

Aus dem Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie

(Direktor Univ.- Prof. Dr. Gürtler)

der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Untersuchungen zur Ureaplasmenkolonisation in der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

vorgelegt von:

René Föste

geb. am: 25.09.1975

in: Münster

Dekan: Hr. Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Fr. PD. Dr. med. Panzig

2. Gutachter: Fr. PD. Dr. med. Abele-Horn

Tag der Disputation: 30.08.2006

Gewidmet meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

ATCC:	American Type Culture Collection
ARDS:	acute respiratory distress syndrome
AIDS:	acquired immune deficiency syndrome
ATP:	Adenosine 5'-triphosphate
Aqua dest.:	destilliertes Wasser
APGAR:	Skala zur Evaluation der Neugeborenen nach Virginia Apgar im Jahr 1952
Bakteroides spp.:	Bakteroides subspecies
BPD:	Bronchopulmonary dysplasia
β-häm. Strep.:	β-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B
CFU:	Colony forming Units
CLD:	chronic lung disease
C. albicans:	Candida albicans
CTG:	Cardiotokogramm
C. trachomatis:	Chlamydia trachomatis
cPAP:	continous positive endexpiratory Pressure
CRP:	C-reaktives Protein
DNA:	Desoxiribonukleinsäure
E. coli:	Escherichia coli
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
et al.:	et alii
G. vaginalis:	Gardnerella vaginalis
g:	gramm
HELLP:	Komplikation der Praeklampsie, hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count
HIV:	human immunodeficiency virus
HLA:	human leukocyte antigen
HHL:	Hinterhauptslage

IFA:	indirect fluorescence assay
IgA:	Immunglobulin A
IgG:	Immunglobulin G
IVH:	intraventricular hemorrhage
KOH:	Kaliumhydroxid
mg:	milligramm
ml:	milliliter
M. hominis:	Mycoplasma hominis
M. penetrans:	Mycoplasma penetrans
M. genitalium:	Mycoplasma genitalium
MIC:	minimum inhibitory concentration
NaOH:	Natriumhydroxid
NGU:	non-gonococcal urethritis
µg:	mikrogramm
PCR:	Polymerase chain reaction
pH-Wert:	Konzentration der Wasserstoffionen in einer Lösung
PROM:	preterm, prelabor, or prolonged rupture of membranes
RDS:	respiratory distress syndrome
SSW:	Schwangerschaftswoche
STD:	sexual transmitted disease
U. urealyticum:	Ureaplasma urealyticum
U. parvum:	Ureaplasma parvum
Vag. Dysbiose:	vaginale Dysbiose
ZNS:	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Eigenschaften	9
1.1.1	Geschichte	9
1.1.2	Allgemeine Eigenschaften.....	9
1.2	Immunologie	14
1.3	Pathogenität	14
1.4	Epidemiologie	15
1.4.1	Prävalenz bei Schwangeren.....	15
1.4.2	Prävalenz bei Neugeborenen	16
1.4.3	Transmission	17
1.4.4	Biovardifferenzen.....	19
1.5	Erkrankungen	22
1.5.1	Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	24
1.5.2	Erkrankungen des Neugeborenen.....	24
1.5.3	Erkrankungen des Erwachsenen.....	26
1.6	Diagnostik	28
1.6.1	Abstriche	29
1.6.2	Anzüchtung	29
1.6.3	Nachweismethoden	30
1.6.4	Bioartypisierungsmethoden.....	33
1.7	Therapie.....	34
1.7.1	Antibiotika.....	34
1.7.2	Therapie in der Schwangerschaft	37
1.7.3	Therapie des Neugeborenen	39
2	Zielstellung der Arbeit	40
3	Material und Methoden	41
3.1	Material	41
3.1.1	Anzucht	41

3.1.2	PCR und Resistenztestung	41
3.1.3	Elektrophorese und Auswertung	43
3.2	Methoden	44
3.2.1	Spezimen	44
3.2.2	DNA–Aufbereitung	45
3.2.3	PCR	46
3.2.4	Elektrophorese	47
3.2.5	Datenerhebung	48
3.2.6	Statistik	50
4	Ergebnisse	51
4.1	Vergleich Ureaplasmenbesiedelte- mit unbesiedelten Schwangeren	52
4.2	Vergleich U. urealyticum-besiedelte mit -unbesiedelten Schwangeren	66
4.3	Vergleich U. parvum-besiedelte mit –unbesiedelten Schwangeren	72
4.4	Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	75
4.5	Definitiv bei Geburt besiedelte Patientinnen	83
4.6	Rezidivierender Ureaplasmennachweis	86
4.7	Konzentrationen der Ureaplasmen	89
4.8	Antibiotikaresistenzen	101
5	Diskussion	102
5.1	Prävalenz	102
5.2	PCR, Biotypisierung, Serotypisierung	104
5.3	Alter der Schwangeren	107
5.4	Parität der Schwangeren	107
5.5	Anamnestische Risiken	108
5.6	Gestationsdauer	110
5.7	Vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen	112
5.8	Chorioamnionitis	114
5.9	Mikrobiologie	117
5.10	Pathogenität der Biovare	122
5.11	Geburt durch Cesarien Sektio	124

5.12	Geburtsgewicht.....	125
5.13	Respiratorisches-Distress-Syndrom	126
5.14	Bronchopulmonale Dysplasie	130
5.15	Antibiotika und Therapie	132
6	Schlussfolgerung	139
7	Zusammenfassung der Arbeit.....	141
8	Literaturliste	144
9	Anhang	154
9.1	Verzeichnis der Tabellen.....	154
9.2	Verzeichnis der Abbildungen.....	157
9.3	Eidesstattliche Erklärung.....	159
9.4	Danksagung.....	160
9.5	Lebenslauf	161

1 Einleitung

1.1 Eigenschaften

1.1.1 Geschichte

Die ersten Mycoplasmen wurden 1896 entdeckt. Damals hielten die Entdecker Nocard und Roux sie noch für Viren, da sie bakteriendichte Filter passieren konnten (95).

Im Jahre 1937 isolierten Dienes und Edsall Mycoplasmen zum ersten Mal beim Menschen (41). Später um 1944 isolierte Eaton dann das so genannte „Eaton-Agent“ und wies es als einen Erreger der atypischen Pneumonie des Menschen nach (46). Diese Erreger wurden dann 1962 von Chanock und Mitarbeitern auf einem zellfreien Medium angezüchtet und als Mycoplasmen identifiziert (30). Zuvor konnte Shepard 1954 Ureaplasma urealyticum als ursächliches Pathogen bei der NGU nachweisen (116). Über die folgenden Jahre zeigte sich, dass die Familie der Mycoplasmen an weit mehr Erkrankungen ätiologisch oder additiv beteiligt ist. Ihre kausale Rolle als Auslöser verschiedenster Erkrankungen ist aber auch heute noch nicht abschließend erforscht. Heute ist sowohl die gesamte DNA Genomsequenz von Ureaplasmen als auch die von anderen Mycoplasmen bekannt (56, 64).

1.1.2 Allgemeine Eigenschaften

Taxonomisch gehören Ureaplasmen in das Reich der Bakterien und die Klasse der Mollicutes, welche als besondere Eigenschaften das Fehlen einer Zellmembran, ein besonders kleines Genom, typische Spiegeleiform ihrer Kolonien, Filtrierbarkeit durch Membranfilter mit einem Porendurchmesser von 450 nm und eine minimale Zellgröße aufweisen. Die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten bei der Anzucht bereiteten anfängliche Schwierigkeiten bei der Einordnung.

Nach Shepard wurde 1974 die erste Spezies der Gattung Ureaplasmen als *U. urealyticum* bezeichnet. Nach vielen phylogenetischen und phänotypischen Untersuchungen wird sie heute in die Biovare *U. parvum* und *U. urealyticum* weiter differenziert (109).

Beispielhaft ist in der folgenden Tabelle die Taxonomie der für diese Arbeit wichtigen Ureaplasmen dargestellt. *M. hominis* dagegen gehört zur Gattung *Mycoplasma*.

Tabelle 1-1: Taxonomie *Ureaplasma urealyticum*

Reich	Bakterien
Klasse	Mollicutes
Ordnung	Mycoplasmatales
Familie	Mycoplasmataceae
Gattung	Ureaplasma
Spezies	Urealyticum
Biovar	U. urealyticum, U. parvum

Ureaplasmen sind weltweit sowohl bei Menschen als auch bei verschiedensten Tierspezies nachgewiesen worden. Beispiele verschiedener Spezies im Tierreich zeigt die folgende Tabelle. Die verschiedenen Ureaplasmen können bei den Tieren unterschiedlichste Krankheiten hervorrufen.

Tabelle 1-2: Ureaplasmen im Tierreich

Mensch	U. urealyticum, U. parvum
Rind	U. diversum
Vogel	U. gallorale
Katze	U. cati, U. felinum

Beim Menschen kommen sie als nonmotile, mikroaerophile Saprophyten extrazellulär auf den Epithelien im Mund, Respirations- und Urogenitaltrakt lebend vor.

U. urealyticum und *M. hominis* sind zellwandlose, pleomorphe Prokaryonten mit kokkoider oder filamentärer Zellstruktur. Die filamentäre Struktur entsteht dabei durch

Zellkontakte mit der Umgebung und macht durch Anpassung einen Bakterienfilter größer als $0,4 \mu\text{m}$ unwirksam. Die fehlende Zellwand ist durch eine dreilagige Membranschicht ersetzt, woraus sich ihre Resistenz gegenüber Antibiotika, welche die Zellwandsynthese angreifen, erklärt. Die Zellmembran zeigt eine Dicke von sieben bis zehn Nanometern. Die pleomorphe und plastische Form der Bakterien bedingt, dass sie unter dem Mikroskop nur schwer zu identifizieren sind.

U. urealyticum besitzt eine Gesamtgröße von $\sim 500 \text{ nm}$. Mit der Gram-Färbung ist es nicht nachweisbar und auch die Giemsa-Färbung ist nur eingeschränkt aussagekräftig. Nach außen anschließend zeigte sich in der Ruthenium-Rot-Färbung noch eine 20-30 nm dicke extramembranöse Schicht.

Energiestoffwechseltechnisch differenziert man Mycoplasmen in eine fermentative, Glucose spaltende, und eine nicht fermentative Gruppe. *U. urealyticum* und *M. hominis* gehören beide zur nicht fermentativen Gruppe. Ureaplasmen sind durch das Enzym Urease als einzige in der Lage, Harnstoff zu Ammoniak zu spalten um Energie zu gewinnen. Harnstoff wird dabei in Ammoniak und Kohlendioxid gespalten. Das Ammoniak diffundiert danach durch die Zellmembran, woraus ein elektrisches Potential resultiert, welches ATP erzeugt. Der optimale pH-Wert dieser Reaktion liegt bei etwas über sechs (63, 120). Die Spezifität der Urease gibt die Möglichkeit, das Enzym als metabolischen Marker zu nutzen, da den anderen Mycoplasmen dieses Enzym fehlt.

Im Gegensatz dazu bezieht *M. hominis* seine Energie aus der Spaltung von Arginin und der Oxidation von Fettsäuren.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften und hohen Umweltaforderungen entstehen besondere Schwierigkeiten bei der Anzucht der Mycoplasmen. Diese Eigenschaften und charakteristische Merkmale für *U. urealyticum* und *M. hominis* sind aus folgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1-3: Eigenschaften *U. urealyticum* und *M. hominis*

EIGENSCHAFTEN	U. UREALYTICUM	M. HOMINIS
Zellwand	keine	keine
Genomgröße	5-7 x 10 ⁸ Basenpaare	5-9 x 10 ⁸ Basenpaare
Guanin-Cytosin Anteil	27-30 %	27-34 %
Energiestoffwechsel	Harnstoffspaltung	keine Harnstoffspaltung
	keine Argininspaltung	Argininspaltung
	keine Glucoseverwertung	keine Glucoseverwertung
Koloniemorphologie	braun, rund, kokkoid, filamentär, pleomorph	spiegeleiförmig
Koloniegröße	16 - 60 µm	50 – 100 µm
Wachstum	anaerob > aerob	anaerob = aerob
Bebrütungsdauer	24-28h	24-48h
Antigenstruktur	2 Biovare, 14 Serovare	> 7 Serovare, heterogen
Antibiotikaempfindlichkeit	Erythromycin +	Erythromycin –
	Tetrazyklin +	Tetrazyklin +
pH-Optimum	5,5-6,5	5,5-8
Hauptreservoir Mensch	Urogenitaltrakt, Mund, Respirationstrakt	Urogenitaltrakt
Sporenbildung	nein	nein
Cytocrome	fehlen	fehlen
Filtrierbarkeit	Poren > 0,45µm	Poren > 0,45µm
Sonstige Eigenschaften	Parasit, Saprophyt	
Optimale Temperatur	37° Celsius	

Neugeborene können sich auf verschiedenste Weise mit Ureaplasmen infizieren. So können diese bereits während der Geburt durch einen besiedelten Geburtskanal oder durch Kontakt mit infizierter Amnionflüssigkeit auf ein Neugeborenes übertragen werden. Üblicherweise nimmt die Besiedlung in den folgenden Monaten ab und geht

auf einen geringen Wert zurück. In Untersuchungen fanden Cassel et al. in Abstrichen von Rachen, Vagina und Rektum nach dem dritten Lebensmonat nur eine Isolierungsrate unter zehn Prozent (28).

Später kommt es dann zu einer erneuten Besiedlung, welche in der Pubertät einen signifikanten Anstieg erfährt. Ureaplasmen gehören danach zur kommensalen Flora des Urogenitaltraktes beider Geschlechter. Die Kolonisierungsrate ist dabei multifaktoriell beeinflusst (16, 121). Zu dieser Zeit bestehen Einflussfaktoren wie eine Veränderung des Hormonstatus und der Beginn des Geschlechtsverkehrs, welche eine Wiederbesiedlung begünstigen. Verschiedene Faktoren wurden in zahlreichen Studien untersucht, weisen allerdings unterschiedliche Einflüsse auf die Besiedlung auf. Besonders der frühzeitige Beginn des Sexualverkehrs und eine große Zahl wechselnder Geschlechtspartner muss hier als Risikofaktor für die Besiedlung angenommen werden, da die Prävalenz von Ureaplasmen bei sexuell Inaktiven wesentlich geringer ausfällt (54). Dass der Sexualpartner wesentlich an der Verbreitung beteiligt war, zeigten Jacobs et al. in einer Studie. Die Sexualpartner von mit *U. urealyticum* infizierten Frauen wurden dabei untersucht. Bei 70 % der Männer konnte ebenfalls *U. urealyticum* und bei 56 % *M. hominis* nachgewiesen werden, was einer hohen Transmissionsrate entsprach (67). Ureaplasmen und *M. hominis* wurden auch schon auf öffentlichen Toiletten nachgewiesen, wodurch eine weitere Übertragung erfolgen konnte (104).

Die Beurteilung, inwieweit *U. urealyticum* als kausales Agens für bestimmte Erkrankungen in Frage kommen, ist schwierig. Zum einen leben sie oft als asymptomatische Kommensalen im unteren Genitaltrakt, auf der anderen Seite wurden sie als einzige Bakterien bei symptomatischen Verläufen verschiedener Erkrankungen isoliert. Als gesichert gilt die Beteiligung der Mycoplasmen an Erkrankungen des Urogenitaltraktes beider Geschlechter. Des Weiteren haben sie Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf, das Neugeborene sowie auf immunsupprimierte Patienten (123).

1.2 Immunologie

Als Abwehrvermittler fungieren Makrophagen und polymorphkernige neutrophile Granulozyten, wobei sie durch unspezifisches lokales IgA und systemisches IgG unterstützt werden. T-Zellen spielen dagegen eine untergeordnete Rolle.

Der Immunstatus eines Patienten ist für die Behandlung einer Mycoplasmeninfektion mit entscheidend. Das wird besonders deutlich bei dem Versuch einer Mycoplasmeneradikation bei immunsupprimierten Patienten. Hier zeigten sich deutlich geringere Erfolgsraten (16). In einer Studie von Martinelli et al. wurden zum Beispiel die Prävalenzen von *U. urealyticum* zum einen bei gesunden Probanden, zum anderen bei asymptomatisch an HIV erkrankten und bei an AIDS im Vollstadium erkrankten Männern verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Prävalenz von 8 % bei Gesunden und noch nicht bestehender Erkrankung zu 13 % bei ausgebrochener Erkrankung. Der Autor erklärte dies durch die während des Verlaufs der Erkrankung abnehmenden körpereigenen Abwehrmechanismen sowie die Antibiotikaresistenzen, die während der Therapie erworben wurden (87).

1.3 Pathogenität

Das pathogene Potential scheint auf Vorhandensein von IgA-Proteasen, Peroxiden, Ureasen, Phospholipasen und der Produktion von toxischen Metaboliten zurückgeführt werden zu können. Die genauen Pathogenitätsmechanismen sind allerdings nicht endgültig geklärt (63). Es ist bekannt, dass die Membran von Ureaplasmen eine hohe Konzentration der Phospholipase A1, A2 und C aufweist, das Zytosol weist dagegen nur eine geringe Aktivität auf. Die höheren Aktivitäten der beiden Biovare weisen dabei *U. urealyticum* auf. Außerdem bestehen Unterschiede in der spezifischen Aktivität einzelner Serovare (39). In einer Studie wurde dies erneut gezeigt. Die Eigenschaften der Phospholipasen A und C von *U. urealyticum* waren hier ähnlich denen anderer Mycoplasmen, es bestanden aber Unterschiede in der Aktivität einzelner Serovare. Der Autor sieht dies als einen Grund für Unterschiede in der Pathogenität der Serovare an. Die optimalen pH-Werte der Phospholipasen lagen hier im Bereich von sieben bis neun (40).

Auch andere Autoren sehen Phospholipasen wesentlich an der Pathogenität beteiligt. So war zu Beispiel die Aktivität der Phospholipase A1 bei *U. urealyticum*, wahrscheinlich wegen des höher liegenden Wachstumsoptimums, eher gering. Außerdem bestehen signifikante Aktivitätsunterschiede bei den einzelnen Serovaren von *U. urealyticum*. Die Aktivität der Phospholipase A2 war beispielsweise einhundertfach höher gegenüber der der Phospholipase A1 bei den Serovaren 3, 4 und 8. Bei dem Serovar 8 konnte die höchste Aktivität gefunden werden. Die Phospholipase C kam bei *U. urealyticum* vor, zeigte aber keine Serovardifferenzen (38).

1.4 Epidemiologie

U. urealyticum ist das am häufigsten isolierte Bakterium im unteren Urogenitaltrakt bei Frauen. Dabei wird es eher zur persistierenden Flora gezählt, wohingegen *M. hominis*, β -Streptokokken sowie *G. vaginalis* als eher transient eingeschätzt werden können. Außer *U. urealyticum* sind *M. hominis*, *M. penetrans* und *M. genitalium* die am häufigsten nachgewiesenen Mycoplasmen im Urogenitalbereich (76).

1.4.1 Prävalenz bei Schwangeren

Normalerweise wird *U. urealyticum* bei Frauen mit einer Prävalenz von 30-80 % nachgewiesen, bei sexuell Inaktiven ist diese Rate deutlich geringer und liegt bei nur knapp 10 %. Die Besiedlung nimmt in der Schwangerschaft nicht ab. Die Prävalenzen liegen auch hier zwischen 31-80 %. Unter der Geburt differieren sie nur gering bei 21-57 % (4, 29, 31, 32, 69, 91, 134). Eine genaue Aussage über die Faktoren, welche eine Infektion mit *U. urealyticum* fördern, zu machen ist schwer. Viele verschiedene Studien mit zum Teil stark differierenden Ergebnissen oder nicht vergleichbarem Versuchsaufbau machen es sehr komplex, Ursache und Mitwirkung zu differenzieren. So führten Abele-Horn et al. beispielsweise eine große Studie zur Epidemiologie von *U. urealyticum* durch und fanden als prävalenzbeeinflussende Faktoren zum einen soziale Faktoren wie Bildung, Gehalt oder Nikotinabusus sowie klinische Faktoren wie Vorerkrankungen der Schwangeren (6). Diese Daten wurden von anderen Autoren zum Teil bestätigt, zum anderen Teil wurden sie relativiert.

Ein weiterer Einflussfaktor der Prävalenz ist der Ort des Ureaplasmenachweises. Normalerweise werden vaginale oder cervicale Abstriche für den Ureaplasmenachweis entnommen. *U. urealyticum* wurde aber auch am Endometrium mit differierenden Prävalenzen nachgewiesen. Auch in der Amnionflüssigkeit ist *U. urealyticum* das am häufigsten isolierte Bakterium. In einer Studie machten Mycoplasmen an dieser Lokalisation mit 71 % den Großteil der Bakterien aus, wobei 39 % auf die Gattung *U. urealyticum* entfielen (74). Bei Grattard et al. machten sie sogar fast die Hälfte aller Bakterien aus (57).

Weiterhin kann auch die Ureaplasmenkonzentration eine wichtige Rolle spielen. Die Konzentration der Ureaplasmen differiert zwischen unterschiedlichen Abstrichorten des Urogenitaltraktes. Dabei spricht man bei einer Konzentration von 10^3 „Colony-forming-Units“ (CFU) von einer Kolonisation. Erst höhere Konzentrationen kennzeichnen eine Infektion. Dabei wird eine Konzentration von 10^5 CFU als eine starke Infektion eingeschätzt.

In Studien zeigten Abele-Horn et al. bei Schwangeren in 20-23 % eine leichte Vaginabesiedlung, eine Mittelstarke in 31-33 % und eine starke in 46-47 %. Erfolgt der Nachweis der Ureaplasmen dagegen an anderer Stelle, können sich so differierende Prävalenzen zeigen. So zeigte eine andere Studie in 5 % eine leichte Plazentabesiedlung mit Ureaplasmen, bei 29 % der Patientinnen eine mittelstarke Infektion und bei 56 % der Fälle eine starke Infektion (6, 7).

1.4.2 Prävalenz bei Neugeborenen

Ureaplasmen können sowohl während der Geburt als auch während der Schwangerschaft das Kind kolonisieren. Während der Geburt kann es durch einen infizierten Geburtsweg zur Übertragung kommen oder später durch nosokomiale Übertragung. Eine Geburt durch Sektio schützt nicht vor einer Besiedlung.

Aufgrund der meist vorherrschenden pulmonalen Probleme werden die Bakterien meistens im Nasenrachenraum oder aus Tracheal aspiraten der Neugeborenen nachgewiesen. Aber auch im Urogenitalbereich und an den Konjunktiven sind sie nachgewiesen worden. Bei Frühgeborenen wurden Ureaplasmen weiterhin in Blutkulturen und an den Hirnhäuten nachgewiesen (52). In Magen aspiraten von

Neugeborenen wurden Ureaplasmen mit einer Prävalenz von 19,2 % gefunden, *M. hominis* dagegen trat nur in 1 % der Fälle auf und kam hier gewöhnlich mit den Ureaplasmen assoziiert vor (57).

Chua et al. isolierten beispielsweise Ureaplasmen in 50,8 % bei Neugeborenen aus dem Nasopharyngealtrakt. *M. hominis* zeigte sich deutlich seltener in 7 %. Die nasopharyngealen Isolationsraten waren hier weder durch das Gestationsalter noch das Geburtsgewicht oder frühere mütterliche Fehlgeburten beeinflusst (31).

Abele Horn et al. zeigten ähnlich hohe Isolationsraten von 50 % Ureaplasmenbesiedlung bei Frühgeburten vor der 29. SSW und Kindern mit einem Gewicht unter 1500 g (5). Postpartal nimmt die Trägerrate dann schnell ab und steigt erst wieder nach der Pubertät an.

1.4.3 Transmission

Nach Sanchez kann *U. urealyticum* auf drei Wegen von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Erstens im Uterus, entweder transplazental oder aufsteigend, zweitens während der Geburt durch den infizierten Geburtskanal und schließlich postnatal durch nosokomiale Übertragung (112).

Die Transmissionsrate wird in verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben. Sie liegt für *U. urealyticum* zwischen 15-88 %. Dieser weite Bereich ist dadurch zu erklären, dass verschiedenste Faktoren die Transmission beeinflussen (6, 28, 31, 69).

Es konnte gezeigt werden, dass eine bestehende mütterliche Amnionitis bzw. Chorioamnionitis die Transmissionsrate stark erhöht. In einer Studie von Abele-Horn et al. lag sie unter dieser Bedingung sogar bei fast 100 % (6, 45, 112).

Das Risiko einer Plazentainfektion steigt generell mit dem Beginn der Wehen, einem vorzeitigen Blasensprung und wiederholten vaginalen Untersuchungen (27).

Intakte Membranen scheinen für das Bakterium dabei kein Hindernis für eine Infektion darzustellen (100).

Auch andere Studien zeigten die erhöhte Übertragung von Ureaplasmen bei vorzeitigem Blasensprung (28, 57). Nach Hannaford et al. lag zwischen dem Blasensprung und der Besiedlung mit Ureaplasmen ein Intervall von ein bis sieben Tagen (58). In einer Studie

lagen die Transmissionsraten bei früh- und vorzeitigem Blasensprung mit knapp 85 % im oberen Bereich. Die Transmissionsrate erhöhte sich weiterhin bei steigender Besiedlungskonzentration. Sie liegt bei einer reinen Ureaplasmenkolonisierung mit 15 % an der untersten Grenze, steigt dann bei einer mittleren Konzentration auf 62 % an und erreicht bei einer starken Infektion ein Maximum mit 83 % (7).

Kafetzis et al. untersuchten die Transmission von Ureaplasmen von Müttern auf ihre Neugeborenen und fanden unterschiedliche Ergebnisse bei verschiedenem Geburtsgewicht. Die Transmissionsrate lag bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bei 60 %, bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500 g bei 50 % und bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von mehr als 1500 g nur bei 15 % (69). Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g wurde in einer anderen Studie eine vertikale Transmission von 95 % gefunden (6). Auch Dyke et al. zeigten, dass die Übertragung bei Kindern mit einem Gewicht unter 1000 g erleichtert ist (45).

Ein weiterer Einflussfaktor, der sich in einer Studie von Kafetzis et al. zeigte, ist der Einfluss des Gestationsalters auf die Transmission. Man fand bei Frühgebärenden eine Transmissionsrate von 33 % gegenüber 18 % bei Normalgebärenden (69). Auch Abele-Horn et al. fanden eine extrem hohe Transmissionsrate mit 96 % bei Frühgeborenen vor der 28. SSW. Nach der 28. SSW nahm die Rate dann auf 75 % ab. Bei den zeitgerecht geborenen Kindern lag sie dann bei 38 % (6).

Bei Chua et al. dagegen gab es keine Unterschiede in den Transmissionsraten von Früh- zu Normalgeborenen (31). Auch Sanchez et al. vertreten die Meinung, dass das Gestationsalter einen untergeordneten Einfluss hat. In ihrer Studie differierten die Werte nur geringfügig. Frühgeburten wiesen eine Transmissionsrate von 29-55 % auf, wogegen Normalgeborene eine von 18-55 % zeigten (112).

Auch bei der Frage, ob der Entbindungsmodus einen Einfluss hat, wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Auf der einen Seite fanden Autoren keinen signifikanten Einfluss des Geburtsmodus auf die vertikale Transmission (6, 112).

Auf der anderen Seite führten Grattard et al. eine Studie durch, in der sie nachweisen konnten, dass die Geburt durch Sektio das Risiko einer Übertragung reduzierte. Sie schlossen daraus, dass die Übertragung bei der Geburt der Hauptgrund bei der

Besiedlung des Kindes zu sein scheint (57). Eine andere Studie dagegen sieht eine Geburt durch Sektio sogar als Risikofaktor für eine Übertragung an (45).

Auch eine mütterliche Einnahme von Antibiotika konnte in einer weiteren Studie die Übertragung von *U. urealyticum* nicht verhindern, es hatten sogar signifikant mehr Mütter von besiedelten Neugeborenen in der Woche vor der Geburt Antibiotika eingenommen. Eine Verringerung der Transmission konnte in dieser Studie *in vitro* durch die Gabe von Surfactant erreicht werden (58).

1.4.4 Biovardifferenzen

Ureaplasmen werden in zwei Biovare eingeteilt. Das erste, heute *U. parvum* genannt, wurde als Biovare 1 oder Biovar B beschrieben. Das heutige Biovar *U. urealyticum* wurde Biovar 2, Biovar A oder T960 genannt.

Aufgrund von phänotypischen und genotypischen Untersuchungen und der Möglichkeit zur Subdifferenzierung in vierzehn verschiedene Serovare wurde die jetzt bestehende Nomenklatur eingerichtet. Im Jahre 2002 beschrieben Robertson et al. in ihrem Artikel vierzehn Möglichkeiten zur Differenzierung und Definierung der Biovare, die bis zum heutigen Zeitpunkt benutzt wurden. Weiterhin beschreiben sie in diesem Artikel die Eigenschaften von *U. parvum* und *U. urealyticum*, welche hier auszugsweise dargestellt werden sollen (109).

U. parvum erhielt seinen Namen aufgrund der Tatsache, dass sein Genom mit 760 kb signifikant kleiner ist als das von *U. urealyticum* mit 880-1140 kb.

Die Biovare lassen sich mit mehreren serologischen Methoden in einzelne Serovare weiterdifferenzieren. Zum Biovar *U. parvum* gehören dabei die vier Serovare 1, 3, 6 und 14. *U. urealyticum* besteht dagegen aus den zehn Serovaren 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 und 13. Als Standard für *U. parvum* soll das Serovar 3 gelten. Für *U. urealyticum* ist es das Serovar 8 (63, 108, 109, 126).

Zheng et al. zeigten bereits, dass es innerhalb der Serovare selbst Unterschiede in der Antigenexpression gibt und geben zu bedenken, dass hierdurch eine unterschiedliche Pathogenität verursacht werden kann (139).

Die Prävalenz der beiden Biovare zeigt sich in verschiedenen Studien unterschiedlich, wobei *U. parvum* regelmäßig häufiger als *U. urealyticum* vorkommt. Dabei liegt die Häufigkeit von *U. parvum* bei 50-89 %, die von *U. urealyticum* bei 7-37 % und ein gleichzeitiges Auftreten beider Biovare von 0-6 % (8, 42, 78, 91, 92, 105, 106).

Klinisch interessant ist dabei die Frage, welche Serotypen am häufigsten vorkommen. *U. parvum* trat in einer Studie in einem Viertel der Fälle als eine Ansammlung mehrerer Serovare auf (79). Bei Nelson et al. wurden in 50 % der Fälle multiple Serovare nachgewiesen. Hier trat das Serovar drei in Kombination mit Serovar vierzehn am häufigsten in Erscheinung (93). Zheng et al. konnten ebenfalls das Serovar 3 am häufigsten isolieren (138). Bei Echahidi et al. kam das Serovar 3 bei der Hälfte der Fälle vor. Um genauere Aussagen über die Prävalenzen einzelner Serovare zu erhalten, serotypisierten Echahidi et al. Ureaplasmen-positive Patientenproben mit monoklonalen Antikörpern (49). Einen ähnlichen Versuch führten Naessen et al bereits 1988 durch. Die Serotypisierung mit Antiseren richtete sich hier allerdings nur gegen die Serovare 1-10 (92). In den Studien zeigt sich, dass die Serovare häufig miteinander kombiniert vorkommen. Dabei spielte es keine Rolle, welchem Biovar die jeweiligen Serovare angehören.

Die folgende Tabelle zeigt die zusammengefassten Ergebnisse der zwei Studien über die Auftretenswahrscheinlichkeit der Serovare.

Auch Kong et al. untersuchten die Prävalenzen verschiedener Serovare. Sie benutzten hierfür Primerpaare gegen das MBA-Gen in einer PCR, um in 185 vaginalen Abstrichen vorgefundene Ureaplasmen zu subtypisieren. Dabei fanden sie in 48 % der Fälle eine Mischung aus Serovar 3 und 14. Serovar 1 kam in 43 % der Fälle vor. Bei *U. urealyticum* waren Subtyp 2 bestehend aus Serovar 4, 10, 12 und 13 mit 62 % und Subtyp 1, bestehend aus 2, 5, 8 und 9 mit 34 % die häufigsten Vertreter (78).

Tabelle 1-4: Prävalenzen der Serovare (49, 92)

SEROVARE	%
1	5,1-9,5
2	<1-1
3	49,5-52,2
4	6,5-11,3
5	<1-2,1
6	17,5-30,3
7	<1
8	6,5
9	<1
10	11,4
11	2,1
12	0
13	0
14	2,1
2 und 9	1

Klinisch erscheint hier weiterhin die Frage wichtig, ob die verschiedenen Biovare oder hiervon einzelne Serovare eine unterschiedliche Pathogenität besitzen. Diese Frage weist bedeutende klinische Relevanz auf, um in Zukunft genaue Prognosen über eine eventuelle Schwangerschaftsgefährdung machen zu können und die Notwendigkeit einer weiteren Differenzierung der Ureaplasmen zu rechtfertigen.

Abele-Horn et al. führten hierzu klinische Untersuchungen zu Biovardifferenzen durch. Es zeigte sich dabei, dass einige signifikante Unterschiede in der Pathogenität bestehen.

U. urealyticum kann hierbei als das seltener auftretende Biovar und als das mit höherer Pathogenität angesehen werden (8).

Dabei zeigte es keine Assoziation mit mikrobiologischen Floraveränderungen, außer dass U. urealyticum häufiger mit einem Verlust von Laktobazillen einherging (42).

Eine Transmission zwischen der Mutter und dem Neugeborenen trat bei beiden Gruppen auf. Die Biovare, welche bei den Kindern besiedelter Mütter gefunden wurden, zeigten keinen Unterschied. Es bestanden auch keine Biovardifferenzen zwischen unterschiedlichen Abstrichorten der gleichen Patienten (8).

Das Alter der Besiedelten scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Biovare zu nehmen. U. urealyticum trat in einer Studie verstärkt bei Schwangeren in höherem Alter auf. Es kam vermehrt im Alter von 30-35 Jahren vor, wohingegen U. parvum im Alter von 20-25 Jahren das größte Vorkommen aufwies (42). Dagegen kam das Biovar U. urealyticum in einer Studie von Povlsen et al. im Rahmen einer Untersuchung auf nicht-gonokokken Urethritis häufiger in jüngerem Ater vor (105).

Es wird ersichtlich, dass die Biovare sich in vielen wesentlichen Charakteristika unterscheiden. Die Differenzen sind allerdings noch nicht weit genug erforscht, um endgültige Aussagen über eine eventuelle klinische Relevanz zuzulassen. Besonders die Prävalenz von U. urealyticum ist so gering, dass weiterhin Informationen gesammelt werden müssen, um fundierte Aussagen zu machen.

1.5 Erkrankungen

U. urealyticum wird im Zusammenhang mit vielen verschiedenen Arten von Erkrankungen gesehen. Dabei ist bekannt, dass es nicht nur für Komplikationen in der Schwangerschaft verantwortlich ist, sondern auch die Entwicklung des Neugeborenen negativ beeinflussen kann. Außerdem ist es auch bei Erkrankungen von Erwachsenen ursächlich beteiligt. Einen Überblick über häufig beschriebene Erkrankungen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 1-5: Erkrankungen durch Ureaplasmen

ERKRANKUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT (1, 6, 7, 13, 28, 57, 65, 74, 125)	ERKRANKUNGEN DES NEUGEBORENEN (4-7, 28, 62, 68, 99-101, 125)	ERKRANKUNGEN IM ERWACHSENENALTER (2, 51, 55, 66, 70, 85, 102, 113, 114)
Chorioamnionitis, Amnionitis, Endometritis	Bronchopulmonale Dysplasie	Nicht-gonorrhoeische Urethritis, Nierensteine
Frühgeburtlichkeit, verkürzte Gestationsdauer	Pneumonie, ARDS	Männliche und weibliche Infertilität
Vorzeitiger Blasensprung	Neonatale Hypothrophie, niedriges Geburtsgewicht	Rheumatoide Arthritis, Reiter´s Syndrom
Vorzeitige Wehen	Persistierende, pulmonale Hypertension	Tubuloovarialabszesse, Douglasabszesse
Spontanaborte	Sepsis, Tod	Mediastinitis, Pleuritis, Pericarditis, Wundinfektion
Postpartale, postabortale Septikämien	ZNS Infektion, Hirnblutungen, Hydrozephalus, Hydrops fetalis	Prostatitis, Bartholinitis, Salpingitis, Lupus erythematoses

1.5.1 Erkrankungen in der Schwangerschaft

Die Komplikationen, die mit Ureaplasmen in Zusammenhang gebracht werden, können den Ausgang der Schwangerschaft stark gefährden. Besonders bei entzündlichen Erkrankungen der Eihäute erhöht sich die Wahrscheinlichkeit vorzeitiger Wehen oder eines vorzeitigen Blasensprunges. Auf diese Weise kann die Entwicklung des Kindes eingeschränkt werden. Dass Ureaplasmen eine Amnionitis oder Chorioamnionitis auslösen können, ist durch viele Studien und Fallberichte bestätigt worden. Dabei scheint es aber auf die Konzentration, die Pathogenität der Bakterien sowie die Umstände anzukommen, ob sich dies klinisch auswirkt. Ob Ureaplasmen hier monokausal als die einzigen pathogenen Erreger ursächlich beteiligt sind, ist schwer abzuschätzen (7, 13, 35).

Ob vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung primär durch die Anwesenheit von Ureaplasmen erhöht werden, ist kontroverser Diskussionspunkt. Hierzu wurde bereits 1991 in einer großen Multizenterstudie die Ureaplasmenbesiedlung von fast 5000 Frauen evaluiert. Es zeigte sich keine direkte Assoziation mit vorzeitigem Blasensprung, vorzeitigen Wehen und Frühgeburtlichkeit bei einer Besiedlung in der 22.-26. SSW (25). In anderen Studien werden Einflüsse immer wieder beschrieben (7).

1.5.2 Erkrankungen des Neugeborenen

Einer der wichtigsten Einflüsse von *U. urealyticum* besteht auf die Lunge des Neugeborenen. Nach erfolgter Transmission gibt es starke Hinweise für Auswirkungen auf die Lungenentwicklung. Ob Ureaplasmen dabei der Hauptgrund für die Entstehung einer bronchopulmonalen Dysplasie sind, bleibt umstritten.

So untersuchten Viskardi et al. die Pathologie von fünf Lungen bei Neugeborenen mit einer *U. urealyticum* Besiedlung und einem Geburtsgewicht unter 1500 g und verglichen sie mit einer unbesiedelten Kontrollgruppe und mit einer Gruppe von Neugeborenen mit Pneumonie anderer Genese. Makrophagen waren in allen Besiedlungsfällen präsent und die vorherrschende Zelllinie. Außerdem befand sich im Alveolarraum ein höherer Prozentsatz an TNF-Alpha-Zellen. Er sieht diese Funde als wichtige Pathogenitätsfaktoren in der kindlichen Lunge. Im Gegensatz dazu traten neutrophile Granulozyten eher bei Pneumonien anderer Genese auf. Moderate bis stärkere Fibrosierung konnte in allen Fällen mit Ureaplasmenbesiedlung gezeigt werden

und war, bezogen auf die Ventilationsbehandlung, signifikant. Im Vergleich zur Literatur kam der Autor zu dem Schluss, dass *U. urealyticum* ein Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen bewirkt und so einer chronischen Entzündung der kindlichen Lunge Vorschub leistet (127). Diese pathologischen Veränderungen riefen aber anscheinend nicht immer ein radiologisches Korrelat hervor. Eine Besiedlung des Respirationstraktes des Neugeborenen mit *U. urealyticum* war in einer anderen Studie nicht mit radiologischen Veränderungen assoziiert und zeigte auch keine einheitlichen radiologischen Befunde (33). Theilen et al. sahen in ihrer Untersuchung bei einer Ureaplasmenbesiedlung einen Trend zur interstitiellen Fibrosierung, welcher allerdings nicht signifikant war. Dagegen zeigten *U. urealyticum* positive Neugeborene in radiologischen Kontrollen ab dem fünften postpartalen Tag zunehmende emphysematöse Veränderungen (125).

Ob sich eine Besiedlung mit Ureaplasmen klinisch auswirkt, ist zusätzlich fraglich. So haben Studien uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der Prävalenz eines postpartalen ARDS-Syndroms ergeben. Pneumonien mit *U. urealyticum* als Pathogenitätsfaktor sind beschrieben worden (6, 31, 58, 68).

In einer neueren Studie von Theilen et al. wurden die klinischen Verläufe von mit *U. urealyticum* besiedelten, beatmeten Neugeborenen, die vor der 30. SSW geboren wurden, untersucht. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede in der Dauer und dem Bedarf einer postpartalen Beatmung. Positiv getestete Neugeborene benötigten am zehnten postpartalen Tag noch deutlich mehr Sauerstoff als die negativ Getesteten. Auch war zur der Zeit noch die Ventilationsbedürftigkeit deutlich erhöht. Sie sehen eine Infektion eher als Verursacher von chronischen Lungenveränderungen an, weniger als Ursache eines postpartalen ARDS-Syndroms (125).

Benn et al. dagegen untersuchten die vaginale Flora von Frauen, deren Kinder nach der Geburt Zeichen von asthmatischen Beschwerden zeigten. Dabei stellte sich heraus, dass eine Assoziation zwischen der Besiedlung mit *U. urealyticum* und asthmatischen Beschwerden in den drei ersten Lebensjahren bestand. Da nur die ersten drei Lebensjahre betroffen sind, folgerten die Autoren, dass *U. urealyticum* hauptsächlich mit kurzzeitigen Lungenveränderungen des Kindes assoziiert ist und dass andere Faktoren für gefundene dauerhafte Veränderungen verantwortlich sind. Weiterhin fiel

auf, dass Kinder von besiedelten allergischen Müttern ein höheres Risiko für asthmatische Beschwerden haben als Kinder von nichtallergischen Müttern (19).

Ob *U. urealyticum* eine Frühgeburtlichkeit hervorruft, ist nicht abschließend geklärt. In einer großen Studie untersuchten Carey et al. diese Frage bei Frauen mit einer *U. urealyticum* Besiedlung. Es zeigte sich bei knapp 5000 Frauen keine direkte Assoziation der Besiedlung mit einer Frühgeburtlichkeit (25). Andere Studien zeigen auch kein klares Bild auf, allerdings konnte nachgewiesen werden, dass die Frühgeburtlichkeit von mehreren Einflussfaktoren, wie der Ureaplasmenkonzentration oder einer bestehenden Chorioamnionitis, abhängen kann (7).

Es besteht weiterhin die Vermutung, durch Hinweise in der Literatur, dass Ureaplasmen bei besiedelten Kindern eine Sepsis auslösen können. Die Fallzahlen sind hier allerdings noch zu gering, um allgemeingültige Aussagen zu treffen. Bei einer manifesten Sepsis war es Jonsson et al. möglich, signifikante radiologische Veränderungen an den Kindern nachzuweisen. Diese zeigten das Bild einer Pneumonie, sodass man vermutete, dass die Sepsis von dort ihren Ausgang nahm (68).

In Fallberichten wurde auch über intraventrikuläre Blutungen bei Neugeborenen berichtet, bei denen *U. urealyticum* als Erreger isoliert wurde. Die Blutungen traten vermehrt bei Kindern mit verringertem Geburtsgewicht auf und führten bei gleichzeitiger Sepsis dann zum Tode (6).

Ureaplasmen wurden auch schon aus dem Liquor cerebrospinalis bei Kindern isoliert (62). Waites et al. beschreiben hierzu zusammenfassend sechs Studien, welche Ureaplasmen im Zentralnervensystem nachweisen konnten (130).

1.5.3 Erkrankungen des Erwachsenen

Ureaplasmen sind mit vielen Erkrankungen im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht worden. Auch hier ist die Rolle des Bakteriums bei den verschiedenen Erkrankungen nicht endgültig geklärt. Ureaplasmen haben allerdings erneut ihren Wirkungsort hauptsächlich im Urogenitaltrakt.

So diskutierten Schwarz et al. in einer Metaanalyse die Rolle von *U. urealyticum* als eine Ursache für die nicht-gonokokken, nicht-chlamydien assoziierte Urethritis. Sie präsentieren hier elf Studien, welche starke Hinweise auf Ureaplasmen als einen

auslösenden Faktor darlegen. Eine Ureaplasmenkolonisierung ist dabei abhängig von der Zahl der Erreger und soll 10-40 % der NGU hervorrufen (114).

Neben einer Urethritis wird Ureaplasmen weiterhin angelastet Nierensteine zu induzieren, denn es konnte durch sie experimentell eine Kristallbildung in der Blase von Ratten hervorgerufen werden (63).

Abdulrazzak et al. untersuchten die Rolle von Ureaplasmen bei der männlichen Infertilität. In seiner Metaanalyse legten sie dar, dass die Rolle bis jetzt noch nicht vollständig geklärt sei, dass aber viele Hinweise auf eine starke Beteiligung von *U. urealyticum* oder einen der Serotypen hinweisen. So wurden in Tierversuchen Veränderungen an den reproduktiven Organen von Mäusen entdeckt. So wurden bei besiedelten Männern signifikant häufiger Antikörper gegen Spermien gefunden. Ebenso war die Prävalenz von Ureaplasmen signifikant häufiger bei kinderlosen Paaren. Außerdem konnte die Infertilitätsrate durch eine Eradikation gesenkt werden. Auch hier stellt sich die Frage nach einem Biotyp oder spezifischen Serotyp, welcher eine stärkere Pathogenität zeigt (2). Auch in einer Studie von Fenkci et al. wurden Ureaplasmen häufiger bei infertilen Patientinnen gefunden, es bestand allerdings keine Signifikanz, sodass der Autor noch weitere Untersuchungen fordert (51).

Ureaplasmen treten außerdem auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auf. Sie konnten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis aus der Zerebrospinalflüssigkeit isoliert werden (113). Es liegen Fallstudien über die Algodystrophy vor, in denen *U. urealyticum* als eine mögliche Ursache der Beschwerden angenommen wurde. Zu der Zeit bestand bei zwei Patienten eine urologische Infektion mit *U. urealyticum*, welche wahrscheinlich über eine immunologische Reaktion zu den entsprechenden Symptomen führte. Eine Therapie mit Quinolonen zeigt Therapieerfolg (102).

Für die HLA assoziierte Reaktive Arthritis und das Reiter's Syndrom wird angenommen, dass ein bakterielles Antigen von *U. urealyticum* durch molekulare Mimikry des HLA Moleküls und daraus resultierende kreuzreaktive Antikörper krankheitsauslösend wirkt. Es bestand eine signifikante *U. urealyticum* Kolonisierungsrate bei Patienten mit einem Reiter's Syndrom, worauf Horowitz et al. annahmen, dass dies ein möglicher Auslöser sei (66).

Des Weiteren kann eine Besiedlung zu primär septischen Verläufen führen. Es sind Fälle von Mediastinitis, Perikarditis, Pleuritis und Wundinfektionen beschrieben worden (70).

Es wird in einzelnen Studien immer wieder darüber berichtet, dass Ureaplasmen auch bei einer Reihe von selteneren Erkrankungen als ein beeinflussender Faktor eine Rolle spielen. In einer Studie zeigte sich eine höhere Auftretensfrequenz von Ureaplasmen bei Patientinnen mit systemischen Lupus erythematodes. Eine andere Studie konnte dies bestätigen (55, 85).

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Variationen im IL-1RA Gen einen Schutz gegen die Infektion mit Ureaplasmen hervorrufen können (126).

1.6 Diagnostik

Heutzutage ist die Anzucht und Quantifizierung der Mycoplasmen Stand der routinemäßigen bakteriologischen Diagnostik. Dies wird häufig durch Anlage einer Kultur möglich. Diese zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus, hat aber Nachteile- durch den hohen Arbeitsaufwand und die mit 48 Stunden lange Zeitdauer- gegenüber anderen diagnostischen Methoden. Weiterführende Diagnostik ist mit unterschiedlichen Methoden möglich.

Ein direkter Nachweis von Mycoplasmen aus Patientenproben unter dem Mikroskop ist nicht möglich. Diese Möglichkeit steht erst nach einer Anzucht mit speziellen Techniken zur Verfügung.

Da Mycoplasmen keine spezifischen Symptome hervorrufen, müssen andere Mikroorganismen in die Differentialdiagnose integriert werden. Die mikrobiologische Untersuchung sollte dabei folgende Organismen einbeziehen: *Chlamydia trachomatis*, Streptokokken, *Candida albicans*, Gonokokken, *Trichomonas vaginalis*, Herpes genitalis (77).

Wegen der zunehmenden klinischen Bedeutung der Mycoplasmen in der Schwangerschaft wird eine aussagekräftige und schnelle Diagnostik benötigt. Die PCR spielt dabei eine immer stärker werdende Rolle, denn Studien haben klare Vorteile in der Diagnostik gezeigt. Trotz höherer Kosten gegenüber einer Kultur wird diese

Methode immer weitere Verbreitung finden. Gewerbliche Kits werden in der Diagnostik bereits seit langer Zeit eingesetzt. Abele-Horn et al. haben verschiedene von ihnen evaluiert (3).

1.6.1 Abstriche

Die gebräuchlichsten Lokalisationen für Abstriche bei einer Schwangeren sind die Vagina im hinteren Scheidengewölbe und die Zervix. Weiterhin können Mycoplasmen aber auch aus dem Urin, der Urethra, der Blase, der Amnionflüssigkeit oder der Plazenta gewonnen werden.

Beim Neugeborenen dienen Tracheal-, Bronchialsekrete und Magenaspirate als häufigste diagnostische Proben.

Die Proben werden normalerweise mit einem Baumwolltupfer entnommen und in ein geeignetes Transportmedium überführt. Geeignete Transportmedien sind das Stuartmedium, das 2-SP-Medium oder auch physiologische Kochsalzlösung.

Da Mycoplasmen wegen der fehlenden Zellmembran sehr empfindlich auf Austrocknung, Temperatur- und Osmoseschwankungen reagieren, sollten die Proben schnell zur weiteren mikrobiologischen Diagnostik gelangen. Falls dieses nicht gewährleistet werden kann, können sie je nach Zeitintervall bei 4° Celsius im Kühlschrank oder bei -70° Celsius im Gefrierschrank aufbewahrt werden.

1.6.2 Anzuchtung

Mycoplasmen benötigen für ihre Anzuchtung einige spezielle Bedingungen.

Bevorzugt wird eine mikroaerophile oder anaerobe Bebrütung bei 35-37° Celsius mit dem „Gas-Pak“ System. Die Koloniebildung setzt dann für *U. urealyticum* innerhalb von 2-3 Tagen und für *M. hominis* in 1-4 Tagen ein. Den Medien müssen Cholesterin und Harnstoff zugefügt werden. *M. hominis* benötigt weiterhin zusätzliches Arginin.

Mycoplasmen können sowohl in flüssiger Bouillon als auch auf festem Agar kultiviert werden. Als flüssiges Medium ist der U9C-Bouillon nach Shepard weit verbreitet. Ihm ist Phenolrot als Indikator zugesetzt, welcher ein Wachstum als Farbumschlag von Gelb nach Rot anzeigt. Als festes Medium wird der A7 Agar nach Shepard benutzt. Auf ihm wächst *U. urealyticum* in Form kleiner brauner Kolonien und *M. hominis* bietet

typische Spiegeleikolonien. Die folgende Tabelle zeigt einige Eigenschaften, die für die Anzucht wichtig sind.

Tabelle 1-6: Eigenschaften von Mycoplasmenkolonien

ANZÜCHTUNG VON MYCOPLASMEN
Agarnährboden + Hefeextrakt
Pferdeserumhaltige Spezialkultur
Optimum ph: ~6,0
Optimum Temperatur: ~37° C (22-42° C)
Koloniegröße ~15-60 µm
Aussehen der Kolonien: „fried egg“
Inkubationszeit: 1-4 Tage
Aussehen der Bakterien: Pleomorphe, coccoide, filamentäre Formen
Durchmesser 0,3–0,8 µm

1.6.3 Nachweismethoden

Auf der einen Seite gibt es serologische Methoden, welche im klinischen Alltag eine untergeordnete Stellung einnehmen und besonders in der Forschung eingesetzt werden. Hier sind drei Methoden von Interesse.

Beim Enzymimmunoassay liegen zellulosegebundene Antikörper gegen mycoplasmenspezifische Antigene vor. Diese werden in einem weiteren Schritt mittels enzymmarkierter Antikörpern sichtbar gemacht.

Beim Wachstumshemmtest werden Plättchen mit Antiseren auf eine mit Mycoplasmen kolonisierte Agarplatte aufgetragen und es wird das Wachstumsverhalten analysiert. Durch Antiseren inhibierte Bakterienkolonien können so zugeordnet werden.

Eine weitere Methode ist der indirekte Immunfluoreszenstest. Ähnlich dem Enzymimmunoassay binden bakterienspezifische Antikörper an die entsprechenden Mycoplasmenantigene und werden dann mit fluoreszierenden Antikörpern unter dem Mikroskop sichtbar gemacht.

Auf der anderen Seite stehen die molekularbiologischen Methoden.

Diese Methoden werden hauptsächlich für epidemiologische und taxonomische Fragestellungen angewendet. Hierzu zählen die DNA-Hybridisierung, die Guanosin-Cytosin-Bestimmung der DNA, die Polyacrylamid-Gelelektrophorese und als letztes und am wichtigsten die Polymerasekettenreaktion.

Bei der PCR besteht die Möglichkeit kurze Nukleotidsequenzen durch spezifische Primer zu vervielfältigen. Die DNA wird zunächst denaturiert, dann werden die Primer angelagert und mit Hilfe einer Polymerase wird ein Zweitstrang synthetisiert. Diese Schritte werden nun einige Male wiederholt, sodass es zu einer starken Vermehrung der entsprechenden Sequenzen kommt. Diese werden dann durch eine Gelelektrophorese sichtbar gemacht.

Die PCR ist mittlerweile in der mikrobiologischen Diagnostik weit verbreitet und bietet durch die hohe Sensitivität und Spezifität eine gute Alternative zur Kultur. Es wurden einige Studien durchgeführt, um die Frage zu klären, welches diagnostische Mittel in Zukunft primär eingesetzt werden sollte. Die Sensitivität wird bei PCR und Kultur ungefähr gleich mit leichten Vorteilen gegenüber der PCR eingeschätzt (1, 22). Abele-Horn et al. verglichen die Methoden direkt miteinander und bestätigten leichte Vorteile der PCR. Die Sensitivität der PCR für *U. urealyticum* lag bei 95 %, die Sensitivität der Kultur gegenüber der PCR bei 91 %. Die Spezifität der PCR gegenüber der Kultur lag bei 95 %, die der Kultur gegenüber der PCR bei 91 % (9). Die Sensitivität der PCR ließ sich durch die Verwendung von reiner DNA noch erhöhen. Im Gegensatz dazu lag die Sensitivität der Kultur um einiges tiefer. Den Grund dafür sieht der Autor in der Bildung von Aggregaten (124). Auch Aaltone et al. verglichen die PCR und die Kultur miteinander. Sie fanden eine hohe Übereinstimmung in Höhe von 84 % bei den beiden

Methoden. In sterilem Wasser lag die Sensitivität bei fast 100 %. Vier der Proben konnten mit der PCR, aber nicht mit der Kultur nachgewiesen werden, was man auf eine zu geringe Bakterienzahl für die Kultur zurückführte. Vier weitere Proben waren gering Kultur positiv, aber PCR negativ. Aaltone et al. erklärten das zum einen mit dem Auftreten von Inhibitoren in zwei der Proben, zum anderen mit einer sehr geringen DNA-Konzentration und mit der Kontamination einer der Proben mit Aspergillen (1). Bebear et al. extrahierten die DNA, indem sie die Kulturen für 10 Minuten kochten und sie dann mit Triton X-100, nicht-ionischem Detergent und Proteinkinase K behandelten. Sie beschreiben das Vorkommen von Taq-Polymerase hemmenden Substanzen. Wenn solche Inhibitoren auftreten, empfehlen sie die DNA über eine Säulenextraktion aufzubereiten (16).

Vorteile bei der Kultur liegen in der Möglichkeit gewerbliche Kits zu verwenden, allerdings können bei diesem Verfahren Probleme mit einigen Spezies auftauchen (16). Carrol et al. bezeichneten Kulturen des unteren Genitaltraktes sogar als schlecht geeignet, um eine Vorhersage über eine intrauterine Infektion mit möglichen verfrühten Wehen zu machen (26).

Ein weiterer Vorteil der PCR liegt in der verkürzten Diagnosezeit. Ein diagnostisches Ergebnis liegt hierbei schon nach einem Tag vor, was eine Zeitersparnis von bis zu drei Tagen gegenüber der Kultur ausmacht (9, 22). Außerdem kann die PCR auch benutzt werden, wenn Zellkulturen mit anderen Bakterien kontaminiert sind und so keine Aussage machbar ist (16).

In einer Studie von Yoon et al. wurde Amnionflüssigkeit von 154 Patienten mit vorzeitigem Blasensprung auf *U. urealyticum* zum einen mit Anzucht und zum anderen mit einer PCR untersucht. Die Ergebnisse wurden mit klinischen Daten verglichen, um eine Aussage über die diagnostische Methode mit dem besseren klinischen Ausgang zu erhalten. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Kultur-negativen, aber PCR-positiven Patientinnen signifikant mehr histologische Chorioamnionitiden, Funisitiden, geringeres Geburtsgewicht, verkürzte Schwangerschaftsdauer und erhöhte kindliche Morbidität auftraten als bei den Kultur und PCR negativen Patientinnen. Das Risiko für einen schlechteren Schwangerschaftsverlauf wäre mit einer Kultur alleine nicht erkannt worden, weshalb

sich der Autor für die PCR als primäre diagnostische Methode ausspricht. Auch die Möglichkeit einer direkt folgenden weiteren Differenzierung in die Biotypen spricht für dieses diagnostische Mittel (136).

1.6.4 Bioartypisierungsmethoden

Vor dem Hintergrund, dass einzelne Biotypen eine unterschiedliche Pathogenität aufweisen sollen, werden die Ureaplasmen heute durch unterschiedliche Methoden weiter in ihre beiden Biovare differenziert.

Harasawa et al. und Robertson et al. und andere Autoren beschreiben in ihren Artikeln unterschiedliche Methoden zur Bioartypisierung. Beispielweise sind folgend einige Möglichkeiten aufgezählt.

Zum einen bestehen phänotypische Methoden. Dies sind Elektrophoresen von zellulären Proteinen, Kultur-versuche, Enzymbestimmungen und Immunoassays. Diese Methoden haben eine untergeordnete Rolle in der Subtypisierung.

Zum anderen gibt es genotypische Methoden. Hierzu zählen eine DNA-Hybriduntersuchung, Genomgrößenbestimmung, sowie eine PCR, welche sich gegen unterschiedlichste Regionen der Biovare richtet, wie zum Beispiel die „16S-rRNA-Region“ (57, 60, 79, 108-110, 124).

Sollen die einzelnen Biovare noch weiter in ihre Serovare differenziert werden, geschieht dies hauptsächlich durch die Bestimmung mit monoklonalen Antikörpern. Möglich ist auch die Verwendung von polyklonalen Antikörpern. Diese Methoden sind allerdings klinisch noch wenig relevant, könnten aber nach weiterer Verbesserung zum Einsatz kommen. So haben Eschahidi et al. einen ganzen Satz von monoklonalen Antikörpern hergestellt, mit dem es möglich war alle 14 Serovare zu typisieren. Als problematisch zeigte sich die Tatsache, dass vierzehn Prozent der untersuchten Proben nicht bestimmt werden konnten, was der Autor auf den Verlust des spezifischen Epitopes zurückführte. Weiterhin trat eine Kreuzreaktivität als Problem auf. Diese trat besonders bei der Verwendung von polyklonalen Antikörpern auf. Eine Polyreaktivität der Antikörper trat in dieser Studie nicht auf (48).

Da es für die Subtypisierung häufig nötig ist, aufwendige Subkulturen oder einen IFA durchzuführen, haben Eschahidi et al. einen ELISA entwickelt, mit der die

Subtypisierung einfach und zeitsparend vorgenommen werden kann. Die Testdurchführung konnte an den Primärkulturen erfolgen. Die Autoren bewerteten deshalb den ELISA, aufgrund der Zeitersparnis, sehr positiv. Außerdem wäre die Methode automatisierbar und durch die Anwendung eines Spektrophotometers standardisierbar (47). Negativ am IFA empfand er die notwendige Zeitdauer, den engen Ablesezeitpunkt, die wenig standardisierbare mikroskopische Untersuchung und die Notwendigkeit einer Subkultur und damit die Gefahr der Selektion von Erregern. Sie verglichen daraufhin beide Methoden direkt miteinander und fanden bei dem ELISA eine geringere Performance. Hier konnten 89 % der Serotypen im Vergleich zu 92 % beim IFA typisiert werden. Echahidi empfiehlt aber weiterhin den ELISA als den zu bevorzugenden Test, mit der Empfehlung, nicht serotypisierbare Proben mit dem IFA nachzuuntersuchen (49).

1.7 Therapie

1.7.1 Antibiotika

Mycoplasmen sind Bakterien, die keine Zellwand besitzen, keine Folsäure und Penicillin-bindenden Proteine synthetisieren können. Deshalb sind diejenigen Antibiotikagruppen, welche die Zellwandsynthese und die Folsäuresynthese hemmen wirkungslos. Das schließt eine Therapie mit Penicillinen, Cephalosporinen und Sulfonamiden aus. Nicht wirksam sind des Weiteren Bacitracin, Cotrimoxazol und Lincosamide (16).

Therapeutische Optionen bietet der Eingriff in die Proteinsynthese und in den DNA-Stoffwechsel. Hierzu stehen die Makrolide, Tetrazykline, Gyrasehemmer, Aminoglykoside, Chloramphenicol und Clindamycin zur Verfügung.

Tetrazykline zeigen eine hohe in-vitro-Aktivität gegen Mycoplasmen auf, allerdings bestehen bis zu 5 % Resistenzen (16).

Die Tetrazyklinresistenz der Mycoplasmen wird dem gehäuftem Auftreten des „tet-M-Determinanten“ zugeschrieben, der dazu führt, dass verstärkt Resistenzproteine gebildet werden. Dieser DNA-Teil könnte zusätzlich mit einer PCR bestimmt werden, um resistente Stämme frühzeitig zu erkennen (37).

Wegen des Nebenwirkungsspektrums sind Tetracycline in der Schwangerschaft nicht Mittel der ersten Wahl.

Fluoroquinolone haben einen bakteriziden Effekt, zeigen aber eine geringe MIC gegen alle Mycoplasmen. Außerdem bestehen auch hier Resistenzen, welche durch einen Basenaustausch in der „quinolone resistance determining region“ der GyrA-Untereinheit hervorgerufen werden (16).

Als neueres Medikament der Gruppe zeichnet sich Trovafloxacin durch eine sehr gute Aktivität gegen Mycoplasmen und auch gegen solche mit Fluoroquinolonresistenz und Doxycyclinresistenz aus. Der MIC₉₀ für *U. urealyticum* lag dabei bei 0.12 µg/ml (17).

Eine besondere Rolle spielen, wegen der geringen Nebenwirkungen auf den Fötus und der Möglichkeit zur Behandlung des Neugeborenen, Erythromycin und die neueren Makrolide (16).

Sie können als Mittel der ersten Wahl in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen bezeichnet werden. Therapiert wird normalerweise mit oralem Erythromycin für 10-14 Tage. Die Therapie kann bei Bedarf erneut oder verlängert durchgeführt werden.

Neue Substanzen und Therapieschemata werden heute getestet in der Hoffnung, die Kolonisierungsraten besser senken zu können. Als neuere Antibiotika werden zum Beispiel Telithromycin, Quinupristin und Dalfopristin als sehr effektiv gegen Ureaplasmen bei einem MIC von 0.06 µg/ml beschrieben. Die Wirksamkeit ist dabei stark abhängig von dem pH-Wert (71).

Ogasawara et al. untersuchten eine einmalige Gabe von Azithromycin auf seine Wirksamkeit, die Besiedlung mit Ureaplasmen zu verhindern. Es zeigte sich aber keine verringerte Prävalenz der Erreger. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass eine einzelne Gabe von 1 g Azithromycin nicht effektiv, ist die Kolonisation von *U. urealyticum* zu vermindern (97).

Gerade bei bakteriostatischen Antibiotika ist es von großer Bedeutung die Therapie ausreichend lange durchzuführen, da ein zu kurz gewählter Zeitraum zu einer Reinfektion oder einer erneuten Kolonisierung führen kann. Die Therapiedauer sollte dabei zwischen 10-14 Tagen liegen. Um eine Reinfektion zu verhindern, ist gerade bei rezidivierenden Infektionen eine Partnerbehandlung dringend zu empfehlen.

Die Entwicklung möglicher Antibiotikaresistenzen macht eine praetherapeutische in-vitro-Testung der potentiellen Antibiotika notwendig (16). Gerade die bekannten Resistenzen auf Erythromycin sind besonders wichtig zu erkennen und sollten wegen Mangels von schwangerschaftsverträglichen Antibiotika möglichst vermieden werden. Es ist bekannt, dass einige Mycoplasmen bereits Resistenzen aufweisen. *M. hominis* besitzt beispielsweise eine häufige Resistenz gegen Makrolide, hauptsächlich gegen Erythromycin. *M. pneumoniae* zeigt Resistenzen gegen Erythromycin, die auf eine Punktmutation in den 23S-rRNA zurückgehen sollen (83).

Die Resistenztestung kann mit zwei unterschiedlichen Methoden durchgeführt werden.

Eine häufig angewandte Methode ist die Mikrodilutionstechnik. Diese wird auf einer Mikrotiterplatte durchgeführt, in der Antibiotika in absteigender, verdünnter Konzentration in flüssigem Medium aufgebracht werden. Es werden dann Mycoplasmen mit bekannten Konzentrationen aufgebracht und bei 37° Celsius inkubiert. Die geringste Antibiotikakonzentration, bei der keine Bakterienwachstumszeichen auftreten, wird als MIC-Konzentration bezeichnet.

Die andere Methode ist die Agar-Dilutions-Technik. Bei dieser Technik werden Antibiotika auf Agarplatten verdünnt. Hierdurch können verschiedene Konzentrationen erreicht werden. Danach erfolgt das Auftragen der Keime. Diese werden danach bei 37° Celsius inkubiert und auf Wachstumszeichen untersucht. Die MIC-Konzentration ist auch hier die geringste Konzentration, bei der kein Wachstumszeichen zu erkennen ist (28).

Das Problem bei beiden Methoden besteht darin, dass bis heute noch keine ausreichende Standardisierung zwischen einzelnen Laboren besteht, so dass die Ergebnisse von unterschiedlichen Laboren so stark variieren können, dass eine Kenntnis der Testdurchführung zur Interpretation vonnöten ist. Hierdurch kann es auch zu Differenzen in der Prävalenz von Antibiotikaresistenzen kommen. Zum Beispiel traten in einer Studie bei den untersuchten Proben mit der Mikrodilutionsmethode fast keine Resistenzen bezüglich Erythromycin auf, bei der Agar Methode dagegen traten sie bei einem Viertel der Fälle auf. Die MIC's liegen mit der Agar Methode um ein bis zwei Verdünnungsstufen höher (131).

In vielen Studien werden Mycoplasmen auf Resistenzen und Ansprechraten von Antibiotika untersucht. So fanden Chua et al. zum Beispiel folgende Prävalenzen bei Ureaplasmen. 100 % Sensibilität für Erythromycin, aber 33,3 % Resistenzen für Tetrazykline und Ciprofloxazin und 26,5 % Resistenzen für Minocyclin (32).

Im Resistenzverhalten zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Biovaren. Diese wurden zu ersten Mal in einer Studie von Abele-Horn gezeigt. *U. parvum* zeigte beispielsweise gegen Doxycyclin eine Sensibilität von 82 %, *U. urealyticum* hingegen sogar nur von 45 %. Die folgende Tabelle zeigt hier die genauen Zahlen (8). Diese Erkenntnisse und Werte wurden in einer aktuellen Studie weitestgehend bestätigt. Das Biovar *U. urealyticum* zeigte hier häufiger Resistenzen gegen Tetrazykline oder multiple Resistenzen, als sie bei *U. parvum* vorkamen (42).

Tabelle 1-7: Antibiotikasensibilität gegen Ureaplasmenbiovare

U. PARVUM	%	U. UREALYTICUM	%
Erythromycin	99	Erythromycin	100
Clarithromycin	99	Clarithromycin	100
Doxycycline	82	Doxycycline	45
Ciprofloxacin	44	Ciprofloxacin	58
Ofloxacin	43	Ofloxacin	39

Des Weiteren ist die Konzentration des Antibiotikums wichtig. Zum einen sollte es ausreichend konzentriert sein, um seine volle Wirkung zu verrichten, zum anderen sollte die Konzentration so niedrig wie möglich gehalten werden, um Nebenwirkungen zu begrenzen.

1.7.2 Therapie in der Schwangerschaft

Wie schon zuvor beschrieben, bestehen während der Schwangerschaft besondere Richtlinien für eine Antibiotikatherapie. Sowohl im klinischen Alltag als auch in den meisten Studien werden deshalb Makrolide oder speziell Erythromycin eingesetzt. Es

treten allerdings in Studien immer wieder widersprüchliche Aussagen über den Nutzen der Therapie auf, sodass hier noch weiterhin Diskussionsbedarf besteht. Die meisten Autoren sprechen sich aber im Zweifelsfall eher für eine Therapie aus.

So verglichen Antsaklis et al. in ihrer Studie Ureaplasmen positive Patientinnen, welche mit Erythromycin behandelt wurden, mit unbehandelten Positiven. Es bestand dabei ausschließlich eine Infektion mit *U. urealyticum*, sodass eine Beeinflussung durch andere Mikroorganismen ausgeschlossen werden konnte. Sie fanden bei den behandelten Patienten eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer, des Weiteren einen höheren Prozentsatz an zeitgerechten Schwangerschaften, ein höheres Geburtsgewicht, eine geringere neonatale Morbidität und Hospitalisierungszeit. Aus diesen Gründen spricht er sich für eine adjuvante Therapie bei einer Besiedlung mit *U. urealyticum* aus (14). Auch Berg et al. untersuchten 44 positive getestete Patientinnen, die nach einer Amniozentese mit Erythromycin behandelt wurden. Im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe traten in der folgenden Schwangerschaft weniger Fehlgeburten auf (11-44 %). Sie sehen ihre Daten allerdings als nicht ausreichend an, um eine routinemäßige Amniozentese zu empfehlen (21). Hannaford et al. schlagen vor, dass besiedelte Frauen bei Beginn der Wehen mit Steroiden und Antibiotika behandelt werden, um die proinflammatorische Wirkungen der Ureaplasmen zu unterdrücken (58). In seiner Studie untersuchten Berg et al. ebenfalls 35 Schwangere, welche zehn Tage oral mit Erythromycin behandelt wurden mit einer Gruppe von neun unbehandelten Schwangeren. Es traten signifikant weniger ungewollte Schwangerschaftsabbrüche auf. Die Rate von Frühgeburten war in beiden Gruppen ungefähr gleich, was die Autoren durch die erneute Kolonisierung nach der Therapie erklärten (21). Erbeling et al. geben zur Behandlung der Urethritis folgende Empfehlungen in Bezug auf *U. urealyticum*. Ein Gramm Azithromycin oral in einmaliger Gabe oder Doxycycline 100 mg zweimal am Tag für sieben Tage oder Erythromycin 500 mg oral viermal täglich für sieben Tage. Falls Patienten auf die Therapie ansprechen und eine Reinfektion auftritt, sollte mit dem gleichen Antibiotikum erneut behandelt werden, wobei der Partner in die Therapie mit einbezogen werden sollte (50). Da Doxycyclin in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, muss hier auf Erythromycin zurückgegriffen werden.

1.7.3 Therapie des Neugeborenen

In wieweit eine Antibiotikatherapie beim Neugeborenen die negativen Auswirkungen einer kindlichen Mycoplasmeninfektionen zu mildern vermag, wird in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. Die Auswirkungen, die eine Infektion auf den kindlichen Organismus hat, müssen dabei mit dem Risiko und der Erfolgsaussicht der Therapie abgewogen werden.

Der Einfluss von *U. urealyticum* auf den Fötus hat gezeigt, dass eine Ureaplasmenradikation vor der Konzeption zur Senkung der kindlichen Morbidität und Mortalität durchaus indiziert sein kann (81).

In einer Studie von Johnson et al. wurden 14 Kinder mit *U. urealyticum* positiven Kulturen mit Erythromycin in einer Konzentration von 40 mg/kg/d entweder oral oder intravenös behandelt und mit unbehandelten Kindern verglichen. Nach der Therapie wurden erneute Proben entnommen. Es zeigte sich, dass signifikant weniger *U. urealyticum* positive Proben bei den behandelten Kindern gezählt wurden. Stärkere Nebenwirkungen wurden weder bei der oralen noch bei der intravenösen Gabe beobachtet (68). In einer anderen Studie verbesserte Erythromycin mit einer Konzentration von 20-45 mg/kg pro Tag intravenös den Verlauf bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie (5)

Auf der anderen Seite sind Buhner et al. der Meinung, dass es nicht angebracht ist, ohne ausreichende Beweise der Wirksamkeit Erythromycin einzusetzen. Er argumentiert, dass es zum einen keine gültigen Studien über die Rolle von Erythromycin bei Kindern mit einem deutlich erniedrigtem Geburtsgewicht und einer Ureaplasmen Besiedlung gibt und zum anderen die Nebenwirkungen der Präparate dies nicht rechtfertigen (24).

2 Zielstellung der Arbeit

Durch die PCR sollen die Prävalenzen der Biotypen von *U. urealyticum* im Patientengut untersucht werden. Die klinischen Verläufe sollen dann mit einer negativen Kontrollgruppe auf die Frage der erhöhten Pathogenität einzelner Biovare verglichen werden. Da *U. urealyticum* gegenüber *U. parvum* häufiger mit Komplikationen in der Schwangerschaft assoziiert gefunden wurde, sollen in dieser Studie die klinischen Verläufe kritisch analysiert werden.

Durch diese Studie sollen weiterhin epidemiologische und klinische Daten von Ureaplasmen positiven Schwangeren gesammelt werden und mit einer negativ getesteten Kontrollgruppe verglichen werden. Wichtig erscheint hier die Frage, ob Probleme bei besiedelten Schwangeren häufiger auftreten. Außerdem stellt sich die Frage nach einer Auswirkung auf das Neugeborene.

Weiterhin stellt sich die Frage in wieweit die Ureaplasmenkonzentration wichtig für den Schwangerschaftsausgang ist.

Außerdem sollen die Antibiogramme der getesteten Ureaplasmen ausgewertet werden um epidemiologische Aussagen zu Resistenzen zu erlangen.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Anzucht

- Brutschrank, Gas-Pak®
- Mycoplasma A7-Agar, U9-Bouillon, Medium-10B BIO MERIEUX
- Urea Arginine Lyo2, BIO MERIEUX

3.1.2 PCR und Resistenztestung

- QIAamp DNA Mini Kit (Quiagen)
- QIAamp DNA Blood Mini Kit (Quiagen)
- Mycoplasma IST 2 (BIO MERIEUX)
- Primer: Bezogen von AMERSHAMPHARMACIA BIOTECH

Tabelle 3-1: Primer zur Bioartypisierung

NAME	SEQUENZ (5'-3')	BIOVAR
UKS-57	TAAATCTTAGTGTTTCATATTTTTTAC	1
UHA-222	GTAAGTGCAGCATTAAATTCAATG	1
UKS-170	GTATTTGCAATCTTTATATGTTTTTCG	2
UKA-263	TTTGTTGTTGCGTTTTCTG	2

- Chemikalien und Lösungen
 - PCR-Puffer
 - TRIS-Puffer
 - NaOH
 - EDTA
 - Steriles, RNA-freies, destilliertes Wasser
 - DNTP-Stammlösung
- Stammlösung für *U. parvum*
 - PCR-Puffer
 - Steriles, RNA-freies, destilliertes Wasser
 - DNTP-Stammlösung
 - UKS-57 und UHA-222
 - DNA-Taq-Polymerase
- Stammlösung für *U. urealyticum*
 - PCR-Puffer
 - Steriles, RNA-freies, destilliertes Wasser
 - DNTP-Stammlösung
 - UKS-170 und UKA-263
 - DNA-Taq-Polymerase
- Geräte
 - Mikropipetten mit variablen oder konstanten Volumina von 1–1000 μ l (Eppendorf, 22313 Hamburg)
 - Zentrifuge
 - Thermozykler
 - Elektrischer Heizblock

- Gleichspannungsnetzgeräte
- DNA-freie, 1,5 ml Zentrifugenröhrchen
- PCR-Röhrchen
- Enzyme
 - Proteinkinase
 - Taq-Polymerase

3.1.3 Elektrophorese und Auswertung

- Elektrophoresepuffer
- Ethanol
- Agarosegel
- Marker-VIII Stammlösung
- Marker-VIII Lösung
 - 50 % Aqua dest.
 - 25 % Elektrophoresepuffer
 - 25 % Marker VIII Stammlösung
- Paraffinöl
- TBE-Puffer
- Ethidiumbromid
- Aqua dest.
- Elektrophoresekammern, Schlitten und Kämmen
- Dokumentationssystem GelDoc2000 mit Auswertungssoftware (Biorad Laboratories GmbH, Hercules, CA 94547, USA)
- Mikrowelle

3.2 Methoden

3.2.1 Spezimen

Die Patientinnenmaterialien stammten allesamt aus der praepartalen Station der Klinik für Gynäkologie Greifswald.

In der Zeit von Ende 1999 bis Anfang 2002 wurden hier vaginale und Cervixabstriche von schwangeren Frauen vorgenommen, welche dann im Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität auf das Vorkommen von *U. urealyticum* untersucht wurden. Die Abstriche wurden routinemäßig bei symptomatischen und asymptomatischen schwangeren Frauen von approbierten Ärzten durchgeführt.

Mit den gelieferten Proben wurden zum einen eine flüssige U9-Bouillon sowie ein A7-Festagar beimpft. Nach 24 Stunden Bebrütung erfolgte dann die Dokumentation eines Farbumschlages in der Bouillon. Nach zwei Tagen erfolgte dann die Ablesung der Nährmedien. Zusätzlich zu Ureaplasmen wurden die Proben regelmäßig auf *M. hominis*, *C. albicans*, *E. coli*, Chlamydien und β -hämolyisierende Streptokokken untersucht.

Hiernach wurden die Proben bei -70° Celsius bis zur weiteren Verarbeitung im Gefrierschrank gelagert.

Die Konzentration der Mycoplasmen wurde durch die Kolonienzahl ermittelt. Mycoplasmen bilden auf Agar charakteristische Formen, wobei Ureaplasmen kleine, braune Kolonien mit einem Durchmesser von 0,3-0,8 μm bilden. *M. hominis* zeigt größere, spiegeleiförmige Kolonien, welche 15-60 μm im Durchschnitt messen.

Die durchschnittliche Zahl der Kolonien wurde unter dem Mikroskop bei 10-25facher Vergrößerung pro Gesichtsfeld ermittelt. Die Ergebnisse wurden in CFU (Colony-Forming Units) angegeben. Eine Konzentration von 10^4 entsprach dabei einer bis fünf Kolonien und wurde als pathologische Infektion gewertet. Geringere Konzentrationen bezeichnen eine Kolonisierung.

Die Testung wurde mit dem „Mycoplasma IST 2“ Kit vorgenommen.

Die Bouillon (R1-Reagenz) wurde dabei mit der Patientenprobe beimpft und homogenisiert. Danach wurden 3 ml der Lösung in das Lyophilisat (R2 Reagenz) transferiert und dieses bis zur vollständigen Lösung gevortext. Die Ablesung erfolgte nach 24- und nach 48- stündiger Inkubation bei 36° Celsius und erlaubte eine Differenzierung zwischen einer *U. urealyticum* oder *M. hominis* Besiedlung.

Zur Sensibilitätstestung wurden 55 µl der Bouillon und zwei Tropfen Paraffinöl in je ein Nöpfchen des Antibiotikateststreifens (R3-Reagenz) gegeben. Der Teststreifen wurde dann mit einem Deckel verschlossen und bei 36° Celsius für 24- sowie 48-Stunden inkubiert. Durch einen Farbumschlag des enthaltenen Indikators Phenolrot wurden vorhandene Resistenzen erkannt.

Eine Antibiotikasensibilitätstestung für *U. urealyticum* wurde so für folgende Antibiotika vorgenommen: Doxycyclin, Josamycin, Ofloxacin, Erythromycin, Tetracyclin, Pristinamycin.

3.2.2 DNA–Aufbereitung

Die Aufbereitung wurde auf zwei Arten durchgeführt, welche sich beide als einfach und sicher darstellten. Methode 1 war dabei zeit- und kostenintensiver. Da beide Methoden ihren Zweck erfüllten, kann die zweite als die günstigere empfohlen werden.

Bei der ersten Methode erfolgte die Aufbereitung nach dem „Blood and Body Fluid Spin Protocol“ des benutzten Kits. Hier wurden 200 µl einer Patientenprobe mit 20 µl Proteinkinase K und mit 200 µl AL-Puffer in ein Zentrifugenröhrchen pipettiert und für fünfzehn Sekunden gevortext. Danach wurde zehn Minuten lang im Wasserbad bei 56° Celsius inkubiert. Darauf folgte das Hinzufügen von 200 µl 96 %igem Ethanol und erneutes Vortexen. Die Probe wurde in eine „QIAamp Spin Säule“ mit einem Auffangröhrchen pipettiert und für eine Minute bei 8000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und ein neues Auffangröhrchen verwendet. Es wurde nun 500 µl AW1-Puffer hinzugefügt und für eine Minute bei 8000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde erneut verworfen und ein neues Auffangröhrchen verwendet. 500 µl AW2-Puffer wurde einpipettiert und die Lösung für drei Minuten bei 13000 rpm zentrifugiert. Ein neues Auffangröhrchen wurde dann verwendet und erneut für eine Minute bei 8000 rpm zentrifugiert. Jetzt wurde die Säule in ein Zentrifugenröhrchen

eingelegt, 200 µl AE-Puffer hinzugefügt und für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Der AE-Puffer extrahierte die aufbereitete DNA aus der Säule. Bei zu erwartender geringer DNA-Konzentration kann auch länger inkubiert werden, um die Menge der DNA zu erhöhen. Für die Extraktion ist ein weiterer Zentrifugenzyklus für eine Minute bei 8000 rpm notwendig. Die fertige Aufbereitung wurde bis zur weiteren Verwendung im Kühlschrank oder zur späteren Verarbeitung bei -20° Celsius im Gefrierschrank gelagert.

Neben dieser Methode verwendeten wir zusätzlich noch eine zweite Methode zur DNA-Extraktion. Bei dieser Methode wird die DNA direkt aus der Flüssigbouillon extrahiert. Das Nährmedium wurde für zwanzig Minuten bei 10000 rpm zentrifugiert. Danach wurden 5 µl Proteinkinase zugeführt und die Lösung für zehn Minuten bei 70° Celsius inkubiert. Hiernach wurden 50 µl NaOH zugegeben und es wurde erneut für zehn Minuten bei 95° Celsius inkubiert. Die Lösung wurde dann mit 50 µl TRIS-Puffer neutralisiert und konnte dann direkt für die PCR benutzt werden (132).

3.2.3 PCR

Je 7 µl der Patienten-DNA-Aufbereitung wurde zusammen in 787 µl der dNTP-Stammlösung einmal mit Primerpaar 1 und einmal mit Primerpaar 2 zusammenpipettiert.

Um bei der Elektrophorese später jeweils eine Positivkontrolle mitlaufen zu lassen, wurde die DNA von *U. parvum* und *U. urealyticum* eines bekannten Stammes einmalig zusätzlich extrahiert und diese dann bei der PCR mitgeführt. 7 µl DNA der *U. parvum* Aufbereitung wurde mit der Stammlösung und mit Primerpaar 1 als Positivprobe zusammenpipettiert. Danach wurden 7 µl DNA der *U. urealyticum* Aufbereitung in die Stammlösung mit Primerpaar 2 als weitere Positivprobe zusammenpipettiert. Zum Schluss werden die Proben in den Thermoblock eingesetzt und dieser programmiert.

Zur Kontrolle wurde bei jedem PCR-Vorgang eine Negativkontrolle bestehend aus 7 µl Aqua dest., Stammlösung und Primerpaar 1 für *U. parvum* und 7 µl Aqua dest., Stammlösung und Primerpaar 2 für *U. urealyticum* angesetzt. Hierdurch konnten DNA-Kontaminationen ausgeschlossen werden.

Die Programmierung des Zyklers wurde folgendermaßen durchgeführt. Halte-Zyklus für fünf Minuten bei 95° Celsius, dann das Zyklus-Programm mit folgenden zweimaligen Halte-Zyklen.

