

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die prognostische Aussagekraft der sonographischen  
Zervixlängenmessung bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Ellen Osthues  
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med I. Fuchs

2. Prof. Dr. med. F. Kainer

3. Prof. Dr. med. J. Sehouli

Datum der Promotion: 24.02.2012

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>1</b>
1.1	Die Frühgeburt	
1.1.1	Vorzeitige Wehen	
1.1.2	Der vorzeitige Blasensprung	
1.2	Die Therapieoptionen bei drohender Frühgeburt	
1.2.1	Intravenöse Tokolytika	
1.2.2	Antibiotikatherapie	
1.2.3	Glukokortikoide	
1.2.4	Progesteron	
1.3	Die sonographische Zervixlängenmessung	
1.3.1	Die Technik der vaginal-sonographischen Zervixlängenmessung	
1.3.2	Die physiologische Zervixlänge in der Schwangerschaft	
1.3.3	Die Zervixlängenmessung als Screeningmethode	
1.3.4	Die Zervixlängenmessung bei Risikopatientinnen	
1.4	Der Fibronektintest	
1.5	Ziel der Studie	
<b>2</b>	<b>Patientinnen und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1	Das Patientinnenkollektiv	
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	
2.2.1	Einschlusskriterien	
2.2.2	Ausschlusskriterien	
2.3	Methoden	
2.3.1	Die Transvaginalsonographie (TVS)	
2.3.2	Datenerhebung	
2.3.3	Datenverarbeitung	
2.3.4	Statistik	
2.3.4.1	Der Kolmogorov- Smirnov- Test	
2.3.4.2	Parametrische Tests	
2.3.4.2.1	Der t-Test	
2.3.4.3	Nichtparametrische Tests	

2.3.4.3.1	Der Mann-Whitney-U-Test	
2.3.4.3.2	Der Wilcoxon-Test	
2.3.4.4	Die Korrelation	
2.3.4.5	Der Vierfelder-Chi-Quadrat-Test	
2.3.4.6	Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier	
2.3.4.7	ROC-Kurven	
2.3.4.8	Regressionsanalysen	
2.3.4.9	Varianzanalysen	
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b><u>21</u></b>
3.1	Häufigkeiten der Gesamtpopulation der Studie	
3.2	Einlingsmütter mit vorzeitiger Wehentätigkeit	
3.2.1	Häufigkeiten	
3.2.2	Der Zusammenhang von Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko	
3.2.3	Der Einfluss der Zervixlänge auf eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen	
3.2.4	Der Zusammenhang der Risikofaktoren untereinander	
3.3	Einlingsmütter mit vorzeitigem Blasensprung	
3.3.1	Häufigkeiten	
3.3.2	Der Zusammenhang von Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko	
3.3.3	Der Einfluss der Zervixlänge auf eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen	
3.3.4	Der Zusammenhang der Risikofaktoren untereinander	
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b><u>41</u></b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b><u>53</u></b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b><u>55</u></b>
<b>7</b>	<b>Tabellenanhang</b>	<b><u>57</u></b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b><u>61</u></b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b><u>70</u></b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b><u>71</u></b>
<b>11</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung und Publikationsliste</b>	<b><u>72</u></b>

## 1 Hintergrund

### 1.1 Die Frühgeburt

Die Inzidenz der Frühgeburten wird weltweit auf 13 Millionen pro Jahr geschätzt. Ihr prozentualer Anteil an allen Geburten schwankt zwischen 4-15% {Copper, 1993}{Zeitlin, 2008}. Definitionsgemäß wird als Frühgeburt entsprechend der World Health Organisation (WHO) eine Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) post menstruationem (p.m.) bezeichnet. Die klinische Frühgeburtsgrenze jedoch liegt derzeit in Deutschland bei 34+0 SSW aufgrund guter neonatologischer Versorgungsmöglichkeiten. Bei Geburt vor 34+0 SSW steigt die kindliche Morbidität und Mortalität exponentiell an. Eine Verlängerung der Schwangerschaft verringert folglich die Mortalitätsrate und das Auftreten gravierender Morbidität durch zunehmende Organreife {Guyer, 1996}{Tin, 1997}{Genzel-Boroviczeny, 2006}{Rapp, 2005}{Zeitlin, 2008}. Die neonatologischen Komplikationen der Frühgeburt umfassen unter anderem das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS), Hirnblutungen, die bronchopulmonale Dysplasie, die prämatüre Retinopathie, Hörstörungen, nekrotisierende Enterokolitis, sowie psychomotorische Entwicklungsverzögerungen.

Statistisch konnte in den letzten 30 Jahren das Frühgeburtsrisiko nicht gesenkt werden. Ursachen dafür liegen in der Senkung der Grenze der Lebensfähigkeit durch Fortschritte in der perinatalen Intensivmedizin, in dem vermehrten Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften aufgrund von Kinderwunschbehandlung sowie dem Anstieg der iatrogenen Frühgeburtlichkeit bei maternalen oder fetalen Komplikationen {Nishida, 1993}{Ancel, 2002}{Bergmann RL, 2001}{Reddy, 2009}.

40% der spontanen Frühgeburten treten durch vorzeitige Wehen {Iams, 2003 #1} und 35% durch einen vorzeitigen Blasensprung auf. 25% der Frühgeburten sind iatrogen durch eine vorzeitige Entbindung wegen maternaler oder fetaler Komplikationen verursacht.

#### 1.1.1 Vorzeitige Wehen

Studien zu Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt fanden vier Hauptursachen für das Auftreten von vorzeitigen Wehen: Uterine Überdehnung, hervorgerufen etwa durch Polyhydramnion oder Mehrlingsschwangerschaft,

Entzündungen, Dezidualblutungen oder eine vorzeitige Aktivierung der physiologischen Kontraktionsbereitschaft {Iams, 2003}.

Die vorzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse kann sowohl durch mütterlichen als auch durch fetalen Stress hervorgerufen werden {Lockwood, 1999} {Challis, 2001}. Die Signalüberleitung über nervöse Reizung des Hypophysenhinterlappens durch den Hypothalamus resultiert in der Freisetzung des Hormons Oxytozin. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) stimuliert die lokale Synthese kontraktionsfördernder Prostaglandine und Oxytozinrezeptoren in den fetalen Membranen {Schneider, 2000}. Der nach ca. 280 Schwangerschaftstagen physiologischerweise sehr hohe Östrogenspiegel im Blut der Schwangeren sensibilisiert das Myometrium gegenüber Oxytozin (Modulatorfunktion). Die dadurch ausgelösten Kontraktionen resultieren in Druck, der sich über das Kind auf die Zervix fortsetzt. Die Mechanorezeptoren der Zervix leiten den Reiz auf nervösem Wege an den Hypothalamus weiter. Das führt über Stimulation des Hypophysenhinterlappens zu weiterer Sekretion von Oxytozin. Das Ergebnis dieser positiven Rückkopplung sind Wehen.

Die Diagnose vorzeitiger Wehen stellt im klinischen Alltag ein großes Problem dar. Weniger als 30% der Frauen, die Frühgeburtsbestrebungen angeben, erleiden tatsächlich eine Frühgeburt {ORACLE II; Kenyon et al, Lancet 2001}. Anamnestische Risikofaktoren wie vorangegangene Frühgeburten oder Aborte erscheinen als Unterscheidungskriterium zu unzuverlässig {Hueston, 1998}{Macones, 1999}. Ein zuverlässiges Kriterium, welches eine Unterscheidung zwischen „echten“ vorzeitigen Wehen, die zu einer Frühgeburt führen und „falschen“, das heißt zervixunwirksamen Wehen ermöglicht, ist die sonographisch gemessene Zervixlänge, auf die im Kapitel 1.4 genauer eingegangen wird.

### **1.1.2 Der vorzeitige Blasensprung**

Der vorzeitige Blasensprung (preterm rupture of membranes, PROM) wird als Ruptur der fetalen Membranen vor Beginn der Wehentätigkeit unabhängig von der Schwangerschaftswoche definiert. Kommt es vor der vollendeten 37. SSW. zum vorzeitigen Blasensprung, so wird dies als früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes, PPRM) bezeichnet.

Ein früher vorzeitiger Blasensprung beendet 1-4% aller Schwangerschaften {Rizzo, 1998}. Lokalisierte Ab- und Umbauvorgänge der Eihäute führen zum Verlust ihrer Reißfestigkeit {Schneider, 2000}. Der vorzeitige Blasensprung wird in 90% der Fälle klinisch durch einen transvaginalen Abgang von Fruchtwasser diagnostiziert. Mittels biochemischer Meßmethoden gelingt der Nachweis von Substanzen, die normalerweise nur intraamnial zu finden sind und bei einem vorzeitigem Blasensprung auch in messbaren Mengen in die Vagina übertreten. Das momentan valideste Testverfahren besteht im Nachweis von Insulin-like Growth Faktor Binding Protein 1 (Amnicheck®) aus dem Zervikalsekret.

Eine Infektion der Eihäute und des unteren Uterinsegments kann durch einen Blasensprung begünstigt werden {Lamont, 1986}. Unter einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) versteht man eine Infektion der Uterushöhle, der Plazenta und der Eihäute. Über das Fruchtwasser gelangen die Keime in die fetale Lunge und können eine Pneumonie mit anschließender Neugeborenenensepsis hervorrufen. Klinische Hinweise für eine manifeste Infektion sind neben Temperaturerhöhung ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ), maternale (100 – 120/min) und fetale Tachykardie ( $>160/\text{min}$ ), ein druckschmerzhafter Uterus, zunehmende Wehentätigkeit, übel riechendes Fruchtwasser, Leukozytose und eine Erhöhung des C-Reaktiven Proteins (CRP) {Ragosch, 1998}.

## **1.2 Die Therapieoptionen bei drohender Frühgeburt**

Therapeutische Maßnahmen zur Prävention einer Frühgeburt umfassen die Vermeidung körperlichen und psychosozialen Stresses und Bettruhe bis hin zur Hospitalisierung, intravenöser Tokolyse und Antibiotikagabe. Darüber hinaus erfolgt vor vollendeter 34. SSW eine Lungenreifeinduktion durch Glukokortikoide.

### **1.2.1 Intravenöse Tokolytika**

Die intravenöse Tokolyse wird bei der zervixwirksamen vorzeitigen Wehentätigkeit eingesetzt. Sie sollte in der geringst möglichen Dosierung durchgeführt werden und ist nicht als Langzeittherapie geeignet {Spätling, 2000}. Studien konnten belegen, dass Tokolytika die Schwangerschaft bei echten Wehen um zwei bis sieben Tage verlängern

{Berkman, 2003}{Gyetvai, 1999}{King, 1988}. Diese effektive Verzögerung der Entbindung erlaubt den Transfer der Mutter zu einer Klinik mit Perinatalzentrum und die Einleitung der Behandlung mit Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion. Besonders bei der SGA - Frühgeburt (small for gestational age) werden hierdurch die Überlebenschancen deutlich verbessert {Goldenberg, 1984}{Crowley, 1990}. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine tokolytische Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika das Geburtsgewicht höher und die Inzidenz von Atemnotsyndromen Neugeborener niedriger war als bei Kindern von Patientinnen, die abwartend behandelt wurden {Stoikov, 1999}. Insgesamt konnte jedoch eine Reduktion von neonataler Morbidität und Mortalität durch Tokolytikagabe nicht nachgewiesen werden {Higby, 1999}.

Es gibt eine Reihe von effektiven wehenhemmenden Substanzen, wie Beta-2-Sympathomimetika, Prostaglandinsynthesehemmer, Kalziumantagonisten, Nitrate und Oxytozinantagonisten. Zurzeit werden in Deutschland in erster Linie Beta-2-Sympathikomimetika, Calciumantagonisten und Oxytocinantagonisten eingesetzt.

Bei Beta-2-Sympathikomimetika kommt es durch eine Stimulation von Beta-2-Rezeptoren zu einer uterinen intrazellulären Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphats, welches die Phosphorylierung von Myosin verhindert. Es folgt die Relaxation des Myometriums und der gesamten übrigen glatten Muskulatur. In Deutschland wird das Beta-2-Sympathikomimetikum Fenoterol am häufigsten eingesetzt. Da unter Beta-2-Sympathikomimetika-Therapie eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Therapie möglichst kurz und in geringer Dosierung durchgeführt werden. Maternale Nebenwirkungen umfassen neben Tachykardie und Herzrhythmusstörungen einen Anstieg des systolischen, bei gleichzeitigem Abfall des diastolischen Blutdruckes, eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels und eine passagere Verschiebung von extrazellulärem Kalium in die Zellen. Aufgrund von Flüssigkeitsretention und Oligurie kann es zum Abfall von Hämoglobin- und Hämatokritwerten und zur vermehrten kardialen Belastung kommen, die zu einem Lungenödem führen kann {Spätling, 2000}. Kardiale Nebenwirkungen wurden in unterschiedlichem Ausmaß in bis zu 81% der Fälle beobachtet {Fischer, 2002}. Aufgrund der ungehinderten Plazentapassage ist auch mit fetalen Nebenwirkungen zu rechnen. Im Kardiotokogramm werden fetale Tachykardien beobachtet. Nach hochdosierter Langzeittherapie sind elektrokardiographische Zeichen einer myokardialen Ischämie beobachtet worden. Ferner wurde gehäuft das Auftreten von



Hirnventrikelblutungen beobachtet {Groome, 1992}. Durch pulsatile Bolus-Tokolyse mit Fenoterol kann das gleiche klinische Resultat mit einem Fünftel der Dosis erreicht und hierdurch das Auftreten der Nebenwirkungen verringert werden {Spätling, 2002}. Zum Zeitpunkt der Studie wurde in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité, Campus Virchow zur Tokolyse Fenterol (Partusisten®) als Bolustokolyse verwandt.

Atosiban ist ein in Deutschland seit dem Jahr 2000 zugelassener Oxytozinrezeptorantagonist. Er hemmt kompetitiv und nicht-selektiv den Oxytozin- und Arginin-Vasopressin-Rezeptor. Es werden Oxytozin-induzierte Kontraktionen unterdrückt. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit wird hierdurch eine Verlängerung der Schwangerschaft um 24 Stunden bis 7 Tage {Romero, 2000} erreicht. Im Vergleich zu Betasympathikomimetika weisen Oxytozinrezeptorantagonisten bei vergleichbarer Effektivität {Moutquin, 2000} weniger maternale und fetale Nebenwirkungen auf. So treten wesentlich seltener fetale Tachykardien auf und die fetalen Plasmaspiegel sind geringer als die maternalen (etwa 12%). Bisher wurden hinsichtlich mentalem, neurologischem und körperlichem Entwicklungsstatus keine signifikanten Unterschiede zu Placebogruppen gefunden. Nebenwirkungen für die Mutter umfassen Palpitationen, Tachykardie, Hypotonie, Nausea, Emesis und Cephalgien {The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonists Study group, 2001}. Da die kardialen Nebenwirkungen niedriger sind als bei Fenoterol, sind die Indikationsgebiete des kostenintensiven Atosibans insbesondere Schwangere mit kardialen Vorerkrankungen und Patientinnen mit Zwillingschwangerschaft.

Die schwierige Differenzierung echter von falschen Wehen ist eine Ursache für die erhöhte Aufnahmezahl von Schwangeren in deutschen Kliniken und die intravenöse Therapie mit Tokolytika bei fehlender oder unzureichend objektivierbarer Indikation. Möglicherweise ist dies einer der Gründe warum bislang keine Senkung der perinatale Mortalität und Morbidität durch Tokolytika nachgewiesen werden konnte {Gyetvai, 1999}.

### **1.2.2 Antibiotikatherapie**

Für die Therapie des frühen vorzeitigen Blasensprungs spielt die Infektionsdiagnostik eine entscheidende Rolle. Erst nach Ausschluss eines AIS darf konservativ, also abwartend, vorgegangen werden. Als therapeutische Möglichkeiten bei frühem vorzeitigem Blasensprung stehen Bettruhe, Antibiotikatherapie, Lungenreifeinduktion und

medikamentöse Wehenhemmung zur Verfügung. Nach der abgeschlossenen 35. SSW ist die Entbindung anzustreben {Ragosch V, 2001}. Metaanalysen zur Antibiotikatherapie nach frühem vorzeitigem Blasensprung zeigten, dass hierdurch die Schwangerschaft verlängert werden, und sowohl die mütterliche als auch die neonatale Infektionsmorbidity und -mortalität reduziert werden konnte {Bar, 2000}{Edwards, 2000}. Eine prophylaktische antibiotische Behandlung von Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen ohne Blasensprung oder klinische Zeichen einer Infektion wird jedoch nicht empfohlen, da dies zu einem verschlechterten neonatologischen Verlauf der intrauterin behandelten Neugeborenen führte {Kenyon, 2001}{Goncalves, 2002}.

### **1.2.3 Glukokortikoide**

Eine Glukokortikoidapplikation zur Lungenreifeinduktion des Frühgeborenen dient der Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Atemnotsyndroms (respiratory distress syndrome, RDS). Hierbei handelt es sich um eine akute Erkrankung der noch unreifen fetalen Lunge, die durch Surfactantmangel hervorgerufen wird. Durch die pränatale Gabe von Glukokortikoiden wird die fetale Produktion dieser oberflächenaktiven Substanz stimuliert und somit das Risiko eines RDS vermindert. Es wird bei Frühgeburtssymptomen zwischen der 24. und 34. SSW appliziert. Die Halbwertszeit des in Deutschland gebräuchlichsten und in der Klinik dieser Studie verwendeten Glukokortikoids Betamethason beträgt zirka 36 Stunden. Die maximale Wirkung einer Therapie mit Glukokortikoiden ist nach 48 Stunden erreicht und fällt danach wieder ab. Über die Kurz- und Langzeitnebenwirkungen einer wiederholten Gabe nach sieben Tagen können bisher keine Aussagen getroffen werden. Neuere Daten weisen jedoch darauf hin, dass nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden nach erfolgtem Blasensprung ein signifikant erhöhtes Risiko einer fetalen early-onset Sepsis besteht {Vermillion, 1999}. Zudem besteht bei wiederholter Gabe die Gefahr eingeschränkter Größenzunahme des Gehirns und gestörter neuronaler Entwicklung {Cavalieri, 2006}{Huang, 2001}. Jedoch überwiegt laut der Consensus Conference des National Institute of Health (NIH, 1995) der Nutzen einer Glukokortikoidapplikation, den diskutierten negativen Effekt auf das kindliche Immun- und Nervensystem. Metaanalysen randomisierter Studien konnten eine signifikante Reduktion des RDS und der damit verbundenen Säuglingsmortalität vor der 31. beziehungsweise

32. SSW nachweisen {Crowley, 1995}{Kaiser H, 1997}. Auch in der vorliegenden Studie wurde standartgerecht eine einmalige Glukokortikoidapplikation möglichst zeitnah am vermuteten Geburtstermin jedoch spätestens 48 Stunden vor diesem vorgenommen.

#### **1.2.4 Progesteron**

Progesteron wird hauptsächlich von den Granulosazellen des Corpus luteum in der zweiten Phase des Menstruationszyklus und, in wesentlich höheren Mengen, während der Schwangerschaft von der Plazenta aus Cholesterin synthetisiert. Es wird zu Pregnan diol metabolisiert und nach Glucuronidierung über den Urin ausgeschieden. Progesteron ist unter anderem für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft in den ersten Wochen verantwortlich. Während der Schwangerschaft steigt der Progesteronspiegel um das Zehnfache an, um den Muskeltonus des Uterus zu senken und somit die Anpassung der Uterusmuskulatur an den wachsenden Embryo zu gewährleisten. Hierdurch werden vorzeitige Wehen verhindert. Der Verband der amerikanischen Gynäkologen empfiehlt den Einsatz von Progesteron zur Prävention von Frühgeburten bei Frauen, die bereits einmal eine Frühgeburt vor der 37. Woche erlitten hatten {Brancazio, 2003}{How, 2007}.

#### **1.3 Die sonographische Zervixlängenmessung**

Die sonographische Messung der Zervixlänge ist von abdominal, transvaginal und transperineal möglich. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die transvaginalsonographische Messung (TVS) den anderen Methoden an Messgenauigkeit und Intra- / Interobservervariabilität überlegen ist. {Cicero, 2001}. Schon 1991 forderte Anderson et al. den alleinigen Gebrauch der transvaginalen Zervixlängenmessung, da bei der transabdominellen Messung eine volle Blase notwendig ist, welche jedoch die Messung verfälschen kann {To, 2001}.

In manchen Fällen kann ein Trichter am inneren Muttermund beobachtet werden. Die Kenntnis der Trichterweite /-länge bringt jedoch keine prognostische Zusatzinformation {Guzman, 2001} und wurde bei der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

### **1.3.1 Die Technik der vaginal-sonographischen Zervixlängenmessung**

Der Schallkopf wird bei leerer Harnblase in das vordere Scheidengewölbe eingeführt bis Kontakt mit der vorderen Muttermundslippe besteht. Der Zervikalkanal stellt sich im Sagittalschnitt als feine echoarme Linie beziehungsweise als echoarmer Kanal zwischen den Muttermundslippen dar. Die Messpunkte werden am inneren und äußeren Muttermund gesetzt. Sowohl eine volle Harnblase als auch eine zu starke Kompression der Zervix können die Messung verfälschen, da Druck zur Elongation der Zervix führen kann. Um den Druck auf die Zervix zu vermeiden, sollte nach optimaler Darstellung des Zervikalkanals der Schallkopf leicht zurückgezogen und dann vorsichtig wieder der Zervix angelegt werden. Dabei stellt sich die vordere und hintere Muttermundslippe in etwa gleicher Dicke dar. Während der Wehentätigkeit kann es zum Auftreten eines Trichters kommen. Man beschränkt sich auf dessen Dokumentation. Auf eine Messung der Trichtertiefe kann verzichtet werden, da die geschlossene Restzervix der entscheidende Parameter ist. Bei Vorliegen eines Fruchtblasenprolapses kann vaginalsonographisch die Restzervix optimal dokumentiert werden. Mit Hilfe der Farbdopplersonographie kann zusätzlich das Vorhandensein von dem inneren Muttermund vorliegenden Gefäßen (Vasa praevia) ausgeschlossen werden.

### **1.3.2 Die physiologische Zervixlänge in der Schwangerschaft**

Verschiedene Studien ermittelten Normkurven der Zervixlänge: Im zweiten und frühen dritten Trimenon ist die Zervixlänge weitgehend konstant, während es gegen Mitte des dritten Trimenons zu einer zunehmenden Zervixverkürzung kommt. Sie beginnt am internen Os cervicis und setzt sich kaudal durch so genannte Trichterbildung in Richtung des externen Os cervicis fort {Ziliani, 1995}. Bei der Beurteilung der Zervixlänge sind die Unterschiede zwischen Nulli-/ und Multiparae zu vernachlässigen. Operationen am Gebärmutterhals, insbesondere eine Konisation sollten jedoch bei der Messung der Zervixlänge berücksichtigt werden. Die mediane Zervixlänge beträgt zwischen der 24. und 28. SSW 35-40 mm, nach 32 SSW 30-35 mm {Iams, 1996}.

### **1.3.3 Die Zervixlängenmessung als Screeningmethode**

Um die sonographische Zervixlängenmessung als sinnvolles Verfahren zum Screening von Frühgeburten nutzen zu können, müsste sie den 2003 von Iams et al. aufgestellten Kriterien entsprechen. Es wurde Effizienz (hohe Sensitivität, hoher negativ prädiktiver Wert, niedrige Kosten) und effektive prophylaktische Intervention oder Behandlung bei Patientin mit positivem Testergebnis gefordert {Iams, 2003}. Diese Kriterien werden bisher weder von Screeningmethoden noch von den Therapieansätzen erfüllt. In einer jüngeren Studie wurden Tokogrammaaufzeichnungen, digitale Zervixuntersuchung, Bishop Score, transvaginal-sonographische Zervixlängenmessung und die Bestimmung des fetalen Fibronektins kombiniert ausgewertet, um bei asymptomatischen Frauen in der 24., 28. und 32. SSW eine Frühgeburt vor der 35. und 37. SSW zu diagnostizieren. Obwohl die TVS als Goldstandard der vaginalen Tastuntersuchung überlegen ist, zeigte sich bei keinem der Tests eine Sensitivität von mehr als 40% {Iams, 2002}. Heath et al wiesen in einem Low-Risk Screening Kollektiv zwischen der 22. und 24. SSW den signifikanten Zusammenhang zwischen einer Zervixlänge unter 15 mm und dem Auftreten von Frühgeburten bei Einlingen nach. Jedoch hat diese Korrelation aufgrund der niedrigen Prävalenz extrem verkürzter Zervixlängen bei asymptomatischen Patientinnen als Screeningmethode keine klinische Relevanz {Heath, 1998}. Dementsprechend erscheint derzeit bei der symptomlosen Patientin ohne anamnestische Frühgeburtsrisiken eine Zervixlängenmessung als Routine-Screening nicht sinnvoll {Iams, 2001}{Taipale, 1998}.

### **1.3.4 Die Zervixlängenmessung bei Risikopatientinnen**

Eine selektive Untersuchung von Risikopatientinnen kann jedoch von klinischer Bedeutung sein, um drohende Frühgeburten zu diagnostizieren. Bei Patientinnen mit vorangegangenen Frühgeburten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen positiven Kriterien (sonographisch gemessene Zervixlänge von  $\leq 35$  mm, positiver Fibronektintest) und der Frühgeburtsrate (64%), gegenüber Patientinnen mit negativen Kriterien, von denen nur 7% eine Frühgeburt erlitten {Iams, 1998}. Dabei korrelierte bei Frauen mit belasteter Anamnese die Schwangerschaftswoche, in welcher in der vorangegangenen Schwangerschaft die Frühgeburt auftrat, mit der Zervixverkürzung in der Folgeschwangerschaft. Eine Multicenterstudie von Owen et al. {Owen, 2001} zeigte, dass

eine Zervixverkürzung kleiner 25 mm zwischen der 16. und 24. SSW mit einem dreifach erhöhten Rezidivrisiko für eine Frühgeburt verbunden war. Der optimale Zeitpunkt für eine Untersuchung in diesem Risikokollektiv schien bei 20 SSW zu liegen {Berghella, 2003}.

#### **1.4 Der Fibronektintest**

Fibronectin, ein Glykoprotein bestehend aus zwei stabförmigen Polypeptidketten spielt unter anderem eine Rolle in der Embryogenese und Gewebsreparatur. Ein positiver Fibronektintest (Grenzwert: 50 ng/ml) nach der 22. SSW stellt einen Marker für die Unterbrechung der chorio-dezidualen Verbindung dar und wird mit einem 6fach erhöhten Risiko einer Frühgeburt vor der 35. SSW und einem 14fach erhöhten Frühgeburtsrisiko vor der 28. SSW assoziiert {Goldenberg, 1998}. Ein positiver Fibronektintest ging mit einer verkürzten Zervix einher und umgekehrt {Goldenberg, 2000}. Die Entbindungswahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 7 - 14 Tage bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und positivem Test ist erhöht {Iams, 1995}{Peaceman, 1997}. Allerdings liegt der positiv prädiktive Wert für eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen laut Iams et al. nur bei 18% {Iams, 2003}. Während eine Metaanalyse verschiedener Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven Fibronektintest und einer drohenden Frühgeburt bei Patientinnen mit und ohne vorzeitige Wehen darstellen konnte {Chien, 1997}, zeigte sich dieser in dem systematischen Vergleich verschiedener Studien durch Honest et al. bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen für eine Frühgeburt innerhalb von 7-10 Tagen {Honest, 2002}. Der Vorteil einer kombinierten Anwendung von Fibronectinbestimmung und Zervixlängenmessung ist noch umstritten und bedarf weiterer Studien {Rizzo, 1996}{Rozenberg, 1997}{Ness, 2009 #114}. In der vorliegenden Studie wurde auf die zusätzliche Bestimmung des Fibronektins verzichtet.

#### **1.5 Ziel der Studie**

Angesichts der hohen perinatalen Mortalität und Morbidität in Zusammenhang mit Frühgeburten ist es entscheidend, eine zuverlässige Methode zur Differenzierung zwischen Patientinnen mit hohem und niedrigem Frühgeburtsrisiko zu entwickeln, um entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Gleichzeitig

sollte eine Übertherapie und Hospitalisierung von Patientinnen bei fehlender oder unzureichend objektivierbarer Indikation vermieden werden.

Die vorliegende Studie untersucht den prognostischen Wert einer transvaginal-sonographischen Zervixlängenmessung hinsichtlich einer drohenden Frühgeburt bei Risikopatientinnen innerhalb der nächsten sieben Tage nach Auftreten von vorzeitigen Wehen oder einem vorzeitigen Blasensprung. Um eine risikoangepasste Behandlung von Frauen mit drohender Frühgeburt zu entwickeln, scheint das siebentägige Intervall im Hinblick auf die Ergebnisse randomisierter Studien zum Gebrauch von Tokolytika bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit angemessen. Es spiegelt die durch Tokolytikagabe erreichbare Verlängerung der Schwangerschaft wider {Gyetvai, 1999} und ist daher für die Risikoprädiktion einer akut wehenden Patientin das klinisch entscheidende Intervall.

Es soll untersucht werden, ob die TVS als Methode geeignet ist, einen signifikanten Schwellenwert zu entwickeln, der das jeweilige Frühgeburtsrisiko korrekt angibt, um entsprechende therapeutische Richtlinien für symptomatische Patientinnen aufzeigen zu können. Hierdurch soll eine Objektivierbarkeit von Therapieindikationen erreicht werden. Patientinnen mit niedrigem Frühgeburtsrisiko könnten demnach unter engmaschiger Kontrolle abwartend ambulant behandelt werden, während eine risikoangepasste, stationäre Behandlung der Patientinnen mit hohem Risiko durch ein valides Testverfahren gerechtfertigt würde.

Bei Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung erschwert das komplexe Wechselspiel zwischen Infektionen, Blutungen und dadurch ausgelösten Wehen die eindeutige Vorhersagbarkeit einer drohenden Frühgeburt. Somit kann die sonographische Zervixlängenmessung nicht als alleiniges Ausschlusskriterium einer Frühgeburt gesehen werden, sondern im Zusammenhang mit klinischen Faktoren, wie dem Auftreten von vaginalen Blutungen, erhöhten Entzündungsparametern und / oder Fieber zum Einsatz kommen. Es soll untersucht werden, ob die TVS auch beim vorzeitigen Blasensprung einen hohen prädiktiven Wert für eine drohende Frühgeburt hat, um zukünftig ein risikoangepasstes Management für diese Patientinnen zu ermöglichen.

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Das Patientinnenkollektiv**

Diese Studie untersucht Patientinnen, die zwischen der 24. (+0) und 36. (+0) SSW wegen vorzeitiger Wehen oder eines vorzeitigen Blasensprungs in der Klinik für Geburtsmedizin des Campus Virchow der Charité Berlin im Zeitraum von Januar 2000 bis März 2003 aufgenommen wurden. Innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme wurde bei diesen Patientinnen eine transvaginal-sonographische Zervixlängenmessung durchgeführt (TVS) und dokumentiert.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

- 24.(+0) – 36.(+0) SSW bei Aufnahme
- Diagnose vorzeitige Wehentätigkeit oder vorzeitiger Blasensprung bei Einlingsschwangerschaften
- Ergebnissunabhängige Therapie

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

- Zwillings- oder höhere Mehrlingsschwangerschaft
- Dilatation der Zervix auf  $\geq 3$  cm aufgrund von Geburtswehen
- Iatrogene Beendigung der Schwangerschaft innerhalb von sieben Tagen
- In vorhergehender oder aktueller Schwangerschaft durchgeführte Cerclage
- Z.n. Konisation

### **2.3 Methoden**

#### **2.3.1 Die Transvaginalsonographie (TVS)**

Die sonographische Zervixlängenmessung wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Henrich im Bereich pränatale Diagnostik der Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow



(Klinikum der Charité) von in Bezug auf diese Methode erfahrenen Ärzten nach der in Absatz 1.3.1 beschriebenen Technik standardisiert durchgeführt. Es wurden die Geräte Sonoline, Elegra der Firma Siemens, und HDJ 5000 der Firma Atl. mit 6,4 MHz-Vaginalsonde mit einem Abstrahlwinkel von 240 Grad benutzt.

### **2.3.2 Datenerhebung**

Der Ausgang der Schwangerschaftsverläufe wurde aufgrund der Krankenakten sowie anhand des elektronischen Geburtendokumentationsprogrammes KIM nachverfolgt. Patientinnen, die nicht in der Geburtsklinik des Campus Virchow entbunden wurden, wurden telefonisch kontaktiert und zum Geburtsverlauf und fehlenden demographischen Daten befragt.

### **2.3.3 Datenverarbeitung**

Sämtliche klinische, anthropometrische und geburtsgeschichtliche Daten wurden anhand von Excel-Tabellen dokumentiert. Im zweiten Schritt wurden diese Daten als Faktoren in die Eingabemaske des Statistikprogrammes SPSS 11.5 (Superior Performing Software System) übertragen. Eine Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität wurde durchgeführt, um eventuelle Fehler bei der Erhebung oder Übertragungsfehler bei der Eingabe erkennen zu können. In die Auswertung wurden nur die Fälle eingeschlossen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Patientensubgruppen wurden die Häufigkeiten der kategorischen Variablen errechnet. Die erste Gruppe umfassen die Patientinnen mit Einlingschwangerschaft und Wehen, die zweite Gruppe Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung. Die diskreten Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, Minimum und Maximum, sowie Median dargestellt. Einige Variablen wurden entsprechend ihrer Ausprägung zur weiteren statistischen Analyse in dichotome (zum Beispiel ja = 1 und nein = 0) oder ordinalskalierte (klein = 0, mittel = 1, groß = 2) umkodiert (**Tab. 2.1**).

Zunächst erfolgte die statistische Berechnung für das gesamte Patientinnenkollektiv und die beiden Untergruppen. Hier fanden anthropometrische und demographische Daten wie das Alter, Ethnie, Größe, Gewicht, Body-Maß-Index (BMI) und

Schwangerschaftswoche bei Aufnahme sowie die transvaginal-sonographisch gemessene Zervixlänge Eingang.

Wurden mehrere sonographische Zervixlängenmessungen durchgeführt, so wurde bei nachgewiesener optimaler Messtechnik die kürzeste Zervixlänge ausgewählt. Die Schwangerschaftswoche war durch die Menstruationsanamnese der Patientin sowie Ultraschalluntersuchung in der frühen Schwangerschaft ermittelt worden und wurde als SSW + Tage angegeben. Der BMI wird rechnerisch aus Größe und Gewicht ermittelt ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und gibt Auskunft über den Ernährungszustand der Patientin. Ein BMI zwischen 20 und 25 gilt bei Schwangeren als Normalgewicht {Hänseroth K, 2007}. Ein schlechter Ernährungszustand stellt ein Risiko für eine Frühgeburt dar. Das gilt auch für Schwangerschaften vor dem 18. und nach dem 40. Lebensjahr und eine Körpergröße unter 150 cm {WHO-Report, 2000}. Die Ethnizität wurde angegeben, da mehrere Studien ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko für afrikanische beziehungsweise afrokaribische Frauen im Vergleich zu Frauen kaukasischen Ursprunges nachgewiesen haben {Savitz, 1991}.

Anamnestiche Daten, wie vorangegangene Frühgeburten, Aborte und Parität (Multipara / Nullipara) wurden in die Analyse einbezogen. Bei Frauen mit Frühgeburten in der Anamnese korreliert laut Owen et al. die SSW, in welcher in der vorangegangenen Schwangerschaft die Frühgeburt auftrat mit der Zervixverkürzung in der Folgeschwangerschaft {Owen, 2001}.

Der Einfluss einer Therapie mit Glukokortikoiden, Antibiotika und Tokolytika fand Berücksichtigung in der Auswertung. Eine intravenöse Therapie mit Tokolytika, unabhängig von ihrer Länge und der angewendeten Substanzklasse, wurde in die Analyse einbezogen. In dieser Klinik wurde ohne Berücksichtigung der Studie eine intravenöse Therapie mit dem Betamimetikum Fenoterol (Partusisten®) vorgenommen. Eine Antibiotikatherapie wurde unabhängig von Länge der Therapie und angewendetem Wirkstoff angegeben. Kortikosteroide kamen zur Lungenreifeinduktion vor der vollendeten 34. SSW zum Einsatz. Entzündungsparameter, das Auftreten von Fieber und vaginalen Blutungen im Verlauf des stationären Aufenthaltes, als Ausdruck eines aufsteigenden Infektes oder drohenden Amnioninfektionssyndroms (AIS) wurden ebenfalls untersucht. Entsprechend den Richtlinien des Zentrallabors des Virchow-Klinikums wurden für das C-reaktive-Protein (CRP) ein pathologischer Wert  $\geq 2\text{mg}/\text{dl}$  festgelegt. Für Leukozyten

gelten Werte  $\geq 12900/\mu\text{l}$  als pathologisch. Die Kontraktionsfrequenz wurde von uns willkürlich in 1-3 Kontraktionen pro zehnminütigem Intervall aufgeteilt.

Das Intervall zwischen Aufnahme und Entbindung fand Eingang in die Analyse. Für diese Studie wurde jedoch entsprechend oben genannter Studien zur Tokolytikatherapie ein Entbindungsintervall von sieben Tagen als primärer Endpunkt festgelegt. Beschreibend wurden die Häufigkeiten für den Entbindungsmodus dargestellt.

Variable	Kodierung
Gruppe	1: Einlingsmütter vorzeitige Wehen 2: Einlingsmütter vorzeitiger Blasensprung
Ethnie	0 : kaukasisch    1 : asiatisch    2 : afrikanisch
Anamnestisch. Frühgeburt	0 : nein            1 : ja
Anamnestisch. Abort	0 : nein            1 : ja
Parität	0 : Nullipara        1 : Multipara
Zervixlänge	1 : 1-9 mm        2 : 10-19 mm 3 : 20-29 mm     4 : $\geq 30$ mm
Schwellenwert	0 : < jeweiliger Schwellenwert der Gruppe 1 : $\geq$ jeweiliger Schwellenwert der Gruppe
CRP	0 : <2mg/l        1 : $\geq 2$ mg/l
Leukozyten	0 : < 12900/ $\mu\text{l}$ 1 : $\geq 12900/\mu\text{l}$
Temperatur	0 : < 37,5°C      1 : $\geq 37,5^\circ\text{C}$
Vaginale Blutung	0 : nein            1 : ja
Kontraktionsfrequenz	0 : keine/10min    1 : eine/10min
Aufnahmetokogramm	2: zwei/10min     3 : drei/10min
Antibiotikatherapie	0 : nein            1 : ja
Kortikosteroidtherapie	0 : nein            1 : ja
Tokolytikatherapie	0 : nein            1 : ja
Nikotinabusus	0 : nein            1 : ja
Frühgeburt $\leq 7$ Tagen	0 : nein            1 : ja
Entbindungsmodus	0 : vaginal        1 : Vakuum oder Forceps 2 : EMCS            3 : ELCS

**Tab. 2.1** Kodierung der einzelnen Variablen

### **2.3.4 Statistik**

Die Auswertung der Daten erfolgte durch das Statistikprogramm SPSS 11.5 für Windows. Der Zusammenhang zwischen kategorialen bzw. kategorisierten Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test und bei kleiner Zellbesetzung mittels Fisher-exact-Test geprüft.

