

# Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern zur Prädiktion der Frühgeburtlichkeit bei asymptomatischen Schwangeren

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Lisa Cerasani-Pieper, geb. Pieper  
Bonn-Beuel

2007

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Annegret Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.09.2007

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin im Zentrum  
Frauenheilkunde des Fachbereiches Medizin der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
1 Einleitung	7
1.1 Frühgeburtlichkeit	7
1.2 Zervixlänge	10
1.3 Bakterielle Vaginose (BV)	12
1.4 Estriol	15
1.5 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.2 Methoden	19
2.2.1 Zervixlängenmessung	19
2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose	21
2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel	22
2.3 Angaben zur Statistik	23
2.4 Ethikkommission	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Gesamtübersicht	25
3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen	29
3.3 Bakterielle Vaginose	38
3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen	39
3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern	47
4 Diskussion	52
4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt	52
4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix	53
4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis	57
4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels	60
4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern	62

5	Zusammenfassung	67
6	Anhang	69
6.1	Literaturverzeichnis	69
6.2	Abbildungsverzeichnis	75
6.3	Tabellenverzeichnis	76
6.4	Patientenaufklärungsbogen	79
6.5	Patientenerfassungsbogen	81
6.6	Danksagung	82
6.7	Lebenslauf	83

## Abkürzungen

BV:	Bakterielle Vaginose
CTG:	Kardiotokogramm
CTRH:	Corticotropin releasing hormon
E3:	unkonjugiertes Estriol
DHEA-S:	Dehydroepiandrosteronsulfat
Entb.:	Entbindung, Partus
Ø Entbzpt.:	Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt
EUG:	Extrauterin gravidität
FFN:	Fetales Fibronectin
FG:	Frühgeburt
G-CSF:	(Granylozyten) Colony stimulating factor
IL:	Interleukin
IUFT:	Intrauteriner Fruchttod
IVF:	In Vitro Fertilisation
n:	Zahl der Studienteilnehmerinnen
ng:	Nanogramm
p. m.:	post menstruationem
p.o.:	per os
RR:	relatives Risiko
SIH:	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW:	Schwangerschaftswoche
Sectio caes.:	Sectio caesarea

TAS:	transabdominale Sonographie
TMB:	Tertramethylbenzidin
TNF:	Tumornekrosefaktor
TVS:	Transvaginalsonographie
U:	Untersuchungszeitraum
U1:	Untersuchungszeitraum von der 13. bis zur 18. SSW
U2:	Untersuchungszeitraum von der 19. bis zur 27. SSW
U3:	Untersuchungszeitraum von der 28. bis zur 34. SSW
vs:	versus
Z:	Zervixlänge

## 1 Einleitung

### 1.1 Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburt stellt weltweit die wichtigste Ursache der perinatalen Morbidität und Mortalität dar (Mc Cormic, 1985). Die Mortalität Frühgeborener liegt ca. 120-mal höher als für Termingeborene. Die überlebenden Frühgeborenen sind je nach Gestationsalter mit einer nicht unerheblichen Kurz- und Langzeitmorbidität belastet (Gomes et al., 1995; Hack et al., 1994; Wood et al., 2000). Mit dem Anstieg der Überlebenschancen von sehr kleinen Frühgeborenen (< 28. SSW) hat auch die Zahl der Kinder mit neurologischen und anderen Behinderungen zugenommen (Hack et al., 1994). Sechzig Prozent aller neonatologischen Todesfälle betreffen Frühgeborene vor der 30. SSW und 50% aller Fälle mit Zerebralparese betreffen Frühgeborene vor der 32. SSW (Goffinet et al., 1997).

Trotz erheblicher Anstrengungen in der Prävention der Frühgeburt, ist die Inzidenz in den letzten 10 Jahren in den meisten europäischen Ländern und den USA mit 6-10% konstant geblieben oder hat sogar zugenommen (Hösli et al., 2000; Venutraet et al., 2001). In Deutschland lag im Jahr 2003 der Anteil der Frühgeborenen bei 8,9%. Das Frühgeburtsrisiko ist bei Zwillingen 7- bis 10-mal höher als bei Einlingsschwangerschaften (Goldberg et al., 1995).

Laut Definition der WHO ist eine Frühgeburt definiert als Schwangerschaftsalter < 37+0 SSW. Als Geburten werden Feten mit einem Geburtsgewicht  $\geq 500$  g oder einer Länge von  $\geq 25$  cm definiert. Seit der Veränderung des Personenstandgesetzes im März 1994 liegt das für eine Tot- und Fehlgeburt maßgebende Gewicht der Leibesfrucht bei 500 g (Wolff et al., 1997). Alle Lebendgeburten sind meldepflichtig.

Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien die belegen, dass die Frühgeburt keine einheitliche Ursache hat, sondern ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt (Künzel, 1995). Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit können mütterlich, fetal oder sozioökonomisch begründet sein.

**Tabelle 1: Frühgeburtsursachen**

---

**Soziodemographische Faktoren**

- Sozialschichtverhalten
- Ökologische Gegebenheiten
- Berufstätigkeit
- Familienstand und Partnerbeziehung
- Nationale und rassische Zugehörigkeiten
- Genussmittelkonsum

**Maternale Ursachen**

1. Schwangerschaftsanamnese

- Z.n. Frühgeburt
- Z.n. Fehlgeburt

2. Mütterliche Erkrankungen

- Plazentationsstörungen
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Vorbestehende essentielle Hypertonie, Präeklampsie / SIH
- Infektionen der Harnwege, aufsteigend oder systemisch

3. Uterine Ursachen

- Fehlbildungen des Uterus
- Myome
- Zervixinsuffizienz

**Fetale Ursachen**

- Alloimmunopathien
- Mehrlinge
- Chromosomale Störungen
- Fehlbildungen
- Wachstumsretardierung

---

Quelle: adaptiert aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“ (Künzel, 1995)



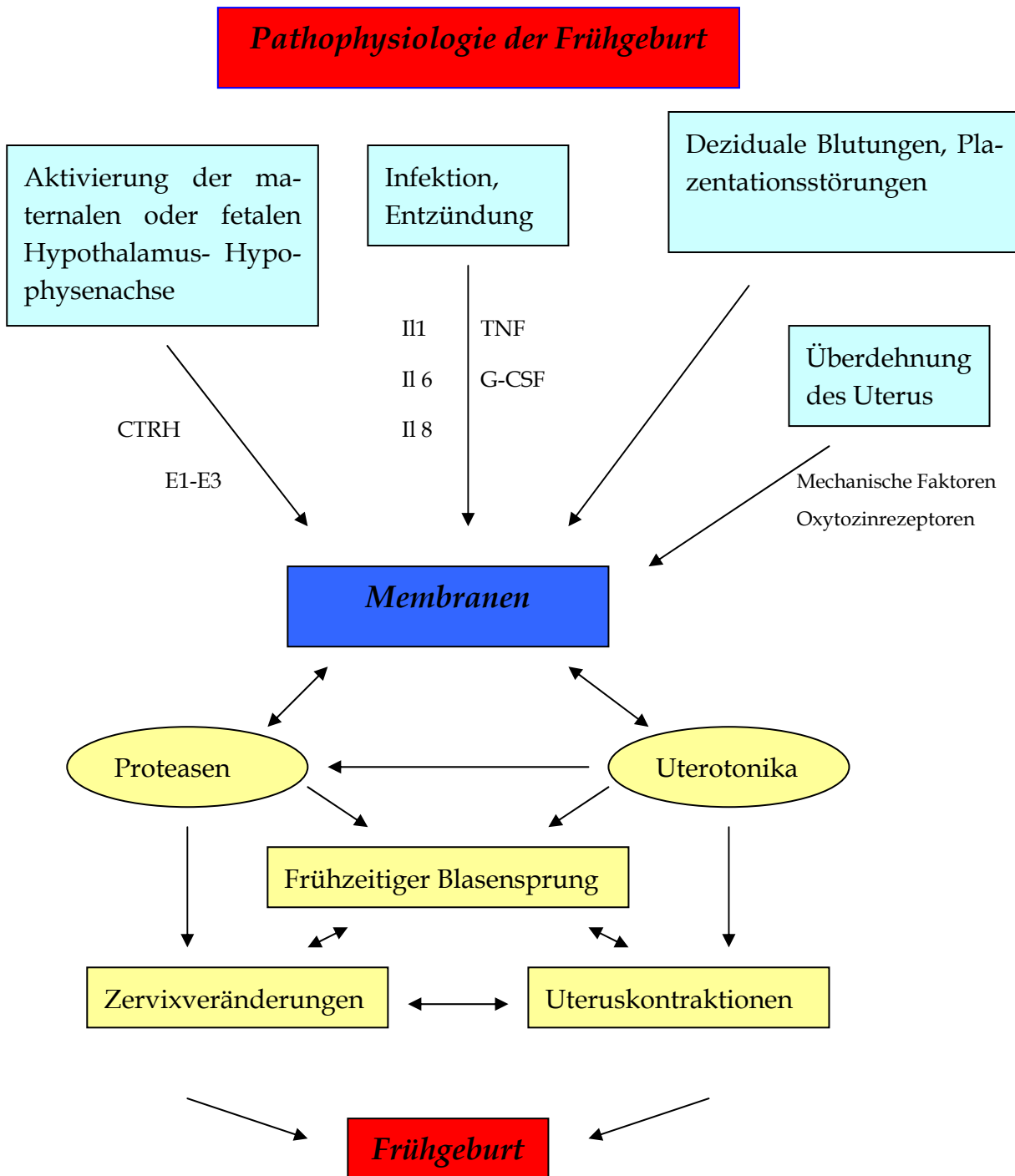


Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998)

Bei Betrachtung der Pathophysiologie der Frühgeburtlichkeit (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), wird das Zusammenspiel mehrerer Faktoren sehr deutlich. So kommt es durch mechanische, biochemische und entzündliche Faktoren zur Membran-

aktivierung. Diese kann wiederum zur Bildung und Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen führen, die eine Zervixinsuffizienz verursachen können. Eine Bildung und Ausschüttung von Adrenalin und Oxytocin kann zu Uteruskontraktionen und zu einem vorzeitigen Blasensprung führen. All diese Faktoren zusammen eröffnen den Weg für eine mögliche Frühgeburt. Lockwood betonte ganz besonders, dass es keinen alleinigen Pathomechanismus als Ursache für die Frühgeburt, für das „Entlarven der magischen Kugel“ gibt, sondern dass die Verwicklung mehrerer Faktoren den Weg der Frühgeburt bahnen (Lockwood et al., 1998).

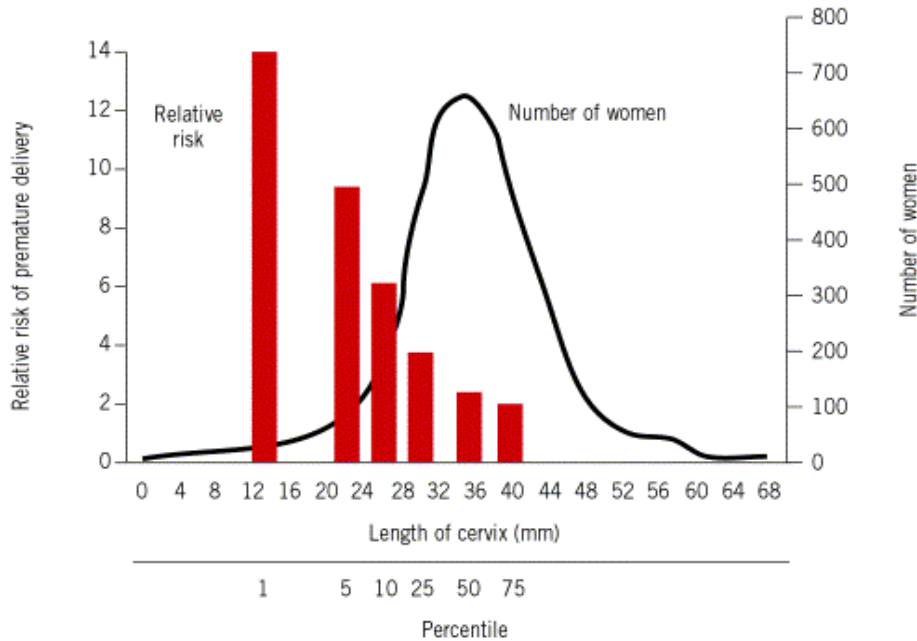
## **1.2 Zervixlänge**

Die Zervix uteri unterliegt während der Schwangerschaft, Geburt und Nachgeburtsperiode intensiven Umbauvorgängen. Sie besteht vorwiegend aus kollagenem Bindegewebe mit einem Anteil glatter Muskulatur von nur 8% (Schwahn et al., 1966). Ihre Funktion ist daher nicht mit einem muskulären Sphinkter vergleichbar, sondern hängt von der Regulation durch das Bindegewebe ab. Dieses besteht aus extrazellulärer Matrix, die sich v.a. aus Kollagenen, Proteoaminoglykanen, Elastin und Glykoproteinen zusammensetzt und einzelne Zellen umgibt. Eine Änderung der Zervixstruktur im Laufe der Schwangerschaft wird einer Änderung des Kollagengehaltes sowie des Kollagenkatabolismus zugeschrieben (Uldbjerg et al., 1982). Bei einer vorzeitigen Zervixreifung beobachtet man eine Zunahme der Löslichkeit des Kollagens, einen Anstieg der Aktivität von Kollagenasen und der Leukozytenelastase und so eine Abnahme des Kollagens. Bereits 1865 vermutete Gream, dass eine weiche Zervix als Ursache einer Frühgeburt zu interpretieren war. Wood et al. (2000) führten als erste systematische Untersuchungen zur Zervixlängenmessung durch und beschrieben den Zusammenhang zwischen kurzer Zervix und Frühgeburt. Die größte Studie, die den Zusammenhang zwischen Zervixverkürzung und erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt nachgewiesen hat, wurde durch Papiernik et al. (1986) in einer Studie von mehr als 8000 Schwangeren durchgeführt. Taipale and Hiilesmaa et al. (1998) beschrieben in einer Studie mit über 3000 Schwange-

ren ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer Zervixlängenverkürzung in der 18.-22. SSW und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko.

Im Laufe der Jahre hat sich als bevorzugte Methode der Beurteilung der Zervix in graviditate weitgehend die Transvaginalsonographie (TVS) als Routineverfahren durchgesetzt. Hierbei ist es möglich, die gesamte Zervixlänge zu beurteilen. Eine innere Trichterbildung wird bei der vaginalen Tastuntersuchung nicht erfasst. Bishop definierte charakteristische klinische Eigenschaften der Zervix, die sich vor Geburtsbeginn verändern. Trotz dieser Kriterien wurde in einer europäischen randomisierten Studie gefunden, dass die klinische vaginale Routineuntersuchung die Erkennung der Frühgeburt nicht verbessert (Buekens et al., 1997). Eine transabdominale Ultraschalluntersuchung (TAS) der Zervix hat sich in der Routine ebenfalls nicht bewährt, da eine exakte Darstellung in nur weniger als 50% gelingt (To et al., 2000). Auch bei der TVS können jedoch anatomische oder technische Probleme auftreten, die zur Verfälschung der Längenmessung führen. Deshalb ist darauf zu achten, dass die Vaginalsonde möglichst so platziert ist, dass die gesamte Zervix zur Darstellung kommt. Gomez et al. (1994) zeigten, dass die TVS die Vorhersage der Frühgeburt im Vergleich zur klinischen Untersuchung verbessert. Auch verschiedene andere Arbeiten konnten darstellen, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist (Anderson et al., 1990; Rageth et al., 1997). Dabei besteht eine negative Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Frühgeburtsrisiko (Heath et al., 1998; Iams et al., 1996). Für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften und Zwillingsschwangerschaften wurden verschiedene Normkurven aufgestellt (Althuisius et al., 1999; Okitsu et al., 1992), die alle im dritten Trimenon eine physiologische Verkürzung zeigen. So zeigte Iams et al. eine Variation der Zervixlänge in der 24. SSW und in der 28. SSW im Sinne einer Gauß-Normalverteilung. In dieser Studie lag in der 24. SSW die mittlere Zervixlänge bei 35-40 mm, in der 28. SSW bei 30-35 mm. Mehrgebärende haben statistisch gesehen einen ca. 2 mm kürzeren Mittelwert, der klinisch nicht relevant ist (Iams et al., 1996). Nach Souka et al. (1999) gilt für Zwillingsschwangerschaften ein Mittelwert der Zervixlänge in der 23. SSW von 36-38 mm.

Die folgende Abbildung gibt das relative Risiko für eine Frühgeburt in der < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW wieder. Die Zervixlängen sind im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve gestreut.



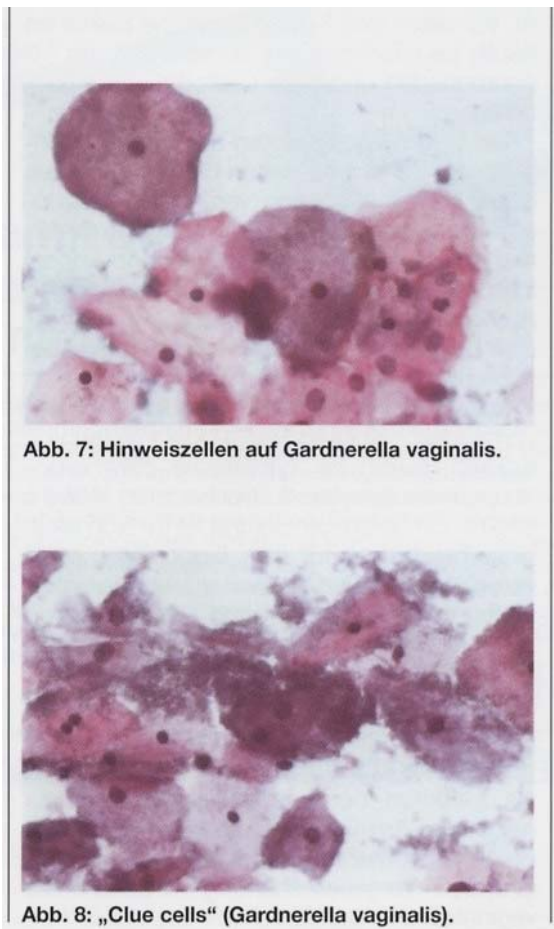
**Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996)**

### 1.3 Bakterielle Vaginose (BV)

Bei der bakteriellen Vaginose oder „Aminkolpitis“, der häufigsten Störung der Vaginalflora bei der sexuell aktiven Frau, handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion vor allem mit Gardnerella vaginalis und verschiedenen Anaerobiern. Die Prävalenz beträgt ca. 5% bei Frauen, die zur Routinevorsorgeuntersuchungen kommen und über 30% bei Frauen, die in einer Klinik für sexuell übertragene Erkrankungen betreut werden. In der Schwangerschaft liegt die Häufigkeit der BV zwischen 10 und 20 % (Hoyme et al., 2000; Martius et al., 2001). Nur 50% der betroffenen Frauen zeigen charakteristische Symptome. Definitionsgemäß gilt nach den „Amsel Kriterien“ die Diagnose der BV als gesi-

chert, wenn mindestens drei der folgenden vier Befunde erhoben werden können (Am-  
sel et al., 1983):

- 1. Düninflüssiger homogener Fluor
- 2. pH-Wert in der Scheide > 4,5
- 3. Amingeruch des Fluor (insbesondere nach Alkalisierung mit 10% KOH)
- 4. Nachweis von Schlüsselzellen im Nativpräparat.



**Abbildung 3: Darstellung der „Clue cells“ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat**

Quelle: aus „Gynäkologische Zytologie“ von W. Herting und C. Haurath, H.U.F.-Verlag

Typischerweise kommt es bei der BV zu einer Konzentrationsabnahme der fakultativ anaeroben *Lactobacillus* spp. und zu einer 1000-fachen Zunahme von anaeroben Organismen. Die am häufigsten mit BV assoziierten Mikroorganismen sind (Hill, 1993; Hillier, 1993):

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*.

Bei der BV handelt es sich also um eine Dysbiose oder Dysbalance, charakterisiert durch eine Verschiebung zu Gunsten der anaeroben Mikroorganismen und auf Kosten der fakultativ anaeroben Flora, wodurch es zu einer Verschiebung des Scheiden-pH's in den alkalischen Bereich kommt.

Die hohe Azidität im vaginalen Milieu (pH 3,8-4,2) stellt einen natürlichen Schutz gegen aufsteigende Infektionen dar. Diese wird durch Milchsäurebakterien, die so genannte Döderlein-Flora gewahrt. In der Schwangerschaft beobachtet man eine Vermehrung dieser Flora (Minkoff et al., 1984). Eine BV erhöht demnach das Risiko für aufsteigende Infektionen und stellt somit eine mögliche Ursache der Frühgeburt dar (Dudenhausen and Korebrits et al., 1995).

In den letzten Jahren ist die Zahl der Studien, die einen Zusammenhang zwischen BV und Frühgeburt untersucht haben gestiegen (Kimberlin and Andrews, 1998). So konnte in einer Studie von Riduan et al. (1993) ein Zusammenhang zwischen BV in der 16.-20. SSW und einer erhöhten Rate der Frühgeburtslichkeit festgestellt werden, nicht aber in der 28.-32. SSW. Eschenbach et al. (1984) waren eine der ersten Arbeitsgruppen, die einen Zusammenhang zwischen der BV und der Frühgeburt erforschten. Hier zeigte sich ein positiver BV-Befund bei 49% der Frauen, die vor der 37. SSW geboren haben und nur bei 24% der Frauen, die zum Geburtstermin entbunden wurden.

## 1.4 Estriol

Estriol (E3) ist neben Estradiol und Estron eines der drei natürlichen vorhandenen Estrogene. E3 wird fast nur während der Schwangerschaft gebildet und ist von einer intakten fetoplazentaren Einheit abhängig (Buster, 1983; Canez et al., 1992). Die fetoplazentare Estriolbildung führt zu einem progressiven Anstieg des E3-Spiegels im mütterlichen Kreislauf. Ab der 9. SSW kann E3 im mütterlichem Serum nachgewiesen werden und steigt kontinuierlich während des ersten und zweiten Trimenons an (Fuchs et al., 1996; Speroff et al., 1994; Stubblefield et al., 1993). Im dritten Trimenon kommt es zu einem schnelleren Anstieg des E3's und zu einem charakteristischen Peak ca. 3-5 Wochen vor dem Entbindungstermin (Dame et al., 1987; Hedriana et al., 2001).

Volume 184, Number 2  
Am J Obstet Gynecol

Hedriana et al 127

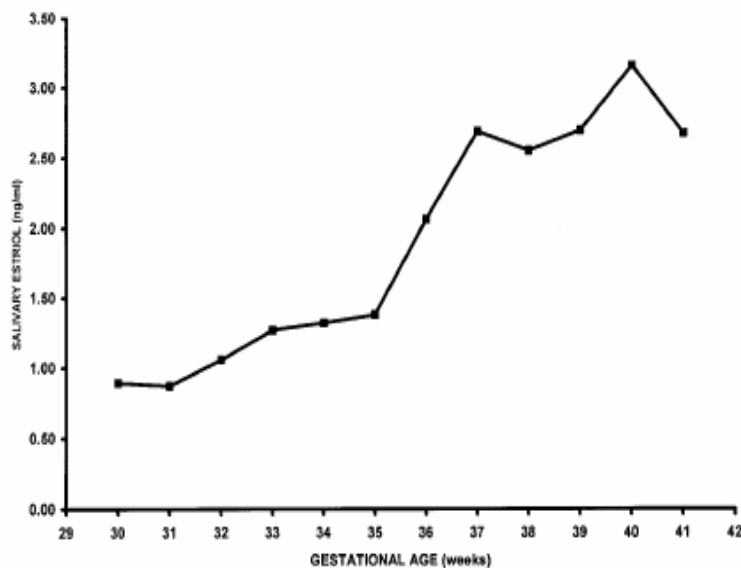
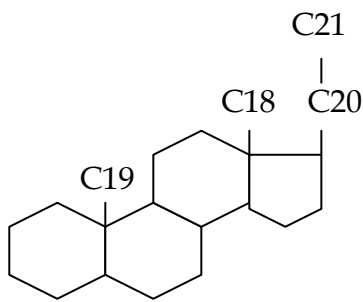


Fig 2. Salivary estriol production across last 10 weeks of pregnancy displayed as median salivary estriol production at each week of gestation. Surge of increased salivary estriol production is apparent at 35 weeks' gestation.

