

1 Einleitung und Zielstellung

Die Frühgeburt ist sowohl in den Industriestaaten als auch in den Entwicklungsländern die Hauptursache der perinatalen Mortalität und Morbidität (McCormick, 1985; Goldenberg et al., 2000). Ihre Inzidenz ist weitgehend konstant geblieben. Sie liegt weltweit bei ca. 8% (Romero et al., 1989b; Gibbs et al., 1992; Mazor et al., 1998; Goncalves et al., 2002). Die mit einer Frühgeburt verbundenen Komplikationen, wie z.B. bronchopulmonale Dysplasie, periventrikuläre Leukomalazie und nekrotisierende Enterokolitis, machen 70-80% der perinatalen Mortalität und Morbidität aus (Tucker et al., 1991; Hack and Fanaroff, 1993; Mazor et al., 1998; Schneider, 2000). So konnten etwa Studien, welche auf der Basis des Säuglingsgewichts durchgeführt wurden, nachweisen, dass Lebendgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g im Vergleich zu Termingeburten in ihrer Entwicklung 10mal häufiger neurologische Störungen aufweisen (Norwitz et al., 1999, Goldenberg et al., 2000). Weitere Studien, die das Gestationsalter der Neonaten zur Grundlage nahmen, zeigten, dass bei Frühgeburten vor Vollendung der 25. Schwangerschaftswoche 40% der Überlebenden mäßig- bis schwergradige Behinderungen aufwiesen (Hack et al., 1994; Andrews et al., 2000).

Der Aspekt der Morbidität gewinnt zusätzlich dadurch an Gewicht, dass die Kinder, die früher auf Grund ihrer Unreife eine verfrühte Geburt nicht überlebt hätten und heute wegen des medizinischen Fortschritts überleben können, zu einem großen Teil Behinderungen davon tragen. Mit dem Anstieg der Überlebenschance der Frühgeburten hat somit auch der prozentuale Anteil der Kinder mit schweren Beeinträchtigungen in der Bevölkerung zugenommen. Ein weiterer Gesichtspunkt sind die Kosten, die daraus für das Gesundheitswesen entstehen. So werden allein in Deutschland jedes Jahr schätzungsweise mehr als 1 Mrd. Euro für die Betreuung von schwangeren Frauen mit drohender Frühgeburt und die Erstversorgung der früh geborenen Kinder ausgegeben (Künzel, 2004).

Die oben genannten Zahlen der perinatalen Mortalität und Morbidität konnten in den letzten zwei Jahrzehnten nicht wesentlich gesenkt werden. Dabei gab es zum einen herausragende Fortschritte in der Perinatalmedizin. Zum anderen wurden in der Geburtshilfe umfangreiche Bemühungen zur Verbesserung der Prävention unternommen. Die Bemühungen haben deshalb nicht zum Rückgang der Morbiditäts- und Mortalitätsrate geführt, weil bis heute eine vorzeitige

und zuverlässige Erkennung der drohenden Frühgeburt nicht zufriedenstellend möglich ist. Die Fähigkeiten der Geburtshelfer beschränken sich momentan im Wesentlichen auf die Auswertung klinischer Parameter, also darauf, eine sich bereits anbahnende Frühgeburt zu erkennen und zu behandeln. Die klinischen Parameter bestehen einerseits in der regelmäßigen Kontrolle der Zervixlänge und Muttermundweite sowie in der intensivierten Überwachung von Risikograviditäten und andererseits in der Intervention durch Tokolyse bei muttermundswirksamen Wehen und durch zervicale Cerclage bei Zervixinsuffizienz. Bis heute kann die Frühgeburt also erst zu einem Zeitpunkt erkannt werden, an dem sie durch Intervention hinausgezögert, aber nicht mehr verhindert werden kann. Somit sollte ein Hauptziel der weiteren Forschung auf der Prävention der Frühgeburt liegen. Bereits seit Jahrzehnten wird versucht, ein zuverlässiges Merkmal zur Vorhersagbarkeit zu finden, so dass die Therapie einsetzen kann, bevor klinische Veränderungen zu erkennen sind.