Zur zufallskritischen Prüfung von Mittelwertunterschieden metrischer Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da er keine Verteilungsannahmen erfordert. Alternativ kam der t-Test zum Einsatz, da bei diesem eine höhere Wahrscheinlichkeit Effekte zu erkennen gegeben ist, wenn die Verteilung der metrischen Variablen normal oder zumindest symmetrisch ist. Die Normalverteilungsannahme wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft. Alle Tests wurden zum Signifikanzniveau von  $p=0.05$  (5%) durchgeführt. Als Effektmaßzahl der Mittelwertsdifferenzen wurde das Odds Ratio (OR) benutzt. Für Effekt- und Mittelwertschätzungen wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Receiver-Operating-Characteristic Kurven (ROC-Kurven) wurden erstellt, um den besten Schwellenwert für die Zervixlänge bei Aufnahme zur Vorhersage des Risikos einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen zu ermitteln. Anhand einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde letztendlich der Zusammenhang möglicher Einflussfaktoren untereinander und mit einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen geprüft. Dabei wurde ein schrittweises Variablenauswahlverfahren angewandt, um einerseits die wichtigsten Einflußfaktoren zu identifizieren und um andererseits einen besseren Einblick in die multivariate Abhängigkeitsstruktur zu gewinnen.

#### **2.3.4.1 Der Kolmogorov- Smirnov- Test**

Bevor die Mittelwerte von zwei Stichproben auf einen signifikanten Unterschied miteinander verglichen werden können, muss überprüft werden, ob die Stichproben normalverteilt sind. Von der Normalverteilung hängt unter anderem ab, welches Testverfahren zum Vergleich von Mittelwerten angewandt werden muss. Liegt eine Normalverteilung vor, so kann bei einer ausreichend großen Stichprobe für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben der t-Test für unabhängige Stichproben nach Student und für gepaarte Stichproben der t-Test für gepaarte Stichproben benutzt werden. Kann die Annahme einer Normalverteilung bei einer Stichprobe nicht aufrechterhalten werden, so muss ein nichtparametrischer Test angewandt werden. Bei unabhängigen Stichproben wäre zum Beispiel der Mann- Whitney- U- Test zu benutzen, während für gepaarte Stichproben zum Beispiel der Wilcoxon-Test in Betracht kommt {Bühl A, 1998}. Einer der gebräuchlichsten Tests zur Überprüfung einer Stichprobe auf ihre Normalverteilung ist der Kolmogorov-Smirnov-Test. Das Resultat des Tests ist eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Ist dieser Wert  $p < 0,05$ , so besteht

in der getesteten Stichprobe eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Umgekehrt bedeutet ein nicht signifikanter p-Wert ( $p > 0,05$ ), dass eine Stichprobe hinreichend normalverteilt ist {Bühl A, 1998}.

### **2.3.4.2 Parametrische Tests**

#### **2.3.4.2.1 Der t-Test**

Der t-Test dient der Untersuchung zweier Stichproben auf gleiche Grundgesamtheiten. Eine Voraussetzung zur Anwendung des t-Tests ist, dass die beiden zu testenden Grundgesamtheiten normalverteilt sind. Ferner muss vor der Benutzung des Tests überprüft werden, ob die beiden Stichproben eine Varianzhomogenität aufweisen. Dies geschieht zum Beispiel mit Hilfe des Levene-Tests auf Gleichheit der Varianzen.

Es gibt den t-Test für abhängige Stichproben und den t-Test nach Student für unabhängige Stichproben {Bühl A, 1998}{Ramm B, 1987}. Unter abhängigen Stichproben versteht man die, bei denen jedem Wert der einen Stichprobe auf sinnvolle und eindeutige Weise genau ein Wert der anderen Stichprobe zugeordnet werden kann. Meist handelt es sich dabei um den Fall, dass eine Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten bei denselben Patienten durchgeführt wurde. Die Untersuchungsergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten führen dann zu abhängigen Stichproben. Ist eine sinnvolle und eindeutige Wertezuordnung nicht möglich, so liegen unabhängige Stichproben vor. Das Ergebnis des t-Tests ist die Prüfgröße  $t$ , die Anzahl der Freiheitsgrade ( $df$ ), sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Für die vorliegende Untersuchung wurde festgelegt, dass bei einem  $p < 0,05$  von einem statistisch signifikantem Unterschied der beiden Stichproben auszugehen ist {Bühl A, 1998}. Wenn die Voraussetzung zur Anwendung eines parametrischen Tests gegeben war, wurde zur statistischen Berechnung ein solcher Test genutzt. Waren die Voraussetzungen nicht erfüllt, so wurde auf einen entsprechenden nichtparametrischen Test zurückgegriffen.

#### **2.3.4.3 Nichtparametrische Tests**

Nichtparametrische Tests werden verwendet, wenn die Voraussetzungen zum Einsatz eines parametrischen Tests nicht gegeben sind. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn eine Stichprobe nicht normalverteilt ist oder der Stichprobenumfang zu klein ist.

##### **2.3.4.3.1 Der Mann-Whitney-U-Test**

Der am häufigsten verwendete nichtparametrische Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben ist der Mann-Whitney-U-Test. Der U-Test nach Mann und Whitney prüft die Nullhypothese, so dass zwei zu vergleichende Stichproben aus formgleich verteilten Populationen mit identischen Medianwerten stammen. Bei der Durchführung werden allen Individuen Ränge entsprechend ihrer Messwertausprägung zugeteilt. Anschließend werden die Summen der Ränge für die jeweilige Stichprobe berechnet. Aus den Rangsummen werden nun U-Werte berechnet. Hieraus lässt sich die Überschreitungswahrscheinlichkeit ermitteln. Unterschreitet die Überschreitungswahrscheinlichkeit ein definiertes Niveau, so sind die Nullhypothese zu verwerfen und die Mediane der beiden Stichproben unterscheidet sich signifikant. Für die vorliegende Studie wurde ein  $p < 0,05$  als kritisches Niveau festgelegt. {Bortz J, 2003}

#### **2.3.4.3.2 Der Wilcoxon-Test**

Der Wilcoxon-Test wird üblicherweise zum nichtparametrischen Vergleich von zwei abhängigen Stichproben verwandt. Er überprüft die Nullhypothese, dass der erste Messwert eines Messwertpaares mit der gleichen Wahrscheinlichkeit größer oder kleiner ist als der zweite Messwert. Hierbei wird nicht nur die Richtung des Unterschiedes der beiden Messwerte berücksichtigt, sondern auch die Größe des Unterschiedes. Er basiert somit auf einer Rangreihe der absoluten Wertpaardifferenzen. Bei seiner Durchführung wird zunächst die Differenz für alle Messwertpaare ermittelt. Diesen Differenzen werden entsprechend ihrer Absolutbeträge Rangwerte zugeordnet. Im Folgenden wird aus der Summe der Ränge mit positivem und denen mit negativem Vorzeichen die Prüfgröße T berechnet. Aus der Prüfgröße T kann die Irrtumswahrscheinlichkeit p bestimmt werden. Bei Unterschreiten eines kritischen Schwellenwertes kann die Nullhypothese verworfen werden und die beiden Stichproben unterscheiden sich signifikant voneinander. Für die vorliegende Studie wurde ein  $p < 0,05$  als Schwellenwert festgelegt {Bühl A, 1998}{Bortz J, 2003}.

#### **2.3.4.4 Die Korrelation**

Die Korrelation beschreibt, ob zwischen zwei Variablen ein Zusammenhang besteht. Zur statistischen Berechnung dieses Zusammenhanges werden aus den zu prüfenden Variablen Wertepaare gebildet. Das Ergebnis der Berechnungen ist der Korrelationskoeffizient „r“. Er ist ein Maß für die Stärke des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen und sein Betrag liegt zwischen -1 und 1. Die Höhe des Betrages spiegelt die Stärke des Zusammenhanges zwischen den beiden Variablen wieder, wobei ein Wert nahe bei 1 einen starken und ein Betrag nahe 0 einen schwachen Zusammenhang bedeutet. Ist der Korrelationskoeffizient negativ, so besteht ein gegenläufiger Zusammenhang. Das heißt, dass je größer der Wert der einen Variablen wird, desto kleiner wird der Wert der anderen Variablen. Für unsere Berechnungen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt {Bühl A, 1998}.

#### **2.3.4.5 Der Vierfelder-Chi-Quadrat-Test**

Der Vierfelder-Chi-Quadrat-Test dient der statistischen Überprüfung, ob sich zwei unabhängige Stichproben bezüglich eines Alternativmerkmals signifikant unterscheiden. Als Nullhypothese wird formuliert, dass die beiden Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen. Entsprechend lautet die Alternativhypothese, dass sich die zwei zu untersuchenden Stichproben statistisch signifikant bezüglich der Häufigkeit des Alternativmerkmals unterscheiden. Zur Untersuchung der Nullhypothese wird eine Vierfeldertafel erstellt. Für jedes der Felder kann eine erwartete Häufigkeit berechnet werden. In die weitere Berechnung geht die Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit ein. Hieraus lässt sich über die Testgröße Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) eine Irrtumswahrscheinlichkeit p berechnen. Für  $p < 0,05$  gilt die Nullhypothese als verworfen und die Alternativhypothese wird angenommen. Waren die Voraussetzungen für die Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nicht gegeben (zum Beispiel bei einer erwarteten Häufigkeit  $< 5$ ), so fand der Fisher-Exakt-Test Anwendung {Bühl A, 1999}{Bortz J, 2003}.

#### **2.3.4.6 Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier**

Überlebensanalysen behandeln im allgemeinen Fall das Problem, mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse im zeitlichen Verlauf auftreten oder nicht. Bei der Kaplan-Meier-Analyse wird die Verteilung der Überlebenszeiten unter der Annahme ermittelt, dass nur die beobachteten Todeszeitpunkte mit positiver Wahrscheinlichkeit belegt sind. Das bedeutet, dass immer, wenn für einen Fall das Ereignis (in unserer Untersuchung die Entbindung einer Patientin) eintritt, die Überlebenswahrscheinlichkeiten (in unserer Untersuchung das Fortbestehen der Schwangerschaft) der noch verbleibenden Fälle neu berechnet werden. Die typische Problematik bei der Analyse von Überlebenszeiten ist, dass meist nicht bei allen Versuchseinheiten während des Beobachtungszeitraumes das Zielereignis eintritt. Solche Fälle werden als zensiert beschrieben und gehen bis zu ihrem Zensierungszeitpunkt in die Analyse ein {Trampisch HJ, 2000}.

#### **2.3.4.7 ROC-Kurven**

Receiver-Operating-Characteristic Kurven (ROC-Kurven) stellen das Verhältnis zwischen Sensitivität und 1-Spezifität der verschiedenen Parameter dar. Zum Vergleich der Trennschärfe der untersuchten Variablen wurden die Flächen unter den Kurven (AUC - Area under the Curve) berechnet. Ferner werden Schwellenwerte bestimmt, die der theoretisch günstigsten Kombination von Sensitivität und Spezifität entsprechen. In dieser Studie wurde der günstigste Schwellenwert für die Zervixlänge zur Identifikation des Frühgeburtsrisikos (Entbindung innerhalb von sieben Tagen) gesucht.

#### **2.3.4.8 Regressionsanalysen**

Während die Korrelationsrechnung die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen ermittelt, dient die Regressionsanalyse dazu, die Art des Zusammenhangs aufzudecken. Es soll der Wert einer (abhängigen) Variabel aus den Werten anderer (unabhängiger bzw. erklärender) Variablen vorhergesagt werden. Es werden im allgemeinen Fall mehrere unabhängige Variablen miteinbezogen. Diese können dabei selbst untereinander korrelieren, was bei der Schätzung der Koeffizienten berücksichtigt werden muss, um Scheinkorrelationen auszuschließen. Die Güte der Anpassung des Regressionsmodells wurde mit der Likelihood-Funktion beurteilt. Dabei wird als Maß der negative doppelte Wert des Logarithmus hiervon benutzt. (-2LL). Nach Hinzunahme der Einflussvariablen verändert sich der Ausgangswert. Eine Abnahme des Wertes bedeutet eine Verbesserung des Modells. Die Differenz ist als Chi-Quadrat-Wert ausgewiesen. In unserer Studie wurden nicht alle unabhängigen Variablen gleichzeitig in die Analyse miteinbezogen, sondern nur die, die sich als relevant erweisen könnten. Dabei wurde die schrittweise Methode Rückwärts-LR gewählt, die sukzessiv eine relevante Variable mit dem jeweils niedrigsten Korrelationskoeffizienten nach der anderen aus der Gleichung ausschließt. Anhand der hier angewandten binär logistischen Regressionsanalyse wurde letztendlich der Zusammenhang der Werte unabhängiger Variablen (zum Beispiel Zervixlänge oder Kontraktionsfrequenz) auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines bestimmten Ereignisses (in diesem Fall Frühgeburt) untersucht. Ergab sich für  $p$  ein Wert kleiner als 0,5 wurde die Nullhypothese verworfen {Bühl A, 2002}.

#### **2.3.4.9 Varianzanalysen**

Die Varianzanalyse untersucht den Einfluss von einer oder mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable (univariate Analyse) oder mehrere abhängige Variablen (multivariate Analyse). Grundlage des allgemeinen linearen Modells sind Korrelations- und Regressionsanalyse. Im Normalfall nehmen die unabhängigen Variablen nur diskrete Werte an. In diesem Fall nennt man sie Faktoren. Bei intervall- oder verhältnisskalierten Variablen (metrische Werte), nennt man diese Kovariaten.

Eine multivariate Analyse liegt dann vor, wenn der Einfluss von Faktoren und gegebenenfalls Kovariaten (unabhängigen Variablen) auf mehrere abhängige Variable in derselben Varianzanalyse gleichzeitig untersucht wird. Diese sind den univariaten Analysen vorzuziehen, wenn die abhängigen Variablen nicht unabhängig voneinander sind, sondern untereinander Korrelationen aufweisen {Bühl A, 2002}.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeiten der Gesamtpopulation der Studie

Es wurden insgesamt 300 Patientinnen in diese Studie eingeschlossen. Sie stellten sich mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung bei Einlingsschwangerschaft zwischen der 24+0 SSW und 36+0 SSW (Median 30 +4 SSW) im Zeitraum von Januar 2000 bis Mai 2003 in der Klinik für Geburtsmedizin des Campus Virchow der Charité in Berlin vor. Es handelt sich fast ausschließlich um Patientinnen kaukasischen Ursprunges (97,3%) mit einem mittleren Alter von 27 (Median 26) Jahren. Körpergewicht (67 kg) und -größe (165 cm) der Patientinnen resultierten in einem BMI (Body Mass Index) von 25 kg/m<sup>2</sup> (Median). Das Verhältnis zwischen Nulli- (54,7%) und Multiparae (45,3%) war in den einzelnen Gruppen annähernd ausgeglichen. Anamnestische Daten, wie vorangegangene Aborte (26%) und Frühgeburten (6,3%) wurden in die Analyse eingeschlossen. Nikotinabusus wurde von 62 (20,7 %) der Patientinnen angegeben. Diese konsumierten durchschnittlich 12 Zigaretten pro Tag. Dem möglichen Einfluss einer Therapie mit Tokolytika (80,3%), Antibiotika (41,7%) und Steroiden (90%) wurde Rechnung getragen. Ebenso wurde das Auftreten vaginaler Blutungen (12,3%), erhöhter Entzündungsparameter (CRP: 15,3%, Leukozytose: 37%) sowie einer erhöhten Körpertemperatur  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (5,3%) in die Analyse eingeschlossen. Es wurde der Zusammenhang einer bei Aufnahme transvaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge (Median: 23 mm) mit dem Risiko einer Frühgeburt vor der 32. SSW (10%), 34. SSW (17,7%) und 37. SSW (44%), sowie einer Entbindung innerhalb der nächsten sieben Tage nach Aufnahme in die Klinik (14,3% der Patientinnen) dargestellt. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt war die 36. (+4) SSW (Median 37+4 SSW). 80,3% der Entbindungen fanden auf vaginalem Weg statt. Die übrigen Geburtsmodi und weitere vergleichende anthropometrische, geburtsgeschichtliche und demographische Daten des Gesamtkollektives und der einzelnen Gruppen sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tab 3.1 und 3.2).