3.2.4 Elektrophorese

Die Elektrophoresegele wurden auf folgende Weise hergestellt.

Agarose wurde mit TBE-Puffer zusammen in einem Erlenmeyerkolben in Lösung gebracht. Die Menge der Agarose hing dabei von der gewünschten Gelkonzentration ab. In diesem Fall wurden 0,7 g Agarose mit 30 ml Puffer verwandt. Die Lösung wurde solange in einer Mikrowelle erhitzt, bis die Agarose vollständig gelöst war. Verdunstetes Wasser wurde mit Aqua dest. substituiert. Der abkühlenden Lösung wurde 30 µl Ethidiumbromid zugesetzt. Das fluoreszierende Ethidiumbromid interkaliert zwischen den DNA-Basenpaaren und bietet so die Möglichkeit, die DNA-Banden unter UV-Licht sichtbar zu machen.

Die Lösung wurde nun in eine Plastikgussform gegossen und mit Kämmen versehen, welche die Aussparungen für die Proben im Gel erzeugten. Dort wurde die Lösung bis zur Verfestigung belassen. Danach wurden die Kämmen vorsichtig entfernt.

Die Durchführung der Elektrophorese wird nun folgend dargestellt.

Die Elektrophoresekammer wurde mit dem TBE-Puffer vollständig gefüllt und das Gel eingebracht. Es muss darauf geachtet werden, dass das Gel vollständig vom Puffer bedeckt ist, um Bandenverschiebungen zu vermeiden. 7 µl des PCR-Produktes werden mit 3 µl des Marker-VIII vermischt. Die entstehenden 10 µl wurden daraufhin in die Gelaussparungen aufgetragen.

Pro Elektrophoresezyklus läuft eine Negativkontrolle und eine Positivkontrolle sowohl für *U. parvum* sowie *U. urealyticum* mit.

Die Elektrophoresekammern wurden nun für 30 Minuten bei einer Spannung von 120 Volt an das Elektrophoresegerät angeschlossen. Die entstandenen Banden wurden dann unter UV-Licht sichtbar gemacht und mit dem Geldokumentationssystem GeldDoc 2000 fotografiert und mit einem Videoprinter ausgedruckt. Anhand der Banden wurde dann das Auftreten der Ureaplasmenbiovare abgelesen.

3.2.5 Datenerhebung

Die Daten stammen aus den Patientenakten der Frauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. Es sind Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2001 in die Klinik zur Schwangerschaftskontrolle und zur Geburt kamen. Dabei sind 106 Schwangere positiv auf Ureaplasmen getestet worden. Diesen Patienten sind 109 negative Patienten gegenübergestellt worden. Schwangere, die Zwillinge zur Welt brachten, wurden nicht berücksichtigt. Kindliche Daten wurden ebenfalls aus den Geburtsunterlagen erhoben und zeigen somit früheste Veränderungen. Folgend sind die erhobenen Werte aufgelistet.

An anamnestischen Daten wurden bei der Mutter frühere Aborte, frühere Schwangerschaftsabbrüche, gesund geborene Kinder, retardiert geborene Kinder sowie die Nummer der Gravidität erhoben.

An Schwangerschaftsrisiken wurden ein vorzeitiger Blasensprung, eine Cervixinsuffizienz, vorzeitige Wehen, eine Blutung während der Schwangerschaft, die Gestationsdauer, eine durchgeführte Tokolyse und die Dauer in Tagen, eine drohende Frühgeburt, eine Plazentainsuffizienz, ein Diabetes mellitus, verstärktes Schwangerschaftserbrechen, eine Pyelonephritis, ein Harnwegsinfekt, einen grippalen Infekt, eine arterielle Hypertonie, eine Gestose, eine Proteinurie, ein HELLP-Syndrom, Ödeme und das Alter der Mutter dokumentiert. Bei einem Diabetes mellitus wurde zwischen einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Krankheit und einem Gestationsdiabetes unterschieden. Ein Gestationsdiabetes bezeichnete hierbei eine in der Schwangerschaft erstmalig verifizierte diabetogene Stoffwechsellage. In der statistischen Auswertung wurden beide Typen zusammen als Risikofaktor gewertet.

Eine frühzeitige Geburt wurde dabei bei Geburt vor der vollendeten 36. SSW angenommen. Ein vorzeitiger Blasensprung trat vor dem Einsetzen der Geburtswehen oder vor der 37. SSW auf und war durch Verlust von Amnionflüssigkeit gekennzeichnet. Dabei wurde hier nicht zwischen vorzeitigem und frühzeitigem Blasensprung differenziert. Eine Fehlgeburt war eine Geburt vor der 28. SSW.

Vorzeitige Wehen lagen bei rezidivierenden Uteruskontraktionen vor der 36. SSW, welche die Gabe eines tokolytischen Medikamentes oder Bettruhe erforderten und nicht durch andere Ursachen hervorgerufen wurden, vor.

Eine Zervixinsuffizienz zeigte sich durch Verkürzung der Zervix und Sichtbarwerden der Fruchtblase durch Öffnen des Muttermundes vor der 35. bis zur 36. SSW.

Eine Hyperemesis war durch dauerndes Erbrechen mit Gefährdung der Nahrungsaufnahme während der Schwangerschaft gekennzeichnet. Eine Gestationshypertonie lag bei einem schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck von mehr als 140/90 mmHG vor. Eine Gestationsproteinämie wurde durch ein schwangerschaftsinduziertes Auftreten von Proteinen im Urin von mehr als 0,3 g/24h gekennzeichnet. Eine Pyelonephritis gravidarum wurde durch Schmerzen im Nierenlager, Fieber und einen Bakteriennachweis im Urin diagnostiziert. Ein Harnwegsinfekt lag bei einer Leukozyturie, Bakteriurie in Urinstatus und Symptomen wie Brennen beim Wasserlassen und Polyurie vor. Eine Grippeerkrankung wurde bei Grippe-symptomen wie Husten, Schnupfen, Gliederschmerzen und reduziertem Allgemeinbefinden angenommen.

Sonstige Untersuchungen ergaben die Kindslage, den Geburtsmodus, die Fruchtwasserfarbe, den vaginalen pH-Wert und die Plazentahistologie.

Als paraklinische Werte wurden die Temperatur bei Nachweis von Ureaplasmen, die Leukozyten bei Ureaplasmenachweis, die CRP bei Ureaplasmenachweis, die Temperatur bei Geburt, die Leukozyten bei Geburt, die CRP bei Geburt, die maximale Temperatur im Wochenbett, die maximalen Leukozytenzahlen im Wochenbett und die maximalen CRP-Werte im Wochenbett dokumentiert.

An mikrobiologischen Daten wurde das Vorhandensein von Ureaplasmen sowie deren Konzentration, das Vorhandensein einer bestehenden Infektion bei Geburt, rezidivierende Infektionen, eine Behandlung mit Antibiotika und deren Dauer, das Vorhandensein von Chlamydien und deren Konzentration, Vorhandensein von *M. hominis* sowie deren Konzentration, eine Torch-Infektion, eine bakterielle Vaginose sowie das Vorhandensein von β -hämolyisierende Streptokokken, Koagulase-negativen Staphylokokken, *C. albicans* und Enterokokken untersucht. Da Chlamydien in geringerer Konzentration (1,5 – 4) sehr häufig auftraten wurde für die statistische Auswertung eine Konzentration von ≥ 4 herangezogen.

Eine rezidivierende Infektion lag hierbei vor, wenn ein Nachweis mit Ureaplasmen mindestens zweimal erfolgte. Eine Infektion bei Geburt bestand bei Patientinnen, die

kurz vor der Geburt ohne Möglichkeit der Intervention praepartal positiv auf Ureaplasmen getestet wurden.

Antibiotikaresistenzen wurden gegen Doxycyclin, Josamycin, Ofloxacin, Erythromycin, Tetrazyklin und Pristinamycin ausgetestet.

An kindlichen Daten konnten das Geburtsgewicht, die Kindslänge, der Kopfumfang, der Nabelschnur-pH-Wert, der Apgar-Index, eine notwendige Verlegung auf die Intensivstation, ein ARDS-Syndrom bei Geburt, die Notwendigkeit einer Intubation, Beatmung oder Hochfrequenzbeatmung nach Geburt, eine Antibiotikatherapie des Kindes nach Geburt, den Base-Exzess und Auftreten einer Missbildung oder sonstigen Erkrankung aus den Akten ersehen werden.

Als Reifezeichen des Kindes wurden dabei eine Körperlänge von 48-54 cm, ein Geburtsgewicht von 2800-4100 g sowie ein Kopfumfang von 34-36 cm angenommen.

3.2.6 Statistik

Die Statistik wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 11.0 erstellt. Um Signifikanzen zu errechnen wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exact-Test angewandt. Wenn die Anzahl der erwarteten Werte mit kleiner fünf bei mehr als 20 % lag, wurde der Fisher-Exact-Test angewendet. Die Ergebnisse wurden nach folgender Tabelle ausgewertet.

Tabelle 3-2: Signifikanzniveaus

IRRTUMSWAHRSCHEINLICHKEIT	BEDEUTUNG	SYMBOLISIERUNG
P > 0.05	nicht signifikant	ns
P ≤ 0.05	signifikant	*
P ≤ 0.01	sehr signifikant	**
P ≤ 0.001	höchst signifikant	***

4 Ergebnisse

Die erhobenen Daten für den Ureaplasmenachweis und die Biovaruntersuchung stammen von Patienten der Frauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. Es sind Patientinnen, die in den Jahren 2000 bis 2002 in die Klinik zur Schwangerschaftskontrolle und zur Geburt kamen. Die erhobenen Daten wurden aus den Patientenakten der Frauenklinik entnommen. Bei den Patientinnen erfolgten routinemäßige Abstriche zur mikrobiologischen Untersuchung entweder aus der Vagina oder von der Cervix uteri.

Im Zeitraum von Ende des Jahres 2000 bis zu Beginn des Jahres 2002 wurden insgesamt 106 Schwangere durch die mikrobiologische Diagnostik positiv auf Ureaplasmen getestet. Acht der Proben wurden hierbei im Rahmen dieser Studie positiv auf das Biovar *U. urealyticum* differenziert. Die restlichen Patientinnen waren mit dem Biovar *U. parvum* besiedelt. Weiterhin wurde in neun Fällen Ureaplasmeninfektionen nachgewiesen, bei denen keine weitere Differenzierung erfolgen konnte. Es konnte keine Infektion mit beiden Biovaren gezeigt werden, obwohl bei jeder Patientin immer auf beide Biovare untersucht wurde. Da eine der Patientinnen, welche positiv auf *U. urealyticum* getestet wurde, nicht in der Klinik entbunden hat und so keine weiteren Daten außer den Vorsorgedaten vorlagen, wurde sie aus der statistischen Bewertung ausgeschlossen. Diesen Patientinnen wurden als Kontrollgruppe 109 negativ getestete Patientinnen gegenübergestellt. Schwangere, die Zwillinge zur Welt brachten, wurden nicht berücksichtigt. Kindliche Daten wurden ebenfalls aus den Geburtsunterlagen erhoben. Die Schwangeren in dieser Studie waren zwischen 14 und 42 Jahren alt, mit einem Mittelwert von 26,5 Jahren. 82 der Patientinnen hatten in einer früheren Schwangerschaft bereits ein gesundes Kind zur Welt gebracht. Nur zwei Patientinnen gaben an, bereits ein retardiertes Kind zur Welt gebracht zu haben. Anamnestisch berichteten fast 20 % der Schwangeren über frühere Fehlgeburten und von früheren Abtreibungen. Für knapp die Hälfte der Schwangeren war diese Schwangerschaft die erste. Für fast fünf Prozent der Patientinnen war diese Gravidität die fünfte oder höher. Für eine Patientin war es die neunte Schwangerschaft.

4.1 Vergleich Ureaplasmenbesiedelte- mit unbesiedelten Schwangeren

Um Unterschiede zwischen den Verläufen von unbesiedelten Schwangeren und mit Ureaplasmen besiedelten Schwangeren zu untersuchen, wurden mikrobiologische Daten, Geburtskomplikationen, Daten um die Geburt und Daten des Neugeborenen gegenübergestellt und statistisch bewertet. Die folgenden Daten zeigten die resultierenden Ergebnisse des Vergleiches von 106 schwangeren Frauen, bei denen während der Schwangerschaft eine Infektion mit Ureaplasmen diagnostiziert wurde, mit 109 Patientinnen, bei denen keine Ureaplasmeninfektion beobachtet wurde. In der Gruppe der positiv auf Ureaplasmen getesteten Frauen lag der Altersmittelwert mit 25,8 Jahren niedriger als in der negativ getesteten Gruppe mit 27,1 Jahren. Die genaue Altersverteilung gibt das folgende Diagramm wieder.

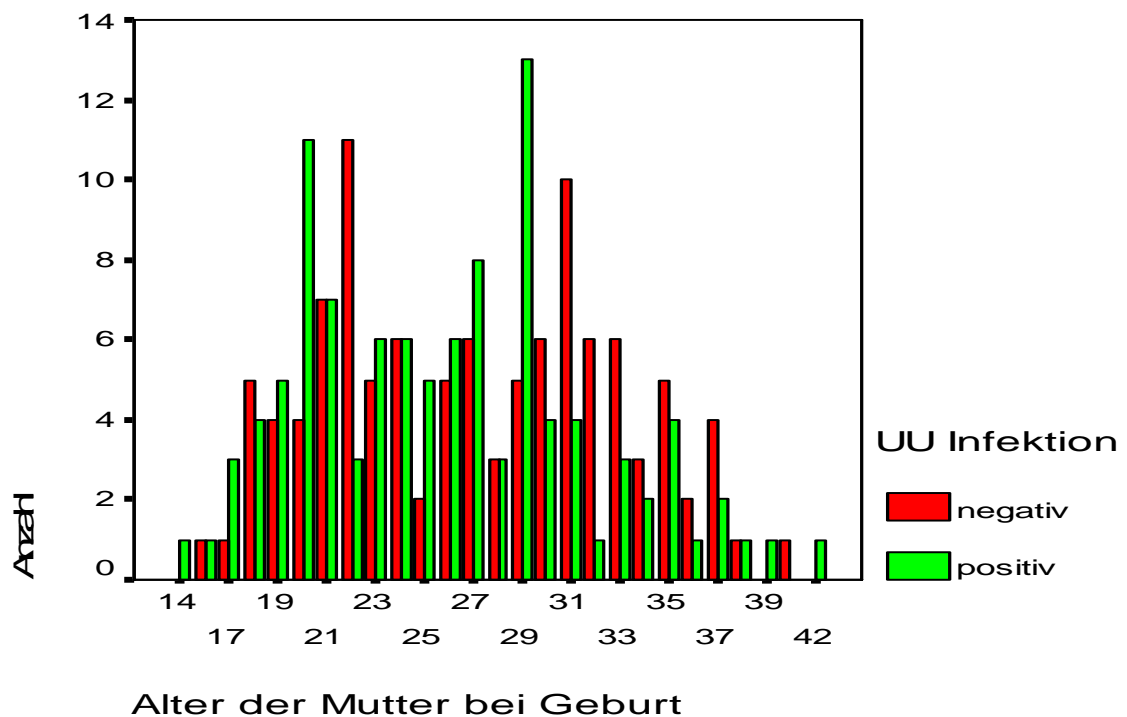


Abbildung 4-1: Alter der Mutter bei Geburt beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelte mit unbesiedelten Schwangeren

In der Gesamtgruppe gaben 18,1 % der Frauen an, mindestens eine Fehlgeburt erlitten zu haben. Dieser Wert lag mit 23,6 % in der Positivgruppe deutlich höher. In der Negativgruppe lag er entsprechend deutlich tiefer mit 12,8 %. Die meisten Fehlgeburten, die eine einzelne Frau erlitt, waren vier.

Fast 21 % der Fälle hatten zuvor mindestens einen Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen. Auch dieser Wert lag in der Ureaplasmen positiven Gruppe mit 23,6 % höher als in der Negativgruppe mit 16,5 %. Auch hier waren maximal vier Abtreibungen zu verzeichnen.

In beiden Gruppen hatten ungefähr 38 % der Schwangeren in früheren Schwangerschaften gesunde Kinder zur Welt gebracht. Nur in der mit Ureaplasmen besiedelten Gruppe berichteten zwei Frauen über jeweils ein zuvor retardiert geborenes Kind.

Eine genaue Darstellung der Anzahl vorhergehender Schwangerschaften gibt das folgende Diagramm. Hier fällt auf, dass positiv getestete Frauen häufiger über vier oder mehr Schwangerschaften berichteten, die negativ getesteten Frauen dagegen etwas häufiger über weniger Schwangerschaften berichteten.

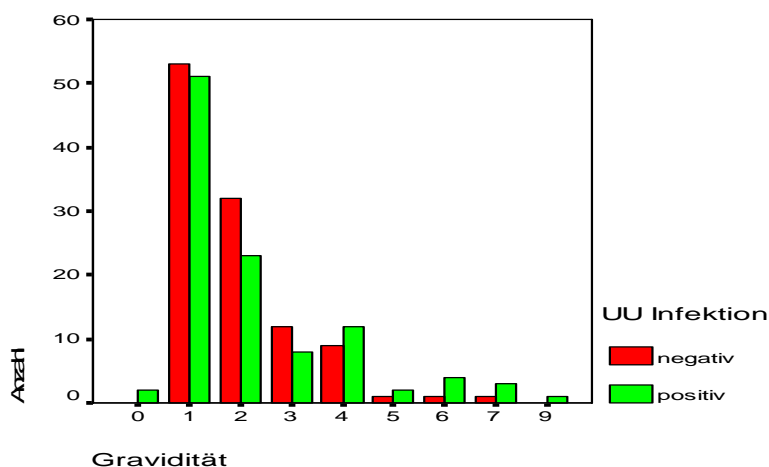


Abbildung 4-2: Gravidität der Schwangeren beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelte mit unbesiedelten Schwangeren

Die Zeitpunkte des Ureaplasmennachweises variierten bei den Patientinnen, je nachdem aus welchem Grunde und zu welchem Zeitpunkt sie in die Klinik zur Untersuchung

kamen. Das folgende Diagramm zeigt den Zeitpunkt in der Schwangerschaft, an dem eine Infektion mit Ureaplasmen nachgewiesen wurde. Hier lag der Zeitraum zwischen der 10. und der 41. SSW. Die meisten Nachweise erfolgten in dieser Studie zwischen der 26. und 36. SSW.

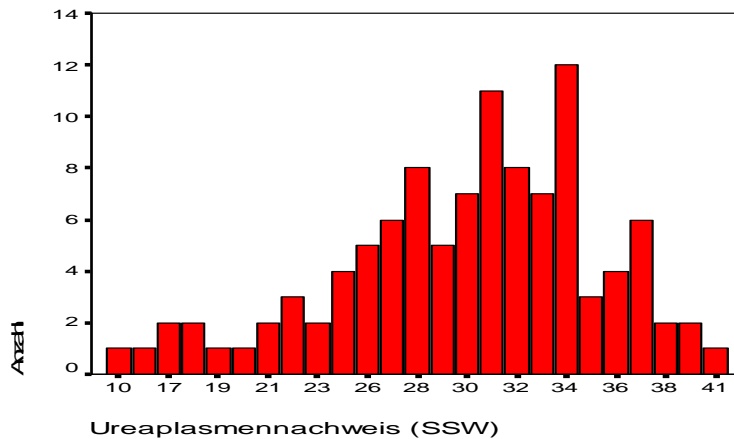


Abbildung 4-3: Zeitpunkt des Ureaplasmennachweises in der Schwangerschaft

Die Abstriche wurden jeweils entweder aus der Vagina oder an der Cervix uteri entnommen. Um eine genauere Aussage über das vorliegende Milieu zu bekommen wurde gleichzeitig der vaginale pH-Wert bestimmt. Die Werte lagen hier bei einem pH-Wert von vier bis sieben. Die gefundenen Daten stehen im folgenden Diagramm.

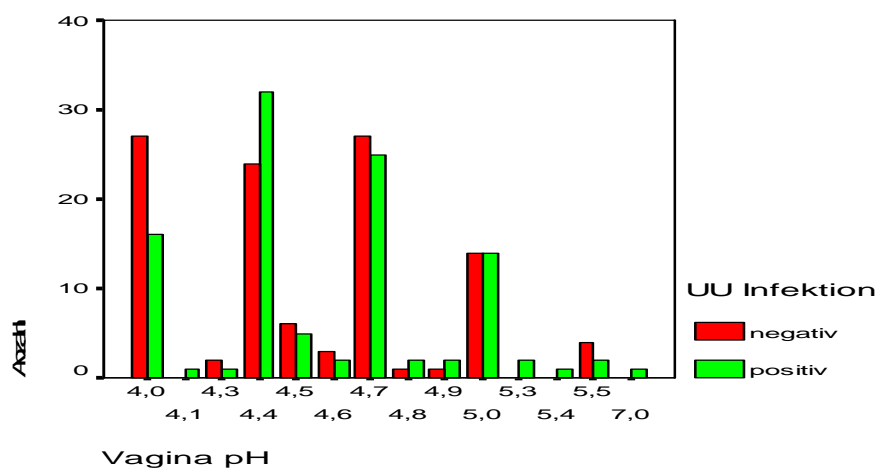


Abbildung 4-4: vaginaler pH-Wert beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

In den folgenden Tabellen sind die erhobenen Daten gezeigt.

Folgende Ereignisse traten bei mehr als 30 % der positiv getesteten Patienten auf. Vorzeitige Wehen, Harnwegsinfekte, die Notwendigkeit einer Intensivtherapie des neugeborenen Kindes, Tokolysenotwendigkeit über mindestens einen Tag, Geburt durch Sektio, Leukozytose und CRP-Erhöhung während der Geburt. Mehr als 25 % der positiv getesteten Schwangeren zeigten eine Infektion durch *C. albicans*, eine Cervixinsuffizienz, eine drohende Frühgeburt, eine Diabetes-mellitus-Erkrankung und berichteten von früheren Abtreibungen.

In der positiv getesteten Gruppe traten dabei 6 Fälle eines Diabetes-mellitus-Typ 1 und 23 Fälle eines Gestationsdiabetes auf.

Bei negativ getesteten Patientinnen traten in mehr als 30 % vorzeitige Wehen, Cervixinsuffizienz, Harnwegsinfekte, Tokolysenotwendigkeit, Leukozytose und CRP-Erhöhung unter der Geburt und Geburt durch Sektio auf. In 25 % der Gruppe zeigten sich eine vaginale Dysbiose und ein Diabetes-mellitus-Erkrankung. Hier kamen ein Diabetes-mellitus-Typ 1 in 7 Fällen, ein -Typ 2 in 2 Fällen und ein Gestationsdiabetes in 20 Fällen vor.

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei folgenden Parametern. In der Gruppe der Positiven traten signifikant mehr Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1800 g auf und es wurde häufiger über frühere Fehlgeburten berichtet. Weiterhin mussten mehr Kinder dieser Gruppe intubiert und auf eine Intensivstation verlegt werden und es wurde signifikant häufiger ein ARDS-Syndrom festgestellt. Unter der Geburt zeigte sich auch signifikant häufiger Fieber.

In der Gruppe der Negativen zeigte sich dagegen signifikant häufiger der Nachweis einer vaginalen Dysbiose.

In der positiv getesteten Gruppe wurden in neun Fällen außerdem Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* und in jeweils einem Fall *Treponema pallidum*, Pseudomonaden, Corynebakterien und Trichomonaden nachgewiesen. Ein zusätzlicher Nachweis von *M. hominis* zeigte sich in sechs Fällen.

Tabelle 4-1: Mikrobiologie beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN POSITIV (N=106)	(%)	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	SIGNIFIKANZEN
β-hämolisierende Streptokokken	19	17,9	20	18,3	0,936 ns
Koagulase negative Staphylokokken	18	17	12	11,0	0,206 ns
Candida albicans	28	26,4	22	20,2	0,280 ns
Enterokokken	21	19,8	18	16,5	0,530 ns
Chlamydien	7	6,6	11	10,1	0,356 ns
Torch	5	4,7	9	8,3	0,293 ns
Vaginale Dysbiose	9	8,5	29	26,6	0,000 ***

Vorzeitige Wehen, Cervixinsuffizienz, Harnwegsinfekte und vorzeitiger Blasensprung waren in beiden Gruppen ähnlich häufig. Die folgenden zwei Tabellen zeigen die genauen Werte

Tabelle 4-2: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN POSITIV (N=106)	(%)	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	24	22,6	27	24,8	0,714 ns
vorzeitige Wehen	49	46,2	54	49,5	0,627 ns
Cervixinsuffizienz	31	29,2	35	32,1	0,649 ns
drohende Frühgeburten	29	27,4	27	24,8	0,666 ns
Blutungen	22	20,8	27	24,8	0,483 ns
Harnwegsinfekt	47	44,3	46	42,2	0,752 ns
Diabetes mellitus	29	27,4	29	26,6	0,901 ns
Proteinurie	8	7,5	8	7,3	0,954 ns
Ödeme	10	9,4	19	17,4	0,086 ns
Hypertonie	12	11,3	17	15,6	0,359 ns

	Ureaplasmen positiv (N=106)	(%)	Ureaplasmen negativ (n=109)	(%)	Signifikanzen
Hyperemesis	15	14,2	10	9,2	0,255 ns
Pyelonephritis	9	8,5	3	2,8	0,067 ns
Grippaler Infekt	8	7,5	8	7,3	0,954 ns
Gestose	8	7,5	12	11	0,382 ns

Die folgende Tabelle zeigt außerdem die Daten rund um die Geburt und Werte des Neugeborenen. Die Geburten fanden meistens aus der ersten oder zweiten Hinterhauptslage statt, es waren aber auch alle anderen, teils komplizierten Kindslagen vorhanden. Die entsprechenden Werte zeigt das folgende Diagramm.

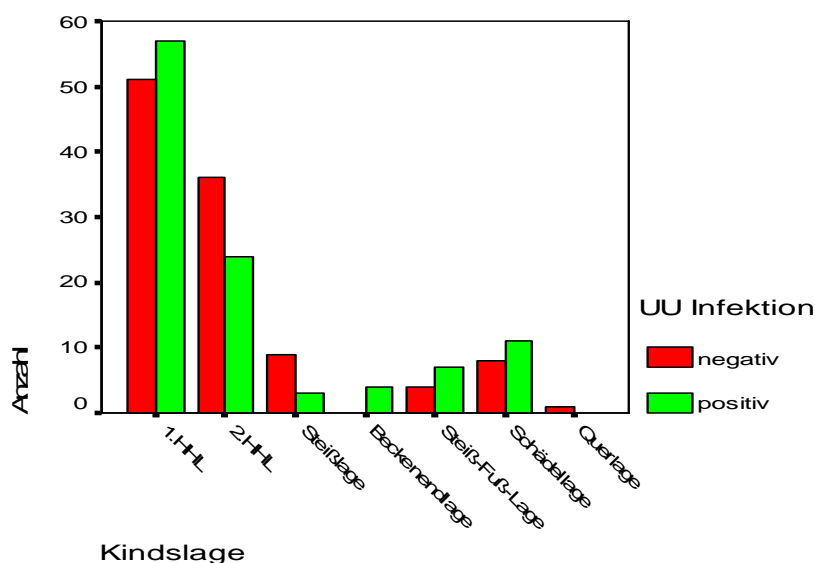


Abbildung 4-5: Kindslage beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Im Vergleich zwischen Positiv- und Negativgruppe zeigte sich, dass bei positiv getesteten Patientinnen wesentlich häufiger eine Chorioamnionitis histologisch verifiziert werden konnte, des Weiteren trat hier auch häufiger gelbes Fruchtwasser auf, wobei hier bei beiden Werten statistisch kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Zwei aufgetretene Todesfälle ereigneten sich in der Positivgruppe. Anamnestisch gaben positiv Getestete häufiger Abtreibungen an.

Tabelle 4-3: Geburtsdaten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN POSITIV (N=106)	(%)	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	38	35,8	20	18,3	0,004 **
Tokolyse	62	58,5	60	55,0	0,610 ns
Plazentainsuffizienz	9	8,5	7	6,4	0,563 ns
histologische Chorioamnionitis	15	14,2	7	6,4	0,062 ns
Geburtsgewicht <1800g	19	17,9	7	6,4	0,010 **
anamnestische Fehlgeburten	25	23,6	14	12,8	0,041 *
anamnestische Abtreibungen	27	25,5	18	16,5	0,106 ns
Geburt durch Sektio	42	39,6	41	37,6	0,762 ns
blutiges Fruchtwasser	8	7,5	4	3,7	0,216 ns
grünes Fruchtwasser	8	7,5	10	9,2	0,667 ns
ARDS-Syndrom	14	13,2	5	4,5	0,026 *
cPAP-Beatmung	16	15,1	8	7,3	0,071 ns
Intubation des Kindes	6	5,7	0	0	0,013 *
Antibiotikatherapie	13	12,3	8	7,3	0,224 ns
verstorben	2	1,9	0	0	0,242 ns
Fieber während der Geburt	11	10,4	3	2,8	0,023 *
Leukozytose während der Geburt	72	67,9	64	58,7	0,258 ns
CRP-Erhöhung während der Geburt	34	32,1	34	31,2	0,889 ns

Die Plazenta wurde bei Auffälligkeiten zur pathologischen Untersuchung weitergeleitet. Das folgende Diagramm zeigt die Auffälligkeiten der Histologie in den beiden Gruppen. Die restlichen Pathologien zeigten keine Auffälligkeiten oder waren nicht verfügbar.

Histologisch konnte bei 15 Patientinnen der Positivgruppe eine Chorioamnionitis verifiziert werden. In der Negativgruppe konnte dies nur bei 7 Patientinnen nachgewiesen werden. Diese Werte erreichen allerdings kein Signifikanzniveau.

Auch die anderen Pathologien traten in der Positivgruppe häufiger auf, besonders eine Plazentainsuffizienz.

Das folgende Balkendiagramm zeigt die verschiedenen histologischen Diagnosen.

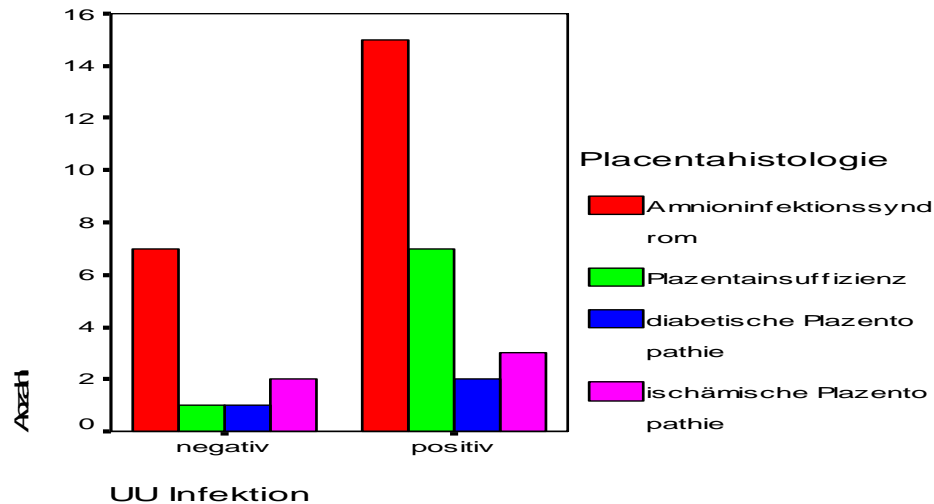


Abbildung 4-6: Placentahistologie beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Die Mütter gebären in dieser Studie Kinder mit einem mittleren Geburtsgewicht von 2949 g, wobei das leichteste Kind 460 g und das schwerste Kind 4310 g wog. Diese kamen zwischen der 23. und 43. SSW auf die Welt, wobei der Mittelwert in der 38. SSW lag.

Mütter aus der positiv getesteten Gruppe gebären Kinder mit einem mittleren Geburtsgewicht von 2722 g und diese im Mittel in der 37. SSW.

Mütter der anderen Gruppe zeigten deutlich schwerere Kinder mit einem mittleren Gewicht von 3169 g und etwas verlängerter Tragzeit und Geburt in der 39. SSW. In der positiv getesteten Gruppe wurden zwei Kinder tot geboren. Das Balkendiagramm zeigt die Geburtswochen der einzelnen Kinder der beiden Gruppen. Es zeigt sich hier eine deutliche Linksverschiebung in der Positivgruppe. In der Negativgruppe ist die früheste Zeit einer Geburt die 28. SSW, in der Positivgruppe dagegen die 23. SSW. Die meisten Schwangeren gebären allerdings in beiden Gruppen nach der 38. SSW.

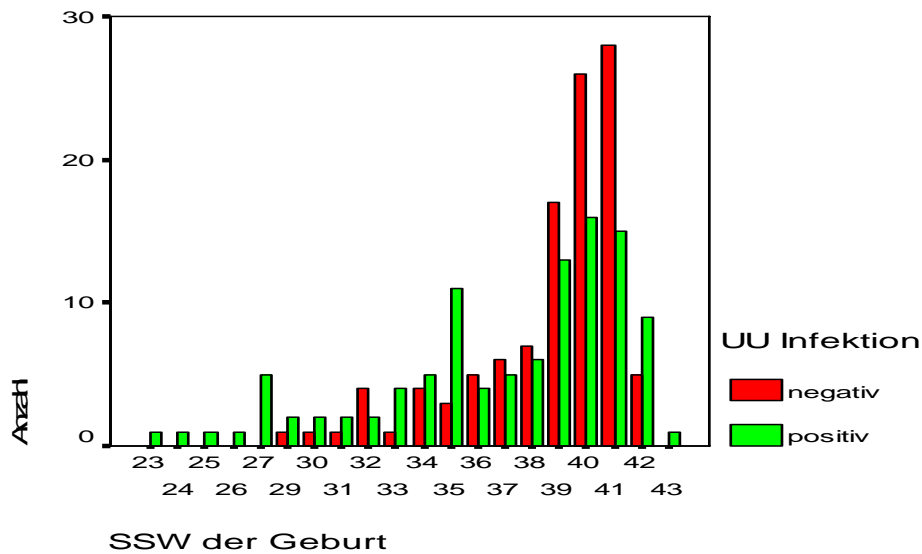


Abbildung 4-7: Schwangerschaftswoche der Geburt beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Das nächste Balkendiagramm zeigt die erzielten Geburtsgewichte der Neugeborenen aufgeteilt in fünf Bereiche. Es zeigt sich im Gewichtsbereich unter 1500 g eine deutliche Erhöhung. Auch der Gewichtsbereich zwischen 1800 g und 2500 g. ist in der Positivgruppe vermehrt vertreten.

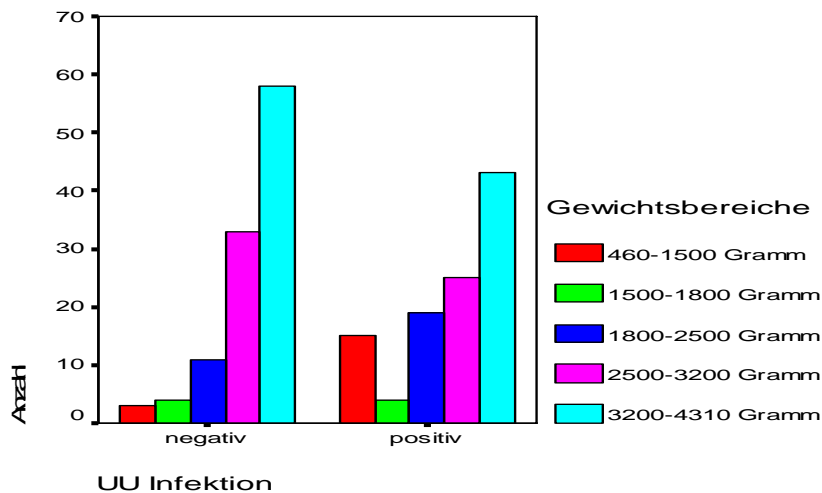


Abbildung 4-8: Geburtsgewichte beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Um die genauere Aussage über die Entwicklung des Neugeborenen machen zu können, wurden außerdem die APGAR-Werte, die Körperlänge, der Kopfumfang und der Nabelschnur-pH-Wert der Kinder untersucht. Die APGAR-Werte wurden nach einer, fünf und zehn Minuten bestimmt und mit APGAR 1 bis 3 gekennzeichnet. Die folgenden Diagramme zeigen hier nun die Verteilung der Werte. Die darauf folgende Tabelle gibt eine statistische Aufarbeitung der Werte wieder.

Nach den ersten Minuten zeigten die Neugeborenen der positiven Gruppe eher tiefere Werte im Vergleich zur Negativgruppe. Es lag hier eine signifikante Erniedrigung des APGAR-Scores vor. Werte unter sieben kamen in der Negativgruppe deutlich seltener vor. Die meisten Werte lagen zwischen sieben und neun.

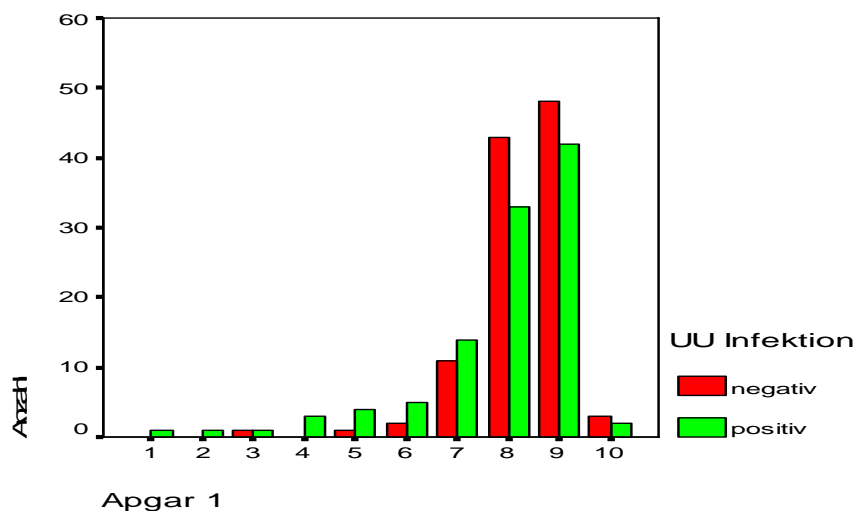


Abbildung 4-9: APGAR-Wert nach 1 Minute beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Nach fünf Minuten bleibt das Bild weiter erhalten. APGAR-Werte von sieben und niedriger zeigten ausschließlich Neugeborene aus der Positivgruppe. Die Mehrzahl der Werte lag hier bei acht und höher. Die Werte der Positivgruppe lagen hiermit signifikant unter denen der Negativgruppe.

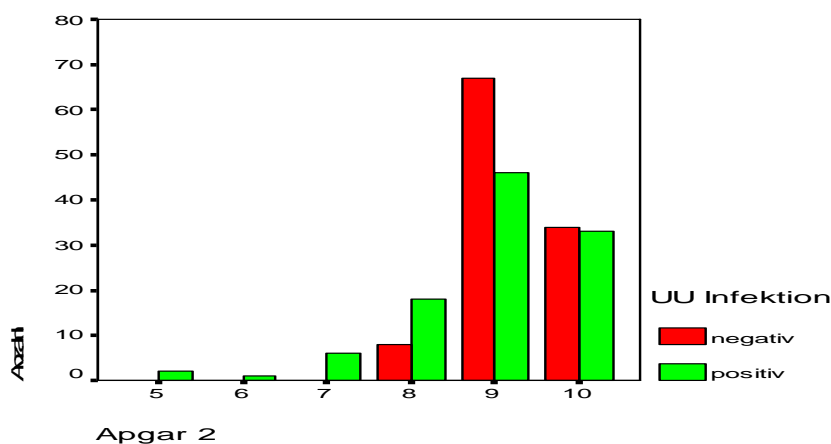


Abbildung 4-10: APGAR-Wert nach 5 Minuten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Nach zehn Minuten liegt der Hauptanteil der Werte bei neun und zehn. Neugebore der Positivgruppe zeigen weiterhin niedrigere Werte als die der Negativgruppe. Werte von unter neun kommen in der Negativgruppe bis auf eine Ausnahme nicht vor. Signifikante Unterschiede traten hier nicht auf.

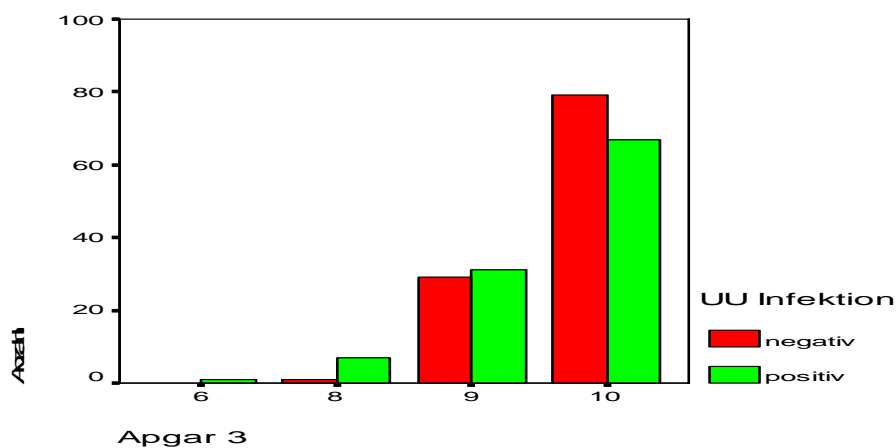


Abbildung 4-11: APGAR-Wert nach 10 Minuten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Die Körperlänge der Neugeborenen wird in der folgenden Abbildung dargestellt. Hier zeigte sich, dass Neugeborene mit einer Körpergröße von 27-45 cm in der Positivgruppe deutlich häufiger vorkamen, was einen signifikanten Unterschied gegenüber den Schwangeren aus der Negativgruppe ausmachte.

Diese gebären häufiger Kinder mit einer Körpergröße von 46-56 cm.

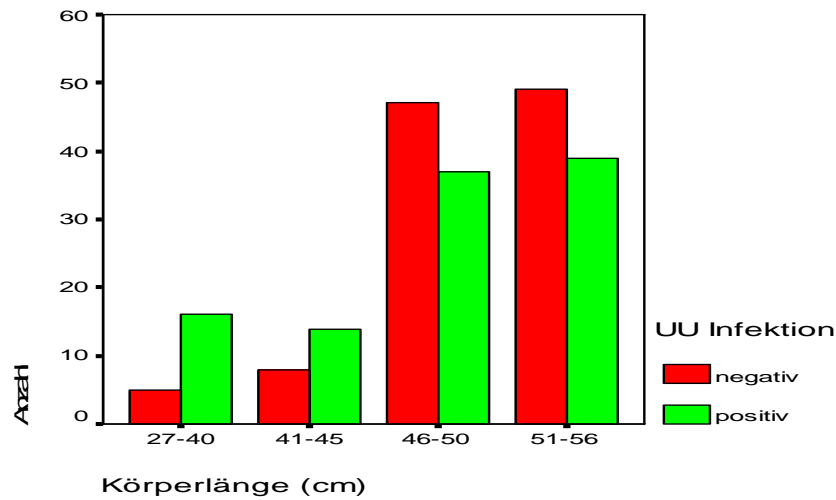


Abbildung 4-12: Körperlänge der Neugeborenen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Ein Kopfumfang von 17-30 cm zeigte sich vermehrt in der Positivgruppe. Die Negativgruppe zeigte dagegen hauptsächlich einen Kopfumfang von 31-39 cm. Auch hier wurden in der positiven Gruppe signifikant geringere Kopfumfänge gemessen.

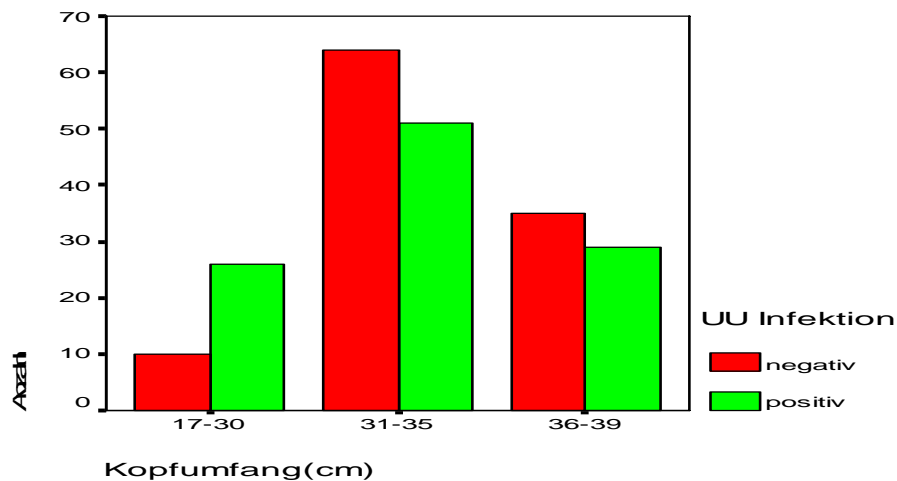


Abbildung 4-13: Kopfumfang der Neugeborenen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Der postpartale Nabelschnur pH-Wert zeigt sich in beiden Gruppen symmetrisch verteilt. Die entsprechenden Werte zeigt das folgende Schaubild.

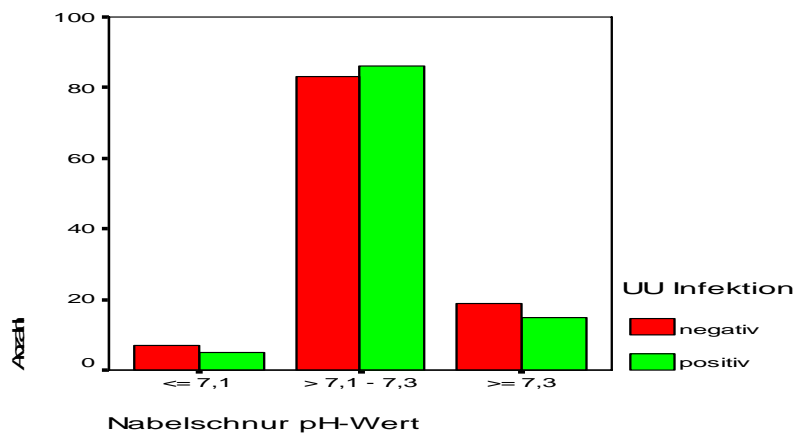


Abbildung 4-14: Postpartaler Nabelschnur-pH-Wert beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren

Sowohl in der Gruppe der positiv auf Ureaplasmen getesteten als auch in der negativ getesteten Gruppe traten bei mehr als der Hälfte der Schwangeren zusätzliche Risiken auf. Als zusätzliche Risiken der Mutter galten eine Adipositas, eine Anämie, eine verringerte sowie eine vermehrte Fruchtwassermenge, Nikotinabusus, psychosoziale Stressfaktoren, multiple Allergien und Skelettanomalien.

Tabelle 4-4: Kindliche Daten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten und unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN POSITIV (N=106)	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	SIGNIFIKANZEN
Mütterliche Risiken	62	61	0,568 ns
Keine mütterlichen Risiken	44	48	
Nabelschnur pH-Wert $\geq 7,15$	101	102	0,758 ns F
Nabelschnur pH-Wert $< 7,15$	5	7	
Apgar 1 ≥ 8	77	94	0,013 *
Apgar 1 < 8	29	15	

	Ureaplasmen positiv	Ureaplasmen negativ	Signifikanzen
Apgar 2 \geq 8	97	109	0,001 ** F
Apgar 2 < 8	9	0	
Kopfumfang \geq 34 cm	57	79	0,004 *
Kopfumfang < 34 cm	49	30	
Körperlänge \geq 48 cm	61	80	0,014 *
Körperlänge < 48 cm	45	29	

Tabelle 4-5: Statistik der Diagrammwerte

N=215	MINIMUM	MAXIMUM	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG
Nabelschnur pH-Wert	6,9	7,5	7,3	0,077
Apgar 1	1	10	8,5	1,351
Apgar 2	5	10	9,1	0,855
Apgar 3	6	10	9,6	0,605
Kopfumfang	17	39	33,3	3,498
Körperlänge	27	56	48,3	5,377

4.2 Vergleich *U. urealyticum*-besiedelte mit -unbesiedelten Schwangeren

Von den acht Patientinnen, welche positiv auf das Biovar *U. urealyticum* getestet wurden, hat eine Patientin nicht in der Klinik geboren, sodass über den Schwangerschaftsausgang keine Daten vorlagen. Da aufgrund der geringeren Prävalenz des Biovars *U. urealyticum* auch eine geringe Zahl an Fällen vorliegt, sollen diese hier ausführlich beschrieben werden. Die folgende Tabelle zeigt die Merkmale der acht Patientinnen.

Neben der Besiedlung mit Ureaplasmen wurden noch weitere Erreger gefunden.

C. albicans wurde am häufigsten mit *U. urealyticum* gemeinsam nachgewiesen. *M. hominis* als weiterer Vertreter kam sonst nur einmal vor. Bei acht Patientinnen traten keine Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken, koagulase-negative Staphylokokken oder Chlamydien auf. Die folgende Tabelle zeigt die mikrobiologischen Daten

Tabelle 4-6: Mikrobiologie bei Besiedelten mit dem Biovar *U. urealyticum*

PATIENTIN NR.	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	1	1	0	1	0
Enterokokken	0	1	0	0	0	0	1	0
Torch	0	0	0	0	1	0	0	0
Vaginale Dysbiose	0	0	1	0	0	0	1	0
<i>M. hominis</i>	0	0	0	0	0	0	0	1

An Schwangerschaftskomplikationen bestand bei fünf Patientinnen ein Gestationsdiabetes. Weiterhin gaben jeweils vier Patientinnen anamnestische Abtreibungen oder Schwangerschaftsabbrüche an. Dagegen traten in den acht Schwangerschaften keine Hyperemesis, keine Plazentainsuffizienz und keine Pyelonephritis auf. Die sonstigen Komplikationen traten ein- bis dreimal auf. Die Verteilung zeigt die nächste Tabelle.

Tabelle 4-7: Schwangerschaftskomplikationen bei Besiedelten mit dem Biovar U. urealyticum

PATIENTIN NR.	1	2	3	4	5	6	7	8
vorzeitiger Blasensprung	0	1	0	1	0	0	0	0
vorzeitige Wehen	0	0	0	1	1	0	1	0
Cervixinsuffizienz	0	1	1	0	0	0	0	0
drohende Frühgeburten	1	0	1	0	0	0	0	0
Blutungen	0	0	1	0	1	0	1	0
Harnwegsinfekt	0	0	1	1	0	0	0	1
Diabetes mellitus	0	0	1	1	0	1	1	1
Proteinurie	0	0	1	0	0	0	0	0
Ödeme	0	0	1	0	0	0	0	0
Hypertonie	0	0	1	0	0	0	0	0
Grippaler Infekt	0	1	0	0	0	1	0	0
Gestose	0	0	0	1	0	0	0	0
anamnestische Fehlgeburten	0	1	1	0	1	1	0	0
anamnestische Abtreibungen	1	1	1	0	0	1	0	0

Die Schwangeren kamen zwischen der 26. bis zur 42. SSW nieder und gebaren Kinder mit einem Gewicht zwischen 705 g und 4060 g.

Unter diesen Kindern sind zwei an einer Sepsis verstorben. In einem der beiden Fälle bestand direkt bei der Geburt eine nachgewiesene Infektion mit U. urealyticum mit histologisch nachgewiesener Chorioamnionitis. Auch im zweiten Fall wurde eine Chorioamnionitis histologisch bestätigt. Hier wurde ein Kind mit Gewicht von nur 1250 g geboren. In beiden Fällen einer Chorioamnionitis zeigten die Neugeborenen ein ARDS-Syndrom. Die sonstigen Daten können aus der nachfolgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 4-8: Geburtsdaten bei Besiedelten mit dem Biovar *U. urealyticum*

PATIENTIN NR.	1	2	3	4	5	6	7	8
Geburtswoche	41	26	40	42	33	39	30	0
Geburtsgewicht	4060	705	3865	3650	1410	3505	1250	0
postpartale Intensivtherapie	0	0	1	0	1	0	1	0
histologische Chorioamnionitis	0	1	0	0	0	0	1	0
Geburt durch Sektio	0	1	0	1	1	0	0	0
blutiges Fruchtwasser	1	0	0	0	0	0	0	0
grünes Fruchtwasser	0	1	0	0	1	0	0	0
ARDS-Syndrom	0	1	0	0	0	0	1	0
cPAP-Beatmung	0	1	0	0	0	0	1	0
Erythromycintherapie	1	0	0	1	0	1	1	1
Antibiotikatherapie	0	1	0	0	0	0	1	0
Sepsis	1	1	0	0	0	0	0	0
verstorben	1	1	0	0	0	0	0	0
rezidivierende Ureaplasmeninfektion	0	0	1	0	0	0	0	1
Ureaplasmeninfektion bei Geburt	0	1	1	0	1	0	0	0
Tokolyse	0	1	0	0	1	1	1	0
Intubation des Kindes	0	1	0	0	0	0	1	0

Vergleicht man die positiv getesteten Schwangeren, bei denen das Biovar *U. urealyticum* identifiziert werden konnte, mit den negativ getesteten Schwangeren, fallen hier einige signifikante Funde auf. Anamnestisch wurden frühere Abtreibungen und anamnestische Fehlgeburten signifikant häufiger genannt. Weiterhin wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1800 g signifikant häufiger geboren. In der Positivgruppe verstarben zwei Kinder, welche auch intubiert werden mussten. Hier wurde auch Signifikanz erreicht. Unter der Geburt trat Fieber signifikant häufiger auf. Eine histologische Chorioamnionitis, ein ARDS-Syndrom und eine Intensivtherapie-

notwendigkeit lagen in der Nähe, konnten ein Signifikanzniveau allerdings nicht erreichen.

Im Bereich der Mikrobiologie zeigten sich keine Auffälligkeiten. Lediglich *C. albicans* kam mit über 40 % Auftretenswahrscheinlichkeit in der Positivgruppe auffällig häufig vor. Hier wurde allerdings kein Signifikanzniveau erreicht.

Tabelle 4-9: Mikrobiologie beim Vergleich der mit dem Biovar U. urealyticum-besiedelten mit-unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
β-hämolysierende Streptokokken	20	18,3	0	0	0,602 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	0	0	1,000 ns
Candida albicans	22	20,2	3	42,9	0,170 ns
Enterokokken	18	16,5	2	28,6	0,347 ns
Chlamydien	11	10,1	0	0	1,000 ns
Torch-Infektion	9	8,3	1	14,3	0,477 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	2	28,6	1,000 ns

Schwangerschaftskomplikationen kamen in der Positivgruppe nicht signifikant häufiger vor. In die Nähe kam in der Positivgruppe ein Diabetes mellitus und eine grippale Erkrankung in der Schwangerschaft.

Tabelle 4-10: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der mit dem Biovar U. urealyticum-besiedelten mit- unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	2	28,6	1,000 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	3	42,9	1,000 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	2	28,6	1,000 ns

	Ureaplasmen negative (n=109)	%	U. urealyticum (n=7)	%	Signifikanzen
drohende Frühgeburten	27	24,8	2	28,6	1,000 ns
Blutungen	27	24,8	3	42,9	0,373 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	2	28,6	0,698 ns
Diabetes mellitus	29	26,6	4	57,1	0,100 ns
Proteinurie	8	7,3	1	14,3	0,441 ns
Ödeme	19	17,4	1	14,3	1,000 ns
Hypertonie	17	15,6	1	14,3	1,000 ns
Hyperemesis	10	9,2	0	0	1,000 ns
Pyelonephritis	3	2,8	0	0	1,000 ns
grippaler Infekt	8	7,3	2	28,6	0,111 ns
Gestose	12	11,0	1	14,3	0,575 ns

Tabelle 4-11: Geburtsdaten beim Vergleich der mit dem Biovar *U. urealyticum*-besiedelten mit-unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	20	18,3	3	42,9	0,139 ns
Tokolyse	60	55,0	4	57,1	1,000 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,4	0	0	1,000 ns
histologisch Chorioamnionitis	7	6,4	2	28,6	0,092 ns
Geburtsgewicht <= 1800 g	7	6,4	3	42,9	0,014 *
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	4	57,1	0,011 *
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	4	57,1	0,024 *
Geburt durch Sektio	41	37,6	3	42,9	1,000 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	1	14,3	0,272 ns

	Ureaplasmen negative (n=109)	%	U. urealyticum (n=7)	%	Signifikanzen
grünes Fruchtwasser	10	9,2	2	28,6	0,154 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	2	28,6	0,057 ns
cPAP-Beatmung	8	7,3	2	28,6	0,111 ns
Intubation des Kindes	0	0	2	28,6	0,003 **
Antibiotikatherapie	8	7,3	2	28,6	0,111 ns
verstorben	0	0	2	28,6	0,003 **
Fieber unter Geburt	3	2,8	3	42,9	0,003 **
Leukozytose unter der Geburt	65	59,6	5	71,4	0,701 ns
CRP-Erhöhung unter der Geburt	34	31,2	3	42,9	0,678 ns

4.3 Vergleich U. parvum-besiedelte mit –unbesiedelten Schwangeren

Im Gegensatz zum vorherigen Kapitel stellt der folgende Abschnitt die negativ getesteten Frauen den positiv getesteten Frauen, welche in der durchgeführten PCR eine Infektion mit dem Biovar U. parvum aufwiesen, gegenüber.

Aus der positiv getesteten Gruppe konnte bei neunzig Patientinnen das Biovar U. parvum identifiziert werden.

Bei neun Patientinnen konnte der Abstrich nicht weiter untersucht werden und besagte sieben Proben wiesen das Biovar U. urealyticum auf.

In 11-26 % der Fälle wurden zusätzliche Mikroorganismen isoliert.

Neben den Ureaplasmen wurde C. albicans in den meisten Fällen zusätzlich nachgewiesen. In der Negativgruppe trat eine vaginale Dysbiose signifikant häufiger als in der Positivgruppe auf. Chlamydien zeigten sich in der Positivgruppe am seltensten.

Tabelle 4-12: Mikrobiologie beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit-unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN		U.PARVUM		
	NEGATIVE	(%)	POSITIV	(%)	SIGNIFIKANZEN
	(N=109)		(N=90)		
β-hämolisierende Streptokokken	20	18,3	18	20,0	0,768 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	18	20,0	0,078 ns
Candida albicans	22	20,2	23	25,6	0,367 ns
Enterokokken	18	16,5	19	21,1	0,407 ns
Chlamydien	11	10,1	6	6,7	0,390 ns
Torch-Infektion	9	8,3	3	3,3	0,146 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	7	7,8	0,001 ***

An Schwangerschaftskomplikationen zeigte sich eine Pyelonephritis signifikant häufiger in der Positivgruppe. Schwangerschaftsödeme traten in der negativ getesteten Gruppe deutlich häufiger auf. Die sonstigen Parameter verteilten sich ähnlich.

Insbesondere ein vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen zeigten sich in beiden Gruppen gleich häufig.

Tabelle 4-13: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit –unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	U.PARVUM POSITIV (N=90)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	21	23,3	0,814 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	41	45,6	0,575 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	25	27,8	0,507 ns
drohende Frühgeburten	27	24,8	23	25,6	0,899 ns
Blutungen	27	24,8	17	18,9	0,320 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	42	46,7	0,528 ns
Diabetes mellitus	29	26,6	23	25,6	0,867 ns
Proteinurie	8	7,3	6	6,7	0,853 ns
Ödeme	19	17,4	7	7,8	0,044 *
Hypertonie	17	15,6	10	11,1	0,358 ns
Hyperemesis	10	9,2	13	14,4	0,247 ns
Pyelonephritis	3	2,8	9	10,0	0,033 *
grippaler Infekt	8	7,3	5	5,6	0,612 ns
Gestose	12	11,0	7	7,8	0,440 ns

Eine Intensivtherapie und eine Intubation der Neugeborenen waren in der Positivgruppe signifikant häufiger. Auch wurden signifikant mehr Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1800 g geboren.

Peripartales Fieber, anamnestiche Frühgeburten und Abtreibungen wurden in der Positivgruppe deutlich häufiger erhoben, ohne allerdings das Signifikanzniveau zu erreichen. Die Neugeborenen der positiv getesteten Mütter zeigten deutlich häufiger

Zeichen eines ARDS-Syndroms oder mussten mit cPAP beatmet werden. Auch hier wurde keine Signifikanz ermittelt.

Tabelle 4-14: Geburtsdaten beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit – unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN		U.PARVUM		
	NEGATIVE	(%)	POSITIV	(%)	SIGNIFIKANZEN
	(N=109)		(N=90)		
Intensivtherapie	20	18,3	31	34,4	0,010 **
Tokolyse	60	55,0	52	57,8	0,699 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,4	8	8,9	0,512 ns
Histologische Chorioamnionitis	7	6,4	11	12,2	0,156 ns
Geburtsgewicht <= 1800 g	7	6,4	14	15,6	0,037 *
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	19	21,1	0,119 ns
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	22	24,4	0,165 ns
Geburt durch Sektio	41	37,6	35	38,9	0,854 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	7	7,8	0,229 ns
grünes Fruchtwasser	10	9,2	6	6,7	0,517 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	10	11,1	0,083 ns
cPAP-Beatmung	8	7,3	13	14,4	0,104 ns
Intubation des Kindes	0	0	4	4,4	0,040 *
Antibiotikatherapie	8	7,3	10	11,1	0,356 ns
verstorben	0	0	0	0	1,000 ns
Fieber unter Geburt	3	2,8	7	7,8	0,190 ns
Leukozytose unter der Geburt	65	59,6	61	67,8	0,235 ns
CRP-Erhöhung unter der Geburt	34	31,2	28	31,1	0,990 ns

4.4 Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse des Gruppenvergleiches zwischen den mit U. urealyticum besiedelten Patientinnen und denen mit U. parvum gezeigt. Die achte Patientin, welche nicht in der Klinik gebar, wurde aus der Statistik ausgeschlossen.

Differenziert man die Ureaplasmen weiter in U. urealyticum und U. parvum, zeigt sich eine etwas unterschiedliche Altersverteilung. Das Alter der Schwangeren lag hier zwischen 14 und 40 Jahren. Es fällt auf, dass U. urealyticum verstärkt bei älteren Schwangeren auftritt. U. parvum trat hauptsächlich im Alter zwischen 18-29 Jahren auf. Das durchschnittliche Alter der U. parvum Gruppe lag bei 25,1 Jahren, das der U. urealyticum Gruppe dagegen mit 33,1 Jahren deutlich höher. Das folgende Diagramm zeigt die gefundene Alterszusammensetzung der Biovarträgerinnen.

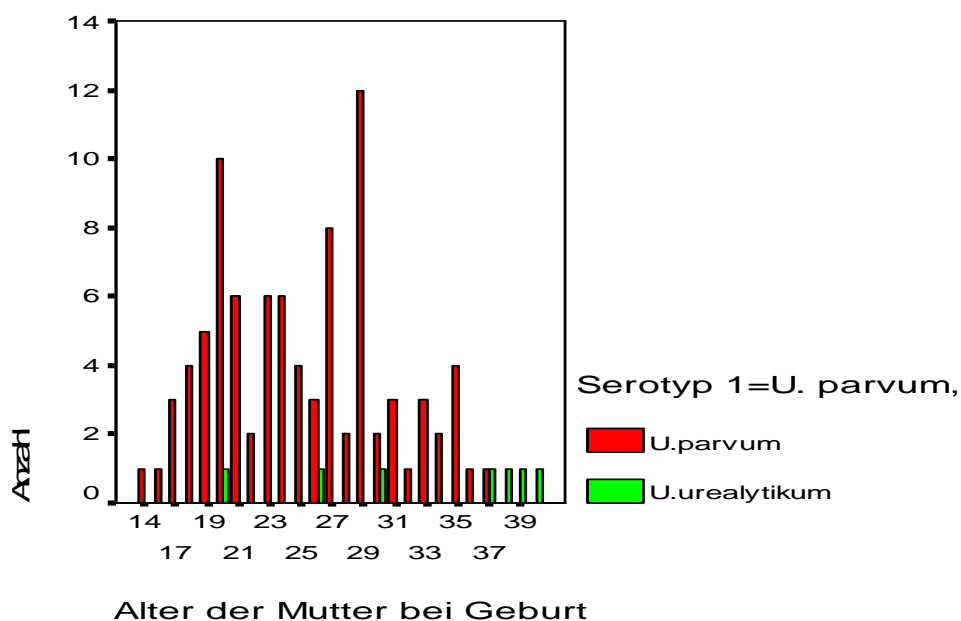


Abbildung 4-15: Alter der Mutter bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

Signifikante Unterschiede ergeben sich hier aus der Tatsache, dass in der kleinen Gruppe der U. urealyticum besiedelten Mütter zwei Todesfälle des Kindes zu verzeichnen waren und dass hier signifikant häufiger Fieber unter der Geburt auftrat.

In die Nähe des Signifikanzniveaus kamen die Parameter: Anamnese früherer Fehlgeburten und Abtreibungen, Diabetes mellitus, Geburtsgewicht kleiner als 1800 g, grünes Fruchtwasser und Intubation des Kindes. Diese Werte waren alle sämtlich in der Gruppe mit *U. urealyticum* erhöht.

C. albicans und Enterokokken wurden neben *U. urealyticum* am häufigsten gefunden. Chlamydien und *M. hominis* wurden nicht beobachtet. Zusammen mit *U. parvum* kamen alle nachgewiesenen Mikroorganismen außer Chlamydien in ähnlicher Häufigkeit vor.

Tabelle 4-15: Mikrobiologie beim Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

	U. PARVUM (N=90)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
β-hämolisierende Streptokokken	18	20,0	0	0	0,342 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	18	20,0	0	0	0,342 ns
<i>Candida albicans</i>	23	25,6	3	42,9	0,381 ns
Enterokokken	19	21,1	2	28,6	0,643 ns
Chlamydien	6	6,7	0	0	1,000 ns
Torch-Infektion	3	3,3	1	14,3	0,263 ns
vaginale Dysbiose	7	7,8	2	28,6	0,126 ns
<i>M. hominis</i>	5	5,6	0	0	1,000 ns

Vorzeitige Wehen traten in beiden Gruppen bei über 40 % der Frauen auf, eine Cervixinsuffizienz bei knapp 30 % und bei fast 60 % wurden Medikamente zur Tokolyse gegeben. Ein ARDS-Syndrom, Blutungen und Chorioamnitiden traten häufiger in der Gruppe mit *U. urealyticum* Besiedelten auf. Dagegen kamen Harnwegsinfekte häufiger in der Gruppe der *U. parvum* Besiedelten vor.

An Schwangerschaftskomplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei Blutungen in der Schwangerschaft, eine grippaler Infekt und ein Diabetes mellitus in der U. urealyticum Gruppe verstärkt gesehen wurden.

Tabelle 4-16: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

	U. PARVUM (N=90)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	21	23,3	2	28,6	0,668 ns
vorzeitige Wehen	41	45,6	3	42,9	1,000 ns
Cervixinsuffizienz	25	27,8	2	28,6	1,000 ns
drohende Frühgeburten	23	25,6	2	28,6	1,000 ns
Blutungen	17	18,9	3	42,9	0,151 ns
Harnwegsinfekt	42	46,7	2	28,6	0,451 ns
Diabetes mellitus	23	25,6	4	57,1	0,092 ns
Proteinurie	6	6,7	1	14,3	0,418 ns
Ödeme	7	7,8	1	14,3	0,464 ns
Hypertonie	10	11,1	1	14,3	0,582 ns
Hyperemesis	13	14,4	0	0	0,589 ns
Pyelonephritis	9	10,0	0	0	1,000 ns
Grippaler Infekt	5	5,6	2	26,6	0,079 ns
Gestose	7	7,8	1	14,3	0,464 ns

Nach der Geburt wurden verschiedene Werte zum Beschreiben des Zustandes der Neugeborenen erhoben.

Hierzu gehörten die APGAR-Werte, die Körperlänge und der Kopfumfang der Kinder. Die APGAR-Werte wurden hier zu den bekannten Zeiten nach einer, fünf und zehn Minuten bestimmt und mit APGAR 1 bis 3 gekennzeichnet.

Die folgenden Diagramme zeigen die Verteilung der Werte bei den verschiedenen Biovaren. Bei den APGAR-Werten zeigte sich, dass die Neugeborenen von Müttern, die mit *U. urealyticum* besiedelt waren, nach der ersten Minute entweder gute bis sehr gute Werte zeigten oder schlechte bis sehr schlechte.

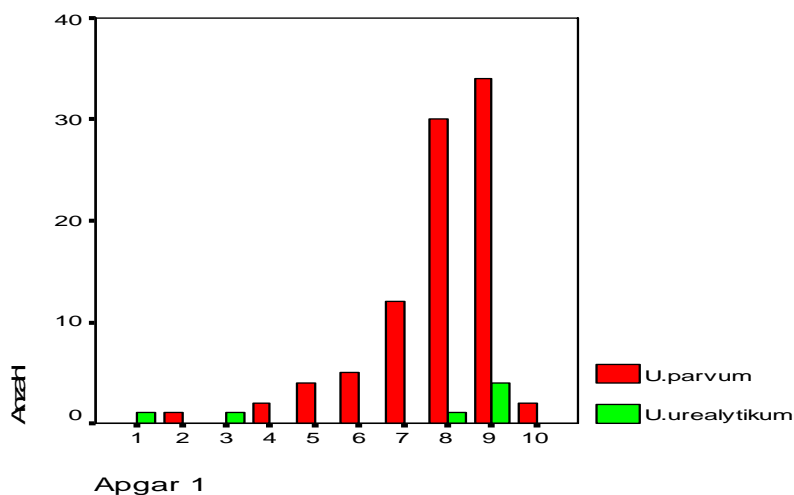


Abbildung 4-16: APGAR-Wert nach 1 Minute bei *U. parvum*-besiedelten und *U. urealyticum*-besiedelten Schwangeren

In den folgenden Minuten relativieren sich dann die Werte. Nach fünf Minuten liegen diese Neugeborenen dann sämtlich bei den höchsten Werten. Hier zeigen dann Neugeborene der *U. parvum* Gruppe schlechtere Durchschnittswerte.

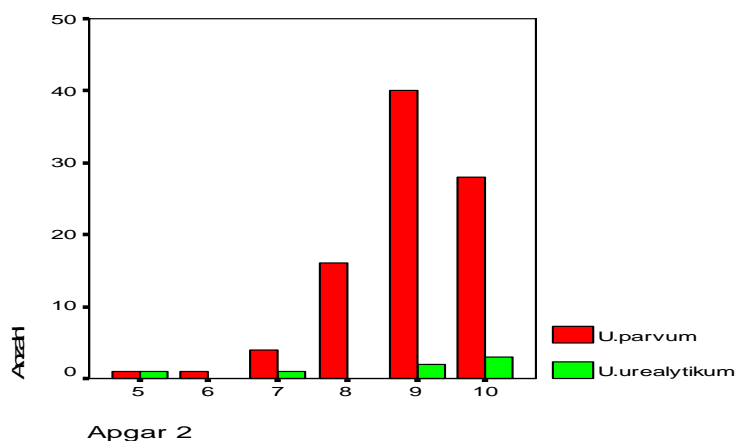


Abbildung 4-17: APGAR-Wert nach 5 Minute bei *U. parvum*-besiedelten und *U. urealyticum*-besiedelten Schwangeren

Signifikante Unterschiede traten nach einer sowie nach fünf Minuten zwischen den beiden Gruppen nicht auf. Nach zehn Minuten zeigen sich dann die Werte der folgenden Abbildung. Auch hier zeigten sich keine statistischen Unterschiede.

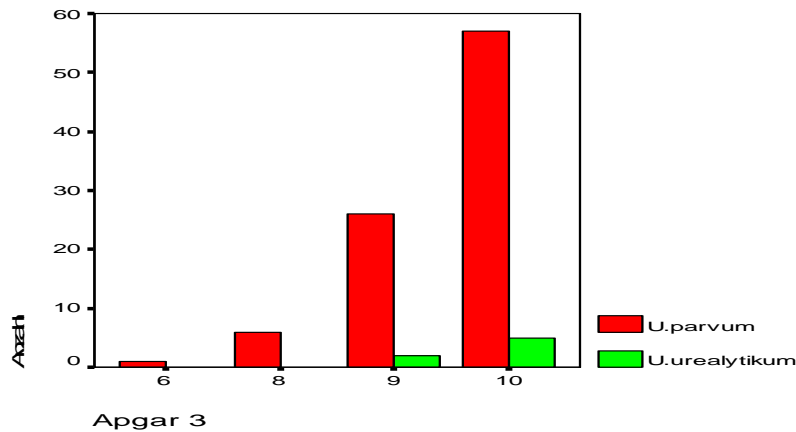


Abbildung 4-18: APGAR-Wert nach 10 Minute bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

Die Körperlänge in der U. urealyticum Gruppe liegt mit einem großen Anteil unter 40 cm, während die U. parvum Gruppe mit dem größten Anteil in den oberen Gruppen und einer Körperlänge von mehr als 45 cm liegt. Beide Gruppen lagen hierbei im statistischen Varianzbereich.

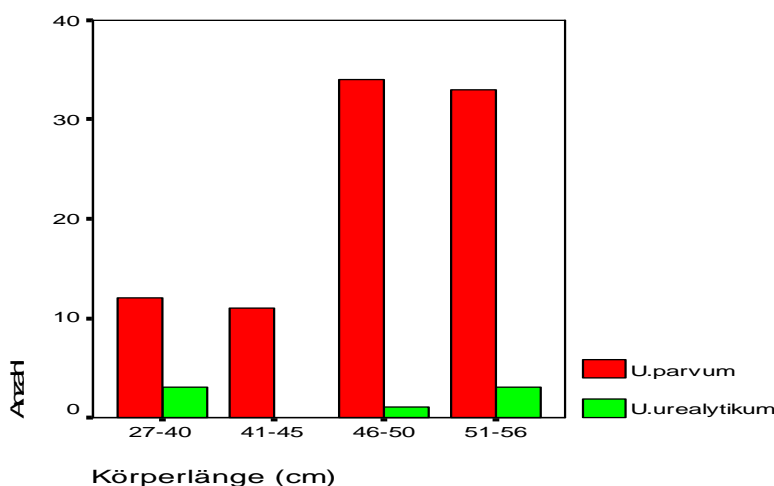


Abbildung 4-19: Körperlänge bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

Vergleicht man den Kopfumfang der Neugeborenen, so liegt die U. urealyticum Gruppe sehr symmetrisch über die drei Gruppen verteilt, wogegen in der U. parvum Gruppe

vermehrt Neugeborene einen Kopfumfang von 31-35 cm zeigten. Dies brachte allerdings keinen signifikanten Unterschied hervor.

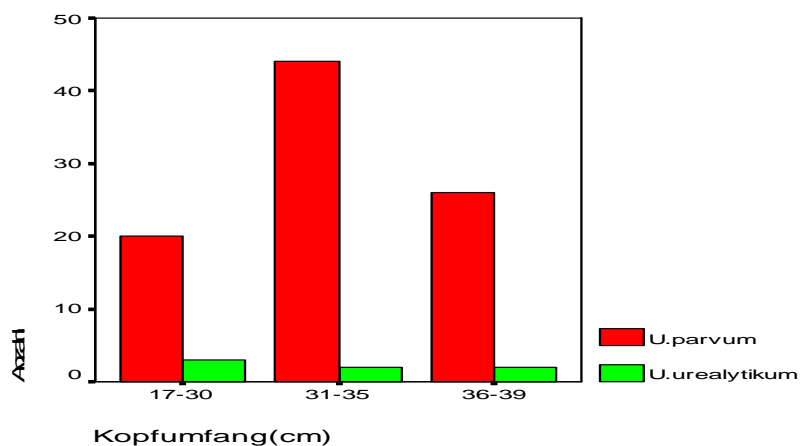


Abbildung 4-20: Kopfumfang bei *U. parvum*-besiedelten und *U. urealyticum*-besiedelten Schwangeren

Die nächste Tabelle zeigt einige Entwicklungsdaten des Kindes statistisch aufbereitet. Weiterhin wurden zusätzliche Risikofaktoren der Mutter miteinander verglichen. Es zeigte sich aber in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Häufung von zusätzlichen Risikofaktoren.

Tabelle 4-17: Kindliche Daten beim Vergleich der *U. parvum*-besiedelten mit den *U. urealyticum*-besiedelten Schwangeren

	UREAPLASMA UREALYTICUM	UREAPLASMA PARVUM	SIGNIFIKANZEN
Mütterliche Risiken	4	34	0,588 ns
Keine mütterlichen Risiken	3	55	
Nabelschnur pH-Wert $\geq 7,15$	7	85	1,0 ns F
Nabelschnur pH-Wert $< 7,15$	0	5	
Apgar 1 ≥ 8	5	66	1,0 ns F
Apgar 1 < 8	2	24	
Apgar 2 ≥ 8	5	84	0,102 ns
Apgar 2 < 8	2	6	

	Ureaplasma urealyticum	Ureaplasma parvum	Signifikanzen
Kopfumfang \geq 34 cm	3	50	0,698 ns F
Kopfumfang $<$ 34 cm	4	40	
Körperlänge \geq 48 cm	4	53	1,0 ns F
Körperlänge $<$ 48 cm	3	37	

Die folgende Tabelle zeigt die weiteren peripartalen Werte und Daten des Kindes. Es wurde außerdem das bereits vorher angesprochene Geburtsgewicht ermittelt. Hier fällt auf, dass drei Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. geboren wurden. Bei zwei der Fälle bestehen eine Chorioamnionitis und ein ARDS-Syndrom des Kindes. Da ein Kind verstarb, wurden nur zwei der Neugeborenen postpartal intensivmedizinisch betreut.

Die Mütter der U. urealyticum Gruppe zeigten peripartal signifikant häufiger Fieber als die der U. parvum Gruppe, wogegen ein CRP-Anstieg und eine Leukozytose keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Tabelle 4-18: Geburtsdaten beim Vergleich der U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren

	U. PARVUM (N=90)	%	U. UREALYTICUM (N=7)	%	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	31	34,4	3	42,9	0,693 ns
Tokolyse	52	57,8	4	57,1	1,000 ns
Plazentainsuffizienz	8	8,9	0	0	1,000 ns
Histologische Chorioamnionitis	11	11,2	2	28,6	0,236 ns
Geburtsgewicht \leq 1800 g	14	15,6	3	42,9	0,101 ns
anamnestische Fehlgeburten	19	21,1	4	57,1	0,052 ns
anamnestische Abtreibungen	22	24,4	4	57,1	0,081 ns

	U. parvum (n=90)	%	U. urealyticum (n=7)	%	Signifikanzen
Geburt durch Sektio	35	38,9	3	42,9	1,000 ns
blutiges Fruchtwasser	7	7,8	1	14,3	0,464 ns
grünes Fruchtwasser	6	14,4	2	28,6	0,102 ns
ARDS-Syndrom	10	4,4	2	28,6	0,207 ns
cPAP-Beatmung	13	14,4	2	28,6	0,295 ns
Intubation des Kindes	4	4,4	2	28,6	0,059 ns
Antibiotikatherapie	10	11,1	2	28,6	0,207 ns
Verstorben	0	0	2	28,6	0,005 **
Fieber unter Geburt	7	7,8	3	42,9	0,023 *
Leukozytose unter der Geburt	61	67,8	5	71,4	1,000 ns
CRP-Erhöhung unter der Geburt	28	31,1	3	42,9	0,677 ns
rezidivierende Infektion	26	28,9	1	14,3	0,669 ns
Ureaplasmenachweis bei Geburt	24	26,7	3	42,9	0,394 ns
Kolonisation	64	71,1	6	85,7	0,669 ns
Infektion	26	28,9	1	14,3	0,669 ns

4.5 Definitiv bei Geburt besiedelte Patientinnen

Die folgende Tabelle zeigt positiv getestete Patientinnen, bei denen eine Kolonisation oder Infektion mit Ureaplasmen direkt bei Geburt nachgewiesen wurde. Es sind Patientinnen, die entweder nur zur Entbindung in die Klinik kamen und nachträglich kurz praepartal positiv getestet wurden, oder bei denen eine Eradikationstherapie nachweislich keinen Erfolg hatte oder nicht durchgeführt wurde. Auf jeden Fall fällt der Nachweis der Ureaplasmen in den Zeitraum der Geburt, ohne dass eine effektive Therapie der Infektion möglich gewesen wäre.

Bei den definitiv bei Geburt positiv gestesteten Schwangeren lag das mittlere Alter bei 26,6 Jahren, bei einem Bereich von 18-39 Jahren.

Im Bereich der mikrobiologischen Daten zeigt sich eine etwa symmetrische Verteilung zwischen den beiden Gruppen. Einzig in der Gruppe der negativ getesteten Frauen fiel ein signifikant häufigeres Auftreten einer vaginalen Dysbiose auf.

Tabelle 4-19: Mikrobiologie beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	UREAPLASMEN BEI GEBURT POSITIV (N=31)	(%)	SIGNIFIKANZEN
β-hämolisierende Streptokokken	20	18,3	4	12,9	0,478 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	4	12,9	0,754 ns
Candida albicans	22	20,2	6	19,4	0,919 ns
Enterokokken	18	16,5	6	19,4	0,711 ns
Chlamydien	11	10,1	2	6,5	0,733 ns
Torch-Infektion	9	8,3	3	9,7	0,728 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	1	3,2	0,005 **

Vergleicht man die Schwangerschaftskomplikationen, zeigen sich keine Auffälligkeiten in den beiden Gruppen. Die Frequenz vorzeitiger Wehen lag hier sogar unter der der negativen Gruppe. Auch ein Harnwegsinfekt, ein Diabetes mellitus und eine

Cervixinsuffizienz trat hier seltener auf. Eine Pyelonephritis kam dagegen häufiger in der positiven Gruppe vor.

Tabelle 4-20: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	UREAPLASMEN BEI GEBURT POSITIV (N=31)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	9	29	0,632 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	12	38,7	0,286 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	6	19,4	0,169 ns
drohende Frühgeburten	27	24,8	7	22,6	0,802 ns
Blutungen	27	24,8	9	29,0	0,632 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	11	35,5	0,502 ns
Diabetes mellitus	29	26,6	5	16,1	0,230 ns
Proteinurie	8	7,3	3	9,7	0,708 ns
Ödeme	19	17,4	3	9,7	0,406 ns
Hypertonie	17	15,6	3	9,7	0,564 ns
Hyperemesis	10	9,2	4	12,9	0,511 ns
Pyelonephritis	3	2,8	2	6,5	0,306 ns
grippaler Infekt	8	7,3	3	9,7	0,708 ns
Gestose	12	11,0	3	9,7	1,000 ns

In dem Vergleich der Geburtsdaten zeigten sich einige signifikante Werte in der Gruppe der positiv getesteten Frauen. Diese gebären signifikant mehr Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1800 g. Die Kinder mussten auch signifikant häufiger auf einer Intensivstation behandelt werden, benötigten eine cPAP-Beatmung, zeigten ein ARDS-Syndrom, benötigten eine Antibiotikatherapie oder mussten postpartal intubiert werden. Histologisch fiel in dieser Gruppe signifikant häufiger ein Amnioninfektionssyndrom auf. Dieser Parameter erreichte sogar die höchste

Signifikanzstufe. Anamnestisch zeigte die Angabe von früheren Abtreibungen eine Signifikanz. Die Patientinnen gaben deutlich häufiger frühere Schwangerschaftsabbrüche an. Anamnestisch waren Berichte über frühere Fehlgeburten erhöht, zeigten allerdings keine Signifikanz.

Tabelle 4-21: Geburtsdaten beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIV (N=109)	(%)	UREAPLASMEN BEI GEBURT POSITIV (N=31)	(%)	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	20	18,3	14	45,2	0,002 **
Tokolyse	60	55,0	14	45,2	0,331 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,4	1	3,2	0,685 ns
histologische Chorioamnionitis	7	6,4	10	32,3	0,000 ***
Geburtsgewicht <= 1800 g	7	6,4	8	25,8	0,005 **
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	8	25,8	0,096 ns
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	12	38,7	0,008 **
Geburt durch Sektio	41	37,6	13	41,9	0,663 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	2	3,2	1,000 ns
grünes Fruchtwasser	10	9,2	2	9,7	1,000 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	6	19,4	0,015 *
cPAP-Beatmung	8	7,3	9	29,0	0,003 **
Intubation des Kindes	0	0	3	9,7	0,010 **
Antibiotikatherapie	8	7,3	8	25,8	0,009 **
verstorben	0	0	2	3,2	0,221 ns
Fieber unter Geburt	3	2,8	2	6,5	0,306 ns
Leukozytose unter der Geburt	65	59,6	20	64,5	0,623 ns
CRP-Erhöhung unter der Geburt	34	31,2	10	32,3	0,910 ns

4.6 Rezidivierender Ureaplasmennachweis

In den nachfolgenden Tabellen stehen die Ergebnisse des Vergleiches zwischen Patientinnen, welche im Verlauf der Schwangerschaft mindestens zweimal positiv auf Ureaplasmen getestet wurden, und der Gruppe der negativ Getesteten. Die einmalig positiv getesteten Patientinnen wurden in der Regel nach dem Nachweis einer Infektion mit Antibiotika behandelt und später in vielen Fällen erneut getestet. Über die Möglichkeit einer Infektion des Sexualpartners und der Compliance der Antibiotikaeinnahme konnte retrospektiv keine Aussage erhoben werden. Für die folgende Auswertung wurden die erneut positiv auf Ureaplasmen getesteten Patientinnen einbezogen. Das Alter der Mutter lag hier zwischen 17 und 35 Jahren mit einem Mittelwert von 25,1 Jahren.

Hierbei traten in der positiv getesteten Gruppe Koagulase negative Staphylokokken und Enterokokken signifikant häufiger auf. Auch eine vaginale Dysbiose trat in dieser Gruppe in 25 % der Fälle auf und war damit nicht seltener als in der Negativgruppe. Streptokokken und Chlamydien waren ähnlich verteilt, aber etwas häufiger in der positiven Gruppe.

Tabelle 4-22: Mikrobiologie beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN		REZIDIVIERENDE INFEKTION		SIGNIFIKANZEN
	NEGATIVE (N=110)	(%)	MIT UREAPLASMEN (N=28)	(%)	
β-hämolyisierende Streptokokken	20	18,3	7	25,0	0,430 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	9	32,1	0,015 *
Candida albicans	22	20,2	7	25,0	0,578 ns
Enterokokken	18	16,5	10	35,7	0,025 *
Chlamydien	11	10,1	3	10,7	0,940 ns
Torch-Infektion	9	8,3	2	7,1	1,000 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	7	25,0	0,863 ns

Bei den Geburtskomplikationen kamen ein Harnwegsinfekt, ein Diabetes mellitus sowie eine Proteinurie signifikant häufiger bei den rezidivierend Besiedelten vor. Auch eine Pyelonephritis trat häufiger in dieser Gruppe auf. In beiden Gruppen fiel weiterhin eine hohe Frequenz von vorzeitigen Blasensprüngen, Cervixinsuffizienzen sowie drohenden Frühgeburten auf, wobei die Werte aber für beide Gruppen symmetrisch verteilt waren.

Tabelle 4-23: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN		REZIDIVIERENDE INFEKTION		
	NEGATIVE	(%)	MIT UREAPLASMEN	(%)	SIGNIFIKANZEN
	(N=110)		(N=28)		
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	5	17,9	0,441 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	13	46,4	0,712 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	10	35,7	0,717 ns
drohende Frühgeburten	27	24,8	7	25,0	0,980 ns
Blutungen	27	24,8	6	21,4	0,712 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	19	67,9	0,015 *
Diabetes gesamt	29	26,6	13	46,4	0,042 *
Proteinurie	8	7,3	6	21,4	0,039 *
Ödeme	19	17,4	5	17,9	1,000 ns
Hypertonie	17	15,6	8	28,6	0,113 ns
Hyperemesis	10	9,2	5	17,9	0,190 ns
Pyelonephritis	3	2,8	3	10,7	0,100 ns
Grippaler Infekt	8	7,3	2	7,1	1,000 ns
Gestose	12	11,0	3	10,7	1,000 ns

Auffällig zeigte sich die hohe Frequenz einer durchgeführten Tokolyse. Die lag in beiden Gruppen bei über 50 %.

Dies korrelierte mit einer in beiden Gruppen hohen Zahl von vorzeitigen Wehen, wobei hier die Frequenz nur knapp unter 50 % lag.

An das Signifikanzniveau reichten ein Geburtsgewicht von unter 1800 g beim Kind und anamnestische Berichte von Fehlgeburten heran, konnten dieses aber nicht ganz erreichen.

Eine Chorioamnionitis wurde in der positiven Gruppe histologisch nicht nachgewiesen. Es ereigneten sich auch wenig pulmonale Komplikationen.

Tabelle 4-24: Geburtsdaten beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN		REZIDIVIERENDE INFEKTION		SIGNIFIKANZEN
	NEGATIVE (N=110)	(%)	MIT UREAPLASMEN (N=28)	(%)	
Intensivtherapie	20	18,3	6	21,4	0,711 ns
Tokolyse	60	55,0	15	53,6	0,889 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,5	3	10,7	0,426 ns
Histologische Chorioamnionitis	7	6,36	0	0	0,169 ns
Geburtsgewicht <= 1800 g	7	6,4	5	17,9	0,069 ns
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	7	25,0	0,410 ns
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	5	19,9	1,000 ns
Geburt durch Sektio	41	37,6	9	32,1	0,592 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	2	3,6	0,602 ns
grünes Fruchtwasser	10	9,2	1	0	0,214 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	1	3,6	1,000 ns
cPAP-Beatmung	8	7,3	2	7,1	1,000 ns
Intubation des Kindes	0	0	0	0	1,000 ns
Hochfrequenzbeatmung	0	0	0	0	1,000 ns
Antibiotikatherapie	8	7,3	1	3,6	0,686 ns
Sepsis	2	1,9	0	0	1,000 ns
verstorben	0	0	0	0	1,000 ns
Fieber während der Geburt	3	2,8	1	3,6	1,000 ns
Leukozytose während der Geburt	65	57,6	19	67,9	0,425 ns
CRP-Erhöhung während der Geburt	34	31,2	9	32,1	0,923 ns

4.7 Konzentrationen der Ureaplasmen

Um die Auswirkungen von verschiedenen Ureaplasmenkonzentrationen zu untersuchen, wurde bei einer positiven Testung die Konzentration bestimmt und mit der Gruppe der negativ getesteten Patientinnen verglichen.

In der folgenden Tabelle sind die Merkmale der positiv getesteten Patientinnen in einer Unterteilung in eine Kolonisierung, eine leichte und starke Infektion dargestellt. In den folgenden Tabellen werden diese dann statistisch untereinander verglichen.

Veranschaulicht man sich die mikrobiologischen Daten bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen zeigten sich nur *C. albicans* und Chlamydien bei einer Infektion mit Ureaplasmen häufiger als bei einer reinen Kolonisierung.

Tabelle 4-25: Mikrobiologie bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen

	UREAPLASMEN KONZENTRATION <=10 ³ CFU (N=26)		UREAPLASMEN KONZENTRATION =10 ⁴ CFU (N=50)		UREAPLASMEN KONZENTRATION >=10 ⁵ CFU (N=30)	
		(%)		(%)		(%)
β-hämolisierende Streptokokken	3	12	9	18	7	23
Koagulase-negative Staphylokokken	5	19	8	16	5	17
<i>Candida albicans</i>	4	15	16	32	8	27
Enterokokken	6	23	9	18	6	20
Chlamydien	1	4	7	14	0	0
Torch-Infektion	2	8	2	4	1	3
vaginale Dysbiose	2	8	4	8	3	10

Vorzeitige Wehen treten häufiger bei einer Infektion auf. Die höchsten Werte zeigten sich bei einer Konzentration von 10⁴ CFU. Ein vorzeitiger Blasensprung und Harnwegsinfekte waren nur leicht erhöht.

Tabelle 4-26: Schwangerschaftskomplikationen bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen

	UREAPLASMEN KONZENTRATION <=10³ CFU (N=26)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION =10⁴ CFU (N=50)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION >=10⁵ CFU (N=30)	(%)
vorzeitiger Blasensprung	5	19	13	26	6	20
vorzeitige Wehen	7	27	28	56	14	47
Cervixinsuffizienz	9	35	14	28	8	27
drohende Frühgeburten	7	27	11	22	10	33
Blutungen	5	19	9	18	7	23
Harnwegsinfekt	9	35	24	48	13	43
Diabetes mellitus	9	35	12	24	7	23
Gestationsdiabetes	5	19	10	20	7	23
Proteinurie	1	4	4	8	3	10
Ödeme	3	12	7	14	0	0
Hypertonie	5	19	5	10	2	7
Hyperemesis	2	8	10	20	2	7
Pyelonephritis	1	4	6	12	2	7
Grippaler Infekt	1	4	4	8	3	10
Gestose	3	12	4	8	1	3

Eine histologische Chorioamnionitis trat bei allen Konzentrationen gleichmäßig auf und es waren keine großen Unterschiede in den Geburtsgewichten des Kindes zu erkennen. ARDS-Syndrom und Sepsis traten bei Kindern mit einer Konzentration von 10⁴ CFU häufiger auf.

Tabelle 4-27: Geburtsdaten bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen

	UREAPLASMEN KONZENTRATION <=10³ CFU (N=26)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION =10⁴ CFU (N=50)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION >=10⁵ CFU (N=30)	(%)
Intensivtherapie	10	39	17	34	11	37
Tokolyse	12	46	31	62	17	57
Tokolyse >=7d	5	19	10	20	5	17
Plazentainsuffizienz	0	0	5	10	2	7
histologische Chorioamnionitis	4	15	7	14	4	13
Geburtsgewicht <= 1500 g	3	12	8	16	6	20
frühere Fehlgeburten	7	27	9	18	8	27
Abtreibungen	6	23	12	24	9	30
Geburt durch Sektio	11	42	18	36	13	43
blutiges Fruchtwasser	3	12	3	6	1	3
grünes Fruchtwasser	4	15	2	4	3	10
ARDS-Syndrom	2	8	7	14	5	17
cPAP-Beatmung	3	12	9	18	4	13
Intubation des Kindes	1	4	4	8	1	3
Hochfrequenzbeatmung	0	0	0	0	2	7
Antibiotikatherapie	4	15	7	14	3	10
Sepsis	1	4	5	10	1	3
verstorben	0	0	0	0	2	7

Die nächsten Tabellen zeigen die Werte, welche entstehen, wenn man bei der positiv getesteten Gruppe diejenigen Patientinnen selektiert, die eine starke Infektion mit Ureaplasmen aufwiesen.

Bei einer definitiven Infektion war das durchschnittliche Alter bei 25,8 Jahren mit einem Bereich von 16-42 Jahren. Ähnlich war das Alter bei einer Kolonisierung oder leichten Infektion.

Hier fielen in der positiv getesteten Gruppe nur eine signifikant erhöhte Intensivtherapienotwendigkeit und ein signifikant erhöhtes Auftreten eines Geburtsgewichtes unter 1800 g beim Neugeborenen auf. Die Neugeborenen zeigten auch signifikant häufiger Zeichen eines ARDS-Syndroms.

Weiterhin traten Schwangerschaftsödeme nicht in der positiv getesteten Gruppe auf, was außerdem Signifikanzniveau erreichte.

Interessanterweise traten in der Positivgruppe keine Chlamydieninfektionen auf, dies erreichte allerdings kein Signifikanzniveau. *C. albicans* war der am häufigsten zusätzlich nachgewiesene Organismus in der Positivgruppe. In der Negativgruppe kam dagegen eine vaginale Dysbiose deutlich häufiger vor, ohne allerdings ein Signifikanzniveau zu erreichen.

Tabelle 4-28: Mikrobiologie beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION ≥10⁵ CFU (N=30)	(%)	SIGNIFIKANZEN
β-hämolisierende Streptokokken	20	18,3	7	23,3	0,541 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	5	16,7	0,528 ns
<i>Candida albicans</i>	22	20,2	8	26,7	0,445 ns
Enterokokken	18	16,5	6	20,0	0,655 ns
Chlamydien	11	10,1	0	0	0,121 ns
Torch-Infektion	9	8,3	1	3,3	0,690 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	3	10,0	0,056 ns

Die sonstigen Schwangerschaftskomplikationen waren statistisch nicht auffällig verteilt, außer das Schwangerschaftsödem signifikant häufiger in der Negativgruppe auftraten.

Tabelle 4-29: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION >=10⁵ CFU (N=30)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	6	20,0	0,587 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	14	46,7	0,780 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	8	26,7	0,568 ns
drohende Frühgeburten	27	24,8	10	33,3	0,347 ns
Blutungen	27	24,8	7	23,3	0,871 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	13	43,3	0,912 ns
Diabetes mellitus	29	26,6	7	23,3	0,717 ns
Proteinurie	8	7,3	3	10,0	0,703 ns
Ödeme	19	17,4	0	0	0,013 *
Hypertonie	17	15,6	2	6,7	0,366 ns
Hyperemesis	10	9,2	2	6,7	1,000 ns
Pyelonephritis	3	2,8	2	6,7	0,294 ns
grippaler Infekt	8	7,3	3	10,0	0,703 ns
Gestose	12	11,0	1	3,3	0,298 ns

Anamnestische Fehlgeburten wurden in der Positivgruppe deutlich häufiger genannt. Weiterhin zeigten sich histologische Chorioamnionitiden sowie Fieber während der Geburt deutlich erhöht, ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen. Ein Todesfall ereignete sich nicht. Signifikant häufiger wurden Kinder mit verringertem Geburtsgewicht und der Notwendigkeit einer Intensivtherapie geboren. Ein ARDS-Syndrom trat ebenfalls deutlich häufiger auf.

Tabelle 4-30: Geburtsdaten beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN KONZENTRATION >=10⁵ CFU (N=30)	(%)	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	20	18,3	11	36,7	0,033 *
Tokolyse	60	55,0	17	56,7	0,874 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,4	2	6,7	1,000 ns
histologische Chorioamnionitis	7	6,4	4	13,3	0,251 ns
Geburtsgewicht <= 1800 g	7	6,4	6	20,0	0,035 *
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	8	26,7	0,089 ns
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	30	9	0,098 ns
Geburt durch Sektio	41	37,6	13	43,3	0,569 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	2	6,7	0,610 ns
grünes Fruchtwasser	10	9,2	2	6,7	1,000 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	5	16,7	0,038 *
cPAP-Beatmung	8	7,3	4	13,3	0,289 ns
Intubation des Kindes	0	0	1	3,3	0,216 ns
Antibiotikatherapie	8	7,3	3	10,0	0,703 ns
Verstorben	0	0	0	0	1,0 ns
Fieber während Geburt	3	2,8	3	10,0	0,115 ns
Leukozytose während der Geburt	65	59,6	17	56,7	0,770 ns
CRP-Erhöhung während der Geburt	34	31,2	7	23,3	0,403 ns

In der weiteren Betrachtung der Ureaplasmenkonzentrationen zeigen die folgenden Tabellen eine Datenauswertung, in der nur die positiv gestesteten Patientinnen berücksichtigt wurden, bei denen eine Kolonisation mit Ureaplasmen oder eine leichte Infektion vorlag.

Auch hier trat eine Notwendigkeit zur Intensivtherapie beim Neugeborenen signifikant häufiger in der positiv getesteten Gruppe auf. Auch ein erniedrigtes Geburtsgewicht und eine Notwendigkeit zur Intubation des Neugeborenen waren signifikant häufiger notwendig.

Chlamydien waren hier in beiden Gruppen ähnlich häufig. Eine vaginale Dysbiose kam in der Negativgruppe signifikant häufiger vor. *C. albicans* war weiterhin der am häufigsten nachgewiesene Organismus in der Positivgruppe.

Tabelle 4-31: Mikrobiologie beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN- KONZENTRATION <=10⁴ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
β-hämolisierende Streptokokken	20	18,3	12	15,8	0,651 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,0	13	17,1	0,233 ns
<i>Candida albicans</i>	22	20,2	20	26,3	0,327 ns
Enterokokken	18	16,5	15	19,7	0,573 ns
Chlamydien	11	10,1	7	9,2	0,842 ns
Torch-Infektion	9	8,3	4	5,3	0,433 ns
vaginale Dysbiose	29	26,6	6	7,9	0,001 ***

Schwangerschaftskomplikationen waren auch hier größtenteils gleichmäßig verteilt. Eine Pyelonephritis kam in der Positivgruppe häufiger vor.

Tabelle 4-32: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN- KONZENTRATION ≤10⁴ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	27	24,8	18	23,7	0,865 ns
vorzeitige Wehen	54	49,5	35	46,1	0,640 ns
Cervixinsuffizienz	35	32,1	23	30,3	0,790 ns
drohende Frühgeburten	27	24,8	19	25,0	0,972 ns
Blutungen	27	24,8	15	19,7	0,421 ns
Harnwegsinfekt	46	42,2	34	44,7	0,732 ns
Diabetes mellitus	29	26,6	22	28,9	0,726 ns
Proteinurie	8	7,3	5	6,6	0,842 ns
Ödeme	19	17,4	10	13,2	0,432 ns
Hypertonie	17	15,6	10	13,2	0,644 ns
Hyperemesis	10	9,2	13	17,1	0,108 ns
Pyelonephritis	3	2,8	7	9,2	0,094 ns
Grippaler Infekt	8	7,3	5	6,6	0,842 ns
Gestose	12	11,0	7	9,2	0,692 ns

Histologische Chorioamnionitis, anmnestische Fehlgeburten, Fieber und Leukozytose während der Geburt erreichten kein Signifikanzniveau.

Ein ARDS-Syndrom war hier in der Positivgruppe auch erhöht, allerdings wurde ein Signifikanzniveau nicht erreicht. Die Neugeborenen wurden auch deutlich häufiger mit cPAP beatmet.

Tabelle 4-33: Geburtsdaten beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren

	UREAPLASMEN NEGATIVE (N=109)	(%)	UREAPLASMEN- KONZENTRATION ≤10⁴ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	20	18,3	27	35,5	0,008 **
Tokolyse	60	55,0	45	59,2	0,574 ns
Plazentainsuffizienz	7	6,4	7	9,2	0,480 ns
histologische Chorioamnionitis	7	6,4	11	14,5	0,069 ns
Geburtsgewicht ≤ 1800 g	7	6,4	13	17,1	0,021 *
anamnestische Fehlgeburten	14	12,8	17	22,4	0,088 ns
anamnestische Abtreibungen	18	16,5	18	23,7	0,226 ns
Geburt durch Sektio	41	37,6	29	38,2	0,940 ns
blutiges Fruchtwasser	4	3,7	6	7,9	0,322 ns
grünes Fruchtwasser	10	9,2	6	7,9	0,761 ns
ARDS-Syndrom	5	4,6	9	11,8	0,066 ns
cPAP-Beatmung	8	7,3	12	15,8	0,069 ns
Intubation des Kindes	0	0	5	6,6	0,011 **
Antibiotikatherapie	8	7,3	10	13,2	0,189 ns
verstorben	0	0	2	2,6	0,167 ns
Fieber während Geburt	3	2,8	8	10,5	0,053 ns
Leukozytose während der Geburt	65	59,6	55	72,4	0,074 ns
CRP-Erhöhung während der Geburt	34	31,2	27	35,5	0,537 ns

Die nächste Tabelle enthält eine Gegenüberstellung zwischen den positiv getesteten Patientinnen, welche eine starke Infektion aufwiesen, und den positiv getesteten Frauen, welche eine Kolonisation und leicht Infektion von Ureaplasmen im Abstrich zeigten. Auffallend war hier, dass keine nennenswerten signifikanten Unterschiede zu verzeichnen waren.

Neben einer starken Ureaplasmenkonzentration traten β -hämolyisierende Streptokokken häufiger auf, wogegen Chlamydien eher mit einer tieferen Ureaplasmenkonzentration assoziiert waren.

Tabelle 4-34: Mikrobiologie beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren

	U.KONZENTRATION $\geq 10^5$ CFU (N=30)	(%)	U.KONZENTRATION $\leq 10^4$ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
β -hämolyisierende Streptokokken	7	23,3	12	15,8	0,362 ns
Koagulase-negative Staphylokokken	5	16,7	13	17,1	0,957 ns
Candida albicans	8	26,7	20	26,3	0,971 ns
Enterokokken	6	20,0	15	19,7	0,976 ns
Chlamydien	0	0	7	9,2	0,187 ns
Torch-Infektion	1	3,3	4	5,3	1,000 ns
vaginale Dysbiose	3	10,0	6	7,9	0,710 ns

Eine drohende Frühgeburt und Blutungen zeigten sich eher in der Gruppe der starken Infektion, während Schwangerschaftsödem, ein Diabetes mellitus und Schwangerschaftserbrechen eher in der anderen Gruppe auftraten.

Tabelle 4-35: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren

	U.KONZENTRATION $\geq 10^5$ CFU (N=30)	(%)	U.KONZENTRATION $\leq 10^4$ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
vorzeitiger Blasensprung	6	20,0	18	23,7	0,683 ns
vorzeitige Wehen	14	46,7	35	46,1	0,954 ns
Cervixinsuffizienz	8	26,7	23	30,3	0,714 ns
drohende Frühgeburten	10	33,3	19	25,0	0,386 ns
Blutungen	7	23,3	15	19,7	0,681 ns
Harnwegsinfekt	13	43,3	34	44,7	0,896 ns
Diabetes mellitus	7	23,3	22	28,9	0,559 ns

	U.Konzentration $\geq 10^5$ cfu (n=30)	(%)	U.Konzentration $\leq 10^4$ cfu (n=76)	(%)	Signifikanzen
Proteinurie	3	10,0	5	6,6	0,685 ns
Ödeme	0	0	10	13,2	0,059 ns
Hypertonie	2	6,7	10	13,2	0,502 ns
Hyperemesis	2	6,7	13	17,1	0,223 ns
Pyelonephritis	2	6,7	7	9,2	1,000 ns
Grippaler Infekt	3	10,0	5	6,6	0,685 ns
Gestose	1	3,3	7	9,2	0,436 ns

Bei dem Vergleich der Geburtsdaten zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten. Es fiel hier lediglich auf, dass eine Leukozytose oder eine CRP-Erhöhung während der Geburt häufiger in der Gruppe der geringeren Ureaplasmenkonzentration auftrat. Es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-36: Geburtsdaten beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren

	U.KONZENTRATION $\geq 10^5$ CFU (N=30)	(%)	U.KONZENTRATION $\leq 10^4$ CFU (N=76)	(%)	SIGNIFIKANZEN
Intensivtherapie	11	36,7	27	35,5	0,912 ns
Tokolyse	17	56,7	45	59,2	0,811 ns
Plazentainsuffizienz	2	6,7	7	9,2	1,000 ns
histologische Chorioamnionitis	4	13,3	11	14,5	1,000 ns
Geburtsgewicht ≤ 1800 g	6	20,0	13	17,1	0,726 ns
anamnestische Fehlgeburten	8	26,7	17	22,4	0,639 ns
anamnestische Abtreibungen	30	9	18	23,7	0,501 ns
Geburt durch Sektio	13	43,3	29	38,2	0,624 ns

	U.Konzentration $\geq 10^5$ cfu (n=30)	(%)	U.Konzentration $\leq 10^4$ cfu (n=76)	(%)	Signifikanzen
blutiges Fruchtwasser	2	6,7	6	7,9	1,000 ns
grünes Fruchtwasser	2	6,7	6	7,9	1,000 ns
ARDS-Syndrom	5	16,7	9	11,8	0,533 ns
cPAP-Beatmung	4	13,3	12	15,8	1,000 ns
Intubation des Kindes	1	3,3	5	6,6	0,673 ns
Antibiotikatherapie	3	10,0	10	13,2	0,755 ns
verstorben	0	0	2	2,6	1,000 ns
Fieber während Geburt	3	10,0	8	10,5	1,000 ns
Leukozytose während der Geburt	17	56,7	55	72,4	0,119 ns
CRP-Erhöhung während der Geburt	7	23,3	27	35,5	0,226 ns

4.8 Antibiotikaresistenzen

Die Prüfung auf Antibiotikaresistenzen ergab die unten aufgeführten Ergebnisse. Es zeigt sich, dass Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika auftraten. Im Rahmen dieser Studie ist das Auftreten von sieben Prozent resistenten Ureaplasmen gegen Erythromycin am interessantesten. Multiresistenz trat hier nicht auf. Da Resistenzen gegen mehrere Antibiotika gleichzeitig nicht auftraten, wäre eine Umstellung der Antibiose nach Erhalt des Antibiogramms jederzeit möglich gewesen. Josamycin zeigte in dieser Studie keine Resistenzen.

44 der 106 positiv getesteten Patientinnen wurden während der Geburt und zum Beginn des Wochenbettes mit Antibiotika behandelt. Hauptantibiotikum war hier Erythromycin. Die Therapiedauer lag in dieser Studie zwischen 4 und 22 Tagen.

Tabelle 4-37: Antibiotikaresistenzen von Ureaplasmen

SENSIBILITÄTS-TESTUNGEN (N=106)	SENSIBEL	(%)	INTERMEDIATE	(%)	NICHT SENSIBEL	(%)
Doxycyclin	105	99,1	1	0,9	0	0
Josamycin	105	99,1	1	0,9	0	0
Ofloxacin	94	88,7	11	10,4	1	0,9
Pristinamycin	104	98,1	2	1,9	0	0
Tetrazyklin	104	98,1	1	0,9	1	0,9
Erythromycin	95	89,6	4	3,8	7	6,6

Differenziert man die Biovare, zeigten sich in der U. urealyticum Gruppe keine Resistenzen. Lediglich eine Wirkungsabschwächung gegen Ofloxacin war zu verzeichnen. In der U. parvum Gruppe traten dagegen Resistenzen gegen unterschiedliche Antibiotika einschließlich Erythromycin auf. Auch hier trat keine Multiresistenz auf.

5 Diskussion

5.1 Prävalenz

Wie durch diverse andere Studien bestätigt, zeigte sich *U. parvum* auch in unserer Studie als das am häufigsten isolierte Biovar. Es trat mit einer Häufigkeit von 93 % der untersuchten Fälle auf, wobei die Biovare an dieser Stelle nicht weiter in die einzelnen Serovare differenziert wurden.

Ein gemeinsames Auftreten konnte unsere Studie nicht zeigen. Weiterhin lag in den von uns untersuchten Proben die Prävalenz des Biovars *U. urealyticum* bei 7 %.

Die Prävalenzen des Biovars *U. urealyticum* liegen in der Literatur bei 7-30. Über ein gleichzeitiges Auftreten beider Biovare wird in 1-6,5 % berichtet. Die Prävalenz für *U. parvum* liegt bei 50-90 % (8, 42, 75, 78, 88, 91, 106, 107).

Damit befand sich die gefundene Anzahl von *U. urealyticum* in unseren Ergebnissen innerhalb des Erwarteten. Knapp 7 % der 107 besiedelten Patientinnen zeigten dieses Biovar. *U. parvum* war dagegen mit 93 % deutlich überrepräsentiert. Des Weiteren wurde in keinem Fall eine Besiedlung mit beiden Biovaren beobachtet, obwohl jede Probe immer auf beide Biovare untersucht wurde. Die Häufigkeit der erwarteten *U. urealyticum* Gruppe liegt so eher im unteren Bereich der Erwartung, die der *U. parvum* Gruppe etwas höher als erwartet.

Gründe für dieses Ergebnis könnten in der Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe gefunden werden. Abele-Horn et al. berichteten, dass *U. urealyticum* signifikant häufiger bei älteren Schwangeren auftraten (8). Dies bestätigte eine Studie über die Biovarverteilung in unterschiedlichen Altersgruppen, die Domingues et al. durchführten. Die Verteilung der Biovare lag dabei bei ähnlichen Werten. Das Biovar *U. parvum* trat dabei am häufigsten bei Frauen im Alter zwischen 20-25 Jahren auf. Da *U. urealyticum* in dieser Gruppe seltener vorkam, schloss man daraus, dass übereinstimmend mit unserer Studie das Biovar *U. parvum* eher bei Jüngeren auftritt. *U. urealyticum* trat gewöhnlich häufiger im Alter zwischen 30-35 Jahren auf. (42). Bei

Männern scheint beim Alter einer Besiedlung ein Unterschied zu Schwangeren zu bestehen. Povlsen et al. untersuchten in einer Studie die unterschiedliche Verteilung der Biovare bei Patienten mit nicht-gonokokken Urethritis. In dieser Studie zeigte sich, dass das Biovar 2 signifikant häufiger mit der Erkrankung und mit jüngerem Alter assoziiert war. In dieser Studie war *U. urealyticum* allerdings auch mit einer Prävalenz von knapp 40 % deutlich überrepräsentiert und die Studie befasste sich ausschließlich mit männlichen Probanden (105). Die 107 von uns positiv getesteten Patientinnen waren hauptsächlich jüngere Schwangere, bei denen *U. parvum* eher zu vermuten wäre. Das durchschnittliche Alter der Positivgruppe lag mit knapp 25 Jahren genau in dieser Altersgruppe. Das durchschnittliche Alter der *U. urealyticum* Gruppe mit 33 Jahren lag bei uns deutlich höher. Aus diesem Grunde war in unserer Studiengruppe von einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von *U. parvum* auszugehen.

Wenn man von einer höheren Pathogenität des Biovars *U. urealyticum* ausgeht, würde dies für eine Biovardifferenzierung bei positiv getesteten Schwangeren höheren Alters sprechen. Nach unseren Daten sollte hier ab 35 Jahren differenziert werden um ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis zu erreichen. Diese Empfehlung beruht allerdings nur auf einer kleinen Anzahl von Fällen.

Ein weiterer Grund für die differierenden Ergebnisse liegt in der Variabilität der qualitativen Verteilung an sich. So zeigte zum Beispiel eine Studie von Kim et al. keinen Bericht eines gemeinsamen Nachweises beider Biovare (75). In einer weiteren Studie zeigte sich dieses auch nur ein einziges Mal (88). Auch in einer Studie von Grattard et al. wurde nur das Biovar *U. parvum* gefunden (57). Diese Studien zeigen auf, dass bei den Prävalenzen der beiden Biovare eine große Variabilität herrscht.

Weitere Gründe für unterschiedliche Prävalenzen sind bei den Wirten zu suchen. Es gibt Hinweise, dass Unterschiede im Immunstatus der Patientinnen Einfluss auf die Zusammensetzung der Biovare haben können. Cordova et al. untersuchten die Prävalenz von *U. urealyticum* bei asymptomatischen an AIDS erkrankten Männern und zeigten eine erhöhtes Auftreten. Sie erklärten diese einerseits mit der Immundefizienz und andererseits mit dem Sexualverhalten der Probanden. Das Verhältnis von *U. parvum* zu *U. urealyticum* lag hier unbewertet bei 53,3-46,7 % (34). Damit trat *U. urealyticum* deutlich häufiger bei immunreduzierten Patienten auf. Diese Studie ist zwar

nicht so einfach auf die vorliegende zu übertragen, zeigt aber, dass unterschiedlichste Einflüsse die Prävalenz verändern.

Da das Biovar *U. urealyticum* eine sehr geringe Prävalenz zeigte, ist es notwendig, weitere Verläufe zu verfolgen um mehr über die Auswirkungen und Einflüsse zu lernen.

5.2 PCR, Biotypisierung, Serotypisierung

In der von uns durchgeführten Studie wurde die Bioartypisierung durch eine PCR durchgeführt. Diese konnte schnell, einfach und standardisiert mit den eingefrorenen Proben erfolgen. Die Ergebnisse konnten so innerhalb weniger Stunden erhoben werden. Unser Untersuchungsmaterial wurde entweder aus vaginalen oder cervicalen Abstrichen entnommen, was zu den Routinemethoden gehört.

Die DNA-Extraktion erfolgte zum einen gemäß den Anweisungen aus dem gewerblichen Kit, zum anderen wurde dazu im Vergleich noch eine weitere Methode zur DNA-Isolierung nach Walther et al. benutzt (132). Beide Methoden zeigten in allen Fällen ausreichend Material für eine erfolgreiche PCR. Die Methode nach Walther et al. hatte dagegen einen deutlichen zeitlichen Vorteil und ist hier empfehlenswert.

Von vielen Studien wird die PCR als das diagnostische Mittel der Wahl zur Ureaplasmandifferenzierung empfohlen. Im Vergleich zur Kultur als zweite Differenzierungsmöglichkeit wurden viele Vorteile gezeigt.

In einer Studie verglichen hierzu Aaltonen et al. die diagnostischen Methoden der Kultur mit der PCR. Sie konnten mit der PCR eine Sensitivität von fast 100 % erreichen. Probleme bei der Kultur entstanden durch eine zu geringe Keimzahl, welche dann nach dem Transport und bei nicht perfekten Umständen nicht anging. Insgesamt stimmten aber auch bei der Kultur 84 % der Proben mit denen der PCR überein, wobei die Autoren die PCR als die einfachere und schnellere Methode favorisierten. Trotzdem zeigten sich auch Fälle in denen die PCR kein Ergebnis bracht, aber die Kultur positiv war. Ursachen waren hierfür PCR Inhibitoren oder eine Kontamination mit *Aspergillus* spp. (1). Die schnelle und einfache Methode der PCR konnte durch unsere Arbeit bestätigt werden. Es wurde zwar nicht das diagnostische Mittel der Kultur eingesetzt um einen Vergleich zur PCR zu haben, aber mittels der PCR konnten wir aus jeder Probe Ureaplasmen-DNA nachweisen. Bei den neun Proben, welche zwar positiv auf

Ureaplasmen getestet wurden, dann aber nicht weiter biotypisiert werden konnten, lag der Grund nicht bei der PCR. Auch wenn in unserer Studie kein gemeinsames Auftreten der beiden Biovare gefunden werden konnte, lief bei jeder Elektrophorese eine Positivprobe mit, welche zeigte, dass in der PCR der Referenzstamm eindeutig nachgewiesen wurde.

Ähnliche Ergebnisse fanden früher bereits Yoon et al., als sie die beiden diagnostischen Verfahren verglichen. Auch sie zeigten, dass der Gebrauch der PCR in der Amnionflüssigkeit der Schwangeren eine höhere Detektionsrate bezüglich Ureaplasmen ermöglichte als mit einer Kultur alleine. Bei einer alleinigen Kultur blieben 40 % der Fälle einer Besiedlung unentdeckt. Weiterhin fand man auch gerade in der Gruppe der nicht durch die Kultur entdeckten, aber mit der PCR nachgewiesenen Ureaplasmeninfektionen deutlich höhere Raten von Chorioamnionitis, Frühgeburtlichkeit und Komplikationen beim Kind. In der kultur-negativen aber PCR-positiven Gruppe zeigten sich weiterhin bei den Patientinnen histologische Zeichen einer Inflammation, erhöhte Leukozytenzahlen und erhöhte Werte für Interleukin 6. Sie bestätigten damit Aaltonens Funde, wobei sie allerdings eine unterschiedliche PCR-Technik anwandten. Yoon et al. benutzen Primer für das Urease-Gen wogegen Aaltonen et al. Primer für die 16s-rRNA-Gene anwandte (136).

Weiterhin untersuchten Yoon et al. im Jahre 2003 die Amnionflüssigkeit von 257 Schwangeren auf Ureaplasmen zum einen durch Anlegen einer Kultur, zum anderen mit Durchführung einer PCR. Die Kultur konnte in 9 % Ureaplasmen nachweisen. In 6 Fällen schlug sie allerdings fehl, wobei die folgende PCR die Ureaplasmen dann nachweisen konnte. Gerade in dieser Gruppe waren die Leukozyten und die Interleukin 6 Konzentrationen zur Negativgruppe deutlich erhöht. Hier traten weiterhin eine Fusionitis, kindliche Erkrankungen und eine Frühgeburtlichkeit gehäuft auf. Der Autor sieht also gerade diese Gruppe, die durch eine Kultur nicht erfassbar ist, als Auslöser für Komplikationen. Dies spricht seiner Meinung nach für die routinemäßige PCR Testung der Proben. Zu bedenken gilt es hierbei, dass falsch negative Ergebnisse bei der PCR vorkommen können. Diese führten Yoon et al. und andere Autoren auf die Degradation der DNA oder auf Inhibitoren wie zum Beispiel Blut zurück. Yoon et al. sprechen sich aus diesem Grund dafür aus, mit Blut kontaminierte Proben nicht mit einer PCR als einzige diagnostische Methode auf Ureaplasmen zu untersuchen. Aaltonen et al.

empfehlen bei vorhandenen Inhibitoren in einer Probe diese und damit auch die Inhibitoren zu verdünnen (137).

In unserer Arbeit wurden Primer mit Anheftungsstelle an dem 5` Ende des Ureaplasmen-MBA-Gens benutzt. Auf dem multi-banded Antigen liegen biovar- und serovarspezifische Regionen. Die Primer UMS-57 und UMA-222 sind dabei spezifisch für *U. parvum*, die Primer UMS-170 und UMS 263 für *U. urealyticum*. Der Buchstabe U steht in dieser Abkürzung für Ureaplasmen, das M für die genetische Zielregion, in diesem Fall das MBA-Gen, die Buchstaben A und S kennzeichnen die Richtung der Gensequenz (S, sense; A, antisense) und die Zahlen kennzeichnen die Basenposition bei der der Primer seine Arbeit aufnimmt (78).

Es gibt verschiedene Primer die zur PCR für die Ureaplasmenbestimmung benutzt werden können.

Kong et al. stellten in einer Arbeit verschiedene Primer zur Unterscheidung der Biovare vor. Sie gaben hier Beispiele für Primer, welche Unterschiede in der 16s-rRNA-Genregion, Unterschiede auf dem Urease-Gen und Unterschiede in den MBA-Genen erkennen. Außerdem gaben sie einen Algorithmus für das weitere Subtypisieren der Ureaplasmen an. In dieser Arbeit wurden wie beschrieben die Primer für das 5`Ende der MBA-Gene benutzt und für den ersten Schritt des Algorithmus verwandt. Die weiteren Schritte der Typisierung der Biovare in die einzelnen Serovare hätten dann dem Algorithmus folgend leicht durchgeführt werden können, wobei, bei der heutigen Datenlage, die klinische Relevanz sicherlich fraglich ist (78).

Um eine Serotypisierung einfach und schnell durchführen zu können, entwickelten Echahidi et al. bereits im Jahr 2000 monoklonale Antikörper mit hoher Spezifität. Zum Nachweis führten sie hier sowohl einen IFA als auch einen Western Blot durch und konnten so die vierzehn Serovare mit geringer Kreuzreaktivität typisieren (48). In einer folgenden Arbeit gaben sie die Möglichkeit an, anstelle eines IFA einen ELISA durchführen zu können. Sie benutzten hierfür vierzehn monoklonale Antikörper, um die Serovare zu identifizieren und um sie dann durch den ELISA darzustellen. Die Autoren sahen hier die Vorteile, dass die Serotypisierung gleich aus der Ursprungskultur erfolgen konnte und somit schneller, automatisierbarer und einfacher durchzuführen sei, als mit der Methode eines IFA (47). Im folgenden Jahr verglichen sie die ELISA- und

die IFA-Methode im Rahmen einer Studie. Sie empfahlen hier erneut die ELISA-Methode, zeigten aber eine höhere Trefferquote des IFA, nicht serotypisierbare Biovare zu erkennen (49).

Es zeigte sich, dass eine Serotypisierung gegenüber einer Biotypisierung keinen großen Zeitverlust bedeuten muss. Bis dato ist es allerdings fraglich, ob das Wissen über einzelne Serovare einen klinischen Vorteil bringt. Um dies zu zeigen, sind weitere Nachforschungen nötig, welche eine mögliche Pathogenitätsdifferenz der Serovare nachweisen. Auf jeden Fall muss die Methode der PCR als zuverlässige, schnelle und standardisierbare Methode zur Biotypisierung von Ureaplasmen bestätigt werden.

5.3 Alter der Schwangeren

In unserer Studie zeigte sich, dass sowohl *U. urealyticum* als auch *U. parvum* in allen Altersbereichen bei Schwangeren auftraten. Dabei kam das Biovar *U. urealyticum* allerdings tendenziell häufiger bei älteren Schwangeren vor. Dies zeigt sich wie zuvor beschrieben auch in der Literatur (8, 42).

Allein das Alter der Schwangeren kann schon in Kombination mit anderen Risiken einen Hinweis auf eine mögliche Ureaplasmenbesiedlung geben. In unserer Studie waren eher jüngere Schwangere mit Ureaplasmen besiedelt. Ähnliche Ergebnisse wiesen auch andere Autoren auf (25). Bei Harrison et al. traten Ureaplasmen häufiger bei Frauen, die jünger als 23 Jahre waren, auf (61). In unserer Studie lag das mittlere Alter bei 26 Jahren, zeigte allerdings wie bei Abele-Horn et al. keine Signifikanz gegenüber nicht besiedelten Schwangeren (7).

5.4 Parität der Schwangeren

Für die Patientinnen in unserer Studie war in über der Hälfte der Fälle die beschriebene Parität die erste. Betrachtet man das entsprechende Diagramm fällt hier auf, dass Ureaplasmen bei Frauen, welche zuvor mehrere Schwangerschaften durchlebten, deutlich häufiger auftraten. So kann eine höhere Paritätszahl als Risikoparameter gelten. Zum selben Ergebnis kamen auch Carey et al., denn bei ihnen zeigte sich eine Besiedlung mit der Zahl der Parität assoziiert (25). Vergleicht man dagegen nur

Erstgebärende, zeigte sich dabei keine Assoziation zur Besiedlung (7). Chua et al. fanden dagegen keinen signifikanten Unterschied der mütterlichen Kolonisierung im Bezug auf die Parität (32). Man sollte diesen Faktor also nicht einzeln, sondern im Gesamtrisikoprofil betrachten.

5.5 Anamnestische Risiken

Als weitere individuelle Risikofaktoren für eine Ureaplasmenbesiedlung sind anamnestische Fehlgeburten, anamnestische Schwangerschaftsabbrüche sowie die frühere Geburt von retardierten Kindern zu werten.

In unserer Studie wurden diese Parameter retrospektiv untersucht. Hier zeigte sich, dass positiv getestete Frauen in 24 % der Fälle über mindestens eine frühere Fehlgeburt berichteten. Das Gleiche berichteten Negative nur in 13 %. Hier stellte sich ein signifikanter Unterschied ein.

Weiterhin berichteten positiv getestete Mütter in 25 % der Fälle über vorgenommene Abbrüche. Negative dagegen berichteten darüber nur in 16 %. Dies erreichte allerdings kein Signifikanzniveau.

Nur in der Gruppe der positiv getesteten Frauen traten zwei Berichte über zuvor retardiert geborene Kinder auf. Diese Ergebnisse gleichen Berichten in der Literatur.

In einer Studie zeigten Abele-Horn et al., dass Schwangere die mit Ureaplasmen besiedelt waren, signifikant häufiger von früheren habituellen Aborten berichteten, wogegen anamnestisch berichtete vorangegangene Frühgeburten keine signifikanten Unterschiede zeigten (6, 7). Chua et al. konnte keinen signifikanten Unterschied bei einer mütterlichen Kolonisierung mit Ureaplasmen in Bezug auf frühere Fehlgeburten nachweisen (32). Knox et al. sprachen sich dagegen für ein Ureaplasmenscreening der Frauen aus, die anamnestisch über frühere Frühgeburten berichteten (76). Aufgrund der Daten in dieser Studie kann man dieser Empfehlung sicherlich Folge leisten. Es sollte in der Anamnese explizit nach früheren Fehlgeburten, Frühgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen und retardiert geborenen Kindern gefragt werden.

Klinisch interessant ist die Frage, welche Gruppen von Patientinnen für eine Besiedlung mit Ureaplasmen prädestiniert sind. Hier werden in verschiedenen Studien immer wieder unterschiedlichste Ergebnisse gefunden.

So fanden Harrison et al. in ihrer Studie ein erhöhtes Auftreten von Ureaplasmen bei Frauen mit geringer Bildung und niedrigerem sozialen Status (61). Bei Carey et al. spielte dabei die Erziehung eine wichtige Rolle, wobei sie diese nicht mit Bildung gleichsetzten. Bei ihnen trat dagegen eine Ureaplasmenbesiedlung mit höherem sozioökonomischen Status sowie mit höherem Einkommen assoziiert auf (25). Abele-Horn et al. dagegen fanden eine Ureaplasmenbesiedlung signifikant häufiger bei Sozialhilfeempfängern. Die Nationalität spielte in Bezug auf eine Ureaplasmenbesiedlung bei Patientinnen keine Rolle (6, 7). Auch Chua et al. zeigten keinen signifikanten Unterschied der mütterlichen Kolonisierung im Bezug auf die ethnischen Gruppen in Kuala Lumpur (32). Bei Carey et al. dagegen war eine Ureaplasmenbesiedlung mit einer bestimmten Rassenzugehörigkeit assoziiert (25).

Frühere gynäkologische Operationen und vorangegangene Frühgeburten waren bei positiven Patientinnen nur unwesentlich erhöht (6).

Weiterhin scheint das individuelle Verhalten einen stärkeren Einfluss auf eine Besiedlungsprävalenz zu haben. Carey et al. und andere fanden in ihren Studien heraus, dass eine Ureaplasmenbesiedlung deutlich mit der Anzahl der Geschlechtspartner assoziiert war (25, 105). Dieses wurde später von Knox et al bestätigt. Hier waren diejenigen Frauen stärker besiedelt, die mehrere Geschlechtspartner in den letzten 12 Monaten hatten. Bei verheirateten Frauen zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede(7). Weiterhin zeigte sich ein Beginn der Sexualität vor dem 18. Lebensjahr als zusätzlicher Risikofaktor für eine Besiedlung. Frauen, die eine orale Kontrazeption einnahmen, waren signifikant häufiger besiedelt. In Studien fiel auch ein inhalativer Tabakkonsum in der Gruppe der Besiedelten signifikant häufiger auf (76). Eine Studie von Benedetto et al. untersuchte urogenitale Infektionen während der Schwangerschaft und konnte als Risikofaktor einen Sexualitätsbeginn vor dem fünfzehnten Lebensjahr, ein Alter unter 25 Jahren, mehr als zehn Sexualpartner, frühere Schwangerschaftsabbrüche und sexuell übertragene Krankheiten einschließlich einer HIV-Infektion als Risikofaktoren nachweisen (18).

Dies weist auf ein mehr individuelles Risikomuster für eine Ureaplasmeninfektion hin. Entsprechend sollte die anamnestische Befragung diesen Risiken Rechnung tragen und genaue Fragen bezüglich der persönlichen Lebensweise erhalten.

5.6 Gestationsdauer

Die Gestationsdauer lag in der von uns durchgeführten Studie im Bereich zwischen der 23. bis zur 43. SSW und im Mittel in der 38. SSW. Bei den positiv Getesteten lag die mittlere Gestationsdauer um eine Woche niedriger bezüglich des Gesamtdurchschnittes. Weiterhin traten bei den negativ Getesteten keine Geburten vor der 29. SSW auf, wogegen bei den Positiven in neun Fällen oder 8,5 % eine frühere Schwangerschaftswoche auffiel.

Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denjenigen anderer Studien überein, welche eine kürzere Gestationsdauer bei Ureaplasmenbesiedlung zeigten.

Abele-Horn et al. zeigten bereits 1992, dass eine Isolierung von Ureaplasmen umso häufiger nachgewiesen werden konnte, je kürzer die Schwangerschaftsdauer war (5). Im folgenden Jahr bestätigten Dyke et al., dass Ureaplasmen bei einem Gestationsalter von 30 SSW häufiger vorkommen (45). Alfa et al. bestimmten 1995 die Ureaplasmen-trägerate zum einen bei Müttern, die zeitlich normal gebären, und zum anderen bei Frühgebärenden. Die Frühgebärenden zeigten in 26 % eine Ureaplasmenbesiedelung, wogegen die anderen in nur 19 % eine Besiedlung aufwiesen (10). In einer späteren Studie zeigten Abele-Horn et al., dass Frühgeburten signifikant häufiger bei mit Ureaplasmen Besiedelten auftraten. In dieser Studie entbunden vor der 36. SSW knapp 40 % der vorgeburtlich positiv auf Ureaplasmen getesteten Frauen (6). In einer späteren Studie zeigten die Autoren dann, dass das Gestationsalter signifikant bei einer mittelstarken Ureaplasmenkonzentration absank. Hier gebären die besiedelten Schwangeren ebenfalls deutlich häufiger vor der 37. SSW (7). Bei Jonsson et al. und Aaltonen et al. war die Gestationsdauer bei Besiedlung ebenfalls verkürzt (1, 68). Povlsen et al. untersuchten 2001 eine Gruppe von Schwangeren mit einer Besiedlung durch Ureaplasmen und konnten im Vergleich mit einer nicht besiedelten Gruppe zeigen, dass *U. urealyticum* signifikant häufiger bei Müttern auftraten, die ein Kind mit

vermindertem Geburtsgewicht auf die Welt brachten und zur Gruppe der Frühgebärenden gehörten (107).

Trotz vieler Studien, die die Tendenz zur Frühgeburtlichkeit zeigten, gibt es aber auch andere Studien, die Ureaplasmen als Ursache einer Frühgeburtlichkeit nicht bestätigen konnten. Bei Chua et al. wurde bei Nichtbesiedelten im Durchschnitt in der 33. SSW geboren, bei Ureaplasmenbesiedelten dagegen in der 34. SSW. *M. hominis* negativ Getestete gebären in der 33. SSW, Positive in der 34. SSW (31). Auch Grattard et al. fand keine Frühgeburtlichkeitshäufung (57).

In einer neueren Studie von Kafetzis et al. wurden 126 Schwangere mit Frühgeburt 125 Schwangeren mit normalem Geburtszeitpunkt gegenübergestellt. In beiden Gruppen zeigte sich in knapp 50 Fällen eine Ureaplasmenbesiedelung. Es fiel hier auf, dass der Geburtszeitpunkt bei besiedelten Frühgebärenden signifikant früher gegenüber nicht kolonisierten Frühgebärenden war. Das Gestationsalter lag in der 28,5. SSW bei Besiedelten gegenüber der 32. SSW bei nicht Besiedelten. In der Gruppe der zeitlich Normalgebärenden wurde bei Besiedelten und bei Nichtbesiedelten in 39. SSW geboren (69). Auch in einer japanischen Studie aus dem Jahr 2005 zeigten besiedelte Schwangere signifikant häufiger eine Frühgeburt (91). Dieses entspricht in etwa den von uns gefundenen Werten. In unserer Studie zeigten die mit Ureaplasmen besiedelten Mütter ebenfalls die frühesten Geburten.

In einer weiteren jüngeren Studie untersuchten Aaltonen et al. 72 Schwangere mit Zeichen von vorzeitigen Wehen und verglichen sie mit 50 asymptomatischen Schwangeren. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie. In beiden Gruppen konnten Ureaplasmen nachgewiesen werden. Charakteristischerweise lag das Alter der symptomatischen Patienten mit 28 Jahren signifikant unter dem Alter der asymptomatischen. Die Gestationsdauer war mit 38,2 Wochen bei der symptomatischen Gruppe im Vergleich zu 40 Wochen signifikant geringer. Die Studie zeigte, dass eine Besiedlung der Cervix uteri mit Frühgeburtlichkeit korrelierte. Hier zeigten sich sogar 71 % der Frühgebärenden mit Ureaplasmen besiedelt, wogegen nur 37 % der Normalgebärenden eine Besiedlung aufwiesen. Das relative Risiko bei bestehender U. urealyticum Kolonisierung eine Frühgeburt zu erleiden, lag bei 3.34. Aufgrund der Ergebnisse sahen Aaltonen et al. eine Besiedlung der Cervix uteri mit Ureaplasmen

schon als Risiko für eine Frühgeburt. Sie sehen in der Fähigkeit der Ureaplasmen, als kleine Bakterien die lokalen Abwehrmechanismen der Cervix uteri zu umgehen und zu den Eihäuten zu ascendieren, den Grund für eine subklinische Infektion mit konsekutiver Frühgeburtlichkeit (1). Die Besiedlungshöhe im Urogenitaltrakt scheint zusätzlich Einfluss zu nehmen. Eine tiefere Besiedlung war in einer Studie von Knox et al. nicht mit einem verschlechtertem Schwangerschaftsausgang assoziiert, eine höhere Besiedlung schien dagegen mit entzündlichen Veränderungen assoziiert (76).

Unsere Ergebnisse zeigten wie die Ergebnisse zahlreicher Studien die Fähigkeit der Ureaplasmen die Zeitdauer der Schwangerschaft zu verkürzen. Die Prävalenz von Ureaplasmen war bei verkürzter Schwangerschaft erhöht. Die Konzentration der Genitalbesiedlung mit Ureaplasma urealyticum und die Lokalisation schienen dabei einen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit zu nehmen. Dagegen konnte aus unseren Ergebnissen keine Aussage darüber gemacht werden, ob eines der Biovare dies ursächlich zu verantworten hat. Nach Abele-Horn et al. zeigte das Biovar U. urealyticum eine vermehrte Fähigkeit eine Frühgeburtlichkeit hervorzurufen (8).

So kann man sagen, dass die Folgen einer Ureaplasmeninfektion ein Resultat aus der Konzentration, des Infektionsortes bzw. der Fähigkeit zur Aszension im Urogenitaltrakt, der Pathogenität der einzelnen Erreger sowie prädisponierenden Faktoren der betroffenen Individuen ist.

Die Folgen hierbei sind eine verkürzte Schwangerschaftsdauer, teilweise durch vorzeitige Wehen, Blutungen oder Veränderungen der mikrobiologischen Vaginalflora, teilweise durch Antibiotikatherapie und Milieuveränderungen.

5.7 Vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen

Wie stark die Auswirkungen einer Ureaplasmenbesiedlung auf die Schwangerschaft und speziell als Auslöser von vorzeitigem Blasensprung und vorzeitigem Wehen sind, wird aufgrund der Multikausalität weiterhin kontrovers diskutiert. Unsere eigenen Werte zugrunde gelegt kann nicht davon ausgegangen werden, dass Ureaplasmen vorzeitige Wehen oder einen vorzeitigen Blasensprung auslösen. In unserer Studie zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich hohe Werte, welche symmetrisch verteilt waren.

Einige Studien zeigten kaum Auswirkungen auf die Schwangerschaft. So wurde in einer großen Multizenterstudie bereits 1991 die Ureaplasmenbesiedlung von fast 5000 Frauen evaluiert und es zeigte sich keine direkte Assoziation zwischen einer Besiedlung mit Ureaplasmen und vorzeitigen Wehen sowie vorzeitigem Blasensprung (25).

Diesen Resultaten kann man sich nach den Ergebnissen unserer Studie anschließen, denn im direkten Vergleich der besiedelten Gruppe mit den Unbesiedelten zeigten sich weder vorzeitige Wehen noch ein vorzeitiger Blasensprung. Auch sonst zeigten sich keine Komplikationen.

Allerdings gibt es immer wieder Studien wo über einen Einfluss der Ureaplasmen auf die Schwangerschaft berichtet wird. So wurden in einer Studie von Mitsunari et al. Ureaplasmen verstärkt bei Verläufen mit PROM und vorzeitigen Wehen gesehen (91). Auch Jonsson et al. berichten von vorzeitigen Blasensprüngen bei Ureaplasmenbesiedlung (68). Auch bei Viscardi et al. kam es häufiger zu einem vorzeitigem Blasensprung und die Mütter wurden hier häufiger antibiotisch behandelt (127).

Ein vorzeitiger Blasensprung ist eine der Schwangerschaftskomplikationen, mit der Ureaplasmen häufig in Verbindung gebracht werden. Bei Abele-Horn et al. zeigte sich eine Assoziation, diese trat allerdings erst bei einer höheren Konzentration von Ureaplasmen auf, lag dann aber auf Signifikanzniveau (7). In unserer Studie zeigte sich allerdings auch bei höherer Konzentration keine Signifikanz.

In einer neueren Studie von Benedetto et al. wurden mikrobiologische Befunde von über 3000 Schwangeren erhoben und mit dem klinischen Verlauf verglichen. Knapp 45 % der Untersuchten zeigten einen auffälligen Befund mit unterschiedlichsten Bakterien. Die Studie zeigt, dass eine Infektion der Cervix ein Risikofaktor für eine Frühgeburt, vorzeitige Wehen und einen vorzeitigem Blasensprung ist. In dieser Studie wurde bei knapp 30 % eine Ureaplasmenbesiedlung nachgewiesen (18).

Dagegen untersuchten Gerber et al. die Amnionflüssigkeit von 154 asymptomatischen Frauen in der 15. bis zur 17. SSW und wiesen in 11 % der Fälle eine Infektion mit Ureaplasmen durch eine PCR nach. In der positiv getesteten Gruppe zeigten sich auch signifikant mehr Komplikationen wie vorzeitige Wehen und Frühgeburtlichkeit. Die Autoren sprechen sich deshalb für eine Testung der Frauen in dieser Zeit der

Schwangerschaft aus, um so Risikopatientinnen zu erkennen. Sie wiesen allerdings darauf hin, dass es bei bekannter Ureaplasmeninfektion noch keine genauen Vorhersagewerte über einen Schwangerschaftsausgang gibt (53). Da in dieser Studie die Ureaplasmen direkt aus der Fruchtblase entnommen wurden, war gegenüber unserer Studie, mit der Vagina als Ort des Nachweises, mit veränderten Werten zu rechnen. Außerdem lag der durchschnittliche Zeitpunkt des Ureaplasmenachweises in unserer Studie deutlich später.

Um eine genaue Aussage über den Einfluss von Ureaplasmen auf vorzeitige Wehen und einen vorzeitigen Blasensprung zu bekommen, ist es nötig, weitere Verläufe mit Ureaplasmen als einzigem Risikofaktor zu sammeln um die multikausale Pathogenese monokausal zu betrachten. In unserer Studie kam besonders in der Gruppe der negativ auf Ureaplasmen getesteten Frauen eine bakterielle Vaginose deutlich häufiger vor. Da dies ebenfalls als ein Grund für eine erhöhte Wehenrate angesehen wird, konnte hierdurch der Einfluss der Ureaplasmen unterbewertet werden.

5.8 Chorioamnionitis

Durch ähnliche Ergebnisse verschiedener Studien und die eigenen Zahlen scheinen Ureaplasmen entzündlichen Vorgängen am Chorion Vorschub zu leisten. Unsere Ergebnisse zeigten eine Chorioamnionitis deutlich häufiger in der positiv getesteten Gruppe während der Geburt. Dies deckt sich mit einem Grossteil von Studien sowie deren histologischen Untersuchungen.

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der Schwangerschaft ist eine Chorioamnionitis. In unseren Ergebnissen zeigten sich histologische Chorioamnionitiden bei verschiedenen Ureaplasmenkonzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. Allerdings lag eine signifikante Erhöhung in der Gruppe der bei Geburt definitiv positiv getesteten Schwangeren vor. Da hier ein gesicherter Nachweis mit der Unmöglichkeit einer längeren Antibiotikatherapie zusammentraf, kann hier von einer Kausalität ausgegangen werden. Bei hohen Ureaplasmenkonzentrationen bestand weiterhin ein Trend in Richtung Signifikanzniveau, welches aber nicht ganz erreicht wurde. Bei einer Ureaplasmenkolonisation dagegen waren beide Gruppen ausgeglichen. Daraus kann man schließen,

dass die Konzentration durchaus einen Einfluss auf die Entstehung einer Chorioamnionitis nimmt. Auch Jonsson et al. zeigten in ihrer Studie eine erhöhte Frequenz von Chorioamnionitiden (68). In anderen Studien wurden Ureaplasmen ebenfalls als Ursache für entzündliche Veränderungen nachgewiesen (91). So gehen diese Studien mit unseren Ergebnissen konform.

In einer Studie von Andrews et al. waren Ureaplasmen in der Amnionflüssigkeit bei besiedelten Schwangeren in 28 % der Fälle bei nachgewiesener Endometritis beteiligt. Bei negativ auf Ureaplasmen Getesteten trat eine Chorioamnionitis nur in 8,4 % der Fälle auf. Auch andere Bakterien zeigten sich nicht als Ursache für dieses erhöhte Auftreten (13). Bei Abele-Horn et al. korrelierte die Konzentration der Genitalbesiedlung positiv mit der Auftretenshäufigkeit einer Chorioamnionitis. Bei 25 histologisch nachgewiesenen Chorioamnionitiden hatten 84 % eine starke, 4 % eine schwache und 12 % eine mittelstarke Ureaplasmenbesiedlung. Dabei zeigte sich, je höher die Vaginalbesiedlung mit Ureaplasmen war, desto höher war auch die Besiedlung der Plazenta und desto höher die Prävalenz der Chorioamnionitis. Signifikanz bestand aber erst ab einer Konzentration von mehr als 10^5 CFU. Bei klinischen Chorioamnionitiden ist also schon eine mittelstarke Ureaplasmenkonzentration ein Risikofaktor (7). In einer Fallstudie stellten Maher et al. vier von Ureaplasmen ausgelöste Chorioamnionitiden vor. Es fiel auf, dass alle Patientinnen unverheiratet waren und zu einer niedrigeren sozialen Schicht gehörten. Weiterhin traten in allen Fällen vorzeitige Wehen auf (86). Auch Horowitz et al. wiesen Ureaplasmen im Fruchtwasser durch eine Amniozentese nach. Chorioamnionitis, Endometritis, intrauterine Infektionen und ein schlechter Schwangerschaftsausgang ereigneten sich häufiger bei einem mit Ureaplasmen besiedelten Amnion. Die Besiedlung war verstärkt bei Frauen, bei denen eine Amniozentese im zweiten Trimenon notwendig war. Aus den Untersuchungen schlossen die Autoren, dass durch eine Amniozentese im zweiten Trimenon eine Aussage über den Schwangerschaftsausgang gemacht werden kann. Hohe Antikörpertiter gegen Ureaplasmen und gleichzeitige Besiedlung konnte nach dieser Studie als Marker für Frauen genutzt werden, die im Laufe ihrer Schwangerschaft Komplikationen zu erwarten haben (65). Es zeigte sich, dass der Ort des Nachweises eine unterschiedliche Rolle zu spielen scheint. Geht man davon aus, dass Ureaplasmen, wie in einigen

Studien beschrieben, Schwangerschaftskomplikationen machen, muss man sich bei den Ergebnissen der Studie fragen, ob eine Amniozentese in der Schwangerschaft sinnvoll erscheint. Die Gefährdung der Schwangeren ist nur bei einem wissenschaftlich fundierten therapeutischen Nutzen zu akzeptieren, sodass bei einer diffusen Fragestellung eine Amniozentese fragwürdig erscheint und nicht praktiziert werden sollte. Weitere Studien sind hier zur Klärung der Indikation notwendig. Vorteile würden sicherlich in standardisierbaren und objektiven Ergebnissen liegen.

Curzik et al. untersuchten das Auftreten von unterschiedlichsten Mikroorganismen bei der Chorioamnionitis. Ureaplasmen traten fast dreimal so häufig bei Patientinnen mit Amnioninfektionssyndrom auf. *C. trachomatis* wurde zweimal so häufig nachgewiesen und andere Bakterien deutlich seltener (35). In dieser Studie traten Chlamydien in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, sodass die Chorioamnionitishäufung nicht auf diesen Faktor zurückgeführt werden kann.

Nach unseren Ergebnissen können diese Studien größtenteils bestätigt werden. Ureaplasmen konnten dementsprechend Erkrankungen der Eihäute auslösen. Hierzu sollte allerdings mindestens eine Infektionskonzentration erreicht werden. Beide Biovare riefen Entzündungen hervor, wobei *U. urealyticum* näher am Signifikanzbereich lag.

In den eingesandten Plazenten zeigten sich in der positiv auf Ureaplasmen getesteten Gruppe häufiger verschiedene Pathologien. Neben entzündlichen Veränderungen waren in der positiv getesteten Gruppe besonders Veränderungen im Sinne einer Plazentainsuffizienz erhöht. Hier wurde allerdings kein Signifikanzniveau erreicht. Dies könnte aber auf einen chronischen Einfluss der Ureaplasmen auf die Plazenta hindeuten.

Weiterhin zeigten unsere Ergebnisse, dass eine histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis häufiger bei einer Besiedlung mit Ureaplasmen bei unterschiedlichen Konzentrationen vorkommt. Besonders bei einer definitiv bei Geburt bestehenden Infektion waren diese Funde aufgrund der Unmöglichkeit der Intervention erhöht. So zeigen sich unsere Ergebnisse in Einklang mit der Literatur.

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Dammann et al., in der die Pathogenität der Ureaplasmen verifiziert wurde. In dieser Studie wurden die Plazenten von 464 Kindern mit stark reduziertem Geburtsgewicht histologisch untersucht und es wurde eine

kraniale Sonographie zur Auffindung von Substanzdefekten der Gehirnmasse postpartal durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden mit entsprechenden mikrobiologischen Untersuchungen verglichen, die Ureaplasmen und *M. hominis* nachweisen konnten. Es zeigte sich hier, dass Plazenten, welche Ureaplasmen beherbergten, signifikant häufiger eine Chorioamnionitis oder eine Vaskulitis der kindlichen Gefäße aufwiesen (36).

Damit stimmt dieses Ergebnis mit der von uns erhobenen Studie insoweit überein, dass bei uns ein deutliches Überwiegen von Chorioamnionitiden in der positiv auf Ureaplasmen getesteten Gruppe gesehen wurde. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied. Ursache könnte hier die Tatsache sein, dass in unserer Studie keine komplette Reihenuntersuchung der Plazenten vorliegt. Chorioamnionitiden und Vaskulitiden können auch mit mikroskopischen Veränderungen einhergehen, welche dem Kliniker entgehen, dem Pathologen aber auffallen, sodass man die gesamten Plazenten untersuchen müsste, um valide Werte zu bekommen.

Es stellt sich hier die Frage, ob durch Untersuchung der Plazenta einer besiedelten Frau ein diagnostischer Vorteil gezogen werden könnte. Die Studien weisen in die Richtung, dass bei einem gefundenen histologischen Korrelat von einer Gefährdung des Neugeborenen auszugehen ist. Zur Klärung dieser Frage konnten hier nicht genug histologische Daten geliefert werden. Die Plazenten mit entzündlichen Veränderungen in unserer Studie zeigen allerdings retrospektiv eine Gefährdung.

5.9 Mikrobiologie

Zur Beurteilung der Auswirkungen von Ureaplasmen muss auch der Lebensraum und die Begleitflora Beachtung finden.

In einer Studie haben Mc Cormack et al. beschrieben, dass Ureaplasmen bei einem pH-Wert von fünf bis sechs ihren optimalen Wachstums-pH-Wert besitzen (89). Der mittlere vaginale pH-Wert lag in unserer Studie bei den untersuchten Frauen im Mittel bei 4,5 mit Minimum bei vier und Maximum bei sieben. Dieselben Werte zeigten Frauen, die positiv getestet wurden. Der Mittelwert lag hier nur minimal verändert bei 4,6 mit gleichen Maximal- und Minimalpunkten. Bei den negativ getesteten Frauen lag der Mittelwert ebenfalls bei 4,5, allerdings war der Maximalwert mit 5,5 deutlich niedriger. Gerade die negativ getesteten Personen lagen zu einem großen Teil am

unteren Teil des Grenzbereiches. Hier langen jedenfalls zum Zeitpunkt der Probenentnahme für Ureaplasmen schlechtere Wachstumskriterien vor.

Weiterhin muss man bei der Bewertung der Pathogenität von Ureaplasmen die Einflüsse von anderen Bakterien mit einbeziehen. Die folgende Tabelle zeigt die Auftretenshäufigkeiten von verschiedenen Bakterien zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft von mehreren Studien zusammengefasst (18, 35, 75, 92).

Tabelle 5-1: Häufigkeiten verschiedener Bakterien in der Schwangerschaft im Urogenitaltrakt

Chlamydia trachomatis	3,7-68,4 %
Mycoplasma hominis	7,0-47,8 %
Enterokokken	2,9-26,1 %
Gardnerella vaginalis	72,8 %
Candida albicans	4,9-22,3 %
β -hämolisierende Streptokokken	2,5-15 %
vaginale Dysbiose	11-56,9 %

In unserem Untersuchungsgut traten β -hämolisierende Streptokokken in 18 % der Fälle auf, C. albicans kam bei 26 % der Fälle vor. Damit lagen die Werte etwas oberhalb der Literaturwerte. Enterokokken und Staphylokokken traten in unserer Studie mit ähnlicher Häufigkeit wie Streptokokken auf und lagen damit genau im Bereich der Literaturbeschreibungen.

Eine Infektion mit Chlamydien trat in knapp 7 % der Fälle auf. In unserer Studie wurde an dieser Stelle nur eine sehr starke Chlamydienbesiedlung mit einem ELISA-Faktor von ≥ 4 in die Berechnung integriert. Auch hier zeigt die Literatur ähnliche Werte.

Knox et al. zeigten ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen Ureaplasmen und G. vaginalis, Chlamydien oder β -hämolisierende Streptokokken (76). Eine Ureaplasmenbesiedlung war in einer anderen Studie mit Trichomonas vaginalis assoziiert (25), wovon sich in unserer Studie nur ein einziger gemeinsamer Nachweis neben einer Ureaplasmenbesiedlung zeigte. In einer Studie bei männlichen Probanden

zeigte sich außerdem ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen von Ureaplasmen und *C. acuminata* (134), was von uns nicht untersucht wurde.

Damit lagen die gefundenen Häufigkeiten der Begleitflora in ähnlichen Größen wie in der Literatur angegeben. Hier muss allerdings eine große Variabilität der Werte angenommen werden, sodass diese Zahlen nur als grober Anhalt gewertet werden können.

Anderen Mycoplasmen und besonders *M. hominis* wird nachgesagt, dass sie ähnliche Symptome wie Ureaplasmen auslösen können und auch mit diesen assoziiert vorkommen. In unserer Studie wurde bei einem Nachweis von Ureaplasmen in sechs Fällen ein Begleitnachweis von *M. hominis* gefunden. Bei einem Negativnachweis wurde nicht weiter nach *M. hominis* gesucht. Es ergibt sich somit in 5,5 % eine Begleitinfektion mit *M. hominis*. Hier liegen unsere gefundenen Werte etwas unterhalb von denen der Literatur.

Um die Rolle von *M. hominis* bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen zu untersuchen führten Odendaal et al. eine Untersuchung durch. Insgesamt wurden 83 positiv auf *M. hominis* getestete Schwangere mit 312 negativen verglichen. Es fiel auf, dass das Gestationsalter sowie das Geburtsgewicht bei positiven signifikant verringert waren. *M. hominis* war in dieser Studie mit dem Auftreten von Ureaplasmen in 96 %, mit *C. trachomatis* in 18 % und einer bakteriellen Vaginose in 75 % der Fälle assoziiert (96). Frühere Studien zeigten Ureaplasmen assoziiert mit einer *M. hominis* Besiedlung (25). Andere Studien dagegen zeigten keine signifikante Assoziation zwischen Ureaplasmen und *M. hominis* (75). Eine Besiedlung mit *M. hominis* zeigte sich in jüngerem Alter, niedrigerem sozialökonomischem Status, Geschlechtsverkehr mit mehreren Partnern, schwarzer Hautfarbe sowie Benutzung von oraler Kontrazeption und einem vaginalen pH-Wert um acht gehäuft. Generell zeigte sich die *M. hominis* Auftretenshäufigkeit bei Schwangeren zwischen 11 % und 17,7 % (29, 31, 32, 56).

Mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von knapp sechs Prozent lag sie in unserer Studie etwas tiefer als in der zitierten Literatur. *M. hominis* trat in 100 % mit Ureaplasmen und in 33,3 % mit einer bakteriellen Vaginose assoziiert auf. Eine gleichzeitige Chlamydieninfektion tauchte nicht auf. Nach unseren Werten zeigten diese sechs Fälle weder Schwangerschaftskomplikationen noch Auswirkungen auf das

Neugeborene und können so im Rahmen dieser Studie nicht als Pathogenitätsfaktor gesehen werden.

Eine vaginale Dysbiose konnte in unserer Studie in knapp 18 % der gesamten Fälle nachgewiesen werden. Hier zeigte sich allerdings ein signifikant häufigeres Auftreten in der negativ auf Ureaplasmen getesteten Gruppe.

Gerade eine bakterielle Vaginose ist eine der häufigsten Veränderungen und kommt auch in der Schwangerschaft regelmäßig vor. Sie wird nach den Kriterien nach Amsel durch die Parameter Leukorea, fischiger vaginaler Geruch, vaginaler pH-Wert kleiner als 4,5 und durch ein Vorhandensein von „Clue-Cells“ diagnostiziert (11).

In Studien zeigte sich eine vaginale Dysbiose mit Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. frühen Fehlgeburten assoziiert. In einer Studie von Donders et al. wurden 228 Schwangere auf ihre vaginale Mikroflora untersucht. Hierbei zeigten sich 21 Fälle mit spontanem Schwangerschaftsverlust vor der zwanzigsten Schwangerschaftswoche und 197 Frauen mit fortgeführter Schwangerschaft. Untersucht wurde auf mikrobiologische und mikroskopische Risikofaktoren. Es fiel auf, dass die Bakterien *G. vaginalis*, *U. urealyticum* und *M. hominis* signifikant häufiger in der Gruppe der frühen Schwangerschaftsverluste auftraten. Weiterhin zeigten sich eine Laktobazillenveränderung, Kontaktblutungen und eine bakterielle Vaginose deutlich häufiger. Es zeigte sich allerdings keine Assoziation zwischen anderen Bakterien oder *C. albicans* und einem Schwangerschaftsverlust. Bakterielle Vaginose war andererseits kein Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit, aber dafür für eine mittelmäßige Veränderung der mikrobiellen Flora und Laktobazillenanzahl (43). In unserer Studie trat eine bakterielle Vaginitis deutlich häufiger in der negativen Gruppe auf. Dies scheint auffällig, da in einigen Studien von einer Assoziation mit Ureaplasmen ausgegangen wird. So fanden Cedillo-Ramirez et al. eine Assoziation zwischen bakterieller Vaginitis und der Besiedlung mit Mycoplasmen. In ihrer Studie isolierten sie Ureaplasmen bei einem vaginalen pH-Wert kleiner als sieben, Fischgeruch im KOH Test sowie bei Vorhandensein von „Clue-Cells“ und Leukorea deutlich häufiger. Hieraus schlossen die Autoren sogar, dass die Tests einen Hinweis auf Anwesenheit von Ureaplasmen darstellen (29). Eine Besiedlung mit Ureaplasmen zeigte sich auch schon früher mit bakterieller Vaginose assoziiert (25). In einer neueren Studie war dagegen eher *M.*

hominis mit einer bakteriellen Vaginose assoziiert. Hier traten allerdings Ureaplasmen und *M. hominis* häufig im Zusammenhang mit einer bakteriellen Vaginose auf. Dabei zeigte sich der Zusammenhang zwischen *M. hominis* und einer bakteriellen Vaginose deutlich stärker als bei Ureaplasmen (69). In einer weiteren Studie war das Auftreten von Ureaplasmen signifikant häufiger mit einem Vorkommen einer vaginalen Dysbiose assoziiert (101). Dagegen waren in einer anderen Studie Ureaplasmen signifikant häufiger mit *Bakteroides* spp. assoziiert. Bei jeder Besiedlung mit *Bakteroides* bestand auch eine mit Ureaplasmen. Eine Assoziation mit *C. albicans*, Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken oder β -hämolyisierende Streptokokken bestand dagegen nicht (76). Newton et al. dagegen untersuchten 617 afrikanische und mexikanische Amerikanerinnen auf ihre vaginale Mikroflora und ihre sexuellen Verhaltensweisen. Es waren hauptsächlich junge, schlecht gebildete Probandinnen der unteren sozialen Schichten. Ureaplasmen zeigten in dieser Studie eine Prävalenz von 66,2 % in der ersten Untersuchung. Die Prävalenz nahm dann in der zwölfmonatigen Nachkontrolle auf 52,3 % ab. In der Studie bestand eine Assoziation mit *G. vaginalis* und mit *M. hominis* und auch *vica versa*, aber nicht mit dem sexuellen Verhalten der Probanden. Die Autoren schlossen daraus, dass *U. urealyticum* nicht zu den STD gezählt werden kann (94).

Die vielen differierenden Ergebnisse der einzelnen Studie zeigen die Schwierigkeit auf endgültige Aussagen über die Interaktionen der verschiedenen Mikroorganismen zu machen. Legte man die Daten unserer Studie zugrunde, zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Auftreten von Ureaplasmen und einer bakteriellen Vaginose. Im Gegensatz dazu trat diese in unserer Studie signifikant häufiger in der negativ auf Ureaplasmen getesteten Gruppe auf. Die Wahrscheinlichkeiten eines Auftretens der anderen Erreger lagen dagegen alle im erwarteten Bereich und zeigten auch keine Signifikanzen. Die Nachweisraten zeigten sich hier sehr variabel. Es konnte so nach unserer Datenlage nicht vom Auftreten eines Erregers auf einen anderen geschlossen werden. Aus diesem Grund muss auch hier ein individueller mikrobiologischer Gesamtstatus erhoben werden, um ein Risikoprofil zu erlangen.

5.10 Pathogenität der Biovare

In einigen Veröffentlichungen wurde immer wieder davon berichtet, dass Hinweise gefunden wurden, dass die beiden Biovare von *U. urealyticum* unterschiedlich pathogen seien.

In unserer Studie wurden die klinischen Auswirkungen der beiden Biovare zum einen direkt miteinander und zum anderen mit denen einer nicht besiedelten Kontrollgruppe verglichen. Es zeigten sich beim direkten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Biovaren, außer dass in der *U. urealyticum* Gruppe signifikant häufiger Fieber unter der Geburt auftrat und in dieser Gruppe auch zwei Todesfälle zu verzeichnen waren. Bei einer kleinen Fallzahl von sieben Patientinnen fallen diese zwei schweren Verläufe natürlich verstärkt auf.

Besonders interessant ist allerdings die Frage, ob sich durch die beiden Biovare unterschiedliche klinische Auswirkungen zeigen. Der direkte Vergleich konnte hier keine Unterschiede zeigen, sodass man nach unseren Ergebnissen hier nicht definitiv auf eine höhere Pathogenität des Biovars *U. urealyticum* schließen kann. Allerdings zeigte das signifikant häufigere Fieber unter der Geburt eine deutliche Abwehrreaktion der Mutter an. Weiterhin konnte man bei dem direkten Vergleich sehen, dass Blutungen in der Schwangerschaft, die Geburt von Kindern mit verringertem Geburtsgewicht und auch anamnestische Berichte über Frühgeburten und Abtreibungen in der Gruppe der mit *U. urealyticum* Besiedelten deutlich näher am Signifikanzniveau lagen als in der *U. parvum* Gruppe. Dies zeigte einen Trend auf, welcher allerdings bei der geringen Fallzahl nicht weiter erhärtet werden konnte. Die Literatur zeigt gerade in diesen Punkten Auffälligkeiten. So zeigte sich in einer Studie von Abele-Horn et. al., dass *U. urealyticum* signifikant häufiger mit anamnestischen Fehlgeburten assoziiert war. Sie wurden bei 42 % der Schwangeren berichtet. Des Weiteren zeigten 57 % der Patientinnen entzündliche Erkrankungen, ein verringertes Gestationsalter und ein Geburtsgewicht des Neugeborenen, welches mit 1720 g stark reduziert war (8).

Mit diesen Ergebnissen zeigt unsere Studie Konformität, denn auch in unserer Studie wurden bei fast 60 % der Fälle der mit *U. urealyticum* Besiedelten anamnestische Fehlgeburten und Abtreibungen angegeben. Auch ein reduziertes Geburtsgewicht trat häufiger auf. Diese Werte erreichten zwar kein Signifikanzniveau, setzen aber den

besagten Trend in ähnliche Richtung. Neben *U. urealyticum* traten als Begleitinfektion gehäuft eine vaginale Dysbiose und *C. albicans* auf. Als Nebenerkrankung war hier allerdings auch ein Diabetes mellitus weit verbreitet. Es zeigte sich so ein Trend zu einem komplizierten Verlauf bei Besiedlung mit *U. urealyticum*, aber aufgrund der geringen Fallzahl ist hier eine klare Aussage nicht möglich.

In Bezug auf die Geburtskomplikationen wurde unsere Studie durch eine neuere Studie von Kim et al. bestätigt. Diese verglichen eine Gruppe von 77 Schwangeren mit Ureaplasmenachweis. Hiervon waren 82 % *U. parvum* und 18 % *U. urealyticum*. Zwischen den beiden Biovaren zeigten sich weder bei den Geburtskomplikationen noch in anderen Parametern signifikante Unterschiede. Die Autoren schlossen daraus, dass es für die Klinik unerheblich ist eine Differenzierung zu erzwingen. Sie sahen eine höhere Pathogenität nicht durch einzelne Biovare, sondern durch Antigenvariationen einzelner Serovare hervorgerufen (75). Dieser Aussage kann man auf Grundlage der uns vorliegenden Ergebnisse zustimmen, allerdings sollte diese Entscheidung bei den doch geringen Fallzahlen erst erhärtet werden.

In einer Studie von Martinez et al. wurden die Ureaplasmen aus der Amnionflüssigkeit von Schwangeren mit verschiedenen Komplikationen sowie von asymptomatischen Schwangeren isoliert. *U. parvum* war hier das vorherrschende Biovar. Beide Biovare zusammen wurden nur ein einziges Mal isoliert. Es zeigte sich *U. parvum* als einziges Biovar in der Gruppe der Schwangeren mit vorzeitigen Wehen. Die Autoren gingen davon aus, dass beide Biovare trotz häufigerem Auftreten im unteren Urogenitaltrakt die Fähigkeit haben, durch intakte Membranen ins Chorion zu transzendieren und dort Schwangerschaftskomplikationen auszulösen (88).

In der *U. urealyticum* Gruppe unserer Studie traten die beiden einzigen postpartalen Todesfälle auf. Da sich keine in der Gruppe von *U. parvum* ereigneten, könnte dies als Hinweis auf eine erhöhte Pathogenität verstanden werden. Die beiden Kinder starben zum einen durch pulmonale Einschränkungen aufgrund ihres geringen Gestationsalters mit konsekutiv verringertem Geburtsgewicht. Zum anderen war bei ihnen aber auch eine entzündliche Komponente zugegen, wodurch sich hier ein Einfluss der Ureaplasmen gezeigt haben könnte. Ähnliches ereignete sich auch in einer Studie von Abele-Horn et al. bei Frühgeburten vor der 28. SSW. Bei diesen zwei Todesfällen

zeigten die Neugeborenen ein Gewicht unter 750 g und intraventrikuläre Blutungen (6). Dagegen zeigte sich in einer anderen Studie die 28-Tages-Mortalität, bei allerdings niedrigen Fallzahlen, mit einer geringeren Inzidenz bei mit Ureaplasmen besiedelten Kindern (57).

Weiterhin gaben Studien auch Anzeichen, dass einzelne Serovare verstärkt pathogen sind. So waren bei Abele-Horn et al. auch einige Serovare häufiger mit Erkrankungen vergesellschaftet als andere (8). Bei Naessens et al. kam das Serovar 4 deutlich häufiger bei Frauen mit anamnestisch bekannten Fehlgeburten vor (92).

Taylor-Robinson et al. untersuchten in einer Studie die Infektion von Mäusen durch Ureaplasmen. Es stellte sich heraus, dass die Mäuse mit Östrogenen behandelt werden mussten, um eine Kolonisation mit Ureaplasmen hervorzurufen. Weiterhin zeigten unterschiedliche Serovare eine differierende Fähigkeit, den Urogenitaltrakt der Mäuse zu besiedeln (122). Dies könnte ein Grund für die unterschiedliche Pathogenität sein. Da aber im Rahmen unserer Studie nicht weiter in die Serovare subtypisiert wurde, kann hierüber keine Aussage gemacht werden. Auf jeden Fall sollten weitere Fälle von Ureaplasmenbesiedlungen in die Biovare differenziert werden, um eine erhöhte Pathogenität zu sichern. Letztendlich wird sich hier dann weiterhin die Frage stellen, inwieweit dann doch die Serovare differenziert werden müssen, um endgültige Aussagen zu erhalten.

5.11 Geburt durch Cesarien Sektio

Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigten weiterhin, dass bei einer Infektion mit Ureaplasmen kein erhöhtes Vorkommen einer Cesarien Sektio auftrat. Dies geht mit einer Studie von Abele-Horn et al. konform. Auch hier war Cesarien Sektio bei Besiedelten nicht signifikant erhöht, die erhöhte Prävalenz einer sekundären Amnionitis konnte hierdurch auch nicht gesenkt werden (6, 8). Eine neuere Studie von Kafetzis et al. zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier zeigte sich eine Sektio weder bei Frühgeburlichkeit noch bei Besiedlung signifikant erhöht (69). Frühere Studien ergaben ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Während Grattard et al. in ihrer Studie zeigten, dass die Geburt durch Sektio das Risiko einer Übertragung von Ureaplasmen reduzierte, zeigte

eine andere Studie dagegen eine Geburt durch Sektio als Risikofaktor für eine Übertragung an (45, 57).

Auch hier ist die Frage, ob eine Geburt durch Sektio eine Infektion des Neugeborenen und die damit verbundenen Auswirkungen verhindern kann, nur durch weitere Untersuchungen zu beantworten.

5.12 Geburtsgewicht

Eine der am regelmäßigsten beschriebenen kindlichen Auffälligkeiten ist ein vermindertes Geburtsgewicht. In unserer Studie lag das mittlere Geburtsgewicht aller Kinder bei 2950 g, wobei die Gewichtsspanne zwischen 460 und 4310 g lag. Bei positiven Müttern lag der Mittelwert mit 2720 g tiefer. Insgesamt hatten allerdings 18 % ein Geburtsgewicht von unter 1800 g. Bei den Negativen lag der Mittelwert mit 3170 g deutlich höher. Hier zeigten nur 6,4 % ein Geburtsgewicht kleiner als 1800 g. Die Literatur bestätigt den Fund unserer Studie.

Alfa et al. zeigten, dass der Nachweis von Ureaplasmen bei Geburt von Kindern mit stark reduziertem Geburtsgewicht signifikant häufiger war, als bei normalgewichtigen Kindern (10). Auch Abele-Horn et al. zeigten eine häufigere Isolierung von Ureaplasmen, je geringer das Geburtsgewicht war (5). In einer Studie von Dyke et al. waren Ureaplasmen stärker mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g assoziiert (45).

Die Einflüsse von Ureaplasmen auf das Geburtsgewicht des Kindes werden aber weiterhin kontrovers diskutiert. Chua et al. untersuchten die Kolonisierung und vertikale Transmission von Ureaplasmen von Müttern auf ihre Neugeborenen nach einer vaginalen Geburt. Sie fanden die Tendenz der Ureaplasmen, im Nasopharyngealraum bei Neugeborenen mit einem Gewicht unter 2000 g zu persistieren, und bezogen dies auf die relative Immuninsuffizienz der Neugeborenen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine Isolation alleine kein Indikator für eine invasive Lungenerkrankung ist. Man sollte diese positive Kultur nur im Zusammenhang mit anderen Hinweisen wie Veränderungen im Röntgen des Thorax oder eine Leukozytose im Blut betrachten. Er hält es hier nicht für notwendig routinemäßige Kulturen bei den Neugeborenen anzulegen, empfiehlt dies aber bei frühgeborenen Kindern unter 1250 g Geburtsgewicht oder pulmonalen Auffälligkeiten. Zeitlich sollten

sie direkt nach der Geburt oder bei Nichtansprechen auf eine Antibiose angesetzt werden (31). Die Konzentration der Besiedlung zeigte sich dabei als ein wichtiger Einflussfaktor. In einer Studie von Abele-Horn et al. zeigte die Konzentration der Genitalbesiedlung mit *Ureaplasma urealyticum* eine gegenteilige Korrelation zum Geburtsgewicht. Das mittlere Geburtsgewicht sank signifikant ab bei einer mittelstarken Ureaplasmenkonzentration. Dabei zeigte sich ein Geburtsgewicht unter 1500 g erst bei einer mittleren Konzentration, eines unter 1000 g erst bei einer starken Ureaplasmenbesiedlung (7). Die Hypothrophie wirkt sich in unserer Studie auch klinisch aus. Die Kinder mussten bei uns sehr häufig intensivtherapeutisch behandelt werden, was in anderen Studien wie zum Beispiel durch Alfa et al. bestätigt wurde. In ihrer Studie mussten Frühgeborene mit deutlich verringertem Geburtsgewicht signifikant länger intensivmedizinisch behandelt werden als normgewichtige Frühgeborene (10). Die Konzentration der Genitalbesiedlung mit *Ureaplasma urealyticum* hatte eine gegenteilige Korrelation zum Geburtsgewicht(7).

In unserer Studie fielen signifikant mehr Kinder mit vermindertem Geburtsgewicht in der Gruppe der mit Ureaplasmen besiedelten Frauen auf. Weiterhin zeigten sich auch andere Parameter der Entwicklung deutlich verringert. Der Kopfumfang und die Körperlänge waren ebenfalls passend zum Geburtsgewicht deutlich reduziert. Eine mütterliche Besiedlung mit Ureaplasmen nahm also Einflüsse auf das Gedeihen der Neugeborenen. Weiterhin führte sie nach unseren Daten zu einer verkürzten Schwangerschaftsdauer und reduzierte hiermit natürlich die Reifungszeit des Neugeborenen. Es musste nach den vorliegenden Ergebnissen auch von pulmonalen Beeinträchtigungen in der besiedelten Gruppe ausgegangen werden, denn bei den Kindern trat ein ARDS-Syndrom signifikant häufiger auf und es wurde dementsprechend auch häufiger eine Intensivtherapie notwendig. So zeigten die Daten unserer Studie, dass eine Ureaplasmeninfektion in der Schwangerschaft zu Kindern mit vermindertem Geburtsgewicht und Verringerten Körpermaßen führt und die Notwendigkeit einer Intensivtherapie deutlich erhöht ist.

5.13 Respiratorisches-Distress-Syndrom

In unserer Studie zeigte sich bei einer Ureaplasmenbesiedelung der Mütter eine signifikante Häufung des Auftretens eines ARDS-Syndroms. Weiterhin wurde eine

Intubation des Neugeborenen signifikant häufiger notwendig. Bei einer erhöhten Notwendigkeit einer Intensivtherapie wurde auch häufiger eine cPAP-Beatmung benutzt, wenngleich hier kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Diese Funde spiegeln sich auch in der Literatur wider.

So verglichen Viscardi et al., um den Einfluss einer Ureaplasmenbesiedlung auf das Neugeborene zu klären, die klinischen Daten von besiedelten Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g mit denen einer unbesiedelten Kontrollgruppe und konnten hier einige signifikante Auffälligkeiten finden. Bei den besiedelten Kindern wurden häufiger eine Leukozytose und pulmonale Auffälligkeiten festgestellt, sie erhielten häufiger und länger eine Beatmung und mussten auch länger in der Klinik bleiben. Bei Kindern mit Pneumonie trat eine IVH häufiger auf als bei einer Kontrollgruppe. Eine persistierende pulmonale Hypertonie wurde dagegen nicht beobachtet (127).

In unserer Studie konnten wir zwar keine erhöhte Leukozytose bei Besiedelten nachweisen, allerdings trat peripartales Fieber signifikant häufiger bei einer Besiedlung auf. Die erhöhten Leukozytenzahlen konnten Ollikainen et al. ebenfalls bestätigen. Diese traten sowohl am ersten wie auch am zweiten postpartalen Tag signifikant erhöht auf. Andere Bakterien konnten hier als Ursache durch negative Routinekulturen ausgeschlossen werden. Weiterhin zeigten die besiedelten Kinder einen erhöhten Sauerstoffbedarf während des ersten Tages (98). So konnte in einer Studie von Jonsson et al. gezeigt werden, dass mit Ureaplasmen besiedelte Kinder signifikant häufiger eine cPAP-Beatmung, eine verlängerte Beatmungsdauer und zusätzlichen Sauerstoff benötigten. In diese Studie eingeschlossen waren Kinder, die vor der 30. SSW geboren wurden und intubiert werden mussten. Besiedelte Kinder zeigten dabei gegenüber Unbesiedelten keine Unterschiede in den benutzten respiratorischen Parametern. Als klinisches Korrelat zeigten sich radiologische Zeichen einer Pneumonie erhöht und Sepsisperioden traten häufiger auf. Dagegen war in Jonsson's Studie das Geburtsgewicht in der mit Ureaplasmen besiedelten Gruppe nicht signifikant vermindert (68). Ursächlich ist hier sicherlich die Tatsache, dass die Studienpopulation auf Kinder, die vor der 30. SSW geboren wurden eingeschränkt war. Auch in einer weiteren Studie von Ollikainen et al waren die Notwendigkeit assistierter Beatmung und die Notwendigkeit einer Hochfrequenz-beatmung bei mit Ureaplasmen besiedelten Neugeborenen erhöht (99). Abele-Horn et al. fanden eine verlängerte Notwendigkeit der mechanischen

Ventilation und des Sauerstoffgebrauchs bei besiedelten Neugeborenen (4). Einen erhöhten Sauerstoffverbrauch jenseits des 28. Lebenstages konnte auch Ruf et al. bei einer Ureaplasmenbesiedlung feststellen. Weiterhin stellten sie fest, dass Abstriche am ersten Lebenstag eine Besiedlung mit Ureaplasmen unterschätzten. Sie erklärten diesen Fund mit der antimikrobiellen Wirkung der Amnionflüssigkeit und der daraus folgenden geringen Keimzahl nach der Geburt (111). In einer Studie von Theilen et al. untersuchten sie 25 besiedelte Kinder und verglichen sie mit 35 nicht besiedelten Kindern. Die Autoren fanden hier neben einem geringeren Geburtsgewicht und einem vorzeitigem Blasensprung auch eine 80 % Wahrscheinlichkeit, Ureaplasmen zu isolieren, wenn eine Chorioamnionitis zusätzlich vorlag. Die Kinder hatten deutlich häufiger respiratorische Auffälligkeiten, mussten länger ventiliert werden und benötigten mehr Sauerstoff. Diese Auffälligkeiten bezogen sie auf die entzündlichen Vorgänge, ausgelöst durch die Ureaplasmen. Die zeigten sich in der Studie nicht nur im Labor durch Erhöhung der Leukozyten, sondern auch durch radiologische Veränderungen. Aus diesem Grund würden sie auch bei fraglichem Nutzen einer Erythromycintherapie in Bezug auf die Entwicklung einer BPD bei radiologischen Veränderungen eine Ureaplasmenradikation durchführen (125). Kotecha et al. untersuchten postpartale, bronchoalveoläre Lavagen von 21 Neugeborenen mit respiratorischen Auffälligkeiten. Sie konnten am ersten postpartalen Tag durch einfachen PCR-Nachweis in keiner der Proben Ureaplasmen nachweisen. Erst nach mehreren Durchgängen konnte in zwei Proben eine Besiedlung nachgewiesen werden. Am zehnten postpartalen Tag dagegen war in alle Proben eine Besiedlung nachzuweisen. Sie konnten hier eine gemischte Besiedlung mit den Biovarien *U. urealyticum* und *U. parvum* zeigen, aber kein gemeinsames Vorkommen. Weiterhin untersuchten sie die Proben auf Hinweise für eine proinflammatorische Reaktion auf die Besiedlung. Sie sprachen sich dafür aus, dass man Ureaplasmen bei Kindern, welche keine klinischen oder laborchemischen Anhalte für eine Sepsis bieten, als Risikofaktor für die Entwicklung von respiratorischen Problemen verstehen muss. Diese Aussage beruht auf den proinflammatorischen Cytokinen Interleukin 6 und Interleukin 8, welche sie postpartal erhöht gefundenen hatten. Weiterhin fanden sie Interleukin 1 und Leukozyten zwischen dem 7-10 postpartalen Tag erhöht (80). Ein ARDS-Syndrom zeigte sich so in verschiedenen Konstellationen in unterschiedlichen Studien. So zeigten

diese Studien einen hohen Grad an Konvergenz mit unseren gefundenen Ergebnissen, indem sie pulmonale und entzündliche Reaktionen der Neugeborenen bei besiedelten Müttern nachwiesen.

Dagegen wurden auch andere Schlüsse durch verschiedene Autoren gezogen. Ein ARDS-Syndrom hatte bei Hannaford et al. eine geringere Inzidenz bei besiedelten Kindern. Hier waren die Zahlen allerdings sehr gering, sodass eine spezifischere Aussage nicht gemacht werden kann (58). Auch bei Jonsson et al. trat ein kindliches ARDS-Syndrom bei Ureaplasmen besiedelten Kindern seltener auf (68). Auswirkungen von Mycoplasmen über einen längeren Zeitraum von mehreren Wochen konnten weiterhin nicht nachgewiesen werden. Chua et al. fanden in ihrer Studie kein besiedeltes Kind, welches innerhalb der nächsten Wochen respiratorische Probleme entwickelte (32). In einer Studie von Keski-Nisula et al. wurden kaum nennenswerte Veränderungen durch Ureaplasmen hervorgerufen. So kam es weder zu Veränderungen der Leukozytenzahl noch zu Veränderungen der axillären Temperatur der Mutter unter einer Besiedlung mit Ureaplasmen. Die geborenen Kinder fielen weder durch erniedrigte APGAR-Scores auf, noch mussten sie häufiger intensivmedizinisch behandelt werden. Es kam auch nicht zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt bei besiedelten Patienten, weiterhin waren die Wehenzeit sowie die Notwendigkeit einer CTG-Monitorbenutzung zur Überwachung erhöht. Amnionflüssigkeitsproben, die für Ureaplasmen positiv waren, waren auch signifikant häufiger mit anderen Bakterien besiedelt, wobei Enterokokken am häufigsten isoliert wurde. Alle in der Studie mit Antibiotika behandelten Patientinnen hatten Komplikationen und zeigten Ureaplasmen in der Amnionflüssigkeit (74).

Diese Studie zeigte somit andere Ergebnisse als durch uns gefunden. Die Ursache könnte in der Tatsache liegen, dass die Proben aus der Amnionflüssigkeit gewonnen wurden und nicht durch vaginale oder cervicale Abstriche wie bei unserer Studie. Die Studie zeigte allerdings auch, dass eine Ureaplasmenbesiedlung mit einer erhöhten Zahl von peripartalen Infektionen assoziiert war. Hier sind Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen zu nennen. Auch andere Studien zeigten ein verstärktes Auftreten von Entzündungen bei einer Besiedlung (68, 74).

Insgesamt betrachtet zeigt aber der Großteil der Studien ähnliche Ergebnisse wie durch uns selbst erarbeitet. So muss eine Besiedlung mit Ureaplasmen als Risikofaktor für pulmonale Auffälligkeiten beim Neugeborenen gelten.

5.14 Bronchopulmonale Dysplasie

Zentral ist in der Neugeborenenmedizin die Frage, ob Ureaplasmen eine BPD auslösen. Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine der wichtigsten Langzeitkomplikationen, welche sich aus einer Besiedlung der kindlichen Lunge durch Ureaplasmen entwickeln kann. Besonders bei Kindern mit verringertem Geburtsgewicht sind hohe Auftretenswahrscheinlichkeiten beschrieben worden. So lag in Studien die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer BPD bei 100 %. Bei Abele-Horn et al. waren es allerdings nur wenige Kinder, die ein Gewicht unter 1500 g zeigten (5). Bei Alpha et al. war die Zahl dagegen etwas höher (10).

Um die Pathomechanismen genauer zu erforschen autopsierten Benstein et al. 14 Lungen von Neugeborenen, wobei bei der Hälfte eine Infektion mit Ureaplasmen bestand. In dieser Untersuchung wiesen alle besiedelten Lungen Zeichen einer BPD auf. Histologisch fanden sich die Organismen in engem Kontakt mit den Epithelzellen im Bronchialsystem und den Lungenbläschen. Es zeigte sich hier teilweise eine Ablösung der Mucosa von der Basalmembran. Die Autoren gingen davon aus, dass die Exfoliation der Zellen wesentlich zum Eindringen der Bakterien in den Körper und zur Pathogenese von strukturellen Lungenveränderungen beitragen könnte. Außerdem konnten Ureaplasmen im Innern von Makrophagen nachgewiesen werden (20). In einem Tierversuch von Yoder et al. wurden die Lungen von mit Ureaplasmen besiedelten Affen untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Hier zeigten sich in der Positivgruppe häufiger eine Bronchiolitis, eine interstitielle Pneumonie sowie eine Alveolarmakrophagen-ansammlung (135).

Im Laborversuch konnten Ying-Hua Li et al. erstmalig zeigen, dass *U. urealyticum* eine Apoptose in menschlichen Lungenepithelien vom Typ II und in Makrophagen induzieren kann. Obwohl der genaue Pathomechanismus noch nicht im Ganzen verstanden war, gingen die Autoren davon aus, dass durch diesen Mechanismus das Gleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren in der Lunge des

Neugeborenen so verändert wurde, dass Ureaplasmen durch den Einfluss auf die strukturelle Integrität und die immunologische Frühreaktion an der Entstehung der BPD ursächlich beteiligt waren (82). Bereits 1998 konnte Pattersson et al. zeigen, dass in mit Ureaplasmen besiedelten Kindern die Konzentrationen von Interleukin 1, Interleukin 6 und TNF- α erhöht waren. Dieses machten sie für die pulmonale Gefährdung des Neugeborenen verantwortlich (103). Auch in dem zuvor beschriebenen Tierversuch von Yoder et al. zeigten sich die Interleukine deutlich erhöht. Da auch eine starke Leukozytose nachgewiesen wurde, werteten die Autoren dies als eine auf die Ureaplasmen zurückzuführende systemische Antwort des Affenkörpers (135).

In einer folgenden Studie von Abele-Horn et al. zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit bei Frühgeburten vor der 28. SSW. Als weitere Einflussfaktoren erhöhten Amnionitis, Chorioamnionitis und ein ARDS-Syndrom die Entwicklung der CLD (6). Die Liste der Einflussfaktoren wurde von Dyke et al. noch erweitert und bestätigt. Sie fanden zusätzlich eine Geburt durch Sektio als Einflussfaktor. Des Weiteren bestätigten sie ein Geburtsgewicht unter 1000 g und eine Ureaplasmenbesiedlung als Entwicklungsfaktoren einer BPD (45). Dagegen resultierte eine Ureaplasmenkolonisierung nicht in einer schwereren BPD (33).

In einer Studie von Hannaford et al. trat eine CLD bei besiedelten frühgeborenen Kindern häufiger auf. Die Autoren sahen deshalb Ureaplasmenbesiedlung und Gestationsalter als signifikante unabhängige Vorhersagewerte für eine sich entwickelnde CLD an (58).

Wang et al. stimmten ihm zu, dass eine Assoziation zwischen Ureaplasmenbesiedlung und der Entwicklung einer CLD besteht, wiesen aber darauf hin, dass es noch keinen Beweis oder eine signifikante Beziehung gibt (133).

Hannaford et al. schätzten eine einzelne Kultur als Unterbewertung der Kolonisation mit Ureaplasmen ein. Sie sahen hier durch die antimikrobiellen Effekte der Amnionflüssigkeit und die Geburtsbesiedlung keine wirkliche nosokomiale Infektion. Sie gaben weiterhin an, dass Ureaplasmen in vitro durch Surfactant gehemmt werden, so dass eine Kultur vor einer Therapie angelegt werden sollte. Eine mütterliche Therapie mit Erythromycin verhinderte eine Transmission nicht. Sie fanden sogar eine höhere Kolonisationsrate (58).

Auf der anderen Seite untersuchten Ollikainen et al. in einer späteren Studie Kinder mit einer perinatalen *U. urealyticum* Infektion und verglichen sie mit unbesiedelten Kindern. Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR-Score, Cesarien Sektio und die Entwicklung einer CLD zeigten sich hier nicht signifikant verändert gegenüber der Kontrollgruppe. Besiedelte Kinder waren signifikant länger in der Nachsorge als unbehandelte. Das war hauptsächlich auf die Gefährdung durch CLD zurückzuführen. Auch bei Chua et al. war das Geburtsgewicht bei einer Besiedlung mit Ureaplasmen oder *M. hominis* nicht signifikant verringert. Auch Grattard et al. fanden keine Assoziation zwischen Mycoplasmenbesiedlung, Frühgeburtlichkeit und stark verringertem Geburtsgewicht (31, 57, 98).

Wie die genauen pathogenetischen Mechanismen sind, ist bis heute nicht komplett geklärt. Letztendlich scheint der Erreger über Verkürzung der Schwangerschaft, entzündliche Vorgänge oder nutritive Einschränkung des Föten zu einem Entwicklungsrückstand zu führen. Dieser sollten sich dann durch Komplikationen in der Neugeborenenzeit wie verringertes Geburtsgewicht oder Langzeitkomplikationen wie eine bronchopulmonale Dysplasie ausdrücken.

5.15 Antibiotika und Therapie

Einschränkungen in der Therapie gegen Ureaplasmen in der Schwangerschaft entstehen zum einen durch das Fehlen der Zellmembran, das Fehlen einer Folsäuresynthese, durch Kontraindikationen in der Schwangerschaft sowie durch erworbene Antibiotikaresistenzen.

Das Fehlen der Zellmembran verleiht Ureaplasmen eine natürliche Resistenz gegen Antibiotika, die auf die Zellwand wirken. So ist zum Beispiel eine Therapie mit Penicillinen nicht möglich, da Ureaplasmen keine Penicillin-bindenden-Proteine synthetisieren wie andere Bakterien. In Bezug darauf kann auch nicht mit Carbapenemen, Monobaktamen oder Cephalosporinen aufgrund der ähnlichen Pharmakodynamik therapiert werden. Glykopeptidantibiotika und Fosfomycin wirken ebenfalls auf die Zellwandsynthese und sind somit nutzlos.

Weiterhin können keine Folsäurehemmer eingesetzt werden, da keine Folsäure gebildet wird. Deshalb können keine Sulfonamide und Diaminopyrimidine eingesetzt werden.

Chloramphenicol ist zwar wirksam gegen Ureaplasmen, trotzdem ist es wegen der Plazentagängigkeit in der Schwangerschaft kontraindiziert. Aus diesem Grund können auch keine Lincosamine eingesetzt werden. Auch Gyrasehemmer und Aminoglykoside sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Unter den Antibiotika, welche während der Schwangerschaft verschrieben werden können, sind die Makrolide die wichtigste und am häufigsten angewandte Gruppe. Bei den Makroliden ist Erythromycin das Standardantibiotikum, wobei in letzter Zeit verstärkt Clarithromycin und Azithromycin eingesetzt werden. Weiterhin kann Josamycin angewendet werden.

Die Wirksamkeit gegen die Proteinbiosynthese der Ureaplasmen ist für diese Antibiotikagruppe bewiesen, allerdings zeigten sich gegen Makrolide Resistenzentwicklungen. Aus diesem Grund ist eine Resistenztestung für verschiedene Makrolide zu empfehlen. Für die postpartale Therapie sollten weiterhin Gyrasehemmer und Tetrazykline ins Antibiogramm aufgenommen werden.

Da diese beiden Gruppen in der Schwangerschaft nicht indiziert sind, interessieren in der Gravidität besonders die Resistenzen gegen Erythromycin.

In unserer Studie zeigten sich knapp 7 % Resistenzen, wobei keine Resistenzen beim Biovar *U. urealyticum* auftraten. In der *U. parvum* Gruppe traten dagegen Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika einschließlich Erythromycin auf. Dabei wurde allerdings keine Multiresistenz gefunden. Diese Werte spiegeln sich in der Literatur wider.

Gyrasehemmer und besonders die der Gruppe zwei mit den Vertretern Ciprofloxacin und Ofloxacin können bei Ureaplasmeninfektionen außerhalb der Schwangerschaft und postpartal angewandt werden. In unserer Studie wurde im Antibiogramm auf Resistenzen gegen Ofloxacin getestet. Es zeigte sich hier einmal eine Resistenz in der Gruppe der *U. parvum* Besiedelten, aber in 10% waren Wirkungsbeschränkungen zu verzeichnen. In der Gruppe der mit *U. urealyticum* Besiedelten kam es in unserer Studie lediglich zu einer Wirkungsabschwächung gegen Ofloxacin. Auch Abele-Horn et al. fanden bereits Resistenzen gegen Ofloxacin, Ciprofloxacin und andere Antibiotika (8).

Als weitere wichtige Antibiotikagruppe in der Therapie gegen Ureaplasmen, die allerdings in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, gelten die Tetrazykline. Gegen

diese werden in der Literatur Resistenzen beschrieben. So fanden Domingues et al. für beide Biovare Resistenzen gegen Tetrazykline (42). Martinez et al. beschrieben sogar hohe Resistenzraten gegen Tetrazykline bei beiden Biovaren. Bei ihnen traten gegen Erythromycin zwar keine Resistenzen, aber hohe Zahlen von Wirkungseinschränkungen auf, was ebenfalls durch andere Studien bestätigt wurde (88). In einer früheren Studie zeigte sich eine starke Resistenzentwicklung gegen Gentamycin, Ciprofloxacin und Clindamycin. Hier traten ebenfalls keine Resistenzen gegen Erythromycin auf, wogegen sich aber in fast 60 % eine eingeschränkte Wirksamkeit zeigte (129, 139). In unserer Studie traten einmal eine Abschwächung sowie eine Resistenz gegen Tetrazyklin auf. Gegen Doxycyclin trat nur einmal eine Wirkungsabschwächung auf. Beide Wirkungsabschwächungen traten sämtlich in der Gruppe der mit *U. parvum* Besiedelten auf. So kann hier nur bestätigt werden, dass Resistenzen vorkommen, eine hohe Resistenzquote konnte allerdings nicht bestätigt werden.

Aufgrund von Wirkungseinschränkungen sind viele Hoffnungen in die Entwicklung neuerer Antibiotika gelegt worden, bis dato ist gerade für die Therapie in der Schwangerschaft Erythromycin noch unverzichtbar. In unserer Studie erhielten hierbei knapp 30 % der mit *U. urealyticum* besiedelten Schwangeren dieses Antibiotikum. In der *U. parvum* Gruppe erhielten es 11 %. In der Regel wurde bei einem positiven Ureaplasmennachweis eine Therapie mit Erythromycin über zehn bis vierzehn Tage eingeleitet. Trotzdem wurden in 28 Fällen mindestens noch ein weiteres Mal Ureaplasmen nachgewiesen. In der Gruppe der *U. urealyticum* Besiedelten trat eine rezidivierende Infektion nur einmal auf. Ursachen sind hier neben den beschriebenen Wirkungsabschwächungen und Resistenzen der Antibiotika auch in erneuten Infektionen durch den Partner und Incompliance in der teilweise langen Antibiotikaeinnahme zu suchen. Wenn Resistenzen gegen Erythromycin bestehen, können auch Josamycin oder Clarithromycin, bei denen deutlich weniger Resistenzen bestehen, eingesetzt werden (128). Dies entspricht ebenfalls unseren Ergebnissen.

Aus den besagten Gründen sollte ein Antibiogramm bei Nachweis angelegt werden. Der Partner sollte mit in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Infektionen sollten nachkontrolliert werden um einen Erfolg der Eradikation zu zeigen. Bei rezidivierenden Infektionen sollte erneut therapiert werden.

Ähnliche Empfehlungen gaben Skerk et al. nachdem sie 192 Patientinnen mit einer durch Ureaplasmen hervorgerufenen Urethritis therapierten. Sie wiesen darauf hin, dass der beste Weg einer Infektionsprävention die schnelle und sichere Diagnostik, das Behandeln beider Partner und die effektive Dosis des richtigen Antibiotikums ist. Sie untersuchten hier verschiedene Therapieregime und fanden, dass eine Therapie mit einer einmaligen Gabe von 500 mg Azithromycin für sechs Tage die besten Heilungschancen bietet (118).

Skerk et al. gaben später in einer weiteren Studie mit ähnlichem Aufbau, aber einem noch etwas differenzierteren Therapieregime die Empfehlung, dass Patientinnen mit einer Besiedlung durch Ureaplasmen mit klinischen Symptomen, welche schon länger als drei Wochen bestehen, für 6 Tage mit einer täglichen Dosis von 500 mg Azithromycin therapiert werden sollten. Patientinnen, bei denen die Symptome weniger als drei Wochen bestehen, sollten mit einer einmaligen Gabe von Azithromycin in einer Konzentration von 1 g therapiert werden. Durch dieses Therapieregime konnten die Autoren die beste Reduktion von klinischen Symptomen und Bakterien erreichen (117).

In einer Studie von Sendag et al. wurden verschiedenen Therapieregime zur Eradikation von Ureaplasmen auf der Cervix uteri analysiert. Verglichen wurden hier eine einmalige Therapie mit 1 g Azithromycin gegenüber einer sechs Tage dauernden zweimal täglichen Therapie mit 100 mg Doxycyclin. Ziel war es, möglichst eine komplette Eradikation von Ureaplasmen und anderen Erregern an der Cervix zu erreichen. Im Ergebnis zeigte sich ein besserer Erfolg mit der einmaligen Dosis von Azithromycin (115). So könnte dieses Therapieregime bei Incompliance Anwendung finden.

In einer Literaturübersichtsarbeit analysierten Buhner et al. die Rolle von Erythromycin in der Therapie der Frühgeborenen. Sie beschrieben hier, dass bei Kindern mit stark reduziertem Geburtsgewicht bei einer täglichen viermaligen Gabe von 40 mg/kg/d Erythromycin die MIC von *U. urealyticum* überschritten wurde.

Durch die untersuchten Studien kamen sie zu dem Schluss, dass Erythromycin nicht das Auftreten einer BPD bei diesen untergewichtigen Kindern reduziert und dass auch die Hinweise auf den Nutzen einer prophylaktischen Therapie so gering sind, dass sie diese nicht empfehlen können. Da die Erythromycintherapie auch darin versagte, Ureaplasmen bei der besiedelten Schwangeren zu eradizieren und eine Transmission zu

verhindern, gaben sie zu bedenken, ob nicht der postpartale Therapiebeginn zeitlich einen inflammatorischen Prozess überhaupt beeinflussen kann (24).

Jonsson et al. behandelten mit Ureaplasmen besiedelte Neugeborene mit Erythromycin in einer Konzentration von 40mg/kg/d entweder oral oder intravenös für 10 Tage. Sie konnten hierdurch zwar die Kolonisierungsrate verringern, aber die Inzidenz einer CLD wurde dadurch nicht beeinflusst (68). Auch Bowman et al. fanden bei 124 besiedelten und mit intravenösem Erythromycin therapierten untergewichtigen Neugeborenen keine verringerte Inzidenz (23).

In einer neueren Studie von Baier et al. wurde versucht, Ureaplasmen aus den Luftwegen von besiedelten Neugeborenen mit 40 mg/kg/d Erythromycin zu eradizieren. Dieses gelang bei über 50 % der Fälle nicht. Damit zeigt die Studie ähnliche Ergebnisse wie frühere Studien, wo Erythromycin ebenfalls bei einer Eradikation versagte. Unterschiede in den Eradikationsraten der Studien erklärten die Autoren auf der einen Seite durch die unterschiedlich gewählten Zeitpunkte der Kontrollkulturen, während eine Restmenge Erythromycin das Ureaplasmenwachstum noch supprimierte, auf der anderen Seite durch die Dosis des Antibiotikums und durch die Sensitivitätsraten der Bakterien (15). In diesen Studien zeigte sich also, dass eine Erythromycintherapie es nicht schaffte, die Neugeborenen vor einer CLD zu schützen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Mabanta et al. nach einer Literatursichtung aus dem Jahre 2004. Sie empfahlen hier weder den prophylaktischen noch den therapeutischen routinemäßigen Gebrauch von Erythromycin um Neugeborene vor einer CLD zu schützen (84).

Mhanna et al. untersuchten die Frage, ob es sinnvoll sei, bei Kindern mit vermindertem Geburtsgewicht bei Zeichen einer pulmonalen Beeinträchtigung eine Erythromycintherapie durchzuführen. Auch sie zeigten in ihrer Studie, dass die Inzidenz einer CLD hierdurch nicht verringert werden konnte (90).

Skevaki et al. untersuchten im Jahr 2003 die Literatur, um neue Daten bezüglich einer Therapie bei Ureaplasmenbesiedlung von Neugeborenen zu finden. Sie stellten folgende Expertenempfehlungen heraus. Es brauchen keine Routinekulturen auf Ureaplasmen durchgeführt werden, außer wenn Hinweise auf eine potenzielle Ureaplasmeninfektion bestehen. Eine prophylaktische Therapie bei Ureaplasmennachweis in der Schwangerschaft sollte nicht erfolgen, bevor nicht der Nutzen bewiesen ist. Weiterhin sollte die

Möglichkeit der Untersuchung des Partners und dessen Behandlung bei Besiedlung mit in die Diagnostik einbezogen werden. Bei einer Infektion des Neugeborenen durch Ureaplasmen wird für 10-14 Tage eine Erythromycintherapie empfohlen. Bei einer ZNS-Invasion der Ureaplasmen beim Neugeborenen scheinen Tetrazykline Mittel der Wahl. Um vor einer durch Ureaplasmen induzierten BPD zu schützen, empfehlen sie anti-TNF, Surfactant sowie Steroide, um die Entzündung zu reduzieren (119). Diese Empfehlungen beruhen auch auf den Daten der ORACLE I und II Studie.

In der ORACLE I Studie wurden fast 5000 Frauen mit PROM mit 4x täglich 250mg Erythromycin für 10 Tage behandelt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von Komplikationen und eine Verlängerung der Schwangerschaft. Hier wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass Frauen mit PROM routinemäßig einer Erythromycintherapie zugeführt werden sollten (72).

In die ORACLE II Studie wurden fast 7000 Schwangere mit vorzeitigem Wehen eingeschlossen, welche im Rahmen der Studie eine Antibiotikatherapie erhielten. Da hier keine Vorteile gefunden wurden, kam es zu der Empfehlung, dass Schwangere mit vorzeitigem Wehen keine routinemäßige Antibiose erhalten sollten, wenn nicht Zeichen einer Infektion beständen (73).

Es stellt sich die Frage, ob man nicht ein Screening in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft einführen sollte, um den Großteil der Erkrankungen, welche nach unseren Daten im letzten Drittel der Schwangerschaft gefunden wurden, eher zu entdecken.

Bei einer Studie von Andrews et al. wurde, da in anderen Studien die prophylaktische Antibiotikagabe gegen Ureaplasmen wenig Effektivität zeigte, direkt nach der Kindsg Geburt durch Sektio bei der Mutter eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Doxycyclin eingeleitet, welche später auf orales Azithromycin umgestellt wurde. Dieses Schema richteten sie bewusst so aus, um ein höheres Wirkungsspektrum gegen Ureaplasmen zu erreichen. Sie konnten nachweisen, dass postsektionale Endometritiden und Wundheilungsstörungen signifikant seltener auftraten. Allerdings wurden hier keine mikrobiologischen Kulturen angelegt, sodass die Ergebnisse nicht auf Ureaplasmen direkt bezogen werden können (12).

Duffy et al. gaben in einer Arbeit MIC-Werte für unterschiedliche Antibiotika an (139). In die folgende Tabelle sind weiterhin Werte von Waites et al. eingefügt (44, 129, 139). Auch die MIC-Werte, welche in einer Studie von Hannan et al. gefunden wurden, liegen innerhalb dieser Bereiche (59).

Tabelle 5-2: MIC-Werte verschiedener Antibiotika gegen Ureaplasmen

MIC (µG/L)	RANGE	MIC 50	MIC 90
Gemifloxacin	<=0,008-0,5	0,125	0,250
Trovafloxacin	<=0,008-0,5	0,063	0,125
Grepafloxacin	0,031-2,0	0,25	1,0
Levofloxacin	0,125-2,0	0,5	1,0
Tetrazyklin	0,031-128	0,125	16
Clarithromycin	<=0,008-0,25	0,031	0,063
Azithromycin	0,25-4	1	4
Chloramphenicol	0,125-128	2	8
Ciprofloxacin	1-16	4	8
Clindamycin	0,125-64	4	16
Erythromycin	0,125-4	1	2
Doxycyclin	0,008-32	0,063	2
Gentamycin	2-64	16	32

Weitere Studien sind hier erforderlich um endgültige Therapieempfehlungen bei einer Ureaplasmenbesiedlung geben zu können und die Frage zu klären ob die Neugeborenen dieser Schwangerengruppe hiervon profitieren.

6 Schlussfolgerung

Legt man die Ergebnisse unserer Studie zugrunde, zeigt sich, dass Ureaplasmen einen Einfluss auf die Schwangerschaft haben. Besonders zeigt sich dieser Einfluss als Beeinträchtigung des Neugeborenen. Hier zeigten sich nicht nur eine Reduzierung des Geburtsgewichtes sondern auch pulmonale Beeinträchtigungen, eine Reduktion der Körpergröße, eine Verringerung des Kopfumfanges und erniedrigte APGAR-Werte. Weiterhin wurde die Schwangerschaftsdauer verkürzt und so eine Intensivtherapie des Neugeborenen notwendig. Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen wurden durch Ureaplasmen in unserer Studie nicht hervorgerufen.

In unserer Studie zeigten sich beide Biovare, wobei *U. parvum* deutlich häufiger vorkam. Das Biovar *U. urealyticum* sowie ein gemeinsames Vorkommen beider Biovare waren deutlich seltener.

Eine Biovardifferenzierung sollte bevorzugt bei Schwangeren, die älter als 35 Jahre sind oder von anamnestischen Fehlgeburten oder früheren Schwangerschaftsabbrüchen berichten, erfolgen. Nach unseren Ergebnissen zeigen sich hier mit höherer Wahrscheinlichkeit Patientinnen mit einer *U. urealyticum* Besiedlung. Dies ist wichtig, da ein Trend zu erhöhter Pathogenität des Biovars *U. urealyticum* bestand. Peripartales Fieber und Todesfälle traten bei einer Besiedlung mit dem Biovar *U. urealyticum* signifikant häufiger auf. Da allerdings sonst keine signifikanten Unterschiede erreicht wurden, muss die Empfehlung zur Sammlung weiterer Verläufe von *U. urealyticum* Besiedlungen erfolgen.

Weiterhin führten auch Verläufe mit *U. parvum* zu verringertem Geburtsgewicht und der Notwendigkeit einer postpartalen Intensivtherapie einschließlich Intubation des Neugeborenen. Es zeigt sich, dass die Pathogenität nicht alleine durch die Zugehörigkeit zu einem Biovar erklärt werden kann. Aus diesem Grund sollte die Pathogenität der einzelnen Serovare weiter untersucht werden.

Nach unseren Ergebnissen ist sowohl eine starke Ureaplasmeninfektion als auch eine geringere Ureaplasmenkonzentration gegenüber nicht Besiedelten ein erhöhtes Risiko, Kinder mit verringertem Geburtsgewicht, einem ARDS-Syndrom und konsekutiver Intensivtherapienotwendigkeit zu gebären. Innerhalb der unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Eine starke Ureaplasmeninfektion hatte gegenüber geringeren Konzentrationen keine deutliche Auswirkung auf das Risikoprofil. Aus diesem Grund sollte auch eine Ureaplasmenbesiedlung mit geringerer Konzentration als Bedrohung angesehen werden. Es sollte auch bei einer reinen Kolonisation keine Unbedenklichkeit angenommen werden.

Als Art der Probenbearbeitung eignet sich die PCR als Mittel der Wahl. Hierdurch kann ein schnelles Ergebnis und eine gleichzeitige Biovardifferenzierung erreicht werden. Bei Probenverarbeitung sollte eine Einschleppung von PCR-Inhibitoren vermieden werden, die allerdings in unserer Studie kein Problem darstellten. Zur DNA-Extraktion eignete sich die Technik nach Walther et al. sehr gut. Sie hätte einen deutlichen zeitlichen Vorteil gegenüber der im gewerblichen Kit angegebenen Methode.

Therapeutisch bleibt die Notwendigkeit zur Suche neuerer Antibiotika, welche in der Schwangerschaft angewandt werden können. In unserer Studie wurden gegen unterschiedliche Antibiotika Resistenzen und Wirkungseinschränkungen gefunden. Diese bestanden auch gegen Erythromycin als Standardantibiotikum der Schwangerschaft. Es sollte also bei jedem positiven Ureaplasmenachweis ein Antibiogramm erfolgen. Hier sollten auch unterschiedliche Makrolide in die Testung eingeschlossen werden.

Die Therapie sollte dann bei zeitlicher Unbedenklichkeit nach Erhalt des Antibiogramms erfolgen. Nach einer Antibiotikatherapie sollte der Erfolg durch erneute Testung nachgewiesen werden. Bei den nicht seltenen rezidivierenden Ureaplasmenachweisen kann der Sexualpartner in die Diagnostik miteinbezogen werden. Die Aufklärung der Schwangeren bezüglich der Notwendigkeit der Antibiotikaeinnahme ist notwendig.

Nach unseren Ergebnissen waren Schwangere mit peripartalen Ureaplasmeninfektionen, welche nicht rechtzeitig therapiert werden konnten, besonders durch entzündliche Komplikationen gefährdet.

7 Zusammenfassung der Arbeit

Im Zeitraum zwischen Ende 2000 und Anfang 2002 wurden insgesamt 107 Schwangere positiv auf Ureaplasmen getestet und diese weiter in die beiden Biovar U. parvum und U. urealyticum differenziert. Acht Schwangere waren dabei mit dem Biovar U. urealyticum besiedelt. Eine der Patientinnen war ebenfalls mit diesem Biovar besiedelt, gebar jedoch nicht in der Klinik. Bei 90 Patientinnen wurde das Biovar U. parvum gefunden. Neun Proben konnten nicht weiter differenziert werden.

Den positiv getesteten Schwangeren wurde eine Kontrollgruppe von 109 negativ auf Ureaplasmen getesteten Schwangeren, welche zur gleichen Zeit in der Klinik niederkamen, gegenübergestellt. Aus den Akten der beiden Gruppen wurden Daten über den klinischen Verlauf erhoben.

Die mit Ureaplasmen besiedelten Mütter waren durchschnittlich jünger als die nicht besiedelten. Die Gestationsdauer zeigte sich in der Positivgruppe verkürzt. In dem Vergleich der beiden Gruppen wurden in der positiv getesteten Gruppe signifikant mehr Kinder mit vermindertem Geburtsgewicht, reduzierter Körpergröße und geringerem Kopfumfang geboren. Weiterhin trat bei den Kindern ein ARDS-Syndrom mit einer Notwendigkeit zur Intensivtherapie und Intubation häufiger auf. Die Kinder der positiv getesteten Mütter zeigten vermehrt tiefere APGAR-Werte und reduzierte Wachstumsmerkmale. Anamnestisch tauchten frühere Fehlgeburten in der Positivgruppe deutlich vermehrt auf. Des Weiteren zeigte diese Gruppe signifikant häufiger Fieber unter der Geburt. Eine vaginale Dysbiose war nicht mit einer Ureaplasmenbesiedlung assoziiert.

Die Prävalenz vom Biovar U. urealyticum lag bei 6,5 %. U. parvum trat in 93,5 % der untersuchten Fälle auf. Ein gemeinsames Auftreten kam nicht vor. Die mit U. urealyticum besiedelten Mütter waren jünger als die mit U. parvum besiedelten. Es traten nur bei den Kindern der mit U. urealyticum besiedelten Schwangeren zwei Todesfälle auf. Außerdem trat in dieser Gruppe signifikant häufiger Fieber unter der Geburt auf. Sonst zeigten sich in der U. urealyticum Gruppe die Geburtskomplikationen erhöht, ohne aber ein Signifikanzniveau zu erreichen.

Im Vergleich von Unbesiedelten mit Besiedelten durch das Biovar *U. urealyticum* zeigte sich in der Positivgruppe ein signifikant erhöhtes Auftreten von anamnestischen Fehlgeburten und Abtreibungen sowie Kinder mit verringertem Geburtsgewicht, der Notwendigkeit zur Intubation und Fieber unter der Geburt.

Verglich man die Besiedlung mit *U. parvum* mit Unbesiedelten, zeigte sich hier in der Positivgruppe ein erhöhtes Auftreten einer Pyelonephritis sowie die erhöhte Notwendigkeit einer Intensivtherapie und Intubation. Außerdem wurden mehr Kinder mit verringertem Geburtsgewicht geboren. In der Negativgruppe traten Ödeme und eine vaginale Dysbiose häufiger auf.

In der weiteren statistischen Auswertung zeigte sich bei 28 Patientinnen ein rezidivierender Ureaplasmennachweis. Vergleich man diese Gruppe mit den negativ Getesteten, zeigte sich hier ein erhöhtes gleichzeitiges Vorkommen von Ureaplasmen mit Koagulase-negativen Staphylokokken und Chlamydien. An Schwangerschaftskomplikationen traten Harnwegsinfekte, ein Diabetes mellitus und eine Proteinurie häufiger auf. Die Geburtskomplikationen zeigten sich nicht signifikant verändert.

Bei 31 Patientinnen lag eine nachgewiesene, nicht behandelte peripartale Infektion mit Ureaplasmen vor. Hier zeigten sich in der Positivgruppe Geburtskomplikationen deutlich erhöht. Signifikant vermehrt waren eine histologische Chorioamnionitis, Geburtsgewichtverminderung, ein ARDS-Syndrom, die Notwendigkeit für eine Intensivtherapie, eine Intubation, eine cPAP-Beatmung und eine Antibiotikatherapie. Anamnestische Angaben einer früheren Abtreibung waren ebenfalls erhöht.

Weiterhin wurde bei einem Ureaplasmennachweis auch die jeweilige Konzentration der Besiedlung verifiziert. Bei 30 Schwangeren wurde eine starke Infektion durch Ureaplasmen nachgewiesen. 50 Patientinnen zeigten dagegen eine leichte Infektion. In 26 Fällen zeigte sich eine reine Kolonisation. Im Vergleich der Patientinnen mit einer starken Infektion zu denen mit einer geringen Konzentration zeigten sich weder bei den Schwangerschaftskomplikationen noch bei den Geburtskomplikationen signifikante Unterschiede. Stellte man dagegen Patientinnen mit einer starken Infektion nicht Besiedelten gegenüber, waren hier eine Notwendigkeit zur Intensivtherapie des Neugeborenen, ein ARDS-Syndrom und eine Geburtsgewichtverminderung vermehrt auffällig. Beim Vergleich von Schwangeren mit einer geringeren Konzentration an

Ureaplasmen gegenüber Unbesiedelten zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier waren die Notwendigkeit zur Intensivtherapie und die Geburt eines Kindes mit verringertem Geburtsgewicht signifikant erhöht. Ein ARDS-Syndrom trat hier nicht so häufig auf, allerdings mussten mehr Neugeborene intubiert werden.

Bei einer nachgewiesenen Besiedlung wurde von den Ureaplasmen ein Antibiotogramm mit gängigen Antibiotika angelegt. Es konnten in 6,6 % Resistenzen gegen Erythromycin und in knapp 1 % Resistenzen gegen Tetrazykline und Ofloxacin nachgewiesen werden. Eine Wirkungseinschränkung kam am häufigsten gegen Ofloxacin mit knapp 10 % vor. Wirkungseinschränkungen gegen Erythromycin bestanden in knapp 4 %. Gegen Josamycin und Pristinamycin traten keine Resistenzen sondern lediglich in drei Fällen eine Wirkungsabschwächung auf. Nach der Differenzierung der Biovare zeigten sich in der *U. urealyticum* Gruppe keine Resistenzen. Es trat hier nur eine Wirkungsabschwächung gegen Ofloxacin auf. In der *U. parvum* Gruppe traten Resistenzen gegen unterschiedliche Antibiotika einschließlich Erythromycin auf. Es lag aber keine Multiresistenz vor.

Beide Biovare zeigten Auswirkungen auf die Entwicklung des Neugeborenen, wobei *U. parvum* deutlich häufiger vorkam. Ureaplasmen übten eher Einflüsse auf das Ungeborene aus, als auf die Schwangere. Einflüsse auf das Kind konnten auch bei geringerer Ureaplasmenkonzentration beobachtet werden. Besonders gefährdet für Komplikationen waren untherapierte peripartale Infektionen. Rezidivierende Infektionen waren nicht selten. Resistenzen und Wirkungsabschwächungen gegen unterschiedliche Antibiotika kamen vor.

8 Literaturliste

1. Aaltone R, Jalava J, Laurikainen E, Karkkainen U, Alanen A. Cervical ureaplasma urealyticum colonization: comparison of PCR and culture for its detection and association with preterm birth. *Scand J Infect Dis* 34 (1): 35-40, 2002.
2. Abdulrazzak AA, Bakr SS. Role of mycoplasma in male infertility. *East Mediterr Health J* 6 (1): 149-55, 2000.
3. Abele-Horn M, Blendinger C, Becher C, Emmerling P, Ruckdeschel G. Evaluation of commercial kits for quantitative identification and tests on antibiotic susceptibility of genital mycoplasmas. *Zentralbl Bakteriologie* 284 (4): 540-9, 1996.
4. Abele-Horn M, Genzel-Boroviczeny O, Uhlig T, Zimmermann A, Peters J, Scholz M. Ureaplasma urealyticum colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 157 (12): 1004-11, 1998.
5. Abele-Horn M, Hentschel J. [Ureaplasma urealyticum in newborn and premature infants. Its association with bronchopulmonary dysplasia]. *Dtsch Med Wochenschr* 117 (11): 408-14, 1992.
6. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczeny O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal Ureaplasma urealyticum colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection* 25 (5): 286-91, 1997.
7. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79 (11): 973-8, 2000.
8. Abele-Horn M, Wolff C, Dressel P, Pfaff F, Zimmermann A. Association of Ureaplasma urealyticum biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients, and gynecological patients with pelvic inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 35 (5): 1199-202, 1997.
9. Abele-Horn M, Wolff C, Dressel P, Zimmermann A, Vahlensieck W, Pfaff F, Ruckdeschel G. Polymerase chain reaction versus culture for detection of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15 (7): 595-8, 1996.
10. Alfa MJ, Embree JE, Degagne P, Olson N, Lertzman J, Macdonald KS, Macdonald NT, Hall PF. Transmission of Ureaplasma urealyticum from mothers to full and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 14 (5): 341-5, 1995.
11. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74 (1): 14-22, 1983.

12. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, Savage K, Goldenberg RL. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 101 (6): 1183-9, 2003.
13. Andrews WW, Shah SR, Goldenberg RL, Cliver SP, Hauth JC, Cassell GH. Association of post-cesarean delivery endometritis with colonization of the chorioamnion by *Ureaplasma urealyticum*. *Obstet Gynecol* 85 (4): 509-14, 1995.
14. Antsaklis A, Daskalakis G, Michalakis S, Aravantinos D. Erythromycin treatment for subclinical *Ureaplasma urealyticum* infection in preterm labor. *Fetal Diagn Ther* 12 (2): 89-92, 1997.
15. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with *ureaplasma urealyticum* in very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 3 (1): 10, 2003.
16. Bebear C, de Barbeyrac B, Bebear CM, Renaudin H, Allery A. New developments in diagnostic and treatment of mycoplasma infections in humans. *Wien Klin Wochenschr* 109 (14-15): 594-9, 1997.
17. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, Gruson D, Lefrancois M, Bebear C. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone-resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (9): 2557-60, 2000.
18. Benedetto C, Tibaldi C, Marozio L, Marini S, Masuelli G, Pelissetto S, Sozzani P, Latino MA. Cervicovaginal infections during pregnancy: epidemiological and microbiological aspects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 16 Suppl 2: 9-12, 2004.
19. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, Rostgaard K, Bjorksten B, Melbye M. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 110 (1): 72-7, 2002.
20. Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR, Ourth DD. *Ureaplasma* in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol* 75 (2): 171-7, 2003.
21. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. *Ureaplasma/Mycoplasma*-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. *J Perinatol* 19 (4): 275-7, 1999.
22. Blanchard A, Hentschel J, Duffy L, Baldus K, Cassell GH. Detection of *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid, and in the respiratory tract of newborns. *Clin Infect Dis* 17 Suppl 1: S148-53, 1993.
23. Bowman ED, Dharmalingam A, Fan WQ, Brown F, Garland SM. Impact of erythromycin on respiratory colonization of *Ureaplasma urealyticum* and the development of chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 17 (7): 615-20, 1998.
24. Buhner C, Hoehn T, Hentschel J. Role of erythromycin for treatment of incipient chronic lung disease in preterm infants colonised with *Ureaplasma urealyticum*. *Drugs* 61 (13): 1893-9, 2001.

25. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, Lee ML, Rettig PJ, Regan JA, Geromanos KL, et al. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 164 (3): 728-33, 1991.
26. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaidis KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1): 54-9, 1996.
27. Cassell GH. *Ureaplasmas of human: with emphasis upon maternal and neonatal infections. Future considerations: maternal and neonatal aspects.* *Pediatr Infect Dis* 5 (6 Suppl): S341-4, 1986.
28. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 6 (1): 69-87, 1993.
29. Cedillo-Ramirez L, Gil C, Zago I, Yanez A, Giono S. Association of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* with some indicators of nonspecific vaginitis. *Rev Latinoam Microbiol* 42 (1): 1-6, 2000.
30. Chancock RM HL, Barile MF. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. *Proc Natl Acad Sci USA* 48: 41-49, 1962.
31. Chua KB, Ngeow YF, Lim CT, Ng KB, Chye JK. Colonization and transmission of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from mothers to full and preterm babies by normal vaginal delivery. *Med J Malaysia* 54 (2): 242-6, 1999.
32. Chua KB, Ngeow YF, Ng KB, Chye JK, Lim CT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* isolation from cervical secretions of pregnant women and nasopharyngeal secretions of their babies at delivery. *Singapore Med J* 39 (7): 300-2, 1998.
33. Cordero L, Coley BD, Miller RL, Mueller CF. Bacterial and *Ureaplasma* colonization of the airway: radiologic findings in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 17 (6): 428-33, 1997.
34. Cordova CM, Cunha RA. Relevant prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* serogroups in HIV-1 infected men without urethritis symptoms. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42 (4): 185-8, 2000.
35. Curzik D, Drazancic A, Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 16 (3): 187-92, 2001.
36. Dammann O, Allred EN, Genest DR, Kundsinn RB, Leviton A. Antenatal mycoplasma infection, the fetal inflammatory response and cerebral white matter damage in very-low-birthweight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17 (1): 49-57, 2003.
37. de Barbeyrac B, Dupon M, Rodriguez P, Renaudin H, Bebear C. A Tn1545-like transposon carries the tet(M) gene in tetracycline resistant strains of *Bacteroides ureolyticus* as well as *Ureaplasma urealyticum* but not *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 37 (2): 223-32, 1996.
38. De Silva NS, Quinn PA. Endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 23 (2): 354-9, 1986.

39. De Silva NS, Quinn PA. Localization of endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 29 (7): 1498-503, 1991.
40. DeSilva NS, Quinn PA. Characterization of phospholipase A1, A2, C activity in *Ureaplasma urealyticum* membranes. *Mol Cell Biochem* 201 (1-2): 159-67, 1999.
41. Dienes L EG. Observation of the L-organism of Klineberger. Vol. 36, p. 740-744, 1937.
42. Domingues D, Tavira LT, Duarte A, Sanca A, Prieto E, Exposto F. *Ureaplasma urealyticum* biovar determination in women attending a family planning clinic in Guine-Bissau, using polymerase chain reaction of the multiple-banded antigen gene. *J Clin Lab Anal* 16 (2): 71-5, 2002.
43. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 183 (2): 431-7, 2000.
44. Duffy LB, Crabb D, Searcey K, Kempf MC. Comparative potency of gemifloxacin, new quinolones, macrolides, tetracycline and clindamycin against *Mycoplasma* spp. *J Antimicrob Chemother* 45 Suppl 1: 29-33, 2000.
45. Dyke MP, Grauaug A, Kohan R, Ott K, Andrews R. *Ureaplasma urealyticum* in a neonatal intensive care population. *J Paediatr Child Health* 29 (4): 295-7, 1993.
46. Eaton MD MG, van Herick,. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chicken embryos. *J Exp Med* 79: 649-668, 1944.
47. Echahidi F, Muyldermans G, Lauwers S, Naessens A. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for serotyping *ureaplasma urealyticum* strains using monoclonal antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 8 (1): 52-7, 2001.
48. Echahidi F, Muyldermans G, Lauwers S, Naessens A. Development of monoclonal antibodies against *Ureaplasma urealyticum* serotypes and their use for serotyping clinical isolates. *Clin Diagn Lab Immunol* 7 (4): 563-7, 2000.
49. Echahidi F, van Geel K, Lauwers S, Naessens A. Comparison of two methods for serotyping *Ureaplasma urealyticum* clinical isolates. *J Microbiol Methods* 49 (2): 157-61, 2002.
50. Erbeling EJ, Quinn TC. Urethritis treatment. *Dermatol Clin* 16 (4): 735-8, xi-xii, 1998.
51. Fenkei V, Yilmazer M, Aktepe OC. Have *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections any significant effect on women fertility? *Infez Med* 10 (4): 220-3, 2002.
52. Garland SM, Murton LJ. Neonatal meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J* 6 (9): 868-70, 1987.
53. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 187 (3): 518-21, 2003.
54. Gil-Juarez C, Calderon BA, Montero J, Yanez A, Cedillo L. Detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in women sexually active or not. *Rev Latinoam Microbiol* 38 (2): 81-8, 1996.

55. Ginsburg KS, Kundsinn RB, Walter CW, Schur PH. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35 (4): 429-33, 1992.
56. Glass JL GJ, Lefkowitz EJ, Chen EY, Cassel GH. The *Ureaplasma* genome project. *IOM Letters* 4: 12, 1996.
57. Grattard F, Soleihac B, De Barbeyrac B, Bebear C, Seffert P, Pozzetto B. Epidemiologic and molecular investigations of genital mycoplasmas from women and neonates at delivery. *Pediatr Infect Dis J* 14 (10): 853-8, 1995.
58. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of *ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81 (3): F162-7, 1999.
59. Hannan PC, Woodnutt G. In vitro activity of gemifloxacin (SB 265805; LB20304a) against human mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother* 45 (3): 367-9, 2000.
60. Harasawa R, Kanamoto Y. Differentiation of two biovars of *Ureaplasma urealyticum* based on the 16S-23S rRNA intergenic spacer region. *J Clin Microbiol* 37 (12): 4135-8, 1999.
61. Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim DA. Cervical *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmal infections in pregnancy. *Epidemiology and outcomes. Jama* 250 (13): 1721-7, 1983.
62. Hentschel J, Abele-Horn M, Peters J. *Ureaplasma urealyticum* in the cerebrospinal fluid of a premature infant. *Acta Paediatr* 82 (8): 690-3, 1993.
63. Herrmann R. Genome structure and organisation. In: Maniloff J MR, Finch LR, Baseman JB., ed. *Mycoplasmas. Molecular Biology and Pathogenesis*. Washington, D:C:: American society for microbiology, pp. 157-168, 1992.
64. Himmelreich R HH, Plagens H, Pirkl E, Li BC, Herrmann R. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucl Acids Res* 24: 4420-4449, 1996.
65. Horowitz S, Horowitz J, Mazor M, Porath A, Glezerman M. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 48 (1): 15-9, 1995.
66. Horowitz S, Mazor M, Horowitz J, Glezerman M. Antibodies as reagents for identification of intraamniotic infection with *Ureaplasma urealyticum* during pregnancy. *Isr J Med Sci* 30 (5-6): 450-4, 1994.
67. Jacobs E. [Diagnosis of chlamydia and mycoplasma infections of the respiratory tract]. *Immun Infekt* 20 (2): 53-5, 1992.
68. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr* 87 (10): 1079-84, 1998.
69. Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V, Gavriili S, Peppas K, Kostalos C, Petrochilou V, Michalakis S. Maternal genital colonization with *ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clin Infect Dis* 39 (8): 1113-22, 2004.

70. Kenney RT, Li JS, Clyde WA, Jr., Wall TC, O'Connor CM, Campbell PT, Van Trigt P, Corey GR. Mycoplasmal pericarditis: evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis* 17 Suppl 1: S58-62, 1993.
71. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (9): 2604-8, 2001.
72. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 357 (9261): 979-88, 2001.
73. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 357 (9261): 989-94, 2001.
74. Keski-Nisula L, Kirkinen P, Katila ML, Ollikainen M, Suonio S, Saarikoski S. Amniotic fluid *U. urealyticum* colonization: significance for maternal periparturient infections at term. *Am J Perinatol* 14 (3): 151-6, 1997.
75. Kim M, Kim G, Romero R, Shim SS, Kim EC, Yoon BH. Biovar diversity of *Ureaplasma urealyticum* in amniotic fluid: distribution, intrauterine inflammatory response and pregnancy outcomes. *J Perinat Med* 31 (2): 146-52, 2003.
76. Knox CL, Cave DG, Farrell DJ, Eastment HT, Timms P. The role of *Ureaplasma urealyticum* in adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 37 (1): 45-51, 1997.
77. Koch A, Bilina A, Teodorowicz L, Stary A. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sexually transmitted diseases. *Wien Klin Wochenschr* 109 (14-15): 584-9, 1997.
78. Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. *J Clin Microbiol* 38 (3): 1175-9, 2000.
79. Kong F, Zhu X, Wang W, Zhou X, Gordon S, Gilbert GL. Comparative analysis and serovar-specific identification of multiple-banded antigen genes of *Ureaplasma urealyticum* biovar 1. *J Clin Microbiol* 37 (3): 538-43, 1999.
80. Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 55 (1): 61-8, 2004.
81. Kundsinn RB, Leviton A, Allred EN, Poulin SA. *Ureaplasma urealyticum* infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely. *Obstet Gynecol* 87 (1): 122-7, 1996.
82. Li YH, Chen M, Brauner A, Zheng C, Skov Jensen J, Tullus K. *Ureaplasma urealyticum* induces apoptosis in human lung epithelial cells and macrophages. *Biol Neonate* 82 (3): 166-73, 2002.

83. Lucier TS, Heitzman K, Liu SK, Hu PC. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (12): 2770-3, 1995.
84. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD003744, 2004.
85. Machado AA, Zorzi AR, Gleria AE, Donadi EA. Frequency of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections in women with systemic lupus erythematosus. *Rev Soc Bras Med Trop* 34 (3): 243-7, 2001.
86. Maher CF, Haran MV, Farrell DJ, Cave DG. *Ureaplasma urealyticum* chorioamnionitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 34 (4): 477-9, 1994.
87. Martinelli F, Garrafa E, Turano A, Caruso A. Increased frequency of detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in AIDS patients without urethral symptoms. *J Clin Microbiol* 37 (6): 2042-4, 1999.
88. Martinez MA, Ovalle A, Santa-Cruz A, Barrera B, Vidal R, Aguirre R. Occurrence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma parvum* (*Ureaplasma urealyticum* biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (*Ureaplasma urealyticum* biovar 2) from patients with adverse pregnancy outcomes and normal pregnant women. *Scand J Infect Dis* 33 (8): 604-10, 2001.
89. McCormack WM. Epidemiology of *Mycoplasma hominis*. *Sex Transm Dis* 10 (4 Suppl): 261-2, 1983.
90. Mhanna MJ, DeLong LJ, Aziz HF. The value of *Ureaplasma urealyticum* tracheal culture and treatment in premature infants following an acute respiratory deterioration. *J Perinatol* 23 (7): 541-4, 2003.
91. Mitsunari M, Yoshida S, Deura I, Horie S, Tsukihara S, Harada T, Irie T, Terakawa N. Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophlogistic microorganisms on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res* 31 (1): 16-21, 2005.
92. Naessens A, Foulon W, Breynaert J, Lauwers S. Serotypes of *Ureaplasma urealyticum* isolated from normal pregnant women and patients with pregnancy complications. *J Clin Microbiol* 26 (2): 319-22, 1988.
93. Nelson S, Matlow A, Johnson G, Th'ng C, Dunn M, Quinn P. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in endotracheal tube aspirates from neonates by PCR. *J Clin Microbiol* 36 (5): 1236-9, 1998.
94. Newton ER, Piper JM, Shain RN, Perdue ST, Peairs W. Predictors of the vaginal microflora. *Am J Obstet Gynecol* 184 (5): 845-53; discussion 853-5, 2001.
95. Nocard, Roux. The microbe of pleuropneumonia. 1896. *Rev Infect Dis* 12 (2): 354-8, 1990.
96. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Grove D. Preterm labour--is *Mycoplasma hominis* involved? *S Afr Med J* 92 (3): 235-7, 2002.
97. Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 8 (1): 12-6, 1999.

98. Ollikainen J. Perinatal *Ureaplasma urealyticum* infection increases the need for hospital treatment during the first year of life in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 30 (5): 402-5, 2000.
99. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M, Katila ML, Heinonen K. Hydrops fetalis associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Acta Paediatr* 81 (10): 851-2, 1992.
100. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M, Katila ML, Heinonen K. *Ureaplasma urealyticum* cultured from brain tissue of preterm twins who died of intraventricular hemorrhage. *Scand J Infect Dis* 25 (4): 529-31, 1993.
101. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M, Sarkkinen H, Heinonen K. *Ureaplasma urealyticum* infection associated with acute respiratory insufficiency and death in premature infants. *J Pediatr* 122 (5 Pt 1): 756-60, 1993.
102. Palazzi C, D'Amico E, Izzo F, Pace-Palitti V, Petricca A. *Ureaplasma urealyticum* as a possible cause of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Scand J Rheumatol* 31 (2): 97-9, 2002.
103. Patterson AM, Taciak V, Lovchik J, Fox RE, Campbell AB, Viscardi RM. *Ureaplasma urealyticum* respiratory tract colonization is associated with an increase in interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha relative to interleukin 6 in tracheal aspirates of preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 17 (4): 321-8, 1998.
104. Potasman I, Oren A, Srugo I. Isolation of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from public toilet bowls. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20 (1): 66-8, 1999.
105. Povlsen K, Bjornelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21 (2): 97-101, 2002.
106. Povlsen K, Jensen JS, Lind I. Detection of *Ureaplasma urealyticum* by PCR and biovar determination by liquid hybridization. *J Clin Microbiol* 36 (11): 3211-6, 1998.
107. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20 (1): 65-7, 2001.
108. Robertson JA, Howard LA, Zinner CL, Stemke GW. Comparison of 16S rRNA genes within the T960 and parvo biovars of ureaplasmas isolated from humans. *Int J Syst Bacteriol* 44 (4): 836-8, 1994.
109. Robertson JA, Stemke GW, Davis JW, Jr., Harasawa R, Thirkell D, Kong F, Shepard MC, Ford DK. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. *Int J Syst Evol Microbiol* 52 (Pt 2): 587-97, 2002.
110. Robertson JA, Vekris A, Bebear C, Stemke GW. Polymerase chain reaction using 16S rRNA gene sequences distinguishes the two biovars of *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol* 31 (4): 824-30, 1993.
111. Ruf B, Klauwer D, Reiss I, Schiefer HG, Gortner L. [Colonisation of the airways with *ureaplasma urealyticum* as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants?]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 206 (5): 187-92, 2002.

112. Sanchez PJ. Perinatal transmission of *Ureaplasma urealyticum*: current concepts based on review of the literature. *Clin Infect Dis* 17 Suppl 1: S107-11, 1993.
113. Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequen L, Vernhes JP, De Barbeyrac B, Bannwarth B, Bebear C, Dehais J. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 36 (3): 310-4, 1997.
114. Schwartz MA, Hooton TM. Etiology of nongonococcal nonchlamydial urethritis. *Dermatol Clin* 16 (4): 727-33, xi, 1998.
115. Sendag F, Terek C, Tuncay G, Ozkinay E, Guven M. Single dose oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal mucopurulent endocervicitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40 (1): 44-7, 2000.
116. Shepard M. The recovery of pleuropneumonia-like organisms from negro men with and without non-gonococcal urethritis. *American Journal of syphilis, gonorrhoea and venereal diseases* 38: 113-124, 1954.
117. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Rusinovic M, Strapac Z, Vukovic J. Azithromycin and doxycycline in the treatment of female patients with acute urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum*: significance of duration of clinical symptoms. *Drugs Exp Clin Res* 27 (4): 135-9, 2001.
118. Skerk V, Schonwald S, Strapac Z, Beus A, Francetic I, Krhen I, Lesko V, Vukovic J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by *Ureaplasma urealyticum* treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 12 (6): 533-5, 2000.
119. Skevaki C, Kafetzis DA. *Ureaplasma urealyticum* airway colonization and pulmonary outcome in neonates. *Expert Rev Anti Infect Ther* 1 (1): 183-91, 2003.
120. Smith DG, Russell WC, Ingledew WJ, Thirkell D. Hydrolysis of urea by *Ureaplasma urealyticum* generates a transmembrane potential with resultant ATP synthesis. *J Bacteriol* 175 (11): 3253-8, 1993.
121. Taylor-Robinson D, Furr PM. Genital mycoplasma infections. *Wien Klin Wochenschr* 109 (14-15): 578-83, 1997.
122. Taylor-Robinson D, Furr PM. Observations on experimental colonisation of mice by ureaplasmas of human origin. *J Med Microbiol* 51 (10): 866-70, 2002.
123. Taylor-Robinson D, Renton A. Diagnostic tests that are worthwhile for patients with sexually transmitted bacterial infections in industrialized countries. *Int J STD AIDS* 10 (1): 1-4, 1999.
124. Teng LJ, Zheng X, Glass JI, Watson HL, Tsai J, Cassell GH. *Ureaplasma urealyticum* biovar specificity and diversity are encoded in multiple-banded antigen gene. *J Clin Microbiol* 32 (6): 1464-9, 1994.
125. Theilen U, Lyon AJ, Fitzgerald T, Hendry GM, Keeling JW. Infection with *Ureaplasma urealyticum*: is there a specific clinical and radiological course in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89 (2): F163-7, 2004.
126. van der Schee C, Sluiters HJ, van der Meijden WI, van Beek P, Peerbooms P, Verbrugh H, van Belkum A. Host and pathogen interaction during vaginal infection by *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* or *Ureaplasma urealyticum*. *J Microbiol Methods* 45 (1): 61-7, 2001.

127. Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CC, Duffy L, Cassell GH. Lung pathology in premature infants with *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Dev Pathol* 5 (2): 141-50, 2002.
128. Volgmann T, Ohlinger R, Panzig B. *Ureaplasma urealyticum*-harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. *Arch Gynecol Obstet* 273 (3): 133-9, 2005.
129. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Antibiotic susceptibilities and therapeutic options for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 11 (1): 23-9, 1992.
130. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Systemic neonatal infection due to *Ureaplasma urealyticum*. *Clin Infect Dis* 17 Suppl 1: S131-5, 1993.
131. Waites KB, Figarola TA, Schmid T, Crabb DM, Duffy LB, Simecka JW. Comparison of agar versus broth dilution techniques for determining antibiotic susceptibilities of *Ureaplasma urealyticum*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 14 (3): 265-71, 1991.
132. Walther T, Retzlaff C, Stepan H, Faber R. A simple technique to isolate DNA and supernatant of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *J Perinat Med* 26 (2): 123-4, 1998.
133. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr* 127 (4): 640-4, 1995.
134. Wientzen RL. Genital mycoplasmas and the pediatrician. *Pediatr Infect Dis J* 9 (4): 232-5, 1990.
135. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Duffy LB, Cassell GH. Effects of antenatal colonization with *ureaplasma urealyticum* on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res* 54 (6): 797-807, 2003.
136. Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS, Jun JK. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 183 (5): 1130-7, 2000.
137. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, Jun JK. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 189 (4): 919-24, 2003.
138. Zheng X, Teng LJ, Watson HL, Glass JI, Blanchard A, Cassell GH. Small repeating units within the *Ureaplasma urealyticum* MB antigen gene encode serovar specificity and are associated with antigen size variation. *Infect Immun* 63 (3): 891-8, 1995.
139. Zheng X, Watson HL, Waites KB, Cassell GH. Serotype diversity and antigen variation among invasive isolates of *Ureaplasma urealyticum* from neonates. *Infect Immun* 60 (8): 3472-4, 1992.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1-1: Taxonomie Ureaplasma urealyticum	10
Tabelle 1-2: Ureaplasmen im Tierreich	10
Tabelle 1-3: Eigenschaften U. urealyticum und M. hominis	12
Tabelle 1-4: Prävalenzen der Serovare (49, 92).....	21
Tabelle 1-5: Erkrankungen durch Ureaplasmen.....	23
Tabelle 1-6: Eigenschaften von Mycoplasmenkolonien	30
Tabelle 1-7: Antibiotikasensibilität gegen Ureaplasmenbiovare	37
Tabelle 3-1: Primer zur Bioartypisierung.....	41
Tabelle 3-2: Signifikanzniveaus	50
Tabelle 4-1: Mikrobiologie beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	56
Tabelle 4-2: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren.....	56
Tabelle 4-3: Geburtsdaten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	58
Tabelle 4-4: Kindliche Daten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten und unbesiedelten Schwangeren	64
Tabelle 4-5: Statistik der Diagrammwerte	65
Tabelle 4-6: Mikrobiologie bei Besiedelten mit dem Biovar U. urealyticum.....	66
Tabelle 4-7: Schwangerschaftskomplikationen bei Besiedelten mit dem Biovar U. urealyticum.....	67
Tabelle 4-8: Geburtsdaten bei Besiedelten mit dem Biovar U. urealyticum	68
Tabelle 4-9: Mikrobiologie beim Vergleich der mit dem Biovar U. urealyticum-besiedelten mit- unbesiedelten Schwangeren.....	69
Tabelle 4-10: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der mit dem Biovar U. urealyticum-besiedelten mit- unbesiedelten Schwangeren	69
Tabelle 4-11: Geburtsdaten beim Vergleich der mit dem Biovar U. urealyticum-besiedelten mit- unbesiedelten Schwangeren.....	70

Tabelle 4-12: Mikrobiologie beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit-unbesiedelten Schwangeren	72
Tabelle 4-13: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit –unbesiedelten Schwangeren	73
Tabelle 4-14: Geburtsdaten beim Vergleich der mit dem Biovar U. parvum-besiedelten mit –unbesiedelten Schwangeren.....	74
Tabelle 4-15: Mikrobiologie beim Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	76
Tabelle 4-16: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	77
Tabelle 4-17: Kindliche Daten beim Vergleich der U. parvum-besiedelten mit den U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	80
Tabelle 4-18: Geburtsdaten beim Vergleich der U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	81
Tabelle 4-19: Mikrobiologie beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	83
Tabelle 4-20: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	84
Tabelle 4-21: Geburtsdaten beim Vergleich von definitiv bei Geburt besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	85
Tabelle 4-22: Mikrobiologie beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	86
Tabelle 4-23: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	87
Tabelle 4-24: Geburtsdaten beim Vergleich von rezidivierend besiedelten- mit unbesiedelten Schwangeren	88
Tabelle 4-25: Mikrobiologie bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen.....	89
Tabelle 4-26: Schwangerschaftskomplikationen bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen.....	90
Tabelle 4-27: Geburtsdaten bei unterschiedlichen Ureaplasmenkonzentrationen.....	91
Tabelle 4-28: Mikrobiologie beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren	92
Tabelle 4-29: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren	93
Tabelle 4-30: Geburtsdaten beim Vergleich einer starken Ureaplasmeninfektion mit unbesiedelten Schwangeren	94

Tabelle 4-31: Mikrobiologie beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren	95
Tabelle 4-32: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren	96
Tabelle 4-33: Geburtsdaten beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion oder Kolonisierung mit unbesiedelten Schwangeren	97
Tabelle 4-34: Mikrobiologie beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren	98
Tabelle 4-35: Schwangerschaftskomplikationen beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren	98
Tabelle 4-36: Geburtsdaten beim Vergleich einer leichten Ureaplasmeninfektion mit einer starken Infektion bei Schwangeren	99
Tabelle 4-37: Antibiotikaresistenzen von Ureaplasmen	101
Tabelle 5-1: Häufigkeiten verschiedener Bakterien in der Schwangerschaft im Urogenitaltrakt	118
Tabelle 5-2: MIC-Werte verschiedener Antibiotika gegen Ureaplasmen.....	138

9.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 4-1: Alter der Mutter bei Geburt beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelte mit unbesiedelten Schwangeren.....	52
Abbildung 4-2: Gravidität der Schwangeren beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelte mit unbesiedelten Schwangeren.....	53
Abbildung 4-3: Zeitpunkt des Ureaplasmenachweises in der Schwangerschaft	54
Abbildung 4-4: vaginaler pH-Wert beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	54
Abbildung 4-5: Kindslage beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	57
Abbildung 4-6: Plazentahistologie beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	59
Abbildung 4-7: Schwangerschaftswoche der Geburt beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	60
Abbildung 4-8: Geburtsgewichte beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	60
Abbildung 4-9: APGAR-Wert nach 1 Minute beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	61
Abbildung 4-10: APGAR-Wert nach 5 Minuten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	62
Abbildung 4-11: APGAR-Wert nach 10 Minuten beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	62
Abbildung 4-12: Körperlänge der Neugeborenen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	63
Abbildung 4-13: Kopfumfang der Neugeborenen beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	63
Abbildung 4-14: Postpartaler Nabelschnur-pH-Wert beim Vergleich von ureaplasmenbesiedelten mit unbesiedelten Schwangeren	64
Abbildung 4-15: Alter der Mutter bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	75
Abbildung 4-16: APGAR-Wert nach 1 Minute bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	78

Abbildung 4-17: APGAR-Wert nach 5 Minute bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren.....	78
Abbildung 4-18: APGAR-Wert nach 10 Minute bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren.....	79
Abbildung 4-19: Körperlänge bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	79
Abbildung 4-20: Kopfumfang bei U. parvum-besiedelten und U. urealyticum-besiedelten Schwangeren	80

9.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät oder Universität vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

9.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. B. Panzig, die mir die Arbeit erst ermöglichte und den Verlauf mit Geduld verfolgte.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, die direkt oder indirekt an der Entstehung der Doktorarbeit beteiligt waren.

Besonderer Dank gilt hier den Mitarbeitern der Labore, welche mir die Möglichkeit verschafften, die Versuche dieser Arbeit durchzuführen, und mir mit Rat zur Seite standen. Insbesondere danke ich hier Frau Schalimov, die mich in die praktischen Fertigkeiten einführte.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. med. W. Straube, der mir die Bearbeitung der gynäkologischen Akten ermöglichte.

Ich danke außerdem Frau Schmidt, die mir eine große Hilfe bei der Bereitstellung der Krankenakten aus dem Archiv der gynäkologischen Klinik war.

9.5 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Föste
Vornahme	René
Geburtsdatum	25. September 1975
Geburtsort	Münster
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch-lutherisch
Vater	Reinhold Föste
Mutter	Ursula Föste, geborene Schlüer
Bruder	Marcel Föste

Schulbildung

Klosterschule Bielefeld

Ratsgymnasium Bielefeld

Saint-Andrews-Sewanee-School, Tennessee, USA

Ceciliengymnasium Bielefeld, Abitur

Studium

1997-2002

Medizinische Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Praktisches Jahr

2001-2002

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie bei Prof. Dr. med. Dr. H.-R. Metelmann

Universitätsklinik und Poliklinik für Chirurgie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald bei Prof. Dr. med. Heidecke

Kardiologische Wacheinheit der Universitätsklinik der inneren Medizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald bei Prof. Dr. med. Felix

Arzt im Praktikum

2002-2004

Klinik für Chirurgie, Krankenhauses München Bogenhausen bei Prof. Dr. med. Heitland

Assistenzarzt

2004

Abteilung für Chirurgie, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn bei Prof. Dr. med. Schmidt

Untersuchungen zur Ureaplasmenkolonisation in der Schwangerschaft

René Föste

Thesen:

1. Ureaplasmen sind häufig vorkommende Erreger, die Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben können.
2. Die PCR ist eine geeignete Methode um eine Biovardifferenzierung zu erreichen
3. Mit Ureaplasmen besiedelte Schwangere sind tendenziell jünger gegenüber nicht besiedelten Schwangeren.
4. Anamnestisch berichten mit Ureaplasmen besiedelte Schwangere häufiger über frühere Fehlgeburten.
5. Die Gestationsdauer ist bei mit Ureaplasmen besiedelten Schwangeren gegenüber nicht besiedelten Schwangeren verkürzt.
6. Eine Ureaplasmenbesiedlung ist nicht mit vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitigem Wehen assoziiert.
7. Eine vaginale Dysbiose ist nicht mit einer Ureaplasmenbesiedlung assoziiert.
8. Mit Ureaplasmen besiedelte Schwangere haben ein höheres Risiko Kinder mit vermindertem Geburtsgewicht, reduzierter Körpergröße und geringerem Kopfumfang zu gebären.
9. Kindern von mit Ureaplasmen besiedelten Müttern zeigten häufiger ein ARDS-Syndrom mit einer Notwendigkeit zur Intensivtherapie und Intubation.
10. Die Kinder der positiv getesteten Mütter zeigten vermehrt tiefere APGAR-Werte und reduzierte Wachstumsmerkmale.

11. Bei mit Ureaplasmen besiedelten Schwangeren tritt Fieber unter der Geburt häufiger auf.
12. U. parvum ist das häufiger auftretende Biovar. Die Prävalenz vom Biovar U. urealyticum lag bei 6,5 %. U. parvum trat in 93,5 % der untersuchten Fälle auf. Ein gemeinsames Auftreten kam nicht vor.
13. Die mit U. urealyticum besiedelten Mütter sind tendenziell jünger als die mit U. parvum besiedelten.
14. Es traten nur bei den Kindern der mit U. urealyticum besiedelten Schwangeren zwei Todesfälle auf.
15. Die Verläufe mit einer U. urealyticum-Besiedlung zeigten sich tendenziell schwerwiegender gegenüber denen mit einer U. parvum-Besiedlung.
16. Bei mit U. urealyticum besiedelten Schwangeren trat häufiger Fieber unter der Geburt auf.
17. Geburtskomplikationen und Schwangerschaftskomplikationen sind bei den unterschiedlichen Biovaren nicht signifikant differierend.
18. Die Beobachtung weiterer Schwangerschaften mit einer U. urealyticum Besiedlung ist bei niedrigen Fallzahlen notwendig.
19. Im Vergleich von Unbesiedelten mit Besiedelten durch das Biovar U. urealyticum zeigte sich in der Positivgruppe ein signifikant erhöhtes Auftreten von anamnestischen Fehlgeburten und Abtreibungen sowie Kinder mit verringertem Geburtsgewicht, der Notwendigkeit zur Intubation und Fieber unter der Geburt.
20. Im Vergleich von Besiedelten mit U. parvum mit Unbesiedelten, zeigten sich in der Positivgruppe ein erhöhtes Auftreten einer Pyelonephritis sowie die erhöhte Notwendigkeit einer Intensivtherapie und Intubation. Es werden mehr Kinder mit verringertem Geburtsgewicht geboren. In der Negativgruppe traten Ödeme und eine vaginale Dysbiose häufiger auf.
21. Besonders gefährdet für Komplikationen sind untherapierte peripartale Infektionen mit Ureaplasmen.

22. Bei einem untherapierten Ureaplasmenachweis peripartal ist das Risiko einer Chorioamnionitis deutlich erhöht gegenüber unbesiedelten Schwangeren.
23. Komplikationen beim Neugeborenen wie eine Geburtsgewichtverminderung, ein ARDS-Syndrom, die Notwendigkeit für eine Intensivtherapie, eine Intubation, eine cPAP-Beatmung und eine Antibiotikatherapie waren bei einer untherapierten peripartalen Ureaplasmenbesiedlung der Mutter deutlich erhöht.
24. Rezidivierende Infektionen traten regelmäßig trotz Therapie auf.
25. Schwangere mit rezidivierendem Ureaplasmenachweis zeigten häufiger ein gleichzeitiges Auftreten von Koagulase-negativen Staphylokokken und Chlamydien.
26. Schwangere mit rezidivierendem Ureaplasmenachweis zeigten häufiger Harnwegsinfekte, einen Diabetes mellitus und eine Proteinurie.
27. Im Vergleich der Patientinnen mit einer starken Ureaplasmeninfektion zu denen mit einer geringen Konzentration zeigten sich weder bei den Schwangerschaftskomplikationen noch bei den Geburtskomplikationen signifikante Unterschiede.
28. Beim Vergleich zwischen Patientinnen mit einer starken Ureaplasmeninfektion mit nicht Besiedelten waren die Notwendigkeit zur Intensivtherapie des Neugeborenen, ein ARDS-Syndrom und eine Geburtsgewichtverminderung deutlich erhöht.
29. Beim Vergleich von Schwangeren mit einer geringen Ureaplasmenkonzentration oder einer Ureaplasmenkolonisation mit Unbesiedelten zeigten sich die Notwendigkeit zur Intensivtherapie und Intubation der Neugeborenen sowie die Geburt eines Kindes mit verringertem Geburtsgewicht signifikant erhöht.
30. Bei einer nachgewiesenen Besiedlung mit Ureaplasmen sollte ein Antibiogramm mit gängigen Antibiotika angelegt werden.
31. Resistenzen und Wirkungsabschwächungen gegen unterschiedliche Antibiotika kommen vor.

32. Es traten in 6,6 % Resistenzen gegen Erythromycin und in knapp 1 % Resistenzen gegen Tetrazykline und Ofloxacin auf.
33. Eine Wirkungseinschränkung kam am häufigsten gegen Ofloxacin mit knapp 10 % vor. Wirkungseinschränkungen gegen Erythromycin bestanden in knapp 4 %.
34. Gegen Josamycin und Pristinamycin traten keine Resistenzen sondern lediglich in drei Fällen Wirkungsabschwächungen auf.
35. Es zeigten sich keine Resistenzen bei dem Biovar *U. urealyticum*. Es trat hier nur eine Wirkungsabschwächung gegen Ofloxacin auf.
36. In der *U. parvum* Gruppe traten Resistenzen gegen unterschiedliche Antibiotika einschließlich Erythromycin auf.
37. Multiresistenz trat in dieser Studie nicht auf.
38. Beide Biovare zeigten Auswirkungen auf die Entwicklung des Neugeborenen, wobei *U. parvum* deutlich häufiger vorkam. Ureaplasmen übten eher Einflüsse auf das Ungeborene aus, als auf die Schwangere. Einflüsse auf das Kind konnten auch bei geringerer Ureaplasmenkonzentration beobachtet werden.