



Evaluierung von Risikofaktoren und Prädiktoren für das Auftreten einer
Chorioamnionitis bei drohender Frühgeburt (24-34 SSW)

Diplomarbeit eingereicht von

Martina Ehritz

Mat. Nr.: 0212296

zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktorin der gesamten Heilkunde“
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Abteilung für Geburtshilfe

unter Anleitung von
PD Dr. Margit Holzapfel – Bauer
Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr. Josef Haas

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.10.2010

Unterschrift

Danksagung

Für die Bereitstellung des Diplomarbeitsthemas, die persönliche und wissenschaftliche Betreuung und die Begutachtung gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. Margit Holzapfel – Bauer, die mir jederzeit mit Ratschlägen und großer Unterstützung zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr. Josef Haas, der mich im Bereich Statistik hervorragend betreut hat.

Weiters möchte ich OA Dr. Eva Karpf vom Institut der Pathologie für die Bereitstellung der Daten aller Plazenten und der histopathologischen Bilder danken.

Gewidmet ist die Diplomarbeit meinen Eltern, Doris und Gerhard Ehrhitz, die mir mein Studium ermöglicht und finanziert haben. Sie haben mich liebevoll auf meinem Lebensweg begleitet und standen in jeder Lebenssituation hinter mir. Dafür bedanke ich mich von ganzen Herzen.

Erwähnen möchte ich meine geliebte Oma Emilie Reszni, die mir stets Kraft und Mut gegeben hat.

Ein großer Dank gilt meinen Freundinnen Kathrin Hanfstingl und Julia Hausegger, die in guten sowie in schlechten Zeiten für mich da waren.

Zusammenfassung

Hintergrund

Ziel dieser Arbeit war es Risikofaktoren für das Auftreten einer Chorioamnionitis in Verbindung mit Frühgeburtsbestrebungen im Rahmen von vorzeitiger Wehentätigkeit und frühem vorzeitigem Blasensprung zu erfassen. Zusätzlich wurde das neonatale Outcome bezüglich Hirnläsionen (PVL, IVH), pulmonaler Komplikationen (IRDS, Pneumonie) und Sepsis bei Vorliegen einer histologischer Chorioamnionitis und bei Kontrollen ohne Entzündung untersucht.

Methoden

Im Zeitraum von 2002 bis 2008 wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an der Univ.Frauenklinik Graz durchgeführt. Eingeschlossen wurden Geburten nach vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung, mit einer Gestationszeit von 24 -34 Schwangerschaftswochen und mit vorliegender Plazentahistologie. Fälle mit der Diagnose Chorioamnionitis wurden zusätzlich unterteilt in Vollbild und Teilbild je nach Ausprägung der Entzündung. Es wurden maternale, schwangerschaftsassozierte und fetale Parameter zwischen den Gruppen verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS 17. Abhängig von der Fragestellung wurden verschiedene statistische Tests (Chi-Quadrat-Test, t-Test, Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Test) durchgeführt.

Ergebnisse

Es fanden sich 121 Frühgeburten deren Plazenten eine Chorioamnionitis aufwiesen und 99 ohne Entzündung. Von den maternalen Faktoren waren der Body Mass Index ($p=0,02$) sowie die Gravität ($p= 0,01$) und Parität ($p= 0,02$) mit einer histologischen Chorioamnionitis assoziiert. Das mütterliche Alter ($p= 0,54$) und Nikotinabusus ($p= 0,32$) zeigten kein signifikantes Resultat. Von den mütterlichen Entzündungsparameter zeigten die Leukozyten ante-partum ($p= 0,596$) und intra-partum ($p= 0,054$) im Gegensatz zum CRP ante-partum ($p=0,00$) und intra-partum ($p= 0,00$) keine Signifikanz.

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprunges ($p=0,00$), das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt ($p=0,00$) und das Geburtsgewicht ($p=0,001$) standen in enger Verbindung mit einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis. Es gab keinen Zusammenhang bezüglich der Latenzzeit vom Zeitpunkt des vorzeitigen Blasensprunges ($p=0,12$) oder der vorzeitigen Wehentätigkeit ($p=0,98$) bis zur Geburt und der Chorioamnionitis. Auf das Erregerspektrum konnte in Bezug auf die Häufigkeit kein relevantes Ergebnis gezeigt werden. Eine Funisitis ($p=0,00$) fand sich signifikant häufiger beim Vollbild der Chorioamnionitis als beim Teilbild.

Bezüglich des neonatalen Geschlechtes ($p=0,77$), Apgar 5 ($p=0,098$) und arterieller Blutgase wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Zerebrale Schädigungen wie PVL/IVH ($p=0,96$) und das IRDS ($p=0,20$) als mögliche neonatale Folgen einer Chorioamnionitis zeigten keine Signifikanz. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine histologische Chorioamnionitis mit der Entstehung der postpartalen kindlichen Sepsis korreliert ($p=0,00$).

Konklusion

Von den mütterlichen Faktoren scheinen ein niedriger BMI, Multigravidität und Multiparität die Entstehung einer Chorioamnionitis zu begünstigen. Von den untersuchten laborchemischen Entzündungsparametern zeigte das CRP eine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis.

Von den kindlichen Komplikationen traten die Zerebralläsionen (PVL/IVH) und das IRDS im Gegensatz zur Sepsis nicht häufiger bei Vorliegen einer Chorioamnionitis auf.

Abstract

Background

The purpose this study was to analyse obstetric and neonatal parameters associated with the occurrence of chorioamnionitis in preterm birth complicated by premature rupture of membranes (pPROM) or preterm labor. In addition, neonatal outcome with respect to cerebral lesions (PVL, IVH), pulmonary complications (IRDS, pneumonia) and sepsis was compared between pregnancies complicated by chorioamnionitis and controls without inflammation.

Methods

A retrospective case-control study including preterm birth at the department of obstetrics, Medical University Graz between 2002 and 2008. Inclusion criteria were preterm birth with a gestational age of 24-34 weeks after pPROM or preterm labor and the presence of placenta histology.

Cases with the diagnosis of chorioamnionitis were further divided into two groups with severe and mild histologic chorioamnionitis depending on the severity of inflammation.

Maternal and fetal parameters were compared between the groups and a control group without inflammation using.

Statistical analysis was performed using SPSS 17. Depending on the problem, several statistical tests like Chi-Quadrat-Test, t-Test, Mann-Whitney-Test and Wilcoxon-Test were used.

Results

There were 121 premature births with a histologic diagnosis of chorioamnionitis and 99 controls without inflammation.

Maternal parameters associated with histologic chorioamnionitis were: Body Mass Index ($p=0.02$), gravidity ($p= 0.01$) and parity ($p= 0.02$). Maternal age ($p= 0.54$) and nicotine abuse ($p= 0.32$) displayed no significant results. From maternal inflammatory parameters leucocyte count ante-partum ($p= 0.596$) and intra-partum ($p= 0.054$) showed no significance, in contrast to the CRP levels ante-partum ($p=0.00$) and intra-partum ($p= 0.00$).

Gestational age at pPROM ($p= 0.00$), gestational age at birth ($p=0.00$) and neonatal weight ($p= 0.001$) corresponded closely with histologic chorioamnionitis. There was no correlation between latency period between pPROM ($p= 0.12$) or preterm labor ($p=0.98$) to the birth and chorioamnionitis. No relevant results were found regarding the spectrum of pathogens in vaginal bacterial culture. The diagnosis of funisitis ($p= 0.00$) was documented significantly more often in cases of severe chorioamnionitis.

No significant result was obtained regarding neonatal gender ($p= 0.77$), Apgar 5 ($p=0.098$) and arterial blood gases. Cerebral injuries such as PVL/IVH ($p= 0.96$) and IRDS ($p= 0.20$) as possible neonatal consequences of chorioamnionitis were of no significance. However, histologic chorioamnionitis significantly correlated with the occurrence of postpartum infant sepsis ($p= 0.00$).

Conclusion

Maternal parameters like a lower BMI, multigravidity and multiparity appear to promote the development of chorioamnionitis. Gestational age at pPROM and birth showed a significant correlation with chorioamniotic inflammation.

From the commonly used inflammatory parameters CRP levels were significantly higher in the presence of chorioamnionitis. In contrast to neonatal sepsis, neonatal complications such as cerebral lesions (PVL/IVH) and IRDS did not occur more frequently in the presence of chorioamnionitis.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Plazenta und Eihäute	1
1.1.1 Histologische Strukturelemente	1
1.1.2 Nabelschnur	2
1.2 Chorioamnionitis	3
1.2.1 Definition	3
1.2.2 Ätiologie	3
1.2.3 Histopathologie	5
1.2.3.1 Einteilung	5
1.2.3.2 Morphologie	8
1.2.4 Pathophysiologie	9
1.2.5 Korrelation zwischen der histologischen und klinischen Chorioamnionitis	10
1.3 Vorzeitiger Blasensprung vor dem Termin	12
1.3.1 Definition	12
1.3.2 Biomechanischer Prozess	12
1.3.3 Biochemischer Prozess	13
1.3.4 Ätiologie	13
1.3.5 Komplikationen	14
1.3.6 Differentialdiagnosen	15
1.3.7 Diagnostik	15
1.3.8 Therapie	18
1.3.9 Geburtsmodus	20
1.4 Vorzeitige Wehentätigkeit	21
1.5 Neonatale Folgen einer Chorioamnionitis	23
1.5.1 Fetal inflammatory response syndrome (FIRS)	23
1.5.2 Atemnotsyndrom	24
1.5.3 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	25
1.5.3.1 Definition	25
1.5.3.2 Ätiologie	25
1.5.3.3 Morphologie	25
1.5.3.4 Klinik	26
1.5.3.5 Diagnostik	26
1.5.3.6 Studie	26
1.5.4 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	28
1.5.5 Neonatale Sepsis	30
1.6 Fallbeispiel	32
2 Material und Methoden	37
2.1 Studiendesign	37
2.2 Patientinnenkollektiv	37

2.3	Einschlusskriterien	38
2.4	Ausschlusskriterien	38
2.5	Datenmanagement.....	38
2.6	Statistische Datenerhebung	41
2.7	Literaturrecherche	42
3	Ergebnisse – Resultate	43
3.1	Mütterliche Parameter	43
3.1.1	Mütterliches Alter	43
3.1.2	BMI	44
3.1.3	Primigravida und Parität.....	45
3.1.4	Nikotin	45
3.1.5	Maternale Entzündungsparameter	46
3.2	Schwangerschaftsbedingte Parameter	51
3.2.1	Vorzeitiger Blasensprung (PPROM) und vorzeitige Wehentätigkeit (vWT)	51
3.2.2	Gestationsalter (GA) zum Zeitpunkt des PPROM	51
3.2.3	Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges (vBS) oder Auftreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit (vWT) und der Geburt	53
3.2.4	Intravaginale Infektion und Keimarten.....	54
3.2.5	Oligo/Anhydramnion	55
3.2.6	Kindslage	55
3.2.7	Funisitis.....	56
3.3	Kindliche Parameter.....	57
3.3.1	Geschlecht	57
3.3.2	Gestationsalter bei der Geburt	57
3.3.3	Gewicht	59
3.3.4	Apgar 5	60
3.3.5	Arterielle Blutgasanalyse	61
3.3.6	Kindliches Outcome	62
4.	Diskussion	65
5.	Konklusion.....	77
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Curriculum vitae	85

Glossar und Abkürzungen

AIS	Amnioninfektionssyndrom
CTG	Cardiotokographie
FIRS	fetal inflammatory response syndrome
IRDS	infant respiratory distress syndrom
IVH	intraventricular hemorrhage
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	periventriculäre Leukomalazie
SEB	subependymale Blutung
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
vBS	vorzeitiger Blasensprung
vWT	vorzeitige Wehentätigkeit

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Histologisches Präparat: Vollbild einer Chorioamnionitis (zur Verfügung gestellt von OA Dr. E. Karpf, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz)	8
Abb. 2: Pathologisches Plazentapräparat: Vollbild einer Chorioamnionitis (zur Verfügung gestellt von OA Dr. E. Karpf, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz)	9
Abb. 3: Pathophysiologische Mechanismen der Chorionamnionitis (12)	10
Abb. 4: Leitlinien der DGGG (2006)	18
Abb. 5: Vergleich des Alters zwischen den Gruppen	43
Abb. 6: Vergleich des BMI zwischen den Gruppen	44
Abb. 7: Vergleich der Mittelwerte zwischen Leukozyten ap und ip	47
Abb. 8: Vergleich der Mittelwerte des CRP ap zwischen den Gruppen	48
Abb. 9: Vergleich der Mittelwerte des CRP ip zwischen den Gruppen	49
Abb. 10: Vergleich der Mittelwerte zwischen CRP ap und ip	50
Abb. 11: Häufigkeit von PPROM und vWT	51
Abb. 12: Vergleich des GA zum Zeitpunkt des PPROM zwischen den Gruppen ..	52
Abb. 13: Boxplot: Darstellung der Latenzzeit vBS – Geburt zwischen den Gruppen	53
Abb. 14: Häufigkeiten in % der Keimarten bei Chorioamnionitis (Vollbild und Teilbild) und ohne Chorioamnionitis	54
Abb. 15: Häufigkeit in % von Auftreten eines Oligo/Anhydramnion	55
Abb. 16: Vergleich der Häufigkeit (%) in Entwicklung einer Funisitis zwischen Vollbild und Teilbild	56
Abb. 17: Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen	57
Abb. 18: Vergleich des GA zum Zeitpunkt der Geburt zwischen den Gruppen	58
Abb. 19: Boxplot: Darstellung des GA	59
Abb. 20: Vergleich des Geburtsgewichtes zwischen den Gruppen	60
Abb. 21: Vergleich der kindlichen Folgen zwischen den Gruppen	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadien und Graduierungen der mütterlichen Entzündungsreaktion nach Redline (9) (10)	5
Tab. 2: Stadien und Graduierungen der fetalen Entzündungsreaktion nach Redline (9) (10)	6
Tab. 3: Plazentaentzündung vom Amniontyp nach Vogel: Einteilung nach der Ausdehnung und der Dichte der Zellinfiltrate (7)	7
Tab. 4: Amnioninfektionssyndrom: klinische Parameter einer manifesten Infektion („ aus den Leitlinien zum VBS „ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008).....	11
Tab. 5: Therapie in der Fallgruppe mit PVL und in der Kontrollgruppe.....	27
Tab. 6: Symptome bei peri- und intraventrikulärer Blutung (49)	29
Tab. 7: Laborkontrolle vom 26.03 bis 08.04	34
Tab. 8: Laborkontrolle vom 09.04 bis 24.04	34
Tab. 9: mütterliche Parameter	39
Tab. 10: kindliche Parameter.....	40
Tab. 11: Referenzwerte	41
Tab. 12: Einteilung des BMI (Centers for Disease Control and Prevention).....	41
Tab. 13: Mittelwerte des mütterlichen Alters.....	43
Tab. 14: Mittelwerte des BMI	44
Tab. 15: Prozentangabe von Primigravida, Primipara/Multipara	45
Tab. 16: Prozentangabe der Raucher und Nichtraucher zwischen den Gruppen	45
Tab. 17: Lagemaße der Leukozyten ap Werte	46
Tab. 18: Lagemaße der Leukozyten-ip Werte	46
Tab. 19: Lagemaße der CRP ap Werte	48
Tab. 20: Lagemaße der CRP ip - Werte	49
Tab. 21: Mittelwerte des Gestationsalters zum Zeitpunkt des PPROM	51
Tab. 22: Mittelwerte der Latenzzeit vBS – Geburt und vWT – Geburt.....	53
Tab. 23: Häufigkeiten in % der Keimarten	54
Tab. 24: Prozentangabe über die Kindslage	55
Tab. 25: Geschlechterverteilung in %.....	57
Tab. 26: Mittelwerte des Gestationsalters	57
Tab. 27: Mittelwerte des Geburtsgewichtes.....	59
Tab. 28: Mittelwerte des Apgar 5.....	60
Tab. 29: Mittelwerte der arteriellen Blutgase	61
Tab. 30: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten von Hirnläsionen.....	62
Tab. 31: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten von pulmonalen Erkrankungen	62
Tab. 32: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten einer Sepsis.....	63
Tab. 33: Angabe in % von verstorbenen Neugeborenen.....	63
Tab. 34: Häufigkeit (%) der Verabreichung eines Antibiotikum post partum	64

1 Einleitung

1.1 Plazenta und Eihäute

1.1.1 Histologische Strukturelemente

Zwei genetisch unterschiedliche Gewebe fetalen und maternalen Ursprungs sind für die Entstehung der Plazenta verantwortlich.

Amnion:

- embryonales/ fetales Gewebe
- Amnionepithel: einschichtig kubisch bis hochprismatisch
- unter dem Amnionepithel: Bindegewebe, das an den Eihäuten gefäßlos ist

Chorion:

- fetales Gewebe

Man unterscheidet das Chorion frondosum (oder villosum) vom Chorion laeve.

Kennzeichen des Chorion frondosum: zottenreich

Chorion frondosum, Amnion und Dezidua basalis bilden die Plazenta

Kennzeichen des Chorion laeve: ab der 8. Entwicklungswoche zottenfreies, glattes Chorion

Chorion laeve, Amnion, Dezidua capsularis und parietalis bilden die Eihäute

Dezidua:

- mütterliches Gewebe
- Entstehung nach Implantation
- entsteht aus dem Stratum functionale des Endometriums
- Einteilung des mütterlichen Gewebes in Dezidua basalis, capsularis oder parietalis (abhängig von der Lage zum eingenisteten Keim).

Die zur Amnionhöhle (Fruchthöhle) zugewandte Oberfläche der Plazenta besteht aus der mit Amnionepithel überzogenen Chorionplatte, an der sich die Insertion der Nabelschnur befindet. Der korrespondierende mütterliche Teil der Plazenta wird von der Basalplatte gebildet. Dazwischen ist der intervillöse Raum, der mit maternalem Blut gefüllt und reich an Zottenbäumen ist.

Der Boden des intervillösen Raumes wird von der Basalplatte gebildet. Die Basalplatte besteht aus Fibrinoid, aus den basalen Trophoblastzellen, der maternalen Dezidua basalis und und maternalen Blutgefäßen. Dort findet man verschiedene Zellen (Leukozyten, Makrophagen, T- Lymphozyten und natürliche Killerzellen).(1)

1.1.2 Nabelschnur

Bei der Geburt beträgt die Durchmesser der Nabelschnur 1 – 2 cm und die Länge 50 – 70 cm. Drei Nabelschnurgefäße stellen die Verbindung der Gefäßsysteme von Fetus und kindlichem Plazentateil her: 1 Vena umbilicalis, 2 Aa. umbilicales.(2)

Die Oberfläche der Nabelschnur ist von Amnionepithel überzogen und die Nabelschnurgefäße sind in eine gallertige Masse aus kindlichem Bindegewebe, die Wharton – Sulze, eingebettet.(3)

1.2 Chorioamnionitis

Synonym: Amnioninfektionssyndrom

1.2.1 Definition

„Amnion und Chorion von Eihaut und Plazenta werden von neutrophilen Granulozyten infiltriert.“(4)

Ein Amnioninfektionssyndrom entsteht in den meisten Fällen durch eine aufsteigende bakterielle Infektion mit dem histologischen Bild einer Entzündung in den Eihäuten und in der Deckplatte der Plazenta sowie der Nabelschnur.(4)

Es gibt 2 Hauptklassifikationen der Chorioamnionitis:

- 1.)nach dem histologischen Bild
- 2.)nach der klinischen Manifestation mit einer lokalen und systemischen Entzündungsreaktion.(5)

1.2.2 Ätiologie

Bakterien und myzetales Mikroorganismen aus der physiologischen Scheidenflora (Bacteroides species, koliforme Bakterien, anaerobe Streptokokken) oder aus einer pathologischen Scheidenflora können zu einer Infektion(=aufsteigende Infektion) von Eihäuten und Fruchtwasser führen.(4)

Die häufigsten pathogenen bakteriellen Erreger:

- Ureaplasma urealyticum
- Escherichia coli
- Fusobakterium sp.
- Gardnerella vaginalis (6)
- Listerien
- Enterokokken
- Campylobacter jejuni (4)
- Streptokokken der Gruppe B und D
- Staphylokokken (7)

Nicht nur Bakterien sind relevant für eine Infektion, sondern auch Pilze und Viren (Rubeola, Parvovirus, Zytomegalievirus) können eine Rolle spielen. Candida albicans ist ein Hefepilz, ein häufiger Keim der Vagina, der mit einer hohen Morbidität und Mortalität bei unreifen Frühgeborenen einhergeht.(4) (8)

Es gibt unterschiedliche Infektionswege:

- ascendierende transzervikale Infektionsweg (bei Kolpitis) ► der häufigste Weg
- hämatogene transplazentare Infektion (maternale Bakteriämie oder Virämie)
- deszendierende Infektion (bei Salpingitis)
- transabdominale Infektion ausgelöst durch eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie

Eine aufsteigende Infektion kann sich durch einen vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz bemerkbar machen.(4)

1.2.3 Histopathologie

1.2.3.1 Einteilung

Histopathologische Untersuchungen zeigen, dass in 50-70% bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eine akute Chorioamnionitis vorliegt.(9)

Raymond W. Redline, Pathologe an der Universitätsklinik in Cleveland (USA) beschäftigte sich mit Staging und Grading der Eihäute.

Man kann die Chorioamnionitis in eine mütterliche und fetale Entzündungsreaktion einteilen.

<u>Mütterliche Entzündungsreaktion</u>	
Stadium der Ausdehnung	
1.Stadium subakute Chorioamnionitis	ungleichmäßige Anhäufung von polymorphkernigen Leukozyten in der subchorialen Platte
2.Stadium akute Chorioamnionitis	diffuse Infiltration von Entzündungszellen im chorialen Gewebe der Deckplatte und im bedeckenden Amnion
3.Stadium nekrotisierende Chorioamnionitis	nekrotische Prozesse im Bereich der Eihäute; destruktive Kernfragmentierung der polymorphkernigen Leukozyten
Grad der Infiltratdichte	
1.Grad milder Verlauf	geringe Infiltration von Entzündungszellen der Eihäute
2.Grad schwerer Verlauf	diffuse und dichte Infiltrationsbezirke von neutrophilen Granulozyten im Chorion und in der Dezidua und/oder im Bereich der Chorionplatte

Tab. 1: Stadien und Graduierungen der mütterlichen Entzündungsreaktion nach Redline (9) (10)

<u>fetale Entzündungsreaktion</u>	
Stadium der Ausdehnung	
1. Stadium Vaskulitis der Chorionzotten oder Phlebitis der Nabelschnurvene	charakterisiert durch fetale neutrophile Granulozyten, die in den Gefäßwänden der Chorionzotten und/ oder in der Nabelschnurvene lokalisiert sind
2. Stadium	Entzündungszellen in einer oder auch in beiden Nabelschnurarterien und es können auch einige Granulozyten in der Wharton – Sulze präsent sein
3. Stadium nekrotisierende Funikulitis	Ablagerung von degenerierten neutrophilen und eosinophilen Granulozyten konzentrisch um die Nabelschnurgefäße; gelegentlich kommt es im Rahmen der nekrotisierenden Funikulitis zu Verkalkungsprozessen der Infiltrate; diese imponieren als weiße Ablagerungen auf dem Gewebe
Grad der Infiltratdichte	
1. Grad	man findet vereinzelt Entzündungszellen im subendothelialen Gewebe oder verstreut im Bereich der Nabelschnurgefäße
2. Grad	eine hohe Infiltratdichte in den Gefäßen der Chorionplatte kann einerseits zur Degeneration der Gefäße führen und andererseits kann es zur Thrombenbildung kommen. Die Folge ist eine fetale thrombotische Diathese mit Schädigung der kindlichen Organe.
Der Grad der fetalen Entzündungsreaktion steht in enger Verbindung mit dem klinischen Outcome.	

Tab. 2: Stadien und Graduierungen der fetalen Entzündungsreaktion nach Redline (9) (10)

Im deutschsprachigen Raum ist die histopathologische Klassifizierung nach dem deutschen Pathologen M. Vogel sehr verbreitet.

Stadium der Ausdehnung	
Minimalbild	Zellinfiltrate in Eihaut und ohne Chorionplatte (basal)
Teilbild	Zellinfiltrate in 2 Regionen: Eihaut und / oder Chorionplatte (subamnial) und / oder Nabelschnur
Vollbild	Zellinfiltrate in 3 Regionen: Eihaut und Chorionplatte und Nabelschnur
Grad der Infiltratdichte	
Gering	einzelne Granulozyten (< 5) in einzelnen getrennten Gesichtfeldern
Mittel	mehrere Granulozyten in mehreren benachbarten Blickfeldern
Stark	viele Granulozyten in vielen Blickfeldern

Tab. 3: Plazentaentzündung vom Amniontyp nach Vogel: Einteilung nach der Ausdehnung und der Dichte der Zellinfiltrate (7)

Wir bezogen uns in dieser Studie auf die Klassifikation nach M. Vogel, da im untersuchten Zeitraum 2003 bis 2008 die Plazenten nach dieser Einteilung beurteilt wurden.

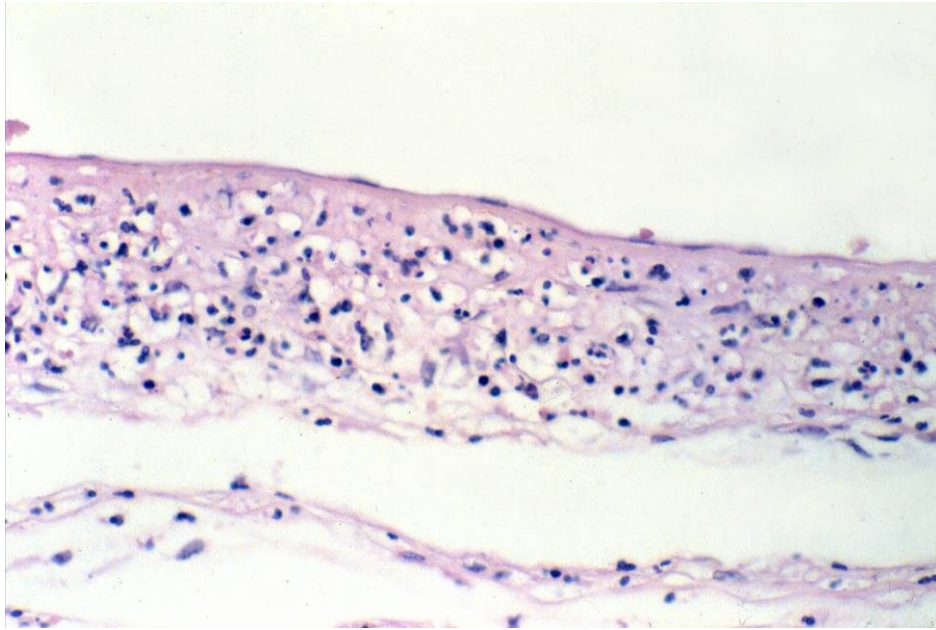


Abb. 1: Histologisches Präparat: Vollbild einer Chorioamnionitis (zur Verfügung gestellt von OA Dr. E. Karpf, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz)

1.2.3.2 Morphologie

Eihäute und Chorionplatte erscheinen makroskopisch schmutzig-grau bis gelblich getrübt auf Grund des granulozytenreichen Exsudates. Bei einigen Erregern wie zum Beispiel bei Pilzen, Listerien und Staphylokokken findet man zusätzlich auf der Oberfläche von Eihäuten und Nabelschnur hirsekerngroße Herde.

In manchen Fällen bilden sich in Plazenten der frühen und mittleren Fetalperiode akute Eihaut- und Randhämatome. Sie sind Folge einer Deciduitis parietalis mit Gefäßrupturen. Das Randhämatom kann sich auch zu einem retroplazentaren Hämatom entwickeln.

Bei gesprungener Fruchtblase findet man Erreger auf der Amnionoberfläche. Auch bei geschlossener Fruchtblase kann eine Durchwanderung von Erregern stattfinden, jedoch intra-oder transmembranös vom inneren Muttermund her.

Bereits im Frühstadium kann es zu Veränderungen des Amnionepithels durch Keimbesiedelung kommen: Zytoplasmaverdichtung, Kernpyknose, Amnionepithelerosion.

Zuerst reagieren die mütterlichen Granulozyten auf den Reiz der Einwanderung von Keimen. Die Wanderung beginnt extraplazentär aus den Gefäßen der Decidua

parietalis, setzt sich in Richtung Amnionoberfläche fort, wo nacheinander Dezidua, Chorion laeve und Bindegewebe des Amnions durchdrungen werden.

Intraplazentar häufen sich Entzündungszellen im subchorialen Raum und Fibrin und setzen sich auf die Chorionplatte fort.

Nach der mütterlichen Reaktion folgt auch eine entzündliche Reaktion des Fetus. Die fetalen Granulozyten beginnen aus den Gefäßen der Chorionplatte auszuwandern.

Die Ausbreitung erfolgt zuerst herdförmig und abhängig von Menge und Pathogenität der Erreger, kommt es zu einer diffusen Besiedelung.

Infiltrate von mütterlichen und fetalen Granulozyten findet man in der Chorionplatte, die das Amnionepithel zerstören und in die Fruchthöhle eindringen.

Das Vollbild einer Entzündungsreaktion ist erreicht, wenn die fetalen Granulozyten die Wände der Nabelschnurgefäße und die Wharton-Sulze befallen.(7)



Abb. 2: Pathologisches Plazentapräparat: Vollbild einer Chorioamnionitis (zur Verfügung gestellt von OA Dr. E. Karpf, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz)

1.2.4 Pathophysiologie

Eine Amnioninfektion löst eine Entzündungskaskade aus. Verschiedene Chemokine (Interleukin 8, MCP-1= monocyte chemotactic protein-1, G-CSF= Granulocyte colony – stimulating factor) locken Immunzellen an den Entzündungsort.(11)

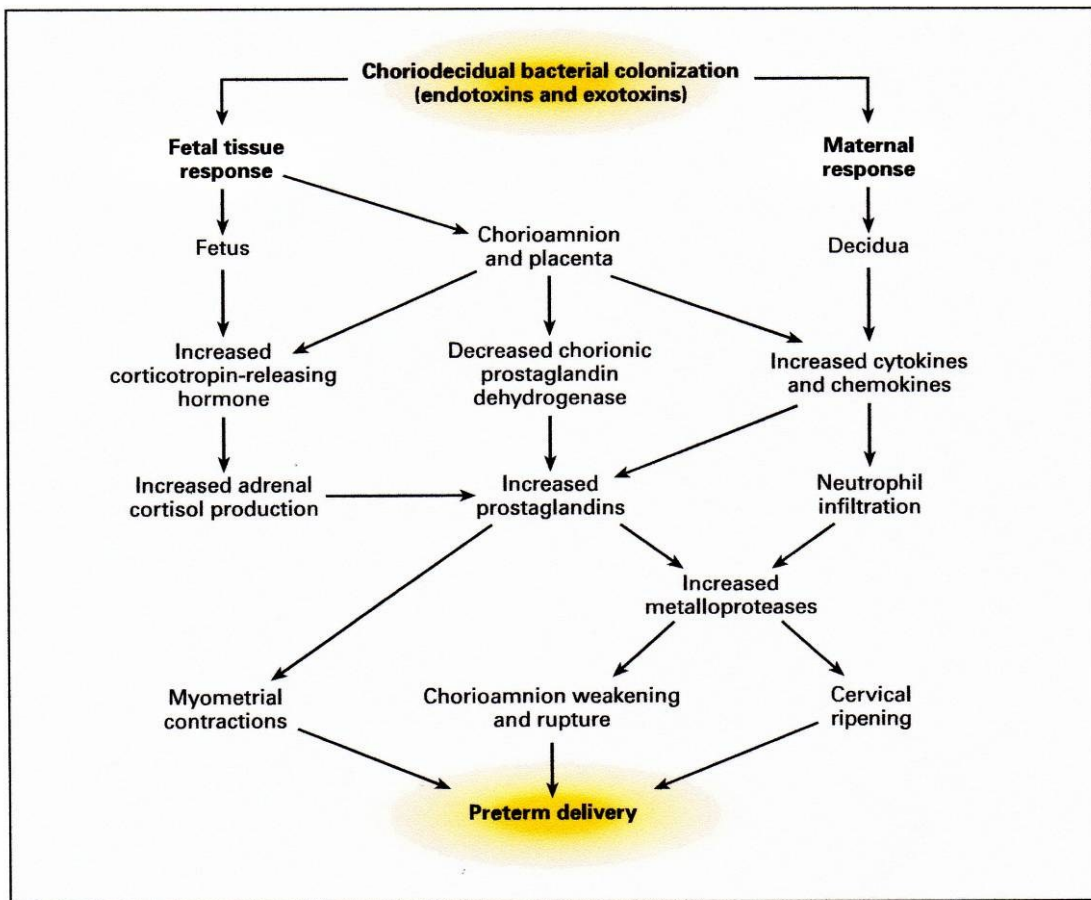


Abb. 3: Pathophysiologische Mechanismen der Chorionamnionitis (12)

1.2.5 Korrelation zwischen der histologischen und klinischen Chorioamnionitis

Eine Chorioamnionitis ist assoziiert mit vorzeitiger Wehentätigkeit, Frühgeburt und erhöhter fetaler, aber auch maternaler Morbidität und Mortalität. Klinische Symptome sind maternales Fieber, Schmerzhaftigkeit der Gebärmutter, Tachykardie der Mutter und des Feten, übelriechendes Fruchtwasser und mütterliche Leukozytose.(13) (14)

In 10% aller untersuchten Eihäute am Termin wurde eine histologische Chorioamnionitis diagnostiziert, die nicht immer mit dem typischen klinischen Bild der Mutter oder des Feten einhergehen muss.(13)

An der Universitätsklinik in New Jersey wurde von Heller et al. eine retrospektive Fall – Kontrollstudie durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Histologie und Klinik aufzuzeigen.

52 Plazenten mit histologisch verifizierter Chorioamnionitis (>24 SSW) wurden 52 Plazenten ohne Chorioamnionitis gegenübergestellt. Klinische Parameter wie die Einnahme von Antibiotika während der Schwangerschaft, Fieber über 38°, Schmerzhaftigkeit der Gebärmutter, postpartal diagnostizierte Endometritis, positive Blutkulturen, Sectio, Leukozyten, Geburtsintervall vom Zeitpunkt des Blasensprungs bis zur Geburt und Gestationsalter wurden evaluiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die histologische Chorioamnionitis signifikant mit der davor erfolgten Einnahme von Antibiotika ($p = 0,0095$) und einer maternalen Leukozytose ($p = 0,018$) korreliert. Das Gestationsalter in der Fallgruppe war niedriger als in der Kontrollgruppe (< 34 .SSW: 40% vs. 23%).(15)

Gugino LJ et al. zeigten in ihrer Studie, dass von 797 Schwangerschaften mit verstorbenen Neugeborenen 243 entweder eine histologische oder eine klinische Chorioamnionitis aufwiesen. Davon zeigten 21% der untersuchten Plazenten eine histologisch verifizierte Chorioamnionitis ohne klinische Symptomatik und 5,4 % keine entzündlichen histopathologischen Veränderungen bei klinischer Symptomatik.(14)

Klinische Zeichen eines Amnioninfektionssyndrom

Temperaturerhöhung ($> 38^\circ$)
mütterliche Tachykardie (> 100 Spm)
fetale Tachykardie (> 150 Spm)
druckschmerzhafter Uterus
zunehmende Wehentätigkeit
übel riechendes Fruchtwasser
Leukozytose (> 15.000 / Mikroliter)
CRP - Erhöhung

Tab. 4: Amnioninfektionssyndrom: klinische Parameter einer manifesten Infektion („aus den Leitlinien zum VBS, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008)

1.3 Vorzeitiger Blasensprung vor dem Termin

Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)

Der vorzeitige Blasensprung tritt in 3-4,5% aller Schwangerschaften auf und ist die Ursache für 1/3 aller Frühgeburten.(16) (17)

1.3.1 Definition

Der vorzeitige Blasensprung führt zu einer spontanen Ruptur der Eihäute vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehen. Vorzeitig bedeutet vor der 37.SSW.(16)

Von besonderer Bedeutung ist der vorzeitige Blasensprung vor der vollendeten 34. SSW, da er die kindliche Morbidität aufgrund der Frühgeburlichkeit erhöht und nach Entwicklung einer Chorioamnionitis die Langzeitprognose des Kindes bestimmen kann.

1.3.2 Biomechanischer Prozess

Unter Wehentätigkeit oder Zunahme des intraamnialen Druckes beginnen sich die Eihäute zu dehnen. Dabei kommt es zu einer Trennung von Amnion und Choriondezhidua.

Darauf folgt das Einreißen der Choriondezhidua, das durch ein akustisches Signal, dem sogenannten "Pop" gekennzeichnet ist. Das Amnion dehnt sich weiter und letztendlich reißt es auch ein.(18)

Das Amnion besitzt eine feste, steife und elastische Gewebsstruktur. Deshalb reißt die Choriondezhidua zuerst ein, weil sie nicht die gleiche Stabilität wie das Amnion besitzt.(18) Laut Oyen et al. ist einerseits das Amnion bezogen auf die biaxiale Festigkeit stabiler als das Chorion aber andererseits reagiert das Chorion auf mechanische und chemische Einflüsse während der Schwangerschaft und der Geburt nicht so empfindlich wie im Vergleich zum Amnion.(19)

1.3.3 Biochemischer Prozess

Das Einreißen der Eihäute steht in enger Verbindung mit der Degeneration der extrazellulären Matrix.

Im Kontext einer bakteriellen Infektion werden Proteasen freigesetzt, die die Beanspruchbarkeit und Elastizität des Chorion und Amnion durch Abbau von Kollagenfasern herabsetzen.

Die extrazelluläre Matrix ist aus verschiedenen Kollagentypen aufgebaut. Kollagentyp 1, 3, 5 sind am Aufbau der fetalen Membran und Typ 4 am Aufbau der Basalmembran beteiligt.

Im Rahmen einer Infektion kommt es zur Synthese von Matrix – Metalloproteinasen (MMP). Zytokine und Endotoxine führen zu einer MMP-9 Freisetzung in Epithelzellen, Monozyten und Makrophagen.

MMP sind zinkabhängige Enzyme, die die Komponenten der extrazellulären Matrix degradieren.(20) (21)

Schwangere mit einem vorzeitigen Blasensprung und einer Invasion von Keimen in die Amnionhöhle zeigen hohe Konzentrationen von MMP-9 im Fruchtwasser.(21)

1.3.4 Ätiologie

Die Ätiologie des vBS ist multifaktoriell. Aufsteigende vaginale Infektionen sind mit einem vorzeitigen Blasensprung vergesellschaftet. Sexuell übertragbare Keime wie Gonokokken, Streptokokken der Gruppe B, Chlamydien, Trichomonas und Gardnerella vaginalis können Auslöser für eine Infektion mit PPRM sein.(22)

Faktoren, die mit dem Auftreten eines PPRM in Verbindung stehen können, sind folgende: Polyhydramnion, Mehrlingsschwangerschaften, Amniozentese, cervikale Cerclage, Zustand nach Konisation, persistierende Endometritis, Nikotinabusus, Drogenabusus, Vitaminmangel (Vit C / Vit E), niedriger sozioökonomischer Status, vaginale Blutungen während der Schwangerschaft und vorzeitige Wehentätigkeit.(16) (22)

Eine genetische Prädisposition, wie Polymorphismen in MMP-Genen (20) oder eine Punktmutation in der Promotorregion des TNF-alpha (23), ist assoziiert mit einem vorzeitigen Blasensprung.

Frauen in der schwarzen Bevölkerung besitzen ein höheres Risiko für PPROM und Frühgeburtlichkeit als Frauen in der weißen Bevölkerung.(24)

Goldenberg et al. konnten in einer Studie (Multicenter Preterm Prediction Studie) zeigen, dass berufliche Belastungen (Arbeitsstunden pro Woche, Arbeitsumgebung (kalt, feucht), körperliche Anstrengung und mentaler Stress) mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung bei Erstgebärenden assoziiert sind.

Laut Goldenberg ist eine Erstgebärende mit einem Body Mass Index $< 19,8$ kg/m, die im industriellen Bereich arbeitet, prädisponiert für einen vBS.(25)

Drei Risikofaktoren, wie verkürzter Gebärmutterhals (< 25 mm), Frühgeburtlichkeit aufgrund von PPROM in einer vorangegangenen SS und positives fetales Fibronectin im Screening bei einer Multipara, sind assoziiert mit PPROM und Frühgeburtlichkeit in der gegenwärtigen Schwangerschaft.(26)

1.3.5 Komplikationen

Ein vorzeitiger Blasensprung hat ein breites Spektrum von möglichen Komplikationen, die vom Gestationsalter abhängig sind.

Häufige Komplikationen: (22) (27)

- vorzeitige Plazentalösung
- vorzeitige Wehentätigkeit
- Chorioamnionitis
- Hypoxie und Asphyxie
- Nabelschnurkompression
- intrauteriner Fruchttod
- Zunahme der Sectiorate
- Frühgeburt
- mütterliche und kindliche Sepsis
- fetale Fehlbildungen
- RDS
- PVL, IVH

1.3.6 Differentialdiagnosen

• Harninkontinenz
• physiologischer oder im Rahmen einer bakteriellen Vaginose starker vaginaler Ausfluss
• Schleimabgang als Anzeichen für Wehentätigkeit (28)

1.3.7 Diagnostik

Im Rahmen des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei einem vorzeitigen Blasensprung ist es wichtig, in Richtung intrauterine Infektionen, Frühgeburtsbestrebung und intrauterine Asphyxie zu untersuchen.(29)

Zu Beginn der Untersuchungen steht die Erhebung der Anamnese. Die Schwangeren berichten meistens über einen plötzlichen Flüssigkeitsabgang. Gezielt gefragt werden sollte nach subjektiv verspürten Kontraktionen, nach vaginalen Blutungen, nach Fieber (27), nach dem bisherigen Schwangerschaftsverlauf und nach genitalen Infektionen.(29)

Mit Hilfe der sterilen Speculumuntersuchung kann Fruchtwasser im Gebärmutterhals oder im hinteren Scheidengewölbe beobachtet werden (28) und im Rahmen der Untersuchung kann eine mikrobiologische Materialgewinnung mittels Abstrich erfolgen. Mittels Nativabstrich kann man pathogene Keime (Gardnerella vaginalis, Trichomonas, Candida...) in der Scheidenflora nachweisen.(29)

Eine digitale vaginale Untersuchung sollte aufgrund der Gefahr der Keimverschleppung vermieden werden, da ansonsten die Inzidenz von Chorioamnionitis und Endometritis erhöht wird.(30)

Diagnostische Tests zum Nachweis eines vBS sind relativ zuverlässig in der Lage, Fruchtwasser von anderen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Fluor, Sperma und Zervixschleim zu unterscheiden.

Biochemische Tests zum Nachweis von Fruchtwasserabgang, die nicht-invasiv sind:
Amnicheck ®, Actim-Prom ®

Immunoassays, die in der Lage sind, IGFBP-1 (Insulin-like growth factor binding protein-1) im Fruchtwasser nachzuweisen. IGFBP-1 ist ein Polypeptid, das von der fetalen Leber und Dezidua produziert wird.

Die Durchführung ist einfach und liefert ein Ergebnis nach 5 Minuten.(31)

Fetaler Fibronectin-Membrantest (fFn-Test)

Fibronectin, ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, sorgt für die Adhäsion zwischen Zellen und für die Verbindung der Kollagenfibrillen.

Im Rahmen von intrauterinen Infektionen oder bei vorzeitiger Wehentätigkeit trennen sich Chorion und Dezidua aus ihrer Verbindung und es kommt zu einer vermehrten Abgabe von Fibronectin in das zervikale und vaginale Sekret.(32)

Im Fruchtwasser ist der Nachweis von Fibronectin möglich und hat dort eine höhere Konzentration (5-10mal höher) als im Plasma.(31)

pH-Indikatorpapier (Nitrazintest)

Diese Methode dient zur Messung des Scheiden-pH-Wertes (31), dessen Referenzwert zwischen 4,5 und 6 liegt.(27)

Zum Einsatz kommt ein Teststreifen, der sich bei Fruchtwasserabgang blau verfärbt.

Die bläuliche Färbung zeigt eine alkalische Flüssigkeit.

Ragosch et al. verglichen in ihrer Studie alle drei Methoden und konnten folgendes Ergebnis zeigen: Eine 100%ige Sensitivität und einen 100%igen negativen Vorhersagewert zeigten der Amnicheck und der Fibronectintest. Die Sensitivität für das pH-Indikatorpapier lag bei 94%. Der Amnicheck lag mit seiner Spezifität von 83% im Vergleich zum fetalen Fibronectintest mit 70% in Führung. Die Spezifität der pH-Messung lag bei 63%.

Die Messung des IGFBP-1 und des fetalen Fibronectin sind zwei zuverlässige Parameter für die Diagnose des vorzeitigen Blasensprungs.(31)

Zur Diagnostik des vBS zählt auch die Sonographie, die Auskunft über die Fruchtwassermenge (Oligohydramnion, Anhydramnion), die Lage des Feten, das Gestationsalter und das fetale Wachstum gibt.(29)

Bei Vorliegen eines Anhydramnions kann zur sonographischen Beurteilung der fetalen Nieren (Nierenagenesie) eine „Fruchtwasserauffüllung“ mit physiologischer Kochsalzlösung notwendig sein. In diesem Zusammenhang macht die Instillation von Indigokarmin zur Diagnostik des vBS Sinn.

Im Rahmen der Diagnostik des vBS ist es wichtig, ein Amnioninfektionssyndrom auszuschließen. Die Zeichen für ein AIS sind im Kapitel "Chorioamnionitis" erläutert.

Um ein AIS frühzeitig zu suspizieren, ist es notwendig, 3-4 mal täglich die Körpertemperatur und einmal täglich die Laborwerte (Leukozyten und CRP) zu kontrollieren.

Weiters sollen 1-2 Kardiotokogramme pro Tag geschrieben werden, um eine fetale Tachykardie auszuschließen. Eine ascendierende Infektion hat als Leitsymptom eine fetale Tachykardie (> 150 Schläge/min).(29)

Die Rolle des Interleukin 6 (= ein Zytokin)

Jong Kwan Jun et al. führten eine Kohortenstudie mit der Hauptfragestellung, ob eine Interleukin 6 Konzentration im Sekret des Zervixkanals, Rückschluss auf eine Keimbesiedelung in der Amnionhöhle geben kann, durch.

Sie untersuchten 86 schwangere Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung (< 36.SSW). Das Fruchtwasser wurde auf Mikroorganismen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit einem bakterienbesiedelten Fruchtwasser eine signifikant höhere Interleukin 6 Konzentration im zervikalen Sekret aufwiesen als jene mit einer negativen Fruchtwasserkultur. Schwangere mit einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis oder Funisitis hatten einen höheren IL-6 Spiegel im zervikalen Sekret als jene ohne Entzündung.

Zusätzlich untersuchten sie auch die Latenzzeit (Blasensprung-Geburt) in Verbindung mit IL-6. Es konnte beobachtet werden, dass eine IL-6 Konzentration von > 350 pg/ml im zervikalen Sekret signifikant mit einer kürzeren Latenzzeit bis zur Geburt einhergeht.

Die Untersuchung auf IL-6 aus dem Zervixbereich im Rahmen des vorzeitigen Blasensprunges ist eine nichtinvasive und sensitive Methode, um eine Keimbesiedelung in der Amnionhöhle zu erkennen.(33)

1.3.8 Therapie

Laut den Leitlinien "Vorgehen beim vorzeitigem Blasensprung" der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom August 2008 ist das Management des vBS abhängig vom Gestationsalter.

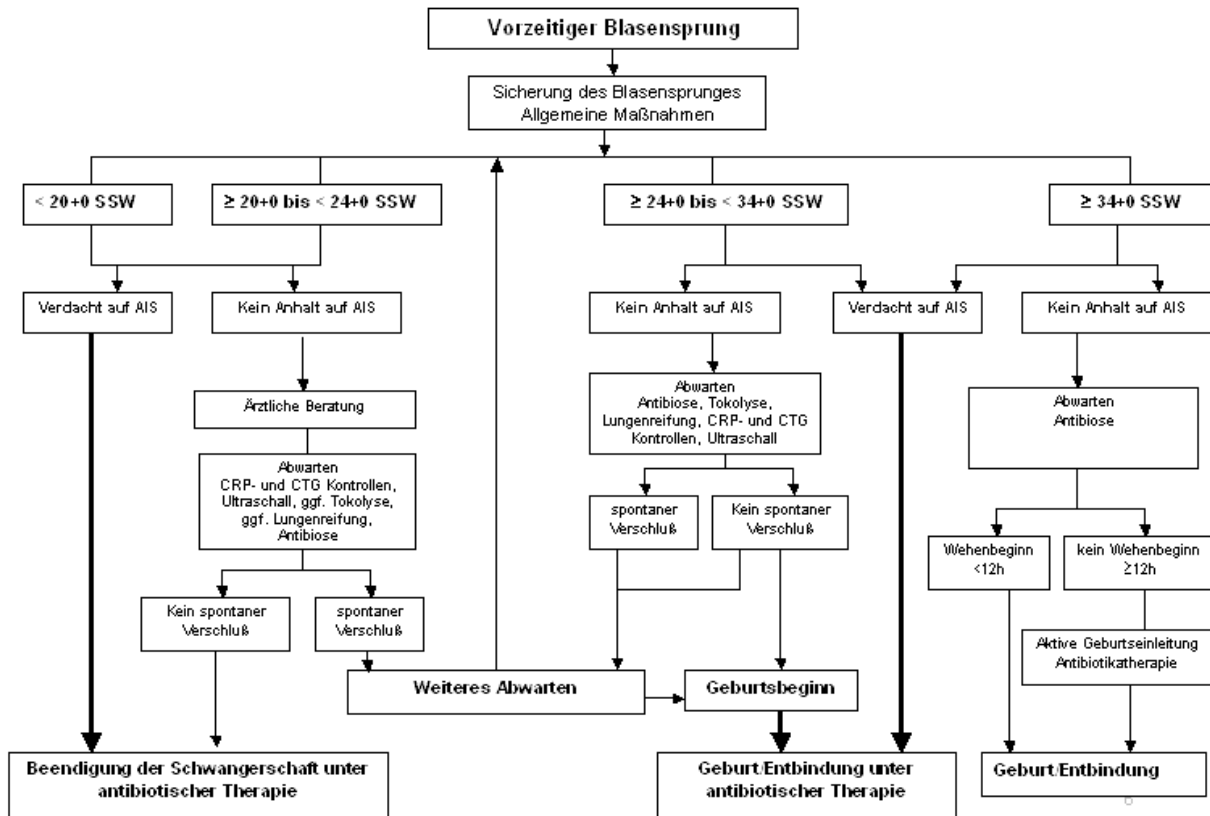


Abb. 4: Leitlinien der DGGG (Bild von 2006)

Bei Schwangeren mit einem vorzeitigem Blasensprung ist eine prophylaktische Antibiotikatherapie indiziert. Dadurch kann die maternale und fetale Morbidität gesenkt werden. (Leitlinien der DGGG 2008)

Zum Einsatz kommen folgende Antibiotika: Ampicillin, Breitbandantibiotika wie Mezlocillin und Piperacillin (Dosierung: 4-8 g/Tag), Cephalosporine der 2. Generation wie Cefotaxim, Cefuroxim und Cefoxitin (Dosierung: 3-4g/Tag). Diese Antibiotika erreichen im Fruchtwasser bzw. in den Eihäuten hohe Konzentrationsspiegel.

Erythromycin, ein Makrolidantibiotikum wirkt gegen Chlamydien und Mykoplasmen, hat jedoch den Nachteil, dass es gastrointestinale Nebenwirkungen hat und im Vergleich einen geringeren Fruchtwasserspiegel erreicht.

Ist ein gezielter Erregernachweis möglich, muss entsprechend dem Antibiogramm behandelt werden, unter Beachtung möglicher schwangerschaftsbedingten Kontraindikationen.

Im Rahmen eines manifesten AIS sollten Gentamycin (240mg/Tag) und Clindamycin (2700mg/Tag) verabreicht werden. Diese Medikamente reduzieren die Rate neonataler Infektionen.(29)

Im Vergleich dazu möchte ich die Leitlinien der OEGGG zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaft erläutern (Consensusmeeting November 2002).

Antibiotikatherapie:

- drohende Frühgeburt ohne vBS und ohne Infektionszeichen → Prophylaxe mit Antibiotika wird nicht empfohlen
- klinischer Verdacht auf Infektion → Ampicillin oder geeignete Makrolide bis zum Abstrichergebnis
- antibiotische Prophylaxe bei vBS → besseres fetales und maternales Outcome
- Serum-Infektionsparameter und vaginale Abstriche sollen regelmäßig kontrolliert werden
- Frühgeborene sind einem erhöhten Risiko der Neugeborenssepsis, verursacht durch Streptokokken der Gruppe – B (GBS) ausgesetzt; aus diesem Grund wird die Durchführung einer bakteriologischen Kultur empfohlen, um eine Kolonisation mit GBS nachweisen bzw. ausschließen zu können.

Drohende Frühgeburt bei unbekanntem und positivem Kolonisierungsstatus → peripartale Antibiotikagabe indiziert.

- vBS ohne Infektionszeichen → Verlängerung der Schwangerschaft bis zur maximal 31 + 6 SSW

Lungenreife:

Laut DGGG + OEGGG- Leitlinien soll eine Lungenreifeinduktion beim vBS, der zwischen der 24. und 32. SSW (ggf. bis 34. SSW) stattfindet, erfolgen. Die Ausnahme stellt ein manifestes AIS dar. Glukokortikoide fördern die Lungenreife. Daher wird empfohlen 2x 12mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden zu verabreichen.

Tokolyse:

Leitlinien der OEGGG 2002 zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften:

Bei drohender Frühgeburt ist im Prinzip eine Tokolyse indiziert.

Damit kann eine Wehenhemmung über 48 Stunden erzielt werden. Die Überlegung dabei ist, dass man Zeit gewinnt, um eine effektive Lungenreifung durchführen zu können und den Transport der Schwangeren an ein perinatalogisches Zentrum zu ermöglichen.

Sinnvoll ist eine Durchführung einer Tokolyse ab der 24. SSW bis maximal 33. + 6 SSW.

Beta-Mimetika (Hexoprenalin = Gynipral®, Terbutalin) und Oxytocinantagonisten wie Atosiban (= Tractocile®) sind Tokolytika mit der gleichen Wirkung. Oxytocinantagonisten besitzen eine niedrigere Rate an maternalen Nebenwirkungen. Beta-Mimetika zeigen maternale (wie Tachykardie) und fetale Nebenwirkungen (Tachykardie, bei hochdosierter Langzeitbehandlung kann es zu myokardialen Ischämien kommen). Bei Verabreichung über 48 Stunden besteht die Gefahr einer Tachyphylaxie.(32)

Deshalb sollten laut OEGGG die Oxytocin-Antagonisten Vorrang in der Anwendung haben.

Der vorzeitige Blasensprung und die vorzeitige Wehentätigkeit sind Schwangerschaftskomplikationen, bei denen die Tokolyse lediglich für 48 Stunden empfohlen wird. Eine Kontraindikation der Tokolyse ist das Vorliegen eines Amnioninfektionssyndrom.

1.3.9 Geburtsmodus

Der Zeitpunkt der Entbindung ist abhängig von dem CTG, der Wehentätigkeit, den klinischen Zeichen eines AIS und dem progredienten Zervixbefund.

Bei konstanter bzw. zunehmender Wehentätigkeit und drohender Frühgeburt kann eine schonende vaginale Geburt erfolgen. Voraussetzung ist eine sofortige Sectiobereitschaft.

Indikationen für eine Sectio caesarea:

- mütterliche/ fetale Komplikationen
- Beckenendlage des Kindes vor der 36. SSW (34)

1.4 Vorzeitige Wehentätigkeit

Die vorzeitige Wehentätigkeit ist gekennzeichnet durch regelmäßige Kontraktionen mit zervikalen Veränderungen vor der 37. SSW.

Die Inzidenz in den Industrieländern liegt zwischen 5% und 10%. In den USA ist die Inzidenz von 9% auf 12% in den letzten 2 Jahrzehnten gestiegen. (35)

Unterschiedliche Faktoren sind für die Auslösung vorzeitiger Wehen verantwortlich. Häufig sind genitale Infektionen mit vorzeitiger Wehentätigkeit verbunden.

Der pathophysiologische Mechanismus läuft über Aktivierung der Cyclooxygenase-2 durch proinflammatorische Zytokine mit folgender vermehrter Prostaglandinausschüttung. Kommt es zu einer chronisch hypoxischen Mangelversorgung des Feten, wird die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse aktiviert. Die Folge sind erhöhte Östrogen- und Cortisolspiegel. Östrogen stimuliert den Uterus und Cortisol die COX-2. Aktivierung der COX-2 bedeutet vermehrte Prostaglandinsynthese. Prostaglandine führen zur Auslösung von Uteruskontraktionen.

Mehrlingsschwangerschaften und Polyhydramnion sind auch Ursachen für vorzeitige Wehentätigkeit aufgrund der übermäßigen Dehnung des Uterus.

In einigen Fällen kann keine Ursache gefunden werden und daher spricht man von „idiopathisch“ aufgetretenen vorzeitigen Wehen.

Vorzeitige Wehentätigkeit kann eine unterschiedliche Symptomatik zeigen. Symptome wie schmerzhafte/nicht schmerzhafte Kontraktionen, Rückenschmerzen, Druckgefühl im Becken, menstruationsähnliche Beschwerden oder veränderter vaginaler Ausfluss können auftreten.

Auf eine drohende Frühgeburt kann man schließen, wenn eines oder mehrere der genannten Symptome vorhanden sind:

- Anamnestisch relevante Angaben
- Wehentätigkeit
- Zervixverkürzung
- Blasensprung
- vaginale Blutung

Diagnostisches Vorgehen bei vWT

Anamneseerhebung: Beschreibung der uterinen Kontraktionen, Schilderung der Beschwerden
CTG: Kontrolle des fetalen Befindens, Registrierung von Kontraktionen
Abdominale Sonographie
Spekulum- Einstellung: Verkürzung und Eröffnung der Zervix
Vaginale Sonographie: Messung der Zervixlänge
Laborparameter: fetales Fibronectin

Klinische Zeichen einer drohenden Frühgeburt sind einerseits wenn innerhalb von 30 Minuten > 4 subjektiv verspürte und/ oder im CTG erfasste Kontraktionen auftreten und andererseits sich eine Verkürzung der Zervixlänge (unter 25 mm) in der Vaginalsonographie zeigt.

Die Therapie mittels Tokolyse wurde im Kapitel „vorzeitiger Blasensprung vor dem Termin“ erläutert (siehe 3.3.8 Therapie).(36)

1.5 Neonatale Folgen einer Chorioamnionitis

Eine frühzeitige Entbindung ist mit erhöhter kindlicher Morbidität und Mortalität verbunden.

Definitionsgemäß spricht man von einer Frühgeburt, wenn eine Schwangerschaft vom 1. Tag der letzten Periode gerechnet, weniger als 259 Tage (< 37 SSW) dauert. Nicht nur das Gestationsalter ist für die Definition einer Frühgeburt entscheidend, sondern auch das Geburtsgewicht.

Einteilung nach dem Geburtsgewicht:

- LBW = low birth weight infants (Geburtsgewicht < 2500g)
- VLBW = very low birth weight infants (Geburtsgewicht < 1500g)
- ELBW = extremely low birth weight infants (Geburtsgewicht < 1000g)

Das Erkrankungsrisiko für Kinder, die zwischen der 32. und 37. SSW geboren werden, ist niedriger verglichen mit Kindern mit einem niedrigeren Gestationsalter.(37)

1.5.1 Fetal inflammatory response syndrome (FIRS)

FIRS, ist eine systemische Entzündungsreaktion des unspezifischen fetalen Immunsystems.

Im Rahmen von aufsteigenden Infektionen gelangen Mikroorganismen in Eihäute, Amnionhöhle und letztendlich können sie direkt den Fötus erreichen. Bakterien verursachen lokale Entzündungsreaktionen mit Freisetzung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren. Das fetale Syndrom steht in enger Verbindung mit einem vorzeitigen Blasensprung und vorzeitiger Wehentätigkeit.

Definiert wird das FIRS über eine erhöhte fetale Plasmakonzentration des IL-6 > 11pg/mL. Histopathologisch sind die Funisitis und die chorionale Gefäßentzündung Kennzeichen für FIRS.

FIRS ist das Pendant zum SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) des Erwachsenen. Die Symptome des SIRS sind Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, Leukozytose/Leukopenie/Linksverschiebung. Diese klinischen Zeichen mit Ausnahme der fetalen Tachykardie kann man beim FIRS intrapartum natürlich nicht nachweisen.

Ein Fötus mit FIRS ist einem hohen neonatalen Erkrankungsrisiko für RDS, neonatale Sepsis, bronchopulmonale Dysplasie, IVH, PVL und nekrotisierende Enterokolitis ausgesetzt.(38)

1.5.2 Atemnotsyndrom

Synonym: Respiratory Distress Syndrome (RDS), Surfactantmangelsyndrom

Das RDS ist durch einen Mangel an pulmonalen Surfactant in einer unreifen Lunge gekennzeichnet. Surfactant bestehend aus Proteinen und Phospholipiden setzt die alveoläre Oberflächenspannung herab und sichert die alveoläre Stabilität.

Surfactantmangel führt zum alveolären Kollaps in der Expirationsphase mit herabgesetzter alveolärer Belüftung und Durchblutung.

Ausreichend Surfactant wird erst in etwa ab der 32. SSW gebildet und deshalb neigen Frühgeborene, die davor zur Welt kommen, dazu ein RDS zu entwickeln.

Eine klinische Symptomatik zeigt sich unmittelbar nach der Geburt oder tritt verzögert post partum auf.

Charakteristische Symptome sind Tachypnoe, Nasenflügeln, expiratorisches Stöhnen, sternale und interkostale Einziehungen, abgeschwächtes Atemgeräusch, blass-graues Hautkolorit und Zyanose.(39)

Die Diagnostik des RDS besteht aus Blutgasanalyse und Röntgenbild. Es gibt 4 Stadien im Rahmen der radiologischen Diagnostik:

Stadium1: feingranuläres Lungenmuster

Stadium 2: Stadium 1 + über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm

Stadium 3: Stadium 2 + partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen

Stadium 4: „Weiße Lunge“

Die Therapie wird unterteilt in symptomatische (wie Sauerstoffzufuhr über Nasen-CPAP/Respirator, Antibiotikagabe bei Verdacht auf Infektion, regelmäßige Temperaturkontrolle, Blutgas- und Laborkontrolle) und kausale Maßnahmen.(40) Die

kausale Therapie besteht aus exogener Surfactantsubstitution. Die Substitution erfolgt über einen Trachealtubus.

Die Surfactantgabe reduziert die neonatale Mortalität um 40% und reduziert das Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax um 30% bis 65%.(39)

1.5.3 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Histologisch verifizierte Chorioamnionitis erhöht das PVL-Risiko um 60-70%.(41)

Die zystische PVL wird mit einer Inzidenz zwischen 2,3% und 17,8% angegeben.(42)

1.5.3.1 Definition

Periventrikuläre Leukomalazie bedeutet, dass es bei unreifen Neugeborenen zur Entstehung einer hypoxisch-ischämischen Nekrose im Bereich der weißen Hirnsubstanz beider Großhirnhemisphären kommt.(43)

Typische Lokalisationen der nekrotischen Läsionen sind dorsal und lateral der Seitenventrikel.(42)

1.5.3.2 Ätiologie

Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVL sind intrauterine Infektionen und Hypoxie mit zerebraler Minderperfusion. In Studien an Schafen konnte gezeigt werden, dass die weiße Hirnsubstanz gegenüber Endotoxinämie und Asphyxie in der Schwangerschaftsmittle empfindlich ist. Endotoxinämie und Asphyxie führen zur Aktivierung von Mikrogliazellen (Immuneffektorzellen), Zerstörung von Astrozyten und zum Verlust von Oligodendrozyten, was zur Störung der Myelinbildung führt.(44)

1.5.3.3 Morphologie

Auf histopathologischer Ebene imponiert die zystische PVL mit fokalen und auch diffusen Nekrosen der weißen Hirnsubstanz, die man in den Endzonen der Versorgungsgebiete der Arteria cerebri anterior, media und posterior findet.

Im Rahmen der fokalen Nekrose entwickelt sich innerhalb von 6 bis 12 Stunden eine Koagulationsnekrose im periventrikulären Läsionsbereich, innerhalb von 24 bis 48 Stunden kommt es zur Einwanderung von Mikrogliazellen und zur endothelialen

Hyperplasie. Nach 5 Tagen kommt es zur Makrophageninfiltration und innerhalb von 1 bis 3 Wochen erkennt man zystische Formationen. Bei diffusen Nekrosen wird die zystische Degeneration nicht so häufig beobachtet.(42)

1.5.3.4 Klinik

Häufig führt die PVL zu einer Unterbrechung der Bahnen zwischen der Zentralregion (motorischer und sensorischer Kortex). Das ist der Grund für persistierende neurologische Ausfallserscheinungen wie spastische Paresen, Paraparesen und kognitive Entwicklungsstörungen, abhängig vom Ausmaß der Läsion.(42) (43)

Liegen ausgedehnte Zystenareale vor, kann häufig eine mentale Retardierung der Kinder beobachtet werden.(45)

1.5.3.5 Diagnostik

Der Goldstandard für die Diagnose PVL ist die transfontanelle kraniale Sonographie. Mittels dieser Untersuchung können periventrikuläre Echodensitäten in den ersten 48 Lebensstunden nachgewiesen werden.(42)

Folgeschäden mit Verlust der weißen Hirnsubstanz lassen sich sehr gut mittels Magnetresonanztomographie nachweisen.(46)

1.5.3.6 Studie

Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: An analysis of obstetric risk factors (47)

An der Abteilung für Geburtshilfe (Medizinische Universität Graz) wurde eine retrospektive Fall – Kontrollstudie unter der Leitung von Frau PD Dr. Margit Holzapfel-Bauer über geburtshilfliche Risikofaktoren in Verbindung mit PVL durchgeführt.

Die Fallgruppe bestand aus 95 Patienten mit diagnostizierter PVL (Frühgeborene zwischen der 26. und 35 SSW). In allen Fällen wurden in der Sonographie des Schädels periventrikuläre Echodensitäten in den ersten 4 Lebenstagen diagnostiziert. Nach 7 bis 14 Tagen konnte man zystische Läsionen erkennen. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 245 Personen stellte die gesunde Gruppe ohne Hirnläsion dar. Zu den 95 Fällen wurden 2-3 Kontrollen hinzugematcht, die in

Gestationsalter, Einlingsschwangerschaft versus Mehrlingsschwangerschaft und Geburtsjahr übereinstimmten.

Ziel der Studie war, pränatale, intrapartale und neonatale Parameter zu untersuchen sowie die Rolle des vorzeitigen Blasensprunges in Verbindung mit PVL zu erläutern, um das geburtshilfliche Management des PPROM verbessern zu können.

Insgesamt wurden 52 Parameter untersucht.

Ergebnisse

Eine Signifikanz konnte im mütterlichen Alter gezeigt werden. Mütter unter 20 Jahren ($p=0,019$) hatten ein höheres Risiko ein Kind mit PVL zur Welt zu bringen.

Der vorzeitige Blasensprung ($p=0,003$) war häufiger in der Fallgruppe aufgetreten als in der Kontrollgruppe. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPROM war signifikant niedriger in der Gruppe mit PVL. Der Mittelwert des Gestationsalters zum Zeitpunkt des PPROM lag bei $29,8 \pm 3,7$ SSW in der Fallgruppe und bei $31,1 \pm 3,4$ SSW in der Kontrollgruppe.

Medikamentöse Therapie	Fallgruppe (n= 95)	Kontrollgruppe (n= 245)	Signifikanz (p)
Antibiotika	46/95 (48,4%)	79/245 (32,5%)	0,008
Tokolytische Therapie	65/94 (69%)	131/238 (55%)	0,019
Tokolyse > 24 h	31/95 (32,6%)	59/242 (24,4%)	0,008
Betamethason	65/ 94 (69%)	148/245 (60,4%)	0,16

Tab. 5: Therapie in der Fallgruppe mit PVL und in der Kontrollgruppe

Frau PD Dr. Margit Holzapfel-Bauer konnte zeigen, dass Antibiotika und beta-sympathomimetische Tokolytika signifikant öfters in der Fallgruppe verabreicht wurden. Keinen Unterschied konnte man in der Gabe des Betamethason finden.

Die Diagnose Chorioamnionitis wurde häufiger in der Fallgruppe (45,8%) als in der Kontrollgruppe (37,2%) gestellt. Hypoxische Veränderungen an der Plazenta wurden häufiger in der Kontrollgruppe gefunden.

Unter den intrapartalen Parametern konnte ein signifikanter Unterschied im Entbindungsmodus gefunden werden. Eine Sectio ohne Wehen wurde signifikant öfters in der Kontrollgruppe durchgeführt. Hingegen wurden bei den Fällen häufiger eine Sectio mit Wehen und die vaginale Entbindung beobachtet.

PD Dr. Holzapfel-Bauer konnte in Bezug auf die neonatalen Parameter zeigen, dass das männliche Geschlecht ($p= 0,04$) in der Fallgruppe dominierte.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass PPRM und die Zeitspanne des vorzeitigen Blasensprungs bis zur Geburt signifikant mit einer Entwicklung einer PVL korrelieren.(47)

1.5.4 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Eine peri-/ intraventrikuläre Blutung ist eine häufige Ursache für die Entwicklung einer Zerebralparese und mentaler Retardierung.(48)

Die Inzidenz liegt bei 20% bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g.(49) Bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (500-750 g) tritt eine Blutung in 45% auf.(50)

Faktoren wie niedriges Gestationsalter, geringes Geburtsgewicht, Spontangeburt, niedriger Apgar Score, intrauterine Infektion, Azidose sowie Sepsis begünstigen das Auftreten einer intraventrikulären Blutung.(48)

In Bezug auf die Geschlechterverteilung kamen Mohamed A. et al. in ihrer Studie zum Schluss, dass männliche Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht ($< 1500g$) häufiger eine IVH entwickeln als weibliche Neugeborene.(51)

Die Hirnblutung Frühgeborener entsteht in der germinalen Matrix (subependymale Keimschicht), einer subventrikulären Zone über dem Kopf des Nucleus caudatus mit reich vaskularisiertem und neuroepitheliales Gewebe. Diese Zone ist in den ersten 48 Lebensstunden sehr empfindlich.(50)

Die germinale Matrix existiert nur zwischen der 24. und 34 SSW, danach kommt es zu einer Rückbildung. Im Rahmen einer Blutung kommt es zum Einbrechen des Ventrikelsystems mit folgender Blutfüllung des Ventrikels. Daraufhin kann eine Arachnoiditis entstehen mit nachfolgender Ausbildung venöser Infarkte und Bildung eines Hydrocephalus.(52)

Die Diagnose wird in erster Linie sonographisch gestellt, wobei man die Hirnblutung in 4 Stadien einteilen kann:

Grad 1: isolierte Blutung in die germinale Matrix

Grad 2: < 50% Füllung der Seitenventrikel

Grad 3: Füllung > 50%, Erweiterung beider Seitenventrikel

Grad 4: Parenchymlutung und Ventrikelblutung

Akuter Verlauf	Subakuter Verlauf
Lethargie, Koma	Veränderung der Bewusstseinslage
Atemstörungen	Spontanbewegungen reduziert
Generalisierte tonische Krämpfe	Muskelhypotonie
fehlende Pupillenreaktion	Unvollständige Kniestreckung
schlaaffe Tetraparese	Hämatokritabfall
vorgewölbte Fontanelle	
RR-Abfall	
Störung des Wärmehaushaltes	
Metabolische Azidose	
Hämatokritabfall	

Tab. 6: Symptome bei peri- und intraventrikulärer Blutung (49)

Bei etwa 25 – 30 % aller IVH erfolgt der klinische Verlauf symptomlos.

Prophylaxe:

- antenatale Steroidbehandlung
- prophylaktische Surfactantgabe bei intubierten Frühgeborenen < 28. SSW
- zerebrale Durchblutungsstörung durch Hypotonie vermeiden, RR-Kontrolle
- frühzeitiger Duktusverschluss mit Indomethacin
- Vermeidung aller Risikofaktoren für eine Blutung (Hyper/Hypokapnie)
- Minimal handling, Respiratorfrequenz an Eigenatmung anpassen (49)

Eine kausale Therapie der IVH gibt es nicht.

1.5.5 Neonatale Sepsis

1 bis 4 von 1000 Lebendgeburten in Westeuropa und den USA entwickeln eine neonatale Sepsis. Bei 10 bis 25% der Patienten führen die Komplikationen im Rahmen der Sepsis zum Tod und in 25% der Fälle führt eine zu spät erkannte Sepsis zu einer eitrigen Meningitis.

Die neonatale Sepsis ist charakterisiert durch das Auftreten von klinischen Symptomen einer systemischen Infektion und durch die Septikämie mit Erregernachweis in der Blutkultur.

Man unterscheidet 2 Verlaufsformen der neonatalen Sepsis:

→ Frühsepsis („early – onset“)

→ Spätsepsis („late – onset“)

Die Frühsepsis beginnt in den ersten Lebenstagen, verursacht durch Erreger aus dem mütterlichen Genitaltrakt und zeigt einen fulminanten Krankheitsverlauf.

Im Gegensatz dazu entsteht das Krankheitsbild einer Spätsepsis erst nach 5 Tagen, gekennzeichnet durch einen plötzlichen oder schleichenden Beginn. Die Neugeborenen entwickeln häufig eine Meningitis.(52)

Symptome der neonatalen Sepsis

Hyper-/ Hypothermie
Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoe
Trinkschwäche
Erbrechen
abdominelle Beschwerden
periphere Mikrozirkulationsstörungen → Blässe
grau-marmoriertes Hautkolorit
septischer Schock
Multiorganversagen
Hyperexzitabilität
Krampfanfälle, Lethargie

Bei Verdacht auf eine systemische Infektion, ist es erforderlich die Vitalzeichen (Puls, Atmung, Temperatur) des Neugeborenen regelmäßig zu überwachen.

Das Blutbild ist ein hilfreiches Mittel, um eine Sepsis zu diagnostizieren. Zuverlässigkeit hat die Linksverschiebung (vermehrtes Auftreten unreifer Granulozyten) im Differentialblutbild. IL-6 und IL-8 sind 2 Marker, die eine systemische Infektion früher und zuverlässiger aufdecken als das CRP.

Nachdem sich der Sepsisverdacht bestätigt hat, muss eine intravenöse antibiotische Therapie begonnen werden. Bei unbekanntem Erregern wird Ampicillin in Kombination mit Gentamicin 1x täglich als Kurzinfusion verabreicht. Nach Bestimmung des Erregers soll die Behandlung nach dem Antibiogramm ausgerichtet werden und 7 – 14 Tage erfolgen. Bei Besserung der Symptome und wenn die Laborparameter im Referenzbereich sind, kann die Therapie beendet werden. Die symptomatische Therapie beinhaltet Antipyrese, Korrektur des Säure-Basen-Haushalts und ausreichende Oxygenierung.(53)

1.6 Fallbeispiel

Frau L. S., eine 34 jährige Schwangere (Primigravida/Primipara) wurde von einem peripheren Krankenhaus auf Grund eines vorzeitigen Blasensprunges in der 28 + 4 SSW auf die Abteilung für Geburtshilfe am LKH Graz zugewiesen. Der bisherige Schwangerschaftsverlauf mit Status post In-vitro-Fertilisation war unauffällig.

Im peripheren Krankenhaus wurde im Rahmen der Diagnostik ein Amnicheck durchgeführt, der ein positives Ergebnis erzielte.

Die bereits begonnene Therapie beinhaltete eine Antibiose mit Standacillin 2g i.v. und die Lungenreifeinduktion.

Das weitere Procedere erfolgte an der Univ.Frauenklinik Graz:

Anamnese

Die Patientin erzählte, dass sie im Liegen in der Nacht einen plötzlichen Flüssigkeitsabgang bemerkte. Eine vaginale Blutung lag nicht vor. Die Patientin verspürte kein Krankheitsgefühl und auch keine Wehen. Subjektiv spürte sie ihr Kind gut.

Aufnahmestatus

Größe: 158 cm; Gewicht: 71kg; BMI= 28,4; Gewicht vor Gravidität: 63kg

Letzte Periode: 27.09.07

Gravidität I/0

vBS erfolgte am 24.03.08 um 21.30

GA zum Zeitpunkt des Blasensprunges: 28 + 4 SSW

Soorkolpitis

Nebendiagnosen:

substituierte Hypothyreose

sekundäre Sterilität mit Status post IVF

Diagnostik

Amnisure wurde bereits extern durchgeführt. Das Ergebnis war positiv.

Bakterienkultur (inklusive Chlamydien) wurde abgenommen

Spekulumeinstellung: Zervixkanal leicht geöffnet

Ultraschallbefund: Schädellage, positive Herzaktion, Kindsbewegungen unauffällig,
Fruchtwasser: Oligohydramnie ; Fruchtwasserindex: 2 cm, Schätzwert: 1050 g;
Cervixlänge 36,0 mm

Dopplersonographie: unauffällig

CTG : unauffällig, keine Wehentätigkeit

Labor: Leukozyten 10,30 G/l; CRP: 0,4;

Harn: bland

Temperaturmessung: 37,1 Grad Celcius

Blutdruck: 115/71 mmHg

Puls: 85/min

Management

→ Tractocile – Massivtokolyse 12 ml/h = 18 mg/h für 3 Stunden

→ die 2. Lungenreifeinduktion mit Solu Celestan wurde verabreicht

→ Antibiose mit Standacillin 2g: 3 mal täglich intravenös für 7 Tage

→ die Soorkolpitis wurde mit Canesten Gyn Kombi 0,5 mg und mit Canesten Creme zur lokalen Behandlung therapiert

→ Magnosolv 1x1

→ Lovenox 40mg 1x1 = eine Thromboseprophylaxe bei relativer Bettruhe

→ weiteres Procedere: 1 mal pro Tag Laborkontrolle, 2 mal täglich CTG-Kontrolle sowie 3 mal täglich Temperaturmessung

→ relative Bettruhe, Observanz

→ in der 31 + 4 SSW erhielt die Frau nochmals Solu Celestan (2x im Abstand von 24 Stunden)

Verlauf

Ergebnis der Keimbestimmung:

- massenhaft Lactobacillus spezie
- massenhaft Prevotella denticola
- massenhaft Streptococcus intermedius
- einige Streptokokken der Gruppe D
- vereinzelt Corynebacterium spezie

Verlaufskontrolle der Entzündungsparameter: 26.03. bis 24.04

Datum	26.	27.	28.	29.	30.	31.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Leukozyten G/l	11,6	13,6	10,1	10,6	11,6	9,8	11,03	10,3	10,4	10,9	10,5	12,6	10,3	10,6
CRP mg/l	2,3	1,6	1,2	1,1	1,6	1,6	1,4	2	2	2	1,9	1,8	1,9	X

Tab. 7: Laborkontrolle vom 26.03 bis 08.04

Datum	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
Leukozyten G/l	9,2	9,9	10,1	9,9	9,5	10,7	10,2	11,2	10,1	11,1	12	19,47	17,6	11,8	14,80	28
CRP mg/l	2,1	2,2	2,4	X	2,2	X	2,3	X	2,6	2,3	X	2,2	X	0,9	X	88

Tab. 8: Laborkontrolle vom 09.04 bis 24.04

Mit Anstieg der Leukozyten, stieg die Körpertemperatur, aber überstieg nie 38 Grad Celcius. Dieser Anstieg wurde bei negativem CRP auf den 2. Kurs der Lungenreifeinduktion zurückgeführt.

Die Geburtseinleitung wurde nach unserem Vorgehen bei vBS mit 32 + 0 SSW erstmal durchgeführt.

Die Frau erhielt an drei hintereinander folgenden Tagen ein prostaglandinhaltiges Vaginalinsert (Propess). Am 24.04 klagte sie über zunehmende Wehentätigkeit.

Die vaginale Untersuchung ergab eine Muttermundsweite von 2 cm.

Die Frau erhielt auf Grund des hohen CRP-Wertes Cefuroxim 1500mg intravenös.

Zur Wehenaugmentation wurde mit einer Oxytocininfusion begonnen. Das CTG zeichnete variable Dezelerationen auf. Nach 5 Stunden betrug die Muttermundsweite 10 cm und es kam zur Spontangeburt.

Die Latenzzeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Geburt betrug 31 Tage.

- Early onset Sepsis (E. coli)

Das Neugeborene verstarb am 6. Lebenstag an der Folge der cerebralen Schädigung, vermutlich ausgehend von einem Amnioninfektionssyndrom .

Histopathologische Befund der Plazenta

Makroskopische Beschreibung:

Die Plazenta hatte ein Gewicht von 230 g (knapp normalgewichtige Plazenta). Die Nabelschnur zeigte ein deutliches Ödem der Wharton'sche Sulze.

Histologische Beschreibung:

Nabelschnur mit 3 Gefäßen: In der Nabelschnurvene wurde ein Infiltrat von neutrophilen Granulozyten diagnostiziert. Im Bereich der peripheren Membranen wurden Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten gefunden. Das entzündliche Infiltrat reichte bis ins Amnionstroma. Sektorenförmig waren auch die fetalen Gefäße der Chorionplatte mit Entzündungszellen (neutrophile und eosinophile Granulozyten) durchsetzt.

Diagnose

Vollbild einer Entzündung vom Amniontyp mit Nachweis eines „fetal inflammatory response syndrome“ (FIRS)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Der Schwerpunkt lag innerhalb der Fallgruppe, in der maternale und fetale Parameter zwischen Vollbild und Teilbild einer Chorioamnionitis verglichen wurden. Klinisch relevante Parameter wie mütterliche Entzündungsparameter, Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprunges, Latenzzeit vBS – Geburt, kindliches Gewicht, Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt und kindliches Outcome wurden mit der Kontrollgruppe (Vollbild und Teilbild versus Kontrollen) verglichen.

Die Studie basierte auf einer retrospektiven Datenanalyse, die an der klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Univ.Frauenklinik Graz durchgeführt wurde. Die erhobenen Daten umfassten den Zeitraum 2002 bis 2008.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

2.2 Patientinnenkollektiv

Es erfolgte eine Datenerhebung von Frühgeburten zwischen der vollendeten 24. und 34. SSW mit einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis im Zeitraum von 2002 bis 2008.

Es ergab sich ein Kollektiv von 121 Schwangeren in der Fallgruppe, die zwischen der vollendeten 24. und 34. SSW auf Grund eines vBS oder vWT eine Frühgeburt erlitten.

Die Kontrollgruppe bestand aus 99 Schwangeren, die zwischen der 24. und 34.SSW auf Grund eines vBS oder vWT eine Frühgeburt erlitten, deren Plazenten jedoch histologisch keine Chorioamnionitis aufwiesen.

2.3 Einschlusskriterien

Die Auswahl der Schwangeren richtete sich nach folgenden Kriterien: Es musste ein vorzeitiger Blasensprung oder eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 34 SSW vorliegen. Weiters war das Vorliegen eines Vollbildes oder Teilbildes einer Chorioamnionitis essentiell.

Eingeschlossen wurden Einlingsschwangerschaft und Mehrlingsschwangerschaft.

2.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Schwangere mit anderen Ursachen (zum Beispiel: Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie, HELLP-Syndrom...) für eine Frühgeburt.

Alle Geburten vor der 24. SSW und nach der 35.SSW wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen.

2.5 Datenmanagement

Der erste Schritt war eine Computerabfrage aller histologisch untersuchten Plazenten mit der Diagnose Chorioamnionitis, die vom Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde.

Anschließend wurden die Geburtenprotokolle im Geburtendokumentations-System PIA gesucht, um wichtige Informationen über Geburtsdatum der Schwangeren und Geburtstermin zu erhalten. Dies erleichterte die Suche der einzelnen Krankenakten im Archiv der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

Aus den Krankengeschichten wurden mütterliche und kindliche Parameter für die retrospektive Analyse erfasst.

Die einzelnen Parameter wurden in eine Microsoft - Excel Datei eingegeben, gespeichert und anonymisiert.

Retrospektiv erhobene Parameter

mütterliche Parameter

Alter	in Jahren
Primigravida	ja/nein
Primipara/Multipara	ja/nein
Frühere Schwangerschaften	unauffällig Abort Frühgeburt Schwangerschaftsabbruch
Nikotinabusus	ja/nein
BMI = Body Mass Index	Körpergewicht in kg / Körpergröße in m ²
PPROM = preterm premature rupture of membranes = vorzeitiger Blasensprung	ja/nein
GA PPRM = Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs	in Schwangerschaftswochen
latency = Latenzzeit	Intervall PPRM – Geburt in Stunden
preterm labor = vorzeitige Wehentätigkeit	ja/nein
latency	Intervall vWT – Geburt in Stunden
Präeklampsie	ja/nein
Intravaginale Infektionen	ja/nein
Keimart	
Fieber ap. (ante-partum)	Grad Celsius
Leukozyten ap. (ante-partum)	/µl
CRP ap. (ante-partum)	mg/l
Fieber ip. (intra-partum)	Grad Celsius
Leukozyten ip. (intra-partum)	/µl
CRP ip.	mg/l
Antibiose	ja/nein
Betamethason	ja/ nein
Häufigkeit der Betamethasongabe	1x verabreicht 2x verabreicht
Tokolyse	ja/nein
Tokolyse mit Gynipral und/oder Tractocile	Gynipral Tractocile
Mode of delivery = Entbindungsart	Sectio ohne Wehen Sectio mit Wehen Spontangeburt
Geburtsdauer	in Stunden
FHR- Pattern = fetal heart rate pattern (= fetale Herzmuster im CTG)	unauffällig Tachykardie über 150 Herzfrequenz Dezelerationen Verlust von Akzelerationen Bradykardie
Mehrlingsschwangerschaft	ja/nein
Vorzeitige Plazentalösung	ja/nein
Zervixinsuffizienz	ja/nein
Cerclage	ja/nein

Tab. 9: mütterliche Parameter

kindliche Parameter

IUGR = intrauterine growth restriction	ja/nein
NSPI	
GA at birth = Gestationsalter bei Geburt	in Schwangerschaftswochen
Gewicht	in Gramm (g)
Apgar 5	
ph – Wert arteriell	
pO2 arteriell	mmHg
pCO2 arteriell	mmHg
BE arteriell	mmol/l
Lactat (arteriell)	mmol/l
Ph – Wert venös	
pO2 venös	mmHg
pCO2 venös	mmHg
BE venös	mmol/l
Lactat (venös)	mmol/l
Geschlecht	weiblich männlich
Hirnläsion	PVL (periventrikuläre Leukomalazie) IVH (intraventrikuläre Blutung)
Lunge	IRDS Pneumonie
Sepsis	ja/nein
Antibiose pp. (post-partum)	ja/nein
Oligohydramnion / Anhydramnion	ja/nein
Chorioamnionitis	Vollbild Teilbild
Lage	Schädlage Beckenendlage Querlage
Funisitis	ja/ nein
Kind verstorben	ja/nein

Tab. 10: kindliche Parameter

Referenzwerte

Parameter	Normalwerte
Apgar 5	normal 7 – 10 unter 7 : Depression des Neugeborenen
ph arteriell	Normalwert:> 7,25 pH-wert unter 7=pathologisch (Azidose)
pO2 art.	Normalwert: 70- 85 mmHg
pCO2 art.	Normalwert: 32-45 mmHg
BE art.	Normalwert: -4 bis +3 mmol/l
Lactat art.	Normalwert: 0,5 - 2,7mmol/l
ph venös	Normalwert: 7,29 -7,45
pO2 venös	Normalwert: 35-44 mmHg
pCO2 venös	Normalwert :42-50 mmHg
BE venös	Normalwert: -4 bis +3 mmol/l
Lactat venös	Normalwert: 0,5 - 2,7 mmol/l
Leukozyten	> 15000/ μ l pathologisch
CRP	> 8 mg/l pathologisch

Tab. 11: Referenzwerte

Einteilung des Body Mass Index

BMI < 18,5	Untergewicht
BMI = 18,5 – 24,9	Normalgewicht
BMI = 25 – 29,9	Übergewicht
BMI > 30	Adipositas

Tab. 12: Einteilung des BMI (Centers for Disease Control and Prevention)

2.6 Statistische Datenerhebung

Nach der Eingabe alle Parameter erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe von SPSS17 (SPSS Inc. Chicago, IL).

Zur quantitativen Analyse der Merkmale wurden statistische Kenngrößen benötigt. Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Minimum, Maximum, absolute und relative Häufigkeiten wurden ermittelt. Diese Kenngrößen stellten in Summe eine deskriptive Statistik dar.

Für die Aussage der statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt; zweiseitige p-Werte mit $p < 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

Abhängig von der Fragestellung wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt.

Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests und Odds- Ratios wurden für kategoriale Variablen verwendet. Weiters wurden parametrische Tests (t –Test) und nicht- parametrische Tests wie der Mann-Whitney-Test und der Wilcoxon-Test durchgeführt.

2.7 Literaturrecherche

Es wurden verschiedene Literaturquellen herangezogen. In elektronischen Datenbanken wie z.B. PubMed, Medline wurden Publikationen, aktuelle Studien und Reviews gefunden. Gynäkologische, geburtshilfliche Fachliteratur und Bücher für Kinderheilkunde stellten eine wichtige Grundlage für die Literaturrecherche dar.

3 Ergebnisse – Resultate

Der Schwerpunkt der Resultate bezieht sich in erster Linie auf die Fallgruppe (Vergleich der untersuchten Parameter zwischen Vollbild und Teilbild einer Chorioamnionitis). Klinisch relevante Parameter wurden zusätzlich mit der Kontrollgruppe (ohne histologisch verifizierte Chorioamnionitis) verglichen.

3.1 Mütterliche Parameter

3.1.1 Mütterliches Alter

<i>Alter in Jahren</i>				
<i>Gruppe</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Vollbild (n= 60)	30 ± 6	31	16	47
Teilbild (n= 58)	31 ± 6	32	16	41
Kontrollen (n= 99)	30 ± 6	31	15	45

Tab. 13: Mittelwerte des mütterlichen Alters

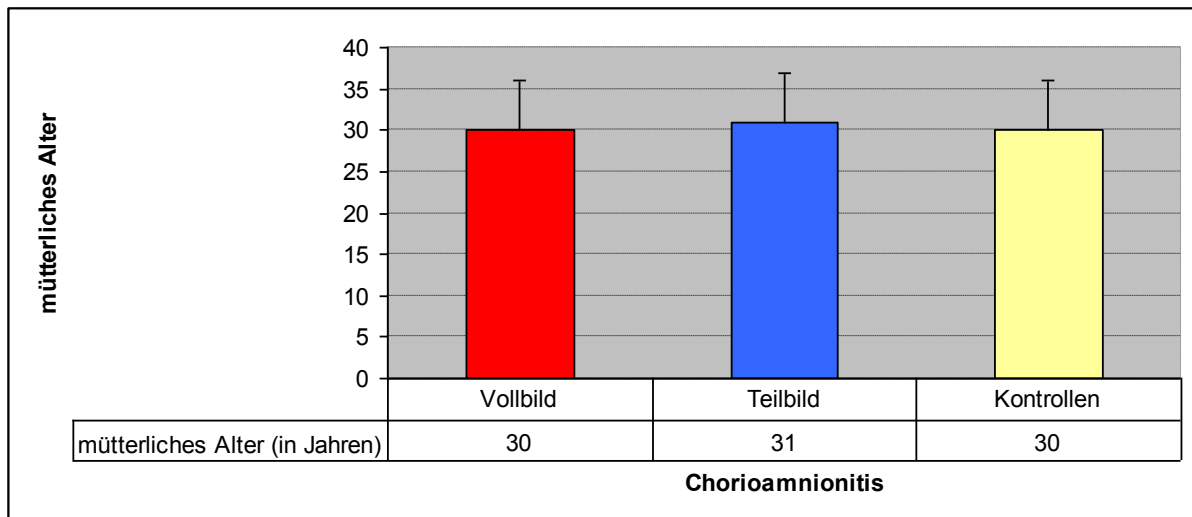


Abb. 5: Vergleich des Alters zwischen den Gruppen

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,54$) beim mütterlichen Alter zwischen den Gruppen konnte nicht gezeigt werden.

3.1.2 BMI

BMI (kg/m²)				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 53)	24,93 ± 4,27	24	17	36,9
Teilbild (n= 55)	23,97 ± 3,16	24	17,5	31,2
Kontrollen (n= 96)	26,16 ± 5,62	25,1	18,9	64,9

Tab. 14: Mittelwerte des BMI

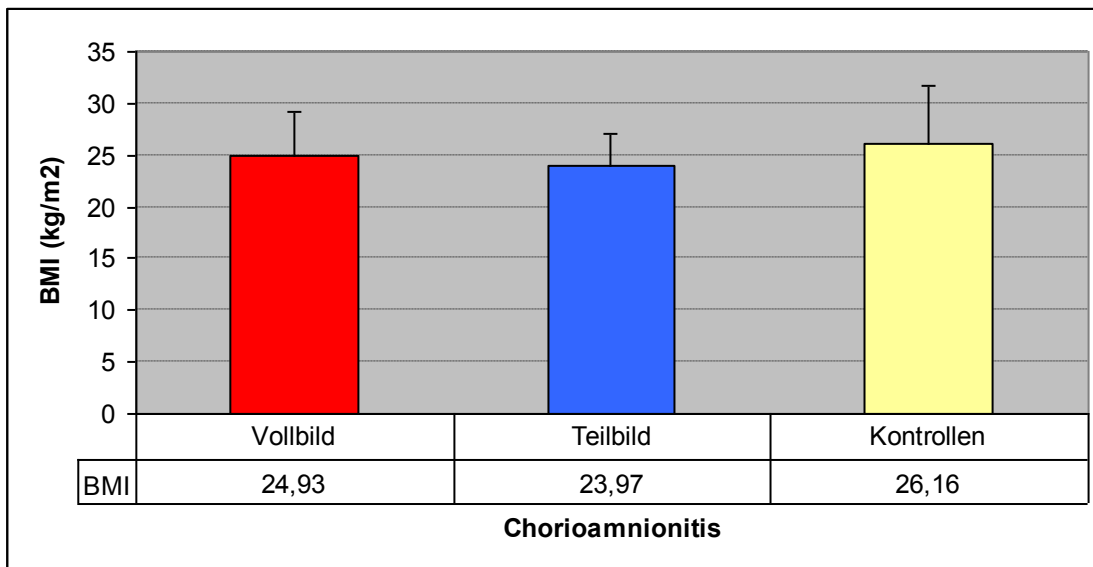


Abb. 6: Vergleich des BMI zwischen den Gruppen

Die Varianzanalyse (ANOVA) zeigte einen signifikanten Unterschied ($p= 0,02$) des Body Mass Index zwischen den Gruppen. Schwangere mit einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis hatten einen niedrigeren BMI als jene Frauen ohne diagnostizierter Chorioamnionitis. Im Vergleich Vollbild versus Teilbild konnte gezeigt werden, dass der Mittelwert des BMI bei Frauen mit Teilbild niedriger ist als mit Vollbild der Entzündung.

3.1.3 Primigravida und Parität

Mütterliche Parameter	Vollbild	Teilbild	Kontrollen
Primigravida ja	25% (n= 15)	44,8% (n= 26)	52,5% (n= 52)
Primigravida nein	75% (n= 45)	55,2% (n= 32)	46,5% (n= 46)
Primipara	36,7% (n= 22)	56,9% (n= 33)	58,6% (n= 58)
Multipara	63,3% (n= 38)	43,1% (n= 25)	41,4% (n= 41)

Tab. 15: Prozentangabe von Primigravida, Primipara/Multipara

In der Gruppe Vollbild einer Chorioamnionitis gab es signifikant weniger Erstschwangere ($p= 0,01$) und Erstgebärende ($p= 0,02$).

3.1.4 Nikotin

Gruppen	Nikotin -JA	Nikotin-NEIN
Vollbild	n=17 28,8%	n=42 71,2%
Teilbild	n= 13 22,8%	n= 44 77,2%
Kontrollen	n= 33 34,4%	n= 63 65,6%

Tab. 16: Prozentangabe der Raucher und Nichtraucher zwischen den Gruppen

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab jedoch keine Signifikanz ($p= 0,32$) zwischen den 3 Gruppen.

3.1.5 Maternale Entzündungsparameter

Klinisch relevante Entzündungsparameter wie Leukozyten ante-partum / intra-partum und CRP ante-partum / intra-partum wurden zwischen Vollbild und Teilbild sowie zwischen Vollbild/ Teilbild versus Kontrollen (ohne Chorioamnionitis) verglichen.

► Leukozyten ante-partum

Leukozyten ap / μ l				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 57)	12936 \pm 3708	12130	7300	23930
Teilbild (n= 53)	12568 \pm 3352	12400	4240	20200
Kontrollen (n= 88)	12319 \pm 3582	11745	5100	24860

Tab. 17: Lagemaße der Leukozyten ap Werte

16/57 Schwangeren mit Vollbild und 11/53 Schwangeren mit Teilbild einer Chorioamnionitis zeigten eine Leukozytose (> 15 000/ μ l).

Die ANOVA zeigte keine Signifikanz ($p= 0,596$) der Leukozytenwerte antepartal zwischen den Gruppen.

► Leukozyten intra-partum

Leukozyten ip / μ l				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 52)	15584 \pm 3816	15145	8830	26300
Teilbild (n= 52)	14200 \pm 4035	13535	6130	23400
Kontrollen (n= 78)	13862 \pm 4155	13495	7370	27580

Tab. 18: Lagemaße der Leukozyten-ip Werte

Die Überprüfung auf Signifikanz mittels ANOVA ergab $p=0,054$. Dies bedeutete, dass das Ergebnis gerade nicht signifikant war.

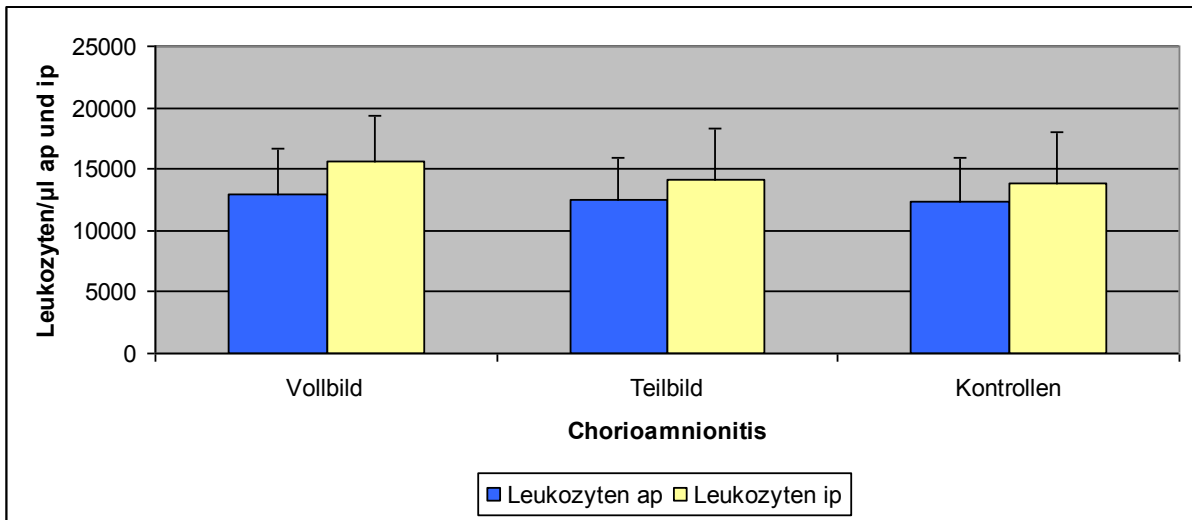


Abb. 7: Vergleich der Mittelwerte zwischen Leukozyten ap und ip

► *CRP ante-partum*

<i>CRP ap (mg/l)</i>				
<i>Gruppen</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Vollbild (n= 55)	23,4 ± 29,4	12,3	0,1	140
Teilbild (n= 51)	14,6 ± 16,7	9,4	0,4	81
Kontrollen (n= 86)	7,7 ± 7,9	4,9	0,1	37

Tab. 19: Lagemaße der CRP ap Werte

Die ANOVA zeigte, dass ein hoch signifikanter Unterschied ($p= 0,00$) der antepartalen CRP – Werte zwischen den Gruppen vorlag.

Der Post Hoc Test zeigte, dass Schwangere ohne histologisch verifizierte Chorioamnionitis (Kontrollen) signifikant niedrigere CRP - Werte hatten als jene mit einem histologischen Vollbild einer Entzündung ($p=0,00$). Zwischen Kontrollen versus Teilbild konnte keine Signifikanz gefunden werden ($p= 0,111$). Weiters wurde Vollbild versus Teilbild verglichen. Schwangere mit Vollbild einer Chorioamnionitis hatten höhere CRP - Werte als jene mit Teilbild ($p= 0,05$).

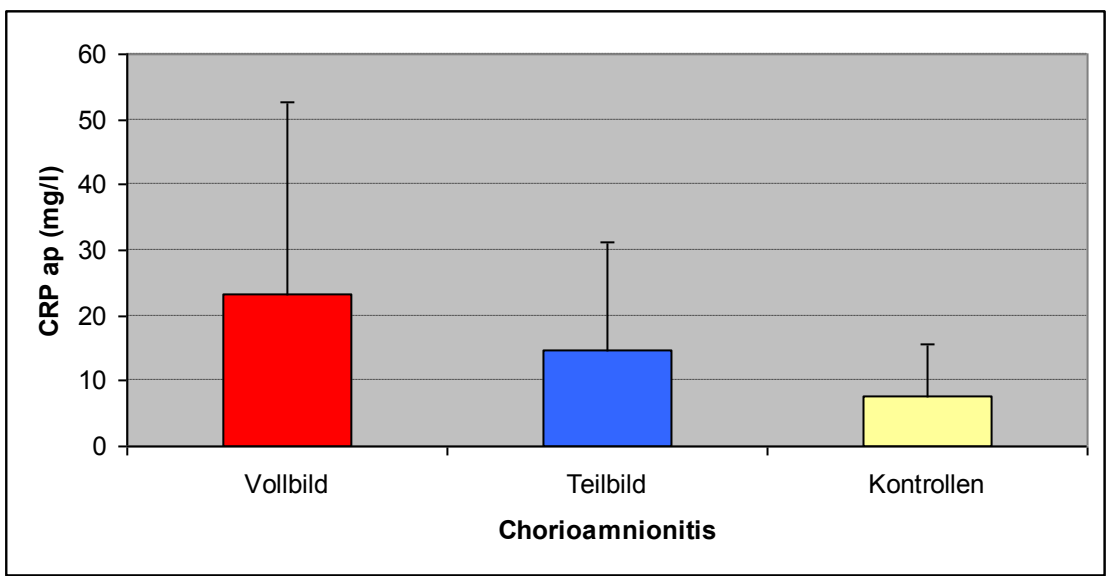


Abb. 8: Vergleich der Mittelwerte des CRP ap zwischen den Gruppen

► *CRP intra-partum*

Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 49)	33 ± 25,9	27,5	0,7	113
Teilbild (n= 52)	17,2 ± 18	12,4	1	89
Kontrollen (n= 69)	9,9 ± 13,2	5,8	0,3	88,5

Tab. 20: Lagemaße der CRP ip - Werte

Auch bei den CRP ip – Werten zeigte die ANOVA, dass eine deutliche Signifikanz mit $p= 0,00$ vorlag.

Mittels Post Hoc Test wurden die CRP ip - Werte zwischen Vollbild, Teilbild und Kontrollen verglichen. Vergleicht man die Kontrollen (ohne Chorioamnionitis) mit dem Vollbild einer Chorioamnionitis, kommt man zu folgendem Ergebnis: Die CRP ip - Werte waren in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei Schwangeren mit einem diagnostizierten Vollbild ($p < 0,001$). Bei Kontrollen versus Teilbild ergab sich keine Signifikanz. Vergleicht man Vollbild versus Teilbild, erkennt man eine deutliche Signifikanz ($p=0,00$). CRP ip - Werte waren bei Schwangeren mit einem Vollbild einer Entzündung wesentlich höher als bei jenen mit einem Teilbild der Entzündung.

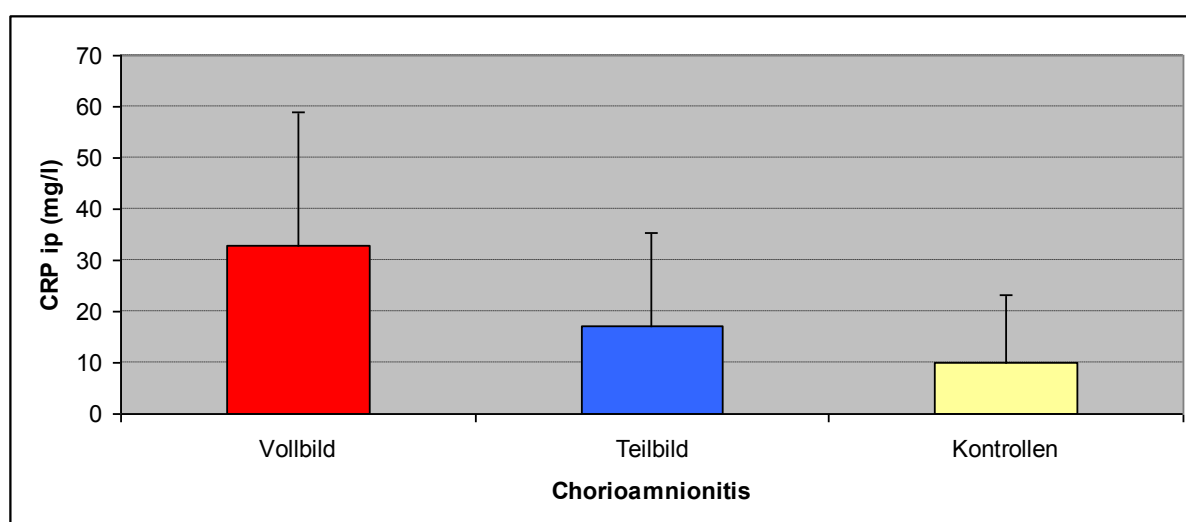


Abb. 9: Vergleich der Mittelwerte des CRP ip zwischen den Gruppen

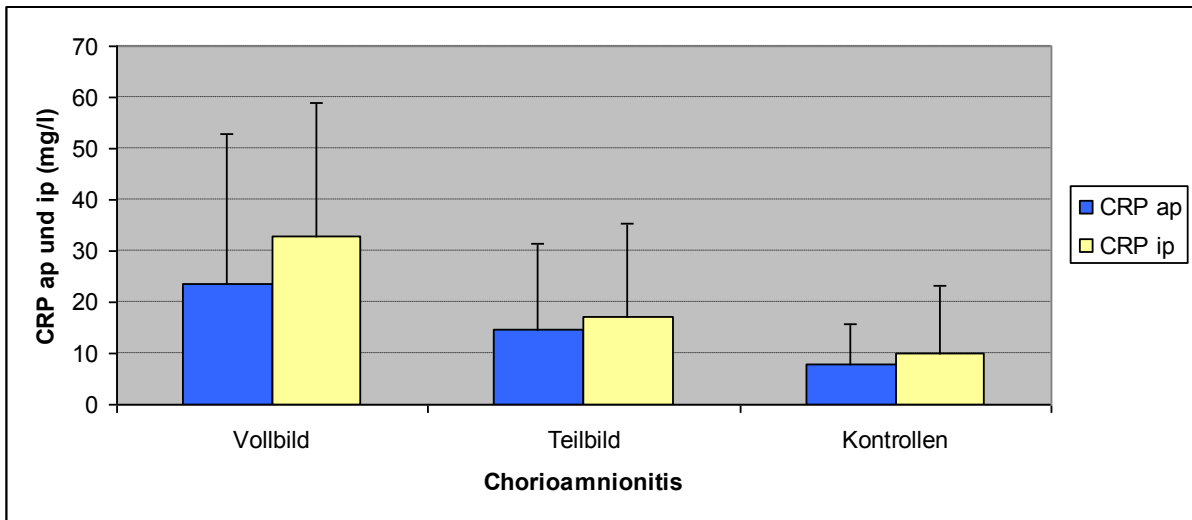


Abb. 10: Vergleich der Mittelwerte zwischen CRP ap und ip

3.2 Schwangerschaftsbedingte Parameter

3.2.1 Vorzeitiger Blasensprung (PPROM) und vorzeitige Wehentätigkeit (vWT)

Die Gesamtzahl der Schwangeren mit histologisch verifizierter Chorioamnionitis betrug 121 (n= 121).

Vorraussetzung für die Fallgruppe war das Vorliegen eines PPROM oder vWT in Verbindung mit einer Chorioamnionitis.

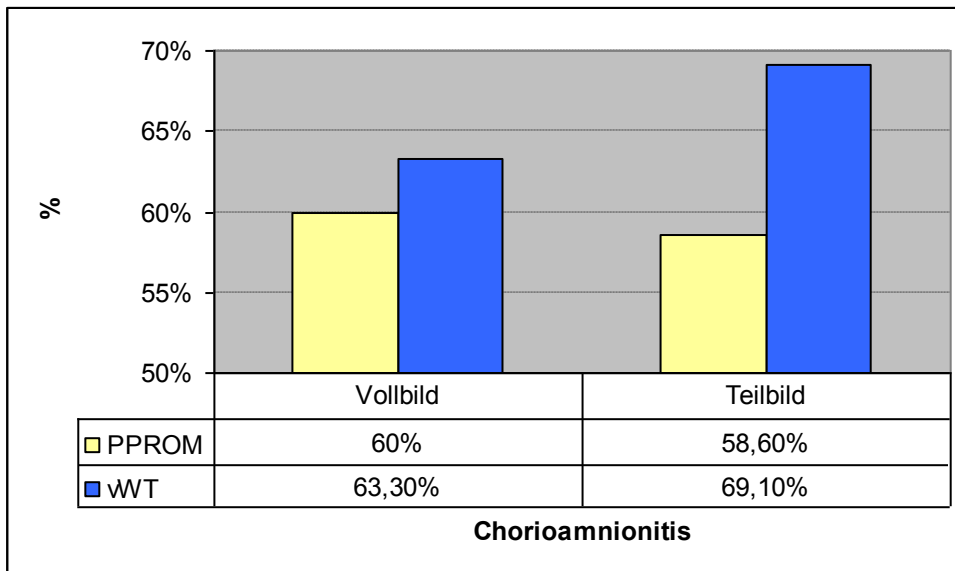


Abb. 11: Häufigkeit von PPROM und vWT

3.2.2 Gestationsalter (GA) zum Zeitpunkt des PPROM

GA zum Zeitpunkt des PPROM				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 36)	27,4 ± 3,8	27	18	33
Teilbild (n= 34)	28.6 ± 4,6	29	19	35
Kontrollen (n= 80)	30,6 ± 3,4	31	14	34

Tab. 21: Mittelwerte des Gestationsalters zum Zeitpunkt des PPROM

Die ANOVA stellte eine eindeutige Signifikanz mit $p= 0,00$ fest. Der Post Hoc Test zeigte eine Signifikanz ($p= 0,00$) zwischen der Kontrollgruppe und dem Vollbild der Fallgruppe. Schwangere mit einem Vollbild einer Chorioamnionitis erlitten den Blasensprung früher als jene ohne einer Chorioamnionitis. Vergleicht man die Kontrollgruppe mit dem Teilbild der Fallgruppe, ergab sich keine Signifikanz ($p= 0,06$). Zwischen Vollbild und Teilbild einer Chorioamnionitis wurde ebenso kein signifikanter Unterschied ($p= 0,60$) festgestellt.

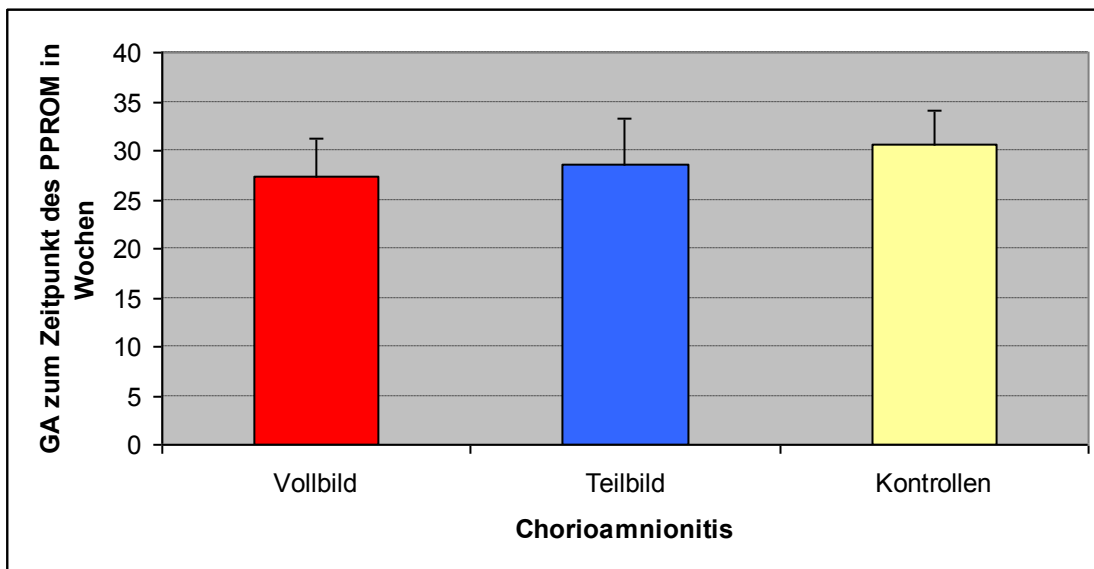


Abb. 12: Vergleich des GA zum Zeitpunkt des PPROM zwischen den Gruppen

3.2.3 Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges (vBS) oder Auftreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit (vWT) und der Geburt

<i>Dauer vBS – Geburt in Tagen</i>				
<i>Gruppen</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Vollbild (n= 35)	9,6 ± 13,6	4,0	0,2	60,4
Teilbild (n= 32)	9,6 ± 20,5	1,7	0	73
Kontrollen (n= 81)	4,7 ± 11,7	0,9	0	68,4
<i>Dauer vWT – Geburt in Tagen</i>				
Vollbild (n= 34)	7,1 ± 13,1	0,8	0	59
Teilbild (n= 38)	6,4 ± 12,7	1,1	0,04	63
Kontrollen (n= 45)	6,8 ± 12,8	0,6	0,1	51,5

Tab. 22: Mittelwerte der Latenzzeit vBS – Geburt und vWT – Geburt

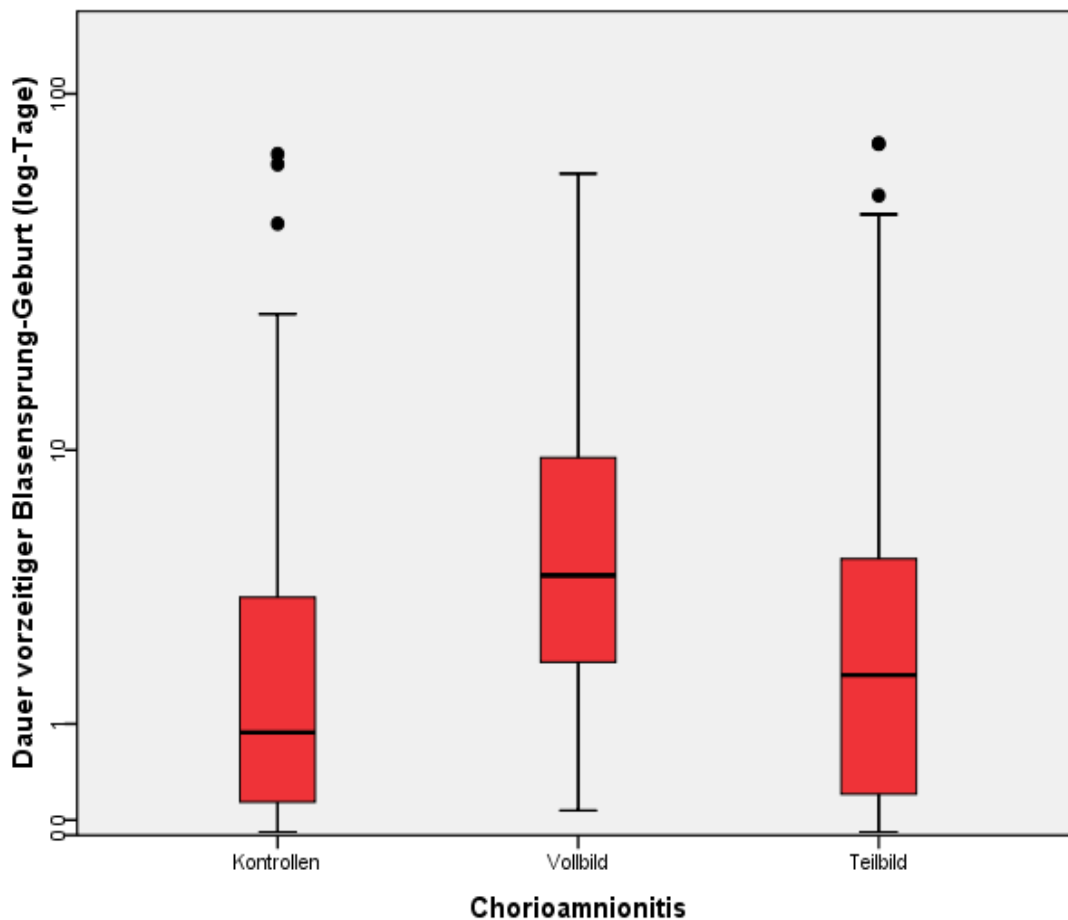


Abb. 13: Boxplot: Darstellung der Latenzzeit vBS – Geburt zwischen den Gruppen

Es konnte weder bei der Dauer vBS – Geburt ($p=0,12$), obwohl die durchschnittliche Latenzzeit in der Kontrollgruppe niedriger erschien, noch bei der Dauer vWT – Geburt ($p=0,98$) eine Signifikanz gezeigt werden.

3.2.4 Intravaginale Infektion und Keimarten

Es gibt verschiedene Keimarten, die mit der Entstehung einer Chorioamnionitis assoziiert sind bzw. auch in der Kontrollgruppe ohne Chorioamnionitis eine Rolle spielen.

Keim	Chorioamnionitis (Vollbild und Teilbild)	Kontrollen
Enterokokken	37,8%	38,4%
Streptokokken B	12,2%	14%
E. coli	32,2%	32,6%
Lactobazillen	30%	38,4%
Ureaplasma	26,7%	17,4%
Gardnerella	24,4%	3,5%
Klebsiella	7,8%	4,7%
Pilze	3,3%	11,6%

Tab. 23: Häufigkeiten in % der Keimarten

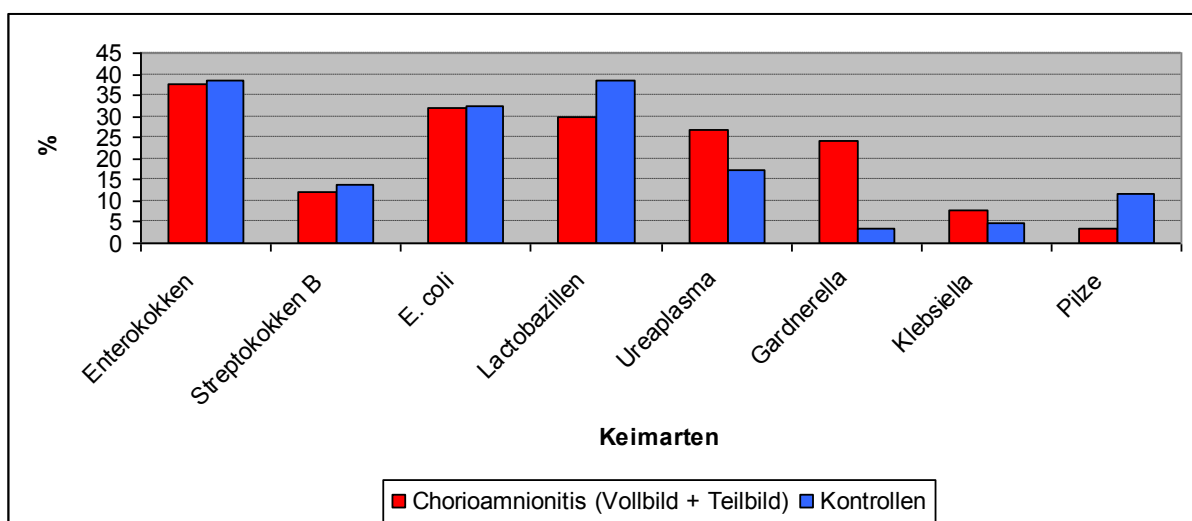


Abb. 14: Häufigkeiten in % der Keimarten bei Chorioamnionitis (Vollbild und Teilbild) und ohne Chorioamnionitis

Die am häufigsten vorkommenden Keime im vaginalen Bereich waren die Enterokokken, E. coli - Bakterien und Laktobazillen.

Auffällig war, dass bei Vorliegen einer Chorioamnionitis in der Vaginalkultur häufiger Ureaplasmen und Gardnerella gefunden wurden.

3.2.5 Oligo/Anhydramnion

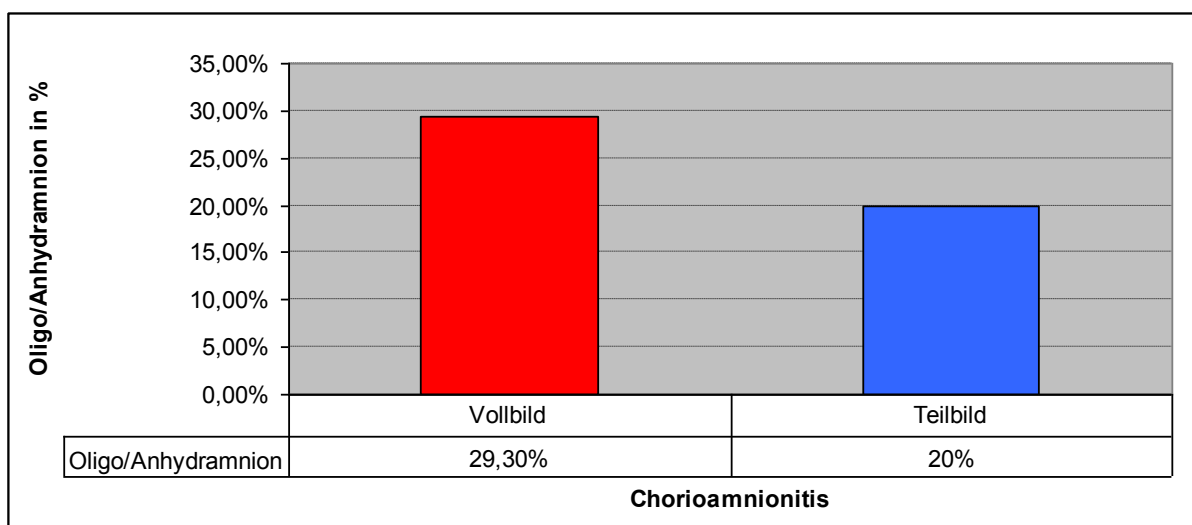


Abb. 15: Häufigkeit in % von Auftreten eines Oligo/Anhydramnion

Ein Oligo/Anhydramnion kam häufiger beim Vollbild als beim Teilbild vor.

Der Chi-Quadrat-Test ermittelte jedoch keine Signifikanz ($p=0,27$).

3.2.6 Kindslage

<i>Lage</i>	<i>Vollbild</i>	<i>Teilbild</i>	<i>Kontrollen</i>
Schädellage	66,1% (n= 39)	82,1% (n= 46)	64,6% (n= 64)
Beckenendlage	30,5% (n= 18)	14,3% (n= 8)	32,3% (n= 32)
Querlage	3,4% (n= 2)	3,6% (n= 2)	3% (n= 3)

Tab. 24: Prozentangabe über die Kindslage

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,11$).

3.2.7 Funisitis

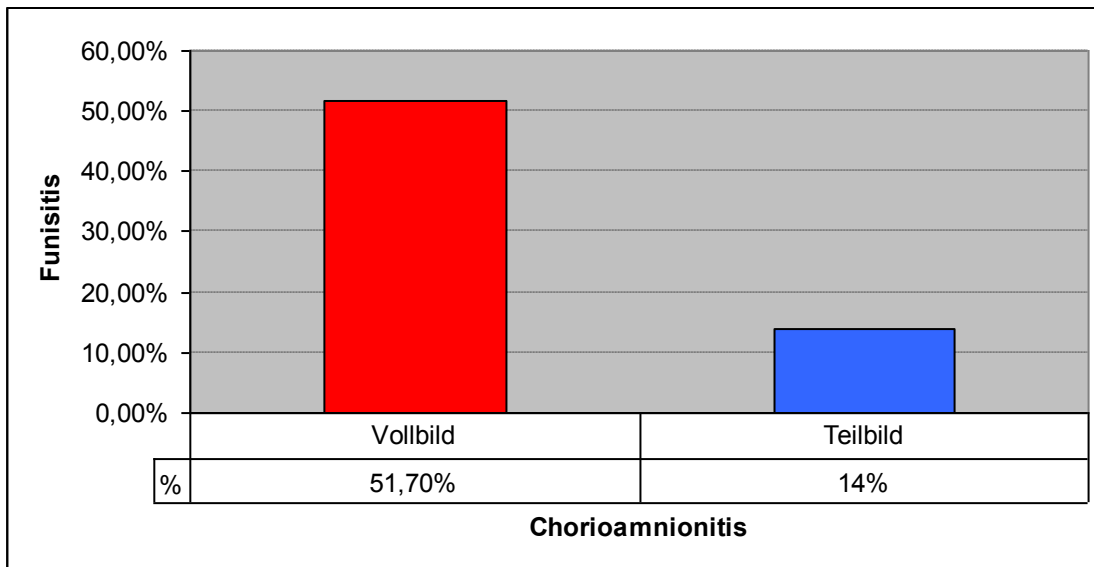


Abb. 16: Vergleich der Häufigkeit (%) in Entwicklung einer Funisitis zwischen Vollbild und Teilbild

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fisher zeigten einen signifikanten Unterschied ($p=0,00$). Beim Vollbild einer Chorioamnionitis wurde signifikant häufiger eine Funisitis diagnostiziert.

3.3 Kindliche Parameter

3.3.1 Geschlecht

Geschlecht	Vollbild	Teilbild	Kontrollen
weiblich	45% (n= 27)	43,1% (n= 25)	39,4% (n= 39)
männlich	55% (n= 33)	56,9% (n= 33)	60,6% (n= 60)

Tab. 25: Geschlechterverteilung in %

Das männliche Geschlecht dominierte in der Chorioamnionitisgruppe (Vollbild/Teilbild) und in der Kontrollgruppe. Jedoch wurde keine Signifikanz der Geschlechterverteilung mittels Chi-Quadrat-Test ($p= 0,77$) festgestellt.

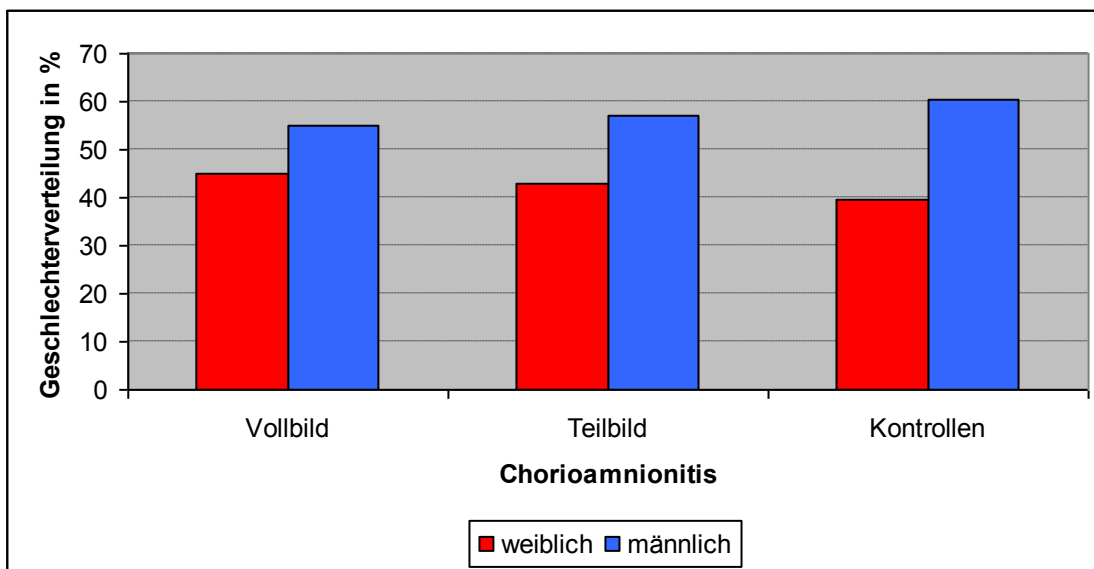


Abb. 17: Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen

3.3.2 Gestationsalter bei der Geburt

Gestationsalter in Wochen				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n= 60)	28,8 ± 3	29	24	34
Teilbild (n= 58)	29,9 ± 3,3	29,5	24	35
Kontrollen (n= 99)	30,8 ± 2,5	31	24	34

Tab. 26: Mittelwerte des Gestationsalters

Es zeigte sich mittels ANOVA ein signifikanter Unterschied ($p= 0,00$) beim Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.

Der Post Hoc Test zeigte, dass in der Kontrollgruppe das Gestationsalter höher war als bei Schwangeren mit Vollbild einer Chorioamnionitis in der Fallgruppe ($p= 0,00$). Zwischen Kontrollen versus Teilbild ($p= 0,20$) und Vollbild versus Teilbild ($p= 0,09$) konnte man keinen signifikanten Unterschied zeigen.

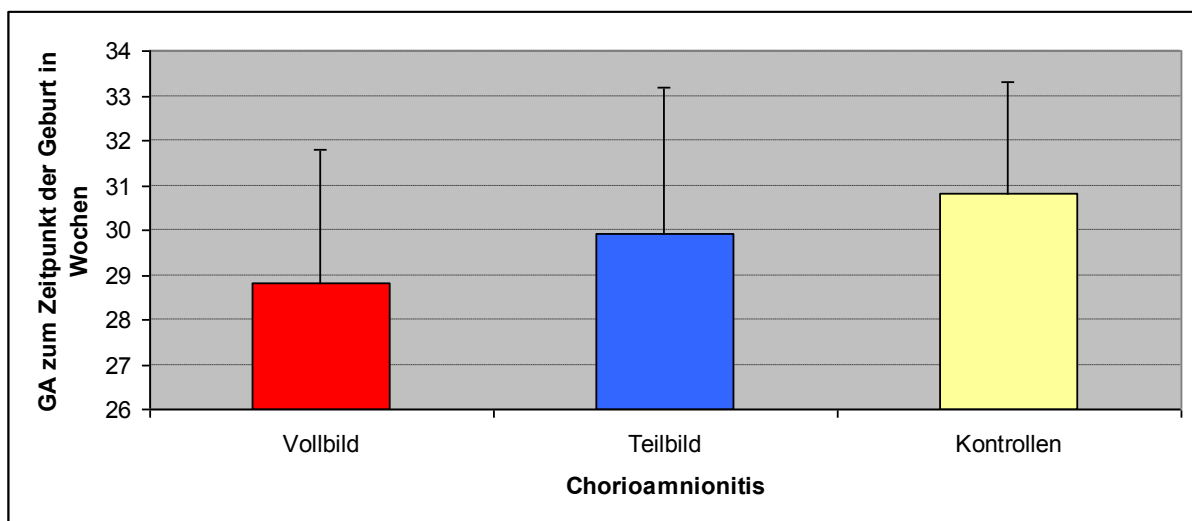


Abb. 18: Vergleich des GA zum Zeitpunkt der Geburt zwischen den Gruppen

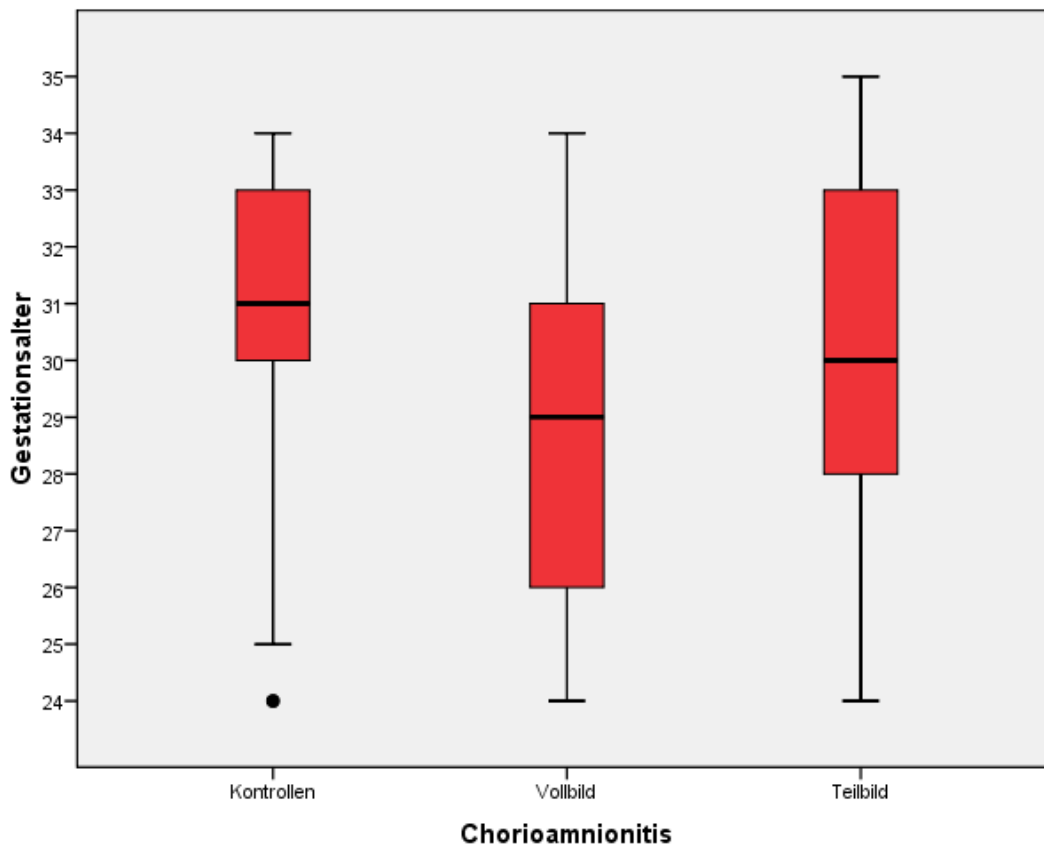


Abb. 19: Boxplot: Darstellung des GA

3.3.3 Gewicht

Gewicht in g				
Gruppen	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n=59)	1308,9 ± 500,1	1230	580	2440
Teilbild (n=58)	1486,7 ± 587	1390	480	2880
Kontrollen (n=99)	1610,2 ± 442,1	1620	410	2400

Tab. 27: Mittelwerte des Geburtsgewichtes

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,001$). Schwangere mit Vollbild einer Chorioamnionitis gebaren Kinder mit einem niedrigeren Geburtsgewicht als jene mit Teilbild oder als jene ohne Chorioamnionitis. Frühgeborene von Müttern ohne Entzündung der Eihäute (Kontrollgruppe) hatten ein höheres Gewicht als jene in der Fallgruppe.

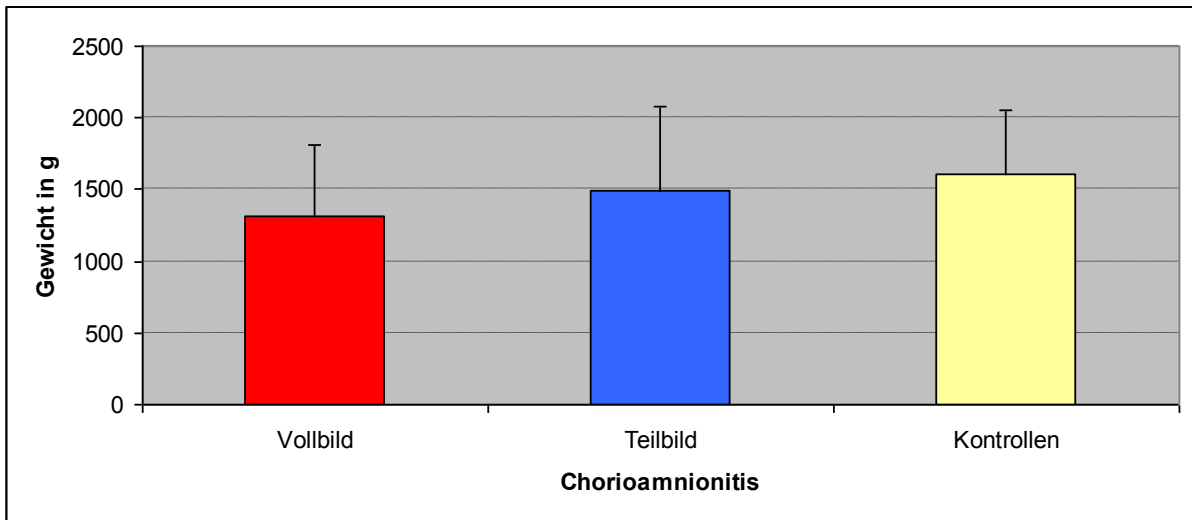


Abb. 20: Vergleich des Geburtsgewichtes zwischen den Gruppen

3.3.4 Apgar 5

Apgar 5				
Chorioamnionitis	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
Vollbild (n=59)	8 ± 2	9	1	10
Teilbild (n=55)	9 ± 1	9	4	10

Tab. 28: Mittelwerte des Apgar 5

Einen signifikanten Unterschied ($p= 0,098$) zwischen Vollbild und Teilbild in Bezug auf den Apgar 5 konnte der t-Test nicht zeigen.

3.3.5 Arterielle Blutgasanalyse

arterielle Blutgase	Chorioamnionitis	$\bar{x} \pm s$	Median	Minimum	Maximum
pH	Vollbild (n=57)	7,3 ± 0,08	7,3	7	7,47
pH	Teilbild (n=56)	7,3 ± 0,07	7,3	7,1	7,46
pO2(mmHg)	Vollbild (n=54)	20,97 ± 10,29	19,55	4,4	56,1
pO2(mmHg)	Teilbild (n=52)	20,33 ± 8,61	18,85	4,4	45,9
pCO2(mmHg)	Vollbild (n=54)	45,82 ± 12,53	44,55	21	88,3
pCO2(mmHg)	Teilbild (n=52)	46,6 ± 10,91	47,05	26,9	77,6
BE(mmol/l)	Vollbild (n=51)	-3,65 ± 3,27	-2,70	-14,6	0,7
BE(mmol/l)	Teilbild (n=51)	-3,67 ± 3,21	-3,30	-12,3	2,3
Lactat(mmol/l)	Vollbild (n=23)	3,84 ± 1,80	3,50	1,7	9,4
Lactat(mmol/l)	Teilbild (n=27)	3,64 ± 1,41	3,30	1,3	8,3

Tab. 29: Mittelwerte der arteriellen Blutgase

Der t-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Vollbild und Teilbild in Bezug auf arterielle Blutgase.

pH → p= 0,94

pO2 → p= 0,73

pCO2 → p= 0,73

BE → p= 0,97

Lactat → p= 0,66

3.3.6 Kindliches Outcome

Hirnläsion

<i>Hirnläsion</i>	<i>Vollbild</i>	<i>Teilbild</i>	<i>Kontrollen</i>
<i>PVL</i>	n= 3 5,9%	n= 6 12,2%	n= 10 11,1%
<i>IVH</i>	n= 8 15,7%	n= 5 10,2%	n= 11 12,2%
<i>PVL und IVH</i>	n= 1 2%	n= 0 0%	n= 1 1,1%

Tab. 30: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten von Hirnläsionen

Die Analyse bezüglich Auftreten von Hirnläsionen in Abhängigkeit zur Plazentahistologie ergab keine Signifikanz ($p= 0,836$).

Pulmonale Erkrankungen

<i>Pulmonale Erkrankung</i>	<i>Vollbild</i>	<i>Teilbild</i>	<i>Kontrollen</i>
<i>IRDS</i>	n= 22 43,1%	n= 25 52,1%	n= 47 52,8%
<i>Pneumonie</i>	n= 3 5,9%	n= 1 2,1%	0%
<i>IRDS und Pneumonie</i>	n= 1 2%	n= 1 2,1%	0%

Tab. 31: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten von pulmonalen Erkrankungen

Das Auftreten von pulmonalen Komplikationen erbrachte keinen unmittelbaren Zusammenhang zur Entzündungskomponente der Plazenta ($p= 0,203$).

Die Diagnose der Pneumonie war insgesamt selten, fand sich allerdings nicht in der Kontrollgruppe. Das IRDS als kindliche Komplikation trat häufiger in der Kontrollgruppe auf.

Sepsis

Sepsis ja/nein	Vollbild	Teilbild	Kontrollen
Sepsis nein	n=36 70,6%	n=37 77,1%	n=87 97,8%
Sepsis ja	n=15 29,4%	n=11 22,9%	n=2 2,2%

Tab. 32: Häufigkeitsangabe in % über das Auftreten einer Sepsis

Der Qui-Quadrat-Test nach Pearson zeigte eine Signifikanz ($p= 0,00$).

Schwangere mit einem Vollbild einer Chorioamnionitis sind dem größten Risiko ausgesetzt, ein Kind mit dem späteren Erkrankungsbild einer Sepsis zu gebären. Auch beim Teilbild wurde noch ein beachtlicher Prozentsatz dieser Komplikation gefunden.

Exitus letalis

Exitus letalis	Vollbild	Teilbild	Kontrollen
Exitus letalis	N=6 11,5%	N=2 3,8%	N=5 5,1%

Tab. 33: Angabe in % von verstorbenen Neugeborenen

Eine Signifikanz ($p= 0,29$) lag nicht vor, allerdings zeigte sich, dass bei Vorliegen eines Vollbildes etwa 1 von 10 Kindern verstorben war, was allerdings auch mit dem niedrigeren Gestationsalter assoziiert war.

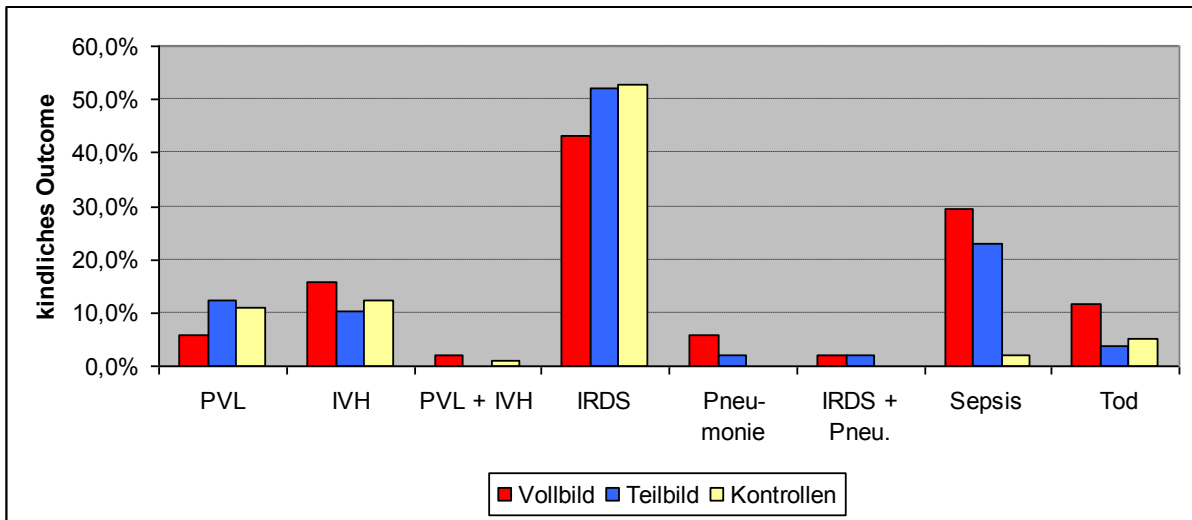


Abb. 21: Vergleich der kindlichen Folgen zwischen den Gruppen

Von allen postpartalen Komplikationen entwickelten die Frühgeborenen ein Infant respiratory distress syndrom (IRDS) am häufigsten.

Antibiose post partum

<i>Antibiose post partum</i>	<i>Vollbild</i>	<i>Teilbild</i>	<i>Kontrollen</i>
Antibiose	n=42 82,4%	n=35 77,8%	n=57 65,5%

Tab. 34: Häufigkeit (%) der Verabreichung eines Antibiotikum post partum

Ein signifikanter Unterschied in der Verabreichung von Antibiotika ($p= 0,07$) konnte nicht gezeigt werden.

4. Diskussion

Mütterliche Parameter

Mütterliches Alter

Das Alter der Mütter in der Fallgruppe unterschied sich zwischen Vollbild und Teilbild einer Chorioamnionitis. Der Mittelwert des Alters bei Vorliegen eines Vollbildes lag bei 30 ± 6 Jahren und bei Vorliegen eines Teilbildes bei 31 ± 6 Jahren. In der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Alter auch bei 30 ± 6 Jahren.

Unsere Berechnungen ergaben in Bezug auf das maternale Alter keinen signifikanten Unterschied.

Dazu konnten Been et al. ähnliche Ergebnisse zeigen, die auch nicht signifikant waren. Das Durchschnittsalter bei Schwangeren mit und ohne Chorioamnionitis lag bei $30,8 \pm 4,9$ und $30,8 \pm 5,3$ Jahren.(54)

BMI

In Bezug auf den mütterlichen BMI (kg/m^2) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Schwangere, von denen in der Plazentahistologie eine Chorioamnionitis diagnostiziert wurde, hatten einen niedrigeren BMI als jene ohne histologisch verifizierter Chorioamnionitis. Jene Mütter mit der Diagnose Teilbild einer Chorioamnionitis hatten einen niedrigeren BMI als jene mit der Diagnose Vollbild ($23,97 \pm 3,16$ versus $24,93 \pm 4,27$).

Laut der Einteilung des BMI nach Centers for Disease Control and Prevention waren die Schwangeren in der Fallgruppe normalgewichtig. Im Vergleich dazu neigten die Mütter in der Kontrollgruppe zu Übergewicht. (siehe Tab.12)

Joy et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen maternalem BMI und der Latenzzeit PPRM (zwischen der 24. und 32. SSW) – Geburt, sowie den Zusammenhang zwischen den Parametern Adipositas, vorzeitiger Blasensprung und Auftreten einer Chorioamnionitis oder einer Endometritis.

Outcome	Untergewicht n = 85	Normalgewicht n = 287	Übergewicht n = 112	Adipositas n = 67	Adipositas permagna n = 11
Chorioamnionitis n (%)	13 (15,3%)	44 (15,3%)	24 (21,4%)	14 (20,9%)	1 (9,09%)
Latenzzeit in Tagen (Median mit interquantilen Bereich)	5 (2-11)	4 (2-11)	6 (2-12)	4 (2-12)	7 (2-11)

Es konnte keine Signifikanz gezeigt werden. Der BMI hatte weder Auswirkungen auf die Latenzzeit (PPROM – Geburt) noch auf infektiöse Komplikationen.(55)

Gravidität/Parität

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit bereits vorangegangenen Schwangerschaften häufiger eine Chorioamnionitis entwickelten als Frauen, die ihre erste Schwangerschaft erlebten. Es konnte eine deutliche Signifikanz gezeigt werden.

In Bezug auf die Parität (Primipara/ Multipara) konnte ebenso eine deutliche Signifikanz nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass Schwangere mit der Diagnose Vollbild einer Chorioamnionitis in 63,3% Mehrgebärende waren.

In der Kontrollgruppe mit vBS ohne Entzündung überwogen die Primigravidität und die Primiparität. Ramsey et al. konnten ebenso zeigen, dass eine Chorioamnionitis bevorzugt bei Mehrgebärenden auftrat. Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant.(56)

Nikotin

Ein Zusammenhang zwischen Chorioamnionitis und Nikotinkonsum konnte nicht bewiesen werden. Der prozentuelle Anteil der Nichtraucherinnen überwog in allen Gruppen.

Goldenberg et al. hatten auch den Parameter Nikotin in der „Alabama Preterm Birth Study“ untersucht in Zusammenhang mit dem fetalen Geschlecht und mit pathologischen Plazentaveränderungen. In dieser Untersuchung zeigte sich ebenfalls, dass die Mehrzahl der Mütter Nichtraucherinnen waren.(57) Aber Harger et al. und Hadley et al. publizierten, dass Rauchen ein signifikanter Risikofaktor für einen vorzeitigen Blasensprung ist.(58) (59)

Entzündungsparameter

In unserer Studie wurden die Entzündungsparameter wie das CRP und die Leukozytenzahl ante-partum und intra-partum auf klinische Relevanz in der Diagnostik der Chorioamnionitis untersucht.

Bei jeder Schwangeren wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt, wobei sich die Auswertung auf die Laborwerte zum Zeitpunkt der Geburt bezieht.

In Bezug auf die antepartale Leukozytenzahl konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Vergleichen wir dazu die Leukozytenzahl intra-partum, erkannte man, dass die Leukozyten während des Geburtsvorganges anstiegen. Beim Vollbild der Chorioamnionitis lag der Mittelwert bei $15584 \pm 3816 /\mu\text{l}$. In diesem Fall kann man von einer Leukozytose ($> 15\ 000/\mu\text{l}$) sprechen. Es ist schwer nachzuweisen, wodurch es zu diesem Anstieg der Leukozyten kam. Einerseits bedingt durch Entzündung und Stress, aber andererseits kann laut Diebel et al. auch die Lungenreifeinduktion zur cortisoninduzierten Leukozytose führen.(60) Laut Edwards et al. kann eine milde Leukozytose durch Wehentätigkeit oder durch die Schwangerschaft selbst ausgelöst werden.(61) Es lag zwischen den Gruppen Vollbild, Teilbild und der Kontrollgruppe grenzwertig eine Signifikanz vor.

Wir konnten nicht zeigen, dass die Leukozyten als Marker in der Diagnostik der Chorioamnionitis hilfreich waren.

In Bezug auf das C –reaktive Protein (CRP) erzielten wir ein aussagekräftiges Ergebnis. Es lag sowohl beim CRP ante-partum als auch beim CRP intra-partum ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Das Vollbild einer Chorioamnionitis zeigte wie erwartet die höchsten CRP- Werte. Daraus kann man schließen, dass eine histologisch verifizierte Chorioamnionitis mit positiven CRP-Werten korreliert. Weiters konnte man beobachten, dass ein CRP-Anstieg von ante-partum zu intra-partum vorlag. Wir konnten zeigen, dass das CRP in der Diagnostik der Chorioamnionitis von Bedeutung ist.

Konkordant zu unserem Ergebnis konnte auch Nowak et al. zeigen, dass das CRP ein verlässlicher Marker in der Aufdeckung einer Chorioamnionitis ist und dass es im Rahmen einer intrauterinen Infektion früher ansteigt als die Leukozyten.(62)

Nach Gojnic et al. und Ismail et al. ist das CRP ein Parameter, der in der Diagnosestellung sensitiver ist als andere standardisierte Laborparameter (Leukozyten) und klinische Untersuchungen.(63) (64)

Been et al. führten eine prospektive Studie mit dem Ziel durch, einen Zusammenhang zwischen einer histologischen Chorioamnionitis und dem neonatalen Outcome zu finden. Dazu untersuchten sie ebenfalls einige Parameter, unter anderem auch die Entzündungsparameter wie das CRP und die Leukozyten.

Entzündungsparameter	keine histologische Chorioamnionitis n= 180	diagnostizierte histologische Chorioamnionitis ohne fetale Beteiligung n= 53	diagnostizierte histologische Chorioamnionitis mit fetaler Beteiligung n= 68
CRP	10 (6%)	20 (38%), p < 0,001	39 (57%), p < 0,001
Leukozyten	1 (1%)	8 (15%) p < 0,01	18 (27%) p < 0,001

In Bezug auf das CRP konnte eine deutliche Signifikanz in den Gruppen histologisch diagnostizierte Chorioamnionitis mit/ohne fetale Beteiligung gezeigt werden. Ebenso wurde in Bezug auf die Leukozyten eine Signifikanz gefunden, jedoch lag das CRP in Führung.(54)

Romem et al. konnten zeigen, dass das CRP ein verlässlicher Marker in der Diagnostik der klinischen Chorioamnionitis ist. Laut Romem sind die Leukozyten, vor allem nach Cortisongabe prognostisch weniger aussagekräftig. (65)

Kontrovers zu den bisher angeführten Studien findet man in der Literatur Publikationen, in denen das CRP nicht als aussagekräftiger Marker in der Diagnostik der Chorioamnionitis propagiert wird. (66) (67)

Trochez – Martinez et al. kamen auch im Rahmen ihres Reviews zur Konklusion, dass es keinen sicheren Beweis für die Anwendung des CRP-Markers in der Frühdiagnostik der Chorioamnionitis gibt. (68)

Schwangerschaftsbedingte Parameter

Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPRM

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPRM lag in einer Studie von Ramsey et al. bei Schwangeren mit einer Chorioamnionitis im Durchschnitt bei $29,9 \pm 4$ Wochen und in der Kontrollgruppe (ohne Chorioamnionitis) bei $32,8 \pm 3,6$ Wochen. Er konnte mit einer hohen Signifikanz beweisen, dass im Rahmen einer Entzündung der Blasensprung in einer früheren Schwangerschaftswoche stattfand. (56)

Dieses Ergebnis konnten wir in unserer Studie ebenfalls mit einer hohen Signifikanz untermauern. Die Mittelwerte stimmten nicht exakt mit jenen von Ramsey überein, aber wir konnten zeigen, dass das Gestationsalter zum Zeitpunkt des vBS in der Fallgruppe niedriger war als in der Kontrollgruppe. Analysiert man die Fallgruppe, konnte man erkennen, dass das Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPRM bei der Diagnose Vollbild niedriger war als beim Teilbild ($27,4 \pm 3,8$ a versus $28,6 \pm 4,6$).

Latenzzeit zwischen Auftreten eines vBS oder vWT und Geburt

In unserer Studie konnten wir kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Korrelation Latenzzeit zwischen dem Auftreten eines vBS/vWT und der Geburt und der Chorioamnionitis erzielen. In der Kontrollgruppe war die Latenzzeit bezogen auf den vBS kürzer als in der Fallgruppe. In der Publikation von Ramsey et al. wurde auch über eine signifikant längere Latenzzeit zwischen Auftreten des vBS und der Geburt bei Vorliegen einer Chorioamnionitis als in der Kontrollgruppe berichtet. (56) Die Metaanalyse von Hutzal et al. führte zur Erkenntnis, dass die Antibiotikagabe im Rahmen eines vBS die Schwangerschaft signifikant ($p= 0,01$) verlängert und das

neonatale Erkrankungsrisiko reduziert. In Bezug auf die vorzeitige Wehentätigkeit konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine Antibiose zu einer Schwangerschaftsverlängerung führte.(69)

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis bewiesen Test et al., dass eine Latenzzeit von mehr als 72 Stunden signifikant ($p < 0,001$) häufiger mit einer Chorioamnionitis korrelierte.(70)

Bauer et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine Latenzzeit von mehr als 48 Stunden zwischen Blasensprung und Geburt signifikant häufiger mit der Entstehung von PVL assoziiert war.(47)

Park et al. publizierten in ihrer Arbeit, dass eine längere Latenzzeit nach vBS nicht mit einem erhöhten Risiko für eine klinische Chorioamnionitis, Vaskulitis und Funisitis assoziiert ist. Eine längere Latenzzeit zwischen vBS und Geburt war aber ein Risikofaktor für die Entwicklung einer histologischen Chorioamnionitis ($p = 0,03$). Fünf Schwangere mit einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis hatten nach dem vBS innerhalb von 24 h ihr Kind geboren, 9 zwischen 24 und 72 h, 5 hatten eine Latenzzeit von 72 – 168 h und bei 6 Patientinnen betrug die Dauer bis zur Geburt mehr als eine Woche. Ein Zusammenhang zwischen dem Intervall des vBS und der Geburt mit der Entstehung kindlicher cerebraler Läsionen konnte aber nicht gefunden werden.(71)

Keimarten

In unserer Arbeit hatten wir uns die Frage gestellt, welche Keime am häufigsten mit einer Chorioamnionitis assoziiert sind. Diese Analyse erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Die Enterokokken kamen in beiden Gruppen am häufigsten vor, gefolgt von E. coli (*Escherichia coli*), der ebenfalls gleich häufig in der Fall- und Kontrollgruppe auftrat. Ureaplasmen, *Gardnerella vaginalis* und *Klebsiella* kamen häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vor. Das Ergebnis war nicht signifikant.

Hillier et al. isolierten Bakterien aus dem Gebiet des Chorioamnions der Plazenta von Müttern, die auf Grund von vorzeitigen Wehen, eine Frühgeburt erlitten. Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien waren *Ureaplasma urealyticum* und *Gardnerella vaginalis*.(72)

Bei 151 Plazenten (GA < 32 Woche) wurde im Rahmen einer Studie ein Erregernachweis durchgeführt. In 63 Plazenten wurde eine positive Bakterienkultur mit Ureaplasma spp. diagnostiziert (42%). Nur in 13 Plazenten (9%) wurden andere Erreger (am häufigsten Streptokokken der Gruppe B und E. coli) nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass ureaplasmapositive Plazenten signifikant häufiger mit einer histologischen Chorioamnionitis in Verbindung standen ($p= 0,01$). Eine Funisitis entwickelte sich auch häufiger in der ureaplasmapositiven Gruppe als in der ureaplasmanegativen Gruppe. (73)

Funisitis

Im Vergleich Vollbild versus Teilbild einer Chorioamnionitis zeigten wir einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Entstehung einer Funisitis. Im Rahmen des Vollbildes entstand häufiger zusätzlich eine Funisitis.

Laut Lahra et al. kam eine isolierte histologische Chorioamnionitis in 23,6% (101 von 428 Fällen) und eine Kombination aus Chorioamnionitis und Funisitis in 13,3 % (57 von 428 Fällen) vor. (74)

Kindliche Parameter

Geschlecht

Die Auswertung der Geschlechterverteilung ergab keine Signifikanz, jedoch dominierte in der Fallgruppe sowie in der Kontrollgruppe das männliche Geschlecht. Goldenberg et al. führten eine Studie durch, in der von 446 Neugeborenen die Plazenta und die Nabelschnur histologisch auf Infektion untersucht wurden. Der Hintergrund dieser Untersuchung war, herauszufinden welches Geschlecht häufiger von pathologischen Veränderungen der Plazenta betroffen war. Tatsächlich konnte ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Die Plazenten bei männlichen Neugeborenen zeigten häufiger pathologische Veränderungen im Sinne einer Chorioamnionitis (Leukozyteninfiltration) als bei weiblichen Neugeborenen (63,4% versus 51,8%, $p= 0,01$). Im Nabelschnurblut konnte man ebenso häufiger eine

Infektion mit *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* beim männlichen Geschlecht als beim Weiblichen (27,6% versus 19,2) nachweisen.(57)

Gestationsalter

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt unterschied sich zwischen Vollbild, Teilbild und Kontrollgruppe signifikant. Im Rahmen des Vollbildes einer Chorioamnionitis erfolgte die Geburt früher als beim Teilbild ($28,8 \pm 3$ versus $29,9 \pm 3,3$ Wo). Vergleich man die Fallgruppe (Vollbild und Teilbild) mit der Kontrollgruppe ($30,8 \pm 2,5$ Wo), konnte man deutlich erkennen, dass im Rahmen eines entzündlichen Prozesses das Gestationsalter niedriger war.

Laut Been et al. lag in ihrer Studie das Gestationsalter bei einer histologisch diagnostizierten Chorioamnionitis ohne Funisitis bei $28,7 \pm 1,9$ Wochen, bei einer Kombination Chorioamnionitis und Funisitis bei $28 \pm 2,1$ Wochen und ohne histologische Entzündungsmerkmale bei $29,6 \pm 1,7$ Wochen.(54) Diese Ergebnisse in Bezug auf die Chorioamnionitis kann man mit unseren Daten in der Fallgruppe vergleichen.

Bezüglich des Gestationsalters in der Kontrollgruppe erzielten Richardson et al. ein ähnliches Ergebnis. Schwangere ohne Entzündungszeichen der Plazenta wurden im Durchschnitt um die $30,6 \pm 2,3$ SSW entbunden. In der Chorioamnionitisgruppe lag der Mittelwert des Gestationsalters bei $29,5 \pm 2,7$ Wochen.(75)

Gewicht

Richardson et al. konnten zeigen, dass die Chorioamnionitis und/oder Funisitis mit einem niedrigen Geburtsgewicht korrelieren.(75) In unserer Studie kamen wir zum selben Ergebnis. Das Geburtsgewicht war deutlich geringer in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe.

In der Studie von Mestan et al. kam man zu dem Ergebnis, dass Chorioamnionitis und Funisitis einen Einfluss auf die Gewichtszunahme postpartum hatten. Das Wachstum und die Gewichtszunahme der Kinder waren herabgesetzt. Mestan et al. hatten auch das Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt untersucht. Neugeborene von Müttern mit einer isolierten Chorioamnionitis hatten ein Geburtsgewicht von $1334,2 \pm$

468,7g, im Rahmen einer Funisitis war das Gewicht noch niedriger mit $1178,1 \pm 400,8$ g und in der Kontrollgruppe hatten die Frühgeborenen ident zu unserem Ergebnis ein höheres Geburtsgewicht mit $1548,5 \pm 587,4$ g. Mestan et al. konnten ebenso eine Signifikanz von $p=0,001$ zeigen.(76)

Apgar 5

Der Apgarscore dient zur Vitalitätsbeurteilung (Herzfrequenz, Atmung, Muskeltonus, Reaktion auf Sondierung der Nase, Hautfarbe) des Neugeborenen. Die Bestimmung erfolgt 1, 5 und 10 Minuten nach der Abnabelung.(77)

Einteilung:

Apgarwerte von 9 bis 10 = ideal

Apgarwerte 7-8 = noch normal

Apgarwerte < 7 = reanimationspflichtig

Wir verglichen den Apgarwert nach 5 min in der Fallgruppe Vollbild (Apgar 5= 8 ± 2) versus Teilbild (Apgar 5 = 9 ± 1). Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht. Der Apgar 5 ist kein Prädiktor in Bezug auf die Prognose des neonatalen Outcomes bei zugrundeliegender Chorioamnionitis. Ähnliche Ergebnisse hatten Been et al. in ihrer Studie. Der Mittelwert des Apgar 5 lag sowohl in der Chorioamnionitisgruppe als auch in der Chorioamnionitis-Funisitis-Gruppe bei 8.(54) Wu et al. führten eine retrospektive Studie durch, um herauszufinden mit welchen klinisch relevanten und laborchemischen Parametern eine histologische Chorioamnionitis assoziiert war. In Bezug auf den Apgar nach 5 Minuten kamen Wu et al. zum selben Ergebnis. In der Gruppe mit einer histologisch gesicherten Entzündung der Eihäute hatten die Neugeborenen einen Apgar 5 von $8 \pm 1,27$. (78)

Arterielle Blutgasanalyse

Die arteriellen Blutgaswerte unterschieden sich nicht zwischen Vollbild und Teilbild. Die Mittelwerte des pH-Wertes und des BE waren im Referenzbereich. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Chorioamnionitis und arteriellen Blutgaswerten finden. Holcroft et al. kamen zur selben Konklusion, dass weder die histologisch verifizierte Chorioamnionitis noch die Funisitis mit pathologischen Veränderungen des pH – Wertes und BE aus der Nabelschnurarterie einhergehen. Dies bedeutet, dass die Chorioamnionitis und die Funisitis nicht als Risikofaktoren für eine fetale metabolische Azidose gelten.(79)

Kindliches Outcome

In der Metaanalyse von Wu YW et al. wurde festgestellt, dass eine histologische Chorioamnionitis mit der Entwicklung von zerebralen Erkrankungen wie PVL und Zerebralparese korreliert.(80) Histologisch verifizierte Chorioamnionitis erhöhte das PVL – Risiko um 60 bis 70%.(41)

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten wir keine Signifikanz zeigen, dass die Chorioamnionitis mit der Entstehung der PVL assoziiert ist. Die Anzahl der PVL-Fälle war in der Kontrollgruppe größer (10 Fälle versus 3 Fälle beim Vollbild versus 6 Fälle beim Teilbild).

Bauer et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Chorioamnionitis nicht signifikant mit der Entwicklung einer PVL assoziiert ist.(47)

In Bezug auf die IVH konnten wir ebenso keinen signifikanten Unterschied zeigen. Die IVH – Fälle überwogen in der Fallgruppe. Vergleicht man Vollbild versus Teilbild, entwickelten Kinder von Müttern mit einem Vollbild einer Chorioamnionitis häufiger eine Hirnblutung (15,7 % versus 10,2%). Ein ähnliches Ergebnis publizierten Richardson et al.: Zwischen einer isolierten Chorioamnionitis; einer Funisitis und der Kontrollgruppe (ohne Entzündungszeichen) bestand ebenso kein signifikanter Unterschied im Auftreten von IVH, PVL und neonataler Mortalität.(75)

Been et al. beschäftigten sich ebenso mit dem Outcome von Frühgeburten im Rahmen einer histologischen Chorioamnionitis. Im Falle einer diagnostizierten Funisitis traten eine nekrotisierende Enterokolitis (9% versus 2%) und eine IVH (25%

versus 12%) häufiger auf als bei einer isolierten Chorioamnionitis. Die neonatale Sterblichkeit war ebenfalls höher (19% versus 9%). Es konnte gezeigt werden, dass die Cortisongabe im Rahmen der Lungenreifeinduktion das Auftreten des RDS ($p < 0,05$) und der IVH ($p < 0,01$) in der Chorioamnionitisgruppe reduzierte. Die Häufigkeit der „Early – onset sepsis“ ($p < 0,05$) hatte zugenommen.(54) Wir konnten eine deutliche Signifikanz bezogen auf die neonatale Sepsis zeigen. Neugeborene von Müttern mit Vollbild der Chorioamnionitis entwickelten am häufigsten eine Sepsis, gefolgt vom Teilbild (29,4% versus 22,9%). Soraisham et al. untersuchten die Auswirkungen einer maternalen klinischen Chorioamnionitis auf die kindlichen postpartalen Folgen bei Frühgeburten mit einem Gestationsalter < 33 Woche. In dieser Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit einer klinischen Chorioamnionitis signifikant häufiger Kinder zur Welt brachten, die eine „Early onset sepsis“ entwickelten als jene ohne Chorioamnionitiszeichen. (81)

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das IRDS aufzeigen. Auffällig war, dass die Anzahl der Fälle mit IRDS häufiger in der Kontrollgruppe auftrat. Dieses Ergebnis kann man mit folgender Theorie erklären: Laut Shimoya et al. begünstigt die fetale Interleukin 6 - Konzentration im Rahmen einer Chorioamnionitis die Lungenreife. IL-6 führt zur vermehrten Synthese des Surfactantprotein A.(82) Watterberg et al. teilten diese Theorie, dass eine histologische Chorioamnionitis die fetale Lungenreife beschleunigt.(83) Die Konklusion ist, dass im Rahmen einer Chorioamnionitis die IRDS-Inzidenz niedriger war.

Die pränatale Steroidgabe bei drohender Frühgeburt auf Grund einer Chorioamnionitis hat positive Auswirkungen auf das neonatale Outcome. Das Auftreten eines IRDS, einer IVH und PVL wurde dadurch signifikant gesenkt. (84) Es wurde auch berichtet, dass die präpartale antibiotische Therapie im Rahmen des PPROM mit einer Reduktion der mütterlichen und kindlichen Komplikationen einhergeht.(85) Kenyon et al. konnten ebenso in einer Studie zeigen, dass eine Antibiose nach vorzeitigem Blasensprung, die Entstehung einer Chorioamnionitis signifikant reduzierte und zu einer Verlängerung der Latenzzeit führte (> 48 h). Auf Grund der Antibiotikagabe konnten eine neonatale Infektion und die postpartalen kindlichen Therapiemaßnahmen wie Surfactantgabe und Sauerstoffgabe reduziert

werden. In der Studie wurden nicht nur die positiven Resultate aufgezeigt, sondern Kenyon et al. entdeckten eine Assoziation zwischen dem Antibiotikum Augmentin und dem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis.(86)

In unserer Studie fanden wir bezüglich Antibiose ante – partum keinen Unterschied, da prinzipiell jede Schwangere an der Abteilung für Geburtshilfe (Univ.-Frauenklinik Graz) nach vorzeitigem Blasensprung antibiotisch behandelt wird. Das standardisierte Therapieverfahren nach PPROM setzt sich aus der Gabe von Betamethason 2 mal 12 mg innerhalb von 24 Stunden und der Gabe von Augmentin 2,2g 3 mal täglich intravenös zusammen.

5. Konklusion

Die Entstehung einer Chorioamnionitis ist nach vorzeitigem Blasensprung oder bei vorzeitiger Wehentätigkeit eine gefürchtete Komplikation.

Von den mütterlichen Faktoren scheinen ein niedriger BMI, Multigravidität und Multiparität die Entstehung einer Chorioamnionitis zu begünstigen. Chorioamnionitis ist mit einem niedrigen Gestationsalter zum Zeitpunkt des PPROM, mit einem niedrigen Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt und mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert. Von den untersuchten laborchemischen Entzündungsparametern zeigte das CRP eine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis.

Von den kindlichen Komplikationen traten die Zerebralläsionen (PVL/IVH) und das IRDS im Gegensatz zur Sepsis nicht häufiger bei Vorliegen einer Chorioamnionitis auf.

6. Literaturverzeichnis

Reference List

- (1) Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba H-C, Dohr G. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie. 2009.
- (2) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Mutterkuchen, Plazenta, Fruchthüllen ab 3. EW. Waldeyer Anatomie des Menschen 17.Auflage. 2002. p. 158-65.
- (3) Stauber M, Weyerstahl T. Regelrechte Anlage und Entwicklung der Schwangerschaft. Gynäkologie und Geburtshilfe.Deutschland: 2007. p. 456-72.
- (4) Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Schwangerschaft, Perinatalperiode und Kindesalter. Pathologie. 2004. p. 948-75.
- (5) Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis--a complex pathophysiologic syndrome. Placenta 2010 Feb;31(2):113-20.
- (6) Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. The Role of inflammation and infection in preterm birth. Semin Reprod Med 2007;21-39.
- (7) Vogel M. Pathologie der Plazenta der mittleren und der späten Schwangerschaft. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 1996.
- (8) Qureshi F, Jacques SM, Bendon RW, Faye-Peterson OM, Heifetz SA, Redline R, et al. Candida funisitis: A clinicopathologic study of 32 cases. Pediatr Dev Pathol 1998 Mar;1(2):118-24.
- (9) Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson MD, Dicke JM. Inflammation and Infection. Placental Pathology. 2004.
- (10) Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatr Dev Pathol 2003 Sep;6(5):435-48.
- (11) Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. Reprod Sci 2009 Feb;16(2):216-29.
- (12) Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000 May 18;342(20):1500-7.
- (13) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The Prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. Obstet Gynecol 1989;383-9.

- (14) Gugino LJ, Buerger PT, Wactawski-Wende J, Fisher J. Chorioamnionitis: the association between clinical and histological diagnosis. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998 Jul 1;5(4):148.
- (15) Heller DS, Rimpel LH, Skurnick JH. Does histologic chorioamnionitis correspond to clinical chorioamnionitis? *J Reprod Med* 2008 Jan;53(1):25-8.
- (16) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):178-93.
- (17) Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009 Oct;201(4):414-6.
- (18) Arikat S, Novince RW, Mercer BM, Kumar D, Fox JM, Mansour JM, et al. Separation of amnion from choriodecidua is an integral event to the rupture of normal term fetal membranes and constitutes a significant component of the work required. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jan;194(1):211-7.
- (19) Oyen ML, Calvin SE, Landers DV. Premature rupture of the fetal membranes: is the amnion the major determinant? *Am J Obstet Gynecol* 2006 Aug;195(2):510-5.
- (20) Lamont RF. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Apr;15(2):91-9.
- (21) Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov;179(5):1248-53.
- (22) Modena AB, Kaihura C, Fieni S. Prelabour rupture of the membranes: recent evidence. *Acta Biomed* 2004;75 Suppl 1:5-10.
- (23) Vadillo-Ortega F, Estrada-Gutierrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOG* 2005 Mar;112 Suppl 1:19-22.
- (24) Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Feb;164(2):467-71.
- (25) Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Das A, et al. Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine, Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Feb;184(3):438-46.
- (26) Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep;183(3):738-45.
- (27) Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006 Feb 15;73(4):659-64.

- (28) Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(1):11-22.
- (29) Kirschbaum M, Hermsteiner M. Vorzeitiger Blasensprung bei Frühgeburt; Diagnose und Therapie. *Der Gynäkologe* 1995;142-52.
- (30) Sukchareon N, Vasuratna A. Effects of digital cervical examinations on duration of latency period, maternal and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 76 1993;203-9.
- (31) Ragosch V, Hundertmark S, Hopp H, Opri F, Weitzel HK. [Insulin-like-growth-factor-binding-protein 1 (IGFBP-1) and fetal fibronectin in diagnosis of premature rupture of fetal membranes]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996 Jun;56(6):291-6.
- (32) Steiner H. Tokolyse und Cerclage. Aktuelle Aspekte der Frühgeburt und der Tokolyse. UNI-MED Verlag; 2008. p. 32-42.
- (33) Jun JK, Yoon BH, Romero R, Kim M, Moon JB, Ki SH, et al. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Oct;183(4):868-73.
- (34) Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann M.W. Vorzeitiger Blasensprung. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer; 2007. p. 104-5.
- (35) Chatterjee J, Gullam J, Vatish M, Thornton S. The management of preterm labour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Mar;92(2):F88-F93.
- (36) Pieber D, Afschar P. Vorzeitige Wehentätigkeit: Grundlagen, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Fertilität und Reproduktion* 2003;34-9.
- (37) Sullivan MH, Steel J, Kennea N, Feldman RG, Edwards AD. The role of intrauterine bacteria in brain injury. *Acta Paediatr Suppl* 2004 Feb;93(444):4-5.
- (38) Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Sep;50(3):652-83.
- (39) Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004 Oct 23;329(7472):962-5.
- (40) Obladen M., Maier RF. Pulmonale Erkrankungen. *Neugeborenenintensivmedizin*. Springer Medizin Verlag; 2006. p. 176-207.
- (41) Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997 Jul;42(1):1-8.
- (42) Resch B, Vollaard E. [Cystic periventricular leukencephalomalacia]. *Wien Med Wochenschr* 2002;152(1-2):27-30.
- (43) Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Zerebrovaskuläre Erkrankungen. *Pathologie*. Urban & Fischer; 2004. p. 266-7.

- (44) Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res* 2003 Feb;28(2):215-23.
- (45) de Vries LS, Regev R, Dubowitz LM, Whitelaw A, Aber VR. Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am J Dis Child* 1988 Jul;142(7):732-5.
- (46) de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993 Oct;24(5):263-8.
- (47) Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. *Early Hum Dev* 2009 Mar;85(3):163-9.
- (48) Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci* 2010 Mar;25(3):418-24.
- (49) Obladen M, Maier RF. Fehlbildungen und Erkrankungen des Nervensystems. *Neugeborenenintensivmedizin*. Springer Medizin Verlag; 2006. p. 394-434.
- (50) Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010 Jan;67(1):1-8.
- (51) Mohamed MA, Aly H. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 2010 Feb;125(2):e333-e339.
- (52) Koletzko Berthold. *Neonatologie. Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. Springer; 2004. p. 52-116.
- (53) Obladen M, Maier RF. Infektionen. *Neugeborenenintensivmedizin*. Springer Medizin Verlag; 2006. p. 518-45.
- (54) Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Lima P, V, Kramer BW, Schneider TA, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Dec;201(6):587-8.
- (55) Joy SD, Zhao Y, Mercer BM, Miodovnik M, Goldenberg RL, Iams JD, et al. Latency and infectious complications after preterm premature rupture of membranes: impact of body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Dec;201(6):600-5.
- (56) Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Apr;192(4):1162-6.
- (57) Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic

- findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Dec;195(6):1533-7.
- (58) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Jul;163(1 Pt 1):130-7.
- (59) Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990 Oct;7(4):374-9.
- (60) Diebel ND, Parsons MT, Spellacy WN. The effects of Betamethasone on white blood cells during pregnancy with PPRM. *J Perinat Med* 1998;26(3):204-7.
- (61) Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005 Jun;32(2):287-96, x.
- (62) Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G. [Intrauterine infections. I. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes]. *Ginekol Pol* 1998 Aug;69(8):615-22.
- (63) Gojnic M, Fazlagic A, Pervulov M, Petkovic S, Mostic T, Jeremic K. The significance of C-reactive protein in the diagnosis of fetal tachycardia and therapy of chorioamnionitis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(2):114-6.
- (64) Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Feb 15;151(4):541-4.
- (65) Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Nov 1;150(5 Pt 1):546-50.
- (66) Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005 Sep;13(3):179-81.
- (67) Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 2001 Jun;84 Suppl 1:S360-S366.
- (68) Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007 Jul;114(7):796-801.
- (69) Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Dec;199(6):620-8.

- (70) Test G, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Zlotnik A, et al. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2010 Mar 20.
- (71) Park SH, Kim HJ, Yang JH, Choi JS, Lim JE, Oh MJ, et al. Neonatal brain damage following prolonged latency after preterm premature rupture of membranes. *J Korean Med Sci* 2006 Jun;21(3):485-9.
- (72) Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988 Oct 13;319(15):972-8.
- (73) Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, et al. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res* 2010 Feb;67(2):166-72.
- (74) Lahra MM, Gordon A, Jeffery HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Mar;196(3):229-4.
- (75) Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Nov;195(5):1357-65.
- (76) Mestan K, Yu Y, Matoba N, Cerda S, Demmin B, Pearson C, et al. Placental inflammatory response is associated with poor neonatal growth: preterm birth cohort study. *Pediatrics* 2010 Apr;125(4):e891-e898.
- (77) Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel R. Neonatologie. Checkliste Pädiatrie. Thieme; 2007. p. 235-57.
- (78) Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol* 2009 Oct;50(5):217-21.
- (79) Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec;191(6):2010-5.
- (80) Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000 Sep 20;284(11):1417-24.
- (81) Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Apr;200(4):372-6.
- (82) Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod* 2000 Oct;15(10):2234-40.
- (83) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996 Feb;97(2):210-5.

- (84) Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000 Sep;96(3):333-6.
- (85) Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995 Nov 11;346(8985):1271-9.
- (86) Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001058.

7. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Vor- und Zuname:	Martina Ehritz
Geburtsdatum:	14.01.1984
Religion:	röm.-kath.
Staatsangehörigkeit:	Österreich
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1990 - 1994	VS Oberaich
1994 - 2002	Bundesrealgymnasium in Bruck an der Mur Abschluss: AHS - Matura

Studium

Seit 10/2002	Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
03/2005	Abschluss 1. Studienabschnitt
02/2010	Abschluss 2. Studienabschnitt
10/2010	Abschluss 3. Studienabschnitt

Famulaturen

07/2005	AKH Wien / Unfallchirurgie
10/2006	Hopital Princesse Marie Astrid in Luxembourg / Anästhesie und Intensivmedizin
07/2008	UKH Graz
07/2009	LKH Graz West / Medizinische Abteilung
08/2009	LKH Bruck/Mur / Medizinische Abteilung

Praktikum (6. Studienjahr)

01.03. bis 16.04.2010	Allgemeinmedizin in der Lehrpraxis von Dr. Hermann Oberressl in Bruck/Mur
19.04 bis 02.07.2010	LKH Bruck/Mur – Medizinische Abteilung
05.07 bis 23.07.2010	Klinikum Passau (Deutschland) – Abteilung für Allgemeinchirurgie
26.07 bis 13.08.2010	Klinikum Passau – Abteilung für Unfallchirurgie
16.08 bis 03.09.2010	Klinikum Passau – Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Diplomarbeit

10/2010	Fertigstellung der Diplomarbeit „Evaluierung von Risikofaktoren und Prädiktoren für das Auftreten einer Chorioamnionitis bei drohender Frühgeburt (24. – 34. SSW)“ an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH–Univ. Klinikum Graz unter Leitung von PD Dr. Margit Holzapfel – Bauer
---------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Berufserfahrung

07/2004 und 2005

Ferialjob als Pflegehilfe im Pflegeheim Troppacher
in St. Marein im Mürztal

08/09/10/2007

Outfitberaterin im s' Oliver Store in Seiersberg

Winter 2008

Promotion für Saeco/Lavazza