– Ergebnisse –

<b>Gruppe</b>	<b>Gesamt-kollektiv</b>	<b>vorzeitiger Wehentätigkeit</b>	<b>vorzeitiger Blasensprung</b>
<b>N</b>	300	252	48
<b>Ethnie</b>			
Kaukasisch	292/300 (97,3%)	244/252 (96,8%)	48/48 (100%)
Afrikanisch	4/300 (1,3%)	4/252 (1,6%)	
Asiatisch	4/300 (1,3%)	4/252 (1,6%)	
<b>Vorangegang. Frühgeburt</b>	19/300 (6,3%)	16/252 (6,3%)	3/48 (6,3%)
<b>Vorangegang. Abort</b>	78/300 (26%)	65/252 (25,8%)	13/48 (27,1%)
Nullipara	164/300 (54,7%)	134/252 (53,2%)	30/48 (62,5%)
Multipara	136/300 (45,3%)	118/252 (46,8%)	18/48 (37,5%)
<b>Nikotinabusus</b>	62/300 (20,7%)	52/252 (20,6%)	10/48 (20,8%)
<b>Tokolyse</b>	241/300 (80,3%)	201/252 (79,8%)	40/48 (83,3%)
<b>Antibiose</b>	125/300 (41,7%)	81/252 (32,1%)	44/48 (91%)
<b>Glukokortikoide</b>	270/300 (90%)	225/252 (89,3%)	45/48 (93,8%)
<b>Vaginale Blutung</b>	37/300 (12,3%)	25/252 (9,9%)	12/48 (25%)
<b>CRP ≥ 2mg /dl</b>	46/300 (15,3%)	40/252 (15,9%)	6/48 (12,5%)
<b>Leukozyten ≥ 12.900</b>	111/300 (37%)	87/252 (34,5%)	24/48 (50%)
<b>Temperatur ≥ 37,5°C</b>	16/300 (5,3%)	13/252 (5,2%)	3/48 (6,3%)
<b>Geburt</b>			
</= 32. SSW	30/300 (10%)	16/252 (6,3%)	14/48 (29,2%)
</= 34. SSW	53/300 (17,7%)	27/252 (10,7%)	26/48 (54,2%)
</= 37. SSW	132/300 (44%)	89/252 (35,3%)	43/48 (89,6%)
<b>Entbindung ≤ 7 d</b>	43/300 (14,3%)	23/252 (9,1%)	20/48 (41,7%)
<b>Geburtsmodus</b>			
vaginal	241/300 (80,3%)	216/252 (85,7%)	25/48 (52,1%)
Forceps / Vakuum	8/300 (2,7%)	5/252 (2%)	3/48 (6,3%)
EMCS*	38/300 (12,7%)	21/252 (8,3%)	17/48 (35,4%)
ELCS**	13/300 (4,3%)	10/252 (4%)	3/48 (6,3%)

EMCS\* emergency caesarean section (Notfall-Sektio)

ELCS\*\* elective caesarean section (Elektive Sektio)

**Tab. 3.1** Demographische und anthropometrische Daten der einzelnen Gruppen und des Gesamtkollektivs

	N	Minimum	Maximum	Median / Mittelwert	Standard-abweichung
Alter der Mutter	300	13	41	26 / 26,5	5,996
Gewicht der Mutter (kg)	300	44	132	67 / 69,2	11,490
Größe der Mutter (cm)	300	145	187	165 / 165	6,872
Body Mass Index	300	15,9	42,5	25 / 25,4	3,988
Gestationsalter bei Präsentation SSW(+d)	300	24+0	36+0	30+4 / 30+0	2,967
Gestationsalter bei Geburt SSW(+d)	300	24+4	42+1	37+4 / 36+4	3,736
Intervall Präsentation-Entbindung (Tage)	300	0	116	44,5 / 45,6	30,303
Zervixlänge (mm)	300	1	51	23 / 24,5	9,501
Tokolysedauer (Tage)	300	0	47	3 / 3,6	4,227

**Tab. 3.2** Daten der Gesamtpopulation

## 3.2 Einlingsmütter mit vorzeitigen Wehen

### 3.2.1 Häufigkeiten

Es wurden initial 257 Patientinnen mit der Aufnahmediagnose vorzeitige Wehen bei Einlingsschwangerschaft in die Studie aufgenommen. Fünf Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen, da es innerhalb von sieben Tagen zur iatrogenen Beendigung der Schwangerschaft aufgrund fetaler oder maternaler Komplikationen kam. Diese umfassten fetale Tachykardie in zwei Fällen, Plazentaablösung und schwere vaginale Blutungen in den übrigen. Dementsprechend wurden 252 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die den im Methodenteil vorgestellten Einschlusskriterien entsprachen. Sie wiesen ein Alter von 13 bis 41 Jahren (Median 25,5) bei einem BMI von 15,9 bis 42,5 kg/m<sup>2</sup> (Median 25) auf und stellten sich zwischen der 24(+0) und 35(+4) SSW (Median 30+5) vor. Die Entbindungen fanden zwischen der 24.(+6) und 42.(+1) SSW (Median 38+2) statt. Die Zervixlänge dieser Patientinnen betrug bei Aufnahme 1-51 mm (Median 23).

Kortikosteroide zur Induktion der Lungenreifung erhielten 225 Patientinnen (89,3%), 201 Patientinnen (79,8%) wurden mit Tokolytika in Form von intravenösen Betamimetika und 81 (32,1%) mit Antibiotika behandelt. Weitere demographische, anthropometrische und geburtsgeschichtliche Daten sind in **Tabelle 3.1** und **3.3** zusammengefasst.

	N	Minimum	Maximum	Median / Mittelwert	Standard-abweichung
Alter der Mutter	252	13	41	25,5 / 26,12	5,860
Gewicht der Mutter (kg)	252	44	132	67 / 69,03	11,695
Größe der Mutter (cm)	252	145	187	165 / 164,92	6,952
Body Mass Index	252	15,9	42,5	24,9 / 25,39	4,059
Gestationsalter bei Präsentation SSW (+d)	252	24+0	35+4	30+5 / 30+1	2,920
Gestationsalter bei Geburt SSW (+d)	252	24+6	42+1	38+2 / 37+3	3,295
Intervall Präsentation-Entbindung (Tage)	252	0,25	116	49 / 50,9	28,729
Zervixlänge (mm)	252	1	51	23 / 24,42	9,364
Tokolysedauer (Tage)	252	0	47	3 / 3,63	4,447

**Tab. 3.3** Häufigkeiten der Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit

### 3.2.2 Der Zusammenhang von Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko

Insgesamt erlitten in dieser Gruppe 89 Patientinnen (35,3%) definitionsgemäß eine Frühgeburt vor der 37.(+0) SSW, 27 Patientinnen (10,7%) wurden vor der 34.(+0) SSW und 16 (6,3%) vor der 32.(+0) SSW entbunden. Das Frühgeburtsrisiko korrelierte invers mit der Zervixlänge bei Aufnahme. Beschreibend ist jeweils auch der Median (sowie Minimum, Maximum) für Alter und BMI dieser Untergruppen in folgender **Tab. 3.4** dargestellt. Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit Frühgeburten und der Vergleichsgruppe.

	Frühgeburt <37.SSW ja / nein	Frühgeburt <34.SSW ja / nein	Frühgeburt <32.SSW ja / nein
<b>n : 252</b>	89(35,3%) / 163(64,7%)	27(10,7%) / 225(89,3)	16(6,3%) / 136(93,7%)
<b>Zervixlänge (mm)</b>	20(1-41) / 25(9-51)	13(1-41) / 24(3-51)	12(1-35) / 24(3-51)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24(18-42) / 25(16-43)	24(19-40) / 25(16-43)	24(19-29) / 25(16-43)
<b>Alter (Jahre)</b>	26(13-41) / 25(16-41)	26(15-39) / 25(13-41)	28(15-39) / 25(13-41)

**Tab. 3.4 Vergleich des Medians** von Alter, BMI und Zervixlänge der Patientinnen mit Frühgeburten vor der 37., 34. und 32. SSW

Der im Folgenden gewählte Schwellenwert für die Zervixlänge ( $\leq 15$ mm) ergibt sich aus den in den folgenden Kapiteln dargestellten Analysen (ROC-Kurven) in Bezug auf das klinisch relevante Entbindungsintervall von sieben Tagen und wurde hier zur Darstellung des Entbindungsrisikos verwendet. Der prozentuale Anteil der Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 15$ mm wird in der folgenden **Tabelle 3.5.1** im Überblick für die drei Untergruppen dargestellt. Anhand eines Chi-Quadrat-Test stellte sich der Zusammenhang zwischen dem Schwellenwert für die Zervixlänge und dem Entbindungsrisiko vor der 37., 34. und 32. SSW dar (Chi-Quadrat: 34,657, p: 0,000; Chi-Quadrat: 41,955, p: 0,000; Chi-Quadrat: 38,032, p:0,000) **Tabelle 3.5.2 - 3.5.4.**

Zervixlänge	Frühgeburt <37.SSW ja / nein	Frühgeburt <34.SSW ja / nein	Frühgeburt <32.SSW ja / nein
$\leq 15$ mm n=45	33 (73,3%) / 12 (26,7%)	17(37,8%) / 28 (62,2%)	12(26,7%) / 33 (73,3%)
>15mm n=207	56 (27,1%) / 151 (72,9%)	10(4,8%) / 197 (95,2%)	4(1,9%) / 203 (98,1%)

**Tab. 3.5.1 Häufigkeit** eines Zervixlängen-Schwellenwert  $\leq 15$  mm pro Frühgeburt vor der 37., 34. und 32 SSW

– Ergebnisse –

Anzahl

		Geburt vor vollendeter 37. SSW		Gesamt
		nein	ja	
Zervixlänge	1-15	12	33	45
	16-60	151	56	207
Gesamt		163	89	252

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	34,657 <sup>b</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	32,661	1	,000		
Likelihood-Quotient	33,412	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	34,520	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	252				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,89.

**Tab. 3.5.2 Chi-Quadrat:** Zervixlängen Cut-off ≤ 15mm / Frühgeburt ≤ 37.SSW

Anzahl

		Geburt vor vollendeter 34. SSW		Gesamt
		nein	ja	
Zervixlänge	1-15	28	17	45
	16-60	197	10	207
Gesamt		225	27	252

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	41,944 <sup>b</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	38,570	1	,000		
Likelihood-Quotient	31,833	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	41,777	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	252				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,82.

**Tab. 3.5.3 Chi-Quadrat:** Zervixlängen Cut-off ≤ 15mm / Frühgeburt ≤ 34.SSW

Anzahl

	Geburt vor vollendeter 32. SSW		Gesamt
	nein	ja	
Zervixlänge 1-15	33	12	45
16-60	203	4	207
Gesamt	236	16	252

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	38,032 <sup>b</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	33,986	1	,000		
Likelihood-Quotient	27,495	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	37,881	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	252				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,86.

**Tab. 3.5.4 Chi-Quadrat:** Zervixlängen Cut-off ≤ 15mm / Frühgeburt ≤ 32.SSW

### 3.2.3 Der Einfluss der Zervixlänge auf eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen

Es wurden 23 (9,1%) der Patientinnen dieser Gruppe innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme in die Klinik entbunden. Das Risiko, innerhalb diesen Zeitraumes zu entbinden korrelierte invers mit der Zervixlänge (Median 11 mm / 25 mm).

ROC-Kurven dienten der Bestimmung des besten Schwellenwertes für die Zervixlänge zur Risikoabschätzung einer Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage. Für diese Gruppe ergab sich die beste Kurve (AuC von 0,886 und  $p < 0,000$ ) bei einer Zervixlänge von 15 mm. Dies wurde in der **Abb. 3.1** dargestellt. Innerhalb von sieben Tagen wurden 20 der insgesamt 45 Patientinnen mit Zervixlängen von  $\leq 15$  mm (44,4%) entbunden. Im Vergleich dazu kam es nur bei drei (1,4%) der 207 Patientinnen mit Zervixlängen über 15 mm zur Entbindung innerhalb des Intervalls (Chi-Quadrat: 82,39,  $p < 0,000$ ). Dieser Zusammenhang konnte durch Kaplan Meier-Kurven veranschaulicht werden (**Abb. 3.2**). Von allen Patientinnen, die innerhalb der nächsten sieben Tage eine Frühgeburt erlitten, hatten folglich 87% eine Zervixlänge  $\leq 15$  mm. Andersherum hatten 82,1% der Patientinnen die nicht innerhalb des Intervalls entbunden wurden Zervixlängen von  $> 15$  mm. Das Entbindungsintervall zeigte sich unabhängig von einer intravenösen Tokolyse. Von allen Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 15$  mm wurden trotz Tokolyse 43,9% und ohne Tokolyse 50% innerhalb von sieben Tagen entbunden. Drei Patientinnen mit Zervixlängen über 15 mm (1,9%) wurden trotz Tokolytikatherapie und keine der Patientinnen ohne Tokolyse innerhalb des Intervalls entbunden.



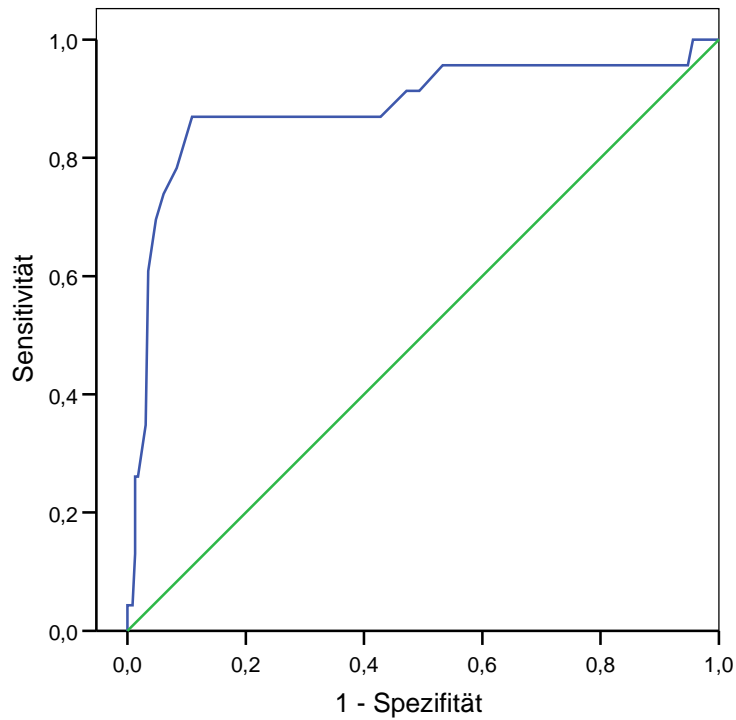


Abb. 3.1 ROC – Kurve (Schwellenwert der Zervixlänge für Entbindungsintervall  $\leq 7$  Tage)

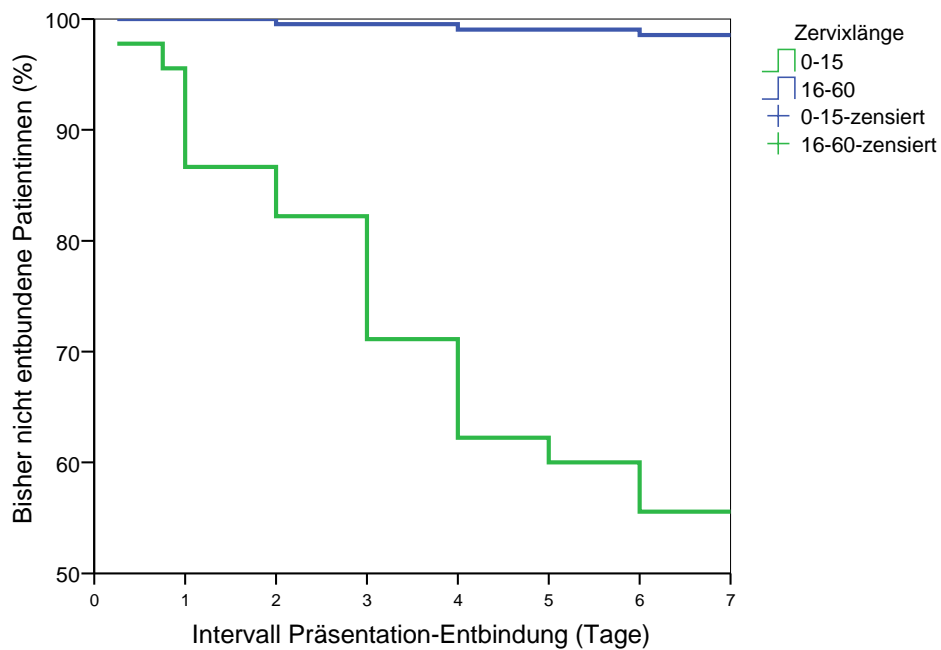


Abb. 3.2 Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Entbindungsrisikos in Abhängigkeit von einer Zervixlänge  $\leq 15$  mm (Ausschnitt: Tag 0-7)

Zusätzlich zeigten ein erhöhter CRP-Wert, eine Leukozytose und das Auftreten vaginaler Blutungen in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen. Einen erhöhten CRP-Wert ( $\geq 2\text{mg/dl}$ ) wiesen 40 Patientinnen (15,9%) auf. Neun von ihnen wurden innerhalb von sieben Tagen entbunden (39,1%). Dagegen waren es in der Vergleichsgruppe mit normwertigem CRP nur 13,5%. (Chi-Quadrat: 10,25 und  $p = 0,001$ ). Eine Leukozytose ( $\geq 12900/\mu\text{l}$ ) wurde bei 87 der Patientinnen (34,5%) nachgewiesen. Dreizehn wurden innerhalb des Intervalls entbunden (56,5%), 74 Patientinnen erst danach (32,3%) (Chi-Quadrat: 5,42,  $p: 0,020$ ). Insgesamt traten bei 25 der Patientinnen vaginale Blutungen während des Klinikaufenthaltes auf (9,9%). Darunter erlitten sechs Patientinnen eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen (26,1%). In der Vergleichsgruppe ohne vaginale Blutung waren es dagegen nur 8,3 %. (Chi-Quadrat: 7,4,  $p: 0,007$ ; **Tab. 3.6**). Von den drei Patientinnen, die trotz Zervixlängen oberhalb des Schwellenwertes (23, 25 und 41mm) innerhalb von sieben Tagen entbunden wurden, wies jeweils eine Patientin vaginale Blutungen (Chi-Quadrat: 0,094;  $p: 0,764$ ) oder ein erhöhtes CRP (Chi-Quadrat: 0,049;  $p: 0,825$ ) auf. Keine hatte febrile Temperaturen über  $37,5^\circ\text{C}$  (Chi-Quadrat: 0,157;  $p: 0,692$ ) oder eine Leukozytose ( $>12900/\text{ul}$ ) (Chi-Quadrat: 4,485;  $p: 0,034$ ).

Vorzeitigen Wehen bei Einlingsgravidität	n (%) oder Median	Chi-Quadrat	P
n = 252			
Alter	26	27,86	0,365
BMI	25	213,82	0,433
Ethnie (kaukasisch)	244 (96,8%)	0,83	0,660
Pariät (Multipara)	118 (46,8%)	2,01	0,157
vorangeg. Abort	65 (25,8%)	0,00	0,973
vorangeg. Frühgeburt	16 (6,3%)	1,91	0,169
Nikotinabusus	52 (20,6%)	0,16	0,687
Glukokortikoidtherapie	225 (89,3%)	0,11	0,743
Antibiotikatherapie	81 (32,1%)	0,57	0,452
Tokolyse	201 (79,8%)	2,09	0,148
CRP $\geq$ 2mg/dl	40 (15,9%)	10,25	<b>0,001</b>
Leukozyten $\geq$ 12900/ $\mu$ l	87 (34,5%)	5,42	<b>0,020</b>
Temperatur $\geq$ 37,5°C	13 (5,2%)	0,03	0,854
Vaginale Blutungen	25(9,9%)	7,40	<b>0,007</b>
Kontraktionen	192 (76,2%)	5,44	0,142
Zervixlänge $\leq$ 15 mm	45 (17,9%)	82,39	<b>0,000</b>

**Tab. 3.6** Univariate Analyse für Entbindungsintervall von sieben Tagen

### 3.2.4 Der Zusammenhang der Risikofaktoren untereinander

Es wurde eine binär logistische Regressionsanalyse als Rückwärtsmethode nach Wald vorgenommen, um für die jeweiligen Untergruppen den Zusammenhang der verschiedenen Einflussparameter untereinander und mit dem Risiko einer Frühgeburt innerhalb eines Intervalls von sieben Tagen nach Aufnahme in die Klinik zu bestimmen. Die Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt haben, wurden in die Analyse einbezogen. Schrittweise wurde der Einfluss dieser Parameter auf das Frühgeburtsrisiko getestet. Eine bei Aufnahme transvaginal-sonographisch gemessene Verkürzung der Zervix ( $\leq$  15 mm) zeigte die höchste Korrelation mit einer Entbindung innerhalb von sieben Tagen ( $p < 0,000$ ). Weitere Parameter, die einen unabhängigen Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko zeigten, waren das Auftreten vaginaler Blutungen ( $p=0,014$ ) und ein erhöhtes CRP ( $\geq$  2 mg/dl,  $p = 0,016$ ). Diese Faktoren

erbrachten einen unabhängigen Beitrag zur Vorhersage des Frühgeburtsrisikos. Während eine Leukozytose ( $\geq 12900/\mu\text{l}$ ) keinen zusätzlichen unabhängigen Beitrag zur Vorhersage der Frühgeburt erbrachte und somit bei der weiteren multivariaten Berechnung entfiel ( $p = 3,09$ ,  $OR = 1,85$ ,  $95\%KI = 0,57-6,02$ ). Ein Wert von jeweils  $>0,2$  für  $r^2$  in den einzelnen Testschritten im Cox & Snell Test sprach als Bestimmtheitsmaß für die Qualität des Testverfahrens (**Tab 3.7**).

