

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

**Wiederholung der Zervixlängenmessung bei Frauen mit  
drohender Frühgeburt**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Schöll geb. Heidemeyer, Mareike Bernadette  
2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan  
2. Berichterstatter: Professorin Dr. T. Fehm

Tag der Disputation: 28.01.2022

Doktorarbeit Mareike Schöll

*Meinen Eltern*

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under The Curve
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokogramm
GBS	Streptokokken der serologischen Gruppe B nach Lancefield
IGFBP-7	Insulin-like Growth Factor-binding Protein 4
IGFBP-1	Insulin-like Growth Factor-binding Protein 1
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
HELLP- Syndrom	Abkürzung für <b>H</b> aemolysis, <b>E</b> levated <b>L</b> iver enzymes und <b>L</b> ow <b>P</b> latelet count
kg	Kilogramm
mm	Millimeter
µl	Mikroliter
NICHID	National Institute of Child Health and Human Development
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PAMG-1	plazentares alpha Mikroglobulin-1
phIGFBP-1	phosphoryliertes insulin-like growths factor binding protein 1
RDS	Respiratory Distress Syndrome

ROC	Receiver Operating Characteristics
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SHGB	Sexualhormon-bindende Globulin
SSW	Schwangerschaftswoche
TORCH	Abkürzung für: Toxoplasmose, Others, Rötelnvirus, Cytomegalievirus und Herpes simplex Virus
TVS	Transvaginalsonographie
Vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
%	Prozent

## Inhalt

1	Die Frühgeburt.....	8
1.1	Definition und Epidemiologie.....	8
1.2	Ätiologie und Pathophysiologie .....	9
1.3	Risikofaktoren für eine Frühgeburt .....	11
1.4	Outcome.....	12
1.5	Prävention der Frühgeburt .....	13
1.5.1	Primärprävention .....	13
1.5.2	Sekundärprävention.....	14
1.6	Asymptomatische Zervixverkürzung/ Zervixinsuffizienz .....	16
1.7	Symptomatische Zervixverkürzung/ Vorzeitige Wehentätigkeit.....	17
1.7.1	Ursachen .....	17
1.7.2	Diagnostik.....	18
1.7.3	Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit .....	20
1.7.3.1	Tokolyse.....	21
1.7.3.2	Lungenreifung .....	25
1.7.3.3	Antibiotikatherapie.....	26
1.7.3.4	Körperliche Schonung.....	26
1.7.4	Möglichkeiten der Prädiktion.....	27
1.7.4.1	Biochemische Parameter .....	27
1.7.4.2	Zervixlängenmessung .....	29
1.8	Aktueller Stand zur Zervixverkürzung.....	30
1.9	Zielsetzung.....	37
2	Patientinnen und Methoden.....	38
2.1	Patientinnenkollektiv.....	38

2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	38
2.2.1	Einschluss .....	38
2.2.2	Ausschluss .....	38
2.3	Methoden .....	39
2.3.1	Technik der Transvaginalsonographie (TVS) .....	39
2.3.2	Datenerhebung.....	40
2.3.3	Datenverarbeitung/ Statistik.....	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Geburt innerhalb von 7 Tagen und vor der 34. SSW .....	43
3.2	Geburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW.....	51
4	Diskussion .....	58
5	Zusammenfassung .....	66
6	Anhang .....	68
6.1	Literaturverzeichnis .....	68
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	82
6.3	Tabellenverzeichnis.....	83
6.4	Brief an niedergelassene Gynäkologen.....	84
6.5	Erklärungen zum Eigenanteil .....	85
6.6	Veröffentlichungen .....	86
6.7	Danksagung .....	87

# 1 Die Frühgeburt

## 1.1 Definition und Epidemiologie

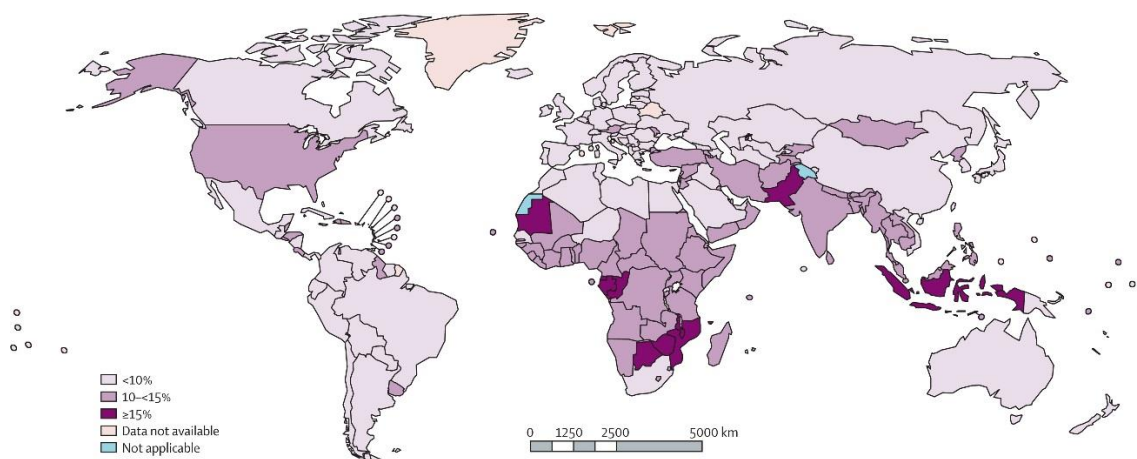
Laut WHO ist die Definition der Frühgeburt ein geboren werden vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (kleiner 37+0 SSW), das heißt nach weniger als 259 Tagen post menstruationem (d.h. dem ersten Tag der letzten normal starken Regelblutung). Weiter unterteilt werden die Frühgeborenen in extrem kleine Frühgeborene, wenn sie vor der 28+0 Schwangerschaftswoche geboren werden, in sehr kleine Frühgeborene, wenn sie vor der 32+0 Schwangerschaftswoche geboren werden, oder in späte Frühgeborene, wenn sie in der 32+0 Schwangerschaftswoche bis zur 37+0 Schwangerschaftswoche geboren werden (1). Die Frühgeburt bedingt einen wesentlichen Anteil der perinatalen Morbidität und Mortalität. Die Mortalität lag in Deutschland 2017 für Kinder < 28. SSW bei 33,43 % (2), im Gegensatz zur Mortalität reifgeborener Kinder, welche 0,13 % betrug. Ebenso gefährdet mit einer Mortalität von 8,01 % waren die Kinder, welche zwischen der 28. und 31. SSW geboren wurden. Zwischen der 32. und 36. SSW betrug sie noch 1,62 % (2).

Laut WHO werden weltweit jährlich etwa 15 Millionen Kinder zu früh, das heißt vor der vollendeten 37. SSW, geboren. Dies ist mehr als eines von 10 Neugeborenen. Diese Zahl nimmt stetig zu. Mehr als eine Millionen Kinder sterben jährlich an den Folgen der Frühgeburtslichkeit. Diese sind der Hauptgrund für Todesfälle vor dem fünften Lebensjahr (1).

In Deutschland betrug die Frühgeburtsrate im Jahr 2017 8,6 % (2), über 8 % liegt sie recht stabil seit 2008 (3). Jedoch zeigt sich, dass die Rate an extremen Frühgeborenen vor der 28. SSW deutlich zugenommen hat (4). Diese steigt unter anderem durch die immer älter werdenden Erstgebärenden. Außerdem nimmt die Zahl der Kinderwunschbehandlungen zu, wodurch sich die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften erhöht. Außerdem kommt es durch iatrogen bedingte Frühgeburten bei zunehmender Morbidität der Schwangeren zu einem Anstieg der extremen Frühgeborenen (5).



Weltweit hatte 2010 prozentual Malawi mit 18,1 % die höchste Frühgeburtenrate (WHO), die höchste absolute Anzahl ist in Indien mit 3519100 Frühgeburten im Jahr verzeichnet worden. Somit treten die meisten Frühgeburten mit etwa 60 % in Südasien und im Afrika südlich der Sahara auf (6). Im innereuropäischen Vergleich lag die Frühgeburtenrate in Zypern bei 10,4 %, Island dagegen hatte mit 5,3 % die niedrigste Frühgeburtenrate. Was die zugrundeliegenden Faktoren für die auch innereuropäischen großen Unterschiede sind, bleibt ungeklärt. Einfluss haben mit Sicherheit ein unterschiedliches Versorgungsniveau, als auch verschiedene untere Grenzen für die Überlebensfähigkeit von extrem kleinen Frühgeborenen (7).



**Abbildung 1: Frühgeburten weltweit 2010. Abbildung aus (6)**

## 1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Frühgeburt ist ein multifaktorieller Prozess. Es werden die spontanen Frühgeburten von den iatrogenen Frühgeburten unterschieden. Von iatrogenen Frühgeburten spricht man, wenn die Schwangerschaft auf Grund von mütterlichen (z.B. Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung) oder fetalen (z.B. IUGR) Faktoren beendet werden muss. 60-70 % der Frühgeburten enden als spontane Frühgeburt durch vorzeitige Wehentätigkeit mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung, 30-40 % werden iatrogen auf Grund von mütterlichen oder fetalen Faktoren verursacht (8).

Ursächlich für die spontane Frühgeburt sind verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die zu einer Aktivierung eines common pathway führen, welcher in vorzeitiger Wehentätigkeit mit Muttermundseröffnung endet (9). Dies ist ein Zusammenspiel aus verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen, bei denen die Freisetzung von Chemokinen und kontraktionsassoziierten Proteinen eine entscheidende Rolle spielen.

Für die Aktivierung des common pathway kann eine bakteriell induzierte Inflammation verantwortlich sein, sowie eine deziduale Blutung und vaskuläre Erkrankung, eine deziduale Seneszenz, eine gestörte materno-fetale Immuntoleranz, ein funktioneller Progesteronentzug und eine Überdehnung des Myometriums. Man spricht hier von pathophysiologischen Faktoren, die einer Frühgeburt zuzuordnen sind, da ein ursächlicher Zusammenhang bisher nur der intraamnialen Infektion nachgewiesen werden konnte (9).

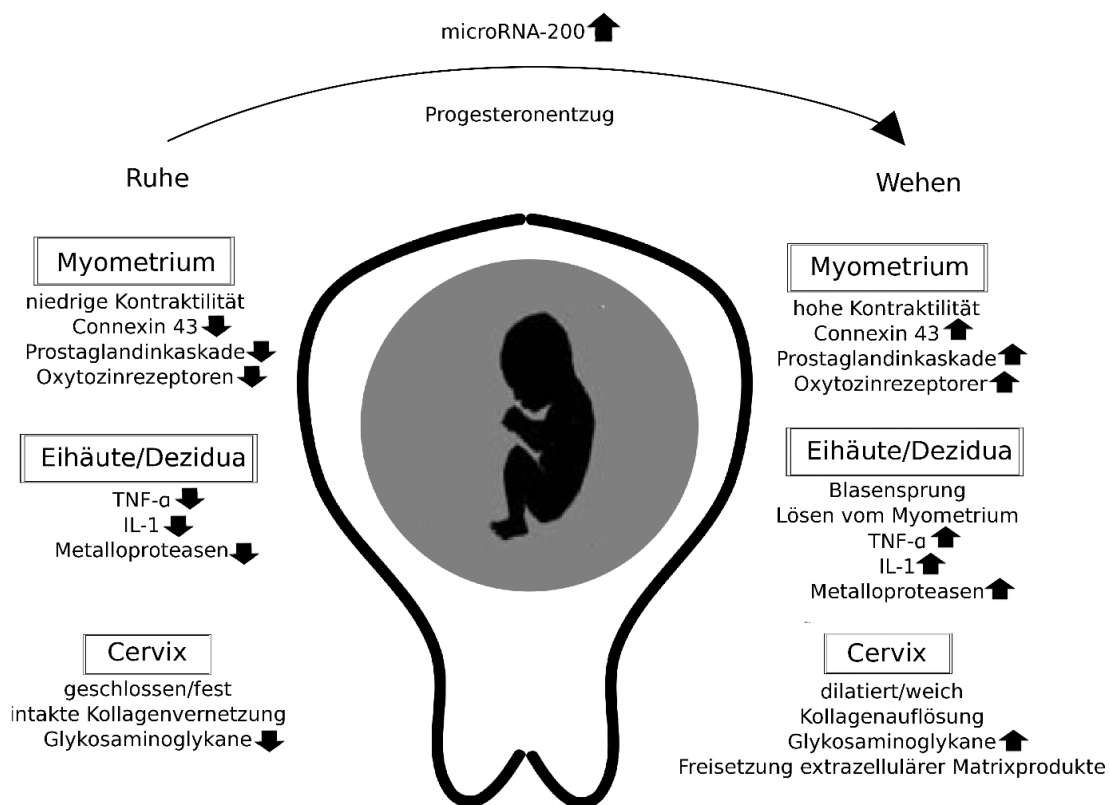


Abbildung 2: Common pathway der Wehentätigkeit aus (10)

### 1.3 Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Der common pathway kann durch maternale, sozioökonomische oder fetale Risikofaktoren aktiviert werden. Maternale Ursachen sind unter anderem eine geburtshilflich belastete Anamnese, wie eine vorangegangene Frühgeburt (3,11), sowie ein Zustand nach Konisation (12). Ebenso erhöht ein kurzes Schwangerschaftsintervall von weniger als 12 Monaten, das Alter (jünger als 18 Jahre oder älter als 35 Jahre), sowie der BMI (kleiner als 19 kg/m<sup>2</sup> oder größer als 35 kg/m<sup>2</sup>) das Risiko für eine Frühgeburt (3,13,14). Weitere Risikofaktoren stellen Infektionen (asymptomatische Bakteriurie, bakterielle Vaginose), vaginale Blutungen (in der Früh- oder Spätschwangerschaft), schwangerschaftsbedingte Erkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Gestationsdiabetes mellitus, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie), uterine Fehlbildungen und Myome sowie die Anämie dar (13,15–17). In Tabelle 1 sind die maternalen, sozioökonomischen und fetalen Risikofaktoren aufgelistet.

Maternale Risikofaktoren	Sozioökonomische Risikofaktoren	Fetale Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z.n. Frühgeburt</li> <li>• Z.n. Konisation</li> <li>• Kurzes Schwangerschaftsintervall</li> <li>• Alter</li> <li>• Body-Mass-Index</li> <li>• Asymptomatische Bakteriurie</li> <li>• Bakterielle Vaginose</li> <li>• Vaginale Blutung</li> <li>• Anämie</li> <li>• Uterine Fehlbildungen</li> <li>• Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen</li> <li>• Niedrige Schulbildung</li> <li>• Mutter alleinstehend</li> <li>• Migrationshintergrund</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Chronischer Stress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrlingschwangerschaft</li> <li>• Polyhydramnion</li> <li>• Wachstumsretardierung</li> <li>• Chromosomenanomalien</li> <li>• Fehlbildungen</li> </ul>

Tabelle 1: Risikofaktoren der Frühgeburt (2–4,8–16)

## 1.4 Outcome

Die Frühgeburt ist mit 27 % die häufigste Ursache für den Tod von Neugeborenen. Das heißt, es sterben jährlich mehr als eine Millionen Kinder an den Folgen einer Frühgeburt (18).

Einen großen Unterschied macht, wo man als Frühgeborenes geboren wird. Über 90 % der extrem Frühgeborenen in einkommensschwachen Ländern sterben innerhalb der ersten Tage, im Gegensatz dazu sterben in den einkommensstarken Ländern nur etwa 10 % der extrem Frühgeborenen (1).

Die Mortalität und das Langzeitoutcome der extrem unreifen Frühgeborenen hängen wesentlich von Einflussfaktoren ab. So spielt das Geburtsgewicht eine entscheidende Rolle. Jungen haben eine schlechtere Prognose als Mädchen in der 22+0 bis 25+6 SSW, ebenso haben dystrophe Frühgeborene eine schlechtere Prognose als eutrophe Frühgeborene sowie Mehrlinge eine schlechtere Prognose als Einlinge. Nach einer durchgeführten Lungenreife ist die Prognose ebenfalls besser (19). Es gibt einen webbasierten Rechner, welcher unter Einbeziehung oben genannter Parameter eine aussagekräftige Risikoabschätzung durchführen kann. Dies kann als Grundlage zur Beratung der Eltern genutzt werden (20).

Je nach Schwangerschaftsalter ist die Früh- und Spätmortalität unterschiedlich hoch. Vor allem Lunge, Augen, Niere, ZNS, Gastrointestinaltrakt sowie das Herzkreislauf- und Immunsystem des Neugeborenen sind betroffen (21). Ein Bericht des „National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)“, mit Daten von Kindern die zwischen 1997 und 2002 geboren wurden, hat gezeigt, dass es bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in 12 % zu intraventrikulären Hirnblutungen (Grad III und IV), in 7 % zu einer nekrotisierenden Enterokolitis, in 22 % zu einer Late-on Sepsis, in 44 % zu einem Respiratory Distress Syndrome (RDS) und in 22 % zu einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) kam (22). Festzuhalten ist, dass sehr kleine Frühgeborene einen um eine halbe bis ganze Standardabweichung reduzierten Gesamtintelligenzquotienten haben. Außerdem werden bei ihnen häufiger

multiple kognitive Probleme und Schulleistungsprobleme in allen Hauptfächern beobachtet. Zusätzlich besteht ein vermehrter Bedarf an Sonderbeschulung oder besonderer Unterstützung im Unterricht (23).

Ebenfalls hat sich gezeigt, dass wenn im Kleinkind- und Kindesalter kognitive Defizite nachweisbar sind, diese bis ins Erwachsenenalter persistieren. Es ist nicht zu erwarten, dass es zu einer ausschlaggebenden Nachreifung oder auch Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten kommt (24).

Frühgeburtlichkeit ist kein isoliertes perinatales Gesundheitsproblem, sondern muss uns mit ihren lebenslangen Auswirkungen bewusst sein. In einer prospektiven Kohortenstudie vom Jahr 2007 bis 2015 hat sich gezeigt, dass die Frühgeburtlichkeit mit einer erhöhten Inanspruchnahme stationärer Versorgung sowie deutlich erhöhten stationären Gesundheitsausgaben vergesellschaftet ist. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit für Krankenhausaufenthalte für ein Kind <1500 g doppelt so hoch, wie für ein Kind mit einem Geburtsgewicht von über 2500 g. Die Kosten eines <1500 g kleinen Kindes sind etwa viermal so hoch und die eines <2500 g kleinen Kindes etwa 2,5 mal so hoch wie die eines Kindes mit einem Geburtsgewicht von über 2500 g (25).

## **1.5 Prävention der Frühgeburt**

### **1.5.1 Primärprävention**

Durch eine Primärprävention soll das Frühgeburtsrisiko gesenkt werden, bevor es zu klinischen Zeichen einer Zervixinsuffizienz oder vorzeitigen Wehen kommt. Dies soll durch eine allgemeine Gesundheitsverbesserung und Minimierung der Risikofaktoren erreicht werden.

Ein Rauchverzicht senkt bereits das Frühgeburtsrisiko signifikant (OR 0,84; 95 %- Konfidenzintervall 0,72 – 0,98) (16). Präventiv kann ein Beschäftigungsverbot oder Schonarbeit bei belastender beruflicher Situation gerechtfertigt sein. Eine Ernährungsberatung im Rahmen der Schwangerenvorsorge kann helfen, um einem Untergewicht und Übergewicht entgegenzuwirken, da beides das Frühgeburtsrisiko erhöht (16).

## 1.5.2 Sekundärprävention

Schwangere mit einem erhöhten Risiko frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um eine Frühgeburt zu vermeiden, ist das Ziel der Sekundärprävention.

Eine erste Maßnahme zur Sekundärprävention kann die Diagnostik einer bakteriellen Vaginose sein. Hierzu werden die „*Amsel-Kriterien* (1. *grau- weißer Vaginalausfluss*, 2. *Fischgeruch des Ausflusses*, 3. *pH-Wert der Scheide über 4,5*, 4. *mehr als 20 % Schlüsselzellen („Clue Cells“) im Vaginalsekret*)“ (9) oder der Nugent-Score (Beurteilung nach Gram-Färbung) herangezogen. Laut der aktuell erschienenen Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt sollen Schwangere eine Antibiotikatherapie bekommen, wenn sie eine bakterielle Vaginose mit Beschwerden haben (9). Jedoch verlaufen 50-75 % der bakteriellen Vaginosen asymptomatisch. Das generelle Screening von asymptomatischen Schwangeren wird kritisch gesehen, da nur eine schwache und heterogene Datenlage vorliegt (26). Risikofaktoren für eine bakterielle Vaginose sind u.a. Rauchen, chronischer Stress, Zahl der Sexualpartner und erste sexuelle Aktivität in jungen Jahren. Durch eine bakterielle Vaginose ist das Risiko für vorzeitige Wehen oder vorzeitigem Blasensprung sowie für eine Frühgeburt nur geringfügig erhöht (9). Die asymptomatische Bakteriurie zählt zu den signifikanten Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Jedoch wird auf Grund einer unzureichenden Datenlage aktuell ein grundsätzliches Screening nicht empfohlen, nur um die Zahl der Frühgeburten zu senken (9).

