

## 5 Diskussion

Bislang lässt sich das Auftreten einer Frühgeburt nicht klar vorhersagen. Die in den letzten Jahren zu diesem Thema durchgeführten Studien haben gezeigt, dass der Entstehung der Frühgeburt kein einheitliches Bild zugrunde liegt. Die Ätiologie der Frühgeburt ist multifaktoriell bedingt: So kann die Ursache in einer Störung der Plazentation in der Frühschwangerschaft, in einer fetalen oder maternalen Erkrankung, in einer Anomalie des Uterus, in Mehrlingsschwangerschaften oder in einer intrauterinen Infektion liegen (Romero and Mazor, 1988; Hack and Fanaroff, 1993; Lockwood, 1994; Petraglia et al., 1996). Voraussetzung für eine erfolgreiche Prävention ist ein suffizienter Marker zur Feststellung einer drohenden Frühgeburt. Ein solcher Marker muss die Heterogenität der ablaufenden physiologischen Prozesse in der Schwangerschaft berücksichtigen.

Der Zusammenhang zwischen intrauteriner Infektion und Frühgeburt wurde bereits in den neunziger Jahren beleuchtet (Wenstrom et al., 1996; Wenstrom et al., 1998). Seitdem gibt es zahlreiche Studien über die Rolle der inflammatorischen Zytokine in der unauffällig verlaufenden Schwangerschaft sowie bei der Frühgeburt. Im Zentrum dieser Forschung steht die Suche nach einem geeigneten Marker zur Vorhersage einer bevorstehenden Frühgeburt (Ghidini et al., 1997; Putz et al., 1998; Fortunato et al., 2002; Ghezzi et al., 2002; Romero et al., 2002a; Madazli et al., 2003; Shim et al., 2004; Biggio et al., 2005; Holst et al., 2005). Einige Parameter haben sich als besonders sensibel bezüglich der intrauterinen Infektion herausgestellt, so zum Beispiel die Konzentration der Zytokine IL-6 und TNF $\alpha$  im Fruchtwasser (Romero et al., 1993c; Yoon et al., 1995; Ghidini et al., 1997).

Im Fruchtwasser können Zytokine die Geburt auslösen in dem sie in die Arachnidonsäure-Kaskade eingreifen. Diese hat einen stimulierenden Effekt auf die Prostaglandinsynthese, welche wiederum fördernd auf die Wehentätigkeit wirkt. Pütz et al. (Putz et al., 1998) haben Frauen mit zeitgerechten Geburten und muttermundswirksamen Wehen untersucht und die Zytokinkonzentration zum Zeitpunkt der Geburt gemessen. Die Zytokine waren physiologisch erhöht. Steinborn et al. (Steinborn et al., 1996) haben Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne detektierbare intrauterine Infektion (also ohne Keimbesiedelung) untersucht und haben ebenfalls erhöhte Zytokinkonzentrationen im Fruchtwasser nachgewiesen. Baumann et al.

(Baumann and Romero, 1995) haben Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intraamnialer Keimbeseidung untersucht und erhöhte Prostaglandinwerte festgestellt.

Bei Schwangeren mit intraamnialer Infektion nehmen die Zytokine die Schlüsselrolle zwischen Infektion und Wehentätigkeit ein (Watts et al., 1993; Baumann and Romero, 1995; Yoon et al., 2001b). Nach Baumann et al. und Yoon et al. (Watts et al., 1993; Baumann and Romero, 1995; Yoon et al., 2001b) liegt bei fast einem Viertel aller Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung durch intrauterine Infektion keine begleitende Wehentätigkeit vor. Daraus lässt sich folgern, dass die Anwesenheit von Mikroorganismen in der Amnionhöhle allein nicht ausreicht, um Wehen auszulösen. Die Schlüsselrolle spielen in diesem Prozess vielmehr die Zytokine.

Für unsere Studie haben wir Fruchtwasserproben verwendet, die mittels Amniozentese gewonnen wurden, obgleich dieses Verfahren ein Fehlgeburtsrisiko mit sich bringt. Denn die Amniozentese stellt einen invasiven Eingriff dar, der mit Komplikationen für die Schwangere und das Kind verbunden sein kann. Wir haben uns dennoch für die Zytokinbestimmung aus Fruchtwasserproben entschieden, weil dieses Verfahren den bekannten alternativen Methoden in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität überlegen ist. So haben Stallmach et al. (Stallmach et al., 1995) die Konzentration von mehreren Zytokinen in fünf verschiedenen Kompartimenten untersucht und miteinander verglichen. Sie analysierten das periphere maternale Serum, das arterielle Blut sowie das venöse Blut des Feten, das retroplazentare Blut und schließlich das Fruchtwasser. Die Zytokinkonzentration war im Fruchtwasser am höchsten und im peripheren Blut der Mutter am niedrigsten, d.h. dasjenige Kompartiment, welches am schwierigsten zugänglich ist, besitzt die größte Aussagekraft. In weiteren Studien wurden nicht bzw. wenig invasive Verfahren zur Bestimmung von Zytokinen verwendet. Beispielsweise wurden das Zervixsekret (Jun et al., 2000; Goepfert et al., 2001; Holst et al., 2005) und das maternale Serum (Stallmach et al., 1995; Turhan et al., 2000; Bahar et al., 2003) auf seine Zytokinkonzentration hin ausgewertet. Die Prädiktivität dieser Verfahren bezüglich der Frühgeburt war jedoch deutlich niedriger als die der Amniozentese.

Im Folgenden sollen die Konzentrationen der inflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  und LBP, die wir in unserer Studie ermittelt haben, diskutiert werden. Unser primäres Ziel war es, Referenzwerte für diese Zytokine bei unauffällig verlaufenden Schwangerschaften im Zeitraum zwischen der 15+0 SSW und 20+6 SSW zu ermitteln. Unser besonderes Interesse galt der Frage,

wie sich die Zytokinkonzentrationen innerhalb dieses Zeitraums entwickeln: Fallen sie ab, steigen sie an oder bleiben sie in diesem Zeitraum konstant? Darüber hinaus wollten wir untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den Zytokinwerten und der Parität der Schwangeren vorliegt, ob es also diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen Erstparida und Multiparidae gibt? Schließlich wurde geprüft, ob das kindliche Geschlecht einen Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen hat.

Unsere Studie weist qualitative Unterschiede zu vergleichbaren prospektiven Studien auf, die sich zuvor mit der Konzentration von inflammatorischen Mediatoren im Fruchtwasser beschäftigt haben:

1. Die Bestimmung der Referenzwerte erfolgte an Hand eines großen und homogenen Studienkollektivs. Alle eingeschlossenen Patientinnen wurden hinsichtlich ihres Schwangerschaftsverlaufs und Outcomes detailliert befragt und bis zur Geburt begleitet. Somit konnten alle Frauen mit pathologischen Prozessen in der Schwangerschaft erkannt und aus der Studienanalyse ausgeschlossen werden.
2. Die Konzentrationsbestimmung der untersuchten Parameter erfolgte unmittelbar nach Entnahme der Fruchtwasserproben. Dadurch wurde die Gefahr der Ergebnisverfälschung durch Lagerung der Proben umgangen.

IL-6 ist das im Zusammenhang mit der intrauterinen Infektion am besten untersuchte Zytokin. Es wurde im Fruchtwasser von Frauen mit gesunden, unauffälligen Schwangerschaften und im Fruchtwasser von Frauen mit Frühgeburten untersucht. Bei unauffälligen Schwangerschaften und bei Frühgeburten konnte IL-6 im zweiten und dritten Trimenon nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde eine Abhängigkeit der IL-6-Werte von der Schwangerschaftswoche dargestellt (Romero et al., 1990; Opsjln et al., 1993; Stallmach et al., 1995; Heikkinen et al., 2001).

Die folgenden Studien beschäftigten sich mit der IL-6-Konzentration im Fruchtwasser im ersten bis dritten Trimenon. Die Arbeitsgruppe um Opsjln (Opsjln et al., 1993) untersuchte Frauen mit unauffälligen Schwangerschaften im ersten, zweiten und dritten Trimenon. Im ersten Trimenon wurden IL-6-Werte von  $< 15$  pg/ml gemessen. Diese stiegen im zweiten Trimenon auf einen

Median von 487 pg/ml an. Zum Entbindungstermin im dritten Trimenon lag der Median bei 399 pg/ml bei Patientinnen ohne Wehen und bei 4800 pg/ml bei Patientinnen mit Wehen. Die untersuchten Kollektive setzten sich jeweils aus 20 bis 25 Fällen zusammen; das Fruchtwasser wurde bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Santhanam et al. (Santhanam et al., 1991) bestätigten diesen Verlauf. Sie untersuchten die IL-6-Konzentration in Fruchtwasserproben von Frauen im zweiten und dritten Trimenon. Die Arbeitsgruppe publizierte einen IL-6-Median von 200 pg/ml für das zweite Trimenon, zum Entbindungstermin im dritten Trimenon einen Median von ebenfalls 200 pg/ml für Patientinnen ohne Wehen sowie einen Median von 1600 pg/ml für Patientinnen mit Wehen. Die geringe Konzentrationsveränderung von IL-6 zwischen den Frauen im zweiten und im dritten Trimenon ohne Wehentätigkeit entspricht den Ergebnissen von Opsjln et al. (Opsjln et al., 1993).

Ghidini et al. (Ghidini et al., 1997) untersuchten in einer Kohortenstudie, ob erhöhte IL-6-Werte im Fruchtwasser des zweiten Trimenon zwischen der 14. und 20. SSW das Eintreffen einer Frühgeburt voraussagen können. Die IL-6-Konzentration im Fruchtwasser des Kollektivs der reif geborenen Kinder ( $n = 166$ ) war mit 330 pg/ml im Verhältnis zu der Gruppe der zu früh geborenen Kinder ( $n = 16$ ) mit 570 pg/ml signifikant niedriger ( $p < 0,0001$ ). Die Arbeitsgruppe um Heikkinen publizierte einen IL-6-Median von 950 pg/ml zwischen der 14. und 16. SSW in einem Kollektiv gesunder Frauen nach genetischer Amniozentese (Heikkinen et al., 2001).

Fukuda et al. (Fukuda et al., 2002) untersuchten die Rolle von IL-6 bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung. Ein Aspekt ihrer Arbeit bezog sich auf die IL-6-Konzentrationen in Fruchtwasserproben von Schwangeren nach genetischer Amniozentese zwischen der 27. und 35. SSW ( $n = 13$ ). Diese Zytokinkonzentration wurde mit der Fruchtwasserkonzentration von Frauen mit vorzeitigem Blasensprung zwischen der 32. bis 35. SSW ( $n = 10$ ) verglichen. Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die IL-6-Werte im Fruchtwasser von Frauen mit unauffälliger Schwangerschaft (197 pg/ml) signifikant niedriger waren ( $p < 0,001$ ) als von Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (1950 pg/ml).

Pütz und Mitarbeiter (Putz et al., 1998) publizierten einen IL-6-Wert von 273 pg/ml im Fruchtwasser unauffälliger Schwangerer zwischen der 14. und 27. SSW. Die 27 untersuchten

Fruchtwasserproben wurden nach genetischer Amniozentese bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Konzentrationsbestimmung gelagert.

Wenstrom et al. (Wenstrom et al., 1998) korrelierten in einer retrospektiv angelegten Studie Fruchtwasserproben von 290 Frühgeburten mit dem von 290 zeitgerecht geborenen Kindern. Das Fruchtwasser wurde im zweiten Trimenon nach transabdominaler Amniozentese gewonnen. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Mittelwert der IL-6-Konzentration für die zeitgerecht geborenen Feten mit 1000 pg/ml signifikant niedriger ( $p < 0,004$ ) war als die IL-6-Konzentration der zu früh geborenen Kindern. Diese wiesen einen IL-6-Wert von 1900 pg/ml auf. Das Fruchtwasser wurde über einen Zeitraum von etwa 8 Jahren (1988- 1996) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Auch Romero et al. (Romero et al., 1990) fanden einen IL-6-Werte von 1000 pg/ml im zweiten Trimenon. Sie untersuchten in ihrer retrospektiven Studie Fruchtwasserproben zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft. Dabei verglichen sie 25 Fruchtwasserproben, welche bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert wurden, von Patientinnen im zweiten Trimenon mit Proben, die zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft entnommen wurden (zum Geburtstermin ohne Wehen und mit Wehen, mit vorzeitigen Wehen, mit intrauteriner Infektion).

In unserer Studie wurde die IL-6-Konzentration in 265 Fruchtwasserproben gemessen. Unsere Ergebnisse weisen bezüglich der 15. bis 20. Schwangerschaftswoche einen Median von 339,0 pg/ml, 255,0 pg/ml, 206,0 pg/ml, 236,0 pg/ml, 150,5 pg/ml und 196,5 pg/ml auf. Das Minimum liegt bei 4,9 pg/ml, das Maximum von 2620 pg/ml. Wir konnten weder einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Schwangerschaftswochen, noch eine Linearität über die beobachteten Schwangerschaftswochen darstellen. Die Erkenntnisse unserer Studie hinsichtlich der ermittelten IL-6-Werte korrelieren mit denen anderer Autoren: Obsjln et al. (Obsjln et al., 1993), Santhanam et al. (Santhanam et al., 1991) Ghidini et al., (Ghidini et al., 1997), Fukuda et al. (Fukuda et al., 2002) und Pütz et al. (Putz et al., 1998). Die Studien stimmen im Gestationsalter zur Amniozentese mit unserer Studie weitgehend überein. Die Lagerungsbedingungen der Fruchtwasserproben hingegen unterscheiden sich. Die Studie von Ghidini et al. weist ebenso wie unsere ein prospektives Studiendesign auf im Gegensatz zur Untersuchung von Obsjln et al. und Romero et al. (Obsjln et al., 1993). Letztere haben ihre Ergebnisse aus einer retrospektiv angelegten Studie mit Fruchtwasserproben, die bei  $-70^{\circ}\text{C}$

gelagert wurden, gemessen. Die Studien von Wenstrom et al. (Wenstrom et al., 1998) und Pütz et al. (Putz et al., 1998) haben ihre Daten aus Fruchtwasserproben ermittelt, die bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert worden sind. Die von uns gemessene große Spannweite der IL-6-Werte konnte von anderen Studien bestätigt werden (Ghidini et al., 1997; Putz et al., 1998). Die breite physiologische Funktion des Zytokins, z.B. seine Rolle bei der Angiogenese, spiegelt sich hierbei wahrscheinlich wider.

Die Rolle von IL-8 in der Schwangerschaft und unter der Geburt ist noch nicht vollständig geklärt (Saji et al., 2000). Die veröffentlichten Angaben bezüglich der IL-8-Konzentrationen im Fruchtwasser im zweiten Trimenon sind uneinheitlich: Die Arbeitsgruppe von Romero (Romero et al., 1991) konnte IL-8 im zweiten Trimenon nicht nachweisen. Ihre Untersuchung basiert auf Fruchtwasserproben von 38 Frauen. Im Gegensatz dazu wurde IL-8 von anderen Autoren im Fruchtwasser nachgewiesen. Beispielsweise publizierten Heikkinen et al. (Heikkinen et al., 2001) eine IL-8-Konzentration von 606 pg/ml zwischen der 14. und 16. SSW im Fruchtwasser von normalen unauffälligen Schwangerschaften.

Auch Puchner et al. (Puchner et al., 1993) untersuchten in einer retrospektiven Studie IL-8 im Fruchtwasser des zweiten Trimenons. Sie veröffentlichten eine IL-8-Konzentration von  $< 1800$  pg/ml bei Frauen mit unauffälliger Schwangerschaft als einen Teilaspekt ihrer Arbeit. Das Fruchtwasser wurde zwischen der 14. und 15. SSW nach genetischer Amniozentese gewonnen und bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis zur Untersuchung gelagert.

Die Arbeitsgruppe um Foulon (Foulon et al., 1995) untersuchte Fruchtwasserproben von 44 Schwangeren zwischen 20. und 34. SSW mit vorzeitigen Wehen hinsichtlich ihrer Zytokinkonzentration. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Zytokinkonzentration von über 164 pg/ml signifikant ( $p < 0,005$ ) mit dem Auftreten von vorzeitigen Wehen korreliert.

Wir haben in der vorliegenden Studie IL-8 im Fruchtwasser von 273 unauffälligen Schwangerschaften zwischen der 15+0 und 20+6 SSW untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen eine IL-8-Konzentration in der 15. SSW von 445,5 pg/ml, in der 16. SSW von 418,0 pg/ml, in der 17. SSW von 384,0 pg/ml, in der 18. SSW von 535,0 pg/ml, in der 19. SSW von 239 pg/ml und in der 20. SSW von 561,0 pg/ml. Der Wertebereich reichte von 36,2 pg/ml bis 5843 pg/ml.

Wir haben keine Linearität von IL-8 während des untersuchten Zeitraums festgestellt. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Heikkinen et al. (Heikkinen et al., 2001) überein. IL-8 ist vor allem bezüglich des Verhaltens bei Infektionen oder (vorzeitigen) Wehen untersucht worden. Die IL-8-Konzentration im Fruchtwasser von Frauen mit unauffälligen Schwangerschaften ist unseres Wissens nach nur in Kontrollgruppen gemessen wurden. Auf Grund der geringen Homogenität in der Zusammensetzung der Studienkollektive können die Ergebnisse nur bedingt miteinander verglichen werden. Unterschiede in den gemessenen IL-8-Konzentrationen der Studien können auf Grund der verschiedenen Lagerungsbedingungen, der retrospektiven Studienbedingungen und des unterschiedlichen Gestationsalters bei Fruchtwasserentnahme hervorgerufen werden.

Die veröffentlichten Angaben hinsichtlich der TNF $\alpha$ -Konzentration im Fruchtwasser variieren. Saji et al. (Saji et al., 2000) publizierten Ergebnisse, nach denen die TNF $\alpha$ -Konzentration bei Patientinnen ohne Nachweis einer Infektion im zweiten und im dritten Trimenon unter der Nachweisgrenze liegt. Im Gegensatz dazu konnte TNF $\alpha$  von anderen Autoren im Fruchtwasser sowohl im zweiten als auch im dritten Trimenon nachgewiesen werden (Opsjln et al., 1993; Foulon et al., 1995; Baud et al., 1999; Perni et al., 2004). So haben Opsjln et al. (Opsjln et al., 1993) im zweiten Trimenon die TNF $\alpha$ -Konzentration im Fruchtwasser gesunder Schwangerer mit einem Median von < 25 pg/ml angegeben, die sich im dritten Trimenon auf einen Median von 17 pg/ml bei Frauen ohne Wehen und auf 58 pg/ml bei Frauen mit Wehen veränderten. Die Konzentration im ersten Trimenon lag unterhalb der Nachweisgrenze.

In einer Studie von Laham et al. (Laham et al., 1994) wurde TNF $\alpha$  zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft und unter der Geburt im Fruchtwasser und im maternalen Plasma untersucht. Sie publizierten einen TNF $\alpha$ -Median von 93,0 ng/ml zwischen der 16. und 20. SSW.

Hampl et al. (Hampl et al., 1995) verglichen in einer prospektiven Studie TNF $\alpha$ -Werte von Patientinnen zwischen der 24. und 36. SSW (n = 23) mit Werten von Schwangeren zwischen der 24. und 40. SSW (n = 43). Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass TNF $\alpha$  nur bei Fällen mit vorzeitigem Blasensprung und vorzeitigem Wehen im Fruchtwasser in signifikanter Konzentration nachweisbar war. Ähnliche Ergebnisse publizierten auch Baumann et al. (Baumann and Romero, 1995) in einem Review, in dem sie die Ergebnisse von 13 Studien

miteinander verglichen, die zwischen 1980 und 1989 veröffentlicht wurden. Das Fruchtwasser wurde nach transabdominaler Amniozentese von Schwangeren zum Zeitpunkt der vorzeitigen Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase gewonnen und hinsichtlich der TNF $\alpha$ -Konzentration untersucht. Die Studien zusammenfassend wurde dargestellt, dass TNF $\alpha$  nur bei Frauen mit Infektionsnachweis, vorzeitiger Wehentätigkeiten oder vorzeitigem Blasensprung vorlag. In den Kollektiven ohne Infektionsnachweis zwischen der 38. und 42. SSW lag TNF $\alpha$  unterhalb der Nachweisgrenze. Dieses betrifft Patientinnen mit und ohne vorzeitige Wehentätigkeit sowie Patientinnen mit vorzeitigen, tokolyserefraktären Wehen.

In einer prospektiv angelegten Studie untersuchten Baud et al. (Baud et al., 1999) den Zusammenhang zwischen der Konzentration intrauteriner Entzündungsparameter und pathologischem neonatalem und maternalem Outcome bei Schwangeren unterhalb der 32. SSW. Sie zeigten eine signifikante ( $p < 0,006$ ) Korrelation zwischen erhöhten TNF $\alpha$ -Konzentrationen in den untersuchten Fruchtwasserproben, dem Vorkommen maternalem CRP im Serum sowie einer intrauterinen oder neonatalen Infektion.

In unserer Studie konnten wir TNF $\alpha$  im Fruchtwasser von 173 gesunden Frauen im von uns untersuchten zweiten Trimenon nachweisen. Es wurden Werte zwischen 8,0 pg/ml bis 28,2 pg/ml gemessen. Die TNF $\alpha$ -Werte lagen je nach Schwangerschaftswochen (15+0 bis 20+6) bei entsprechend 16,28 pg/ml, 20,17 pg/ml, 18,74 pg/ml, 19,55 pg/ml, 18,66 pg/ml und 18,88 pg/ml. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass sich die TNF $\alpha$ -Konzentration im Fruchtwasser signifikant zwischen der 15. und 16. SSW ( $p < 0,01$ ) und zwischen der 15. SSW und 18. SSW ( $p < 0,05$ ) verändert haben. Es konnte keine Linearität der untersuchten Werte in dem beobachteten Zeitraum festgestellt werden. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Opsjln et al. überein (Opsjln et al., 1993).

Die Tatsache, dass TNF $\alpha$  in einigen Studien im ersten Trimenon unter der Nachweisgrenze liegt, kann durch die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der Bestimmungsmethoden bedingt sein. Die Lagerungsbedingungen des Fruchtwassers in diesen Studien schwanken, wenn sie angegeben sind, ebenfalls zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  (Baumann and Romero, 1995) und  $-80^{\circ}\text{C}$  (Opsjln et al., 1993). Die Ursache der unterschiedlichen Konzentrationen kann auch hier zu finden sein.

LBP ist für die Erkennung von Endotoxinen und die darauf folgende immunologische Reaktion von Bedeutung. Endotoxine sind Lipopolysaccharide (LPS), bakterielle Bestandteile gramnegativer Bakterien. LBP kann im Zuge der Wirtsantwort auf eingewanderte pathogene Erreger LPS binden und somit zur Aktivierung von Makrophagen und zur Produktion von inflammatorischen Zytokinen führen.

Gardella und Mitarbeiter (Gardella et al., 2001) konnten in einer retrospektiven Studie bei Frauen mit vorzeitigen Wehen einen Zusammenhang zwischen LBP und erhöhten IL-6-Konzentrationen herstellen. Sie zeigten, dass der LPS-LBP-sCD14-Komplex die Aktivierung inflammatorischer Zytokine induzieren kann. Bildet LBP mit sCD14 einen Komplex, kann die Wirtsantwort bereits bei einer 1000fach geringeren Konzentration der Endotoxine hervorgerufen werden (Wright et al., 1990; Martin et al., 1992).

Auch Espinoza et al. (Espinoza et al., 2002) untersuchten die sCD14-Konzentration. Sie prüften, ob sich die sCD14-Konzentrationen im Fruchtwasser von Frauen mit und ohne intrauterine Infektion zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft unterschieden. In einem Teilaspekt ihrer Arbeit veröffentlichten sie einen Median der sCD14-Konzentration von 482 ng/ml im zweiten Trimenon nach genetischer Amniozentese. Dieser war signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als zum Zeitpunkt der Geburt ohne Wehentätigkeit. Außerdem zeigten sie, dass die sCD14-Konzentration im Fruchtwasser von Frauen mit intrauteriner Keimbesiedelung signifikant höher ( $p < 0,01$ ) war als bei Frauen ohne Nachweis einer solchen Infektion. Im Gegensatz dazu konnten Ross und Mitarbeiter (Ross et al., 1997) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der sCD14-Konzentrationen im Fruchtwasser von Frauen mit und ohne intraamniotische Keimbesiedelung darstellen.

Andere Autoren (Romero et al., 1988a; Romero et al., 1989a) zeigten, dass sowohl im Tierversuch als auch bei Menschen intrauterin applizierte Endotoxine den Geburtsvorgang einleiten können. Diese entsteht über die LPS-vermittelte Konzentrationserhöhung der Zytokine, die wiederum die Prostaglandinsynthese induzieren und somit Einfluss auf die Wehentätigkeiten nehmen können. Somit haben intrauterine LPS eine induzierende Wirkung auf die Kontraktilität des Uterus.

Bei der Durchsicht der publizierten Studienergebnisse waren keine Angaben zu LBP-Werten im Fruchtwasser zu finden. Somit ist dieser Sachverhalt, LBP-Werte im Fruchtwasser von unauffälligen Schwangerschaften zu untersuchen, mit der vorliegenden Studie unseres Wissens nach zum ersten Mal beleuchtet worden. In der vorliegenden Studie wurden 237 Fruchtwasserproben von Frauen mit unauffälliger Schwangerschaft untersucht. Die Ergebnisse zeigen einen Mittelwert von 0,614 in  $\mu\text{g/ml}$  in der 15. SSW in  $\mu\text{g/ml}$ , von 0,593  $\mu\text{g/ml}$  in der 16. SSW, von 0,673  $\mu\text{g/ml}$  in der 17. SSW, von 0,672  $\mu\text{g/ml}$  in der 18. SSW, von 0,64  $\mu\text{g/ml}$  in der 19. SSW und von 0,942  $\mu\text{g/ml}$  in der 20. SSW. Wir konnten einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Unterschied der LBP-Werte zwischen der 15+0 SSW und 20+6 SSW darstellen. Es konnte keine Linearität der LBP-Konzentrationen über den untersuchten Zeitraum beobachtet werden.

Bei keinem der untersuchten Zytokine im Fruchtwasser zwischen der 15+0 und 20+6 SSW konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Parität und der Zytokinkonzentration dargestellt werden. Die Annahme, dass die Anzahl der bereits lebend geborenen Kinder einen Einfluss auf den lokalen vaginalen Immunstatus, die bakterielle Scheidenflora, haben könnte, was zu einer erhöhten Gefahr der aufsteigenden Infektion oder zu einer chronischen subklinischen Infektion führen kann, hat sich somit nicht bestätigt. Hsu et al. (Hsu et al., 1998) haben in ihrer Studie ebenfalls keinen Konzentrationsunterschied von IL-6 im Fruchtwasser hinsichtlich der Anzahl der Parität feststellen können. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Hsu et al. bezüglich dieses Zytokins überein.

Aus Tierversuchen und Beobachtungen bei septischen Zuständen im Erwachsenenalter hat sich der Verdacht erhärtet, dass die Immunreaktion des Körpers abhängig vom Geschlecht des Patienten variiert. So kommt es zu unterschiedlich starken Veränderungen der Zytokinkonzentration und somit zu unterschiedlich starken inflammatorischen Antworten des Immunsystems. Bei diesen verschiedenen Reaktionen auf septische Zustände im Erwachsenenalter wird der Einfluss der Sexualhormone auf die Immunregulation diskutiert (Diodato et al., 2001).

Poggi et al. (Poggi et al., 2004) untersuchten IL-6 in 74 Fruchtwasserproben von Feten im zweiten Trimenon bezüglich der Geschlechtsspezifität. Sie konnten keinen Unterschied des Zytokins im Fruchtwasser des zweiten Trimenon zwischen männlichen und weiblichen Feten darstellen. Die Arbeitsgruppe um Romero kam bei der Untersuchung von IL-1-Rezeptor

Antagonist (IL-1ra) im Fruchtwasser im zweiten Trimenon zu einem anderen Ergebnis. Sie haben einen signifikanten ( $p < 0,001$ ) Unterschied von IL-1ra im Fruchtwasser von Jungen und Mädchen darstellen können (Romero et al., 1994a).

Wir haben in unserer Studie keine Korrelation zwischen IL-6-, IL-8-, TNF $\alpha$ - oder LBP-Konzentration im Fruchtwasser und dem kindlichen Geschlecht feststellen können. Unsere Ergebnisse sind somit denen von Poggi et al. (Poggi et al., 2004) ähnlich. Ob die Schwere der Infektion, der Reifungsgrad des kindlichen Immunsystems, das untersuchte Zytokin, das Kompartiment oder andere Faktoren Einfluss auf die Zytokinkonzentration nehmen und somit in anderem Studiendesign nachzuweisen ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Werte unserer Studie stimmen mit denen anderer Studien größtenteils überein. Abweichungen können auf Grund der Heterogenität der Untersuchungskollektive entstanden sein. Die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der verwendeten Untersuchungsmethoden sowie die verschiedenen Lagerungstemperaturen und Lagerungsintervalle können ebenso Ursache für die Abweichungen sein. Die Lagerungsverhältnisse haben vor allem bei den retrospektiv angelegten Studien Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen. In den erwähnten Studien ist der Lagerungszeitraum selten angegeben. Ebenso ist die Lagerungstemperatur nicht immer zu erfassen und schwankt zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $-80^{\circ}\text{C}$ . Je länger das Fruchtwasser gelagert wurde, desto größer ist die Gefahr des Zerfalls der Zytokine über diesen Zeitraum. Dieser Prozess tritt bei Proben, die bei einer Temperatur von wärmer als  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert wurden, verstärkt auf (Porter et al., 2001). Auf dem Boden dieser Erkenntnisse könnte erwogen werden, eine Standardisierung der Fruchtwasserlagerung zu überdenken, um die Validität zukünftiger Studienergebnisse verbessern zu können.

Auffallend sowohl in unseren Ergebnissen als auch in denen der anderen Arbeitsgruppen ist, dass die Spannweite der Zytokine IL-6 und IL-8 im Fruchtwasser sehr hoch war, d.h., dass die Konzentrationen dieser Zytokine großen interindividuellen Schwankungen unterliegen.

In die vorliegende Studie wurden Schwangere zwischen der 15+0 und 20+6 SSW eingeschlossen. Das Fruchtwasser wurde entsprechend der Schwangerschaftswoche untergliedert und ausgewertet. Durch die Untergliederung der Gruppen sind teilweise Kollektive mit zu geringen Größen entstanden, um repräsentative Aussagen bezüglich der Zytokinkonzentrationen

machen zu können. Auf Grund dessen sind die 15. bis 20. Schwangerschaftswoche pro untersuchten Zytokin zusätzlich zu einem gemeinsamen Wert zusammengefasst worden. Diese sind in Tabelle 11 bis 14 dargestellt (Seite 40- 45).

Bei retrospektiven Studienansätzen oder bei retrospektiver Aktendurchsicht zur Erstellung der Kontrollgruppe können zufällige Fehlerquellen leicht unberücksichtigt bleiben und zu einer versehentlichen Verfälschung der Ergebnisse führen. Diese Gefahr liegt durch die Begleitung der Patientinnen über den gesamten Zeitraum der Studie bei prospektivem Studiendesign, wie es unseres ist, weniger vor. Somit können wir von einer hohen Validität unserer Ergebnisse ausgehen.