Variable	Odds Ratio	P	95% KI
Zervixlänge ( $\leq 15$ mm)	0,014	0,000	0,004-0,064
CRP ( $\geq 2$ mg / dl)	4,74	0,016	1.3-16,79
Vaginale Blutung	7,13	0,014	1,49-34,11

**Tab. 3.7** Signifikante Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse

### 3.3 Einlingsmütter mit vorzeitigem Blasensprung

#### 3.3.1 Häufigkeiten

Die Aufnahmediagnose früher vorzeitiger Blasensprung traf auf 48 der Patientinnen dieser Studie zu. Sie wiesen im Median ein Alter von 29 Jahren bei einem BMI von 26, resultierend aus einer Größe von 165 cm und einem Gewicht von 70 kg auf. Das Gestationsalter bei Aufnahme (Median 31+1 SSW) korrelierte mit dem der Gesamtpopulation, während das Gestationsalter bei Entbindung mit der 33+4 SSW im Median einer mäßig frühen Frühgeburt entsprach. Dementsprechend fand sich im Vergleich zur Gesamtpopulation ein signifikant kürzeres Intervall von Präsentation bis zur Entbindung von zehn Tagen im Vergleich zu 44 Tagen. Die Zervixlänge (Median: 26 mm) differierte kaum von der der Gesamtpopulation (**Tab. 3.1 und 3.8**).

	N	Minimum	Maximum	Median / Mittelwert	Standardabweichung
Alter der Mutter	48	19	40	29 / 28,73	6,280
Gewicht der Mutter (kg)	48	52	92	70 / 70,06	10,422
Größe der Mutter (cm)	48	154	178	165 / 165,25	6,502
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	48	19,8	35	25,7 / 25,66	3,627
Gestationsalter bei Präsentation SSW (+d)	48	24+0	36+0	31+1 / 30+1	3,254
Gestationsalter bei Geburt SSW (+d)	48	26+0	41+4	33+4 / 32+5	3,539
Intervall Präsentation-Entbindung (Tage)	48	0	105	9,5 / 17,6	21,944
Zervixlänge (mm)	48	7	46	25,5 / 24,7	10,290
Tokolysedauer (Tage)	48	0	11	3 / 3,7	2,840

**Tab. 3.8** Demographische und anthropometrische Daten: Einlingsgravidität bei vorzeitigem Blasensprung

### 3.3.2 Der Zusammenhang von Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko

Der Großteil der Patientinnen dieser Gruppe erlitt per definitionem eine Frühgeburt, wurde also vor der 37. (+0) SSW entbunden (89,6%). Mehr als die Hälfte der Patientinnen (54,2%) wurden vor der 34. (+0) SSW und annähernd ein Drittel (29,2%) vor der 32. (+0) SSW entbunden. Somit zeigte sich im Vergleich zur Gesamtpopulation eine signifikant höhere Frühgeburtsrate. Das Entbindungsrisiko war invers mit der Zervixlänge bei Aufnahme verbunden. Eine Darstellung der Untergruppen unter Einbeziehung des Medians für Alter und BMI für diese Untergruppen folgt in **Tab. 3.9**.

Gruppe	Frühgeburt <37.SSW ja / nein	Frühgeburt <34.SSW ja / nein	Frühgeburt <32.SSW ja / nein
n : 48	43(89,6%) / 5(10,4%)	26(54,2%) / 22(45,8%)	14(29,2%) / 34(70,8%)
Zervixlänge (mm)	23(7-46) / 30(27-45)	23(7-40) / 27(7-46)	24(7-40) / 27(7-46)
Alter (Jahr)	29(19-40) / 32(21-39)	28(19-39) / 31(21-40)	28(19-39) / 29(19-40)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26(20-35) / 26(24-29)	25(20-34) / 26(20-35)	26(21-34) / 26(20-35)

**Tab. 3.9 Vergleich des Medians** von Alter, BMI und Zervixlänge der Patientinnen mit Frühgeburten vor der 37., 34. und 32. SSW

Auch für diese Patientinnengruppe ergibt sich der Schwellenwert für die Zervixlänge von  $\leq 25$ mm aus den in den folgenden Kapiteln dargestellten ROC-Kurven im Hinblick auf das Entbindungsintervall von sieben Tagen. **Tabelle 3.10.1** gibt einen Überblick über den prozentualen Anteil der Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 25$ mm für die jeweilige Untergruppe. Anhand eines Chi-Quadrat-Test stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schwellenwert für die Zervixlänge und dem Entbindungsrisiko vor der 37., 34. und 32. SSW dar (Chi-Quadrat: 5,581, p: 0,018; Chi-Quadrat: 3,021, p: 0,082; Chi-Quadrat: 0,403, p: 0,525) **Tabelle 3.10.2 - 3.10.4.**

Zervixlänge	Frühgeburt <37.SSW ja / nein	Frühgeburt <34.SSW ja / nein	Frühgeburt <32.SSW ja / nein
$\leq 25$ mm n=24	24 (100%) / 0 (0%)	16 (66,7%) / 8 (33,3%)	8(33,3%) / 16(66,7%)
>25mm n=24	19(79,2%) / 5 (20,8%)	10(41,7%) / 14 (58,3%)	6(25%) / 18(75%)

**Tab. 3.10.1 Häufigkeit** eines Schwellenwert  $\leq 15$  mm pro Frühgeburt vor der 37., 34. und 32 SSW

– Ergebnisse –

Anzahl

		Frühgeburt unter 37 SSW		Gesamt
		über oder gleich 37 SSW	unter 37 SSW	
Zervixlänge	1-25	0	24	24
	26-60	5	19	24
Gesamt		5	43	48

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,581 <sup>b</sup>	1	,018	,050	,025
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	3,572	1	,059		
Likelihood-Quotient	7,514	1	,006		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	5,465	1	,019		
Anzahl der gültigen Fälle		48			

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,50.

**Tab. 3.10.2** Zervixlängen Cut-off ≤ 25 mm / Frühgeburt ≤ 37.SSW

Anzahl

		Geburt vor vollendeter 34. SSW		Gesamt
		nein	ja	
Zervixlänge	1-25	8	16	24
	26-60	14	10	24
Gesamt		22	26	48

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,021 <sup>b</sup>	1	,082	,147	,073
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	2,098	1	,148		
Likelihood-Quotient	3,054	1	,081		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	2,958	1	,085		
Anzahl der gültigen Fälle	48				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,00.

**Tab. 3.10.3** Zervixlängen Cut-off ≤ 25 mm / Frühgeburt ≤ 34.SSW

Anzahl

	Geburt vor vollendeter 32. SSW		Gesamt
	nein	ja	
Zervixlänge 1-25	16	8	24
26-60	18	6	24
Gesamt	34	14	48

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,403 <sup>b</sup>	1	,525	,752	,376
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	,101	1	,751		
Likelihood-Quotient	,404	1	,525		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,395	1	,530		
Anzahl der gültigen Fälle	48				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,00.

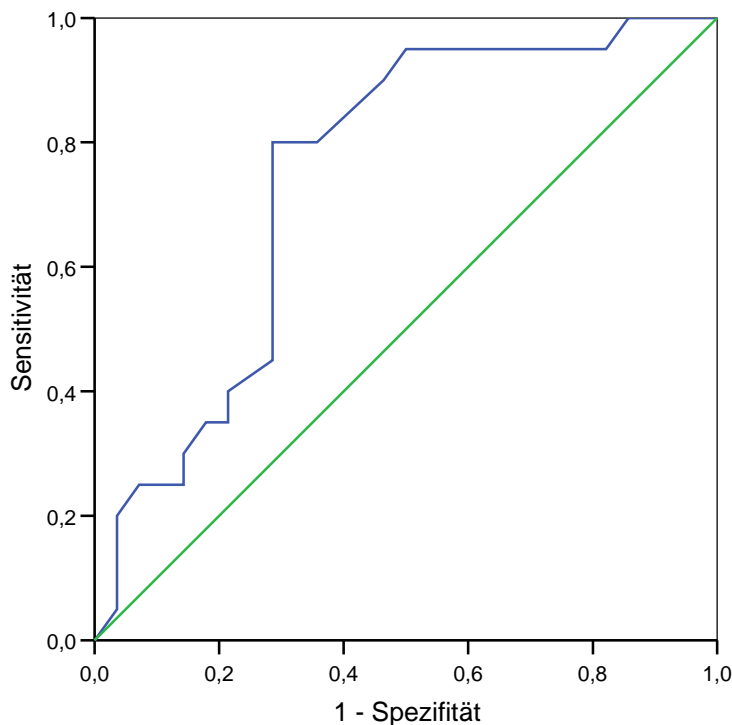
**Tab. 3.10.4** Zervixlängen Cut-off ≤ 25 mm / Frühgeburt ≤ 32.SSW



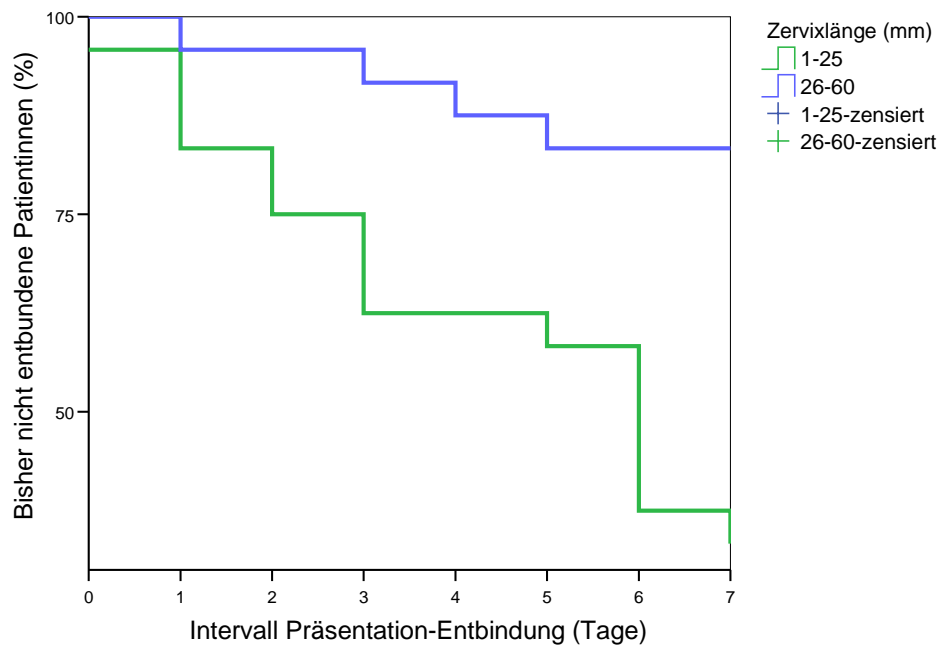
### 3.3.3 Der Einfluss der Zervixlänge auf eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen

Von den 48 Einlingsmüttern mit vorzeitigem Blasensprung wurden 20 (41,7%) innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme entbunden. Es fand sich im Median eine signifikant verkürzte Zervix im Vergleich zur Vergleichsgruppe (20 mm / 28 mm). Der beste Schwellenwert für die Zervixlänge wurde anhand von ROC-Kurven ermittelt und ergab 25 mm (AuC: 0,746; p: 0,004; Sensitivität 80%, Spezifität 71,4%; **Abb.3.3**). 16 der 20 Patientinnen (80%), die innerhalb von sieben Tagen entbunden wurden, wiesen Zervixlängen von  $\leq 25$  mm auf. Dagegen wiesen nur 28,6% der Patientinnen, die nach diesem Intervall entbunden wurden, Zervixlängen von  $\leq 25$  mm auf (Chi-Quadrat: 12,3, p: 0,000).

Zwei der übrigen vier Patientinnen hatten eine Zervixlänge von 27, eine von 28 und eine von 40 mm. Keine dieser Patientinnen hatte eine vaginale Blutung (Chi-Quadrat 0,882; p: 0,348), eine Leukozytose (Chi-Quadrat 5,000, p:0,025) oder febrile Temperaturen  $>37,5^{\circ}\text{C}$ . Bei einer dieser Patientinnen fiel ein erhöhtes CRP (Chi-Quadrat: 0,078, p: 0,780) auf.



**Abb. 3.3** ROC – Kurve (Schwellenwert der Zervixlänge für Entbindungsintervall  $\leq 7$  Tage)



**Abb. 3.4 Kaplan-Meier-Kurve** zur Darstellung des Entbindungsrisikos in Abhängigkeit von einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm (Ausschnitt: Tag 0-7)

Das Entbindungsrisiko bei Zervixlängen unterhalb des Schwellenwertes erwies sich als unabhängig von intravenöser Tokolytikatherapie. Sämtliche Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 25$  mm und keine mit darüber liegenden Zervixlängen ohne Tokolysetherapie wurden innerhalb von sieben Tagen entbunden. Von den Patientinnen, die eine intravenöse Tokolyse erhielten, wurden 61,9% mit Zervixlängen  $\leq 25$  mm und 21,1% mit größeren Zervixlängen innerhalb von sieben Tagen entbunden (Chi-Quadrat 0,07; p: 0,793).

Zusätzlich zur Zervixlänge konnte nur für die im Cardiotokogramm (CTG) gemessene Kontraktionsfrequenz (f/10 min) in der univariaten Analyse ein signifikanten Zusammenhang mit einem Entbindungsintervall von sieben Tagen nachgewiesen werden. Neun (45%) dieser Patientinnen wiesen keine Kontraktionen im Aufnahme-CTG auf. Sechs (30%) zeigten eine Kontraktion, vier Patientinnen (20%) zwei und eine Patientin (5%) drei Kontraktionen im zehnmütigen Aufzeichnungsintervall. Dagegen wiesen 75% (21) der Patientinnen, die keine Frühgeburt innerhalb des Intervalls erlitten, keine Kontraktionen im Aufnahmetokogramm auf. Die übrigen sieben Patientinnen (25%) hatten nur eine Kontraktion im zehnmütigen Intervall (Chi-Quadrat: 8,79; p:0,032). Ein linearer Zusammenhang zwischen Kontraktionsfrequenz und Entbindungsrisiko bestand nicht.

Weder Antibiotika- (Chi-Quadrat 0,13; p: 0,724), Glukokortikoidtherapie (Chi-Quadrat: 0,82; p: 0,364) noch erhöhte Infektionsparameter (CRP: Chi-Quadrat: 1,76; p: 0,184, Leukozytose: Chi-Quadrat: 0,00; p: 1,000) zeigten in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Entbindungsintervall (**Tab. 3.11**).

<b>Vorzeitiger Blasensprung bei Einlingssgravidität</b>	<b>N (%) oder Median</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>P</b>
N = 48			
Alter	29	11,86	0,753
BMI	26	48,00	0,392
Ethnie (kaukasisch)	48(100%)	-	-
Pariät (Multipara)	18(37,5%)	0,82	0,364
vorangeg. Abort	13 (27,1%)	0,87	0,351
vorangeg. Frühgeburt	3 (6,3%)	0,09	0,762
Nikotinabusus	10 (20,8%)	0,36	0,548
Glukokortikoidtherapie	45 (93,8%)	0,82	0,364
Antibiotikatherapie	44 (91,7%)	0,13	0,724
Tokolyse	40 (83,3%)	0,07	0,793
CRP $\geq$ 2mg/dl	6 (12,5%)	1,76	0,184
Leukozyten $\geq$ 12900/ $\mu$ l	24 (50%)	0,00	1,000
Temperatur $\geq$ 37,5°C	3 (6,3%)	2,29	0,131
Vaginale Blutungen	12 (25%)	1,83	0,176
Kontraktionen	18 (37,5%)	8,79	<b>0,032</b>
Zervixlänge $\leq$ 25 mm	24 (50%)	12,34	<b>0,000</b>

**Tab. 3.11** Univariante Analyse für Entbindungsintervall von sieben Tagen

### 3.3.4 Der Zusammenhang der Risikofaktoren untereinander

Die logistische Regressionsanalyse, durchgeführt als Rückwärtsmethode nach Wald, stellte die stärkste Korrelation zwischen einer Zervixlänge  $\leq$ 25 mm und dem Frühgeburtsrisiko innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme dar (p = 0,001, **Tab 3.12**). Der in der univariaten Analyse dargestellte Zusammenhang zwischen

Frühgeburtsrisiko und Kontraktionsfrequenz, konnte in der binär logistischen Regression nicht bestätigt werden. Auch hier sprach ein Wert von jeweils  $>0,2$  für  $r^2$  in den einzelnen Testschritten im Cox & Snell Test für die Qualität des Testverfahrens.

Variable	Odds Ratio	p	95% KI
Zervixlänge ( $\leq 25$ mm)	0,100	0,001	0,25-0,39

**Tab. 3.12** Signifikante Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse

## 4 Diskussion

### **Die Rolle der Zervixlängenmessung in der Diagnostik von Frühgeburten**

Die Rolle der Zervixlängenmessung in der Frühgeburtsdiagnostik ist Gegenstand zahlreicher Studien. Sowohl symptomlose Patientinnen als auch Patientinnen verschiedener Risikogruppen wurden im Hinblick auf ihr Frühgeburtsrisiko untersucht {Iams, 2001}{Timor-Tritsch, 1996}{Rizzo, 1998}. Eine Vergleichbarkeit dieser Studien ist aufgrund unterschiedlicher Patientinnenkollektive, Definitionen und Grenzwerte schwierig. Die meisten Studien untersuchten Kollektive asymptomatischer Patientinnen.

Die vorliegende Studie wurde parallel und im gleichen Studienkonzept mit der unter Leitung von Professor K. Nicolaides (Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London) erstellten Arbeit durchgeführt {Tsoi, 2003}{Tsoi, 2004}. Es wurde der prognostische Wert der transvaginal-sonographischen Zervixlängenmessung hinsichtlich einer drohenden Frühgeburt bei ausschließlich symptomatischen Patientinnen überprüft. Die vorliegende Studie umfasste jeweils 252 Einlingsschwangere mit vorzeitigen Wehen und 48 mit vorzeitigem Blasensprung.

Als primäres Studienziel wurde die Frühgeburtsrate innerhalb von sieben Tagen gewählt. Dieser Endpunkt spiegelt die in randomisierten Studien nachgewiesene Schwangerschaftsverlängerung durch den Einsatz von Tokolytika bei Frauen mit vorzeitigen Wehen wider {Gyvetvai, 1999}. Ähnliche Studien mit Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung sind sehr begrenzt, weisen jedoch ebenfalls auf ein Hinauszögern der Entbindung um wenige Tage hin {Allen, 1998}. Dieser kurzfristige Aufschub der Entbindung ermöglicht als primäres Behandlungsziel die Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion. Neben diesem relevanten Endpunkt wurde als sekundäre Studienziele die Frühgeburtsraten vor der 37., 34. und 32 SSW untersucht.

Eine Differenzierung physiologischer Kontraktionen von vorzeitigen Wehen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko ist im Klinikalltag problematisch. Man unterscheidet vorzeitige Wehen, die tatsächlich zur Frühgeburt führen (echte vorzeitige Wehen) von Kontraktionen, die nicht zur Frühgeburt führen (falsche vorzeitige Wehen). Ein Kriterium für echte Wehentätigkeit ist eine Kontraktionsfrequenz von mindestens zwei bis fünf pro Stunde, Regelmäßigkeit und Schmerzhaftigkeit. In der vorliegenden Studie wurden weniger als 10% der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen bei Einlingsschwangerschaft innerhalb der

nächsten sieben Tage entbunden. Somit erlitten nur 23 der 252 Patientinnen, die mit schmerzhaften und im Tokogramm nachweisbaren Kontraktionen in die Klinik aufgenommen wurden, unabhängig von intravenöser Tokolysetherapie, tatsächlich innerhalb der nächsten sieben Tage eine Frühgeburt. Das spiegelt die schwierige Differenzierung echter, zervixwirksamer und somit zur Geburt führender von falscher Wehentätigkeit wider. Folglich stellte sich in unserer Studienpopulation ein hoher Prozentsatz der vermeintlichen vorzeitigen Kontraktionen als falsche, nicht zervixwirksame Wehen heraus.

Die bei allen Patientinnen innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme durchgeführte transvaginal-sonographische Zervixlängenmessung ermöglichte es zwischen echten und falschen Wehen zu differenzieren. Die Zervixlänge der Patientinnen war invers mit dem Entbindungsrisiko innerhalb der nächsten sieben Tage verbunden. Dementsprechend konnten anhand der Zervixlänge bei Aufnahme die Patientinnen, die innerhalb der nächsten sieben Tage entbunden wurden, identifiziert werden. Diese Patientinnen hatten eine um mehr als die Hälfte kürzere Zervix (Median: 11 mm) als die Vergleichsgruppe (25 mm). Eine Zervixlänge von 15 mm erwies sich als aussagekräftigster Schwellenwert. Innerhalb von sieben Tagen kam es bei 44,4% der Patientinnen mit Zervixlängen von 1-15 mm zur Entbindung im Vergleich zu nur drei Patientinnen (1,4%) mit Zervixlängen über 15 mm (Chi-Quadrat: 82,39, p: 0,000). Bei letzteren waren weder Anzeichen einer Entzündung (CRP-Wert >2mg/l: Chi-Quadrat: 0,049; p: 0,825, febrile Temperaturen über 37,5°C: Chi-Quadrat: 0,157; p: 0,692, Leukozytose > 12900/ul: Chi-Quadrat: 4,485; p: 0,034) noch vaginale Blutungen (Chi-Quadrat: 0,094; p: 0,764) mit einem erhöhten Risiko innerhalb des Intervalls zu entbinden signifikant verbunden.

In der univariaten Analyse der Gesamtgruppe zeigten zwei weitere Parameter Einfluss auf eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme. Ein erhöhter CRP-Wert ( $\geq 2$  mg/l) (Chi-Quadrat: 10,25; p = 0,004) und das Auftreten von vaginalen Blutungen (Chi-Quadrat: 7,4; p: 0,016) wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Entbindungsintervall auf. Ursachen liegen möglicherweise im Zusammenhang zwischen vorzeitiger Plazentalösung und den dadurch getriggerten intrauterinen Entzündungsprozessen. Schon bei leichtgradiger plazentaler Lösung kann es neben verschiedengradigen Blutungen zu uterinen Entzündungsprozessen und dadurch zu Kontraktionen kommen, die in Frühgeburten resultieren können {Leung, 2001}{Clark,

1999}. In der univariaten Analyse wies die Frequenz der im Aufnahme-Tokogramm gemessenen Kontraktionen (pro zehnminütigem Intervall) keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Geburt innerhalb von sieben Tagen auf. Eine mögliche Ursache kann in der Aufschlüsselung der Kontraktionsfrequenz (kodiert als eine, zwei oder drei Kontraktionen pro zehn Minuten) liegen, die angesichts der geringen Gruppengröße zu einem Aufsplitten in kleinere und somit möglicherweise nicht mehr zu signifikanten Ergebnissen gelangende Untergruppen führte. Eine weitere Erklärung liegt möglicherweise im chronologischen Ablauf des Entzündungsprozesses. Patientinnen, die bei Aufnahme vaginale Blutungen und damit verbundene Entzündungsparameter aufwiesen, entwickelten möglicherweise erst im Laufe des stationären Aufenthaltes zervixwirksame Kontraktionen, die letztendlich zur Frühgeburt führten, während das Aufnahmetokogramm noch keine Kontraktionen aufzeigte. Ebenso ist es möglich, dass Kontraktionen, die zur Einweisung in die Klinik durch den Hausarzt führten, im Aufnahmetokogramm nicht mehr nachzuweisen waren, aber zu einem späteren Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes zur Frühgeburt führten. Zudem können CTGs falsch negativ ausgewertet werden. Dies ist möglich bei adipösen Bauchdecken mit suboptimaler Ableitbarkeit oder inkorrekt platzierten Schallköpfen. Daher scheint die Aussagekraft dieses Parameters für diese Studie als nicht aussagekräftig genug.

In der binär logistischen Regressionsanalyse (Rückwärtsmethode nach Wald) konnte ein unabhängiger Beitrag zum Frühgeburtsrisiko innerhalb von sieben Tagen neben der Zervixlänge ( $p: 0,000$ , OR: 0,014, 95%KI: 0,004-0,064) nur noch für einen erhöhten CRP-Wert ( $p: 0,016$ , OR: 4,74, 95%KI: 1,3-16,79) und vaginale Blutung ( $p: 0,014$ , OR: 7,13, 95%KI: 1,49-34,11) nachgewiesen werden. Eine Leukozytose erbrachte hier keinen unabhängigen Zusammenhang mit dem Entbindungsrisiko.

Weder die Ethnie der Patientinnen noch Alter, BMI, Zigarettenabusus, Parität, vorangegangene Frühgeburten oder vorangegangene Aborte wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Frühgeburtsrisiko auf. Obwohl einige dieser Faktoren in anderen Studien mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergingen, konnte das durch die vorliegende Studie nicht belegt werden. Im Einzugsgebiet der Klinik gibt es nur einen kleinen Anteil an Patienten afrikanischen Ursprunges, so dass diese als Risikogruppe nicht aussagekräftig war. Eine intravenöse Tokolyse erhielten 79,8% der Patientinnen, obwohl weniger als 10% innerhalb der nächsten sieben Tage und insgesamt nur 35,3%

vor der 37. (+0) SSW entbunden wurden. Es zeigte sich, dass das Entbindungsrisiko innerhalb des Intervalls bei Frauen mit Zervixlängen  $\leq 15$  mm unabhängig von intravenöser Tokolytikagabe war. Von allen Patientinnen, die Zervixlängen  $\leq 15$  mm aufwiesen, wurden trotz Tokolyse 44% und ohne Tokolytikatherapie 50% innerhalb des Intervalls entbunden. Diese Ergebnisse zur Tokolysewertigkeit sind nur Randbeobachtungen und gehören nicht zu den primären Studienzielen. Die Effektivität von Tokolytika bei Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 15$  mm muss daher in zukünftigen Studien mit der Ausrichtung des Studiendesigns auf diese Fragestellung untersucht werden. Weder Antibiotika- noch Glukokortikoidtherapie hatten Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko. 89% der Patientinnen erhielten eine zweitägige Glukokortikoidtherapie zur Lungenreifeinduktion. Die restlichen Patientinnen wurden nach der 34. (+0) SSW aufgenommen und bedurften somit keiner Lungenreifeinduktion mehr, oder hatten bereits während eines vorangegangenen Klinikaufenthaltes eine entsprechende Prophylaxe erhalten. Es bestand eine hohe Diskrepanz zwischen prophylaktischer Glukokortikoidtherapie (90%) und tatsächlicher Frühgeburt vor der 34. SSW (weniger als 11%). Trotz aller gebotenen Vorsicht, stellt sich die Frage nach einer möglicherweise vermeidbaren Übermedikation mit Tokolytika und Glukokortikoiden in deutschen Kliniken und den damit verbundenen Nebenwirkungen für Mutter und Kind. Die Entwicklung risikoangepasster Behandlung der Patientinnen ist ein Ziel, dem man mit Hilfe der sonographischen Zervixlängenmessung einen Schritt näher gekommen ist. In mehreren Studien konnte ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko für Patientinnen nachgewiesen werden, die bereits eine oder mehrere vorangegangene Frühgeburten erlitten haben {Adams, 2000}{Bloom, 2001}. Genetische Prädispositionen sollen für eine Frühgeburtshäufung verantwortlich sein. Unter anderem stehen Gene, die für Zytokine in der dezidual-chorioamniotischen Entzündung kodieren, das Kortikotropin-Releasing-Hormon, dass bei maternalem und fetalem Stress sezerniert wird und Gene, die möglicherweise im Zusammenhang mit Umweltgiften stehen, unter Verdacht {Wang, 2001}{Dizon-Townson, 2001}. Studien zur genetischen Disposition zur Frühgeburt sind bisher jedoch noch sehr limitiert. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen vorangegangenen Frühgeburten mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko innerhalb von sieben Tagen nach zur Klinikaufnahme führenden Symptomen nachgewiesen werden. Eine Ursache könnte in der geringen Größe der Studienpopulation liegen.



Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich mit den Resultaten von Tsoi et al. {Tsoi, 2003} vergleichen. In dieser parallel im gleichen Studienkonzept unter Prof. Dr. K. Nikolaides (Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London) durchgeführten Arbeit wurden 216 Patientinnen mit Einlingsgravidität und vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 24. (+0) und 36. (+0) SSW eingeschlossen. Es wurde ebenfalls innerhalb von 48 Stunden eine transvaginale Zervixlängenmessung durchgeführt. In der londoner Studie zeigte sich ein Schwellenwert von  $<15$  mm als aussagekräftig. In beiden Studien ließ sich ein signifikantes Entbindungsrisiko für Patientinnen mit Zervixlängen unterhalb des jeweiligen Schwellenwertes darstellen. Eine Entbindung innerhalb von sieben Tagen nach dem Auftreten schmerzhafter Kontraktionen trat in der Studie von Tsoi et al. nur bei einer Patientin (0,6%) mit einer Zervixlänge  $\geq 15$  mm auf. In der vorliegenden Studie wurden nur 1,4% der Patientinnen mit einer Zervixlänge oberhalb des Schwellenwertes innerhalb des Intervalls entbunden. Dagegen wurden sechzehn (37%) der Patientinnen von Tsoi et al. sowie 44,4 der Patientinnen der vorliegenden Studie mit Zervixlängen unterhalb des jeweiligen Schwellenwertes innerhalb von sieben Tagen entbunden. Demographische und anthropometrische Daten waren vergleichbar. Allerdings gab es in der in London durchgeführten Studie mehr Patientinnen afrokaribischen Ursprungs (19%), mit einem deutlich erhöhten Frühgeburtsrisiko ( $p: 0,016$ ), das auch in anderen Studien für Patientinnen diesen ethnischen Ursprunges nachgewiesen wurde. Der Einfluss afrikanischer Ethnie auf eine Frühgeburt konnte in unserer Studie aufgrund der niedrigen Anzahl ( $< 2\%$ ) nicht belegt werden. Sowohl in unserer als auch in der Studie von Tsoi et al. wurden fast alle Patientinnen mit Glukokortikoiden behandelt (97,6% und 100%). Allerdings zeigt sich in unserer Studie ein dreifach höherer Einsatz von intravenös verabreichten Tokolytika (79,8%) im Vergleich zu nur 25% in der londoner Studie. Eine Tokolytikatherapie hatte in keiner der Studien Einfluss auf das Entbindungsintervall. Trotz Tokolyse wurden 43,9% der Patientinnen unserer Studie und 42% der Studie von Tsoi et al. innerhalb von sieben Tagen entbunden. Bei vergleichbarem Studienaufbau, Studienpopulation und Therapiemanagement fällt die Diskrepanz einer deutlich selteneren Tokolytikatherapie in der Studie von Tsoi et al. auf. Dieses hatte jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Das Entbindungsintervall wurde durch Tokolytikatherapie in keiner der Studien signifikant beeinflusst. Gründe hierfür könnten in der „Übertherapie“ der Patientinnen mit Zervixlängen oberhalb des

Schwellenwertes liegen, da hierdurch die Ergebnisse der Patientinnen mit geringerer Zervixlänge verschleiert werden. Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer intravenösen Tokolytikatherapie bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit lassen sich aus der vorliegenden Studie nicht ziehen, da sie nicht primär zur Beantwortung dieser Fragestellung konzipiert war. Weiterhin besteht Bedarf an randomisierten Studien, die die Wirksamkeit von intravenösen Tokolytika bei symptomatischen Patientinnen unter Einbeziehung der Zervixlänge als Prädiktionskriterium untersuchen. Eine dieser Studien wurde von Alfirec et al. veröffentlicht. Sie empfahlen 2007, dass Patientinnen mit vermeintlichen Wehen und transvaginalsonographisch gemessener Zervixlänge über 15 mm keine Tokolyse erhalten sollten, da keine dieser Patientinnen eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen erlitt {Alfirevic, 2007}.

Eine Reihe von Studien untersuchte die transvaginal gemessene Zervixlänge bei Einlingsgravidae mit vorzeitigen Wehen in Bezug auf eine drohende Frühgeburt.

Die Studie von Wulff et al. befasste sich mit 146 Einlingsgravidae (23. bis 33. +6 SSW) mit vorzeitiger Wehentätigkeit. Eine Zervixlängenschwellenwert von  $<15$  mm wies auf eine innerhalb von sieben Tagen (38,9%, 48 Stunden: 25%, bzw. vor der 34. SSW : 50%) eintretende Frühgeburt hin. Jedoch konnte eine Zervixlänge oberhalb des Schwellenwertes keinen sicheren Ausschluss einer drohenden Frühgeburt liefern. 9,1% (10/110) der Patientinnen mit einer Zervixlänge  $\geq 15$  mm entbanden ebenfalls innerhalb von sieben Tagen. {Wulff, 2010}. Der Studienaufbau und das Patientinnenkollektiv lassen sich gut mit der vorliegenden Studie vergleichen. Die Zervixlänge der symptomatischen Patientinnen wies einen signifikanten Zusammenhang mit einer innerhalb eines kurzen Intervalls drohenden Frühgeburt hin. Ob entsprechend der vorliegenden Studie eine Zervixlänge von  $\leq 15$  mm oder  $\leq 14$  mm (siehe Wulff et al.) aussagekräftiger ist, werden zukünftig Metaanalysen erbringen.

Heath et al. (1998) untersuchten ebenfalls einen Schwellenwert von 15 mm auf seinen prognostischen Wert für eine Frühgeburt. Von 2567 asymptomatischen Screeningpatientinnen zwischen der 22. und 24. SSW wiesen 43 (1,7%) eine Zervixlänge unter 15 mm auf. Von ihnen wurden 21 abwartend behandelt während bei 22 eine Cerclage durchgeführt wurde. Das Auftreten von Geburten vor der 32. SSW war invers mit der Zervixlänge verbunden. 78% dieser Patientinnen wiesen Zervixlängen von  $\leq 5$  mm auf. Das Frühgeburtsrisiko sank bei Zervixlängen von  $\leq 15$ mm auf 4% und auf 0,5% bei

Zervixlänge von 50 mm {Heath, 1998}. In der vorliegenden Studie wiesen 75%, 63% und 37% der Patientinnen, die vor der 32., 34. beziehungsweise 37. SSW entbunden wurden, Zervixlängen von  $\leq 15$  mm auf (Tabellen Anhang A 1-3). Das Risiko einer Frühgeburt vor der 32. SSW sank von 50% bei einer Zervixlänge unter 5 mm, 22,2% bei  $\leq 15$  mm auf nur noch 2,7% bei Zervixlängen  $\geq 30$  mm (Tabellen Anhang B 1-3). Ein Schwellenwert von 15 mm erwies sich in beiden Studien als aussagekräftiger Schwellenwert einer drohenden Frühgeburt bei Einlingsschwangerschaften. Aufgrund der Wahl symptomloser Patientinnen in der Studie von Heath et al. lässt sich jedoch kein Rückschluss auf das Frühgeburtsrisiko von symptomatischen Patientinnen in den frühen Schwangerschaftswochen ziehen.

Eine Studie von Sotiriadis et al. untersuchte 2010 den zusätzlichen Nutzen einer zweiten TVS 24 Stunden nach Aufnahme in die Klinik in Bezug auf die Verbesserung der Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen (und vor der 32. und 35. SSW) bei 122 Patientinnen (in der 23. bis 33.+6 SSW) mit vorzeitigen Wehen. Eine Zervixlänge von  $< 15$ mm zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Frühgeburtsrisiko. Eine erneute Zervixlängenmessung erbrachte keine Verbesserung der Risikoeinschätzung. {Sotiriadis, 2010}. Somit scheint es keinen Hinweis auf eine Verbesserung oder Verschlechterung durch Verzögerung der TVS um 24 Stunden zu geben. Für die vorliegende Studie scheint somit die innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme der Patientinnen in die Klinik durchgeführte TVS tolerierbar, ohne eine signifikante Veränderung der Ergebnisse befürchten zu müssen.

Pandis et al. (2001) untersuchten den prädiktiven Wert einer sonographischen Zervixmessung bei 240 Frauen (37.-42.SSW) mit eingeleiteten Wehen aufgrund einer Übertragung der Schwangerschaft oder maternaler Risikofaktoren. Die Zervixlänge vor Weheninduktion war invers mit dem Entbindungsrisiko 24 Stunden nach Induktion verbunden. Nur 2% der Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 18$  mm waren 24 Stunden nach Einleitung der Wehen noch nicht entbunden worden, während 84% der Schwangerschaften mit Zervixlängen über 32 mm nach 24 Stunden noch intakt waren {Pandis, 2001}. Trotz des unterschiedlichen Studienaufbaus lässt sich der Zusammenhang zwischen Zervixverkürzung und erhöhter Inzidenz von Geburten innerhalb eines kurzen Intervalls vergleichen. Besonders die Wahl eines Endpunktes von wenigen Tagen nach Zervixlängenmessung ist für Risikopatientinnen von Interesse, um eine Strategie zur risikoangepassten Therapie zu entwickeln.

Neben dem Frühgeburtsrisiko innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme (und <34 SSW) wurde in einer Studie von Holst et al. der Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer intraamniotischen Infektion bei Patientinnen mit intakten Membranen mit einer verkürzten Zervix (Schwellenwert: 15 mm) nachgewiesen. Der durch Amniocentese erbrachte Infektionsnachweis bei 45% der Patientinnen korrelierte mit einer signifikant verkürzten Zervixlänge (Median 10 mm) im Vergleich zur Kontrollgruppe (21 mm,  $p < 0001$ ) {Holst, 2006}.

Ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen intraamniotischer Infektion und Frühgeburt ergab sich in der vorliegenden Studie indirekt durch erhöhte Infektionsparameter (signifikanter CRP-Wert in der uni- und multivariaten Analyse). Jedoch ist ein direkter kausaler Zusammenhang mit einem AIS anhand unseren Studienaufbaus nicht nachzuweisen.

In der vorliegenden Studie wurde auf die zusätzliche Untersuchung der zervikalen Trichterbildung verzichtet, da sie keinen signifikanten Beitrag zur Verbesserung Prädiktion einer Frühgeburt durch Zervixlängenmessung leistet {To, 2001}. Zudem wurde auf die zusätzliche Untersuchung des fetalen Fibronektins aus ökonomischen Gründen verzichtet. Der Nutzen eines Fibronektinscreenings bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen ist immer noch nicht unumstritten. Verschiedene Studien konnten nur einen geringen zusätzlichen Nutzen durch den Fibronektintest zur Vorhersage von Frühgeburten bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen {Rozenberg, 1997} {Tsoi, 2006} sowie keine überzeugende prädiktive Vorhersage für eine Geburt innerhalb von sieben Tagen {Rozenberg, 2000} nachweisen. Andere Studien dagegen wiesen auf einen aussagekräftigen negativ prädiktiven Wert des Fibronektins, zum Ausschluss einer unmittelbar drohenden Frühgeburt hin, so dass hier ein Nutzen eines Fibronektintests insbesondere bei intermediärer Zervixlänge zur Entscheidung des richtigen Managements bestehen könnte {Schmitz, 2006}{Ness, 2007}.

Es zeigte sich, dass über 40% der Patientinnen, die sich mit vorzeitigem Blasensprung bei Einlingsgravidität in der Klinik vorstellten, innerhalb der nächsten sieben Tage entbunden wurden. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Frühgeburtsrisiko dargestellt werden. Patientinnen, die innerhalb des Intervalls entbunden wurden, wiesen eine deutlich kürzere Zervix auf als die Vergleichsgruppe (Median 20 mm / 28 mm). Die sonographisch gemessene Zervixlänge korrelierte invers mit dem

Frühgeburtsrisiko und ließ sich zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage nutzen. Der beste Schwellenwert ergab sich für eine Zervixlänge von 25 mm (AuC: 0,746; p: 0,004; Sensitivität 80%, Spezifität 71,4%). 80% der Patientinnen (16/20), die innerhalb der nächsten sieben Tagen entbunden wurden, wiesen bei Aufnahme Zervixlängen von  $\leq 25$  mm auf, im Gegensatz zu nur 28,6% (8/28) der später entbundenen (Chi-Quadrat: 12,3, p: 0,001). Das Entbindungsrisiko der Patientinnen erwies sich als unabhängig von Tokolytika- (n = 83,3%), Glukokortikoid- (n = 93,8%) oder Antibiotikatherapie (n = 91,7%). 54,2% der Patientinnen wurden vor der 34. SSW entbunden. Dementsprechend war das Verhältnis von prophylaktischer Glukokortikoidtherapie und tatsächlich vor der kritischen 34. SSW entbundenen Patientinnen weniger diskrepant als in der Gruppe mit vorzeitigen Wehen. In der univariaten Analyse erwies sich neben der Zervixlänge nur die Frequenz der im Tokogramm aufgezeichneten Kontraktionen als signifikanter Vorhersageparameter einer Frühgeburt in sieben Tagen (Chi-Quadrat: 8,79; p: 0,016). Weder für laborchemische Infektionsparameter noch vaginale Blutungen (n = 25%) ließ sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko nachweisen. Wahrscheinlich spielt der chronologische Ablauf einer möglichen Plazentalösung, Entzündungsprozessen und dadurch ausgelösten Kontraktionen eine Rolle. Sowohl schon leichte Plazentalösungen und dadurch auftretende vaginale Blutungen, als auch Blasensprünge können zu Entzündungsprozessen des Amnions führen. Während die durch den Blasensprung entstandene oder den Blasensprung auslösende Entzündung sich nicht mehr oder noch nicht in den Entzündungsparametern bei Aufnahme widerspiegeln, könnten sie für im Aufnahmetokogramm auftretende Kontraktionen verantwortlich sein. Die Multivariate Analyse (logistische Regressionsanalyse, durchgeführt als Rückwärtsmethode nach Wald) stellte die stärkste Korrelation zwischen einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm und dem Frühgeburtsrisiko innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme dar (p: 0,001, OR: 0,1, 95%KI: 0,25-0,39). Zusätzlich wiesen keine weiteren Parameter einen unabhängigen Beitrag zum Frühgeburtsrisiko auf. Die in vorangegangenen Abschnitten erwähnten Risikoparameter, wie Ethnie, vorangegangene Aborte und Frühgeburten sowie Nikotinabusus erbrachten weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Beitrag zum Frühgeburtsrisiko.

In Kooperation mit der vorliegenden Studie wurden von Tsoi et al. (2004) in London unter Prof. Dr. med K. Nikolaidis insgesamt 101 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung nach gleichem Studienkonzept ausgewählt {Tsoi, 2004}. 57% (58/101) wurden innerhalb von sieben Tagen entbunden. In der logistischen Analyse zeigte die Zervixlänge (OR: 0.91, 95% KI: 0.86-0.96, p: 0.001), das Gestationsalter bei Aufnahme (OR: 1.35, 95% KI: 1.14-1.59, p: 0.001) und das Auftreten von Kontraktionen bei Aufnahme (OR: 3.07, 95% KI: 1.05-8.92, p: 0.039) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Entbindungsintervall. Weder die Ethnie, Alter der Mutter, BMI, Parität, vorangegangene Frühgeburten, Zigarettenabusus, vaginale Blutungen noch eine Antibiotika-, Glukokortikoid- oder Tokolytikatherapie nahmen Einfluss auf das Entbindungsrisiko. Diese Ergebnisse stützen die Resultate der vorliegenden Studie insbesondere in Bezug auf das gewählte Entbindungsintervall, als auch im Hinblick auf den signifikanten Schwellenwert für die Zervixlänge. Allerdings konnte in unserer Studie weder das Gestationsalter bei Aufnahme noch die Kontraktionsfrequenz in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Beitrag zum Frühgeburtsrisiko leisten. Gründe könnten sowohl in der geringeren Populationsgröße der vorliegenden Studie, als auch in fehlerhafter Ableitung des CTG bei Adipositas oder bei Aufnahme der Patientin in der Klinik noch nicht nachweisbaren Kontraktionen.

Rizzo et al. untersuchten 92 Patientinnen (24.-32. SSW) mit vorzeitigem Blasensprung auf die Korrelation zwischen sonographisch gemessener Zervixlänge und dem Intervall von Aufnahme bis zur Entbindung (Median 4,5 Tage, range 0-36). Eine Zervixlänge  $\leq 20$  mm korrelierte mit einem kürzeren Entbindungsintervall (Median zwei Tage, range 0-14, p: 0,0001). Vergleichbar mit unserer Studie lassen sich Rückschlüsse auf eine mit einem verkürzten Entbindungsintervall korrelierende Zervixlänge ziehen {Rizzo, 1998}. Allerdings ergab in der vorliegenden Studie ein Schwellenwert von 25 mm die besten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität.

Auch in einer prospektiven Studie von Gire et al. (2002) mit 101 Patientinnen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Schwellenwert von 20 mm und dem Eintreten einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 48 Stunden. Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 20$  mm hatten eine Latenzperiode zwischen Aufnahme und Entbindung von 59,44+/- 159,93 Stunden im Vergleich zu den Patientinnen mit größeren Zervixlängen (240,94+/- 364,67 Stunden;  $p < 0,05$ ) {Gire, 2002}. Auch diese Studie belegt den

prognostischen Wert einer Zervixlängenmessung für unmittelbar drohende Frühgeburten nach vorzeitigem Blasensprung. Die in den verschiedenen Studien variierenden Schwellenwerte könnten sowohl an dem unterschiedlichen Gestationsalter der Patientinnen bei Aufnahme als auch im unterschiedlichen Endpunkt liegen. Hier zeigt sich der Bedarf weiterer randomisierter Studien

### **Schlussfolgerung**

Die transvaginalsonographische Zervixlängenmessung liefert einen unabhängigen Beitrag zur Identifikation von drohenden Frühgeburten bei symptomatischen Einlingsgravidae. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen den prognostischen Wert der TVS bei Einlingsmüttern mit vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung im Hinblick auf unmittelbar ( $\leq 7$  Tage) drohende Frühgeburten. Dieses Intervall wurde im Hinblick auf die Ergebnisse randomisierter Studien zum Gebrauch von Tokolytika bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit gewählt {Gyetvai, 1999}. Es ermöglicht als primäres Behandlungsziel die Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion.

Es zeigte sich, dass weniger als 10% der Patientinnen, die mit schmerzhaften Wehen und / oder nachweisbaren Kontraktionen im Tokogramm in die Klinik aufgenommen wurden, tatsächlich eine Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage erlitten. Die innerhalb von 48 Stunden sonographisch gemessene Zervixlänge war bei diesen Patientinnen invers mit dem Entbindungsrisiko innerhalb des Intervalls verbunden. Somit erwies sich die transvaginal-sonographische Zervixlängenmessung als zuverlässiges Differenzierungskriterium zwischen echten und falschen Wehen. Dementsprechend können anhand von Schwellenwerten für die Zervixlänge Patientinnen mit hohem Risiko einer unmittelbar drohenden Frühgeburt von solchen mit niedrigem Risiko unterschieden werde. Unter Einbeziehung mütterlicher Risiken ergibt sich eine Verbesserung des Modells zur Bewertung des Frühgeburtsrisikos {To, 2006}. Dementsprechend stellt sich die Forderung nach einem risikoangepassten Therapieschema. Wobei der Hochrisikogruppe eine Maximaltherapie angeboten werden sollte, und die Gruppe mit niedrigem Frühgeburtsrisiko unter engmaschiger Kontrolle abwartend ambulant betreut werden kann.

Das Entbindungsintervall der Patientinnen erwies sich als unabhängig von Tokolysetherapie. Die Effektivität von Tokolytika bei Patientinnen mit Zervixlängen  $\leq 15$

mm wird in zukünftigen Studien dargestellt werden müssen, da bisher wenige randomisierte Studien ihre Population nach diesem Gesichtspunkt stratifiziert hat.

Studien zu Zervixlängenmessung bei Amniorrhexis sind bisher noch sehr limitiert. Die wenigen vorhandenen Studien unterstützen den prädiktiven Wert einer transvaginal-sonographischen Zervixlängenmessung bei Einlingsmüttern mit vorzeitigem Blasensprung. Transvaginal-sonographisch gemessene Zervixlängen  $\leq 20$  mm respektive  $\leq 25$  mm weisen auf eine unmittelbar drohende Frühgeburt innerhalb der nächsten 48 Stunden bis sieben Tage hin. In der vorliegenden Studie korrelierte die Zervixlänge invers mit dem Frühgeburtsrisiko von Patientinnen mit frühem vorzeitigem Blasensprung. Das Frühgeburtsrisiko konnte anhand eines Schwellenwertes für die Zervixlänge angegeben werden. In Zukunft könnten Patientinnen von der Entwicklung von Multiparametermodellen profitieren, die ihre Entbindungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von sonographisch gemessener Zervixlänge, geburtsgeschichtlicher Anamnese {Celik, 2008} und klinischen Parametern berechnen. Dementsprechend könnten individuellere Therapieschemata erarbeitet werden.

Diese Studie stellt einen wichtigen Schritt zur Erstellung allgemeingültiger Standards zur besseren Risikobeurteilung einer drohenden Frühgeburt bei symptomatischen Patientinnen und der Entwicklung einer risikoorientierten Therapie dar.



## 5 Zusammenfassung

### **Die prognostische Aussagekraft der sonographischen Zervixlängenmessung bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt**

Die Frühgeburt ist der häufigste Grund der perinatalen Mortalität und Morbidität. Hauptursachen sind vorzeitige Wehen mit 40% und ein vorzeitiger Blasensprung mit 35%. Trotz großer Fortschritte in der perinatalen Versorgung ist es bisher nicht gelungen, die Frühgeburtsrate in den letzten 20 Jahren zu verringern. Ein Grund dafür liegt in der schwierigen Diagnose einer drohenden Frühgeburt, denn bei weniger als 30% der Schwangeren mit vermeintlichen Frühgeburtsbestrebungen tritt sie tatsächlich ein. Eine Verkürzung der Cervix uteri kann auf eine drohende Frühgeburt hinweisen. Die vorliegende Studie untersucht die Methode der transvaginalen sonographischen Zervixlängenmessung (TVS) bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen oder vorzeitigem Blasensprung zur Vorhersage einer innerhalb der nächsten sieben Tage drohenden Frühgeburt.

**Patientinnen und Methoden:** 252 Patientinnen mit vorzeitigen Wehen, sowie 48 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung bei Einlingsschwangerschaft (zwischen 24+0 und 36+0 SSW) stellten sich in der Klinik für Geburtsmedizin des Virchow Krankenhauses der Charité Berlin im Zeitraum vom Januar 2000 bis März 2003 vor. Es wurde eine TVS innerhalb von 48 Stunden nach stationärer Aufnahme von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt. Ausschlusskriterien waren eine Zervix-Dilatation  $>3$  cm, vorangegangene Konisation oder Cerclage, sowie eine iatrogene Beendigung der Schwangeschaft innerhalb von sieben Tagen. Die Therapie erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere anthropometrische und geburtsgeschichtliche Parameter gingen in die uni- und multivariate Analyse mittels SPSS 11,5 ein.

**Ergebnisse:** 23 Patientinnen (9,1%) mit vorzeitigen Wehen bei Einlingsgravidität wurden innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme in die Klinik entbunden. 87% dieser Patientinnen wiesen Zervixlängen von  $\leq 15$  mm (AuC 0,886;  $p < 0,000$ ) auf, während es nur bei drei (1,4%) der 207 Frauen mit Zervixlängen  $> 15$  mm zu einer Entbindung innerhalb von sieben Tagen kam (Chi-Quadrat: 82,39,  $p < 0,000$ ). In der multivariaten Analyse zeigte neben der Zervixlänge ( $p < 0,000$ ), das Auftreten vaginaler Blutungen ( $p: 0,014$ ) und ein

erhöhtes CRP ( $\geq 2$  mg/dl, p: 0,016) einen unabhängigen Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko. 20 Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung (41,7%) wurden innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme entbunden. 80% dieser Patientinnen wiesen Zervixlängen von  $\leq 25$  mm auf (AuC: 0,746; p: 0,004; Sensitivität 80%, Spezifität 71,4%, Chi-Quadrat: 12,3, p: 0,000). Kein weiterer Parameter hatte in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Einfluss auf eine Frühgeburt.

Diskussion: Bei Einlingsmüttern mit vorzeitigem Wehen zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen. Die TVS hilft daher, zwischen echten und falschen Wehen zu unterscheiden. Eine Zervixlänge von  $\leq 25$  mm war bei Einlingsmüttern mit vorzeitigem Blasensprung invers mit dem Frühgeburtsrisiko verbunden. Auch hier konnte trotz komplexer Wechselwirkung zwischen vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom und vorzeitigem Wehen ein wertvoller Beitrag zur Prognose einer drohenden Frühgeburt geleistet werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A	AIS - Amnioninfektionssyndrom AuC - Area under the Curve;
B	BMI - Body-Maß-Index; bzw – beziehungsweise;
C	CTG – Cardiotokogramm; CRH - Corticotropin-Releasing-Hormon; CRP - C-Reaktiven Proteins; cm - Zentimeter; °C - Grad Celsius; CXL – Zervixlänge;
E	EMCS - emergency caesarean section (Notfall-Sektio) ELCS - elective caesarean section (Elektive Sektio)
I	ISE - Interspinallebene;
K	kg - Kilogramm; KI – Konfidenzintervall;
L	l – Liter;
M	mm - Millimeter; m <sup>2</sup> - Quadratmeter; mg – Milligramm; µl - Myroliter; min – Minute;
N	NIH - National Institute of Health; npW - negativ prädiktiver Wert;
O	OR - Odds Ratio;
P	p. m. - post menstruationem; PROM - preterm rupture of membranes; PPROM - preterm premature rupture of membranes; ppW - positiv prädiktiver Wert;
R	RDS - respiratory distress syndrome; ROC-Kurven - Receiver-Operating-Characteristic Kurven

S	SSW - Schwangerschaftswochen; SGA - small for gestational age; SPSS - Superior Performing Software System
T	TVS - transvaginalsonographische Zervixlängenmessung;
W	WHO - World Health Organisation;
Z	Z.n. – Zustand nach

**7 Tabellenanhang**

			Geburt vor vollendeter 32. SSW		Gesamt
			nein	ja	
Zervixlänge (mm)	0-15	Anzahl	33	12	45
		% von Schwellenwert 15 mm	73,3%	26,7%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	14,0%	75,0%	17,9%
		% der Gesamtzahl	13,1%	4,8%	17,9%
	16-60	Anzahl	203	4	207
		% von Schwellenwert 15 mm	98,1%	1,9%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	86,0%	25,0%	82,1%
		% der Gesamtzahl	80,6%	1,6%	82,1%
Gesamt		Anzahl	236	16	252
		% von Schwellenwert 15 mm	93,7%	6,3%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	93,7%	6,3%	100,0%

– Anhang und Verzeichnisse –

			Geburt vor vollendeter 34. SSW		Gesamt
			nein	ja	
Zervixlänge (mm)	0-15	Anzahl	28	17	45
		% von Schwellenwert 15 mm	62,2%	37,8%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	12,4%	63,0%	17,9%
		% der Gesamtzahl	11,1%	6,7%	17,9%
	16-60	Anzahl	197	10	207
		% von Schwellenwert 15 mm	95,2%	4,8%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	87,6%	37,0%	82,1%
		% der Gesamtzahl	78,2%	4,0%	82,1%
Gesamt		Anzahl	225	27	252
		% von Schwellenwert 15 mm	89,3%	10,7%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	89,3%	10,7%	100,0%

			Geburt vor vollendeter 37. SSW		Gesamt
			nein	ja	
Zervixlänge (mm)	0-15	Anzahl	12	33	45
		% von Schwellenwert 15 mm	26,7%	73,3%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	7,4%	37,1%	17,9%
		% der Gesamtzahl	4,8%	13,1%	17,9%
	16-60	Anzahl	151	56	207
		% von Schwellenwert 15 mm	72,9%	27,1%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	92,6%	62,9%	82,1%
		% der Gesamtzahl	59,9%	22,2%	82,1%
Gesamt		Anzahl	163	89	252
		% von Schwellenwert 15 mm	64,7%	35,3%	100,0%
		% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	64,7%	35,3%	100,0%

**Tab. A 1-3** Frühgeburten vor der 32., 34. und 37. SSW in Abhängigkeit von einer Zervixlänge ≤ 15mm

– Anhang und Verzeichnisse –

			Zervixlänge (mm)				Gesamt
			1-9	10-19	20-29	größer/gleich 30	
Geburt vor vollendeter 32. SSW	nein	Anzahl	6	58	100	72	236
		% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	2,5%	24,6%	42,4%	30,5%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	60,0%	87,9%	98,0%	97,3%	93,7%
		% der Gesamtzahl	2,4%	23,0%	39,7%	28,6%	93,7%
	ja	Anzahl	4	8	2	2	16
		% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	25,0%	50,0%	12,5%	12,5%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	40,0%	12,1%	2,0%	2,7%	6,3%
		% der Gesamtzahl	1,6%	3,2%	,8%	,8%	6,3%
Gesamt	Anzahl	10	66	102	74	252	
	% von Geburt vor vollendeter 32. SSW	4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%	
	% von Zervixlänge (mm)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%	

**Abb. B 1** :Zervixlänge in Korrelation zur Entbindung vor der 32. SSW

			Zervixlänge (mm)				Gesamt
			1-9	10-19	20-29	größer/gleich 30	
Geburt vor vollendeter 34. SSW	nein	Anzahl	4	55	97	69	225
		% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	1,8%	24,4%	43,1%	30,7%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	40,0%	83,3%	95,1%	93,2%	89,3%
		% der Gesamtzahl	1,6%	21,8%	38,5%	27,4%	89,3%
	ja	Anzahl	6	11	5	5	27
		% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	22,2%	40,7%	18,5%	18,5%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	60,0%	16,7%	4,9%	6,8%	10,7%
		% der Gesamtzahl	2,4%	4,4%	2,0%	2,0%	10,7%
Gesamt	Anzahl	10	66	102	74	252	
	% von Geburt vor vollendeter 34. SSW	4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%	
	% von Zervixlänge (mm)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%	

**Abb. B 2**: Zervixlänge in Korrelation zur Entbindung vor der 34. SSW

– Anhang und Verzeichnisse –

			Zervixlänge (mm)				Gesamt
			1-9	10-19	20-29	größer/gleich 30	
Geburt vor vollendeter 37. SSW	nein	Anzahl	1	32	78	52	163
		% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	,6%	19,6%	47,9%	31,9%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	10,0%	48,5%	76,5%	70,3%	64,7%
	% der Gesamtzahl		,4%	12,7%	31,0%	20,6%	64,7%
	ja	Anzahl	9	34	24	22	89
		% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	10,1%	38,2%	27,0%	24,7%	100,0%
		% von Zervixlänge (mm)	90,0%	51,5%	23,5%	29,7%	35,3%
% der Gesamtzahl		3,6%	13,5%	9,5%	8,7%	35,3%	
Gesamt	Anzahl	10	66	102	74	252	
	% von Geburt vor vollendeter 37. SSW	4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%	
	% von Zervixlänge (mm)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl		4,0%	26,2%	40,5%	29,4%	100,0%

**Abb. B 3:** Zervixlänge in Korrelation zur Entbindung vor der 37. SSW



## 8 Literaturverzeichnis

(2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." World Health Organ Tech Rep Ser **894**: i-xii, 1-253.

(2001). "Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group." Bjog **108**(2): 133-42.

(2003). "ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency." Obstet Gynecol **102**(5 Pt 1): 1091-9.

Adams, M. M., L. D. Elam-Evans, et al. (2000). "Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery." Jama **283**(12): 1591-6.

Alfirevic, Z., H. Allen-Coward, et al. (2007). "Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial." Ultrasound Obstet Gynecol **29**(1): 47-50.

Allen, S. R. (1998). "Tocolytic therapy in preterm PROM." Clin Obstet Gynecol **41**(4): 842-8.

Ancel, P. Y. (2002). "[Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **31**(7 Suppl): 5S10-21.

Bar, J., A. Maayan-Metsger, et al. (2000). "Effect of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes on neonatal mortality and morbidity." Am J Perinatol **17**(5): 237-41.

Berghella, V., G. Bega, et al. (2003). "Ultrasound assessment of the Cervix." Clin Obstet Gynecol **46**(4): 947-62.

Berghella, V., A. Roman, et al. (2007). "Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth." Obstet Gynecol **110**(2 Pt 1): 311-7.

Bergmann RL, R. R., Dudenhausen JW (2001). "Warum nimmt die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht in Berlin zu ?" Z Geb Frau: 686-691.

Berkman, N. D., J. M. Thorp, Jr., et al. (2003). "Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence." Am J Obstet Gynecol **188**(6): 1648-59.

Bloom, S. L., N. P. Yost, et al. (2001). "Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies." Obstet Gynecol **98**(3): 379-85.

Bortz J, L. G. (2003). Testmethoden für Häufigkeiten. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Berlin; Heidelberg; New York: 61-132.

- Bortz J, L. G. (2003). Testmethoden für Rangdaten. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Berlin; Heidelberg; New York: 133-202.
- Brancazio, L. R., A. P. Murtha, et al. (2003). "Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate." N Engl J Med **349**(11): 1087-8; author reply 1087-8.
- Bühl A, Z. P. (1998). Korrelationen. SPSS Version 8- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Bonn, Addison-Wesley-Longman Verlag: 301-60.
- Bühl A, Z. P. (1998). Mittelwertvergleiche. SPSS Version 8- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Bonn, Addison-Wesley-Longman Verlag: 255-70.
- Bühl A, Z. P. (1998). Nichtparametrische Tests. SPSS Version 8- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Bonn, Addison-Wesley-Longman Verlag: 271-300.
- Bühl A, Z. P. (1998). Statistische Grundbegriffe. SPSS Version 8- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Bonn, Addison-Wesley-Longman Verlag: 95-104.
- Bühl A, Z. P. (1999). Statistiken für Kreuztabellen. SPSS Version 8- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Bonn, Addison-Wesley-Longman Verlag: 221-36.
- Bühl A, Z. P. (2002). Regressionsanalyse. SPSS 11- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. München, Pearson Studium: 329-93.
- Bühl A, Z. P. (2002). Varianzanalysen. SPSS 11- Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. München, Pearson Studium: 395-429.
- Cavaliere, R. L. and W. R. Cohen (2006). "Antenatal steroid therapy: have we undervalued the risks?" J Matern Fetal Neonatal Med **19**(5): 265-9.
- Celik, E., M. To, et al. (2008). "Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment." Ultrasound Obstet Gynecol **31**(5): 549-54.
- Cetin, M. and A. Cetin (1997). "The role of transvaginal sonography in predicting recurrent preterm labour in patients with intact membranes." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **74**(1): 7-11.
- Challis, J. R., S. J. Lye, et al. (2001). "Understanding preterm labor." Ann N Y Acad Sci **943**: 225-34.
- Chien, P. F., K. S. Khan, et al. (1997). "The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview." Br J Obstet Gynaecol **104**(4): 436-44.

Cicero, S., C. Skentou, et al. (2001). "Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography." Ultrasound Obstet Gynecol **17**(4): 335-40.

Clark, K., A. Fisher, et al. (1999). "Early induction of labor: legal and ethical considerations." Linacre Q **66**(2): 7-25.

Clock, C. A., M. Ghamsary, et al. "Is dynamic cervical shortening during symptomatic contractions predictive of preterm delivery in patients with a normal baseline cervical length?" J Ultrasound Med **29**(8): 1187-92.

Copper, R. L., R. L. Goldenberg, et al. (1993). "A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality." Am J Obstet Gynecol **168**(1 Pt 1): 78-84.

Crowley, P., I. Chalmers, et al. (1990). "The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials." Br J Obstet Gynaecol **97**(1): 11-25.

Crowley, P. A. (1995). "Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994." Am J Obstet Gynecol **173**(1): 322-35.

Dizon-Townson, D. S. (2001). "Preterm labour and delivery: a genetic predisposition." Paediatr Perinat Epidemiol **15 Suppl 2**: 57-62.

Edwards, R. K., G. J. Locksmith, et al. (2000). "Expanded-spectrum antibiotics with preterm premature rupture of membranes." Obstet Gynecol **96**(1): 60-4.

Fischer, T. S., K.T.M. (2002). "Strategien zur Verhinderung von Morbidität und Mortalität bei Frühgeburten." Frauenarzt(43): 1352-1354.

Genzel-Boroviczeny, O., S. MacWilliams, et al. (2006). "Mortality and major morbidity in premature infants less than 31 weeks gestational age in the decade after introduction of surfactant." Acta Obstet Gynecol Scand **85**(1): 68-73.

Gire, C., P. Faggianelli, et al. (2002). "Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes." Ultrasound Obstet Gynecol **19**(6): 565-9.

Goldenberg, R. L., J. D. Iams, et al. (2000). "The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network." Am J Obstet Gynecol **182**(3): 636-43.

Goldenberg, R. L., J. D. Iams, et al. (1998). "The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network." Am J Public Health **88**(2): 233-8.

Goldenberg, R. L., K. G. Nelson, et al. (1984). "Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome." Obstet Gynecol **64**(4): 480-4.

- Goncalves, L. F., T. Chaiworapongsa, et al. (2002). "Intrauterine infection and prematurity." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **8**(1): 3-13.
- Groome, L. J., R. L. Goldenberg, et al. (1992). "Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group." Am J Obstet Gynecol **167**(4 Pt 1): 873-9.
- Guyer, B., D. M. Strobino, et al. (1996). "Annual summary of vital statistics--1995." Pediatrics **98**(6 Pt 1): 1007-19.
- Guzman, E. R. and C. V. Ananth (2001). "Cervical length and spontaneous prematurity: laying the foundation for future interventional randomized trials for the short Cervix." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(3): 195-9.
- Gyetvai, K., M. E. Hannah, et al. (1999). "Tocolytics for preterm labor: a systematic review." Obstet Gynecol **94**(5 Pt 2): 869-77.
- Hänseroth K, D. W., Kamin G, Nitzsche K (2007). "Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett bei adipösen Frauen." Geburtshilfe Frauenheilkunde **67**: 33-37.
- Heath, V. C., T. R. Southall, et al. (1998). "Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery." Ultrasound Obstet Gynecol **12**(5): 312-7.
- Heath, V. C., T. R. Southall, et al. (1998). "Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery." Ultrasound Obstet Gynecol **12**(5): 312-7.
- Higby, K. and C. R. Suiter (1999). "A risk-benefit assessment of therapies for premature labour." Drug Saf **21**(1): 35-56.
- Hincz, P., J. Wilczynski, et al. (2002). "Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine Cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients." Acta Obstet Gynecol Scand **81**(1): 58-63.
- Holst, R. M., B. Jacobsson, et al. (2006). "Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery." Ultrasound Obstet Gynecol **28**(6): 768-74.
- Honest, H., L. M. Bachmann, et al. (2002). "Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review." Bmj **325**(7359): 301.
- Hong, J. S., K. H. Park, et al. (2007). "Cervical length and the risk of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm premature rupture of membranes." J Korean Med Sci **22**(4): 713-7.
- How, H. Y., J. R. Barton, et al. (2007). "Prophylaxis with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery: does gestational age at initiation of treatment matter?" Am J Obstet Gynecol **197**(3): 260 e1-4.

- Huang, W. L., C. G. Harper, et al. (2001). "Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep." Int J Dev Neurosci **19**(4): 415-25.
- Hueston, W. J. (1998). "Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions." Obstet Gynecol **92**(1): 43-6.
- Iams, J. D. (2003). Prediction and early detection of preterm labor. Obstet Gynecol. **101**: 402-12.
- Iams, J. D., D. Casal, et al. (1995). "Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor." Am J Obstet Gynecol **173**(1): 141-5.
- Iams, J. D., R. L. Goldenberg, et al. (1996). "The length of the Cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network." N Engl J Med **334**(9): 567-72.
- Iams, J. D., R. L. Goldenberg, et al. (1998). "The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network." Am J Obstet Gynecol **178**(5): 1035-40.
- Iams, J. D., R. L. Goldenberg, et al. (2001). "The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified?" Am J Obstet Gynecol **184**(4): 652-5.
- Iams, J. D., R. B. Newman, et al. (2002). "Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery." N Engl J Med **346**(4): 250-5.
- Kaiser H, K. H. (1997). Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis. Stuttgart, Springer.
- Keeler, S. M., A. S. Roman, et al. (2009). "Fetal fibronectin testing in patients with short Cervix in the midtrimester: can it identify optimal candidates for ultrasound-indicated cerclage?" Am J Obstet Gynecol **200**(2): 158 e1-6.
- Kenyon, S., M. Boulvain, et al. (2001). "Antibiotics for preterm premature rupture of membranes." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001058.
- Kenyon, S. L., D. J. Taylor, et al. (2001). "Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group." Lancet **357**(9261): 979-88.
- Kenyon, S. L., D. J. Taylor, et al. (2001). "Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group." Lancet **357**(9261): 989-94.
- King, J. F., A. Grant, et al. (1988). "Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials." Br J Obstet Gynaecol **95**(3): 211-22.

Lamont, R. F., D. Taylor-Robinson, et al. (1986). "Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization." Br J Obstet Gynaecol **93**(8): 804-10.

Leung, T. Y., L. W. Chan, et al. (2001). "Risk and prediction of preterm delivery in pregnancies complicated by antepartum hemorrhage of unknown origin before 34 weeks." Gynecol Obstet Invest **52**(4): 227-31.

Lockwood, C. J. (1999). "Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone." Am J Obstet Gynecol **180**(1 Pt 3): S264-6.

Macones, G. A., S. Y. Segel, et al. (1999). "Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical characteristics alone." Am J Obstet Gynecol **181**(6): 1414-8.

Moutquin, J. M., D. Sherman, et al. (2000). "Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study." Am J Obstet Gynecol **182**(5): 1191-9.

Murakawa, H., T. Utumi, et al. (1993). "Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length." Obstet Gynecol **82**(5): 829-32.

Ness, A. (2009). "Prevention of preterm birth based on short Cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes." Semin Perinatol **33**(5): 343-51.

Ness, A., J. Visintine, et al. (2007). "Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial." Am J Obstet Gynecol **197**(4): 426 e1-7.

Nishida, H. (1993). "Outcome of infants born preterm, with special emphasis on extremely low birthweight infants." Baillieres Clin Obstet Gynaecol **7**(3): 611-31.

Odibo, A. O., V. Berghella, et al. (2001). "Does transvaginal ultrasound of the Cervix predict preterm premature rupture of membranes in a high-risk population?" Ultrasound Obstet Gynecol **18**(3): 223-7.

Owen, J., N. Yost, et al. (2001). "Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth." Jama **286**(11): 1340-8.

Palacio, M., J. Sanin-Blair, et al. (2007). "The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks." Ultrasound Obstet Gynecol **29**(4): 421-6.

Pandis, G. K., A. T. Papageorghiou, et al. (2001). "Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(6): 623-8.

Park, K. H., J. S. Hong, et al. (2008). "Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length in predicting intra-amniotic infection and impending preterm delivery in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count." J Perinat Med **36**(6): 479-84.

Peaceman, A. M., W. W. Andrews, et al. (1997). "Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial." Am J Obstet Gynecol **177**(1): 13-8.

Ragosch V, D. W., Grauel L, Schneider KTM, Vetter K, Weitzel H (2001). Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung.

Ragosch, V., Hundertmark, S, Weitzel, H: (1998). "Validität diagnostischer Parameter in der Vorhersage eines Amnioninfektionssyndroms beim vorzeitigen Blasensprung." Geburtsh. u. Frauenheilk. **58**: M125-M129.

Ramm B, H. G. (1987). Spezielle medizinische Testverfahren. Biomathematik. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag: 157-96.

Rapp, M., U. Thyen, et al. (2005). "[Morbidity and mortality of extremely low gestational age infants in Schleswig-Holstein. Follow-up at three to six years corrected age of infants < 27 + 0 weeks gestation in Schleswig-Holstein, Germany]." Z Geburtshilfe Neonatol **209**(4): 135-43.

Reddy, U. M., C. W. Ko, et al. (2009). "Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States." Pediatrics **124**(1): 234-40.

Rizzo, G., A. Capponi, et al. (1998). "The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine Cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes." Ultrasound Obstet Gynecol **11**(1): 23-9.

Rizzo, G., A. Capponi, et al. (1996). "The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine Cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes." Am J Obstet Gynecol **175**(5): 1146-51.

Romero, R., B. M. Sibai, et al. (2000). "An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue." Am J Obstet Gynecol **182**(5): 1173-83.

Rozenberg, P., F. Goffinet, et al. (2000). "Comparison of the Bishop score, ultrasonographically measured cervical length, and fetal fibronectin assay in predicting time until delivery and type of delivery at term." Am J Obstet Gynecol **182**(1 Pt 1): 108-13.

Rozenberg, P., F. Goffinet, et al. (1997). "Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length." Am J Obstet Gynecol **176**(1 Pt 1): 196-9.

Savitz, D. A., C. A. Blackmore, et al. (1991). "Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity." Am J Obstet Gynecol **164**(2): 467-71.

Schmitz, T., F. Maillard, et al. (2006). "Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor." Am J Obstet Gynecol **194**(1): 138-43.

Schneider, H. (2000). Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung.

Sotiriadis, A., A. Kavvadias, et al. "The value of serial cervical length measurements for the prediction of threatened preterm labour." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **148**(1): 17-20.

Spätling, L. (2000). "Tokolyse – Einsatzgebiete, Methoden und Grenzen." Gynäkologe **2000**(33): 442-449.

Spätling, L. (2002). "Standortbestimmung der Tokolyse." Gyn 2002.(7): 319-321.

Stoikov, S. and I. Popov (1999). "[Tocolysis and its place in premature labor]." Akush Ginekol (Sofia) **38**(1): 11-3.

Taipale, P. and V. Hiilesmaa (1998). "Sonographic measurement of uterine Cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery." Obstet Gynecol **92**(6): 902-7.

Timor-Tritsch, I. E., F. Boozarjomehri, et al. (1996). "Can a "snapshot" sagittal view of the Cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor?" Am J Obstet Gynecol **174**(3): 990-5.

Tin, W., U. K. Wariyar, et al. (1997). "Selection biases invalidate current low birthweight weight-for-gestation standards. The Northern Neonatal Network." Br J Obstet Gynaecol **104**(2): 180-5.

To, M. S., C. Skentou, et al. (2001). "Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(3): 200-3.

Tongsong, T., P. Kamprapanth, et al. (1995). "Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery." Obstet Gynecol **86**(2): 184-7.

Trampisch HJ, W. J. (2000). Analyse von Überlebenszeiten. Medizinische Statistik. Berlin; Heidelberg, New York, Springer-Verlag: 333-47.

Tsoi, E., S. Akmal, et al. (2006). "Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor." Ultrasound Obstet Gynecol **27**(4): 368-72.

Tsoi, E., S. Akmal, et al. (2003). "Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor." Ultrasound Obstet Gynecol **21**(6): 552-5.



- Tsoi, E., I. Fuchs, et al. (2004). "Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis." Ultrasound Obstet Gynecol **24**(5): 550-3.
- Tsoi, E., I. B. Fuchs, et al. (2005). "Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes." Ultrasound Obstet Gynecol **25**(4): 353-6.
- Vermillion, S. T., D. E. Soper, et al. (1999). "Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes." Am J Obstet Gynecol **181**(2): 320-7.
- Wang, X., B. Zuckerman, et al. (2001). "Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges." Paediatr Perinat Epidemiol **15 Suppl 2**: 63-77.
- Wulff, C. B., C. K. Ekelund, et al. (2010). "Can a 15-mm Cervical Length Cutoff Discriminate between Low and High Risk of Preterm Delivery in Women with Threatened Preterm Labor?" Fetal Diagn Ther.
- Zeitlin, J., E. S. Draper, et al. (2008). "Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort." Pediatrics **121**(4): e936-44.
- Ziliani, M., A. Azuaga, et al. (1995). "Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective." J Ultrasound Med **14**(10): 719-24.

## **9 Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Dudenhausen danke ich für die Überlassung des interessanten Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. med. I. Fuchs für die Betreuung, Einarbeitung, Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. E. Dietz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité sowie Herrn J. Pachaly danke ich für die Beratung und nützlichen Hinweise bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Freunden Jens Grote, Sebastian Ott und Lars Reibetanz für die Geduld beim Korrekturlesen und die konstruktive Kritik an meiner Arbeit.

**10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## 11 Erklärung

„Ich, Kathrin Osthues, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die prognostische Aussagekraft der sonographischen Zervixlängenmessung bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift