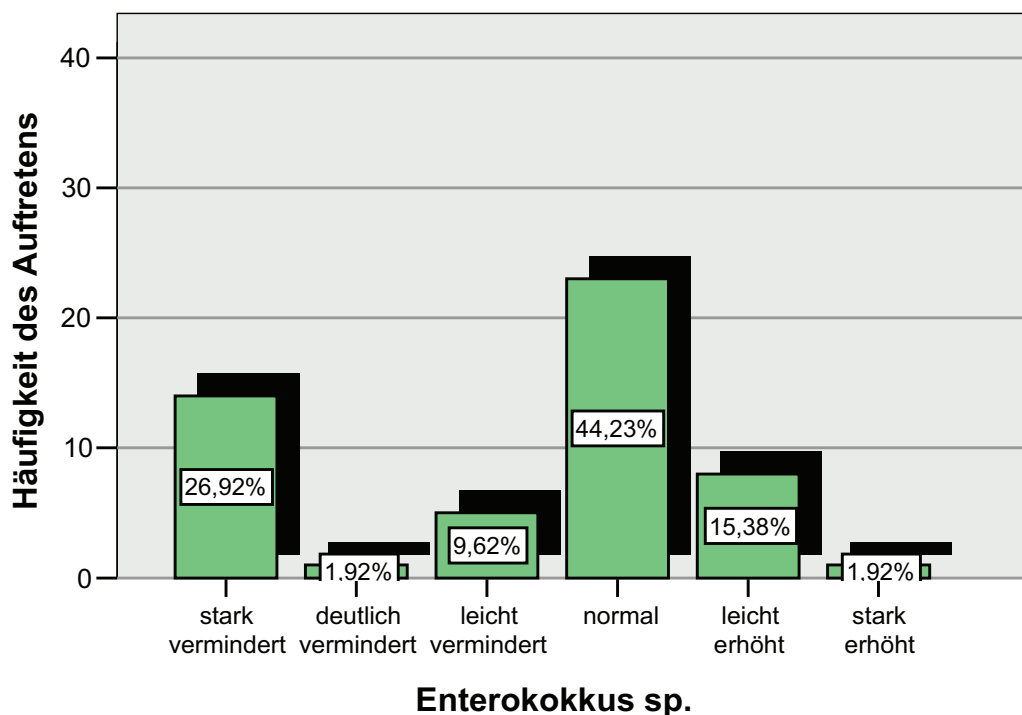


Abbildung 43: Häufigkeit der verschiedenen Enterokokken-Stuhlbefunde unter allen Patientinnen

3.6 Der pH-Wert und vaginale Keime

Ziel der Studie war, mit Hilfe der oral verabreichten Bifidobakterien und Lactobazillen, das pH-Milieu der Scheide über den Weg des Darmes, in einem normal niedrigen Bereich zu halten bzw. abzusenken ($\text{pH} < 4,5$). Dadurch sollte die Gefahr der Besiedlung mit pathogenen Erregern (z.B. B-Streptokokken, Chlamydien) verringert werden, um so die Auslösung

vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt vermeiden zu können. Die pH-Werte von Vagina und Stuhl sind bei Aufnahme in die Klinik gemessen worden. Der Vergleich der gemittelten vaginalen pH-Werte ($n=35$, von 36 Patientinnen fehlen die Werte) bei positivem Erregernachweis ($\text{pH} > 4,7$) und negativem Erregernachweis ($\text{pH} < 4,2$) zeigt, dass ein höherer pH-Wert mit positivem vaginalen Keimnachweis einher geht (Abb.44).

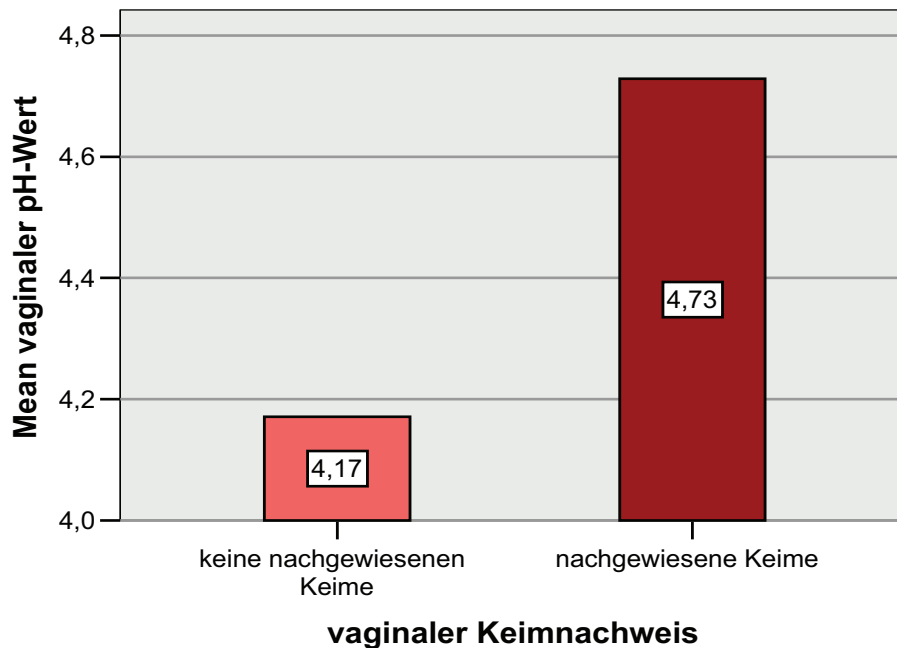


Abbildung 44: Der mittlere vaginale pH-Wert in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis

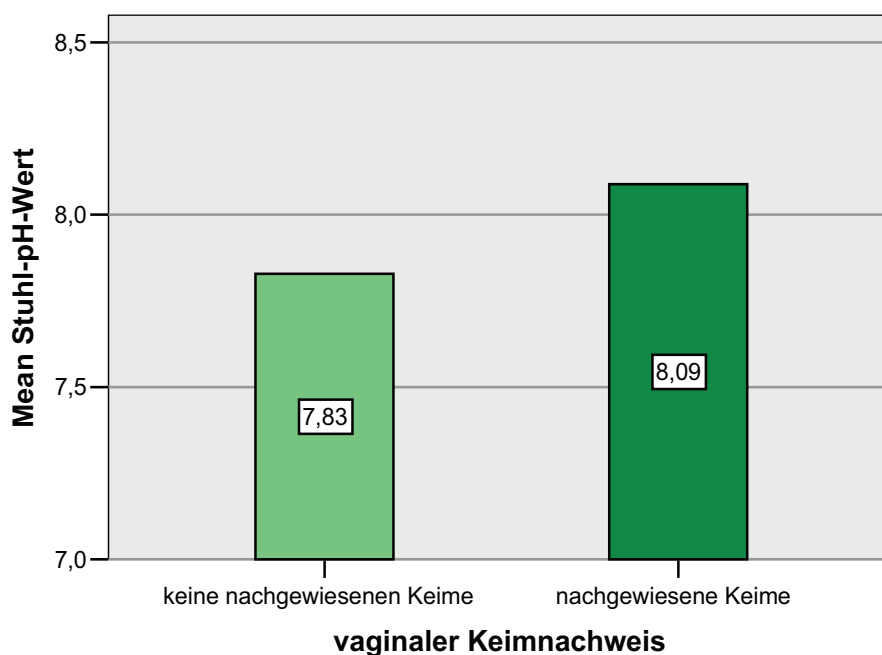


Abbildung 45: Der mittlere Stuhl-pH-Wert in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis

Bei Betrachtung der Mediane (Anhang Tab.29) wird das noch deutlicher: Vaginaler pH von 4,1 ohne vs. 5,0 mit Keimnachweis. Dieser Unterschied ist sogar mit $p=0,041$ im U-Test signifikant (Anhang Mann-Whitney Test 9, S.134). Nicht ganz so eindeutig, aber doch mit erkennbarer Tendenz verhält sich der Stuhl-pH-Wert ($n=52$, 19 Daten fehlen), dessen Normbereich sich zwischen 5,8 und 6,5 befindet. Die Patientinnen ohne Keimnachweis liegen im Mittel mit ihrem pH-Wert etwas niedriger ($pH=7,8$) als jene mit Keimnachweis ($pH=8,1$), aber beide Gruppen befinden sich oberhalb des Normalwertes (Abb.45). Die Mediane (Anhang Tab.29) mit einem pH-Wert von 8,5 ohne bzw. 8,0 mit Erregernachweis geben diesen Zusammenhang nicht wieder.

Bei Betrachtung der nachfolgenden Abbildungen ist deutlich zu sehen, dass die Patientinnen mit vaginalem Keimnachweis, auch, wenn es zahlenmäßig wenige sind ($n=7$), viel häufiger einen erhöhten vaginalen und Stuhl-pH-Wert besitzen als jene ohne vaginalen Keimnachweis. So liegen die gemessenen vaginalen pH-Werte bei den Teilnehmerinnen ohne nachgewiesene Erreger überwiegend im Normbereich bis 4,4 ($n=23$), während bei vorhandenen Erregern sich der gemessene Bereich nach oben, sogar über 5,0 ($n=4$) verschiebt (Abb.46; Anhang Tab.30).

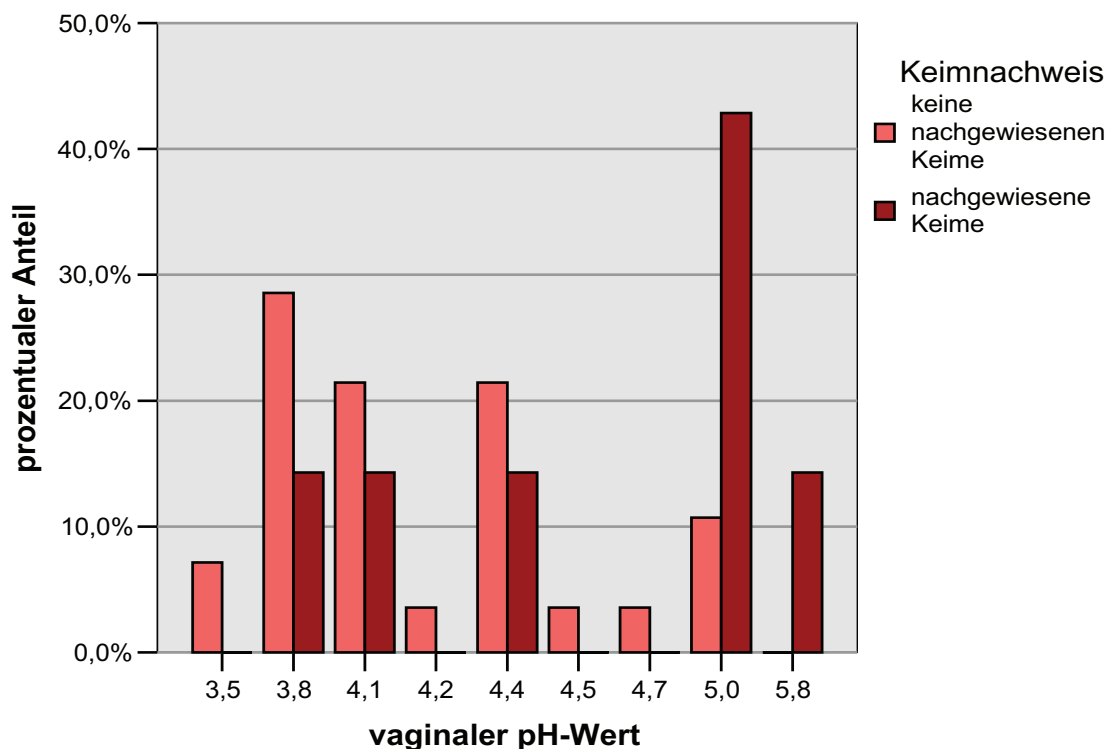


Abbildung 46: Die prozentualen Anteile der einzelnen gemessenen vaginalen pH-Werte In Abhängigkeit vom vaginalen Keimnachweis

Eine gleichartige Verteilung findet sich auch beim Stuhl-pH-Wert: Beim Vorliegen eines positiven Keimnachweises der Vagina, sind 100% (n=17) der gemessenen pH-Werte oberhalb der Norm. Zwar liegt auch der größte Teil der Werte ohne Erregernachweis (83,8%, n=29) in diesem Bereich, jedoch auch ein Teil (16,2%, n=6) innerhalb des Normbereiches (pH 5,8 bis 6,5). Die Spanne ist mit Werten von pH 5,0 bis 9,0 sehr breit. Auffällig sind die stark erhöhten pH-Werte. Besonders der pH von 8,5 kommt häufig vor (38%, n=19) (Abb.47; Anhang Tab.31).

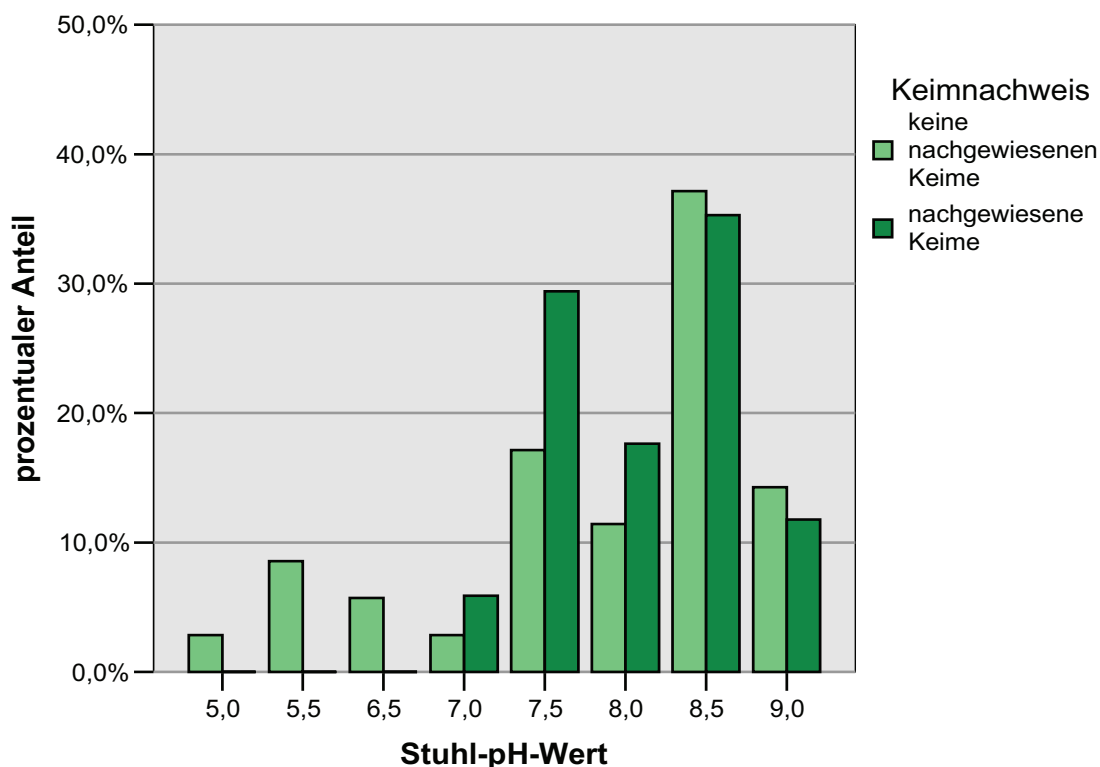


Abbildung 47: Die prozentualen Häufigkeiten der gemessenen pH-Werte im Stuhl in Abhängigkeit vom vaginalen Keimnachweis

3.6.1 Vergleich der vaginalen Abstrichergebnisse und Stuhlbefunde in Hinblick auf den Keimnachweis

Sucht man nach einer Verbindung zwischen den vaginalen und Stuhlerregerspektren, ergibt sich keine eindeutige Beziehung, selten Übereinstimmungen. Es besteht außerdem kein direkter Zusammenhang zwischen einem vaginalen Keimnachweis und der Ausprägung der physiologischen Standortflora der Vagina oder mit der Besiedlung des Darmes durch Bifidobakterien und Lactobazillen. (Anhang Korrelation nach Spearman 2 und 3, S.136/137). Interessant ist aber, dass in Bezug auf *Candida albicans* eine Korrelation auf dem Niveau

$p=0,05$ bezüglich des Vorkommens im Stuhl und in der Vagina nachzuweisen ist (Anhang Korrelation 4, S.137). Hier ließe sich vermuten, dass über eine Sanierung der Darmflora das vaginale Milieu positiv beeinflusst würde.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle Teilnehmerinnen ($n=71$), unabhängig von der Gruppe, haben jenseits der 27. SSW entbunden. Mehr als 80% sogar nach der vollendeten 37. SSW, so dass die **Frühgeburtenrate** in diesem Risikokollektiv von Patientinnen mit drohender Frühgeburt noch unter 20 % liegt (je sieben Frühgeburten in der Verum- und in der Kontrollgruppe; $n=36$ vs. $n=35$).

Ausgehend von der nachgewiesenen Gruppenhomogenität in unserer Studie, ergab sich eine scheinbare Tendenz zur **Tragzeitverlängerung** ($p=0,216$) für die Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe für den Einnahmebeginn des Präparates vor der 27. SSW bzw. die Einnahmedauer von über 10 Wochen. Es ließ sich jedoch insgesamt kein Vorteil in Bezug auf die Tragzeit für die Prüfgruppe finden.

Den Einfluss von vaginalen Keimen in der Schwangerschaft auf die Schwangerschaftsdauer konnte anhand der 19 Patientinnen mit **positivem Keimnachweis** (B-Streptokokken, E.coli, Enterokokken, Klebsiellen, Chlamydien) vs. die übrigen Teilnehmerinnen ohne Erregernachweis untersucht werden. Es bestätigte sich in der vorliegenden Studie, dass vaginale Erreger eine erhöhte **Frühgeburlichkeit** bedingen: Sieben von den 19 Frauen erlitten eine Frühgeburt (37%), während bei fehlendem Keimnachweis ($n=52$) nur sieben der Neugeborenen (13%) vor der 37. SSW auf die Welt kamen.

Das **fetale Outcome** (APGAR, Nabel-pH, Morbidität) wies im Vergleich der Gruppen kaum Unterschiede auf. Auch das mittlere Geburtsgewicht mit 3241,11 g in der Verumgruppe vs. 3119,00 g in der Placebogruppe unterscheidet sich ohne Signifikanz. Wenn man die mittlere Tragzeit von 38+1 SSW (=267 Tage) als Bezug nimmt, liegen die Kindsgewichte beider Gruppen oberhalb der 50. Perzentile. Dagegen zeigten sich deutliche Unterschiede des fetalen Outcome bei Müttern mit bzw. ohne positiven vaginalen Keimnachweis ($p=0,031$). Unabhängig von der Gruppe kamen 42,1% der Kinder von Müttern **mit vaginalen Erregern** mit Morbiditätszeichen (vier in der Verum-, vier in der Placebogruppe) zur Welt. Dagegen

finden sich postnatal bei 17,3% der Neugeborenen von Müttern **mit negativem Keimnachweis** Morbiditätszeichen (sechs in der Verum-, drei in der Placebogruppe).

Bei Untersuchung der Bedeutung des **Nikotinabusus** auf die Frühgeburtlichkeit wurde entgegen den Erwartungen und der Literatur eine Tragzeitverlängerung für die Gruppe der Raucherinnen (n=13, 19,7%) von im Median elf Tagen ($p=0,049$) ermittelt und damit einhergehend auch ein höheres mittleres Geburtsgewicht als bei den Kindern der Nichtraucherinnen (n=53). Jedoch war das tragzeitentsprechende Wachstum der Feten geringer als es normalerweise bei nichtrauchenden Müttern der Fall ist. Ebenfalls unerwartet fand sich ein seltenerer Keimnachweis in der Vagina der Raucherinnen: Bei zwei von 13 Patientinnen (15,4%) war der Erregernachweis positiv vs. 17 von 53 Patientinnen (32,1%) bei den Nichtraucherinnen. Es waren also weniger als die Hälfte der Erregeruntersuchungen bei den Raucherinnen positiv gegenüber den Nichtraucherinnen.

Die **vaginalen Abstriche** bei Aufnahme zeigten in 40% der Fälle keine bis mäßige physiologische Standortflora, in 60% waren reichlich bis massenhaft Lactobazillen vorhanden. In 26,5% der Fälle war *Candida albicans* positiv und bei 5,6% der Patientinnen Chlamydien nachweisbar.

In den **Stuhlbefunden** ergaben die Lactobazillen in 61,5% der Untersuchungen eine Verminderung der Konzentration, bei den Bifidobakterien sogar in 86,5% der Fälle. *Candida albicans* war bei fast 73,1% der Teilnehmerinnen erhöht, *E.coli* bei 75,0%, Klebsiellen bei 34,5% und Enterokokken bei 17,3% der Patientinnen. Die Klebsiellen ergaben zu einem hohen Anteil (65,4%) normale Befunde und auch die Enterokokken zeigten in 44,2% physiologische Werte und waren bei 38,4% vermindert vorzufinden.

Durch die Untersuchungen ergab sich kein direkter Zusammenhang zwischen den vaginalen Erregernachweisen und den Stuhlerregern, jedoch ließ sich im Falle von *Candida albicans* eine Korrelation ($p=0,05$) zwischen dem Vorkommen in der Vagina und im Stuhl ermitteln. Eine Verkürzung der Tragzeit durch Besiedlung der Vagina mit *Candida albicans* konnte nicht nachgewiesen werden (Anhang Mann-Whitney-Test 10, S.134).

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 Wirkung des Studienpräparates auf Schwangerschaft und Frühgeburt

Die beiden Gruppen Verum und Placebo waren, wie die Ergebnisse gezeigt haben, homogen bezüglich Alter der Patientinnen, Body-Maß-Index, Gravidität und Parität sowie Nikotinabusus während der Schwangerschaft. Ein geringer Unterschied zeigte sich beim Studienbeginn und der Einnahmedauer: Durch die Randomisierung erhielten zufällig vor allem Frauen mit frühem Studienbeginn das Placebo (31,4%, n=11, vor der 25. SSW), während es nur einen Fall davon in der Verumgruppe (2,8%) gab. Dafür befanden sich 72,2% (n=26) der Teilnehmerinnen aus der Verumgruppe bei einem Studienbeginn zwischen der 25. und 30. SSW vs. 45,7% (n=16) in der Kontrolle. Das Verhältnis der Gruppen beim späten Beginn (31. bis 34. SSW) war etwa gleich (n=9 in der Verum-, n=8 in der Placebogruppe). Das Ende der Einnahme war mit der vollendeten 37. SSW festgelegt, der Grenze der Frühgeburtslichkeit.

Unter der Voraussetzung der Gruppenhomogenität konnte jedoch letztendlich keine signifikante Tragzeitverlängerung für die Studiengruppe im Vergleich zur Kontrolle erreicht werden. Die Mediane liegen bei 38+5 SSW für die Verumgruppe und 38+3 SSW bei der Placebogruppe ($p=0,927$). Es scheint, dass die Verabreichung der Bifidobakterien und Lactobazillen in dieser Studie insgesamt kein Benefit gegenüber dem Placebo brachte.

Dafür zeigte sich für die Schwangeren der Verumgruppe, die bereits vor der 27. SSW mit der Präparateinnahme begonnen haben, tendenziell ($p=0,22$) eine Tragzeitverlängerung. Statistisch ist eine echte Tendenz jedoch erst ab $p < 0,15$ erkennbar, dennoch war in der Placebogruppe im Vergleich dazu der Tragzeitunterschied bei Einnahme vor bzw. ab der 27. SSW sehr viel geringer ($p=0,804$). Ab der 27. SSW überleben die Frühgeborenen (> 1000 g) heute zu 98 % ohne größere Handicaps [47]. Vermutlich ist das Benefit geringer, weil die Frauen in der Verumgruppe eher „spät“, also nach der 24. SSW mit der Präparateinnahme begonnen haben, was den positiven Effekt verringert haben könnte. Diese Annahme muss in weiteren Untersuchungen verifiziert werden.

Aus diesen Ergebnissen ließe sich vorsichtig schließen, dass sich insbesondere eine frühzeitige Einnahme der Bifidobakterien und Lactobazillen positiv auf die Schwangerschaftsdauer und damit auch die Frühgeburtslichkeit auswirkt. Denn je länger die Teilnehmerinnen das Präparat einnahmen, einhergehend mit einem früheren Studienbeginn, desto mehr profitierten sie davon: Bei Einnahme über einen Zeitraum von mehr als zehn

Wochen entbanden die Patientinnen in der Verumgruppe eine Woche später als die in der Kontrolle (39+1 vs. 38+1 SSW). Im Gegensatz dazu lagen die Mediane bei Einnahme von weniger als zehn Wochen etwa gleich (38+3 SSW Verum vs. 38+4 SSW Placebo; Ergebnisse Abb.7 und 8).

Die Frühgeburtenrate betrug in beiden Gruppen zusammen 19,72% (19% Verum vs. 20% Placebo). In einem Risikokollektiv mit drohender Frühgeburt wie in dieser Studie ist das vergleichsmäßig niedrig. Einer Studie von *Lunzer* und *Brezinka* an 85 Frauen mit drohender Frühgeburt zwischen der 22. und 32. SSW zufolge, kamen 46% der Kinder vor der vollendeten 37. SSW zur Welt, dabei 12% sogar innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Aufnahme [53]. *Mamelle* (1997) konnte den positiven Effekt auf die Schwangerschaftsdauer durch psychische Betreuung bei vorzeitiger WT nachweisen. Die Frühgeburtenrate konnte signifikant gesenkt werden (12,3% vs. 25,7% Kontrolle) [48]. Vermutlich ist das einer der Gründe für die relativ niedrige Frühgeburtenrate von 20% in dieser Studie bei einem Risikokollektiv mit drohender Frühgeburt: Die intensivere Betreuung und Aufmerksamkeit durch die Teilnahme an der Studie.

Sehr frühe Frühgeburten unter 27+0 SSW (189 Tage) gab es in der vorliegenden Studie in keiner Gruppe, was für die stationäre Therapie der drohenden Frühgeburt spricht. Die früheste Entbindung war in der Placebogruppe mit 27+3 SSW, danach lagen alle Frühgeborenen jenseits der 34. SSW und hatten damit schon eine Reife erreicht, die ausreichend lebensfähig ist [35]. In der Verumgruppe gab es keine Frühgeburt vor der 31. SSW, aber vier bis zur vollendeten 34. SSW, wo das Morbiditätsrisiko noch erhöht ist. Die Mortalität der Neugeborenen lag bei Null, allerdings kam es bei einer Teilnehmerin in der 37. SSW zu einem intrauterinen Fruchttod.

4.2 Der Einfluss des Alters auf die Schwangerschaftsdauer

Die Altersgruppe der 21 bis 25jährigen Schwangeren machte mit 33,8% (n=24) das Gros der Teilnehmerinnen aus. Jeweils 18,3% (n=13) waren zwischen 26 und 30 Jahre bzw. 31 und 35 Jahre alt, während die unter 20jährigen mit 12,7% (n=9), die über 35jährigen mit 16,9% (n=12) vertreten waren. Der Median lag bei 28 Jahren, obwohl der Altersgipfel der Schwangeren inzwischen bei ca. 33 Jahren liegt (Rheinische Perinatalerhebung 2000), also im Vergleich zu 1990 sechs bis sieben Jahre später [35]. Durch das allgemein ansteigende Alter der Schwangeren steigen auch die Risiken für Mutter und Kind: Diabetes mellitus, Hypertonie, pränatale Dystrophie, vorzeitiger Blasensprung und Frühgeburt treten häufiger

auf [35]. Diese Studie bestätigt eine Tragzeitverkürzung mit zunehmendem Alter (Ergebnisse Abb.12). Das größte Risiko für eine Frühgeburt bestand für die Frauen über 30 Jahre. Hier kam es jeweils zu acht Frühgeburten, das entspricht 57,1% der Frühgeburten. Auch bei den 21 bis 25jährigen Frauen waren vier Frühgeburten zu verzeichnen, die aber insgesamt nur ein Fünftel ausmachten. Nur zwei Frühgeburten traten bei den 26 bis 30jährigen Schwangeren auf und keine in der Altersgruppe unter 20 Jahren (Tab.18). Wurden die unter 20jährigen Frauen im Mittel am Termin (39+6 SSW) entbunden, so war dies bei den über 30jährigen Frauen knapp oberhalb der Frühgeburtsgrenze der Fall (37+4 SSW). Der Tragzeitunterschied zwischen der ersten und der letzten Alterskategorie weist eine Signifikanz von $p=0,008$ auf.

Tabelle 18: Die Frühgeburtlichkeit in den unterschiedlichen Altersgruppen

	<= 20 Jahre		21-25 Jahre		26-30 Jahre		31-35 Jahre		>35 Jahre		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Frühgeburt	-	-	4	5,6%	2	2,8%	4	5,6%	4	5,6%	14	19,7%
keine Frühgeburt	9	12,7%	20	28,2%	11	15,5%	9	12,7%	8	11,3%	57	80,3%
Total	9	12,7%	24	33,8%	13	18,3%	13	18,3%	12	16,9%	71	100,0%

Ein Alter über 35 Jahre ist ebenso wie Übergewicht und niedriger Sozialstatus ein Risikofaktor für die sehr frühe Frühgeburt zwischen der 22. und 32. SSW [1]. In dieser Studie gab es nur zwei Fälle, die in diese Zeit hineinfielen, wobei weder der BMI noch das Alter als Risikofaktor in Frage kamen. Die zwei Patientinnen, die oberhalb der BMI-Normgrenze lagen (BMI 30 und 43 kg/m²), wurden in der 37+3. und 39+0. SSW entbunden. Von 35,7% der Teilnehmerinnen, die unterhalb des Norm-BMI (20 bis 25 kg/m²) lagen, kamen 20% der Neugeborenen vor der vollendeten 37. SSW zur Welt vs. 14,7% der Frauen mit normalem BMI (Tab.19). Aus diesen Ergebnissen stellt sich Untergewicht als Risiko für eine Frühgeburt dar. Allerdings ist der Tragzeitunterschied zwischen den Gruppen der unter- und normgewichtigen Schwangeren nicht statistisch signifikant. Der Sozialstatus als Einflussfaktor auf die Frühgeburtlichkeit wurde in den Betrachtungen vernachlässigt.

Tabelle 19: Die Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom BMI

	BMI < 20 kg/m ²		BMI 20 - 25 kg/m ²		BMI > 25 kg/m ²		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Frühgeburt	4	7,1%	5	8,9%	-	-	9	16,1%
keine Frühgeburt	16	28,6%	29	51,8%	2	3,6%	47	83,9%
Total	20	35,7%	34	60,7%	2	3,6%	56	100,0%

4.3 Gravidität und Parität und deren Bedeutung für die Tragzeit

Statistisch erlebten 66,2% der Teilnehmerinnen beider Gruppen (n=47) in dieser Studie ihre erste Geburt. Für 45,1% der Frauen (n=32) war es sowohl die erste Schwangerschaft als auch die erste Geburt (Ergebnisse Tab. 3 und 4). In den übrigen Fällen kamen in der Vorgeschichte frühere Geburten, Fehlgeburten oder Schwangerschaftsunterbrechungen vor. Der Tragzeitenvergleich zwischen den Gruppen der Erstgebärenden und der Mehrgebärenden zeigt deutlich, dass die Frauen mit vorherigen Geburten eine kürzere Tragzeit hatten. Der Median der Primiparae liegt mit 38+6 SSW mehr als eine Woche über dem der Multiparae (37+5 SSW). 33% der Mehrgebärenden (n=8) vs. 13% der Erstgebärenden (n=6) entbanden vor der vollendeten 37. SSW, so dass die Multiparität als Risikofaktor in dieser Studie großen Einfluss auf die Frühgeburtslichkeit hat. Die Tragzeitendifferenz zwischen den Erst- und Mehrgebärenden zeigt in der statistischen Testung eine Signifikanz auf dem Niveau $p=0,023$. Ein weiterer Risikofaktor für die Frühgeburt, der in dieser Studie nicht betrachtet wurde, ist die Mehrlingsschwangerschaft, da sie ein Ausschlusskriterium darstellte. Mit der Reproduktionsmedizin steigt der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften und damit auch die Gefahr für sehr frühe Frühgeburten unter der 28. SSW [35].

4.4 Einfluss der belasteten Anamnese auf die Schwangerschaftsdauer

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt bei bestehender Schwangerschaft spielen Früh-, Fehl- und/oder Totgeburten in der Vergangenheit eine große Rolle. Nach den Auswertungen des Baby-Care-Projektes [21] sind chronische Krankheiten vor und in der Schwangerschaft (Ausschlusskriterium dieser Studie), vorherige frühe Früh- und Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche sehr stark mit Frühgeburtslichkeit assoziiert. Das Wiederholungsrisiko einer Frühgeburt beträgt etwa 15% [5] bis 37% [13], bei Zustand nach mehreren Frühgeburten sogar bis 70% [13]. Dabei gilt, je niedriger das Gestationsalter der vorherigen Frühgeburt, desto früher findet in der folgenden Schwangerschaft die Frühgeburt statt [65].

In der Studie wiesen 38,0% der Teilnehmerinnen (n=27), die wegen drohender Frühgeburt aufgenommen wurden, eine anamnestische Belastung auf. Das heißt, bei ihnen waren entweder Früh-/Fehlgeburten (15,5%, n=11), Schwangerschaftsunterbrechungen (14,1%, n=10) oder eine Kombination von beidem (8,5%, n=6) erhebbar (Anhang Tab.7). Totgeburten gab es keine. Die Auswirkungen dieser Belastungen auf die jetzige Schwangerschaft wurde

anhand der Tragzeitunterschiede untersucht. Es zeigte sich, dass insbesondere Früh- und Fehlgeburten in der Vergangenheit die Schwangerschaftsdauer deutlich verkürzen: Lag der Median des Gestationsalters bei fehlender Belastung bei 38+6 SSW, so nahm er auf 37+3 SSW im Falle vorausgegangener Fehl-/Frühgeburten ab ($p=0,033$). Bei anamnestischem Vorliegen von sowohl Früh- und/oder Fehlgeburt als auch Abruptio sank der Median der Tragzeit sogar auf 37+1 SSW, also dicht an die Frühgeburtsgrenze. Tatsächlich sind die Hälfte der Kinder in dieser Gruppe ($n=3$ von 6) vor der vollendeten 37. SSW auf die Welt gekommen. Im Vergleich dazu betrug die Frühgeburtslichkeit 27% bei alleiniger Fehl-/Frühgeburt ($n=3$ von 11 Neugeborenen), 20% bei Abruptiones in der Vergangenheit ($n=2$ von 10 Kindern, Median der Tragzeit 39+4 SSW) und 13,6% bei fehlender Belastung ($n=6$ von 44 Kindern) (Tab.20). Somit bestätigt sich in dieser Studie der in der Literatur angegebene Einfluss bei anamnestischer Früh- und/oder Fehlgeburt auf die folgende Schwangerschaft bis zu einer Verdopplung des Frühgeburtsrisikos [20]. Aborte, aber insbesondere Frühgeburten in der Anamnese erhöhen das Frühgeburtsrisiko bei erneuter Schwangerschaft auf das Drei- bzw. Fünffache [1].

Tabelle 20: Die Frühgeburtslichkeit in Bezug auf die belastete Anamnese

	belastete Anamnese								Total	
	keine Belastung		Früh-/Fehlgeburt(en)		Abruptio(nes)		Fehlgeburt+ Abruptio		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	6	8,5%	3	4,2%	2	2,8%	3	4,2%	14	19,7%
keine Frühgeburt	38	53,5%	8	11,3%	8	11,3%	3	4,2%	57	80,3%
Total	44	62,0%	11	15,5%	10	14,1%	6	8,5%	71	100,0%

4.5 Die unterschiedlichen Befunde der drohenden Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Frühgeburtslichkeit

Die Diagnose „drohende Frühgeburt“ ist nicht gleich drohende Frühgeburt. Die Symptome, die die einzelnen Patientinnen haben und zum Teil gar nicht wahrnehmen, sind vor allem vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz und vorzeitiger Blasensprung. Letzterer war ein Ausschlusskriterium aus der Studie und fiel daher aus den Betrachtungen heraus. Es wurde die Beziehung zwischen der Schwangerschaftsdauer und vorzeitiger WT bzw. ZI, die Kombination aus beidem und mit einem Fruchtblasenprolaps sowie zusätzlich einem Hydramnion näher untersucht. Mehr als 40% ($n=29$) der Frauen zeigten vW als alleiniges Symptom. Ca. 10% [78] bis 30% [83] der Schwangeren hatten im Verlauf der

Schwangerschaft Wehen. Ab der 20. SSW steigt die WT an mit Gipfel zwischen der 30. und 33. SSW. In dieser Zeit tritt die drohende Frühgeburt gehäuft auf [9]. Allerdings entbinden nur 20 bis 25% der Schwangeren mit erhöhter Wehenbereitschaft auch vorzeitig. Etwa 1/3 der vorzeitigen Wehen sistieren spontan, die Hälfte der Patientinnen entbindet am Termin.

Die **Definition der vorzeitigen WT** lautet: Zervixwirksame uterine Kontraktionen vor der vollendeten 37. SSW [86].

Dabei können selten objektive Kriterien wie mindestens 80%ige Zervixverkürzung, > 2 cm MM-Eröffnung oder mehr als vier Kontraktionen/30 Minuten herangezogen werden. Fast 80% der Diagnose vorzeitige WT bestätigt sich nicht [68]. Denn nur die koordiniert ablaufenden Kontraktionen sind zervixwirksam [49], das heißt, sie führen zur Verkürzung und Öffnung der Zervix (= vorzeitige Reifung) und sind damit pathognomisch für die Frühgeburt. Eine derbe, geschlossene Zervix ist Voraussetzung für den ungestörten Schwangerschaftsverlauf. Für die termingerechte Geburt wiederum ist die Reifung der Zervix durch entsprechende Umbauvorgänge, die in der 35./36. SSW beginnen und den problemlosen Durchtritt des Kindes durch Weitung des Geburtskanals auf 10 cm ermöglichen, notwendig [66]. Die ZI allein wird meist von der Schwangeren nicht wahrgenommen.

Als **Zervixinsuffizienz** bezeichnet man die schmerzfreie Erweichung und Verkürzung der Zervix, sowie Eröffnung des Zervikalkanals ohne Wehentätigkeit [86].

Sie beruht auf einer Löslichkeitszunahme des Kollagens der Zervix mit resultierendem Kollagenverlust. Die Folge ist eine „**weiche Zervix**“, da diese zum Großteil aus extrazellulärer Matrix, v.a. Kollagen, Proteoglykanen, Elastin und Glykoproteinen, einzelnen Zellen, wie Fibroblasten und –zyten, und nur zu 8% aus glatter Muskulatur besteht [5]. Während der Schwangerschaft wird der Verschluss durch anabole Stoffwechselprozesse mit Bildung von leicht löslichem, wenig vernetztem Kollagen aufrechterhalten. Außerdem hemmt Progesteron die Expression der Matrix-Metalloproteinasen, die für den Kollagenabbau verantwortlich sind. Normalerweise beginnt die Zervixreifung etwa vier Wochen vor der Geburt, um ab einer Muttermundweite von 2 bis 3 cm in die aktive Geburt überzugehen, wie bereits *Hendricks et al.* 1970 postulierten [66]. Auslöser ist die durch den Progesteronabfall bedingte Aktivierung der katabolen Kollagenasen, die aber auch vorzeitig durch Zytokine, z. B. $\text{TNF-}\alpha$, PGE_2 , Östrogene, PAF (Plättchen aktivierender Faktor) oder/und NO (Stickstoffmonoxid) aktiviert werden können, wie z. B. im Falle einer Infektion. Bis zur

Geburt nimmt der Kollagenanteil um 30 bis 50% ab und es erfolgt eine Umwandlung von dem vorherrschenden Typ I in Typ III sowie eine starke Wasserbindung im Gewebe [66]. 14,1% der Teilnehmerinnen der Studie wiesen eine ZI auf, 8,5% sowohl eine **vorzeitige WT, als auch eine ZI** (Tab.21). Das heißt, entweder die Wehen waren schon zervixwirksam und hatten eine Insuffizienz hervorgerufen, oder aber zusätzlich zur ZI setzte die WT ein. Die Kombination der Risiken führte bei vier von sechs Frauen zur Frühgeburt (Median der Tragzeiten: 36+5 SSW), während die ZI oder die WT allein etwa nur bei jeder zehnten Frau diese Folge hatte. Wegen der geringen Fallzahl erscheint es riskant, diese Verhältnisse zu verallgemeinern.

Tabelle 21: Befunde bei drohender Frühgeburt und deren Auswirkungen auf die Frühgeburtslichkeit

	drohende Frühgeburt										Total	
	vorzeitige Wehentätigkeit		Zervixinsuffizienz		ZI bei vW		ZI mit Fruchtblasenprolaps		Hydramnion bei vW u./o.ZI		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	3	4,2%	1	1,4%	4	5,6%	3	4,2%	3	4,2%	14	19,7%
keine Frühgeburt	26	36,6%	9	12,7%	2	2,8%	2	2,8%	18	25,4%	57	80,3%
Total	29	40,8%	10	14,1%	6	8,5%	5	7,0%	21	29,6%	71	100,0%

Es fällt auf, dass die **ZI mit Fruchtblasenprolaps** markant für die Frühgeburtslichkeit zu sein scheint (60%, n=3 von 5). Im Durchschnitt kamen diese Frauen, die zwischen der 21. und 34. SSW mit drohender Frühgeburt aufgenommen und behandelt wurden, in der 34+6. SSW zur Entbindung (Median 36+0 SSW). Hier war die eingeleitete Therapie am wenigsten wirksam bzw. konnte die Frühgeburt nicht länger hinauszögern.

Laut *Timor-Tritsch et al.* und *Iam et al.* stellt der Fruchtblasenprolaps bei ZI und die Trichterbildung am inneren Muttermund ein fast 100%iges Risiko für eine Frühgeburt dar [5]. Bei akuter ZI mit Vorfall der Eihäute spielen in bis zu 50% intrauterine Infektionen eine Rolle. Trotz des Wissens um die Pathophysiologie der Frühgeburt fehlen noch immer praktikable Ansätze zur Therapie der drohenden Frühgeburt [66].

Ein **Hydramnion bei vW u./o. ZI** war in dieser Studie, entgegen der Literatur [83], nicht mit einer erhöhten Frühgeburtsrate assoziiert. Sie lag bei 14,3% in dieser Gruppe (n=3 von 21, Tab.21) mit dem Median bei 39+6 SSW für die Verumgruppe (n=10; eine Frühgeburt) und 38+1 SSW für die Kontrollgruppe (n=8; zwei Frühgeburten).

4.6 Der Westin-Score als Prognosefaktor für die Frühgeburtlichkeit

Neben der vaginalsonografischen Zervixlängenmessung zur Beurteilung der Zervixverkürzung und damit –insuffizienz, erfolgte eine palpatorische Untersuchung und Einschätzung der Zervix. Dazu wurden Score-Systeme z.B. nach Bishop oder Westin entwickelt. Letzterer ist in dieser Studie angewandt worden. Es werden die Höhe der Leitstelle, MM-Weite, Verkürzung, Konsistenz und Position der Zervix befundet (Ergebnisse Tab.13) und danach der Grad der Zervixinsuffizienz errechnet (0 bis 10 Punkte). Eine „normale“ = erhaltene Zervix hat eine feste/derbe Konsistenz, eine Länge von mehr als 3 cm, eine sacrale Position, der Muttermund ist geschlossen und es erfolgt kein Druck auf das kleine Becken [9]. Ein Anstieg in der Score- Punktzahl ist mit fortschreitender Schwangerschaft, besonders nach der 36. SSW physiologisch.

In mehreren Studien ist für die palpatorische Zervixuntersuchung eine geringe Vorhersagekraft bezüglich der Frühgeburtlichkeit ermittelt worden, positiver prädiktiver Wert maximal 30% [5, 78]. Wegen der größeren Unabhängigkeit vom Untersucher und besseren Reproduzierbarkeit wird der vaginalsonografischen Zervixreifemessung der Vorzug vor der digitalen Untersuchung und dem transabdominalen Ultraschall gegeben [2, 16, 44]. *Gomez und Mitarbeiter* ermittelten mit der Vaginalsonographie bei drohender Frühgeburt einen mit 89% hohen positiven Vorhersagewert, der aber bei asymptomatischen Frauen nur 20% betrug. Eine relativ hohe Sensitivität (60%) und Spezifität (94%) zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit wurde der manuellen Untersuchung laut *Leveno und Kollegen* erst ab einer MM-Weite von mehr als 2 cm zwischen der 25. und 36. SSW zugesprochen [78].

Trotz dieser Studienergebnisse wurde der Westin-Score in die Auswertung dieser Studie einbezogen, nicht jedoch die sonografische Zervixlängenmessung, da hier zu wenige Werte für eine statistische Auswertung zur Verfügung standen.

Im Ergebnis ließ sich tatsächlich ein kontinuierlicher Abfall der Tragzeit mit zunehmenden Score-Punkten, also zunehmender ZI verzeichnen (Ergebnisse Abb.14). Vom Schweregrad 1 bis 4 sank die Schwangerschaftsdauer um jeweils zwei Tage im Mittel. Somit ist das Frühgeburtsrisiko mit der klinisch manuellen Untersuchung und Beurteilung in dieser Studie prognostisch richtig eingeschätzt worden.

Schon 1865 waren erste Zusammenhänge zwischen kurzer Zervix und Frühgeburt durch *Gream* bekannt und 100 Jahre später durch *Wood et al.* weiter untersucht worden [5]. Den Zusammenhang zwischen kurzer Zervix und spontaner Frühgeburt konnten *Iams und Mitarbeiter* (1996) in einer Studie an 2915 Frauen nachweisen [44]. Die Zervixverkürzung wird als guter Marker insbesondere der sehr frühen Frühgeburt (< 28. SSW) betrachtet [65].

Mercer et al. fanden in ihrer Studie [57] ein höheres Frühgeburtsrisiko durch mit kurzer Zervix assoziiertem PROM als durch vorzeitige Wehen, was auch *Hartmann und Kollegen* bestätigten [33]. Eine der bislang größten Studien mit über 8000 Schwangeren führte *Papiernik mit Mitarbeitern* 1986 zwecks Untersuchung der Beziehung zwischen weicher Zervix und Frühgeburt durch. Insbesondere die Öffnung des inneren Muttermundes war signifikant für eine vorzeitige Entbindung [5]. Dabei macht es zwar statistisch, jedoch nicht klinisch einen Unterschied, ob es sich um eine Erst- oder Mehrgebärende handelt. Die Zervixlänge ist nicht so sehr von der vorherigen Anzahl der Geburten abhängig, als vielmehr von dem individuellen Risiko einer ZI: Durch eine vorangegangene Frühgeburt erhöht sich die Gefahr der Frühgeburtlichkeit bei den folgenden Schwangerschaften [44].

4.7 Die Rolle des vaginalen pH-Wertes und der Vaginalkeime bei der Frühgeburtlichkeit

4.7.1 Die Vaginalflora in den Abstrichbefunden der Studienteilnehmerinnen

Die Normalflora der Vagina wird vor allem durch Lactobazillen gestellt. Es sind relativ große, geißellose, grampositive Bakterien (Bild 2), die Milchsäure, einige Stämme z.B. auch Wasserstoffperoxid produzieren, welches bakterizid gegen Anaerobier wirkt. Diese Stämme sind vermindert bei Frauen mit rezidivierenden Aminkolpiditen nachzuweisen [64]. Es gibt mehr als 50 verschiedene Typen, von denen fünf bis sieben beim Menschen anzutreffen sind.

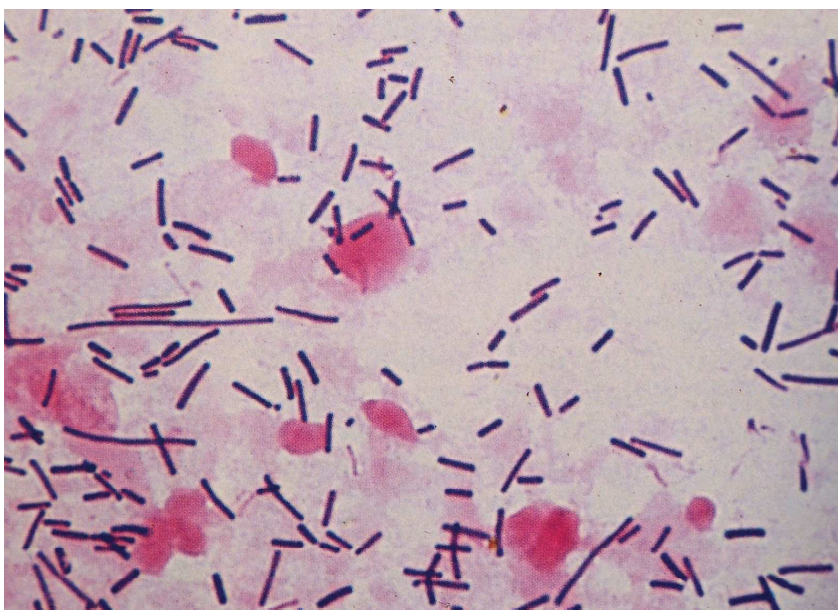


Bild 2: Normale Vaginalflora mit großen Lactobazillen (*Lactobacillus jensenii*) bzw. kleinen Lactobazillen (*Lactobacillus casei*) [64]

Zu den häufigsten Typen zählen *Lactobacillus jensenii*, *L.acidophilus*, *L.gasseri*, *L.fermenti* u.a. [64]. Zusätzlich bilden Lactobazillen Biosurfactants und Koaggregations-Moleküle, die wichtig für das vaginale Biosystem sind und die Ansiedlung pathogener Organismen erschweren [75].

Im Laufe des Lebens verändert sich die vaginale Mikroflora (Tab.22). In der Kindheit ist die Vagina zunächst noch mit Haut- und Perianalkeimen besiedelt. Erst mit der Östrogenproduktion in der Pubertät und dadurch sinkendem vaginalen pH-Wert vermehren sich die säuretoleranten Lactobazillen auf ca. 10^5 bis 10^8 Keime/ml. Durch die nun dominierenden milchsäureproduzierenden Bakterien wird der pH-Wert auf das physiologische Niveau (pH=4) weiter gesenkt [37]. Mit den schwankenden Östrogenkonzentrationen des weiblichen Zyklus variiert auch die Lactobazillenbesiedlung der Vagina. Natürlicherweise wird diese ständig auch mit Keimen der Haut, des Perianalbereichs und des Partners kontaminiert, jedoch in geringen Konzentrationen von 10^4 bis 10^5 Keimen/ml.

Tabelle 22: Die Vaginalflora in den verschiedenen Lebensphasen einer Frau (modifiziert nach [37])

	Präpubertät	Reproduktionsphase		Postmenopause
		Normale Flora	Bakt.Vaginose	
Lactobazillen	Abwesend	Dominant 10^7 KBU/ml	Vermindert $< 10^6$ KBU/ml	Vermindert
Anaerobe Stäbchen/Kokken	Dominant 10^6 KBU/ml	Vermindert $< 10^5$ KBU/ml	Dominant $> 10^9$ KBU/ml	Vorhanden $< 10^5$ KBU/ml
Gardnerella	Abwesend	Vermindert $< 10^6$ KBU/ml	Dominant $> 10^9$ KBU/ml	Vermindert
Mykoplasmen	Abwesend	Vermindert $< 10^5$ KBU/ml	Vorhanden 10^7 KBU/ml	Vermindert

In der Zervix findet man die gleichen Keime wie in der Scheide, allerdings in geringerer Zahl [64]. Die Milchsäure (pH-Wert normal $< 4,5$), das Plattenepithel und das Zervixsekret stellen wichtige Hindernisse gegen die Besiedlung und Aszension von pathogenen Erregern dar. Zusätzlich verhindert die H_2O_2 -Produktion einiger Lactobazillenstämme die Ansiedlung und Vermehrung solcher Organismen, so dass Frauen, die diese Stämme aufweisen, seltener vaginale Infektionen erleiden [75].

Die „normale“ Scheidenflora besteht zu etwa 90% aus Lactobazillen und zu 10% aus anderen Keimen [76]. Sie kann aber auch individuell sehr verschieden sein. So kommen bei Frauen im reproduktiven Alter zwei Hauptmilieus vor: Das „normale“ = physiologische Milieu wird vor allem durch fakultative Lactobazillen geprägt und ist bei 55 bis 65% der Frauen anzutreffen. In 15 bis 40% besteht die weibliche vaginale Mikroflora aus einem Gemisch von Anaerobiern und fakultativen Bakterien, die mit der BV gleichzusetzen sind [37]. Zudem findet man häufig Mischungen dieser beiden Hauptformen, was als intermediär oder transitional bezeichnet wird. Durch die „Vorherrschaft“ der Milchsäurebakterien sind andere Bakterienspezies, wie Anaerobier, Mykoplasmen, *Gardnerella vaginalis*, koagulasenegative Staphylokokken, *Streptokokkus viridans* und Enterokokken, etwa um den Faktor 10^{-2} seltener.

Hengst und Mitarbeiter kannten die gesunde Vaginalflora und ihre Bedeutung als Schutz gegen Infektionen durch Anaerobier (bakterielle Vaginitis) und Aerobier (B-Streptokokken und *E.coli*), die im Falle einer Schwangerschaft eine Frühgeburt auslösen können. Sie ließen 1992 in einer Studie Schwangeren vaginal Lactobazillen verabreichen, wenn eine pH-Wert-Erhöhung von über 4,5 nachgewiesen wurde. Die Frühgeburtenrate konnte damit in der Studiengruppe auf 2% vs. 15% in der Kontrollgruppe gesenkt werden [76]. Eine solche lokale Lactobazillen-Therapie wurde zwei bis acht Tage bis zur pH-Normalisierung durchgeführt.

Es gibt verschiedene **Ursachen für die Beeinflussung** oder gar Zerstörung der **vaginalen Flora**. Dazu gehören [82]:

- Alkalisierende Einflüsse (Seife, Spülung)
- Nekrotisches Gewebe, Blutungen
- Östrogenmangel (z.B. im Wochenbett)
- Antibiotikatherapie (Lactobazillen sind gegenüber den meisten Breitspektrum-AB, speziell denen gegen grampositive Bakterien, empfindlich; z.B. Penicilline, Cephalosporine, Tetracykline, Cotrimoxazol. Metronidazol und Chinolone zerstören die Vaginalflora hingegen nicht [54].)
- Sexuelle Kontakte (Keime des Perianalbereichs oder des Partners)
- Stress, geschwächtes Immunsystem
- Falsche Genitalhygiene

Auch in der Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen des Scheidenmilieus, die eine vaginale Infektion erleichtern [80]. Dabei tritt ein Massenwachstum von Bakterienspezies auf Werte bis zu 10^9 KBU/ml auf, die normalerweise Konzentrationen $< 10^5$ KBU/ml betragen.

Das gilt hauptsächlich für *Gardnerella vaginalis*, anaerobe gramnegative Stäbchen und grampositive Kokken, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* sowie auch *Mobiluncus* sp. [37]. Die schwangerschaftsbedingten bakteriellen Vaginosen begünstigen Früh- und Mangelgeburten, sowie Chorioamnionitis und Tokolyseversagen und sind damit eine Hauptursache der postnatalen Morbidität und Mortalität [80]. Typischerweise fehlen die Lactobazillen im Vaginalabstrich oder sind um das 100 bis 1000fache vermindert.

Bei der Aufnahme der Patientinnen in dieser Studie wurden **Abstrichuntersuchungen** auf physiologische Standortflora, *Candida albicans* und *Chlamydia trachomatis* durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bei über 60% der Teilnehmerinnen reichlich bis massenhaft **Lactobazillen** in der Scheide vorhanden waren, allerdings in den übrigen Fällen entweder nur mäßig, vereinzelt oder gar nicht (Ergebnisse Abb.34). *Hillier et al.* hatten bei einer Untersuchung an Schwangeren ein ähnliches Ergebnis mit in 61% der Fälle normaler Vaginalflora, 16% Übergangsstadium jedoch 22% BV [75].

Im Falle eines positiven Abstrichbefundes von **Candida albicans** (26%) waren die Pilze vor allem in mittleren Konzentrationen (mäßig bis reichlich) anzutreffen (Ergebnis Abb.35). Eine Kolonisation durch Hefepilze, insbesondere *Candida albicans* und *Candida glabrata* tritt bei 10% der nichtschwangeren geschlechtsreifen Frauen auf und steigt bei den Schwangeren auf etwa 30% an [56]. Damit lag die Besiedlung in diesem Studienkollektiv sogar noch etwas niedriger.

In einer Multicenter Studie von *Cotch, Hillier, Gibbs* und *Eschenbach* wurde der Einfluss einer leichten bis starken *Candida albicans* Besiedlung u.a. auf die vaginale Mikroflora, das fetale Outcome und die Konstitution untersucht. Mit dem Ergebnis, dass sich bei 10%iger *Candida*-Besiedlung (davon 83% *C.albicans*), eine positive Assoziation mit *Trichomonas vaginalis*, B-Streptokokken, aeroben Lactobazillen, jedoch keine Assoziation mit geringem Geburtsgewicht oder Frühgeburt [17] ergab. Auch in der vorliegenden Studie ließ sich kein Zusammenhang mit niedrigem Geburtsgewicht ($p > 0,1$) oder Frühgeburtslichkeit ($p > 0,5$) ermitteln. Bei Überprüfung, ob die B-Streptokokken oder die anderen spezifischen Erreger wie Chlamydien, *E.coli*, *Enterobacter*, Klebsiellen und *Staphylokokkus aureus* mit *Candida albicans* assoziiert sind, zeigte sich, dass alle Fälle mit positivem B-Streptokokken-Befall mit negativer *Candida*-Besiedlung einhergingen. Aber auch die anderen Keime traten zu fast 80% ohne gleichzeitige *Candida albicans* Kolonisation auf. Die Placebogruppe wies gegenüber der Verumgruppe eine höhere Konzentration der Lactobazillen in der Standortflora auf (Ergebnisse Abb.36). Außerdem war die *Candida*-Besiedlung geringer, so dass die Vaginalflora in der Placebogruppe dem physiologischen Zustand näher kam.

Die Candida-Kolpitis tritt laut Literatur [64] bei ca. 5 bis 8% der Frauen auf und wird zu 85% durch *Candida albicans* verursacht. Typische Symptome sind Juckreiz, Brennen, Schmerzen. Die Vaginalwand ist gerötet und es entsteht ein weißlich-krümeliger Fluor (Bild 3) [64].



Bild 3: Candidavulvitis mit diffuser Rötung und Schwellung der Vulva mit flockigem gelb-weißlichem Fluor [64]

Für den dritten Keim, ***Chlamydia trachomatis***, lagen in dieser Studie bei vier Patientinnen positive Befunde vor (5,8%), je zwei in der Verum- und Placebogruppe. Statistisch gesehen, findet man bei 2 bis 8% der sexuell aktiven 15 bis 25jährigen Frauen eine Chlamydienzervizitis (Bild 4). Dabei gilt: Je größer die Zylinderepithelktopie an der Zervix, desto leichter erfolgt die Infektion. Das ist die Ursache dafür, dass der Altersgipfel der Chlamydieninfektion bei den 15 bis 25jährigen liegt, da die mit der Pubertät einsetzende Östrogenwirkung zu stärkerer Epithelktopie führt [64]. Ebenso sind Gonokokken, Hepatitis B und -C und CMV in diesem Alter häufiger zu finden. Das gleichzeitig mit den Östrogenen gebildete Zervixsekret stellt wiederum mit den enthaltenen Lysozymen und IgA-Antikörpern einen Schutz gegen solche Erreger dar. Wichtig ist die Mitbehandlung des Sexualpartners, weil es sonst zu Rezidiven kommt. Die Aszension der Chlamydien mit nachfolgendem Tubenbefall, ist die häufigste Ursache von Infertilität und Sterilität. In der Schwangerschaft verursachen sie vorzeitigen BS und postnatale Infektionen des Neugeborenen, wie Chlamydienkonjunktivitis und -pneumonie, sowie Wochenbett-Endometritis und wirken prädisponierend für andere Infektionen z.B. durch Papillomaviren [64]. Eine Assoziation der Chlamydieninfektion mit der Frühgeburt ließ sich in dieser Studie nicht nachweisen. Es trat

„nur“ eine Geburt in der 36+0. SSW auf, wobei in diesem Fall der Fruchtblasenprolaps wahrscheinlich den größeren Risikofaktor darstellte. Alle Patientinnen wurden nach Diagnosestellung erfolgreich mit Erythromycin oral behandelt. Trotzdem kam es bei einer Teilnehmerin zur Reinfektion im Verlauf der Schwangerschaft, woraufhin eine erneute Therapie eingeleitet wurde.



Bild 4: Chlamydienzervizitis mit klebrig gelblichem Sekret auf der Portio [64]

4.7.2 Der vaginale pH-Wert und seine Bedeutung

Das Wissen um die Bedeutung eines physiologisch niedrigen **Scheiden-pH-Wertes** für das Wachstum der Lactobazillen und damit Schaffung eines kompetenten Schutzes gegen vaginale Infektionen war der Ansatzpunkt der Erfurter bzw. später der Thüringer Frühgeburten-Vermeidungsaktion von *Saling* und anderen Wissenschaftlern [30, 41, 42, 43, 60, 73, 75, 76]. Die Schwangeren wurden angewiesen, in zweiwöchigem Abstand ab Ende der 12. SSW ihren vaginalen pH-Wert selbst zu kontrollieren und im Falle einer Erhöhung $\geq 4,7$ ihren Frauenarzt zur Kontrolle aufzusuchen, im Bedarfsfall wurde eine Therapie eingeleitet. Diese bestand in der Verabreichung von *Lactobacillus acidophilus* oder, bei nachgewiesener BV wurde Clindamycin-Creme intravaginal verabreicht. Schon in den ersten Ergebnissen 1998 wurde eine Senkung der Frühgeburtslichkeit auf 8,3% vs. 13,0% zur Kontrolle erreicht

[40]. In der Auswertung von 2000 [41, 43] zeigte sich, dass auch der vorzeitige BS signifikant niedriger war. Bei wiederholter Verringerung der Frühgeburtenrate, besonders der frühen Frühgeburt ($< 32+0$ SSW) ($p < 0,01$), konnte jedoch nicht die späte Frühgeburt (zwischen $32+0$ und $37+0$ SSW) reduziert werden. Gleiches bestätigte sich auch 2003 [42].

In der vorliegenden Studie wurden die Lactobazillen und Bifidobakterien zur Korrektur des Vaginalmilieus oral verabreicht. Fast 75% der Teilnehmerinnen lagen unter einem pH-Wert von 4,5, etwa 1/4 wies erhöhte Werte auf. Tatsächlich ließ sich der Zusammenhang zwischen pH-Wert-Anstieg und Infektion bzw. positivem Keimnachweis in der Studie nachweisen: Keime im Vaginalabstrich bedeuteten im Mittel einen pH-Wert $> 4,7$, im Falle eines negativen Befundes hingegen lag dieser $< 4,2$ (Ergebnisse Abb.44). Tabelle 23 verdeutlicht: Über 82% ($n=23$ von 26) der pH-Werte bei fehlendem Keimnachweis sind kleiner als 4,5 und liegen damit im physiologischen Bereich. Umgekehrt sind 57% ($n=4$ von 7) der pH-Werte mit positivem Erregernachweis größer oder gleich 4,5. Die Messungen des vaginalen pH-Wertes fanden nur am Anfang der Studie statt, so dass keine Veränderungen im Verlauf der Einnahme des Präparates vs. dem Placebo eruierbar sind.

Tabelle 23: Der vaginale pH-Wert bezüglich des positiven und negativen Keimnachweis

	vaginaler pH $< 4,5$		vaginaler pH $\geq 4,5$		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
keine nachgewiesenen Keime	23	65,7%	5	14,3%	28	80,0%
nachgewiesene Keime	3	8,6%	4	11,4%	7	20,0%
Total	26	74,3%	9	25,7%	35	100,0%

Der normale pH-Wert liegt unter 4,5. Ein Anstieg über 4,6 ist allerdings differenziert zu betrachten: Zwar kommt die BV nur in 3% der Fälle bei einem pH-Wert unter 4,7 vor, aber letztendlich sind „nur“ 67% der Infektionen mit $\text{pH} \geq 4,7$ durch die BV hervorgerufen. Auch *Chlamydien*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptokokken der Gruppe B* oder *Candida sp.* spielen bei der pH-Werterhöhung eine Rolle [41]. Bei einer retrospektiven Befragung von 140 Frauen im Rahmen der Selbstvorsorgeaktion für Schwangere (SVA, Hoyme et al. 2000) stellte sich heraus, dass bei 21% der Schwangeren, die selbst einen erhöhten pH-Wert gemessen hatten, der Arzt in 46% der Fälle eine vaginale Milieustörung feststellte. Davon 4% mit einer BV, 33% mit Pilzinfektionen und bei 21% war alles „o.B.“. Wiederum 25% der Schwangeren, die selbst einen normalen pH-Wert gemessen hatten, hatten beim Arzt auffällige Befunde: Davon 25% mit einer Milieustörung, 7% mit BV, 50% mit Pilzinfektionen und 32% bakterielle Infektionen, meist durch Streptokokken [75].

4.7.3 Die bakterielle Vaginose und Frühgeburtlichkeit

Die bakterielle Vaginose, Synonym: Aminkolpitis, wird durch den **Erreger** *Gardnerella vaginalis* und verschiedene Anaerobier (meist drei bis sechs Stämme) z.B. *Trichomonas vaginales*, *Bakteroides ssp.*, *Peptokokkus-* und *Peptostreptokokkusarten*, *Fusobakterium nucleatum*, aber auch Aerobiern wie *Streptokokken*, *Staphylokokken*, *E.coli*, *Proteus* und *Mykoplasmen* hervorgerufen. Wichtig ist hierbei der Synergismus zwischen *Gardnerella* und den anderen Keimen. Dabei sind die Stoffwechselprodukte von *Gardnerella vaginalis* neben der geschwächten Lactobazillen-Abwehr die Voraussetzungen für die Keimausbreitung [64]. Eine BV tritt bei etwa 5 bis 40% der Frauen auf, je nach Literatur [54, 64, 75] und Region. In Europa liegen die Zahlen deutlich niedriger als in amerikanischen Studien. **Symptome** sind, neben ca. 50% asymptomatischen Erscheinungsformen, häufig vermehrter Ausfluss (gelbgrünlich schaumiger Fluor; Bild 5) und fischartiger Geruch, die die Patientinnen dann zum Arzt führen.



Bild 5: Kolpitis durch Trichomonaden mit typischem gelblich-grünlich schaumigen Fluor neben geröteter Vaginalwand [64]

Der pH-Wert ist auf etwa 5 bis 5,5 erhöht, der Amintest positiv, d.h. verstärkter fischartiger Amingeruch bei Auftropfen von KOH, und sogenannte Clue-cells, mit Bakterien bedeckte Epithelzellen, sind im Mikroskop zu erkennen (Bild 6). Meist lässt sich bei der BV keine Entzündung feststellen, aber das **Risiko** bezüglich urogenitaler Infektionen, besonders bei beeinträchtigtem Immunsystem, steigt erheblich. Das ist das Hauptproblem der BV [37].

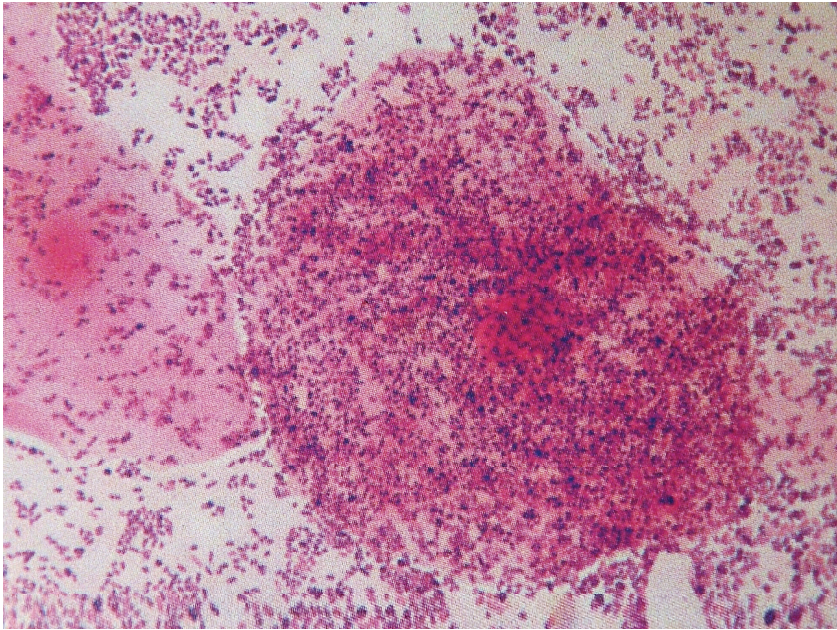


Bild 6: Gram-Präparat des Fluors bei Aminkolpitis. Dicht mit Bakterien besetzte Epithelzelle (clue-cell) [64]

In zahlreichen Studien konnte bei schwangeren Frauen ein signifikanter Anstieg von vorzeitiger WT, PROM und Frühgeburt im Vergleich zur physiologischen Flora belegt werden [33, 57]. Interessanterweise war in Studien von Goldenberg und Kollegen [26, 55] die Frühgeburt unter BV seltener durch PROM verursacht als durch einen spontanen Beginn der Frühgeburt bedingt. Verschiedentlich wurde eine Beziehung zur Fehlgeburt ($< 24.$ SSW), Chorioamnionitis, niedrigem Geburtsgewicht, postpartaler Endometritis und anderen Infektionen festgestellt [24, 64, 70]. Die mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität ist gesteigert [54].

Pathophysiologisch stehen Produkte und Eigenschaften der BV-Erreger als Ursachen dahinter: Endotoxine, Phospholipase, Proteasen, Elastase, Kollagenase, Sialidase und Mucinase stören die Immunität und setzen die Entzündungskaskaden in Gang [37]. Die Folge ist ein Anstieg der PG (E_2 und F_2) und Zytokine ($Il-1$, $Il-6$, $TNF-\alpha$), welche vermehrt in der Amnionflüssigkeit bei Frauen mit vorzeitigen Wehen und signifikant bei PROM nachweisbar sind [24, 70].

Bei positivem Keimnachweis in der vaginalen Mikroflora und Amnionflüssigkeit wurde neben den typischen BV-Erregern auch *Fusobakterium nucleatum*, eigentlich ein typischer Mundkeim, gefunden [36, 38]. Dieser Keim ist in Studien vor allem mit klinisch apparenten Infektionen und histologischer Chorioamnionitis verknüpft. Es konnte ein Zusammenhang zwischen periodontalen Erkrankungen und einem erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt festgestellt werden [37].

Die **Therapie der BV** besteht im ersten Trimenon nur aus Verabreichung von Milchsäure und Vitamin C. Im zweiten und dritten Trimenon kommt zur Ansäuerung zusätzlich die lokale Gabe von Metronidazol oder Clindamycin oder Erythromycin bzw. bei vorzeitiger WT oder vorzeitigem BS, nach Abstrich und Kultur, die systemische Therapie mit Ampicillin hinzu [64]. *Carey et al.* (2000) hatten in einer großen prospektiven Doppelblindstudie an über 21000 Schwangeren den Nutzen eines Screenings auf BV und ggf. deren Behandlung mit Metronidazol untersucht. Zwar wies die Studiengruppe bei der Nachuntersuchung deutlich weniger Infektionen auf (22% vs. 63% zur Kontrollgruppe), aber die Frühgeburtlichkeit konnte nicht gesenkt werden [65]. Auch bei vorzeitiger WT, vorzeitigem BS und geringem Geburtsgewicht (< 2500 g) zeigte die Prüfgruppe kein Benefit durch die Therapie. Einer klinischen Studie in München von *Muller et al.* zufolge war das zweite Trimester-Screening und bei Bedarf Behandlung mit Clindamycin wegen der verminderten Anzahl von Frühgeburten und low-birth-weight-infants infolge der Therapie kostengünstiger [59].

Hingegen konnten *Brocklehurst et al.* [47] nach Sichtung der Literatur noch kein generelles BV-Screening empfehlen. Das galt besonders für Low-risk-Schwangere. *Kiss und Mitarbeiter* wiederum untersuchten 2611 Schwangere, wobei sie bei 20% eindeutige Infektionen nachweisen konnten. Die bakterielle Untersuchung nach *Nugent* (1991) erbrachte in 29,9% Fällen eine BV, in 62,6% eine Candidose, in 0,6% eine Trichomoniasis, einzeln und in Kombination. Die Erfolge von Screening und Behandlung bezogen sich vor allem auf die Senkung der Frühgeburtenrate < 1900 g Geburtsgewicht ($p=0,03$), bei < 2500 g bestand keine Signifikanz. Auch das Schwangerschafts-Outcome wurde verbessert [47].

In dieser Studie lag das Keimspektrum hauptsächlich im aeroben Bereich (B-Streptokokken, E.coli, Klebsiellen, Enterokokken und Candida). Laut *Saling* [76] ist die **aerobe Vaginitis**, besonders durch Streptokokken der Gruppe B und E.coli, sogar häufiger für die Frühgeburt verantwortlich als die BV. Sie führe außerdem zu einer stärkeren Immunantwort. In einer Multicenter Studie von *Goepfert, Goldenberg, Andrews et al.* (2001) wurde die Beziehung der zervikalen Il-6-Konzentration mit fetalem Fibronektin (fFN) und anderen Risikofaktoren der spontanen Frühgeburt untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass ein erhöhter Il-6-Wert mit spontaner Frühgeburt ($p=0,02$) und positivem fFN verknüpft ist. Dieses Ergebnis erzielte auch *Lockwood* (1991, 1993). Er fand die Untersuchung bei niedrigem Risiko jedoch wenig nützlich [60]. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Il-6 und BV oder einem BMI $< 19,8$ kg/m² oder einer Zervixlänge unter 2,5 cm [28]. In früheren Studien heißt es außerdem, dass nicht erst die BV, sondern schon eine vaginale Milieustörung zur Frühgeburtlichkeit führt: So ist laut *Viehweg et al.* (1997) sogar der pH-Wert-Anstieg

noch innerhalb des normalen Säurebereich mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt verknüpft. Das von *Hillier und Mitarbeitern* beschriebene Übergangsstadium zwischen physiologischer Flora und BV (1992) ergab in einer Studie von *Hay et al.* (1994) ebenfalls einen Tragzeitverlust für Schwangere, deren Vaginalflora sich dort einordnen ließ [75].

4.7.4 Andere Infektionen und Keime mit Einfluss auf die Frühgeburtslichkeit

Verschiedene Keime des unteren Genitaltrakts werden mit der Frühgeburt in Verbindung gebracht. Dazu zählen u.a. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Streptokokken der Gruppe B und Mycoplasmen [3, 52]. In mehreren Studien (*Watts et al.*, *Hillier et al.*) konnten Assoziationen zwischen Mycoplasmen, *Gardnerella vaginalis*, *Bakteroides ssp.* und histologischer Chorioamnionitis festgestellt werden. *Cassel und Mitarbeiter* fanden heraus, dass 80% der Fälle mit spontaner Frühgeburt von Neugeborenen unter 1000 g eine Kolonisation von Chorion und Amnion assoziiert waren, jedoch nur 16% der Fälle mit induzierter Frühgeburt [52]. Außerdem wiesen alle Untersuchungen auf einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen einer Infektion und dem Gestationsalter hin. Nach der 34. bis 36. SSW ist die Frühgeburt selten mit einer chorioamniotischen Infektion verbunden, dagegen in den meisten Fällen vor der 30. SSW [52]. Die Anwesenheit von pathogenen Organismen, wie *Chlamydia trachomatis* oder ein Überwuchern mit fakultativen Erregern der BV mündet in einer aufsteigenden Infektion der Chorionhöhle (*Romero et al.* 1997). Über die Infiltration von Amnion, Chorion und Dezidua erhalten pathogene Bakterien von der Vagina aus Zugang zur Amnionhöhle und zum Feten [27]. Dieser Prozess der Infiltration und Infektion führt zur Immunantwort über Neutrophile, Makrophagen und andere Leukozyten, die mit **Freisetzung von Zytokinen** (z.B. Il-6, Il-8, MIP-1 α = Macrophage inflammatory protein-1 α) antworten. Diese wirken an drei **Schlüsselstellen der Prostaglandin-Bildung**:

1. Freisetzung der Arachidon-Säure
2. Konversion in aktive Prostaglandine
3. Katabolismus der Prostaglandine

Innerhalb von sechs Stunden steigen die Konzentrationen von PGE₂, TNF- α und Il-6 in der Amnionflüssigkeit drastisch an und etwa 18 Stunden später erreichen sie ihre Spitzenkonzentrationen. PG und Il-1 β schwellen weiter an, bis am PG-Maximum durch Induktion von Wehen (Kontraktion des Myometriums) und Zervixdilatation (Öffnung des Muttermundes) die Geburt einsetzt [32]. Zusätzlich ist durch die Zytokinwirkung die Bildung

der PG-Dehydrogenase, die für den Metabolismus der PG zuständig ist, herabgesetzt, welches wiederum die PG-Konzentration erhöht und somit die Frühgeburt fördert.

Evolutionär gesehen ist dieser Vorgang durchaus sinnvoll, denn die Abstoßung des „infektiösen Gewebes“ (Fet), stellt einen Schutz für die Mutter dar und dient so dem Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit. Auch wenn daraus in der heutigen Zeit ernste Probleme für die Geburtshilfe entstehen.

Die alleinige Anwesenheit von Keimen in der Amnionhöhle reicht nicht aus, um eine Frühgeburt auszulösen. Es ist die, durch die Bakterien verursachte, Zytokinfreisetzung aus aktivierten Makrophagen, die die Voraussetzung der Inangangsetzung der Wehen und Forcierung der Zervixreifung ist [7]. Von über 30 **verschiedenen Zytokinen** spielen besonders Il-8 und MIP-1 α , aber auch Il-1 β , Il-6, fFN und TNF- α eine entscheidende Rolle bei der Reifung der Zervix durch Freisetzung und Aktivierung von Kollagenasen, Elastasen und Proteinasen [62]. Der sensibelste Parameter einer intrauterinen Keimbesiedlung ist Il-1 β . Ab der 16. SSW ist Il-6 von großer Bedeutung für die B- und T-Zellreifung sowie die CRP- und PG-Produktion. Es wirkt sogar direkt auf die Uterusmuskulatur und stellt bei intraamnionaler Infektion einen wichtigen Marker im Zervixsekret dar [68], weshalb ein Schwangerenscreening auf Il-6 sinnvoll wäre. Ein ähnlich immunologischer Prozess, wie er bei der Frühgeburt abläuft, ist die Regulation einer Geburt am Termin, unabhängig von spontaner oder bakterieller Ursache.

Von den **Hormonen** greift insbesondere CRH in die Zytokinproduktion ein. Umgekehrt aktiviert Il-1 β die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und erhöht so den Cortisolspiegel. Ob eine Infektion zuerst durch CRH hervorgerufen wird oder aufgrund dieser gebildet wird und so eine Frühgeburt bedingt, ist noch nicht endgültig geklärt [68]. Über den Gastro-Intestinal-Trakt, Lunge, aber auch Plazenta und Nabelschnur kommen die Zytokine in direkten Kontakt mit dem Feten. Es sind Reaktionen bis zum Schock möglich. Il-1 β wirkt analog den Glukokortikoiden anregend auf die Lungenreifung, leistet aber andererseits durch eine Entzündungsreaktion der bronchopulmonalen Dysplasie Vorschub [31]. Die noch unreife Blut-Hirn-Schranke ermöglicht intrazerebral erhöhte Konzentrationen und ist evtl. für intrazerebrale Blutungen oder die, bei der Frühgeburt gefürchtete, periventrikuläre Leukomalazie (PVL) mitverantwortlich. TNF- α gilt als bester prädiktiver Marker einer Neugeborenensepsis innerhalb von 48 Stunden post partum [31].

In dieser Studie ließen sich bei 19 der 71 Teilnehmerinnen (26,8%) ambulant oder stationär Keime im Vaginalabstrich nachweisen, zehn in der Verum-, neun in der Placebogruppe. Dabei spielten Streptokokken der Gruppe B (7,1%), Chlamydia trachomatis (5,6%) und

sonstige Erreger (14,1%), wie E.coli, Staphylokokkus aureus, Enterobacter sp. und Klebsiella sp., eine Rolle (Anhang Tab.11). Im Median entbanden die Mütter mit positivem Keimnachweis nur zwei Tage (38+2 SSW) früher als jene ohne vaginale Erreger, im Mittel acht Tage früher (37+3 SSW). Die Hälfte der Frühgeborenen waren jedoch Kinder von keimpositiven Müttern. Der positive Erregernachweis bestätigt sich somit als markanter Risikofaktor für eine Frühgeburt. Es existieren jedoch Unterschiede in Abhängigkeit von der Art des Erregers (Tab.24; Anhang Tab.13).

Tabelle 24: Der Anteil der Frühgeburten in Abhängigkeit des Erregers

	vaginale Keime								Total	
	keine nachgewiesenen Keime		B-Streptokokken		sonstige Erreger (E.coli, Staph. aureus, Enterobacter, Klebsiellen)		Chlamydien		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	7	9,9%	1	1,4%	5	7,0%	1	1,4%	14	19,7%
keine Frühgeburt	45	63,4%	4	5,6%	5	7,0%	3	4,2%	57	80,3%
Total	52	73,2%	5	7,0%	10	14,1%	4	5,6%	71	100,0%

Entgegen der Literatur, war der **Chlamydiennachweis** „nur“ in einem Fall mit einer Frühgeburt assoziiert. Das ist vermutlich auf die geringe Fallzahl (n=4) zurückzuführen sowie darauf, dass diese pathogenen Erreger der Zervix insbesondere zum vorzeitigen BS prädisponieren [64], welcher ein Ausschlusskriterium aus der Studie war. Außerdem stehen postnatale Infektionen des Neugeborenen (Chlamydienkonjunktivitis) und Spätendometritis im Wochenbett als Risiken für die Mutter und ihr Kind zur Diskussion. Der Altersgipfel der Chlamydieninfektion liegt zwischen 15 und 25 Jahren und kommt bei 2 bis 8% der sexuell aktiven Frauen vor [64]. Wegen der erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbidität ist seit 1995 das Screening auf Chlamydien in der Schwangerschaft nach den Mutterschafts-Richtlinien obligat [41]. Bei Keimnachweis von **Streptokokken der Gruppe B** kam es nur in einem Fall zur Frühgeburt (Verumgruppe 32+2 SSW). In den anderen vier Fällen kamen die Neugeborenen nach der vollendeten 37. SSW zur Welt, so dass sich in dieser Studie die B-Streptokokken nicht als Risikofaktor der Frühgeburt bestätigten, was aber aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu betrachten ist. Man unterscheidet bei den Streptokokken der Gruppe B vier Serotypen, je nach Polysaccharid-Antigen und verschiedenen Subtypen nach den Protein-Antigenen. Etwa 5 bis 30% der Frauen tragen diesen Keim in der Vagina. Sein natürlicher Standort ist der Darm. Er führt selten zur Erkrankung der Mutter, induziert jedoch

durch die intrauterine Infektion (AIS), teilweise bei intakten Eihäuten, den vorzeitigen BS und damit die Frühgeburt [14]. Als Achtungszeichen gelten tokolytisch nicht beeinflussbare Wehen und fetale Tachykardie. Es kommt eine Frühform der Infektion beim Kind vor, die unter der Geburt erworben wird und vor allem für pulmonale Adaptationsstörungen, wie Knorksen, Bradykardie und Zyanose bis Apnoe, verantwortlich ist. Besonders unreife Neugeborene sind gefährdet [64]. Die neonatale Morbidität ist hoch [14]. Die Spätform (late-onset) ist eine nosokomiale Infektion mit der Folge des RDS und führt in 80 bis 90% der Fälle zu Pneumonien, Sepsis, Meningitis und intrauterinem Fruchttod.

Am stärksten waren die Frauen dieser Studie gefährdet, eine Frühgeburt zu erleiden, wenn der nachgewiesene Erreger aus dem Spektrum der „sonstigen“ **Erreger** kam. Das sind Keime der Darmflora und Haut: *E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.* und *Staphylokokkus aureus*. Hier wurde die Hälfte der Kinder vor der vollendeten 37. SSW geboren (Tab.24). Im Vergleich mit dem negativen Keimnachweis erreichte dieser Tragzeitunterschied eine Signifikanz von $p < 0,05$. Der Median der Entbindungszeit von den Schwangeren ohne Keimnachweis befindet sich bei 38+4 SSW (270 Tage). Die B-Streptokokken und Chlamydien liegen mit 39+5 (278 Tage) bzw. 38+5 SSW (271 Tage) über der Gruppe ohne Keimnachweis. Die Gruppe der „sonstigen“ Erreger befindet sich jedoch weit darunter bei 37+0 SSW (259 Tage), also an der Frühgeburtsgrenze (Ergebnisse Abb.19; Anhang Tab.11). Ob diese Darmkeime tatsächlich einen bedeutenden Risikofaktor für die Frühgeburtslichkeit darstellen, ist in weiteren Studien mit größerer Fallzahl zu untersuchen. Auffällig war jedoch der Nachweis von *E.coli*, *Klebsiellen* und *Enterobacter sp.* bei Verdacht auf ein AIS bei Fieber der Mutter in zwei Fällen. Eine Patientin hatte unklares Fieber unter der Geburt, weshalb eine sekundäre Sectio durchgeführt wurde (38+6 SSW). Postnatal wurde ein AIS beim Kind diagnostiziert. Bei einer anderen Patientin führte der Verdacht auf AIS bei Sepsis während der 27. SSW zur primären Sectio caesarea (27+3 SSW). Dieses Kind litt post partum jedoch mehr unter den allgemeinen Problemen der Unreife bei Frühgeburt (Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Blutungen, Hyperbilirubinämie) als unter einer speziellen Infektion. Bei einer Teilnehmerin mit vorzeitigem Blasensprung und Geburt in der 34+5. SSW waren postpartal beim Neugeborenen ebenfalls Zeichen einer Infektion nachzuweisen.

Etwa 2 bis 4% der Geburten enden im Rahmen eines **AIS**, wobei diese insbesondere mit Frühgeburt und vorzeitigem Blasensprung assoziiert sind. In bis zu 30% der Frühgeburtsfälle wurde bei der Mutter eine Chorioamnionitis festgestellt [74]. Als fakultativ pathogene Erreger spielen *E.coli*, Enterokokken und Streptokokken der Gruppe B, *Staphylokokkus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Bakteroides ssp.* und *Peptostreptokokkus*

ssp. eine Rolle. Obligate pathogen sind A-Streptokokken, Listerien und Gonokokken [14]. Am häufigsten kommt die polymikrobielle Infektion aus dem vaginal-/perianalen Bereich mit Aszension der Keime bei geschwächter Immunabwehr vor. Neben dem Erregernachweis findet man im Fruchtwasser erhöhte Werte für inflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α). Auch Messungen im Zervixsekret ergaben einen Anstieg von IL-6 und IL-8, so dass hier eine Möglichkeit des nicht-invasiven Screenings auf eine Chorioamnionitis gegeben ist [74]. Weitere Risikofaktoren für ein AIS bestehen bei gleichzeitig niedrigem sozialen Umfeld, Alter unter 18 Jahren, Nikotin- und Alkoholabusus, sowie Anämie.

Eine Metaanalyse von 20 verschiedenen Studien zeigte, dass in 12,8% der Fälle mit vorzeitigem Wehen und intakter Fruchtblase, Keime im Fruchtwasser nachweisbar sind. Von diesen entwickelten 37,5% ein AIS (vs. 6,6% in der Kontrollgruppe), 40% einen vorzeitigen BS (vs. 3,8%) und bei 86,3% gegenüber 16,3% der Kontrollgruppe erwies sich die Tokolyse als refraktär [10]. Auch Hillier *et al.* (1988) fanden ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko bei keimpositivem Fruchtwasser und bei der Hälfte der Schwangeren mit fortgeschrittenem MM-Befund. Zwischen der 14. und 24. SSW waren Keime im Fruchtwasser anzutreffen. Meist kam es innerhalb von 48 Stunden zum Abort. Bei vorzeitigem BS sind sogar 68% der Fruchtwasseruntersuchungen keimpositiv, wobei insbesondere Chlamydien, Candida, Ureaplasmen und BV-Erreger eine Rolle spielen [65].

4.8 Die Darmflora im Zusammenhang mit der Frühgeburtslichkeit

Auf dem Weg vom Magen (0 bis 10^3 Keime/ml) über Jejunum (0 bis 10^5 Keime/ml), Ileum (10^3 bis 10^9 Keime/ml) bis zum Rektum (10^{10} bis 10^{12} Keime/ml) nimmt die Bakterienzahl stetig zu. Dabei machen die Anaerobier über 90% der Keime aus, z.B. Bakteroides, Peptostreptokokken, Clostridien, Bifidobakterien und Enterobacteriaceae (E.coli, Proteus, Klebsiellen, Citrobacter u.a.). Die restlichen 3 bis 10% der Aerobier werden durch Lactobazillen (Ursprung der vaginalen Besiedlung), Streptokokken, Staphylokokken etc. gestellt. Aber auch die Mundflora mit ihren Actinomyces, Streptokokken und Anaerobiern ist häufig direkt sexuell, oder indirekt über Magen-Darm-Passage der Ursprung für Infektionen [64].

Parallel zu den vaginalen Abstrichen erfolgte in dieser Studie die Untersuchung der Stuhlproben (n=52) bezüglich verschiedener Darmkeime und des pH-Wertes. Für die Auswertung wurden *Bifidobakterien* und *Lactobazillen*, *E.coli*, *Klebsiellen*, *Enterokokken* und *Candida albicans* miteinbezogen, also Erreger, die auch in den vaginalen Untersuchungen entdeckt wurden.

Auffällig war, dass insbesondere die **Bifidobakterien** in 86,5% der Fälle vermindert waren. Und zwar relativ gleichmäßig in den Kategorien *leicht*, *deutlich* und *stark*. Erhöhte Werte fanden sich bei keiner Patientin (Anhang Tab.23). Ebenso zeigten mehr als 60% der Teilnehmerinnen zum größten Teil stark (42,3%) erniedrigte **Lactobazillen**-Konzentrationen (Anhang Tab.24). Aufgrund der fehlenden Verlaufsmessungen sind keine Aussagen darüber möglich, inwiefern sich die Therapie auf die Darmflora auswirkt.

Hefen sind bei ca. einem Drittel der Menschen nachweisbar und können eine Quelle für Infektionen des Urogenitaltraktes sein [64]. 73,1% der Patientinnen in dieser Studie wiesen erhöhte **Candida**-Konzentrationen im Stuhl auf (Anhang Tab.25), wobei der Hauptvertreter zu 85% aus *Candida albicans* bestand. Dieser Anteil deckt sich mit den in der Literatur gemachten Angaben des Vorkommens der *Albicans*-Spezies unter allen *Candida*-formen [64]. Es ließ sich eine starke Korrelation zwischen den *Candida*-Befunden aus Scheide und Stuhl erheben ($p=0,01$), was die Kontamination der vaginalen Flora aus dem perianalen Bereich nahe legt. Pilze wie *Candida* vermehren sich auch bei physiologischen vaginalen pH-Werten, ohne aber als alleinige Infektion eine Frühgeburt auszulösen [75]. Der *Candida*-befall verdreifacht sich im Laufe der Schwangerschaft kontinuierlich bis zur Geburt. Das haben verschiedene Fallstudien schon in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts gezeigt (*Patt et al.* 1972, *Odds* 1979, *Schnell* 1981), wobei trotz der höheren Kolonisation die Schwangeren nicht häufiger an einer Mykose erkrankten als Nichtschwangere [56].

Bei den übrigen Darmkeimen fanden sich für *E.coli* in 75,0% der Fälle leicht erhöhte Werte, die *Klebsiellen* waren entweder im Normalbereich (65,4%) oder meist stark erhöht (26,9%). *Enterokokken* lagen zu 44,2% in normalen Konzentrationen vor oder waren eher vermindert (26,9% stark) als erhöht (17,3%) (Anhang Tab.26, 27 und 28). Für diese Darmkeime ergab sich keine Korrelation mit den in der Vaginalflora ermittelten gleichartigen Erregern.

Der **Stuhl-pH-Wert** befand sich nur bei 11,5% ($n=6$) der Patientinnen im Normbereich zwischen 5,8 und 6,5. Das heißt, 88,5% der Teilnehmerinnen ($n=46$) wiesen pathologische Werte auf, darunter alle Schwangeren mit nachgewiesenen vaginalen Keimen ($n=17$ von 17; Tab.25, Abb.47).

Tabelle 25: Der Stuhl-pH-Wert bezüglich des positiven und negativen Keimnachweis

	Stuhl-pH < 7		Stuhl-pH ≥ 7		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
keine nachgewiesenen Keime	6	11,5%	29	55,8%	35	67,3%
nachgewiesene Keime	-	-	17	32,7%	17	32,7%
Total	6	11,5%	46	88,5%	52	100,0%

Somit scheint auch der erhöhte Stuhl-pH-Wert mit Frühgeburtslichkeit und kindlicher Morbidität assoziiert zu sein. Diese Studie zeigte zwar eine stärkere Verknüpfung von erhöhten Stuhl-pH-Werten mit der Frühgeburt, die jedoch nicht signifikant ($p=0,32$) war. Bei erhöhtem Stuhl-pH-Wert gab es in 21,7% Fällen (10 von 46) Frühgeburten vs. 16,6% (1 von 6) Frühgeburten bei $pH < 7$ (Tab.26). Die Neugeborenen-Morbidität dagegen war bei einem Stuhl-pH-Wert ≥ 7 geringer (23,9%, $n=11$ von 46 vs. 33,3%, $n=2$ von 6) (Tab.27).

Tabelle 26: Die Frühgeburtslichkeit in Abhängigkeit vom Stuhl-pH-Wert

	Stuhl-pH < 7		Stuhl-pH ≥ 7		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Frühgeburt	1	1,9%	10	19,2%	11	21,2%
keine Frühgeburt	5	9,6%	36	69,2%	41	78,8%
Total	6	11,5%	46	88,5%	52	100,0%

Tabelle 27: Das fetale Outcome in Abhängigkeit vom Stuhl-pH-Wert

	Stuhl-pH < 7		Stuhl-pH ≥ 7		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
fetales vital	4	7,7%	35	67,3%	39	75,0%
Outcome morbid	2	3,8%	11	21,2%	13	25,0%
Total	6	11,5%	46	88,5%	52	100,0%

Im Verlauf der Studie sollten alle zwei Wochen Abstrichkontrollen und Untersuchungen erfolgen, was jedoch nicht in ausreichendem Umfang möglich war. Das könnte dazu geführt haben, dass die Compliance gelitten hat, vor allem aber fehlte die Möglichkeit eines Vergleichs der Veränderungen des Darm- und vaginalen Milieus. Folgemessungen im Studienverlauf könnten den Einfluss der oralen Lactobazillen-Therapie veranschaulichen. Empfehlenswert sind anschließende Studien, um diesen Effekt zu beobachten.

Zusätzlich fehlen Untersuchungen, die im Vergleich zeigen, wie sich die Stuhlflora und der pH-Wert in einem Normalkollektiv von Schwangeren, d.h. ohne erhöhtes Frühgeburtsrisiko verhält bzw. in der Normalbevölkerung bei nicht schwangeren Frauen. Vielleicht sind die in dieser Studie erhobenen pathologischen Werte nicht ungewöhnlich, sondern schon im Vorfeld der Schwangerschaft vorhanden. Nachfolgende Studien müssten klären, wie sich die Einnahme der Bifidobakterien und Lactobazillen auswirkt, und ob tatsächlich eine erhöhte Frühgeburtsrate bei Frauen mit pathologischem Stuhl-pH-Wert nachzuweisen ist. Das ließe sich dann zusammen mit dem vaginalen pH-Wert als Risikofaktor nutzen.

4.9 Der Nikotinabusus in der Schwangerschaft und seine Auswirkungen

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung raucht.

Pro Jahr sterben vier Millionen Menschen an den Folgen des Tabakkonsums [77].

Der **Anteil der rauchenden Schwangeren** in unserer Studie lag bei 19,7%, auf Verum- und Placebogruppe gleich verteilt. Die Angaben zum Nikotinabusus in der Schwangerschaft schwanken in der Literatur, besonders in Abhängigkeit von der Zeit: 1986 wurden in verschiedenen Studien auch unterschiedliche Häufigkeiten erhoben: In Bayern 5,2% Raucherinnen, in Baden-Württemberg 5,8% und in Niedersachsen 10,5% rauchende Schwangere [13]. 2003 waren es 25,8% der Teilnehmerinnen des Baby-Care-Projekts, die rauchten [21]. Diese Zahlen spiegeln den allgemein zu verzeichnenden Anstieg des Anteils rauchender Frauen, besonders der 18 bis 24jährigen, wieder. In Deutschland rauchen fast 45% der weiblichen Bevölkerung dieses Altersabschnittes, also die Frauen in der Hauptreproduktionsphase. Laut *Junge et al.* (1999) sind es 41,2% der unter 20jährigen Frauen. Ca. 20% der Schwangeren konsumieren regelmäßig Zigaretten und jede dritte Schwangere raucht passiv. Während die Hälfte der alleinstehenden Frauen regelmäßig Tabak konsumiere, treffe dies „nur“ für ein Viertel der Verheirateten zu [34, 77]. In den unteren sozialen Schichten ist die Anzahl der Raucherinnen mit ca. 30% am größten und auch die Frühgeburtslichkeit ist mit 14,5% sehr hoch [21]. In einer Studie von *Schaffer et al.* lag die Prävalenz des Nikotinabusus in der Schwangerschaft bei 28,6%. Dabei war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Parität, dem Geschlecht, Gestationsalter und dem Raucherstatus zu finden. Infolge des Tabakkonsums lag das Geburtsgewicht durchschnittlich um 137,5 g niedriger im Vergleich zum Referenzgewicht. Die Schulbildung hatte der genannten Studie nach auch Einfluss auf das Gewicht: Eine höhere Bildung bedeutete etwa 100 g schwerere Neugeborene [77]. Teilweise war das Frühgeburtsrisiko bei den Raucherinnen doppelt so groß [21], was allerdings nicht auf den Mechanismus der PROM zurückzuführen ist, denn weder vaginale Blutungen noch Rauchen waren damit signifikant verbunden [56].

Entgegen den Ergebnissen anderer Studien, waren in der vorliegenden Studie die Neugeborenen aus der Gruppe der Raucherinnen im Mittel 181,73 g schwerer (3356,92 g Geburtsgewicht) als der Durchschnitt bei den Nichtraucherinnen (3175,19 g).

Auch die erwartete Tragzeitverkürzung und ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko waren nicht zu verzeichnen. Im Gegenteil, der Median der Tragzeit in der Rauchergruppe befand sich mit 39+6 SSW nicht nur am Termin, sondern sogar elf Tage über dem der Nichtraucherinnen. Der ermittelte Gewichtszuwachs der Kinder der Raucherinnen ist jedoch für die durchschnittlich

10 Tage längere Tragzeit gegenüber den Nichtraucherinnen zu gering. In den letzten SSW nimmt der Fet pro Woche normalerweise ca. 200 g an Gewicht zu [49]. Dieser Unterschied müsste auch in der Studie deutlich werden. Das heißt, die Kinder der rauchenden Mütter müssten im Schnitt wegen der längeren Tragzeit von 10 Tagen, mindestens 200 g über dem Geburtsgewicht der Nichtraucher-Neugeborenen liegen. In Westfalen zeigt eine Studie von *Schellscheidt et al.* an 227.791 Geburten, dass infolge des Nikotinabusus in der Schwangerschaft das Geburtsgewicht abnimmt [34]. Somit lässt sich schließen, dass zwar Nikotinabusus nicht unbedingt mit Frühgeburtslichkeit verknüpft ist, er aber nikotinbedingt zu Wachstumsretardierungen und damit zu small-for-date Kindern führt [1, 13].

Von **fetaler Wachstumsretardierung** spricht man, wenn eine mindestens zweiwöchige Diskrepanz zwischen Tragzeit und biometrischen Maßen besteht [13].

Dabei unterscheidet man noch proportionierte von disproportionierten Mangelgeburten. Bei letzteren kommt es zu einem normalem Wachstum von Kopfumfang und Körperlänge bei verminderter Fett- und Muskelmasse. **Pathophysiologisch** verursacht Nikotin eine Vasokonstriktion auch der uterinen und umbilikalen Gefäße, die zu einer verminderten Versorgung des Feten führt. Zusätzlich ist die CO-Hb-Konzentration erhöht und damit die Sauerstoffversorgung noch weiter herabgesetzt [34, 77]. Das Kohlenstoffmonoxid ist wahrscheinlich für die Missbildungen verantwortlich, da in mehreren Fällen nach versehentlicher CO-Intoxikation von Schwangeren die Kinder missgebildet zu Welt kamen. Außerdem ist durch vermehrte Nekrosen und Reifungsstörung der Plazenta der fetomaternaler Stoffaustausch herabgesetzt [23, 34], worin ein weiterer Grund der erhöhten Frühgeburtslichkeit (*Shiono*) und des niedrigeren Intelligenz-Quotienten (*Naye, Peters*) zu finden ist.

Die **Schäden des Rauchens** übertreffen alle anderen Risiken, die perinatal auf das Kind einwirken. Dabei spielen laut *Haustein* [34], vor allem die Abbrandprodukte als schädigende Faktoren eine Rolle, weniger das Nikotin. Der oftmals vermutete Zusammenhang zwischen Rauchen und fetalen Missbildungen konnte hingegen weder in den 80er Jahren von *Shiono, Klebanoff et al.* an 86000 Geburten bestätigt werden, noch in einer retrospektiven Auswertung von *Malloy und Mitarbeitern* [34]. In einer von *Van den Eeden* 1990 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie ließ sich jedoch eine Assoziation mit speziellen Missbildungen ermitteln [34]. Es waren die Häufigkeiten von Mikrozephalus, Kiefer-Gaumen-Spalten und Klumpfüßen erhöht, nicht aber das Down-Syndrom. Rauchen verändert mütterliche Serumwerte: Das α -Fetoprotein, unkonjugiertes Östriol und PAPP-A (schwangerschaftsassoziertes

Plasmaprotein A) sind erhöht, sowie gesamtes und freies β -hCG erniedrigt. Die Folge ist ein Anstieg falsch positiver Screening-Ergebnisse auf das Down-Syndrom beim Ersttrimester-Screening [23]. 1978 stellten Amerikaner ein 1,7 bis 2,3fach höheres Risiko für Spontanaborte bzw. Fehlbildungen bei Raucherinnen fest [34].

Durch Zigarettenrauchen verursachte Schwangerschaftsrisiken (nach Haustein [34]):

- Spontanaborte bzw. Fehlbildungen
- Vorzeitige Plazentalösung
- Frühgeburt → 8 bis 16fach höheres Risiko
- Reduziertes Geburtsgewicht (< 2500 g) → 4fach höheres Risiko
- Erhöhte Kindersterblichkeit
- Plötzlicher Kindstod (SIDS) → 2,2 bis 7,4fach häufiger (Schwankung in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, in und nach der Schwangerschaft und der Studie)

Verschiedene Studien haben bewiesen, dass durch den Tabakkonsum die perinatale Morbidität und Mortalität eindeutig ansteigt (*Longo 1982, Raymond and Mills 1993, Hutter and Blair 1996, Rajs 1997, Anderson 1997, Alm 1998*) [34]. Auch in diesem Punkt widerspricht das Ergebnis dieser Studie den Erwartungen: Nicht nur, dass in der Gruppe der Raucherinnen weniger positive vaginale Keimnachweise zu finden waren (3% vs. 26% bei den Nichtraucherinnen), auch das fetale Outcome ist bei den Raucherinnen mit 1,15 vs. 1,24 besser (je näher zur 1, desto gesünder, je dichter zur 2, desto morbider das Kind). Während 24,5% (n=13 von 53) der Neugeborenen in der Nichtrauchergruppe Morbiditätszeichen zeigte, galt das nur für 15,4% (n=2 von 13) der Kinder aus der Rauchergruppe (Tab.28).

Tabelle 28: Das fetale Outcome in Bezug auf den Nikotinabusus in der Schwangerschaft

		Nikotinabusus				Total	
		Nichtraucher		Raucher		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %		
fetales Outcome	vital	40	60,6%	11	16,7%	51	77,3%
	morbid	13	19,7%	2	3,0%	15	22,7%
Total		53	80,3%	13	19,7%	66	100,0%

Anhand dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass Rauchen in der Schwangerschaft weder ein Risikofaktor für die Frühgeburt, noch für eine erhöhte perinatale Morbidität darstellt, welches sich jedoch pathophysiologisch nicht nachvollziehen lässt. In anderen Untersuchungen zeigte sich, dass Alkohol-, Nikotin- und Kokainabusus zur

Wachstumsretardierung, dezidualen Blutungen, Frühgeburtsinduktion infolge Plazentainsuffizienz und vorzeitiger Plazentalösung führen [11].

Der Cotinin-Plasmaspiegel, der die Aufnahme von inhaliertem Nikotin wiedergibt, lag in Studien bei Kindern rauchender Mütter über 30 ng/ml [34]. Das Nikotin wird jedoch nicht nur von den Neugeborenen eingeatmet, sondern auch mit der Nahrung aufgenommen: Aufgrund der Lipophilie des Nikotins, kommt es zu dreimal höheren Konzentrationen in der Muttermilch als im Blut (*Dahlström et al.* 1990). Auf diesem Weg gelangen täglich etwa 6 µg Nikotin/kg Körpergewicht in den Säugling, welches in zehnfach erhöhten Urin-Cotinin-Spiegeln zum Ausdruck kommt. Trotz dieser Werte, ist es nach heutigem Wissensstand immer noch besser für das Neugeborene, von der rauchenden Mutter gestillt zu werden, als gar nicht. Allerdings stillen Raucherinnen deutlich kürzer als Nichtraucherinnen. Das ist vermutlich mit den erniedrigten Prolaktinkonzentrationen zu begründen. Selbst Passivrauchen mündet in einer Zunahme der akuten Atemstörungen um 50 bis 100% (*Law and Hackshaw* 1996). Fetale hypoplastische Lungenveränderungen führen zur Verminderung der Residualkapazität (*Collius et al.* 1985). Die Säuglingssterblichkeit ist nach *Sasco* (1993) neben den gehäuft auftretenden Otitiden und Atemwegserkrankungen gesteigert [34].

4.10 Geburt und Neugeborenes

4.10.1 Geburtsmodus, Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe der Neugeborenen

Der Anteil der Jungen unter den Neugeborenen betrug 56,3% vs. 44,7% der Mädchen. Dieses Verhältnis gibt die natürliche Geschlechterverteilung unter den Säuglingen wieder, denn es werden evolutionär mehr Jungen geboren, da diese in früheren Zeiten einem höheren Sterberisiko ausgesetzt waren und sich somit ein „Puffer“ etabliert hat, der das Geschlechterverhältnis bis zur Reife ausgleichen sollte.

Bei Betrachtung des Geburtsmodus dieser Studie unter Berücksichtigung des Geschlechtes (Tab.29) fällt auf, dass fast doppelt so viele Jungen wie Mädchen spontan entbunden wurden. Das Verhältnis bei primärer zu sekundärer Sectio ist etwa gleich, die Zangenentbindung betraf mehr Mädchen. Auffällig ist, dass beim Tragzeitenvergleich nach dem Geschlecht des Kindes die Jungen im Durchschnitt fünf Tage später zur Welt kamen, im Median etwa 2½ Tage später als die Mädchen (Abb.28). Die weiblichen Neugeborenen zeigten eine höhere Frühgeburtenrate als die männlichen Neugeborenen: 25,8% vs. 15% (n=8 von 31 vs. n=6 von 40, Tab.30). Die Unterschiede sind jedoch ohne Signifikanz.

Tabelle 29: Anteile der beiden Geschlechter an den unterschiedlichen Geburtsmodi

		Geburtsmodus								Total	
		spontan		sek.Sectio		prim.Sectio		Forceps		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Geschlecht	männlich	28	39,4%	6	8,5%	5	7,0%	1	1,4%	40	56,3%
	weiblich	15	21,1%	6	8,5%	7	9,9%	3	4,2%	31	43,7%
Total		43	60,6%	12	16,9%	12	16,9%	4	5,6%	71	100,0%

Tabelle 30: Die Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht des Kindes

		Frühgeburt		keine Frühgeburt		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Geschlecht	männlich	6	8,5%	34	47,9%	40	56,3%
	weiblich	8	11,3%	23	32,4%	31	43,7%
Total		14	19,7%	57	80,3%	71	100,0%

Ab der 12. SSW zeigen männliche Feten einen größeren Gewichtszuwachs als die Weiblichen [49]. Dadurch und mit der längeren Tragzeit der Jungen ist es zu erklären, dass diese ein ca. 500 g höheres Geburtsgewicht als die Mädchen hatten und um 2,41 cm länger sind. Während die Mädchen durchschnittlich mit einem Gewicht von 2894,52 g und 47,84 cm Länge geboren wurden, sind es 3402,88 g und 50,25 cm bei den Jungen. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur, in der allgemein männliche Neugeborene größer und schwerer sind als die gleichaltrigen Weiblichen, welches sich auch in den allgemeinen Gewichts- und Größenperzentilen widerspiegelt (Bild 7).

Im Vergleich der Gruppen Verum/Placebo schnitten die Kinder in der Prüfgruppe sowohl beim Geburtsgewicht (122,11 g mehr), als auch in der Geburtslänge etwas besser ab (0,67 cm größer), jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Tab.17).

In dieser Studie hat keine der Teilnehmerinnen vor der 27. SSW (189 Tagen) entbunden. Nach dem heutigen Stand der Medizintechnik können Frühgeborene ab der 27. SSW (Geburtsgewicht > 1000 g) zu 98% ohne große Handicaps überleben [47]. Neuere Studien haben herausgefunden, dass die Handicap-Rate (motorisch, intellektuell, kognitiv, sensorisch, sozial), die mit der Unreife zunächst ansteigt, im Verlauf jedoch nicht dauerhaft erhöht ist, worin ein Verdienst der neonatologischen Intensivmedizin und perinatalogischen Betreuung zu sehen ist.

Nach der GNPI (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin 2002) gilt generell ab der 26+0. SSW keine Einschränkung in der Versorgung des Feten zum Lebenserhalt. Lag die Überlebensrate dieser Frühgeborenen 1999 noch bei 68%, ist sie bis 2003 auf 76% angestiegen [35]. Im Falle einer Mangelversorgung des Feten, die zu

intrauteriner Wachstumsretardierung führt, kommt es zu einem Umschalten von Zellproliferation auf Zelldifferenzierung. Nach *Wiggleworth* (1987) hat bei vorzeitiger Geburt ein solches zu früh geborenes Kind, trotz seines geringen Geburtsgewichtes (SGA) einem Gleichaltrigen ausreichend versorgten Feten (AGA) gegenüber einen Vorteil und überlebt sogar eher [35].

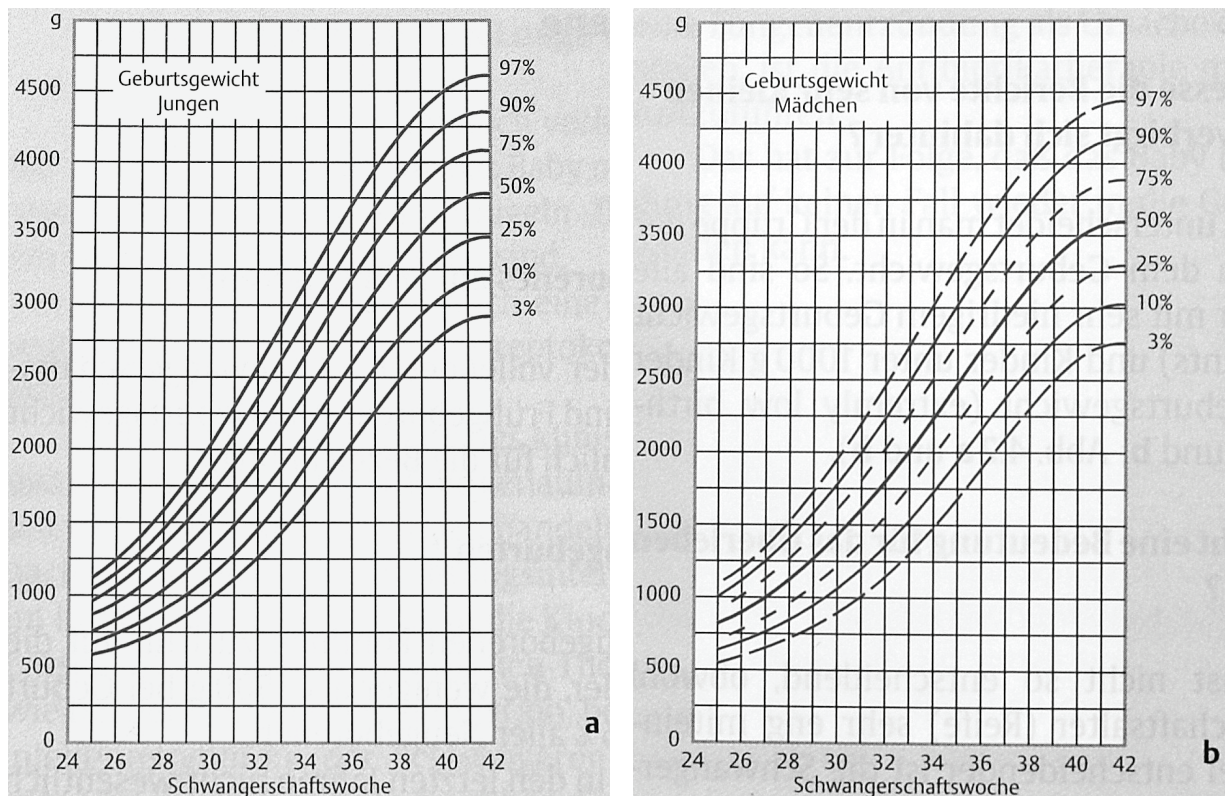


Bild 7: Durchschnittliches Geburtsgewicht a) für Jungen, b) für Mädchen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer [22]

Die Grenze des Überlebens wird durch die Funktion von Lungen, Magen-Darm-Trakt und der Infektabwehr bestimmt. Sie liegt frühestens bei der 24./25. SSW [9, 13]). Die Peristaltik des Magen-Darm-Systems arbeitet ab der 15. SSW ungerichtet und geht in der 32. SSW in einen gerichteten Transport über. Die notwendigen Verdauungsenzyme reifen zwischen der 20. und 40. SSW bis 24 Monate postpartal. Ebenso erfolgt die Lungenreifung kontinuierlich, ab der 33./34. SSW ist die Lunge des Feten mit der Surfactantbildung überlebensfähig. Durch die Geburt selbst wird ein Reifungsimpuls gesetzt, der den intrauterin erreichten Reifungsgrad nochmals steigert [35]. Somit sollte man sich nicht an starren Leitlinien orientieren, wenn es um die Lebensrettung eines Kindes geht, sondern die gesamte Situation in die Entscheidungen mit einbeziehen.

4.10.2 Das fetale Outcome unter den Neugeborenen

Zur Beurteilung der **Vitalität bzw. Morbidität** der Neugeborenen wurden der APGAR nach einer Minute, nach fünf und nach zehn Minuten, sowie der Nabel-pH-Wert in die Auswertung miteinbezogen. Außerdem spielten Adaptationsstörungen, besonders bei Unreife des Kindes, oder Infektionen eine Rolle, die in einigen Fällen eine Verlegung auf die neonatale ITS erforderten.

Bei der Morbidität unterscheidet man [9]:

1. die **subpartale Morbidität**, die mit Hypoxie (höheres Risiko für intrakranielle Blutungen und RDS), Azidose und Trauma einhergeht,
2. die **Frühmorbidity**, zu der Azidose, Depression, Hirnblutung, Infektion, Atemnotsyndrom, Hypothermie, Homöostasestörungen, persistierender Ductus arteriosus Botalli und die nekrotisierende Enterokolitis gezählt werden, sowie
3. die **Spätmorbidity**, die besonders durch bronchopulmonale Dysplasie, retrolentale Fibroplasie, leichte und schwere neuromotorische und geistige Behinderungen gekennzeichnet ist.

Die akute und Residualmorbidity von Frühgeborenen besteht vor allem im Atemnotsyndrom (RDS) bei insgesamt 0,5 bis 2% aller Lebendgeburten, jedoch bei 1/4 der Frühgeburten < 35. SSW [9]. Zusätzlich spielen die bronchopulmonale Dysplasie, nekrotische Enterokolitis, Sepsis und Hirnblutungen eine Rolle [35].

Die **APGAR-Werte** stiegen in dieser Studie von der ersten bis zur zehnten Minute um ein bis anderthalb Punkte an, wobei die Neugeborenen in der Placebogruppe nach der ersten und fünften Minute jeweils im Schnitt um etwa einen halben Punkt besser beurteilt worden waren, als die Kinder aus der Verumgruppe. Nach zehn Minuten lagen beide etwa gleich.

Ebenso befinden sich der Mittelwert und der Median der **Nabel-pH-Werte** auf einem Niveau (7,26 bzw. 7,27). In sechs Fällen lagen diese unter 7,2, also in einer azidotischen Stoffwechsellage. Schwere Azidosen < 7,1 waren zweimal verzeichnet worden. Nach Literaturangaben sind die schweren Azidosen mit geringem Geburtsgewicht assoziiert. Dabei sind besonders frühe Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g gefährdet: 18% schwere Azidosen vs. 0,8% bei über 2500 g schweren Neugeborenen [9]. Das konnte in den untersuchten Beispielen allerdings nicht bestätigt werden: Beide Kinder dieser Studie waren Geburten am Termin mit Geburtsgewichten deutlich über 2500 g. Bei dem einen Neugeborenen war keine Ursache für die Azidose erkennbar, ihm ging es gut. Hingegen

waren bei dem anderen Kind Blutungen sub partu bei Insertio velamentosa aufgetreten und das CTG pathologisch, so dass eine sekundäre Sectio durchgeführt werden musste. Dieses Kind war postpartal schlaff und moribund und musste reanimiert werden. Mehr als 3/4 der Kinder der Studienteilnehmerinnen kamen gesund zur Welt oder zeigten nur kurzzeitig Anpassungsschwierigkeiten, aber fast ein Viertel der Neugeborenen wies Morbiditätszeichen auf.

Aufgrund des Komplement- und Antikörpermangels sind **Frühgeborene besonders infektgefährdet**. Dabei wirken **prädisponierend** [9]:

- vorzeitiger Blasensprung (> 24 Stunden ante partum)
- Amnioninfektionssyndrom
- protrahierte Geburt > 12 Stunden
- vaginaloperative Entbindung
- niedriger APGAR
- Langzeitbeatmung der Neugeborenen

Der Vergleich zwischen den Neugeborenen mit Beeinträchtigungen und einem positiven Keimnachweis bei der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft legt einen engen Zusammenhang dieser beiden Komponenten nahe: 42,1% (n=8 von 19) der Kinder von Müttern mit nachgewiesenen Keimen wurden mit Störungen der Lebensfähigkeit geboren im Vergleich zu 17,3% bei negativem Keimnachweis (n=9 von 52). Interessant ist hierbei die Betrachtung in Abhängigkeit von der Erregerart (Tab.31, Abb.48).

Tabelle 31: Anzahl und prozentualer Anteil der vitalen und morbiditen Neugeborenen in Abhängigkeit von der Erregerart

		vaginale Keime								Total	
		keine nachgewiesenen Keime		B-Streptokokken		sonstige Erreger (E.coli, Staph. aureus, Enterobacter, Klebsiellen)		Chlamydien			
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
fetales Outcome	vital	43	60,6%	4	5,6%	3	4,2%	4	5,6%	54	76,1%
	morbid	9	12,7%	1	1,4%	7	9,9%	-	-	17	23,9%
Total		52	73,2%	5	7,0%	10	14,1%	4	5,6%	71	100,0%

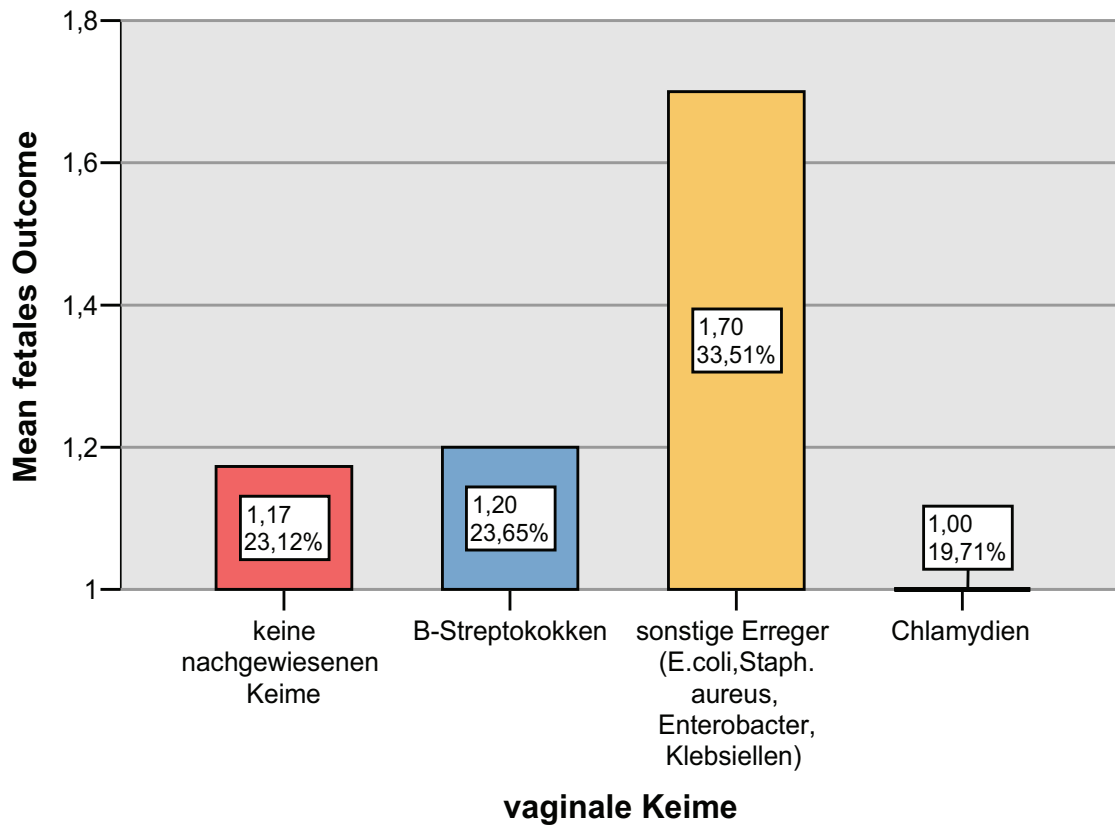


Abbildung 48: Darstellung des Einflusses der verschiedenen vaginalen Erreger auf das fetale Outcome (1= vital; 2= morbid)

In der vorliegenden Studie hat der Nachweis von Streptokokken der Gruppe B oder Chlamydia trachomatis zu keiner Risikosteigerung des kindlichen Outcomes im Vergleich zum fehlendem Erregernachweis geführt. Hingegen bedeuteten „sonstige“ Erreger, also die Keime insbesondere der Darmflora, ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt und damit ein unreifes und erhöht morbides Neugeborenes.

Erreger wie E.coli, Enterobacter, Staphylokokkus aureus und Klebsiellen bedingten eine Morbiditätssteigerung um das 3,5fache von knapp 20% auf 70%. Hingegen sind alle Kinder, deren Mütter Chlamydien-positiv waren, gesund zur Welt gekommen. Also ist zu vermuten, dass die Therapie trotz der in einem Fall rezidivierenden Infektion erfolgreich war und keinen Risikofaktor für das Kind darstellte. Anhand der geringen Fallzahl lässt sich jedoch keine verallgemeinernde Schlussfolgerung ziehen. Die B-Streptokokken zeigten eine leicht erhöhte Morbidität in Bezug auf die Gruppe ohne Erregernachweis, jedoch nicht so gravierend, wie aufgrund anderer Studien zu erwarten war, was ebenfalls durch die niedrige Fallzahl begründet sein könnte.

In 26% der Fälle waren bei den Teilnehmerinnen Nachweise von *Candida albicans* im Vaginalabstrich erbracht worden. Das entspricht Studienuntersuchungen am Institut für Pathologie Wuppertal (1984 bis 1987), denen zufolge 30% der Schwangeren mit Hefepilzen kolonisiert waren. Bei gesunden nichtschwangeren Frauen liegt der Prozentsatz bei ungefähr 10% [56]. Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die Besiedlung der Scheide mit der des Darms bezüglich *Candida* korrelierte und dieses auf signifikantem Niveau ($p=0,05$). Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem *Candida*-Nachweis und erhöhter Frühgeburtslichkeit. Die Tragzeit verkürzte sich nicht bei nachgewiesener vaginaler Besiedlung mit *Candida albicans*. *Mendling* beobachtete, dass trotz der höheren Kolonisation der Vagina mit Hefepilzen bei Schwangeren kein Anstieg von vaginalen Soorerkrankungen zu verzeichnen war [56]. Die Pathogenität bestehe eher in der Übertragung der Keime auf das Neugeborene während der Geburt mit der Folge von Pilzinfektionen beim Kind (Mundsoor, Windeldermatitis). Einer Cross-over-Studie von *Hilton et al.* (1992) zufolge mit 33 Probanden, die täglich 300 g Joghurt einnahmen, wurde eine präventive Wirkung auf rezidivierende *Candida*-Infektionen erzielt [50].

Diese Studie bestätigte den Zusammenhang zwischen mütterlicher vaginaler Infektion und erhöhter Frühgeburtslichkeit und Morbidität des Kindes. Es lässt sich außerdem eine Verbindung zwischen erhöhten vaginalen pH-Werten und Stuhl-pH-Werten sowie eine Beziehung zum vaginalen Keimnachweis ziehen.

Damit bleibt der Ansatz einer oralen Lactobazillen- und Bifidobakterientherapie gerade in der Schwangerschaft als Prophylaxe einer Infektion durch Aufbau eines physiologischen Darm- und Scheidenmilieus weiterhin diskutabel. Es ist vor allem die Durchführung von Verlaufsmessungen zur Beurteilung der Wirkung des Präparates auf die Darm- und Scheidenflora im Vergleich Verum vs. Placebo, bei einem frühzeitigen Beginn in der Schwangerschaft wichtig, eventuell noch vor dem Auftreten einer drohenden Frühgeburt. Denn so könnten sich Frühgeburten verhindern lassen: Durch Stabilisierung des Darm- und Vaginalmilieus und damit des Immunsystems, um der Ansiedlung pathogener Erreger sowie der Infektion durch diese vorzubeugen.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser Studie wurden 71 Schwangere mit drohender Frühgeburt in die Auswertung einbezogen. Es erfolgte zunächst nach stationärer Aufnahme eine intravenöse Tokolyse mit Magnesium und Fenoterol, CTG-, Ultraschall- und Infektionsdiagnostik sowie eine AB- Prophylaxe und Lungenreifeinduktion.

Zusätzlich erhielten 36 Frauen, die per Randomisierung in die Verumgruppe gewählt wurden, bis zur vollendeten 37. SSW täglich einen Beutel mit Lactobazillen und Bifidobakterien, die übrigen 35 Teilnehmerinnen nahmen ein Placebo ein. Es sollte untersucht werden, ob die orale Gabe dieser Bakterien über den Darm die Scheidenflora so beeinflussen kann, dass der vaginale pH-Wert gesenkt und das Vaginalmilieu stabilisiert wird, um so die Ansiedlung pathogener Organismen zu vermeiden, die über eine Infektion eine Frühgeburt auslösen können. Die Studie lief über den Zeitraum von August 2001 bis Mai 2003, im Juli 2003 wurde die letzte Teilnehmerin entbunden.

Das mittlere Patientinnenalter betrug 27,87 Jahre; der durchschnittliche BMI 21,17 kg/m². Mit zunehmendem Alter ergab sich eine Tendenz zur Tragzeitverkürzung ($p=0,059$). Die unter 20jährigen Frauen entbanden im Mittel 16 Tage später als die Schwangeren über 35 Jahre.

Die durchschnittliche Tragzeit lag bei 267,58 Tagen (38+1 SSW), wobei die Spannweite von 192 Tagen (27+3 SSW) bis 290 Tagen (41+3 SSW) reichte. Im Median war es in beiden Gruppen (Verum/Placebo) die zweite Schwangerschaft (29,6%), jedoch die erste Geburt (66,2%). Die Spanne reichte von der ersten bis zur achten Schwangerschaft und von der ersten bis zur fünften Geburt. Es bestätigte sich, dass Multiparität signifikant ($p=0,023$) mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit verknüpft ist. Während die Erstgebärenden in 13% der Fälle vor der vollendeten 37. SSW entbanden, betrug die Frühgeburtsrate bei den Mehrgebärenden 33%.

Die Tragzeitunterschiede in beiden Gruppen waren nur gering: Während die Frauen der Verumgruppe im Median nach 271 Tagen (38+5 SSW) entbunden wurden, kamen die Kinder in der Placebogruppe nach 269 Tagen (38+3 SSW) zur Welt. Die Frühgeburtslichkeit betrug insgesamt in der Studie 19,72%, je sieben Frühgeburten in der Verum- und Placebogruppe, was in diesem Risikokollektiv von Schwangeren mit drohender Frühgeburt relativ niedrig ist.

Bei einer belasteten Anamnese haben vorherige Früh- und Fehlgeburten, insbesondere in Kombination mit Schwangerschaftsunterbrechungen eine deutliche Verkürzung der Tragzeit zur Folge: Diese beiden Gruppen lagen im Tragzeitmedian dicht an der Grenze zur Frühgeburtslichkeit (262 Tage und 261 Tage Schwangerschaftsdauer). Alleinige Abruptiones

hingegen waren am wenigsten mit einer Tragzeitverkürzung assoziiert (Median 277 Tage). Wenn keine belastenden Ereignisse vorlagen, wurden die Frauen im Median nach 272 Tagen entbunden (38+6 SSW). Für die drohende Frühgeburt waren insbesondere vorzeitige zervixwirksame Kontraktionen und deren Kombination mit einem Fruchtblasenprolaps in 60% der Fälle mit einer Frühgeburt verbunden. Die vorzeitige Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz allein oder mit einem Hydramnion waren nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit verknüpft. Die Prognoseeinschätzung der drohenden Frühgeburt mittels Westin-Score zeigte, dass sich tatsächlich mit stärker befundeter Zervixinsuffizienz die Tragzeit zunehmend verkürzte, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen.

Bei 26,8% der Frauen (n=19) war im vaginalen Abstrich der Keimnachweis positiv (n=10 in der Verum-, n=9 in der Placebogruppe). Von diesen Müttern brachten 36,84% ihre Kinder vor der vollendeten 37. SSW auf die Welt (n=7 von 19 Neugeborenen), vier Kinder in der Verum- und drei in der Kontrollgruppe. Das heißt, die Frühgeburtlichkeit bei positivem Keimnachweis war fast doppelt so groß wie im Gesamtkollektiv. Bei negativem Keimnachweis lag die Frühgeburtenrate bei 13,46% (n=7 von 52 Neugeborenen). Von den verschiedenen Keimen gingen vor allem die in dieser Studie unter „sonstige Erreger“ zusammengefassten Bakterien (14,1%) wie E.coli, Staph.aureus, Enterobacter und Klebsiellen mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeit einher. Entgegen der Literatur waren die B-Streptokokken (7,1%) und die Chlamydien (5,6%) nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert, was aber wegen der geringen Fallzahl kritisch betrachtet werden muss. Das fetale Outcome von Kindern, deren Mütter einen positiven vaginalen Keimnachweis hatten, war signifikant schlechter (p=0,031) als das der Kinder keimnegativer Mütter.

Außerdem war der positive vaginale Keimnachweis signifikant (p=0,041) mit erhöhten vaginalen pH-Werten (> 4,7) verknüpft. Auch der Stuhl-pH-Wert war in diesen Fällen deutlich erhöht (>8,1). Bei fast 40% der Studienteilnehmerinnen war zu Beginn die physiologische Standortflora der Vagina vermindert. In der Stuhlflora lagen für die Bifidobakterien in 86,5% erniedrigte Werte vor, für die Lactobazillen in 61,5% der Fälle. Der pH-Wert der Scheide war bei einem Viertel der Frauen erhöht, der Stuhl-pH-Wert bei 88% der Frauen. Von den Darmkeimen waren E.coli zu 75,0% leicht erhöht, Klebsiellen zu 34,6% meist stark erhöht und Enterokokken im Stuhl zu 17,3% erhöht und zu 38,5% vermindert. Ein direkter Zusammenhang zwischen diesen Darmerregern und den Erregern in der Vaginalflora ließ sich jedoch nicht ermitteln. Candida albicans ließ sich bei 26,1% der Schwangeren in der Vaginalflora, jedoch bei 73,1% im Stuhl, davon 30,1% in reichlichen Konzentrationen, nachweisen. Die Candida-Nachweise im Stuhl und in der Scheide korrelierten dabei auf dem

Niveau $p=0,05$, sie führten jedoch nicht zur Verkürzung der Schwangerschaftsdauer. Aufgrund der fehlenden Verlaufswerte der Vaginal- und Stuhlflora lässt sich keine Aussage darüber machen, wie sich die Präparateinnahme auf diese auswirkt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeichnete sich dennoch eine scheinbare Tendenz zur Tragzeitverlängerung ($p=0,216$) in der Verumgruppe ab, wenn die Einnahme frühzeitig, vor der 27. SSW, erfolgte. Genau 60,6% der Geburten in der vorliegenden Studie erfolgten spontan, in 5,6% der Fälle kam es zur operativ vaginalen Entbindung mittels Forceps und bei je 16,9% der Schwangeren zu einer primären bzw. sekundären Sectio caesarea. Es gab 40 Jungen (56,33%) und 31 Mädchen (43,66%) unter den Neugeborenen. Das Geburtsgewicht der Jungen betrug im Mittel 3403 g und damit im Schnitt 508 g mehr als das der Mädchen (2895 g). Außerdem waren die Jungen durchschnittlich 2,41 cm größer (50,25 cm vs. 47,84 cm) bei einer Tragzeit von 270 Tagen vs. 265 Tagen (Jungen vs. Mädchen). Trotzdem war die Morbidität unter den männlichen Neugeborenen etwas größer als bei den Mädchen (25,0% vs. 22,6%). Vermutlich hängt das mit dem häufiger positiven Keimnachweis deren Mütter zusammen: 30,0% bei den Müttern der männlichen Neugeborenen vs. 22,6% bei den Weiblichen. Im Vergleich der Neugeborenen von Verum- und Placebogruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Gewicht, Größe und fetalem Outcome. Der Nabel-pH-Wert betrug im Mittel in beiden Gruppen 7,26.

Der Nikotinabusus unter den Schwangeren lag bei 19,7%. Entgegen den Erwartungen war die Tragzeit gegenüber den Nichtraucherinnen im Mittel um fast 10 Tage verlängert (276,31 Tage vs. 266,83 Tage). Dementsprechend wogen die Kinder der Raucherinnen im Schnitt 181,7 g mehr als die der Nichtraucherinnen (3356,9 g vs. 3175,2 g). Dennoch ist dieses Gewicht bezogen auf die längere Tragzeit relativ gering: Statt wie normal etwa 200 g pro Woche an Gewicht zuzunehmen, nahmen die Feten durchschnittlich nur 126,2 g in dieser Zeit zu. Damit bestätigt sich die nikotinbedingte fetale Wachstumsretardierung. Der Keimnachweis war unerwartet bei den Raucherinnen deutlich seltener positiv als bei den Nichtraucherinnen: 3,03% vs. 25,76% ($n=2$ von 66 vs. $n=17$ von 66). Darin und in der längeren Tragzeit liegt vermutlich der Grund für das bessere fetale Outcome der Neugeborenen im Raucherkollektiv gegenüber denen der Nichtraucherinnen.

Schlussfolgerung:

- Bei frühzeitigem, eventuell prophylaktischem Einsatz von Bifidobakterien und Lactobazillen im Management der drohenden Frühgeburt bei Risikoschwangerschaften, z. B. nach vorangegangenen Früh- und Fehlgeburten, ist ein Benefit bezüglich der Tragzeit wahrscheinlich.
- Ein positiver vaginaler Keimnachweis ist ein erheblicher Risikofaktor für eine Frühgeburt und signifikant für die Neugeborenenmorbidity trotz stationärer Tokolyse, Infektionsdiagnostik und -behandlung.
- Eine Erhöhung des vaginalen pH-Wertes ist signifikant mit dem positiven vaginalen Keimnachweis assoziiert. Ebenso ist der Stuhl-pH in diesen Fällen deutlich erhöht.
- Der direkte Einfluss der oralen Lactobazillen- und Bifidobakterientherapie auf die Vaginal- und Stuhlflora muss in Folgestudien mit Verlaufsmessungen während der Therapie untersucht werden.
- Multiparität bewirkt signifikant eine Erhöhung der Frühgeburtslichkeit, wobei besonders vorangegangene Früh- und Fehlgeburten und deren Kombination mit Schwangerschaftsunterbrechungen das Risiko steigern.
- Eine drohende Frühgeburt, bei der zervixwirksame Kontraktionen besonders zusammen mit einem Fruchtblasenprolaps auftreten, kommt sehr häufig vor der 37. SSW zur Geburt, trotz der tokolytischen Behandlung.
- Der Nikotinabusus führt weniger zu einer Senkung der Tragzeit als vielmehr zu einer Wachstumsretardierung des Feten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ancel PY, Bréart G. 2000. *Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit*. Gynäkologe 33: 356-360.
2. Anderson H. 1991. *Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy*. J Clin Ultrasound 19: 77-83.
3. Andrews WW, Tsao J, Goldenberg RL. 1995. *Preterm labor: Emerging role of genital tract infections*. Infect Agents Dis 4: 196.
4. Anonymous. 1995. *A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device. The collaborative HomeUterineMonitoring Study (CHUMS) Group*. Am Obstet Gynecol 173:1120.
5. Arabin B, Hübener M, van Eyck J. 2001. *Zervixinsuffizienz - diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte*. Gynäkologe 34: 715-725.
6. Athay de N, Romero R, Maymon E, Gomez R, Pacora P, Aramed H, Yoon BH. 1999. *A role for the novel cytokine RANTES in pregnancy and parturition*. Am J Obstet Gynecol 181 (4): 989-994.
7. Baumann P, Romero R. 1995. *Intraamniotische Infektion. Zytokine und Frühgeburtlichkeit*. Wien Klin Wochenschr 107: 598-607.
8. Beckmann CA, Beckmann CR, Stanziano GJ et al. 1996. *Accuracy of maternal perception of preterm uterine activity*. Am Obstet Gynecol 174: 672.
9. Berg D. 1988. *Schwangerschaftsberatung und Perinatalogie, 3. Auflage*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
10. Berger R, Garnier Y. 1999. *Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen*. Geburtsh Frauenheilk 59: 45-56.
11. Bergmann RL, Dudenhausen JW. 2003. *Prädiktion und Prävention der Frühgeburt*. Gynäkologe 36: 391-402.
12. Bergmann RL, Richter R, Dudenhausen JW. 2001. *Warum nimmt die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht in Berlin zu?* Geburtsh Frauenheilk 61: 686-691.
13. Bolte A, Wolff F. 1989. *Hochrisiko-Schwangerschaft: Diagnose, Therapie, Prognose für Mutter und Kind*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt.
14. Briesse V. 1999. *Amnioninfektions-Syndrom*. Gynäkologe 32: 507-511.
15. Cassell G, Hanth JC, Andrews WW et al. 1993. *Chorioamnion colonization: Correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery*. Am Obstet Gynecol 168: 425.

16. Colombo DF. 2002. *Predicting spontaneous preterm birth. Fetal fibronectin and ultrasonography help to rule out labor, not rule it in.* BMJ 325: 289-290.
17. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. 1998. *Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Groups.* Am J Obstet Gynecol 178 (2): 374-380.
18. Dammann O, Leviton A. 1997. *Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn.* Pediatr Res 42: 1-8.
19. Falkert A, Büchner M, Huber G, Seelbach-Göbel B. 2006. *Veränderungen im Blutflussmuster des fetalen Ductus arteriosus Botalli unter Tokolyse mit Indomethacin: Erfahrungsbericht von 12 Schwangerschaften <30 kpl. SSW.* Ultraschall Med 27, Heft S 1.
20. Frieze K, Dudenhausen JW, Hoffmeister H, Kirschner W. 2003. *Baby Care – die ersten Ergebnisse.* Frauenarzt 44 (2): 168-176.
21. Frieze K, Kirschner W. 2003. *Das Baby-Care-Projekt.* Gynäkologe 36: 403-412.
22. Garbe W. 1997. *Das Frühchen-Buch. Schwangerschaft, Geburt, das reife Neugeborene, das Frühgeborene. Praktische Tips für Eltern.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
23. Geipel A, Gembruch U. 2004. *Rauchen in der Schwangerschaft – Einfluss auf schwangerschafts-assoziiertes Plasmaprotein A, freies β -hCG und Nackentransparenz.* Gynäkologe 37: 473-774.
24. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. 1992. *A review of premature birth and subclinical infection.* Am Obstet Gynecol 166: 1515-1528.
25. Goldenberg RL, Andrews WW, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ et al. 2000. *The PPS: Granulocyte colony-stimulating-factor and spontaneous preterm birth.* Am J Obstet Gynecol 182 (3): 625-630.
26. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moaward AH et al. 1998. *The Preterm Prediction Study: The value of new versus standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births.* Am J Public Health 88: 233-238.
27. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. 1997. *Pathogenesis of preterm labor and PROM assoziated with intraamniotic infection.* Infect Dis Clin North Am 11: 135-176.
28. Gopfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A et al. 2001. *The PPS: Association between cervical interleukin-6 concentration and spontaneous preterm birth.* Am J Obstet Gynecol 184 (3): 483-488.
29. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Isquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. 1998. *Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery.* Am J Obstet Gynecol 179 (1): 172-178.

30. Hahne D. 2001. *Frühgeburt durch pH-Selbstkontrolle vermeiden*. Deutsches Ärzteblatt 12: 739-740.
31. Hallman M. 1999. *Cytokines, pulmonary surfactant and consequences of intrauterine infection*. Biol Neonate 76 (Suppl 1): 2-9.
32. Hansen WR, Keelan JA, Skinner SJM, Mitchell MD. 1999. *Key enzymes of prostaglandin biosynthesis and metabolism. Coordinate regulation of expression by cytokines in gestational tissues: A review/ Elsevier Science Prostaglandines & other Lipid Mediators* 57: 243-257.
33. Hartmann K, Thorp JM Jr, McDonald TL, Savitz DA, Granados JL. 1999. *Cervical dimensions and risk of preterm birth: A prospective cohort study*. Obstet Gynecol 93: 504-509.
34. Haustein K-O. 2000. *Rauchen, Nikotin und Schwangerschaft*. Geburtsh Frauenheilk 60: 11-19.
35. Hentschel R. 2005. *Die Bedeutung des Geburtsgewichts und der Schwangerschaftsdauer in der modernen Neonatologie*. Geburtsh Frauenheilk 65: 272-278.
36. Hill GB, Eschenbach DA, Holmes KK. 1985. *Bacteriology of the vagina*. Scand J Urol Nephrol 86: 23-39.
37. Hill GB. 1998. *Preterm birth: Association with gestational and possibly oral microflora*. Annals of Periodontology Vol.3 No.1: 222-232.
38. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. 1993. *The normal vaginal flora. H₂O₂-producing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women*. Clin Infect Dis 16 (Suppl 4): 273-281.
39. Hirsch E, Blanchard R, Mehta SP. 1999. *Differential fetal and maternal contributions to the cytokine milieu in a murine model of infection-induced preterm birth*. Am J Obstet Gynecol 180 (2 Pt 1): 429-434.
40. Hoyme UB, Grosch A, Roemer VM, Saling E. 1998. *Initial results of the Erfurt Prevention of Prematurity Campaign*. Geburtsh Neonatol 202 (6): 247-250.
41. Hoyme UB, Grosch A, Roemer VM, Saling E. 2000. *Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor – Ergebnisse der Erfurter Frühgeburten-Vermeidungsaktion*. Gynäkologe 33: 331-335.
42. Hoyme UB, Möller U, Saling E. 2003. *Aktuelle Aspekte der Thüringer Frühgeburten-Vermeidungsaktion 2000*. Zentralbl Gynkol 125: 107-111.
43. Hoyme UB, Schwalbe N, Saling E. 2005. *Die Effizienz der Thüringer Frühgeburten-Vermeidungsaktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001-2003 bestätigt*. Geburtsh Frauenheilk 65: 284-288.

44. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, et al. 1996. *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery.* N Engl J Med; 334: 567-572.
45. Janeway CA jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. 2002. *Immunologie, 5. Auflage.* Spektrum, Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg Berlin.
46. Kekki M, Kurki T, Paavonen J, Rutanen E-M. 1999. *Insulin-like-growth-factor-binding-protein-1 in cervix as a marker of infectious complications in pregnant women with bacterial vaginosis.* The Lancet Vol.353: 1494.
47. Kiss H, Petricevic L, Husskin P, Breiteneker G. 2002. *Infektionsscreening und Frühgeburt: Die Bedeutung einer pathologischen Vaginalflora für den Schwangerschaftsverlauf.* Geburtsh Frauenheilk 62: 762-767.
48. Kolben M, Martius J. 2000. *Prävention und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit.* Geburtsh Frauenheilk 60: 206-211.
49. Kyank H, Schwarz R, Frenzel J, Sommer K-H. 1980. *Geburtshilfe, 3. Auflage.* VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig.
50. Laun T, Lorsch, Läßle F, Heppenheimer, Ptok B. 2002. *Probiotika. Zwischen Hoffnung und Humbug.* www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pza/2002-47/titel.htm.
51. Leinmüller R. 2001. *Eine Hypothek für das Leben.* Deutsches Ärzteblatt 12: 740.
52. Lu GC, Goldenberg RL. 2000. *Current concepts on the pathogenesis and markers of preterm birth.* Clinics in Prenatology V 27 Nr. 2: 263-276.
53. Lunzer H, Brezinka Ch. 2003. *Die Frühgeburt, die nicht stattfindet – Termingeburt nach Tokolyse und Lungenreifung.* Speculum; 21 (Sonderheft 1): 70.
54. McGregor JA, French JJ. 2000. *Bacterial vaginosis in pregnancy.* Denver Health Medical Center. Obstet Gynecol Surv 55 (5 Suppl 1): 1-19.
55. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Das A, McNellis D et al. 1995. *The PPS: Significance of vaginal infections.* Am Obstet Gynecol 173: 1231-1235.
56. Mendling W. 1995. *Vaginose, Vaginitis und Zervizitis.* Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
57. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ et al. 2000. *The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing.* Am Obstet Gynecol Vol.183 No.3: 738-744.
58. Möller A, Brückmann A, Westphal J, Seewald HJ, Schleußner E. 2003. *Tokolyse mit Nitroderm TTS in der klinischen Routine – Anwendungsbeobachtung an der UFK Jena.* Z Geburtsh Neonatol 207, Heft S 2.

59. Muller E, Berger K, Denmark N, Oleen-Burkey M. 1999. *Cost of bacterial vaginosis in pregnancy. Decision analysis and cost evaluation of a clinical study in Germany.* J Reprod Med 44 (9): 807-814.
60. Neri A, Sabah G, Samura Z. 1993 *Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yogurt.* Acta Obstet Gynecol Scand 72 (1): 17-19.
61. Nonnenmacher A, Lanowska M, Spek P, Fuhr N, Hopp H, Dudenhausen J. 2005. *Fenoterol-Bolustokolyse versus Atosiban – Wirksamkeit und Nebenwirkungen.* Z Geburtsh Neonatol 209, Heft S 2.
62. Nuutila, M, Hiilesmaa V, Kärkkäinen T, Ylikorkala O, Rutanen E-M. 1999. *Phosphorylated isoforms of Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness.* Obstet Gynecol Vol.94 No.2: 243-248.
63. Peters U, Zimmermann K, Zielinski T. *Probiotische Joghurts. Auswahl von Milchsäurekulturen als Bestandteil der Qualitätssicherung.* Milch News. Institut für Mikrobiologie und Biochemie.
64. Petersen EE. 1994. *Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York.
65. Raio L. 2002. *Screeninguntersuchungen auf eine drohende Frühgeburt.* Gynäkologe 35: 661-662.
66. Rath W, Bartz C. 2004. *Biochemie der Zervixreifung und Muttermundseröffnung.* Gynäkologe 37: 314-320.
67. Reid G. 2001. *Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection.* Am J Clin Nutr 73: 437-443.
68. Reimer T, Friese K. 2000. *Aktuelle Erkenntnisse zur Bedeutung der Zytokine bei der Wehenentstehung.* Geburtsh Frauenheilk 60: 182-186.
69. Romero R, Gomez R, Ghezzi F et al. 1998. *A fetal systemic inflammatory response is followed by spontaneous onset of preterm parturition.* Am J Obstet Gynecol 1: 186-193.
70. Romero R, Moshe M, Wu YK et al. 1988. *Infection in the pathogenesis of preterm labor.* Sem Perinatol 12: 262-279.
71. Rusch et al. 2001. *Results of an open, non-placebo controlled pilot study investigating the immunomodulatory potential of autovaccine.* Arzneim Forsch Drug Res 51 (II): 690-697.
72. Rusch K, Peters U. 2002. *Der Darm – Zentrale des Immunsystems.* Biologische Medizin, Sonderdruck aus Jahrgang 31, Heft 4: 176-180.
73. Rusch K. 1994. *Probiotika – Heilen mit Bakterien.* Institute for Microecology Herborn-Dill.

74. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. 2000. *Cytokine production in chorioamnionitis*. J Reprod Immunol 47 (2): 185-196.
75. Saling E, Schreiber M. 2005. *Lactobacillen-Schutzsystem bei Schwangeren – effiziente Vermeidung Frühgeburten durch Früherkennung von Störungen*. Z Geburtsh Neonatol 209: 128-134.
76. Saling E. 2000. *Was schützt vor aufsteigenden genitalen Infektionen in der Schwangerschaft? Interview, Berlin*. Gyne Sonderdruck 8 Frauenarzt 23: 1-4.
77. Schaffer CH, Bergmann RL, Gravens-Mueller L, Krumholz S, Bergmann KE, Dudenhausen JW. 2001. *Rauchen während der Schwangerschaft oder niedriger Sozialstatus. Welches ist das größere Risiko für ein geringes Geburtsgewicht?* Geburtsh Frauenheilk 61: 761-765.
78. Schäfer WR, Zahradnik HP. 2004. *(Patho-) Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns*. Gynäkologe 37: 305-313.
79. Sonnenborn U, Greinwald R. 1991. *Beziehung zwischen Wirtsorganismus und Darmflora – unter besonderer Berücksichtigung von Physiologie und Funktion der normalen Escherichia-coli-Flora, 2. Auflage*. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart New York.
80. Söhl D 2000. *Bakterielle Vaginitis: Weniger Frühgeburten durch Metronidazol?* Geburtsh Frauenheilk 60: A 372.
81. Uhl B. 2006. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact – Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung, 3. Auflage*. Thieme Verlag, Stuttgart.
82. Urselmann R. 2003. *Schutz vor vaginalen Infektionen. Interview, Murbusch*. Gyn (8): 340.
83. Wolff F. 1997. *Prävention der Frühgeburt*. Gynäkologe 30: 726-736.
84. Wolff F. 2004. *Prävention der Frühgeburt*. Gynäkologe 37: 239-245.
85. www.unsere-fruehchen.de/.
86. www2.uni-jena.de/ufk/Geburtshilfe/10-Studenten/FolienHomepage/14drohendeFruehgeburt_1MB.ppt.
87. Zimmermann K, Koch S, Keiner K, Schütz B. 1994. *Magen-Darm-Passage: Mikrobiologische Präparate und ihr Zugang zum Immunsystem bei oraler Verabreichung*. Top medizin 8: 29-31.

7. ANHANG

Tabelle 1: Die Randomisierung der Studienteilnehmerinnen in Verum und Placebo

Randomisierungscode			
Teilnehmerin Nr.	Behandlungsgruppe	Teilnehmerin Nr.	Behandlungsgruppe
1	1 Verum	43	1 Verum
2	1 Verum	44	1 Verum
3	2 Placebo	45	2 Placebo
4	2 Placebo	46	1 Verum
5	2 Placebo	47	1 Verum
6	1 Verum	48	2 Placebo
7	1 Verum	49	2 Placebo
8	1 Verum	50	1 Verum
9	2 Placebo	51	1 Verum
10	2 Placebo	52	1 Verum
11	1 Verum	53	1 Verum
12	1 Verum	54	2 Placebo
13	2 Placebo	55	2 Placebo
14	2 Placebo	56	2 Placebo
15	1 Verum	57	1 Verum
16	1 Verum	58	1 Verum
17	2 Placebo	59	2 Placebo
18	1 Verum	60	2 Placebo
19	2 Placebo	61	1 Verum
20	2 Placebo	62	2 Placebo
21	1 Verum	63	1 Verum
22	2 Placebo	64	1 Verum
23	2 Placebo	65	2 Placebo
24	1 Verum	66	2 Placebo
25	2 Placebo	67	2 Placebo
26	2 Placebo	68	2 Placebo
27	1 Verum	69	1 Verum
28	2 Placebo	70	1 Verum
29	1 Verum	71	1 Verum
30	1 Verum	72	2 Placebo
31	1 Verum	73	2 Placebo
32	1 Verum	74	1 Verum
33	1 Verum	75	1 Verum
34	1 Verum	76	2 Placebo
35	2 Placebo	77	2 Placebo
36	2 Placebo	78	1 Verum
37	2 Placebo		
38	1 Verum		
39	2 Placebo		
40	2 Placebo		
41	2 Placebo		
42	2 Placebo		

Auflistung der fehlenden Daten

Die Berechnung des Body-Maß-Index (BMI) konnte nur bei 56 Probandinnen durchgeführt werden. Von 1-4, 7, 9, 13, 18, 27, 29, 36, 49, 52, 59, 73 fehlte das Ausgangsgewicht. Über den Tabakkonsum fanden sich bei 3, 20, 28, 58, 65 keine Angaben. Der Westin-Score war bei 2, 4, 5, 24, 25, 30, 37, 41, 46, 47, 49, 52, 71, 74; der vaginale pH-Wert bei 1-3, 5, 7, 10, 12, 13, 22, 24, 30, 31, 33, 40, 42, 46-48, 52-54, 59-64, 71-77 nicht dokumentiert, ebenso der Cervixabstrich von 47, 53, 65. Außerdem fehlen die Stuhlbefunde, die im Institut für Mikrobiologie analysiert wurden, der Teilnehmerinnen 4, 7, 11, 13, 19, 20, 25, 31, 33, 39, 40, 51, 55-57, 61, 62, 67 und 78.

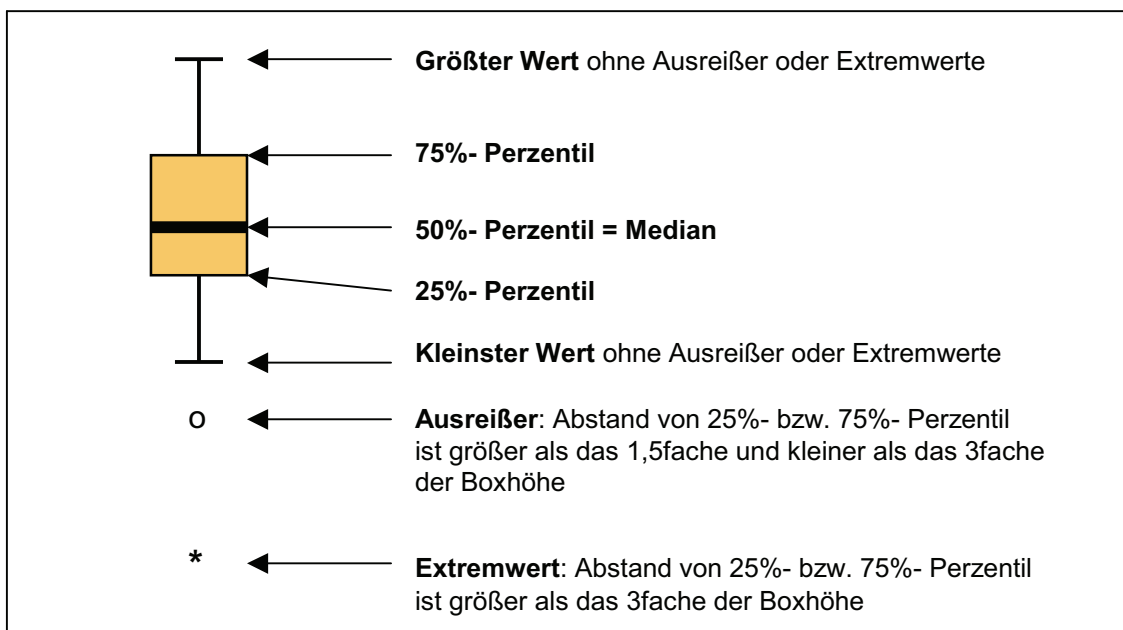


Abbildung 1: Beschreibung der Boxplot-Darstellungen

Tabelle 2: Auftretenshäufigkeit der einzelnen Schwangerschaftswochen als Studienbeginn in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

		Gruppe		Total
		Verum	Placebo	
Studienbeginn (SSW)	21	1	-	1
	23	-	4	4
	24	-	7	7
	25	6	1	7
	26	3	4	7
	27	3	1	4
	28	5	2	7
	29	2	4	6
	30	7	4	11
	31	1	1	2
	32	6	5	11
	33	1	2	3
	34	1	-	1
	Total	36	35	71

Tabelle 3: Auftretenshäufigkeit der Einnahmezeiträume in Wochen in beiden Gruppen

		Gruppe		Total
		Verum	Placebo	
Einnahmedauer in Wo	3	2	1	3
	4	2	4	6
	5	6	3	9
	6	1	3	4
	7	9	3	12
	8	1	4	5
	9	5	1	6
	10	1	1	2
	11	3	4	7
	12	6	3	9
	13	-	5	5
	14	-	3	3
	Total	36	35	71

Tabelle 4: Aufschlüsselung der Tragzeiten in den Alterskategorien nach der Gruppe (Verum/Placebo)

Tragzeit in d

Alterskategorien	Gruppe	Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Median
1: <=20 Jahre	Verum	282,50	4	8,699	270	290	285,00
	Placebo	275,80	5	8,672	266	288	278,00
	Total	278,78	9	8,857	266	290	278,00
2: 21-25 Jahre	Verum	265,92	13	18,500	222	288	272,00
	Placebo	270,55	11	14,679	243	289	273,00
	Total	268,04	24	16,667	222	289	272,00
3: 26-30 Jahre	Verum	277,50	4	9,469	266	289	277,50
	Placebo	263,11	9	29,430	192	290	269,00
	Total	267,54	13	25,448	192	290	271,00
4: 31-35 Jahre	Verum	259,00	7	18,502	226	278	264,00
	Placebo	267,33	6	10,893	255	285	267,50
	Total	262,85	13	15,470	226	285	264,00
5: >35 Jahre	Verum	265,00	8	14,521	239	283	268,50
	Placebo	260,25	4	11,701	243	268	265,00
	Total	263,42	12	13,304	239	283	267,50
Total	Verum	267,50	36	16,921	222	290	271,00
	Placebo	267,66	35	18,164	192	290	269,00
	Total	267,58	71	17,419	192	290	269,00

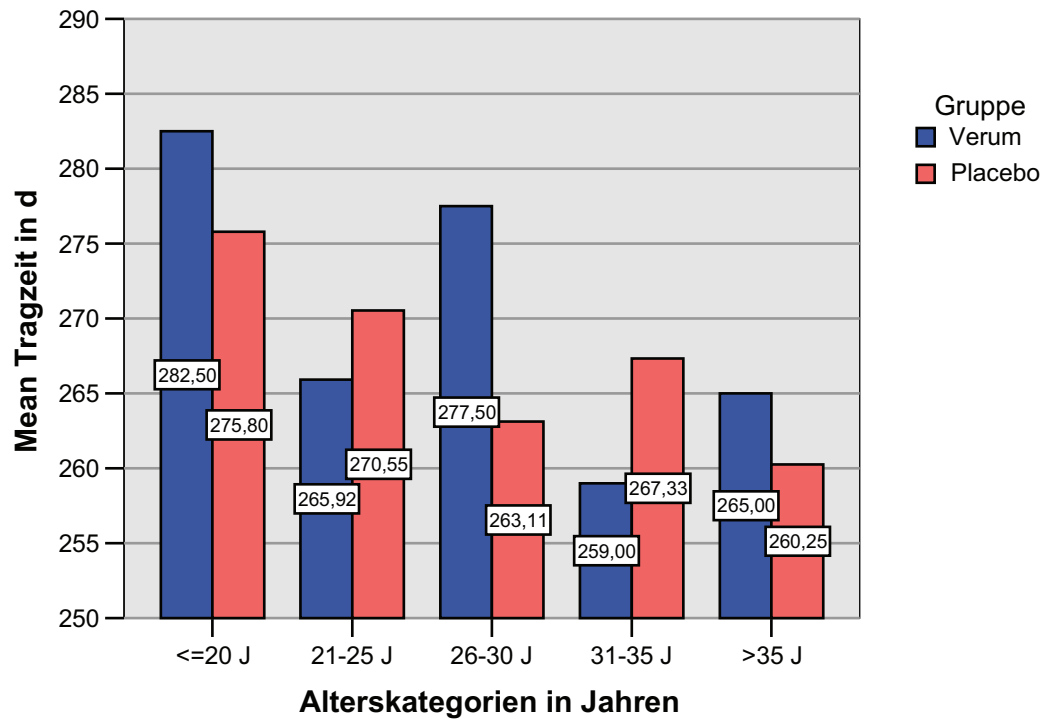


Abbildung 2: Darstellung der mittleren Tragzeiten in Abhängigkeit der Alterskategorie und der Gruppe (Verum/Placebo)

Tabelle 5: Die mittleren Tragzeiten in den einzelnen Score-Kategorien

Tragzeit in d						
Westin-Kategorien	Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Median
1: Diff.>0	269,12	17	14,208	239	286	269,00
2: Diff.=0	266,53	17	13,163	243	289	266,00
3: Diff.<0>=-2	265,44	18	23,883	192	289	272,00
4: Diff.<-2	263,00	5	18,520	236	288	262,00
Total	266,65	57	17,560	192	289	269,00

Tabelle 6: Verteilung der einzelnen Westin-Score-Kategorien auf die Gruppen

	Gruppe		Total
	Verum	Placebo	
Kat.1	12	5	17
Kat.2	7	10	17
Kat.3	6	12	18
Kat.4	3	2	5
Total	28	29	57

Tabelle 7: Einfluss einer belasteten Anamnese auf die Tragzeit in beiden Gruppen

Tragzeit in d

belastete Anamnese	Gruppe	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
keine Belastung	Verum	268,96	25	15,450	272,00	222	289
	Placebo	270,79	19	13,530	272,00	243	289
	Total	269,75	44	14,516	272,00	222	289
Früh-/ Fehlgeburt(en)	Verum	259,60	5	22,777	260,00	226	290
	Placebo	263,50	6	6,285	265,00	252	269
	Total	261,73	11	15,212	263,00	226	290
Abruptio(nes)	Verum	270,75	4	22,648	278,00	239	288
	Placebo	274,33	6	13,648	276,50	255	290
	Total	272,90	10	16,670	276,50	239	290
Fehlgeburt+Abruptio	Verum	262,50	2	14,849	262,50	252	273
	Placebo	249,00	4	40,183	260,00	192	284
	Total	253,50	6	32,581	260,00	192	284
Total	Verum	267,50	36	16,921	271,00	222	290
	Placebo	267,66	35	18,164	269,00	192	290
	Total	267,58	71	17,419	269,00	192	290

Tabelle 8: Die Frühgeburtslichkeit in Abhängigkeit von der anamnestischen Belastung im Vergleich beider Gruppen

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

	belastete Anamnese								Total	
	keine Belastung		Früh-/ Fehlgeburt(en)		Abruptio(nes)		Fehlgeburt+ Abruptio		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	3	4,2%	2	2,8%	1	1,4%	1	1,4%	7	9,9%
keine Frühgeburt	22	31,0%	3	4,2%	3	4,2%	1	1,4%	29	40,8%
Total	25	35,2%	5	7,0%	4	5,6%	2	2,8%	36	50,7%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

	belastete Anamnese								Total	
	keine Belastung		Früh-/ Fehlgeburt(en)		Abruptio(nes)		Fehlgeburt+ Abruptio		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	3	4,2%	1	1,4%	1	1,4%	2	2,8%	7	9,9%
keine Frühgeburt	16	22,5%	5	7,0%	5	7,0%	2	2,8%	28	39,4%
Total	19	26,8%	6	8,5%	6	8,5%	4	5,6%	35	49,3%

Tabelle 9: Die mittleren Tragzeiten in beiden Gruppen in Bezug auf die drohende Frühgeburt

Tragzeit in d

drohende	Gruppe	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
vorzeitige Wehentätigkeit	Verum	268,50	14	11,454	269,50	243	286
	Placebo	272,73	15	12,702	270,00	243	290
	Total	270,69	29	12,092	270,00	243	290
Zervixinsuffizienz	Verum	277,20	5	8,556	278,00	264	288
	Placebo	271,80	5	12,911	275,00	255	285
	Total	274,50	10	10,711	278,00	255	288
ZI bei vW	Verum	244,50	4	18,859	247,00	222	262
	Placebo	264,00	2	9,899	264,00	257	271
	Total	251,00	6	18,287	257,50	222	271
ZI und Fruchtblasen- prolaps	Verum	245,00	2	26,870	245,00	226	264
	Placebo	242,67	3	46,705	252,00	192	284
	Total	243,60	5	35,676	252,00	192	284
Hydramnion bei vW u./o.ZI	Verum	274,27	11	14,547	279,00	239	290
	Placebo	266,20	10	12,639	267,00	243	288
	Total	270,43	21	13,956	272,00	239	290
Total	Verum	267,50	36	16,921	271,00	222	290
	Placebo	267,66	35	18,164	269,00	192	290
	Total	267,58	71	17,419	269,00	192	290

Tabelle 10: Die Frühgeburtlichkeit bei den verschiedenen Diagnosen der drohenden Frühgeburt in beiden Gruppen

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

	drohende Frühgeburt										Total	
	vW		ZI		vW bei ZI		ZI mit FBP		Hydramnion bei vW u./o. ZI		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	2	2,8%	-	-	3	4,2%	1	1,4%	1	1,4%	7	9,9%
keine Frühgeburt	12	16,9%	5	7,0%	1	1,4%	1	1,4%	10	14,1%	29	40,8%
Total	14	19,7%	5	7,0%	4	5,6%	2	2,8%	11	15,5%	36	50,7%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

	drohende Frühgeburt										Total	
	vW		ZI		vW bei ZI		ZI mit FBP		Hydramnion bei vW u./o. ZI		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	1	1,4%	1	1,4%	1	1,4%	2	2,8%	2	2,8%	7	9,9%
keine Frühgeburt	14	19,7%	4	5,6%	1	1,4%	1	1,4%	8	11,3%	28	39,4%
Total	15	21,1%	5	7,0%	2	2,8%	3	4,2%	10	14,1%	35	49,3%

Tabelle 11: Art des Erregers, dessen Häufigkeit und Tragzeit in beiden Gruppen

Tragzeit in d

vaginale Keime	Gruppe	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
keine nachgewiesenen Keime	Verum	270,38	26	11,883	269,50	239	290
	Placebo	269,15	26	19,717	270,50	192	290
	Total	269,77	52	16,130	270,00	192	290
B-Streptokokken	Verum	266,25	4	26,937	278,00	226	283
	Placebo	263,00	1	.	263,00	263	263
	Total	265,60	5	23,373	278,00	226	283
sonstige Erreger	Verum	243,50	4	21,517	239,50	222	273
	Placebo	264,50	6	14,923	267,50	243	285
	Total	256,10	10	19,891	259,50	222	285
Chlamydien	Verum	280,50	2	7,778	280,50	275	286
	Placebo	260,00	2	11,314	260,00	252	268
	Total	270,25	4	14,245	271,50	252	286
Total	Verum	267,50	36	16,921	271,00	222	290
	Placebo	267,66	35	18,164	269,00	192	290
	Total	267,58	71	17,419	269,00	192	290

Tabelle 12: Die Frühgeburtslichkeit in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis beider Gruppen

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

	keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Frühgeburt	3	4,2%	4	5,6%	7	9,9%
keine Frühgeburt	23	32,4%	6	8,5%	29	40,8%
Total	26	36,6%	10	14,1%	36	50,7%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

	keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Frühgeburt	4	5,6%	3	4,2%	7	9,9%
keine Frühgeburt	22	31,0%	6	8,5%	28	39,4%
Total	26	36,6%	9	12,7%	35	49,3%

Tabelle 13: Die Frühgeburtslichkeit in beiden Gruppen bezüglich der Erregerart

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

	vaginale Keime								Total	
	keine nachgewiesenen Keime		B-Streptokokken		sonstige Erreger		Chlamydien		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	3	4,2%	1	1,4%	3	4,2%	-	-	7	9,9%
keine Frühgeburt	23	32,4%	3	4,2%	1	1,4%	2	2,8%	29	40,8%
Total	26	36,6%	4	5,6%	4	5,6%	2	2,8%	36	50,7%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

	vaginale Keime								Total	
	keine nachgewiesenen Keime		B-Streptokokken		sonstige Erreger		Chlamydien		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Frühgeburt	4	5,6%	-	-	2	2,8%	1	1,4%	7	9,9%
keine Frühgeburt	22	31,0%	1	1,4%	4	5,6%	1	1,4%	28	39,4%
Total	26	36,6%	1	1,4%	6	8,5%	2	2,8%	35	49,3%

Tabelle 14: Der Studienbeginn in SSW in den Gruppen Raucher/Nichtraucher

		Nikotinabusus		Total
		Nichtraucher	Raucher	
Studienbeginn (SSW)	21	1	-	1
	23	1	1	2
	24	7	-	7
	25	6	1	7
	26	4	2	6
	27	2	2	4
	28	7	-	7
	29	4	-	4
	30	8	3	11
	31	2	-	2
	32	9	2	11
	33	1	2	3
	34	1	-	1
Total		53	13	66

Tabelle 15: Der Keimnachweis in Bezug auf den Nikotinabusus in beiden Gruppen

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

	Nikotinabusus				Total	
	Nichtraucher		Raucher		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %		
keine nachgewiesenen Keime	19	28,8%	6	9,1%	25	37,9%
nachgewiesene Keime	9	13,6%	1	1,5%	10	15,2%
Total	28	42,4%	7	10,6%	35	53,0%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

	Nikotinabusus				Total	
	Nichtraucher		Raucher		Count	Table %
	Count	Table %	Count	Table %		
keine nachgewiesenen Keime	17	25,8%	5	7,6%	22	33,3%
nachgewiesene Keime	8	12,1%	1	1,5%	9	13,6%
Total	25	37,9%	6	9,1%	31	47,0%

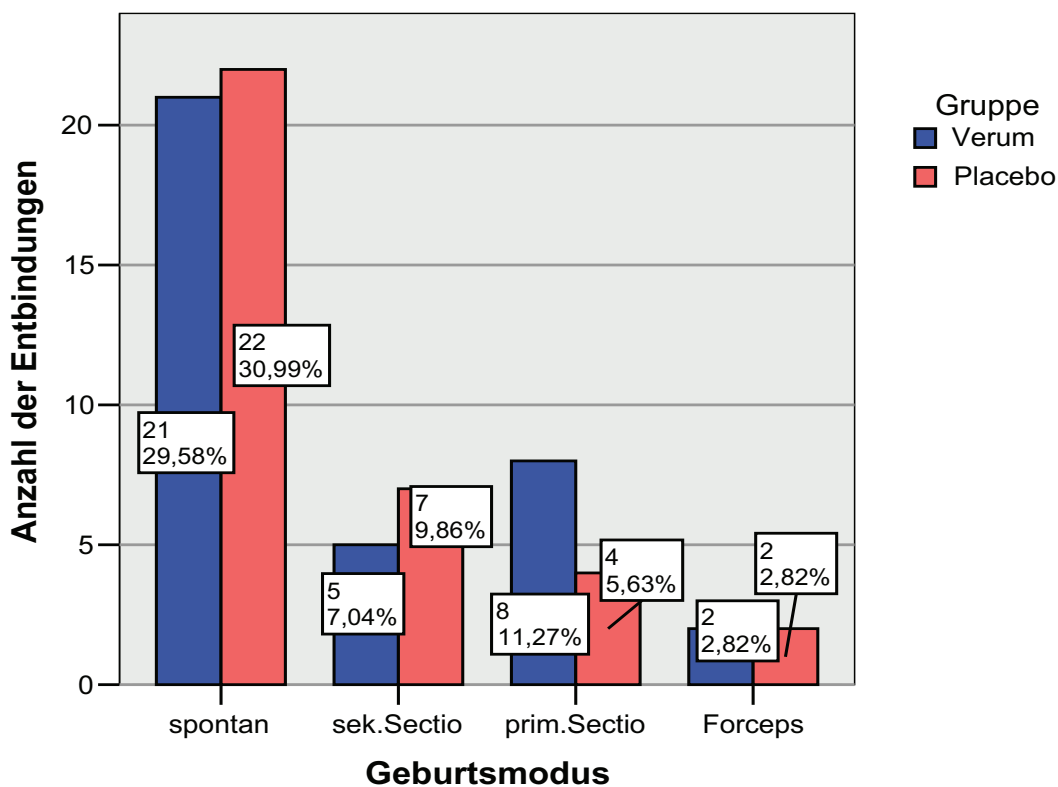


Abbildung 3: Vergleich der Geburtsmodi bezüglich der Häufigkeit in beiden Gruppen (Verum/Placebo)

Tabelle 16: Das Geschlecht der Neugeborenen und der mütterliche vaginale Keimnachweis

		keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
Geschlecht	männlich	28	39,4%	12	16,9%	40	56,3%
	weiblich	24	33,8%	7	9,9%	31	43,7%
Total		52	73,2%	19	26,8%	71	100,0%

Tabelle 17: Das fetale Outcome / Mittelwerte von APGAR und Nabel-pH beider Gruppen

Gruppe		APGAR 1.min.	APGAR 5.min.	APGAR 10.min.	Nabel-pH- Wert
Verum	Mean	7,67	8,58	9,17	7,26
	N	36	36	36	36
	Std. Deviation	2,217	1,156	1,000	,081
	Median	8,00	9,00	9,00	7,28
	Minimum	0	4	5	6,95
	Maximum	9	10	10	7,38
Placebo	Mean	8,11	8,97	9,17	7,26
	N	35	35	35	35
	Std. Deviation	,993	,822	,857	,074
	Median	8,00	9,00	9,00	7,27
	Minimum	5	7	6	7,02
	Maximum	10	10	10	7,38
Total	Mean	7,89	8,77	9,17	7,26
	N	71	71	71	71
	Std. Deviation	1,728	1,017	,926	,077
	Median	8,00	9,00	9,00	7,27
	Minimum	0	4	5	6,95
	Maximum	10	10	10	7,38

Tabelle 18: Einfluss der vaginalen Keime auf die postnatale Morbidität / APGAR und fetales Outcome in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis

Keimnachweis		APGAR 1min.	APGAR 5min.	APGAR 10min.	fetales Outcome
keine nachgewiesenen Keime	Mean	8,02	8,90	9,27	1,17
	N	52	52	52	52
	Std. Deviation	1,766	1,089	,931	,382
	Median	9,00	9,00	9,00	1,00
nachgewiesene Keime	Mean	7,53	8,42	8,89	1,42
	N	19	19	19	19
	Std. Deviation	1,611	,692	,875	,507
	Median	8,00	9,00	9,00	1,00
Total	Mean	7,89	8,77	9,17	1,24
	N	71	71	71	71
	Std. Deviation	1,728	1,017	,926	,430
	Median	8,00	9,00	9,00	1,00

Tabelle 19: Fetales Outcome in Abhängigkeit vom vaginalen Keimnachweis in beiden Gruppen

Gruppe (Verum/Placebo) Verum

		keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
fetales Outcome	vital	20	28,2%	6	8,5%	26	36,6%
	morbid	6	8,5%	4	5,6%	10	14,1%
Total		26	36,6%	10	14,1%	36	50,7%

Gruppe (Verum/Placebo) Placebo

		keine nachgewiesenen Keime		nachgewiesene Keime		Total	
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %
fetales Outcome	vital	23	32,4%	5	7,0%	28	39,4%
	morbid	3	4,2%	4	5,6%	7	9,9%
Total		26	36,6%	9	12,7%	35	49,3%

Tabelle 20: Die physiologische Standortflora in der Vagina in beiden Gruppen

		physiologische Standortflora										Total	
		keine		vereinzelt		mäßig		reichlich		massenhaft		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	1	1,4%	7	10,1%	7	10,1%	11	15,9%	8	11,6%	34	49,3%
	Placebo	-	-	4	5,8%	8	11,6%	14	20,3%	9	13,0%	35	50,7%
Total		1	1,4%	11	15,9%	15	21,7%	25	36,2%	17	24,6%	69	100,0%

Tabelle 21: Candida albicans Vorkommen in der Vagina in beiden Gruppen

		Candida albicans										Total	
		keine		vereinzelt		mäßig		reichlich		massenhaft		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	23	33,3%	2	2,9%	4	5,8%	4	5,8%	1	1,4%	34	49,3%
	Placebo	28	40,6%	1	1,4%	5	7,2%	1	1,4%	-	-	35	50,7%
Total		51	73,9%	3	4,3%	9	13,0%	5	7,2%	1	1,4%	69	100,0%

Tabelle 22: Chlamydia trachomatis Vorkommen in der Vagina in beiden Gruppen

		Chlamydien				Total	
		positiv		negativ		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	2	2,9%	32	46,4%	34	49,3%
	Placebo	2	2,9%	33	47,8%	35	50,7%
Total		4	5,8%	65	94,2%	69	100,0%

Tabelle 23: Bifidobakterien-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		Bifidobakterien								Total	
		stark vermindert		deutlich vermindert		leicht vermindert		normal		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	9	17,3%	6	11,5%	8	15,4%	5	9,6%	28	53,8%
	Placebo	8	15,4%	7	13,5%	7	13,5%	2	3,8%	24	46,2%
Total		17	32,7%	13	25,0%	15	28,8%	7	13,5%	52	100,0%

Tabelle 24: Lactobacillen-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		Lactobazillen								Total	
		stark vermindert		deutlich vermindert		leicht vermindert		normal		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	12	23,1%	-	-	4	7,7%	12	23,1%	28	53,8%
	Placebo	10	19,2%	2	3,8%	4	7,7%	8	15,4%	24	46,2%
Total		22	42,3%	2	3,8%	8	15,4%	20	38,5%	52	100,0%

Tabelle 25: *Candida albicans*-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		Candida Stuhl										Total	
		keine oder normal		vereinzelt		mäßig		reichlich		massenhaft		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	4	7,7%	6	11,5%	4	7,7%	11	21,2%	3	5,8%	28	53,8%
	Placebo	10	19,2%	4	7,7%	5	9,6%	5	9,6%	-	-	24	46,2%
Total		14	26,9%	10	19,2%	9	17,3%	16	30,8%	3	5,8%	52	100,0%

Tabelle 26: *E.coli*-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		E.coli						Total	
		stark vermindert		normal		leicht erhöht		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	3	5,8%	5	9,6%	20	38,5%	28	53,8%
	Placebo	4	7,7%	1	1,9%	19	36,5%	24	46,2%
Total		7	13,5%	6	11,5%	39	75,0%	52	100,0%

Tabelle 27: Klebsiellen-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		Klebsiellen								Total	
		normal		leicht erhöht		deutlich erhöht		stark erhöht		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	17	32,7%	2	3,8%	2	3,8%	7	13,5%	28	53,8%
	Placebo	17	32,7%	-	-	-	-	7	13,5%	24	46,2%
Total		34	65,4%	2	3,8%	2	3,8%	14	26,9%	52	100,0%

Tabelle 28: Enterokokken-Vorkommen im Stuhl in beiden Gruppen

		Enterokokken												Total	
		stark vermindert		deutlich vermindert		leicht vermindert		normal		leicht erhöht		stark erhöht		Count	Table %
		Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %	Count	Table %		
Gruppe	Verum	7	13,5%	-	-	1	1,9%	14	26,9%	5	9,6%	1	1,9%	28	53,8%
	Placebo	7	13,5%	1	1,9%	4	7,7%	9	17,3%	3	5,8%	-	-	24	46,2%
Total		14	26,9%	1	1,9%	5	9,6%	23	44,2%	8	15,4%	1	1,9%	52	100,0%

Tabelle 29: Die pH-Werte (Vagina/Stuhl) in Abhängigkeit vom vaginalen Keimnachweis

Keimnachweis		vaginaler pH-Wert	Stuhl-pH-Wert
keine nachgewiesenen Keime	Mean	4,17	7,83
	N	28	35
	Std. Deviation	,422	1,111
	Median	4,10	8,50
nachgewiesene Keime	Mean	4,73	8,09
	N	7	17
	Std. Deviation	,675	,593
	Median	5,00	8,00
Total	Mean	4,28	7,91
	N	35	52
	Std. Deviation	,522	,974
	Median	4,10	8,25

Tabelle 30: Häufigkeit der vaginalen pH-Werte in Bezug auf den vaginalen Keimnachweis

Count		Keimnachweis		Total
		keine nachgewiesenen Keime	nachgewiesene Keime	
vaginaler pH-Wert	3,5	2	0	2
	3,8	8	1	9
	4,1	6	1	7
	4,2	1	0	1
	4,4	6	1	7
	4,5	1	0	1
	4,7	1	0	1
	5,0	3	3	6
	5,8	0	1	1
Total		28	7	35

Tabelle 31: Häufigkeit der Stuhl-pH-Werte in Bezug auf den Keimnachweis

Count		Keimnachweis		Total
		keine nachgewiesenen Keime	nachgewiesene Keime	
Stuhl-pH-Wert	5,0	1	0	1
	5,5	3	0	3
	6,5	2	0	2
	7,0	1	1	2
	7,5	6	5	11
	8,0	4	3	7
	8,5	13	6	19
	9,0	5	2	7
Total		35	17	52

Nichtparametrische Tests

Mann-Whitney Test 1

Ranks

Gruppe (Verum/Placebo)		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	Verum	36	36,22	1304,00
	Placebo	35	35,77	1252,00
	Total	71		

Test Statistics^a

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	622,000
Wilcoxon W	1252,000
Z	-,092
Asymp. Sig. (2-tailed)	,927

a. Grouping Variable: Gruppe (Verum/Placebo)

Mann-Whitney Test 2 (Verum)

Ranks^a

dauerkat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	1	17,15	446,00
	2	22,00	220,00
	Total	36	

a. Gruppe (Verum/Placebo) = Verum

dauerkat steht für die Einnahmedauer 1: 3-9 Wochen; 2: 10-14 Wochen

Test Statistics^{b,c}

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	95,000
Wilcoxon W	446,000
Z	-1,237
Asymp. Sig. (2-tailed)	,216
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,227 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: dauerkat

c. Gruppe (Verum/Placebo) = Verum

Mann-Whitney Test 3 (Placebo)

Ranks^a

	dauerkat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	1	19	18,39	349,50
	2	16	17,53	280,50
	Total	35		

a. Gruppe (Verum/Placebo) = Placebo

Test Statistics^{b,c}

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	144,500
Wilcoxon W	280,500
Z	-,249
Asymp. Sig. (2-tailed)	,804
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,806 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: dauerkat

c. Gruppe (Verum/Placebo) = Placebo

Mann-Whitney Test 4

Ranks

	Parität	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	Primipara	47	39,98	1879,00
	Multipara	24	28,21	677,00
	Total	71		

Test Statistics^a

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	377,000
Wilcoxon W	677,000
Z	-2,275
Asymp. Sig. (2-tailed)	,023

a. Grouping Variable: Parität

Mann-Whitney Test 5**Ranks**

	keimkat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	keine nachgewiesenen Keime	52	38,12	1982,00
	nachgewiesene Keime	19	30,21	574,00
	Total	71		

Test Statistics^a

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	384,000
Wilcoxon W	574,000
Z	-1,430
Asymp. Sig. (2-tailed)	,153

a. Grouping Variable: keimkat

Mann-Whitney Test 6**Ranks**

	Nikotinabusus	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	Nichtraucher	53	31,20	1653,50
	Raucher	13	42,88	557,50
	Total	66		

Test Statistics^a

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	222,500
Wilcoxon W	1653,500
Z	-1,968
Asymp. Sig. (2-tailed)	,049

a. Grouping Variable: Nikotinabusus

Mann-Whitney Test 7**Ranks**

	Gruppe (Verum/Placebo)	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kindsgewicht in g	Verum	36	37,82	1361,50
	Placebo	35	34,13	1194,50
	Total	71		

Test Statistics^a

	Kindsgewicht in g
Mann-Whitney U	564,500
Wilcoxon W	1194,500
Z	-,753
Asymp. Sig. (2-tailed)	,451

a. Grouping Variable: Gruppe (Verum/Placebo)

Mann-Whitney Test 8**Ranks**

	Keimnachweis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
fetales Outcome	keine nachgewiesenen Keime	52	33,64	1749,50
	nachgewiesene Keime	19	42,45	806,50
	Total	71		

Test Statistics^a

	fetales Outcome
Mann-Whitney U	371,500
Wilcoxon W	1749,500
Z	-2,152
Asymp. Sig. (2-tailed)	,031

a. Grouping Variable: infkat

infkat steht für 1: negativer Keimnachweis; 2: positiver Keimnachweis

Mann-Whitney Test 9**Ranks**

	keimkat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
vaginaler pH-Wert	keine nachgewiesenen Keime	28	16,27	455,50
	nachgewiesene Keime	7	24,93	174,50
	Total	35		

Test Statistics^b

	vaginaler pH-Wert
Mann-Whitney U	49,500
Wilcoxon W	455,500
Z	-2,039
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,044 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keimkat

Mann-Whitney Test 10**Ranks**

	canvagcat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tragzeit in d	negativ	51	34,10	1739,00
	positiv	18	37,56	676,00
	Total	69		

Test Statistics^a

	Tragzeit in d
Mann-Whitney U	413,000
Wilcoxon W	1739,000
Z	-,629
Asymp. Sig. (2-tailed)	,529

a. Grouping Variable: canvagcat

Kruskal-Wallis Test 1**Ranks**

	Alterskategorie	N	Mean Rank
Tragzeit in d	<= 20 Jahre	9	51,39
	21-25 Jahre	24	36,50
	26-30 Jahre	13	39,62
	31-35 Jahre	13	28,04
	>35 Jahre	12	28,17
	Total	71	

Test Statistics^{a,b}

	Tragzeit in d
Chi-Square	9,091
df	4
Asymp. Sig.	,059

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Alterskategorie

Kruskal-Wallis Test 2**Ranks**

	Scorekategorie	N	Mean Rank
Tragzeit in d	1: Diff.>0	17	30,85
	2: Diff.=0	17	26,71
	3: Diff.<0>=-2	18	31,14
	4: Diff. <-2	5	22,80
	Total	57	

Test Statistics^{a,b}

	Tragzeit in d
Chi-Square	1,536
df	3
Asymp. Sig.	,674

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Scorekategorie

Nichtparametrische Korrelationen

Korrelation nach Spearman 1

Correlations

			Tragzeit in d	Para
Spearman's rho	Tragzeit in d	Correlation Coefficient	1,000	-,309**
		Sig. (2-tailed)	.	,009
		N	71	71
	Para	Correlation Coefficient	-,309**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,009	.
		N	71	71

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Para steht für die Parität, Anzahl der Geburten

Korrelation nach Spearman 2

Correlations

			infkat	physiolog. Standortflora
Spearman's rho	infkat	Correlation Coefficient	1,000	-,154
		Sig. (2-tailed)	.	,209
		N	71	68
	physiolog.Standortflora	Correlation Coefficient	-,154	1,000
		Sig. (2-tailed)	,209	.
		N	68	68

infkat steht für 1: negativer Keimnachweis; 2: positiver Keimnachweis

Korrelation nach Spearman 3

Correlations			infkat	Bifidobakterien	Lactobacillen
Spearman's rho	infkat	Correlation Coefficient	1,000	-,078	,115
		Sig. (2-tailed)	.	,582	,418
		N	71	52	52
	Bifidobakterien	Correlation Coefficient	-,078	1,000	,140
		Sig. (2-tailed)	,582	.	,322
		N	52	52	52
	Lactobacillen	Correlation Coefficient	,115	,140	1,000
		Sig. (2-tailed)	,418	,322	.
		N	52	52	52

infkat steht für 1: negativer Keimnachweis; 2: positiver Keimnachweis

Korrelation nach Spearman 4

Correlations			Candida Vagina	Candida Stuhl
Spearman's rho	Candida Vagina	Correlation Coefficient	1,000	,406*
		Sig. (2-tailed)	.	,010
		N	54	39
	Candida Stuhl	Correlation Coefficient	,406*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,010	.
		N	39	52

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel erarbeitet zu haben.

Ich habe bisher an keiner anderen in- und ausländischen medizinischen Fakultät das Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Rostock, den 28.09.2007

DANKSAGUNG

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. V. Briese, stellv. Direktor der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, für die Überlassung des Themas und die Ratschläge zu dessen Bearbeitung.

Besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. F. Schöpa, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit und die hilfreichen Hinweise bedanken.

Vielen Dank auch an Herrn PD Dr. G. Kundt, den ich bei Unklarheiten zur Statistik befragen konnte.

THESEN

1. Die Frühgeburtlichkeit ist noch immer die Hauptursache der intra- und postnatalen Morbidität und Mortalität. Die Frühgeburtenrate sank trotz der intensiven Bemühungen der letzten Jahrzehnte nicht unter 6%.
2. Die Frühgeburtlichkeit ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem die aufsteigende Genitalinfektion in 50 bis 70% der Fälle den Hauptauslöser darstellt. Die Ursache der vaginalen Infektion besteht häufig in einem gestörten Scheidenmilieu (pH-Wert-Erhöhung), das pathogenen Organismen erlaubt, sich dort anzusiedeln und durch die lokale Infektion zum Anstieg von Entzündungsmediatoren zu führen, die über Zervixveränderungen und Wehenauslösung die Frühgeburt einleiten.
3. Wesentlich zur pH-Wert-Senkung und für eine physiologische Flora sind Bifidobakterien und Lactobazillen, die mit ihren Stoffwechselprodukten die Ansiedlung und Vermehrung pathogener Erreger verhindern. Diese Organismen kommen sowohl im Darm als auch in der Vagina vor. Sie stellen in ausreichender Konzentration eine sogenannte Kolonisationsbarriere für pathogene Erreger dar.
4. Den Untersuchungen der vorliegenden Studie nach ist ein Zusammenhang zwischen der gestörten Vaginal- und Darmflora sehr wahrscheinlich. Positive Keimnachweise im Vaginalabstrich waren signifikant mit einem erhöhten pH-Wert in der Scheide und im Stuhl assoziiert.
5. Bei fast 40% der Studienteilnehmerinnen war zu Beginn der Studie die physiologische Standortflora der Vagina vermindert. Der pH-Wert der Scheide war bei ca. 25% der Frauen erhöht. In der Stuhlflora lagen für die Bifidobakterien in 86,5% und für die Lactobazillen in 61,5% der Fälle erniedrigte Werte vor. Der Stuhl-pH-Wert bei 88% der Frauen erhöht.
6. Es ließ sich keine Signifikanz zwischen der pH-Wert-Erhöhung und der Lactobazillen-Erniedrigung im Stuhl und Vaginalabstrich belegen. Auch zwischen der Lactobazillen-Konzentration und den positiven Keimnachweisen ergab sich keine Korrelation. Jedoch

war der Zusammenhang zwischen der pH-Wert-Erhöhung in der Vagina und den positiven vaginalen Erregernachweisen signifikant.

7. Durch die räumliche Dichte ist die direkte Beeinflussung des Vaginalmilieus über den Darm wahrscheinlich. Zusätzlich spielt die indirekte Beeinflussung über das Immunsystem eine wichtige Rolle. Die 400 m² Darmschleimhaut kommen ständig in Kontakt mit körperfremden, potentiell pathogenen Substanzen. In Auseinandersetzung mit dem antigenen Material wird das Immunsystem trainiert und angepasst.
8. Die direkte Wirkung des in dieser Studie oral verabreichten Präparates mit Bifidobakterien und Lactobazillen auf die Stuhl- und Vaginalflora konnte nicht belegt werden. Aber es zeichnete sich ein Vorteil für die Schwangeren ab, die schon frühzeitig, vor der 27. SSW, mit der Präparateinnahme begonnen haben. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine scheinbare Tendenz zur Tragzeitverlängerung, auch wenn im Tragzeitvergleich beider Gruppen unabhängig vom Einnahmebeginn und der Einnahmedauer sich kein Benefit für die Prüfgruppe ergab.
9. Die Frühgeburtslichkeit betrug in dieser Studie 19,72% (19% in der Verumgruppe, 20% in der Placebogruppe). Das ist für ein Risikokollektiv von Schwangeren mit drohender Frühgeburt vergleichsweise niedrig.
10. Es bestätigte sich, dass Multiparität signifikant mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit verknüpft ist. Auch mit zunehmendem Alter ergab sich eine Tendenz zur Tragzeitverkürzung. Ebenso nahm die Tragzeit mit der, mittels Westin-Score befundeter, zunehmenden Zervixinsuffizienz, kontinuierlich ab. Dieser Zusammenhang erwies sich nicht als statistisch signifikant.
11. Eine belastete Anamnese der Patientinnen hat häufig negative Auswirkungen auf die Tragzeit der folgenden Schwangerschaft, wenn vorher schon Früh- und/oder Fehlgeburten aufgetreten waren. Auch die Kombination mit Schwangerschaftsunterbrechungen verkürzt die nachfolgende Schwangerschaft deutlich. Im Vergleich dazu waren alleinige Abruptiones am wenigsten mit der Frühgeburtslichkeit verknüpft. Ohne Belastung in der Anamnese entbanden die Frauen im Median nach 272 Tagen (38+6 SSW), d.h. oberhalb der Frühgeburtsgrenze.

12. Bei der Diagnose der drohenden Frühgeburt spielen insbesondere vorzeitige zervixwirksame Kontraktionen und der Fruchtblasenprolaps eine entscheidende Rolle für die Tragzeitverkürzung. In der Studie lag die Verumgruppe bezüglich dieser Merkmale weit unterhalb der Frühgeburtsgrenze, die Kontrollgruppe etwas höher. Eine vorzeitige WT oder eine Zervixinsuffizienz allein oder ein Hydramnion bei drohender Frühgeburt waren nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert.
13. Bei 26,8% der Teilnehmerinnen erbrachte der Vaginalabstrich einen positiven Keimnachweis. Von diesen Frauen brachte die Hälfte ihr Kind vor der 37. SSW auf die Welt. Das fetale Outcome von Kindern, deren Mütter einen positiven vaginalen Keimnachweis hatten war signifikant schlechter, als das der Kinder keimnegativer Mütter.
14. Von den verschiedenen Keimen gingen vor allem die, in dieser Studie, unter „sonstige Erreger“ zusammengefassten Bakterien (E.coli, Staph.aureus, Enterobacter, Klebsiellen) mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeit einher. Entgegen der Literatur waren in dieser Studie die B-Streptokokken und die Chlamydien nicht mit erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert, das muss aber wegen der geringen Fallzahl kritisch betrachtet werden.
15. Candida albicans ließ sich bei 26% der Schwangeren in der Vaginalflora und bei 73% im Stuhl, davon ein Drittel in reichlichen Konzentrationen, nachweisen. Die Candida-Nachweise im Stuhl und in der Scheide korrelierten dabei, sie führten jedoch nicht zur Verkürzung der Schwangerschaftsdauer.
16. Von den Darmkeimen waren E.coli, Klebsiellen und Enterokokken im Stuhl meist erhöht. Es ergab sich jedoch keine eindeutige Verbindung zwischen den Erregern im Stuhl und in der Scheide. Sie spielen als fakultativ pathogene Organismen bei Infektionen der Schleimhäute der Atemwege und des Urogenitaltraktes eine Rolle. Außerdem können sie unter der Geburt auf das Neugeborenen übertragen werden und zu einer perinatalen Infektion führen und so dessen Morbidität erhöhen.
17. Das Geburtsgewicht der Jungen lag im Mittel 500 g über dem der Mädchen. Nachweislich ist der Gewichtszuwachs der männlichen Feten während der Schwangerschaft größer als der der Weiblichen. Die Jungen waren durchschnittlich

2,4 cm länger und hatten trotz der im Schnitt fünf Tage längeren Tragzeit eine etwas höhere Morbidität als die Mädchen.

18. Im Vergleich von Verum- und Placebogruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Gewicht und Länge der Neugeborenen ermitteln. Ebenso war das fetale Outcome in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die meisten Neugeborenen zeigten postnatal nur leichte Anpassungsstörungen.
19. Der Nikotinabusus unter den Schwangeren betrug 19,7%. In der Studie bestätigte sich entgegen der Literatur der Zusammenhang einer erhöhten Frühgeburtlichkeit bei Nikotinabusus nicht. Die Tragzeit der rauchenden Frauen lag im Mittel zehn Tage über der der Nichtraucherinnen. Ebenso war das Geburtsgewicht der „Raucherkinder“ zwar größer, jedoch nicht entsprechend der längeren Tragzeit. Der Keimnachweis war bei den Raucherinnen im Vergleich zu den Nichtraucherinnen seltener und das fetale Outcome der Neugeborenen besser.
20. Die fehlenden Verlaufsuntersuchungen des Vaginal- und Darmmilieus lassen keine endgültigen Aussagen darüber zu, wie die orale Einnahme der Bifidobakterien und Lactobazillen den pH-Wert und die Flora verändern. Allein die tendenzielle Tragzeitverkürzung in der Verumgruppe für die frühzeitig in die Studie gestarteten Schwangeren lässt vermuten, dass eine frühe, womöglich für alle Schwangeren prophylaktische Einnahme dieser Keime, noch vor Auftreten einer drohenden Frühgeburt, das Darm- und vaginale Milieu stabilisieren kann. Das könnte die Ansiedlung pathogener Organismen in Vagina und Darm verhindern und so zur Prophylaxe der Frühgeburt beitragen.
Zur Bestätigung dieser Erwartungen sind jedoch anschließende Studien mit entsprechenden Fallzahlen, Verlaufsuntersuchungen und Vergleichsgruppen notwendig.