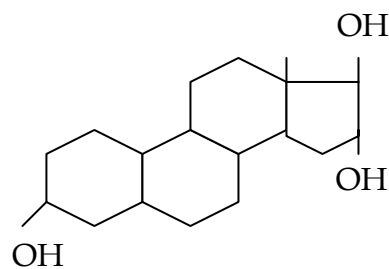
### Abbildung 4: Speichlestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung

Quelle: aus Hedriana et al.: "Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term". Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 123-130

Im mütterlichen Kreislauf wird E3 rasch in der Leber konjugiert und anschließend über die Niere ausgeschieden (Halbwertszeit ca. 20 min.) (Buster, 1983). Aus diesem Grund kann über die Estriolbestimmung im mütterlichen Blut auf die fetale Produktionsrate geschlossen werden. Im Zusammenhang mit dem Einsetzen spontaner Geburtswehen wird ein schneller Anstieg der maternalen Estrogenplasmakonzentration (Estriol und Estradiol) und eine langsame Zunahme der Progesteronkonzentration beschrieben (Lachelin et al., 1984). Die Zunahme der Estrogene bewirkt eine vermehrte Prostaglandinsynthese. Diese wiederum bewirken eine verstärkte Expression von Gap junctions zwischen Myometriummzellen (Connexin-43), von uterinen maternalen Oxytocin-Rezeptoren und die Reifung der Zervix. Durch diese Kaskade erfolgt schließlich das Einsetzen der Geburtswehen und der Geburt.



**Abbildung 5: Steroidgrundgerüst**



**Abbildung 6: Estriol**

Chemische Formel des Estriol: Charakteristisch ist der aromatische A-Ring mit der Hydroxylgruppe (Phenolgruppe). Die spezifische Aktivität der einzelnen Östrogene wird v. a. durch die Liganden am C-17-Atom bestimmt (Feige et al., 1997).

Speichel stellt eine gute Matrix zur Erfassung des E3's dar, da das Speichelestriol mit der Konzentration des freien E3's des mütterlichen Blutes gut korreliert (McGregor et al., 1995). Einige Studien, wie die von Heine et al. (1999) konnten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Speichel-E3 und einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt bei asymptomatischen und symptomatischen Schwangeren darlegen. Ebenso wurde gezeigt, dass die Bestimmung des Speichel-E3's eine Hilfe für die Identifizierung von



Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt (James et al., 1995) oder eine bessere Einschätzung des Geburtstermins sein kann (Hedriana et al., 2001).

## 1.5 Fragestellung

Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit der Frühgeburtlichkeit, ihren Ursachen, Risikofaktoren sowie der Möglichkeit einer besseren Risikoabschätzung. Durch herkömmliche diagnostische Möglichkeiten werden Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt nur teilweise erkannt. Es stellt sich die Frage, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden, wie die Messung der Zervixlänge in Kombination mit biochemischen Markern, der Bestimmung von Speichelestriol und Untersuchung auf bakterielle Vaginose, eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen kann.

Insbesondere sollen folgende Fragen untersucht werden:

- Bestehen einzelne Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge, dem Speichelestriol, der BV und dem Entbindungszeitpunkt? Eignet sich einer oder alle Parameter zur Vorhersage der Frühgeburt in einem Niedrig-Risiko-Kollektiv?
- Gibt es Unterschiede dieser Parameter in der Risiko- und in der Frühgeburten-Gruppe?
- Welche Rolle spielt das anamnestische Risiko?
- Wie Verhalten sich die Parameter untereinander. Sind es unabhängige Variablen oder bestehen Korrelationen unter den Parametern?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien**

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie wurde im Rahmen des Fehlbildungsscreenings im Bereich für Pränatale Medizin an der Universität Lübeck im Zeitraum Juli 2001 bis Mai 2002 evaluiert. In die Studie eingeschlossen wurden asymptomatische Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften zwischen der 13. und 34. SSW. Als primäre Ausschlusskriterien wurden definiert: fetale Fehlbildungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, präexistente Hypertonie oder sonstige schwere mütterliche Erkrankungen, die zu einer Frühgeburt prädisponieren. Als sekundäre Ausschlusskriterien wurden Frühgeburten wegen mütterlicher Indikationen wie Präeklampsie, Plazentainsuffizienz oder jeglichen anderen mütterlichen und kindlichen Indikationen wie Wachstumsretardierung oder pathologisches CTG definiert. Die Patientinnen wurden schriftlich und mündlich über die Studie informiert und aufgeklärt, ihr Einverständnis anhand eines Aufklärungsbogens dokumentiert (Aufklärungsbogen siehe Anhang). Bei jeder Patientin wurden folgende Parameter erhoben:

- Zervixlänge
- Speichelestriolbestimmung
- Schnelltest auf BV.

Insgesamt wurden 380 Patientinnen untersucht. Die Erhebungen fanden in drei Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht. Durch den Patientenerfassungsbogen (siehe Anhang) wurde die geburtshilfliche Anamnese erfasst.

Insgesamt wurden 29 Studienfälle ausgeschlossen: fehlende Entbindungsdaten (n=15), Totgeburten / Spätaborte (n=5) und primäre Sectio caesareae < 37. SSW bei Ausschlusskriterien (n=9). Es standen somit 351 Patientinnen zur Auswertung zur Verfügung.

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt wurden definiert: Z.n. Frühgeburt < 37. SSW (< 37+0), Z.n. Konisation, Z.n.  $\geq 3$  Frühaborten < 15. SSW, Z.n.  $\geq 3$  Abruptiones < 15. SSW, Z.n. Spätabort > 16. SSW, Z.n. Abruptio > 16. SSW, Mehrgebärende > 3 Entbindungen, Mehrlingsschwangerschaften.

Als Frühgeburt wurde eine Geburt vor der Vollendung der 37. SSW p.m. entsprechend einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen p.m. definiert. Die Bestimmung des Gestationsalters erfolgte auf Grund der Regelanamnese und / oder durch Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (Scheitel-Steißlänge des Embryos).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Zervixlängenmessung**

Die Messung der Zervix fand bei geleerter Blase in Rückenlage durch transvaginale Ultraschalluntersuchung statt: eine 7,5 MHz-Vaginal-Sonde mit Kondom wurde vorsichtig in die Fornix anterior der Vagina eingeführt. Der Longitudinalschnitt zeigte das Os externum, das Os internum, den Zervikalkanal und die Zervixmucosa. Es sollte kein Druck auf die Zervix ausgeübt werden, da dies die Zervixlänge fälschlicherweise erhöht. Das Verhältnis zwischen vorderer und hinterer Muttermundlippe sollte 1:1 betragen. Die Länge der Zervix wurde zwischen äußerem und innerem Muttermund gemessen, die Messung sollte dreimal wiederholt werden. Vereinbarungsgemäß wurde bei gleich optimaler Bildqualität die kürzeste Messung gewertet. Als Normalbefund galt eine Zervixlänge > 30 mm. Fand sich eine trichterförmige Eröffnung des inneren Muttermundes, wurde die Restzervixlänge gemessen. Die Zervixlängenmessung erfolgte durch erfahrene Ärzte der Abteilung für Pränatalmedizin. Die Reproduzierbarkeit zwischen zwei Untersuchungen bzw. Untersuchern ist sehr gut und liegt bei 3 bzw. 4 mm Differenz bzw. < 10% (Hack et al., 1994; Hösli et al., 2000; Künzel et al., 1995; Wood et al., 2000).

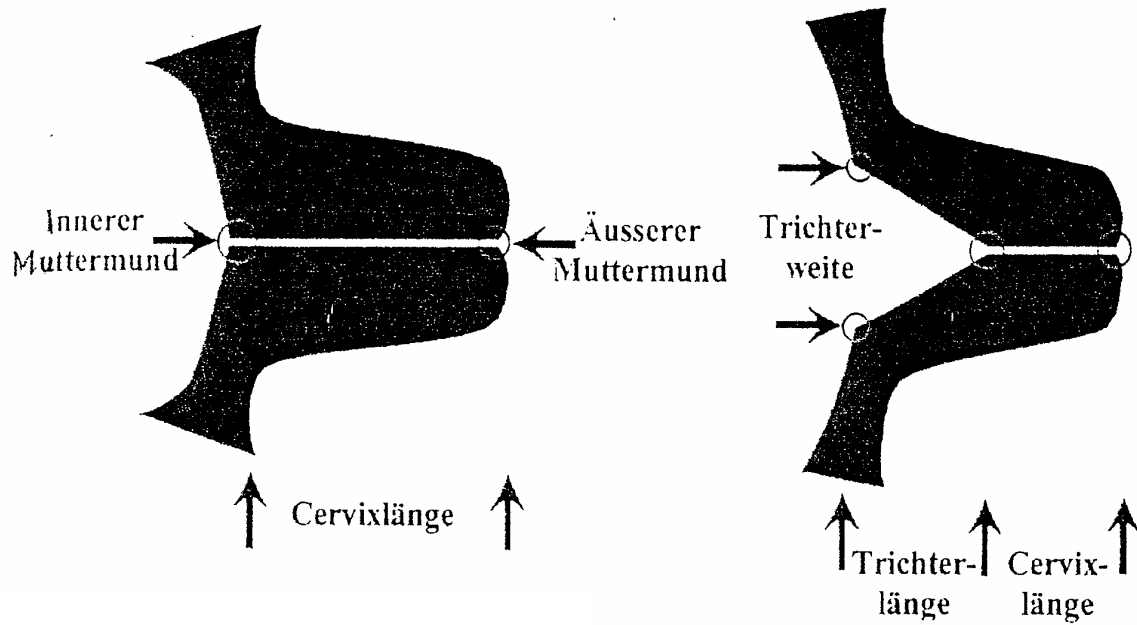
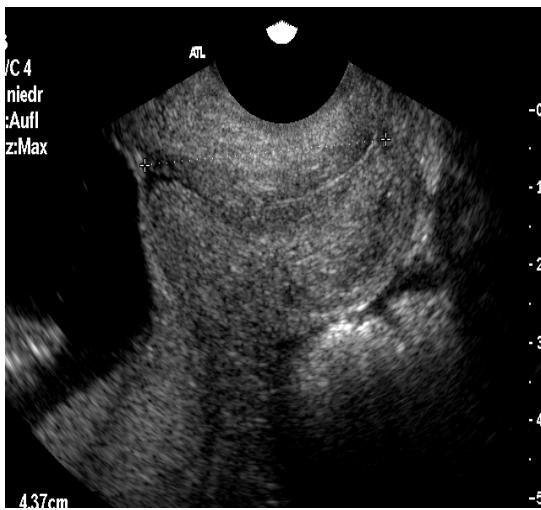
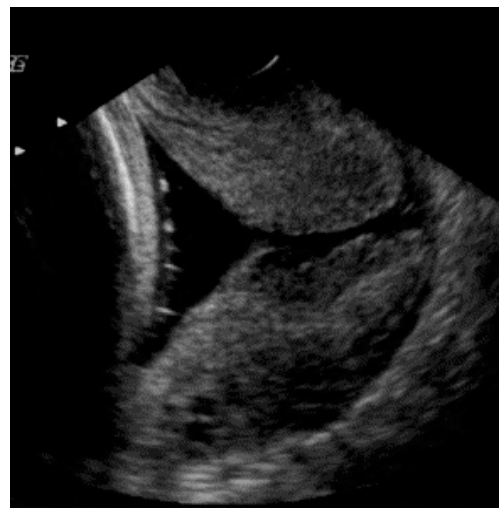


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung



a) Normalbefund



b) Trichterbildung

Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge

Ab einer gemessenen Zervixlänge von  $\leq 25$  mm wurde folgendes Procedere eingeleitet:

Zervixlänge

- $\leq 25$  mm: Kontrolle in einer Woche, körperliche Schonung
- $\leq 20$  mm: Hospitalisierung, körperliche Schonung, ggf. Tokolyse mit Atosiban, ggf. Lungenreifeinduktion
- $\leq 15$  mm Hospitalisierung, Atosiban, Anbieten einer prophylaktischen Cerclage (Mc Donald, max. 23. SSW).

### 2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose

Die Untersuchung auf bakterielle Vaginose erfolgte mit einem BVBlue®-Schnelltest, welcher bei Anwesenheit von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. oder *Mobiluncus* spp. positiv reagiert. In nahezu 100% werden die oben genannten Bakterien beim Vorliegen einer BV gefunden. Der Abstrich erfolgte mit einem sterilen Wattestab aus dem unteren Drittel der Vaginalwand. Dabei sollte die Zervix nicht berührt und möglichst viel Flüssigkeit entnommen werden. Der fertige Abstrich (Wattestab) wurde in die dafür vorgesehene Testflüssigkeit gegeben und in einem Inkubator 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Unter Rühren wurden nun mehrere Tropfen des BVBlue®-Entwicklers zur Testflüssigkeit dazugegeben und durch eine Farbreaktion konnte das Ergebnis abgelesen werden:

- Positiv = blaue oder grüne Verfärbung der Testlösung
- Negativ = gelbe Verfärbung der Testlösung.

Die BVBlue®-Testflüssigkeit enthält ein chromogenetisches Substrat eines bakteriellen Enzyms, Sialidase, IBX-4041. Bei Kontakt mit bestimmten bakteriellen Sialidasen kommt es zu einer chemischen Reaktion, aus der eine sialische Säure und IBX-4050 resultiert. Bei der Zugabe einiger Tropfen des Entwicklers in die Testflüssigkeit, der aus einer Wasser-Natrium-Hydroxide-Flüssigkeit besteht, kommt es zu der oben genannten Farb-

reaktion. In Abwesenheit bakterieller Sialidasen kommt es nicht zu der beschriebenen chemischen Reaktion. Bei einem positiven Test wurde folgendes Procedere eingeleitet:

- alle Patientinnen mit Risikofaktoren oder einer Zervixlänge < 30 mm wurden mit Metronidazol (Clont®) oral 2 x 400 mg für 7 Tage behandelt
- es wurde nur einmal pro Schwangerschaft wegen BV behandelt.

### **2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel**

Vor Abgabe des Speichels musste der Mund gründlich mit Wasser ausgespült werden. Nach 10 Minuten wurde eine Speichelprobe von mindestens 2 ml in ein Standardplastikröhrchen gegeben. Die Proben wurden bei minus 20 Grad tief gefroren und retrospektiv ausgewertet. Die Proben wurden im Labor der Universitätsklinik Bonn auf freies unkonjugiertes E3 (Estriol) mit einem Enzymimmunoassay (DSL-10-3700 ACTIVE ultra-sensitiv unkonjugiertes Estriol-EIA) getestet. Das Verfahren beruht auf dem Grundprinzip eines kompetitiven Enzymimmunoassays. Standards, Kontrollen und Proben werden zusammen mit biotin-markierten Estriol und Kaninchen Anti-Estriol in Mikrotiterplatten die mit Ziegen-Anti-Kaninchen  $\gamma$ -Globulin beschichtet sind inkubiert, so dass markierte und nicht-markierte Antigene um eine begrenzte Anzahl an Anti-Estriol-Bindungsstellen konkurrieren. Nach Inkubation und Waschen wird Streptavidin-Meerrettichperoxidase (-HRPO) hinzugegeben, das an das biotinylierte Estriol bindet. Ungebundenes Streptavidin-HRPO wird gewaschen und die Vertiefungen werden nun mit dem Substrat Tertramethylbenzidin (TMB) inkubiert. Durch Zugabe von Schwefelsäure wird die Farbreaktion gestoppt und der Substratumsatz durch Messung bei zweifacher Wellenlänge (450 und 620 nm) bestimmt.

### 2.3 Angaben zur Statistik

Das Entbindungsdatum wurde folgendermaßen erfasst: 36+4 SSW bedeutet einen Entbindungszeitpunkt von 36 Wochen und vier Tagen. Zur Datenanalyse mussten diese Daten transformiert werden, um statistische Berechnungen (u.a. die Berechnung des arithmetischen Mittels) durchführen zu können. Entsprechend wurde ein Entbindungszeitpunkt von 36+4 SSW ins Dezimalsystem transformiert und in der Zahl 36,57 Wochen ausgedrückt (+1 bedeutet daher +0,14 Wochen, +2 dementsprechend 0,29, +3=0,43, +4=0,57, +5=0,71, +6=0,86).

Die Datenanalyse erfolgte mittels von Berechnungen und Vergleichen von Mittelwerten (arithmetisches Mittel), Standardabweichungen, relativen und absoluten Häufigkeiten (Verteilungen), Korrelationen, Kreuztabellierungen, etc.. Korrelationen zwischen den Parametern wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet.

Als statistische Prüfverfahren zur Beurteilung der Signifikanz von Unterschieden wurde hinsichtlich der Mittelwertvergleiche der so genannte t-Test verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße. Bei den Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Ob ein statistischer Test signifikant ausfällt oder nicht, hängt neben dem Signifikanzniveau (der Irrtumswahrscheinlichkeit) vor allem von der Größe der Stichprobe ab. Mit zunehmender Größe der Stichprobe lassen sich auch kleine und unbedeutende Zusammenhänge oder Unterschiede als signifikant absichern. Ein signifikantes Testergebnis kann daher nicht ohne nähere Prüfung mit einem wichtigen Forschungsergebnis gleichgesetzt werden.

In dieser Untersuchung ist die Gesamtstichprobe für eine medizinische Studie zwar nicht klein, jedoch werden gerade bei einer Unterteilung der Stichprobe nach verschiedenen Kriterien die entstehenden Untergruppen mitunter so klein, dass kaum eine Signifikanz bei bestehenden Unterschieden berechnet werden kann. Würden bei einer grö-

ßeren Stichprobe die Ergebnisse bestätigt, so werden Differenzen signifikant, die in kleinen Stichproben keine Signifikanz erreichen.

Sämtliche Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der Datenverarbeitungsprogramme SPSS Version 11.5 Software Package und Excel.

Die folgende Tabelle stellt in der gesamten Gruppe die einzelnen Zusammenhänge unter den Zervixlängen in den unterschiedlichen Untersuchungsabschnitten dar. Das Signifikanzniveau der Korrelationen ist entsprechend der üblichen Darstellungsform mit Sternchen gekennzeichnet.

**Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		SSW der Entb.	Zervix mm (U1)	Zervix mm (U2)	Zervix mm (U3)
SSW der Entbindung	Korrelation nach Pearson	1	-,026	,233(**)	,381(**)
	Signifikanz (2-seitig)		,783	,000	,008
	N	351	114	279	47

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

## 2.4 Ethikkommission

Das Studienprotokoll unterlag der Genehmigung der Ethikkommissionen der beteiligten Zentren (Lübeck). Alle Patientinnen hatten schriftlich ihr Einverständnis gegeben.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtübersicht

Insgesamt wurden 380 Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft untersucht. Die Erhebungen fanden in den Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht.

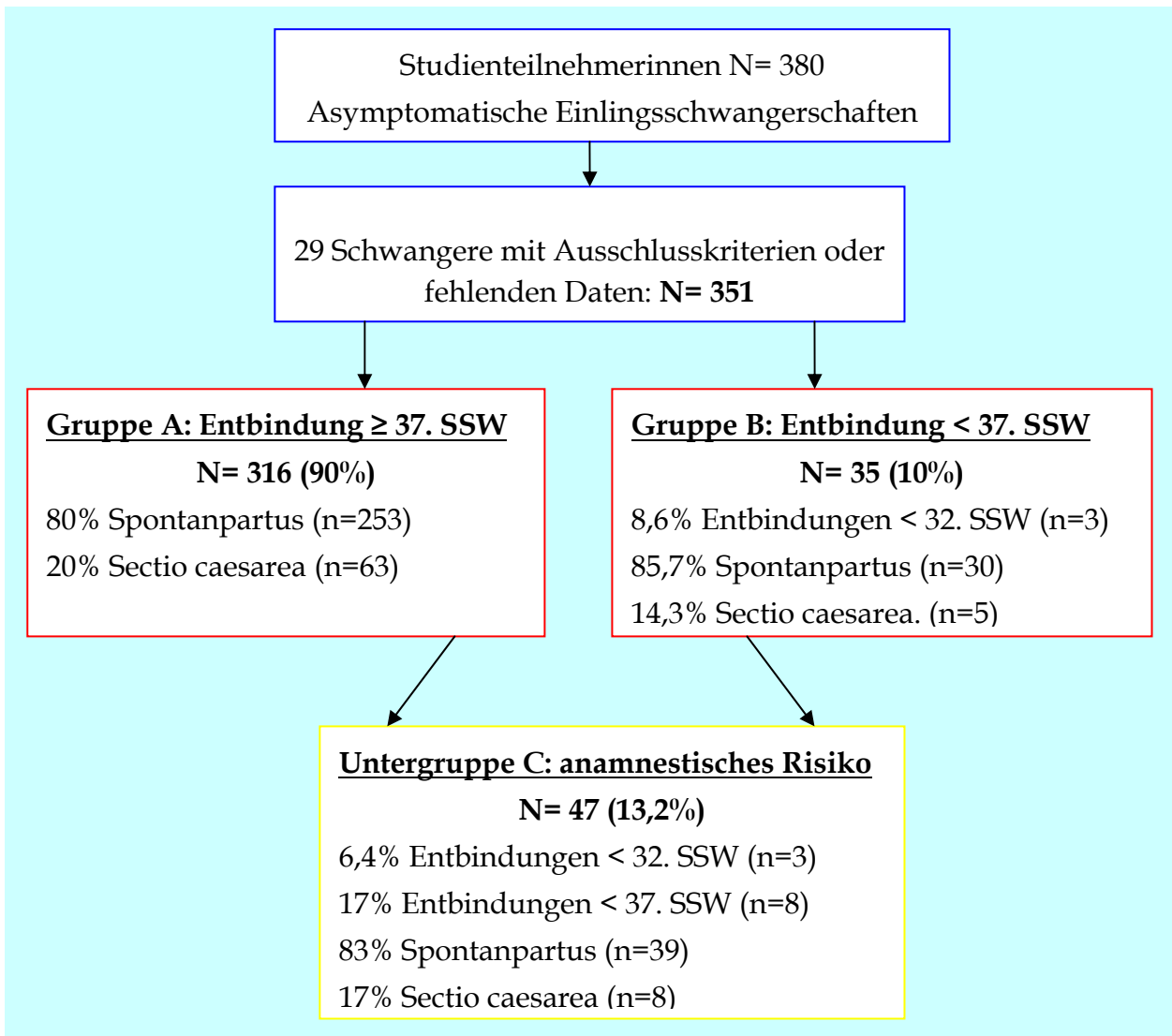


Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten

Neben der Betrachtung der Gesamtgruppe wurde die Gruppen A (alle Patientinnen die zum Termin, bzw. über der 37. SSW entbunden wurden) und die Gruppe B (alle Patientinnen mit Frühgeburten, also einem Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW) untersucht. Die Untergruppe C wurde durch die Patientinnen aus Gruppe A und B mit einem anamnestischen Risiko gebildet.

Insgesamt fanden 449 Untersuchungen statt, davon 117 (26,0%) in U1, 282 (62,8%) in U2 und 50 (11,2%) in U3. Es wurden 90 Patientinnen mehrfach untersucht: 47 zweifach in U1+U2, zwei in U1+U3, 34 in U2+U3 und sieben dreifach in U1+U2+U3.

**Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese**

---

<b>Gesamte Gruppe (n=351)</b>		
Nullipara	(n=163)	46,4%
Multipara	(n=188)	53,6%
Z.n. Frühgeburt < 37. SSW	(n=17)	4,8%
Z.n. ≥ 3 Abort < 15. SSW	(n=6)	1,7%
Z.n. Abort > 16. SSW	(n=11)	3,2%
Z.n. ≥ 3 Abruptio < 15. SSW	(n=3)	0,8%
Z.n. Abruptio > 16. SSW	(n=10)	2,8%
Z.n. EUG	(n=6)	1,7%
Risikoanamnese	(n=47)	13,2%

---

(Mehrfachnennung möglich)

Das mittlere mütterliche Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen lag bei 32,2 (Range, 18-42) Jahren. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A, B und der Untergruppe C. Eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Alter und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer Verringerung des Gestationsalters bei Zunahme des mütterlichen Alters, was auf die höhere Anzahl der Mehrgebärenden zurückzuführen ist. Bei 46,4% der Frauen handelte es sich um Nullipara, 53,6% waren Multipara. Etwa die gleiche Verteilung fand sich bei den Frühgeburten. Eine Spontangeburt erfolgte in 80,6%, per Kaiserschnitt wurden 19,4% der Patientinnen entbunden. Es wurden 50% Jungen und 50 % Mädchen entbunden. Ein Unterschied bezüglich Geburtsgewicht und Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden.

Das niedrigste Entbindungsalter lag in der 24+5 SSW, das mittlere in der 39+0 SSW und das maximale in der 41+6 SSW. Die Frühgeburtenrate lag bei 10% der Gesamtstichprobe. Drei der Patientinnen entbanden vor der 32. SSW (0,85%). Bei acht von 47 Schwangeren mit einem anamnestischen Risiko kam es zu einer Frühgeburt (17%).

**Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten**

	<b>Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>Untergruppe C (n=47)</b>
Maternales Alter (Jahre)	32,2	34
Risikoanamnese	13,2%	100%
Entbindungszeitpunkt (SSW)	39+0	38+3
Frühgeburten < 37. SSW	10%	17%
Frühgeburten < 32. SSW	0,8%	4,2%
Mittleres Geburtsgewicht (g)	3423	3211

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Risikogruppe und der Gesamtgruppe in Bezug auf das durchschnittliche Entbindungsdatum konnte sich nicht eruiert werden, die Frauen mit einer Risikoanamnese entbanden aber früher als das Gesamtkollektiv. Weiterhin war der deutlich höhere Anteil der Frühgeborenen in der Risikogruppe sehr auffallend: hier fand in 17% der Fälle eine Frühgeburt versus 10% im Gesamtkollektiv statt. Auf Grund der geringen Fallzahl lag keine Signifikanz vor.

### 3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen

Die mediane Zervixlänge der Gesamtgruppe lag in U1 bei 45 mm, in U2 bei 45 mm und in U3 bei 40 mm. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW im Durchschnitt zu einer Verkürzung der Zervix von 5 mm. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten, der besonders ausgeprägt zwischen U2 und U3 war (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

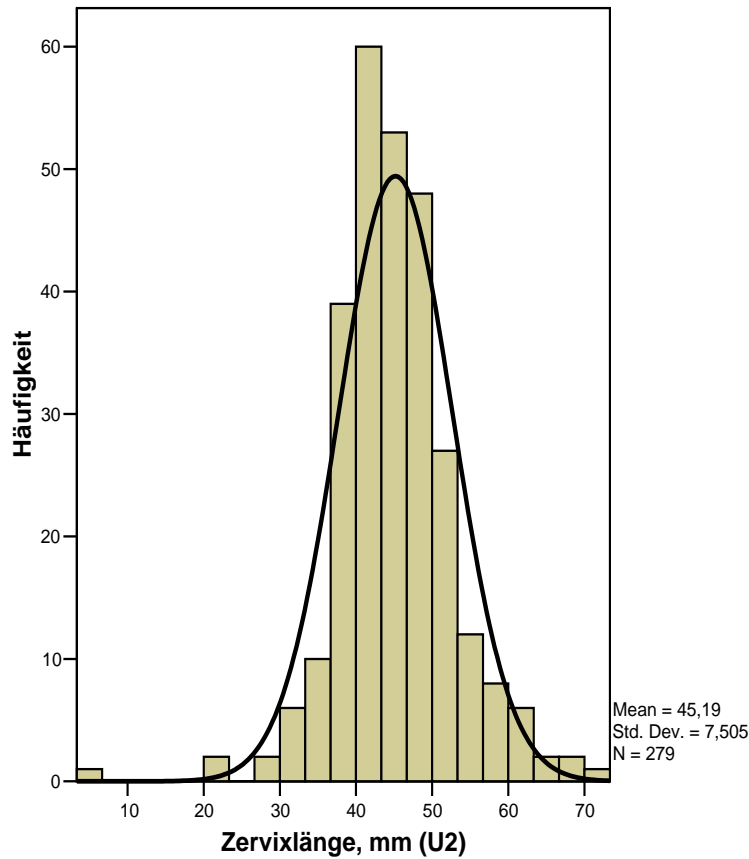
**Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	Zervixlänge (mm) Gruppe A (n=316)	Zervixlänge (mm) Gruppe B (n=35)	Zervixlänge (mm) Untergruppe C (n=47)
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=99)	(n=15)	(n=18)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 6,4	45,0 $\pm$ 8,8	46,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(32-70)	(32-60)	(33-70)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=255)	(n=24)	(n=40)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 7,0	44,0 $\pm$ 11,0	42,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(21-71)	(5-56)	(21-60)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=40)	(n=7)	(n=7)
Median $\pm$ SD	40,0 $\pm$ 6,4	38,0 $\pm$ 7,2	38,0 $\pm$ 5,3
Range (mm)	(19-52)	(25-46)	(36-49)

In den Gruppen B und C zeigte sich im Verlauf der SSW im Gegensatz zum Gesamtkollektiv eine insgesamt stärkere Verkürzung der Zervix (mediane Verkürzung 8 mm vs 5 mm). Während es in allen Gruppen nur zu einer leichten Abnahme der Zervixlänge von U1 zu U2 kam, fand in der Risikogruppe eine kontinuierliche Zervixlängenverkürzung

von 4 mm statt (vs 0-1 mm). Der beschriebene Zusammenhang in der Gesamtgruppe unter den einzelnen Untersuchungszeiträumen lag auch in den Gruppen B und C vor.

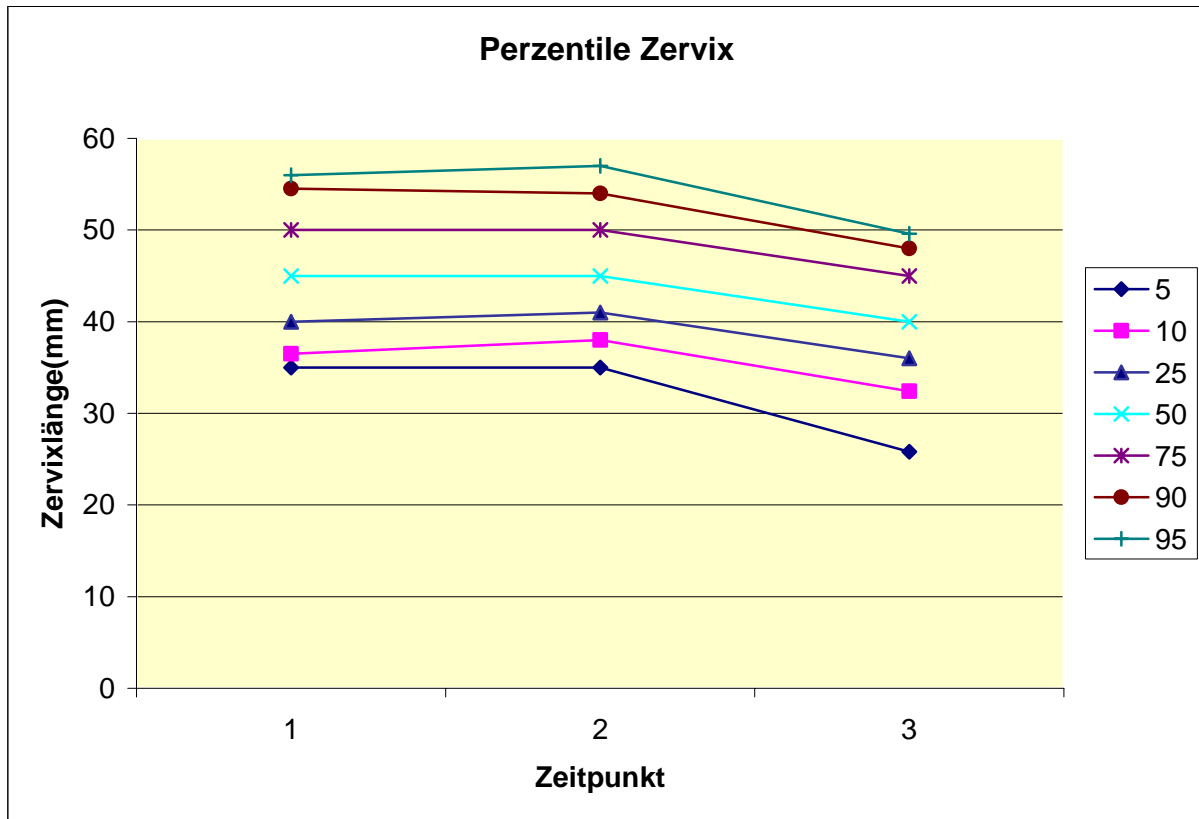
Die folgende Graphik gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen wieder. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).



**Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe**

Diese graphische Abbildung gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen in U2 in Form einer Normalverteilungskurve wieder. Auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen sind die Zervixlängen bei niedrigerer Fallzahl annähernd normal verteilt.

Folgend werden die Zervixlängen in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungsgruppe betrachtet (Perzentilen, Prozentränge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 35 mm, die 50. Perzentile bei 45 mm und die 95. bei 56 mm.

Zum Zeitpunkt U2 waren gegenüber dem Zeitpunkt U1, kaum Veränderungen festzustellen. Die Verteilung der Zervixlängen auf den Prozenträngen stimmte fast mit der Verteilung in U1 überein.

Zum Zeitpunkt U3 traten deutlich sichtbare Veränderungen auf: Insgesamt zeigte sich eine Gesamttendenz von kürzeren Zervixlängen. Die fünfte Perzentile ist nun auf einen

Wert von 25,8 mm gesunken (vs 35 mm in U1 und U2), dementsprechend hatten fünf Prozent der Schwangeren eine Zervixlänge unter 25,8 mm. Die 50. Perzentile lag nur noch bei 40 mm (vs 45 mm in U1 und U2). Die 95. Perzentile ist in U3 bis auf 49,6 mm gefallen (vs 56 mm in U1).

Betrachten wir uns nun nachstehend den Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt. Die folgende Tabelle gibt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte und die Anzahl der Frühgeburten bei verschiedenen Zervixlängen gemessen in der 13.-18. SSW (U1) wieder.

**Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40	0	5	38,0 ± 1,8	32 (28,1)
41-50	1	5	38,0 ± 1,7	57 (50,0)
>50	1	5	38,7 ± 1,8	25 (21,9)

In der Gesamtgruppe lag in U1 in 28,1% der Fälle die Zervixlänge bei 31-40 mm, in 50% bei 41-50 mm und in 21,9% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei allen Zervixlängen über der 38. SSW, es bestand keine Korrelation zur Zervixlänge. Die Anzahl der Frühgeburten war bei allen Zervixlängen gleich.

Die folgende Tabelle gibt die Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW (U2) wieder.



**Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	1	32,6	1 (0,4)
21-30	1	2	37,8 ± 3,6	6 (2,2)
31-40	0	5	39,1 ± 1,5	53 (19,0)
41-50	1	12	39,3 ± 1,8	161 (57,7)
>50	0	4	39,6 ± 1,5	58 (20,8)

Es präsentierte sich in U2 im Gegensatz zu U1 eine deutlich größere Streuung der Zervixlängen. Im Verhältnis zur Gruppengröße kamen die meisten Frühgeburten bei einer Zervixlänge unter 30 mm vor.

In der 19.-27. SSW (U2) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 0,4% der Fälle bei 0-20 mm, in 2,2% bei 21-30 mm, in 19% bei 31-40 mm, in 57,7% bei 41-50 mm und in 20,8% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW und bei den übrigen Zervixlängen über der 39. SSW. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt (Signifikanz  $\leq 0,01$ ). Während drei von sieben Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (43%), waren es nur 22 von 272 Frauen (7,7%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6.

In der 28.-34. SSW (U3) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 2,1% der Fälle bei 0-20 mm, in 6,4% bei 21-30 mm, in 46,8% bei 31-40 mm, in 42,6% bei 41-50 mm und in 2,1% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 37,14 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW, bei 31-40 mm in der 38,7 SSW, bei 41-50 mm in der 39,47 SSW und bei größer 50 mm in der 40,3 SSW. Eine zunehmenden

de Zervixlänge verbunden mit einem ansteigenden Entbindungszeitpunkt zeigte sich am offensichtlichsten in U3. Statistisch bestand eine positive Korrelation nach Pearson (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

In Tabelle 8 wird der positive Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt in der 28.-34. SSW dargestellt.

**Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW $\pm$ SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	0	37,1	1 (2,1)
21-30	0	2	37,8 $\pm$ 3,0	3 (6,4)
31-40	0	3	38,7 $\pm$ 1,5	22 (46,8)
41-50	0	2	39,5 $\pm$ 1,5	20 (42,6)
>50	0	0	40,3	1 (2,1)

Mit jeder Zervixklasse erfolgte eine kontinuierliche Zunahme der SSW der Entbindung. Ähnlich wie in U2 fanden die meisten Frühgeburten im Verhältnis zur Gruppengröße bei den Zervixlängen bis 30 mm statt. Während zwei von vier Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (50%), waren es nur 5 von 43 Frauen (11%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag hier bei 4,5.

Der nachfolgenden Tabelle lässt sich der signifikante positive statistische Zusammenhang in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt entnehmen. Bei einer langen Zervix ist ein später Entbindungszeitpunkt zu erwarten und umgekehrt.

**Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		Zervixlänge U1 (n=114)	Zervixlänge U2 (n=279)	Zervixlänge U3 (n=47)
Entbindungszt. (n=351)	Korrelation nach Pearson	0,26	0,233**	0,381**
	Signifikanz (2-seitig)	0,782	0,000	0,008

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

In der Gruppe A zeigten sich im Vergleich zur Gesamtgruppe keine signifikanten Unterschiede.

In der Frühgeburtengruppe wurden die oben beschriebenen Zusammenhänge weniger deutlich wiedergegeben, was an der geringen Größe der Stichprobe (n=35) bedingt sein kann. In jeweils 33,3% der Fälle war in U1 der Gruppe B die Zervixlänge 31-40 mm, 41-50 mm und > 50 mm. Der mittlere Entbindungszeitpunkt lag dabei in allen Zervixklassen über der 35. SSW. In keinem Fall lag die Zervixlänge unter 30 mm.

In U2 zeigte sich wie auch in den Gesamtgruppe eine größere Streubreite der Zervixlängen. In 4,2% der Fälle war die Zervixlänge 0-20 mm, in 8,3% 21-30 mm, in 20,8% 31-40 mm, in 50% 41-50 mm und in 16,7% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW bei 21-30 mm in der 33,9 SSW, bei 31-40 mm in der 36,2 SSW, bei 41-50 mm in der 35,1 und bei > 50 mm in der 35,8 SSW. In U3 lagen die meisten Zervixlängen wie in der Gesamtgruppe bei 31-40 mm. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt nur in U3 erhoben werden (Signifikanz  $\leq 0,05$ ).

In den nachfolgenden Tabellen wird in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt untersucht. Statistisch signifikante Korrelationen

nen lagen nur in U3 vor, was möglicherweise durch die geringe Größe der Stichprobe bedingt ist (n=47).

**Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	36,9 ± 3,3	2 (11,1)
41-50			39,1 ± 1,2	10 (55,5)
>50	1	2	37,8 ± 7,0	6 (33,3)

Eine Patientin, die in U1 eine Zervixlänge von 33 mm hatte entband vorzeitig. Alle anderen vorzeitigen Entbindungen hatten in U1 eine Zervixlängen über 50 mm. Eine Patientin die unter der 32. SSW entband, war in U1 BV positiv. Die Streuung der Zervixlängen war wieder nur sehr gering und es lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor.

Die nachfolgenden Tabelle betrachtet die Zusammenhänge in der Risikogruppe im Untersuchungszeitraum U2.

**Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
21-30	1	1	37,6 ± 4,5	4 (10,0)
31-40		3	38,4 ± 1,9	11 (27,5)
41-50		3	38,1 ± 3,5	14 (52,5)
>50			39,8 ± 0,9	4 (10,0)

In der 19.-27. SSW lässt sich in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Geburtszeitpunkt erneut ablesen. Die Streuung der Zervixlängen entspricht denen der Gruppe A und B. Die fehlende Signifikanz ist auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Bei 21 mm Zervixlänge wurde eine Patientin vor der 32. SSW entbunden, die restlichen Frühgeburten hatten in U2 eine Zervixlänge bis 50 mm. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge ≤ 30 mm in U2 lag mit 2,4 unter dem relativen Risiko in der Gesamtgruppe.

In Tabelle 12 wird die Risikogruppe im letzten Untersuchungszeitraum dargestellt.

**Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	37,7 ± 1,5	4 (66,6)
41-50			40,3 ± 0,2	2 (33,3)

In der 28.-34. SSW präsentierte sich wie in der Gesamtgruppe trotz kleiner Stichproben-

größe eine positive Korrelation nach Pearson ( $p=0,921$ , Signifikanz  $\leq 0,05$ ), eine frühzeitige Entbindung fand bei einer Zervixlänge von 38 mm in U3 statt.

### 3.3 Bakterielle Vaginose

Unter den 351 untersuchten asymptomatischen Frauen wurde insgesamt 16 mal eine bakterielle Vaginose diagnostiziert (4,5%). In der Gruppe A waren 4,1% ( $n=13$ ) Frauen BV-positiv, in der Gruppe B 8,6% ( $n=3$ ) und in der Untergruppe C 8,5% ( $n=4$ ). Prozentual betrachtet wurde also in der Frühgeburtengruppe und in der Risikogruppe doppelt so häufig eine BV diagnostiziert wie in der Gruppe A (Termingeburten).

**Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C**

	<b>BV positiv Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>BV positiv Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	7	2
Mehrfachnennung	0	0
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	12	4
Mehrfachnennung	4	2
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	4	1
Mehrfachnennung	3	0
<b>Schwangere,</b>	<b>Gesamt: n=16 (4,5%)</b>	<b>Risiko: n=4 (8,5%)</b>

Zwei der sieben Frauen mit einer BV in U1 hatten ein anamnestisches Risiko und wurden somit antibiotisch behandelt. Beide Patientinnen zeigten auch in U2 ein positives Testergebnis. In U3 wurde nur eine der Frauen erneut getestet, auch hier fiel der BV-Test trotz antibiotischer Behandlung positiv aus. Dieser beschriebene Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten zeigte sich statistisch als hoch positive Korre-

lation ( $p \leq 0,001$ ). Dieser Zusammenhang bestand in allen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt der Frauen mit BV lag nur gering unter dem Durchschnitt der Frauen ohne BV-Nachweis (38,5 SSW vs 39,1 SSW).

### **3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen**

Der mediane Estriolwert der Gesamtgruppe lag in U1 bei 0,49 ng/ml, in U2 bei 0,81 ng/ml und in U3 bei 1,40 ng/ml. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW zu einer durchschnittlichen Zunahme des Estriolspiegels von 0,91 ng/ml. Insgesamt zeigte sich ein charakteristischer Anstieg des Speichelestriols mit zunehmender SSW in Form eines nicht linearen Anstieges. Der niedrigste Wert lag bei 0,0 ng/ml (nicht messbare Werte), der maximale Wert bei 3,32 ng/ml. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen A, B und der Untergruppe C konnten nicht festgestellt werden, die Estriolspiegel in der Risikogruppe waren jedoch in allen Untersuchungszeiträumen am höchsten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten konnte im Gegensatz zur Zervixlänge nur zwischen U1 und U2 ( $p=0,541$ ), sowie zwischen U2 und U3 ( $p=0,442$ ) bestimmt werden. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch in den Gruppen A, B und in der Untergruppe C.

Die nachfolgende Tabelle stellt die medianen Estriolwerte in den verschiedenen Gruppen in den einzelnen Untersuchungsabschnitten dar.

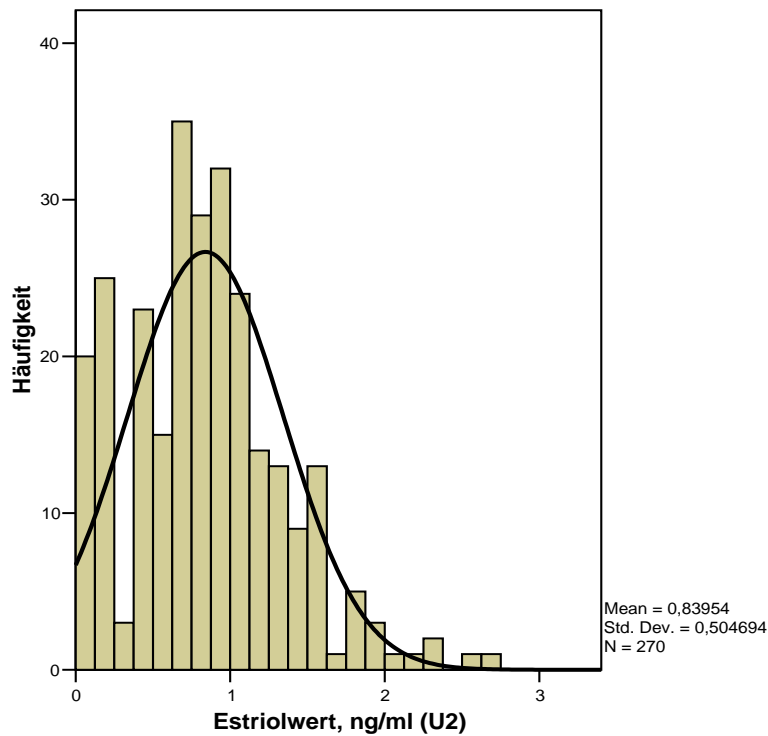
**Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe A (n=316)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe B (n=35)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=98)	(n=14)	(n=18)
Median $\pm$ SD	0,48 $\pm$ 0,3	0,51 $\pm$ 0,3	0,65 $\pm$ 0,4
Range (mm)	(0,0-1,46)	(0,0-1,24)	(0,0-1,27)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=246)	(n=24)	(n=39)
Median $\pm$ SD	0,82 $\pm$ 0,5	0,77 $\pm$ 0,5	0,85 $\pm$ 0,5
Range (mm)	(0,0-2,71)	(0,12-2,06)	(0,75-2,71)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=42)	(n=7)	(n=8)
Median $\pm$ SD	1,51 $\pm$ 0,7	1,07 $\pm$ 0,3	1,59 $\pm$ 0,6
Range (mm)	(0,12-3,32)	(0,59-1,53)	(0,15-1,95)

Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Estriolwerte, der besonders in der Risikogruppe ausprägt war.

In der nachfolgenden Abbildung wird das Verteilungsmuster der Estriolwerte graphisch dargestellt. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).

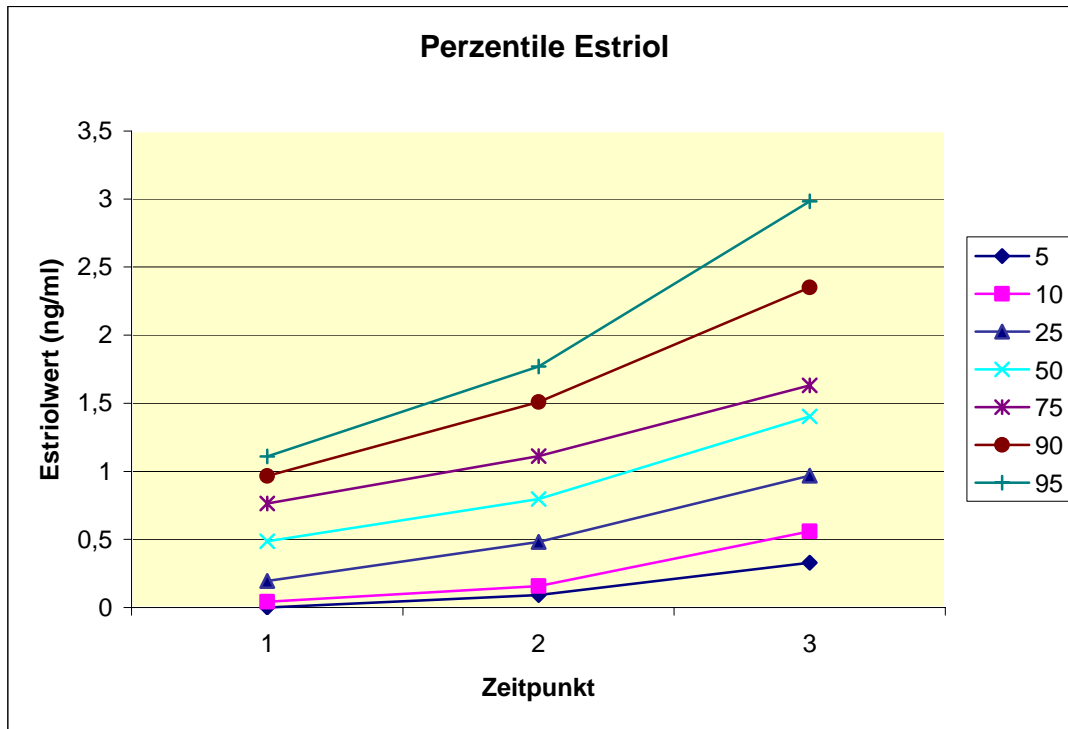




**Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2)**

Im Gegensatz zur Zervixlängenverteilung zeigte sich weder ein homogenes Gruppenbild, noch eine Normalverteilungskurve. Es lag bei einer sehr starken individuellen Streuung der Estriolwerte eine große Standardabweichung vor. Ein ähnliches Verteilungsmuster präsentierte sich auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen bei niedrigerer Fallzahl.