Als weitere Maßnahmen sind die Zerklage und der vollständige Muttermundverschluss sowie das Pessar zu nennen. Bei einer Zerklage der Zervix wird durch eine Tabaksbeutelnaht ein Verschluss des Zervixkanals und somit eine mechanische Stabilisierung erreicht. Berghella et al. haben gezeigt, dass eine Zerklage nur im Risikokollektiv (bei Zustand nach Frühgeburt) mit einer Zervixlänge von < 25 mm eine Auswirkung hat, im Normalkollektiv bei selbiger Zervixlänge jedoch nicht. Der Nutzen eines prophylaktisch durchgeführten frühen totalen Muttermundverschlusses, zur Verhinderung aufsteigender Infektionen, ist bisher nicht durch randomisierte Studien belegt (27). Das Zervixpessar erlebt aktuell eine Art Revival, da es kaum Nebenwirkungen hat und eine

kostengünstige Variante ist. Ein Einfluss auf die Frühgeburtsrate konnte jedoch noch nicht generell nachgewiesen werden (28). Möglicherweise haben Saccone et al. die Schwangeren identifiziert, welche von einer Zervixpessaranlage profitieren könnten. Frauen ohne Frühgeburt in der Anamnese mit einer Einlingsschwangerschaft sowie einer Zervixlänge von  $\leq 25$  mm vor der 24+0 Schwangerschaftswoche profitierten von einer Zervixpessareinlage, da die Frühgeburtenrate vor der 34+0 Schwangerschaftswoche signifikant gesenkt wurde. Diese Daten müssen noch durch weitere größere Studien bestätigt werden, da hier die Studienpopulation lediglich 300 Frauen betrug (Pessar- und Kontrollgruppe je  $n=150$ ) (29).

Die Progesteronsubstitution ist ein weiterer Aspekt der Sekundärprävention. Romero et al. zeigten, dass eine vaginale Progesterongabe das Risiko der Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaften und einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm um mehr als 30 % senken kann, ohne schädliche Einflüsse auf die Entwicklung des Kindes zu haben. Bei Mehrlingsschwangerschaften konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden (30). Nach der neuen Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ wird Schwangeren mit Einlingsschwangerschaft nach erfolgter Tokolyse kein Progesteron zur Erhaltungstherapie als Prävention einer Frühgeburt empfohlen (9).

In einer Metaanalyse von Suhag et al. zeigte sich allerdings zusätzlich zur Reduktion der Frühgeborenenrate durch vaginal appliziertes Progesteron eine Senkung der neonatalen Sepsisrate (31).

Ein wichtiges Instrument zur Detektion der Zervixinsuffizienz ist die vaginalsonographische Zervixlängenmessung. Bei einem Cut-off von  $\leq 25$  mm Zervixlänge vor der 24. SSW ist der Nutzen zur Risikoabschätzung für eine Frühgeburt gut belegt (32).

Grundsätzlich unterscheidet man asymptomatische und symptomatische Patientinnen mit Zervixverkürzung. Asymptomatische Schwangere haben keine Beschwerden, können aber durch eine bakterielle Vaginose auffallen oder zeigen im Ultraschall als Zufallsbefund eine verkürzte Zervix. In der Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ wird keine klare Empfehlung ausgesprochen, eine vaginalsonographische Messung bei asymptomatischen Schwangeren ohne

Risikofaktoren für eine Frühgeburt durchzuführen, außer die Patientin hat bereits anamnestisch eine Frühgeburt gehabt (9). Allerdings empfehlen Berghella et al. trotzdem eine einzelne Zervixlängenmessung auch ohne Z.n. Frühgeburt in der 18. bis 24. Schwangerschaftswoche durchzuführen, damit Schwangere mit einer verkürzten Zervix von  $\leq 25$  mm so früh wie möglich detektiert werden können (33).

Von symptomatischen Schwangeren spricht man, wenn Kontraktionen auftreten oder es zu einer Verkürzung oder Eröffnung des Muttermundes kommt. Hier soll immer einer vaginalsonographische Zervixlängenmessung durchgeführt werden (9).

## 1.6 Asymptomatische Zervixverkürzung/ Zervixinsuffizienz

Bei der Zervixinsuffizienz kommt es zu einer Erweichung und Verkürzung des Gebärmutterhalses mit Eröffnung des Zervixkanals durch eine konstitutionelle Bindegewebsschwäche oder aufgrund von posttraumatischen Muttermundsschäden. Eine Zervixinsuffizienz führt zu einer Zervixlängenverkürzung ohne Wehentätigkeit.

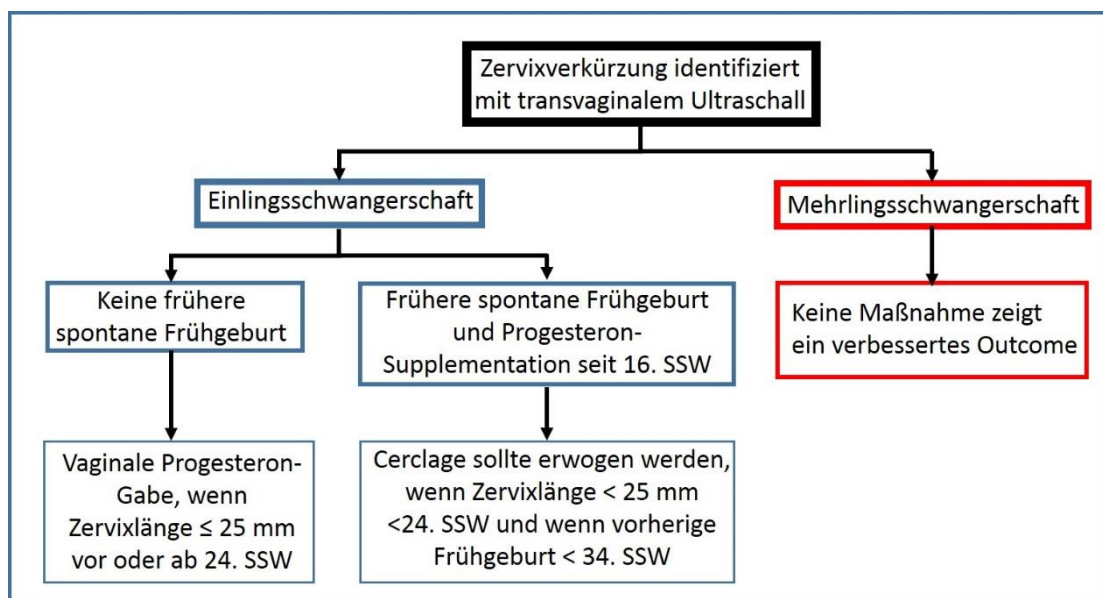


Abbildung 3: Vorgehen bei sonografisch nachgewiesener Zervixverkürzung. Abbildung nach (34)



## 1.7 Symptomatische Zervixverkürzung/ Vorzeitige Wehentätigkeit

Von vorzeitiger Wehentätigkeit spricht man, laut der abgelaufenen Leitlinie „Medikamentöse Wehenhemmung“ der DGGG, wenn es zu schmerzhaften, palpablen Kontraktionen kommt, die mindestens 30 Sekunden dauern und zusätzlich häufiger als dreimal in 30 Minuten auftreten. Dies führt zu einer Verkürzung der funktionellen Zervixlänge in der transvaginalen Ultraschallmessung und/oder zu einer Muttermundserweiterung (35).

### 1.7.1 Ursachen

Ursächlich für eine symptomatische Zervixverkürzung sind der vorzeitige Blasensprung und die vorzeitige Wehentätigkeit. Von einem vorzeitigen Blasensprung (PROM) spricht man bei einer Ruptur der Fruchtblase vor dem Einsetzen von regelmäßiger Wehentätigkeit. Dies ist unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. Ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM) tritt vor der 37+0 Schwangerschaftswoche auf (36). Bei etwa 1/3 der Frühgeburten kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, der unter anderem durch mechanische Kräfte der vorzeitigen Wehentätigkeit verursacht sein kann oder durch aufsteigende Infektionen aus dem Genitaltrakt (36). Ursächlich für die vorzeitige Wehentätigkeit sind verschiedene pathophysiologische Faktoren (deziduale Blutung, deziduale Seneszenz, vaskuläre Erkrankungen, bakteriell induzierte Inflammation, gestörte materno-fetale Immuntoleranz, Überdehnung des Myometriums, funktioneller Progesteronentzug), die zu einer Aktivierung eines common pathway führen (9). Ein ursächlicher Zusammenhang konnte bisher nur der intraamnialen Infektion nachgewiesen werden. Elovitz et al. konnten am Mausmodell zeigen, dass Mikroorganismen vom innewohnenden Immunsystem erkannt werden, woraufhin Chemokine, Zytokine, Prostaglandine und Proteasen produziert werden, welche wiederum den common pathway aktivieren (siehe Abbildung 2) (37). Im Fruchtwasser konnten Mikroorganismen des unteren Genitaltraktes, als auch Bakterien einer Parodontitis festgestellt werden. Das heißt, dass es hier sowohl zu einer Aszension, als auch zu einem hämatogenen Transfer kommt (38,39). Hinzu kommt eine Vielzahl an

Risikofaktoren, die maternal, sozioökonomisch oder fetal bedingt sein können (siehe Tabelle 1). Zu den schwerwiegenden Risikofaktoren zählt der Z.n. Frühgeburt, ein Schwangerschaftsintervall < 12 Monate, ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen, vaginale Blutungen in der Früh- und Spätschwangerschaft, die Zwillingsschwangerschaft sowie Rauchen und Parodontitis.

## 1.7.2 Diagnostik

Einer der wichtigsten Aspekte der Diagnostik bei Frühgeburtsbestrebungen ist die Anamnese. Dabei werden aktuelle Symptome (Schmerzen, spürbare Kontraktionen sowie Dauer, Häufigkeit und Intensität dieser, Flüssigkeitsabgang aus der Scheide) erfragt, als auch Risikofaktoren (Grunderkrankungen, Zustand nach Frühgeburt, Operationen am Uterus). Außerdem ist die Zyklusanamnese ein essentieller anamnestischer Teil bei Frauen in der 23.-25. SSW (evtl. ist der Kontrazeptionszeitpunkt bekannt) um ggf. den errechneten Termin zu korrigieren (14).

Zu Beginn der Untersuchung sollten Puls, Blutdruck und Körpertemperatur erhoben werden. Sie könnten eine Hilfe bei der Ursachensuche der Frühgeburtsbestrebungen sein (14).

Ein Kardiotokogramm ist ein Instrument zur Objektivierung von Wehentätigkeit. Es erfolgt die Aufzeichnung durch einen Druckwandler, welcher auf die Bauchdecke der Schwangeren aufgesetzt wird und dort die Intensität, Dauer und Häufigkeit der Kontraktionen aufzeichnet. Wichtig ist, die physiologischen Grenzwerte zu kennen. In der 25. SSW liegt der Grenzwert bei 2 Kontraktionen pro Stunde. Ein CTG gibt uns gleichzeitig durch die Herzfrequenzvariabilität Auskunft über den Versorgungszustand des Feten (14).

Ein weiterer wichtiger Teil der Diagnostik der Frühgeburt ist die klinische Untersuchung. Ein Amnioninfektionssyndrom oder eine vorzeitige partielle Plazentalösung können sich durch einen Uteruskantenschmerz zeigen. Rechtsseitige Unterbauchschmerzen sprechen für eine Appendizitis. Ebenfalls können eine Pyelonephritis mit klopfschmerzhaftem Nierenbecken oder große

Myome vorzeitige Wehen auslösen. Durch eine SpekulumEinstellung kann man die Länge, Konsistenz und Position der Zervix beurteilen. Außerdem kann ein Austritt von Fruchtwasser oder Blut aus der Zervix festgestellt werden. Eine nähere Bestimmung der Frühgeburtsbestrebungen wird durch eine Abstrichentnahme, eine pH-Bestimmung und die Inspektion durchgeführt. Bei unklarem Befund bzw. unsicherem Austritt von Fruchtwasser kann eine Testung auf Fruchtwasser in Betracht gezogen werden. Hierbei wird z.B. das „insulin-like growth factor binding protein“ oder das „plazentare alpha-Mikroglobulin 1“ nachgewiesen, welche im Fruchtwasser in hoher Konzentration vorkommen.

Die abdominelle Sonographie ist nötig um ggf. Fehlbildungen beim Feten zu detektieren, die zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit führen können. Ein Polyhydramnion, wie sie zum Beispiel bei einer Ösophagus- oder Duodenalatresie (Passagestörung im Gastrointestinaltrakt) auftritt, führt zu einer Überdehnung der Gebärmutter und somit zu vorzeitigen Wehen oder sogar zu einem vorzeitigen Blasensprung. Außerdem kann es durch zerebrale Auffälligkeiten zu einer resultierenden Schluckstörung kommen. In der abdominalen Sonographie muss gezielt eine Fehlbildungsdiagnostik durchgeführt und auf Hinweise für eine fetale Infektion geachtet werden. Eine TORCH Diagnostik und ein OGTT bei Polyhydramnion werden empfohlen. Ebenfalls können größere fetale Fehlbildungen für eine Frühgeburtlichkeit oder vorzeitige Wehen ursächlich sein. Vervollständigend sollte eine Dopplersonographie der fetomaternalen Gefäße durchgeführt und die Struktur und Lage der Plazenta beurteilt werden. Zusätzlich ist es sinnvoll, einen Blick auf das Myometrium zu werfen, um Dehiszenzen oder große Myome auszuschließen (14).

Ebenso sind Laboruntersuchungen mit C-reaktivem Protein, Blutbild, Retentionswerten, Elektrolyten, Leberwerten und TSH sowie ein Urinstatus durchzuführen. Ggf. können bei klinischem Verdacht noch Infektionsserologien und ein Antikörpersuchtest durchgeführt werden (14).

Diagnostik	Ziel
Kardiotokographie	Objektivierung der uterinen Kontraktionen und deren Frequenz sowie des fetalen Zustandes
Vaginale Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entnahme eines mikrobiologischen Zervixabstriches</li> <li>- Bestimmung des vaginalen pH-Wertes</li> <li>- gegebenenfalls Fruchtwassertest</li> <li>- Fibronektintest</li> <li>- palpatorische Zervixbeurteilung (Bishop-Score)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionsdiagnostik</li> <li>- Infektionsdiagnostik</li> <li>- Biochemischer Test Fruchtwasserproteine</li> <li>- Biochemischer Marker der Zervixreifung</li> <li>- Subjektive Beurteilung der Zervixreifung</li> </ul>
Vaginalsonographische Zervixlängenmessung	Objektivierung der Zervixreifung
Fetale Sonographie abdominal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fruchtwassermenge</li> <li>- fetale Wachstumsretardierung</li> <li>- Mehrlinge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oligo-/ Polyhydramnion</li> <li>- Wachstumsrestriktion/ Makrosomie</li> <li>- diskordantes Wachstum, feto-fetales Transfusionssyndrom</li> </ul>
Dopplersonographie der uteroplazentaren und fetoplazentaren Gefäße	Beurteilung einer Plazentainsuffizienz und/oder fetalen Mangelversorgung

**Tabelle 2: Diagnostik bei drohender Frühgeburt. Tabelle nach (4)**

### 1.7.3 Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit

Ziel des therapeutischen Handelns bei dem Verdacht auf eine Frühgeburt ist immer die Verbesserung des neonatalen Outcomes und ein komplikationsarmes Überleben. Eine Prolongation der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden sollte angestrebt werden, um eine Lungenreife durchführen zu können und die Schwangere in ein Perinatalzentrum zu verlegen.

Therapieoptionen sind:

- Tokolyse
- Lungenreifung des Feten durch Glukokortikoide
- Antibiotikatherapie
- Bettruhe bzw. körperliche Schonung

### **1.7.3.1 Tokolyse**

Tokolytika sollen maximal für 48 Stunden gegeben werden, eine weitere Gabe bringt keinen Vorteil in der Vermeidung der Frühgeburt und keine Verbesserung des neonatalen Outcomes (40). *„Bei spontanen, regelmäßigen vorzeitigen Wehen  $\geq 4/20$  min in Verbindung mit einer Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (Transvaginale Messung) und/oder Eröffnung der Zervix“* soll eine medikamentöse Wehenhemmung erfolgen (9). Ab der 22+0 SSW kann eine Tokolyse zur Glukokortikoidgabe erwogen werden. Vor der 24+0 SSW sollte eine Lungenreifung nur nach gründlicher Aufklärung und daraufhin geäußerten Wunsch der Eltern sowie nach umfassender interdisziplinärer Beratung erfolgen. Ab der 24+0 SSW ist in der Regel eine lebenserhaltende Therapie anzustreben und somit eine Tokolysegabe ab der 23+5 SSW (41). In der aktuellen Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ wird bei niedrigem Risiko (d.h. die Länge Gebärmutterhalses beträgt mehr als 30 mm bzw. ist 15-30 mm lang mit einem negativen Fibronektintest) eine Tokolyse nicht empfohlen. Bei einem erhöhten Risiko (d.h. bei einer Gebärmutterhalslänge von weniger als 15 mm oder einer Gebärmutterhalslänge von 15-30 mm mit einem positiven Fibronektintest) wird eine stationäre Überwachung und tokolytische Behandlung empfohlen (9).

## Indikationen und Kontraindikationen zur Tokolyse

### Indikation

- in der Regel ab 24+0 SSW
- bis spätestens 34+0 SSW
- spontane vorzeitige Wehentätigkeit
- schmerzhafte, palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen mehr als 3/30 min

### und

- funktionelle Zervixlänge (transvaginale Messung) < 25 mm und/oder Muttermundserweiterung

### Kontraindikationen

- kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung
- mütterliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung
- Amnioninfektionssyndrom
- Fehlbildungen des Feten, die sein Überleben unmöglich machen

Abbildung 4: Indikationen und Kontraindikationen zur Tokolyse. Abbildung nach (4)

### 1.7.3.1.1 Kalziumantagonisten

Es wurde gezeigt, dass es durch Kalziumantagonisten zu einer Verlängerung der Schwangerschaft kommt und sie im Vergleich zu  $\beta$ -Sympathomimetika in den Bereichen „maternale Nebenwirkungen“ und „neonatale Morbidität“ besser abschneiden (42). Bei Kalziumantagonisten sind als maternale Nebenwirkungen Hypotension, Kopfschmerz, Reflextachykardie und Palpitationen beschrieben (43). Außerdem reduziert Nifedipin die Häufigkeit von neonatalen intraventrikulären Blutungen, eines Atemnotsyndroms und einer nekrotisierenden Enterokolitis (44). Das am häufigsten untersuchte Tokolytikum ist Nifedipin, welches im Off-label-use eingesetzt wird. Vorteile sind die geringen maternalen Nebenwirkungen, die Möglichkeit der oralen Gabe und die im Vergleich zu Oxytocinantagonisten deutlich geringeren Therapiekosten (45).

#### 1.7.3.1.2 Prostaglandinsynthesehemmer

Hierbei handelt es sich um Indometacin, einen nicht selektiven COX-1- und COX-2 Hemmer, welcher zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt eingesetzt wird. Generell sollten Prostaglandinsynthesehemmer nur bis zu vollendeten 32. SSW angewendet werden, da es zu einem vorzeitigen Verschluss bzw. einer Verengung des Ductus arteriosus kommen kann.

Eine aktuelle Metaanalyse hat gezeigt, dass das Risiko für den Feten signifikant erhöht ist, an einer nekrotisierende Enterokolitis (NEC), einer höhergradigen Hirnblutung (Grad III-IV) und einer periventrikulären Leukomalazie zu erkranken (46). Unklar in dieser Metaanalyse war jedoch die Dosierung und Dauer der Indometacin-Anwendung sowie die Gabe von antenatalen Kortikosteroiden (46). Ebenfalls besteht das Risiko, dass es zu einer fetalen Nierenschädigung und einem daraus resultierendem Oligohydramnion kommt (47). Verglichen mit  $\beta$ -Sympathomimetika und Magnesium scheinen Cox-Hemmer weniger maternale Nebenwirkungen zu verursachen.

Indometacin sollte nur nach gründlicher Abwägung zur Wehenhemmung genutzt werden, da das Risiko-Nutzen-Verhältnis nicht ganz klar ist. Zum einen ist die orale und rektale Gabe von Vorteil, zum anderen die geringen maternalen Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu stehen die erheblichen Effekte auf den Feten (45).

#### 1.7.3.1.3 $\beta_2$ -Sympathomimetika

In Deutschland ist aus dieser Medikamentengruppe als einziger Fenoterol (Partusisten ®) zugelassen. Fenoterol soll für maximal 48 Stunden unter kontinuierlicher maternalen und fetaler Überwachung eingesetzt werden. Im Vergleich zu den Kalziumantagonisten führt Fenoterol vermehrt zu maternalen Nebenwirkungen, einer höheren kindlichen Mortalität und einer geringeren Schwangerschaftsprolongation (42). Es treten vermehrt Brustschmerz, Dyspnoe, Palpitationen, Tachykardie (ebenfalls fetal), Kopfschmerzen und Hyperglykämien auf (48).

Neben Atosiban ist Fenoterol das einzige zur Tokolyse zugelassene Medikament zur Wehenhemmung in Deutschland. Die Indikation zum Einsatz von  $\beta$ -Sympathomimetika muss jedoch auf Grund des Nebenwirkungsprofils sehr genau abgewogen werden, da Atosiban und das noch nicht zugelassene Nifedipin bei gleichwertiger Wirkung signifikant weniger Nebenwirkungen zeigen (45). Laut der aktuell erschienen Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ sollen Betasympathomimetika nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden. Die Bolustokolyse ist weiterhin gebräuchlich (9).

Fenoterol ist als Bolustokolyse bei hyperfrequenter Wehentätigkeit oder zur intrauterinen Reanimation zugelassen (45).

#### 1.7.3.1.4 Oxytocinrezeptorantagonist (Atosiban)

Unter dem Namen Tractocile® ist Atosiban zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt zugelassen. Eingesetzt werden darf Atosiban zwischen der 24.-33. SSW. Im Vergleich zu den  $\beta$ -Sympathomimetika und Kalziumantagonisten sind Schwangerschaftsverlängerung und die neonatale Mortalität gleichwertig, jedoch zeigen sich bei Atosiban weniger Nebenwirkungen (49).

Atosiban ist ein effektives Tokolytikum, welches nur zu wenigen maternalen und fetalen Nebenwirkungen führt. Allerdings sollte auf Grund des sehr hohen Medikamentenpreises auf gleichwertige Tokolytika wie die Kalziumantagonisten zurückgegriffen werden. Als Ausnahme sind Hochrisikoschwangere mit kardiopulmonalen Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ I zu sehen, hier sollte bevorzugt Atosiban verwendet werden (50).

#### 1.7.3.1.5 Magnesiumsulfat

In einer Cochrane-Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Magnesiumsulfat keine Wirksamkeit bezüglich einer Verlängerung der Schwangerschaft oder Vermeidung einer Frühgeburt hat. Es konnten keine Vorteile bezüglich des neonatalen oder maternalen Outcomes festgestellt werden. Allerdings zeigte sich ein erhöhtes Risiko der perinatalen Mortalität (51). Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen Metaanalyse Magnesiumsulfat ein neuroprotektiver Effekt durch Vermeidung von schweren Hirnblutungen zugeschrieben (52). Laut der aktuell



erschienenen Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ soll Magnesiumsulfat nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden (9).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Gabe von Tokolytika das fetale Outcome nicht direkt beeinflusst. Tokolytika über 48 Stunden erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass die Mutter rechtzeitig in ein Perinatalzentrum verlegt werden und eine Lungenreifung durchgeführt werden kann.

### **1.7.3.2 Lungenreifung**

Die effektivste Therapie zur Verhinderung von schweren Komplikationen bei einem Frühgeborenen ist die pränatale Gabe von Glukokortikoiden von der 23+5 SSW bis zur abgeschlossenen 34. SSW. Die Applikation von 12 mg Betamethason intramuskulär, mit Wiederholung nach 24 Stunden, reduziert die perinatale und neonatale Mortalität, das Risiko eines Atemnotsyndroms (auch des moderaten und schweren Atemnotsyndroms), die Häufigkeit von intraventrikulären Hirnblutungen, das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis und die Notwendigkeit der Beatmung. Keine Vorteile bringt die Lungenreifung bezüglich chronischen Lungenerkrankungen, des durchschnittlichen Geburtsgewichtes, Tod in der Kindheit oder im Erwachsenenalter und einer Entwicklungsverzögerung in der Kindheit (53). Jeder Schwangeren, die sich mit drohender Frühgeburt vorstellt, ist diese Therapie anzubieten. Auch bei beginnendem Amnioninfektionssyndrom ist eine Schwangerschaftsverlängerung zur Lungenreifeinduktion gerechtfertigt (4). Der Zeitpunkt der antenatalen Steroidgabe ist sehr gut zu wählen. Die neonatale Mortalität und Morbidität kann nur zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach der ersten Gabe gesenkt werden (9). Norberg et al. konnten zeigen, dass Kinder, die 24-47 Stunden nach der ersten Betamethasongabe geboren wurden, am besten abschnitten (54). Von daher ist eine möglichst exakte Vorhersage der Frühgeburt von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang sollten die hohen negativen Vorhersagewerte der biochemischen Verfahren genutzt werden. Bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge von > 30 mm oder 15-30 mm mit negativem Fibronectin-/ pHIGFBP-1- oder PAMG-1-Test wird keine Lungenreifung empfohlen (9).

### **1.7.3.3 Antibiotikatherapie**

Vaginale Infektionen sind eine Hauptursache für vorzeitige Wehen oder einen vorzeitigen Blasensprung. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 hat nach vorzeitigem Blasensprung gezeigt, dass eine Antibiotikatherapie zur Abnahme von Chorioamnionitis und zu einer Verhinderung von Frühgeburten innerhalb von 48 Stunden oder sieben Tagen führt. Außerdem kommt es zu einer Abnahme von neonatalen Infektionen, zu einem geringeren Einsatz von Surfactant, zu einer Abnahme des Sauerstoffbedarfes und zu einer Reduktion an pathologischen Befunden in der kindlichen Schädelsonographie (55). Unter einer Amoxicillin-Clavulansäure-Therapie kam es vermehrt zu nekrotisierenden Enterokolitiden (56). Bei vorzeitigen Wehen **ohne** vorzeitigem Blasensprung ist eine generelle antibiotische Therapie nicht zielführend, um die Geburt hinauszuzögern oder die kindliche Sterblichkeit zu verringern. Frauen mit symptomatischer bakterieller Vaginose sollen aber antibiotisch behandelt werden, um ihre Beschwerden zu lindern (9). Eine Cochrane-Analyse von 2013 hat zeigen können, dass eine prophylaktische antibiotische Therapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit ohne vorzeitigem Blasensprung keinen Vorteil bezüglich des neonatalen Outcomes hat, mütterliche Infektionen können aber reduziert werden (55,57). Eine Antibiotikatherapie zur Senkung der Frühgeburtenrate bei asymptomatischer Bakteriurie kann aufgrund von einer unzureichenden Datenlage derzeit nicht empfohlen werden (9). Besteht ein positiver Test für Streptokokken der serologischen Gruppe B nach Lancefield (GBS) oder der GBS-Status ist unbekannt, wird eine subpartale Antibiotikaphylaxe empfohlen. Wird eine primäre Kaiserschnittentbindung durchgeführt, kann auf eine antibiotische GBS-Prophylaxe verzichtet werden (9).

### **1.7.3.4 Körperliche Schonung**

Es gibt aktuell keine ausreichende Datenlage, um eine häusliche körperliche Schonung bei Schwangeren mit und ohne Risikofaktoren zu empfehlen (9). In Anbetracht dessen, dass Bettruhe auch zu Muskelschwund und einem erhöhten Thromboserisiko führt, sowie erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem bedeutet, sollte das Für und Wider der Bettruhe diskutiert werden (58).

## 1.7.4 Möglichkeiten der Prädiktion

Viele Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit haben bei der vaginalen Tastuntersuchung eine verkürzte Zervix von  $\leq 2$  cm, jedoch entbinden etwa 3/4 nicht vor der 37. Schwangerschaftswoche (59). Daher werden zusätzliche Parameter zur möglichst genauen Prädiktion benötigt.

### 1.7.4.1 Biochemische Parameter

Bei symptomatischen Schwangeren mit einer vaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge von 15-30 mm kann durch zusätzliche Biomarkertests das Frühgeburtsrisiko für die nächsten 7 Tage eingeschätzt werden. Diese ergeben einen positiven Befund, sobald es zu Zervixlängenveränderungen oder Eihautverschiebungen gegenüber der Dezidua gekommen ist. Sie können auf Grund ihrer hohen negativen prädiktiven Werte die Entscheidung bezüglich des weiteren therapeutischen Handelns unterstützen (45). Durch diese zusätzlichen Tests können eine unnötige stationäre Aufnahme und weitere unnötige therapeutische Maßnahmen vermieden werden (14). Bei asymptomatischen Schwangeren wird eine Biomarkertestung nicht empfohlen (9). Folgende Biomarkertests sind derzeit gebräuchlich:

Beim PartoSure-Test wird durch eine Immunchromatographie das Plazentare alpha microglobulin (PAMG-1) im Vaginalsekret nachgewiesen. PAMG-1 ist ein Protein, welches von Deziduazellen produziert und ins Fruchtwasser abgegeben wird. Bei Trennung der choriodezidualen Grenzfläche durch Wehentätigkeit kann es ebenfalls im Vaginalsekret (in geringerer Konzentration als im Fruchtwasser) nachgewiesen werden (60). Nikolova et al. konnten zeigen, dass PAMG-1 im Vergleich zu pHIGFBP-1 signifikant spezifischer eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen voraussagen kann, wobei beide Tests eine ähnliche Sensitivität aufweisen. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei symptomatischen Frauen mit einer Zervixlänge von 15-30 mm der PAMG-1-Nachweis den höchsten positiven prädiktiven Wert und die beste Genauigkeit aufweist (61). In einer aktuellen Metaanalyse von Melchor et al. konnte gezeigt werden, dass der positive prädiktive Wert von PAMG-1 im Vergleich zu pHIGFBP-1 und Fibronectin

signifikant höher ist, der negativ-prädiktive Wert der drei Biomarker jedoch in etwa gleich hoch ist (62).

Beim Actim Partus-Test wird ebenfalls durch eine Immunchromatographie das phosphorylierte insulin-like growths factor binding protein 1 (phIGFBP-1) im Zervikalsekret detektiert. PhIGFBP-1 wird von Zellen produziert, die den Uterus auskleiden. Bei drohender Frühgeburt entweicht phIGFBP-1 durch Separation der choriodezidualen Grenzfläche in den Zervixkanal und kann im Vaginalsekret nachgewiesen werden (60). Kumari et al. konnten bei einer recht kleinen Studienpopulation von 100 Schwangeren zeigen, dass phIGFBP-1 und die Zervixlänge einen ähnlichen Vorhersagewert haben, durch die Kombination von beiden kann dieser erhöht werden (63). Fuchs et al. hingegen zeigten bei einer Studienpopulation von 180 Frauen, dass der phIGFBP-1 Nachweis alleine oder in Kombination mit der Zervixlänge eine niedrige Vorhersagbarkeit für eine Frühgeburt bei symptomatischen Schwangeren hat (64).

Der am besten untersuchte Biomarker ist das fetale Fibronektin (fFN), hier gibt es eine breite Datenlage bei symptomatischen Schwangeren und asymptomatischen Schwangeren mit hohem Frühgeburtsrisiko. Fibronektin wird von Trophoblasten sezerniert und ist ein Glykoprotein, welches uterine Membranen (Dezidua) und fetale Membranen (Chorion) verbindet (60). Es wird zwischen qualitativer und quantitativer Fibronektinbestimmung unterschieden. Bei der qualitativen Fibronektinbestimmung wird bei einem Schwellenwert von 50 ng/ml zwischen positivem und negativem Testergebnis unterschieden. In einem Review aus dem Jahre 2013 wurde gezeigt, dass das fFN eine moderate Genauigkeit für die Vorhersage einer Frühgeburt zeigt. Die größte Sensitivität für die Vorhersage einer Frühgeburt zeigt die fetale Fibronektintestung innerhalb von 7 bis 10 Tagen (76,7 %) bei einer Spezifität von 82,7 % (65). Melchor et al. konnten dies in einer aktuellen Metaanalyse bestätigen (62). Durch die quantitative Fibronektinbestimmung lässt sich der prädiktive Wert erhöhen. Abbott et al. konnten zeigen, dass bei einem Cut-off von 500 ng/ml die Spezifität für die Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen bei 97,5 % liegt, bei

einem positiven Vorhersagewert von 46,2 %. Für eine Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche liegt der positive Vorhersagewert bei 75 % (66).

#### **1.7.4.2 Zervixlängenmessung**

Eine verkürzte Zervixlänge im zweiten Trimenon ist assoziiert mit einer spontanen Frühgeburt. Das bedeutet, dass die Zervixlänge einen gewissen prädiktiven Wert für das Auftreten einer Frühgeburt hat. Das größte Risiko besteht bei Frauen, die eine frühe und ausgeprägte Zervixverkürzung aufweisen (67). Normalerweise schreitet die Abnahme des Gebärmutterhalses vom inneren Muttermund nach kaudal fort, so dass die sonographische Beurteilung der Zervixlänge dem vaginalen Tastbefund in Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Beurteilbarkeit überlegen ist (68). Palpatorisch kann die Konsistenz der Portio sowie die Weite des Muttermundes beurteilt werden. Sonographisch gelingt zusätzlich ggf. die Darstellung einer Trichterbildung, d.h. eine Beurteilung des inneren Muttermundes und eine exakte Darstellung der Zervixlänge. Außerdem kann eine dynamische Veränderung der Zervix im „Pressversuch“ bzw. während einem wechselnden Uteruston beobachtet werden.

Normalerweise beträgt die Zervixlänge vor der 22. Schwangerschaftswoche über 40 mm, zwischen der 22. und 32. Schwangerschaftswoche 40 mm und nach der 32. Schwangerschaftswoche ca. 35 mm, wenn diese vaginalsonographisch und nach oben genannten Kriterien gemessen wurde (9). Insgesamt ist zwischen der 16. und 36. Schwangerschaftswoche eine beinahe lineare Verkürzung der Zervixlänge in allen Perzentilenbereichen zu beobachten (67). Aufgrund zahlreicher Studien spricht man bei einer vaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge von  $\leq 25$  mm vor der 34+0 Schwangerschaftswoche von einer verkürzten Zervix (9). Salomon et al. haben Perzentilenkurven für die jeweilige Gestationswoche ermittelt. Dabei entspricht eine Zervixlänge von 15 mm der  $< 0,5$ . Perzentile sowie 20 mm der  $< 1$ . Perzentile und 25 mm der  $< 2$ . Perzentile zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche (69). Iams et al. haben ebenfalls Perzentilenkurven für das jeweilige Gestationsalter aufgestellt. Hier entspricht eine in der 24. Schwangerschaftswoche gemessene Zervixlänge von 40 mm der 75. Perzentile, 35 mm der 50. Perzentile, 30 mm der 25. Perzentile,

26 mm der 10. Perzentile, 22 mm der 5. Perzentile und 13 mm der 1. Perzentile. Die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt (relatives Risiko) liegt dann bei 1,98, wenn die Zervixlänge  $\leq$  75. Perzentile ist, bei 2,35 bei einer Zervixlänge  $\leq$  50. Perzentile, bei 3,79 bei einer Zervixlänge  $\leq$  25. Perzentile, bei 6,19 bei einer Zervixlänge  $\leq$  10. Perzentile, bei 9,49 bei einer Zervixlänge  $\leq$  5. Perzentile und bei 13,99, wenn die Zervixlänge  $\leq$  1. Perzentile ist. Für eine Messung in der 28. Schwangerschaftswoche waren die entsprechenden relativen Risiken 2,80 ( $\leq$  75. Perzentile), 3,52 ( $\leq$  50. Perzentile), 5,39 ( $\leq$  25. Perzentile), 9,57 ( $\leq$  10. Perzentile), 13,88 ( $\leq$  5. Perzentile) und 24,94 ( $\leq$  1. Perzentile) (67). Im unselektierten Kollektiv ist die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt erhöht, wenn die Zervixlänge auf  $< 25$  mm verkürzt ist. Ist die Zervixlänge im unselektierten Kollektiv  $> 25$  mm, beträgt die Frühgeburtswahrscheinlichkeit ca. 2,7 % (67). In einer Studie von Owen et al. lag das Gestationsalter bei Geburt bei einer in der 20. Schwangerschaftswoche gemessenen Zervixlänge von  $< 10$  mm in der 26. Schwangerschaftswoche, bei 10-14 mm in der 31. Schwangerschaftswoche, bei 15-19 mm in der 33. Schwangerschaftswoche und bei 20-24 mm in der 35. Schwangerschaftswoche (70).

## **1.8 Aktueller Stand zur Zervixverkürzung**

Die Möglichkeit der Verhinderung einer Zervixinsuffizienz oder von vorzeitiger Wehentätigkeit ist oft nicht gegeben. In den letzten Jahren sind verschiedene Techniken zur Risikoberechnung immer weiter verfeinert worden. Jedoch ist die Sensitivität und Zuverlässigkeit zur jeweiligen Risikovorhersage niedrig. Die gängigste Untersuchungsmethode zur Vorhersage und Objektivierung von vorzeitiger Wehentätigkeit ist die Messung der Frequenz von uterinen Kontraktionen durch ein Kardiotokogramm. Da die Kontraktionen durch eine indirekte Druckaufzeichnung gemessen werden, ist die Amplitude nicht zu verwerten. Bei schlanken Frauen wird das Kardiotokogramm auf Grund der hohen Ausschläge oft falsch interpretiert, jedoch ist ein gewisser Grundtonus des Uterus physiologisch (71). Aussagekräftig ist die Regelmäßigkeit und Schmerzhaftigkeit. Interessanterweise haben Röhl et al. gezeigt, dass 87 % der

Frauen mit vorausgegangener Schwangerschaft berichteten, vorzeitige Kontraktionen wahrgenommen zu haben. Erstgravida oder Frauen mit Z.n. Fehlgeburt dagegen gaben nur in ca. 55 % an, vorzeitige Kontraktionen gespürt zu haben (72). Das heißt, dass vorzeitige Wehen von Erstgebärenden selbst in etwa der Hälfte der Fälle unbemerkt bleiben.

Zur Objektivierung einer Zervixinsuffizienz oder zervixwirksamer vorzeitiger Wehentätigkeit dient die klinische vaginale Untersuchung (die vaginale Untersuchung & die Palpation) und der Ultraschall.

Die Beurteilung des Gebärmutterhalses sollte immer im Zusammenhang mit weiteren Faktoren gesehen werden, da sonst die Ursache der Verkürzung und somit die gegebenenfalls effektive Therapie übergangen wird.

Durnwald et al. haben gezeigt, dass das Risiko eine Frühgeburt zu erleiden, nach zwei Frühgeburten nicht höher ist, als nach einer Frühgeburt. Wenn die Zervixlänge in der 22+0 bis 24+6 SSW größer als 35 mm ist, haben die Patientinnen mit Z. n. Frühgeburt ein niedriges Risiko für eine erneute Frühgeburt (73).

Iams et al. konnten in einer prospektiven Studie von 1996 zeigen, dass bei asymptomatischen Schwangeren in der 24. und 28. SSW die Länge der Zervix durch eine Normalverteilung beschrieben werden kann. Passend zu den Perzentilenkurven steigt die Wahrscheinlichkeit der Frühgeburt. Für die 24. SSW wurde ein Mittelwert der Zervixlänge von 35-40 mm festgelegt, für die 28. SSW beträgt der Mittelwert 30-35 mm. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit einer Zervixlänge unterhalb der 10. Perzentile bei der ersten Messung das Risiko, vor der 34+0 SSW zu gebären, um das sechsfache erhöht war. Wurde bei einer zweiten Messung in der 28. SSW eine Zervixverkürzung festgestellt (Perzentilensprung), so zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt, dieses war unabhängig von der absoluten Zervixlänge. Es besteht statistisch gesehen zwischen Mehrgebärenden und Erstgebärenden ein Längenunterschied der Zervix von 2 mm, dieser ist klinisch jedoch nicht relevant (67). Heath et al. fanden bei Schwangeren in der 23. SSW eine mittlere

Zervixlänge von 37 mm. Bei 1,4 % der Patientinnen wurde eine Zervixlänge unter 15 mm gemessen. Die Sensitivität für eine Frühgeburt lag bei diesem Cut-off-Wert vor der 28. SSW bei 86 % und vor der 32. SSW bei 56 %. Heath et al. konnten ebenfalls aus ihren Daten gewinnen, dass der einzige unabhängige prognostische Marker für eine Frühgeburt vor der 32. SSW die verkürzte Zervix war (74).

Hösli et al. konnten in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass in diversen Studien über transvaginale Zervixlängenmessungen hohe negativ prädikative Werte vorherrschen, dagegen sind die positiven prädikativen Werte deutlich geringer und inhomogen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es sinnvoll wäre, eine Kombination mit weiteren biochemischen Markern zur Risikoeinschätzung hinzuzuziehen, um den positiven Vorhersagewert zu erhöhen (75).

Es gibt verschiedene Ansätze zur Vorhersagbarkeit der Frühgeburtslichkeit. Jung et al. haben in ihrer Übersichtsstudie gezeigt, dass bei Frauen mit Frühgeburtstendenz (Zervixlänge < 3cm) die Zervixlänge in Kombination mit einem erhöhten IL-8-Wert im Zervikalsekret eine gute Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen bietet, allerdings mit einer Sensitivität von nur 56,4 %. Daher ist die Kombination dieser zwei Parameter für den klinischen Alltag eher ungeeignet (76).

Saade et al. haben in einer prospektiven Studie Serumproben von Schwangeren zwischen der 17+0 und 28+6 SSW auf Proteine im Serum untersucht und mit einer späteren Frühgeburt in Korrelation gesetzt. Hierbei zeigten sich das Insulin-like Growth Factor-binding Protein 4 (IGFBP-4) und das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) als relevante Proteine. Die beste Aussagekraft zeigte sich, wenn zwischen der 19+0 und 21+6 SSW die Marker IGFBP-4 und SHBG im Serum bestimmt wurden. Bei Stratifizierung nach dem BMI (>22 und ≤ 37 kg/m<sup>2</sup>) wurde für Geburten vor der 35. SSW eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 83 % erreicht. Je früher es zur Entbindung kam, desto höher war das Ergebnis des In (IGFBP-4/SHBG). Die Autoren schlussfolgern, dass IBP4 und SHBG in ihrer Kombination einen guten frühen Marker zur Frühgeburtsabschätzung bei asymptomatischen Schwangeren darstellen (77).



Schneider-Schulze et al. haben fetales Fibronectin sowie die Zervixlänge zur Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen untersucht. Sie haben gezeigt, dass die Kombination aus Zervixlänge und einer fetalen Fibronectintestung die diagnostische Leistungsfähigkeit deutlich verbessert. Hierbei betrug die Zervixlänge bei Aufnahme im Mittel 25 mm bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von 29+0 SSW. Der Median des Aufnahme-Entbindungsintervalls betrug 64 Tage. Sie konnten zeigen, dass Schwangere mit einem positiven Fibronectintest bis zu 24 Tage früher entbunden wurden, als diejenigen mit negativem Test. Die Patientinnen mit negativem Fibronectintest zeigten ein fast doppelt so langes Aufnahme-Entbindungsintervall wie die positiv Getesteten. Bei Schwangeren mit einer Zervixlänge von  $\leq 25$  mm und positivem Fibronectintest konnte ein signifikant kürzeres Aufnahme-Entbindungsintervall gezeigt werden. Vor der vollendeten 30. SSW wurde keine Patientin mit negativem Fibronectintest entbunden. Hier ergab sich eine Sensitivität und ein negativer Vorhersagewert für die Fibronectintestung von 100 % (78).

Deshpande et al. kamen in ihrem Review aus dem Jahr 2013 zu dem Schluss, dass die Fibronectintestung wahrscheinlich den besten Vorhersagewert einer Frühgeburt innerhalb von 7-10 Tagen nach der Testung hat. Sie sehen das Potential der Fibronectintestung darin, diejenigen Schwangeren mit negativem Fibronectintest zu identifizieren, welche kein erhöhtes Frühgeburtsrisiko haben und somit keine aktive Intervention benötigen (65).

Van Baaren et al. haben in einer prospektiven Kohortenstudie untersucht, ob die Kombination von Zervixlängenmessung und die Testung auf fetales Fibronectin die Schwangeren, die nicht binnen einer Woche entbinden, verlässlicher ausfindig macht, als die alleinigen Testungen. Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Aufnahme lag bei 29 SSW, die mediane Länge des Gebärmutterhalses lag bei 25 mm und der Fibronectintest war in 55 % negativ. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen positivem Fibronectintest und einem erhöhten Risiko innerhalb von 7 Tagen zu entbinden. Es machte keinen Unterschied, ob das Ergebnis isoliert oder in Abhängigkeit von der Zervixlänge

betrachtet wurde. Der positive Vorhersagewert erhöhte sich von 0,23 (95 % CI 0,19-0,29) auf 0,27 (95 % CI 0,22-0,33) durch die Hinzunahme von Fibronectin zur alleinigen Zervixlängenmessung. Eine Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm, bzw.  $\geq 30$  mm und einem negativen Fibronectintest zeigten ein niedriges Risiko von  $< 5$  % innerhalb der nächsten 7 Tage zu entbinden. Zusammenfassend schreiben die Autoren, dass bei einer Zervixlänge von 15-30 mm Schwangere durch eine zusätzliche Fibronectintestung als Schwangere mit einem niedrigen Risiko identifiziert werden und somit unnötige Intervention (Lungenreifung, Tokolyse) verhindert werden können (79).

Hermans et al. haben zusätzlich in einer prospektiven Studie den Nutzen der Zervixlängenmessung und der Fibronectintestung explizit für das Risiko einer Frühgeburt zwischen 7 und 14 Tagen nach Erstvorstellung untersucht. Sie zeigten, dass das Risiko frühzeitig zu entbinden (nach 7 Tagen und vor 14 Tagen nach Erstvorstellung) deutlich erhöht war für Frauen mit einer Zervixlänge  $< 15$  mm oder einer Zervixlänge  $\geq 15$  mm bis  $< 30$  mm und einem positiven Fibronectintest, im Vergleich zu Frauen mit einer Zervixlänge von  $\geq 30$  mm. Auch hier wurde gezeigt, dass durch die Kombination von Zervixlänge und Fibronectintest eine Gruppe mit niedrigem Risiko identifiziert werden kann, und somit unnötige Interventionen und Kosten verhindert werden können (80).

Bruijn et al. haben untersucht, ob die quantitative Bestimmung von Fibronectin der qualitativen Bestimmung überlegen ist, bzw. genauere Aussagen ermöglicht. In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich mit zunehmender Konzentration ein steigendes Risiko. Für die Risikoberechnung wurde die Zervixlänge gruppiert in  $< 5$  mm bis 25-30 mm, außerdem wurde der Fibronectintest (dieser wurde ab 50 ng/ml als positiv gewertet) berücksichtigt. Hierbei zeigte sich, dass durch eine quantitative Fibronectinbestimmung die Vorhersagegenauigkeit nicht verbessert werden konnte (81).

In einer aktuellen Arbeit von Esplin et al. aus dem Jahr 2017, in der zwischen den Jahren 2010 und 2014 9410 asymptomatische Nullipara mit Einlingsschwangerschaften gescreent wurden, haben die Verfasser gezeigt, dass für Nullipara keine zuverlässige Vorhersage bezüglich des

Frühgeburtsrisikos möglich ist. Eine sonographische Zervixlängenmessung, als auch die quantitative Fibronektinbestimmung zeigten eine geringe Sensitivität und niedrigen positiven prädiktiven Wert. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass sie sich nicht für den Einsatz im pränatalen Routinescreening eignen (82).

Unabhängig von einer Fibronektintestung haben Honest et al. in einem Review weitere Marker gezeigt, die bei der Unterscheidung zwischen Frauen die innerhalb kurzer Zeit entbinden und denen die nicht entbinden, helfen können. Das Risiko wurde erhöht durch eine verkürzte Zervix (gemessen durch einen transvaginalen Ultraschall), eine Trichterbildung, das Fehlen von fetalen Atembewegungen, erhöhte Interleukin-6 Werte im Fruchtwasser und einen erhöhten CRP-Wert der Mutter (83).

Nikolova et al. haben den Zusammenhang vom plazentaren alpha Microglobulin-1 (PAMG-1) und der Frühgeburtlichkeit untersucht. Sie konnten zeigen, dass der Nachweis von PAMG-1 im Vaginalsekret für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen eine Sensitivität von 80 % bei einer Spezifität von 95 % hat. Der negative Vorhersagewert lag bei 96 %, der positive Vorhersagewert bei 76 %. Bei einer verkürzten Zervix zwischen 15-35 mm kann der PAMG-1 Nachweis ein hilfreicher weiterer Marker sein, um das weitere Vorgehen zu planen (84).

Am intensivsten untersucht wurde bisher die Aussagekraft der ultraschallgestützten Zervixlängenmessung (67,76,79–82,85). Diese hat die Vorteile, dass durch die Ultraschalluntersuchung keine Gefährdung der Mutter oder des Kindes besteht, sie ist kostengünstig, jeder Zeit durchführbar und relativ einfach anzuwenden (86).

Hirsch et al. prüften in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2014, ob sich der Cut-off der Zervixlänge bei unterschiedlichem Gestationsalter bei Vorstellung ändert. Es wurde eine Geburt innerhalb von 14 Tagen untersucht. Sie konnten zeigen, dass der optimale Cut-off bei einem negativen Vorhersagewert von 90 % je nach Schwangerschaftswoche unterschiedlich war. Die optimalen Cut-offs waren jeweils 36 mm, 32,5 mm, 24 mm und 20,5 mm für Frauen, die sich in der 32+0 bis 33+6 SSW, 30+0 bis 31+6 SSW, 27+0 bis 29+6 SSW und 24+0 bis

26+6 SSW vorstellten. Außerdem konnten sie zeigen, dass die Zunahme der Zervix um jeweils einen Millimeter zu einer Risikoreduktion von 5-10 % führte (87).

In einer Metaanalyse von Sotiriadis et al. wurde herausgearbeitet, dass eine Zervixlängenmessung diejenigen Frauen herausfiltern kann, welche innerhalb einer Woche entbinden werden. Bei einem Cut-off von 15 mm war die Sensitivität für eine Geburt binnen 48 Stunden, 7 Tagen sowie vor der 34. SSW jeweils 71 %, 60 % und 46 %. Dies entspricht einer Falsch-Positiv-Rate von 13 %, 10 % und 6 % (88). Sie zeigten, dass eine verkürzte Zervix < 15 mm das Risiko einer Frühgeburt um das 5,7-fache erhöht (88).

Es gibt eine breite Evidenz, dass die transvaginale Ultraschalluntersuchung der Zervix und ihre Längenmessung hilfreiche Instrumente sind, um das Risiko einer Frühgeburt bei Frauen mit vorzeitigen Wehen einzuschätzen. Allerdings ist deutlich weniger bekannt darüber, ob die wiederholte Zervixlängenmessung und das Einbeziehen der Werte die Vorhersagegenauigkeit bezüglich einer Frühgeburt verbessern kann (89–92). Man spricht zwar bei einer in der 16.- 24. Schwangerschaftswoche vaginalsonographisch gemessenen Zervixlänge von  $\leq 25$  mm von einer verkürzten Zervix (9), allerdings kann dieser Wert genau genommen nicht als Cut-off für die gesamte Schwangerschaft gelten, da er je nach Gestationsalter der 0,5. Perzentile (16. Schwangerschaftswoche), der 3. Perzentile (22. Schwangerschaftswoche), der 10. Perzentile (28. Schwangerschaftswoche) und der 20. Perzentile (33. Schwangerschaftswoche) entspricht (69). Hier wäre eine wiederholte Zervixlängenmessung sinnvoll, um die dynamischen Veränderungen und die Gefahr einer Frühgeburt besser beurteilen zu können.

Melamed et al. haben in ihrer Studienpopulation zeigen können, dass bei symptomatischen Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit die Zervixlängenmessung nur einen signifikanten prädiktiven Wert hat, wenn die Schwangere in der Vorgeschichte keine Frühgeburt gehabt hat. Das heißt bei Schwangeren mit Z.n. Frühgeburt könnte die wiederholte Zervixlängenmessung einen Benefit bringen (93).

Owen et al. konnten bei Hochrisikoschwangeren (Z.n. Frühgeburt vor der 35+0 Schwangerschaftswoche) keine Abnahme des relativen Frühgeburtsrisikos oberhalb einer Zervixlänge von 25 mm feststellen. Hier lag die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt relativ konstant bei 13-20 %. Unterhalb einer Zervixlänge von 25 mm nahmen die Frühgeburten in Abhängigkeit der Zervixlänge signifikant zu (70). Somit ist bei Frauen im Hochrisikokollektiv, deren Zervixlänge > 25 mm ist, ebenfalls eine wiederholte Zervixlängenmessung sinnvoll, um die Progredienz beurteilen zu können und ggf. Interventionsmaßnahmen einzuleiten.

Außerdem könnte man vermuten, dass die Zervixlänge bei Frauen mit echter vorzeitiger Wehentätigkeit schneller abnimmt, als von Frauen mit unechter vorzeitiger Wehentätigkeit (92). Mit diesem Wissen könnte man das individuelle Risiko einer Frühgeburt abschätzen und somit die nötigen Interventionen minimieren bzw. anpassen. Dazu gehören die Notwendigkeit einer Tokolyse und Lungenreifung, die Verlegung in ein Zentrum mit neonatologischer Intensivversorgung und die Länge des stationären Aufenthaltes (85).

## **1.9 Zielsetzung**

Ziel dieser Studie ist es, den Wert einer wiederholten Zervixlängenmessung nach Sistieren der vorzeitigen Wehentätigkeit zu untersuchen. Dazu wurde in einem retrospektiven Studiendesign die vaginale Zervixlängenmessung bei symptomatischen Patientinnen zwischen der 24+0 und der 34+0 Schwangerschaftswoche auf dessen prädiktive Wertigkeit für eine Frühgeburt in den nächsten Tagen untersucht und mit einer zweiten Zervixlängenmessung verglichen, die nach zwei bis fünf Tagen erfolgte.

In anderen Studien wird eine Risikoklassifizierung in der Regel nach Länge der Zervix vorgenommen und nicht primär die dynamische Veränderung betrachtet (67,74,76,78,80,84,88).

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Patientinnenkollektiv**

Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus schwangeren Frauen, die mit einem Kind schwanger waren. Sie befanden sich in der 24+0 bis 33+6 Schwangerschaftswoche.

Nach Aufnahme wegen vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. Zervixinsuffizienz wurde eine Transvaginalsonographie von einem erfahrenen Mitarbeiter der Universitäts-Frauenklinik durchgeführt. Bei Sicherung der Diagnose „vorzeitige Wehen“ wurde die Gabe eines oralen Tokolytikums (Nifedipin 20 mg retard) für 48h begonnen.

Bei einer Zervixverkürzung auf weniger als 25 mm wurde zusätzlich Betamethason 2 mal 12 mg im Abstand von 24h verabreicht. Weiterhin wurde Progesteron (Uterogest 100 mg) vaginal einmal täglich gegeben. Bei Verdacht auf eine aufsteigende Infektion wurde empirisch mit einer Antibiotikatherapie begonnen.

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

#### **2.2.1 Einschluss**

Eingeschlossen wurden Frauen, die sich in der 23+0 bis 33+6 Schwangerschaftswoche befanden, eine Einlingsschwangerschaft austrugen und an der Universitätsfrauenklinik wegen vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. Zervixinsuffizienz in den Jahren 2011-2014 stationär aufgenommen wurden.

#### **2.2.2 Ausschluss**

Ausgeschlossen wurden diejenigen Frauen, die bei Aufnahme einen vorzeitigen Blasensprung aufwiesen oder im Laufe des Aufenthaltes einen vorzeitigen Blasensprung entwickelten. Ebenso durften die Patientinnen anamnestisch keine Konisation gehabt, sowie in der aktuellen Schwangerschaft keine Zerklage bekommen haben. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine Muttermundsweite von mehr als 3 cm bei Aufnahme.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Technik der Transvaginalsonographie (TVS)

Voraussetzung für eine valide Messung ist eine entleerte Harnblase, da es sonst zu einer Verlängerung der Zervix kommt. Zusätzlich kann eine Trichterbildung durch Kompression der Zervix und dadurch bedingte Annäherung der Zervixenden übersehen werden. Es soll eine longitudinale Darstellung der Zervix erfolgen. Wichtig ist, dass sie auf voller Länge dargestellt wird, da die Messung zwischen dem inneren und äußeren Os cervicale stattfindet. Der Isthmus uteri soll nicht mit in die Längenmessung einbezogen werden. Das heißt, dass das äußere und innere Os cervicale dargestellt werden muss. Am äußeren Os cervicale berühren sich vordere und hintere Muttermundlippe. Das Os cervicale internum ist dort, wo die Zervixmukosa endet. Wichtig ist, dass die Zervix 50-75 % des Ultraschallbildes ausfüllt. Es darf kein Druck auf die Zervix ausgeübt werden, da sonst eine zu lange Zervix gemessen wird. Um eine valide Messung zu erreichen, ist eine ausreichende Untersuchungsdauer von ca. 3-5 Minuten nötig, da es gut sein kann, dass die Zervixlänge durch eine uterine Kontraktion oder Veränderung der Position der Patientin variiert. Gesteigert werden kann die Genauigkeit der Zervixlängenmessung durch Mitpressen der Frau oder manuellen Druck auf den Uterus durch den Untersucher. Es sollen drei Messungen durchgeführt werden, von denen die kürzeste Messung zur Auswertung herangezogen wird. Wenn sich im Ultraschall eine Trichterbildung darstellt, wird der Caliper an der Spitze des Trichters platziert (94).

Bei unserer Datenerhebung wurde bei Aufnahme und in einem Abstand von 2-5 Tagen eine Transvaginalsonographie von einem erfahrenen Gynäkologen durchgeführt. Der Abstand der zweiten Messung war von der Symptomatik der Patientin abhängig, das heißt je nachdem ob weiterhin Wehentätigkeit bestand oder nicht. Nachdem die Patientin ihre Blase entleert hatte, wurde die Vaginalsonde bei der liegenden Patientin ins vordere Scheidengewölbe eingeführt. Die Zervixlänge wurde wie oben beschrieben gemessen und drei Mal wiederholt. Die kürzeste Messung wurde gewertet. Es wurde kein Pressversuch

oder Fundusdruck unternommen, um eine dynamische Zervixbeobachtung durchführen zu können.

Es wurden die Geräte GE 730 Expert, GE Voluson E8, sowie Philips IU22 verwendet.

Alle vorhandenen Ultraschalldaten wurden in eine digitale Datenbank (Viewpoint, GE Healthcare, München/ Deutschland) eingetragen, ebenso wie die Daten des Schwangerschaftsverlaufes und der Geburt.

### 2.3.2 Datenerhebung

Es wurden retrospektiv aus der klinikeigenen Datenbank folgende Daten erhoben:

<b>Merkmal</b>	<b>Einheit</b>
Gestationsalter bei Aufnahme	SSW
Gestationsalter bei Geburt	SWW
Zervixlänge bei Aufnahme	mm
Zervixlänge nach 2-5d	mm
Alter der Mutter bei Aufnahme	Jahre
Gewicht der Mutter bei Aufnahme	kg
Gravidität	
Parität	
Leukozytenzahl im Blut der Mutter	/ $\mu$ l
CRP im Blut der Mutter bei Aufnahme und Entlassung	g/l
Vorhandensein einer bakteriellen Vaginose	
Z.n. Frühabort	
Gewicht des Kindes	kg

**Tabelle 3: Merkmale der Population**



Von den eingeschlossenen 310 Frauen haben 228 in der Universitätsfrauenklinik entbunden. Die verbliebenen 82 Frauen wurden telefonisch zu oben genannten Punkten befragt. Von den 82 Frauen wurden 28 nicht erreicht, woraufhin das Outcome über den/die zuständige/n Frauenarzt/-ärztin erfragt wurde.

### **2.3.3 Datenverarbeitung/ Statistik**

Es wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um signifikante Zusammenhänge zwischen einer Geburt innerhalb von 7 oder 14 Tagen bzw. vor der 34. Schwangerschaftswoche und der Zervixlänge zu zeigen.

Für die erste und zweite Zervixlängenmessung und den Unterschied zwischen beiden Messungen (Messung 1 – Messung 2) wurde die Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate ermittelt. Zusätzlich wurde der positive und negative Vorhersagewert für unterschiedliche Cut-offs berechnet.

Eine multiple logistische Regressionsanalyse wurde anhand der zwei Zervixlängenmessungen und der Differenz dieser beiden durchgeführt. Diese Daten wurden für eine ROC-Kurven Analyse (Receiver Operating Characteristic) genutzt, um die erste und zweite Zervixlängenmessung zu vergleichen und zusätzlich die Differenz beider Messungen (Messung 1 - Messung 2) auszuwerten. Ein p-Wert von 0,05 wurde als Signifikanzniveau festgesetzt.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt 310 Frauen erfüllten die Einschlusskriterien. Das durchschnittliche Alter der Schwangeren betrug 31,0 (+/- 5,8) Jahre, das durchschnittliche Gewicht 70,2 (+/- 13,2) kg. 193 Frauen waren Nullipara (62,3 %), außerdem 306 mit weißer Hautfarbe (98,7 %). 27 (8,7 %) Frauen waren Zustand nach Frühgeburt vor der 37. SSW, 90 (29,03 %) Frauen hatten bereits ein Kind geboren.

<b>Merkmal</b>	<b>n = 310</b>
Durchschnittliches mütterliches Alter in Jahren (SD)	31,0 (+/- ,8)
Durchschnittliches mütterliches Gewicht in kg (SD)	70,2 (+/- 13,2)
Nullipara n (%)	193 (62,3)
Zustand nach Frühgeburt <37 Wochen n (%)	27 (8,7)
Zustand nach Termingeburt und ohne Z.n. Frühgeburt n (%)	90 (29,03)
Raucherinnen n (%)	19 (6,1)
Frauen mit weißer Hautfarbe n (%)	306 (98,7)

**Tabelle 4: Häufigkeiten der Merkmale der Studienpopulation**

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter am Tag der Entbindung lag bei 37,5 (+/- 3,1) SSW. In 6 (1,9 %), 32 (10,3 %) und 99 (31,9 %) der Fälle kam es vor der 28., 34. bzw. 37. SSW zur Geburt. Innerhalb von 7 bzw. 14 Tagen nach Aufnahme entbanden 14 (4,5 %) bzw. 22 (7,1 %) der Frauen (86).

### 3.1 Geburt innerhalb von 7 Tagen und vor der 34. SSW

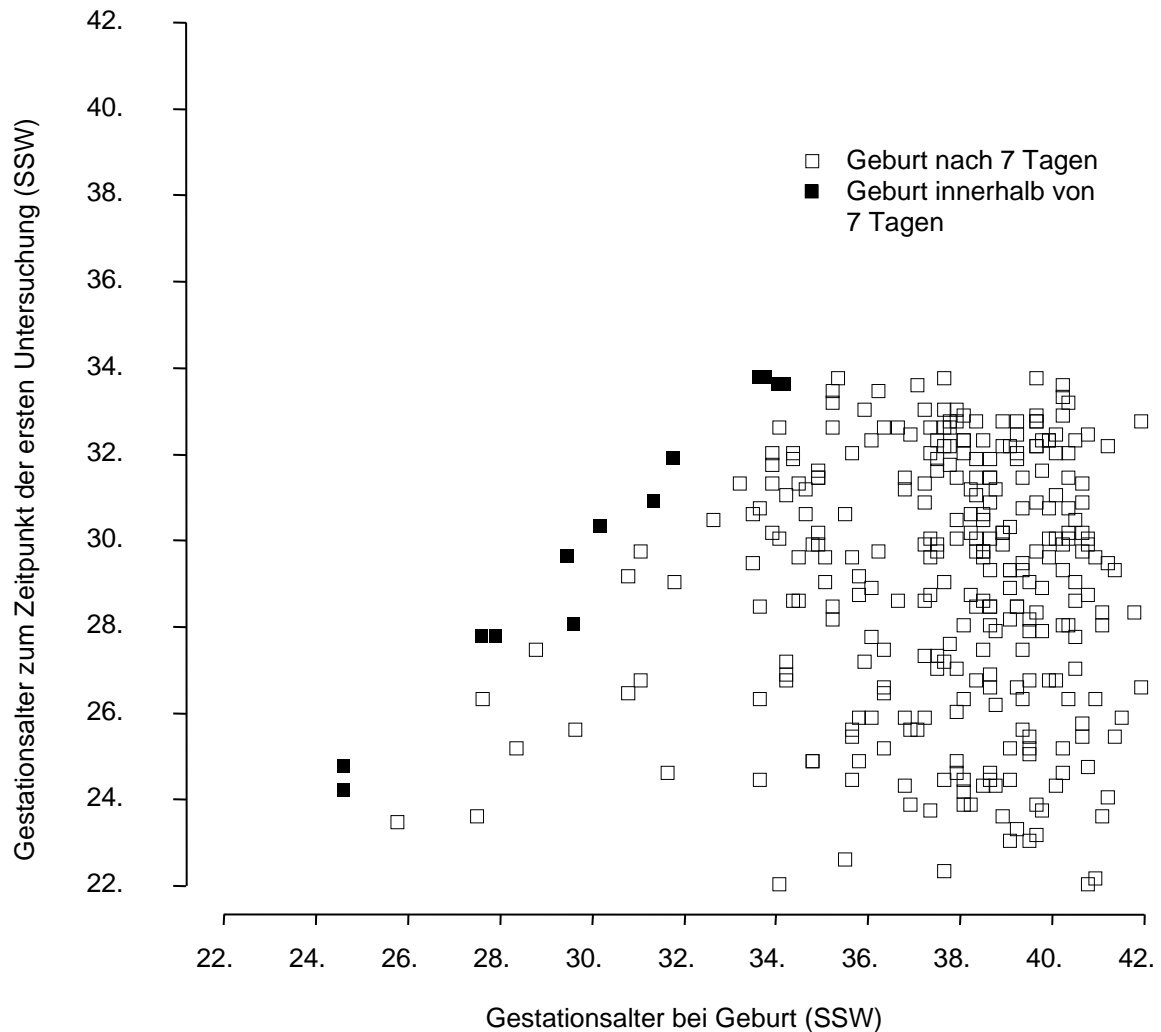
296 Frauen (95,5 %) entbanden nach mehr als 7 Tagen nach stationärer Aufnahme (Gruppe 1), 14 Frauen (4,5 %) in weniger/gleich 7 Tagen (Gruppe 2). Das durchschnittliche Alter der 1. Gruppe war 30,9 Jahre, außerdem lag das durchschnittliche Gewicht bei 70,1 kg. Von ihnen hatten 89 (30,1 %) bereits ein reifes Kind geboren und 24 (8,1 %) eine Frühgeburt vor der 37. SSW gehabt. Die restlichen Frauen waren Nullipara (183, d.h. 61,8 %). 17 (5,7) Frauen der Gruppe 1 waren Raucherinnen.

In der zweiten Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 31,9 Jahren, sowie das durchschnittliche Gewicht bei 73,4 kg. Eine Frau (7,1 %) war Z.n. Geburt eines reifen Kindes, 3 Frauen (21,4 %) hatten bereits eine Frühgeburt gehabt. 2 Frauen (14,3 %) waren Raucherinnen.

<b>Merkmale</b>	<b>Geburt &gt; 7 Tage n= 296</b>	<b>Geburt ≤ 7 Tage n=14</b>
Durchschnittliches mütterliches Alter in Jahren (SD)	30,9 (5,8)	31,9 (6,0)
Durchschnittliches mütterliches Gewicht in kg (SD)	70,1 (13,2)	73,4 (11,6)
Nullipara n (%)	183 (61,8)	10 (71,4)
Zustand nach Frühgeburt <37 Wochen n (%)	24 (8,1)	3 (21,4)
Zustand nach Termingeburt und ohne Z.n. Frühgeburt n (%)	89 (30,1)	1 (7,1)
Raucherinnen n (%)	17 (5,7)	2 (14,3)
Frauen mit weißer Hautfarbe n (%)	293 (98,9)	13 (92,9)

**Tabelle 5: Eigenschaften der Studienpopulation**

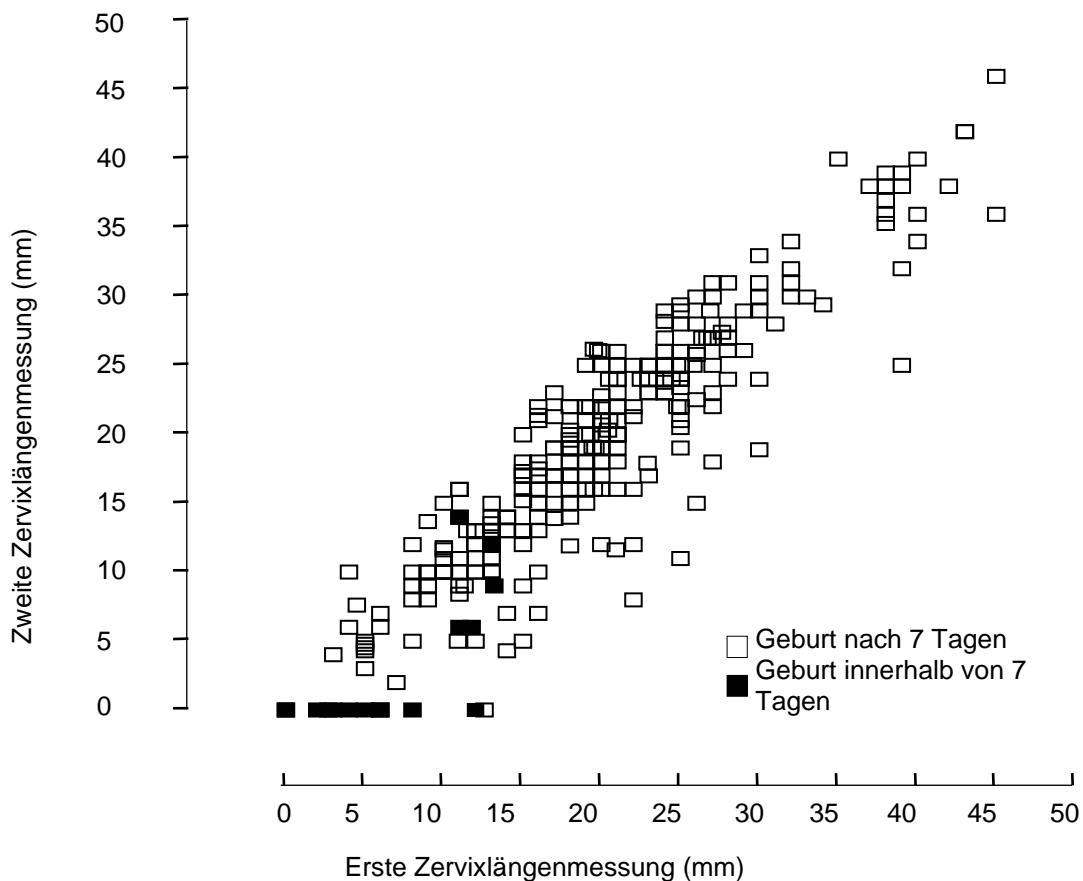
Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lag bei 29,0 (+/- 3,0) SSW (Abbildung 5). Der durchschnittliche CRP-Wert bei Aufnahme lag bei 0,68 (+/- 1,00) g/l und die durchschnittliche Leukozytenzahl bei 12,076 (+/- 3,583) / $\mu$ l. Eine bakterielle Vaginose wurde bei 37 Frauen (11,9 %) nachgewiesen. Der am häufigsten nachgewiesene Keim war Escherichia coli (n=31, 88,8 %).



**Abbildung 5: Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung und zum Geburtszeitpunkt. Schwangerschaften, die innerhalb der ersten 7 Tage zu einer Geburt geführt haben, sind schwarz hervorgehoben.**

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung betrug die durchschnittliche Zervixlänge 19,4 (+/- 8,6) mm. In fünf (1,6 %) Fällen kam es in weniger als 24 Stunden zur Geburt, sodass keine zweite Zervixlängenmessungen möglich war. In diesen Fällen war die durchschnittliche Zervixlänge 3,2 mm (einzelne Messungen: 0, 0, 2,0, 6,0 und 8,0 mm). Hier wurde eine zweite Messung mit 0 mm angenommen.

In den verbliebenen 305 Schwangerschaften wurde die Zervixlänge nach 3,6 Tagen (+/- 1,5) kontrolliert, bei dieser Messung wurde im Durchschnitt eine Zervixlänge von 19,1 (+/- 8,6) mm gemessen (Abbildung 6). Diese Messungen beinhalteten 14 Frauen die innerhalb von 7 Tagen entbunden haben sowie 27 Frauen, die vor der vollendeten 34. SSW entbunden haben. Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen beiden Messungen korrelierte nicht mit der Differenz der Messungen.



**Abbildung 6: Erste und zweite Zervixlängenmessung. Schwangerschaften, bei denen es innerhalb von 7 Tagen zu einer Frühgeburt kam, sind schwarz hervorgehoben.**

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse einer univariaten logistischen Regressionsanalyse für die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen und vor der vollendeten 34. SSW. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Zervixlängenmessung und der Differenz der beiden Messungen.

	Geburt innerhalb von 7 Tagen			Geburt vor der 34. SSW		
	OR	95 % CI	p	OR	95 % CI	p
Mütterliches Alter (Jahre)	1,031	0,939 – 1,132	0,526			
Nullipara (n)	1			1		
Z.n. Frühgeburt <37 SSW (n)	2,288	0,588 – 8,900	0,233	0,972	0,270 – 3,493	0,965
Zustand nach Termingeburt und ohne Z.n. Frühgeburt (n)	0,206	0,026 – 1,631	0,124	0,656	0,269 – 1,596	0,352
Gewicht (kg)	1,017	0,980 – 1,056	0,362	1,004	0,977 – 1,032	0,755
Nichtraucherinnen	1					
Raucherinnen	2,735	0,566 – 13,213	0,210	1,024	0,225 – 4,648	0,976
C-reaktives Protein (mg/dl)	1,110	0,722 – 1,708	0,634	1,500	0,752 – 1,467	0,774
Leukozytenzahl (n/µl)	1,000	1,000 – 1,000	0,422	1,000	1,000 – 1,000	0,561
Keine bakterielle Vaginose	1					
Bakterielle Vaginose	3,188	0,946 – 10,741	0,061	1,424	0,512 – 3,959	0,499
Gestationsalter bei erster Zervixlängenmessung (SSW)	1,138	0,933 – 1,390	0,203	0,905	0,803 – 1,021	0,105
<b>Erste Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,738</b>	<b>0,651 – 0,837</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,859</b>	<b>0,809 – 0,912</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Gestationsalter bei zweiter Zervixlängenmessung (SSW)	1,024	0,933 – 1,125	0,617	1,030	0,963 – 1,102	0,384
<b>Zweite Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,686</b>	<b>0,591 – 0,797</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,843</b>	<b>0,796 – 0,894</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Differenz zwischen erster und zweiter Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,824</b>	<b>0,730 – 0,929</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,877</b>	<b>0,800 – 0,961</b>	<b>0,005</b>

**Tabelle 6: Univariante logistische Regressionsanalyse um eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Untersuchung und vor der 34. SSW vorherzusagen**

Der positive Vorhersagewert und die Sensitivität für verschiedene Messungen zeigen die Tabellen 7 und 8. Bei einer ersten Messung von weniger als 5 mm, sowie 5-14 mm, 15-24 mm und mehr als 24 mm Zervixlänge lag das Risiko innerhalb von 7 Tagen zu gebären jeweils bei 50,0 %, 11,3 %, 0 % und 0 %. Die jeweilige Sensitivität lag bei 35,7 %, 64,3 %, 0 % und 0 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 1,7 %, 24,0 %, 48,0 % und 26,4 %. Für eine Geburt vor der 34. SSW lag das Risiko bei 50,0 %, 13,8 %, 5,3 % und 1,3 %. Bei einem Cut-off von 5 mm lag der negative Vorhersagewert für eine Entbindung innerhalb von 7 Tagen bei 97 % und für eine Entbindung vor der vollendeten 34. SSW bei 94,3 %.

	Geburt		Sensitivität (%)	Falsch-Positiv-Rate (%)	Positiver Vorhersagewert (%)	Negativer Vorhersagewert (%)
	< 7 Tage (n)	>7 Tage (n)				
Erste Zervixlängenmessung (mm)						
<5	5	5	35,7	1,7	50,0	97,0
5-14	9	71	64,3	24,0	11,3	97,8
15-24	0	142	0	48,0	0	91,7
>25	0	78	0	26,4	0	94,0
Zweite Zervixlängenmessung (mm)						
<5	9	9	64,3	3,0	50,0	98,3
5-14	5	80	35,7	27,0	5,9	96,0
15-24	0	128	0	43,2	0	92,3
>25	0	79	0	26,7	0	93,9

**Tabelle 7: Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen in Abhängigkeit der ersten und zweiten Zervixlängenmessung**

	Geburt		Sensitivität (%)	Falsch-Positiv-Rate (%)	Positiver Vorhersagewert (%)	Negativer Vorhersagewert (%)
	< 34 SSW (n)	> 34 SSW (n)				
Erste Zervixlängenmessung (mm)						
<5	5	5	22,7	1,7	50,0	94,3
5-14	11	69	50,0	24,0	13,8	95,2
15-24	5	137	22,7	47,6	3,5	89,9
>25	1	77	4,5	26,7	1,3	90,9
Zweite Zervixlängenmessung (mm)						
<5	9	9	40,9	3,1	50,0	95,5
5-14	8	77	36,4	26,7	9,4	93,8
15-24	4	124	18,2	43,1	3,1	90,1
>25	1	78	4,5	27,1	1,3	90,9

**Tabelle 8: Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt vor der 34. SSW in Abhängigkeit der ersten und zweiten Zervixlängenmessung**

In 8 (2,6 %) Fällen nahm die Zervixlänge um 10 mm oder mehr ab und in 185 (59,7 %) um 0,1 bis 9,9 mm ab. In 117 (37,7 %) Schwangerschaften war die zweite Zervixlängenmessung identisch oder länger als bei der ersten Messung. In diesen Gruppen kam es zur Geburt innerhalb von 7 Tagen in einer, 12 und einer Schwangerschaft, woraus sich jeweils ein positiver Vorhersagewert von 12,5 %, 6,5 % und 0,9 % ergab.

Eine multiple logistische Regression wurde benutzt, um Modelle für die Vorhersagbarkeit einer Geburt innerhalb von sieben Tagen und vor der vollendeten 34. SSW zu erstellen, basierend auf der ersten und zweiten Zervixlängenmessung, sowie der Differenz zwischen beiden. Das Ergebnis der Regressionsanalyse wird in Tabelle 9 gezeigt.



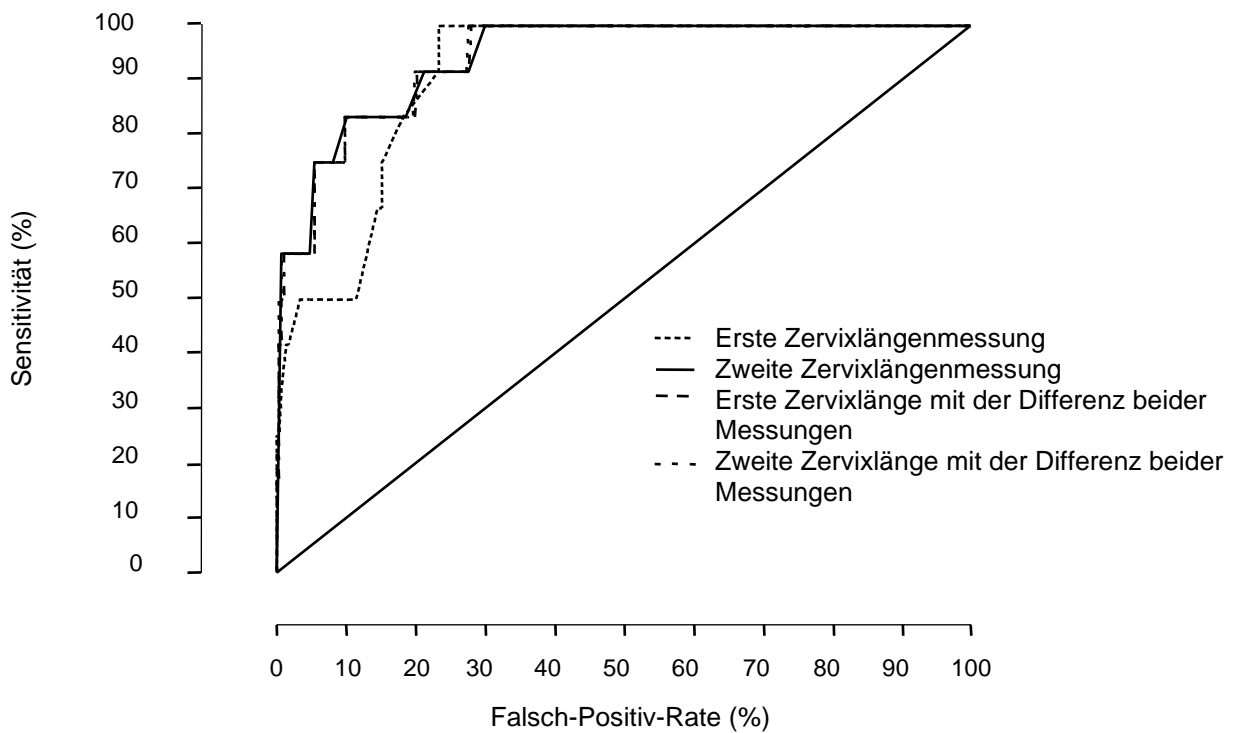
	Geburt innerhalb von 7 Tagen			Geburt vor der 34. SSW		
	Estimate	p	AUC (95 % CI)	Estimate	p	AUC (95 % CI)
<b>Erste Zervixlängenmessung</b>						
Konstante	0,764	0,221	0,766 (0,678 – 0,854)	-0,152	0,580	0,912 (0,858 – 0,965)
Zervixlänge	-0,304	<0,0001		0,247	<0,0001	
<b>Zweite Zervixlängenmessung</b>						
Konstante	0,640	0,225	0,803 (0,720 – 0,887)	0,285	0,465	0,941 (0,889 – 0,994)
Zervixlänge	-0,377	<0,0001		-0,170	<0,0001	
<b>Erste Zervixlängenmessung und die Differenz zwischen beiden Messungen</b>						
Konstante	0,465	0,492	0,793 (0,705 – 0,881)	0,044	0,925	0,941 (0,889 – 0,992)
Zervixlänge	-0,352	<0,0001		-0,153	<0,0001	
Differenz	-0,351	0,002		-0,162	0,004	
<b>Zweite Zervixlängenmessung und die Differenz zwischen beiden Messungen</b>						
Konstante	0,462	0,923	0,804 (0,721 – 0,888)	0,133	0,773	0,942 (0,891 – 0,993)
Zervixlänge	-0,356	<0,0001		-0,161	<0,0001	
Differenz	0,10	0,932		-0,003	0,958	

**Tabelle 9: Regressionsmodelanalyse für die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen und vor der 34. SSW**

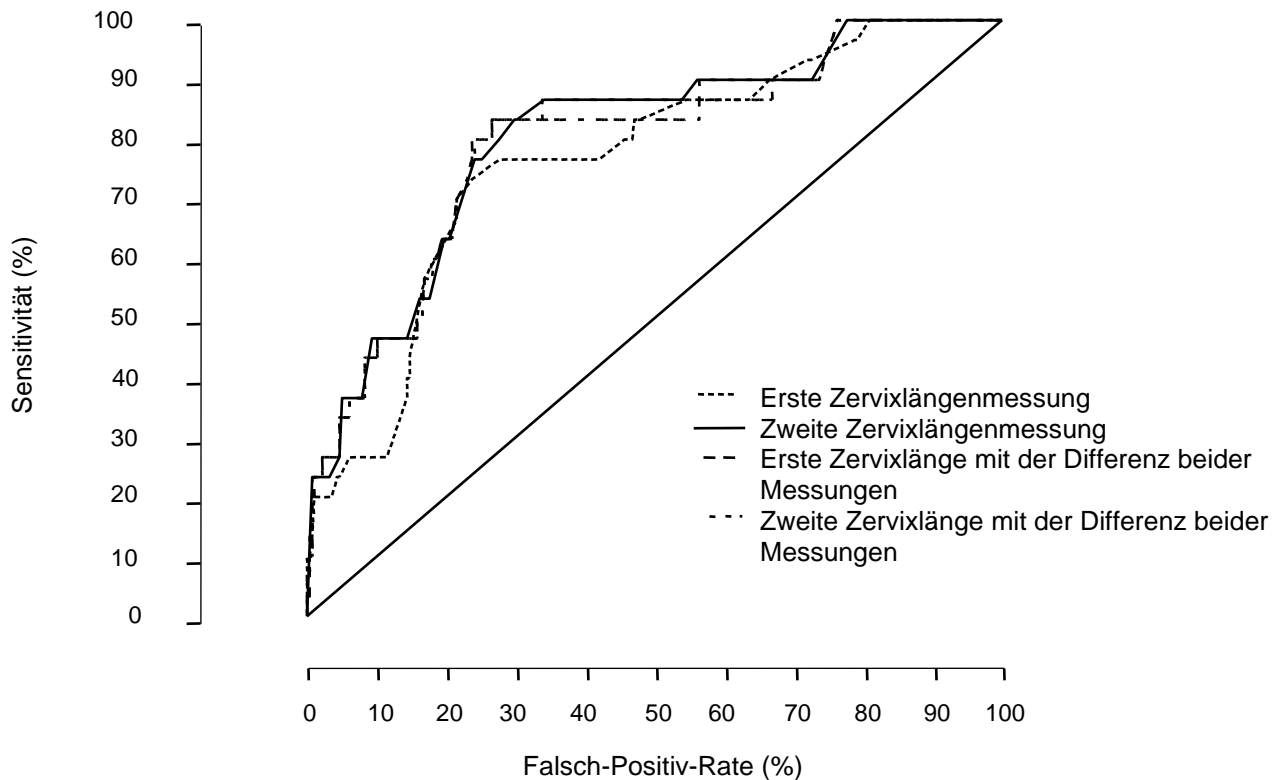
Abbildung 7 und 8 zeigen den ROC-Plot für dieses Regressionsmodell. Die AUC zeigt, dass keines der Modelle überlegen war, aber bis zu einer Falsch-Positiv-Rate von etwa 20 % war die Sensitivität für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen und für eine Geburt vor der 34. SSW wesentlich niedriger, wenn nur die erste Messung berücksichtigt wurde.

Die entsprechende erste und zweite Zervixlänge für eine Falsch-Positiv-Rate von 20 % waren jeweils 13 und 12 mm.

Die Hinzunahme der Differenz zwischen beiden Messungen (Geburt vor der 34. SSW) verbesserte das Modell basierend auf der alleinigen Messung der ersten Zervixlänge nur auf das Niveau der Berechnungen mit der zweiten Messung. Die Hinzunahme der Differenz zur zweiten Messung verbesserte das Testergebnis nicht weiter.



**Abbildung 7: ROC Kurvenanalyse von: Geburt innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Zervixlängenmessung**

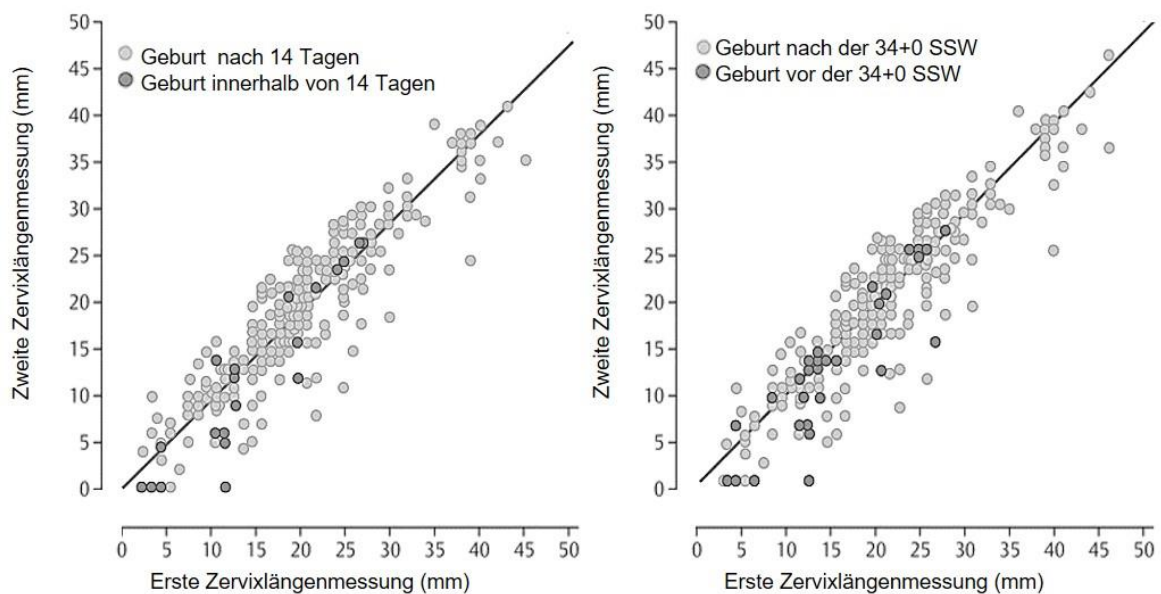


**Abbildung 8: ROC Kurvenanalyse von: Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche**

### **3.2 Geburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW**

Dieselben erhobenen Daten wurden bezüglich einer Geburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW ausgewertet. Das heißt auch hier betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die durchschnittliche Zervixlänge 19,4 (+/- 8,6) mm. In den gleichen fünf (1,6 %) Fällen kam es in weniger als 24 Stunden zur Geburt, sodass keine zweite Zervixlängenmessung möglich war. In diesen Fällen war die durchschnittliche Zervixlänge 3,2 mm (einzelne Messungen: 0, 0, 2,0, 6,0 und 8,0 mm). Diese Messungen wurden hier aus der weiteren Auswertung herausgenommen.

Bei den eingeschlossenen 305 Schwangeren wurde die Zervixlänge nach 3,6 Tagen (+/- 1,5) kontrolliert, bei dieser Messung wurde im Durchschnitt eine Zervixlänge von 19,1 (+/- 8,6) mm gemessen. Diese Messungen beinhalteten 17 Frauen, die innerhalb von 14 Tagen entbunden haben sowie 27 Frauen, die vor der vollendeten 34. SSW ihr Kind geboren haben (Abbildung 9). Auch hier korrelierte der durchschnittliche Zeitabstand zwischen beiden Messungen nicht mit der Differenz der Messungen ( $r = 0,015$ ;  $p = 0,799$ ).



**Abbildung 9: Erste und zweite Zervixlängenmessung. Links zeigen die dunkelgrauen Punkte eine Geburt innerhalb von 14 Tagen, rechts zeigen die dunkelgrauen Punkte eine Geburt vor der 34+0 SSW. Abbildung aus (86).**

Wir stellten einen Zusammenhang zwischen beiden Messungen der Zervixlänge dar. Bei den Schwangeren, welche innerhalb von 14 Tagen entbunden hatten, zeigte sich der Zusammenhang  $Zervix\ 2 = 0,842 \times Zervix\ 1$  ( $p \leq 0,001$ ,  $r = 0,950$ ). Bei den Frauen, die nicht frühzeitig entbunden hatten, der Zusammenhang  $Zervix\ 2 = 0,971 \times Zervix\ 1$  ( $p \leq 0,001$ ,  $r = 0,987$ ) (86).

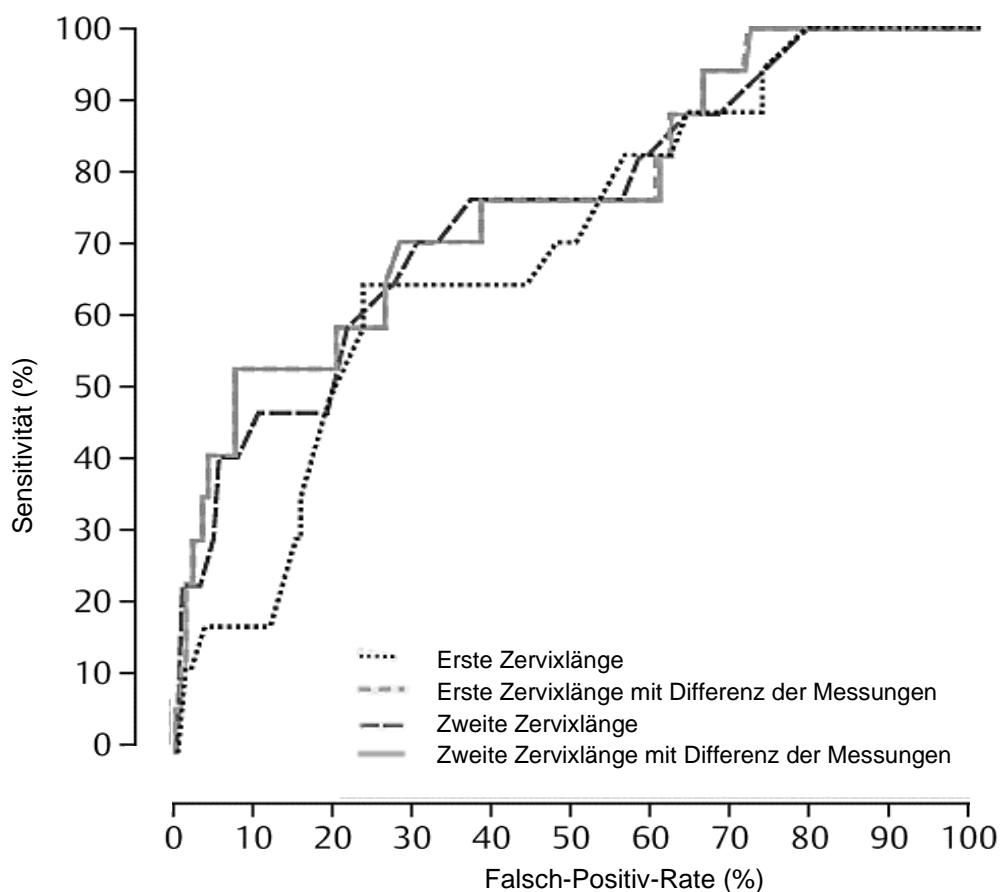
Wir konnten in der univariaten logistischen Regressionsanalyse einen relevanten Zusammenhang zwischen der Geburt innerhalb von 14 Tagen mit der ersten und zweiten Zervixlängenmessung sowie der Geburt vor der vollendeten 34. SSW mit

beiden Zervixlängenmessung zeigen. Zusätzliche zeigte die Differenz zwischen beiden Messungen eine signifikante Korrelation zur Frühgeburt (Tabelle 10).

	Geburt innerhalb von 14 Tagen			Geburt vor der 34. SSW		
	OR	95 % CI	P	OR	95 % CI	p
Mütterliches Alter (Jahre)	0,990	0,910 – 1,077	0,526	1,022	0,954 – 1,095	0,535
Nullipara (n)	1			1		
Z.n. Frühgeburt <37 SSW (n)	3,459	0,986 – 12,137	0,053	1,257	0,343 – 4,612	0,730
Zustand nach Termingeburt und ohne Z.n. Frühgeburt (n)	0,925	0,277 – 3,088	0,899	0,848	0,336 – 2,125	0,726
Gewicht (kg)	0,999	0,963 – 1,037	0,959	1,001	0,972 – 1,031	0,930
Nichtraucherinnen	1					
Raucherinnen	1,004	0,126 – 8,025	0,997	1,639	0,217 – 13,243	0,616
C-reaktives Protein (mg/dl)	1,133	0,775 – 1,655	0,520	1,048	0,732 – 1,501	0,796
Leukozytenzahl (n/µl)	1,000	1,000 – 1,000	0,567	1,000	1,000 – 1,000	0,804
Keine bakterielle Vaginose	1					
Bakterielle Vaginose	0,604	0,165 – 2,213	0,447	0,748	0,243 – 2,301	0,613
Gestationsalter bei erster Zervixlängenmessung (SSW)	1,205	0,933 – 1,462	0,060	0,887	0,779 – 1,010	0,070
<b>Erste Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,900</b>	<b>0,837 – 0,968</b>	<b>&lt;0,005</b>	<b>0,884</b>	<b>0,831 – 0,940</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Gestationsalter bei zweiter Zervixlängenmessung (SSW)	1,040	0,966 – 1,120	0,295	1,036	0,968 – 1,109	0,313
<b>Zweite Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,868</b>	<b>0,808 – 0,933</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,865</b>	<b>0,815 – 0,919</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Differenz zwischen erster und zweiter Zervixlängenmessung (mm)</b>	<b>0,843</b>	<b>0,753 – 0,944</b>	<b>0,003</b>	<b>0,887</b>	<b>0,805 – 0,978</b>	<b>0,016</b>

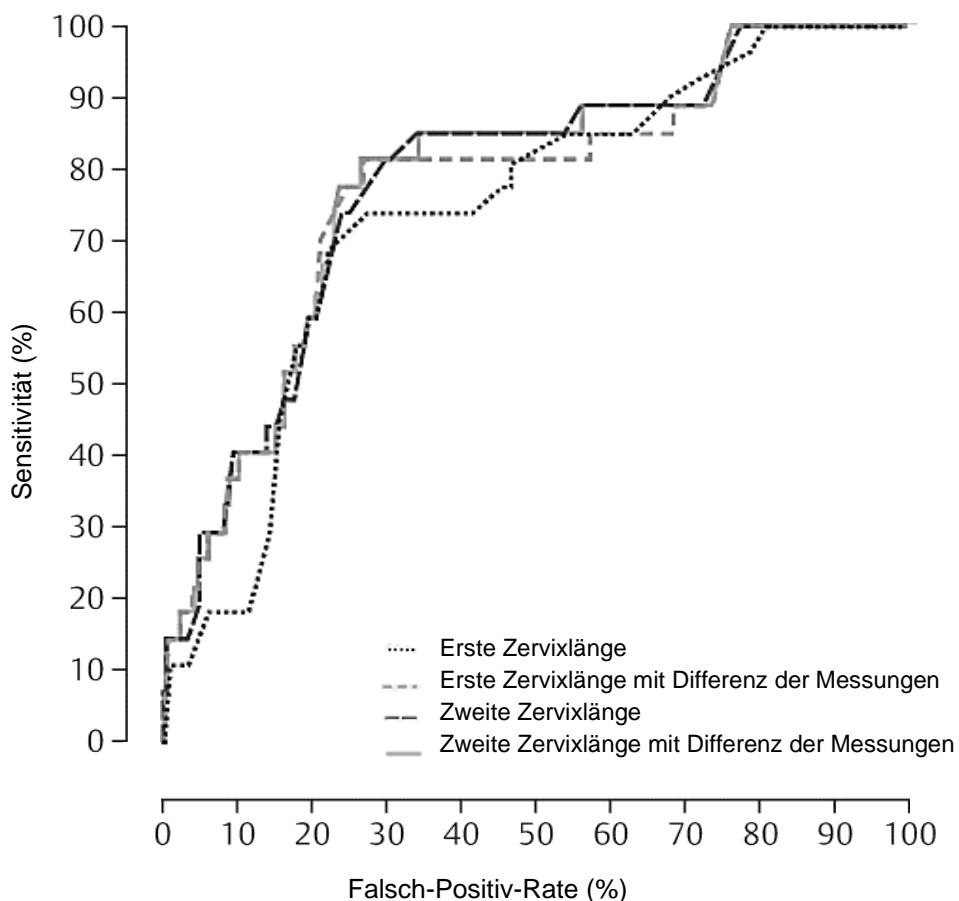
**Tabelle 10: Univariate logistische Regressionsanalyse um eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Untersuchung und vor der 34. SSW vorherzusagen. Tabelle nach (86).**

Die Vorhersage einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen basierend auf der ersten und zweiten Zervixlängenmessung zeigt Abbildung 10. Ebenso sind die Kurven der Auswertung mit und ohne Differenz zwischen beiden Messungen gezeigt. Die dort gezeichneten ROC-Kurven beruhen auf einer multiplen logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 11). Anhand der ROC-Kurven zeigt sich, dass die Hinzunahme der Differenz zwischen beiden Zervixlängenmessungen das Modell auf eine Falsch-Positiv-Rate von 20 % verbessert. Bei einer ersten Messung von 10 mm und einer zweiten Messung von 9 mm ergibt sich eine Falsch-Positiv-Rate von 10 %. Hier lag die Sensitivität bei 17,6 % für die erste Zervixlängenmessung, bei 47 % für die zweite Messung und bei 52,9 %, wenn die Differenz zwischen beiden Messungen zur ersten oder zweiten Messung hinzugezählt wurde (86).



**Abbildung 10: ROC-Kurvenanalyse für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen. Die Auswertung erfolgte basierend auf Daten die in Tabelle 10 dargestellt sind. Abbildung aus (86).**

Die Auswertung der ROC-Kurven für die Vorhersage einer Frühgeburt vor der 34. SSW zeigt, dass bis zu einer Falsch-Positiv-Rate von 20 % die auf der ersten Zervixlängenmessung basierenden Daten verbessert werden können, indem man die Differenz zwischen beiden Messungen in die Berechnungen mit einbezieht (Abbildung 11, Tabelle 11). Bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10 % war die Sensitivität der ersten Zervixlängenmessung bei 18,5 % und mit Hinzufügen der Differenz bei 29,6 %. Die Sensitivität der zweiten Messung lag bei 29,6 % und veränderte sich durch das Hinzufügen der Differenz nicht. Das heißt die Auswertung der Daten der zweiten Zervixlängenmessung zeigte unter Berücksichtigung der Differenz keine Verbesserung (86).



**Abbildung 11: ROC-Kurvenanalyse für eine Geburt vor der 34. SSW. Die Auswertung erfolgte basierend auf Daten die in Tabelle 10 dargestellt sind. Abbildung aus (86).**

	Geburt innerhalb von 14 Tagen		Geburt vor der 34. SSW	
	Estimate	p	Estimate	p
<b>Erste Zervixlängenmessung</b>				
Konstante	0,764	0,221	-0,152	0,580
Zervixlänge	-0,304	<0,0001	0,247	<0,0001
<b>Zweite Zervixlängenmessung</b>				
Konstante	0,640	0,225	0,285	0,465
Zervixlänge	-0,377	<0,0001	-0,170	<0,0001
<b>Erste Zervixlängenmessung und die Differenz zwischen beiden Messungen</b>				
Konstante	0,465	0,492	0,044	0,925
Zervixlänge	-0,352	<0,0001	-0,153	<0,0001
Differenz	-0,351	0,002	-0,162	0,004
<b>Zweite Zervixlängenmessung und die Differenz zwischen beiden Messungen</b>				
Konstante	0,462	0,923	0,133	0,773
Zervixlänge	-0,356	<0,0001	-0,161	<0,0001
Differenz	0,10	0,932	-0,003	0,958

**Tabelle 11: Regressionsmodellanalyse für die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW. Tabelle nach (86).**

Aussagekräftig war die Betrachtung der Daten der ersten Messung für die Geburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW. In beiden Modellen verbesserte sich die Sensitivität unter Hinzunahme der Differenz der ersten und zweiten Messung bis zu einer Falsch-Positiv-Rate von ca. 20 %.



Bei Betrachtung der Geburt innerhalb von 7 Tagen unter Hinzunahme der Differenz verbesserte sich die alleinige Messung nur auf das Niveau der zweiten Messung und die Hinzunahme der Differenz zur zweiten Messung führte zu keiner Verbesserung des Modells. Allerdings konnten wir zeigen, dass bei der Betrachtung der Daten für die Geburt innerhalb von zwei Wochen sich die Sensitivität sowohl der ersten alleinigen Messung unter Hinzunahme der Differenz zwischen beiden Messungen von 17,6 % auf 52,9 % verbesserte, als auch die zweite Messung von 47 % auf 52,9 % verbesserte. Bei Betrachtung der Daten für eine Geburt vor der 34. SSW verbesserte sich bei Hinzunahme der Differenz nur die Sensitivität der ersten Messung. Somit empfiehlt es sich bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit eine wiederholte Zervixlängenmessung durchzuführen, um die Differenz zwischen den Messungen in die Risikoberechnung für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten zwei Wochen mit einzubeziehen.

## 4 Diskussion

Eine drohende Frühgeburt ist in der Regel ein unerwartetes Ereignis. Oft ist es nicht mehr möglich prophylaktische Maßnahmen einzuleiten, sodass nur noch reagiert werden kann. Ziel ist es, das Risikokollektiv zu erkennen und zuverlässig zu detektieren, um Therapien effektiv einleiten zu können. Wir konnten zeigen, dass eine wiederholte Zervixlängenmessung bei Frauen mit behandelte vorzeitiger Wehentätigkeit hilfreich ist, um den weiteren Verlauf der Schwangerschaft vorherzusagen. Dies ist insbesondere der Fall bei Frauen mit einer Zervixlänge von 10 mm oder weniger.

Hirsch et al. konnten in einer großen Kohorte von 1077 Frauen zeigen, dass das Risiko nicht an einem bestimmten Cut-off festgemacht werden kann, sondern die Schwangerschaftswoche eine entscheidende Rolle spielt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der optimale Cut-off Wert, um den negativen Vorhersagewert möglichst hoch zu halten, für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen 36 mm, 32,5 mm, 24 mm und 20,5 mm in den Schwangerschaftswochen 32+0 bis 33+6, 30+0 bis 31+6, 27+0 bis 29+6 und 24+0 bis 26+6 ist. Sie stellten fest, dass je früher sich eine Frau im Schwangerschaftsverlauf mit Zervixverkürzung vorstellt, desto höher ist das Risiko für eine Frühgeburt vor der 35. oder 37. Woche, jedoch umso geringer das Risiko innerhalb von 7 oder 14 Tagen zu gebären. Allgemein konnten sie feststellen, dass bei Frauen mit Zervixverkürzung die Zervixlänge als Vorhersagetest einer Frühgeburt gut ist, der Cut-off sollte jedoch abhängig von der Schwangerschaftswoche gewählt werden. Außerdem zeigten sie, dass mit jedem Millimeter weniger Zervixlänge das Risiko für eine Frühgeburt um 5-10 % steigt (87). Da hier gezeigt wurde, dass Frühgeburtsbestrebungen kein statischer, sondern ein dynamischer Prozess sind, scheint die wiederholte Zervixlängenmessung, wie auch wir zeigen konnten, sinnvoll.

Auch Iams et al. beschreiben die Zervixinsuffizienz eher als einen Prozess, als eine Momentaufnahme. Erst im Verlauf ist zu sehen, ob es bei einer verkürzten Zervix bleibt oder sich eine echte Zervixinsuffizienz über Wochen oder Monate entwickelt (92). Diese These wird unterstützt dadurch, dass nur 10-15 % der

Frauen mit verkürzter Zervix tatsächlich eine Frühgeburt erleiden (57,95). Das heißt, nur ein sehr geringer Teil der Frauen, die mit vermeintlicher Zervixinsuffizienz in den Kliniken stationär überwacht werden, leiden tatsächlich an einer „echten“ fortschreitenden Zervixinsuffizienz. Diese gilt es herauszufiltern, verstärkt zu überwachen und an ein geeignetes Zentrum zu überweisen. Hier sind weitere Studien notwendig, um die geeigneten Abstände zwischen den Zervixlängenmessungen herauszufinden.

Naim et al. konnten zeigen, dass eine sich schnell verkürzende Zervix das Frühgeburtsrisiko erhöht. Sie haben die Zervixlänge von Schwangeren vor der 16. SSW gemessen und im Durchschnitt erneut nach 14,6 Wochen. Die höchste Frühgeborenenrate trat bei Frauen mit einer Zervixlänge  $< 3$  cm zum Untersuchungszeitpunkt auf (vor der 16. SSW). Ein signifikanter Informationszugewinn zeigte sich durch die zweite Zervixlängenmessung jedoch nicht (91). Auch Sotiriadis et al. führten eine wiederholte Zervixlängenmessung durch. Sie kontrollierten die Zervixlänge 24 Stunden nach der ersten Messung. Eine Zervixlängenveränderung in dieser Zeit verbesserte nicht die Aussagekraft der ersten Messung, die Hinzunahme der Längendifferenz jedoch verbesserte den positiven Vorhersagewert (89). Es ist davon auszugehen, dass ein Messintervall von ca. 15 Wochen zu lang und von 24 Stunden zu kurz ist, um einen signifikanten Informationszugewinn zu erhalten und einen therapeutischen Nutzen daraus zu ziehen.

In unserer Studie lag der Abstand beider Messungen bei 3,6 Tagen. Es zeigte sich in der ROC-Kurven Analyse, dass eine Zervixlänge von 10 mm bei der Erstmessung, sowie 9 mm bei der Zweitmessung, welche eine Falsch-Positiv-Rate von 10 % entsprachen, zu einer Detektionsrate für die Entbindung innerhalb von 14 Tagen von 17,6 % für die Erstuntersuchung, sowie 47 % für die Zweituntersuchung und von 52,9 % für die Erst- und Zweituntersuchung mit den entsprechenden Messunterschieden, führten (86). Eine Kombination der ersten oder zweiten Messung mit der Differenz zwischen beiden Messungen zeigte eine bessere Aussagekraft, als eine Messung allein. Dies konnten Sotiriadis et al.

ebenfalls zeigen. Der positive Vorhersagewert der ersten Zervixlängenmessung nahm durch die Hinzunahme der Zervixlängendifferenz zu (89).

Moroz et al. dagegen konnten bei einer Studienpopulation von 2695 Frauen zeigen, dass bei Frauen mit einer Zervixlänge von  $< 25$  mm bei der ersten Messung, die Zervixlängenveränderung im Verlauf mit einer Frühgeburt korreliert. Wenn die erste gemessene Zervixlänge bei  $> 25$  mm lag, konnte kein statistischer Zusammenhang mehr zwischen Zervixlängenveränderung und des Frühgeburtsrisikos hergestellt werden. Der Abstand der Zervixlängenmessungen betrug im Mittel 28 Tage (15-50 Tage). Zusätzlich konnten Moroz et al. zeigen, dass die Korrelation der Zervixlängenmessung und ihrer Veränderung unabhängig von einem Fibronektintest oder anderen Risikofaktoren ist (90). Fox et al. konnten ebenfalls zeigen, dass bei Frauen mit einer verkürzten Zervix von 25 mm die weitere Zervixverkürzung ein prognostischer Marker für eine Frühgeburt ist. Im Durchschnitt wurde nach 7 Tagen eine wiederholte Zervixlängenmessung durchgeführt. Es korreliert eine große Zervixlängenabnahme mit einem frühen Gestationsalter bei Geburt (96).

Hier wurde deutlich, dass die wiederholte Zervixlängenmessung bei einer Risikogruppe einen prognostischen Benefit bringt. Bei Frauen, die innerhalb des Messintervalls entbinden, ist natürlich keine zweite Zervixlängenmessung möglich. Daher wäre ein Cut-off Wert der Zervix hilfreich, bei welchem das Risiko erhöht ist innerhalb von 7 bzw. 14 Tagen zu entbinden, um hier kurzfristige Kontrollen durchzuführen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Daher ist neben der mehrfachen Zervixlängenmessung im Verlauf der erste gemessene Wert von Bedeutung. Hierzu konnten Kagan et al. in einem Review 2006 zeigen, dass es bei Frauen mit einer verkürzten Zervix von  $< 15$  mm bei 49 % innerhalb von 7 Tagen zu einer Frühgeburt kam, bei einer Zervixlänge von  $> 15$  mm nur in 1 % (85). Sie hielten eine Zervixlänge von 15 mm für einen sinnvollen Cut-off Wert, um eine „echte“ vorzeitige Wehentätigkeit zu detektieren. Dies wurde in weiteren Studien bestätigt (74,80,88,89,97).

Ein in unserer Datenerhebung nicht eingeflossenes Merkmal ist die Trichterbildung der Zervix. Von Trichterbildung spricht man, wenn sich der innere Muttermund eröffnet und die Fruchtblase sich in den Zervikalkanal vorwölbt. Es sind unterschiedliche Formen der Trichterbildung beschrieben, die von der Tiefe der Vorwölbung abhängen. Zusätzlich kann man das Verhältnis der Trichtertiefe zur Trichterweite bestimmen, sowie die Länge der noch geschlossenen Zervix (94,98). Guzman et al. konnten zeigen, dass die Messung der Trichterlänge und Trichterweite, sowie die Berechnung des Zervixindex  $((1+\text{Trichterlänge})/\text{Zervixlänge})$  zu keinem weiteren Informationszugewinn über das Frühgeburtsrisiko gegenüber der Zervixlängenmessung zwischen der 15. und 24. Schwangerschaftswoche führt (99). Berghella et. al bestätigten, dass die Trichterbildung als alleiniger unabhängiger Vorhersageparameter keinen prognostischen Nutzen hat. Das Gestationsalter bei Geburt zeigte keinen signifikanten Unterschied, ob mit oder ohne Trichterbildung bei verkürzter Zervix  $< 25$  mm (98). Dahingegen wird in mehreren Studien eine Trichterbildung sehr wohl als weiterer Risikofaktor bzw. prädikativer Faktor einer Frühgeburt beschrieben (100,101). Rust et al. verglichen Patientinnen mit und ohne Trichterbildung und einer Zervixlänge von  $< 25$  mm. Die Rate an Frühgeburten war bei den Schwangeren mit Trichterbildung (62,2 % vs. 34,6 %) höher als bei der Gruppe ohne Trichterbildung, ebenso kam es häufiger zu einem vorzeitigen Blasensprung (23,4 % vs. 6,1 %) und zu einer erhöhten Rate an Chorioamnionitis (23,2 % vs. 2,4 %). Der Zeitpunkt der Geburt lag in der Gruppe der Schwangeren mit Trichterbildung in der 33,8  $\pm$  5,4 SSW, bei den Schwangeren ohne Trichterbildung in der 36,2  $\pm$  4,6 SSW (102). To et al. konnten zeigen, dass eine Trichterbildung meistens mit einer Verkürzung der Zervix vergesellschaftet ist. Bei einer Zervixlänge von 1-5 mm zu 100 %, bei 6-10 mm zu 98 %, bei 11-15 mm zu ebenfalls zu 98 %, bei 16-20 mm zu 51,3 %, bei 21-25 mm zu 12,3 %, bei 26-30 mm zu 2,5 % und bei  $> 30$  mm zu 0,5 %. In der Regressionsanalyse wurde deutlich, dass die Trichterbildung sich nicht als prognostischer Marker zusätzlich zu der Zervixlänge zur Vorhersage einer Frühgeburt eignet (103). Berghella et al. und weitere Autoren konnten ebenfalls in ihren Regressionsanalysen zeigen,

dass eine Trichterbildung zusätzlich zu einer verkürzten Zervix keinen zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich einer Frühgeburt hat (67,98).

Eine frühe Risikoklassifizierung ist sinnvoll, da es keine Evidenz dafür gibt, dass eine stationäre Aufnahme und Bettruhe eine Frühgeburt verhindern kann (58). Daher muss die gängige Praxis, Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit stationär aufzunehmen, überdacht werden, da es immense Kosten für das Gesundheitssystem bedeutet, deren Nutzen nicht nachgewiesen sind. Primär sind die Nachteile wie Muskelschwund und das Thromboserisiko zu sehen (58). Zusätzlich bedeutet Hospitalisierung für die werdende Mutter auch eine ausgeprägte seelische Belastung, welche zu depressiver Verstimmung und Angst führt. Es kann zu einer Distanzierung vom Ungeborenen kommen, um schmerzliche Gefühle, verursacht durch den ungewissen Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft, zu vermeiden (104).

Eine so exakt wie mögliche Vorhersage einer Frühgeburt ist ebenfalls für die Lungenreifeinduktion von Bedeutung. Der beste Effekt zeigt sich beim Neugeborenen, wenn die Geburt zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach Abschluss des Betamethasonzyklus (Celestan ®) erfolgt (105). Eine voreilige oder standardisierte Lungenreifeinduktion bei Vorstellung mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz sollte daher vermieden werden. Es stellt sich die Frage, ab wann es der Fall ist, dass die Risiken des nachlassenden Steroideffekts die Nebenwirkungen der wiederholten Steroidgabe überwiegen. Crowther et al. konnten in einer Cochrane-Analyse von 2015 zeigen, dass in allen einbezogenen Studien, mit unterschiedlichen Schemata der repetitiven Gaben, durch die Steroidgabe deutliche Vorteile (niedrigere Rate an RDS, weniger Sauerstoffzufuhr, kürzere Beatmungsdauer) nachgewiesen werden konnten. Im Langzeitoutcome kam es zu keinen signifikanten Unterschieden, weitere langfristige follow up Analysen sind jedoch noch ausstehend. Für die Mütter ergaben sich durch die repetitiven Gaben für peripartale Komplikationen keine signifikanten Unterschiede (106). Das heißt, dass wiederholte Steroidgaben möglich sind, es sollte jedoch auf eine möglichst geringe Anzahl von Zyklen geachtet werden und zu keiner routinemäßigen Wiederholung von Zyklen

kommen. Vor jedem erneuten Zyklus ist neu zu reevaluiert, ob weiterhin akute Frühgeburtsbestrebungen bestehen. Eine erneute Aufklärung der Eltern zur aktuellen Situation und Notwendigkeit eines erneuten Steroidzyklus ist unerlässlich. Zusammenfassend ist zu sagen, dass für repetitive Steroidgaben die Indikation sehr individuell zu stellen ist.

Um die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt noch weiter zu konkretisieren ist die Hinzunahme von weiteren prognostischen Markern zur Zervixlänge sinnvoll. Als zusätzlicher prognostischer Marker könnte der „Intra-amniotic Sludge“ verwendet werden. Er ist ein hyperechogenes Material im Fruchtwasser, welches unter anderem aus einem bakteriellen Biofilm besteht und im Ultraschall als ein hyperechogenes Konglomerat am Os internum der Zervix dargestellt werden kann (107). Außerdem kann der „Intra-amniotic Sludge“ aus fetalem Material (Vernix, Mekonium), Blut, Entzündungszellen und Bakterien bestehen (108). Sludge kann auf ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko hindeuten, insbesondere in Kombination mit einer verkürzten Zervix (109), sowie auf eine subklinische Infektion (108).

Außerdem lässt sich mit Hilfe der Zervixelastographie die Gewebekonsistenz untersuchen. Durch manuellen Druck des Vaginalschallkopfes kann die Gewebesteifheit des inneren Muttermundes gemessen werden und ist so ein reproduzierbares Vorgehen zur Evaluation der Zervixelastizität (110,111). Da die Elastizität des inneren Muttermundes nicht durch eine Tastuntersuchung zu erreichen ist, bringt die Elastographie einen zusätzlichen aussagekräftigen Parameter in der Vorhersage einer Frühgeburt. In diversen Studien konnte eine Korrelation zwischen der elastographischen Messung und der Frühgeburtlichkeit nachgewiesen werden (111–114). Wang et al. haben in einem Review sogar zeigen können, dass die Zervixelastographie eine bessere diagnostische Aussagekraft bezüglich der Vorhersage einer Frühgeburt hat, als die alleinige Zervixlängenmessung (111). Dies muss in weiteren Studien jedoch überprüft werden. Problematisch bei der Zervixelastographie ist zudem, dass der ausgeübte Druck stark untersucherabhängig ist. Grundsätzlich ist die

Elastographie jedoch eine vielversprechende Methode, um die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt zu verbessern (113).

Tekesin et al. haben als Prädiktor für eine Frühgeburt die quantitative sonographische Gewebetypisierung der Zervix untersucht. Sie stellten fest, dass hiermit eventuell ein weiterer Parameter zur Objektivierung der Frühgeburtsbestrebungen vorhanden ist. Es zeigte sich bei symptomatischen Schwangeren eine signifikante Verminderung der mittleren Densitometriewerte. Diese standen in keinem Zusammenhang zur Zervixlänge. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei bekannten Risikofaktoren durch die Gewebetypisierung ein Frühgeburtsrisiko zu objektivieren ist, bevor es zu einer offensichtlichen Verkürzung der Zervix kommt (115) und es so möglich ist, frühzeitig präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Am etabliertesten ist die Hinzunahme von Biomarkern zur Zervixlängenmessung. Bei einer funktionellen Zervixlänge von  $\leq 15$  mm besteht ein hohes Risiko innerhalb von 7 Tagen zu entbinden (84,85). Hier ist allein durch die gemessene Zervixlänge eine stationäre Aufnahme mit Lungenreifeinduktion und Tokolyse sinnvoll. Bei einer Zervixlänge von 15-30 mm besteht ein intermediäres Risiko innerhalb von 7 Tagen zu entbinden (84). Hier ist eine zusätzliche Testung mittels Biomarkern sinnvoll, um das Risiko einer Frühgeburt zu konkretisieren. Ein abgenommener pHIGFBP-1- (Actim Partus ®) oder PAMG-1-Test (PartoSure ®) haben einen äußerst hohen negativen Vorhersagewert von 96 % bzw. 98 %. Der positive Vorhersagewert war bei PAMG-1 mit 61 %, im Gegensatz zu 31 % beim pHIGFB-1, der verlässlichere Biomarker (84). Auch Wing et al. konnten zeigen, dass sich die Biomarker in ihrem negativen Vorhersagewert kaum unterscheiden, jedoch der positive Vorhersagewert, das heißt bei welcher Frau es wirklich innerhalb von 7 Tagen auf Grund von vorzeitigen Wehen zur Frühgeburt kommt, von PAMG-1 gegenüber anderen Biomarkern überlegen ist (116). Bei einer Zervixlänge von  $> 30$  mm ist von einem geringen Risiko auszugehen, hier ist keine Biomarkertestung sinnvoll. Jedoch ist eine wiederholte Zervixlängenmessung notwendig, um deren Dynamik beurteilen zu können.



Zusammenfassend muss für die wiederholte Zervixlängenmessung noch der ideale Zeitabstand zwischen zwei Messungen in weiteren Studien ermittelt werden. Einen brauchbaren klinischen Wert hat die kombinierte Zervixlängenmessung mit biochemischen Markern. Eine Einteilung in verschiedene Risikokollektive abhängig von der gemessenen Zervixlänge und ein darauf aufbauendes weiteres Vorgehen ist sinnvoll. Wir konnten zeigen, dass eine wiederholte Zervixlängenmessung einen Informationszugewinn in Hinblick auf die Prädiktion einer Frühgeburt bedeutet.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die wiederholte Zervixlängenmessung bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 24+0 und 33+6 Schwangerschaftswoche ausgewertet. Es wurden retrospektiv Daten aus den Jahren 2011 bis 2014 aus der klinikinternen Datenbank erhoben. Es handelte sich um Einlingsschwangerschaften, die mit vorzeitiger Wehentätigkeit in der Universitätsklinik Tübingen vorstellig wurden. Die Zervixlänge wurde bei Aufnahme sowie im Mittel nach 3,6 (+/- 1,5) Tagen gemessen. Es zeigte sich eine mittlere Zervixlänge von 19,4 (+/- 8,6) mm bei der Erstvorstellung, das mittlere Schwangerschaftsalter lag zu diesem Zeitpunkt bei 29+0 Schwangerschaftswochen.

Die Auswertung der Daten erfolgte für eine Entbindung innerhalb von 7 oder 14 Tagen sowie vor der 34. Schwangerschaftswoche. 14 Frauen haben innerhalb von 7 Tagen, 17 Frauen innerhalb von 14 Tagen und insgesamt 27 Frauen vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche entbunden.

Eine univariate logistische Regressionsanalyse konnte zeigen, dass zwischen einer Frühgeburt binnen 7 oder 14 Tagen, den zwei Zervixlängenmessungen und deren Unterschied eine signifikante Korrelation besteht. Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen beiden Messungen korreliert nicht mit der Differenz der Messungen.

Eine multiple logistische Regression wurde benutzt, um Modelle für die Vorhersagbarkeit einer Geburt innerhalb von sieben bzw. 14 Tagen und vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche zu erstellen, basierend auf der ersten und zweiten Zervixlängenmessung, sowie der Differenz zwischen beiden.

Es konnte gezeigt werden, dass für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen keines der Modelle überlegen war, aber bis zu einer Falsch-Positiv-Rate von etwa 20 % war die Sensitivität für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen und für eine Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche wesentlich niedriger, wenn nur die erste

Messung berücksichtigt wurde. Die entsprechende erste und zweite Zervixlänge für eine Falsch-Positiv-Rate von 20 % waren jeweils 13 und 12 mm.

Bei den Entbindungen innerhalb von 14 Tagen zeigte die multiple logistische Regression, dass die Hinzunahme der Differenz zwischen beiden Messungen das Modell auf eine Falsch-Positiv-Rate von 20 % verbessert.

Eine Länge der Zervix von 10 mm bei der Erstmessung und 9 mm bei der Zweitmessung, welche einer Falsch-Positiv-Rate von 10 % entsprechen, zeigte sich eine Aufdeckungswahrscheinlichkeit für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen von 17,6 % für die Erstuntersuchung, von 47 % für die Zweituntersuchung und von 52,9 % für die beiden Untersuchungen und dem jeweils entsprechenden Messunterschied.

Außerdem konnte für die Vorhersage einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche gezeigt werden, dass bis zu einer Falsch-Positiv-Rate von 20 % die auf der ersten Zervixlängenmessung basierenden Daten verbessert werden können, indem man die Differenz zwischen beiden Messungen berücksichtigt.

Wir konnten zeigen, dass die vaginalsonographische Bestimmung der Zervixlänge bei Frauen mit symptomatischer vorzeitiger Wehentätigkeit zur Risikoeinschätzung einer drohenden Frühgeburt essentiell ist. Die wiederholte Zervixlängenmessung ist hier als prognostischer Marker einer einzelnen Messung überlegen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. WHO | Preterm birth [Internet]. WHO. [zitiert 16. November 2017]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
2. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe Qualitätsindikatoren [Internet]. 2017. Verfügbar unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2017\\_QIDB\\_V01\\_2018-04-06.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_QIDB_V01_2018-04-06.pdf)
3. SQG / Ergebnisse - Leistungsbereiche - Geburtshilfe [Internet]. [zitiert 16. November 2017]. Verfügbar unter: [https://sqq.de/front\\_content.php?idart=119](https://sqq.de/front_content.php?idart=119)
4. Schleußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. Dtsch Ärztebl Int. März 2013;110(13):227–36.
5. Kirschner W, Halle H, Pogonke M-A. Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel von BabyCare. Prävent Gesundheitsförderung. 20. Dezember 2008;4(1):41.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, u. a. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The Lancet. 2012;379(9832):2162–72.
7. The European Health Report 2010 [Internet]. [zitiert 21. November 2019]. Verfügbar unter: <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>.
8. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 15. August 2014;345(6198):760–5.
9. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, u. a. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG

and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* August 2019;79(08):813–33.

10. Berger R, Kienast C. Molekulare Grundlagen der Frühgeburt. In: Rudy A, Liedtke C, Herausgeber. *Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe für die Praxis.* 2016. S. 61–8.

11. Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Oktober 2007;21(5):773–89.

12. Wetzka S, Gallwas J, Hasbargen U, Breitzkreuz T, Rottmann M, Mahner S, u. a. Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate und das perinatale Outcome: Eine retrospektive Analyse der Daten zur externen stationären Qualitätssicherung für die Erfassungsjahre 2009 – 2014. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 20. September 2018;78(10):P 400.

13. Beinder E. Drohende Frühgeburt. *Gynäkol.* 1. April 2006;39(4):299–310.

14. Hübener C, Polteraue M, Hutter S. Diagnostik bei Frühgeburtsbestrebungen. *Gynäkol.* 1. November 2014;47(11):850–5.

15. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, u. a. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. *Am J Obstet Gynecol.* August 1995;173(2):590–6.

16. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 17(1):58–63.

17. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, u. a. Association between Bacterial Vaginosis and Preterm Delivery of a Low-Birth-Weight Infant. *N Engl J Med.* 28. Dezember 1995;333(26):1737–42.

18. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, the GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions,

description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl 1):S1–S1.

19. Berger A, Kiechl-Kohlendorfer U, Berger J, Dilch A, Kletecka-Pulker M, Urlesberger B, u. a. Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. Februar 2017;165(2):139–47.

20. NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data [Internet]. [zitiert 17. November 2017]. Verfügbar unter: [https://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo\\_case.aspx](https://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo_case.aspx)

21. Beinder E. Einfluss der iatrogenen Frühgeburt auf die frühkindliche Morbidität. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 23. August 2011;215(04):133–8.

22. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, u. a. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 196(2):147.e1-147.e8.

23. Wolke D. Preterm and low birth weight babies. E Sage Handb Dev Disord Sage Lond. 2011;

24. Linsell L, Johnson S, Wolke D, O'Reilly H, Morris JK, Kurinczuk JJ, u. a. Cognitive trajectories from infancy to early adulthood following birth before 26 weeks of gestation: a prospective, population-based cohort study. *Arch Dis Child*. April 2018;103(4):363–70.

25. Rüdiger M, Reichert J, Arnold K, Druschke D, Schmitt J. Langfristige gesundheitliche und monetäre Folgen von Frühgeburt – eine prospektive Kohortenstudie. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 3. November 2015;219(S 01):FV16\_6.

26. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise J-M. Evidence on the Benefits and Harms of Screening and Treating Pregnant Women Who Are Asymptomatic for Bacterial Vaginosis: An Update Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 5. Februar 2008;148(3):220.

27. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3).
28. Hackelöer B-J. Vermeidung der Frühgeburt – wem nützen unsere Strategien? *Gynäkol.* 1. Oktober 2016;49(10):771–83.
29. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P, for the Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19. Dezember 2017;318(23):2317.
30. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, u. a. Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq 34$  weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study: Vaginal progesterone decreases risk of preterm birth in singleton pregnancy with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* September 2016;48(3):308–17.
31. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Oktober 2015;213(4):479–87.
32. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. Mai 2008;31(5):579–87.
33. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies?: 10-14-week cervical sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Februar 2003;21(2):140–4.
34. Helmer H. Die Frühgeburt – Prävention, Diagnose und Interventionen. *Frauenheilkd Up2date.* 5. Juli 2013;7(03):223–34.

35. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt [Internet]. [zitiert 10. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/leitlinie/medikamentoese-wehenhemmung-bei-drohender-fruehgeburt-331/>
36. Kainer F. Facharztwissen Geburtsmedizin. 3. Auflage. Urban & Fischer; 2016. p. 763-774.
37. Elovitz MA, Wang Z, Chien EK, Rychlik DF, Phillippe M. A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth. *Am J Pathol.* November 2003;163(5):2103–11.
38. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Cheol Kim J, Mee Kim Y. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Juli 2001;15(s2):41–56.
39. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* April 2013;84(4-s):S170–80.
40. Practice Bulletin No. 171 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* Oktober 2016;128(4):931–3.
41. Bühner C, Felderhoff-Müser U, Kribs A, Roll C, Völkner A, Gembruch U, u. a. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219(01):12–9.
42. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, u. a. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6).
43. Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium Channel Blockers as Tocolytics: Principles of Their Actions, Adverse Effects and Therapeutic Combinations. *Pharmaceuticals.* Juni 2013;6(6):689–99.



44. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine for the management of preterm labor. A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2011;204(2):134.e1-134.20.
45. Voigt F, Farrokh A, Franz C, Maass N, Stickeler E, Goecke T. Tokolyse – Update 2016. Bd. 49. 2016.
46. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 212(4):505.e1-505.e13.
47. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in Pregnancy: Applications and Safety. *Amer J Perinatol*. 19. März 2012;29(03):175–86.
48. Neilson J, West H, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2).
49. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(6). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004452.pub3>
50. Hösli I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O. Tocolysis for preterm labor: Expert opinion. *Arch Gynecol Obstet*. 1. April 2014;289(4):903–9.
51. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8).
52. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).

53. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3).
54. Norberg H, Kowalski J, Maršál K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* September 2017;124(10):1567–74.
55. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12).
56. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12).
57. Kenyon S, Taylor D, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *The Lancet.* 357(9261):989–94.
58. Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3).
59. Berghella V, Baxter J, Harvey C, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [zitiert 22. November 2019]. S. CD007235. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007235>
60. Varley-Campbell J, Mújica-Mota R, Coelho H, Ocean N, Barnish M, Packman D, u. a. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* März 2019;23(13):1–226.
61. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Borisova VY, Bolotskikh VM. Do PAMG-1 or pHIGFBP-1 biomarkers improve the prediction of imminent spontaneous

preterm delivery in PTL symptomatic women with non-obvious cervical length (CL)? Am J Obstet Gynecol. Januar 2017;216(1):S11–2.

62. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis: Prediction of preterm delivery using PAMG-1, fFN and pHGFBP-1 tests. Ultrasound Obstet Gynecol. Oktober 2018;52(4):442–51.

63. Kumari A, Saini V, Jain PK, Gupta M. Prediction of Delivery in Women with Threatening Preterm Labour using Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 and Cervical Length using Transvaginal Ultrasound. J Clin Diagn Res JCDR. September 2017;11(9):QC01–4.

64. Fuchs F, Houllier M, Leparco S, Guyot A, Senat M-V, Fernandez H. Performance of cervical pHGFBP-1 test alone or combined with short cervical length to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women. Sci Rep. 7. September 2017;7(1):10856–10856.

65. Deshpande S, van Asselt A, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, u. a. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. Health Technol Assess. September 2013;17(40).

66. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. Am J Obstet Gynecol. Februar 2013;208(2):122.e1-122.e6.

67. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, u. a. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. N Engl J Med. 29. Februar 1996;334(9):567–73.

68. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, u. a. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 171(4):956–64.

69. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol.* April 2009;33(4):459–64.
70. Owen J, Szychowski JM, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, u. a. Does midtrimester cervical length  $\geq 25$  mm predict preterm birth in high-risk women? *Am J Obstet Gynecol.* Oktober 2010;203(4):393.e1-393.e5.
71. Roberts WF, Perry KG, Naef RW, Washburne JF, Morrison JC. The irritable uterus: A risk factor for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 1. Januar 1995;172(1, Part 1):138–42.
72. Röhl S, Schücking B. Das Nicht-Spüren von vorzeitigen Wehen – bei Frauen mit stationär behandelter vorzeitiger Wehentätigkeit. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 29. November 2005;209(S 2):PO\_9\_11.
73. Durnwald CP, Walker H, Lundy JC, Iams JD. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 193(3):1170–4.
74. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. November 1998;12(5):304–11.
75. Hösli I, Tercanli S, Holzgreve W. Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden Frühgeburt. *Gynäkol.* 1. Mai 2000;33(5):361–9.
76. Jung EY, Park JW, Ryu A, Lee SY, Cho S, Park KH. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res.* 1. Februar 2016;42(2):158–65.
77. Saade GR, Boggess KA, Sullivan SA, Markenson GR, Iams JD, Coonrod DV, u. a. Development and validation of a spontaneous preterm delivery predictor

in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Mai 2016;214(5):633.e1-633.e24.

78. Schneider-Schulze C, Hänel M, Schöning D von, Weichert A, Henrich W, Tucher E von. Fetales Fibronektin und Zervixlänge zur Prädiktion einer Frühgeburt bei symptomatischen Schwangeren. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 3. November 2015;219(S 01):P07\_3.

79. van Baaren G-J, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, u. a. Predictive Value of Cervical Length Measurement and Fibronectin Testing in Threatened Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6).

80. Hermans FJR, Bruijn MMC, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, u. a. Risk stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1. Juli 2015;94(7):715–21.

81. Bruijn M, Vis J, Wilms F, Oudijk M, Kwee A, Porath M, u. a. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1. November 2016;123(12):1965–71.

82. Esplin M, Elovitz MA, Iams JD, et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA.* 14. März 2017;317(10):1047–56.

83. Honest H, Forbes C, Durée K, Norman G, Duffy S, Tsourapas A, u. a. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 13. Oktober 2009;13(43):334.

84. Nikolova Tanja, Bayev Oleg, Nikolova Natasha, Di Renzo Gian Carlo. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent

spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015;43(4):395.

85. Kagan K, To M, Tsoi E, Nicolaides K. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1. Dezember 2006;113:52–6.

86. Wagner P, Sonek J, Heidemeyer M, Schmid M, Abele H, Hoopmann M, u. a. Repeat Measurement of Cervical Length in Women with Threatened Preterm Labor. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 20. Juli 2016;76(07):779–84.

87. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 1. November 2014;211(5):532.e1-532.e9.

88. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. Januar 2010;35(1):54–64.

89. Sotiriadis A, Kavvadias A, Papatheodorou S, Paraskevidis E, Makrydimas G. The value of serial cervical length measurements for the prediction of threatened preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1. Januar 2010;148(1):17–20.

90. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1. März 2012;206(3):234.e1-234.e5.

91. Naim A, Haberman S, Burgess T, Navizedeh N, Minkoff H. Changes in cervical length and the risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Mai 2002;186(5):887–9.

92. Iams JD. Cervical length--time to report the rate of change? *Am J Obstet Gynecol.* 1. November 2014;211(5):443.

93. Melamed N, Hirsch L, Meizner I, Bardin R, Wiznitzer A, Yogev Y. Is measurement of cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* Dezember 2014;44(6):661–8.
94. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. März 2015;45(3):358–62.
95. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. April 2005;25(4):353–6.
96. Fox NS, Jean-Pierre C, Predanic M, Chasen ST. Short cervix: is a follow-up measurement useful? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. Januar 2007;29(1):44–6.
97. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. Juni 2003;21(6):552–5.
98. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA, u. a. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* April 2007;109(4):863–9.
99. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, u. a. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations: Cervical length and prematurity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* September 2001;18(3):204–10.
100. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30. Dezember 2002;10(3):161–6.

101. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1. November 1992;2(6):402–9.
102. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol.* 1. April 2005;192(4):1060–6.
103. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 12. Dezember 2002;18(3):200–3.
104. Maloni JA, Kutil RM. Antepartum Support Group for Women Hospitalized on Bed Rest. *MCN Am J Matern Nurs.* 2000;25(4).
105. Vidaeff AC, Ramin SM, Gilstrap LC, Alcorn JL. Characterization of corticosteroid redosing in an in vitro cell line model. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Oktober 2004;191(4):1403–8.
106. Crowther C, McKinlay C, Middleton P, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7).
107. Bergmeister B, Postlbauer C, Altendorfer C, Hefler L. Intra-amniotic Sludge – eine retrospektive Analyse. In Salzburg Congress; 2018. S. s-0038-1648254.
108. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, Gorur A, Gotsch F, Webster P, u. a. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* Januar 2008;198(1):135.e1-135.e5.
109. Hatanaka AR, Mattar R, França MS, Kawanami TE, Rolo LC, Araujo Júnior E, u. a. Perinatal Outcome of Pregnant Women With “Sludge” Signal in the Amniotic Fluid. *Ultrasound Med Biol.* Mai 2013;39(5):S89.



110. Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Hamza A, Schlaegel F, Takacs Z, Solomayer E. Cervical Strain Elastography in Pregnancy and Association with Maternal Factors. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 3. März 2015;38(01):71–7.
111. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, u. a. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Juli 2019;98(29):e16449.
112. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health*. April 2017;Volume 9:245–54.
113. von Schöning D, Fischer T, von Tucher E, Slowinski T, Weichert A, Henrich W, u. a. Cervical sonoelastography for improving prediction of preterm birth compared with cervical length measurement and fetal fibronectin test. *J Perinat Med*. 1. Januar 2015;43(5).
114. Oturina V, Hammer K, Möllers M, Braun J, Falkenberg MK, de Murcia KO, u. a. Assessment of cervical elastography strain pattern and its association with preterm birth. *J Perinat Med*. 27. Januar 2017;45(8).
115. Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, Römer A, Kühnert M, Schmidt S. Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. August 2003;189(2):532–9.
116. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, u. a. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women: *Obstet Gynecol*. Dezember 2017;130(6):1183–91.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Frühgeburten weltweit 2010. Abbildung aus (6).....	9
Abbildung 2:	Common pathway der Wehentätigkeit aus (10) .....	10
Abbildung 3:	Vorgehen bei sonografisch nachgewiesener Zervixverkürzung. Abbildung nach (34).....	16
Abbildung 4:	Indikationen und Kontraindikationen zur Tokolyse. Abbildung nach (4).....	22
Abbildung 5:	Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung und zum Geburtszeitpunkt. Schwangerschaften, die innerhalb der ersten 7 Tage zu einer Geburt geführt haben, sind schwarz hervorgehoben.....	44
Abbildung 6:	Erste und zweite Zervixlängenmessung. Schwangerschaften, bei denen es innerhalb von 7 Tagen zu einer Frühgeburt kam, sind schwarz hervorgehoben.....	45
Abbildung 7:	ROC Kurvenanalyse von: Geburt innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Zervixlängenmessung.....	50
Abbildung 8:	ROC Kurvenanalyse von: Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche .....	51
Abbildung 9:	Erste und zweite Zervixlängenmessung. Links zeigen die dunkelgrauen Punkte eine Geburt innerhalb von 14 Tagen, rechts zeigen die dunkelgrauen Punkte eine Geburt vor der 34+0 SSW. Abbildung aus (86).....	52
Abbildung 10:	ROC-Kurvenanalyse für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen. Die Auswertung erfolgte basierend auf Daten die in Tabelle 10 dargestellt sind. Abbildung aus (86).....	54
Abbildung 11:	ROC-Kurvenanalyse für eine Geburt vor der 34. SSW. Die Auswertung erfolgte basierend auf Daten die in Tabelle 10 dargestellt sind. Abbildung aus (86).....	55

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikofaktoren der Frühgeburt (2–4,8–16) .....	11
Tabelle 2:	Diagnostik bei drohender Frühgeburt. Tabelle nach (4).....	20
Tabelle 3:	Merkmale der Population .....	40
Tabelle 4:	Häufigkeiten der Merkmale der Studienpopulation .....	42
Tabelle 5:	Eigenschaften der Studienpopulation .....	43
Tabelle 6:	Univariate logistische Regressionsanalyse um eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Untersuchung und vor der 34. SSW vorherzusagen .....	46
Tabelle 7:	Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen in Abhängigkeit der ersten und zweiten Zervixlängenmessung ..	47
Tabelle 8:	Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt vor der 34. SSW in Abhängigkeit der ersten und zweiten Zervixlängenmessung ..	48
Tabelle 9:	Regressionsmodelanalyse für die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen und vor der 34. SSW	49
Tabelle 10:	Univariate logistische Regressionsanalyse um eine Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Untersuchung und vor der 34. SSW vorherzusagen. Tabelle nach (86). .....	53
Tabelle 11:	Regressionsmodellanalyse für die Vorhersagbarkeit einer Frühgeburt innerhalb von 14 Tagen und vor der 34. SSW. Tabelle nach (86). .....	56

## 6.4 Brief an niedergelassene Gynäkologen



Frauenklinik . Calwerstraße 7 . 72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Frauenklinik

Mutter-Kind-Zentrum  
Gynäko-Onkologie  
Brustklinik und  
rekonstruktiv-ästhetische  
Brustoperationen  
Fertilitätszentrum

Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. D. Wallwiener

Calwerstraße 7  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-8 26 81  
Fax 07071/29- 53 81

e-mail: [diethelm.wallwiener@med.uni-tuebingen.de](mailto:diethelm.wallwiener@med.uni-tuebingen.de)  
[www.uni-frauenklinik-tuebingen.de](http://www.uni-frauenklinik-tuebingen.de)

Tübingen, den xx.12.2014

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir sind an dem Outcome von Patientinnen interessiert, die sich während der Schwangerschaft aufgrund einer Zervixinsuffizienz bei uns in stationärer Betreuung befanden.

Ihre Patientin, **Frau xx, xx, geboren am xx.xx.xx** wurde bei uns behandelt, sie hat aber nicht an der Universitäts-Frauenklinik entbunden.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns mitteilen könnten, wann, wo und wie (per Sectio oder Spontangeburt) die Patientin entbunden hat und wie schwer das Kind bei Geburt war.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Karl Oliver Kagan, Mareike Heidemeyer und Tanja Berner

## 6.5 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan, Leitender Oberarzt der Pränataldiagnostik in Tübingen.

Die Datenerhebung wurde von Tanja Berner und mir eigenständig durchgeführt. Tanja Berner verwertet die erhobenen Daten von Zwillingsschwangerschaften in ihrer Arbeit.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen benutzt zu haben.

Sonthofen, den 25.05.2021

## 6.6 Veröffentlichungen

Wagner P, Sonek J, Heidemeyer M, Schmid M, Abele H, Hoopmann M, u. a.  
Repeat Measurement of Cervical Length in Women with Threatened Preterm  
Labor. Geburtshilfe & Frauenheilkunde. 20. Juli 2016; 76(07):779–84.

## 6.7 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. D. Wallwiener danke ich für die Möglichkeit an der Universitätsfrauenklinik Tübingen zu promovieren.

Außerordentlich und von Herzen bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. K. O. Kagan für die Überlassung des spannenden Themas, seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung, seine regelmäßigen Ermutigungen und Nachfragen, seine stetige Erreichbarkeit, sowie seine unermüdliche Geduld während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke Tanja Berner, für die mühselige, aber auch lustige gemeinsame Datenerhebung.

Außerdem danke ich all meinen Freunden, die mich immer wieder ermutigt haben weiter zu machen, insbesondere Lisa und Valli für das zur Verfügung stellen ihres ruhigen Büros. Anni, Jule, Lisa und Regina danke ich außerdem für ihre bedingungslose Bereitschaft meine Kinder zu hüten und Lotta für ihre immerwährende seelische und moralische Unterstützung.

Mein größter Dank gilt jedoch meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich auf jede mögliche Weise unterstützen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden. Außerdem danke ich von Herzen meinen Brüdern, die mir immer zur Seite stehen.

Ein besonderer Dank geht an meinen Mann für seine Liebe, seine Geduld und grenzenlose Unterstützung und an meine zwei Söhne, die mich unglaublich glücklich machen.