

Gynäkologie 2021 · 54:186–194
<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04750-3>
 Angenommen: 13. Januar 2021
 Online publiziert: 16. Februar 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf
 W. Jonat, Kiel



Holger Maul^{1,4} · Mirjam Kunze² · Richard Berger³

¹ Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Hamburg, Deutschland

² Universitätsfrauenklinik, Freiburg im Breisgau, Deutschland

³ Frauenklinik, Marienhaus gGmbH, Neuwied, Deutschland

⁴ Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Center of Excellence – Frauenklinik Hamburg Nord-Ost, Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, c/o Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Deutschland

Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht?

Eine der für das fetale Outcome entscheidendsten und gleichzeitig schwierigsten medizinischen Fragestellungen in der Geburtshilfe ist die rechtzeitige Erkennung einer intrauterinen bakteriellen Besiedelung („microbial invasion of the amniotic cavity“, MIAC) und/oder einer intraamnialen Inflammation (IAI) bei frühem vorzeitigem Blasensprung.

Zu frühes Intervenieren erhöht das Risiko frühgeburtsbedingter Komplikationen, zu spätes Intervenieren kann zu schwerwiegenden kindlichen und maternalen Komplikationen führen, beispielsweise zu einer Sepsis.

Schwangere mit IAI entbinden nach kurzer Latenz. Ihre frühgeborenen Kinder haben die ungünstigsten neonatalen und langfristigen Outcomes.

» Das Problem besteht darin, eine klinisch zunächst inapparente IAI zu zeitnah zu erkennen

Das entscheidende Problem besteht darin, dass eine IAI – die Prävalenz beträgt bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit 30–50 % – ohne klinisch bei der Mutter erkennbare Zeichen einer Chorioamnionitis auftreten kann und somit in der

Mehrzahl der Fälle nicht oder erst sehr spät zu erkennen ist [1–4]. Zehn bis 14 % der IAIs werden durch eine nachgewiesene MIAC ausgelöst [5–7].

Um die Begrifflichkeiten klarer fassen zu können, haben Romero et al. eine neue Nomenklatur vorgeschlagen [8]:

- 1. MIAC und IAI („microbial associated IAI“),
- 2. IAI ohne MIAC („sterile IAI“),
- 3. MIAC ohne IAI („colonisation“) und
- 4. weder MIAC noch IAI (Abb. 1).

Schon die Begrifflichkeiten sind immer wieder verwirrend: Chorioamnionitis ist definiert als Entzündung von Eihäuten – Amnion – und Chorion – Plazenta, typischerweise hervorgerufen durch eine MIAC [9]. Sie betrifft 1 % aller Geburten [11]. Bei frühem vorzeitigem Blasensprung beträgt die Inzidenz der Chorioamnionitis etwa 30 %. Naturgemäß ist die Chorioamnionitis aber eine Ex-post-Diagnose auf der Basis einer histologischen Untersuchung, weswegen sie im angelsächsischen Sprachraum inzwischen HCA („histologically confirmed chorioamnionitis“) abgekürzt wird.

Für die klinische Diagnostik ist deshalb inzwischen der Begriff Triple I („infection, inflammation, or both“) in Gebrauch.

Zudem kann eine akute, klinisch erkennbare Chorioamnionitis auch „steril“ auftreten (Typ 2 nach Romero), ohne dass Mikroorganismen nachgewiesen werden können. Diese Form der Chorioamnionitis wird vermutlich durch verschiedene „danger signals“ ausgelöst, ähnlich wie sie bei zellulärem Stress auftreten. Im Falle der sterilen Chorioamnionitis könnten Hypoxie, Trauma, Mekonium oder Allergene die Ursache sein [12–14].

Ein anderer Grund für die „sterile“ Chorioamnionitis (IAI ohne MIAC) könnte aber auch die geringe Sensitivität des Nachweises von genitalen Mykoplasmen in der Standardkultur sein, einem der häufigsten mit Chorioamnionitis assoziierten Erreger.

Auch vorangegangene Antibiotikatherapien können den Keimnachweis erschweren und den Anschein einer sterilen Entzündung erwecken.

Triple I? – Oder doch eine andere Definition und Nomenklatur?

Weil pränatal kein histologischer Befund vorliegen kann und weil ex ante unsicher ist, ob ein bakterielles Geschehen vorliegt oder nicht, müsste spätestens seit Veröffentlichung der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachge-

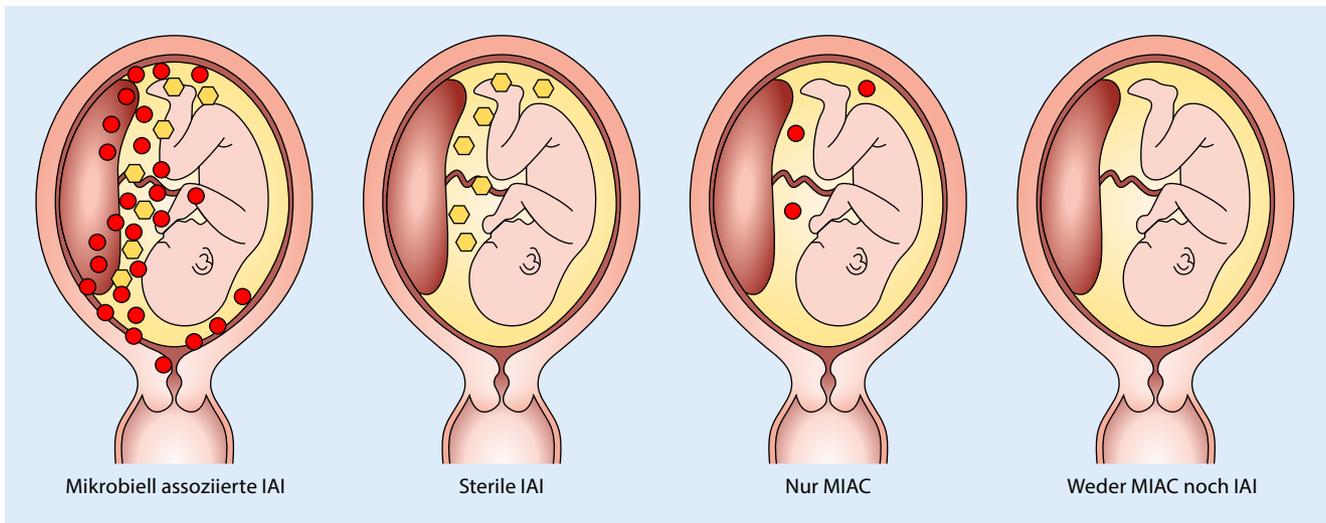


Abb. 1 ▲ Infektion und Inflammation – Phänotypen. MIAC, „microbial invasion of the amniotic cavity“, IAI/intraamniotische Inflammation (Mod. nach [9, 10], mit freundl. Genehmigung, © Elsevier Ltd., alle Rechte vorbehalten)

sellschaften)-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ der Begriff Chorioamnionitis auch im deutschsprachigen Raum durch den Terminus „Triple I“ (Tab. 1) abgelöst sein.

Der Begriff wurde auf einem internationalen Workshop 2016 eingeführt, um insbesondere das Leitsymptom „maternales Fieber“ besser einordnen und von einem tatsächlichen Bedrohungszustand des Feten – vor allem bei vorzeitigem Blasensprung – besser differenzieren zu können [15]. Wirklich durchgesetzt hat sich die neue Terminologie international noch nicht [16, 17].

» Auch im deutschsprachigen Raum sollte der Begriff „Chorioamnionitis“ durch „Triple I“ ersetzt werden

Eigentlich wäre die Fruchtwasserkultur der Goldstandard und die spezifischste Untersuchung zum Nachweis einer MIAC. Allerdings dauert die Untersuchung meist mehrere Tage und ist deshalb klinisch nicht hilfreich.

Die anderen Testverfahren (Tab. 2), die großenteils zur Bestätigung eines Triple I (MIAC, IAI oder beides) herangezogen werden (s. oben), z. B. Gram-Färbung, Glukosekonzentration, Leukozytenzahl und Leukozytenesterasespiegel, liefern zwar wesentlich schneller Ergeb-

nisse, besitzen aber überwiegend niedrige prädiktive Werte für eine positive Fruchtwasserkultur und haben noch geringere prädiktive Werte für die Vorhersage einer neonatalen Sepsis [18, 19]. Die Daten stammen überwiegend aus der Zeit Anfang der 1990er-Jahre.

Da die Prävalenz von IAI außerdem relativ niedrig ist (ca. 10%), weist die Kombination der Testverfahren mit 67% eine hohe Falsch-positiv-Rate auf. Aus diesem Grunde sollte die Indikation zur Amniozentese mit Zurückhaltung gestellt werden. Manche Kliniken führen die Amniozentese durch, um eine subklinische IAI auszuschließen, bevor schwangerschaftsverlängernde Maßnahmen eingeleitet werden. Daten dazu, ob ein solches Vorgehen zu einer reduzierten maternalen oder neonatalen Morbidität führt, liegen nicht vor.

Die derzeitige Realität und somit der Standard in deutschen Geburtskliniken stützt sich nach wie vor auf die inzwischen nicht mehr gültige, zuletzt im Jahr 2006 bearbeitete AWMF-Leitlinie „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigem Blasensprung“. Sie definiert als Zeichen der manifesten Infektion eines Amnioninfektionssyndroms folgende Parameter:

- Temperaturerhöhung ($\geq 38^\circ\text{C}$),
- mütterliche Tachykardie (≥ 100 bpm [„beats per minute“]),
- fetale Tachykardie (≥ 150 bpm),
- druckschmerzhafter Uterus,

- zunehmende Wehentätigkeit,
- übel riechendes Fruchtwasser,
- Leukozytose ($\geq 15.000/\mu\text{l}$) und
- CRP (C-reaktives Protein)-Erhöhung (serieller Anstieg).

Aktuellere Leitlinien sowohl des NICE (National Institute for Health and Care Excellence) als auch des RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynaecology) sind wesentlich unklarer in ihren Empfehlungen.

Das britische NICE beispielsweise empfiehlt die Kombination aus klinischer Untersuchung und weiteren Tests (CRP, Leukozyten, fetale Herzfrequenz), rät aber von einer isolierten Betrachtung der Einzelparameter explizit ab. Wenn die Ergebnisse der klinischen Untersuchung oder einer der Tests nicht miteinander in Einklang zu bringen sind, soll die Schwangere weiter überwacht und die Tests wiederholt werden (Tab. 3).

Die Leitlinie des RCOG aus dem Jahr 2019 ([29]; Tab. 4) wiederum übernimmt die NICE-Empfehlungen und versieht sie mit dem Hinweis auf niedriges Evidenzniveau, geringe Stärke und der Begründung für die Empfehlung „Empfohlen von der NICE Guideline 25“. Anders als in der früheren deutschen Leitlinie kommen zu den klinischen Signalen noch allgemeines Unwohlsein („malaise“) und reduzierte Kindsbewegungen. Evidenzniveau und Stärke der Empfehlungen belegen das Nichtvor-

H. Maul · M. Kunze · R. Berger

Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht?**Zusammenfassung**

Bei ca. 3 % der Schwangerschaften kommt es zu einem frühen vorzeitigem Blasensprung („preterm premature rupture of the membranes“, PPRM). Da bei PPRM mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer MIAC („microbial invasion of the amniotic cavity“) – bereits vorbestehend oder sekundär nach Blasensprung – zu rechnen ist, ist auch die Wahrscheinlichkeit für eine intraamniotische Inflammation (IAI) signifikant erhöht. Eine IAI ist mit kurzer Latenz bis zur Geburt des Kindes und mit ungünstigen Verläufen mit kurz- und langfristig erhöhter Morbidität des Neugeborenen assoziiert, besonders bei Entwicklung eines FIRS („fetal inflammatory response syndrome“). Die Vorhersage einer IAI anhand mütterlicher Parameter ist nur schwer

möglich. Die neu eingeführte Definition Triple I („infection, inflammation, or both“) fokussiert auf den Parameter maternale Körpertemperatur, der bei gesichertem Anstieg auf $\geq 38,0^\circ\text{C}$ und fehlendem Anhalt für eine andere Fieberursache sowie durch mindestens einen weiteren Parameter (fetale Tachykardie > 160 bpm („beats per minute“) für mindestens 10 min, maternale Leukozyten $> 15.000/\mu\text{l}$ ohne Gabe von Kortikosteroiden, purulenter Fluor aus dem Muttermund) bestätigt werden soll. Die Bestätigung der Diagnose Triple I ist zuverlässig nur durch eine Plazentahistologie („histologically confirmed chorioamnionitis“, HCA) möglich. Eine Bestätigung durch Amniozentese (positive Gram-Färbung, Glukosekonzentration

< 14 mg/dl, Leukozytenzahl > 30 Zellen/ mm^3 , positive Bakterienkultur) dauert zu lange und ist unzuverlässig. Auch serielle CRP(C-reaktives Protein)-Bestimmungen ermöglichen keine zuverlässige Diagnose einer IAI. Studien zur Bestimmung von IL(Interleukin)-6 aus dem Zervikalkanal und dem hinteren Scheidengewölbe sind vielversprechende Verfahren, deren Validierung abgewartet werden muss.

Schlüsselwörter

Chorioamnionitis · Amnionflüssigkeit · Amniozentese · Schwangerschaftskomplikationen · Inflammation

Current approach in preterm prelabor rupture of membranes: new definitions? Is CRP determination useful? Are alternatives in sight?**Abstract**

Around 3% of all pregnancies are complicated by preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) before 37 + 0 weeks of gestation. Since PPRM is likely to be associated with microbial invasion of the amniotic cavity (MIAC)—either before or secondary to PPRM—the risk of developing intraamniotic inflammation (IAI) is high. IAI is associated with short latency to delivery and with adverse short- and long-term outcomes for the newborn, especially in cases of fetal inflammatory response syndrome (FIRS). Prediction of IAI based on maternal parameters is difficult or impossible. The recently established definition of triple I (“infection,

inflammation, or both“) is based on the parameter “maternal body temperature“. If this is increased to $\geq 38.0^\circ\text{C}$ and there is no other reason to explain maternal fever, the finding is suspicious for triple I if at least one other of the following parameters can be found: fetal tachycardia > 160 bpm for at least 10 min, maternal leukocytes $> 15,000/\mu\text{l}$ without administration of corticosteroids, or purulent fluid from the cervical os. Pregnancies suspicious for triple I should be terminated. The confirmation of triple I is only possible by placental histology (histologically confirmed chorioamnionitis, HCA). Confirmation based on amniocentesis (positive Gram stain, low

glucose concentration [< 14 mg/dl], elevated white blood cell count [> 30 cells/ mm^3 , positive culture) takes too long and is unreliable. Serial determinations of C-reactive protein also do not allow reliable diagnosis of IAI. Studies using interleukin 6 measurements from the posterior fornix and/or cervical os are promising methods, the validation of which is awaited.

Keywords

Chorioamnionitis · Amniotic fluid · Amniocentesis · Pregnancy complications · Inflammation

handensein wissenschaftlicher Daten, obwohl es sich um ein tagtägliches klinisches Problem handelt.

Die Mehrzahl der klinischen Parameter ist unspezifisch. Intrapartales Fieber kann auch im Rahmen einer Periduralanästhesie auftreten. Eine maternale Tachykardie kann bei Wehentätigkeit physiologisch sein und in Zusammenhang mit Schmerzen, Periduralanästhesie oder Medikamentenapplikation (z. B. β -Mimetika) stehen. Eine maternale Leukozytose kann physiologisch

auch unter Geburt oder nach Gabe von Kortikosteroiden auftreten oder durch Infektionen anderer Genese (z. B. Pyelonephritis, Pneumonie) verursacht sein. Fetale Tachykardien können bei fetaler Hypoxämie, maternalem Fieber oder bei Medikamentengabe mit transplazentarem Übertritt auf den Feten (z. B. β -Mimetika) beobachtet werden.

Fieber in Kombination mit Bauchschmerzen mit und ohne Wehentätigkeit sind wiederum auch bei extrauterinen Infektionen zu beobachten, so bei Pyelo-

nephritis, Influenza, Appendizitis, Pneumonie, oder COVID („coronavirus disease“)-19. Diese Infektionen wiederum können zu maternaler Tachykardie, Leukozytose und fetaler Tachykardie führen. In einigen Fällen gelingt die Abgrenzung von einer intrauterinen Infektion durch klinische Untersuchung (z. B. Husten, Diarrhö) oder Labortests (z. B. Pyurie).

Allgemeines Unwohlsein und reduzierte Kindsbewegungen, wie in der RCOG-Leitlinie aus 2019 aufgeführt, sind beide ebenfalls unspezifische Warn-

Tab. 1 Definitionen maternales Fieber, Verdacht auf Triple I, bestätigtes Triple I

	Definition
Maternales Fieber	Liegt die oral gemessene Temperatur bei > 39 °C, besteht maternales Fieber Liegt die oral gemessene Temperatur zwischen 38,0 und 38,9 °C, erfolgt eine Wiederholungsmessung nach 30 min. Liegt die Temperatur erneut bei 38,0 °C oder höher, besteht maternales Fieber
V. a. Triple I	Maternales Fieber unklarer Herkunft und eines der folgenden Merkmale: 1. Fetale Tachykardie über 160/min für mindestens 10 min 2. Maternale Leukozyten > 15.000/µl ohne Gabe von Kortikosteroiden 3. Purulenter Fluor aus dem Muttermund
Bestätigtes Triple I	V. a. Triple I und objektive Befunde einer Infektion, z. B. 1. Amnionflüssigkeit (gewonnen mittels Amniozentese) mit positiver Gram-Färbung, niedriger Glukosekonzentration (<14 mg/dl), erhöhte Leukozytenzahl (>30 Zellen/mm ³) positive Bakterienkultur oder 2. Histopathologischer Befund (postpartal) von einer Inflammation oder Infektion oder beidem der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis)

V. a. Verdacht auf

Tab. 2 Aussagekraft einzelner Testverfahren zur Diagnose einer intrauterinen Infektion

Test	Beschreibung	Studien	Literatur
Gram-Färbung	Unzentrifugierte Fruchtwasserprobe, Untersuchung von 20–30 HPF. Nachweis von Bakterien und von mindestens 6 Leukozyten pro HPF legen den Verdacht auf Infektion nahe	Metaanalyse („individual patient level“): 288 Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase, davon 11,8 % mit durch Kultur bestätigter intraamniotischer Infektion: Sensitivität 65 %, Spezifität 99 %	[20–23]
Glukosekonzentration	Abnormales Ergebnis: < 15 mg/dl	Metaanalyse: Sensitivität und Spezifität von Glukose ≤ 14 mg/dl bei 85 bzw. 87 %, in Kombination mit Gram-Färbung 88 bzw. 87 %	[24]
Leukozytenzahl	Abnormales Ergebnis: > 30 Zellen/mm ³	Studie an 120 Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase: Sensitivität 64 %, Spezifität 95 %	[25]
Leukozyten-esteraseaktivität	Abnormales Ergebnis: Spur oder mehr im Urinstreifen	Sensitivität 85–91 %, Spezifität 95–100 %	[26, 27]

HPF „high power field“

Tab. 3 NICE-Empfehlungen (übersetzt) zur Diagnose einer intrauterinen Infektion nach frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) aus dem Jahr 2015 [28]**Verwende zur Diagnose einer intrauterinen Infektion bei Schwangeren mit PPROM eine Kombination aus klinischer Beurteilung und Testverfahren (CRP, Leukozytenzahl, Herzfrequenz durch CTG)**

Verwende KEINEN der Tests als alleinigen Test zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss einer intrauterinen Infektion bei Schwangeren mit PPROM:
Einzelbestimmung des CRP
Leukozytenzahl
Herzfrequenz durch CTG

Wenn die Ergebnisse der klinischen Untersuchung oder einer der Tests nicht zu einem konsistenten Ergebnis führen, setze die Überwachung der Schwangeren fort und wiederhole die Tests

NICE National Institute for Health and Care Excellence, CRP C-reaktives Protein, CTG Kardiotokogramm

zeichen. Allgemeines Unwohlsein kann auch im Zusammenhang mit einer extrauterinen Infektion auftreten, der Begriff „reduzierte Kindsbewegungen“ wiederum ist gar nicht standardisierbar. Abgesehen davon, dass auch kurz vor oder unter der Geburt Kindsbewegungen reduziert sind, soll es sich um von der Mutter weniger gespürte Kindsbewegungen handeln, weniger Kindsbewegungen im Kinetogramm des CTG oder um sonographisch vermin-

derte Kindsbewegungen im Rahmen eines biophysikalischen Profils?

Wenn man ex post eine HCA bzw. gesicherte MIACs im Hinblick auf klinische Symptome und Laborbefunde untersucht [30, 31], so treten Fieber in 100 % der Fälle, maternale Leukozytose (unterschiedlich definiert als > 12.000/µl oder > 15.000/µl) in 70–90 %, maternale Tachykardie > 100/min in 50–80 %, fetale Tachykardie > 160/min in 40–70 %, uteriner Druckschmerz in 4–25 % und Bakteriämie in 5–10 % (häufiger bei Grup-

pe-B-Streptokokken [18 %] und *E. coli* [15 %]) der Fälle auf. Keine Häufigkeitsangaben finden sich zu purulentem oder übel riechendem Fruchtwasser/Ausfluss, obwohl dieser Parameter zu den Kriterien der früheren deutschen und der heutigen RCOG-Leitlinie gehört (■ Tab. 5).

CRP-Bestimmung – Teuer, aber kein Zugewinn an Aussagekraft

Insbesondere die Bestimmung des CRP, die im Vergleich zur Leukozytenbe-

Tab. 4 Empfehlungen des Royal College of Obstetrics and Gynaecology (übersetzt) zur Diagnose einer intrauterinen Infektion nach frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) aus dem Jahr 2019 [29]

Empfehlung	Evidenznive	Stärke der Empfehlung	Begründung der Empfehlung
Kombination von klinischer Untersuchung mit mütterlichen Laboruntersuchungen (CRP, Leukozyten) und fetaler Herzfrequenz; keine Verwendung als Einzelparameter	4 (Expertenmeinung)	D (basierend auf Expertenmeinung, Fallberichten oder Fallserien)	Empfohlen in der NICE-Guideline 25 (Tab. 3)
Schwangere sollten beraten werden, auf Symptome einer klinischen Chorioamnionitis zu achten oder diesbezüglich untersucht werden: Unterbauchschmerzen, abnormaler vaginaler Ausfluss, Fieber, Unwohlsein, verminderte Kindsbewegungen	4 (Expertenmeinung)	D (basierend auf Expertenmeinung, Fallberichten oder Fallserien)	Empfohlen in der NICE-Guideline 25 (Tab. 3)

CRP C-reaktives Protein

Tab. 5 Häufigkeit klinischer Symptome und laborchemischer Befunde bei nachgewiesener intrauteriner Infektion

Symptom/Befund	Häufigkeit (%)
Fieber	100
Leukozytose (unterschiedlich definiert: > 12.000/µl oder > 15.000/µl)	70–90
Maternale Tachykardie > 100/min	50–80
Fetale Tachykardie > 160/min	40–70
Uteriner Druckschmerz	4–25
Bakteriämie	5–10, GBS 18, <i>E. coli</i> 15
Purulentes oder übel riechendes Fruchtwasser	Keine Angaben

GBS Gruppe-B-Streptokokken

stimmung hohe Kosten verursacht, ist praktisch wertlos, jedenfalls nicht aussagekräftiger als eine Blutbildbestimmung. Seit über 10 Jahren ist durch Metaanalysen nachgewiesen und durch seitdem durchgeführte weitere Studien belegt, dass der Parameter für die frühe Diagnose einer intrauterinen Infektion oder für die Prädiktion einer neonatalen Sepsis ungeeignet ist, während für die Vorhersage einer HCA eine geringe Vorhersagekraft besteht [32, 33]. Die verfügbaren Studien sind sehr heterogen mit großen Unterschieden hinsichtlich Sensitivität und Spezifität und unterschiedlichen CRP-Grenzwerten. Eine 2017 von Musilova et al. in *PLoS* publizierte Studie [34] an 287 Schwangeren mit PPROM macht das Problem der CRP-Bestimmung noch einmal anschaulich: Frauen mit MIAC oder IAI weisen höhere CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum auf als Frauen ohne MIAC oder IAI (mit MIAC: Median 6,9 mg/l vs. ohne MIAC: Median 4,9 mg/l; $p = 0,02$; mit IAI: Median 8,6 mg/l vs. ohne IAI: Median 4,7 mg/l; $p < 0,0001$). Schwangere mit MIAC und IAI wiesen wiederum höhere CRP-Werte auf als solche, bei denen nur MIAC oder nur IAI nachgewiesen werden konnte bzw. die weder MIAC

noch IAI hatten (MIAC und IAI: Median: 13,1 mg/l; nur IAI: 6,0 mg/l; nur MIAC: 3,9 mg/l; ohne MIAC und IAI: Median 4,8 mg/l; $p < 0,0001$). Der Cut-off-Wert für CRP lag dabei bei 17,5 mg/l, wobei eine Sensitivität von 47 %, eine Spezifität von 96 %, ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 42 % und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 96 % sowie eine positive „likelihood ratio“ von 10,9 errechnet werden konnten. Aus der graphischen Darstellung, die in der Arbeit publiziert wurde, wird aufgrund der erheblichen Überschneidungen der Gruppen deutlich, dass das CRP für die klinische Beurteilung allenfalls ein Hilfsparameter sein kann, aber eben keine sichere Diagnose ermöglicht.

Bereits Fisk et al. ([35]; [Abb. 2](#)) haben 1987 darauf hingewiesen: Zwar bestehen signifikante Assoziationen zwischen dem CRP und einer HCA, nur ist die klinische Verwendung des CRP wegen der starken Überlappung von Fällen mit und ohne Infektion groß, insbesondere bei Verwendung eines Grenzwerts von 20 mg/l.

Kernproblem und weitere Forschung

Es besteht eine vergleichsweise schwache Korrelation zwischen den bei der Mutter festzustellenden Symptomen und objektiv messbaren (Labor-)Parametern und dem Infektions- bzw. Inflammationsstatus des Kindes. Das heißt, dass die Mutter Zeichen einer schweren Infektion haben kann, ohne dass der Fet betroffen ist, umgekehrt kann der Fet schwer betroffen sein, ohne dass bei der Mutter Auffälligkeiten zu diagnostizieren wären. Insofern muss das Ziel weiterer Forschung sein, diese Lücke in der Diagnostik zu schließen.

Neue Methoden

Seit Anfang der 1990er-Jahre sind zahlreiche Studien erschienen, in denen die Konzentrationen vor allem von Zytokinen und Chemokinen, so z. B. von IL(Interleukin)-6 und TNF(Tumornekrosefaktor)- α , bei vorzeitiger Wehentätigkeit aus dem Fruchtwasser bestimmt und der Zusammenhang mit intraamniotischen Infektionen ermittelt wurde [36]. Mehrere Probleme bringen die Testverfahren mit sich:

- Zeitdauer bis zum Vorliegen eines Ergebnisses,
- Validierung des Testverfahrens (Amniozentese, Vaginalsekret),
- Gewinnung der Probe (mütterliches Blut, Amniozentese, Vaginalabstrich) und
- Wert für die klinische Versorgung:
 - Zugrundeliegende klinische Symptomatik: vorzeitige Wehentätigkeit? Vorliegen eines Blasensprungs? Verbliebene Fruchtwassermenge?

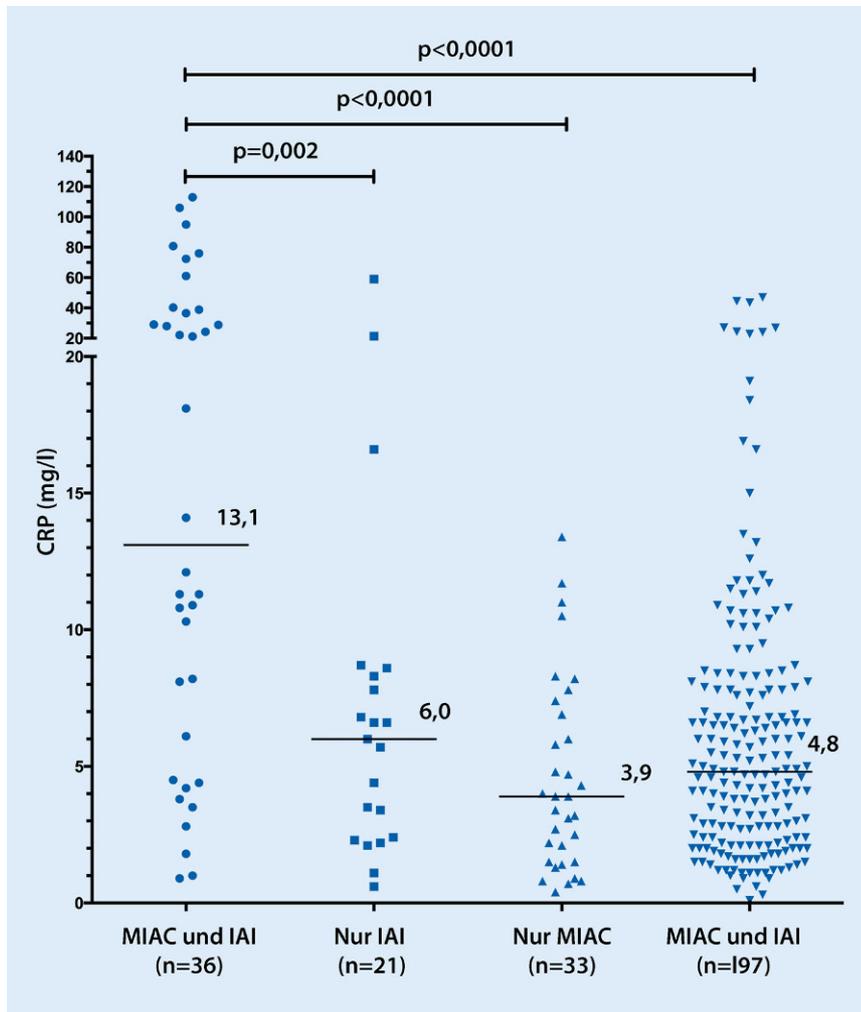


Abb. 2 ▲ Maternale Serum-CRP(C-reaktives Protein)-Konzentrationen bei Schwangeren. *MIAC* „microbial invasion of the amniotic cavity“, *IAI* intraamniale Infektion. (Aus Fisk et al. [35], mit freundl. Genehmigung ©John Wiley and Sons, alle Rechte vorbehalten)

- Zielparameter des Testverfahrens: Bakteriennachweis im Fruchtwasser? Nachweisverfahren, Anzucht oder Assay? Histologische Zeichen einer Inflammation oder Infektion? Perinatale Morbidität? Perinatale Mortalität?
- Verbesserung dieser Parameter nach Testdurchführung.

Verkürzung der Zeit bis zum Testergebnis – POC-Tests

Der von Chaemsaitong et al. ([37], Arbeitsgruppe um Roberto Romero) untersuchte POC(Point-of-Care)-Test auf IL-6 ergab immerhin eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 91% und eine positive „likelihood ratio“

von 10 für die Feststellung einer IAI (bei Verwendung eines Schwellenwertes von 745 pg/ml). Der POC-Test war damit ähnlich gut wie ein klassischer ELISA („enzyme linked immunosorbent assay“) in der Erkennung einer mikrobiellen Besiedelung der Amnionhöhle, akuter entzündlicher Läsionen der Plazenta und drohender Frühgeburten. Allerdings bleibt die Notwendigkeit der Amniozentese, deren Durchführung insbesondere bei vorzeitigem Blasensprung zusätzlich erschwert sein kann. Bedauerlicherweise berichtet die gleiche Arbeitsgruppe 3 Jahre später eine deutlich schwächere und klinisch kaum brauchbare Spezifität für IL-6 bei Verwendung des gleichen Schwellenwertes (nur noch 64%; [38]).

Problem des Testverfahrens

Um das Problem der invasiven Amniozentese zu umgehen, sind inzwischen mehrere Studien erschienen, in denen IL-6 aus dem Vaginalsekret bestimmt wurde. Musilova et al. [39] berichten, dass die Bestimmung von IL-6 in 92% der Fälle (142 von 153 untersuchten Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung zwischen 24+0 und 36+6 SSW, prospektive unizentrische Kohortenstudie, Gewinnung von Sekret aus dem hinteren Scheidengewölbe) möglich war. Die Rate an MIAC bzw. IAI lag bei 26 bzw. 19%, MIAC und IAI bestanden in 12%. Es bestand eine starke Korrelation zwischen der vaginalen IL-6-Konzentration und der IL-6-Konzentration im Fruchtwasser (Spearman's r 0,68, $p < 0,0001$). Schwangere mit MIAC, IAI oder beidem wiesen höhere IL-6-Konzentrationen im Vaginalsekret auf. Als bester Cut-off-Wert für den Nachweis einer MIAC wurden 2500 pg/ml im Vaginalsekret ermittelt: Sensitivität 53% (19 von 36), Spezifität 89% (93 von 104), positiver prädiktiver Wert (PPV) 63% (19 von 30), negativer prädiktiver Wert (NPV) 85% (93 von 110), positive „likelihood ratio“ 5,0 (95%-KI 2,5–9,5) und negative „likelihood ratio“ 0,5 (95%-KI 0,4–0,8). Für den Nachweis einer IAI lagen die Sensitivität bei 74% (20/27), die Spezifität bei 91% (104/114), der PPV bei 67% (20/30), der NPV bei 94% (104/111), die positive „likelihood ratio“ bei 8,4 (95%-KI 4,5–15,9) und die negative bei 0,3 (95%-KI 0,2–0,5). Für das Vorliegen von MIAC und IAI betrug die Sensitivität 100% (17/17), die Spezifität 90% (111/124), der PPV 57% (17/30), der NPV 100% (111/111), die positive „likelihood ratio“ 9,5 (95%, 5,7–16,0) und die negative 0,0.

Ähnliche Beobachtungen machten Kunze et al. [40] in einer prospektiven multizentrischen Fall-Kontroll-Studie an 99 Schwangeren mit frühem vorzeitigem Blasensprung. Die Proben wurden nichtinvasiv bei Frauen, bei denen nach frühem vorzeitigem Blasensprung die Entscheidung zu abwartendem Vorgehen getroffen worden war, aus dem hinteren Scheidengewölbe oder aus den Vorlagen gewonnen.

IL-6 und TNF- α wurden mit 2 unterschiedlichen Assays untersucht: einem „automated chemiluminescent enzyme immunoassay“ (IMMULITE®; Siemens Healthcare, Erlangen) und einem „lateral flow immunoassay“ (QuickLine®; Milenia Biotec, Gießen). Nach der Geburt wurden die Patientinnen nach Bestimmung des IL-6 im Nabelschnurplasma und/oder dem Vorliegen einer histologisch gesicherten Funisitis unterteilt in eine Kontrollgruppe und eine Gruppe mit „fetal inflammatory response syndrome“ (FIRS). Erwartungsgemäß waren Gestationsalter und Dauer der Latenzphase (Blasensprung bis Geburt) kürzer in der FIRS-Gruppe, wobei FIRS der stärkste Risikofaktor für ein negatives kindliches Outcome war (Odds Ratio 2,48, -KI 1,40–4,38). Die medianen Konzentrationen von IL-6 und TNF- α im Vaginalsekret nach Blasensprung waren signifikant höher in der FIRS-Gruppe ($p < 0,001$). Die „area under the ROC(receiver operating characteristic)-curve“ (AUC) bei Betrachtung rein klinischer Parameter lag bei 0,66. IL-6 und TNF- α erhöhten die AUC auf 0,92 (beide Tests: Interleukin-6 IMMULITE und QuickLine), 0,87 (TNF- α IMMULITE) und 0,94 (TNF- α QuickLine).

Fazit und klinisches Vorgehen

Maternales Fieber ist definiert als eine einmalige Erhöhung der maternalen Körpertemperatur auf $\geq 39,0^\circ\text{C}$ oder eine Erhöhung auf $38,0\text{--}38,9^\circ\text{C}$ in 2 Messungen im Abstand von 30 min ohne erkennbare andere Ursache.

Der Verdacht auf (V.a.) ein Triple I („infection, inflammation, or both“ oder MIAC [„microbial invasion of the amniotic cavity“] und/oder IAI [intraamniotische Infektion], nach der Geburt durch histologisch gesicherte Chorioamnionitis [HCA] bestätigt) besteht dann, wenn neben dem Fieber mindestens einer der folgenden Parameter vorliegt:

- fetale Herzfrequenz (Baseline) > 160 bpm („beats per minute“) für mindestens 10 min (ausgeschlossen von der Beurteilung sind Akzelerationen, Dezelerationen und Phasen mit deutlicher Variabilität),

- maternale Leukozyten $> 15.000/\mu\text{l}$ (ohne Gabe von Kortikosteroiden), im Idealfall Linksverschiebung,
- purulenter Ausfluss aus dem Zervikalkanal (Spiegeleinstellung).

Alternativ kann der V.a. Triple I über eine Amniozentese bestätigt werden. Die Bestimmung der dabei zu erhebenden Parameter erfordert zu viel Zeit (Gramfärbung) bzw. ist unzuverlässig (Leukozyten, Glukose, Leukozytenesterase).

Bei V.a. Triple I ist die Schwangerschaft umgehend zu beenden. Eine IAI kann nur durch Entbindung behandelt werden. Der V.a. Triple I sollte nach Geburt durch Plazentahistologie bestätigt werden (gezielte Fragestellung nach Betroffenheit des fetalen Kompartiments [Funisitis?]).

Auch die Bestimmung von IL(Interleukin)-6 aus dem fetalen Nabelschnurblut nach der Geburt dient der Diagnosebestätigung.

Das mütterliche CRP (C-reaktives Protein) ist kein geeigneter Parameter für die Diagnose einer IAI und ungeeignet für die Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt, es sollte daher nur in begründeten Ausnahmefällen bestimmt werden.

Bei gesichertem PPROM („preterm premature rupture of the membranes“) ist eine Antibiotikaphylaxe für 7 Tage zu applizieren, um maternale (z. B. Endomyometritis, Puerperalsepsis) und fetale Komplikationen (z. B. B-Streptokokken-Sepsis) zu vermeiden.

Die Indikation für eine tokolytische Therapie ist kritisch zu stellen und täglich zu prüfen. Vor 29+0 SSW (Schwangerschaftswochen) ist aufgrund des hohen antiinflammatorischen Potenzials die Gabe von Indometacin über 48 h anstelle anderer Tokolytika zu erwägen.

Zwischen 24+0 (23+0 SSW) und 34+0 SSW ist bei Diagnose des PPROM ein Zyklus antenataler Kortikosteroide (1 Zyklus = 2×12 mg Betamethason im Abstand von 24 h) indiziert. Die einmalige Wiederholung eines Zyklus antenataler Kortikosteroide sollte nur erfolgen, wenn nach einer Latenzphase von mindestens 7 Tagen das Risiko für eine Frühgeburt wieder akut ansteigt und das Gestationsalter noch unterhalb von

29+0 SSW liegt. Eine sog. Schnellreifung (Abstand der Applikationen < 24 h) ist nicht indiziert.

Bettruhe sollte auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben (z. B. Lageanomalien, Blutungen; [40]).

CTG(Kardiotokogramm)-Kontrollen sollten mindestens einmal täglich erfolgen. Eine fetale Tachykardie sagt eine intrauterine Infektion mit einer Wahrscheinlichkeit von 20–40 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 3 % vorher [41–43].

Ein ambulantes Vorgehen bei PPROM sollte aufgrund des hohen Risikos für den Feten insbesondere vor 34+0 SSW unterbleiben. Auch wenn Belege zu den Vor- und Nachteilen fehlen, liegen durch die Möglichkeiten der Überwachung und der raschen Intervention die Vorteile der stationären Versorgung in dieser Hochrisikosituation auf der Hand [44].

Das Verfahren der Amnioninfusion bei sehr frühen PPROMs befindet sich unter Studienbedingungen in der Erprobung. Metaanalysen ergaben bislang keine überzeugenden Hinweise auf Vorteile für den Feten oder die Mutter. Das Verfahren sollte auf sehr frühe Schwangerschaftswochen beschränkt bleiben [45, 46].

Laufende und zukünftige Studien zur Evaluation von nichtinvasiv gewonnenen Fruchtwasserproben zur Bestimmung biochemischer Parameter (z. B. IL6) sind vielversprechend und sollten unterstützt werden.

Was ist neu?

- Konsistentere Anwendung der Triple-I-Kriterien (engmaschige klinische Evaluation)
- Konsistente Verwendung internationaler Definitionen anstelle des histologischen Terminus Chorioamnionitis unter sorgfältiger Berücksichtigung der Pathophysiologie (MIAC, IAI, Triple I)
- Verzicht auf Entscheidungen auf der Basis von Einzelparametern bis hin zum Unterlassen der Bestimmung, z. B. CRP (Vermeidung unnötiger Kosten und unnötiger Blutentnahmen)

Fazit für die Praxis

- Das maternale CRP (C-reaktives Protein) ist für die Diagnose einer IAI (intraamniotische Inflammation) und die Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt nicht geeignet.
- Bei Verdacht auf Triple I ist die Schwangerschaft umgehend zu beenden. Eine IAI kann nur durch Entbindung behandelt werden.
- Aufgrund des hohen Risikos sollte bei PPROM („preterm premature rupture of the membranes“) v. a. vor 34 + 0 SSW (Schwangerschaftswochen) nicht ambulant vorgegangen werden. Eine Tokolyse ist kritisch zu indizieren, die Indikationsstellung ist täglich zu überprüfen. Wegen des antiinflammatorischen Potenzials ist vor 29 + 0 SSW Indometacin über 48 h statt anderer Tokolytika zu erwägen.
- Mindestens täglich sollten CTGs (Kardiotokogramm) abgeleitet werden. Eine fetale Tachykardie sagt eine intrauterine Infektion mit einer Wahrscheinlichkeit von 20–40 % vorher (Falsch-positiv-Rate 3 %).
- Studien zur Evaluation nichtinvasiv gewonnener Fruchtwasserproben für die Bestimmung biochemischer Parameter (z. B. IL6 [Interleukin]) sollten unterstützt werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Holger Maul, MMS, MBM, IBCLC
Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Center of Excellence – Frauenklinik Hamburg Nord-Ost, Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, c/o Asklepios Klinik Barmbek Rübentkamp 220, 22307 Hamburg, Deutschland
h.maul@asklepios.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Maul, M. Kunze und R. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M et al (2016) Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in pre-term prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95:926–933
2. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J et al (2014) Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 210:125.e1–125.e15
3. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK et al (2004) Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm pre-mature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 191:1339–1345
4. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M et al (2001) Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 185:1130–1136
5. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokstrom H, Holst RM et al (2003) Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:120–128
6. Cobo T, Palacio M, Navarro-Sastre A, Ribes A, Bosch J et al (2009) Predictive value of combined amniotic fluid proteomic biomarkers and interleukin-6 in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 200:499.e1–499.e6
7. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP et al (1993) The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169:805–816
8. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P et al (2014) Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 72:458–474
9. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B (2018) Noninvasive sampling of the intrauterine environment in women with preterm labor and intact membranes. *Fetal Diagn Ther* 43(4):241–249. <https://doi.org/10.1159/000480232>
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371(9606):75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
11. Monif GRG, Baker DA (Hrsg) (2004) Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 5. Aufl. Parthenon, London, S 355–369
12. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T et al (2014) A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 71:330–358
13. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T et al (2014) Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 72:458–474
14. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P et al (2014) Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.958463>
15. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TN (2016) Chorioamnionitis workshop participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 127(3):426–436
16. Barth WH Jr. (2016) Lost in translation: the changing language of our specialty. *Obstet Gynecol* 127:423
17. Committee on Obstetric Practice (2017) Committee opinion no. 712: intrapartum management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol* 130:e95
18. Gomez R, Ghezzi F, Romero R et al (1995) Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 22:281
19. Gauthier DW, Meyer WJ (1992) Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 167:1092
20. Reh binder EM, Lødrup Carlsen KC, Staff AC et al (2018) Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol* 219:289.e1
21. Romero R, Yoon BH, Mazor M et al (1993) The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169:805
22. Romero R, Jimenez C, Lohda AK et al (1990) Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 163:968
23. Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS (2014) Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 36:116
24. Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS (2014) Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 36:116
25. Romero R, Yoon BH, Mazor M et al (1993) The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169:805
26. Riggs JW, Blanco JD (1998) Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection. *Semin Perinatol* 22:251
27. Hoskins IA, Marks F, Ordorica SA, Young BK (1990) Leukocyte esterase activity in amniotic fluid: normal values during pregnancy. *Am J Perinatol* 7:130
28. National Institute for Health and Care Excellence (2015) Preterm labour and birth. NICE, London (NICE guideline 25)
29. Thomson AJ (2019) Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG* 126:e152–166. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15803>
30. Newton ER (1993) Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 36:795
31. Tita AT, Andrews WW (2010) Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 37:339
32. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG et al (2009) Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature

- rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 147:124
33. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF (2007) Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 114:796
 34. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, Bestvina T, Pliskova L, Zednikova B, Jacobsson B (2017) Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One* 12(8):e182731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182731>
 35. Fisk N, Fysh J, Child A, Gatenby P, Jeffery H, Bradfield A (1987) Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 94:1159–1164
 36. Romero R, Sepulveda W, Kenney JS, Archer LE, Allison AC, Sehgal PB (1992) Interleukin 6 determination in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Ciba Found Symp* 167:205–220. <https://doi.org/10.1002/9780470514269.ch13> (discussion 220–3)
 37. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ et al (2016) A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(3):349–359. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1006620>
 38. Chaemsaitong P, Romero R, Docheva N, Chaiyasit N, Bhatti G, Pacora P, Hassan SS, Yeo L, Erez O (2018) Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31(2):228–244. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1281904>
 39. Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M, Michalec I, Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M (2016) Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 215(5):619.e1–619.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.001>
 40. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, Schild RL, Markfeld-Erol F, Rasenack R, Proempeler H, Hentschel R, Schaefer WR (2016) Cytokines in non-invasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 215(1):96.e1–96.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.181>
 41. Martins I, Pereira I, Clode N (2019) A pilot randomized controlled trial of complete bed rest versus activity restriction after preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 240:325–329. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.037>
 42. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM (1995) Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 151:1058–1061
 43. Ismail A, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH (1985) The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 151:541–544
 44. Carroll SG, Papiaannou S, Nicolaidis KH (1995) Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in pregnancies complicated by preterm prelabour amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 172:1427–1435
 45. Abou El Senouh G, Dowswell T, Mousa HA (2014) Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD8053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008053.pub3>
 46. Hofmeyr G, Eke AC, Lawrie TA (2014) Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD942. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000942.pub3>
 47. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, Seliger G (2018) Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med* 46(5):465–488. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>

**U. Henzinger
Stillen**

Kulturgeschichtliche Überlegungen zur frühen Eltern-Kind-Beziehung

Gießen: Psychosozial-Verlag 2020, 264 S., (ISBN: 978-3-8379-2906-5), broschiert, 32,90 EUR

Wer denkt, Stillen sei ein in zahlreichen Ratgebern bereits hinreichend abgehandeltes Thema, wird vom neu aufgelegten Buch der Humanethologin Ursula Henzinger überrascht sein. Stillen als weibliches Urthema, verbunden mit vielen weiteren Aspekten von Weiblichkeit, Mutter-Kind-Beziehung, Sexualität und Partnerschaft, wird von der Autorin sorgfältig untersucht. Das Buch beleuchtet geschichtlich kulturspezifische Entwicklungen und Traditionen der Stillbeziehung – von der Geburt bis zum Kleinkindalter, bis zur Entwöhnung von der Mutterbrust – und lässt dabei aktuelle Erkenntnisse aus Entwicklungspsychologie, Bindungsforschung und Medizin einfließen.

Die soziale Entwicklung des Kindes wird unter dem Aspekt „Vom Ich zum Du“ beschrieben und findet Erweiterung in der Triangulierung von Mutter-Vater-Kind, wobei der komplexen Rolle des Mannes als Partner und Vater einen besonderen Platz eingeräumt wird.

Vertiefend webt die Autorin an vielen Stellen des Buches Mythen und Märchen ein, die in verschlüsselter Form Zugang zu tradiertem Wissen geben.

„Schlaf, Kindlein, schlaf! Der Tod sitzt auf der Stange ...“: Über alte, traditionelle Texte verweist Ursula Henzinger auf die auch grausamen Aspekte des Mutterarchetypus, Gefühlsambivalenzen und Konflikte und bezieht sich auf die Situation der modernen Frau. Was es bedeutet, mit dem Kind in Beziehung und gleichzeitig mit sich selbst in Kontakt zu sein, zeigt das Buch auf berührende Weise.

Ursula Henzinger ist das Kunststück gelungen, ein fundiertes kulturanthropologisches Fachbuch mit berührenden Geschichten zu schreiben.

C. Wienerroither, Salzburg