JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

PIEBER D, AFSCHAR P

Vorzeitige Wehentätigkeit: Grundlagen, Klinik, Diagnostik und Therapie

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Österreich), 34-39
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Schweiz), 29-34

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Vorzeitige Wehentätigkeit und drohende Frühgeburt: Grundlagen, Klinik, Diagnostik und Therapie

D. Pieber, P. Afschar

Die genauen Mechanismen der vorzeitigen und auch rechtzeitigen Wehenauslösung sind zum Teil nicht bekannt. Progesteron ist das wichtigste schwangerschaftserhaltende Hormon, während Cortisol im Tiermodell als wahrscheinlicher Trigger zur Wehenauslösung identifiziert wurde. Die Prostaglandine spielen als einzig gesicherte Uterotonine eine entscheidende Rolle in der Weheninduktion. Die Enzyme Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Prostaglandindehydrogenase (PGDH) sind für Synthese und Abbau der Prostaglandine verantwortlich. Diese beiden Enzyme werden zum Teil von Progesteron und Cortisol über die zugehörigen Rezeptoren reguliert. Beide Enzyme wirken hauptsächlich über den korrespondierenden Rezeptor, Progesteron kann auch an den Glukokortikoidrezeptor binden. In fast allen Arten kommt es im mütterlichen Serum vor Wehenbeginn zu einem dramatische Progesteronabfall, der eine Vorbedingung zur Wehenauslösung darzustellen scheint. Dieser Progesteronabfall fehlt beim Menschen, dennoch kommt es auch hier zu einem Funktionsverlust des Progesterons kurz vor Wehenbeginn, der als „funktioneller Progesteronabfall" bezeichnet wird. Ziel einer der geplanten Studien ist es, zu zeigen, daß Cortisol möglicherweise auch beim Menschen bei der Wehenauslösung eine entscheidende Rolle spielt und daher die exogene Glukokortikoidgabe bei drohender Frühgeburt bzw. die Rolle mütterlichen Stresses im Rahmen vorzeitiger Wehentätigkeit kritisch zu beleuchten ist. In der Studie sollen der Antagonismus zwischen Cortisol und Progesteron, der wahrscheinlich an der Weheninduktion beteiligt ist und der Einfluß der verschiedenen Steroidrezeptoren im Zusammenhang mit dem „funktionellen Progesteronabfall" untersucht werden. Der zweite Teil des Manuskriptes befaßt sich mit Empfehlungen für die Diagnostik, Klinik, Therapie und Management der drohenden Frühgeburt, betreffend den Zeitraum zwischen Eintreffen der Patientin und Entscheidung zur Entlassung oder zur Geburt auf der Station. Alle Aspekte von Diagnose, Therapie und Management betreffen Einlingsschwangerschaften. Alle Empfehlungen basieren auf den Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt, welche auf einem Konsensusmeeting von 8.–9. November 2002 in Pöllauberg, Steiermark, abgehalten wurden.

The exact mechanisms of labour induction in humans remain unclear. Progesterone is the main pro-pregnancy hormone. In animal models cortisol seems to trigger labour induction. The role of prostaglandins (PGs) as uterotonins in parturition is well established. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin dehydrogenase (PGDH) play a central role in the synthesis and metabolism of PGs. The steroid progesterone, as main pro-pregnancy hormone, and cortisol, as presumable trigger for labour, are involved in the regulation of COX-2 and PGDH. Both steroids mostly act through their corresponding receptor, progesterone can additionally act through the glucocorticoid receptor. In most species a dramatic fall of maternal progesterone serum levels, which seems to be a prerequisite for labour induction, is observed. In humans no such decrease can be detected. However, at the end of gestation the progesterone effect is diminished in humans, which is called "functional progesterone withdrawal". The aim of one of the planned studies is, to show that cortisol possibly is involved in labour induction in humans, and therefore, exogenous glucocorticoids as used in threatened preterm labour or maternal stress as cause of preterm labour is viewed more critically. The study will investigate the suggested antagonism of cortisol and progesterone likely involved in labour induction, and the role of the individual steroid receptors in connection with the "functional progesterone-withdrawal". Additionally the following recommendation on diagnostic, clinic, therapy and management of imminent preterm delivery, refer on the period between arrival of the patient and decision for discharge or delivery on the ward. All aspects of diagnosis, therapy and management affect singleton pregnancies. All recommendations are based on the guidelines of the management of imminent preterm deliveries, hold on the consensus meeting November 8–9, 2002, in Pöllauberg, Styria. ***J Fertil Reprod 2003; 13 (4): 34–39.***

A. Allgemeine Grundlagen

Vorzeitige Wehen treten in 7–10 % aller Schwangerschaften auf und sind für ca. 75 % der perinatalen Mortalität verantwortlich [1]. Trotz intensivem Bemühen der Forschung sind Auslöser und Ursachen für vorzeitige Wehen und auch rechtzeitige Wehentätigkeit zum Teil unbekannt.

Für das postnatale Überleben des Kindes ist es wichtig, daß der Reifungsprozeß des Feten und die Vorbereitung des Uterus für die Wehentätigkeit zeitlich aneinander gekoppelt sind. Tiermodelle haben gezeigt, daß wahrscheinlich fetale Faktoren für den Wehenbeginn und Reifungsprozesse des Feten selbst verantwortlich sind.

Während der Schwangerschaft befindet sich der Uterus in einem Ruhezustand, die dem wachsenden Feten ausreichend Platz bietet, ohne daß durch zunehmende Dehnung des Myometriums Wehen ausgelöst werden. Verantwortlich für den Ruhezustand ist das Hormon Progesteron. Es hemmt die Synthese der sogenannten „contraction associated proteins" (CAPs) [2, 3]. Zu den CAPs zählen die Prostaglandin- und Oxytocinrezeptoren, Connexin-43, das Gap-Junction-Protein und Ionenkanäle [4, 5]. Darüber hinaus stimuliert Progesteron die Prostaglandin-Dehydrogenase (PGDH), das Abbauenzym und hemmt die Cyclooxygenase-2 (COX-2), ein wichtiges Syntheseenzym der Prostaglandine. Der schwangerschaftserhaltende Effekt von Progesteron kann auch klinisch gezeigt werden.

Die exogene Zufuhr von Anti-Gestagenen (RU-486) führt in der frühen Schwangerschaft zum Abort und erhöht die myometrane Kontraktilität im dritten Trimenon [3, 6]. Der schwangerschaftserhaltende Effekt des Progesterons konnte in einer erst kürzlich erschienenen Studie klinisch bestätigt werden. In einer Risikopopulation kam es durch exogene Progesteronzufuhr zu einer deutliche Reduktion der Frühgeburtlichkeit, verglichen mit der Placebogruppe [7].

Vor Wehenbeginn kann man bei fast allen Tierarten einen dramatischen Abfall des maternalen Progesteronspiegels beobachten [8]. Dieser Progesteronabfall scheint unerläßlich für die Weheninduktion zu sein. Beim Menschen fehlt dieser präpartale Progesteronabfall, trotzdem kommt es zu einem Wirkungsverlust des Progesterons. Dieser Wirkungsverlust wird „funktioneller Progesteronabfall" genannt.

Einige Wochen vor der termingerechten Geburt wird der Uterus durch fetale endokrine Veränderung auf die bevorstehende Wehentätigkeit vorbereitet. Diese Phase nennt man myometrane Aktivierung. Im Tiermodell (Schaf) kommt es in der späten Schwangerschaft zur Aktivierung der sogenannten hypothalamisch-hypophysären-Nebennierenachse des Feten. Im Hypothalamus kommt es zu einer vermehrten Synthese von Corticotropin-Releasing-Hormon, wodurch in der Hypophyse eine gesteigerte Adrenocorticotropin- (ACTH-) Ausschüttung stattfindet [9,

Korrespondenzadresse: Univ. Ass. Dr. Pedram Afschar, Univ.-Prof. Dr. Doris Pieber, Geburtshilflich-gynäkologische Universitätsklinik, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14,
E-mail: Pedram.Afschar@klinikum-graz.at, Doris.Pieber@uni-graz.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

10]. ACTH stimuliert die zu diesem Zeitpunkt voll ausgereiften fetalen Nebennieren. Dadurch kommt es zu einem steilen Anstieg des fetalen Cortisols und auch des Dehydroepiandrosterons (DHEAS) [8]. DHEAS wird in der Plazenta zu Östrogen metabolisiert. Die Rolle des Östrogens im wehenauslösenden Prozeß ist nicht ganz klar.

Kurz vor der Geburt werden steigende Östrogenspiegel beobachtet und die Östrogen/Progesteron-Ratio nimmt zu. Östrogen ist aber wahrscheinlich – entgegen früherer Meinung – nicht der Trigger für den Wehenbeginn. Eher scheint es bei der myometranen Aktivierung eine Rolle zu spielen. Die myometrane Aktivierungsphase ist durch Synthese und Exprimierung von sogenannten Contraction-associated-proteins (CAPs) gekennzeichnet. Durch Östrogen kommt es zu einer vermehrten Produktion und Expression dieser CAPs.

Die frühere Annahme, daß Östrogen direkt die Cyclooxygenase-2 (COX-2) aktiviert und dadurch für die gesteigerte Synthese von uterotonen Prostaglandinen (PG) verantwortlich ist, wurde von Whittle [11] widerlegt. Er konnte zeigen, daß die intrafetale Gabe von Östradiol keinen Effekt, jedoch die intrafetale Gabe von Cortisol eine stimulierende Wirkung auf die COX-2-Expression und Syntheseleistung hat, wodurch es zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen kommt. Der steile Anstieg des fetalen Cortisols während der letzten 15–20 Tage vor der Geburt steht im klaren Zusammenhang mit der Weheninduktion [8]. Cortisol führt zu einer gesteigerten Prostaglandinsynthese durch eine nachgewiesene Aktivierung des Enzyms Cyclooxygenase-2 im Amnion.

Inflammatorische Zytokine, wie IL-1β, IL-6 und IL-8 sowie TNFα, spielen bei der infektionsinduzierten vorzeitigen Wehenauslösung, aber auch bei der termingerechten Weheninduktion eine Rolle [12, 13]. Die inflammatorischen Zytokine stimulieren die COX-2-Genexpression und führen damit zu einer vermehrten PG-Synthese [14].

Nach der Phase der myometranen Aktivierung des Uterus stimulieren Uterotonika, wie Oxytocin und die Prostaglandine, das Myometrium und lösen koordinierte Kontraktionen (Wehen) aus. Oxytocin wird im Hypothalamus synthetisiert, das Gen kann aber auch im Uterus und in den Eihäuten nachgewiesen werden [15]. Seine uterotone Wirkung post partum sowie seine Rolle bei der Laktation sind unbestritten [16]. Unklar ist seine Rolle bei der Weheninduktion. In mehreren Studien konnte belegt werden, daß Oxytocin-defiziente weibliche Mäuse, gepaart mit Oxytocin-defizienten männlichen Mäusen, eine normale Schwangerschaftsdauer und regelrechte Wehentätigkeit haben [17, 18].

Die Rolle der Prostaglandine als Uterotonine ist unbestritten. Zervixreifung und Weheninduktion zählen zu den Haupteffekten der Prostaglandine [5, 19]. Vor Wehenbeginn steigt der PG-Spiegel im Fruchtwasser steil an [20]. Andererseits unterdrücken Hemmer der PG-Synthese Kontraktionen im Myometrium und können die Gestationszeit verlängern [8]. Klinisch werden exogen zugeführte Prostaglandine zur Zervixreifung und Geburtseinleitung erfolgreich eingesetzt.

B. Regulation der Cyclooxygenase-2 und der Prostaglandin-Dehydrogenase durch Glukokortikoide und Progesteron

Wie schon erwähnt stimuliert Cortisol, im Gegensatz zu seiner sonst bekannten anti-inflammatorischen Wirkung durch COX-2-Hemmung, in humanen Amnionzellen die COX-2-Genexpression [21] und führt damit zu einer gesteigerten Prostaglandin-Produktion. Auf der anderen Seite belegen Studien, daß Glukokortikoide die Aktivität der Prostaglandin-Dehydrogenase (PGDH), dem Abbauenzym der Prostaglandine, in kultivierten Trophoblasten vermindern [22]. Gemeinsam führen diese beiden Effekte von Glukokortikoiden zu einem steilen Anstieg des Prostaglandinspiegels. Glukokortikoide üben ihre Wirkung über den Glukokortikoidrezeptor aus. Der Glukokortikoidrezeptor ist ein Transkriptionsfaktor. Zwei Subtypen des Glukokortikoidrezeptors sind beschrieben, der aktivierende Glukokortikoidrezeptor-α (GR-α) und der inhibierende Glukokortikoidrezeptor-β (GR-β) [23].

Die Wirkung des Progesterons während der Schwangerschaft und unter der Geburt scheint der Wirkung der Glukokortikoide entgegengesetzt zu sein. Trotz zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse gibt es Hinweise, daß Progesteron COX-2 inhibiert [24, 25] und damit zu einer Reduktion der Prostaglandin-Synthese führt. Gleichzeitig wird die PGDH-mRNA-Expression und die Aktivität von PGDH durch Progesteron stimuliert [26], wodurch es zu einem raschen Abbau biologisch aktiver Prostaglandine kommt. Durch diese beiden Mechanismen – Reduktion der Prostaglandin-Synthese und rascher Prostaglandin-Metabolismus – trägt Progesteron entscheidend zum Ruhetonus des Uterus während der Schwangerschaft bei. Auch Progesteron wirkt über spezifische Rezeptoren, die zu den Transkriptionsfaktoren gezählt werden. Der Progesteronrezeptor-B (PR-B) ist der aktivierende Subtyp, während der inhibitorische Subtyp als Progesteronrezeptor-A (PR-A) bezeichnet wird.

Der Progesteron- und der Glukokortikoidrezeptor gehören in die Familie der nukleären Rezeptoren, die in Verbindung mit dem jeweiligem Hormon in den Kern einer Zelle wandern, dort an bestimmte Gensequenzen in den Promotorregionen von Genen binden und die Transkription der Gene im Sinne der Hormone steuern (Transkriptionsfaktoren). Cortisol bindet ausschließlich an den Glukokortikoidrezeptor, während Progesteron sowohl an den Progesteron- als auch an den Glukokortikoidrezeptor binden kann [27]. Wird in Zellen kein Progesteronrezeptor exprimiert, kann Progesteron auch an den Glukokortikoidrezeptor binden. Die Bindungsaffinität von Progesteron zum Glukokortikoidrezeptor beträgt etwa 25 % der Bindungsaffinität von Cortisol [27]. Hohe Dosen von Progesteron können aber trotz geringerer Affinität als Cortisol zum Glukokortikoidrezeptor den Rezeptor besetzen und möglicherweise eine inhibierende Wirkung auf COX-2 über den Glukokortikoidrezeptor ausüben. Andererseits wird bei hohem Cortisolspiegel Progesteron aufgrund der höheren Bindungsaffinität von Cortisol vom Glukokortikoidrezeptor verdrängt. Dieser Vorgang wird als „kompetitiver Antagonismus“ zwischen Progesteron und Cortisol am Glukokortikoidrezeptor bezeichnet.

Folgende Arbeitshypothese soll im Rahmen eines Forschungsprojektes untersucht werden: Gegen Ende der Schwangerschaft werden große Mengen Cortisol von der

fetalen Nebenniere sezerniert, das Cortisol verdrängt durch hohe Dosen und höhere Affinität Progesteron vom Glukokortikoidrezeptor. Dadurch wird die inhibierende Wirkung des Progesterons auf COX-2 und der stimulierende Effekt auf PGDH aufgehoben, das Progesteron verliert seine „schwangerschaftserhaltende" Wirkung; es kommt zum postulierten „funktionellen Progesteronabfall" sowie zu einem steilen Prostaglandinanstieg und damit zur Weheninduktion.

C. Klinik

a) Ursachen vorzeitiger Wehentätigkeit

Vorzeitige Wehen werden durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst. Genitale Infektionen sind eine häufige Ursache. Pro-inflammatorische Zytokine aktivieren die Cyclooxygenase-2 und führen damit zu einer gesteigerten PG-Produktion [3]. Chronisch hypoxische Mangelzustände des Feten führen zu einer Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Daraus resultieren, wie oben beschrieben, hohe Östrogen- und Cortisolspiegel. Durch Östrogen wird der Uterus aktiviert, d. h. es findet eine gesteigerte Synthese und Exprimierung von CAPs statt. Cortisol stimuliert COX-2 und führt dadurch zu einer vermehrten PG-Synthese. Die PGs können am bereits aktivierten Uterus Kontraktionen auslösen.

Eine übermäßige Dehnung des Uterus, wie man sie bei Mehrlingsschwangerschaften oder ausgeprägtem Polyhydramnion sieht, führt häufig zu vorzeitiger Wehentätigkeit. Aus dem Mausmodell weiß man, daß Dehnung des Myometriums zu einer gesteigerten Synthese von Connexin-43 und Gap-junctions führt. Mütterlicher Stress wird als Auslöser von vorzeitigen Wehen immer wieder diskutiert. Mütterliches Cortisol könnte, vergleichbar dem fetalen Cortisol, in die Regulation der COX-2 eingreifen [4].

Ein großer Teil der vorzeitigen Wehen wird der Gruppe der „idiopathischen" vorzeitigen Wehentätigkeit zugeordnet. Hier läßt sich keine direkte Ursache der Wehenauslösung erkennen.

b) Klinische Symptome

Die Symptome vorzeitiger Wehentätigkeit können sehr unterschiedlich sein. 40–50 % der betroffenen Schwangeren geben eines oder mehrere der folgenden Symptome an: Schmerzhafte, aber auch nicht schmerzhafte Kontraktionen, Rückenschmerzen, Druckgefühl im Becken, menstruationsähnliche Beschwerden und veränderter vaginaler Ausfluß. Die Symptome sind z. T. unspezifisch, da gleiche Symptome von 10–30 % der Schwangeren ohne Frühgeburtsbestrebungen angegeben werden. In einer Studie von Iams [28] waren lediglich 67 % der betroffenen Schwangeren symptomatisch.

D. Diagnostik

Der klinisch relevante Zeitbereich für eine Diagnostik von vorzeitiger Wehentätigkeit und der drohenden Frühgeburt kann nach unten nicht exakt begrenzt werden. Da sich jedoch in direktem Zusammenhang mit Therapie und Interventionsalter notwendige Grenzziehungen ergeben, werden diese bei gesichertem Gestationsalter von 24 + 0 Wochen bis 33 + 6 Wochen empfohlen.

Grundvoraussetzung sowohl für Behandlungsbeginn als auch Behandlungsende ist ein gesichertes Gestationsalter. Bei unklarem Gestationsalter ist dessen Sicherung oder annähernde Klärung neben der Erfassung der Symptome einer drohenden Frühgeburt eine absolute Notwendigkeit.

Verdacht auf eine drohende Frühgeburt besteht, wenn eines oder mehrere der genannten Symptome zu finden sind:

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

Zur exakten Verifizierung und Quantifizierung der Diagnose sollen die nachfolgenden klinischen Instrumente in der angegebenen, empfohlenen Reihenfolge eingesetzt werden:

- Anamneseerhebung: Beschreibung uteriner Kontraktionen, menstruationsähnlicher Beschwerden, tiefer Rückenschmerzen, wäßriger oder blutiger Vaginalabgänge etc.
- CTG: Abklärung des fetalen Zustandes und der Wehentätigkeit
- Abdominale Sonographie: fetale Lage und Biometrie, Lokalisation der Plazenta, Uterusform, Fruchtwassermenge, fetaler Zustand (Doppler)
- Spekulum-Einstellung: Abnahme eines Abstrichs zur Infektionsabklärung (Mikrobiologie) sowie des fetalen Fibronektins (s. u.) und des Amnichecks (s. u.), Evaluierung einer Blutung, eines Fruchtwasserabgangs, eines Fruchtblasenprolapses sowie der Muttermundsweite
- Vaginale Sonographie: Messung der Zervixlänge, Beurteilung einer Trichterbildung
- Laborparameter: Für die Einschätzung eines Amnion-Infektions-Syndroms können Anstieg des C-reaktiven Proteins und/oder Leukozytose hilfreich sein (Cave: andere Grenzwerte in der Schwangerschaft)

Finden sich während eines Zeitraums von 30 Minuten ≥ 4 subjektiv klar verspürte und/oder im Tokogramm darstellbare Kontraktionen, so kann dies ein klinisches Zeichen einer drohenden Frühgeburt sein.

Zeigt sich bei der Vaginal-Sonographie eine Verkürzung der Zervixlänge unter 25 mm (Richtwert) und/oder eine Trichterbildung, so kann dies als Zeichen einer drohenden Frühgeburt gewertet werden [29,30].

Da jedoch jedes der beiden Symptome – Wehentätigkeit und Zervixverkürzung – isoliert beobachtet, eine nur geringe Aussagekraft besitzt, soll bei diesen Symptomen die klinische Diagnose über eine Verlaufsbeobachtung gestellt werden. In diesen Fällen des isolierten Auftretens ist die zusätzliche Bestimmung der Konzentration des fetalen Fibronektins im Vaginalsekret hilfreich [31].

Sollte bei Verdacht auf einen frühen, vorzeitigen Blasensprung (pPROM) die Spiegeluntersuchung und die sonographische Beurteilung der Fruchtwassermenge keine eindeutige Diagnosestellung ermöglichen, wird der Fruchtwassernachweis durch Amnicheck empfohlen.

Bemerkung: Bei klinischem Verdacht auf eine drohende Frühgeburt soll auf die vaginale Palpationsuntersuchung

bewußt verzichtet werden. Die Information über Konsistenz der Portio und Muttermundsweite stehen in keinem Verhältnis zum Risiko der Infekt-Provokation. Bei pPROM ist die vaginale Palpationsuntersuchung kontraindiziert [32–34].

E. Therapie

Tokolyse
Die Durchführung einer Tokolyse wird bei drohender Frühgeburt prinzipiell empfohlen. Primäres Ziel ist es, eine Wehenhemmung über 48 h zu erreichen, um während dieser Zeit eine vollständige kindliche Lungenreifung durchführen zu können und die Schwangere im Rahmen eines antenatalen Transportes an ein perinatologisches Zentrum zu bringen. Eine Tokolyse über den Zeitraum von 48 h hinaus kann in Ausnahmefällen überlegt werden. Die Tokolyse ab 24 + 0 SSW wird als sinnvoll erachtet. Eine Tokolyse nach Erreichen von 33 + 6 Schwangerschaftswochen wird nicht empfohlen.

Beta-Mimetika (Hexoprenalin, Terbutalin) und Oxytocin Rezeptor-Antagonisten (Atosiban) sind gleich wirksame Tokolytika [35, 36]. Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten haben signifikant weniger mütterliche Nebenwirkungen [36]. Bei gegebenen mütterlichen Indikationen soll den Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten der Vorzug gegeben werden.

Magnesiumsulfat kann aufgrund der derzeitigen Datenlage zur Tokolyse nicht empfohlen werden [37]. Tokolytisch wirksame, aber als Tokolytika nicht registrierte Medikamente wie Kalzium-Antagonisten, Indomethacin, NO-Donatoren oder -Antagonisten sollen nur unter Studienbedingungen verwendet werden.

Es gibt keine erwiesene, tokolytische Wirksamkeit oral applizierter Tokolytika, daher wird deren Anwendung zum Zweck einer Schwangerschaftsverlängerung nicht empfohlen [38].

Bei Vorliegen eines pPROM und Frühgeburtsbestrebungen wird die Tokolyse für 48 Stunden empfohlen.

Lungenreifung
Bei drohender Frühgeburt (SSW 24 + 0 bis 33 + 6) hat die einmalige Verabreichung von 2 x 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden einen protektiven Effekt auf das Kind [39]. Die Verabreichung im oben genannten Zeitraum wird auch bei pPROM empfohlen. Bei klinischen Verdacht auf ein Amnion-Infektionssyndrom ist weder Lungenreifung noch Tokolyse indiziert.

Antibiotikatherapie
Bei drohender Frühgeburt und intakter Blase ohne Infektionszeichen wird eine prophylaktische Antibiotikagabe nicht empfohlen [40]. Bei klinischem Verdacht auf Infektion werden zum Beispiel Ampicillin oder geeignete Makrolide bis zum Eintreffen der Abstrichbefunde empfohlen. Die prophylaktische Antibiose bei pPROM bis längstens 7 Tage bzw. Eintreffen des Antibiogramms der Kultur der vaginalen Abstriche ist mit einem besseren fetalen und maternalen Outcome verbunden [41]. Die regelmäßige Kontrolle der Serum-Infektionsparameter und nach Bedarf Vaginalabstriche wird empfohlen. Bei fehlenden Infektionszeichen und pPROM ist eine Schwangerschaftsverlängerung bis maximal 31 + 6 anzustreben [42, 43].

Therapeutische Cerclage bei Fruchtblasenprolaps
Die Durchführung einer Cerclage bei prolabierender Fruchtblase ist in ausgewählten Fällen möglich. Bei Wehentätigkeit, pPROM, Infektion der Geburtswege oder vaginaler Blutung soll diese nicht durchgeführt werden. Bei aufgebrauchter Zervix soll die Indikation zurückhaltend erfolgen. Nach SSW 25 + 6 wird die Cerclage nicht empfohlen. Nach therapeutischer Cerclage soll eine prophylaktische Tokolyse über 48 Stunden appliziert werden. Eine Pessartherapie hat keinen nachgewiesenen therapeutischen Effekt.

F. Geburt

Entbindungsmodus bei extrem früher Frühgeburt
Vor SSW 24 + 0 soll keine Sectio mit dem Zweck einer Verbesserung des kindlichen Outcomes durchgeführt werden. Im Zeitraum 24 + 0 bis 24 + 6 soll individuell über die Durchführung einer Sectio entschieden werden. Ab SSW 25 + 0 wird ein aktives Vorgehen im Sinne einer Sectio empfohlen, wobei jedoch der für den Feten schonendste Geburtsmodus gewählt werden soll. Bei Durchführung einer Sectio kann die Anwendung einer Bolustokolyse, z. B. NO-Donator, hilfreich sein (Applikation und Dosierung: siehe [44]). Die Sectio bei extrem früher Frühgeburt soll von dem/der erfahrendsten, sich im Dienst befindlichen Geburtshelfer/in durchgeführt werden.

Beckenendlage
Bei frühen Frühgeburten und BEL soll eine Sectio durchgeführt werden [45].

G. Bemerkungen zum Management der drohenden Frühgeburt

Es wird empfohlen, im Regionalbereich schriftlich festgesetzte, individuelle Absprachen zwischen Geburtshelfern und Neonatologen zu schaffen. Überregional sollen konsensuelle Absprachen zwischen den entsprechenden Schwerpunktspitälern und den regional betreuenden Spitälern zu Fragen des Antenataltransportes erfolgen. Den perinatologischen Zentren wird empfohlen, den zuweisenden Abteilungen entsprechende Berichte über den weiteren Verlauf ihrer zugewiesenen Patientinnen sowie über deren eventuell geborenen Kinder zu übermitteln.

Die Dokumentation über den Ablauf individueller Entscheidungen beim Management drohender Frühgeburten besitzt einen sehr hohen Stellenwert und soll nachvollziehbar durchgeführt werden. Eine psychologische Begleitung soll sowohl prä- als auch postpartal zur Verfügung gestellt werden, da sich die Patientin und ihre Angehörigen während einer drohenden Frühgeburt in einer psychischen Extremsituation befinden. Die psychologische Begleitung soll nach Möglichkeit auch in der Muttersprache der Patientin erfolgen.

Die Lungenreifung mit Betamethason soll, wenn möglich, nur als einmal applizierter Zyklus erfolgen. Bei weiter bestehender Frühgeburtsgefährdung (siehe Diagnostik) kann in bestimmten Fällen ein zweiter Zyklus verabreicht werden. Falls eine Entbindung im Zeitraum des Wochenwechsels SSW 23/24 unmittelbar droht, so soll die Lungenreifung in Einzelfällen rechtzeitig und somit vor 24 + 0 erfolgen. In diesen Fällen kann auch eine Tokolyse in der Woche 23 + 0 bis 23 + 6 appliziert werden.

Die orale Tokolyse besitzt weder als ausschleichende Therapie nach einer parenteralen Tokolyse noch als Prophylaxe vor wieder auftretenden Wehen eine nachgewiesene Wirksamkeit, besitzt aber deutliche Nebenwirkungen. Sie ist daher als obsolet zu bezeichnen.

Bei gegebener Indikation ist bei stationär aufgenommenen Patientinnen eine Thromboseprophylaxe vorzunehmen.

H. Geplante Forschungsvorhaben – Studienziele

Ziel einer Studie im Rahmen des Forschungsschwerpunktes „Reproduktion und Schwangerschaft" an der Geburtshilflich-gynäkologischen Universitätsklinik Graz ist, den kompetitiven Antagonismus zwischen Progesteron und Cortisol am Glukokortikoidrezeptor in kultivierten humanen Amnionzellen nachzuvollziehen und ein Erklärungsmodell für den „funktionellen Progesteronabfall" zu finden.

Aus der Literatur und aus eigenen Daten ist uns bekannt, daß Veränderungen der Expressionsratio von inhibierender und aktivierender Isoform des Glukokortikoid- und Progesteronrezeptors die Wirkung des jeweiligen Hormons modifizieren. Daher sollen im Rahmen dieser Studie Progesteron- und Cortisolwirkung im Zusammenhang mit Progesteron- und Glukokortikoidrezeptorexpression in humanen Amnionzellen überprüft werden. Vorstellbar wäre, daß der Wirkungsverlust des Progesterons am Ende der Schwangerschaft nicht nur durch den kompetitiven Antagonismus durch Cortisol eintritt, sondern auch über eine Veränderung der Ratio von Progesteronrezeptor A und B zugunsten der inhibierenden Progesteronrezeptorform (PR-A) herbeigeführt werden kann.

In einer klinischen Studie soll die Rolle des Amnioninfektionsyndroms im Rahmen der drohenden Frühgeburt genau beleuchtet werden. Dabei soll bei vorzeitigem Blasensprung in einer frühen Woche mittels Amniozentese eine Korrelation zwischen Entzündungsparameter und gesicherter histologischer plazentearen Amnioninfektion hergestellt werden.

Literatur:

1. Creasy RK. Preventing preterm birth. N Engl J Med 1991; 235: 727–9.
2. Lye SK, Ou C-W, Teoh TG, Erb G, Stevens Y, Casper R, Patel FA, Challis RJG. The molecular basis of labour and tocolysis. Fetal matern Med Rev 1998; 10: 121–36.
3. Keelan JA, Coleman M, Mitchell MD. The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 460–78.
4. Challis JRG, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. Ann NY Acad Sci 2001; 943: 225–34.
5. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 717–26.
6. Haluska GJ, Kaler CA, Cook MJ, Novy MJ. Prostaglandin production during spontaneous labor and after treatment with RU486 in pregnant rhesus macaques. Biol Reprod 1994; 51: 760–5.
7. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003; 348: 2379–85.
8. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. Endocr Rev 2000; 21: 514–50.
9. Matthews SG, Challis JRG. Regulation of CRH and AVP mRNA in the developing ovine hypothalamus: effects of stress and glucocorticoids. Am J Physiol 1995; 268: E1096–E1107.
10. Durand P, Cathiard AM, Dacheux F, Naaman E, Saez JM. In vitro stimulation and inhibition of adenocorticotropin release by pituitary cells from ovine fetuses and lambs. Endocrinol 1986; 118: 1387–94.
11. Whittle WL, Holloway AC, Lye SJ, Gibb W, Challis JR. Prostaglandin production at the onset of ovine parturition is regulated by both estrogen-independent and estrogen-dependent pathways. Endocrinol 2000; 141: 3783–91.
12. Fidel PL, Romero R, Wolf N, Cutright J, Ramirez M, Araneda H, Cotton DB. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1467–75.
13. Gomez R, Romero R, Galasso M, Behnke E, Isunza A, Cotton DB. The value of amniotic fluid interleukin-6, white blood cell count, and Gram stain in the diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity in patients at term. Am J Reprod Immunol 1994; 32: 200–10.
14. Albert TJ, Su HC, Zimmermann PD, Iams JD, Kniss DA. Interleukin-1β regulates inducible cyclooxygenase in amnion-derived WISH cells. Prostaglandins 1994; 48: 401–16.
15. Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. J Clin Invest 1993; 91: 185–92.
16. Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors: triggers for parturition and lactation? Science 1979; 204: 1313–5.
17. Young WS III, Shepard E, Amico J, Hennighausen L, Wagner KU, Lamarca ME, McKinney C, Ginns EI. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. J Neuroendocrinol 1996; 8: 847–53.
18. Nishimori K, Young LJ, Guo Q, Wang Z, Insel TR, Matzuk MM. Oxytocin is required for nursing but it is not essential for parturition or reproductive behavior. Proc Natl Acad Scie USA 1996; 93: 11699–704.
19. Kniss DA, Iams JD. Regulation of parturition update. Endocrine and paracrine effectors of term and preterm labor. Clin Perinatol 1998; 25: 819–36.
20. Romero R, Munoz H, Gomez R, Parra M, Polanco M, Valverde V, Hasbun J, Garrido J, Ghezzi F, Mazor M, Tolosa JE, Mitchell MD. Increase in prostaglandin bioavailabilaty precedes the onset of parturition. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 54: 187–91.
21. McLaren WJ, Young IR, Rice GE. Immunohistochemical localization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in sheep placenta after glucocorticoid-induced and spontaneous labour. J Reprod Fertil 2000; 120: 33–9.
22. Patel FA, Sun K, Challis JRG. Local modulation by 11β-hydroxysteroid dehydrogenase of glucocorticoid effects on the activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human chorion and placental trophoblast cells. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84: 395–400.
23. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor β, α potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. J Clin Invest 1995; 95: 2435–41.
24. Ishihara O, Matsuoka K, Kinoshita K, Sullivan MH, Elder MG. Interleukin-1 beta-stimulated PGE2 production from early first trimester human decidual cells is inhibited by dexamethasone and progesterone. Prostaglandins 1995; 49: 15–26.
25. Doulla-Bell F, Guay JM, Bourgoin S, Fortier MA. Prostaglandin G/H synthase (PGHS)-2 expression in bovine myometrium: influence of steroid hormones and PGHS inhibitors. Biol Reprod 1998; 59: 1433–8.
26. Greenland KJ, Jantke I, Jenatschke S, Bracken KE, Vinson C, Gellersen B. The human NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene promoter is controlled by Ets and activating protein-1 transcription factors and progesterone. Endocrinol 2000; 141: 581–97.
27. Karalis K, Goodwin G, Majzoub JA. Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor. Nat Med 1996; 2: 556–60.
28. Iams JD, Johnson FF, Hamer C. Uterine activity and symptoms as predictor of preterm labor. Obstet Gynecol 1990; 76: 42S-46S
29. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567–72.
30. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1465–72.
31. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. BMJ 2002; 325: 301.
32. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 395–400.
33. Lenihan JP Jr. Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1984; 83: 33–7.
34. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 562–3.
35. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett E D, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol 1999; 94: 869–77.

36. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. BJOG; 108: 133–42.
37. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
38. Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. J Maternal-Fetal Med 1999; 8: 177–83.
39. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
40. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
41. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
42. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30–34 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1995; 86: 875–9.
43. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 775–82.
44. Smith GN, Brien JF. Use of nitroglycerin for uterine relaxation. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 559–65.
45. Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 2002; 100: 1020–37.

---

a.o. Univ.-Prof. Dr. Doris Pieber

1981–1989 Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, am 8.11.1989 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. 1991–1994 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin. Seit 1994 an der Geburtshilflich-gynäkologischen Universitätsklinik Graz tätig. 1998–1999 FWF-Stipendiatin am Imperial College Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, London, UK, mit dem Schwerpunkt „Regulation von COX-2 durch Progesteronrezeptoren und NF-κB". 2000 Aventis Forschungspreis, 2001 Habilitation für das Gesamtfach Gynäkologie und Geburtshilfe.

Ass. Dr. Pedram Afschar

Geboren 1970 in Teheran, Iran. Medizinstudium in Graz, Promotion 1996. 1996 Forschungsaufenthalt an der Havard Medical School at Beth Israel Hospital, Boston, Massachussetts, USA. Derzeit Fachausbildung an der Geburtshilflich-gynäkologischen Universitätsklinik Graz. Arbeitsschwerpunkte: Infektiologie, Frühgeburtlichkeit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**