

**Aus dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin
des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek
Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
Leitender Arzt: Professor Dr. Med. B.-J. Hackelöer**

**Longitudinalstudie über das Tokolyseverhalten im
Stationären Bereich.
Der Umgang mit der vorzeitigen Wehentätigkeit.**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
aus dem fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Sönke Eger

aus Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am 7. März 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. B.-J. Hackeloer

Koreferent: Prof. Dr. F. Jänicke

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. B.-J. Hackelöer für die Überlassung des Themas, seine Betreuung und die produktive Kritik bedanken.

Ebenso gilt mein Dank allen beteiligten Mitarbeitern des AK Barmbek für die Hilfe bei der Aktenarbeit.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie und meiner Freundin Mirja für die seelische und antreibende Unterstützung bedanken.

Erklärung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den

Verwendete Abkürzungen

BPE	Bayrische Perinatalerhebung
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
CTG	Kardiotokogramm
FG	Frühgeburt
HSK	Hysteroskopie
LSK	Laparoskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
RDS-Prophylaxe	pränatale Lungenreifungsförderung
s	Standardabweichung
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF-	Tumornekrosefaktor alpha
VLBW	very low birth weight (Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g)
x	arithmetisches Mittel (Durchschnitt)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Problematik: Aktueller Stand	3
2.1. Frühgeburtlichkeit	3
2.1.1. Begriffsbestimmung und Prävalenz	3
2.1.2. Risikofaktoren	5
2.1.3. Pathogenese	6
2.1.4. Die Rolle von Infektionen in der Pathogenese der Frühgeburt	14
2.1.5. Folgen der Frühgeburt für das Frühgeborene	20
2.2. Therapie der drohenden Frühgeburt durch die Tokolyse	22
2.2.1. Vorbemerkungen	22
2.2.2. Betamimetika	24
2.2.3. Magnesium	27
2.2.4. Cerclage	29
2.2.5. Zukünftige und experimentelle Möglichkeiten	29
2.3. Primäre und sekundäre Prävention der Frühgeburt	33
2.3.1. Anamnestische Risikofaktoren und Schwangerenvorsorge	33
2.3.2. Infektionen	34
2.3.3. Tokolyse	38
2.4. Besonderheiten der Fallbeispiele	40
3. Fragestellungen	44
4. Material und Methode	48
4.1. Studiendesign	48
4.2. Patienten	48
4.5. Datenverarbeitung	48

5. Ergebnisse	50
5.1. Patientencharakteristika	50
5.1.1. Überblick über die tokolytische Behandlung	50
5.1.2. Alter, Größe und Gewicht	51
5.1.3. Vorerkrankungen und Drogenmißbrauch	54
5.1.4. Soziale Anamnese und aktuelle Partnerschaft	56
5.1.5. Familiäre Prädisposition für Frühgeburtlichkeit	57
5.1.6. Geburtsanamnese	59
5.1.7. Frühgeburten und Aborte im Zusammenhang mit anderen Merkmalen	64
5.2. Merkmale der aktuellen Schwangerschaft	67
5.2.1. Gestationsalter bei und Dauer des stationären Aufenthalts	67
5.2.2. Geburtshilfliches outcome der aktuellen Schwangerschaft	72
5.2.3. Bakterielle Infektionen	77
5.2.4. Pränatale Lungenreifungsförderung	77
5.3. Einflüsse auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft	78
5.3.1. Patientencharakteristika	78
5.3.2. Geburtsanamnese	80
5.3.3. Infektionen	83
5.3.4. Pränatale Lungenreifungsförderung	84
5.4. Wehentätigkeit und tokolytische Behandlung	85
5.4.1. Deskriptive Analyse der Wehenhäufigkeit	85
5.4.2. Stationäre Tokolyse mit Magnesium	88
5.4.3. Ambulante Tokolyse mit Magnesium und die Uterusaktivität	94
5.4.4. Tokolyse mit Magnesium und Partusisten und deren Einfluß auf Uterusaktivität und Tragzeit	95
5.5. Einfluß von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf die Wehentätigkeit	98
5.6. Fallbeispiele	103
5.6.1. Uterus bicornis und Strassman-OP	103
5.6.2. Drillingsgeburt	104

6. Diskussion	106
6.1. Deskriptive Analyse der anamnestischen Daten	106
6.2. Geburtsanamnese	107
6.3. Merkmale der aktuellen Schwangerschaft	109
6.4. Einflüsse auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft	110
6.5. Wehentätigkeit	112
6.6. Tokolytische Behandlung	113
6.6.1. Stationäre Tokolyse	113
6.6.2. Ambulante Tokolyse	116
6.6.3. Direkter Vergleich zwischen Magnesium und Partusisten	116
6.7. Vaginale bzw. zervikale Infektionen und Wehentätigkeit	117
6.8. Falldarstellungen	119
7. Zusammenfassung	120
8. Literaturverzeichnis	123
Anhang	137
Verzeichnis der Tabellen	137
Verzeichnis der Abbildungen	137
Lebenslauf	139

1. Einleitung

Die perinatale Mortalität in Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten von über 5% auf jetzt unter 0,7% stark gesunken. Frühgeborene mit einer Häufigkeit von ungefähr 7% aller Lebendgeborenen (Statistisches Jahrbuch 1995) sind mittlerweile für nahezu die Hälfte der perinatalen Sterblichkeit und für einen noch größeren Anteil der perinatalen Morbidität verantwortlich.

Die Frühgeburt ist daher zunehmend das zentrale Thema, sozusagen die eigentliche Herausforderung, an die moderne Geburtshilfe. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Überlebenschancen der Frühgeborenen erheblich verbessert. Inzwischen überleben immer mehr Neugeborene durch ständige Verbesserung der neonatalen Intensivpflege selbst extreme Frühgeburtlichkeit, so daß auch Kinder extrem niedriger Gestationsklassen (bis zur 26. Schwangerschaftswoche) ständig weiter zunehmende Überlebenschancen erhalten (McCormick 1989). An dieser Stelle zeigen sich die Grenzen des ärztlichen Handelns besonders deutlich, vor allem hinsichtlich der medizinisch-technischen Möglichkeiten und der biologischen Grenzen der Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen. Es stellt sich die Frage: „Darf und muß alles medizinisch Machbare gemacht werden?“ (Ulsenheimer 1993). Eine eindeutige Antwort auf diese Frage steht noch aus; die resultierenden forensischen Probleme haben erhebliche Bedeutung.

Die Frühgeburtenrate jedoch blieb trotz der intensiven Vorsorgemaßnahmen und Präventivprogramme auf konstant hohem Niveau. Wulf (1995) spricht in diesem Kontext von einer „Hilflosigkeit“ in der Vermeidung der Frühgeburtlichkeit.

Die Bayerische Perinatalerhebung (BPE) (Thieme 1993) verdeutlicht die Zusammenhänge: Von 1982 bis 1992 verminderte sich die perinatale Mortalität von insgesamt 7,9‰ auf 5,2‰. In den niedrigen Gewichtsklassen kam es zwar ebenfalls zu einer erheblichen Reduktion: z.B. bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000 und 1.500 g verringerte sich die perinatale Mortalität von 27,1% (1982) auf nur noch 14,3% (1992). Verglichen mit den am Termin geborenen Kindern ist die Sterblichkeit trotzdem noch immer fast 30fach höher.

Nur durch die konsequente Vermeidung von Frühgeburten kann der Forderung nach einer weiteren Reduktion der perinatalen Mortalität und Morbidität entsprochen werden. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an.

Im Kern dieser Untersuchung steht die Wertigkeit einer Tokolyse mit Magnesium. Die Meinungen zu dieser Behandlungsform der vorzeitigen Wehentätigkeit sind keineswegs konform. Einige Autoren bezweifeln die Wirksamkeit von Magnesium-Präparaten bei dieser Indikation überhaupt und vermuten teilweise sogar einen negativen Einfluß auf die perinatale Morbidität.

Andere sehen den Einsatz von Magnesium sehr wohl als gerechtfertigt an und gehen von einer effektiven Verminderung der Frühgeburtslichkeit und einer signifikanten Verminderung der perinatalen Morbidität aus. Von diesem Standpunkt aus wurde auch die vorliegende Arbeit konzipiert. Es sollte die Wirksamkeit von Magnesium-Präparaten gegen die vorzeitige Wehentätigkeit bei fehlenden Nebenwirkungen demonstriert werden. Das gesamte Patientenkollektiv wurde mit Magnesium therapiert; auf eine mit Betamimetika behandelte Vergleichsgruppe wurde wegen der teilweise gravierenden Nebenwirkungen dieser Substanzklasse verzichtet. Als Vergleichsgruppe dienten daher Patientinnen, die bereits vor der Aufnahme in die vorliegende Untersuchung mit Betamimetika behandelt wurden.

Ein weiterer Aspekt waren zervikale bzw. vaginale Infektionen, deren Bedeutung für die Frühgeburtslichkeit mittlerweile kaum noch umstritten ist. Die protektive Wirksamkeit von Magnesium-Präparaten auf eine vorzeitige Wehentätigkeit sollte auch unter diesem Gesichtspunkt beleuchtet werden.

Wegen der Vielzahl von Publikationen zu dem umrissenen Themengebiet steht am Anfang der vorliegenden Arbeit ein Kapitel, das sich ausgiebig mit dem Forschungsstand zur Frühgeburtslichkeit und den therapeutischen Möglichkeiten befaßt. Im Anschluß werden die Arbeitshypothesen formuliert und die sich ergebenden Fragestellungen werden dargestellt. Der nächste Abschnitt befaßt sich mit der Methodik der Untersuchung. Nach der Darstellung der Ergebnisse werden diese diskutiert und im Zusammenhang mit dem Forschungsstand erläutert. Nach dem Literaturverzeichnis folgt die Kurzzusammenfassung.

2. Problematik: Aktueller Stand
2.1. Frühgeburtslichkeit
2.1.1. Begriffsbestimmung und Prävalenz

Rosanelli (1995) definiert eine Frühgeburt als die Lebendgeburt von:

„Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g (small for gestational age, small for date) und/oder mit einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen bzw. weniger als 37 Wochen (preterm baby)“.

„**Very low birth weight**“ (VLBW)-Kinder sind Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g.

Die **Prävalenz** der Frühgeburten beträgt in Deutschland zwischen 5,5% und 7% (Wulf 1995). Diese Zahlen sind keinesfalls rückläufig, im Gegenteil. In den letzten Jahren zeigte sich ein Trend für die Zunahme von Frühgeburten. Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche betrafen 1992 7% aller Lebendgeborenen. Zehn Jahre zuvor betrug dieser Anteil nur 5,8% (Bayerische Perinatalerhebung (BPE) nach Thieme 1993). Auch bei Unterteilung nach Gestationsklassen zeigte sich ein ähnlicher Trend: Geburten vor der 32. Schwangerschaftswoche betrafen 1992 1,0% aller Lebendgeborenen gegenüber nur 0,9% in 1982.

Bei Zugrundelegung der Gewichtsklassen nahm die Häufigkeit von Frühgeburten ebenfalls zu. 1992 hatten 6,1% aller Lebendgeborenen ein Geburtsgewicht unter 2500 g; zehn Jahre zuvor waren es nur 5,4%. Der Anteil von Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000 g verdoppelte sich sogar von 0,2% in 1982 auf 0,4% in 1992. In der Tabelle 1 sind die Veränderungen der Frühgeburten-Frequenz von 1982 bis 1992, unterteilt nach Geburtsgewicht und Gestationsalter, mit der perinatalen Mortalität in Anlehnung an Wulf (1995) wiedergeben.

Tabelle 1: Frühgeburten-Frequenz und perinatale Mortalität von 1982 bis 1992
(nach Wulf 1995)

<u>Frühgeburten</u>	Häufigkeit		perinat. Mortalität	
	1982	1992	1982	1992
<i>Gestationsalter:</i>				
< 37 SSW	5,8%	7,0%	65,1‰	44,2‰
< 32 SSW	0,9%	1,0%		
<i>Geburtsgewicht:</i>				
≤ 2500 g	5,4%	6,1%	92,8‰	54,9‰
< 1000 g	0,2%	0,4%		
1000 - 1499 g	0,5%	0,6%		
1500 - 1999 g	1,2%	1,2%		
2000 - 2499 g	3,5%	3,9%		
<u>Lebendgeborene</u>	-	-	7,9‰	5,2‰
<u>Insgesamt</u>				

Aus den o.g. Zusammenhängen ergeben sich die Aufgaben der aktuellen Forschung zur Frühgeburt. Wirkliche Fortschritte sind nur mit einer Senkung der Frühgeburtenrate insgesamt oder zumindest mit einer Verlegung des Geburtstermins in die höheren Gestations- und Geburtsgewichtsklassen möglich. Die sich ergebenden Ansatzpunkte betreffen die primäre (d.h. die Aufdeckung und Vermeidung ursächlicher Risikofaktoren) und sekundäre Prävention (d.h. die Erkennung und Behandlung) der drohenden Frühgeburt. Um dieser Aufgabe gerecht werden zu können, ist es unumgänglich, die Pathogenese der Frühgeburt und die Risikofaktoren zu kennen. Schneider et al. (1994) zufolge sind die derzeitigen Kenntnisse über die Ursachen und pathogenetischen Mechanismen der Frühgeburt lückenhaft, so daß „kausale Therapien praktisch nicht zur Verfügung stehen“ (Martius 1995). Mit der Pathogenese und den Risikofaktoren setzten sich die beiden folgenden Kapitel der vorliegenden Arbeit auseinander.

2.1.2. Risikofaktoren

Nach Wulf (1995) lassen sich aus den Daten der Bayerischen Perinatalerhebung die folgenden Schlüsse ziehen: Die Risikofaktoren hinsichtlich einer drohenden Frühgeburt betreffen neben medizinisch-gynäkologischen vor allem anamnestische Einflüsse wie Alter, Staatsangehörigkeit und Familienstand.

Das relative Risiko für eine Frühgeburt ist bei Vorhandensein anamnestischer Faktoren verdoppelt. Hierzu zählen z.B. ein Alter unter 18 und über 35 Jahren, eine ausländische Staatsangehörigkeit, der Konsum von mehr als 10 Zigaretten täglich und eine fehlende Unterstützung durch den Partner. Den größten Einfluß hat in diesem Kontext ein Zustand nach Fehl-, Früh- oder Mangelgeburt (Creasy 1991, Wulf 1993 und 1995). Bei Existenz von entsprechenden medizinisch-gynäkologischen Befundkonstellationen ist das relative Risiko 4fach bis 5fach erhöht. Hierzu zählen vor allem Plazentationsstörungen, Blutungen und Infektionen, ohne daß die Gewichtung der einzelnen Faktoren abschließend erfolgen konnte (Creasy 1993). Die betreffenden Befunde werden weiter unten in den nächsten Abschnitten näher erläutert.

In der Bayerischen Perinatalerhebung betrug die Häufigkeit von Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche 4,6%. Unter den Frauen ohne anamnestische und ohne medizinisch-gynäkologische Risikofaktoren war die Rate mit 3,8% erheblich niedriger. Frauen mit medizinisch-gynäkologischen Risikofaktoren hatten in 7,4% eine Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche und Frauen mit anamnestischen Risikofaktoren in 5,4%. Bei der Kombination beider Risikogruppen betrug das Risiko über 12%.

Eine weitere Einflußgröße auf die Frühgeburten-Frequenz war die Wahrnehmung der Schwangerenvorsorge. Die Häufigkeit von Frühgeburten stand in signifikanter Korrelation mit der Intensität der Vorsorgeuntersuchungen. Bei durchschnittlicher Vorsorgeintensität betrug die Frühgeburten-Frequenz 3,3% und bei besonders hohem Niveau nur 1,8%. Von den Frauen ohne Schwangerenvorsorge bzw. nur auf niedrigem Niveau hatte mehr als jede siebente eine Frühgeburt, die Quote betrug 14,9%. Allerdings finden sich in dieser Gruppe besonders häufig Frauen, die zusätzlich noch anamnestische Risikofaktoren aufweisen (Wulf 1995).

Die Häufigkeit von Frühgeburten unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Vorsorgeintensität um mehr als den Faktor acht, so daß hier ein erhebliches Potential zur Prävention von Frühgeburten vorhanden ist. Wulf (1993) fordert daher berechtigterweise, die Schwangerenvorsorge mehr als bisher risikoadaptiert durchzuführen und die Effizienz und die Inanspruchnahme weiter zu erhöhen.

2.1.3. Pathogenese

Die Frühgeburt stellt den Endpunkt sehr unterschiedlicher Schwangerschaftsstörungen dar und das klinische Vorgehen muß sich an der zugrundeliegenden Pathologie ausrichten.

Die Mehrzahl der Frühgeburten läßt sich nach Schneider et al. (1995) auf die folgenden Faktoren zurückführen:

- infektiöse Ereignisse
- Störungen der Plazentation (utero-plazentare Vaskulopathie)
- primäre Pathologie des Feten
- primäre Pathologie des Uterus
- Mehrlings-Schwangerschaften

Mittlerweile herrscht in der aktuellen Forschung ein weitgehender Konsens über eine Rolle von Infektionen als Auslöser von Frühgeburten (Gibbs et al. 1992, Seo et al. 1992, Schneider et al. 1994). Dieser Themenkomplex ist für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung, weshalb sich das nächste Kapitel ausführlich damit befaßt.

Spätling (1995) unterteilt die Ursachen der vorzeitigen Wehentätigkeit in drei wesentliche Gruppen, wobei der Autor ausdrücklich auf die multifaktorielle Genese dieser Störung eine wesentliche Rolle der vaginalen Infektion hinweist:

- **lokal wirkende Ursachen** (z.B. Uterusfehlbildungen, Gemini bzw. Hydramnion)
- **systemisch-metabolische Ursachen** (z.B. chronische oder akute, den gesamten Körper beeinträchtigende Infektionen, Magnesiummangel, schlechter Ernährungszustand)
- **psychische bzw. sozioökonomische Ursachen** (oft im Zusammenhang mit den systemisch-metabolischen Ursachen)

Der Autor spricht von einer „Störung der mütterlichen Homöostase“ während der Schwangerschaft, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit führen kann. Die Tokolyse stellt somit nur einen Teil des Konzeptes zur Verringerung der Frühgeburt dar. Alle Geburtshelfer sollten sich immer vergegenwärtigen, daß die Tokolyse nur ein Symptom, aber nicht die Krankheit behandelt.

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Pathogenese der Frühgeburt:

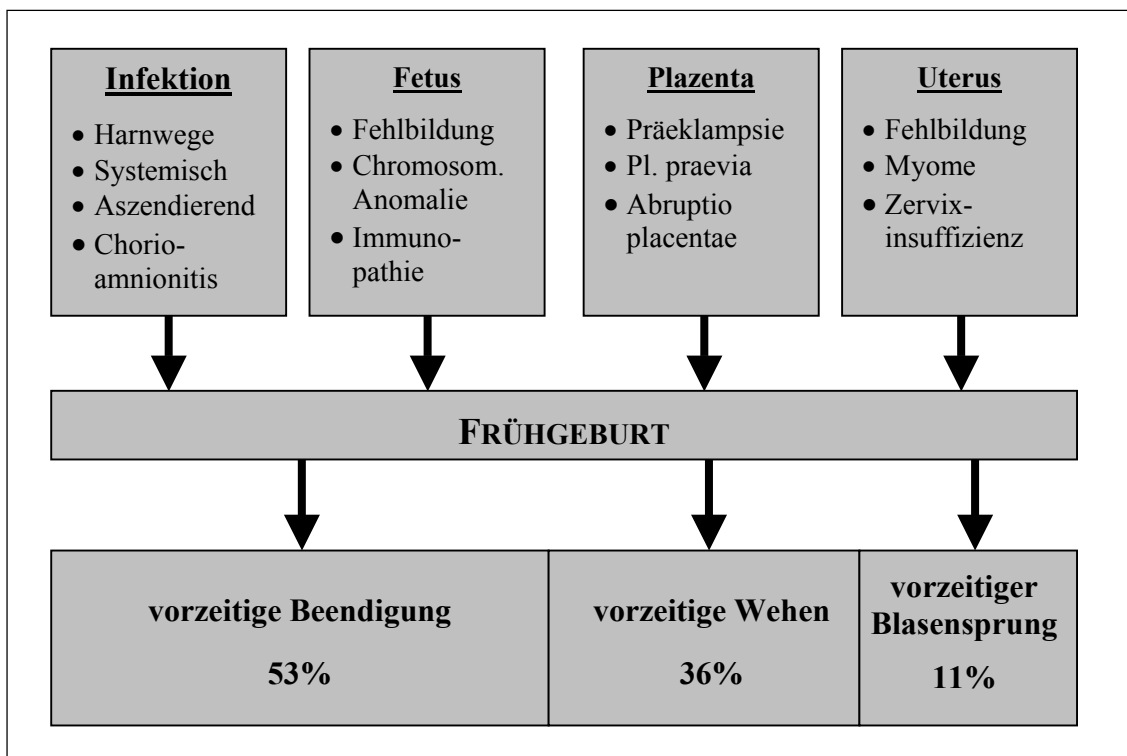


Abbildung 1: Übersicht zur Pathogenese der Frühgeburt (nach Schneider et al. 1995)

Wenn man alle möglichen Orte der Verursachung einer vorzeitigen Wehentätigkeit in Betracht zieht, so muß auch der Gesamtorganismus berücksichtigt werden. Dieser hat einen übergeordneten, indirekten Einfluß auf die lokal im Uterus stattfindenden Kontraktionen.

Von wesentlicher Bedeutung ist hier die fetoplazentare Einheit mit ihren Membranen Amnion, Chorion und Dezidua. Die Zervix ist ebenfalls in die funktionelle Einheit mit

eingeschlossen; so führen ausschließlich zervixwirksame Kontraktionen zur Frühgeburt. Die Abbildung 2 veranschaulicht den Gesamtzusammenhang.

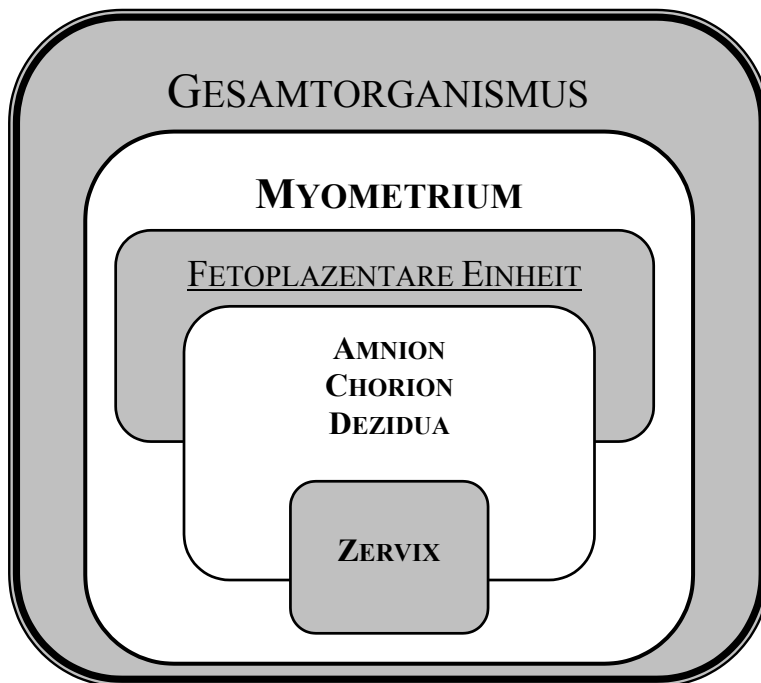


Abbildung 2: Die Lokalisation der vorzeitige Kontraktionen auslösenden Organsysteme (nach Spätling 1996)

Zunächst sind die Störungen innerhalb des Gesamtorganismus zu betrachten. Eine häufige Konstellation ist der Magnesiummangel, hervorgerufen durch den Mehrbedarf und/oder durch die erhöhte Magnesiumausscheidung in der Schwangerschaft. Die Wirkung betrifft den Gesamtorganismus und der Magnesiummangel wirkt auf alle Gewebe ein. Mütterlicher Streß, z.B. im Rahmen von Infektionen, kann über das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) die Empfindlichkeit gegenüber kontraktionsfördernden Substanzen erhöhen und über eine Steigerung der Prostaglandinsynthese vorzeitige Wehen bewirken. Zu den möglichen Stressoren zählen auch rein psychische Belastungen und eine sozioökonomische Problematik. Auch hierbei konnte eine Steigerung der CRH-Ausschüttung nachgewiesen werden (Quatero & Fry 1989, de Muylder et al. 1992, Lou et al. 1992).

Noch immer ist die Frage, ob die Frühgeburtlichkeit als Ausdruck des verfrühten Einsetzens der „normalen“ Aktivierung von Prozessen zu verstehen ist, die auch zu einer Entbindung am Termin führen oder ob pathophysiologische Prozesse das empfindliche Gleichgewicht im Uterustonius stören. Um diese Frage beantworten zu können, müssen zuerst die verschiedenen Einflüsse auf die Balance des graviden Uterus analysiert werden. Die folgende Abbildung 3 zeigt die von Keelan et al. (1997) vorgeschlagene Einteilung, wobei anzumerken ist, daß die Autoren, anders als Spätling (1996) vor allem die uterine Komponente betrachten:

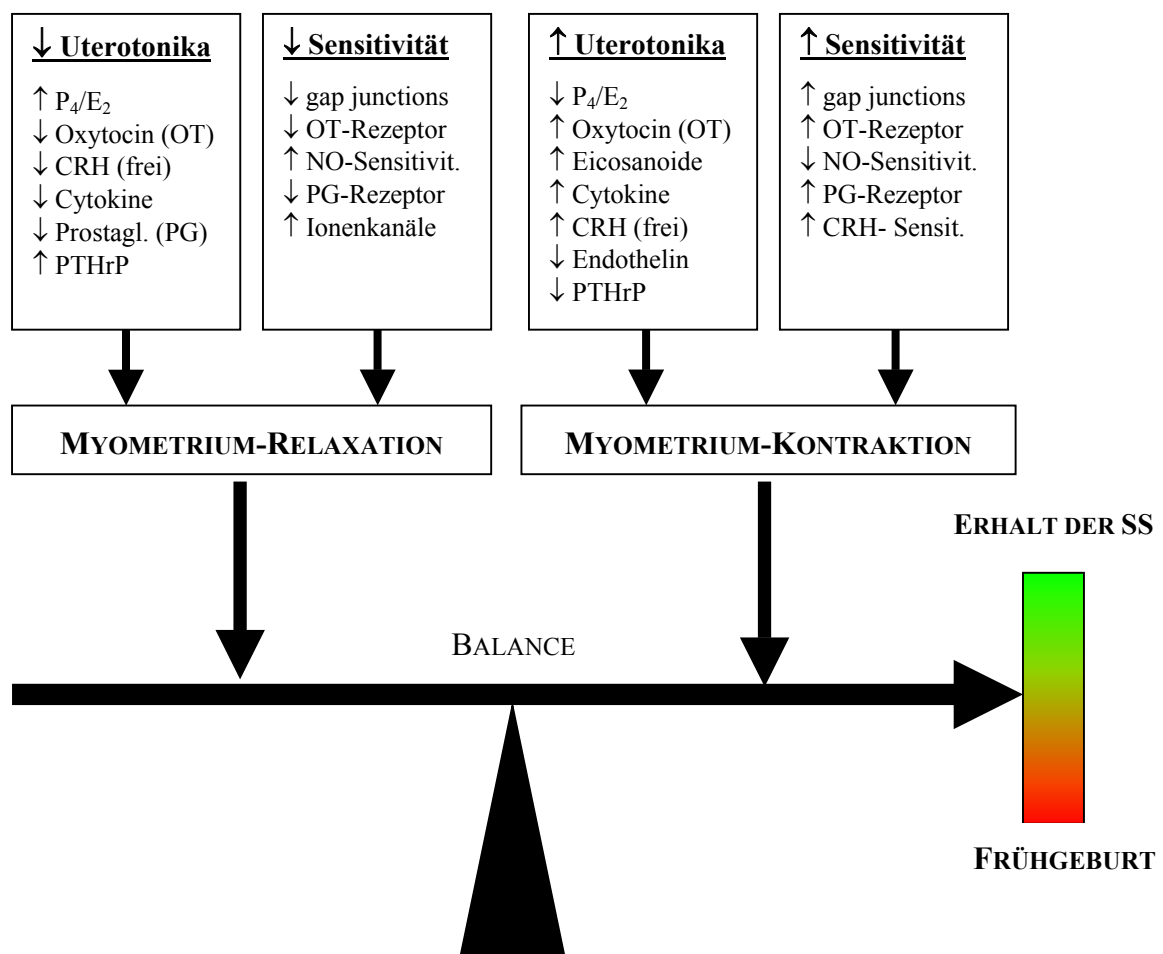


Abbildung 3: Überblick über potentielle myometriale Einflußfaktoren für vorzeitigen Wehenbeginn

Keelan et al. (1997) differenzieren zwischen Faktoren, die die **Empfindlichkeit des Myometriums für uterustonisierende Stoffe** regulieren und der **Produktion dieser uterustonisierenden Stoffe** im Schwangerschafts-Gewebe. Natürlich besteht zwischen beiden Einflußgrößen ein enger Zusammenhang. Beide können je nach der Richtung ihrer Veränderung den Uterus kontrahieren oder relaxieren.

Gestagene und Östrogene sind von besonderer Bedeutung für den Erhalt einer Schwangerschaft. Bei einigen Säugetieren führt die Abnahme der Gestagen-Konzentration zur Einleitung der Geburt. Beim Menschen findet man diesen Mechanismus so nicht. Sehr wohl konnte aber gezeigt werden, daß am Ende der Schwangerschaft eine Veränderung im zirkadianen Rhythmus der Progesteron-Ausschüttung stattfindet, wobei nachts eine erhebliche Zunahme der Konzentration zu verzeichnen ist. Aktuelle Erkenntnisse lassen vermuten, daß Gestagene und Östrogene über eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus und/oder über eine Verschiebung des Verhältnisses der beiden Steroidhormone zuungunsten des Progesterons (über eine vermehrte Östrogen-Produktion oder eine verminderte Progesteron-Produktion) erheblich an der Beendigung der Schwangerschaft beteiligt sind. Es gibt zahlreiche Hinweise, daß das Verhältnis der beiden Steroidhormone zahlreiche der im folgenden besprochenen Mediatoren direkt oder indirekt beeinflußt (Lewis et al. 1987, Mazor et al. 1994).

Hier knüpfen pharmakologische Therapieprinzipien an: Keirse (1990) führte eine Metaanalyse verschiedener Studien zur Applikation von 17_{α} -Hydroxyprogesteron bei Frühgeburtlichkeit durch. Bei kaum relevanten Nebenwirkungen fand der Autor eine signifikante Verminderung der Frühgeburten-Frequenz und der Geburt von VLBW-Kindern. Auf den vorzeitigen Blasensprung waren dagegen keine positiven Effekte zu verzeichnen.

Keelan et al. (1997) schlußfolgern, daß hier vor allem infektiöse Ursachen dominieren, die durch die Applikation von Progesteron nicht beeinflußt werden. Wie Erny et al. (1996) berichten, treten die positiven Wirkungen des Progesterons allerdings nur bei der hochdosierten intramuskulären Anwendung auf.

Nach Burghardt et al. (1993) ist die Ausbildung einer großen Zahl von „*gap junctions*“ eines der Charakteristika des Uterus in der Spätgravidität. Diese sind die Voraussetzung für die Koordination der Kontraktionen im Sinne zervixwirksamer Wehen, sowohl bei der Früh- als auch bei der Geburt am Termin (Lye 1994). Progesteron hat eine hemmende Wirkung auf die Ausbildung der „*gap junctions*“ und sorgt somit für eine Uterusrelaxation. Es gibt allerdings Bestandteile der „*gap junctions*“ (einige spezielle Proteine), die eine fehlende Sensitivität für Progesteron aufweisen. Hier wäre ein denkbarer Mechanismus für die idiopathische vorzeitige Wehentätigkeit; der genaue Zusammenhang mit den „*gap junctions*“ ist allerdings bisher noch weitgehend unklar (Keelan et al. 1997).

Auch der Forschungsstand zu den **Eicosanoid-Rezeptoren** ist keineswegs vollständig. Mittlerweile wurden im graviden Uterus einige Rezeptoren für Eicosanoide wie z.B. Leukotrien C₄, diverse Prostacycline und Prostaglandine gefunden. Das Prostaglandin E₂ ist das Wichtigste von den Schwangerschaftsgeweben produzierte Eicosanoid. Wegen der rapiden Zunahme der Konzentration kurz vor und unter der Geburt wird dem PGE₂ und anderen Prostaglandinen eine zentrale Rolle in der Terminierung einer Schwangerschaft zugesprochen. Die Freisetzung von Arachidonsäure wird dabei als ein limitierender Faktor für die Synthese der Prostaglandine betrachtet (Romero et al. 1994). Die Meinungen hierzu sind allerdings nicht konform. MacDonald & Casey (1993) sehen die erhöhte prä- und intrapartale Konzentration der Prostaglandine als Folge und nicht als Ursache des Beginns der Geburt an.

Für das Prostaglandin E₂ wurden zwei Bindungsstellen nachgewiesen, von denen eine (EP₃-Rezeptor) eine Kontraktion und die andere (EP₂-Rezeptor) eine Relaxation des Uterus vermittelt. Der EP₂-Rezeptor entfaltet seine Wirkung durch Vermittlung des cAMP. Wahrscheinlich unterliegt die Expression aller Eicosanoid-Rezeptoren einer hormonellen Regulation. Für den PGF_{2α}-Rezeptor konnte ein hemmender Einfluß des Progesterons und ein fördernder Einfluß von Östrogenen nachgewiesen werden (Wendelberger 1987, Myat & Moore 1994).

Besonders der gravide Uterus ist Produktionsstätte für **Oxytocin** und verfügt gleichzeitig über entsprechende **Oxytocin-Rezeptoren** (OTR) (Hirst et al. 1993). Am Ende der Schwangerschaft ist die uterine Konzentration der Oxytocin-Rezeptoren 100fach gesteigert (Myatt & Moore 1994). Manche Autoren vermuteten eine bedeutende Rolle der erhöhten Ausschüttung dieses Hormons sowohl für die Frühgeburt als auch die Geburt am Termin.

Keelan et al. (1997) sind eher anderer Meinung, da die Oxytocin-Spiegel direkt vor und während einer Entbindung keinen größeren Schwankungen unterworfen sind. Vielmehr soll die Einwirkung des Oxytocins nicht durch eine vermehrte Ausschüttung des Hormons, sondern durch eine erhöhte Empfindlichkeit durch mehr Oxytocin-Rezeptoren (OTR) zustande kommen. Sie stützen sich dabei auf die Untersuchungen von Takemura et al. (1994), die mittels des Nachweises der entsprechenden messenger-RNA die vermehrte Expression des Oxytocin-Rezeptors vor und unter der Entbindung beweisen konnten. Der Oxytocin-Rezeptors (OTR) vermittelt seine Wirkung über verschiedene second messenger wie z.B. die Phospholipase C_β, Inositoltriphosphat und die G-Proteine. Am Ende der Kaskade steht die Freisetzung von ionisiertem Kalzium aus den intrazellulären Speichern und die Produktion von Prostaglandinen (Myat & Moore 1994).

Die herausragende (zukünftige) Bedeutung der OTR ist möglicherweise in den Ansätzen zur pharmakologischen Beeinflussung begründet. Valenzuela et al. (1995) konnten zeigen, daß die Wirkung des Oxytocins durch parakrine Substanzen wie z.B. Endothelin und andere Hormone wie z.B. das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) moduliert wird.

Die **β-Mimetika** induzieren - wie schon seit mehr als 20 Jahren bekannt - eine Uterusrelaxation, welche über die Bindung an die über das cAMP wirkenden **β₂-Rezeptoren** zustande kommt. Neue Forschungsergebnisse legen nahe, daß um den Entbindungstermin eine starke Erhöhung der Konzentration von Bestandteilen der die Wirkung des cAMP beeinflussenden G-Proteine stattfindet. Gleichzeitig läßt der den cAMP-Spiegel erhöhende Einfluß des Prostaglandins E₂ nach. Europe-Finner und Mitarbeiter (1996) sehen hierin einen möglichen Trigger für den Beginn der Geburt.

Bisher wurden im menschlichen Myometrium fünf Formen des **Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)-Rezeptors** gefunden. In der Spätschwangerschaft steigt die Affinität um den Faktor fünf. Kurz vor und während der Geburt senkt CRH den intrazellulären cAMP-Spiegel, wobei das Oxytocin hierbei ebenfalls eine wichtige Rolle spielt (Quatero et al. 1991, Hillhouse et al. 1993).

Maggi et al. (1994) vermuten, daß am Ende der Schwangerschaft über **Endothelin-Rezeptoren** eine Verstärkung der Oxytocin-Wirkung stattfindet. Das bisherige Wissen über diese Rezeptoren stammt allerdings zum größten Teil aus Tiermodellen.

Buhimschi et al. (1995) berichten, daß während der Schwangerschaft durch **Stickoxid** eine uterusrelaxierende Wirkung ausgeübt wird, die am Schwangerschaftsende um den Faktor 14 abnimmt. Die NO-Konzentration bleibt dagegen konstant. Die Autoren vermuten, daß die Abnahme der Sensitivität für Stickoxid im Uterus ein wesentlicher Faktor für den Wehenbeginn darstellt.

Auf die Rolle der Cytokine wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.

Cabrol & Grange (1998) verweisen auf die unabhängige Bedeutung der **zervikalen Inkompetenz** für die Frühgeburtlichkeit. Diese sei unabhängig von den o.g. myometralen Einflüssen für einen nicht geringen Teil der Frühgeburten verantwortlich.

2.1.4. Die Rolle von Infektionen in der Pathogenese der Frühgeburt

In den letzten Jahren kamen zahlreiche Studien zu dem Schluß, daß **aszendierende Infektionen** in der Schwangerschaft zu vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburt (Gibbs et al. 1992, Seo et al. 1992, Schneider et al. 1994, Martius 1994b) und außerdem zu erhöhter maternaler und kindlicher Infektionsmorbidity führen können. Auch Goldenberg & Rouse (1998) vertreten in ihrer Übersichtsarbeit diese Meinung. Dabei nimmt die Morbidity mit zunehmender Schwangerschaftsdauer zu (Martius 1995). Eine wichtige ätiologische Rolle der aszendierenden Infektionen insbesondere bei Frühgeburten mit niedrigem Gestationsalter wird in der Fachliteratur mittlerweile kaum noch bezweifelt (McGregor et al. 1988, Norman et al. 1994, Egarter & Husslein 1996).

Schon durch die Implantation des Embryos und die Entwicklung der Plazenta, die einem „Semi-Allograft“ entspricht, kommt es zu einer gravierenden Beeinflussung des mütterlichen Immunsystems (Egarter & Husslein 1996). Die Hinweise verdichten sich, daß die Mikroorganismen, welche die aszendierenden Infektionen verursachen, lokale Immunreaktionen auslösen. Dies führt konsekutiv zur Bildung von Cytokinen wie beispielsweise Interleukinen und Tumornekrosefaktoren und zur Bildung von Prostaglandinen (Steinborn et al. 1998).

Diese Botenstoffe führen dann zu immunologischen Reaktionen bei den Schwangeren, an deren Ende dann eine vorzeitige Wehentätigkeit und/oder ein vorzeitiger Blasensprung stehen (Abbildung 4). Die dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind noch immer Gegenstand der Forschung und keineswegs in allen Einzelheiten verstanden (Hillier et al. 1993).

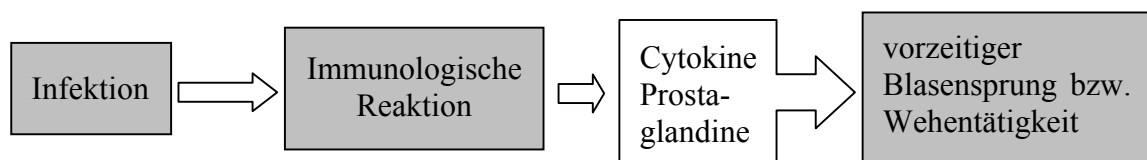


Abbildung 4: Auslösung einer Frühgeburt durch Infektionen

Im Rahmen ascendierender Infektionen mit bakterieller Invasion des Amnions und Chorions und Übergreifen auf die Dezidua können durch bakterielle Endotoxine aus den Makrophagen Cytokine (besonders Interleukin und Tumornekrosefaktor) freigesetzt werden. Es wurden hier mehrere Phasen beschrieben: Zunächst erfolgt meist eine pathologische Besiedelung der Vaginalflora. Dann wird durch Aszension eine Deziduitis und Chorionitis verursacht. Schließlich kommt es zur Durchwanderung des Amnions in deren Folge eine intrauterine Infektion auftritt. Ein Defekt im Amnion, d.h. ein Blasensprung, ist dafür nicht notwendig, weil gezeigt werden konnte, daß viele verschiedene Mikroorganismen auch intakte Membranen durchqueren können; bei erfolgtem Blasensprung laufen die oben beschriebenen Prozesse allerdings schneller ab (Romero et al. 1993). Novy et al. (1995) machen auf die Unterschiede in der bakteriellen Vaginalflora in Abhängigkeit vom Lebensalter aufmerksam und sehen darin eine mögliche Erklärung von häufigeren Frühgeburten bei Schwangeren in sehr jungem Alter.

Egarter & Husslein (1996) betonen, daß die Rolle der Zervix bei der Aszension noch unklar ist. Es konnte bisher noch nicht restlos geklärt werden, wie es den Keimen möglich ist, die normalerweise sehr gut funktionierende Barriere der Zervix zu überwinden. Ob dabei hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft und/oder immunologische Störungen beteiligt sind ist derzeit noch unklar.

Als gesichert gilt mittlerweile, daß die freigesetzten Cytokine in den Eihäuten und in der Dezidua zur Produktion von kontraktionsfördernden Substanzen führen. Hierzu zählen neben den bereits erwähnten Prostaglandinen Stoffe wie Endothelin und Leukotriene. Für das Amnion wurde eine Steigerung der Ausschüttung von Prostaglandin E₂ um den Faktor 150 beschrieben (Lockwood 1994).

Die Dezidua und das Chorion sind außerdem in der Lage, CRH zu produzieren, was potenzierend auf den Effekt von Interleukin und Tumornekrosefaktor wirkt. Durch uteroplazentare vaskuläre Veränderungen oder retroplazentare Blutungen können plazentare Ischämien entstehen. In der Folge werden Sauerstoffradikale frei, die u.a. eine Peroxidation von Lipiden bewirken. Die Peroxidationsprodukte wie z.B. Hydroxyperoxide können an der glatten Muskulatur ebenfalls Kontraktionen hervorrufen und damit vorzeitige Wehen begünstigen oder eventuell sogar auslösen. Die

genauen Zusammenhänge sind bisher allerdings noch nicht ausreichend erforscht (Gibbs et al. 1992, Lockwood 1994).

Jüngste Studien weisen der Arachidonsäure eine zentrale Rolle bei der Entstehung der vorzeitigen Wehentätigkeit zu. Sie ist die Ausgangssubstanz für die durch die Cyclooxygenase bzw. Lipooxygenase initiierte Stoffwechsellkaskade. Die relevanten Endprodukte sind die bereits erwähnten Prostaglandine, neben dem Prostaglandin E₂ das Prostaglandin F_{2α} und die Leukotriene wie z.B. das Leukotrien C₄; diese Stoffgruppe kann in Abhängigkeit von der Dosis durchaus in Analogie zu den Prostaglandinen eine wehenauslösende Wirkung entfalten. Die Bildung der Arachidonsäure und deren Stoffwechselprodukte in den Zellen von Amnion, Chorion und Dezidua kann durch verschiedene Faktoren angeregt werden und zwar einerseits durch Bakterienbestandteile, wie Phospholipasen oder Lipopolysaccharide und andererseits durch Endotoxine, die durch Lyse vor allem gramnegativer Bakterien entstehen.

Eine Infektion im Rahmen der körpereigenen Abwehr stimuliert hauptsächlich Makrophagen, die im Bereich der Membranen und der Dezidua vorkommen. Diese Makrophagen und zum Teil auch Fibroblasten und Endothelzellen produzieren nach bakterieller Aktivierung verschiedene Zytokine, die einerseits in die Arachidonsäure-Kaskade eingreifen können und zur Prostaglandin-Synthese führen und andererseits - wie für das IL-8 nachgewiesen - die Zervix direkt erweichen können. Zusätzlich können bakterielle Proteasen und Lipasen auch die Belastbarkeit des Amnions deutlich reduzieren, indem sie Kollagen abbauen. Dies stellt möglicherweise einen entscheidenden Faktor beim vorzeitigen Blasensprung dar. Dieser Blasensprung führt wiederum zu einer Zunahme der endogenen Prostaglandinsynthese und somit zu einer erhöhten Wehenbereitschaft (Romero 1993, Egarter & Husslein 1996).

Urogenitale Infektionen per se sind ein Risiko für ascendierenden Infektionen. Die folgenden infektiösen Geschehen sind nach Martius (1992) von besonderer Bedeutung:

- Bakterielle Vaginose
- Chlamydia trachomatis
- Streptokokken der Gruppe B
- Neisseria gonorrhoeae
- Trichomonas vaginalis
- Harnwegsinfektionen

Jede dieser Infektionen kann während der Schwangerschaft zu einer ascendierenden Infektion führen und in der Folge eine vorzeitige Wehentätigkeit bzw. einen vorzeitigen Blasensprung auslösen. Bemerkenswert ist, daß ein Großteil dieser Infektionen asymptomatisch verläuft und von der Schwangeren nicht bemerkt wird. Die betroffenen Frauen entwickeln häufig erst intra- oder postpartal Fieber, besonders bei Schnittentbindungen (Martius 1993).

Vor allem eine Infektion mit **Chlamydien** während der Schwangerschaft birgt ein hohes Risiko für eine Frühgeburt. Vor allem bei diesem Erreger findet man eine deutlich erhöhte Morbidität hinsichtlich Infektionen bei Mutter und Neugeborenem, vor allem bei unreifen Frühgeborenen.

Eine asymptomatische vaginale Besiedelung mit **β -hämolyisierenden Streptokokken** Gruppe B ist bei bis zu 30% der Schwangeren zu finden. Der Zusammenhang mit Frühgeburten ist aber umstritten. Neben den Hinweisen auf eine erhöhte Rate an Frühgeburten bei den betroffenen Schwangeren bedeutet der Nachweis dieser Erreger in jedem Fall ein erhöhtes maternales Risiko für die Entwicklung von Fieber im Wochenbett. Ebenfalls gefürchtet sind die mit hoher Mortalität verbundenen Fälle von „early onset“- Sepsis beim Neu- und Frühgeborenen (Martius 1994a).

Die Untersuchungen von Brunham et al. (1990) sprechen durchaus für einen Zusammenhang zwischen einer **Gonokokken-Infektion** und Frühgeburtschaftlichkeit sowie einer erhöhten Infektionsmorbidität der Mutter und des Neugeborenen. Dieser Erreger spielt jedoch z.Z. in Deutschland außer in besonderen Risikogruppen zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle (Martius 1995).

Romero et al. (1989) führten eine Metaanalyse von über 40 Studien zum Zusammenhang zwischen **asymptomatischer Bakteriurie** in der Schwangerschaft und der Frühgeburtenrate durch. Dabei fanden die Autoren neben dem deutlich erhöhten Risiko einer Pyelonephritis eine signifikant gesteigerte Wahrscheinlichkeit für Frühgeburten vor allem bei inadäquater oder fehlender antibiotischer Therapie.

Auf Grund des pathogenetischen Zusammenhangs zwischen ascendierenden Infektionen und Frühgeburten wurden diverse Studien durchgeführt, welche die Wirksamkeit einer generellen Antibiotikaphylaxe bei **vorzeitiger Wehentätigkeit und fehlenden klinischen Zeichen einer ascendierenden Infektion** untersuchten. Wider Erwarten kam es bei den meisten der Untersuchungen zu keiner relevanten Erhöhung des Gestationsalters. Die Verringerung der infektiösen Morbidität stand nicht im erhofften positiven Verhältnis zu den möglichen Risiken wie z.B. allergische Reaktionen und die Selektion von resistenten pathogenen Mikroorganismen (z.B. McGregor et al. 1988, Romero et al. 1993, Norman et al. 1994, Egarter & Husslein 1996). Martius (1995) führt den fehlenden Nachweis des Erfolgs einer Antibiotikaphylaxe auf die Inhomogenität der untersuchten Patientenkollektive hinsichtlich der Ursachen, die der vorzeitigen Wehentätigkeit zugrundeliegen, zurück.

Andere Studien untersuchten die Wirksamkeit einer generellen Antibiotikaphylaxe **nach vorzeitigem Blasensprung und fehlenden klinischen Zeichen einer ascendierenden Infektion** (z.B. Fortunato et al. 1990, Johnston et al. 1990, Lockwood et al. 1993, Ernest & Givner 1994). In den meisten dieser Untersuchungen kam es durchaus zu einer relevanten Erhöhung des Gestationsalters gegenüber den unbehandelten Kontrollgruppen. Egarter et al. (1996) führten eine Metaanalyse dieser Studien durch. Demnach konnten alle Untersucher einen günstigen Effekt auf eine Verlängerung der Latenzperiode um mehr als 7 Tage aufzeigen. Die Ausnahme bildete eine finnische Studie von Kurki et al. (1992). Dort wurde allerdings Penicillin in geringer Dosierung verwendet.

Unklar ist allerdings noch immer, ob diese Verlängerung ausreichend groß ist, um auch zu einer meßbaren Verbesserung der Neugeborenenmorbidity zu führen. Die Verringerung der infektiösen Morbidität bei Mutter und Kind konnte nicht konsistent in allen Studien nachgewiesen werden. Nur die Hälfte zeigte einen gewissen Vorteil bezüglich der Prävention einer neonatalen Infektion. Definitive Aussagen bezüglich der

Infektionsmorbidity nach Prophylaxe sind daher nach Meinung von Spätling (1996) bisher noch nicht möglich. Egarter et al. (1996) sind aufgrund ihrer Metaanalyse, in die nur Studien eingeschlossen wurden, in denen ausschließlich Antibiotika und keine Tokolytika und Kortikoide verabreicht wurden, anderer Ansicht: Sowohl hinsichtlich einer kindlichen Sepsis, als auch bezüglich intraventrikulärer Blutungen, war die Odds-Ratio signifikant verbessert. Deshalb sind die Autoren der Meinung, daß beim vorzeitigen Blasensprung die Verabreichung von Antibiotika auf jeden Fall einen Vorteil bringt. Dies entspricht auch der Meinung von Neuhaus et al. (1998).

Egarter & Husslein (1996) betonen, daß die Antibiotikatherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit und beim vorzeitigen Blasensprung nur in einer intravenösen Behandlung bestehen kann, da nur dann im schwer zugänglichen amnialen Kompartiment entsprechend hohe Antibiotika-Konzentrationen erreicht werden können. Wie aktuelle Studien zeigen (z.B. How et al. 1998), hat eine Tokolyse nach stattgehabtem Blasensprung auch vor der 34. Schwangerschaftswoche keinen positiven Effekt auf das outcome der Neugeborenen.

2.1.5. Folgen der Frühgeburt für das Frühgeborene

Auf die in Abhängigkeit von Gestationsalter und Geburtsgewicht mit dem Grad der Unreife exponentiell zunehmende perinatale Mortalität wurde schon hingewiesen.

Die bedeutungsvollsten Komplikationen für das Schicksal einer Frühgeburt sind nach Schneider et al. (1995):

- **Hyaline Membranen**
- **Intrazerebrale Hämorrhagien**
- **Sepsis**
- **Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**
- **Retinopathie**

Angesichts der Vielfalt der Faktoren, die Einfluß auf das Schicksal der Frühgeborenen nehmen, erstaunt es nicht, daß die isolierte Betrachtung der Bedeutung einzelner Größen, wie z.B. des Geburtsgeschehens, in ihrer Bedeutung für das Überleben und die Gesundheit der kleinen Frühgeburt problematisch ist (Wilson-Costello et al. 1998).

Nach Richardson et al. (1993) sind die folgenden Faktoren von signifikanter Bedeutung:

- **Schwangerschaftspathologie**
- **Gestationsalter und Geburtsgewicht**
- **Geschlecht**
- **antenatale pharmakologische Behandlung**
(Tokolyse, Steroide, Phenobarbital, Vitamin K, Antibiotika)
- **Perinatale Faktoren**
(Entbindung: Elektive versus selektive Sectio, Wehentätigkeit, Kindslage, Anästhesie, intrapartale Hypoxie, Azidose)
- **Neonatale Faktoren**
(Reanimation, hyaline Membranerkrankung, Pneumothorax, Krämpfe)

Die geburtshilflichen Maßnahmen sind von besonderer Bedeutung zur Prävention der o.g. Komplikationen. So führt der rechtzeitige Einsatz von Steroiden zu einer beträchtlichen Verbesserung der Überlebenschancen durch die Verringerung der Häufigkeit der hyalinen Membranerkrankung, aber auch anderer schwerer Komplikationen der Neonatalperiode wie Hirnblutungen (die besonders häufig bei kleinen Frühgeborenen auftreten und deren weiteres Schicksal bestimmen) und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Crowley 1994). Der koordinierte Einsatz mit enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfern und Neonatologen ist für das Überleben und die Gesundheit der Frühgeborenen von erstrangiger Bedeutung (Bottoms 1995, Roos et al. 1995). Nach Ohrt et al. (1995) wurden schwere „impairments“ (Störungen) bei 6% - 24% von kleinen Frühgeborenen und leichte „impairments“ in 20% bis 64% gefunden. Die Unvergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien hat ihre Erklärung einerseits in den stark variierenden Aufnahmekriterien und andererseits in den extrem unterschiedlichen Untersuchungsinstrumenten. Diese reichen von einer Elternbefragung über die grobe Prüfung von Entwicklungsschritten bis zu den eigentlichen, umfassenden neurologischen und kognitiven Untersuchungen. Außerdem erfassen nur sehr wenige Studien die Frühgeborenenpopulation einer ganzen Region und damit auch sekundär und tertiär versorgte Kinder.

2.2. Therapie der drohenden Frühgeburt durch die Tokolyse

2.2.1. Vorbemerkungen

Vor erst 25 Jahren bestanden die einzigen therapeutischen Ansätze zur Verhinderung der Frühgeburtslichkeit in der Hospitalisation und der Sedierung der Schwangeren. Zeitweise erfolgte an einigen Kliniken die Infusion von Alkohol, was nach langer Diskussion endlich in den meisten Ländern aufgegeben wurde. Trotz der breiten Anwendung seit mehreren Jahren ist die Diskussion über das Für und Wider von β -Mimetika in der Tokolyse noch immer nicht beendet.

Spätling (1995) betont die multifaktorielle Genese der Frühgeburtslichkeit, die durch lokal wirkende, systemisch-metabolische und psychische bzw. sozioökonomische Ursachen hervorgerufen wird. Der Autor spricht von einer „Störung der mütterlichen Homöostase“ während der Schwangerschaft, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit führt. Eine tokolytische Therapie kann deshalb nur einen Teil des Konzeptes zur Verringerung der Frühgeburt darstellen und die Tokolyse nur ein Symptom, aber nicht die ursächliche Krankheit behandeln.

Der Stand der Forschung zur tokolytischen Behandlung ist teilweise entmutigend. So bezweifelt beispielsweise die „Canadian Preterm Labour Investigation Group“ den Nutzen einer Tokolyse überhaupt. In einer groß angelegten Studie, die mit Ritodrin durchgeführt wurde, fand sich keine wesentliche Verlängerung der Schwangerschaftsdauer. Insbesondere die perinatale Mortalität konnte trotz einer Verschiebung des Geburtstermins um 2 Tage für die Lungenreifung nicht signifikant gesenkt werden. Statt dessen fanden sich bei fast jeder zehnten Frau gravierende Nebenwirkungen wie z.B. Lungenödeme (Kragt et al. 1990, Hankins 1991). Spätling (1995) weist in diesem Zusammenhang auf das grundsätzliche Problem derartiger groß angelegter Erhebungen hin: Die Aufnahmekriterien für diese Studie, eine Muttermundseröffnung von mindestens 2 cm und eine deutliche Verkürzung der Zervix sprechen dafür, daß möglicherweise zu spät mit der Tokolyse begonnen wurde, da zu diesem Zeitpunkt die Kaskade der zur Frühgeburt führenden Parameter oft nicht mehr aufzuhalten ist. Hier schließt sich die Forderung an, daß bei Patientinnen, die unter vorzeitigen Kontraktionen leiden, nicht erst auf die Eröffnung des Muttermundes und die Verkürzung der Zervix gewartet wird.

Vielmehr sollte sofort nach stationärer Aufnahme mit einer oralen Magnesiumsupplementation von ca. 20 mmol oder mehr pro Tag begonnen werden. Außerdem empfiehlt der Autor eine Bolustokolyse mit Betamimetika.

Das eigentliche therapeutische Dilemma besteht nach Spätling (1995) darin, daß es zum Teil einerseits trotz einer hochdosierten Therapie nicht möglich ist, eine Frühgeburt zu verhindern, andererseits aber die Schwangeren mit erheblichen Mengen potentiell gefährdender Substanzen über Wochen vergeblich behandelt werden.

Aktuelle Studien wie die von Macones et al. (1998) empfehlen eine an das Gestationsalter angepaßte Entscheidungsfindung. Macones und Mitarbeiter schlagen vor, bei vorzeitiger Wehentätigkeit bis zur 32. Schwangerschaftswoche auf jeden Fall eine Tokolyse anzustreben, zwischen der 32. und 34. SSW scheint sowohl die Durchführung als auch die Unterlassung einer tokolytischen Behandlung zum gleichen perinatalen outcome zu führen. Ab der 36. Schwangerschaftswoche habe eine Tokolyse keinen therapeutischen Effekt mehr. Auch Palta et al. (1998) konnten in einer multizentrischen Studie bei Anwendung vor der 34. Schwangerschaftswoche einen signifikanten positiven Effekt einer Tokolyse hinsichtlich der perinatalen Mortalität und Morbidität aufzeigen. Sciscione et al. (1998) wiederum bezweifeln den Wert jeder Tokolyse überhaupt. Dazu muß jedoch angemerkt werden, daß die Autoren auch Patientinnen bis zur 37. Schwangerschaftswoche mit in ihre Untersuchung einbezogen hatten. Bronstein et al. (1998) verweisen auf die erheblichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankenhäusern in der Handhabung der Tokolyse, weshalb die unterschiedlichen Studien kaum vergleichbar sind.

Brown (1998) wiederum weist auf den großen Stellenwert der Tokolyse bei intrapartalen Notfällen hin.

2.2.2. Betamimetika

β -Mimetika wie z.B. Fenoterol (Partusisten[®]) werden seit mehr als 20 Jahren in der Tokolyse eingesetzt. Die Wirkung erfolgt über eine Stimulation der β_2 -Rezeptoren. Dadurch wird über einen second messenger, das zyklische Adenosin-Monophosphat (cAMP), durch die Hemmung des Enzyms „Myosin-leicht-chain-kinase“ die Phosphorylierung von Myosin verhindert. Die β -Mimetika wirken jedoch nicht ausschließlich selektiv an der Gebärmutter bzw. den β_2 -Rezeptoren, sondern haben eine β_1 -Restaktivität. Daraus ergeben sich eine Reihe von möglichen, individuell verschieden ausgeprägten Nebenwirkungen. Auch die „Bolustokolyse“ und die Kombination mit Magnesiumsulfat können diese nur teilweise verhindern (Grospietsch 1990). Trotzdem werden in Deutschland zur medikamentösen Wehenhemmung derzeit sehr häufig Fenoterolpräparate verwendet, die derzeit zumindest in der akuten Phase und bis zum Sistieren der Wehentätigkeit intravenös verabreicht werden (David et al. 1998). Später ist eine allmähliche Dosisreduktion und ggf. Umstellung auf orale Gaben üblich, wobei deren Wirksamkeit aufgrund unterschiedlicher Resorptionsquoten umstritten ist. Die Blutspiegel sind hier um ein vielfaches niedriger als bei intravenöser Therapie (Jung 1990).

Nach Grospietsch (1993) und Spätling (1996) ist die orale Therapie mit Fenoterol als obsolet anzusehen, obwohl die Verschreibungsfrequenz in Deutschland noch immer sehr hoch ist. Dieses Vorgehen sei durch keine kontrollierte Studie gesichert. Der gleichen Meinung ist auch Boyle (1995).

Mittlerweile ist nach Meinung von Spätling (1995 und 1996) außerdem nur noch die „Bolustokolyse“, nicht aber die konventionelle Tokolyse mit β -Mimetika indiziert. Bei diesem Verfahren werden β -Mimetika wie z.B. Fenoterol (Partusisten[®]) bei vorzeitiger Wehentätigkeit über pulsatil arbeitende Spritzenpumpen appliziert. In Abhängigkeit von der klinischen Situation wird das Intervall zwischen den Applikationen zunehmend verlängert. Dadurch kann die Dosis auf 20% der bei konservativer Tokolyse verwendeten Mengen reduziert werden (Spätling 1995, Spätling & Schneider 1996).

Anders als Spätling (1995) meinen David et al. (1998), daß nicht nur die konventionelle, sondern auch die „Bolustokolyse“ mit β -Mimetika mit erheblichen Nebenwirkungen belastet sein kann. Zu den unerwünschten Effekten zählen die Autoren:

- Steigerung der Herzfrequenz
- toxische Myokardschädigung
- reversible Herzmuskelveränderungen und -funktionsstörungen
- intrauterine Hyperglykämie
- intrauterine Hyperinsulinämie
- postnatale Hypoglykämie
- ikterogene Effekte
- Hemmung der Lungenreife
- Wachstumsretardierung

Grospietsch (1993) weist in diesem Zusammenhang auf die zwischen den verschiedenen Frühgeborenen schwankende Sensibilität hin. Außerdem betont der Autor, daß sich vermutlich die Reaktion des frühgeborenen von der des reifgeborenen Kindes unterscheidet. Bemerkenswert ist auch die beim Feten langsamere Elimination von Fenoterol aus dem Kreislauf als bei der Mutter. Der Medikamentenspiegel in der Nabelschnur ist bei der oralen Gabe genauso hoch wie bei parenteraler Applikation, obwohl die im maternalen Kreislauf gemessenen Konzentrationen bei der oralen Darreichungsform weitaus niedriger sind als bei der parenteralen. Hermsteiner & Kirschbaum betonen die Wachstumsretardierung durch β -Mimetika, die deren Wert bei der Tokolyse stark einschränkt.

Spätling (1996) führt weitere Nebenwirkungen der β -Mimetika an, die nach seiner Meinung vorrangig bei der (mittlerweile überholten) konventionellen Tokolyse mit den β -Mimetika auftreten. Diese sind renaler und pulmonaler Art: Zu Beginn der Therapie kann durch die Weitstellung der Gefäße und der dadurch resultierenden relativen Hypovolämie als Gegenregulation die Nierendurchblutung so stark reduziert sein, daß es für Stunden zur Anurie kommen kann und die Ausscheidung in den ersten zwei Tagen stark vermindert ist. Trotz der intravenösen und oralen Flüssigkeitszufuhr ist das Durstgefühl gesteigert, was zu einer Verstärkung der Hyperhydratation führen kann. Mit

der Hyperhydratation eng verbunden sind die pulmonalen Probleme: Das Absinken des kolloidosmotischen Druckes ist eine Vorbedingung für den Austritt von Flüssigkeit in den extravasalen Raum. Zudem steigt das Herzminutenvolumen und der Gefäßwiderstand der Lunge sinkt. Als Folge der Volumenbelastung kommt es zum Anstieg des Druckes in den Pulmonalarterien, was zusammen mit dem abgesunkenen kolloidosmotischen Druck im schlimmsten Fall zum Lungenödem führen kann.

Groome et al. (1992) vermuten außerdem einen Zusammenhang zwischen der Verwendung der β -Mimetika in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit und intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen. Palta et al. (1998) konnten dies in ihrer multizentrischen Studie nicht nachvollziehen. Gleiter et al. (1998) konnten nachweisen, daß weniger als 24 Stunden nach Beginn einer Tokolyse mit β -Mimetika der Erythropoetinspiegel statistisch hochsignifikant auf das Doppelte der Ausgangskonzentration zunimmt.

Viele Autoren kombinieren eine intravenöse Therapie mit β -Mimetika mit der Gabe von Magnesiumsulfat, meist kombiniert mit einer oralen Magnesiumgabe. Dieses Vorgehen findet seine Begründung in der Reduktion eines Magnesiummangels (Spätling & Spätling 1988) und möglicherweise in der durch das Magnesium ausgeübten Kardioprotektion (Spätling 1981).

2.2.3. Magnesium

Die Forschung über die orale Magnesiumsupplementation wurde durch die Beobachtung initiiert, daß die orale Gabe von Magnesium nicht nur Wadenkrämpfe, sondern auch die vorzeitigen Wehen einer Patientin reduzierten (Spätling 1981). Es konnte gezeigt werden, daß die Magnesiumausscheidung in der normalen Schwangerschaft ansteigt, der Magnesiumspiegel reduziert ist und die Magnesiumkonzentration im Myometrium absinkt (Spätling et al. 1985, Japers et al. 1990). In einer Doppelblindstudie konnte ein signifikanter Nutzen einer Magnesiumgabe für Mutter und Kind und eine Reduktion der Frühgeburtlichkeit gezeigt werden. In der betreffenden Untersuchung konnte die Frühgeburtlichkeit fast um den Faktor drei von 8,2% auf 2,8% gesenkt werden (Spätling & Spätling 1988).

Magnesium ist eine Substanz mit Ansatzpunkt am Myometrium. Magnesium entfaltet seine tokolytische Wirkung erst in vergleichsweise hohen Dosen über die kompetitive Hemmung von Kalzium. Walsh et al. (1998) belegen außerdem vasodilatatorische Effekte auf die plazentare Perfusion. Neben der kompetitiven Hemmung von Kalzium ist hierfür die Hemmung der Thromboxansynthese verantwortlich.

Nach Gordon & Iams (1995) ist Magnesium mittlerweile das am häufigsten verwendete Tokolytikum in den USA. Der Grund dafür sind die vergleichsweise geringen Nebenwirkungen und fehlenden Kontraindikationen gegenüber den β -Mimetika bei gleicher Wirksamkeit (Hill 1995).

Am weitesten verbreitet ist in Deutschland die Gabe von Magnesiumsulfat in Dosierungen von ca. 16 mmol je Stunde. Als loading dose wird ein Gramm Magnesium appliziert. Die Nebenwirkungen sind weitaus geringer ausgeprägt als bei den β -Mimetika. Die gravierendste unerwünschte Wirkung besteht in der Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität beim Feten. Dieses schränkt die gerade in den Fällen mit vorzeitiger Wehentätigkeit dringend notwendige Überwachung des bio-physikalischen Profils ein.

Levav et al. (1998) berichten über beidseitige pathologische Frakturen des Kalkaneus bei einer 35jährigen Frau nach der Langzeit-Tokolyse mit Magnesiumsulfat. Allerdings verweisen die Autoren gleichzeitig auf die Bettlägrigkeit der Patientin und eine Thrombembolieprophylaxe als mögliche Ursachen. Sie empfehlen, den

Elektrolythaushalt sorgfältig zu überwachen und dabei besonderes Augenmerk auf den Kalziumspiegel zu legen. Hill (1995) weist auf die Gefahren hinsichtlich eines paralytischen Ileus hin.

Magnesium in oraler Darreichungsform wird von den meisten Autoren bei jeder Therapieform vorzeitiger Wehen (mit)verordnet. Als Richtwert für die Dosierung können Mengen von 20 mmol pro Tag gelten. Die Dosis kann ohne daß unerwünschte Wirkungen auftreten bis zur Konsistenzverringerng des Stuhlganges gesteigert werden. Nach Spätling (1996) ist enteral zugeführtes Magnesium nicht als eigentliches Tokolytikum zu verstehen, sondern beseitigt nur die durch einen Magnesiummangel verursachten Wehen. Viele Schwangere haben einen latenten Magnesiummangel, bedingt vor allem durch die erhöhte Ausscheidung im Urin. Vorzeitige Wehen entstehen erst bei einer Dekompensation des Elektrolythaushaltes.

Magnesiummangel spielt nach Spätling (1995) eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Frühgeburtlichkeit, weshalb die Substitution eine der ersten therapeutischen Maßnahmen überhaupt sein sollte. Von Bedeutung besonders bei gleichzeitigem Einsatz von β -Mimetika ist die durch Magnesium ausgeübte Kardioprotektion (Spätling 1981). Die Magnesiumsubstitution kann nach Meinung von Spätling (1995) zwar nicht die Tokolyse mit β -Mimetika generell ersetzen; sehr wohl aber kann damit eine durch absoluten oder relativen Magnesiummangel induzierte vorzeitige Wehentätigkeit beendet werden und die Anwendung von β -Mimetika wird seltener notwendig.

Nelson & Grether (1995) machten die Beobachtung, daß bei Kindern nach Tokolyse mit Magnesium in hohen Dosierungen die Inzidenz der Zerebralpareesen vermindert ist.

Hirtz & Nelson betonen in ihrer Überblicksarbeit den weiteren Forschungsbedarf, um die Frage einer neuroprotektiven Wirkung der Tokolyse mit Magnesium endgültig beantworten zu können. Die vorliegenden Hinweise darauf haben allerdings ein hohes Gewicht.

2.2.4. Cerclage

Der generelle Nutzen einer Cerclage wird in der Fachliteratur teilweise widersprüchlich beurteilt (Spätling 1995). Bei einer mit Spätaborten belasteten Anamnese ist die Wirksamkeit einer Cerclage durchaus als gesichert anzusehen. Nicht sinnvoll ist die prophylaktische Cerclage bei Mehrlings-Schwangerschaften oder nach einer Konisation (Grant 1990). Nach Saling (1994) gelingt es bei anamnestisch durch Aborte oder febrile Frühgeburten belasteten Patientinnen in 80%, der Patientin zu einem lebenden Kind zu verhelfen. Dieses Verfahren ist demnach gegebenenfalls in Erwägung zu ziehen. Goldenberg & Rouse (1998) sind der gleichen Meinung. Die Autoren halten die Cerclage für eine der wenigen Methoden, die - bei limitierter Anwendung nur in speziellen Kollektiven - eine Frühgeburt aufhalten können.

2.2.5. Zukünftige und experimentelle Möglichkeiten

An dieser Stelle kann sicher keine vollständige Übersicht über alle Entwicklungen der Tokolyse gegeben werden. Lediglich die mit den besten Erfolgchancen werden im folgenden erwähnt.

Wehengesteuerte Dosierung der β -Mimetika

Die Dosis der β -Mimetika wird bisher bei einer Tokolyse aufgrund eines nur ein- bis zweimal pro Tag aufgezeichneten Tokogramms eingestellt, das einen unsicheren Ausschnitt aus der Gesamtwehentätigkeit wiedergibt. Mit dem Wunsch, die Dosis der aktuellen Wehentätigkeit anzupassen, wird an einer zusätzlichen Möglichkeit der Dosisreduktion gegenüber der konventionellen Tokolyse mit β -Mimetika gearbeitet, die in einer wehengesteuerten Dosierung besteht.

Vierkanaltokographie

Eine andere Weiterentwicklung wird die Vierkanaltokographie sein. Mit dieser Methode sollen zervixwirksame Kontraktionen von solchen ohne Kontraktionen, die nicht zu einer Frühgeburt führen, diskriminiert werden. Hierfür wird die Uterusaktivität von den vier Quadranten des Uterus abgeleitet. Vier Transducer werden mit einem elastischen Gewebeschlauch über den vier Quadranten befestigt. Die Auswertung beinhaltet neben

den konventionellen Informationen die zeitliche Beziehung der Signale zueinander. Wenn eine Wehe oben rechts im Uterus beginnt und bei mehreren Messungen immer wieder an der selben Stelle beginnt, dann ist mit einer signifikant kürzeren Tragzeit zu rechnen. Zur Zeit wird dieses Verfahren in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen hinsichtlich seines klinischen Nutzens getestet (Spätling 1995 und 1996).

Ambulante Tokographie

Die ambulante Tokographie hat die anfangs in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen können. Die Gründe dafür sind nicht technischer Art. Das Hauptproblem ist die fehlende Diskriminationsfähigkeit zwischen zervixwirksamen und nicht zervixwirksamen Kontraktionen (Iams 1995).

Prostaglandin-Synthesehemmer

Die Prostaglandin-Synthesehemmer wirken direkt an der fetoplazentaren Einheit, ohne daß die genauen Mechanismen der (gesicherten) Wirkung bekannt sind. Als bewiesen gelten die Beeinflussung des Kalzium-Ionenstroms und die Ausbildung von „gap junctions“. Verschiedene Prostaglandin-Synthesehemmer wurden und werden noch immer verwendet, aber die Nebenwirkungen besonders auf den Fetus sind entmutigend.

Als Dosierung wird z.B. für Indomethacin alle 4 Stunden 25 mg über maximal 2 Tage angegeben. Die Nebenwirkungen auf maternaler Seite wären durchaus zu tolerieren. Hier werden Kopfschmerzen, Übelkeit und Ohrensausen genannt als Ausdruck der zentralen Nebenwirkungen der Prostaglandin-Synthesehemmer. Die Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt (Ulcera und Erosionen) sind ebenfalls gut dokumentiert (Gordon & Samuels 1995).

Viel gravierender jedoch sind die Nebenwirkungen am Feten. Neben der reversiblen Wirkung auf den Ductus arteriosus Botalli und der Verminderung der Urinproduktion ist die Inzidenz für intrazerebrale Blutungen und die nekrotisierende Enterokolitis erhöht. (Ferguson et al. 1990, Hein 1998, Kaempf 1998, van Overmeire et al. 1998). Gordon & Samuels (1995) empfehlen in ihrer Übersichtsarbeit, den Einsatz von Indomethacin sorgfältig abzuwägen und auf ein Gestationsalter von weniger als 32

Schwangerschaftswochen zu begrenzen. Die Anwendungsdauer sollte dann 72 Stunden nicht überschreiten.

Kalziumkanalblocker

Kalziumkanalblocker haben eine gesicherte tokolytische Wirkung; aber noch liegen nicht ausreichend Studien über die Auswirkungen auf die perinatale Morbidität und Mortalität vor.

Aufgrund der Ergebnisse der ersten Studien zu dieser Fragestellung scheinen die Kalziumantagonisten, von denen bisher das Nifedipin am besten untersucht ist, dem Magnesium hinsichtlich Wirkungen und Nebenwirkungen gleichwertig zu sein (van Haesebrouck et al. 1988, Ferguson et al. 1990, Ray & Dyson 1995).

Oxytocinantagonisten

Ein weiterer zukünftiger Ansatz kann möglicherweise in den Oxytocinantagonisten liegen. Die entsprechenden Substanzen wie z.B. das Atosiban sind bisher in Deutschland noch nicht zugelassen (Wilson et al. 1991, Spätling 1996). Shubert (1995) berichtet in seiner Übersichtsarbeit über eine starke tokolytische Wirkung von Atosiban bei nur wenigen Nebenwirkungen; eine abschließende Beurteilung ist bisher allerdings noch nicht möglich.

Stickoxid (NO)-Donatoren

Der erste Bericht über die Verwendung von Stickoxid (NO)-Donatoren liegt mehr als ein Jahrhundert zurück. Barnes (1882) beschrieb als erster die Verwendung von Amylnitrit zur Extraktion einer retinierten Plazenta. Vor wenigen Jahren wurden die Nitrate in ihrer Eigenschaft als myotrope Spasmolytika wieder entdeckt und seither in der Geburtshilfe verwendet. Die bisherigen Indikationen bestanden in der Tokolyse während der äußeren Wendung bei Beckenendlage, in der Extraktion einer retinierten Plazenta und zur Erleichterung der Kindsentwicklung bei der Sectio caesarea (David et al. 1998). Tierversuche an Schaffeten haben keine teratogenen Wirkungen der bisher verwendeten Stickoxid-Donatoren aufzeigen können. Auch fanden sich bislang keine

signifikanten Veränderungen von Herz-Kreislauf-Parametern beim (Tier-) Feten (DeRosaryo et al. 1980).

In den letzten Jahren wurde die Forschung und klinische Anwendung von Stickoxid (NO)-Donatoren schnell vorangetrieben. Diese Forschungsergebnisse fanden auch Eingang in die Geburtshilfe. Lees et al. (1994) berichteten als erste über eine Untersuchung, in der NO-Donatoren als Tokolytika zur Behandlung einer vorzeitigen Wehentätigkeit verwendet wurden. Bei 13 Frauen wurde ein transdermales System verwendet, welches kontinuierlich Glyceroltrinitrat freigibt. Die Tragzeitverlängerung betrug im Durchschnitt über einen Monat, so daß die Wirksamkeit dieser Medikamente zum jetzigen Zeitpunkt durchaus brauchbar erscheint. Allerdings sind bisher keine kontrollierten klinischen Studien verfügbar; die Mehrzahl der bisherigen Publikationen wie z.B. die von David et al. (1998) beschreiben Einzelfälle.

Die meisten der Nebenwirkungen, die insbesondere bei Langzeitanwendung auftreten, sind seit langem aus der Herz-Kreislauf-Therapie bekannt: vasodilatatorisch bedingte Nitratkopfschmerzen, Blutdruckabfall, Reflextachykardie, orthostatische Hypotension, Benommenheit, Schwindel- und Schwächegefühl. Sehr selten kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung, allergischen Hautreaktionen, Kollapszuständen, bradykarden Herzrhythmusstörungen oder Synkopen kommen.

Ziegler (1996) steht der Anwendung von Nitratpflastern kritisch gegenüber: Bei der Anwendung würde zwar der periphere Widerstand und damit die plazentare Durchblutung nicht abnehmen. Zu bezweifeln sei jedoch, ob die effektiven Plasmakonzentrationen zur Tokolyse ausreichen. Davis et al. (1998) berichten (anhand eines Einzelfalls) sehr wohl einen tokolytischen Effekt, wobei jedoch gleichzeitig zwei transdermale Systeme zum Einsatz kamen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

2.3. Primäre und sekundäre Prävention der Frühgeburt

Nach Schneider (1995) konnte die Verbesserung der Prognose besonders der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g unter den Bedingungen von Perinatalzentren erreicht werden. Wenn in der öffentlichen Presse noch immer eine Mortalität von Frühgeborenen von um 15% als akzeptabel dargestellt wird, so muß dem widersprochen werden. Schwangere mit zu erwartenden Risiken sind in ein Perinatalzentrum zu überweisen. Entscheidend bei der verbesserten Prognose der Kinder ist, daß sie nach der Geburt nicht erst in eine entfernt liegende neonatologische Intensivstation transportiert werden müssen, was wie längst nachgewiesen, die Prognose von Frühgeborenen entscheidend verschlechtert. Die enge Zusammenarbeit von Geburtshilfe und Neonatologie dürfte der entscheidende Fortschritt in der Versorgung auch sehr unreifer Frühgeborener der letzten Jahre gewesen sein. Trotzdem werden bisher die bestehenden Möglichkeiten noch immer nicht ausreichend genutzt, Frühgeburten präventiv zu begegnen.

2.3.1. Anamnestische Risikofaktoren und Schwangerenvorsorge

Für die Wahrnehmung und Intensität der Schwangerenvorsorge-Untersuchungen wurde eine signifikante Korrelation mit der Häufigkeit von Frühgeburten nachgewiesen. Die Frühgeburten-Frequenz differiert in Abhängigkeit von der Vorsorgeintensität um mehr als den Faktor acht. Wulf (1993) fordert, dieses Potential in der Prävention von Frühgeburten auszuschöpfen. Die Schwangerenvorsorge muß mehr als bisher risikoadaptiert durchgeführt werden um die Effizienz weiter zu erhöhen. In engem Zusammenhang mit der Vorsorgeintensität stehen anamnestische Risikofaktoren. Dies muß besonders beachtet werden (Wulf 1995).

Bei anamnestisch besonders durch Aborte oder febrile Frühgeburten belasteten Patientinnen empfehlen einige Autoren den sogenannten totalen operativen Muttermundverschluß, mit dem Ziel, dadurch aufsteigende Infektionen zu verhindern. Nach Saling (1994) gelingt es, damit 80% der Patientinnen zu einem lebenden Kind zu verhelfen.

2.3.2. Infektionen

Wegen des nicht selten asymptomatischen Verlaufs der **urogenitalen Infektionen** wird die Diagnose häufig nicht bzw. erst spät gestellt. Martius (1995) schlägt deshalb vor, bei einer geplanten Schwangerschaft noch vor der Konzeption und sonst möglichst früh in der Gravidität eine Diagnostik hinsichtlich der urogenitalen Infektionen durchzuführen. Nur so seien diese rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Urinuntersuchung vor einer geplanten oder während jeder Schwangerschaft im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung weist eine hohe Spezifität und Sensitivität in der Erkennung asymptomatischer Bakteriurien auf und ist aus diesem Grund obligat.

Neben einer ausführlichen Anamnese und Inspektion des Genitales ist auf Veränderungen im Sinne einer Zervizitis wie pathologischen Fluor u.ä. zu achten. Im Nativpräparat vom Scheidensekret kann dabei ohne großen Aufwand eine bakterielle Vaginose, Trichomonaden oder Candidose ausgeschlossen werden. Von Bedeutung sei dabei auch die pH-Wert-Bestimmung des Vaginalsekretes. Der pH-Wert gibt Hinweise auf eine gestörte Scheidenflora und ist bei bakterieller Vaginose oder Trichomoniasis deutlich höher. Saling (1994) schlägt vor, im Rahmen eines „Frühgeburten-Vermeidungs-Programms“ jede Schwangere einmal wöchentlich mit Hilfe von Spezial-Indikator-Stäbchen den pH-Wert ihrer Scheide bestimmen zu lassen. Damit ließen sich frühzeitig Hinweise für eine gestörte Scheidenflora erhalten.

Eine gezielte Chlamydiendiagnostik ist bei jeglichen Veränderungen im Sinne einer Zervizitis indiziert. Wegen des meist asymptomatischen Verlaufs der Infektionen mit Chlamydien und den damit verbundenen Komplikationen (Fieber der Mutter intra- und postpartal und beim Neugeborenen Pneumonie sowie Konjunktivitis) wird inzwischen ein generelles Chlamydiencreening bei der ersten Vorsorgeuntersuchung in der Schwangerschaft empfohlen (Hoyme 1992).

Martius (1995) empfiehlt, von allen Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung vor der 37. Woche von Scheide und Zervix eine Kultur für B-Streptokokken zu entnehmen.

Unter der Geburt besteht die Infektionsdiagnostik in erster Linie im Ausschluß einer Aszension. Bei zweifelhaften Befunden schlägt Martius (1995) vor, eher von einer Infektion auszugehen und notfalls eine (eventuell überflüssige) antibiotische Behandlung zu beginnen. Für die neuen Testsysteme für eine schnelle und sichere

Diagnose von ascendierenden Infektionen in der Schwangerschaft besteht großer Bedarf; diese sind bisher jedoch noch nicht ausgereift (Ohlson & Wang 1990, Martius 1995). In den Vereinigten Staaten werden von manchen Zentren routinemäßig bei vorzeitiger Wehentätigkeit Amniozentesen durchgeführt und Entzündungsparameter sowie kulturelle Bestimmung erhoben. In Europa ist dieses Vorgehen bisher eher unüblich (Egarter & Husslein 1996). Die Aussagekraft von Fruchtwasser-Untersuchungen (Kultur, Grampräparat, Leukozyten, Glucose und Cytokine) und der Nachweis des fetalen Fibronektins wird zudem unterschiedlich beurteilt (Romero 1991). Außerdem ist die zur Gewinnung von Fruchtwasser notwendige Amniozentese nach Blasensprung nur in etwa jedem dritten Fall möglich (Lockwood et al. 1991).

Man ist daher seit langem auf der Suche nach Parametern, die frühzeitig auch subklinische Infektionen anzeigen. Hier bieten sich zukünftig möglicherweise die Cytokine als mögliche Parameter an. Die Interleukine IL-1, IL-6 und IL-8 sowie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) sind bei intrauterinen Infektionen erhöht. Reisenberger et al. (1993) konnten in Untersuchungen im Fruchtwasser bei Frühgeburten, bei Amniozentesen und bei Geburten am Termin für das IL-8 eine eindeutig signifikante Erhöhung bei Infektion zeigen. Der Nachteil ist allerdings, daß eine entsprechende Aussage nur durch die Bestimmung der Cytokine im Fruchtwasser möglich ist (Egarter & Husslein 1996).

Die Diagnose einer **bakteriellen Vaginose** in der Schwangerschaft sollte zu einer antibiotischen Therapie führen. Nach der 14. Woche kann Metronidazol oral oder lokal zur Anwendung kommen. Die lokale Anwendung von 2%iger Clindamycin Creme (in Deutschland noch nicht zugelassen) gilt als gute Alternative zum Metronidazol, da die Heilungsraten identisch sind und keine Bedenken gegen die Anwendung in der Schwangerschaft bestehen. Eine Sectio caesarea und Abortcurettagen sind bei Patientinnen mit bakterieller Vaginose wegen der erhöhten infektiösen Morbidität mit einer perioperativen Antibiotikaphylaxe durchzuführen. Eine **Trichomoniasis** nach der 14. Woche wird mit Metronidazol lokal oder systemisch behandelt. Bei operativen vaginalen Eingriffen sollte wie bei der bakteriellen Vaginose eine perioperative Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden (Wolner-Hanssen 1993). Der Nachweis von **Chlamydien** in der Schwangerschaft indiziert nach der 14. Woche eine Behandlung

mit Erythromycin oral einschließlich einer Partnerbehandlung. Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe ist bei Schnittentbindungen oder Curettagen indiziert (Hoyme 1992). Bei allen Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung vor der 37. Woche wird eine antibiotische Prophylaxe bis zur Geburt empfohlen, wenn die **B-Streptokokken** in der Vagina und/oder der Zervix nachgewiesen wurden bzw. wenn das Ergebnis einer Kultur nicht rechtzeitig vor der Geburt zu erwarten ist. Diese Prophylaxe dient der Reduzierung der Häufigkeit von Sepsisfällen („early onset“) durch B-Streptokokken beim Neugeborenen (Martius 1994b). Eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer postpartalen Endometritis nach Sectio caesarea ist das niedrige Schwangerschaftsalter. Aus diesem Grund ist nach Beginn der Wehentätigkeit oder nach Blasensprung eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bei drohender Frühgeburt großzügig anzuwenden (Chang & Newton 1992).

Zukünftige Studien haben die Aufgabe, Risikogruppen für ascendierende Infektionen exakter zu definieren. Erst dann sind definitive Aussagen bezüglich der Infektionsmorbidity von Mutter und Neugeborenen nach Prophylaxe möglich. Nur so kann im klinischen Alltag die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder nach vorzeitigem Blasensprung mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden. Bis dahin müssen Nutzen und Risiko der Antibiotikaprophylaxe bei fehlendem Erregernachweis eingehend abgewogen werden und diese sollte möglichst im Rahmen kontrollierter klinischer Studien stattfinden (Martius 1995). Solange nicht eindeutige Ergebnisse bezüglich des Nutzens und der Risiken einer generellen Antibiotikaprophylaxe bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder nach vorzeitigem Blasensprung vorliegen, sollte ein solches Vorgehen kontrollierten Studien vorbehalten bleiben (Egarter & Husslein 1996), wobei die Autoren selbst allerdings mitteilen, *„wegen der häufigen Infektionsursache sehr großzügig mit dem Einsatz einer systemischen Antibiotika-Therapie“* zu sein.

In der von Egarter et al. (1996) durchgeführten Metaanalyse fanden sich aber insgesamt keine Vorteile einer Antibiotikatherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit, weder in bezug auf die Mortalität, noch in bezug auf sonstige Parameter wie RDS, neonatale Sepsis, intraventrikuläre Blutungen (IVH) oder eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC).

Die Autoren stellten hiervon ausgehend mehrere Überlegungen an: Eine Untergruppe der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen, insbesondere jene mit verkürzter und erweiterter Zervix, könnte sehr wohl vom Einsatz der Antibiotika profitieren. Darüber hinaus gibt es in bezug auf die Prävention von neonatalen B-Streptokokken-Infektionen eine generelle Empfehlung des „American Committee of Obstetricians and Gynecologists“ von 1993, die im wesentlichen die Empfehlung von Minkoff & Mead (1986) unterstreicht, alle Hochrisiko-Patientinnen einer intrapartalen antibiotischen Therapie zu unterziehen. Rouse et al. (1994) konnten diese Vorgehensweise in einer Kosten/Nutzen-Analyse unlängst als geeignetes Vorgehen mit einer hohen Effektivität und niedrigen Kosten, selbst unter Berücksichtigung der seltenen maternalen allergischen Reaktionen, bestätigen und auch Lewis & Mercer (1995) befürworten in ihrer Übersichtsarbeit den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika. Egarter & Husslein (1996) betonen die Rolle des Gestationsalters bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Antibiotika-Therapie. Während das Vorgehen vor der 34. Schwangerschaftswoche von vielen Untersuchern sehr unterschiedlich beurteilt wird, so ist die Lehrmeinung für höhere Gestationsklassen übereinstimmend: Hier *„bietet ein konservatives Management keinerlei Vorteile für das Kind, es erhöht nur die Infektionshäufigkeit und sollte aus diesem Grund unterbleiben“* (Egarter & Husslein 1996). Spätling (1996) empfiehlt ebenfalls eine prophylaktische Antibiotikatherapie, wenn eine idiopathische vorzeitige Wehentätigkeit vor Ende der 34. Schwangerschaftswoche vorliegt. Der Autor führt hierfür neben den besonders gut untersuchten Medikamenten Ampicillin und Erythromycin das Cefuroxim an, welches in der fetoplazentaren Einheit eine besonders hohe Gewebekonzentration erreichen soll.

2.3.3. Tokolyse

Das Hauptproblem bei der vorzeitigen Wehentätigkeit ist zunächst einmal die Diagnose selbst. Ein wesentliches Problem der Therapie vorzeitiger Wehen kann in ihrem schwachen prognostischen Wert gesehen werden. Insbesondere gibt es bisher keine wirklich guten Parameter, die vorzeitige Wehen, die dann auch zur Frühgeburt führen, von den harmlosen, physiologischen „Braxton-Hicks“-Kontraktionen zu unterscheiden. Die Häufigkeit von subjektiv spürbaren Wehen innerhalb einer Woche bzw. innerhalb eines Tages oder einer Stunde kann, wie eine Untersuchung von Copper (1990) an über 300 Hochrisikopatientinnen aufgezeigt hat, das Auftreten einer Frühgeburt nicht suffizient vorhersagen. Auch Spätling (1995 und 1996) weist auf den geringen prognostischen Wert des normalen CTG hin. Von höherer Aussagekraft ist nach neueren Erkenntnissen die Länge der Zervix und eine eventuelle Erweiterung des inneren Muttermundes (Gomez et al. 1994). In allen einschlägigen Untersuchungen konnte in diesem Kontext die digitale Untersuchung der Zervix als zusätzlicher Risikofaktor für eine Frühgeburt aufgezeigt werden (Romero et al. 1992, Lockwood 1995). Diese Untersuchung sollte deshalb so weit als möglich vermieden werden (Egarter & Husslein 1996). Bei entsprechender Fragestellung ist der Vaginal-Ultraschall vorzuziehen. Neben der im Vergleich zu digitalen vaginalen Untersuchungen höheren prognostischen Wertigkeit bietet dieser dazu noch den Vorteil der Objektivierung und Dokumentation des Befundes.

Die **orale Medikation mit β -Mimetika ist als obsolet anzusehen** (Spätling 1995 und 1996). Nach der Meinung von Spätling (1996) sollten **β -Mimetika** nur noch in Form der „Bolustokolyse“ zum Einsatz kommen: *„Wenn zwei klinisch gleichwertige Verfahren zur Verfügung stehen, eines von diesen aber mit deutlich mehr Nebenwirkungen behaftet ist, dann ist es medizinisch nicht zu rechtfertigen, das Verfahren mit der höheren Nebenwirkungsrate weiter anzuwenden. So sollte folgendes Fazit zum Wohle von Mutter und Kind gezogen werden: **Die konventionelle kontinuierliche Tokolyse ist heute nicht mehr indiziert**“.*

Der gleichen Meinung ist auch Boyle (1995). Der Autor meint, daß der Einsatz von β -Mimetika auf die Fälle beschränkt werden sollte, in denen Zeit gewonnen werden muß, um die RDS-Prophylaxe durchführen zu können. Dieses Intervall sollte wegen der

gravierenden Nebenwirkungen dieser Substanzklasse auf maximal 48 Stunden begrenzt werden, was für die Durchführung der RDS-Prophylaxe völlig ausreichend ist (Gardner & Goldenberg 1995).

Nelson & Grether (1995) machten die Beobachtung, daß bei Kindern nach Tokolyse mit Magnesium in hohen Dosierungen die Inzidenz der Zerebralpareesen vermindert ist. Sollte dieser Umstand in weiteren klinischen Studien bestätigt werden, so ist die Indikation für eine Magnesium-Gabe noch weiter zu fassen. Diese Beobachtung findet in aktuellen Studien ihre Bestätigung: Eine Tokolyse mit Magnesiumsulfat war bei Grether et al. (1998) mit einem relativen Risiko (Odds-Ratio) von 0,25 für die neonatale Mortalität verbunden. Bei Berücksichtigung von Geburtsgewicht und Gestationsalter betrug die Odds-Ratio nur noch 0,09; demnach betrug das Risiko hinsichtlich der neonatalen Mortalität weniger als 10% der unbehandelten Vergleichsgruppe. Hirtz & Nelson betonen in ihrer Übersichtsarbeit den weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich einer neuroprotektiven Wirkung der Tokolyse mit Magnesium.

2.4. Besonderheiten der Fallbeispiele

Eine der Patientinnen dieser Untersuchung präsentierte einen besonders interessanten Fall. Bei der Patientin bestand eine uterine Fehlbildung in Form eines Uterus bicornis. Medizinhistorisch bemerkenswert ist, daß bis zum Ende des 17. Jahrhunderts, als die Lehren des Hippokrates mit ihren anatomischen Unzulänglichkeiten allgemeine Lehrmeinung waren, ein Uterus bicornis als normal angesehen wurde, da die Gebärmutter bei den meisten Säugetieren diese Form hat.

Die Prävalenz der Uterusmalformationen wird von Raga et al. (1997) mit ca. 4% und der Anteil des Uterus bicornis davon mit ca. $\frac{1}{4}$ der Fälle angegeben. In Patientenkollektiven mit eingeschränkter Reproduktionsfähigkeit muß jedoch von einer höheren Frequenz uteriner Fehlbildungen ausgegangen werden (Acién 1997).

Beim Uterus bicornis ist die äußere Kontur der Gebärmutter herzförmig eingedellt. Wie im vorliegenden Fall ist meist nur eine Zervix vorhanden; diese Form wird als Uterus bicornis unicollis bezeichnet. Seltener ist die Variante des Uterus bicornis bicollis, die sich durch eine doppelt ausgebildete Zervix auszeichnet. Acién (1997) fand in seiner Übersichtsarbeit ein Verhältnis von bi- zu unicollis von ca. 1:4. Der Uterus bicornis wird nach den Richtlinien der „American Fertility Society“ (1988) je nach Ausprägung unterteilt in den U. bicornis completus und incompletus (Abbildung 5):

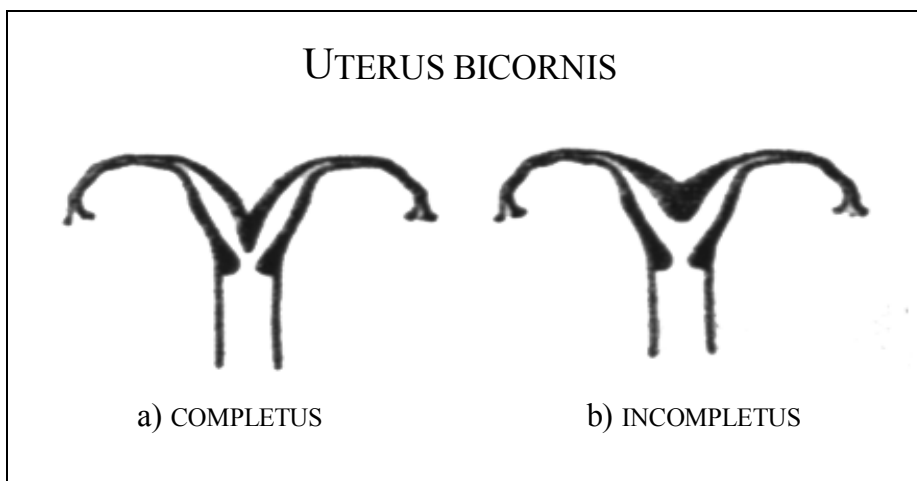


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Uterus bicornis completus und incompletus

Neben dem doppelt angelegten Uterus duplex und dem Uterus unicornis gibt es noch den als Normvariante aufzufassenden Uterus arcuatus. Bei dieser Fehlbildung ist

lediglich am Fundusdach eine sattelförmige Deformierung vorhanden, die kaudalwärts konvex geformt ist. Beim Uterus septus ist die Gebärmutter auf der ganzen Länge bis zum Zervikalkanal von einem Septum zweigeteilt, während bei Uterus subseptus das Septum nicht bis zum kaudalen Ende reicht. Das Septum besteht aus Myometrium, Bindegewebe oder einer Mischung aus beidem (American Fertility Society 1988).

Der Uterus bicornis resultiert aus einer nur partiellen Fusion der Müllerschen Gänge. Bis zur 12. Woche der Embryonalentwicklung entstehen die Tubae uterinae aus kranialen Anteilen der Müllerschen Gänge, während sich die kaudalen Anteile zum Uterovaginalkanal vereinigen. Fehlende Vereinigung der linken und rechten Müllerschen Gänge kann, je nach Ausprägung, den vergleichsweise harmlosen und als Normvariante aufzufassenden Uterus arcuatus oder - bei stärkerer Ausprägung - einen Uterus bicornis oder duplex bewirken (Ludwig 1969).

Die uterine Fehlbildung war bei der Patientin dieser Untersuchung mit einer singulären Nierenanlage assoziiert. Winkel (1993) beschreibt das Auftreten renaler Anomalien in Form von Ektopien, Agenesien, Malrotationen und Duplikationen in ca. jedem viertem Fall von uterinen Fehlbildungen. Dies ist auf den Zusammenhang der Entwicklung des Müllerschen Ganges mit der des Mesonephrons zurückzuführen. Heinonen (1997) fand in 38% der Fehlbildungen eine renale Agenesie.

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der uterinen Fehlbildungen kommen mehrere Verfahren in Frage: neben der Hysteroskopie und der Laparoskopie sind dies die Sonographie, die Hysterosalpingographie (HSG), die Laparoskopie und in letzter Zeit die Kernspintomographie (MRT). In den letzten Jahren haben sich die minimal-invasiven Verfahren Hysteroskopie (HSK) und die Laparoskopie (LSK) als „golden standard“ etabliert (Randolph et al. 1986, Gutmann 1992).

Es herrscht ein breiter Konsens, daß durch uterine Malformationen eine Infertilität induziert werden kann und eine hohe Zahl von Spontanaborten und Frühgeburten auftreten. Außerdem sind Lageanomalien häufiger als sonst (Heinonen et al. 1982, Golan et al. 1992, Maneschi et al. 1995, Acién 1997). Kovacevic et al. (1990) fanden beim Uterus bicornis in 48% der eingetretenen Schwangerschaften Spontanaborte und

in 12,5% Frühgeburten. Einige Autoren berichten zudem über eine pathologische intrapartale Uterusaktivität (Davies & Cullimore 1985).

Über die pathogenetischen Mechanismen der Fertilitätsstörungen herrscht noch weitgehende Unklarheit. Einige Autoren vermuten, daß die relativ kleine Uterushöhle, ähnlich wie bei Zwillingsschwangerschaften, eine Ursache darstellt (Ben-Rafael et al. 1991). Fedele & Bianchi (1995) betonen, daß neben der veränderten Vaskularisation eine gestörte Gefäß-Nerv-Relation und der Ort der Nidation eine wesentliche Rolle spielen könnten: Die Nidation erfolgt wie bei fast allen Säugetieren, die ja einen Uterus bicornis haben, in Bereichen, in denen kaum Spiralarterien vorhanden sind. Fedele et al. (1996) fanden in hysteroskopisch entnommenen Endometriumbiopsien pathologische Veränderungen der Histologie, die möglicherweise für eine erhöhte Sterilitätsrate und für ein gesteigertes Vorkommen der Infertilität bei uterinen Fehlbildungen verantwortlich sind. Die elektronenmikroskopischen Befunde deuten auf eine verminderte hormonelle Sensitivität des Endometriums, welche eine zentrale Rolle spielen könnte.

Die erste Beschreibung einer erfolgreichen operativen Therapie eines Uterus bicornis erfolgte 1907 durch Strassmann. Der Autor beschreibt detailliert die später nach ihm benannte Metroplastik mit vaginalem Zugangsweg bei einer 27jährigen Patientin. Der Operation, die Strassmann weniger anspruchsvoll als eine vaginale Myomenukleation einschätzte, waren sieben Aborte bzw. (damals nicht lebensfähige) Frühgeburten vorausgegangen. Fünf Wochen nach der Operation war die Patientin beschwerdefrei. Die Abbildung 6 zeigt den von Strassmann veröffentlichten Situs zu Beginn der Operation.

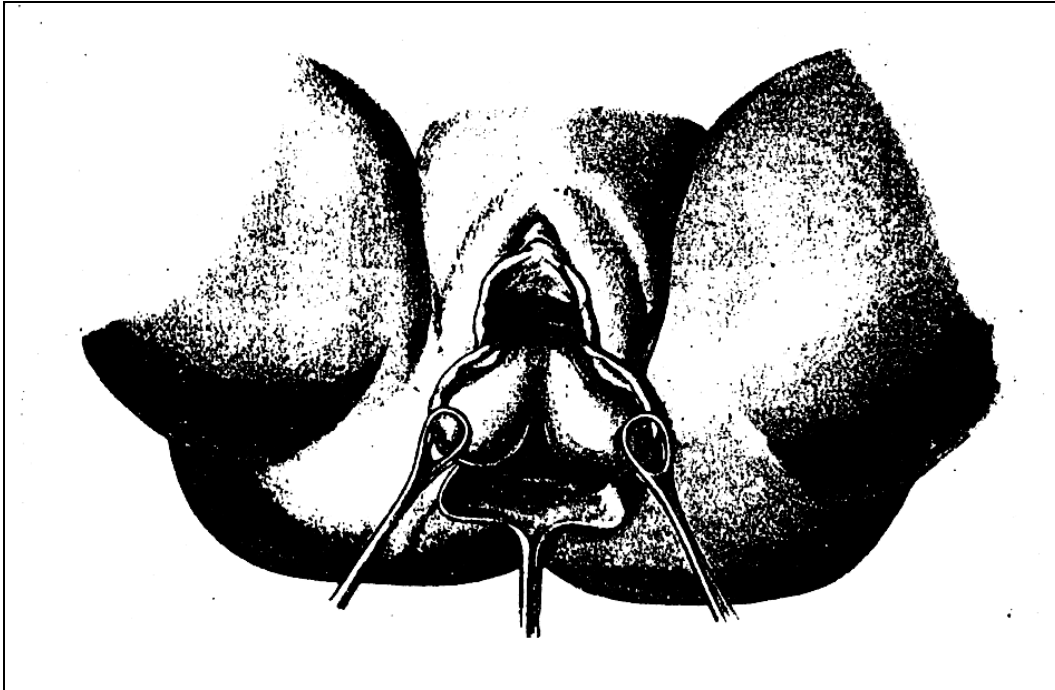


Abbildung 6: Operationssitus eines Uterus bicornis bei vaginalem Zugang nach Strassmann (1907)

Auch heute noch besteht das Ziel der Operation darin, beim Uterus bicornis oder duplex ein singuläres Cavum zu schaffen. Wie schon fast ein Jahrhundert zuvor, wird die Indikation für eine chirurgische Therapie der Uterusmalformationen wegen der Komplikationsrate zurückhaltend gestellt. Erst nach mehreren Aborten wird eine Metroplastik in Erwägung gezogen. Nach diesen Eingriffen erhöhte sich der Anteil der Termingeburten auf über 80% (Brun 1995, Bacsko 1997, Jacobsen & Cherney 1997) Golan et al. (1992) fanden bei 30% der Frauen neben der Uterusmalformation eine zervikale Insuffizienz und machten diese mit für das schlechte geburtshilfliche outcome verantwortlich. Deshalb wurde in diesen Fällen eine Cerclage nach McDonald durchgeführt. Die Autoren berichten einen von sonst 50% auf 79% gesteigerten Anteil von Termingeburten und empfehlen daher ihr Vorgehen.

3. Fragestellungen

Die übergeordnete Fragestellung bezog sich auf die Wirksamkeit von Magnesium-Präparaten gegenüber einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Das gesamte Patientenkollektiv dieser Untersuchung wurde mit Magnesium therapiert; auf eine mit β -Mimetika behandelte Vergleichsgruppe wurde wegen der teilweise gravierenden Nebenwirkungen dieser Substanzklasse verzichtet. Als Vergleichsgruppe konnten daher nur Patientinnen herangezogen werden, die bereits vor der stationären Aufnahme mit β -Mimetika behandelt wurden.

Eine weitere leitende Fragestellung war die Frage nach einem Zusammenhang zwischen zervikalen bzw. vaginalen Infektionen und dem Ausgang der aktuellen Schwangerschaft unter Berücksichtigung der tokolytischen Behandlung mit Magnesium-Präparaten.

Im einzelnen ergaben sich die folgenden Fragestellungen zur Beantwortung der übergeordneten Untersuchungsziele:

I. Deskriptive Analyse der anamnestischen Daten

1. Wie waren die Merkmale Alter, Größe und Gewicht verteilt?
2. Haben die Patientinnen außergewöhnlich häufig Vorerkrankungen?
3. Findet sich im Patientenkollektiv besonders häufig oder besonders selten ein Drogenmißbrauch? Unter „Drogen“ sind in diesem Kontext neben den Opiaten auch Nikotin und Alkohol subsumiert.
4. Gibt es in der sozialen Anamnese Besonderheiten in der Staatsangehörigkeit, der aktuellen Familiensituation oder der aktuellen Partnerschaft Auffälligkeiten im Vergleich mit dem Patientengut anderer Untersuchungen?
5. Wie häufig finden sich die zur Klassifikation als Risikoschwangerschaft führenden psychischen Belastungen?
6. Besteht eine familiäre Prädisposition zur Frühgeburtslichkeit durch entsprechende Umstände bei Mutter, Großmutter oder Schwester der Patientin?

II. Geburtsanamnese

1. Wie groß ist die Zahl der bisherigen Schwangerschaften?
2. Wie groß ist die Zahl der bisherigen Geburten?
3. Wie häufig endeten die bisherigen Schwangerschaften mit einer Frühgeburt?

4. Wie groß ist die Zahl der bisherigen Schwangerschaftsabbrüche?
5. Wie groß ist die Zahl bisheriger Aborte?
6. Folgte die aktuelle der letzten Schwangerschaft mit einem Abstand von weniger als einem Jahr?
7. Abschließend sollte untersucht werden, ob zwischen Frühgeburten bei vorherigen Schwangerschaften und den anderen anamnestischen Daten Zusammenhänge bestehen.

III. Merkmale der aktuellen Schwangerschaft

1. Wie war das Gestationsalter bei der stationären Aufnahme?
2. Wie lange dauerte der stationären Aufenthalt?
3. Wie war das geburtshilfliche outcome der aktuellen Schwangerschaft hinsichtlich Lebendgeburten?
4. Wie war die Häufigkeitsverteilung des Geburtsmodus?
5. Wie ist die Häufigkeitsverteilung von Termin- und Frühgeburten?
6. Wie war das durchschnittliche Gestationsalter und dessen Verteilung bei der Geburt?
7. Wie war das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder und wie war die Verteilung?
8. Wie waren die durchschnittlichen APGAR-Werte?
9. Wie war der durchschnittliche arterielle Nabelschnur-pH?
10. Wie häufig und womit erfolgte eine pränatale Lungenreifungsförderung?

IV. Einflüsse auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft

1. Hatten die unter I aufgeführten anamnestischen Daten einen Einfluß auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft hinsichtlich des geburtshilflichen outcome?
2. Hatte die unter II aufgeführte Geburtsanamnese einen Einfluß auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft hinsichtlich des geburtshilflichen outcome?
3. Gibt es unter den Einflüssen Wechselwirkungen und wie lassen sich diese quantifizieren?

V. Wehentätigkeit

1. Wie war die Wehenhäufigkeit bei der stationären Aufnahme?
2. Wie veränderte sich die durchschnittliche Wehenzahl im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts?
3. Wie verhielt sich der Anteil der Patientinnen, bei denen eine Wehentätigkeit vorlag, im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Wehenhäufigkeit bei der stationären Aufnahme und dem Gestationsalter bei der Geburt?

VI. Tokolytische Behandlung

1. Wie groß war der Anteil der Patientinnen, der im Rahmen des stationären Aufenthalts eine orale Magnesium-Therapie erhielt?
2. Welche Dosierungen kamen zum Einsatz und welche Veränderungen in der Dosierung der enteralen Therapie mit Magnesium traten auf?
3. Wie war die Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe während des stationären Aufenthalts?
4. Wie groß war der Anteil der Patientinnen, der eine parenterale Magnesium-Therapie erhielt?
5. Welche Dosierungen kamen zum Einsatz und welche Veränderungen in der Dosierung der parenteralen Therapie mit Magnesium traten auf?
6. Wie war die Gesamtdauer der parenteralen Magnesiumgabe während des stationären Aufenthalts?
7. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosierung der parenteralen Therapie mit Magnesium und dem Verlauf der Uterusaktivität?
8. Wie groß war der Anteil der Patientinnen, der nach Abschluß der stationären Behandlung eine ambulante orale Magnesium-Therapie erhielt?
9. Beeinflusste die ambulante Tokolyse die Uterusaktivität und das Gestationsalter bei der Geburt?
10. Hatte eine Tokolyse mit β -Mimetika einen signifikanten Einfluß auf die Uterusaktivität und das Gestationsalter bei Geburt?

VI. Einfluß von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf die Wehentätigkeit

1. Wie häufig waren in Abstrichen von der vaginalen Schleimhaut und der Zervix fakultativ pathogene Mikroorganismen nachweisbar?
2. Wie war das Erregerspektrum?
3. Hat das Vorhandensein von vaginalen oder zervikalen Infektionen bzw. eine Besiedelung mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen einen Einfluß auf das Gestationsalter bei Geburt?
4. Bestehen diesbezüglich Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Erregern?
5. Besteht ein Einfluß von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf die Zahl der Wehen? Besteht ein Einfluß von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf den Verlauf des Anteils der Frauen mit persistierender vorzeitiger Wehentätigkeit?
6. Gibt es dabei Unterschiede hinsichtlich des Erregerspektrums?
7. Hat das Vorhandensein von vaginalen oder zervikalen Infektionen einen Einfluß auf den Zusammenhang zwischen der Wehenhäufigkeit bei der stationären Aufnahme und dem Gestationsalter bei der Geburt?

VII. Erläuterung der Ergebnisse anhand von Fallbeispielen

4. Material und Methode

4.1. Studiendesign

In diese Studie wurden ausschließlich Patientinnen aufgenommen, die Magnesium zur Therapie einer Frühgeburtlichkeit erhielten.

Bei allen Patientinnen erfolgte eine extensive und gründliche Auswertung der in der klinischen Routine durchgeführten Kardiotokogramme (CTG). Die anamnestischen Angaben, die Daten zur aktuellen und vorherigen Geburtsanamnese sowie die Angaben über die Medikation im Rahmen der medikamentösen Tokolyse wurden prospektiv erhoben.

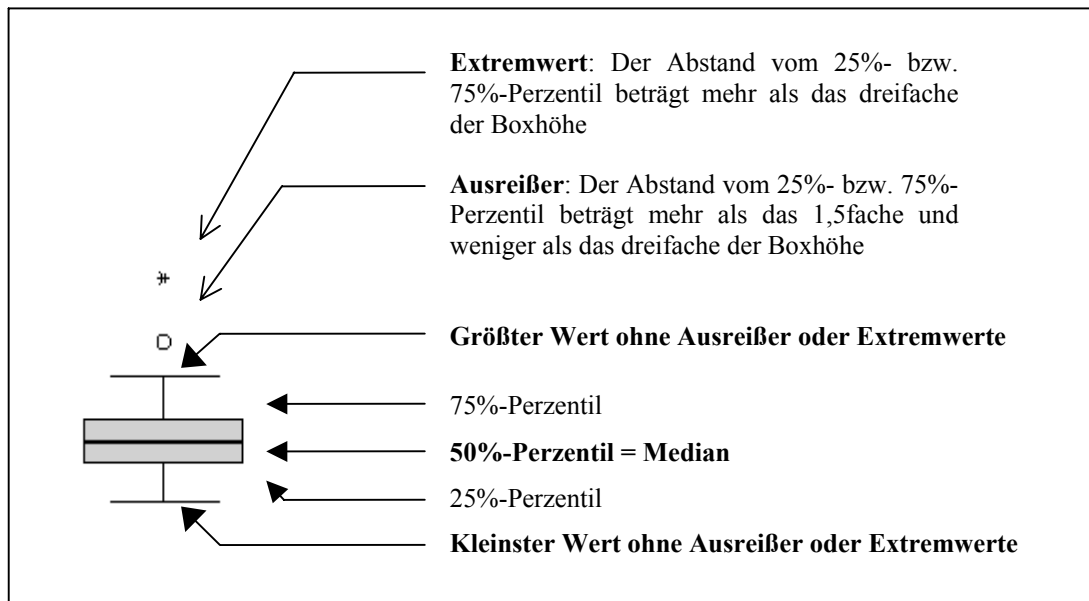
4.2. Patienten

In diese Studie wurden 76 Patientinnen mit stationärem Aufenthalt wegen einer Neigung zur Frühgeburtlichkeit eingeschlossen. Der Zeitraum reichte vom 14. Mai 1996 bis zum 19. Januar 1998. Die Arbeit ist diesbezüglich als Totalerhebung aufzufassen - alle Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, die im Untersuchungszeitraum im AK Barmbek stationär aufgenommen wurden, nahmen an der Untersuchung teil.

Die 76 Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 29,6 Jahren ($s = 5,0$). Die jüngste Patientin war 20 und die älteste 41 Jahre alt. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug bei der ersten stationären Aufnahme 28 vollendete Schwangerschaftswochen mit einem Bereich von 16 bis 36 SSW.

4.3. Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden in einen IBM-kompatiblen Personalcomputer 586DX166 in ein Microsoft Excel für Windows 7.0[®]-Spreadsheet eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows 7.5.2.[®]; für Schemazeichnungen und Graphiken wurden die Programme Excel 7.0[®], SPSS für Windows 7.5.2.[®] und Word 7.0[®] verwendet.



Erläuterung der „Boxplot-Diagramme“

In dieser Arbeit wurde in allen statistischen Untersuchungen eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% ($p < 0,05$) als signifikant angesehen. Bei Verletzung der Voraussetzungen hinsichtlich einer ausreichenden Fallzahl der unten aufgeführten statistischen Verfahren kamen die exakte Methode bzw. die Monte-Carlo-Methode zum Einsatz. Hierbei wird anhand der vorhandenen Stichprobe eine größere Stichprobenzahl simuliert und dann eine „Verteilung“ der Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet und diese dann mit den vorhandenen Kennwerten verglichen.

Neben der Berechnung statistischer Maßzahlen wie dem Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median wurden in der deskriptiven Analyse folgende Verfahren verwendet.

- Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Angabe des Wertes für Chi-Quadrat (χ^2), der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
- Mann-Whitney U-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), dem mittlerem Rang sowie dem U-Wert
- Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Chi-Quadrat (χ^2) der Zahl der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

5. Ergebnisse

5.1. Patientencharakteristika

5.1.1. Überblick über die tokolytische Behandlung

Entsprechend dem Studiendesign erfolgte bei allen Patientinnen eine Tokolyse mit Magnesium zur Prävention einer Frühgeburt. Nur in einem Fall begann die tokolytische Behandlung nicht am Tag der Aufnahme. Die Patientinnen wurden während des gesamten stationären Aufenthalts konsequent mit Magnesium therapiert.

In 51 Fällen wurde Magnesium parenteral und oral zugeführt, in 2 Fällen nur parenteral und in 13 Fällen bekamen die Patientinnen nur Magnesium in Tablettenform. Bei 10 Patientinnen wurde eine auswärts begonnene Therapie mit Fenoterol (Partusisten[®]) fortgesetzt. Die Abbildung 7 vermittelt einen Überblick über die angewandten Tokolyseformen:

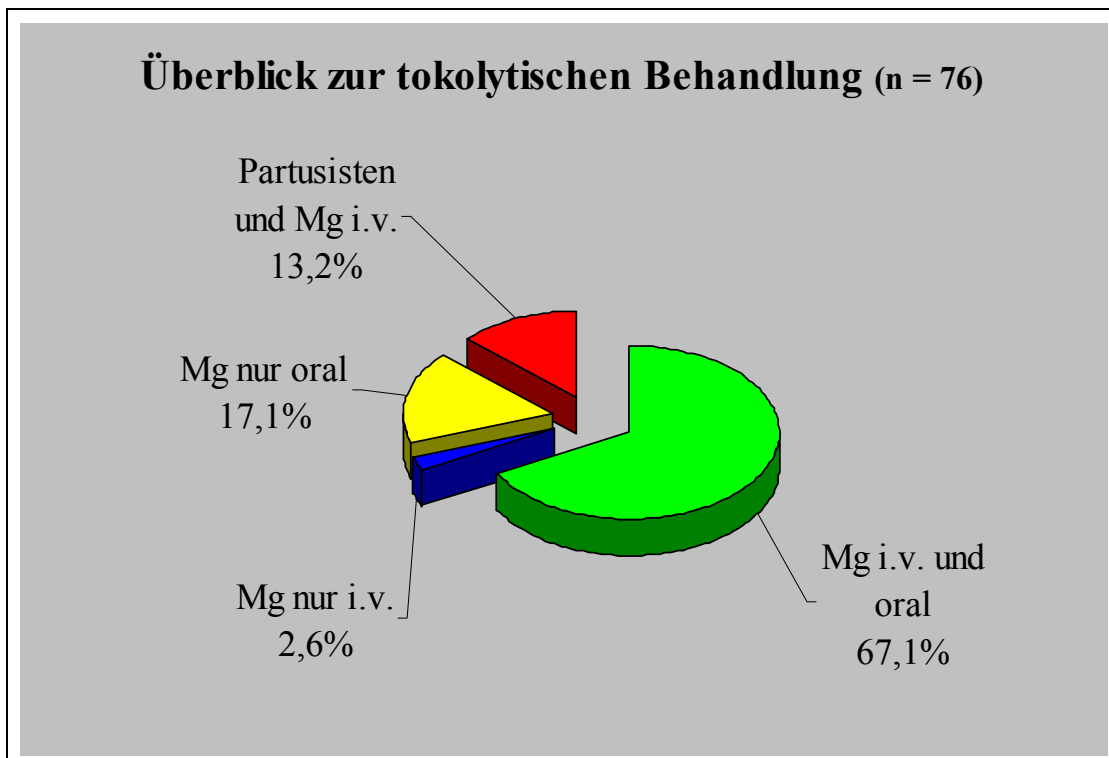


Abbildung 7: Überblick zur tokolytischen Behandlung

5.1.2. Alter, Größe und Gewicht

Die 76 Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 29,6 Jahren ($s = 5,0$). Die jüngste Patientin war 20 und die älteste 41 Jahre alt. Die meisten Patientinnen waren 32 bis 33 Jahre alt. Abbildung 8 gibt die Altersverteilung wieder:

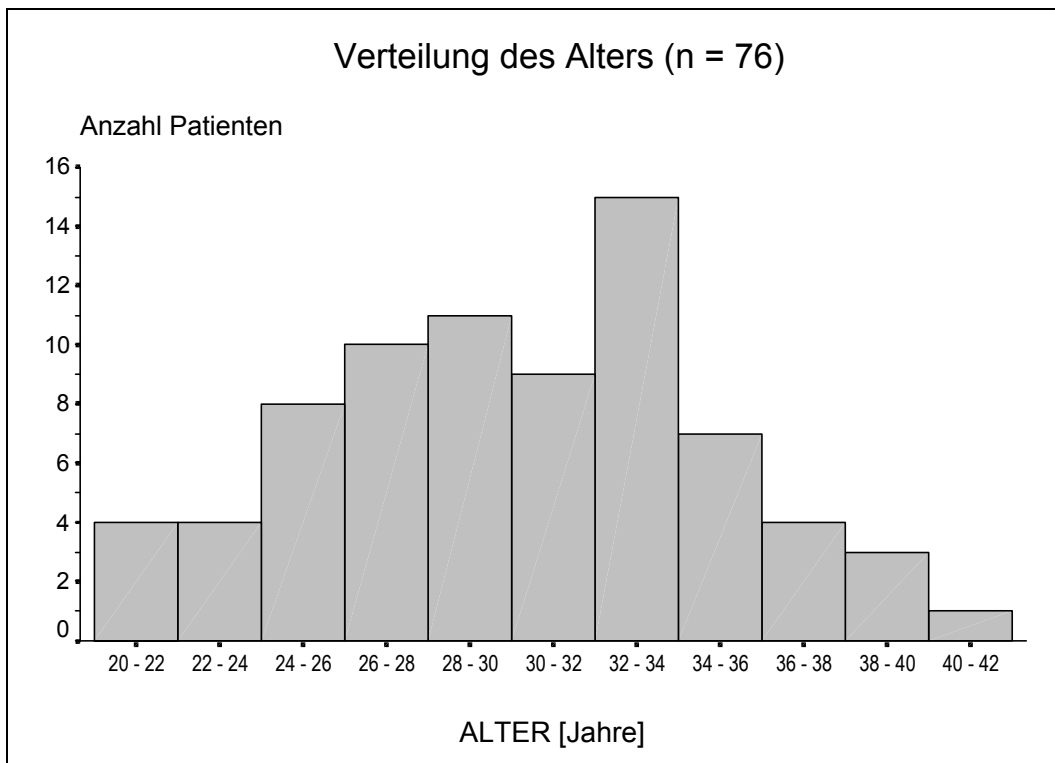


Abbildung 8: Die Altersverteilung im Patientenkollektiv

Die Größe der Patientinnen reichte von 153 bis 181 cm. Die Durchschnittsgröße betrug 167,2 cm mit einer Standardabweichung von 6,4. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Körpergröße:

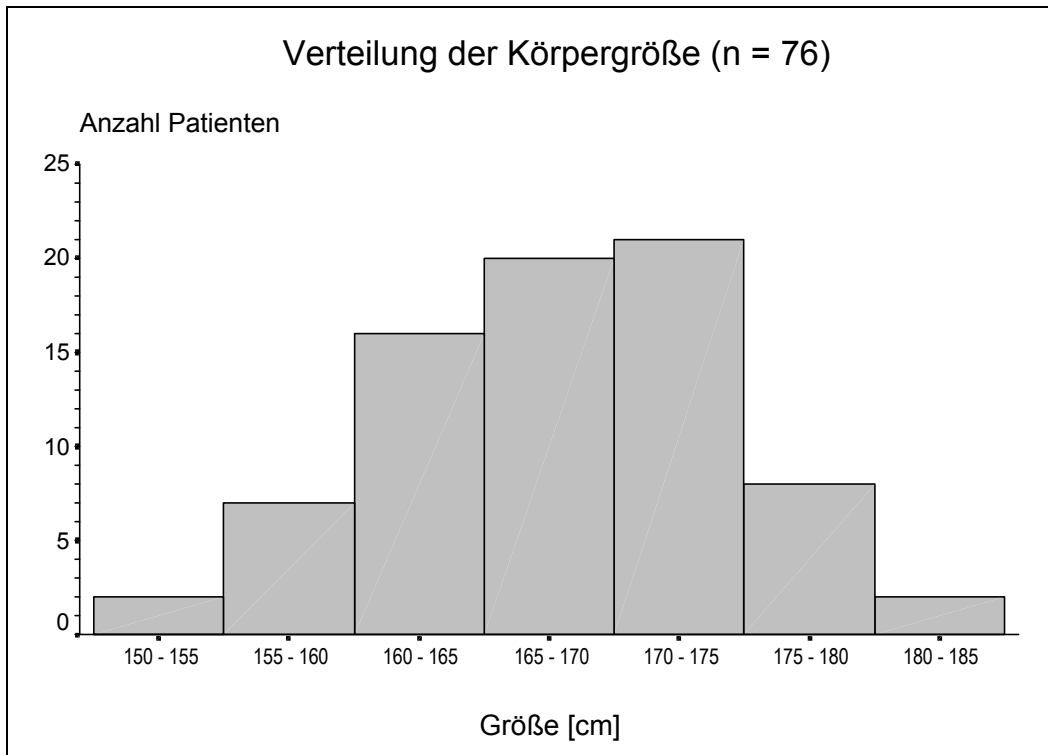


Abbildung 9: Die Verteilung der Körpergröße im Patientenkollektiv

Vor der Schwangerschaft hatten die Patientinnen ein durchschnittliches Körpergewicht von 60,0 kg ($s = 10,7$). Bei der ersten stationären Aufnahme betrug das Gewicht durchschnittlich 71,4 kg mit einer Standardabweichung von 12,9. Die leichteste Patientin wog 47 kg und die schwerste 121 kg.

Im Verlauf dieser Schwangerschaft hat keine der Patientinnen abgenommen. Durchschnittlich hatten die Patientinnen 11,4 kg ($s = 6,2$) an Gewicht zugenommen. Der Bereich erstreckte sich von 3 bis 37 kg. Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Gewichtszunahme:

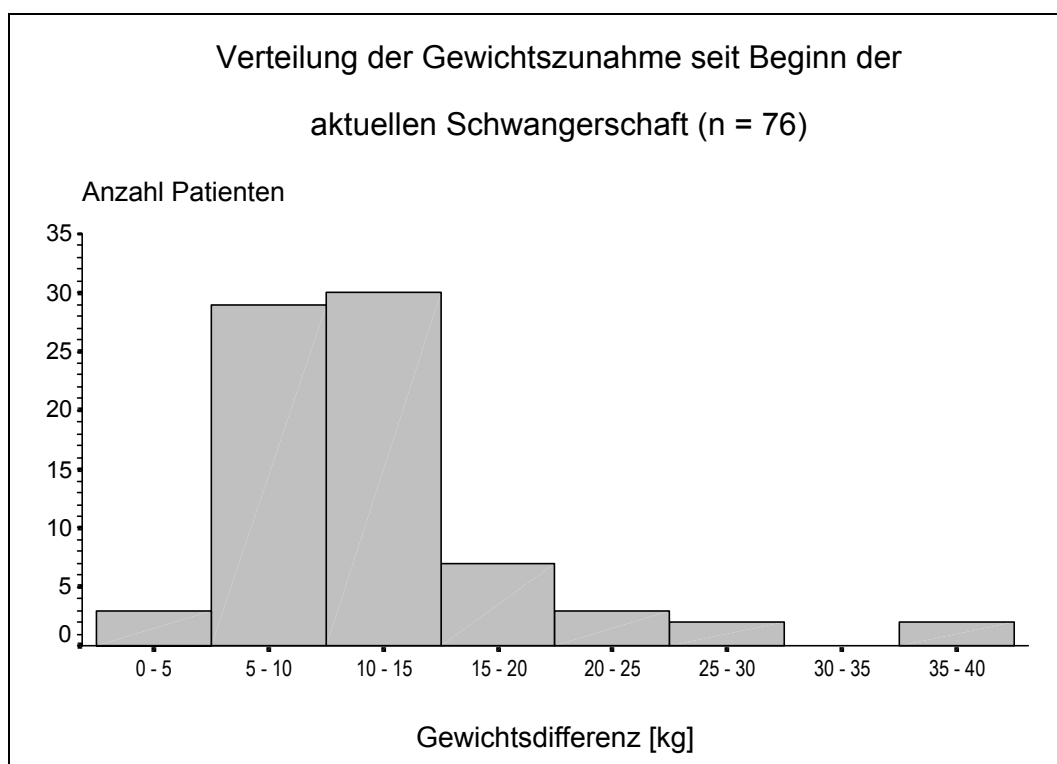


Abbildung 10: Die Verteilung der Gewichtszunahme im Patientenkollektiv

5.1.3. Vorerkrankungen und Drogenmißbrauch

Bei 17 Patientinnen (22,4%) lag eine **Nierenerkrankung** vor. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um eine Pyelonephritis oder einen Nierenstau (Tabelle 2):

Tabelle 2: Nierenerkrankungen

Nierenerkrankungen	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
Pyelonephritis	6	35,3	35,3
Hydronephrose	7	41,2	76,5
Pyelonephritis u. Hydronephrose	1	5,9	82,4
Nur singuläre Nierenanlage	1	5,9	88,2
Zystennieren	1	5,9	94,1
Nierenversagen im Heroinentzug	1	5,9	100,0

Neben den Nierenerkrankungen bestanden noch eine Reihe **anderer Erkrankungen**, über deren Häufigkeit Tabelle 3 informiert. Von diesen trat nur der Uterus bicornis gemeinsam mit Nierenerkrankungen auf. Bei der betreffenden Patientin lag eine singuläre Nierenanlage vor.

Tabelle 3: Häufigkeit anderer als Nierenerkrankungen

Erkrankung	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
keine	66	86,8	86,8
Sichelzellanämie	1	1,3	88,2
Ulkus duodeni	2	2,6	90,8
Thalasämie	1	1,3	92,1
Depression	3	3,9	96,1
Uterus bicornis	1	1,3	97,4
Multiple Sklerose	1	1,3	98,7
Epilepsie	1	1,3	100,0

Bei nahezu 45% aller Patientinnen fanden sich in der Anamnese **uterine Eingriffe**. In 25 Fällen ging der aktuellen Schwangerschaft eine Curettage voraus; in 8 Fällen erfolgte dieser Eingriff mehrmals. Bei 4 Patientinnen erfolgte in der Vergangenheit eine Sectio caesaria. Tabelle 4 informiert über diese und weitere uterine Eingriffe:

Tabelle 4: Uterine Eingriffe

Uterine Eingriffe	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
keine	42	55,3	55,3
Curettage	25	32,9	88,2
Sectio	3	3,9	92,1
Myomenukleation	2	2,6	94,8
Konisation	1	1,3	96,1
Konisation u. Sectio	1	1,3	97,4
Curettage u. Konisation	1	1,3	98,7
HSK, Strassmann-Operation	1	1,3	100,0

15 Patientinnen (19,7%) setzten einen bestehenden **Nikotinabusus** auch in der aktuellen Schwangerschaft fort. 10 weitere Frauen (13,2%) gaben an, das Rauchen bei Eintritt der Schwangerschaft eingestellt zu haben. In 51 Fällen (67,1%) erfolgte weder vor noch in der Gravidität ein Nikotinmißbrauch. Vor der Schwangerschaft wurden durchschnittlich täglich 18,4 Zigaretten genannt; für die Zeit seit Eintritt der Gravidität waren es im Mittel 12,1 Zigaretten pro Tag.

Eine Patientin war seit 3½ Jahren **opiatabhängig**. Bei dieser Patientin erfolgte eine Substitutionstherapie mit täglich 18 ml Methadon.

5.1.4. Soziale Anamnese und aktuelle Partnerschaft

Mit 63 Patientinnen (82,9%) war die überwiegende Mehrheit deutscher **Staatsangehörigkeit**. Die restlichen 13 (17,1%) waren ausländischer, zumeist türkischer Staatsangehörigkeit.

Die **aktuelle Familiensituation** wurde von verheirateten Frauen (65,8%) und solchen, die mit ihrem Partner eine Lebensgemeinschaft haben (26,3%), dominiert. Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung von ihrem Partner trennten (6,6%) bzw. alleinstehend waren (1,3%), befanden sich in der Minderheit. Abbildung 11 verdeutlicht die Familiensituation der Patientinnen zum Zeitpunkt der Befragung:

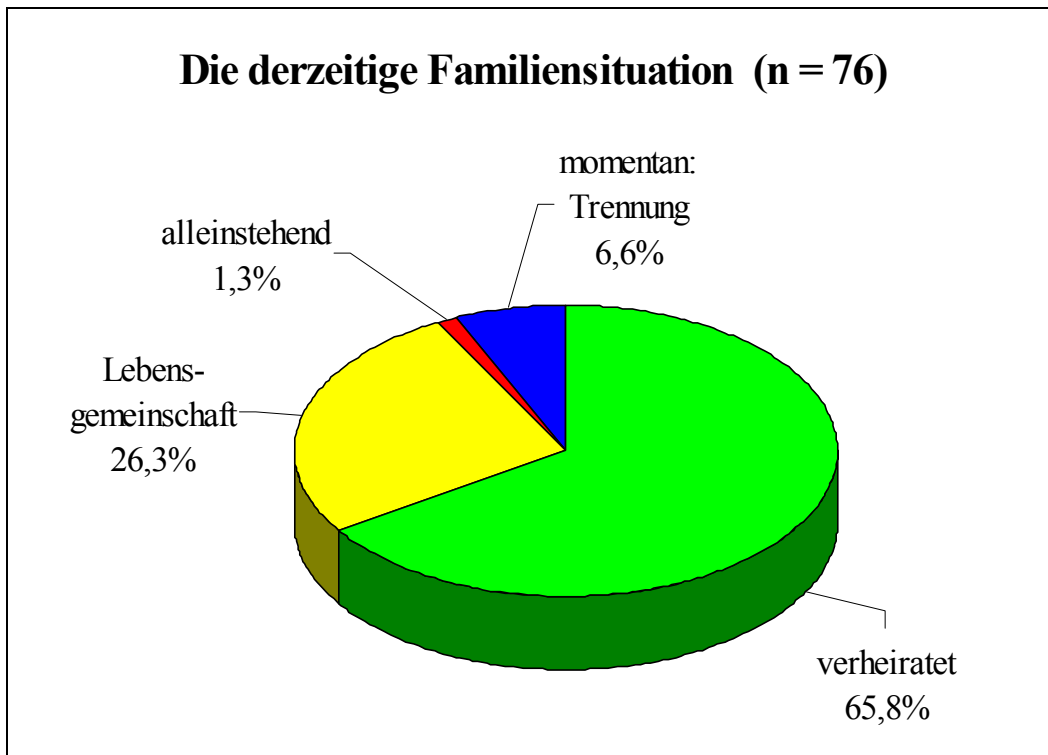


Abbildung 11: Die derzeitige Familiensituation

„**Psychische Belastungen**“, die zur Klassifikation als Risikoschwangerschaft führen, gaben 34 Frauen (44,7%) an. 10 Frauen (13,2%) schilderten sogar zwei derartige psychisch belastende Umstände. In Tabelle 5 finden sich die als erstes genannten „psychischen Belastungen“. Am häufigsten waren Partnerschafts-, finanzielle und berufliche Probleme:

Tabelle 5: Psychische Belastungen

Psychische Belastung	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
keine	42	55,3	55,3
Trennung	6	7,9	63,2
finanzielle Probleme	5	6,6	69,8
Umzug	3	3,9	73,7
Partnerschaftsprobleme	1	1,3	75
beruflicher Streß	5	6,6	81,6
durch andere Kinder	3	3,9	85,5
andere Umstände	11	14,5	100,0

5.1.5. Familiäre Prädisposition für Frühgeburlichkeit

Von besonderer Bedeutung für diese Untersuchung war eine familiäre Prädisposition zur Frühgeburlichkeit. In immerhin 30 Fällen (39,5%) fanden sich bei der Mutter, Großmutter oder Schwester der Patientin Umstände, die auf eine Frühgeburlichkeit schließen lassen. Die folgenden familiären Belastungen wurden genannt:

Tabelle 6: Die familiäre Belastung hinsichtlich einer Frühgeburlichkeit

Familiäre Belastung bei:	Mutter		Großmutter		Schwester	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
keine fam. Belastung	54	71,1	72	94,7	70	92,1
familiäre Belastung insgesamt	22	28,9	4	5,3	6	7,9
vorzeitige Wehen	1	1,3	-	-	-	-
Frühgeburt	8	10,5	-	-	1	1,3
Fehlgeburt	6	7,9	3	3,9	3	3,9
postpartaler Kindstod	-	-	1	1,3	1	1,3
Früh- und Fehlgeburt	5	6,6	-	-	-	-
Frühgeburt u. postpart. Kindstot	1	1,3	-	-	1	1,3
Geburtsanomalie	1	1,3	-	-	-	-

Bei 20 Patientinnen (26,3%) gab es nur bei der Mutter Hinweise auf eine familiäre Prädisposition zu einer Frühgeburtlichkeit, bei 3 Patientinnen (3,9%) nur bei der Großmutter und bei 5 Patientinnen (6,6%) nur bei der Schwester. Jeweils eine Patientin (1,3%) schilderte eine familiäre Prädisposition bei Mutter und Großmutter bzw. Mutter und Schwester (Abbildung 12).

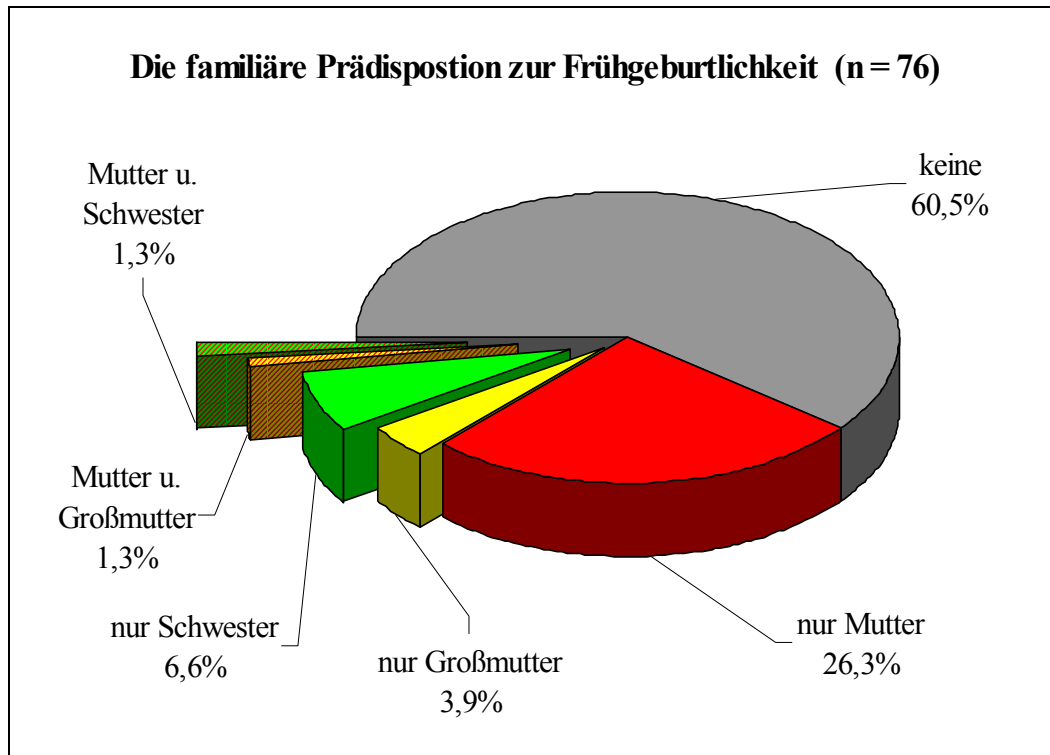


Abbildung 12: Vorliegen einer familiäre Prädisposition hinsichtlich Frühgeburtlichkeit

5.1.6. Geburtsanamnese

Von den 76 Patientinnen dieser Untersuchung lag bei 36 (47,4%) die erste Gravidität überhaupt vor. Bei den restlichen 40 (52,6%) dagegen gingen der jetzigen bis zu 16 frühere Schwangerschaften voraus. Abbildung 13 und Tabelle 7 zeigen die Zahl der früheren Graviditäten:

Tabelle 7: Zahl der bisherigen Schwangerschaften

Zahl bisheriger Schwangerschaften	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
Keine	36	47,4	47,4
1	21	27,6	75,0
2	8	10,5	85,5
3	5	6,6	92,1
4	2	2,6	94,7
5	2	2,6	97,4
7	1	1,3	98,7
16	1	1,3	100,0

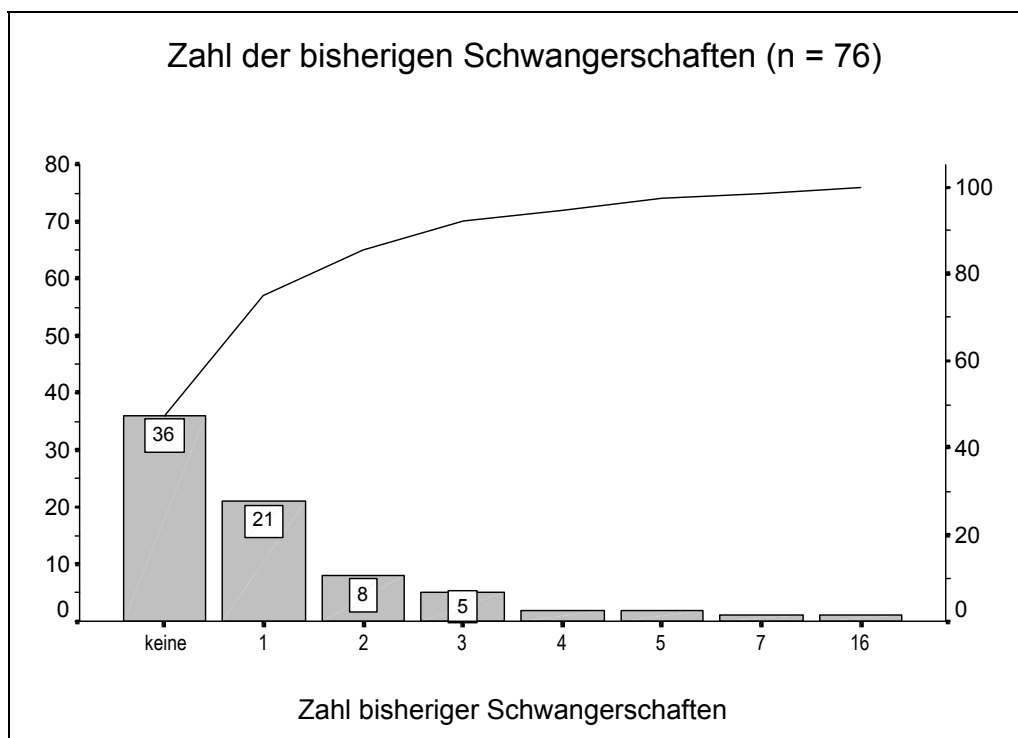


Abbildung 13: Zahl der bisherigen Schwangerschaften

Schwangerschaftsabbrüche fanden sich anamnestisch bei 14 der 76 Patientinnen (18,4%). In 11 Fällen handelte es sich um einen und in je einem Fall um zwei, drei bzw. vier dieser Eingriffe. Abbildung 14 demonstriert die absolute Zahl und den kumulativen Anteil der Frauen mit Schwangerschaftsabbrüchen:

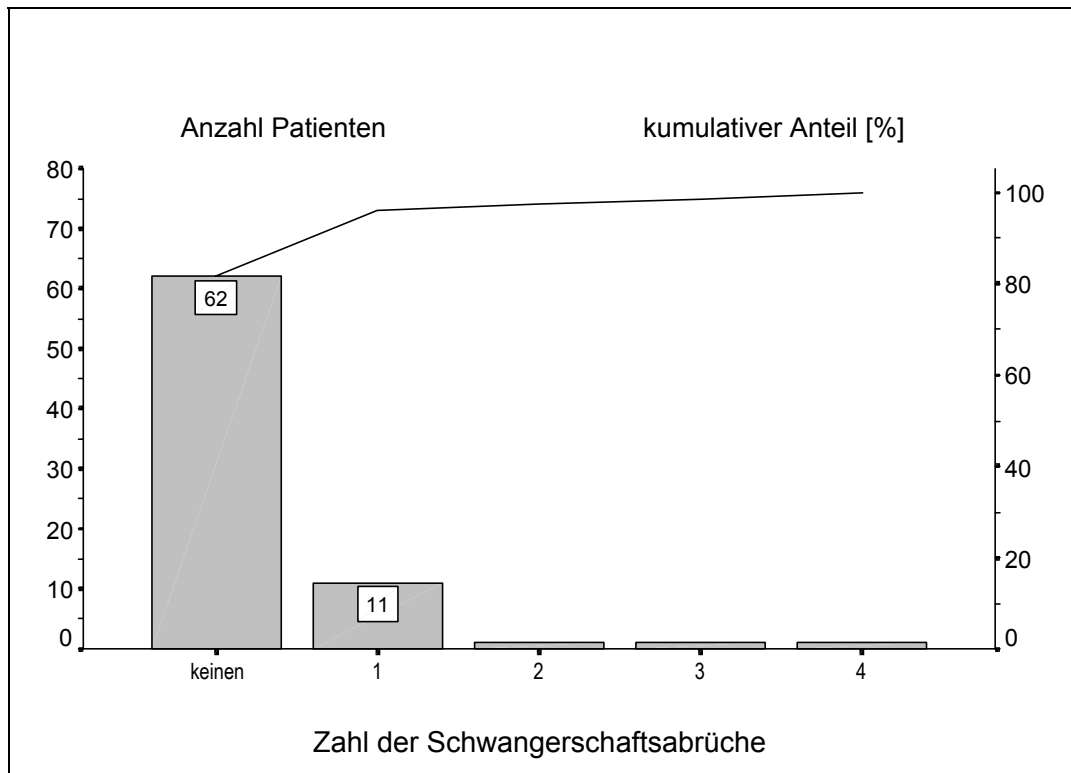


Abbildung 14: Zahl der Interruptiones im Patientenkollektiv (n = 76)

Bezogen auf die 40 Frauen mit bisherigen Graviditäten betrug der Anteil von Frauen mit Interruptiones demnach 27,5%. Tabelle 8 gibt die Häufigkeit der Schwangerschaftsabbrüche unter den Frauen mit bisherigen Graviditäten wieder.

Tabelle 8: Zahl der Interruptiones bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Interruptiones	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
Keine	26	65,0	65,0
1	11	27,5	92,5
2	1	2,5	95,0
3	1	2,5	97,5
4	1	2,5	100,0

Aborte hatten 18 der 76 Frauen (23,7%). In 11 Fällen kam es zu einem Abort, in 5 Fällen zu zwei und in je einem Fall zu drei bzw. 14 Aborten. Abbildung 15 zeigt die absolute Zahl und den kumulativen Anteil von Frauen mit Aborten:

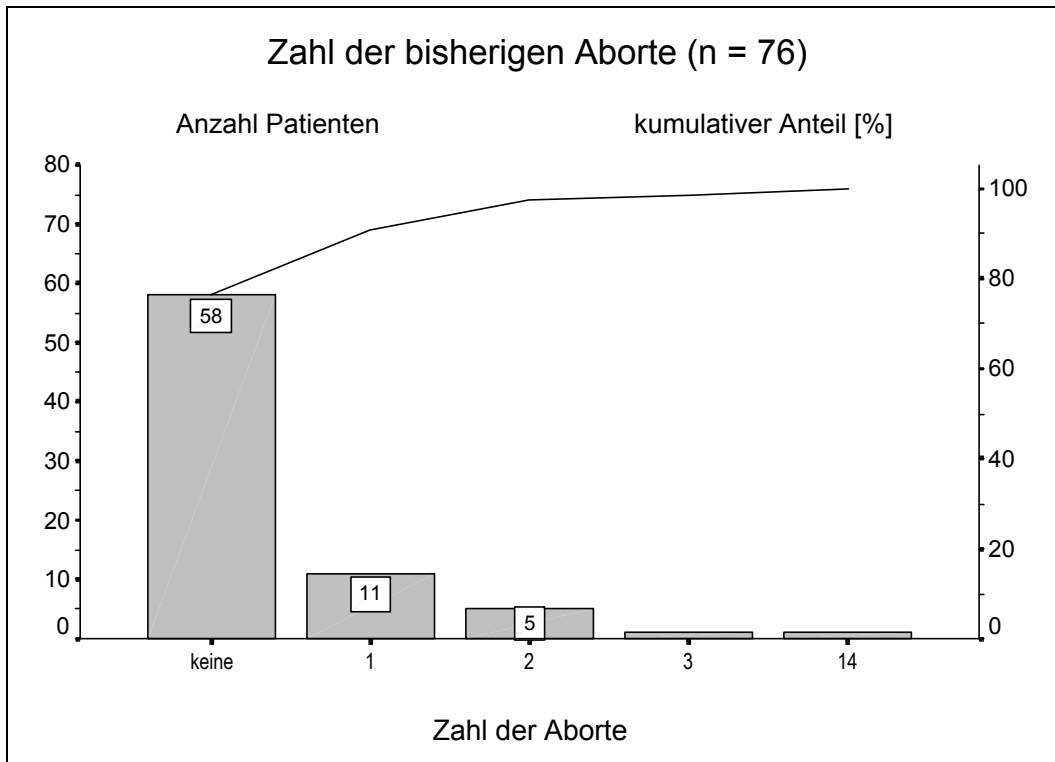


Abbildung 15: Zahl der Aborte im Patientenkollektiv (n = 76)

Unter den 40 Frauen mit bisherigen Graviditäten betrug der Anteil mit Aborten in der Schwangerschaftsanamnese 45,0%. Tabelle 9 gibt die Häufigkeit von Aborten unter den Frauen mit bisherigen Graviditäten wieder:

Tabelle 9: Zahl der Aborte bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Aborte	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
Keine	22	55,0	55,0
1	11	27,5	82,5
2	5	12,5	95,0
3	1	2,5	97,5
14	1	2,5	100,0

Von den 76 Patientinnen waren 52 (68,4%) Nullipara. Von den restlichen hatten 17 (22,4%) schon eine **Geburt**, 5 (6,6%) zwei und 2 (2,6%) vier Geburten. Abbildung 16 zeigt die Zahl der bisherigen Geburten:

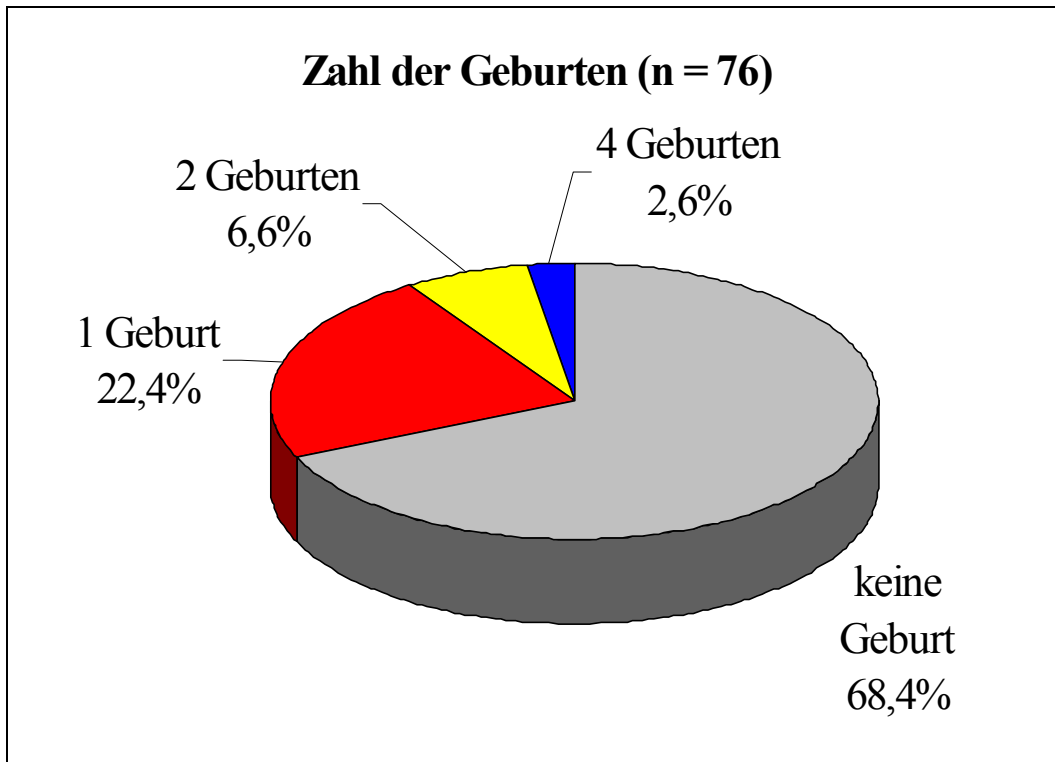


Abbildung 16: Zahl der Geburten im Patientenkollektiv (n = 76)

Von den 40 Frauen, bei denen schon in der Vergangenheit eine Gravidität vorlag, führte diese in 16 Fällen (40,0%) zu keiner Geburten ; in den restlichen 60% kam es zu 1 bis 4 Entbindungen (Tabelle 10):

Tabelle 10: Zahl der Geburten bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Geburten	Anzahl	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
Keine	16	40,0	40,0
1	17	42,5	82,5
2	5	12,5	95,0
4	2	5,0	100,0

Bei 10 der 24 Frauen mit bisherigen Geburten (41,7%) folgte die aktuelle der letzten **Schwangerschaft mit einem Abstand von weniger als einem Jahr**, so daß die aktuelle Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft einzuordnen war.

Im folgenden wurden die **bisherigen Geburten hinsichtlich einer Frühgeburlichkeit** überprüft. Bei 16 der 24 Frauen mit Geburten erfolgten diese am Termin (37. bis 42. Schwangerschaftswoche). Für 3 Frauen (12,5%) war der Geburtstermin nicht zu eruieren und bei 5 Frauen (20,8%) erfolgte mindestens einer der Geburten als Frühgeburt (Abbildung 17):

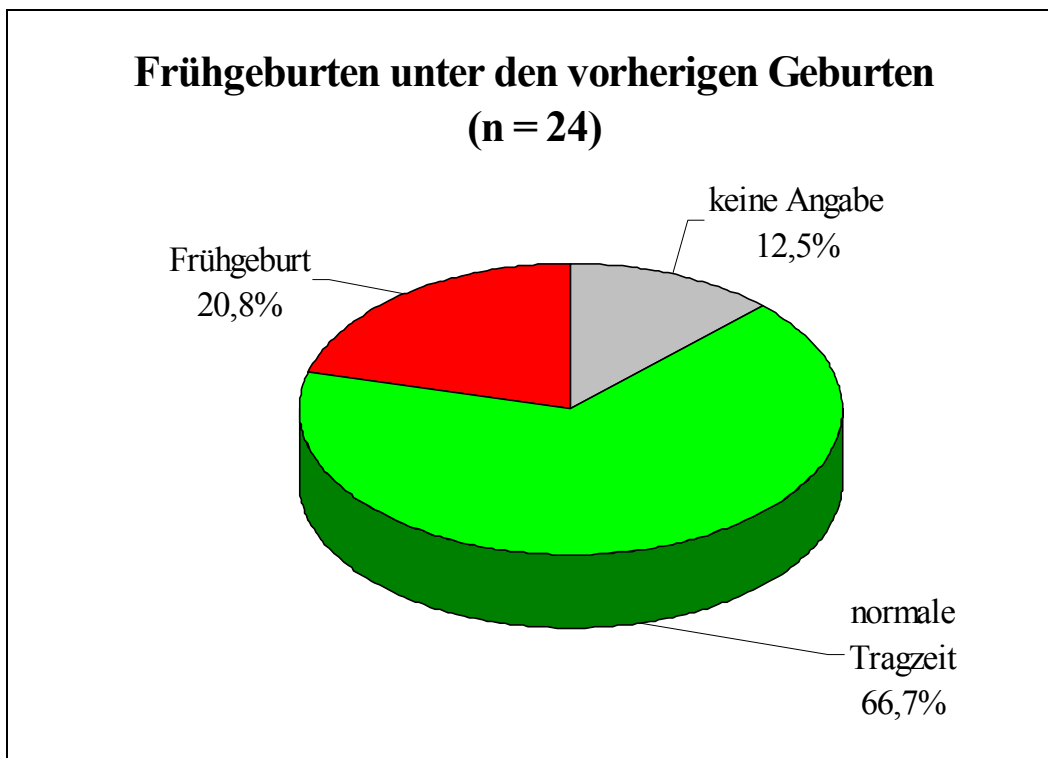


Abbildung 17: Verlauf der bisherigen Geburten

5.1.7. Frühgeburten und Aborte im Zusammenhang mit anderen Merkmalen

Fertilitätsstörungen im Sinne von Frühgeburten oder Aborten waren bei 19 der 76 Patientinnen (27,6%) anamnestisch bekannt. In 3 Fällen (3,9%) handelte es ausschließlich um Frühgeburten, in 2 Fällen um Frühgeburten und Aborte und in 16 Fällen (21,1%) nur um Aborte. Im folgenden wurde untersucht, ob die genannten Störungen mit anderen Merkmalen der Patientinnen in einem signifikantem Zusammenhang standen.

Es zeigte sich, daß zwischen den Patientinnen mit und ohne Frühgeburten und/oder Aborten im t-Test weder für das **Alter** ($t = 0,02$; $df = 74$; $p = 0,982$), die **Größe** ($t = -1,40$; $df = 74$; $p = 0,164$) oder die **Gewichtszunahme seit Beginn der Schwangerschaft** ($t = 0,86$; $df = 74$; $p = 0,395$) ein signifikanter Zusammenhang bestand.

Für **Nierenerkrankungen** bestand im Chi-Quadrat-Test ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit Aborten oder Frühgeburten ($\chi^2 = 0,18$; $df = 1$; $p = 0,668$). Auch für **andere als Nierenerkrankungen** ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ($\chi^2 = 0,33$; $df = 1$; $p = 0,563$). Uterine Eingriffe wurden nicht analysiert, da diese (Curetage) direkt mit Aborten oder Frühgeburten in Verbindung stehen.

Rauchen in der aktuellen Schwangerschaft hing dagegen mit häufigeren Frühgeburten und/oder Aborten zusammen. Während von den 51 Frauen, die nie rauchten nur 21,6% und von den 10 Frauen, die bei Beginn dieser Schwangerschaft ihren Nikotinmißbrauch aufgaben, nur 20,0% Aborte und/oder Frühgeburten hatten, waren es unter den 15 Patientinnen mit Nikotinabusus auch während dieser Schwangerschaft mit 53,3% statistisch signifikant mehr ($\chi^2 = 6,18$; $df = 1$; $p = 0,045$). Abbildung 18 verdeutlicht den Zusammenhang.

Die eine opiatabhängige Patientin hatte keine Frühgeburten oder Aborte. Bei der geringen Fallzahl ließen sich hieraus jedoch keine Schlußfolgerungen ziehen.

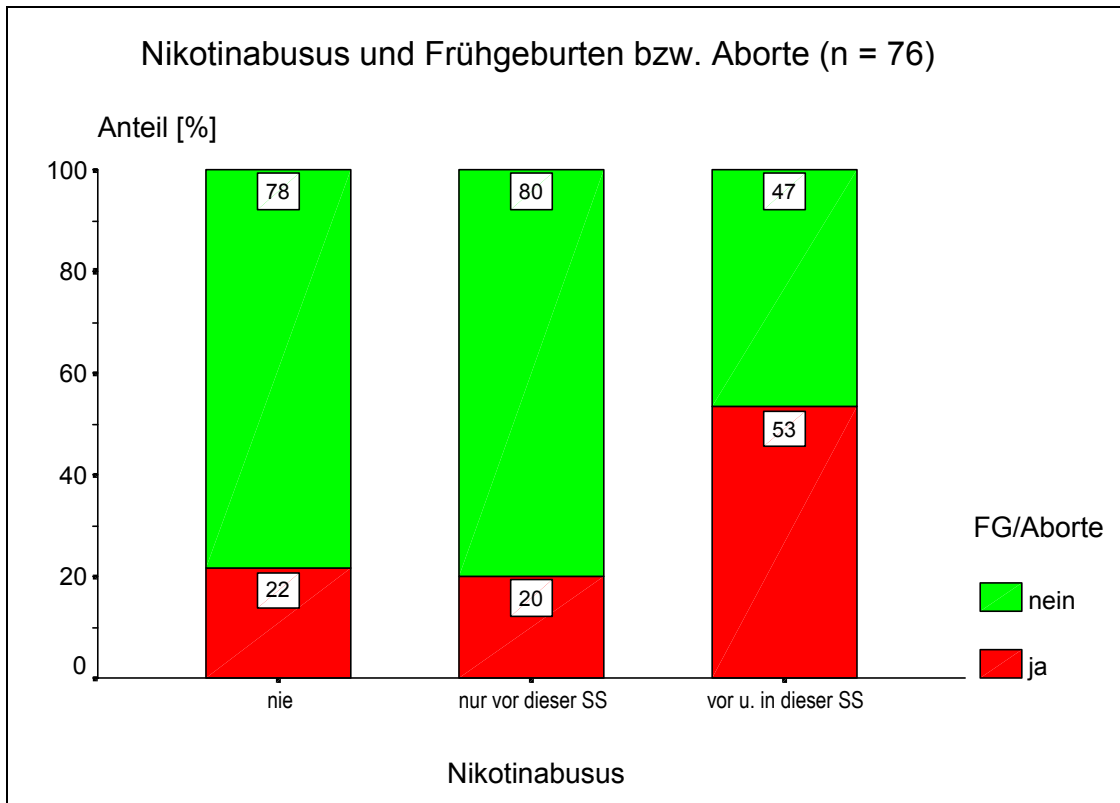


Abbildung 18: Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer Frühgeburlichkeit

Zwischen den Patientinnen mit deutscher bzw. ausländischer **Staatsangehörigkeit** bestand mit 27,0% bzw. 30,8% kein bedeutsamer Unterschied in der Häufigkeit von Aborten und/oder Frühgeburten.

Hinsichtlich der **Familiensituation** war der Zusammenhang nicht eindeutig: Patientinnen, die in nichtehelichen Lebensgemeinschaften lebten, hatten mit 45,0% deutlich häufiger Aborte bzw. Frühgeburten als verheiratete Frauen oder solche, die sich in einer momentanen Trennungssituation befanden. Im Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 4,34$; $df = 3$; $p = 0,227$). Die eine alleinstehende Patientin hatte keinen Abort und keine Frühgeburt.

Auch bei Vorliegen **psychisch belastender Faktoren** war die Häufigkeit von Aborten und/oder Frühgeburten gesteigert auf 31,4% gegenüber sonst 24,4%, ohne daß der Unterschied mit dem Chi-Quadrat-Test statistisch abgesichert werden konnte ($\chi^2 = 0,47$; $df = 1$; $p = 0,494$).

Das Vorliegen einer **familiären Prädisposition** überhaupt stand in keinem signifikantem Zusammenhang mit Aborten und/oder Frühgeburten (Chi-Quadrat-Test:

$\chi^2 = 0,14$; $df = 1$; $p = 0,709$). Die Analyse unter Berücksichtigung der von Frühgeburtlichkeit betroffenen Verwandten war dagegen nur grenzwertig nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 9,56$; $df = 5$; $p = 0,062$). Tabelle 11 zeigt die Unterschiede. Dabei fällt auf, daß die Patientinnen bei familiärer Belastung durch mehrere Verwandte immer Aborte bzw. Frühgeburten hatten. Bei Frühgeburtlichkeit der Schwester der Patientin dagegen traten in keinem Fall Aborte bzw. Frühgeburten auf:

Tabelle 11: Aborte und/oder Frühgeburten bei den Patientinnen nach einer familiären Belastung

	n	Aborte/FG [†]		keine Aborte/FG [†]	
		n	%	n	%
keine fam. Belastung	46	12	26,1%	34	73,9%
familiäre Belastung insg.	30	9	30,0%	21	70,0%
nur Mutter	20	5	25,0%	15	75,0%
nur Großmutter	3	2	66,7%	1	33,3%
nur Schwester	5	-	-	5	100,0
Mutter u. Großmutter	1	1	100,0	-	-
Mutter u. Schwester	1	1	100,0	-	-

[†] - $p = 0,062$ im Chi-Quadrat-Test bei Berücksichtigung der betroffenen Verwandten

5.2. Merkmale der aktuellen Schwangerschaft

5.2.1. Gestationsalter bei und Dauer des stationären Aufenthalts

Die erste stationäre Aufnahme der Patientinnen erfolgte durchschnittlich nach 28,1 vollendeten Schwangerschaftswochen ($s = 4,7$). Das Gestationsalter reichte von 16 bis 36 vollendeten SSW. Abbildung 19 zeigt die Verteilung des Gestationsalters bei der ersten stationären Aufnahme:

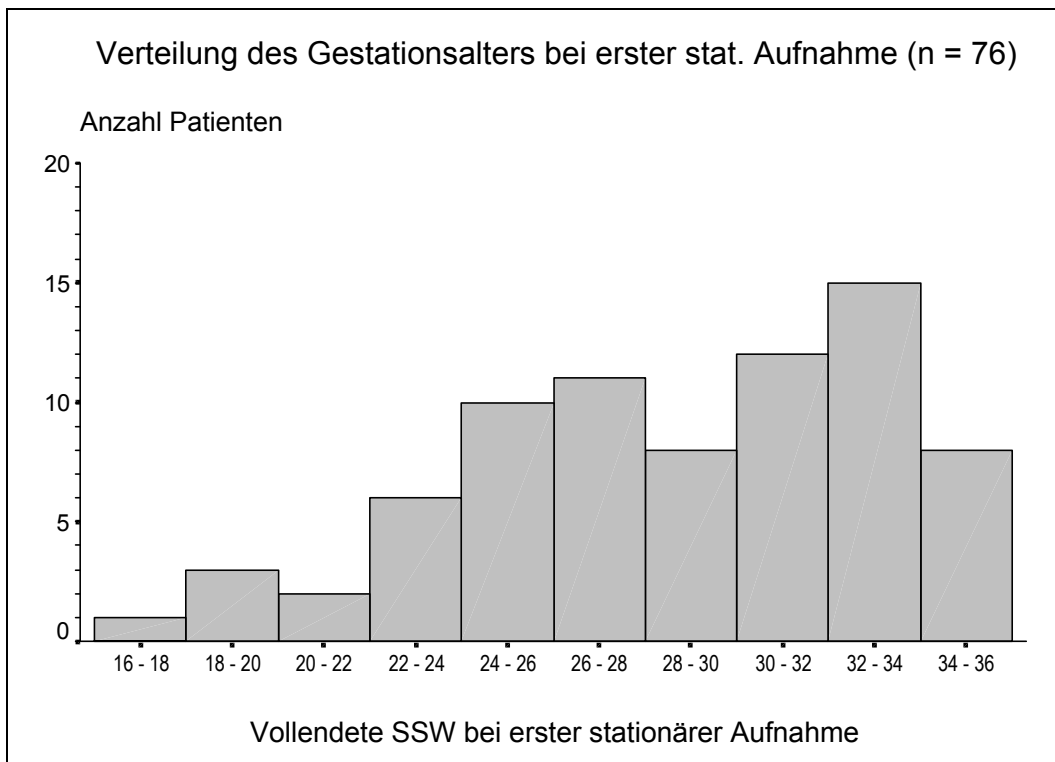


Abbildung 19: Verteilung des Gestationsalters bei der ersten stationären Aufnahme

Durchschnittlich dauerte der erste Klinikaufenthalt 14,0 Tage ($s = 15,8$). Zwischen den Patientinnen bestanden erhebliche Unterschiede mit einem Bereich von 2 bis zu 92 Tagen. Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Dauer des ersten Klinikaufenthalts.

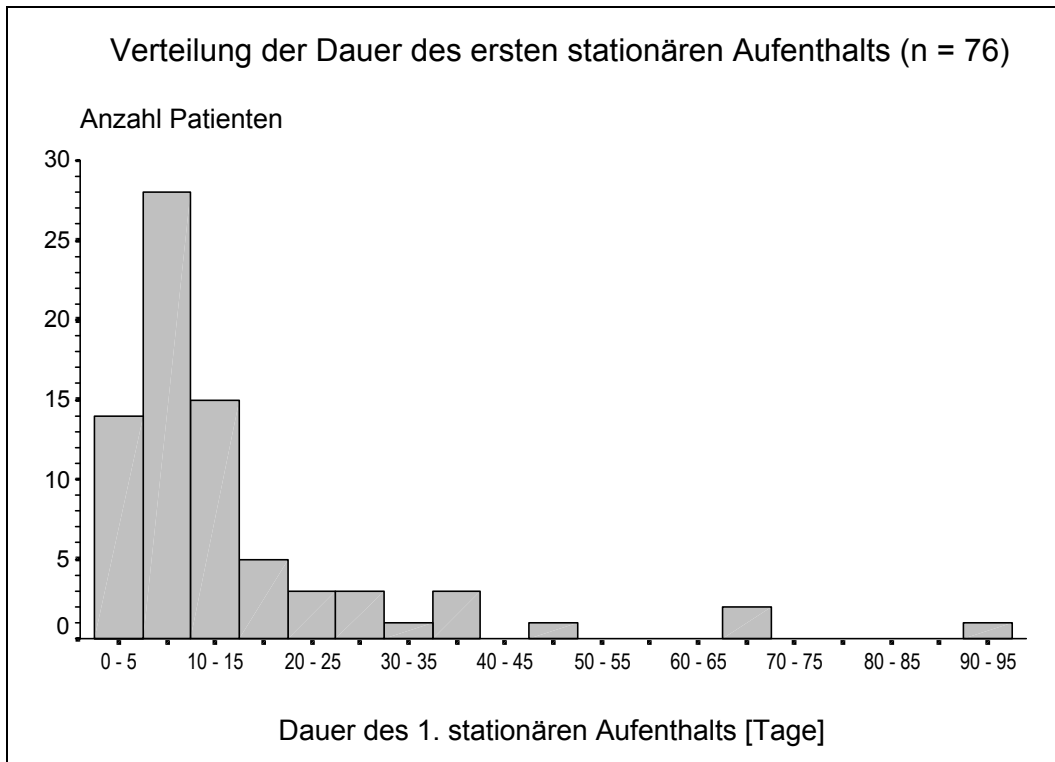


Abbildung 20: Verteilung der Dauer des ersten stationären Aufenthalts

In 14 Fällen waren bis zu vier weitere Klinikaufenthalte nötig, um die Frühgeburtsbestrebungen ausreichend zu therapieren:

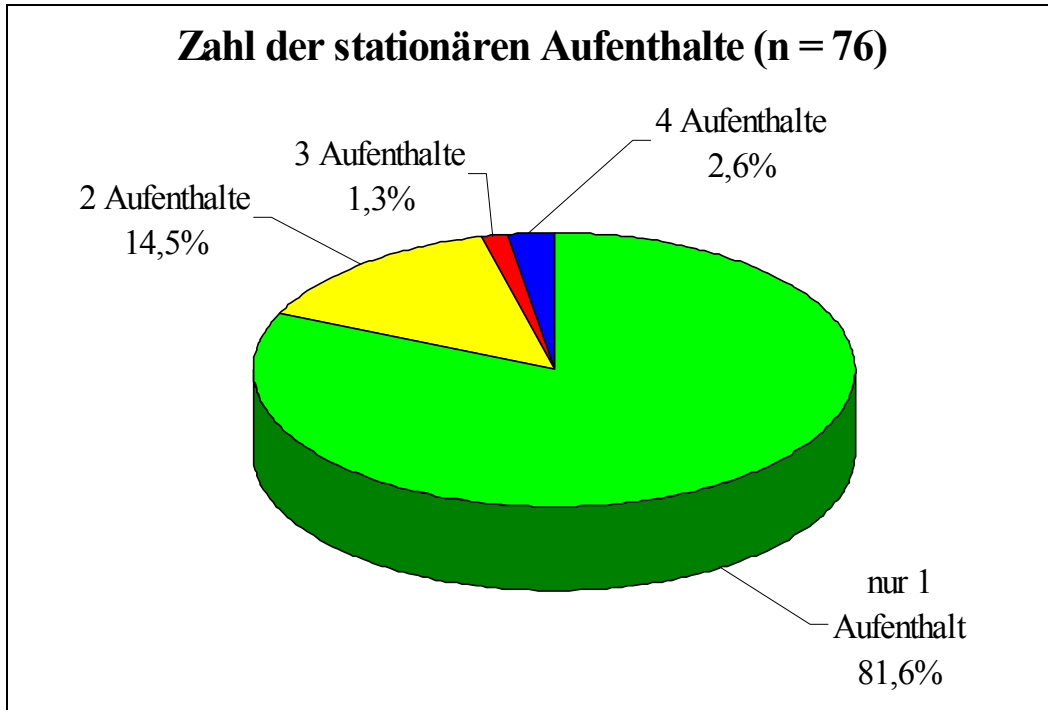


Abbildung 21: Zahl der stationären Aufenthalte

Bei den 14 betreffenden Patientinnen erfolgte die zweite stationäre Aufnahme in einem Gestationsalter von durchschnittlich 30,6 vollendeten Schwangerschaftswochen ($s = 3,0$) mit einem Bereich von 25 bis 35 vollendeten SSW (Abbildung 22). Der Abstand zum ersten Klinikaufenthalt betrug im Mittel 42,9 Tage mit einer Standardabweichung von 27,0.

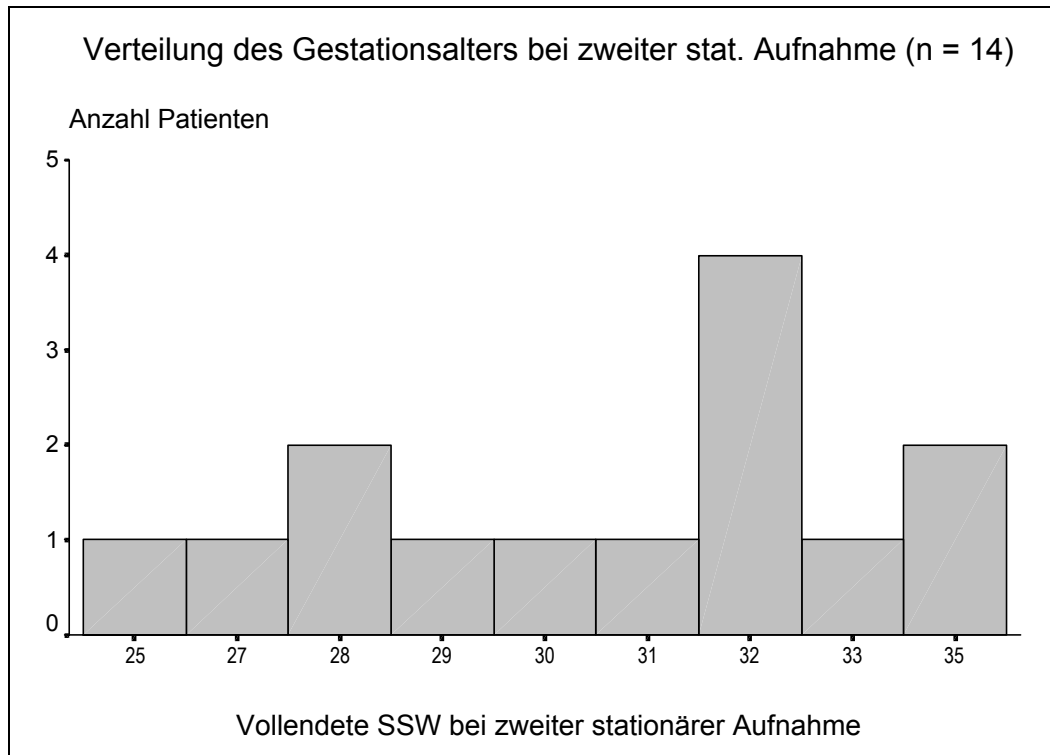


Abbildung 22: Gestationsalter bei zweiter stationärer Aufnahme

In 3 Fällen mußte zusätzlich eine dritte stationäre Aufnahme und in 2 Fällen eine vierte stationäre Aufnahme erfolgen. Das Gestationsalter beim dritten Klinikaufenthalt betrug durchschnittlich 30,7 vollendete Schwangerschaftswochen und beim vierten Klinikaufenthalt 33,5 vollendete SSW.

Die **Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte** reichte von 2 bis 92 Tagen. Durchschnittlich waren es 17,4 Tage ($s = 17,8$). Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Gesamtdauer:

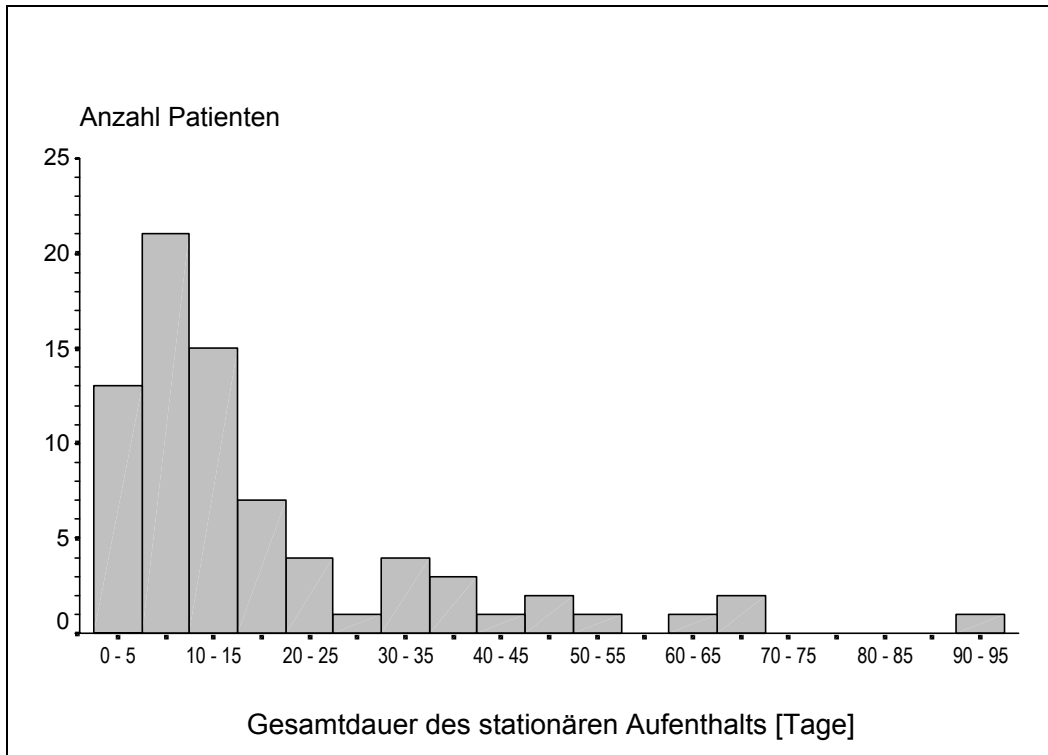


Abbildung 23: Verteilung der Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte

Es zeigte sich erwartungsgemäß, daß bei Patientinnen, die mehrmals stationär behandelt werden mußten, das Gestationsalter schon bei der ersten stationären Behandlung signifikant niedriger war (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 8,95$; $df = 3$; $p = 0,030$). Bei den Patientinnen, die nur einen Klinikaufenthalt hatten, fand dieser im Mittel nach 28,8 vollendeten SSW statt. Bei Frauen mit zwei Aufenthalten erfolgte der erste stationäre Aufenthalt durchschnittlich nach 25,3 vollendeten SSW (Tabelle 12):

Tabelle 12: Gestationsalter bei erster stationärer Aufnahme nach der Zahl der Klinikaufenthalte

Zahl stat. Aufenthalte	n	Gestationsalter [vollendete SSW] †			
		x	s	min	max
1	62	28,8	4,4	18	36
2	11	25,3	4,6	16	33
3	1	27,0	-	27	27
4	2	21,5	3,5	19	24

† - $p < 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

5.2.2. Geburtshilfliches outcome der aktuellen Schwangerschaft

Bei allen 76 Patientinnen führte die aktuelle Schwangerschaft zu einer Geburt. In 42 Fällen (55,3%) erfolgte diese am Termin (vollendete 37. bis 42. SSW). In den restlichen 34 Fällen kam es zu einer Frühgeburt.

Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Geburt betrug 36,2 vollendete Schwangerschaftswochen mit einer Standardabweichung von 3,5. Der Bereich erstreckte sich von 27 bis 42 SSW. Abbildung 24 zeigt die Verteilung des Gestationsalters bei der Geburt:

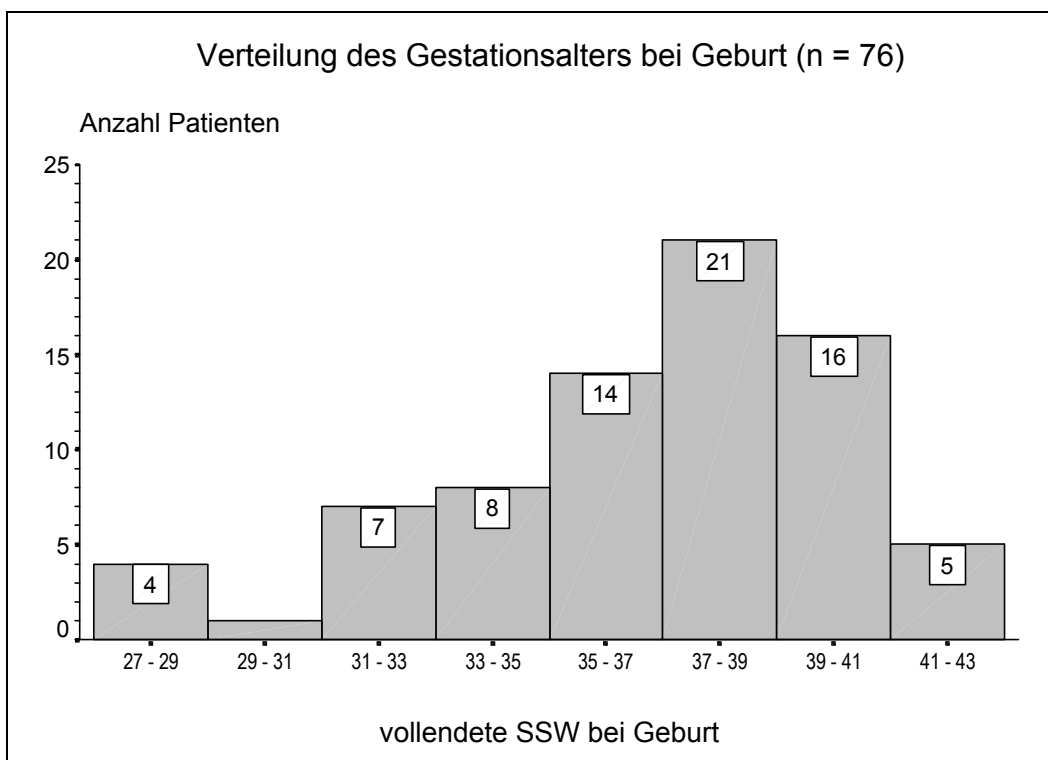


Abbildung 24: Verteilung des Gestationsalters bei Geburt

In 59 Fällen (77,6%) kam wurde nur ein Kind geboren, in 15 Fällen (19,7%) handelte es sich um Zwillinge und in 2 Fällen (2,6%) endete die Schwangerschaft mit einer Drillingsgeburt (Abbildung 25).

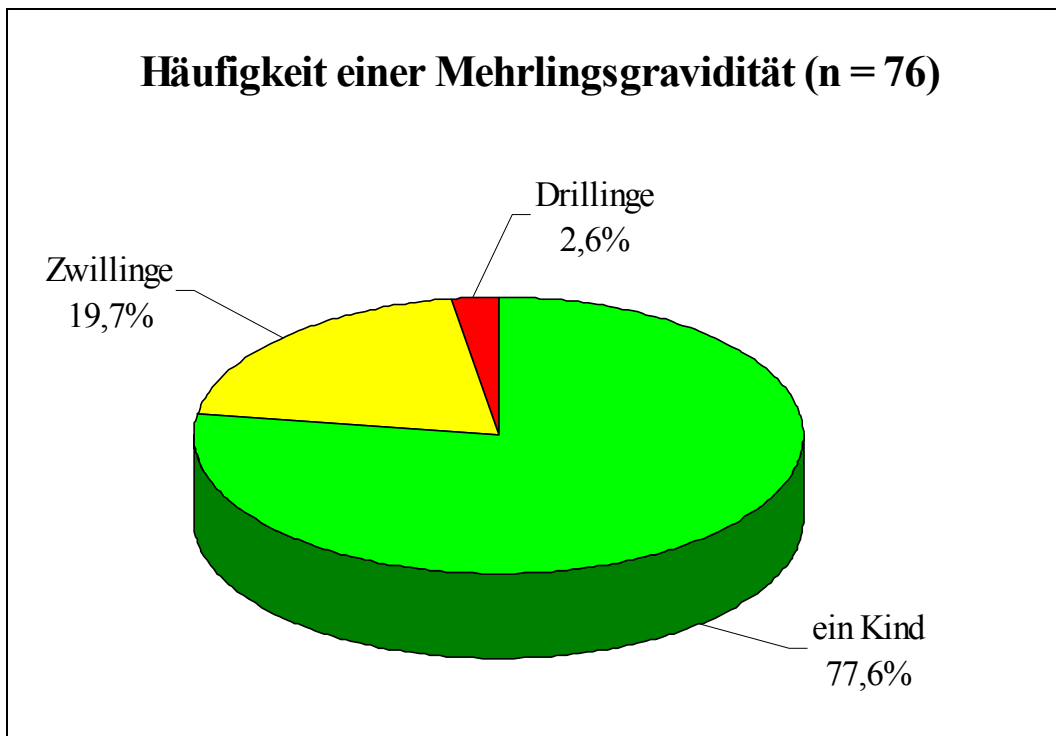


Abbildung 25: Häufigkeit von Mehrlingsgeburten

Erwartungsgemäß war das **Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt** bei Mehrlings-Schwangerschaften statistisch hochsignifikant verringert (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 20,5$; $df = 2$; $p < 0,001$) (Tabelle 13):

Tabelle 13: Gestationsalter bei Geburt nach Mehrlings-Schwangerschaften

Zahl der Kinder	n	Gestationsalter [vollendete SSW] ‡			
		x	s	min	max
Ein Kind	59	37,2	3,1	27	42
Zwillinge	15	33,3	2,7	28	37
Drillinge	2	31,0	4,2	28	34

‡ - $p < 0,01$ im Kruskal-Wallis-Test

Auch hinsichtlich des **Geburtsmodus** bestanden wie erwartet hochsignifikante Unterschiede im Gestationsalter bei der Geburt (im Mann-Whitney U-Test: $z = -4,76$; $p < 0,001$). In 51 Fällen (67,1%) erfolgte die Geburt spontan und in 25 Fällen (32,9%) wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt. Bei den spontan zur Welt gekommenen Kindern erfolgte die Entbindung im Mittel nach 37,5 vollendeten SSW ($s = 2,8$). Wenn eine

Sectio durchgeführt werden mußte, betrug das mittlere Gestationsalter dagegen nur 33,6 Schwangerschaftswochen ($s = 3,3$).

Das **mittlere Geburtsgewicht** des ersten Kindes betrug durchschnittlich 2778,6 g ($s = 805,1$). Das leichteste Neugeborene wog 880 g und das schwerste 4500 g. Abbildung 26 zeigt die Verteilung des Geburtsgewichts des ersten Kindes:

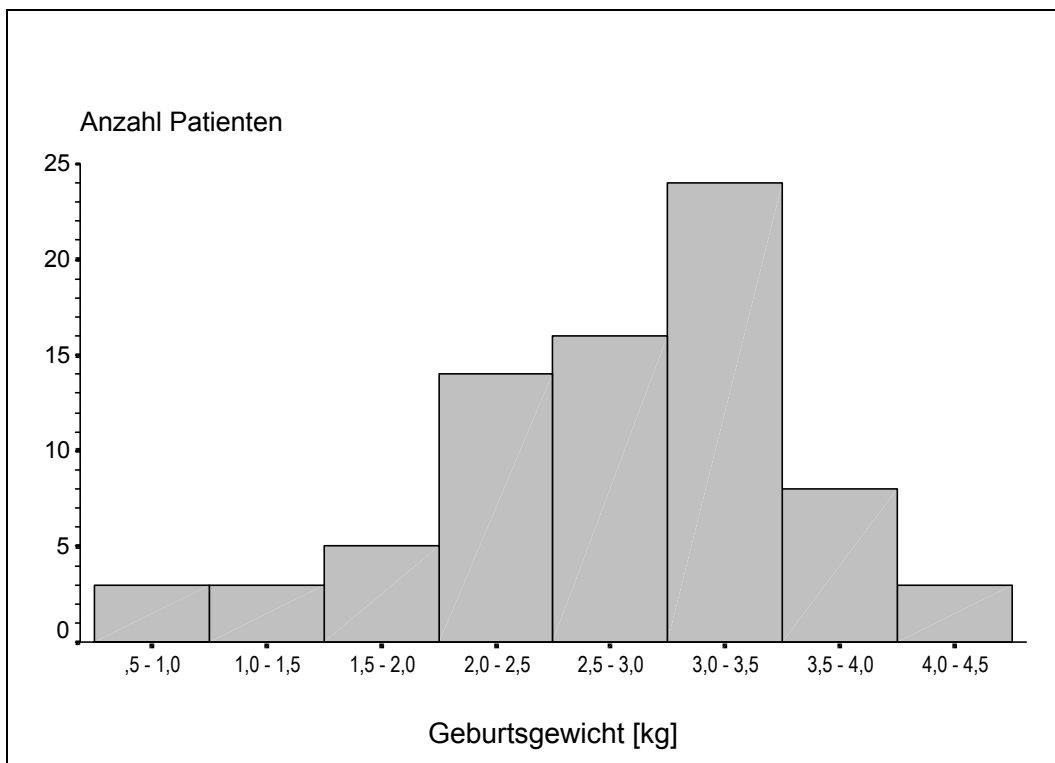


Abbildung 26: Verteilung des Geburtsgewichts des ersten Kindes

Das mittlere Geburtsgewicht der 17 zweiten Kinder betrug 2075,6 g und der 2 dritten Kinder 1315,0 g. Tabelle 14 zeigt das mittlere Geburtsgewicht für alle drei Kinder mit den zugehörigen statistischen Kennwerten:

Tabelle 14: Geburtsgewicht

Kind	n	Geburtsgewicht [g]			
		x	s	min	max
Erstes Kind	76	2778,6	805,1	880,0	4500,0
Zweites Kind	17	2075,6	593,6	1100,0	3000,0
Drittes Kind	2	1315,0	459,6	990,0	1640,0

Der **APGAR-Wert** für das erste Kind betrug nach 1 min durchschnittlich 8,5, nach 5 min 9,4 und nach 10 min 9,6 (Abbildung 27):

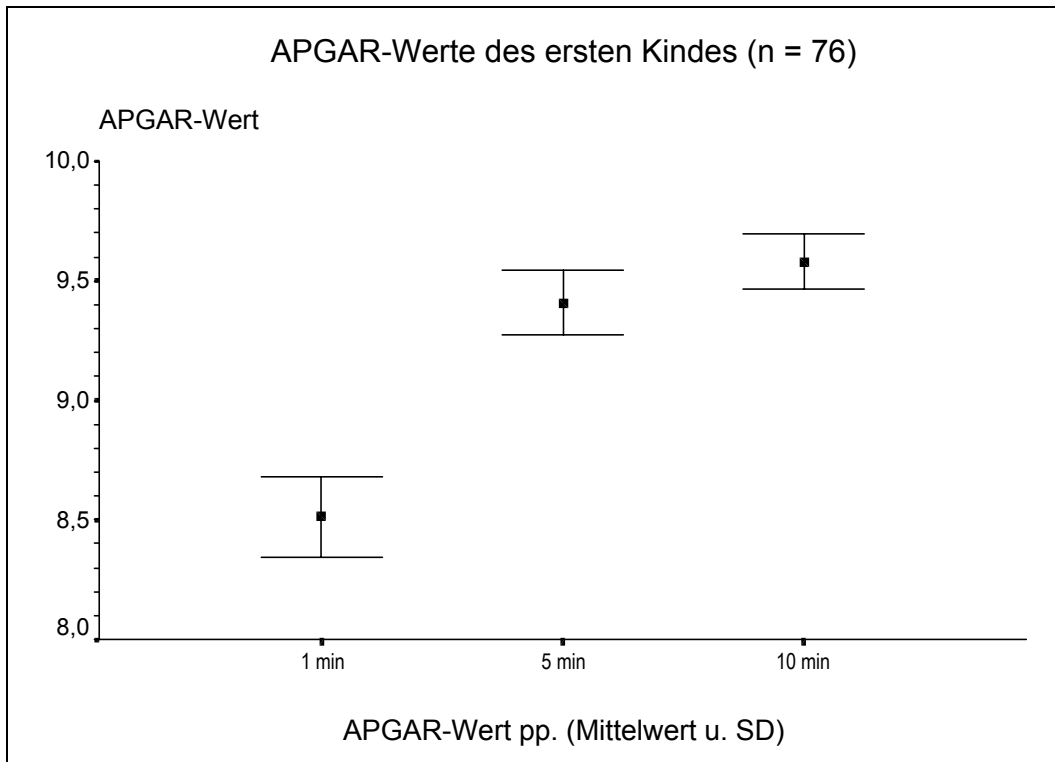


Abbildung 27: APGAR-Werte des ersten Kindes nach 1, 5 und 10 Minuten

Tabelle 15 zeigt die APGAR-Werte für alle Kinder mit den zugehörigen statistischen Maßzahlen:

Tabelle 15: postpartale APGAR-Werte

Kind	APGAR	n	APGAR-Werte			
			x	s	min	max
I	nach 1 min	76	8,5	1,5	3	10
	nach 5 min	76	9,4	1,2	3	10
	nach 10 min	76	9,6	1,0	4	10
II	nach 1 min	17	7,6	1,7	3	9
	nach 5 min	17	8,6	1,1	7	10
	nach 10 min	17	9,2	0,9	8	10
III	nach 1 min	2	7,0	2,8	5	9
	nach 5 min	2	9,0	1,4	8	10
	nach 10 min	2	9,0	1,4	8	10

Der **arterielle Nabelschnur-pH** beim erstgeborenen Kind reichte von 7,01 bis zu 7,45. Im Durchschnitt betrug er 7,26 mit einer Standardabweichung von 0,08. Abbildung 28 zeigt die Verteilung:

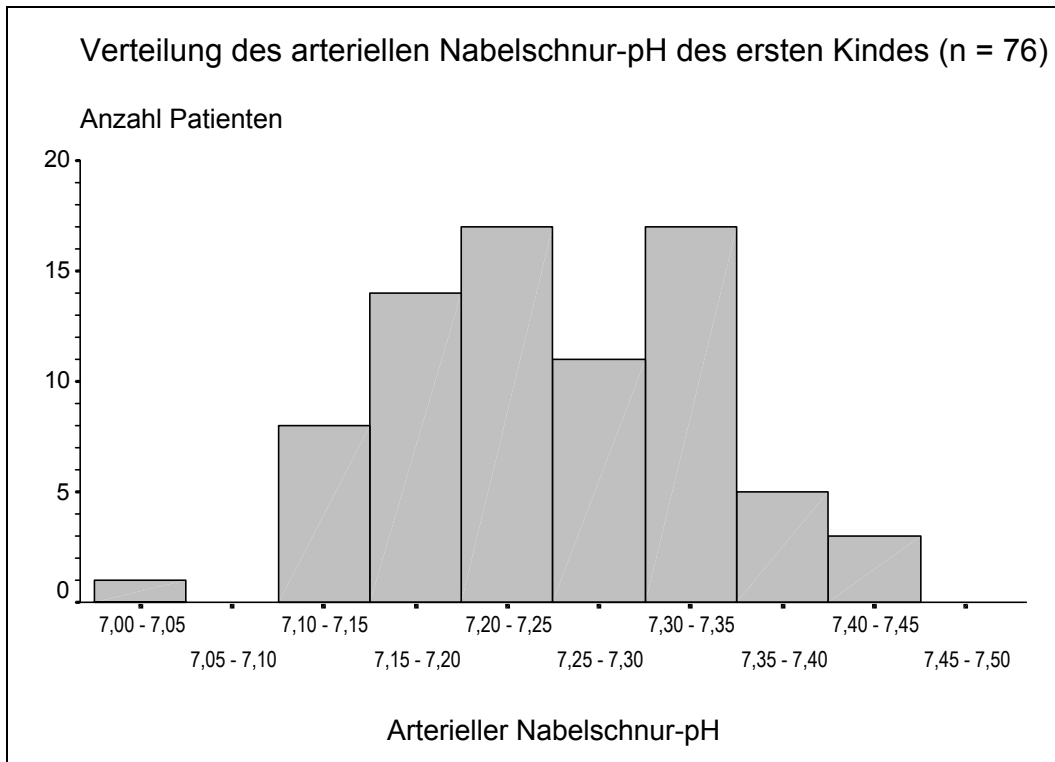


Abbildung 28: Verteilung des arteriellen Nabelschnur-pH des ersten Kindes

In der Tabelle 16 findet sich der mittlere arteriellen Nabelschnur-pH aller Kinder mit den zugehörigen statistischen Maßzahlen:

Tabelle 16: arterieller Nabelschnur-pH

Kind	n	arterieller Nabelschnur-pH			
		x	s	min	max
Erstes Kind	76	7,26	0,08	7,01	7,45
Zweites Kind	17	7,26	0,05	7,20	7,39
Drittes Kind	2	7,29	0,12	7,20	7,37

Die **Geschlechterverteilung** der Neugeborenen war von Jungen dominiert. Von den 76 erstgeborenen Kindern waren 47 (61,8%) Jungen und 29 (38,2%) Mädchen, von den 17 zweitgeborenen Kindern waren 10 (58,8) Jungen und 7 (41,2%) Mädchen und von den

beiden dritten Drillingen war je ein Kind männlichen und weiblichen Geschlechts. Von den insgesamt 95 Neugeborenen waren 58 (61,1%) Jungen und 37 (38,9%) Mädchen.

5.2.3. Bakterielle Infektionen

In den Abstrichen von der vaginalen Schleimhaut und der Zervix waren bei 32 Patientinnen (42,1%) fakultativ pathogene Mikroorganismen nachweisbar. Am häufigsten handelte es sich dabei um gram-positive Kokken und Chlamydien, Ureaplasmen u. Mykoplasmen. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die bakterielle Besiedelung der vaginalen Schleimhaut und der Zervix:

Tabelle 17: Häufigkeit von Infektionen (Mehrfachantworten möglich)

	vorhanden		nicht vorhanden	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Infektion überhaupt	32	42,1	44	57,9
Chlamydien, Urea- u. Mykoplas.	17	22,4	59	77,6
gram-negative Stäbchen	7	9,2	69	90,8
gram-positive Kokken	19	25,0	57	75,0
Trichomonaden	1	1,3	75	98,7

5.2.4. Pränatale Lungenreifungsförderung

Eine pränatale Lungenreifungsförderung (RDS-Prophylaxe) mit Celestan[®] erfolgte bei insgesamt 55 der 76 Patientinnen (72,4%). Bei 40 Patientinnen (52,6%) wurde das Medikament zweimal appliziert, bei 10 Patientinnen (13,2%) viermal und bei 5 Patientinnen (6,6%) sechsmal. Die RDS-Prophylaxe erfolgte erstmals 3 bis 151 Tage vor der Geburt, durchschnittlich 59,8 Tage vorher ($s = 36,7$). Im Mittel hatten die Patientinnen zu diesem Zeitpunkt die 27. Schwangerschaftswoche ($s = 4,2$) vollendet. Die letzte Prophylaxe erfolgte 1 bis 150 Tage vor der Geburt; durchschnittlich fand sie 52,3 Tage ($s = 38,6$) vor der Entbindung statt.

5.3. Einflüsse auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft

5.3.1. Patientencharakteristika

Weder für das **Alter** ($r = 0,08$; $p = 0,466$), die **Größe** ($r = -0,08$; $p = 0,511$) oder die **Gewichtszunahme seit Beginn der Schwangerschaft** ($r = 0,01$; $p = 0,949$) war in den nichtparametrischen Korrelationsrechnungen nach Spearman ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gestationsalter bei Geburt zu finden. Die Körpergröße der Patientinnen stand erstaunlicherweise in signifikantem Zusammenhang mit dem Vorkommen von Mehrlings-Schwangerschaften. Frauen, die nur ein Kind zur Welt brachten, waren durchschnittlich 166,3 cm groß ($s = 6,8$) und Frauen mit Mehrlingen 170,4 cm ($s = 3,5$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied statistisch signifikant ($z = -2,46$; $p = 0,014$).

Bei Vorliegen von **Nierenerkrankungen** war das Gestationsalter bei Geburt verringert mit durchschnittlich 35,2 Schwangerschaftswochen ($s = 3,8$) gegenüber sonst 36,5 SSW ($s = 3,4$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant ($z = -1,30$; $p = 0,195$). Auch für **andere als Nierenerkrankungen** ($z = -0,92$; $p = 0,358$) und **uterine Eingriffe** ($z = -1,38$; $p = 0,167$) ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen.

Rauchen vor oder in der aktuellen Schwangerschaft hing dagegen mit einem signifikant geringeren Gestationsalter zusammen (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 11,3$; $df = 4$; $p = 0,024$). Frauen, die nie rauchten hatten ihre Geburt nach durchschnittlich 37,0 vollendeten SSW ($s = 3,1$) gegenüber nur 35,0 SSW ($s = 2,3$) bei den Frauen, die den Nikotinkonsum erst bei Beginn der aktuellen Schwangerschaft aufgaben und nur 34,6 SSW ($s = 4,8$) bei denen, die den Nikotinkonsum fortsetzten. Abbildung 29 demonstriert den Zusammenhang.

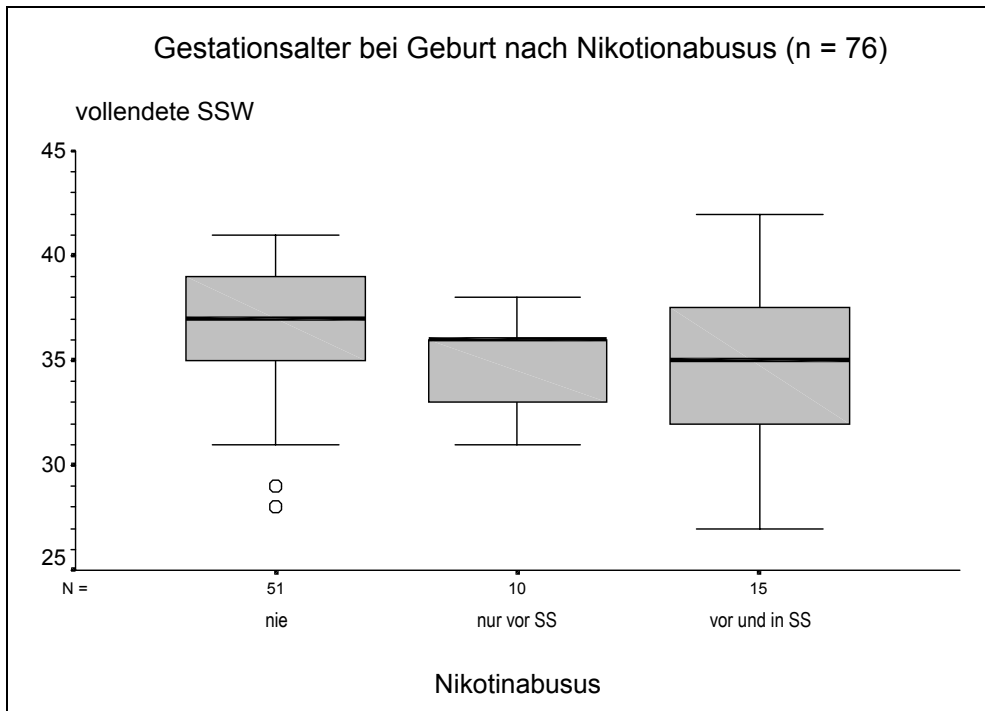


Abbildung 29: Gestationsalter bei Geburt nach einem eventuellen Nikotinabusus

Bei der einen **opiatabhängigen** Patientin erfolgte die Geburt nach 39 vollendeten SSW gegenüber sonst durchschnittlich 36,2 SSW. Bei der geringen Fallzahl lassen sich jedoch hieraus keine Schlußfolgerungen ziehen.

Zwischen den Patientinnen mit deutscher bzw. ausländischer **Staatsangehörigkeit** bestand mit durchschnittlich 36,1 bzw. 37,0 vollendeten SSW kein bedeutsamer Unterschied im Gestationsalter bei der Geburt (Mann-Whitney U-Test: $z = -0,85$; $p = 0,398$).

Mit der **Familiensituation** bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 2,23$; $df = 3$; $p = 0,526$). Bei den Patientinnen, die in nichtehelichen Lebensgemeinschaften lebten, kann es nach durchschnittlich 36,4 SSW zur Entbindung, bei verheirateten Frauen nach 36,3 SSW, bei Frauen, die sich in einer momentane Trennungssituation befanden, nach 36,4 SSW und bei der einen alleinstehenden Frau nach 31,0 vollendeten Schwangerschaftswochen. Das Vorliegen von **psychisch belastenden Faktoren** (Mann-Whitney U-Test: $z = -0,985$; $p = 0,325$) oder einer **familiären Prädisposition zur Frühgeburlichkeit** ($z = -1,20$; $p = 0,229$) hatte ebenfalls keinen bedeutsamen Einfluß auf das Gestationsalter.

5.3.2. Geburtsanamnese

Keines der zur **Geburtsanamnese** gehörenden Merkmale stand in einem signifikanten Zusammenhang mit der Dauer der aktuellen Schwangerschaft.

Wie Tabelle 18 verdeutlicht, hatten Frauen, für welche die aktuelle Schwangerschaft die erste Gravidität war, mit durchschnittlich 35,8 vollendeten Schwangerschaftswochen gegenüber anderen Frauen mit durchschnittlich 36,7 SSW ein mäßig vermindertes Gestationsalter. Bei der Analyse hinsichtlich der **Zahl der bisherigen Graviditäten** zeigte sich ebenfalls keine eindeutige Tendenz. Im Kruskal-Wallis-Test waren die Unterschiede dementsprechend nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 5,92$; $df = 7$; $p = 0,549$).

Tabelle 18: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach der Zahl bisheriger Schwangerschaften

Zahl bisheriger Schwangerschaften		n	Gestationsalter [vollendete SSW]				
			x	s	min	max	
Keine SS		36	35,8	3,3	28	41	
überhaupt schon SS		40	36,7	3,6	27	42	
davon:		1	21	37,3	3,3	29	42
	2	8	37,3	3,2	31	41	
	3	5	35,2	4,9	27	40	
	4	2	36,0	1,4	35	37	
	5	2	32,5	7,8	27	38	
	7	1	38,0	-	38	38	
	16	1	34,0	-	34	34	

Anmerkung: $p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

Auch die Überprüfung der **Zahl der Interruptiones** bei den 40 Patientinnen mit vorherigen Schwangerschaften ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gestationsalters bei der Geburt (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 4,94$; $df = 4$; $p = 0,293$). Tabelle 19 zeigt das Gestationsalter mit den zugehörigen statistischen Kennwerten:

Tabelle 19: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach bisherigen Interruptiones bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Interruptiones	n	Gestationsalter [vollendete SSW]			
		x	s	min	max
Keine	26	36,5	3,6	27	42
1	11	38,1	2,5	34	42
2	1	35,0	-	35	35
3	1	36,0	-	36	36
4	1	27,0	-	27	27

Anmerkung: $p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

Ebenfalls kein Zusammenhang ließ sich mit der **Zahl der Aborte** bei den Frauen mit vorherigen Schwangerschaften finden (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 1,86$; $df = 4$; $p = 0,761$):

Tabelle 20: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach bisherigen Aborten bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Aborte	n	Gestationsalter [vollendete SSW]			
		x	s	min	max
Keine	22	36,8	3,8	27	42
1	11	36,6	4,5	27	42
2	5	36,6	1,1	35	38
3	1	38,0	-	38	38
14	1	34,0	-	34	34

Anmerkung: $p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

Die **Zahl bisheriger Geburten** hatte genauso keinen Einfluß auf die Dauer der aktuellen Schwangerschaft (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 11,3$; $df = 4$; $p = 0,024$):

Tabelle 21: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach der Zahl bisheriger Geburten bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40)

Zahl der Geburten	n	Gestationsalter [vollendete SSW]			
		x	s	min	max
Keine	16	37,9	2,7	33	42
1	17	35,6	3,8	27	40
2	5	35,8	5,6	27	41
4	2	38,0	,0	38	38

Anmerkung: $p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

Die Analyse des Gestationsalters hinsichtlich einer bisherigen Frühgeburtlichkeit zeigte zwar eine tendenziell niedrigere Schwangerschaftsdauer bei vorherigen Frühgeburten: bei den 16 Frauen mit bisherigen Geburten ausschließlich am Termin (37. bis 42. Schwangerschaftswoche) dauerte die aktuelle Schwangerschaft durchschnittlich 36,0 SSW gegenüber nur 33,8 SSW bei den 5 Frauen, die schon zumindest eine Frühgeburt hatten. Bei der geringen Fallzahl ließ sich dieser Unterschied jedoch nicht statistisch absichern (Mann-Whitney U-Test: $z = -0,41$; $p = 0,678$):

Tabelle 22: Tragzeit der aktuellen SS bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)

vorherige Geburten	n	Tragzeit der aktuellen SS [SSW] †			
		x	s	min	max
normale Tragzeit	16	36,0	3,2	29	40
Frühgeburt	5	33,8	6,5	27	41
keine Angabe	3	38,3	1,5	37	40

Anmerkung: $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Die 10 Frauen mit **rascher Schwangerschaftsfolge** hatten mit 35,2 vollendeten SSW ($s = 4,6$) zwar gegenüber anderen Frauen mit 36,4 vollendeten SSW ($s = 3,3$) eine verminderte Schwangerschaftsdauer. Im Mann-Whitney U-Test erreichte dieser Unterschied wiederum nicht das erforderliche Signifikanzniveau ($z = -0,54$; $p = 0,589$).

5.3.3. Infektionen

Bei Vorhandensein einer Infektion überhaupt und auch jeder einzelnen Erregergruppe war das Gestationsalter bei Geburt um bis zu 1,4 SSW vermindert. Diese Unterschiede waren bei der teilweise geringen Fallzahl allerdings nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$ in den Mann-Whitney U-Tests). Abbildung 30 und Tabelle 23 veranschaulichen die Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von Infektionen.

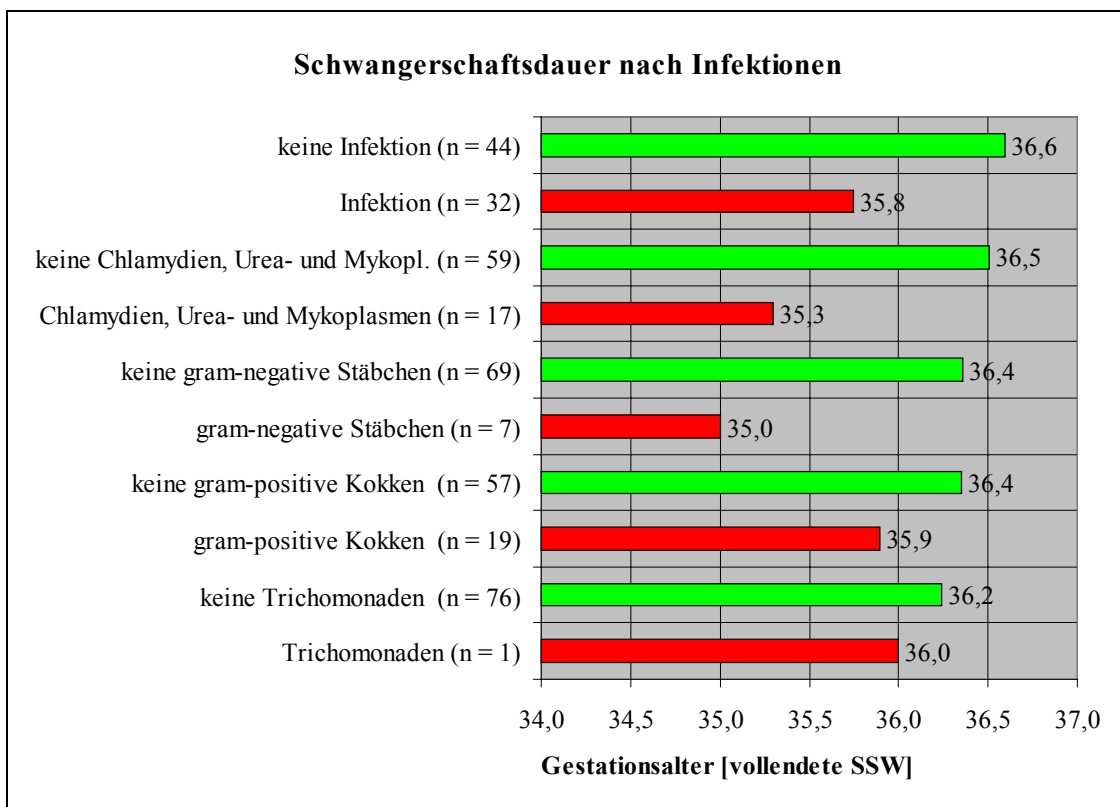


Abbildung 30: Das Gestationsalter bei Geburt nach Infektionen

Tabelle 23: Schwangerschaftsdauer nach dem Vorhandensein von Infektionen

Vorhandens. von Infektionen		n	Gestationsalter [vollendete SSW]			
			x	s	min	max
Infektion überhaupt	nein	44	36,6	3,5	27	42
	ja	32	35,8	3,5	27	41
Chlamydien, Urea- und Mykoplasmen	nein	59	36,5	3,4	27	42
	ja	17	35,3	4,0	27	41
gram-negative Stäbchen	nein	69	36,4	3,5	27	42
	ja	7	35,0	3,7	31	40
gram-positive Kokken	nein	57	36,4	3,5	27	42
	ja	19	35,9	3,5	29	41
Trichomonaden	nein	75	36,2	3,5	27	42
	ja	1	36,0	,	36	36

Anmerkung: $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

5.3.4. Pränatale Lungenreifungsförderung

Eine pränatale Lungenreifungsförderung (RDS-Prophylaxe) erfolgte bei Schwangerschaften mit einer tendenziell verminderten Dauer. Vermutlich wurde die RDS-Prophylaxe dann durchgeführt, wenn sich eine vorzeitige Geburt anbahnte. Mit steigender Häufigkeit der Durchführung einer RDS-Prophylaxe wurde das mittlere Gestationsalter bei der Geburt geringer. Im Kruskal-Wallis-Test waren die Unterschiede bei relativ geringer Fallzahl allerdings nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 3,11$; $df = 2$; $p = 0,211$). Das Gestationsalter bei der Durchführung der ersten pränatalen Lungenreifungsförderung stand in keinem bedeutsamen Zusammenhang mit der Dauer der Schwangerschaft (Korrelation nach Spearman: $r = -0,11$; $p = 0,425$).

Tabelle 24: Schwangerschaftsdauer nach der Durchführung einer RDS-Prophylaxe

RDS-Prophylaxe	n	Gestationsalter [vollendete SSW]			
		x	s	min	max
Nein	21	37,4	2,3	31	40
Ja	55	35,8	3,8	27	42
2 Einzelgaben	40	36,3	3,8	27	42
4 Einzelgaben	10	34,5	4,2	28	40
6 Einzelgaben	5	34,2	2,6	31	37

Anmerkung: $p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test

5.4. Wehentätigkeit und tokolytische Behandlung

5.4.1. Deskriptive Analyse der Wehenhäufigkeit

74 der 76 Patientinnen dieser Untersuchung präsentierten sich bei Aufnahme mit einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Bei den beiden Patientinnen ohne Wehentätigkeit waren u.a. vaginale Blutungen der Grund für die stationäre Aufnahme.

Durchschnittlich hatten die Patientinnen 5,3 Wehen pro Stunde ($s = 2,4$) mit einem Bereich von 2 bis 12 Wehen pro Stunde. Abbildung 31 veranschaulicht die Verteilung der Wehenhäufigkeit am ersten Tag der stationären Aufnahme:

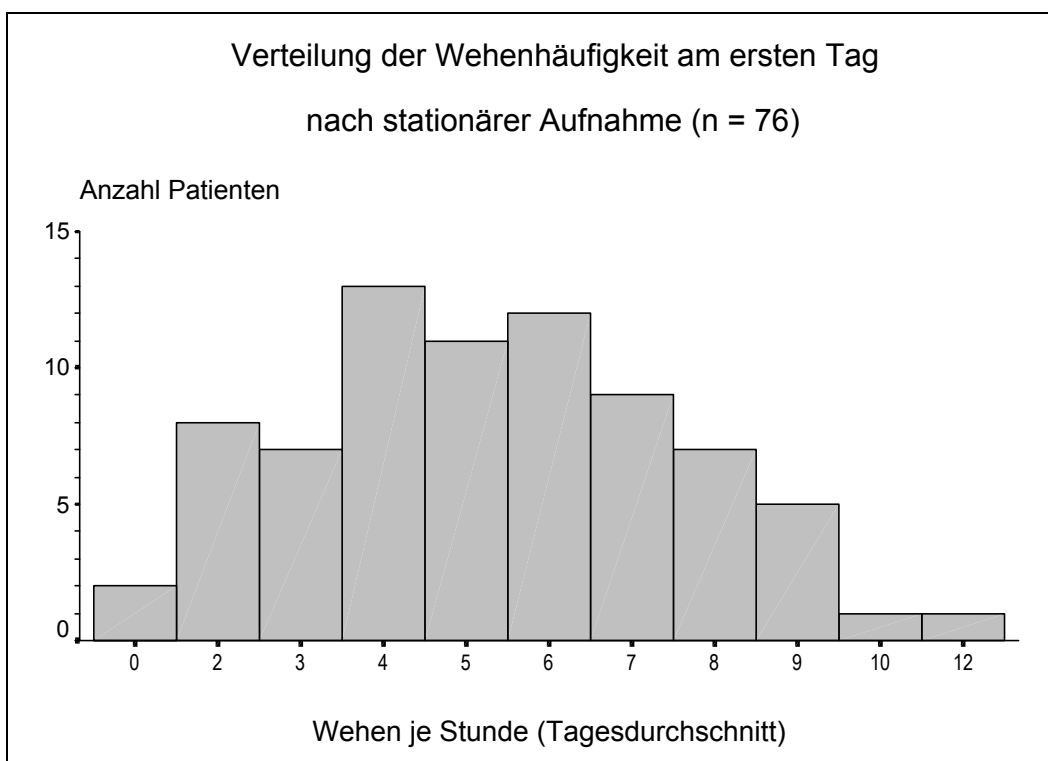


Abbildung 31: Verteilung der Wehenhäufigkeit am ersten Tag nach stationärer Aufnahme

Im weiteren Verlauf nahm die Wehenzahl signifikant ab und verringerte sich auf durchschnittlich 4,5 am zweiten Tag gegenüber 5,3 am Vortag. Am dritten Tag hatten die Patientinnen im Mittel 3,9 Wehen und am vierten 3,5. Am fünften Tag waren es im Durchschnitt nur noch 3,1 Wehen täglich. Im Friedman-Test waren diese Unterschiede statistisch hochsignifikant ($\chi^2 = 118,9$; $df = 4$; $p < 0,001$). Abbildung 32 stellt die Zahl der Wehen während der ersten 5 Tage nach stationärem Aufenthalt gegenüber.

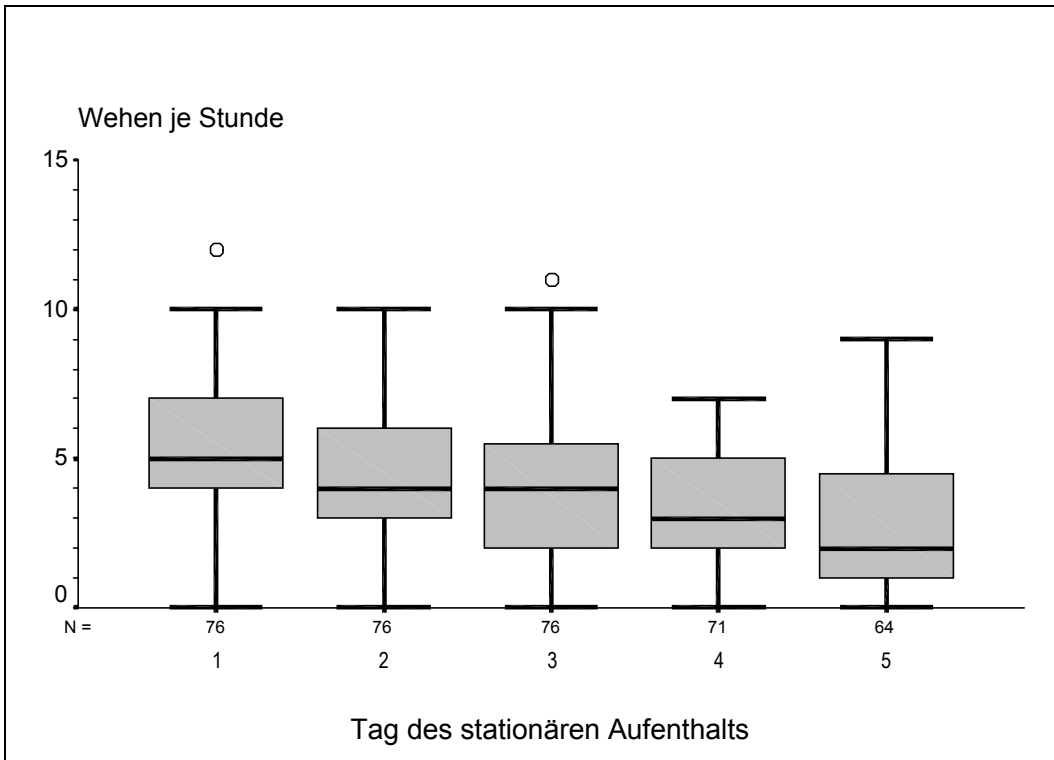


Abbildung 32: Zahl der Wehen während der ersten 5 Tage nach stationärem Aufenthalt

In der Abbildung 33 ist die durchschnittliche Wehenzahl mit der zugehörigen einfachen Standardabweichung während der ersten 14 Tage nach stationärem Aufenthalt dargestellt. Die schon in Abbildung 32 dargestellte Tendenz setzt sich hier fort. Allerdings nimmt die Zahl der betrachteten Patientinnen ebenfalls stetig ab und nach ca. einer Woche stagniert die durchschnittliche Wehenzahl (bei den noch stationär behandelten Patienten) in einem Bereich von durchschnittlich 2 bis 3 Wehen täglich.

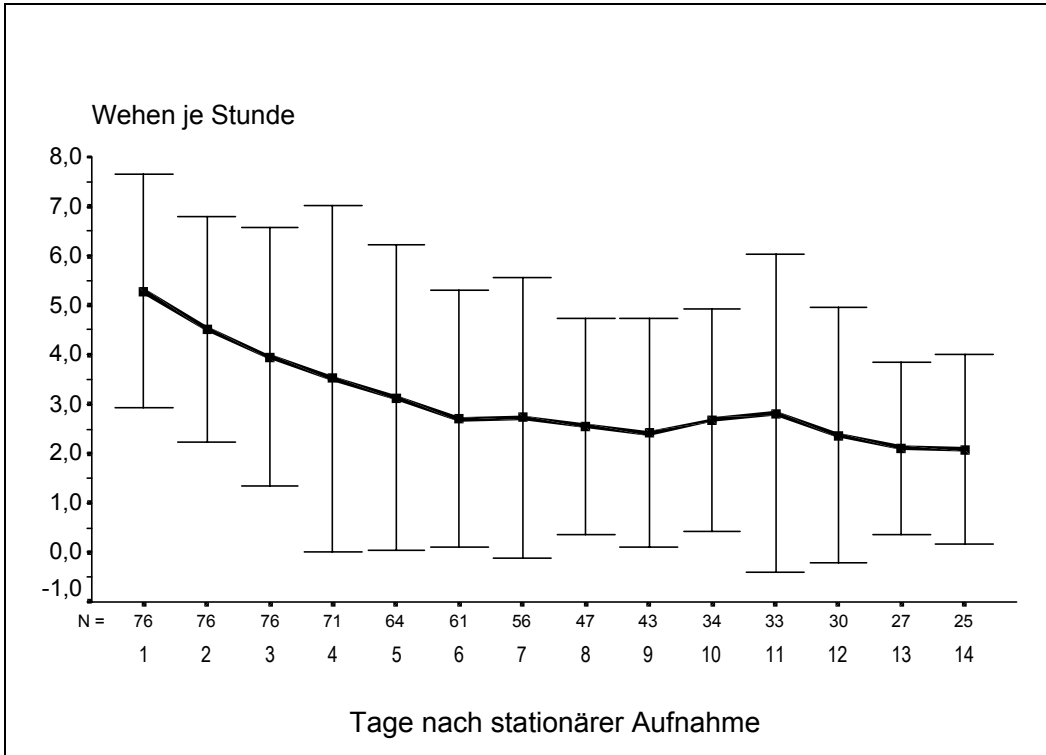


Abbildung 33: Mittlere Wehenzahl mit einfacher Standardabweichung während zwei Wochen

Nicht nur die Zahl der Wehen, sondern auch der Anteil der Patientinnen, bei denen überhaupt eine Wehentätigkeit vorlag, nahm stetig ab. Abbildung 34 zeigt den Anteil der Patientinnen mit einer solchen vorzeitigen Wehentätigkeit. Nach etwa einer Woche waren nur noch bei weniger als der Hälfte der Patientinnen Wehen nachweisbar. Im weiteren Verlauf nahm der Anteil der Patientinnen mit einer vorzeitigen Wehentätigkeit jedoch nur noch langsam ab. Nach vier Wochen war noch bei 8 der 76 Patientinnen (10,5%) eine pathologische Uterusaktivität nachweisbar. Bei der geringen Fallzahl wurden diese nicht mit dargestellt. (Abbildung 34):

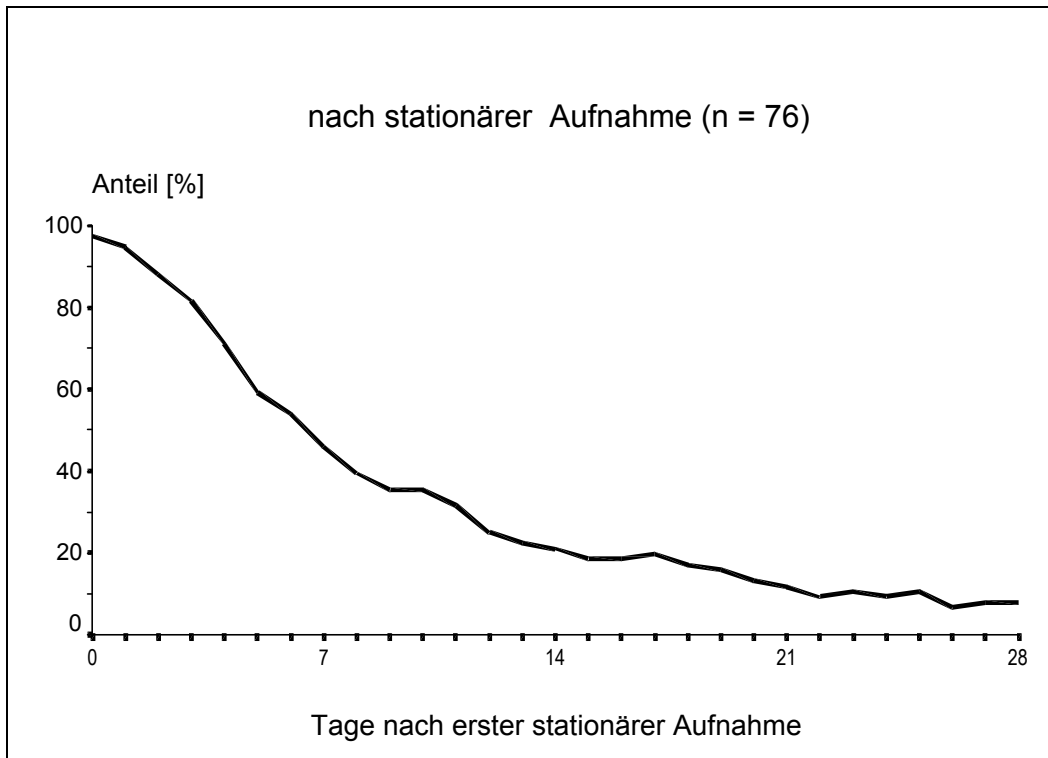


Abbildung 34: Anteil der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen im Verlauf

5.4.2. Stationäre Tokolyse mit Magnesium

Entsprechend dem Studiendesign erhielten alle Patienten Magnesium zur Therapie einer Frühgeburtlichkeit.

Eine Patientin, die bei stationärer Aufnahme 35 Schwangerschaftswochen vollendet hatte, wurde 6 Tage behandelt. Aufnahmegrund waren leichte vaginale Schmierblutungen und 2 vorzeitige Wehen am Aufnahmetag. Die Patientin erhielt erst nach dem Krankenhausaufenthalt Magnesiumtabletten zur Tokolyse, da die Wehen schon am ersten Tag nach Aufnahme persistierten. Bei Entlassung wurde die Patientin auf eine orale Magnesiumtherapie eingestellt. Diese führte die Patientin bis zur Entbindung nach 38 vollendeten SSW fort, ohne daß eine erneute Wehentätigkeit auftrat.

Bei den verbleibenden 75 Patientinnen erfolgte ausnahmslos eine Tokolyse während des stationären Aufenthalts. Das Gestationsalter bei deren Beginn reichte von 16 bis 35 vollendeten SSW. Durchschnittlich dauerte die Schwangerschaft bei der ersten

tokolytischen Therapie 27,7 vollendete Schwangerschaftswochen (s = 4,8).
Abbildung 35 zeigt die Verteilung des Gestationsalters bei Beginn der Wehenhemmung:

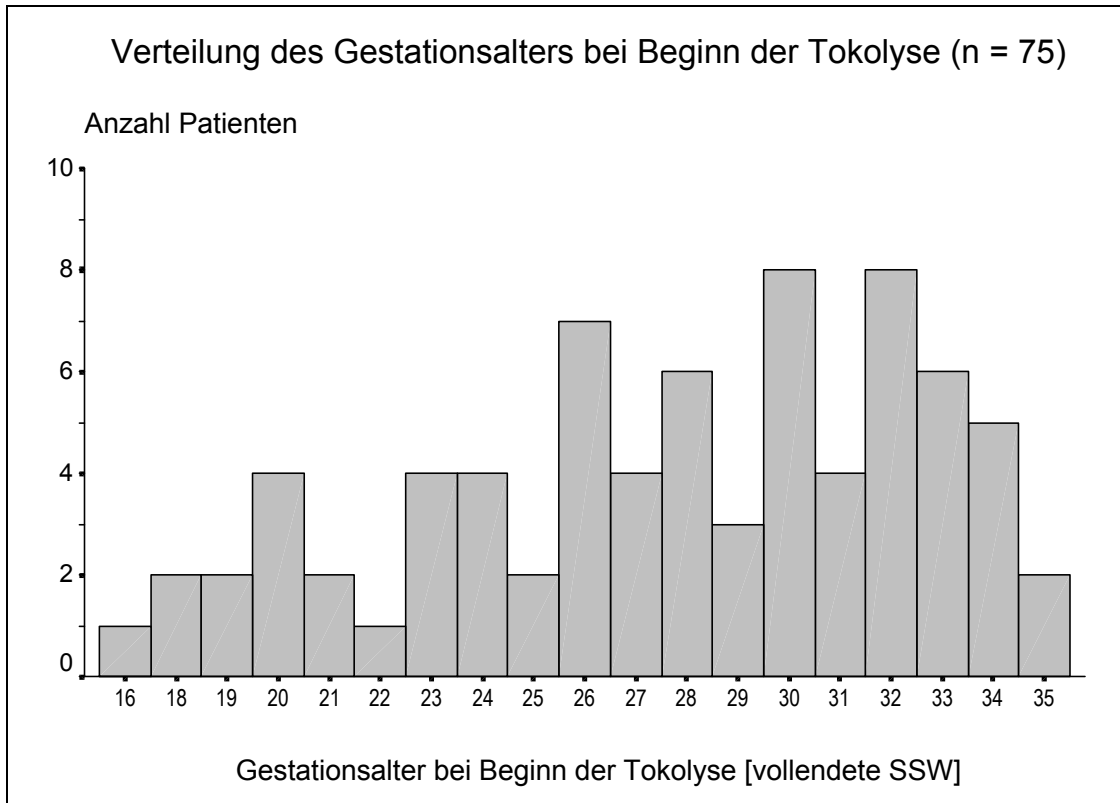


Abbildung 35: Verteilung des Gestationsalters bei Beginn der Wehenhemmung

Von den 75 während des stationären Aufenthalts tokolytisch behandelten Patientinnen erhielten 71 Magnesium in oraler Form als Tabletten. Die Dosis schwankte zwischen 2 und 8 Tabletten pro Tag. Fast zwei Drittel erhielten zu Beginn der Behandlung 4 Tabletten je Tag. Tabelle 25 zeigt die Häufigkeit der Dosierung zu Beginn der Therapie:

Tabelle 25: Dosis der Tokolyse mit oral zugeführtem Magnesium

Tabletten/d	Anzahl Pat.	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
2	3	4,2	4,2
3	4	5,6	9,9
4	47	66,2	76,1
6	4	5,6	81,7
8	13	18,3	100,0

Im Verlauf der oralen Magnesium-Therapie wurde die Dosis bis zu 5mal geändert. Die Abweichungen im zeitlichen Verlauf vielen jedoch eher moderat aus. Abbildung 36 zeigt die Dosierung nach jedem Wechsel:

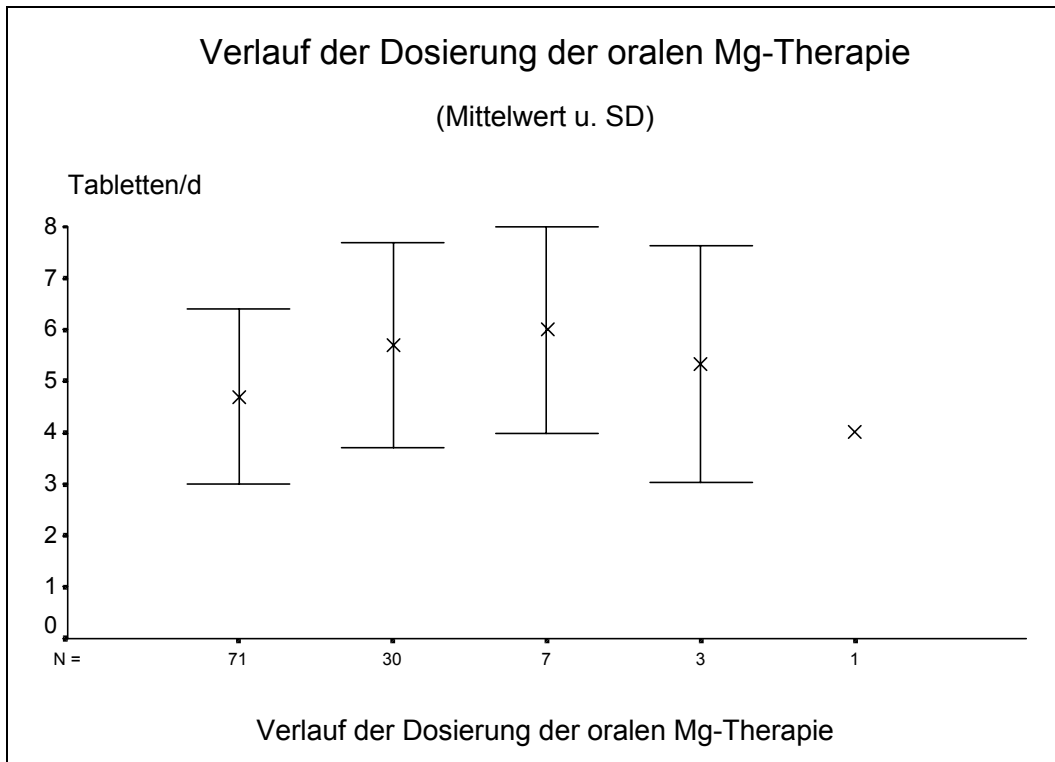


Abbildung 36: Verlauf der Dosierung oral applizierten Magnesiums

Die Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe im Rahmen des stationären Aufenthaltes reichte von 2 Tagen bis zu 112 Tagen. Durchschnittlich betrug sie 17,3 Tage mit einer Standardabweichung von 24,2.

Abbildung 37 verdeutlicht die Verteilung der Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe.

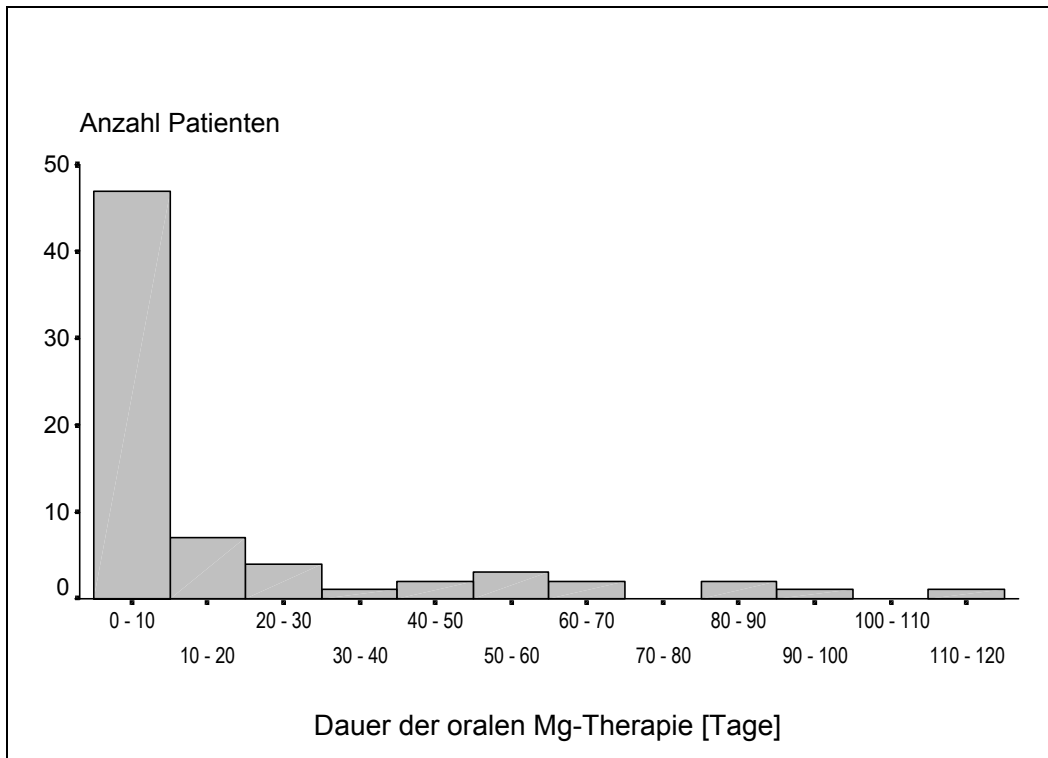


Abbildung 37: Verteilung der Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe

63 Patientinnen erhielten neben der oralen Therapie Magnesium in Ringer-Laktat-Lösung als Infusion. Die Dosierung reichte von 1,6 mmol/h bis zu 8,1 mmol/h. Zu Beginn der Anwendung von intravenös verabreichtem Magnesium kamen nur Dosierungen zwischen 3,2 mmol/h und 6,4 mmol/h zum Einsatz. Tabelle 26 zeigt die Häufigkeit der zu Beginn der Therapie verabreichten Dosis:

Tabelle 26: Dosis des zur Tokolyse intravenös zugeführten Magnesiums zu Beginn der Therapie

Dosis von Magnesium in Ringer-Laktat-Lösung	Anzahl Pat.	Anteil [%]	Kumulativer Anteil [%]
3,2 mmol/h	4	6,3	6,3
4,8 mmol/h	50	79,4	85,7
6,4 mmol/h	9	14,3	100,0

Im weiteren Therapieverlauf wurde die Dosierung bis zu 12mal geändert. Abbildung 38 zeigt die mittlere Dosis für jeden Dosiswechsel. Wie die Abbildung verdeutlicht, wurde die Dosis durchschnittlich nur geringfügig verändert:

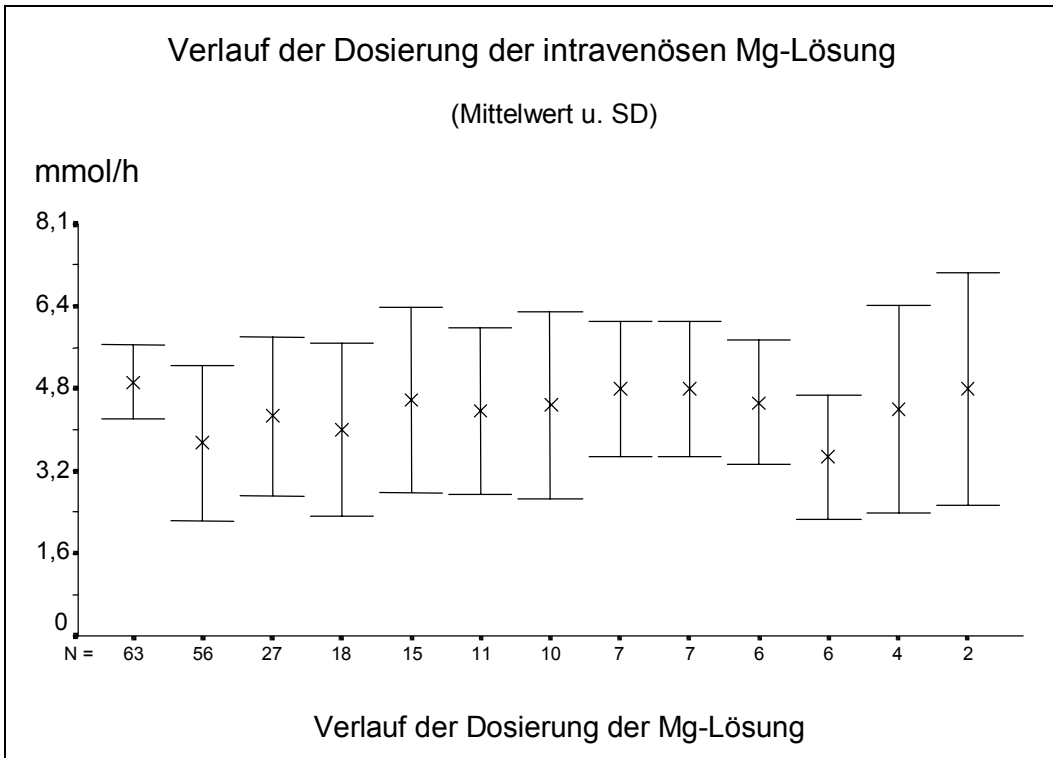


Abbildung 38: Verlauf der Dosierung intravenös applizierten Magnesiums

Die Gesamtdauer der intravenösen Magnesium-Gabe reichte von bis 1 bis zu 88 Tagen. Im Mittel waren es 17,0 Tage (s = 22,0).

Abbildung 39 verdeutlicht die Verteilung der Gesamtdauer der intravenösen Magnesiumgabe:

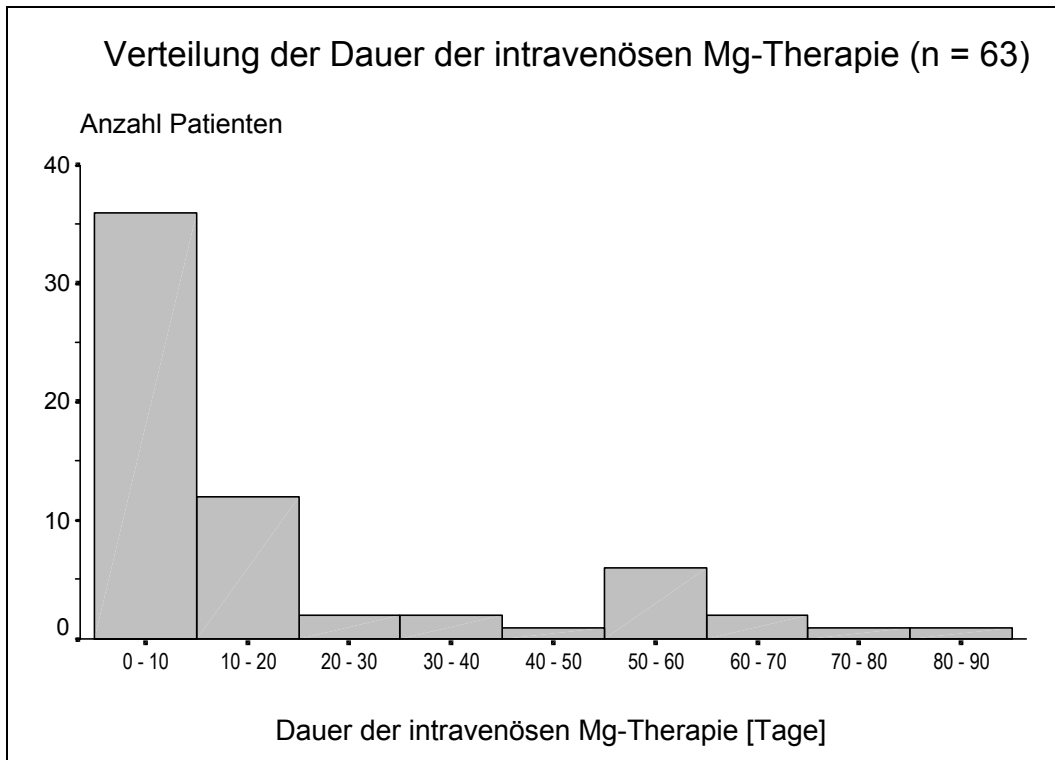


Abbildung 39: Verteilung der Gesamtdauer der intravenösen Magnesiumgabe

Hinsichtlich der Applikationsform von Magnesium wurden:

- 12 Patienten nur oral behandelt
- 5 Patienten nur intravenös behandelt
- 58 Patienten oral und intravenös behandelt

Die zeitliche Abfolge von oraler und intravenöser Magnesium-Therapie bei den betreffenden 58 Patienten war wie folgt:

- Bei 5 Patientinnen wurde gleichzeitig mit einer oralen und intravenösen Therapie begonnen.
- Bei 42 Patientinnen erfolgte zuerst eine intravenöse und dann z.T. überlappend eine orale Therapie mit Magnesium. Der Abstand zwischen dem erstmaligen Einsatz der beiden Applikationsformen betrug durchschnittlich 7,6 Tage.
- Bei 11 Patientinnen wurde zuerst mit einer oralen und dann - wiederum z.T. überlappend - mit einer intravenösen Magnesium-Therapie begonnen. Der Abstand betrug im Mittel 8,5 Tage.

5.4.3. Ambulante Tokolyse mit Magnesium und die Uterusaktivität

Nach Abschluß der stationären Behandlung erhielten 68 Patientinnen (89,5%) weiterhin Magnesium. Bis auf zwei dieser 68 Patienten (3,0%) nahmen alle die Magnesium-Tabletten bis zur Entbindung ein. Bei 44 der 68 Patienten (64,7%) traten unter dieser Therapie keine erneuten Wehen auf. Bei 23 (33,8%) dagegen kam es zu erneuten Wehen. Für eine Patientin (1,5%) waren keine Angaben zur Wehentätigkeit unter ambulanter Einnahme der Magnesium-Tabletten verfügbar.

Patientinnen, die keine ambulante Mg-Therapie erhielten, hatten ein signifikant verkürztes Gestationsalter bei der Geburt. Das Auftreten einer erneuten Wehentätigkeit unter der ambulanten Magnesium-Therapie war ebenfalls mit einer statistisch signifikanten Tragzeitverkürzung verbunden (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 27,6$; $df = 2$; $p = 0,001$). Ohne ambulante Magnesium-Gabe betrug das Gestationsalter bei Geburt durchschnittlich 32,1 SSW. Bei ambulanter Magnesium-Therapie, unter der keine Wehen auftraten, waren es 37,9 SSW gegenüber 34,6 SSW bei den restlichen Frauen. Abbildung 40 zeigt das Gestationsalter in Abhängigkeit von einer ambulanten Magnesium-Therapie:

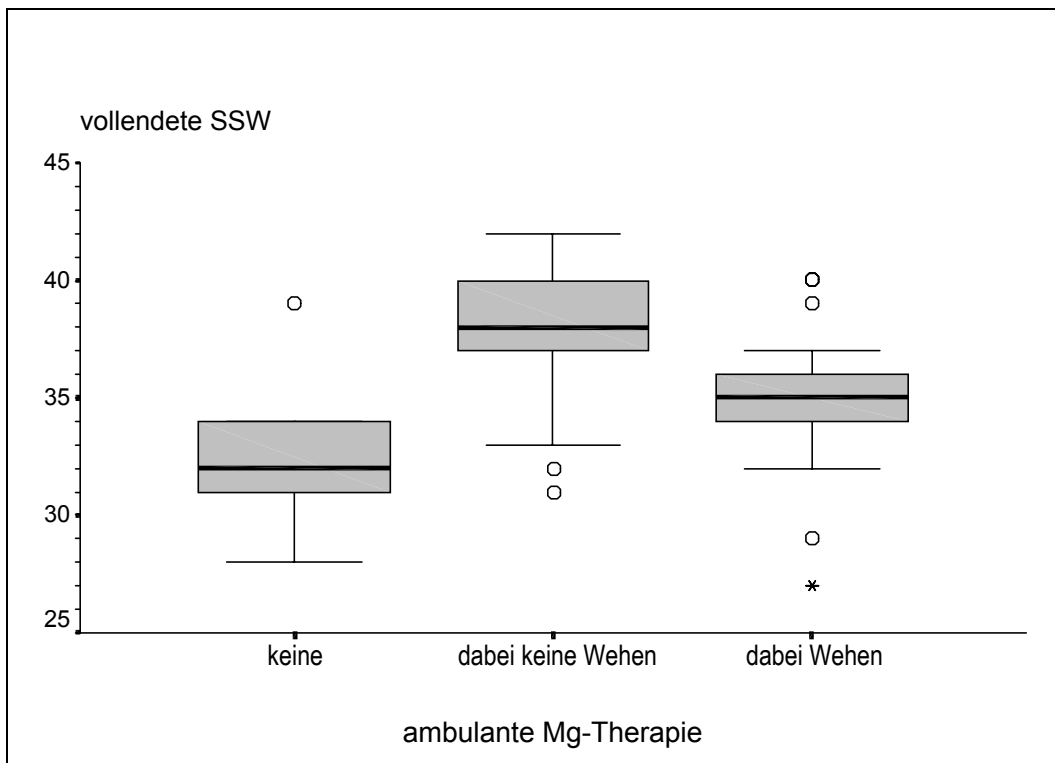


Abbildung 40: Gestationsalter bei Entbindung nach einer ambulanten Magnesium-Therapie

5.4.4. Tokolyse mit Magnesium und Partusisten und deren Einfluß auf Uterusaktivität und Tragzeit

10 Patientinnen erhielten außer Magnesium Partusisten bzw. waren damit schon auswärts anbehandelt worden, so daß bei uns die Therapie meist nur fortgesetzt wurde. Da die Angaben zur Dauer und Dosierung von Partusisten oft nicht vollständig zu eruieren waren, wird an dieser Stelle auf eine weitere Darstellung verzichtet.

Bei den 10 mit Partusisten behandelten Patientinnen hatte die Schwangerschaft bei Beginn der Tokolyse ein Gestationsalter von 24 bis 34 vollendeten SSW mit einem Durchschnitt von 29,1 SSW ($s = 3,9$). Bei den nur mit Magnesium behandelten Frauen betrug die Dauer der Schwangerschaft bei Tokolysebeginn zwischen 16 und 36 SSW mit einem Durchschnitt von 27,9 Schwangerschaftswochen und einer Standardabweichung von 4,8. Im Mann-Whitney U-Test war der Unterschied bei der geringen Fallzahl der mit Partusisten behandelten Patientinnen nicht statistisch signifikant ($z = -0,66$; $p = 0,513$). Abbildung 41 zeigt das Gestationsalter in Abhängigkeit vom Einsatz von Partusisten:

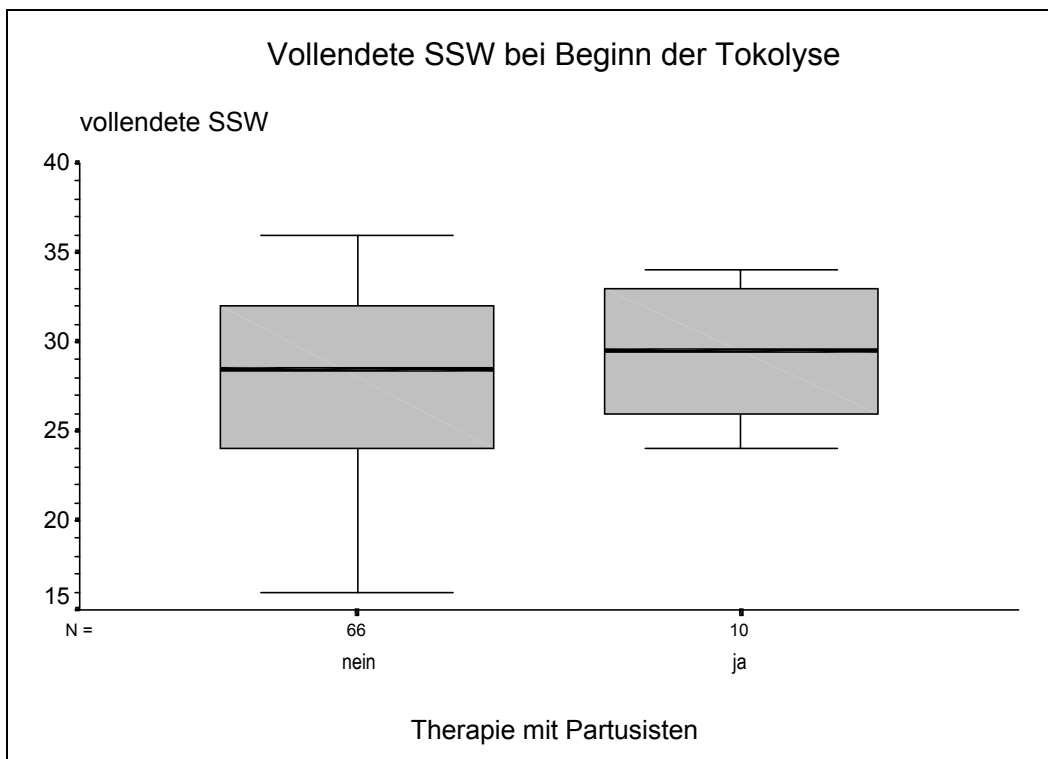


Abbildung 41: Gestationsalter bei Beginn der Tokolyse bei Frauen mit und ohne Partusisten-Therapie

Es zeigte sich, daß Frauen, die Partusisten erhielten, anfangs mehr Wehen hatten als andere. Dieser Unterschied glich sich im Verlauf der ersten 7 Behandlungstage immer weiter aus, so daß nur an den ersten 3 Behandlungstagen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wehentätigkeit zwischen den beiden Gruppen bestand (Mann-Whitney U-Test: $p < 0,05$). In der Folge waren keine bedeutsamen Unterschiede mehr feststellbar. In beiden Untergruppen nahm die Häufigkeit der Wehen kontinuierlich ab, ohne daß dieser Rückgang durch die Gabe von Partusisten stärker ausgefallen wäre. Möglicherweise ist der anfänglich stärker ausfallende Abfall der Wehentätigkeit bei Partusistengabe auf eine Selektion des Patientengutes mit häufigeren Wehen zurückzuführen, der auch bei alleiniger Magnesium-Applikation in gleicher Stärke stattgefunden hätte. Abbildung 42 zeigt die Wehentätigkeit in Abhängigkeit vom Einsatz von Partusisten.

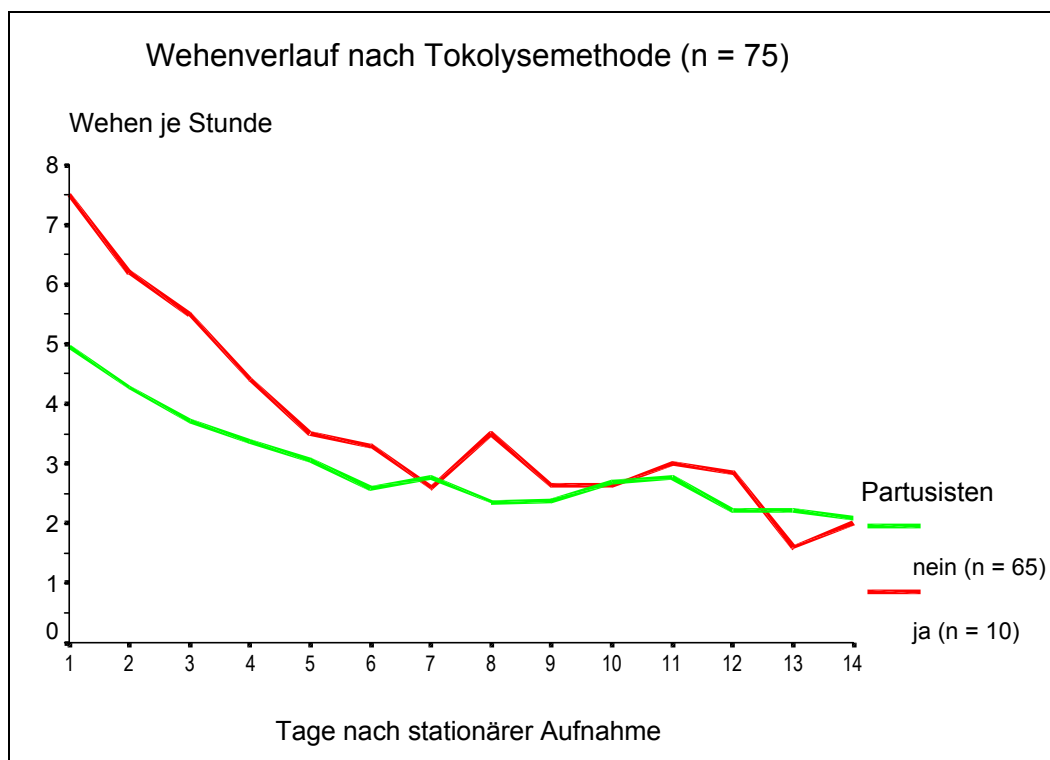


Abbildung 42: Verlauf der Wehentätigkeit bei Frauen mit und ohne Tokolyse mit Partusisten

Im folgenden wurde analysiert, ob die anfängliche Dosierung von intravenös verabreichtem Magnesium einen signifikanten Einfluß auf die Wehentätigkeit hatte. Es zeigte sich erwartungsgemäß, daß mit stärkerer Wehentätigkeit zu Beginn einer tokolytischen Behandlung Magnesium auch in höherer Dosierungen verabreicht wurde. Dies ist auch hierbei als Selektion der Patientinnen zu berücksichtigen.

So ist zu erklären, daß bei der geringsten Dosierung von 3,2 mmol/h nach 8 Tagen keine der hiermit therapierten Frauen noch eine pathologische Wehentätigkeit hatte, sehr wohl dagegen die mit höheren Dosierungen behandelten. Bei einer Dosis von 4,8 mmol/h verringerte sich die Wehentätigkeit während der ersten beiden Wochen nach Behandlungsbeginn von ca. 6 Wehen je Stunde auf durchschnittlich etwas weniger als 2 Wehen pro Stunde. Bei einer Dosierung von 6,4 mmol/h dagegen nahm die Wehentätigkeit rascher ab. Nach ca. einer Woche war die durchschnittliche Wehenhäufigkeit auf dem Niveau der nur mit 6,4 mmol/h Behandelten gefallen. In der Folge hatten jene Frauen, die mit höheren Dosierungen von Magnesium behandelt wurden, eine geringere Wehentätigkeit. Abbildung 43 zeigt den Verlauf der Wehentätigkeit während der ersten 14 Behandlungstage.

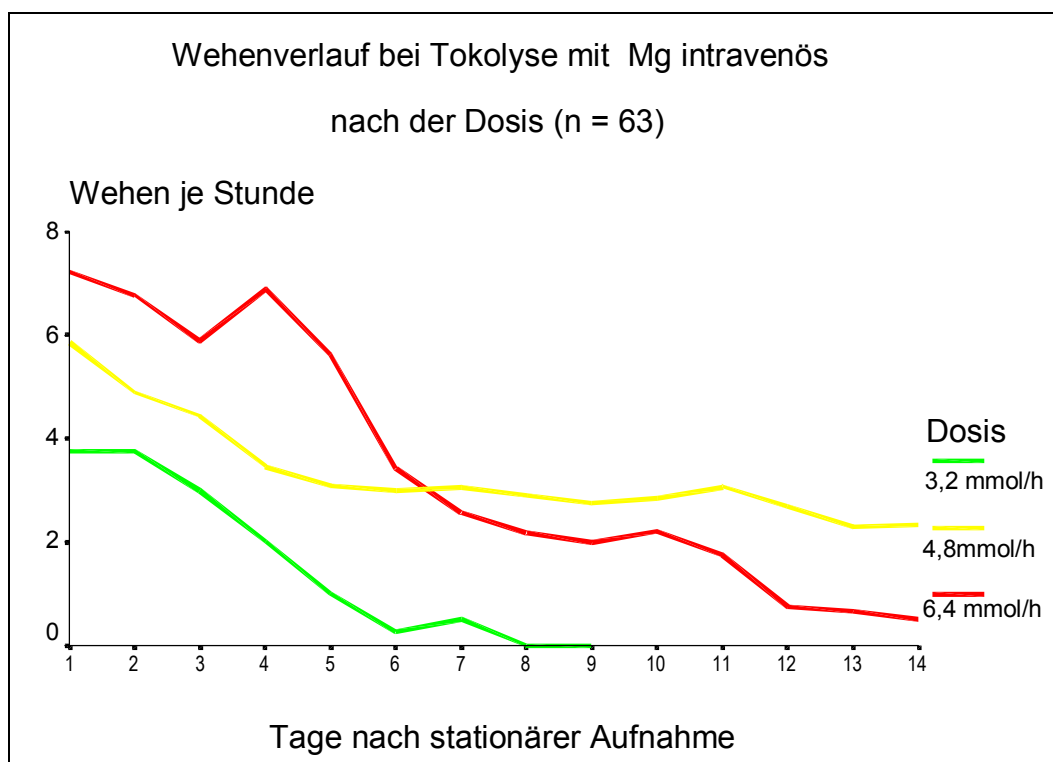


Abbildung 43: Uterusaktivität nach Dosis der intravenösen Magnesium-Therapie

5.5. Einfluß von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf die Wehentätigkeit

Wie die Abbildung 44 verdeutlicht, war bei Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen der Anteil von Patientinnen, bei denen eine pathologische Uterusaktivität nachweisbar war, deutlich höher als bei den anderen Frauen. Statistisch signifikant war dies zwischen dem 5. und 13. Tag nach stationärer Aufnahme ($p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test).

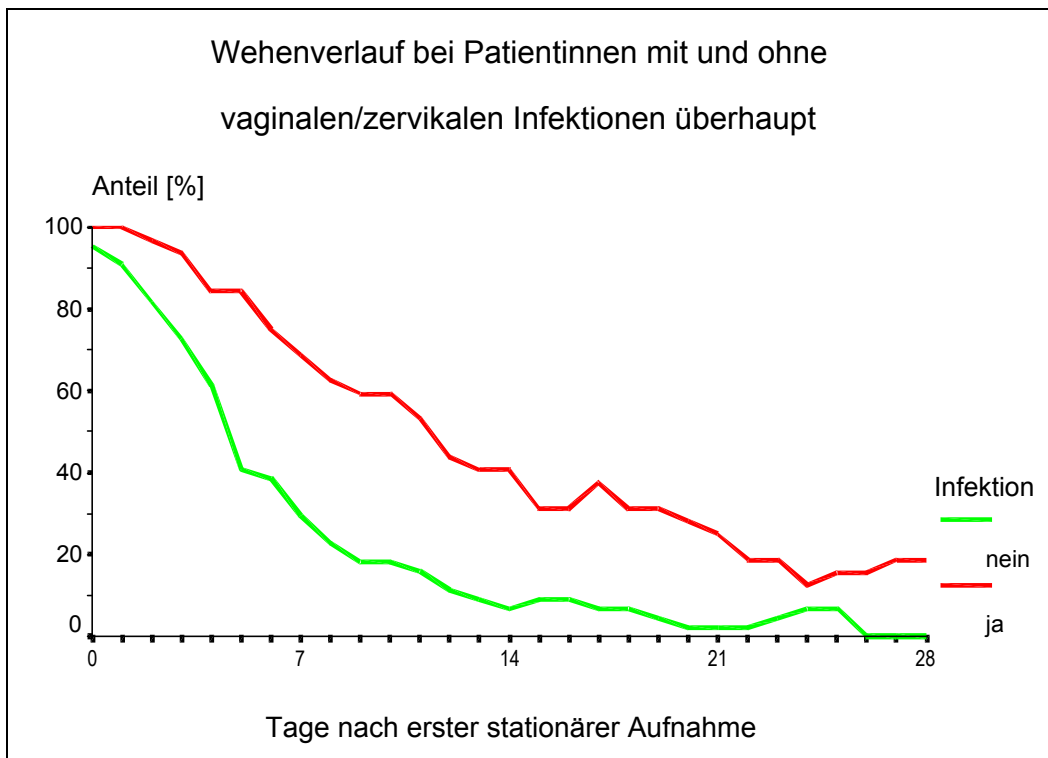


Abbildung 44: Verlauf des Anteils von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von Erregern

Auch die durchschnittliche Wehenzahl pro Stunde differierte in Abhängigkeit vom Erregernachweis. Signifikant waren die Unterschiede hierbei jedoch erst im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraums ab dem 15. Tag ($p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test).

Abbildung 45 zeigt die mittlere Wehenzahl im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit vom Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen:

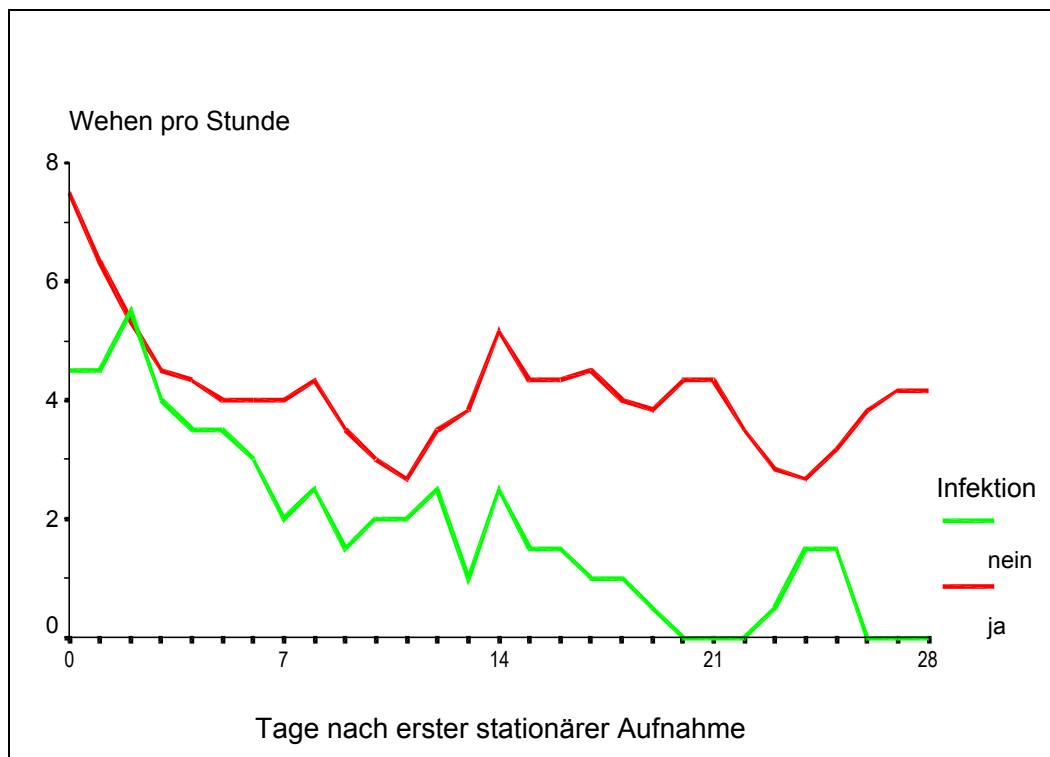


Abbildung 45: Wehenhäufigkeit im zeitlichen Verlauf nach dem Nachweis von Erregern

Im folgenden wurde untersucht, ob der weheninduzierende Effekt einer Infektion bei den unterschiedlichen Gruppen der Mikroorganismen ebenfalls in dieser Form nachzuweisen war.

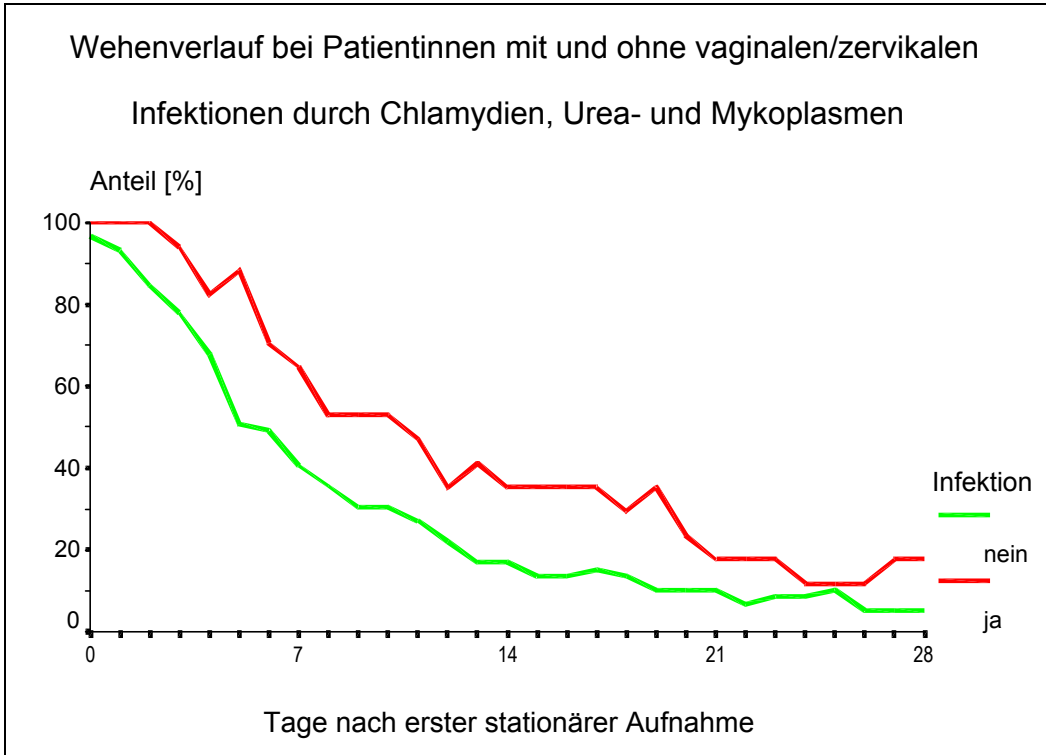


Abbildung 46: Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von Chlamydien, Urea- und Mykoplasmen

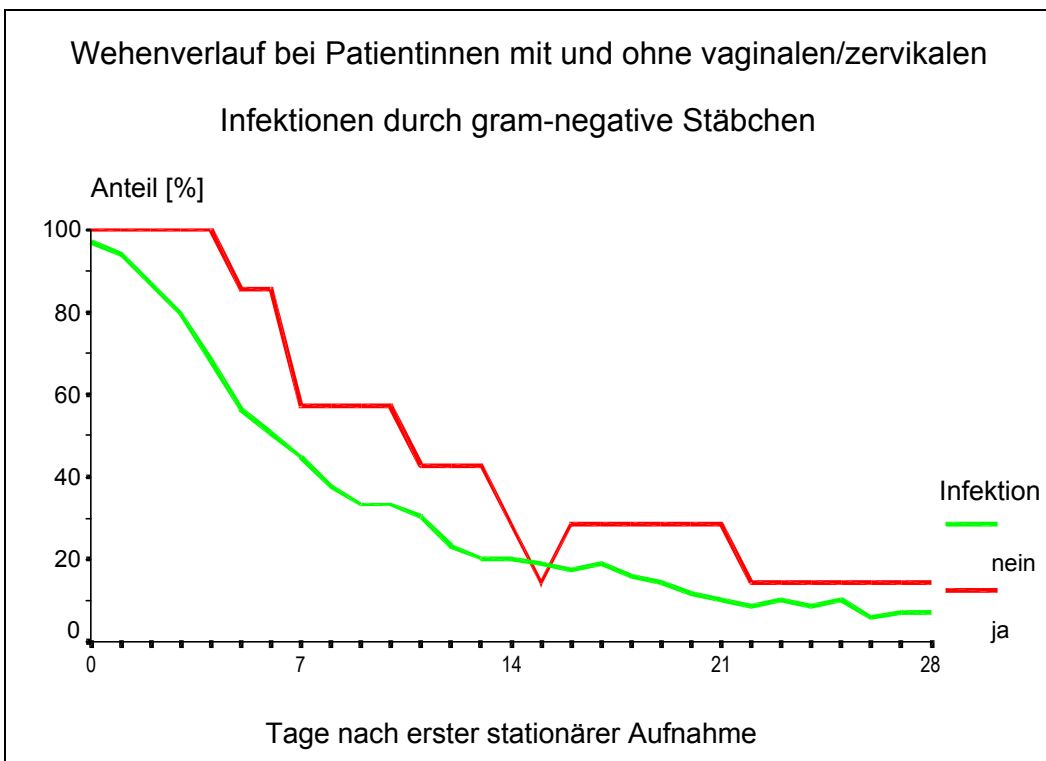


Abbildung 47: Der Anteil von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von gram-negativen Stäbchen

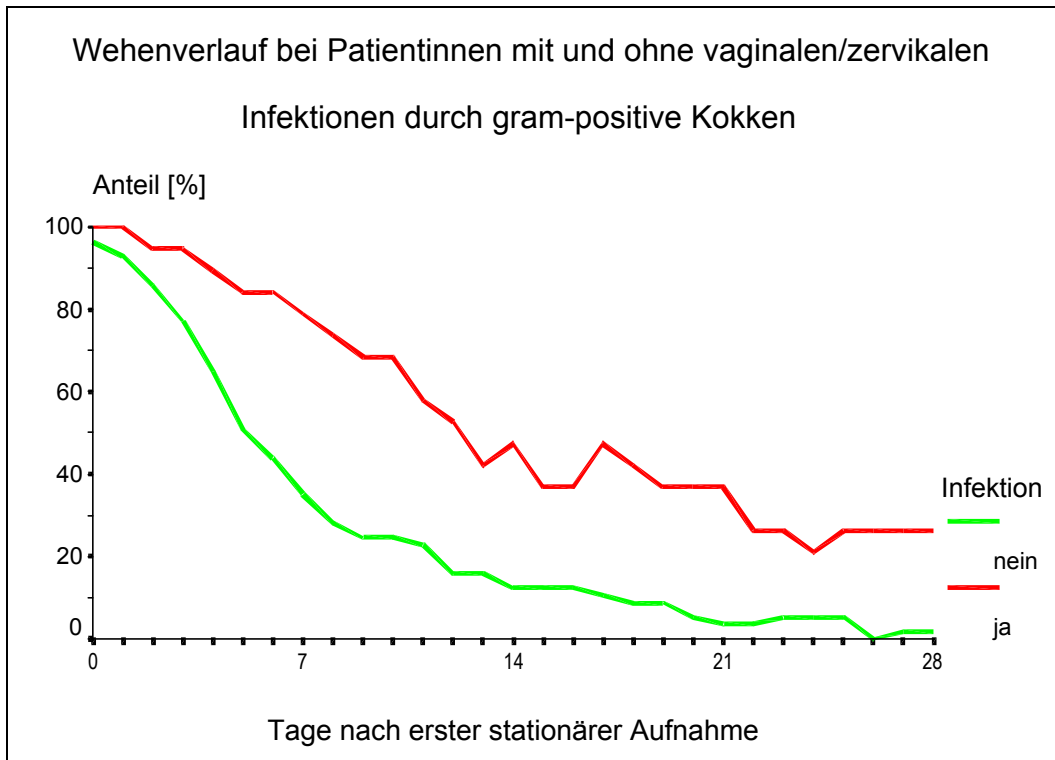


Abbildung 48: Der Anteil von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von gram-positiven Kokken

Im Zusammenhang mit dem Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen gab es eine weitere Auffälligkeit. Es zeigte sich, daß für solche Patientinnen, bei denen **keine** fakultativ pathogenen Mikroorganismen nachgewiesen wurden, die mittlere Zahl der Wehen in den ersten 4 Tagen des Untersuchungszeitraums statistisch signifikant mit dem Gestationsalter bei der Entbindung korrelierte ($r > -3,1$; $p < 0,038$). Bei den Patientinnen **mit** pathologischem Erregernachweis bestand dagegen kein derartiger Zusammenhang ($r < 0,1$; $p > 0,620$). Die Abbildungen 49 und 50 zeigen exemplarisch die Wehentätigkeit am ersten Tag nach stationärer Aufnahme und das Gestationsalter mit der zugehörigen Regressionsgraden und dem 95%-Vertrauensintervall für Frauen mit und ohne Infektionen.

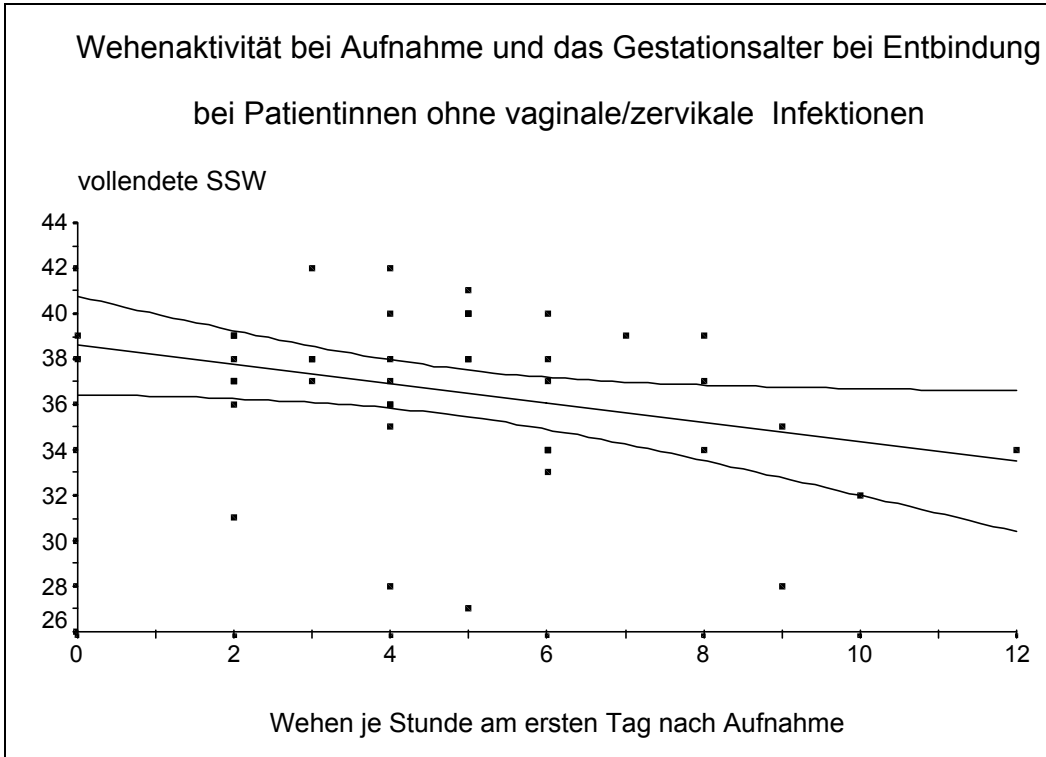


Abbildung 49: Wehentätigkeit und Gestationsalter bei Frauen ohne Erregernachweis

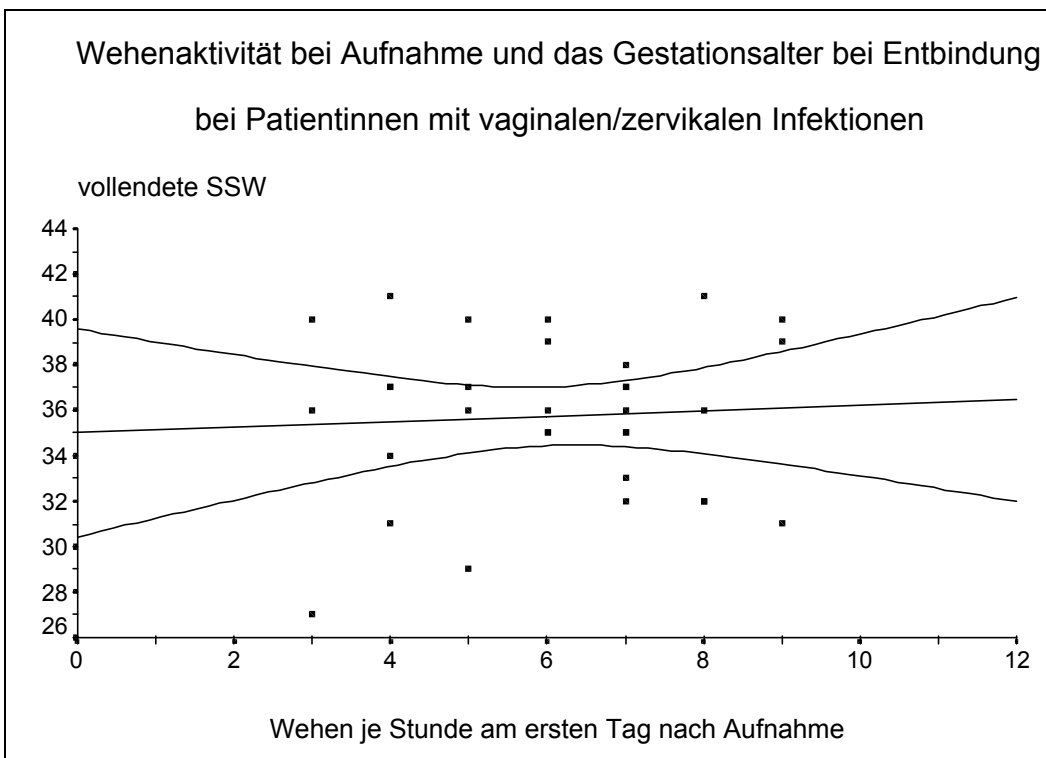


Abbildung 50: Wehentätigkeit und Gestationsalter bei Frauen mit Erregernachweis

5.6. Fallbeispiele

5.6.1. Uterus bicornis und Strassman-OP

Frau S., 33 Jahre alt und 173 cm groß, wurde wegen einer vorzeitigen Wehentätigkeit nach 32 vollendeten Schwangerschaftswochen aufgenommen. Im CTG fanden sich im Tagesdurchschnitt 5 Wehen pro Stunde. Der Muttermund war nicht geburtsreif; es bestand keine zervikale Insuffizienz. Bei Frau S. handelte es sich um die vierte Schwangerschaft, wobei die eine der vorherigen Schwangerschaften als Interruption und zwei als Frühaborte endeten. Bei Frau S. war ein Uterus bicornis bekannt, der durch Untersuchungen mit der Hysteroskopie und der Laparoskopie diagnostiziert worden war. Vermutlich wegen der habituellen Aborte erfolgte bei ihr Metroplastik, in der ein singuläres Cavum geschaffen wurde. Andere Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft gab es keine.

Noch am Tag der stationären Aufnahme erfolgte bei der Patientin eine pränatale Lungenreifungsförderung (RDS-Prophylaxe) mit Celestan[®], die am nächsten Tag wiederholt wurde. Außerdem wurde bei ihr für 5 Tage eine Tokolyse mit Magnesium in Ringer-Laktat-Lösung als Infusion vorgenommen. Die Dosierung betrug am ersten Tage 4,8 mmol/h und an den Folgetagen 3,2 mmol/h. Zusätzlich bekam sie zwei Magnesium-Tabletten pro Tag. Unter dieser Therapie ließ die Wehentätigkeit schnell nach, so daß eine Dosisreduktion erfolgen konnte; waren es am ersten Tag noch durchschnittlich 5 Wehen pro Stunde und am zweiten 4, so fielen nach drei Tagen nur noch 2 Wehen in der Stunde und am vierten Tag 1 Kontraktion pro Stunde im CTG auf. In den letzten beiden Tagen des stationären Aufenthalts bestand keine vorzeitige Wehentätigkeit mehr. Frau S. konnte bei diesem Verlauf nach 6 Tagen entlassen werden. Eine orale Magnesium-Therapie wurde weitergeführt.

In der 39. Schwangerschaftswoche wurde Frau S. erneut vorstellig. Es erfolgte die geplante Sectio nach 38 + 3 Schwangerschaftswochen. Die Patientin konnte die Klinik mit einem gesunden männlichen Neugeborenen verlassen. Das Geburtsgewicht betrug 3300 g; die APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten waren 9/10/10; der Nabelschnur-pH betrug 7,31.

5.6.2. Drillingsgeburt

Frau H., 30 Jahre alt und 169 cm groß, wurde in der 26 +4. Schwangerschaftswoche einer Drillingschwangerschaft wegen einer vorzeitigen Wehentätigkeit aufgenommen. Im CTG fanden sich im Tagesdurchschnitt 9 Wehen pro Stunde. Der Muttermund war tastbar auf ca. 1 cm verkürzt. Es handelte sich um die erste Schwangerschaft nach einer Sterilitätstherapie mit in-vitro-Fertilisation. Andere Risikofaktoren für die aktuelle Schwangerschaft bestanden nicht. Die Abbildung 51 gibt einen Überblick über den klinischen Verlauf:

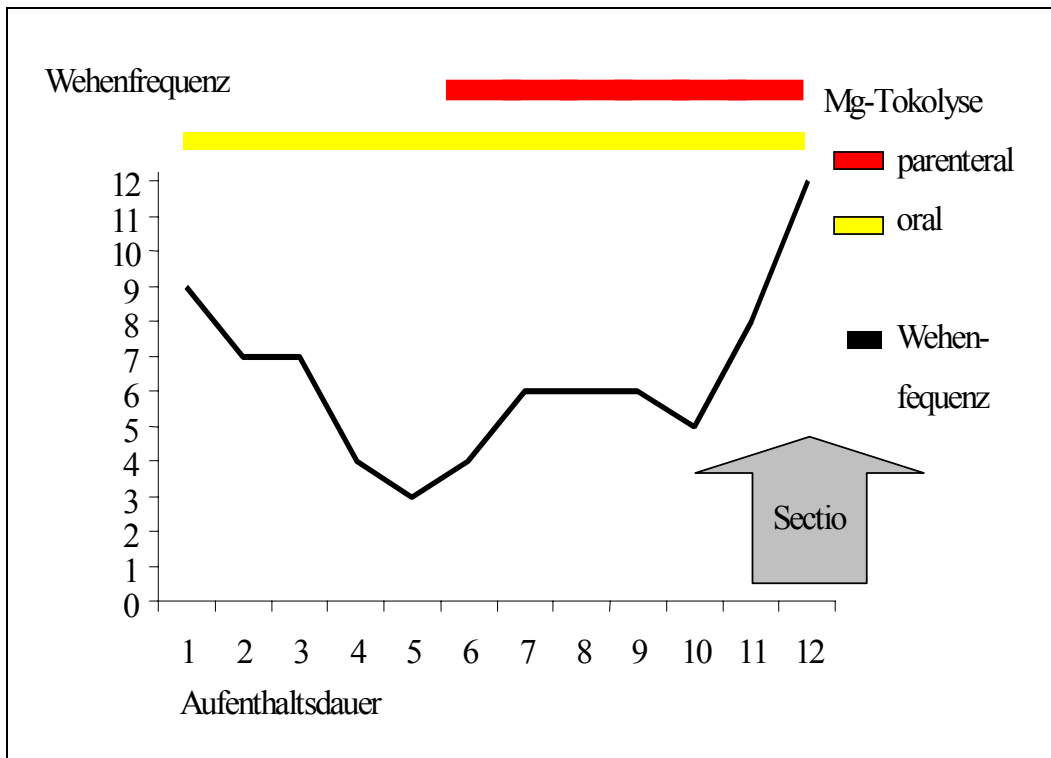


Abbildung 51: Klinischer Verlauf bei Frau H.

Am ersten Tag des stationären Aufenthalts erfolgte bei der Patientin eine pränatale Lungenreifungsförderung (RDS-Prophylaxe) mit Celestan[®], die am nächsten Tag wiederholt wurde. Außerdem wurde bei ihr eine Tokolyse mit Magnesium in Ringer-Laktat-Lösung mit einer Dosierung von 4,8 mmol/h begonnen. Diese wurde bis auf den letzten Tag beibehalten; vor der geplanten Sectio wurde die Dosis auf 1,6 mmol/h reduziert. Zusätzlich bekam die Patientin täglich 4 Magnesium-Tabletten. Nach einer anfänglichen deutlichen Abnahme der Wehenfrequenz mit einem Minimum am 5. Tag des stationären Aufenthalts nahm die Uterusaktivität wieder zu.

Am 11. Tag des Aufenthalts entschloß man sich zu einer Sectio. Frau H. war mittlerweile in der 28 + 2. Schwangerschaftswoche. Bei komplikationsloser Operation wurden drei weibliche Neugeborene zur Welt gebracht. Das Geburtsgewicht des ersten Drillings betrug 960 g; die APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten waren 7/8/8; der Nabelschnur-pH betrug 7,36. Das Geburtsgewicht des zweiten Kindes betrug 1100 g; die APGAR-Werte waren 6/8/8 und der Nabelschnur-pH 7,39. Das Geburtsgewicht des letzten Drillings betrug 990 g; die APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten waren 5/8/8; der Nabelschnur-pH betrug 7,37.

Die weitere postpartale Betreuung erfolgte durch unser Perinatalzentrum. Frau H. verließ die Klinik mit drei gesunden Säuglingen. Die Kinder zeigten keine neurologischen Auffälligkeiten.

6. Diskussion

Die Gliederung dieses Kapitels erfolgte in Anlehnung an den dritten Abschnitt der vorliegenden Arbeit, in dem die Fragestellungen dieser Arbeit dargelegt wurden. Nach der Erörterung der anamnestischen Daten und der Geburtsanamnese sowie diesbezüglicher Zusammenhänge wird die aktuelle Schwangerschaft hinsichtlich Dauer und geburtshilflichem outcome dargestellt. Im Anschluß werden die Einflußfaktoren diskutiert. Dann folgt der Kernpunkt der Untersuchung. Die Wehentätigkeit und anschließend deren tokolytische Behandlung inklusive der Zusammenhänge zwischen beiden Faktoren kommen zur Sprache. Vor der Erörterung der Falldarstellung werden die Einflüsse von vaginalen bzw. zervikalen Infektionen auf die Wehentätigkeit besprochen.

6.1. Deskriptive Analyse der anamnestischen Daten

Hinsichtlich der **Patientencharakteristika** bestanden im wesentlichen keine bedeutsamen Unterschiede zu anderen Studien, die sich mit der Untersuchung der Frühgeburtlichkeit befaßten. Weder im Alter, Körpergewicht noch in anderen anamnestischen Daten zeigten sich Besonderheiten, die das vorliegende Kollektiv von den Patienten anderer Studien über die Frühgeburtlichkeit unterscheidet: Die 76 Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 29,6 Jahren, wobei die meisten zwischen 32 bis 33 Jahre alt waren. Die Durchschnittsgröße betrug 167,2 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht vor der Schwangerschaft betrug 60,0 kg und bei der ersten stationären Aufnahme 71,4 kg, was einer Zunahme von 11,4 kg entspricht.

Die häufigsten **Vorerkrankungen** betrafen den Urogenitaltrakt: 17 Patientinnen hatten eine Nierenerkrankung, meist eine Pyelonephritis oder einen Nierenstau. Es bestanden noch eine Reihe anderer Erkrankungen, die jedoch nur in Einzelfällen auftraten. Die Patientin mit Uterus bicornis wird in der Falldiskussion separat dargestellt. Von besonderer Bedeutung war eine **familiäre Prädisposition zur Frühgeburtlichkeit**. In 30 Fällen (40%) fand sich bei Mutter, Großmutter oder Schwester der Patientin eine Frühgeburtlichkeit. 45% der Patientinnen hatten sich in der **Vergangenheit uteriner Eingriffe** unterziehen müssen. In 25 Fällen gingen eine oder mehrere Curettagen voraus. 4 Patientinnen hatten schon eine Sectio caesaria. Dies entspricht den Beobachtungen von Creasy (1991) und Wulf (1993 und 1995), daß bei der Existenz von

entsprechenden medizinisch-gynäkologischen Befundkonstellationen das relative Risiko für eine Frühgeburt 4fach bis 5fach erhöht ist.

15 Patientinnen betrieben auch in der aktuellen Schwangerschaft einen **Nikotinabusus**. Eine Patientin war seit 3½ Jahren **opiatabhängig**, wobei während der Schwangerschaft eine Substitutionstherapie mit Methadon erfolgte. 63 Patientinnen (83%) waren deutscher und die restlichen 13 meist türkischer **Staatsangehörigkeit**. Die meisten Frauen (66%) waren verheiratet oder hatten mit ihrem festen Partner eine Lebensgemeinschaft (26%). In Trennung oder alleinstehend waren nur 8%. Die aktuelle Schwangerschaft mußte in fast der Hälfte der Fälle als Risikoschwangerschaft eingeordnet werden, weil besondere **psychische Belastungen bestanden**. 13% schilderten sogar mehrere psychisch belastende Umstände. Am häufigsten waren dabei Partnerschafts-, finanzielle und berufliche Probleme. Das relative Risiko für eine Frühgeburt ist bei Vorhandensein bestimmter anamnestischer Faktoren wie z.B. dem Konsum von mehr als 10 Zigaretten täglich oder die Existenz aktueller psychischer Probleme verdoppelt (Creasy 1991, Wulf 1993 und 1995); diese Erkenntnis wird durch unsere Untersuchung bestätigt. Mittlerweile wächst auch das Wissen über das zugrundeliegende pathophysiologische Korrelat: Jeglicher mütterlicher Streß kann über das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) die Empfindlichkeit gegenüber kontraktionsfördernden Substanzen erhöhen und über eine Steigerung der Prostaglandinsynthese vorzeitige Wehen bewirken. Zu den möglichen Stressoren zählen psychische Belastungen und eine sozioökonomische Problematik. Für diese Faktoren konnte eine Steigerung der CRH-Ausschüttung nachgewiesen werden (Quatero & Fry 1989, de Muylder et al. 1992, Lou et al. 1992).

6.2. Geburtsanamnese

Bei 36 Patientinnen (47%) bestand die erste Gravidität überhaupt. Bei den restlichen 40 (53%) dagegen gingen der jetzigen bis zu 16 frühere Schwangerschaften voraus.

Schwangerschaftsabbrüche in der Vergangenheit hatten 14 Patientinnen (18%). In 11 Fällen handelte es sich um einen und in je einem Fall um zwei, drei bzw. vier Schwangerschaftsabbrüche. Bezogen auf die Frauen mit bisherigen Graviditäten betrug der Anteil von Frauen mit Interruptiones demnach 28%. **Aborte** hatten 18 Frauen (24%). In 11 Fällen war es einer, in 5 Fällen zwei und in je einem Fall drei bzw. 14

Aborte. Bezogen auf die Frauen mit bisherigen Graviditäten betrug der Anteil mit Aborten 45%. 52 Patientinnen waren (68%) **Nullipara**. Von den restlichen hatten 17 (22%) eine Geburt, 5 (7%) zwei und 2 (3%) vier Geburten.

Von den 40 Frauen, bei denen schon in der Vergangenheit eine Gravidität vorlag, führte diese in 16 Fällen (40%) zu keiner Geburt; in den restlichen 60% kam es zu 1 bis 4 Entbindungen. Bei 10 der 24 Frauen mit bisherigen Geburten (42%) folgte die aktuelle der letzten **Schwangerschaft mit einem Abstand von weniger als einem Jahr**. Bei 16 der 24 Frauen mit Geburten handelte es sich dabei ausschließlich um Termingeburten in der 37. bis 42. Schwangerschaftswoche. Bei 5 Frauen (21%) kam es zu Frühgeburten.

Fertilitätsstörungen im Sinne von Frühgeburten oder Aborten hatten demnach 19 Patientinnen (28%). In 3 Fällen (4%) handelte es sich um Frühgeburten, in 16 Fällen (21%) um Aborte und in 2 Fällen um Frühgeburten und Aborte.

Im folgenden wurde untersucht, ob die genannten Störungen mit anderen Merkmalen der Patientinnen in einem signifikantem Zusammenhang standen. **Rauchen** in der aktuellen Schwangerschaft hing mit früheren Frühgeburten und/oder Aborten zusammen. Während von den 51 Frauen, die nicht rauchten, nur 22% Aborte und/oder Frühgeburten hatten, waren es unter den 15 Patientinnen mit Nikotinabusus auch während dieser Schwangerschaft 53%, was sich als signifikant erwies. Die eine opiatabhängige Patientin weder hatte Frühgeburten noch Aborte, ohne daß man hieraus Schlußfolgerungen ziehen sollte.

Hinsichtlich der **Familiensituation** war der Zusammenhang nicht eindeutig: Patientinnen, die in nichtehelichen Lebensgemeinschaften lebten, hatten mit 45% deutlich häufiger Aborte bzw. Frühgeburten als verheiratete Frauen oder solche, die sich in einer momentanen Trennungssituation befanden. Die eine alleinstehende Patientin hatte weder einen Abort noch eine Frühgeburt. Bei Vorliegen **psychisch belastender Faktoren** war die Häufigkeit von Aborten und/oder Frühgeburten in der Anamnese gesteigert auf 31% gegenüber sonst 24%. Für das Vorliegen einer **familiären Prädisposition** konnte zwar kein signifikanter Zusammenhang mit früheren Aborten und/oder Frühgeburten nachgewiesen werden. Es fiel aber auf, daß Patientinnen mit Frühgeburten bei mehreren Verwandten immer auch selbst Aborte bzw. Frühgeburten in der Anamnese hatten. Die geschilderten Zusammenhänge unterstreichen die Bedeutung der Risikofaktoren für die Entstehung einer vorzeitigen Wehentätigkeit. In der

Bayerischen Perinatalerhebung, wiedergegeben von Thieme (1993), betrug die Häufigkeit von Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche 4,6%. Unter den Frauen ohne anamnestische und ohne medizinisch-gynäkologische Risikofaktoren war die Rate mit 3,8% erheblich niedriger. Frauen mit medizinisch-gynäkologischen Risikofaktoren hatten in 7,4% eine Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche und Frauen mit anamnestischen Risikofaktoren in 5,4%. Bei der Kombination beider Risikogruppen betrug das Risiko über 12%. Diese Zahlen finden in unserem Patientengut ihre Bestätigung.

6.3. Merkmale der aktuellen Schwangerschaft

Bei der ersten stationären Aufnahme hatten die Patientinnen durchschnittlich 28 Schwangerschaftswochen vollendet. Das Gestationsalter reichte von 16 bis 36 SSW. Der erste Klinikaufenthalt dauerte durchschnittlich 14 Tage mit einer Spanne von 2 bis zu 92 Tagen. In 14 Fällen waren bis zu vier weitere Klinikaufenthalte nötig, um die Frühgeburtsbestrebungen ausreichend zu therapieren. Die zweite stationäre Aufnahme erfolgte bei den betreffenden Patientinnen mit einem Gestationsalter von durchschnittlich 31 vollendeten Schwangerschaftswochen. Der Abstand zum ersten Klinikaufenthalt betrug im Mittel 43 Tage. In 3 Fällen mußte zusätzlich eine dritte stationäre Aufnahme und in 2 Fällen eine vierte stationäre Aufnahme erfolgen. Die **Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte** reichte von 2 bis zu 92 Tagen; durchschnittlich waren es 17 Tage. Es zeigte sich erwartungsgemäß, daß bei Patientinnen, die mehrmals stationär behandelt werden mußten, bei der ersten stationären Behandlung das Gestationsalter mit 25 versus 29 vollendeten SSW signifikant vermindert war.

Bei allen Patientinnen führte die aktuelle Schwangerschaft zu einer Lebendgeburt. In 42 Fällen (55%) erfolgte diese am Termin zwischen der vollendeten 37. und 42. Schwangerschaftswoche. **In den restlichen 34 Fällen (45%) kam es zu einer Frühgeburt.** Das durchschnittliche **Gestationsalter bei der Geburt** betrug 36 vollendete Schwangerschaftswochen. Der Bereich erstreckte sich von 27 bis 42 SSW. Diese Daten sprechen sehr deutlich für eine gute Wirksamkeit der Tokolyse mit Magnesium-Präparaten. Auch Spätling & Spätling (1988) sehen Magnesium als ein sehr

potentes Medikament zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit an. In deren Untersuchung konnte die Frühgeburtlichkeit bei Tokolyse mit Magnesium fast um den Faktor drei von 8,2% auf 2,8% gesenkt werden.

In 59 Fällen (78%) wurde nur ein Kind geboren, in 15 Fällen (20%) handelte es sich um Zwillinge und in 2 Fällen (3%) endete die Schwangerschaft mit einer Drillingsgeburt. Erwartungsgemäß war das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei Mehrlings-Schwangerschaften statistisch hochsignifikant verringert. Auch hinsichtlich des Geburtsmodus bestanden wie erwartet hochsignifikante Unterschiede im Gestationsalter bei der Geburt. In 51 Fällen (67%) erfolgte die Geburt spontan nach durchschnittlich 37,5 vollendeten SSW und in 25 Fällen (33%) wurde nach durchschnittlich 34 Schwangerschaftswochen ein Kaiserschnitt durchgeführt.

Das **mittlere Geburtsgewicht** des ersten Kindes betrug durchschnittlich 2779 g. Das leichteste Neugeborene wog 880 g und das schwerste 4500 g. Der **APGAR-Wert** für das erste Kind betrug nach 1 min durchschnittlich 8,5, nach 5 min 9,4 und nach 10 min 9,6. Der **arterielle Nabelschnur-pH** beim erstgeborenen Kind reichte von 7,01 bis zu 7,45. Im Durchschnitt betrug er 7,26. Jungen dominierten die **Geschlechterverteilung**. Von den insgesamt 95 Neugeborenen waren 58 (61%) Jungen und 37 (39%) Mädchen. Eine pränatale Lungenreifungsförderung (**RDS-Prophylaxe**) mit Celestan[®] erfolgte bei insgesamt 55 Patientinnen (72%). Die RDS-Prophylaxe erfolgte erstmals durchschnittlich 60 Tage vor der Geburt.

6.4. Einflüsse auf den Verlauf der aktuellen Schwangerschaft

Die **Körpergröße** der Patientinnen stand erstaunlicherweise in signifikantem Zusammenhang mit dem Vorkommen von Mehrlings-Schwangerschaften. Frauen, die nur ein Kind zur Welt brachten, waren durchschnittlich 166 cm groß und Frauen mit Mehrlingen 170 cm. In der Fachliteratur fanden sich keine derartigen Berichte. Daher ist es durchaus möglich, daß der Zusammenhang bei der Vielzahl der statistisch untersuchten Merkmale nur zufällig zustande kam (die Irrtumswahrscheinlichkeit für die statistischen Berechnungen betrug 5%; demnach kann jede 20. Untersuchung

zufällig signifikant ausfallen, ohne daß in der Realität ein solcher Zusammenhang besteht).

Bei Vorliegen von **Nierenerkrankungen** war das Gestationsalter bei Geburt um durchschnittlich 2 Schwangerschaftswochen vermindert. **Rauchen vor oder in der aktuellen Schwangerschaft** hing mit einem signifikant geringeren Gestationsalter zusammen: Frauen, die nie geraucht hatten, vollendeten durchschnittlich 37,0 SSW gegenüber 35,0 SSW bei den Frauen, die den Nikotinkonsum erst bei Beginn der aktuellen Schwangerschaft aufgaben und 34,6 SSW bei denen, die den Nikotinkonsum auch in der aktuellen Schwangerschaft fortsetzten. Bei der einen **opiatabhängigen** Patientin erfolgte die Geburt nach 39 vollendeten SSW gegenüber sonst durchschnittlich 36,2 SSW.

Das Gestationsalter stand in keinem Zusammenhang mit der Staatsangehörigkeit und der Familiensituation. Auch das Vorliegen von psychisch belastenden Faktoren oder einer familiären Prädisposition zur Frühgeburtlichkeit hatten keinen bedeutsamen Einfluß auf das Gestationsalter der aktuellen Schwangerschaft. Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen beispielsweise von Wulf (1995). Unter Berücksichtigung der Daten der Bayerischen Perinatalerhebung sei das relative Risiko für eine Frühgeburt bei Vorhandensein anamnestischer Faktoren verdoppelt; unter diese Risikofaktoren subsumierte Wulf auch die Merkmale Alter, Staatsangehörigkeit und Familienstand, für die bei uns kein derartiger Zusammenhang bestand. Wulf (1995) weist in diesem Zusammenhang auf den bedeutenden Einfluß der Schwangerenvorsorgeintensität hin und die Daten der BPE beziehen sich zu einem nicht kleinen Teil auf Patienten in ländlichen Gebieten mit einer schlechteren ärztlichen Versorgung. Daher ist es denkbar, daß sich unsere Patientinnen in diesen Merkmalen vom Patientenkollektiv der BPE unterscheiden.

Da für frühere Schwangerschaften (wie weiter oben gezeigt) durchaus ein Einfluß der sozioökonomischen Größen nachgewiesen werden konnte, kommt noch die Möglichkeit einer besonders guten Betreuung der Patientinnen in unserer Abteilung in Betracht. Vielleicht ist dies in den in unserem Perinatalzentrum gemachten Erfahrungen begründet.

Bei den betreffenden 40 Patientinnen ließ sich für einige der zur **Geburtsanamnese** gehörenden Merkmale (Zahl der bisherigen Geburten, Graviditäten, Interruptiones und Aborte) kein Zusammenhang mit dem Gestationsalter nachweisen. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich mit im Studiendesign begründet, zumal dieser Punkt keine besondere Berücksichtigung in der Art und Weise der Datenerhebung fand.

Bei einer schon in der Vergangenheit aufgetretenen Frühgeburtlichkeit hingegen dauerte die aktuelle Schwangerschaft durchschnittlich nur 33,8 SSW gegenüber sonst 36,0 SSW. Da dies nur 5 Frauen betraf, konnte dieser beträchtliche Unterschied nicht statistisch abgesichert werden. Ähnlich war es bei einer **raschen Schwangerschaftsfolge**: Das Gestationsalter betrug hier im Mittel nur 35,2 vollendete Schwangerschaftswochen gegenüber sonst 36,4 SSW. Das erforderliche Signifikanzniveau wurde wegen der relativ geringen Fallzahl wiederum nicht erreicht.

Auf den engen Zusammenhang zwischen solchen medizinisch-gynäkologischen bzw. anamnestischen Risikofaktoren wurde schon weiter oben verwiesen. Den wohl größten Einfluß soll in diesem Kontext ein Zustand nach Fehl-, Früh- oder Mangelgeburt haben (Creasy 1991, Wulf 1993 und 1995).

Frauen, bei denen eine pränatale Lungenreifungsförderung (**RDS-Prophylaxe**) durchgeführt wurde, hatten eine tendenziell verkürzte Schwangerschaftsdauer. Auch mit steigender Häufigkeit der Durchführung einer RDS-Prophylaxe nahm das mittlere Gestationsalter bei Geburt ab. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die RDS-Prophylaxe immer dann durchgeführt wurde, wenn sich eine vorzeitige Geburt anbahnte.

6.5. Wehentätigkeit

Fast alle Patientinnen dieser Untersuchung präsentierten sich bei der stationären Aufnahme mit einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Durchschnittlich hatten die Patientinnen 5,3 Wehen pro Stunde mit einem Bereich von 2 bis 12 Wehen pro Stunde. Im weiteren Verlauf nahm die Wehenzahl signifikant ab und verringerte sich auf durchschnittlich 4,5 am zweiten Tag. Am dritten Tag hatten die Patientinnen im Mittel 3,9 Wehen und am vierten 3,5. Am fünften Tag waren es im Durchschnitt nur noch 3,1

Wehen täglich. Diese Veränderungen waren statistisch hochsignifikant. Die „Canadian Preterm Labour Investigation Group“ bezweifelte den Nutzen einer Tokolyse überhaupt. Dem können wir nicht zustimmen: Unsere Daten sprechen sehr deutlich für eine gute Wirksamkeit einer tokolytischen Behandlung überhaupt. Der Einsatz insbesondere von Magnesium-Präparaten findet hier seine Bestätigung. Wie auch Spätling & Spätling (1988) betrachten wir Magnesium als ein sehr potentes Medikament zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit.

Auch im weiteren Verlauf nahm die Häufigkeit von im CTG nachweisbarer Wehen kontinuierlich ab. Dies unterstreicht das oben Gesagte. Wegen der fehlenden bzw. nur sehr geringen Nebenwirkungen des Magnesiums war bei den betreffenden Patientinnen eine Behandlung auch über einen längeren Zeitraum möglich. Auch dieser Umstand ist ein Argument gegen den Einsatz von β -Mimetika, die nur für eine begrenzte Zeit eingesetzt werden sollten.

Analog zur Zahl der Wehen nahm unter der tokolytischen Behandlung mit Magnesium auch der Anteil der Patientinnen, bei denen eine Wehentätigkeit vorlag, stetig ab. Nach etwa einer Woche waren nur noch bei weniger als der Hälfte der Patientinnen Wehen nachweisbar.

6.6. Tokolytische Behandlung

Entsprechend dem Studiendesign erfolgte bei allen Patientinnen eine Tokolyse mit **Magnesium zur Prävention einer Frühgeburt**. Nur in einem Fall begann die tokolytische Behandlung nicht am Tag der Aufnahme. In 51 Fällen wurde Magnesium parenteral und oral zugeführt, in 2 Fällen nur parenteral und in 13 Fällen bekamen die Patientinnen nur Magnesium in Tablettenform. Bei 10 Patientinnen wurde eine auswärts begonnene Therapie mit Fenoterol (Partusisten[®]) fortgesetzt.

6.6.1. Stationäre Tokolyse

Bei den 75 Patientinnen erfolgte während des stationären Aufenthalts eine Tokolyse mit Magnesium. Das Gestationsalter bei Beginn der Therapie reichte von 16 bis 35 vollendeten SSW. Durchschnittlich hatte die Schwangerschaft bei der ersten tokolytischen Therapie 27,7 vollendete Schwangerschaftswochen gedauert. Von den 75

während des stationären Aufenthaltes tokolytisch behandelten Patientinnen erhielten 71 Magnesium in oraler Form als Tabletten. Fast zwei Drittel erhielten anfangs 4 Tabletten je Tag. Die Dosis schwankte zwischen 2 und 8 Tabletten pro Tag. Im Verlauf der oralen Magnesium-Therapie wurde die Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Zustand bis zu 5mal geändert. Die Abweichungen vielen jedoch eher moderat aus. Die Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe im Rahmen des stationären Aufenthaltes betrug durchschnittlich 17,3 Tage und reichte von 2 bis zu 92 Tagen.

63 Patientinnen wurde neben der oralen Therapie Magnesium parenteral in Form von Ringer-Laktat-Lösung als Infusion zugeführt. Die Dosierung reichte von 1,6 mmol/h bis zu 8,1 mmol/h. Zu Beginn der Anwendung schwankte die Dosierung zwischen 3,2 mmol/h und 6,4 mmol/h. Im weiteren Therapieverlauf wurde die Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Zustand bis zu 12mal geändert. Auch hier waren die Veränderungen der Dosis eher gering. Die Gesamtdauer der parenteralen Magnesiumgabe betrug im Mittel 17,0 Tage mit einem Bereich von bis 1 bis zu 88 Tagen.

Mit 58 die meisten Patientinnen erhielten Magnesium in oraler und intravenöser Form. 12 Patientinnen wurden nur oral und 5 Patientinnen nur parenteral behandelt. Bei den von oraler und intravenöser Magnesium-Therapie betroffenen 58 Patienten war die zeitliche Abfolge wie folgt: Bei 42 Patientinnen erfolgte zuerst eine intravenöse und dann z.T. überlappend eine orale Therapie mit Magnesium. Der Abstand zwischen dem erstmaligen Einsatz der beiden Applikationsformen betrug durchschnittlich 8 Tage. Bei 5 Patientinnen wurde gleichzeitig mit einer oralen und intravenösen Therapie begonnen. Bei 11 Patientinnen wurde zuerst mit einer oralen und dann - wiederum z.T. überlappend - mit einer intravenösen Magnesium-Therapie begonnen. Der Abstand betrug dabei im Mittel 8,5 Tage.

Im folgenden wird der **Zusammenhang zwischen der Dosierung von intravenös verabreichtem Magnesium und der Wehentätigkeit** dargestellt. Mit stärkerer Wehentätigkeit zu Beginn einer tokolytischen Behandlung wurde Magnesium erwartungsgemäß in höherer Dosierung verabreicht. Dies ist hier im Sinne einer Selektion der Patientinnen für die folgenden Ausführungen mit zu berücksichtigen. Damit ist zu erklären, daß bei der geringsten Dosierung von 3,2 mmol/h nach 8 Tagen

keine der hiermit therapierten Frauen noch eine pathologische Wehentätigkeit hatte, sehr wohl dagegen die mit höheren Dosierungen behandelten. Bei einer Dosis von 4,8 mmol/h verringerte sich die Wehentätigkeit während der ersten beiden Wochen nach Behandlungsbeginn von ca. 6 Wehen je Stunde auf durchschnittlich etwas weniger als 2 Wehen pro Stunde. Bei einer Dosierung von 6,4 mmol/h dagegen nahm die Wehentätigkeit rascher ab. Nach ca. einer Woche war die durchschnittliche Wehenhäufigkeit auf das Niveau der nur mit 4,8 mmol/h Behandelten gefallen.

In der Folge hatten jene Frauen, die mit höheren Dosierungen von Magnesium behandelt wurden, eine geringere Wehentätigkeit. Insofern ist also die tokolytische Wirksamkeit auf Grund unserer Untersuchung nicht nur als nachgewiesen zu betrachten; vielmehr findet sich auch eine Wirkungszunahme mit höherer Dosierung. Demnach sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand eher mit höheren Mengen gearbeitet werden. Nach Spätling (1995) kann die Dosis ohne daß unerwünschte Wirkungen auftreten bis zur Konsistenzverringering des Stuhlganges gesteigert werden.

Nelson & Grether (1995) beobachteten, daß bei Kindern nach Tokolyse mit Magnesium in hohen Dosierungen die Inzidenz der Zerebralpareesen vermindert ist. Auch wenn diese Erkenntnis bisher noch nicht abschließend gesichert werden konnte (Hirtz & Nelson), so ist doch darauf hinzuweisen, daß für die β -Mimetika kein derartiger Zusammenhang gefunden wurde. Dies unterstreicht die Forderung nach einer Tokolyse mit Magnesium in hohen Dosierungen, da das outcome des Neugeborenen ja die eigentliche Zielgröße einer tokolytischen Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit sein muß. In den USA ist nach Gordon & Iams (1995) und Hill (1995) Magnesium mittlerweile das am häufigsten verwendete Tokolytikum. Der Grund dafür dürfte u.a. in den im Vergleich zu den β -Mimetika geringen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit zu suchen sein.

Levav et al. (1998) berichten über beidseitige pathologische Frakturen des Kalkaneus bei einer 35jährigen Frau nach der Langzeit-Tokolyse mit Magnesiumsulfat. Hierbei handelte es sich um ein Fallbeispiel und die Autoren verweisen ausdrücklich auf die Bettlägrigkeit der Patientin und eine Thrombembolieprophylaxe als mögliche Ursachen. Wir fanden keine derartigen Nebenwirkungen des Magnesiums. Trotzdem sollte der Einsatz nicht kritiklos erfolgen.

6.6.2. Ambulante Tokolyse

Nach Abschluß der stationären Behandlung erhielten 68 Patientinnen (89,5%) weiterhin Magnesium. Bis auf zwei dieser 68 Patienten (3,0%) nahmen alle die verschriebenen Magnesium-Tabletten bis zur Entbindung ein. Bei 44 der 68 Patienten (65%) traten unter dieser Therapie keine erneuten Wehen auf. Bei 23 (34%) dagegen kam es zu erneuten Wehen.

Die 8 Patientinnen, die im Anschluß an den stationären Aufenthalt keine ambulante Magnesium-Therapie erhielten, hatten ein signifikant verkürztes Gestationsalter bei der Geburt. Ohne ambulante Magnesiumgabe betrug das Gestationsalter bei Geburt durchschnittlich 32 SSW. Bei ambulanter Magnesium-Therapie, unter der keine Wehen auftraten, waren es dagegen 38 SSW gegenüber 35 SSW bei den restlichen Frauen. Dies widerspricht der Meinung von Spätling, der enteral zugeführtes Magnesium nicht als eigentliches Tokolytikum ansieht, sondern nur von einer Substitution spricht. Der Autor weist allerdings gleichzeitig darauf hin, daß viele Schwangere einen latenten Magnesiummangel, bedingt vor allem durch die erhöhte Ausscheidung im Urin, haben. Hierin dürfte die Erklärung für die gute Wirksamkeit der ambulanten Magnesiumgabe liegen. Ob diese nun als Tokolytikum zu bezeichnen ist oder „nur“ eine Substitutionsbehandlung darstellt, dürfte nicht den Kern der Diskussion darstellen. Wir können mit unserer Untersuchung nur die dringende Empfehlung zur Applikation von Magnesium aussprechen.

6.6.3. Direkter Vergleich zwischen Magnesium und Partusisten

10 Patientinnen erhielten außer Magnesium Partusisten bzw. waren damit schon auswärts behandelt worden, so daß diese Therapie bei uns nur fortgesetzt wurde. Bei den 10 mit Partusisten behandelten Patientinnen hatte die Schwangerschaft bei Beginn der Tokolyse ein Gestationsalter von 24 bis 34 vollendeten SSW mit einem Durchschnitt von 29,1 SSW. Bei den nur mit Magnesium behandelten Frauen betrug die Dauer der Schwangerschaft bei Tokolysebeginn zwischen 16 und 36 SSW mit einem Durchschnitt von 27,9 Schwangerschaftswochen. Wegen der geringen Fallzahl der mit Partusisten behandelten Patientinnen war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Es zeigte sich, daß Frauen, die Partusisten erhielten, anfangs mehr Wehen hatten als andere. Dieser Unterschied zu den nur mit Magnesium behandelten Frauen glich sich im Verlauf der ersten 7 Behandlungstage aus; nur an den ersten 3 Behandlungstagen war ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wehentätigkeit zwischen den beiden Gruppen festzustellen. In beiden Untergruppen nahm im weiteren Verlauf die Häufigkeit der Wehen kontinuierlich ab, ohne daß dieser Rückgang durch die Gabe von Partusisten stärker ausgefallen wäre. Der anfänglich stärker ausfallende Abfall der Wehentätigkeit bei Partusistengabe ist daher auf eine Selektion des Patientengutes mit häufigeren Wehen zurückzuführen, der vermutlich auch bei alleiniger Magnesium-Applikation in gleicher Stärke stattgefunden hätte. Alle Frauen, bei denen Partusisten zum Einsatz kam, erhielten immer auch Magnesium. Bei der direkten Gegenüberstellung der beiden Tokolytika konnten wir keinen Vorteil der β -Mimetika finden. Nach 3 Behandlungstagen war in beiden Gruppen die gleiche Wehenhäufigkeit zu finden. Unter Berücksichtigung der geringen Nebenwirkungsrate des Magnesiums ist dieses daher den β -Mimetika eindeutig überlegen.

6.7. Vaginale bzw. zervikale Infektionen und Wehentätigkeit

In den Abstrichen von der vaginalen Schleimhaut und der Zervix waren bei 32 Patientinnen (42%) fakultativ pathogene Mikroorganismen nachweisbar. Dies unterstreicht deren Bedeutung in der Auslösung einer vorzeitigen Wehentätigkeit, die mittlerweile allgemein anerkannt ist (McGregor et al. 1988, Norman et al. 1994, Egarter & Husslein 1996). Leider wurden im Studiendesign dieser Erhebung Antibiotika nicht ausreichend berücksichtigt. Hier sollten Folgestudien ansetzen.

Am häufigsten wurden gram-positive Kokken und Chlamydien, Ureaplasmen u. Mykoplasmen nachgewiesen, was dem von Martius (1992) beschriebenen Erregerspektrum entspricht.

Bei Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen war der Anteil von Patientinnen, bei denen eine pathologische Uterusaktivität nachweisbar war, deutlich höher als bei den anderen Frauen. Dies konnte für den Zeitraum zwischen dem 5. und 13. Tag nach der stationären Aufnahme

statistisch abgesichert werden. Auch die durchschnittliche Wehenzahl pro Stunde differierte signifikant in Abhängigkeit vom Erregernachweis.

Bei Vorhandensein einer Infektion überhaupt und auch jeder einzelnen Erregergruppe war das Gestationsalter bei Geburt um bis zu 1,4 SSW vermindert. Diese Unterschiede konnten bei den teilweise geringen Fallzahlen allerdings nicht statistisch abgesichert werden.

Im Zusammenhang mit dem Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen gab es eine weitere Auffälligkeit. Es zeigte sich, daß für solche Patientinnen, bei denen **keine** fakultativ pathogenen Mikroorganismen nachgewiesen wurden, die mittlere Zahl der Wehen in den ersten 4 Tagen des Untersuchungszeitraums statistisch signifikant mit dem Gestationsalter bei der Entbindung korrelierte. Bei den Patientinnen **mit** pathologischem Erregernachweis bestand dagegen kein derartiger Zusammenhang. Copper (1990) hingegen meint, daß die Häufigkeit von subjektiv spürbaren Wehen keine prognostische Aussagekraft hat. Auch Spätling (1995 und 1996) weist auf den geringen prognostischen Wert des normalen CTG hin. Dem muß an dieser Stelle widersprochen werden. Wenn man Patientinnen mit Infektionen außer acht läßt, scheint durchaus ein Zusammenhang zwischen Wehenfrequenz und der Dauer der Schwangerschaft zu bestehen. Auch ist zu vermuten, daß eine Antibiotika-Behandlung von Einfluß war, dieser aber im Rahmen der vorliegenden Studie nicht evaluiert werden konnte. Die diesbezüglich vorliegenden Erkenntnisse verweisen auf einen engen Zusammenhang zwischen Infektion und vorzeitiger Wehentätigkeit. Dieser sollte mit einer prospektiven Studie unter Berücksichtigung des intervenierenden Einflusses von Antibiotika näher evaluiert werden. Dabei sollte die multifaktorielle Genese der vorzeitigen Wehentätigkeit nicht vergessen werden, auch wenn diese bisher keineswegs in allen Einzelheiten verstanden ist.

6.8. Falldarstellungen

Der erste Fall mit Uterus bicornis demonstriert die typische Symptomatik: Die Patientin hatte mehrere Aborte in der Vergangenheit. Eine Hysteroskopie (HSK) führte in Verbindung mit der Laparoskopie (LSK) zur Diagnose der uterinen Fehlbildung.

Die Tokolyse mit parenteral und oral appliziertem Magnesium zeigte einen sehr schnell einsetzenden Erfolg, so daß die Patientin nach einem stationären Aufenthalt von einer Woche wieder entlassen werden konnte. Wegen der uterinen Fehlbildung sollte kein Spontanpartus, sondern eine Sectio erfolgen.

In der 39. Schwangerschaftswoche kam die Patientin zu der geplanten Sectio. Frau S. konnte die Klinik mit einem gesunden männlichen Neugeborenen verlassen. Das Geburtsgewicht betrug 3300 g; die APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten waren 9/10/10; der Nabelschnur-pH betrug 7,31.

Der zweite Fall demonstriert, daß bei weiter fortgeschrittener Frühgeburtlichkeit auch eine Tokolyse mit Magnesium nicht immer erfolgreich ist. Auch die besondere Problematik von Mehrlings-Schwangerschaften wird deutlich. Bei guter interdisziplinärer Zusammenarbeit am besten in einem Perinatalzentrum haben mittlerweile auch sehr kleine Frühgeborene eine gute Prognose.

7. Zusammenfassung

Diese Studie untersucht 76 Patientinnen mit stationärem Aufenthalt wegen einer Neigung zur Frühgeburtlichkeit und einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Der Untersuchungszeitraum reichte von Mai 1996 bis Januar 1998. Alle Patientinnen erhielten eine tokolytische Behandlung mit Magnesium. Das Durchschnittsalter betrug 29,6 Jahre. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug bei der stationären Aufnahme 28 vollendete Schwangerschaftswochen mit einem Bereich von 16 bis 36 SSW. Die Gesamtdauer der stationären Aufenthalte betrug durchschnittlich 17,4 Tage und reichte von 2 bis 92 Tagen. Bei Aufnahme hatten die Patientinnen im Mittel 5,3 Wehen pro Stunde. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Wehenfrequenz und der Anteil der Patientinnen mit einer vorzeitigen Wehentätigkeit signifikant. Nach einer Woche hatte nur noch die Hälfte der Patientinnen Wehen. Mit höherer Dosierung des parenteral verabreichten Magnesiums kam es zu einer stärkeren Abnahme in der Wehenhäufigkeit. Auch bei ambulanter Nachbehandlung mit Magnesium in oraler Darreichungsform war die Schwangerschaftsdauer signifikant verlängert. Bei der direkten Gegenüberstellung der beiden Tokolytika konnten wir keinen Vorteil der β -Mimetika finden.

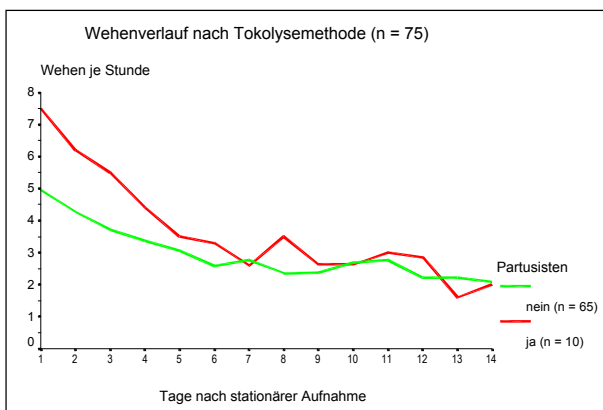
Alle Patientinnen konnten die Schwangerschaft mit einer Lebendgeburt beenden. In 15 Fällen (20%) handelte es sich um Zwillinge und in 2 Fällen kam es zu einer Drillingsgeburt. In 51 Fällen (67%) erfolgte die Geburt spontan und in 25 Fällen (33 %) wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt. Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Geburt betrug 36 vollendete Schwangerschaftswochen. Der Bereich erstreckte sich von 27 bis 42 SSW. In 42 Fällen (55%) erfolgte eine Geburt am Termin zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche. In den restlichen 34 Fällen (45%) kam es zu einer Frühgeburt zwischen der 27. und 36. Schwangerschaftswoche. Das mittlere Geburtsgewicht des ersten Kindes betrug durchschnittlich 2779 g. Der arterielle Nabelschnur-pH beim erstgeborenen Kind war im Mittel 7,26.

In den Abstrichen von der vaginalen Schleimhaut und der Zervix waren bei 32 Patientinnen (42%) fakultativ pathogene Mikroorganismen nachweisbar. Das Gestationsalter bei Geburt war in diesen Fällen um 1,4 SSW vermindert. Dies unterstreicht die Bedeutung von fakultativ pathogenen Mikroorganismen in der Ätiologie der Frühgeburtlichkeit.

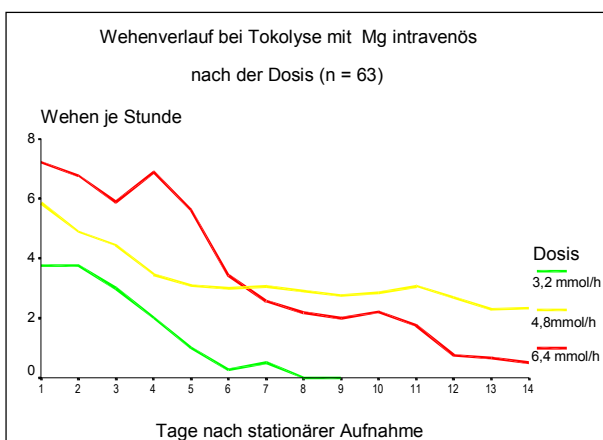
Als Schwerpunkt der vorliegenden Erhebung ist festzuhalten, daß Magnesium sich als wertvolles Medikament in der Behandlung der oft multifaktoriell verursachten vorzeitigen Wehentätigkeit erwies. Wir können die ambulante und stationäre Behandlung ohne Einschränkung empfehlen. Obwohl Spätling und andere Autoren der Meinung sind, daß Magnesium nicht als eigentliches Tokolytikum zu bezeichnen sei, fassen wir es als solches auf, da es tatsächlich eine ausreichende wehenhemmende Wirkung hat.

Für die Praxis lassen sich die folgenden Schlußfolgerungen ableiten:

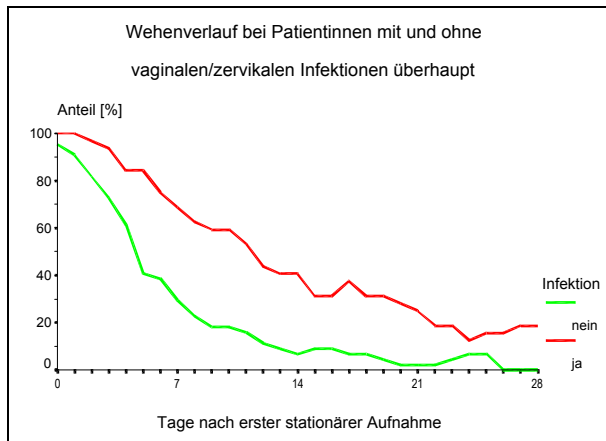
1. Unterschiedliche Tokolyse-Arten zeigen keine wesentlichen Unterschiede im Ablauf der Schwangerschaft.
2. Eine Therapie mit Magnesium ist ausreichend tokolytisch wirksam. β -Mimetika werden kaum noch eingesetzt:



3. Bei höherer Dosierung von Magnesium nimmt die Wehenhemmung zu.



4. Bei Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen in den Vaginal- oder Zervikalabstrichen ist die Tokolyse weniger erfolgreich, was sich in einer kürzeren Tragzeit ausdrückt:



8. Literaturverzeichnis

- [1] Acién P:
Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women.
Human Reprod; 12:1372-1376, 1997.
- [2] American Fertility Society:
The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusions, tubal occlusions secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions.
Fertil and Steril; 49:944-955, 1988.
- [3] Bacsko G:
Uterine surgery by operative hysteroscopy.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 71:219-222, 1997.
- [4] Barnes F:
Hour-glass contraction of the uterus treated with nitrite of amyl.
Br Med J 1:377, 1882.
- [5] Barnes F:
Hour-glass contraction of the uterus treated with nitrite of amyl.
Br Med J 1:377, 1882.
- [6] Bayhi DA; Sherwood CDA; Campbell CE:
Intravenous nitroglycerin for uterin inversion.
J Clin Anesth; 4:487-488, 1992.
- [7] Ben-Rafael Z; Seidman DS; Recabi K; Bider D; Mashiach S:
Uterine Anomalies.
J Reprod Med; 36:723-727, 1991.
- [8] Bottoms S:
Delivery of the premature infant.
Clin Obstet Gynecol; 38:780-789, 1995.
- [9] Boyle JG:
Beta-adrenergic agonists.
Clin Obstet Gynecol; 38:688-696, 1995.
- [10] Bronstein JM; Cliver SP; Goldenberg RL:
Practice variation in the use of interventions in high-risk obstetrics.
Health Serv Res; 32:825-39, 1998.
- [11] Brown CE:
Intrapartal tocolysis: an option for acute intrapartal fetal crisis.
J Obstet Gynecol Neonatal Nurs; 27:257-61, 1998.

- [12] Brun JL; Lemoine P:
Uterine malformations. diagnosis, prognosis and treatment.
Presse Med 24:1658-1662, 1995.
- [13] Brunham RC; Holmes KK; Embree JE:
Sexually transmitted diseases in pregnancy.
In: Holmes KK; Mardh PA; Sparling PF (Hrsg.): Sexually transmitted diseases.
New York, McGraw-Hill, S. 771-801, 1990.
- [14] Buhimschi I; Vallampalli C; Dong YL:
Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in
control of human uterine contractility during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol; 172:1577-1584, 1995.
- [15] Burghardt R; Barhomi R; Dookwah H:
Endocrine regulation of myometrial gap junctions and their role in parturition.
Semin Reprod Endocrinol; 11:250-260, 1993.
- [16] Cabrol D; Grange G:
Role of cervical modifications in threatened premature labor
J Gynecol Obstet Biol Reprod; 27:259-64, 1998.
- [17] Chang PL; Newton ER:
Predictors of antibiotic prophylactic failure in post-cesarean endometritis.
Obstet Gynecol; 80:117-122, 1992.
- [18] Copper RL; Goldenberg RL; Davis RO; Cutter BR; Dubard MB; Corliss DK;
Andrews JB:
Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination findings in
women at risk of preterm delivery
Am J Obstet Gynecol; 162:748, 1990.
- [19] Creasy RK:
Lifestyle influences on prematurity.
J Dev Physiol; 15:15-20, 1991.
- [20] Creasy RK:
Preterm birth prevention: where we are?
Am J Obstet Gynecol; 168:1223-1230, 1993.
- [21] David M; Gungor L; Lichtenegger W:
Tokolyse mit einem Nitroglycerinpflaster.
Zentralbl Gynakol; 120:126-8, 1998
- [22] de Muylder X; Wesel S; Drama M; Candeur M:
A woman's attitude toward pregnancy. Can it predispose her to preterm labour?
J Reprod Med; 37:339-342, 1992.

- [23] DeRosaryo M; Nahrwold M; Hill A:
Plasma levels and cardiovascular effects of nitroglycerin in pregnant sheep.
Can Anaesth Soc J 27:560-564, 1980.
- [24] Egarter C; Husslein P:
Frühgeburtlichkeit und intrauterine Infektion.
Geburtshilfe Frauenheilkd; 56:M138-140, 1996.
- [25] Egarter C; Leitich H; Karas M; Wieser F; Husslein P; Kaider A; Schemper M:
Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis.
Am J Obstet Gynecol; 176:322, 1996.
- [26] Ernest JM; Givner LB:
A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes.
Am J Obstet Gynecol 170: 516-521, 1994.
- [27] Erny R; Pigne A; Prouvost C:
The effects of oral administration of progesterone for premature labour.
Am J Obstet Gynecol, 154:525-529, 1996.
- [28] Europe-Finner GN; Phaneuf S; Mardon HJ; Bernal AL:
Human myometrial $G\alpha_s$ -small (with serine) and G_s -large (with serine) messenger ribonucleic acid splice variants promote the increased expression of 46- and 54-kilodalton $G\alpha_s$ protein isoforms in pregnancy and their down-regulation during labor.
J Clin Endocrinol Metab; 81:1069-1075, 1996.
- [29] Fedele L; Bianchi S; Marchini M; Franchi D; Tozzi L; Dorta M:
Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus.
Fertil Steril; 65:750-752, 1996.
- [30] Fedele L; Bianchi S:
Hysteroscopic metroplasty for septate uterus.
Hysteroscopy; 22:473-489, 1995.
- [31] Ferguson JE; Dyson DC; Schutz T; Stevenson DK:
A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome.
Am J Obstet Gynecol; 163:5-11, 1990.
- [32] Fonunato SJ; Welt ST; Eggleston M; Cole J; Bryant EC; Dodson MG:
Prolongation of the latency period in preterm premature rupture of the membranes using prophylactic antibiotics and tocolysis.
J Perinat; 10:252-256, 1990.

- [33] Gardner MO; Goldenberg RL:
The clinical use of antenatal steroids.
Clin Obstet Gynecol; 38:746-754, 1995.
- [34] Gibbs RS; Romero R; Hillier SL; Eschenbach DA; Sweet RL:
A review of premature birth and subclinical infection.
Am J Obstet Gynecol 166:1515-1528, 1992.
- [35] Gleiter CH; Schreeb KH; Goldbach S; Herzog S; Cunze T; Kuhn W:
Fenoterol increases erythropoietin concentrations during tocolysis.
Br J Clin Pharmacol; 45:157-9, 1998.
- [36] Golan A; Langer R; Neuman M; Wexler S; Seger E:
Obstetric outcome in Women with congenital uterine malformations
J Reprod Med; 37:233-236, 1992.
- [37] Goldenberg RL; Rouse DJ:
Prevention of premature birth.
N Engl J Med; 339:313-20, 1998.
- [38] Gomez R; Galasso M; Romero R; Mazor M; Sorokin Y; Goncalves L;
Treadwell M:
Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital
examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients
with preterm labour and intact membranes.
Am J Obstet Gynecol; 171:956, 1994.
- [39] Gordon MC; Iams JD:
Magnesium sulfate.
Clin Obstet Gynecol; 38:706-712, 1995.
- [40] Gordon MC; Samuels P:
Indomethacin.
Clin Obstet Gynecol; 38:697-705, 1995.
- [41] Grant A:
Cervical cerclage to prolong pregnancy.
In: Chalmers I; Enkin M; Keirse MJNC (Hrsg.): Effective care in pregnancy and
childbirth. Oxford, University Press, S. 633-646, 1990.
- [42] Grether JK; Hoogstrate J; Selvin S; Nelson KB:
Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death.
Am J Obstet Gynecol; 178:1-6, 1998.
- [43] Groome, LJ; Goldenberg KL; Cliver SP; Davis RO; Copper RL:
Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after beta-sympathomimetic
tocolysis. The march of dimes multicenter study group.
Am J Obstet Gynecol; 167:873-879, 1992.

- [44] Grospietsch G:
Nebenwirkungen der betamimetischen tokolytischen Therapie bei der Mutter und Möglichkeiten der Antagonisierung.
In: Jung R; Renner M (Hrsg.): Tokolyse und Betamimetika. Darmstadt, Steinkopff, 1990.
- [45] Grospietsch G:
Wirkungen und Nebenwirkungen der betamimetischen Therapie bei Mutter und Kind.
In: Spätling L; Fallenstein F (Hrsg.): Bolustokolyse in Theorie und Praxis. Darmstadt, Steinkopff, 1993.
- [46] Gutmann JN:
Imaging in the evaluation of female reproduction.
J Reprod Med; 37:54-61, 1992.
- [47] Hankins GDV:
Complications of beta-sympathomimetic tocolytic agents.
In: Clark SL; Cotton DB; Hankins GD; Phelan JP (Hrsg.): Critical care obstetrics. Boston, Blackwell Scientific :231-244, 1991.
- [48] Hein HA:
Indomethacin tocolysis [letter]
Am J Obstet Gynecol; 178:198, 1998.
- [49] Heinonen PK; Saarikoski S; Pystynen P:
Reproductive performance of women with uterine anomalies.
Acta Obstet Gynecol Scand 61:157-162, 1982.
- [50] Heinonen PK:
Unicornuate uterus and rudimentary horn.
Fertil Steril; 68:224-230, 1997.
- [51] Hermsteiner M; Kirschbaum M:
Vorzeitige Wehentätigkeit bei Wachstumsretardierung und Oligohydramnion.
Gynäkologe; 28:153-162, 1995.
- [52] Hill WC:
Risks and complications of tocolysis.
Clin Obstet Gynecol; 38:725-745, 1995.
- [53] Hillhouse EW; Grammatopoulos D; Milton NGN:
The identification of a human myometrial corticotropin-releasing hormone receptor that increases in affinity during pregnancy.
J Clin Endocrinol Metab; 78:736-741, 1993.
- [54] Hillier SL; Witkin SS; Krohn M; Watts DH, Kiviat NR; Eschenbach DA:
The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid

- infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection.
Obstet Gynecol 81:941-948, 1993.
- [55] Hirtz DG; Nelson K:
Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants.
Curr Opin Pediatr; 10:131-7, 1998.
- [56] Hist JJ; Chibbar R; Mitchel BF:
Role of oxytocin in the regulation of uterine activity during pregnancy and in the initiation of labour
Semin Reprod Endocrinol; 11:221-233, 1993.
- [57] How HY; Cook CR; Cook VD; Miles DE; Spinnato JA:
Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management.
J Matern Fetal Med; 7:8-12, 1998.
- [58] Hoyme UB:
Chlamydia trachomatis-Infektionen in der Schwangerschaft.
Gynäkologie und Geburtshilfe; 42-45, 1992.
- [59] Iams JD:
Current status of home uterine activity monitoring.
Clin Obstet Gynecol; 38:771-779, 1995.
- [60] Jacobsen LJ; De Cherney A:
Results of conventional and hysteroscopic surgery.
Human Reprod; 12:1376-1381, 1997.
- [61] Jaspers V; Spätling L; Fallenstein F; Quakernack K:
Magnesium, Kalzium, Hämoglobin, Hämatokrit, Östriol und HPL unter Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft.
Geburtsh Frauenheilk; 50:628-633, 1990.
- [62] Johnston MM; Sanchez-Ramos L; Vaughn AJ; Todd MW Benrubi GI:
Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: A randomized, prospective, double-blind trial.
Am J Obstet Gynecol; 163: 743-747, 1990.
- [63] Jung H:
Einleitung. Tokolyse und Betamimetika.
In: Jung R; Renner M (Hrsg.): Tokolyse und Betamimetika. Darmstadt, Steinkopff, 1990.
- [64] Kaempf JW:
Safety of antenatal indomethacin [letter]
Am J Obstet Gynecol; 178:873-4, 1998.

- [65] Keelan JA; Coleman M; Mitchell MD:
The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications.
Clin Obstet Gynecol; 40:460-78, 1997.
- [66] Keirse MJNC:
Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery.
Br J Obstet Gynaecol 97: 149-154, 1990.
- [67] Kovacevic M; Lusic N; Vukir R:
Congenital uterine anomalies in pregnancy.
Jugosl Ginekol Perinatol 30:117-119, 1990.
- [68] Kragt H, Keirse MJ:
How accurate is a women's diagnosis of threatened preterm delivery?
Br J Obstet Gynaecol; 97:317-323, 1990.
- [69] Kurki T; Hallman M; Zilliakus R; Teramo K; Yhkorkala O:
Premature rupture of membranes: effects of penicillin prophylaxis and long term outcome of the children.
Am J Perinat 1:11, 1992.
- [70] Lees CH; Campbell S; Jauniaux E; Brown R; Ramsay B; Gibb D Moncada S; Marin JF:
Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glycerole trinitrate, a nitrite oxide donator.
Lancet; 43:1325-1326, 1994.
- [71] Levav AL; Chan L; Wapner RJ:
Long-term magnesium sulfate tocolysis and maternal osteoporosis in a triplet pregnancy: a case report.
Am J Perinatol; 15:43-6, 1998.
- [72] Lewis PR; Calvin PM; Short RV:
Salivary oestriol and progesterone concentrations in women during late pregnancy, parturition, and the puerperium.
J Endocrinol; 115:177-181, 1987.
- [73] Lewis PR; Mercer BM:
Adjunctive care of preterm labor – the use of antibiotics.
Clin Obstet Gynecol; 38:755-770, 1995.
- [74] Lockwood CJ:
Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery. the detection of patients risks, and preventive therapies.
Curr Opin Obstet Gynecol 6:7-18, 1994.

- [75] Lockwood CJ:
The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery.
Clin Obstet Gynecol; 38:675-687, 1995.
- [76] Lockwood CJ; Costigan K; Ghidini A; Wein R; Chien D; Brown DL;
Alvarez M; Cetrulo CL:
Double-blind, placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm
membranc rupture.
Am J Obstet Gynecol; 169:970-976, 1993.
- [77] Lockwood CJ; Senyei AE; Dische MR; Casal D; Shah KD; Thung SN, Jones L;
Deligdisch L; Garite TJ:
Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor or preterm
delivery.
N Engl J Med; 325:669-674, 1991.
- [78] Lou HC; Nordentoft M; Jensen F; Prych O; Nim J; Hemmingsen R:
Psychosocial stress and severe prematurity.
Lancet; 340:54, 1992.
- [79] Ludwig KS:
Normale Entwicklung und Entwicklungsstörungen des weiblichen Genitale.
In: Köser O; Friedberg V; Ober G; Thomsen K; Zander J. (Hrsg.): *Gynäkologie
und Geburtshilfe*. 1. Aufl., Bd. I, Thieme Verlag Stuttgart 1969.
- [80] Lye SJ:
The initiation and inhibition of labour: toward a molcular understanding.
Semin Reprod Endocrinol; 12:284-297, 1994.
- [81] MacDonald PC; Casey ML:
The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of
labor and not indicative of a role for PGE2 in the initiation of human parturition.
J Clin Endocrinol Metab; 76:1332- 339, 1993.
- [82] Macones GA; Bader TJ; Asch DA:
Optimising maternal-fetal outcomes in preterm labour: a decision analysis.
Br J Obstet Gynaecol;105:541-50, 1998.
- [83] Maggi M; Vannelli GB, Fantoni G:
Endothelin in the human uterus during pregnancy.
J Endocrinol; 142:385-396, 1994.
- [84] Maneschi F; Zupi E; Marconi D; Valli E; Romanini C; Mancuso S:
Hysteroscopically detected asymptomatic mullerian anomalies. Prevalence and
reproductive implications.
J Reprod Med 40:684-688, 1995.

- [85] Martius J:
Hämolisierende Streptokokken der Gruppe B in der Geburtshilfe.
Der Frauenarzt 35:268-270, 1994a.
- [86] Martius G:
Pathologie der Geburt und der Nachgeburtsperiode.
in: Martius G; Breckwoldt M; Pfeleiderer A (Hrsg.): Lehrbuch der Gynäkologie
und Geburtshilfe. Thieme Verlag Stuttgart, 1994b.
- [87] Martius J:
Bacterial vaginosis.
In: Elsner P; Martius J (Hrsg.): Vulvovaginitis. New York, Marcel Dekker 345-
364, 1993.
- [88] Martius J:
Infektionsprophylaxe und Therapie der Frühgeburt.
Arch Gynecol Obstet; 257:451-457, 1995.
- [89] Martius J:
Screening zum Ausschluß von Infektionen in der Schwangerschaft.
Gynäkol Prax 16:17-26, 1992.
- [90] Mazor M; Hershkovitz R; Chaim W:
Human preterm birth is associated with systemic and local changes in
progesterone/ 17 β -estradiol ratios.
Am J Obstet Gynecol; 171:231-236, 1994.
- [91] McCormick MC:
Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensiv care units.
JAMA; 261:1767-1772, 1989.
- [92] Minkoff H; Mead P:
An obstetric approach to the prevention of early-onset group B beta-hemolytic
streptococcal sepsis.
Am J Obstet Gynecol; 154:973, 1986.
- [93] Myatt L; Moore SD:
Myometrium and preterm labour: stereroids and prostaglandins.
Semin Reprod Endocrinol; 12:298-313, 1994.
- [94] Nelon K B; Grether JK:
Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth-weight
infants?
Pediatr; 95:263-269, 1995.
- [95] Neuhaus W; Kribs A; Schmelzer M; Hamm W; Roth B; Bolte A:
Schwangerschaftserhaltende Maßnahmen bei vorzeitigem Blasensprung in der

22. SSW.
Z Geburtshilfe Neonatol; 202:35-7, 1998.
- [96] Novy MJ; McGregor JA; Iams JD:
New perspectives of the prevention of extreme prematurity.
Clin Obstet Gynecol; 38:790-808, 1995.
- [97] Ohlsson A; Wang E:
An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of the membranes.
Am J Obstet Gynecol; 162:809-818, 1990.
- [98] Palta M; Sadek M; Lim TS; Evans M; McGuinness G:
Association of tocolytic therapy with antenatal steroid administration and infant outcomes. Newborn Lung Project.
Am J Perinatol; 15:87-92, 1998.
- [99] Quatero HWP; Noort WA; Fry CH:
Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. Prostaglandins; 42: 137-150, 1991.
- [100] Quatero HWP; Fry C:
Placental corticotropin-releasing factor may modulate parturition.
Placenta; 10:439-443, 1989.
- [101] Raga F; Bauset C; Remohi J; Bonilla-Musoles F; Simon C Pellicer A:
Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies.
Hum Reprod 12:2277-2281, 1997.
- [102] Randolph JR; Ying YK; Maier DB:
Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency.
Fertil Steril; 46:828-832, 1986.
- [103] Ray D; Dyson D:
Calcium channel blockers.
Clin Obstet Gynecol; 38:713-724, 1995.
- [104] Reisenberger K; Egarter C; Puchner T:
Die Wertigkeit des Interleukin-8 als Marker für eine intrauterine Infektion.
Gyn Rdsch; 33:344, 1993.
- [105] Romero R; Baumann P; Gonzales R;
Amniotic fluid prostanoid concentrations increase early during the course of spontaneous labor at term.
Am J Obstet Gynecol; 171:1613-1620, 1994.

- [106] Romero R; Gomez R; Sepulveda W:
The uterine cervix. ultrasound and prematurity.
Ultrasound Gynecol 2:385, 1992.
- [107] Romero R; Jimenez C; Lohda AK:
Amniotic fluid glucose concentration: A rapid and simple method for the
detection of intraamniotic infection in preterm labor.
Am J Obstet Gynecol; 163:968-974, 1990.
- [108] Romero R; Oyarzun E; Mazor M; Sirtori M; Hobbins JC; Bracken M:
Meta-Analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm
delivery/low birth weight.
Obstet Gynecol 73: 576-582, 1989.
- [109] Romero R; Sibai B; Caritis S:
Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter,
randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.
Am J Obstet Gynecol; 169:764-774, 1993.
- [110] Roos R; Bösche C; Genzel-Boroviczény O; Knitza R; Vermold H; Hepp H:
Letalität und Komplikationen von Frühgeborenen heute.
Arch Gynecol Obstet; 257:471-480, 1995.
- [111] Rosanelli K:
Erkrankungen in der Neugeburtperiode.
In: Sitzmann F. C. (Hrsg.): Pädiatrie.
Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995.
- [112] Rouse DJ; Goldenberg DL; Civer SP; Cutter GR; Mennemeyer ST;
Fargason CA:
Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal
sepsis: a decision analysis.
Obstet Gynecol; 83:483, 1994.
- [113] Saling E; Raitsch S; Placht A; Fuhr N; Schumacher G:
Frühgeburten-Vermeidungs-Programm und Selbstvorsorge-Aktion für
Schwangere.
Der Frauenarzt; 35: 84-92, 1994.
- [114] Schneider H; Najem A; Malek A; Hänggi W:
Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die
Prävention.
Geburtsh u Frauenheilk; 54:12-19, 1994.
- [115] Schneider H; Berger-Menz E; Hänggi W:
Besonderheiten der Geburtseinleitung bei der kleinen Frühgeburt.
Arch Gynecol Obstet; 257:462-471, 1995.

- [116] Sciscione AC; Stamilio DM; Manley JS; Shlossman PA; Gorman RT; Colmorgen GH:
Tocolysis of preterm contractions does not improve preterm delivery rate or perinatal outcomes.
Am J Perinatol; 15:177-81, 1998.
- [117] Seo K; McGregor JA; French JI:
Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection.
Obstet Gynecol 79:75-80, 1992.
- [118] Spätling L:
Orale Magnesiumzusatztherapie bei voreitiger Wehentätigkeit.
Geburtsh Frauenheilk; 41:1-2, 1981.
- [119] Spätling L:
Therapie drohender Frühgeburt.
Arch Gynecol Obstet; 257:458-62, 1995.
- [120] Spätling L:
Tokolyse.
Z Geburtshilfe Neonatol; 201 Suppl 1:25-29, 1997.
- [121] Spätling L; Kunz PA; Huch A:
Magnesium and calcium excretion during pregnancy.
Mag Bull; 3:91-93, 1985.
- [122] Spätling L; Schneider H:
Tokolyse-Pharmaka, Indikation und Wertung.
Gynäkologe; 28:192-202, 1995.
- [123] Spätling L; Spätling G:
Magnesium supplementation in pregnancy: a doubleblind study.
Br J Obstet Gynaecol; 95:120-125, 1988.
- [124] Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 1995.
Metzler-Poeschel-Verlag, Stuttgart, 1996.
- [125] Steinborn A; von Gall C; Hildenbrand R; Stutte HJ; Kaufmann M:
Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor.
Obstet Gynecol; 91:329-35, 1998.
- [126] Strassmann P:
Die operative Vereinigung eines doppelten Uterus.
Zentralbl Gynäkol 254 (Suppl.):1322-1324, 1907.
- [127] Takemura M; Kimura T; Nomura S:
Expression and localization of human oxytocin receptor mRNA and its protein in chorion and decidua during parturition.
J Clin Invest; 93:2319-2323, 1994

- [128] Thieme C:
Geburtshilfe in Bayern - Frühgeburt.
BPE Jahresbericht S. 91 - 94, 1991.
- [129] Ulsenheimer K:
Behandlungspflicht beim Früh- und Neugeborenen aus juristischer Sicht.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 87:875-881, 1993.
- [130] Valenzuela GJ; Hewitt CW; Ducesay CA:
Endothelin-1 potentiates the in vitro contractile response of pregnant human myometrium to oxytocin.
Am J Obstet Gynecol; 172:1573-1576, 1995.
- [131] Van Haesebrouck P; Thiery M; Leroy JG; Govaert P; de Prater C; Coppens M; Cuvelier C; Dhont M:
Oligohydramnions, renal insufficiency, and ileal perforations in preterm infants after intrauterine exposure to indomethacin.
J Pediatrics; 113:738-743, 1988.
- [132] Van Overmeire B; Slootmaekers V; De Loor J; Buytaert P; Hagendorens M; Sys SU; Van Reempts PJ:
The addition of indomethacin to betamimetics for tocolysis: any benefit for the neonate?
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 77:41-5, 1998.
- [133] Walsh SW; Romney AD; Wang Y; Walsh MD:
Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta.
Am J Obstet Gynecol; 178:7-12, 1998
- [134] Wendelberger KJ:
Prostaglandin and leukotriene receptors in pulmonary, vascular, and uterine smooth muscle.
Semin Perinatol 11:1-11, 1987.
- [135] Wilson L; Parsons MT; Flouret G:
Inhibition of oxytocin-induced uterine contractions by an oxytocin antagonist in the pregnant baboon.
Am J Obstet Gynecol; 165:456-460, 1991.
- [136] Wilson-Costello D; Borawski E; Friedman H; Redline R; Fanaroff AA Hack M:
Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children.
Pediatrics; 101:315-322, 1998.
- [137] Winkel CA:
Diagnosis and treatment of uterine pathology.

In: Carr BC; Blackwell RE (Hrsg.): Textbook of reproductive medicine.
Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut, 1993.

- [138] Wolner-Hanssen P:
Trichomonas vaginitis.
In: Elsner P; Martius J (Hrsg.): Vulvo-vaginitis. New York, Marcel Dekker 365-383, 1990.
- [139] Wulf KH:
Effizienz und Inanspruchnahme der Schwangerenvorsorge.
Perinatal Medizin; 5:73-77, 1993.
- [140] Wulf KH:
Frühgeburt und Grenzen.
Arch Gynecol Obstet; 257:447-451, 1995.
- [141] Ziegler A:
Wirksamkeit von Nitratpflastern bei vorzeitiger Wehentätigkeit.
Gynäkol Praxis 20:25-26, 1996.

Anhang

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Frühgeburten-Frequenz und perinatale Mortalität von 1982 bis 1992 (nach Wulf 1995)	4
Tabelle 2: Nierenerkrankungen	54
Tabelle 3: Häufigkeit anderer als Nierenerkrankungen	54
Tabelle 4: Uterine Eingriffe.....	55
Tabelle 5: Psychische Belastungen.....	57
Tabelle 6: Die familiäre Belastung hinsichtlich einer Frühgeburtslichkeit	57
Tabelle 7: Zahl der bisherigen Schwangerschaften	59
Tabelle 8: Zahl der Interruptiones bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)	60
Tabelle 9: Zahl der Aborte bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40)	61
Tabelle 10: Zahl der Geburten bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40).....	62
Tabelle 11: Aborte und/oder Frühgeburten bei den Patientinnen nach einer familiären Belastung	66
Tabelle 12: Gestationsalter bei erster stationärer Aufnahme nach der Zahl der Klinikaufenthalte	71
Tabelle 13: Gestationsalter bei Geburt nach Mehrlings-Schwangerschaften	73
Tabelle 14: Geburtsgewicht.....	74
Tabelle 15: postpartale APGAR-Werte.....	75
Tabelle 16: arterieller Nabelschnur-pH	76
Tabelle 17: Häufigkeit von Infektionen (Mehrfachantworten möglich).....	77
Tabelle 18: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach der Zahl bisheriger Schwangerschaften	80
Tabelle 19: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach bisherigen Interruptiones bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40).....	81
Tabelle 20: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach bisherigen Aborten bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40).....	81
Tabelle 21: Dauer der aktuellen Schwangerschaft nach der Zahl bisheriger Geburten bei Frauen mit vorherigen Schwangerschaften (n = 40).....	82
Tabelle 22: Tragzeit der aktuellen SS bei den Frauen mit bisherigen Schwangerschaften (n = 40).....	82
Tabelle 23: Schwangerschaftsdauer nach dem Vorhandensein von Infektionen.....	84
Tabelle 24: Schwangerschaftsdauer nach der Durchführung einer RDS-Prophylaxe	84
Tabelle 25: Dosis der Tokolyse mit oral zugeführtem Magnesium.....	89
Tabelle 26: Dosis des zur Tokolyse intravenös zugeführten Magnesiums zu Beginn der Therapie.....	91

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Übersicht zur Pathogenese der Frühgeburt (nach Schneider et al. 1995)	7
Abbildung 2: Die Lokalisation der vorzeitige Kontraktionen auslösenden Organsysteme	8
Abbildung 3: Überblick über potentielle myometriale Einflußfaktoren für vorz. Wehenbeginn	9
Abbildung 4: Auslösung einer Frühgeburt durch Infektionen.....	14
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Uterus bicornis completus und incompletus	40
Abbildung 6: Operationssitus eines Uterus bicornis bei vaginalem Zugang nach Strassmann	43
Abbildung 7: Überblick zur tokolytischen Behandlung	50
Abbildung 8: Die Altersverteilung im Patientenkollektiv	51
Abbildung 9: Die Verteilung der Körpergröße im Patientenkollektiv.....	52
Abbildung 10: Die Verteilung der Gewichtszunahme im Patientenkollektiv.....	53

Abbildung 11: Die derzeitige Familiensituation.....	56
Abbildung 12: Vorliegen einer familiäre Prädisposition hinsichtlich Frühgeburtlichkeit.....	58
Abbildung 13: Zahl der bisherigen Schwangerschaften.....	59
Abbildung 14: Zahl der Interruptiones im Patientenkollektiv (n = 76).....	60
Abbildung 15: Zahl der Aborte im Patientenkollektiv (n = 76).....	61
Abbildung 16: Zahl der Geburten im Patientenkollektiv (n = 76).....	62
Abbildung 17: Verlauf der bisherigen Geburten.....	63
Abbildung 18: Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer Frühgeburtlichkeit.....	65
Abbildung 19: Verteilung des Gestationsalters bei der ersten stationären Aufnahme.....	67
Abbildung 20: Verteilung der Dauer des ersten stationären Aufenthalts.....	68
Abbildung 21: Zahl der stationären Aufenthalte.....	69
Abbildung 22: Gestationsalter bei zweiter stationärer Aufnahme.....	70
Abbildung 23: Verteilung der Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte.....	71
Abbildung 24: Verteilung des Gestationsalters bei Geburt.....	72
Abbildung 25: Häufigkeit von Mehrlingsgeburten.....	73
Abbildung 26: Verteilung des Geburtsgewichts des ersten Kindes.....	74
Abbildung 27: APGAR-Werte des ersten Kindes nach 1, 5 und 10 Minuten.....	75
Abbildung 28: Verteilung des arteriellen Nabelschnur-pH des ersten Kindes.....	76
Abbildung 29: Gestationsalter bei Geburt nach einem eventuellen Nikotinabusus.....	79
Abbildung 30: Das Gestationsalter bei Geburt nach Infektionen.....	83
Abbildung 31: Verteilung der Wehenhäufigkeit am ersten Tag nach stationärer Aufnahme.....	85
Abbildung 32: Zahl der Wehen während der ersten 5 Tage nach stationärem Aufenthalt.....	86
Abbildung 33: Mittlere Wehenzahl mit einfacher Standardabweichung während zwei Wochen.....	87
Abbildung 34: Anteil der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen im Verlauf.....	88
Abbildung 35: Verteilung des Gestationsalters bei Beginn der Wehenhemmung.....	89
Abbildung 36: Verlauf der Dosierung oral applizierten Magnesiums.....	90
Abbildung 37: Verteilung der Gesamtdauer der oralen Magnesiumgabe.....	91
Abbildung 38: Verlauf der Dosierung intravenös applizierten Magnesiums.....	92
Abbildung 39: Verteilung der Gesamtdauer der intravenösen Magnesiumgabe.....	93
Abbildung 40: Gestationsalter bei Entbindung nach einer ambulanten Magnesium-Therapie.....	94
Abbildung 41: Gestationsalter bei Beginn der Tokolyse bei Frauen mit und ohne Partusisten-Therapie ..	95
Abbildung 42: Verlauf der Wehentätigkeit bei Frauen mit und ohne Tokolyse mit Partusisten.....	96
Abbildung 43: Uterusaktivität nach Dosis der intravenösen Magnesium-Therapie.....	97
Abbildung 44: Verlauf des Anteils von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von Erregern.....	98
Abbildung 45: Wehenhäufigkeit im zeitlichen Verlauf nach dem Nachweis von Erregern.....	99
Abbildung 46: Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von Chlamydien, Urea- und Mykoplasmen.....	100
Abbildung 47: Der Anteil von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von gram-negativen Stäbchen..	100
Abbildung 48: Der Anteil von Frauen mit Wehen nach dem Nachweis von gram-positiven Kokken.....	101
Abbildung 49: Wehentätigkeit und Gestationsalter bei Frauen ohne Erregernachweis.....	102
Abbildung 50: Wehentätigkeit und Gestationsalter bei Frauen mit Erregernachweis.....	102
Abbildung 51: Klinischer Verlauf bei Frau H.....	104

Lebenslauf

Name: Sönke Wilfried Eger
Geburtsdatum und -ort: 19. August 1970 in Hamburg
Familienstand: ledig
Vater: Dr. med. Wilfried Eger
Mutter: Dr. med. Ingrid Eger, geb. Dekkert
Religion: evangelisch

Schulabschluß: Juni 1990: Abitur

Soziales Jahr: Kinderkrankenhaus Wilhelmstift bei Prof. Bukramkow in der Handchirurgie vom 01. Juni 1991 bis 01. Juli 1992.

Medizinstudium: Seit Oktober 1992 in Hamburg
August 1995: Ärztliche Vorprüfung
März 1997: Erster Abschnitt der Ärztliche Prüfung
Promotion: Seit September 1996 im AK-Barmbek
Betreuung durch Prof. Dr. med. Hackelöhr.

Beschäftigung: Seit November 1994 als 2. Chirurgische Assistenz in der Endo-Klinik.

Famulaturen

Juli 1996	Praxis für Gynäkologie, 6 Wochen
August 1997	Praxis für Augenheilkunde, 4 Wochen
September 1997	AK- Barmbek, Gynäkologie 4 Wochen
Juli 1998	Endo-Klinik Hamburg, Chirurgie, 4 Wochen

- Sönke Eger -