Bisher wurden Fortschritte in der Identifikation von Risikogruppen erzielt. Zum einen lassen sich allgemeine Risikofaktoren feststellen, die mit der Lebensführung und der Konstitution der Patientin zusammen hängen. Zu diesen zählen Alkohol-, Nikotin- und Drogenmissbrauch, vorausgegangene Frühgeburten, hohes oder extrem niedriges Alter der Schwangeren, maternale Erkrankungen (wie z.B. Diabetes mellitus) und physische und psychische Belastungen der Mutter; außerdem fallen darunter Mehrlingsschwangerschaften. Diese Risikofaktoren lassen sich durch den behandelnden Arzt nicht beeinflussen. Zum anderen können bereits in einem frühen Schwangerschaftsstadium Komplikationen auftreten, die das Risiko einer Frühgeburt erhöhen. Hierzu zählen die intrauterine Infektion, die Präeklampsie, die Eklampsie, das HELLP- Syndrom und die Zervix- und Plazentainsuffizienz.

Vor allem die intrauterine Infektion ist an dieser Stelle interessant, denn sie eröffnet die Möglichkeit einer Behandlung, vorausgesetzt, dass sie zu einem Zeitpunkt erkannt wird, in der sie noch subklinisch verläuft. Die intrauterine Infektion kann hämatogen oder transplazentar hervorgerufen werden, versehentlich bei invasiven Eingriffen (Amniozentese, Cordozentese, Chorionzottenbiopsie) oder auch retrograd über die Peritonealhöhle und die Adnexe auf den Uterus übergreifen (Romero et al., 1998; Romero et al., 2002c; Romero et al., 1989). Als Hauptursache der intrauterinen Infektion hat sich die ascendierende genitale Infektion in Folge der bakteriellen Vaginose erwiesen (Leitich et al., 2003; Romero et al., 2004).

Die pathologische Besiedlung der Vagina mit fakultativ pathologischen Mikroorganismen kann der Auslöser für eine Kaskade sein, an deren Anfang die ascendierende Genitalinfektion und an deren Ende die Frühgeburt mit fetalen und maternalen Infektionen (Chorioamnionitis, Amnioninfektionssyndrom, Neugeborenenensepsis) stehen (Romero et al., 2002b). Die Prävention der bakteriellen Vaginose gestaltet sich schwierig, weil es sich dabei nicht um einen monokausalen Krankheitsablauf handelt (Saling, 2000; Yoon et al., 2001b). Auf Grund einer Fülle sozialer, epidemiologischer, organischer und individueller Risikofaktoren kann es zu einer Besiedlung der Vagina mit pathogenetisch relevanten Mikroorganismen kommen mit der Folge einer Veränderung des Scheidenmilieus. In der Scheide herrscht normalerweise ein saurer pH-Wert zwischen 4,0 und 4,5, der durch Laktobazillen oder Döderlein-Bakterien hervorgerufen wird. Damit wird die Vermehrung pathogener Erreger verhindert. Die bei einer bakteriellen Vaginose auftretende Veränderung dieses Milieus kann durch diverse Faktoren hervorgerufen werden: maternale Erkrankungen, hormonale Kontrazeptiva, sozio-ökonomische Faktoren und Stress. Eine Behandlung der atypischen vaginalen Besiedelung kann das Risiko einer Frühgeburt signifikant reduzieren (Lamont et al., 1986). Zu einer Erkennung ist jedoch eine regelmäßige Kontrolle notwendig, da die bakterielle Vaginose auf Grund ihres asymptomatischen Verlaufs lange unerkannt bleiben kann. Die Symptome sind oft unspezifisch, Laborparameter mit einer ausreichenden Sensitivität und Spezifität fehlen.

Die Diagnose der intrauterinen Infektion beruht häufig auf weichen Parametern wie C-reaktivem Protein, Leukozytose, Temperatur der Mutter, fetaler Tachykardie, vorzeitiger Wehentätigkeit oder Schmerzhaftigkeit des Uterus. Die Diagnose lässt sich an Hand dieser Parameter nicht zufriedenstellend durchführen: sie sind unspezifisch und müssen nicht zwingend auf eine maternale Infektion hindeuten. Zusätzlich treten sie erst in einem fortgeschrittenen Stadium der intrauterinen Infektion auf. Das Fehlen ausreichend sensitiver, spezifischer und nicht zuletzt auch frühzeitig erkennbarer Parameter zur Diagnostik kann deshalb als Haupthindernis bei der Eindämmung der Frühgeburtsrate angesehen werden.

Diverse Arbeitsgruppen haben sich dieser Problematik gewidmet (Opsjln et al., 1993; Foulon et al., 1995; Wenstrom et al., 1996; Ghidini et al., 1997; Wenstrom et al., 1998; Yoon et al., 2001b). Sie untersuchten verschiedene Zytokine im Fruchtwasser und korrelierten die Zytokinkonzentrationen mit dem Auftreten einer Frühgeburt.

Bei den erwähnten Studien ist jedoch zu beachten, dass sie einige methodische Schwächen aufweisen: Zum Teil wurden die verwendeten Daten aus retrospektiv zusammengesetzten oder relativ kleinen Studienkollektiven erhoben oder die Zytokine aus Fruchtwasser ermittelt, welches zum Zeitpunkt des Weheneintritts (zwischen der 20. und 34. SSW) oder unter der Geburt gewonnen wurde. Zum anderen wurden häufig keine Angaben über die Lagerungsdauer und -art veröffentlicht. Es liegen Studienergebnisse vor, die zeigen, dass sich die Zytokinkonzentration während der Lagerung in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer und -temperatur verändert (Spong et al., 1998; Porter et al., 2001). Somit könnten leicht Zytokinkonzentrationen gemessen worden sein, die nicht den tatsächlichen Konzentrationen zum Zeitpunkt der Entnahme entsprachen. Porter et al. zeigte auch, dass die Lagerungstemperatur den Zerfall der Zytokine beeinflusst. Werden die Zytokine bei wärmer als -80°C gelagert, nimmt der Zerfall deutlich zu (Porter et al. 2001).

Die oben genannten Studien hatten als Ziel, einen Marker zur Prädiktivität der Frühgeburt zu finden, um ein besseres Management der Risikoschwangerschaften zu erreichen. Intrauterine inflammatorische Prozesse sind anhand von Zytokinkonzentrationen im Fruchtwasser beurteilbar. Seitdem dieser Zusammenhang erkannt wurde, wird in der Literatur immer wieder die Wertigkeit von klinischen, inflammatorischen Parametern wie C-reaktives Protein, Laktatdehydrogenase, Fibronectin oder Angiogenin (Spong et al., 1997; Maymon et al., 2001; Yoon et al., 2001a; Di Naro et al., 2003; Madazli et al., 2003) und die Anwesenheit von verschiedenen Mediatoren wie Zytokine (IL-6, IL-8, IL-1, $\text{TNF}\alpha$, MMP) (Puchner et al., 1993; Romero et al., 1993a; Romero et al., 1993b; Spong et al., 1997; Athayde et al., 1998; Athayde et al., 2000; Bahar et al., 2003) im Fruchtwasser, im maternalen oder fetalen Serum und im Zervikalsekret diskutiert. Ihre Erhöhung bei intrauterinen Inflamationsprozessen gilt mittlerweile als unumstritten. Bei aller Diskussion um die klinische und prognostische Wertigkeit dieser Marker fehlen bislang verbindliche Werte der inflammatorischen Zytokinkonzentrationen aus großen gesunden Untersuchungskollektiven mit klinischer Anwendbarkeit.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden die Zytokine IL-6, IL-8, $\text{TNF}\alpha$ und LBP im Hinblick auf ihre physiologische Konzentration im Fruchtwasser von gesunden Schwangeren untersucht. Dabei sollen Antworten auf folgende Fragen gefunden werden:

1. Wie ist die Konzentration der Zytokine IL-6, IL-8, TNF α und LBP zwischen 15+0 und 20+6 Schwangerschaftswochen im Fruchtwasser von gesunden, zeitgerecht entbundenen Kindern?
2. Bestehen signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Schwangerschaftswochen? Fallen die Zytokinkonzentrationen im Laufe der Schwangerschaft ab, bleiben sie konstant oder steigen sie an?
3. Hat die Parität einen Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen? Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Erstpara und Multiparae?
4. Hat das kindliche Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen?