

Susanne C. S. Hettinger, geb. Handel
Dr. med.

Die Bedeutung der Zytokine als Prognosefaktoren für den Schwangerschaftsverlauf nach vorzeitigem Blasensprung

Geboren am 16.12.1970 in St. Louis, Missouri USA
Reifeprüfung (High School Diploma) am 04.06.1989 in St. Louis, Missouri USA
Studiengang von SS 1990 bis WS 1995/96
Physikum am 27.03.1992 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Columbia, Missouri USA
Staatsexamen am 06.05.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. E.-M. Grischke

In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Wertigkeit einiger Zytokine bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs nach vorzeitigem Blasensprung untersucht. Die Serumkonzentration der Zytokine Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) wurden bei 39 Patientinnen mit Blasensprung vor Abschluß der 37. Schwangerschaftswoche und 22 gesunden Schwangeren vergleichbaren Gestationsalters ermittelt. Die Zytokinspiegel wurden zusätzlich in Fruchtwasserproben von 5 Patientinnen und in Vaginalsekretproben von 7 Patientinnen und 4 Schwangeren der Kontrollgruppe bestimmt. Die Anamnese, Untersuchungsbefunde bei der Aufnahme, klinische und laborchemische Infektionsparameter sowie Ergebnisse bakteriologischer Untersuchungen wurden erfaßt. Der Verlauf einschließlich der Latenzzeit bis zur Entbindung und dem Zustand des Neugeborenen wurde dokumentiert.

Der Nachweis von Zytokinspiegeln war im Serum mittels neuerer, sensitiver Immunoassays möglich. Dabei kamen Quantikine Immunoassays von R&D Systems, Inc. (614 McKinley Place N.E., Minneapolis, Minnesota 55413, USA) zum Einsatz. Zur Bestimmung der TNF α -Konzentrationen wurde der Quantikine HS (high sensitivity) Immunoassay der gleichen Firma wegen seiner besonders niedrigen Nachweisgrenze verwendet. Erwartungsgemäß waren die Zytokinspiegel im Serum am niedrigsten. Im allgemeinen nahmen die Zytokinkonzentration in den untersuchten Medien in folgender Reihenfolge zu: Serum, Fruchtwasser, Vaginalsekret.

TNF- α war in allen Serumproben der Patientinnen mit VBS und der Kontrollgruppe meßbar, die Verteilung war in den beiden Gruppen nicht wesentlich verschieden. Interleukin-1 β wurde jeweils bei 18% der Patientinnen und der Kontrollgruppe im Serum nachgewiesen, die Konzentrationen waren ähnlich verteilt. Interleukin-2 war im Serum nur bei 3 der 39 Patientinnen mit VBS und bei keiner der gesunden Schwangeren meßbar. Interleukin-4 war in keiner Serumprobe nachweisbar.

Bei vorzeitigem Blasensprung waren IL-6 und IL-8 im Serum im Vergleich zu gesunden Schwangeren mit entsprechendem Gestationsalter erhöht. Interleukin-6 war im Serum von 60% der Patientinnen mit VBS, dagegen nur bei 1 der 22 gesunden Schwangeren über der Nachweisgrenze vorhanden. Der Unterschied zwischen den Verteilungen der IL-6-Spiegel im Serum war hochsignifikant ($p < 0,0001$). Der Median im Serum der Patientinnen mit VBS betrug 4,2 pg/ml. Interleukin-8 war bei 39% der Patientinnen mit VBS und 9% der gesunden Schwangeren im Serum meßbar. Die Verteilungen waren signifikant verschieden ($p = 0,007$) mit einem Mittelwert von 10,8 pg/ml bei den Patientinnen mit VBS und 1,9 pg/ml in der Kontrollgruppe.

Im Vaginalsekret fielen trotz der kleinen Probenzahl (7 Patientinnen mit VBS und 4 gesunde Schwangere) die wesentlich höheren Interleukin-6-Spiegel bei den Patientinnen auf. Bei den übrigen Zytokinen waren keine Trends sichtbar. Bei den Patientinnen waren die Mittelwerte der Zytokinspiegel im Vaginalsekret um einen Faktor 2 bis 50 mal höher als im Fruchtwasser. Ein Vergleich der Fruchtwasserzytokinspiegel der Patientinnen mit denen der Kontrollgruppe war nicht vorgesehen, da auf Amniozentesen zur Fruchtwasser-Probeentnahme verzichtet wurde.

Die klassischen Infektionsparameter und bakteriologischen Abstrichergebnisse enttäuschten durch ihre mangelnde prognostische Wertigkeit bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs. Lediglich bei fortgeschrittenen Entzündungen sind sie aussagekräftig. Dagegen wiesen Schwangere mit erhöhten IL-6- (größer/gleich 4,2 pg/ml) und IL-8- (über 0,1 pg/ml) Serumspiegeln nach vorzeitigem Blasensprung einen deutlich verkürzten weiteren Schwangerschaftsverlauf auf. Bei Kombination der IL-6- und IL-8-Bestimmungen im Serum stieg die prognostische Aussagekraft.

Auf dem Boden dieser Ergebnisse ist bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung der klinische Einsatz der IL-6- und IL-8-Bestimmung im Serum als aussagekräftige Hilfe zur therapeutischen Entscheidungsbildung zu empfehlen, nicht zuletzt wegen der geringen Invasivität des Verfahrens.

Lebenslauf

Personalien

Name: **Susanne C. S. Hettinger**, geb. Handel
Geburtsdatum: 16. Dezember 1970
Geburtsort: St. Louis, Missouri USA
Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Michael Hettinger
seit 9. Juli 1993
Eltern: Prof. Dr. Peter H. Handel, Professor der Physik
University of Missouri in St. Louis, USA
Christel Handel, geb. Knapp, Diplom-Handelslehrerin
Lehrkraft im Bereich Volkswirtschaft
St. Louis Community College, USA

Schulischer Werdegang

1975 - 1982: Mason Ridge Elementary School in St. Louis
1982 - 1989: Parkway West Junior & Senior High School in St. Louis
1986: 1. Halbjahr an der Deutschen Schule Tokio, Japan
4. Juni 1989: High School Diploma

Universitärer Werdegang

September 1989 - März 1990: Studium der Biologie an der
University of California at Santa Barbara
ab April 1990: Studium der Humanmedizin an der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
27. März 1992: Ärztliche Vorprüfung
23. März 1993: 1. Staatsexamen
5. April 1995: 2. Staatsexamen
6. Mai 1996: 3. Staatsexamen

Berufliche Erfahrung

Mai 1996 - November 1996: Arbeit an der Dissertation
Dezember 1996 - Mai 1998: Ärztin im Praktikum in der Ev. Diakonissen-Krankenhaus Karlsruhe-Rüppurr
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Juni 1998 - Dezember 1998: Abschließende Arbeit an der Dissertation
November 1998 - Januar 1999: Wiss. Mitarbeit in der Praxis für Pränataldiagnostik und gyn. Ultraschall
Dr. H. Meyberg, Ludwigsburg
seit Februar 1999: Assistenzärztin in dem Krankenhaus Siloah, Pforzheim
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Karlsruhe, den 14. August 1999

Susanne C. S. Hettinger