Folgend werden die Estriolwerte in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungs-Gruppe betrachtet (Perzentilen, Prozenträge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 0,00 ng/ml, die 50. Perzentile bei 0,49 ng/ml und die 95. bei 1,1 ng/ml.

Zum Zeitpunkt U2 hin ist ein insgesamt deutlicher Anstieg der Estriolwerte bereits optisch in der Graphik erkennbar. Die fünfte Perzentile lag nun bei 0,091 ng/ml. Die 50. Perzentile ist auf 0,79 ng/ml (vs 0,49 in U1) und die 95. auf 1,77 ng/ml angestiegen.

Der Anstieg der Estriolkonzentration zwischen den Untersuchungszeitpunkten zum nächsten ist von U2 zu U3 am ausgeprägtesten. In U3 lag die fünfte Perzentile bei einem Wert von 0,33 ng/ml (vs 0,00 ng/ml in U1). Die 50. Perzentile lag in U3 bei 1,40 ng/ml, es kam im Verlauf fast zu einer Verdreifachung der Werte (vs 0,49 ng/ml in U1). Die 95. Perzentile ist in U3 auf 2,98 ng/ml gestiegen (vs 1,1 ng/ml in U1).

Nachfolgend wird der Zusammenhang zwischen dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt dargestellt.

In der 13.-18. SSW (U1) zeigten über 90% der Gesamtgruppe einen Estriolspiegel < 1 ng/ml. Die höchsten Estriolwerte lagen in diesem Zeitraum bei 1,5 ng/ml. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 38. SSW, ein Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei bestimmten Estriolspiegeln gemessen in der 13.-18. SSW dargestellt. Alle gemessenen Werte liegen sehr dicht nebeneinander.

**Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	13	39,0 ± 1,7	102 (91,1)
>1,0 bis < 1,5	0	1	38,9 ± 2,1	10 (8,9)

Tabelle 16 stellt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 19.-27. SSW in der Gesamtgruppe dar.

**Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	15	39,3 ± 1,9	182 (67,5)
>1,0 bis < 1,5		6	39,4 ± 1,8	60 (22,3)
1,5 bis < 2,0		2	38,9 ± 1,6	22 (8,1)
2,0 bis < 2,5		1	38,8 ± 2,4	4 (1,5)
2,5 bis < 3,0			39,5 ± 1,3	2 (0,7)

In der 19.-27. SSW wurde die größte Gruppe untersucht (n=270). Im Vergleich zu U1 kam es zu einer deutlich größeren Verteilung der einzelnen Estriolwerte. Dennoch zeigten auch hier mit 67,5% die meisten Patientinnen einen Estriolspiegel ≤ 1 ng/ml. Nur zwei Estriolwerte waren größer 2,5 ng/ml.

Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und Entbindungszeitpunkt konnte auch in U2 nicht festgestellt werden. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag zwischen der 38. und 39. SSW. Die meisten Frühgeburten kamen wie in U1 in der größten Gruppe vor (≤ 1 ng/ml).

In Tabelle 17 werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 28.-34. SSW in der Gesamtgruppe dargestellt.

**Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	<37. SSW		
≤ 1		3	38,9 ± 1,9	13 (26,5)
>1,0 bis < 1,5		3	38,8 ± 1,8	13 (26,5)
1,5 bis < 2,0		1	39,1 ± 1,6	16 (32,7)
2,0 bis < 2,5			40,1 ± 0,3	3 (6,3)
2,5 bis < 3,0			39,4 ± 2,2	2 (4,1)
≥ 3			38,8 ± 0,5	2 (4,1)

Es zeigte sich, dass mit zunehmender SSW auch die Streuung der E3-Spiegel zunimmt. Nur noch 26,5% der gemessenen E3-Spiegel (vs 91,1 %) lagen ≤ 1 ng/ml. Es präsentierte sich insgesamt eine inhomogene Verteilung der Estriol-Werte. Die meisten Werte lagen zwischen 1-2 ng/ml, nur wenige wurden über und bis 3 ng/ml gemessen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag insgesamt wie in U2 über der 39. SSW, eine signifikante Korrelation bestand auch hier nicht.

In Gruppe A zeigte sich eine fast identische Verteilung der Estriolspiegel. Unterschiede im Entbindungszeitpunkt konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Auch in der Frühgeburtenengruppe lagen weit über 90% (99,1%) der gemessenen Estriolwerte in U1 ≤ 1 ng/ml. Zu beachten ist der deutlich kleinere Gruppenumfang. In der 19.-27. SSW wurden immer noch 62,5% der E3-Werte ≤ 1 ng/ml gemessen. Die Maximalwerte lagen im Gegensatz zur Gesamtgruppe in allen Untersuchungszeiträumen nur bis < 2,5 ng/ml. Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht eruiert werden.

Bei der Auswertung der Risikogruppe ist der geringe Stichprobenumfang zu berücksichtigen.

sichtigen. In der nachfolgenden Tabelle werden die Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt und Estriolspiegel in der Risikogruppe in U2 dargestellt.

**Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW $\pm$ SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
$\leq 1$	1	5	38,2 $\pm$ 3,4	24 (61,4)
1,0 bis < 1,5	1	2	37,9 $\pm$ 3,0	8 (20,3)
1,5 bis < 2,0			39,1 $\pm$ 1,9	6 (15,7)
2,5 bis < 3,0			40,3	1 (2,7)

Es präsentierte sich insgesamt eine ähnliche Verteilung wie in den anderen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag in allen Untersuchungszeiträumen unter der Gesamtgruppe. In U1 fand eine vorzeitige Entbindung in der 32. SSW bei einem positivem BV-Testergebnis statt. In U2 wurden 25% aller Kinder, deren Mütter einen Speichelestriolwert < 1,5 ng/ml hatten vor der 37. SSW entbunden.

Zusammenfassend lässt sich also für alle Gruppen feststellen, dass der Estriolspiegel im Laufe der Schwangerschaft, mit zunehmender SSW kontinuierlich ansteigt. Dabei zeigte sich eine sehr hohe Streuung der einzelnen Werte. Statistisch betrachtet konnte nur ein Zusammenhang zwischen den Untersuchungszeiträumen U1 und zwischen U2 und U3 festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Entbindungszeitpunkt und dem mütterlichen Estriolspiegel bestand nicht.

### 3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern

In der 13.-18. SSW (U1) konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und der BV, noch zwischen Zervixlänge und Estriolspiegel festgestellt werden. In der 19.-27. SSW (U2) bestand ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Zervixlänge und BV in U1 ( $p=-0,280$ ). In der 28.-34. SSW konnten bis auf eine signifikante positive Korrelation zwischen der BV in U3 und dem Estriolspiegel in U1 ( $p=0,186$ ) keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden zwei Gruppen, unterteilt in BV positiv und BV negativ, gegenübergestellt (Gesamtgruppe). Es werden die Parameter Zervixlänge, Estriolspiegel, Entbindungszeitpunkt und Risikoanamnese betrachtet.

**Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe**

	Zervixlänge (mm)	Estriol (ng/ml)	Geburt			Risiko (n)
			Ø Entb. (SSW)	< 37. (n)	< 32. (n)	
<b>BV positiv (n=16)</b>						
U1 (n=9)	45,0 ± 65,7	0,63 ± 0,32	37,7	1	1	2
U2 (n=11)	45,5 ± 7,0	1,00 ± 0,30	38,4	2	1	3
U3 (n=4)	38,0 ± 5,4	1,04 ± 0,80	37,5	2	0	1
<b>BV negativ (n=335)</b>						
U1 (n=110)	45,0 ± 6,7	0,47 ± 0,34	38,9	13	1	17
U2 (n=260)	45,0 ± 7,5	0,78 ± 0,51	39,2	21	1	36
U3 (n=43)	40,0 ± 6,8	1,40 ± 0,66	38,8	7	0	5

Zervixlänge und Estriolspiegel als Median ± SD

Zu beachten ist der große Unterschied in der Gruppengröße und der geringe Stichprobenumfang der BV-positiven-Gruppe. Die medianen Zervixlängen unterscheiden sich

nur in U3. Hier lagen die Werte der BV positiven Gruppe knapp unter den Werten der BV negativen Gruppe. Während in U1 und U2 die medianen Estriolspiegel der BV positiven Gruppe deutlich über denen der BV negativen Gruppe lagen, lagen die Werte in U3 unter den Werten der Patientinnen ohne BV. In allen Untersuchungsabschnitten konnte in der BV positiven Gruppe ein eindeutig niedrigerer durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Entbindungszeitpunktes bei Patientinnen mit BV bei verschiedenen Zervixlängen, konnte ein signifikanter Unterschied zur Gesamtgruppe nicht festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabellen werden die Zusammenhänge zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer BV betrachtet (Gesamtgruppe).

**Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Zervixlänge (mm)	Risiko	Frühgeburt		Geburt	N (%)
		< 32.	< 37. SSW	(Ø SSW ± SD)	
21-30	1	1	1	31,0 ± 1,9	1 (7,7)
31-40				39,9 ± 1,9	1 (7,7)
41-50	3		2	39,0 ± 1,9	9 (69,2)
>50				39,9 ± 0,9	2 (15,4)

Bei 21-30 mm Zervixlänge in U2 erfolgte in der 31. SSW eine Entbindung durch eine Patientin mit Risikoanamnese. Ansonsten konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes festgestellt werden.



In der folgenden Tabelle wird der Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit BV bei unterschiedlich hohen E3-Spiegeln dargestellt.

Es konnte keine Korrelation in U2 zwischen dem Estriolspiegel bei Patientinnen mit BV und dem Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

**Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
		< 32.	< 37. SSW		
< 1			1	38,8 ± 2,6	4 (40)
1,0 bis < 1,5	1			37,9 ± 3,8	5 (50)
1,5 bis < 2				39,3	1 (10)

Zwei von zwei Patientinnen, die in U3 eine BV und einen Estriolspiegel über 1,5ng/ml hatten, wurden vor der 37. SSW entbunden. Es lag keine Risikoanamnese vor.

**Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW±SD)	N (%)
		< 32.	<37. SSW		
< 1	1			38,5 ± 2,0	2 (50)
1,5 bis < 2			2	36,4 ± 0,1	2 (50)

In der nachstehenden Tabelle wurden noch einmal alle Parameter in der 19.-27. SSW (Gesamtgruppe) in Bezug auf bestimmte cutt-off-Werte untersucht.

Nur 2,5% der Schwangeren hatten in U2 eine Zervixlänge ≤ 30mm. Ein Estriolspiegel ≥

1,5 ng/ml und eine BV konnte nur bei einer dieser Schwangeren bestimmt werden. Ein Risiko für eine Frühgeburt lag bei 57,2% der Schwangeren vor. Eine Entbindung vor der 37. SSW erfolgte in 43% der Fälle. Dabei lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW.

In 10,4% der Fälle wurde in U2 ein Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml gemessen. Dabei hatte nur eine Schwangere eine Zervixlänge  $\leq 30$ mm und eine Schwangere eine BV. Ein Risiko-profil hatten sechs Patientinnen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 37. SSW.

**Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm, Estriolwerten  $\geq 1,5$  ng/ml und BV in U2**

Entbindung	< 32. SSW	< 37. SSW	Ø Entbzpt. (SSW)
<b>Zervixlänge <math>\leq 30</math> mm (n=7)</b>			
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,2
+BV positiv (n=1)	1	1	31,0
+Risikoanamnese (n=4)	1	1	37,4
<b>BV positiv (n=10)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	1	1	31,0
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese(n=3)	1	2	35,2
<b>Estriol <math>\geq 1,5</math> ng/ml (n=28)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	0	0	38,1
+BV positiv (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese (n=6)	0	0	39,5

Bei 4,3% der Schwangeren lag eine bakterielle Vaginose vor. Es fand sich jeweils nur eine Patientin mit einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm und einem Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml. Eine Risikoanamnese lag in 33,3% der Fälle vor. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unterschied sich nicht vom Gesamtkollektiv. Bei 40 Patientinnen lag in U2 eine Risiko-

anamnese vor, 20% der Entbindungen fanden vor der 37. SSW statt, dennoch konnte kein Unterschied im durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt zum Gesamtkollektiv festgestellt werden. Eine Frühgeburt lag in U2 bei 8,7% der Fälle vor, dabei hatten 29,1% der Schwangeren eine Risikoanamnese.

## 4 Diskussion

### 4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt

Die Prävention der Frühgeburtlichkeit gehört heute zu den größten Herausforderungen der modernen perinatalen Medizin.

Die Liste der Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit in den Lehrbüchern für Geburtshilfe reicht von alltäglicher Belastung und niedrigem sozioökonomischen Status, über mütterliches Alter < 28 bzw. > 35 Jahre, Multiparität, Nikotinabusus, bis hin zu Frühgeburten, Totgeburten oder Fehlgeburten in der Anamnese (Künzel et al., 1995).

Erschreckend hoch ist nicht nur die Anzahl der leichten bis schweren Beeinträchtigungen bei vier Jahre alten Kindern, die als sehr kleine Untergewichtige (< 1500 g Geburtsgewicht) geboren wurden (Riegel et al., 1995), sondern auch die immensen Kosten der Intensivbetreuung dieser „Frühchen“ (Künzel et al., 1995). Die Beeinträchtigungen reichen von Einschränkungen des Wortschatzes, über Seh- oder Hörstörungen bis zur Epilepsie oder zum schweren Hirnschaden. Prof. Künzel aus Gießen errechnete eine Kostensumme von 667 Mio. DM im Jahre 1993 allein nur für die klinische Betreuung von Müttern mit drohender Frühgeburt. Neuere Studien aus Großbritannien haben für die ersten 10 Lebensjahre eines Kindes, das zwischen der 28. und der 31. SSW geboren wurde, anfallende Kosten in Höhe von 26.000 Euro errechnet, versus Kosten in Höhe von 2.440 Euro für Kinder mit einem Geburtsalter über der 37. SSW (Bachmayer A, 2005).

Effektiv präventiv wirken kann man aber nur, wenn Risikokollektive genau definiert und anhand von allgemeinen Screeningmodellen erfasst werden können. Des weiteren müssen Methoden einer sekundären Prophylaxe für die erkannten Risikopatienten zur Verfügung stehen und ihr Nutzen nachgewiesen sein.

Obwohl sich die medizinische Forschung in den letzten Jahrzehnten umfassend mit dem Thema der Frühgeburt und einer besseren Prävention befasst hat, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit konstant geblieben. So kommt es, dass sich die Forschung zunehmend mit neuen Frühgeburtsmarkern wie der Messung von mütterlichen Speichel-

Estriol, der vaginalen pH-Messung und Test auf BV, fetales Fibronectin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Entzündungsmarkern, Progesteron u.a. beschäftigt. Die transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix kann bereits zu den etablierten Methoden gezählt werden (Hösli et al., 2000).

Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit trotz erheblicher Anstrengungen weltweit weitgehend konstant geblieben, dies konnte auch in unserer Studie mit einer Frühgeburtenrate von 10% bestätigt werden. Bei unserem Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, da Patientinnen mit einer erhöhten allgemeinen Morbidität, Zwillingsschwangerschaften und symptomatische Frauen aus der Studie ausgeschlossen wurden. So kam es in dieser Studie auch nur bei 0,85% der Frauen zu einer Frühgeburt unter der 32. SSW. Trotz „niedrig-Risiko-Patienten-Kollektiv“ lag die Inzidenz für eine Frühgeburt in der Untergruppe mit anamnestischen Risiko bei 17%. Dies zeigt, wie wichtig das Erfassen von Risikopatientinnen und eine risikoadaptierte Betreuung ist.

In dieser Studie erfolgte die Messung der Zervixlänge, die Messung des Speichelestriols und der Test auf bakterielle Vaginose in drei verschiedenen Untersuchungszeiträumen (U1, U2 und U3), wodurch jeweils drei unterschiedlich große Gruppen entstanden. Eine weitere Aufteilung und damit Abnahme der Gruppengröße kam durch die Unterteilung in die Gruppen Gesamtgruppe, Gruppe A, B und Untergruppe C zustande.

#### **4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix**

Beim Vergleich der mittleren gemessenen Zervixlängen in verschiedenen vorangegangenen Studien, zu bestimmten Untersuchungszeiträumen, fällt eine sehr große Abweichung unter diesen ermittelten Mittelwerten, auch in Vergleich zu unserer Studie auf.

Dies gilt für die Studie von Iams et al. (1996), wo im Vergleich zu unserer Studie die durchschnittlich gemessenen Zervixlängen 10 mm kürzer waren. Iams et al. berichtete

allerdings auch in seiner Studie von einem teilnehmendem Zentrum, in dem signifikant längere Zervixlängen gemessen wurden.

So lag die mediane Zervixlänge in unserer Studie in der 13.-18. SSW bei den Frauen die zum Termin entbanden bei  $45 \text{ mm} \pm 6,4 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt und der Gruppe mit einem anamnestischen Risiko. Dieser fehlende signifikante Unterschied wurde auch in einer Studie von Carvalho et al. (2000) beschrieben. Die mittlerer Zervixlänge lag in dieser Studie in der 11.-14. SSW mit  $42,4 \text{ mm}$  nur geringfügig unter unseren Werten (13.-18. SSW). In anderen Studie wie z. B. von Yost et al. (2004) lag die mittlere Zervixlänge in der 16. SSW beispielsweise nur bei  $38 \text{ mm}$ , hier handelte es sich allerdings um ein Patientenkollektiv mit Frühgeburt-anamnese. Kaum von unserer Arbeit abweichende mittlere Messwerte wurden in der Studie von Conoscenti et al. (2003) mit 2469 Patientinnen ermittelt.

In der 19.-27. SSW lag die mediane Zervixlänge bei den Termingebärenden ebenfalls bei  $45 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt. Hingegen zeigten in einer Studie von Carvalho et al. (2003) die Frauen mit Frühgeburt eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Frauen mit Termingeburten in diesem Untersuchungszeitraum. Ferner beschrieb Carvalho et al. (2003) eine schnellere Zervixverkürzung vom ersten zum zweiten und zum dritten Messabschnitt bei den Patientinnen mit Risiko-anamnese. Diese schnellere Zervixlängenverkürzung konnte auch in unserer Studie bestätigt werden (von  $45 \text{ mm}$  zu  $45 \text{ mm}$ , vs  $46,5 \text{ mm}$  zu  $42,5 \text{ mm}$ ). Eine stärkere Ausprägung dieser Verkürzung war ebenfalls bei den Patientinnen die vorzeitig entbanden zu verzeichnen ( $46 \text{ mm}$  zu  $40 \text{ mm}$ , vs  $54 \text{ mm}$  zu  $38 \text{ mm}$ ). Diese Zusammenhänge setzten sich in unserer Arbeit in U3 fort.

Der festgestellte signifikante Zusammenhang zwischen den Zervixlängenmessungen in U1, U2 und U3 in dieser Arbeit bedeutet, dass bei einer langen Zervix z.B. in U2 auch eine lange Zervix in U3 und umgekehrt zu erwarten ist. Die von Iams et al. (1996) beschriebene Normalverteilung der Zervixlängen im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve konnte in unserer Arbeit bestätigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt konnte durch unsere Messergebnisse in der 13.-18. SSW (U1) nicht eruiert werden. Eine Messung der Zervixlänge zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt ist demnach zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Die zu einer Frühgeburt führenden Pathomechanismen wirken sich offensichtlich erst später auf die Zervixlänge aus, die Zervixverkürzung kann demnach als „Endbefund“ betrachtet werden. Conoscenti et al. (2003) untersuchte in einer Studie mit 2469 Patientinnen den Zusammenhang zwischen Zervixlängenmessung in der 13.-15. SSW und Entbindungszeitpunkt und kam zu einem ähnlichen Ergebnis: in der 13.-15. SSW sei eine TVS-Messung der Zervixlänge zur Frühgeburtsvorhersage keine geeignete Screening-Methode. Hingegen konnte in einer Arbeit von Yost et al. (2004) bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese und einer Zervixlängen  $< 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt festgestellt werden.

In der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW konnte in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt bestimmt werden. Dieser Zusammenhang bedeutet also, dass eine kurze Zervixlänge mit einem früheren Entbindungszeitpunkt und umgekehrt verbunden ist. Demnach ist eine Aussage über den Entbindungszeitpunkt anhand der gemessenen Zervixlänge möglich. Dieser Zusammenhang zeigte sich in allen untersuchten Gruppen. Bei der cut-off-Bildung zeigte sich, dass bei einer Zervixlänge von  $\leq 30$  mm in allen Gruppen der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW oder knapp darunter lag. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm in der 19.-27. SSW lag bei 5,6 und in der 28.-34. SSW bei 4,5. Demnach eignet sich dieser Wert zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt. Ebenso konnte in verschiedenen vorangegangenen Studien, wie z.B. in einer Arbeit von Taipale and Hiilesmaa (1998) gezeigt werden, dass in der 18.-22. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 29$  mm ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt vorliegt. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW lag in dieser Studie bei einer Zervixlänge von  $\leq 29$  mm mit 6,0 ähnlich hoch wie in unserer Studie. In einer Studie von Heath et al. (1998) mit 2567 Patientinnen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 15$  mm in der 23.

SSW allerdings für Frühgeburten  $\leq 32$ . SSW beschrieben. In dieser Studie wurde ein exponential ansteigendes relatives Risiko mit Verkürzung der Zervixlänge für eine Frühgeburt vor der 32. SSW beschrieben. Das erwartete Risiko lag beispielsweise bei 15 mm Zervixlänge bei 4,0% und bei 5 mm bei 78%.

Yost et al. (2004) konnten in einer Studie mit 183 Patientinnen bei einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt feststellen. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei diesem Patientenkollektiv um Patientinnen mit einer oder mehreren stattgehabten Fehl- oder Frühgeburten in der 16.-32. SSW. Es handelte sich also um Patientinnen mit einem erhöhten anamnestischen Risiko, dieses Kollektiv ist demnach mit der Untergruppe C in unserer Studie zu vergleichen. Bei einer sehr geringen Fallzahl (n=18) konnte in unserer Studie in der Untergruppe C in der 13.-18. SSW keine Zervixlänge unter 30 mm gemessen werden, ebenfalls lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor. Dennoch konnte bei einer Zervixlänge von 31-40 mm ein relatives Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW von 4 errechnet werden. In der Studie von Yost et al. (2004) lag das relative Risiko in diesem Zeitraum für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt in der 16.-22. SSW hatten und eine Zervixlänge  $< 25$  mm, bei 4,5. Hingegen lag das relative Risiko für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt zu einem späteren Zeitraum hatten (23.-31. SSW), deutlich niedrigerer (2,8). Durch unsere Studie konnte gezeigt werden, welche wichtige Rolle das anamnestische Risiko in Kombination mit der Zervixlängenmessung spielt. Insgesamt lag die durchschnittliche Zervixlänge in der Untergruppe C in unserer Studie unter der Durchschnittslänge der Gesamtgruppe und zeigte eine schnellere und ausgeprägtere Zervixlängenverkürzung.



### 4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis

Die Bedeutung der Aminkolpitis in Bezug auf das Frühgeburtsrisiko wurde in den letzten Jahren vielfach diskutiert. In der Literatur wird von einer Prävalenz in der Schwangerschaft von bis zu 20% und einem relativen Frühgeburtsrisiko von etwa 1,6 berichtet (Hoyme et al., 2000). In vielen Studien wurde eine signifikante Assoziation zwischen Frühgeburt und einer abnormalen Vaginalflora belegt (Hoyme et al., 2000; Lamont et al., 2003; Leitich et al., 2003). In einer großen Metaanalyse mit mehr als 20.000 Frauen (Leitich et al., 2003) wurde beispielsweise von einem mehr als doppelt so großem Risiko für eine Frühgeburt berichtet, wenn die Diagnose noch vor der 16.-20. SSW gestellt wird. Das relative Risiko in dieser Studie für eine Frühgeburt bei Diagnosestellung einer BV nach der 16. SSW lag bei 2,2. Ein noch höheres relatives Risiko für eine Frühgeburt konnte bei Diagnosestellung der BV vor der 16. SSW festgestellt werden (7,5). Ferner konnte in dieser Metaanalyse ein signifikanter Anstieg für das Risiko für Spontanaborte und andere mütterliche Infektionen bei BV bestimmt werden.

In unserer Studienpopulation hingegen konnte nur in 4,5% der Fälle eine bakterielle Vaginose (Gesamtgruppe) nachgewiesen werden. Als möglich Ursache der niedrigen Anzahl der diagnostizierten Fällen mit BV könnte auf der Tatsache beruhen, dass unser angewendete BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. In Bezug auf die Frühgeburtengruppe und die Untergruppe mit anamnestischen Risiko wurde doppelt so häufig eine BV diagnostiziert (8,6% und 8,5%). Hier scheint sich die vorbeschriebene Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtsrisiko trotz niedriger Fallzahl dennoch abzuzeichnen. Die gleiche Prävalenz in der Risikogruppe wie in der Frühgeburtengruppe unterstreicht erneut die Bedeutsamkeit der Risikoanamnese. Eine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht feststellen. Allerdings lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter dem der Gesamtpopulation. Die signifikante positive Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten weist daraufhin, dass z.B. bei einer diagnostizierten BV in U1 die BV in U2 sehr wahrscheinlich immer noch nachweisbar sein wird. Zwei Patientinnen mit BV und Risikoanamnese wurden in der 13.-18. SSW antibiotisch mit Metronidazol behandelt und in

der 19.-27. SSW erneut auf BV getestet, wo der Test wiederholt positiv ausfiel. In der 28.-34. SSW fiel der Test bei nur einer getesteten Patientin immer noch positiv aus. Hier stellt sich die Frage nach dem Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Diagnosestellung einer BV in der Schwangerschaft. Auch hierzu gibt es verschiedene Meinungen. Die Effektivität einer antibiotischen Therapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risikoprofil (low-risk-population) wird widersprüchlich diskutiert. In einer großen Studie des National Institute of Child Health and Human Development wurde berichtet, dass durch eine orale Therapie mit Metronidazol in einem gemischten Patientenkollektiv (asymptomatische Patientinnen mit BV) eine vorzeitige Wehentätigkeit und die Anzahl der Frühgeburten nicht verringert werden konnte (Carey et al., 2000). Demgegenüber zeigten die Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion, dass sowohl die Frühgeburtsrate, als auch der vorzeitige Blasensprung bei spezifischer antibiotischer Therapie signifikant reduziert werden konnte. In 16 von 29 Erfurter Frauenarztpraxen wurde Schwangeren angeboten, an dieser Aktion teilzunehmen. Die interessierten Patientinnen erhielten Informationsmaterial sowie eine Messausstattung (Testhandschuhe und Dokumentationsbogen) und wurden angeleitet, vaginale pH-Messungen 2 x wöchentlich selbst vorzunehmen. Die Schwangeren waren aufgeklärt, bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) oder anderen Auffälligkeiten ihren betreuenden Arzt umgehend zu konsultieren, damit gegebenenfalls eine entsprechende Therapie eingeleitet werden konnte. Hier wurde der Hauptnutzen darin gesehen, dass infolge aktiver Beteiligung der Schwangeren pH-Wert-Abweichungen frühstmöglich erkannt werden konnten und somit ein beträchtlicher Teil der spätabort- und frühgeburtsrelevanten Störungen binnen kurzer Frist mit einer adäquaten Therapie beantwortet wurden (Hoyme et al., 2000). Bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) wurden die Schwangeren mit Lactobacillus-Präparaten oder bei gesicherter BV mit Clindamycin-Creme intravaginal behandelt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in der Aktionsgruppe ein deutlich niedrigerer Anteil von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung und ein 4,2% geringerer Anteil von Frühgeburten beobachtet werden (8,1% unter pH-Selbstmessung vs 12,3% in der Kontrollgruppe). In einer Studie von Kiss et al. (2004) mit 4429 Teilnehmerrinnen wurden zwei Gruppen von Frauen einer allgemeinen Population mit bakterieller Vaginose ver-

glichen, wovon eine Gruppe antibiotisch behandelt wurde. Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten Frauen darlegt werden (3,0% vs. 5,3%). Eine Reduktion um 50% der Frühgeburtenrate konnte bei einem Geburtsgewicht  $\leq 2500$  g erreicht werden. In dieser Studie wurde nicht nur auf BV, sondern auch auf eine Infektion mit *Candida* und *Trichomonas vaginalis* getestet. Patientinnen mit BV wurden zunächst mit Clindamycin-Creme behandelt, bei ausbleibendem Behandlungserfolg dann p.o.. Patientinnen mit *Trichomonas* wurden mit Metronidazol p.o. und Patientinnen mit *Candida* mit Clotrimazol intravaginal behandelt. In einer Pro- und Kontradebatte von Lamont (2005) wurden verschiedene Studien und Standpunkte in Bezug auf den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei BV diskutiert. Hier wurde gezeigt, dass es bisher keine einheitlichen Meinungen und keine einheitlichen Behandlungsstrategien bei der Therapie einer in der Schwangerschaft diagnostizierten BV gibt. Die Cochrane Database (Mc Donald et al., 2003) listete beispielsweise fünf Studien, in der asymptomatische Frauen mit BV einer allgemeinen Population prophylaktisch mit Metronidazol behandelt wurden und kein Nutzen dieser antibiotischen Therapie festgestellt werden konnte. In drei anderen Studien hingegen konnte in einer Hoch-Risiko-Population (Frauen mit Frühgeburtsanamnese) eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz für eine Frühgeburt festgestellt werden. Die Studie von Carey et al. (2000) wurde von Lamont vor allem aufgrund der Anwendung von Metronidazol zur Therapie der BV kritisiert. Dieser konnte keine Reduktion der Frühgeburtslichkeit durch eine antibiotische Therapie einer BV bei asymptomatischen Frauen feststellen. Viele Anaerobier hingegen und einige andere Organismen, die mit BV assoziiert sind, wie z.B. Mycoplasmen, sind gegen Metronidazol resistent. Auch in unserer Studie wurden Patientinnen mit BV und einem zusätzlichen Risikoprofil antibiotisch mit Metronidazol behandelt. Aufgrund der Tatsache, dass der in unserer Studie angewandte BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasste ist davon auszugehen, dass diese Infektionen gar nicht diagnostiziert wurden. Somit könnte die niedrige Fallzahl für BV-Infektionen in unserer Studie erklärt werden. Das fehlende Ansprechen der antibiotischen Therapie bei einer Patientin in unserer Studie ist also möglicherweise auf diese therapeutische Lücke des Metronidazols zurückzuführen.

#### 4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels

Über den Frühgeburtsmarker „Estriol“ im mütterlichen Speichel, zur besseren Vorhersage der Frühgeburtlichkeit, gibt es bisher im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nur wenig Literatur.

Hedriana et al. (2001) setzten sich in einer kleinen Studie mit 16 Patientinnen als Ziel, den Anstieg des Estriols vor dem Einsetzen der Geburtswehen zu beschreiben. Sie berichteten über einen nicht-linearen Anstieg des Estriolspiegels ab der 30. SSW um bis zu 200%. In der 35. SSW wurde ein steilerer Anstieg des Estriols beobachtet. Fünf Wochen vor der Entbindung konnten sie unterschiedliche Anstiegsarten des Estriols in mehreren Gruppen unterscheiden: Frauen die vor der 38. SSW entbunden zeigten einen schnellen Anstieg des Estriolspiegels, Frauen die in der 38.-40. SSW zeigten einen mittleren Anstieg und Frauen die nach der 40. SSW entbunden wurden einen langsamen Anstieg des E3-Spiegels. Die mittlere Estriolkonzentration lag in der ersten und zweiten Gruppe drei Wochen vor Entbindung bei 1,78 ng/ml und in der dritten Gruppe bei 2,65 ng/ml. Sie konnten eine starke Assoziation zwischen dem Anstieg des Estriolspiegels und dem Entbindungszeitpunkt feststellen, nicht aber zur absoluten Höhe des Estriolspiegels drei Wochen vor der Entbindung. Sie beschrieben die Estriolmessung im Speichel als mögliche Monitoring-Methode der späten Schwangerschaft.

McGregor et al. (1995) berichteten erstmals, dass die Estriolmessung im mütterlichen Speichel zur Identifizierung von Schwangeren mit einem hohen Risiko für eine Frühgeburt aus einem asymptomatischen Patientenkollektiv genutzt werden könnte. Sie bestimmten die Speichelestriolkonzentration von 241 Schwangeren, die wöchentlich eine Speichelprobe nach entsprechenden Vorgaben sammelten, die dann retrospektiv ausgewertet wurden. Es konnte bei allen Schwangeren ein schnellerer Anstieg des Speichelestriols ungefähr drei Wochen vor dem Einsetzen der ersten Wehen festgestellt werden. Patientinnen die eine Frühgeburt hatten, zeigten in der 24.-34. SSW einen höheren mittleren Estriolspiegel, als die Patientinnen mit Termingeburten. Zur Identifizierung von Frauen mit einem Risiko für eine Frühgeburt vor der 32. SSW wurde ein cut-off-

Wert von 2,3 ng/ml festgelegt. Dabei lag die Sensitivität bei 71%, die Spezifität bei 77% und die falsch-positive-Rate bei 23%.

In einer Studie von Heine et al. (2000) wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Estriol-Spiegel und einem Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt beschrieben. Sie analysierten die Speichelproben von 956 Schwangeren, die zwischen der 24. und 36. SSW abgegeben wurden. Sie legten für asymptotische Patientinnen eines allgemeinen Risikokollektives einen cut-off-Wert von  $\geq 2,1$  ng/ml für den Zeitraum 24.-36. SSW fest. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einem Estriolwert von  $\geq 2,1$  ng/ml lag in diesem Untersuchungszeitraum bei 4,0.

Der beschriebene nicht-lineare Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte in unserer Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Die Messungen fanden allerdings nur bis zur 34. SSW statt. In unserer Studie konnte unter den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Höhe der E3-Konzentration und auf den Verlauf beobachtet werden. Der mediane Estriolspiegel der Frühgeburtengruppe lag sogar unter dem Wert der Termingeburtengruppe. Die mediane Estriolspiegel-Konzentration in der Risikogruppe lag leicht über den Werten der anderen Gruppen. Die cut-off-Werte in den zuvor erwähnten Studien konnten somit nicht bestätigt werden, da bis zur 34. SSW nur vereinzelte Werte über 2,0 ng/ml gemessen wurden. Ein Monitoring der Schwangerschaft in Hinblick auf Frühgeburtsbestrebungen durch eine Estriolmessung im mütterlichen Speichel vor der 35. SSW scheint nach unseren Daten nicht geeignet zu sein. Insbesondere in den ersten 18 SSW, wo über 90% der Schwangeren einen E3-Spiegel unter 1 ng/ml hatten, kann dieser Test nicht für die Abschätzung eines Risikos für eine Frühgeburt dienen.

Der Vorteil der Speichelestriolmessung gegenüber anderen Methoden liegt in der einfachen und nicht invasiven Probenentnahme, sowie in der zuverlässigen und reproduzierbaren Bestimmung der Estriolkonzentration im Speichel durch Enzymimmunoassay. Weiterhin können die Proben transportiert und gelagert werden, ohne eine Verfälschung der Werte hervorzurufen (McGregor et al., 1995). Weitere Studien mit größeren

Patientenkollektiven erscheinen nötig, ebenso zur Bestätigung der bisher vorliegenden Daten. Die Studie von Hedriana et al. (2001) wurde beispielsweise nur mit einer sehr geringen Fallzahl durchgeführt (16 Teilnehmerinnen). Bei Bestätigung der Beobachtungen dieser Arbeitsgruppen könnte die Estriolbestimmung gut zur Vorhersage des Entbindungszeitpunktes am Termin und zum Abschätzen einer Übertragung bzw. des Erfolges einer Geburtseinleitung genutzt werden.

#### **4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern**

Es gibt eine Vielzahl an Literatur über die Zervixlängenmessung, nicht aber über die Kombination mit biochemischen Markern zur besseren Vorhersage der Frühgeburtslichkeit. Dass die Messung der Zervixlänge als gute diagnostische Methode zur Prädiktion der Frühgeburtslichkeit geeignet ist, konnten wir auch in unserer Studie darlegen, aber wie verändert sich die Zervixlänge beispielsweise bei gleichzeitig bestehender BV? Wir konnten zeigen, dass eine Infektion mit BV doppelt so häufig bei Frauen mit einem Risikoprofil und bei Frauen mit einer Frühgeburt auftritt. Haben diese Patientinnen bei einer kurzen Zervix ein noch höheres Risiko für eine Frühgeburt? Wir konnten den in der Literatur beschriebene charakteristische Verlauf des Estriol im Verlauf der Schwangerschaft bestätigen, nicht aber eine Assoziation mit dem Entbindungszeitpunkt. Es zeigte sich insgesamt eine sehr hohe Streubreite der gemessenen Estriolwerte. Wir stellten uns die Frage, ob es bei einem erhöhten E3-Spiegel und einer kurzen Zervix oder einer gleichzeitig bestehenden BV zu einem weiteren Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt kommt.

In einer Studie von Heath et al. (1998) fand sich kein Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen Vorkommen einer BV und der Zervixlänge, sowie einer erhöhten Inzidenz für eine Frühgeburt. Hingegen berichteten Hösli et al. (2000) in einer kleinen Studie mit 112 Schwangeren bei bestehender BV von einer signifikanten Zervixlängenver-

kürzung und Trichterbildung. Allerdings war das Risiko für eine Frühgeburt, evtl. aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht signifikant erhöht.

In der 13.-18. SSW konnten wir keine Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und den beiden anderen diagnostischen Parametern festhalten. Ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen BV und der Zervixlänge konnte allerdings zwischen BV in U1 und Zervixlänge in U2 festgestellt werden. Dies könnte bedeuten, dass das Vorliegen einer BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) zu einer kürzeren Zervixlänge in den darauf folgenden SSW führt und damit das Risiko für eine Frühgeburt ansteigt. Diese Patientinnen zeigten in U2 eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Gesamtpopulation (37,5 mm vs 45 mm) bei einem durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW. Hier zeigt sich, dass die Kaskade der Pathophysiologie, die zu einer Frühgeburt führt, bereits in der Frühschwangerschaft eröffnet werden kann und sich dann erst mehrere Wochen später auf die Zervixlänge in Form von Insuffizienzzeichen wie eine Längenverkürzung auswirkt.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht beobachten. Der mediane Estriolspiegel in U1 lag bei den BV positiven Patientinnen deutlich über dem des Gesamtdurchschnittes (0,63 ng/ml vs 0,49) bei einem Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW. Tatsächlich hatten aber nur zwei Patientinnen mit BV in U3 einen E3-Spiegel über 1,5 ng/ml in U3, die beide in der 36. SSW entbunden wurden.

In unserer Arbeit konnte somit kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden, ebenso korrelierte die Höhe des Estriolspiegels nicht mit dem Nachweis einer BV.

Nachweisen konnten wir hingegen, dass bei einer kurzen Zervixlänge und bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Früh-

schwangerschaft mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Andere biochemische Marker, wie z.B. das fetale Fibronectin wurden im Zusammenhang mit der Frühgeburtslichkeit untersucht. Das fetale Fibronectin (FFN) ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix und dient als Marker für choriodeziduale Ablösung. Normalerweise ist dieses Protein zwischen der 20. und 34. SSW im Zervikovaginalsekret nicht nachweisbar. Es wurde 1995 von der FDA als Screeningmethode für Frühgeburtsbestrebungen zugelassen. Bei symptomatischen Patientinnen zeigte sich eine sehr gute Sensitivität des zervikalen FFN-Testes (69-93%), insbesondere der negative prädiktive Wert lag mit 99,7% sehr hoch (Iams et al., 1995). Dies bedeutet also, dass beispielsweise bei einem negativen Test mit einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage nicht zu rechnen ist. Bei asymptomatischen Patientinnen hat sich der Test wegen seines sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert jedoch nicht durchgesetzt (Hösli et al., 2000). In einer Studie von Iams et al. (1998) konnte allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei erhöhten Fibronectinwerten ( $> 50\text{ng/ml}$ ) und einer verkürzten Zervixlänge ( $< 25\text{ mm}$ ) bei asymptomatischen Schwangeren festgestellt werden.

Auf Grund der kleinen Stichprobengröße in dieser Arbeit durch die Bildung von Untergruppen und mehreren Untersuchungszeiträumen, war es bei bestehenden Unterschieden der untersuchten Marker und Gruppen z.T. kaum möglich, Signifikanzen zu berechnen. Die aufgezeigten Unterschiede und Hinweise für Zusammenhänge sind aber z.T. so interessant und plausibel, dass es wünschenswert wäre, diese in weiteren Studien mit einem deutlich größeren Stichprobenumfang nochmals zu untersuchen. Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass wir Patientinnen mit einem generell niedrigen Risiko für eine Frühgeburt untersucht haben. Es wäre interessant die Datenlage in einem Hoch-Risiko-Patienten-Kollektiv oder bei symptomatischen Patientinnen zu untersuchen.

Da die Frühgeburt ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt, gibt es viele weitere Ansätze und Möglichkeiten zur besseren Abschätzung des Frühgeburtsrisikos.



Da die Verkürzung der Zervixlänge eher eine „Endstrecke“ in der pathophysiologischen Kaskade darstellt, wäre es wünschenswert, die Parameter zu identifizieren, die eine solche Zervixlängenverkürzung bedingen. Dabei dürfte die Kombination verschiedener Parameter (Anamnese, Sonographie, Biochemie, Infektionsdiagnostik), der alleinigen Messung der Zervixlänge in der Absenkung des Frühgeburtsrisikos überlegen sein.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass gerade die Erkennung von Patientinnen mit einem erhöhten Risiko eine sehr wichtige Rolle in der Prävention einer Frühgeburt spielt. Eine Frühgeburt in der Vorgeschichte ist das wichtigste anamnestische Risiko unter den vielen bekannten begünstigenden Faktoren (Ancel et al., 2000; Mercer et al., 1999). Viele Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit wie sozioökonomischer Status der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie, Placenta praevia, uterine Blutungen etc., sind letztendlich in ihrer Entstehung und Auswirkung nur schwer zu beeinflussen. Obwohl einige anamnestische und epidemiologische Risikofaktoren identifiziert werden konnten, bleibt deren Sensitivität (40-60%) und Vorhersagewert (15-30%) auch in Kombination niedrig (Creasy et al., 1999). Ein weiterer Ansatzpunkt zur Vermeidung „vermeidbarer“ Risikofaktoren wie z.B. Nikotinabusus und Genussmittelkonsum, das mütterliche Alter, Berufstätigkeit etc. könnte eine bessere Aufklärung besonders der jungen und unerfahrenen Patientinnen sein. Der bakteriellen Vaginose geht meist eine Milieustörung im Vaginalsekret voraus, erkennbar am Anstieg des pH-Wertes. Auch Stressbelastungen in der Schwangerschaft spielen eine Rolle als Ursache von Frühgeburten. Über die Beeinträchtigung des Immunstatus können sie ascendierende Infektionen begünstigen (Saling et al., 1999).

Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt sollten ein optimales perinatales Management erhalten können. Dazu gehört die Überweisung der Risikopatientinnen an Perinatalzentren, wo Mutter und Fetus engmaschig überwacht werden können und ggf. die Gabe von Glukokortikoiden zur pränatalen Reifung der fetalen Lunge erfolgen kann. Ferner ist es wichtig den Entbindungsmodus mit der Patientin ausführlich zu besprechen.

Um eine Reduktion Frühgeburtlichkeit zu erreichen und sie besser vorhersagen zu können, müssen also komplexe Screening- und Behandlungsstrategien entworfen werden. Diese beginnen bei der einfachen Prävention und der Identifikation gefährdeter Patientinnen, die anschließend in ein komplexes Behandlungs- und Diagnostikprogramm integriert werden können. Die Frühgeburtlichkeit stellt nach wie vor die wichtigste Ursache der perinatalen Mortalität und Morbidität dar und damit bleibt das „Entlarven“ der vielen Faktoren, die den Weg der Frühgeburt bahnen, eine enorme Herausforderung für die Wissenschaft.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden eine bessere Prädiktion der Frühgeburtslichkeit gelingen kann.

Auch in unserer Studie konnte eine Frühgeburtsrate von 10% bestätigt werden. Bei dem ausgewählten Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, dementsprechend kam es auch nur zu wenigen Frühgeburten vor der 32. SSW (0,85%). Bemerkenswert hoch war die Frühgeburtsrate mit 17% bei den Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko, so dass das anamnestische Risiko als wichtiger Risikofaktor bestätigt werden konnte.

Wie in verschiedenen vorausgehenden Studien konnten wir in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW aufzeigen. In der 13.-18. SSW konnte dieser Zusammenhang nicht eruiert werden, demnach ist die TVS-Messung der Zervix in diesem Schwangerschaftszeitraum zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Im Verlauf kam es zu einer physiologischen Verkürzung der Zervixlänge, die schneller und ausgeprägter bei den Patientinnen mit einer Risikoanamnese verlief. Das Verteilungsmuster der Zervixlängen entsprach dem einer Gauß-Normalverteilungskurve. Bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm konnte der durchschnittlich niedrigste Entbindungszeitpunkt in allen Gruppen bestimmt werden. Wir konnten zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt einen cut-off-Wert in der 19.-34. SSW von  $\leq 30$  mm eruieren. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6 und in U3 bei 4,5.

Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von 10-20% für eine bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft konnten wir hingegen in unserer Arbeit bei einer nur geringen Anzahl diagnostizierter BV (4,5%) nicht bestätigen. Allerdings wurden durch unseren angewandten BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. Ferner wurde in der Frühgeburtsgruppe und in der Patientengruppe mit einem anamnestischen Risiko doppelt so häufig wie im Gesamtkollektiv eine BV diagnostiziert (8,5% und 8,5%). Somit

wurde eine Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtlichkeit, trotz niedriger Fallzahl, aufgezeigt.

Ein nicht-linearer Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte wie in vorangehenden Studien beobachtet werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit Frühgeburten, Termingeburten und Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko festgestellt werden. Die Speichelestriolmessung zur Vorhersage einer drohenden Frühgeburt hat sich nach unseren Ergebnissen demnach nicht als geeigneter Marker erwiesen.

In unserer Arbeit konnte kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden. Ein früherer Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer kurzen Zervixlänge und einem hohen E3-Spiegel und umgekehrt konnte nicht eruiert werden. Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis einer BV und erhöhten E3-Werten.

Wir konnten aber zeigen, dass bei einer kurzen Zervixlänge bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Durch diese Arbeit konnte dargestellt werden, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist. Das Vorkommen einer bakteriellen Vaginose zeigte sich doppelt so häufig bei Patientinnen die vor der 37. SSW entbanden und / oder ein anamnestisches Risiko aufwiesen. Ebenfalls konnte durch eine Kombination dieser beiden Frühgeburtmarker eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen. Fehlende Signifikanzen in der Auswertung einzelner Untergruppen sind auf die z.T. sehr kleinen Gruppengrößen zurückzuführen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- 1) Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. Normal values of cervical length in twin pregnancies measured by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 161-172
- 2) Amsel RP, Totten PA, Spiegel CA. Non-specific vaginitis: Diagnostic and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22
- 3) Ancel PY, Brérart G. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologe* 2000; 33: 356-360
- 4) Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-867
- 5) Arabin B, Hübner M, van Eyck J. Zervixinsuffizienz-diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe* 2001; 34: 715-725
- 6) Bachmayer A. Geburtshilfe: Das Risiko Frühgeburt lässt sich senken. *Ärztemagazin* 2005; 40: 520-521
- 7) Buekens P, Alwxander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, *Lancet* 1994; 344: 841-844
- 8) Buster JE. Gestational changes in steroid hormone biosynthesis, secretion, metabolism, and action. *Clin Perinatol* 1983; 10: 527-552
- 9) Canez MS, Lee KJ, Olive DL. Progesterons and estrogens. *Infertil Reproduct Med Clin North Amer* 1992; 3: 59-78
- 10) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342: 534-540
- 11) Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestation age at

delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 135-139

- 12) Conoscenti G, Meir Y J, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Manduruzzato G. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 128-134
- 13) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In : Creasy RK, Resnik R (eds) *Maternal-Fetal Medicin*, 4<sup>th</sup> edn. Saunders, Philadelphia, pp 498-531
- 14) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Salivary oestriol, oestradiol and progesterone levels in pregnancy: Spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol / progesterone ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 227-235
- 15) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Increased salivary oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: A possible predictor for preterm labor? *BMJ* 1987; 294: 270-272
- 16) Dudenhausen JW und Korebrits C. Kritische Wertung der Frühgeburtsmarker. *Gynäkologie* 1995; 28: 168-174
- 17) Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86: 213-218
- 18) Feige A, Rempen A, Würfel W, Caffier H Jawy J. Endogene Östrogene. In: Feige A, HRSG. *Frauenheilkunde*. München- Wien- Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997: 11-12
- 19) Fuchs A, Fuchs F. Physiology and endocrinology of parturition. In: Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL editors. *Obstetrics*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 1996; 111-136
- 20) Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *Int J Obstet and Gynecol* 2005; 112: 38-47
- 21) Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Nisand I. The value of intervaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labour. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 623-629

- 22) Goldberg RL, Iams JD, Miodovnik M. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1047-1053
- 23) Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa J, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clinic in Perinatology* 1995; 22: 281-342
- 24) Gomez R, Galasson M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Tresdwell M. Ultrasonographic examination of 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*, 1994; 171: 956-964
- 25) Hack M, Taylor HE, Klein N, Eiben R, Schottenschneider M, Minich. School age outcome in children with birth weight under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 332: 753
- 26) Heath VCF, Southhall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312-317
- 27) Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary Estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 214-218
- 28) Heine RP, McGregor JA, Robertson PA, Varner MW. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 490-497
- 29) Herman L, Hedriana, Coralie J Munro, Elaine M Eby-Wilkens and Bill L Lasely. Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 123-30
- 30) Hösli I, Tercanli S, Holzgreve W. Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden Frühgeburt. *Gynäkologe* 2000; 33: 361-369
- 31) Hoyme UB, A Grosch VM, Saling E. Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor, Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion. *Gynäkologe* 2000; 33: 331-335
- 32) Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450-454
- 33) Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 455-459

- 34) Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The length of cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572
- 35) Iams JD, Mc Gregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal Fibronectin improves the accuracy of diagnostics preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 141-145
- 36) Kimberlin DF, Andrews W. Bacterial vaginosis: Association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998; 22: 242-250
- 37) Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371-375
- 38) Künzel W. Epidemiologie der Frühgeburt, gekürzter und überarbeiteter Auszug aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“, in „Frühgeburt- ein multifaktorielles Krankheitsbild“. *Gynäkologie* 1995; 28: 130-135
- 39) Lachelin GC, McGarrigle HH. A comparison of saliva, plasma unconjugated and plasma total oestriol levels throughout normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1203-1209
- 40) Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery, a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139-147
- 41) Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 110: 71-75
- 42) Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth – the pro and con debate. *Int J Obstet Gynecol* 2005; 112: 67-73
- 43) Lockwood Ch J, Kuczynski E. Markers of preterm delivery risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 181: 1465-1472
- 44) Martius J, Hoyme U, Wiessenbach U. Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF online, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) 2001



- 45) McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GCL, Goodwin TM, Artal R, Hastings C. Salivary Estriol as a risk assessment for preterm labor: A prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 180: 223-225
- 46) McCormic Mc. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82
- 47) Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1261-1266
- 48) Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 402-409
- 49) Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 67: 238-242
- 50) Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 183-187
- 51) Riegel K, Ohrt B, Wolke D, Österlund K. Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Stuttgart, Enke, 1995
- 52) Riduan JM, Hillier SL, Utomo B. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 175-178
- 53) Schwahn H, Dubrausky W. The structure of the musculature of human uterus muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 391-404
- 54) Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical Length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 94: 450-454
- 55) Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. In: Brown Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 4<sup>th</sup> ed, New York: Williams and Wilkins 1994: 251-289
- 56) Stubblefield P. Causes and prevention of premature birth: an overview. In: Fuchs R, Fuchs F, Stubblefield P Preterm birth: causes, prevention, and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill: 1993: 3-40

- 57) Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-907
- 58) To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 288-291
- 59) Uldbjerg N, Ekman G, Malstrom A. Ripening of the human cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 147: 662-666
- 60) Venutra SJ, Martin JA, Curtin SC, Menacker F, Hamilton BE. Birth: Final data for 1999. *Nat Vital Stat Rep* 2001; 49: 1-100
- 61) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson A. Neurologic and development disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J med* 2000; 343: 378-384
- 62) Wolff F. Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 1997; 30: 726-736
- 63) Wood C, Bannerman R, Booth R, Pinkerton J. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 396-402
- 64) Yost NP, Owen J. Number and gestational age of prior preterm birth does not modify the predictive value of short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 141-146

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998).....	9
Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996).....	12
Abbildung 3: Darstellung der „ Clue cells “ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat .....	13
Abbildung 4: Speichelestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung .....	15
Abbildung 5: Steroidgrundgerüst    Abbildung 6: Estriol.....	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung .....	20
Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge .....	20
Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten.....	25
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe .....	30
Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	31
Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2) .....	41
Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	42

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühgeburtsursachen.....	8
Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe .....	24
Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese .....	26
Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten .....	27
Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C .....	29
Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1.....	32
Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2.....	33
Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3.....	34
Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe	35
Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1 .....	36
Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2 .....	37
Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3 .....	37
Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C .....	38
Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C.....	40
Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1 .....	43

Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2 .....	44
Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3 .....	45
Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2.....	46
Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe	47
Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	48
Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge $\leq 30$ mm, Estriolwerten $\geq 1,5$ ng/ml und BV in U2.....	50



## 6.4 Patientenaufklärungsbogen

### Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin,

Sie befinden sich heute zu einer geplanten Ultraschalluntersuchung im Bereich der Pränatalen Medizin der Universitätsfrauenklinik. Wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung zur besseren Vorhersage der Frühgeburtslichkeit teilzunehmen. In den letzten 10 Jahren ist die Frühgeburtsrate mit 6-10% in Europa konstant geblieben. Besonders gefährdet sind Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht  $< 1500\text{g}$  und / oder vor Abschluss der 32. Schwangerschaftswoche. Obwohl immer kleinere Frühgeburten dank moderner medizinischer Behandlung überleben, muss bei einem Teil dieser Kinder mit bleibenden Schäden gerechnet werden (z. B. Hör- und Sehstörungen, Beeinträchtigung des Wortschatzes).

Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt werden mit den herkömmlichen diagnostischen Möglichkeiten nur teilweise rechtzeitig erkannt. Wir möchten Ihnen anbieten, an einer für Sie kostenlosen Untersuchung teilzunehmen, um dieses zukünftig besser einschätzen zu können. Neben der heutigen Untersuchung sind noch 1 bis 2 weitere geplant. Es wird bei jedem Termin per Ultraschall die Gebärmutterhalslänge (Zervixlänge) bestimmt. Gleichzeitig werden wir ähnlich einer normalen Vorsorgeuntersuchung einen Scheidenabstrich vornehmen. Zusätzlich werden Sie gebeten, eine Speichelprobe abzugeben, in der wir das Östriol (ein natürliches Östrogen) bestimmen werden. Falls bei einer dieser Untersuchungen ein pathologischer Befund auftritt, werden wir Ihnen Behandlungsvorschläge anbieten. Das kann je nach Befund die Einnahme eines Antibiotikums oder eines Magnesiumpräparates, das Empfehlen von körperlicher Schonung oder Bettruhe beinhalten. Im Einzelfall ist eine medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse) oder ein Muttermundverschluss (Cerclage) zu erwägen.

Über Ihre Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, wären wir Ihnen sehr dankbar. Wir hoffen damit zukünftig das Risiko der Frühgeburtslichkeit besser einschätzen zu können, betroffene Schwangere intensiver zu überwachen und Schwangeren ohne Risiko unnötige Untersuchungen ersparen zu können. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich in einem persönlichen Gespräch zur Verfügung.

Dr. med. A. Geipel  
Oberärztin, Bereich Pränatale Medizin

Prof. Dr. med. Gembruch  
Leiter des Bereiches Pränatale Medizin

### **Einwilligungserklärung**

Ich habe den Aufklärungsbogen aufmerksam gelesen und das Ziel der Studie verstanden. Ich bin bereit an dieser Studie teilzunehmen und die Untersuchungen (Ultraschall, Scheidenabstrich, Speichelprobe) durchführen zu lassen. Etwaige daraus resultierende Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten werde ich mit dem behandelnden Arzt im Einzelfall absprechen. Meine Fragen wurden in ausreichendem Umfang beantwortet. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und mir bei Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen. Ein Rücktritt von der Studie kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen erfolgen.

-----

Datum

-----

Vor- und Nachname

-----

Unterschrift

-----

Unterschrift des Arztes



## 6.5 Patientenerfassungsbogen

### Studienprotokoll Zervixlängenmessung zur Prädiktion der Frühgeburtslichkeit bei asymptomatischen Patienten

Name..... ID..... Alter.....  
Gravida...../ Para..... ET.....  
Größe..... Gewicht..... BMI.....  
Rauchen Ja / Nein Beruf..... Verheiratet Ja / Nein

---

#### Risikofaktoren (x bzw. Anzahl)

Z.n. Frühabort .....  
Z.n. Spätabort >16. SSW .....  
Z.n. Abruption <15. SSW .....  
Z.n. Abruption >16. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <37. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <32. SSW .....  
Z.n. Konisation .....  
Z.n. EUGR .....  
Mehrlinge .....

---

#### Zervixlängenmessung:

	<b>1. Messung</b> (13.-18. SSW)	<b>2. Messung</b> (19.-27. SSW)	<b>3. Messung</b> (28.-34. SSW)
SSW	.....	.....	.....
Zervixlänge	.....	.....	.....
falls Tunnel dann nur Restzervixlänge	.....	.....	.....

<b>Vaginalabstrich (BV)</b>	.....	.....	.....
Ergebnis (pos. / neg.)	.....	.....	.....
Therapie (ja / nein)	.....	.....	.....

<b>E3 Speichelprobe</b>	.....	.....	.....
-------------------------	-------	-------	-------

---

Weitere Maßnahmen / Kommentar: .....

.....

## 6.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie danke ich Frau PD Dr. med. Annegret Geipel für die Auswahl und Bereitstellung des Themas. Ich möchte Frau PD Dr. med. Geipel besonders für die persönliche Betreuung und die ständige Hilfsbereitschaft und stetige Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Arbeit danken, sowie für die beständige Motivation während der gesamten Arbeitsphase.

Ein weiterer Dank gilt den Hebammen und Krankenschwestern für die gute Mitarbeit im Kreissaal und Betreuung der Patientinnen. Ich möchte allen Patientinnen danken, die an der Studie teilgenommen haben.

Ich danke Herrn Dr. med. Reinsberg und dem Laborteam der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn für die Auswertung der Speichelproben und für die gute Kooperation.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Dr. Christine Buchholz für die wertvollen Anregungen, kontinuierliche Unterstützung und Hilfestellungen v. a. bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie – insbesondere meinem Ehemann, meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern – , wie meinen Freunden, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt und begleitet haben.



- Université Louis Pasteur, Straßburg (Frankreich), WS 01 und SS 02 mit dem europäischen Studienaustauschprogramm ERASMUS
- 2. Staatsexamen (zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung) im September 2003

Praktisches Jahr:   1. Terial: Universitätsklinik Bonn, Gynäkologie  
                          2. Terial: Università Degli Studi di Perugia, Italien, Innere Medizin  
                          3. Terial: Università Degli Studi di Perugia, Italien, Chirurgie

- 3. Staatsexamen (Ärztliche Prüfung) am 23.11.2004, Erwerb der Vollapprobation zur Ausübung des ärztlichen Berufes

**Facharztausbildung:**

Beginn der Facharztausbildung zur Internistin im März 2005 (Innere Abteilung, Franziskus-Krankenhaus in Linz am Rhein).

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
1 Einleitung	7
1.1 Frühgeburtlichkeit	7
1.2 Zervixlänge	10
1.3 Bakterielle Vaginose (BV)	12
1.4 Estriol	15
1.5 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.2 Methoden	19
2.2.1 Zervixlängenmessung	19
2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose	21
2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel	22
2.3 Angaben zur Statistik	23
2.4 Ethikkommission	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Gesamtübersicht	25
3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen	29
3.3 Bakterielle Vaginose	38
3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen	39
3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern	47
4 Diskussion	52
4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt	52
4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix	53
4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis	57
4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels	60
4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern	62

5	Zusammenfassung	67
6	Anhang	69
6.1	Literaturverzeichnis	69
6.2	Abbildungsverzeichnis	75
6.3	Tabellenverzeichnis	76
6.4	Patientenaufklärungsbogen	79
6.5	Patientenerfassungsbogen	81
6.6	Danksagung	82
6.7	Lebenslauf	83

## Abkürzungen

BV:	Bakterielle Vaginose
CTG:	Kardiotokogramm
CTRH:	Corticotropin releasing hormon
E3:	unkonjugiertes Estriol
DHEA-S:	Dehydroepiandrosteronsulfat
Entb.:	Entbindung, Partus
Ø Entbzpt.:	Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt
EUG:	Extrauterin gravidität
FFN:	Fetales Fibronectin
FG:	Frühgeburt
G-CSF:	(Granylozyten) Colony stimulating factor
IL:	Interleukin
IUFT:	Intrauteriner Fruchttod
IVF:	In Vitro Fertilisation
n:	Zahl der Studienteilnehmerinnen
ng:	Nanogramm
p. m.:	post menstruationem
p.o.:	per os
RR:	relatives Risiko
SIH:	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW:	Schwangerschaftswoche
Sectio caes.:	Sectio caesarea

TAS:	transabdominale Sonographie
TMB:	Tertramethylbenzidin
TNF:	Tumornekrosefaktor
TVS:	Transvaginalsonographie
U:	Untersuchungszeitraum
U1:	Untersuchungszeitraum von der 13. bis zur 18. SSW
U2:	Untersuchungszeitraum von der 19. bis zur 27. SSW
U3:	Untersuchungszeitraum von der 28. bis zur 34. SSW
vs:	versus
Z:	Zervixlänge



## 1 Einleitung

### 1.1 Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburt stellt weltweit die wichtigste Ursache der perinatalen Morbidität und Mortalität dar (Mc Cormic, 1985). Die Mortalität Frühgeborener liegt ca. 120-mal höher als für Termingeborene. Die überlebenden Frühgeborenen sind je nach Gestationsalter mit einer nicht unerheblichen Kurz- und Langzeitmorbidität belastet (Gomes et al., 1995; Hack et al., 1994; Wood et al., 2000). Mit dem Anstieg der Überlebenschancen von sehr kleinen Frühgeborenen (< 28. SSW) hat auch die Zahl der Kinder mit neurologischen und anderen Behinderungen zugenommen (Hack et al., 1994). Sechzig Prozent aller neonatologischen Todesfälle betreffen Frühgeborene vor der 30. SSW und 50% aller Fälle mit Zerebralparese betreffen Frühgeborene vor der 32. SSW (Goffinet et al., 1997).

Trotz erheblicher Anstrengungen in der Prävention der Frühgeburt, ist die Inzidenz in den letzten 10 Jahren in den meisten europäischen Ländern und den USA mit 6-10% konstant geblieben oder hat sogar zugenommen (Hösli et al., 2000; Venutraet et al., 2001). In Deutschland lag im Jahr 2003 der Anteil der Frühgeborenen bei 8,9%. Das Frühgeburtsrisiko ist bei Zwillingen 7- bis 10-mal höher als bei Einlingsschwangerschaften (Goldberg et al., 1995).

Laut Definition der WHO ist eine Frühgeburt definiert als Schwangerschaftsalter < 37+0 SSW. Als Geburten werden Feten mit einem Geburtsgewicht  $\geq 500$  g oder einer Länge von  $\geq 25$  cm definiert. Seit der Veränderung des Personenstandgesetzes im März 1994 liegt das für eine Tot- und Fehlgeburt maßgebende Gewicht der Leibesfrucht bei 500 g (Wolff et al., 1997). Alle Lebendgeburten sind meldepflichtig.

Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien die belegen, dass die Frühgeburt keine einheitliche Ursache hat, sondern ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt (Künzel, 1995). Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit können mütterlich, fetal oder sozioökonomisch begründet sein.

**Tabelle 1: Frühgeburtsursachen**

---

**Soziodemographische Faktoren**

- Sozialschichtverhalten
- Ökologische Gegebenheiten
- Berufstätigkeit
- Familienstand und Partnerbeziehung
- Nationale und rassische Zugehörigkeiten
- Genussmittelkonsum

**Maternale Ursachen**

1. Schwangerschaftsanamnese

- Z.n. Frühgeburt
- Z.n. Fehlgeburt

2. Mütterliche Erkrankungen

- Plazentationsstörungen
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Vorbestehende essentielle Hypertonie, Präeklampsie / SIH
- Infektionen der Harnwege, aufsteigend oder systemisch

3. Uterine Ursachen

- Fehlbildungen des Uterus
- Myome
- Zervixinsuffizienz

**Fetale Ursachen**

- Alloimmunopathien
- Mehrlinge
- Chromosomale Störungen
- Fehlbildungen
- Wachstumsretardierung

---

Quelle: adaptiert aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“ (Künzel, 1995)

## Pathophysiologie der Frühgeburt

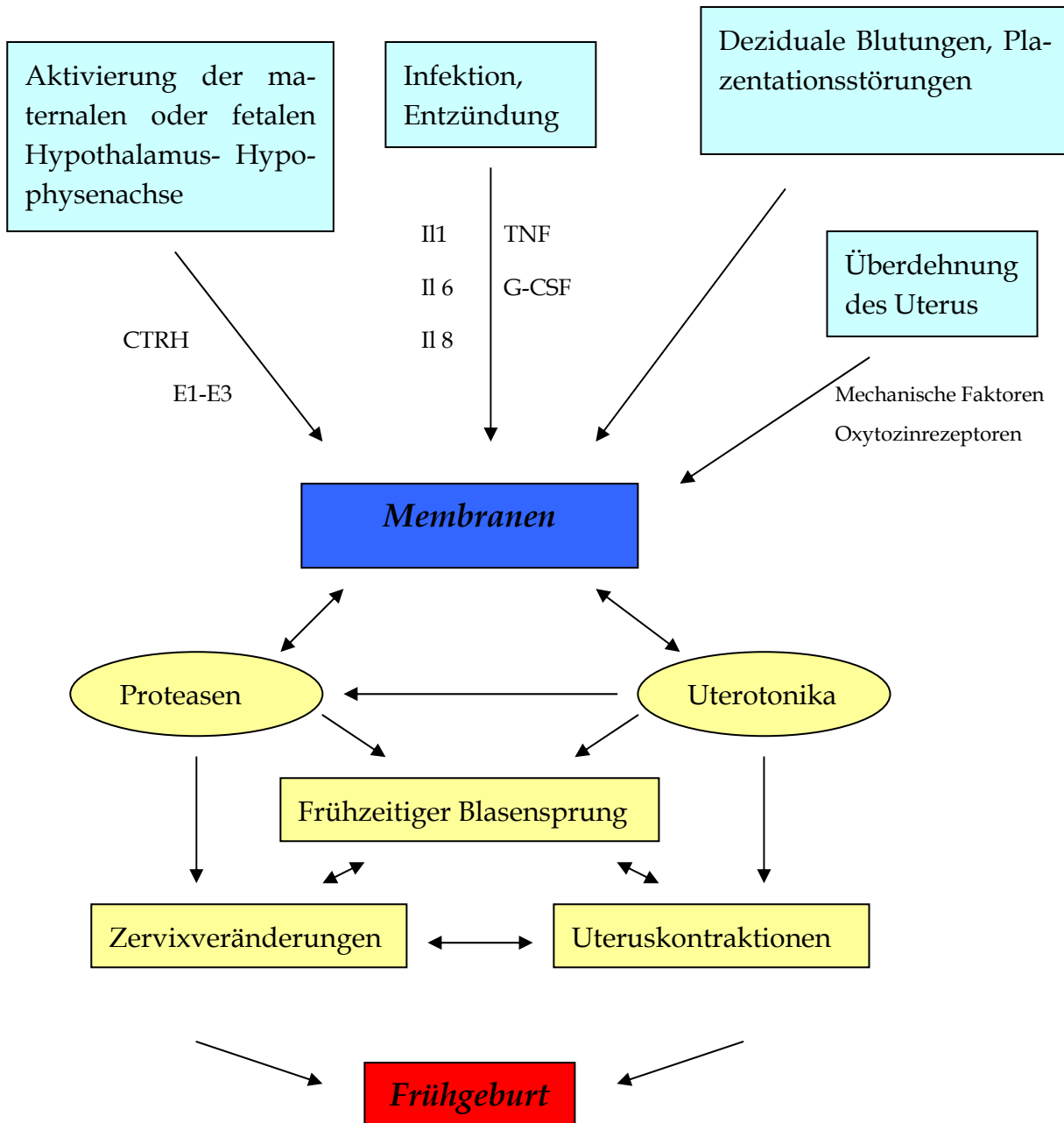


Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998)

Bei Betrachtung der Pathophysiologie der Frühgeburtlichkeit (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), wird das Zusammenspiel mehrerer Faktoren sehr deutlich. So kommt es durch mechanische, biochemische und entzündliche Faktoren zur Membran-

aktivierung. Diese kann wiederum zur Bildung und Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen führen, die eine Zervixinsuffizienz verursachen können. Eine Bildung und Ausschüttung von Adrenalin und Oxytocin kann zu Uteruskontraktionen und zu einem vorzeitigen Blasensprung führen. All diese Faktoren zusammen eröffnen den Weg für eine mögliche Frühgeburt. Lockwood betonte ganz besonders, dass es keinen alleinigen Pathomechanismus als Ursache für die Frühgeburt, für das „Entlarven der magischen Kugel“ gibt, sondern dass die Verwicklung mehrerer Faktoren den Weg der Frühgeburt bahnen (Lockwood et al., 1998).

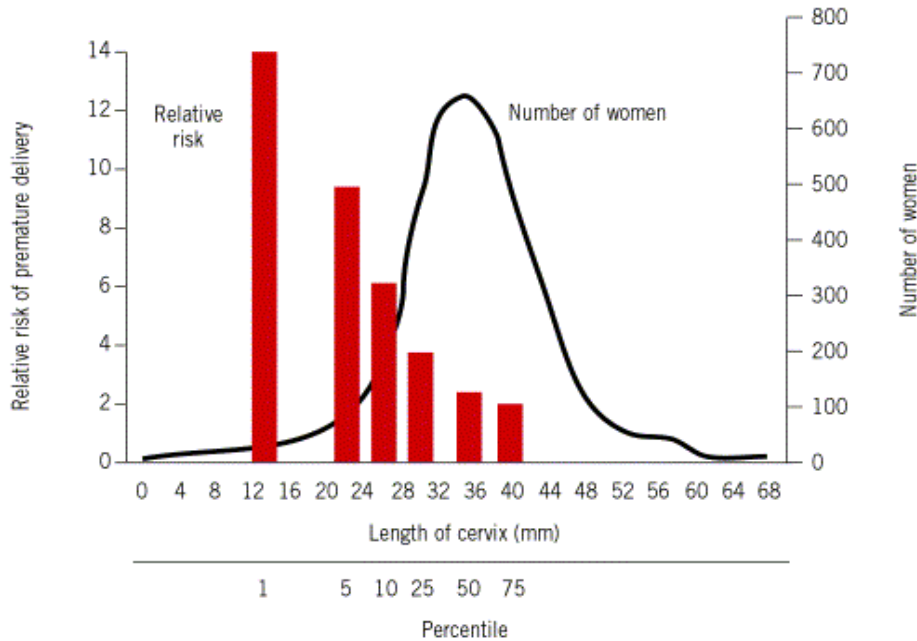
## **1.2 Zervixlänge**

Die Zervix uteri unterliegt während der Schwangerschaft, Geburt und Nachgeburtsperiode intensiven Umbauvorgängen. Sie besteht vorwiegend aus kollagenem Bindegewebe mit einem Anteil glatter Muskulatur von nur 8% (Schwahn et al., 1966). Ihre Funktion ist daher nicht mit einem muskulären Sphinkter vergleichbar, sondern hängt von der Regulation durch das Bindegewebe ab. Dieses besteht aus extrazellulärer Matrix, die sich v.a. aus Kollagenen, Proteoaminoglykanen, Elastin und Glykoproteinen zusammensetzt und einzelne Zellen umgibt. Eine Änderung der Zervixstruktur im Laufe der Schwangerschaft wird einer Änderung des Kollagengehaltes sowie des Kollagenkatabolismus zugeschrieben (Uldbjerg et al., 1982). Bei einer vorzeitigen Zervixreifung beobachtet man eine Zunahme der Löslichkeit des Kollagens, einen Anstieg der Aktivität von Kollagenasen und der Leukozytenelastase und so eine Abnahme des Kollagens. Bereits 1865 vermutete Gream, dass eine weiche Zervix als Ursache einer Frühgeburt zu interpretieren war. Wood et al. (2000) führten als erste systematische Untersuchungen zur Zervixlängenmessung durch und beschrieben den Zusammenhang zwischen kurzer Zervix und Frühgeburt. Die größte Studie, die den Zusammenhang zwischen Zervixverkürzung und erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt nachgewiesen hat, wurde durch Papiernik et al. (1986) in einer Studie von mehr als 8000 Schwangeren durchgeführt. Taipale and Hiilesmaa et al. (1998) beschrieben in einer Studie mit über 3000 Schwange-

ren ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer Zervixlängenverkürzung in der 18.-22. SSW und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko.

Im Laufe der Jahre hat sich als bevorzugte Methode der Beurteilung der Zervix in graviditate weitgehend die Transvaginalsonographie (TVS) als Routineverfahren durchgesetzt. Hierbei ist es möglich, die gesamte Zervixlänge zu beurteilen. Eine innere Trichterbildung wird bei der vaginalen Tastuntersuchung nicht erfasst. Bishop definierte charakteristische klinische Eigenschaften der Zervix, die sich vor Geburtsbeginn verändern. Trotz dieser Kriterien wurde in einer europäischen randomisierten Studie gefunden, dass die klinische vaginale Routineuntersuchung die Erkennung der Frühgeburt nicht verbessert (Buekens et al., 1997). Eine transabdominale Ultraschalluntersuchung (TAS) der Zervix hat sich in der Routine ebenfalls nicht bewährt, da eine exakte Darstellung in nur weniger als 50% gelingt (To et al., 2000). Auch bei der TVS können jedoch anatomische oder technische Probleme auftreten, die zur Verfälschung der Längenmessung führen. Deshalb ist darauf zu achten, dass die Vaginalsonde möglichst so platziert ist, dass die gesamte Zervix zur Darstellung kommt. Gomez et al. (1994) zeigten, dass die TVS die Vorhersage der Frühgeburt im Vergleich zur klinischen Untersuchung verbessert. Auch verschiedene andere Arbeiten konnten darstellen, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist (Anderson et al., 1990; Rageth et al., 1997). Dabei besteht eine negative Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Frühgeburtsrisiko (Heath et al., 1998; Iams et al., 1996). Für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften und Zwillingschwangerschaften wurden verschiedene Normkurven aufgestellt (Althuisius et al., 1999; Okitsu et al., 1992), die alle im dritten Trimenon eine physiologische Verkürzung zeigen. So zeigte Iams et al. eine Variation der Zervixlänge in der 24. SSW und in der 28. SSW im Sinne einer Gauß-Normalverteilung. In dieser Studie lag in der 24. SSW die mittlere Zervixlänge bei 35-40 mm, in der 28. SSW bei 30-35 mm. Mehrgebärende haben statistisch gesehen einen ca. 2 mm kürzeren Mittelwert, der klinisch nicht relevant ist (Iams et al., 1996). Nach Souka et al. (1999) gilt für Zwillingschwangerschaften ein Mittelwert der Zervixlänge in der 23. SSW von 36-38 mm.

Die folgende Abbildung gibt das relative Risiko für eine Frühgeburt in der < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW wieder. Die Zervixlängen sind im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve gestreut.



**Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996)**

### 1.3 Bakterielle Vaginose (BV)

Bei der bakteriellen Vaginose oder „Aminkolpitis“, der häufigsten Störung der Vaginalflora bei der sexuell aktiven Frau, handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion vor allem mit *Gardnerella vaginalis* und verschiedenen Anaerobiern. Die Prävalenz beträgt ca. 5% bei Frauen, die zur Routinevorsorgeuntersuchungen kommen und über 30% bei Frauen, die in einer Klinik für sexuell übertragene Erkrankungen betreut werden. In der Schwangerschaft liegt die Häufigkeit der BV zwischen 10 und 20 % (Hoyme et al., 2000; Martius et al., 2001). Nur 50% der betroffenen Frauen zeigen charakteristische Symptome. Definitionsgemäß gilt nach den „Amsel Kriterien“ die Diagnose der BV als gesi-

chert, wenn mindestens drei der folgenden vier Befunde erhoben werden können (Am-  
sel et al., 1983):

- 1. Düninflüssiger homogener Fluor
- 2. pH-Wert in der Scheide > 4,5
- 3. Amingeruch des Fluor (insbesondere nach Alkalisierung mit 10% KOH)
- 4. Nachweis von Schlüsselzellen im Nativpräparat.



**Abbildung 3: Darstellung der „Clue cells“ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat**

Quelle: aus „Gynäkologische Zytologie“ von W. Herting und C. Haurath, H.U.F.-Verlag

Typischerweise kommt es bei der BV zu einer Konzentrationsabnahme der fakultativ anaeroben *Lactobacillus* spp. und zu einer 1000-fachen Zunahme von anaeroben Organismen. Die am häufigsten mit BV assoziierten Mikroorganismen sind (Hill, 1993; Hillier, 1993):

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*.

Bei der BV handelt es sich also um eine Dysbiose oder Dysbalance, charakterisiert durch eine Verschiebung zu Gunsten der anaeroben Mikroorganismen und auf Kosten der fakultativ anaeroben Flora, wodurch es zu einer Verschiebung des Scheiden-pH's in den alkalischen Bereich kommt.

Die hohe Azidität im vaginalen Milieu (pH 3,8-4,2) stellt einen natürlichen Schutz gegen aufsteigende Infektionen dar. Diese wird durch Milchsäurebakterien, die so genannte Döderlein-Flora gewahrt. In der Schwangerschaft beobachtet man eine Vermehrung dieser Flora (Minkoff et al., 1984). Eine BV erhöht demnach das Risiko für aufsteigende Infektionen und stellt somit eine mögliche Ursache der Frühgeburt dar (Dudenhausen and Korebrits et al., 1995).

In den letzten Jahren ist die Zahl der Studien, die einen Zusammenhang zwischen BV und Frühgeburt untersucht haben gestiegen (Kimberlin and Andrews, 1998). So konnte in einer Studie von Riduan et al. (1993) ein Zusammenhang zwischen BV in der 16.-20. SSW und einer erhöhten Rate der Frühgeburtslichkeit festgestellt werden, nicht aber in der 28.-32. SSW. Eschenbach et al. (1984) waren eine der ersten Arbeitsgruppen, die einen Zusammenhang zwischen der BV und der Frühgeburt erforschten. Hier zeigte sich ein positiver BV-Befund bei 49% der Frauen, die vor der 37. SSW geboren haben und nur bei 24% der Frauen, die zum Geburtstermin entbunden wurden.



## 1.4 Estriol

Estriol (E3) ist neben Estradiol und Estron eines der drei natürlichen vorhandenen Estrogene. E3 wird fast nur während der Schwangerschaft gebildet und ist von einer intakten fetoplazentaren Einheit abhängig (Buster, 1983; Canez et al., 1992). Die fetoplazentare Estriolbildung führt zu einem progressiven Anstieg des E3-Spiegels im mütterlichen Kreislauf. Ab der 9. SSW kann E3 im mütterlichem Serum nachgewiesen werden und steigt kontinuierlich während des ersten und zweiten Trimenons an (Fuchs et al., 1996; Speroff et al., 1994; Stubblefield et al., 1993). Im dritten Trimenon kommt es zu einem schnelleren Anstieg des E3's und zu einem charakteristischen Peak ca. 3-5 Wochen vor dem Entbindungstermin (Dame et al., 1987; Hedriana et al., 2001).

Volume 184, Number 2  
Am J Obstet Gynecol

Hedriana et al 127

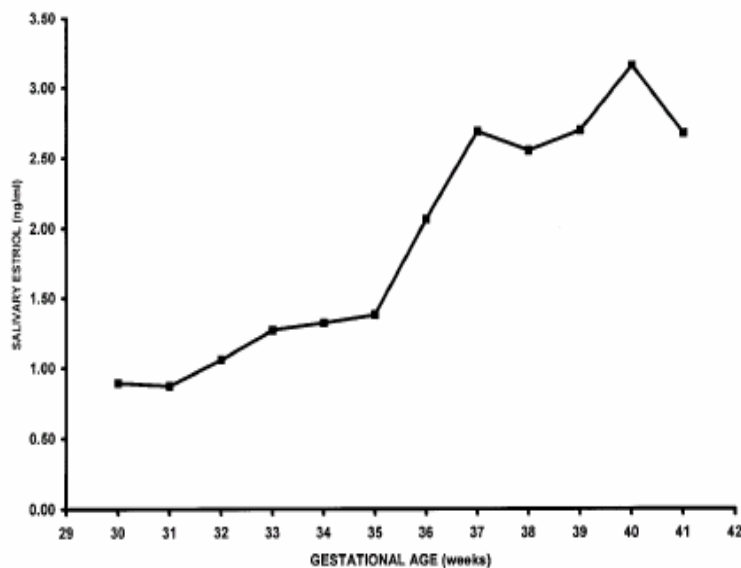
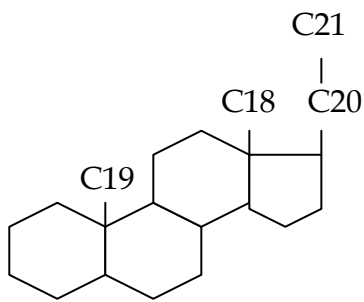


Fig 2. Salivary estriol production across last 10 weeks of pregnancy displayed as median salivary estriol production at each week of gestation. Surge of increased salivary estriol production is apparent at 35 weeks' gestation.

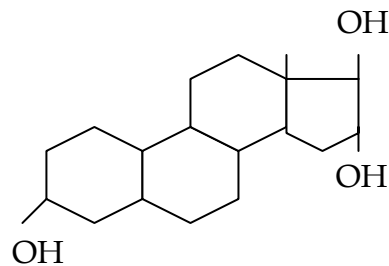
### Abbildung 4: Speichlestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung

Quelle: aus Hedriana et al.: "Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term". Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 123-130

Im mütterlichen Kreislauf wird E3 rasch in der Leber konjugiert und anschließend über die Niere ausgeschieden (Halbwertszeit ca. 20 min.) (Buster, 1983). Aus diesem Grund kann über die Estriolbestimmung im mütterlichen Blut auf die fetale Produktionsrate geschlossen werden. Im Zusammenhang mit dem Einsetzen spontaner Geburtswehen wird ein schneller Anstieg der maternalen Estrogenplasmakonzentration (Estriol und Estradiol) und eine langsame Zunahme der Progesteronkonzentration beschrieben (Lachelin et al., 1984). Die Zunahme der Estrogene bewirkt eine vermehrte Prostaglandinsynthese. Diese wiederum bewirken eine verstärkte Expression von Gap junctions zwischen Myometriummzellen (Connexin-43), von uterinen maternalen Oxytocin-Rezeptoren und die Reifung der Zervix. Durch diese Kaskade erfolgt schließlich das Einsetzen der Geburtswehen und der Geburt.



**Abbildung 5: Steroidgrundgerüst**



**Abbildung 6: Estriol**

Chemische Formel des Estriol: Charakteristisch ist der aromatische A-Ring mit der Hydroxylgruppe (Phenolgruppe). Die spezifische Aktivität der einzelnen Östrogene wird v. a. durch die Liganden am C-17-Atom bestimmt (Feige et al., 1997).

Speichel stellt eine gute Matrix zur Erfassung des E3's dar, da das Speichelestriol mit der Konzentration des freien E3's des mütterlichen Blutes gut korreliert (McGregor et al., 1995). Einige Studien, wie die von Heine et al. (1999) konnten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Speichel-E3 und einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt bei asymptomatischen und symptomatischen Schwangeren darlegen. Ebenso wurde gezeigt, dass die Bestimmung des Speichel-E3's eine Hilfe für die Identifizierung von

Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt (James et al., 1995) oder eine bessere Einschätzung des Geburtstermins sein kann (Hedriana et al., 2001).

## 1.5 Fragestellung

Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit der Frühgeburtlichkeit, ihren Ursachen, Risikofaktoren sowie der Möglichkeit einer besseren Risikoabschätzung. Durch herkömmliche diagnostische Möglichkeiten werden Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt nur teilweise erkannt. Es stellt sich die Frage, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden, wie die Messung der Zervixlänge in Kombination mit biochemischen Markern, der Bestimmung von Speichelestriol und Untersuchung auf bakterielle Vaginose, eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen kann.

Insbesondere sollen folgende Fragen untersucht werden:

- Bestehen einzelne Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge, dem Speichelestriol, der BV und dem Entbindungszeitpunkt? Eignet sich einer oder alle Parameter zur Vorhersage der Frühgeburt in einem Niedrig-Risiko-Kollektiv?
- Gibt es Unterschiede dieser Parameter in der Risiko- und in der Frühgeburten-Gruppe?
- Welche Rolle spielt das anamnestische Risiko?
- Wie Verhalten sich die Parameter untereinander. Sind es unabhängige Variablen oder bestehen Korrelationen unter den Parametern?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie wurde im Rahmen des Fehlbildungsscreenings im Bereich für Pränatale Medizin an der Universität Lübeck im Zeitraum Juli 2001 bis Mai 2002 evaluiert. In die Studie eingeschlossen wurden asymptomatische Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften zwischen der 13. und 34. SSW. Als primäre Ausschlusskriterien wurden definiert: fetale Fehlbildungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, präexistente Hypertonie oder sonstige schwere mütterliche Erkrankungen, die zu einer Frühgeburt prädisponieren. Als sekundäre Ausschlusskriterien wurden Frühgeburten wegen mütterlicher Indikationen wie Präeklampsie, Plazentainsuffizienz oder jeglichen anderen mütterlichen und kindlichen Indikationen wie Wachstumsretardierung oder pathologisches CTG definiert. Die Patientinnen wurden schriftlich und mündlich über die Studie informiert und aufgeklärt, ihr Einverständnis anhand eines Aufklärungsbogens dokumentiert (Aufklärungsbogen siehe Anhang). Bei jeder Patientin wurden folgende Parameter erhoben:

- Zervixlänge
- Speichelestriolbestimmung
- Schnelltest auf BV.

Insgesamt wurden 380 Patientinnen untersucht. Die Erhebungen fanden in drei Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht. Durch den Patientenerfassungsbogen (siehe Anhang) wurde die geburtshilfliche Anamnese erfasst.

Insgesamt wurden 29 Studienfälle ausgeschlossen: fehlende Entbindungsdaten (n=15), Totgeburten / Spätaborte (n=5) und primäre Sectio caesareae < 37. SSW bei Ausschlusskriterien (n=9). Es standen somit 351 Patientinnen zur Auswertung zur Verfügung.

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt wurden definiert: Z.n. Frühgeburt < 37. SSW (< 37+0), Z.n. Konisation, Z.n.  $\geq 3$  Frühaborten < 15. SSW, Z.n.  $\geq 3$  Abruptiones < 15. SSW, Z.n. Spätabort > 16. SSW, Z.n. Abruptio > 16. SSW, Mehrgebärende > 3 Entbindungen, Mehrlingsschwangerschaften.

Als Frühgeburt wurde eine Geburt vor der Vollendung der 37. SSW p.m. entsprechend einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen p.m. definiert. Die Bestimmung des Gestationsalters erfolgte auf Grund der Regelanamnese und / oder durch Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (Scheitel-Steißlänge des Embryos).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Zervixlängenmessung**

Die Messung der Zervix fand bei geleerter Blase in Rückenlage durch transvaginale Ultraschalluntersuchung statt: eine 7,5 MHz-Vaginal-Sonde mit Kondom wurde vorsichtig in die Fornix anterior der Vagina eingeführt. Der Longitudinalschnitt zeigte das Os externum, das Os internum, den Zervikalkanal und die Zervixmucosa. Es sollte kein Druck auf die Zervix ausgeübt werden, da dies die Zervixlänge fälschlicherweise erhöht. Das Verhältnis zwischen vorderer und hinterer Muttermundlippe sollte 1:1 betragen. Die Länge der Zervix wurde zwischen äußerem und innerem Muttermund gemessen, die Messung sollte dreimal wiederholt werden. Vereinbarungsgemäß wurde bei gleich optimaler Bildqualität die kürzeste Messung gewertet. Als Normalbefund galt eine Zervixlänge > 30 mm. Fand sich eine trichterförmige Eröffnung des inneren Muttermundes, wurde die Restzervixlänge gemessen. Die Zervixlängenmessung erfolgte durch erfahrene Ärzte der Abteilung für Pränatalmedizin. Die Reproduzierbarkeit zwischen zwei Untersuchungen bzw. Untersuchern ist sehr gut und liegt bei 3 bzw. 4 mm Differenz bzw. < 10% (Hack et al., 1994; Hösli et al., 2000; Künzel et al., 1995; Wood et al., 2000).

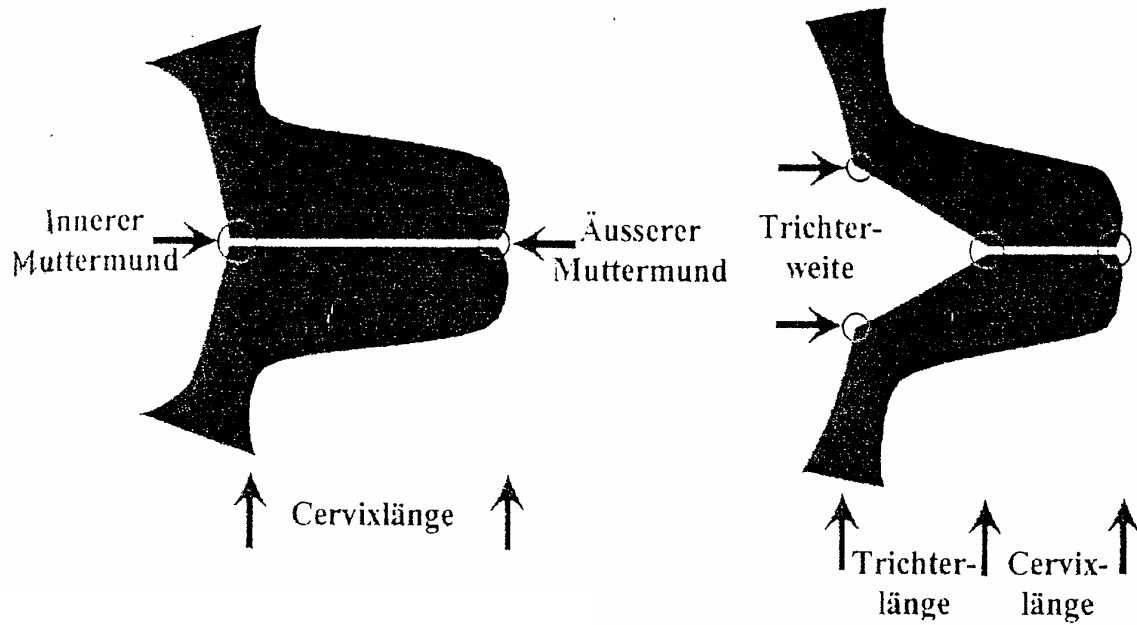
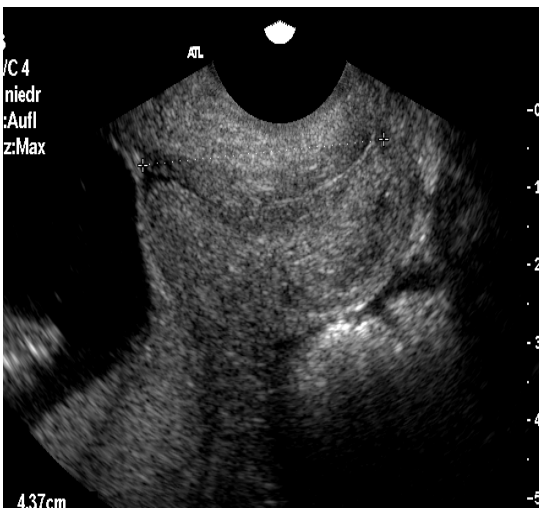
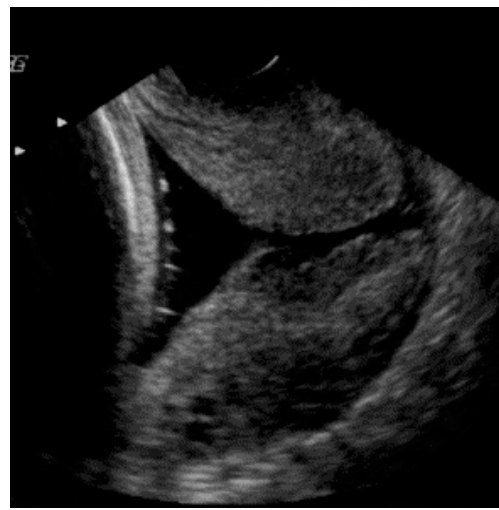


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung



a) Normalbefund



b) Trichterbildung

Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge

Ab einer gemessenen Zervixlänge von  $\leq 25$  mm wurde folgendes Procedere eingeleitet:

Zervixlänge

- $\leq 25$  mm: Kontrolle in einer Woche, körperliche Schonung
- $\leq 20$  mm: Hospitalisierung, körperliche Schonung, ggf. Tokolyse mit Atosiban, ggf. Lungenreifeinduktion
- $\leq 15$  mm Hospitalisierung, Atosiban, Anbieten einer prophylaktischen Cerclage (Mc Donald, max. 23. SSW).

### 2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose

Die Untersuchung auf bakterielle Vaginose erfolgte mit einem BVBlue®-Schnelltest, welcher bei Anwesenheit von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. oder *Mobiluncus* spp. positiv reagiert. In nahezu 100% werden die oben genannten Bakterien beim Vorliegen einer BV gefunden. Der Abstrich erfolgte mit einem sterilen Wattestab aus dem unteren Drittel der Vaginalwand. Dabei sollte die Zervix nicht berührt und möglichst viel Flüssigkeit entnommen werden. Der fertige Abstrich (Wattestab) wurde in die dafür vorgesehene Testflüssigkeit gegeben und in einem Inkubator 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Unter Rühren wurden nun mehrere Tropfen des BVBlue®-Entwicklers zur Testflüssigkeit dazugegeben und durch eine Farbreaktion konnte das Ergebnis abgelesen werden:

- Positiv = blaue oder grüne Verfärbung der Testlösung
- Negativ = gelbe Verfärbung der Testlösung.

Die BVBlue®-Testflüssigkeit enthält ein chromogenetisches Substrat eines bakteriellen Enzyms, Sialidase, IBX-4041. Bei Kontakt mit bestimmten bakteriellen Sialidasen kommt es zu einer chemischen Reaktion, aus der eine sialische Säure und IBX-4050 resultiert. Bei der Zugabe einiger Tropfen des Entwicklers in die Testflüssigkeit, der aus einer Wasser-Natrium-Hydroxide-Flüssigkeit besteht, kommt es zu der oben genannten Farb-

reaktion. In Abwesenheit bakterieller Sialidasen kommt es nicht zu der beschriebenen chemischen Reaktion. Bei einem positiven Test wurde folgendes Procedere eingeleitet:

- alle Patientinnen mit Risikofaktoren oder einer Zervixlänge < 30 mm wurden mit Metronidazol (Clont®) oral 2 x 400 mg für 7 Tage behandelt
- es wurde nur einmal pro Schwangerschaft wegen BV behandelt.

### **2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel**

Vor Abgabe des Speichels musste der Mund gründlich mit Wasser ausgespült werden. Nach 10 Minuten wurde eine Speichelprobe von mindestens 2 ml in ein Standardplastikröhrchen gegeben. Die Proben wurden bei minus 20 Grad tief gefroren und retrospektiv ausgewertet. Die Proben wurden im Labor der Universitätsklinik Bonn auf freies unkonjugiertes E3 (Estriol) mit einem Enzymimmunoassay (DSL-10-3700 ACTIVE ultra-sensitiv unkonjugiertes Estriol-EIA) getestet. Das Verfahren beruht auf dem Grundprinzip eines kompetitiven Enzymimmunoassays. Standards, Kontrollen und Proben werden zusammen mit biotin-markierten Estriol und Kaninchen Anti-Estriol in Mikrotiterplatten die mit Ziegen-Anti-Kaninchen  $\gamma$ -Globulin beschichtet sind inkubiert, so dass markierte und nicht-markierte Antigene um eine begrenzte Anzahl an Anti-Estriol-Bindungsstellen konkurrieren. Nach Inkubation und Waschen wird Streptavidin-Meerrettichperoxidase (-HRPO) hinzugegeben, das an das biotinylierte Estriol bindet. Ungebundenes Streptavidin-HRPO wird gewaschen und die Vertiefungen werden nun mit dem Substrat Tertramethylbenzidin (TMB) inkubiert. Durch Zugabe von Schwefelsäure wird die Farbreaktion gestoppt und der Substratumsatz durch Messung bei zweifacher Wellenlänge (450 und 620 nm) bestimmt.



### 2.3 Angaben zur Statistik

Das Entbindungsdatum wurde folgendermaßen erfasst: 36+4 SSW bedeutet einen Entbindungszeitpunkt von 36 Wochen und vier Tagen. Zur Datenanalyse mussten diese Daten transformiert werden, um statistische Berechnungen (u.a. die Berechnung des arithmetischen Mittels) durchführen zu können. Entsprechend wurde ein Entbindungszeitpunkt von 36+4 SSW ins Dezimalsystem transformiert und in der Zahl 36,57 Wochen ausgedrückt (+1 bedeutet daher +0,14 Wochen, +2 dementsprechend 0,29, +3=0,43, +4=0,57, +5=0,71, +6=0,86).

Die Datenanalyse erfolgte mittels von Berechnungen und Vergleichen von Mittelwerten (arithmetisches Mittel), Standardabweichungen, relativen und absoluten Häufigkeiten (Verteilungen), Korrelationen, Kreuztabellierungen, etc.. Korrelationen zwischen den Parametern wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet.

Als statistische Prüfverfahren zur Beurteilung der Signifikanz von Unterschieden wurde hinsichtlich der Mittelwertvergleiche der so genannte t-Test verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße. Bei den Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Ob ein statistischer Test signifikant ausfällt oder nicht, hängt neben dem Signifikanzniveau (der Irrtumswahrscheinlichkeit) vor allem von der Größe der Stichprobe ab. Mit zunehmender Größe der Stichprobe lassen sich auch kleine und unbedeutende Zusammenhänge oder Unterschiede als signifikant absichern. Ein signifikantes Testergebnis kann daher nicht ohne nähere Prüfung mit einem wichtigen Forschungsergebnis gleichgesetzt werden.

In dieser Untersuchung ist die Gesamtstichprobe für eine medizinische Studie zwar nicht klein, jedoch werden gerade bei einer Unterteilung der Stichprobe nach verschiedenen Kriterien die entstehenden Untergruppen mitunter so klein, dass kaum eine Signifikanz bei bestehenden Unterschieden berechnet werden kann. Würden bei einer grö-

ßeren Stichprobe die Ergebnisse bestätigt, so werden Differenzen signifikant, die in kleinen Stichproben keine Signifikanz erreichen.

Sämtliche Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der Datenverarbeitungsprogramme SPSS Version 11.5 Software Package und Excel.

Die folgende Tabelle stellt in der gesamten Gruppe die einzelnen Zusammenhänge unter den Zervixlängen in den unterschiedlichen Untersuchungsabschnitten dar. Das Signifikanzniveau der Korrelationen ist entsprechend der üblichen Darstellungsform mit Sternchen gekennzeichnet.

**Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		SSW der Entb.	Zervix mm (U1)	Zervix mm (U2)	Zervix mm (U3)
SSW der Entbindung	Korrelation nach Pearson	1	-,026	,233(**)	,381(**)
	Signifikanz (2-seitig)		,783	,000	,008
	N	351	114	279	47

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

## 2.4 Ethikkommission

Das Studienprotokoll unterlag der Genehmigung der Ethikkommissionen der beteiligten Zentren (Lübeck). Alle Patientinnen hatten schriftlich ihr Einverständnis gegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtübersicht

Insgesamt wurden 380 Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft untersucht. Die Erhebungen fanden in den Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht.

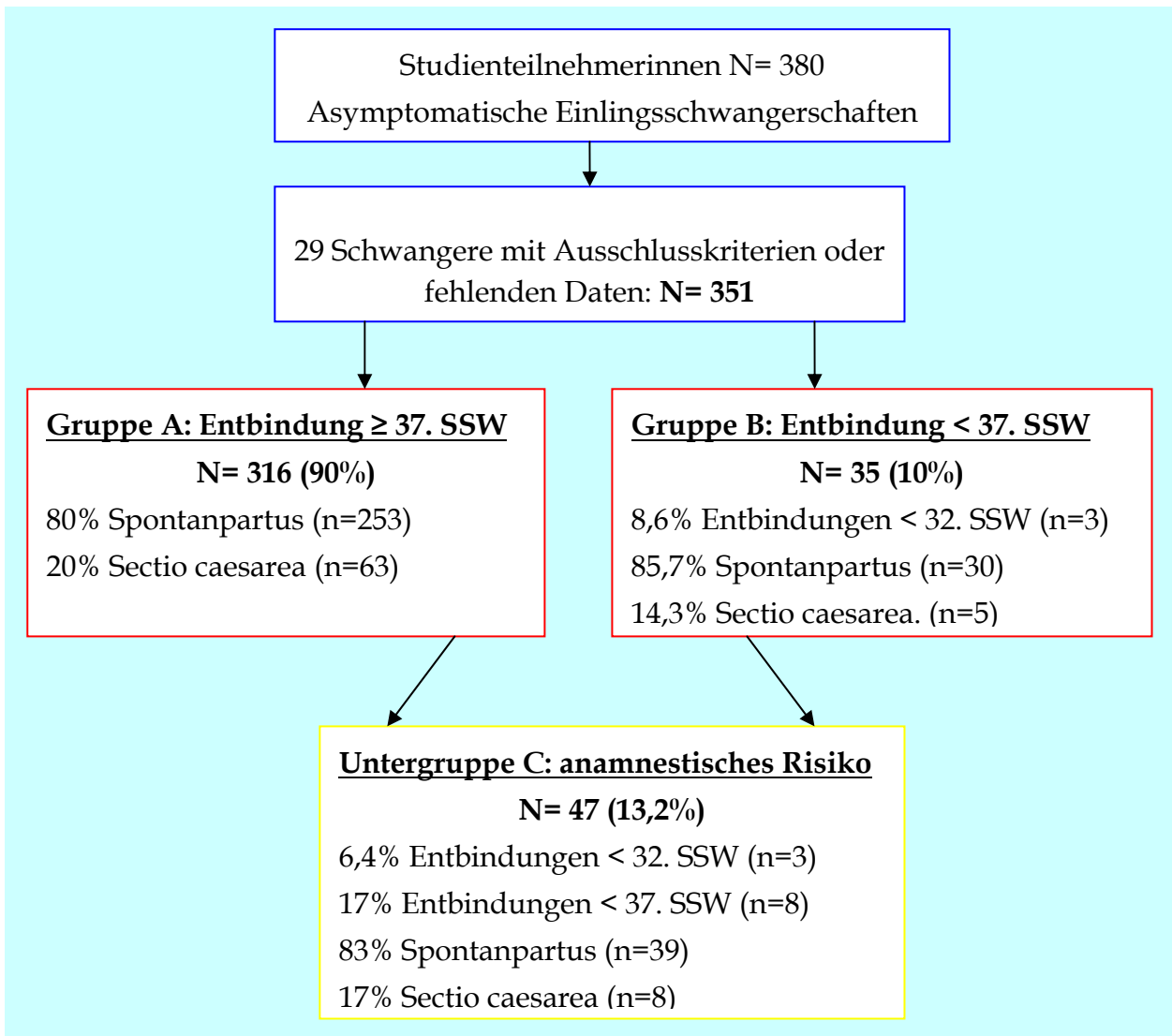


Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten

Neben der Betrachtung der Gesamtgruppe wurde die Gruppen A (alle Patientinnen die zum Termin, bzw. über der 37. SSW entbunden wurden) und die Gruppe B (alle Patientinnen mit Frühgeburten, also einem Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW) untersucht. Die Untergruppe C wurde durch die Patientinnen aus Gruppe A und B mit einem anamnestischen Risiko gebildet.

Insgesamt fanden 449 Untersuchungen statt, davon 117 (26,0%) in U1, 282 (62,8%) in U2 und 50 (11,2%) in U3. Es wurden 90 Patientinnen mehrfach untersucht: 47 zweifach in U1+U2, zwei in U1+U3, 34 in U2+U3 und sieben dreifach in U1+U2+U3.

**Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese**

---

<b>Gesamte Gruppe (n=351)</b>		
Nullipara	(n=163)	46,4%
Multipara	(n=188)	53,6%
Z.n. Frühgeburt < 37. SSW	(n=17)	4,8%
Z.n. ≥ 3 Abort < 15. SSW	(n=6)	1,7%
Z.n. Abort > 16. SSW	(n=11)	3,2%
Z.n. ≥ 3 Abruptio < 15. SSW	(n=3)	0,8%
Z.n. Abruptio > 16. SSW	(n=10)	2,8%
Z.n. EUG	(n=6)	1,7%
Risikoanamnese	(n=47)	13,2%

---

(Mehrfachnennung möglich)

Das mittlere mütterliche Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen lag bei 32,2 (Range, 18-42) Jahren. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A, B und der Untergruppe C. Eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Alter und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer Verringerung des Gestationsalters bei Zunahme des mütterlichen Alters, was auf die höhere Anzahl der Mehrgebärenden zurückzuführen ist. Bei 46,4% der Frauen handelte es sich um Nullipara, 53,6% waren Multipara. Etwa die gleiche Verteilung fand sich bei den Frühgeburten. Eine Spontangeburt erfolgte in 80,6%, per Kaiserschnitt wurden 19,4% der Patientinnen entbunden. Es wurden 50% Jungen und 50 % Mädchen entbunden. Ein Unterschied bezüglich Geburtsgewicht und Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden.

Das niedrigste Entbindungsalter lag in der 24+5 SSW, das mittlere in der 39+0 SSW und das maximale in der 41+6 SSW. Die Frühgeburtenrate lag bei 10% der Gesamtstichprobe. Drei der Patientinnen entbanden vor der 32. SSW (0,85%). Bei acht von 47 Schwangeren mit einem anamnestischen Risiko kam es zu einer Frühgeburt (17%).

**Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten**

	<b>Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>Untergruppe C (n=47)</b>
Maternales Alter (Jahre)	32,2	34
Risikoanamnese	13,2%	100%
Entbindungszeitpunkt (SSW)	39+0	38+3
Frühgeburten < 37. SSW	10%	17%
Frühgeburten < 32. SSW	0,8%	4,2%
Mittleres Geburtsgewicht (g)	3423	3211

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Risikogruppe und der Gesamtgruppe in Bezug auf das durchschnittliche Entbindungsdatum konnte sich nicht eruiert werden, die Frauen mit einer Risikoanamnese entbanden aber früher als das Gesamtkollektiv. Weiterhin war der deutlich höhere Anteil der Frühgeborenen in der Risikogruppe sehr auffallend: hier fand in 17% der Fälle eine Frühgeburt versus 10% im Gesamtkollektiv statt. Auf Grund der geringen Fallzahl lag keine Signifikanz vor.

### 3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen

Die mediane Zervixlänge der Gesamtgruppe lag in U1 bei 45 mm, in U2 bei 45 mm und in U3 bei 40 mm. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW im Durchschnitt zu einer Verkürzung der Zervix von 5 mm. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten, der besonders ausgeprägt zwischen U2 und U3 war (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

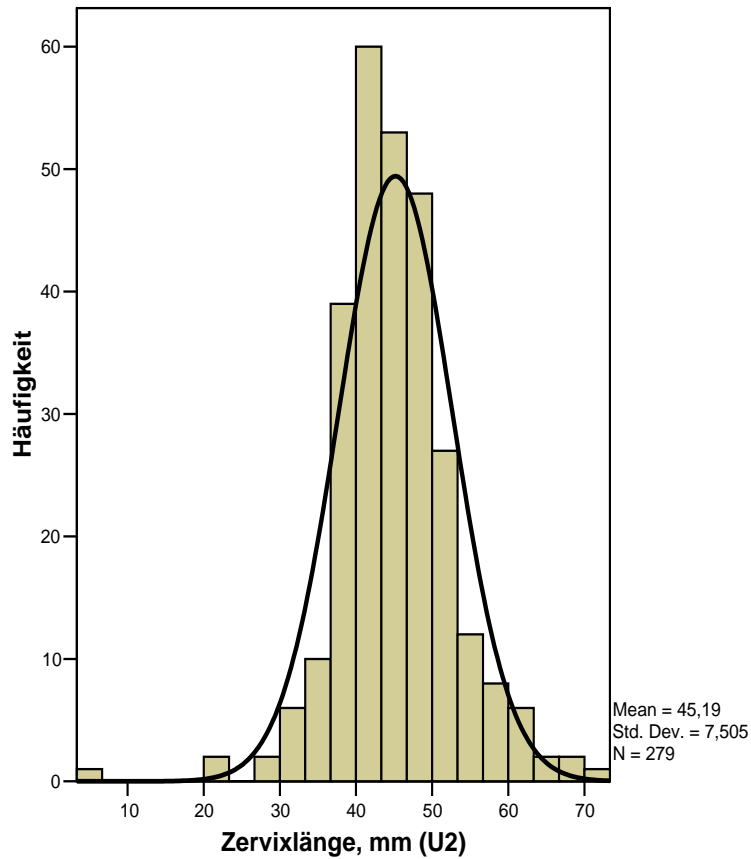
**Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	Zervixlänge (mm) Gruppe A (n=316)	Zervixlänge (mm) Gruppe B (n=35)	Zervixlänge (mm) Untergruppe C (n=47)
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=99)	(n=15)	(n=18)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 6,4	45,0 $\pm$ 8,8	46,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(32-70)	(32-60)	(33-70)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=255)	(n=24)	(n=40)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 7,0	44,0 $\pm$ 11,0	42,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(21-71)	(5-56)	(21-60)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=40)	(n=7)	(n=7)
Median $\pm$ SD	40,0 $\pm$ 6,4	38,0 $\pm$ 7,2	38,0 $\pm$ 5,3
Range (mm)	(19-52)	(25-46)	(36-49)

In den Gruppen B und C zeigte sich im Verlauf der SSW im Gegensatz zum Gesamtkollektiv eine insgesamt stärkere Verkürzung der Zervix (mediane Verkürzung 8 mm vs 5 mm). Während es in allen Gruppen nur zu einer leichten Abnahme der Zervixlänge von U1 zu U2 kam, fand in der Risikogruppe eine kontinuierliche Zervixlängenverkürzung

von 4 mm statt (vs 0-1 mm). Der beschriebene Zusammenhang in der Gesamtgruppe unter den einzelnen Untersuchungszeiträumen lag auch in den Gruppen B und C vor.

Die folgende Graphik gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen wieder. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).

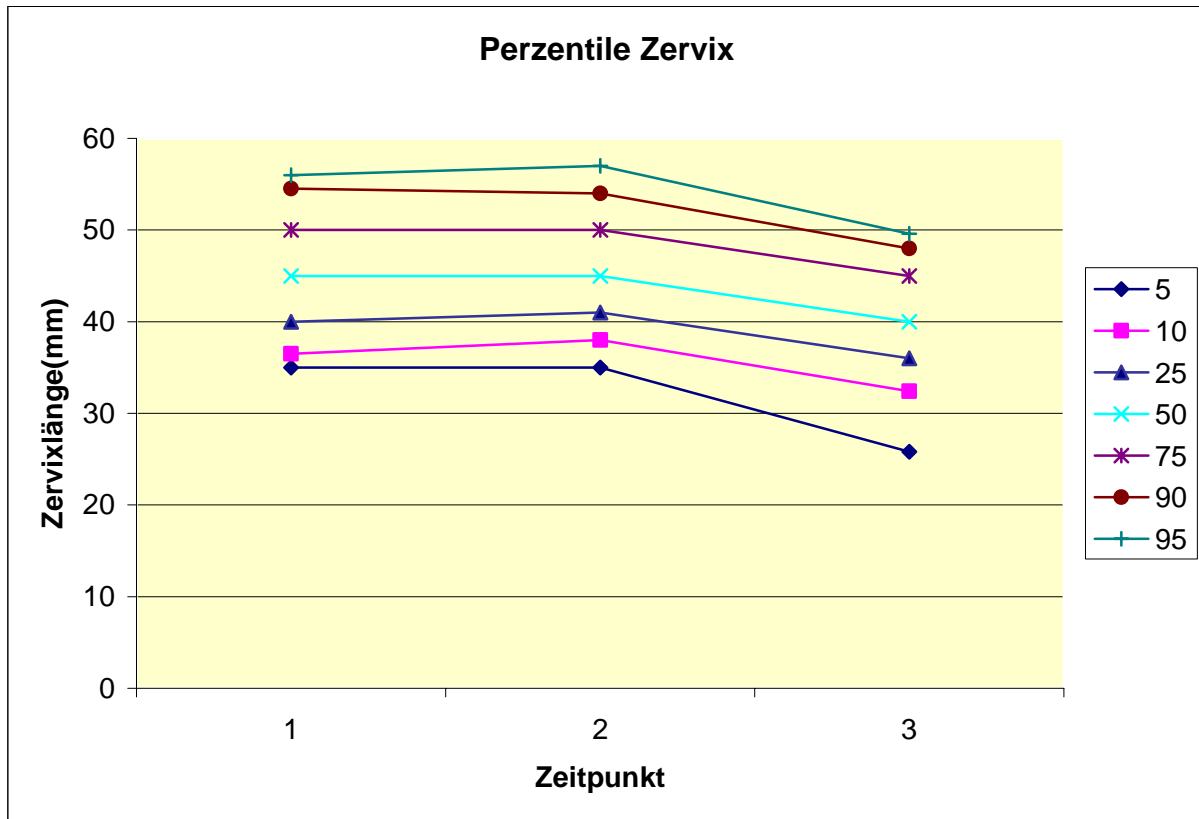


**Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe**

Diese graphische Abbildung gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen in U2 in Form einer Normalverteilungskurve wieder. Auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen sind die Zervixlängen bei niedrigerer Fallzahl annähernd normal verteilt.



Folgend werden die Zervixlängen in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungsgruppe betrachtet (Perzentilen, Prozentränge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 35 mm, die 50. Perzentile bei 45 mm und die 95. bei 56 mm.

Zum Zeitpunkt U2 waren gegenüber dem Zeitpunkt U1, kaum Veränderungen festzustellen. Die Verteilung der Zervixlängen auf den Prozenträngen stimmte fast mit der Verteilung in U1 überein.

Zum Zeitpunkt U3 traten deutlich sichtbare Veränderungen auf: Insgesamt zeigte sich eine Gesamttendenz von kürzeren Zervixlängen. Die fünfte Perzentile ist nun auf einen

Wert von 25,8 mm gesunken (vs 35 mm in U1 und U2), dementsprechend hatten fünf Prozent der Schwangeren eine Zervixlänge unter 25,8 mm. Die 50. Perzentile lag nur noch bei 40 mm (vs 45 mm in U1 und U2). Die 95. Perzentile ist in U3 bis auf 49,6 mm gefallen (vs 56 mm in U1).

Betrachten wir uns nun nachstehend den Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt. Die folgende Tabelle gibt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte und die Anzahl der Frühgeburten bei verschiedenen Zervixlängen gemessen in der 13.-18. SSW (U1) wieder.

**Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40	0	5	38,0 ± 1,8	32 (28,1)
41-50	1	5	38,0 ± 1,7	57 (50,0)
>50	1	5	38,7 ± 1,8	25 (21,9)

In der Gesamtgruppe lag in U1 in 28,1% der Fälle die Zervixlänge bei 31-40 mm, in 50% bei 41-50 mm und in 21,9% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei allen Zervixlängen über der 38. SSW, es bestand keine Korrelation zur Zervixlänge. Die Anzahl der Frühgeburten war bei allen Zervixlängen gleich.

Die folgende Tabelle gibt die Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW (U2) wieder.

**Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	1	32,6	1 (0,4)
21-30	1	2	37,8 ± 3,6	6 (2,2)
31-40	0	5	39,1 ± 1,5	53 (19,0)
41-50	1	12	39,3 ± 1,8	161 (57,7)
>50	0	4	39,6 ± 1,5	58 (20,8)

Es präsentierte sich in U2 im Gegensatz zu U1 eine deutlich größere Streuung der Zervixlängen. Im Verhältnis zur Gruppengröße kamen die meisten Frühgeburten bei einer Zervixlänge unter 30 mm vor.

In der 19.-27. SSW (U2) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 0,4% der Fälle bei 0-20 mm, in 2,2% bei 21-30 mm, in 19% bei 31-40 mm, in 57,7% bei 41-50 mm und in 20,8% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW und bei den übrigen Zervixlängen über der 39. SSW. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt (Signifikanz  $\leq 0,01$ ). Während drei von sieben Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (43%), waren es nur 22 von 272 Frauen (7,7%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6.

In der 28.-34. SSW (U3) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 2,1% der Fälle bei 0-20 mm, in 6,4% bei 21-30 mm, in 46,8% bei 31-40 mm, in 42,6% bei 41-50 mm und in 2,1% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 37,14 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW, bei 31-40 mm in der 38,7 SSW, bei 41-50 mm in der 39,47 SSW und bei größer 50 mm in der 40,3 SSW. Eine zunehmenden

de Zervixlänge verbunden mit einem ansteigenden Entbindungszeitpunkt zeigte sich am offensichtlichsten in U3. Statistisch bestand eine positive Korrelation nach Pearson (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

In Tabelle 8 wird der positive Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt in der 28.-34. SSW dargestellt.

**Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW $\pm$ SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	0	37,1	1 (2,1)
21-30	0	2	37,8 $\pm$ 3,0	3 (6,4)
31-40	0	3	38,7 $\pm$ 1,5	22 (46,8)
41-50	0	2	39,5 $\pm$ 1,5	20 (42,6)
>50	0	0	40,3	1 (2,1)

Mit jeder Zervixklasse erfolgte eine kontinuierliche Zunahme der SSW der Entbindung. Ähnlich wie in U2 fanden die meisten Frühgeburten im Verhältnis zur Gruppengröße bei den Zervixlängen bis 30 mm statt. Während zwei von vier Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (50%), waren es nur 5 von 43 Frauen (11%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag hier bei 4,5.

Der nachfolgenden Tabelle lässt sich der signifikante positive statistische Zusammenhang in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt entnehmen. Bei einer langen Zervix ist ein später Entbindungszeitpunkt zu erwarten und umgekehrt.

**Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		Zervixlänge U1 (n=114)	Zervixlänge U2 (n=279)	Zervixlänge U3 (n=47)
Entbindungszt. (n=351)	Korrelation nach Pearson	0,26	0,233**	0,381**
	Signifikanz (2-seitig)	0,782	0,000	0,008

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

In der Gruppe A zeigten sich im Vergleich zur Gesamtgruppe keine signifikanten Unterschiede.

In der Frühgeburtengruppe wurden die oben beschriebenen Zusammenhänge weniger deutlich wiedergegeben, was an der geringen Größe der Stichprobe (n=35) bedingt sein kann. In jeweils 33,3% der Fälle war in U1 der Gruppe B die Zervixlänge 31-40 mm, 41-50 mm und > 50 mm. Der mittlere Entbindungszeitpunkt lag dabei in allen Zervixklassen über der 35. SSW. In keinem Fall lag die Zervixlänge unter 30 mm.

In U2 zeigte sich wie auch in den Gesamtgruppe eine größere Streubreite der Zervixlängen. In 4,2% der Fälle war die Zervixlänge 0-20 mm, in 8,3% 21-30 mm, in 20,8% 31-40 mm, in 50% 41-50 mm und in 16,7% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW bei 21-30 mm in der 33,9 SSW, bei 31-40 mm in der 36,2 SSW, bei 41-50 mm in der 35,1 und bei > 50 mm in der 35,8 SSW. In U3 lagen die meisten Zervixlängen wie in der Gesamtgruppe bei 31-40 mm. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt nur in U3 erhoben werden (Signifikanz  $\leq 0,05$ ).

In den nachfolgenden Tabellen wird in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt untersucht. Statistisch signifikante Korrelationen

nen lagen nur in U3 vor, was möglicherweise durch die geringe Größe der Stichprobe bedingt ist (n=47).

**Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	36,9 ± 3,3	2 (11,1)
41-50			39,1 ± 1,2	10 (55,5)
>50	1	2	37,8 ± 7,0	6 (33,3)

Eine Patientin, die in U1 eine Zervixlänge von 33 mm hatte entband vorzeitig. Alle anderen vorzeitigen Entbindungen hatten in U1 eine Zervixlängen über 50 mm. Eine Patientin die unter der 32. SSW entband, war in U1 BV positiv. Die Streuung der Zervixlängen war wieder nur sehr gering und es lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor.

Die nachfolgenden Tabelle betrachtet die Zusammenhänge in der Risikogruppe im Untersuchungszeitraum U2.

**Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
21-30	1	1	37,6 ± 4,5	4 (10,0)
31-40		3	38,4 ± 1,9	11 (27,5)
41-50		3	38,1 ± 3,5	14 (52,5)
>50			39,8 ± 0,9	4 (10,0)

In der 19.-27. SSW lässt sich in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Geburtszeitpunkt erneut ablesen. Die Streuung der Zervixlängen entspricht denen der Gruppe A und B. Die fehlende Signifikanz ist auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Bei 21 mm Zervixlänge wurde eine Patientin vor der 32. SSW entbunden, die restlichen Frühgeburten hatten in U2 eine Zervixlänge bis 50 mm. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge ≤ 30 mm in U2 lag mit 2,4 unter dem relativen Risiko in der Gesamtgruppe.

In Tabelle 12 wird die Risikogruppe im letzten Untersuchungszeitraum dargestellt.

**Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	37,7 ± 1,5	4 (66,6)
41-50			40,3 ± 0,2	2 (33,3)

In der 28.-34. SSW präsentierte sich wie in der Gesamtgruppe trotz kleiner Stichproben-

größe eine positive Korrelation nach Pearson ( $p=0,921$ , Signifikanz  $\leq 0,05$ ), eine frühzeitige Entbindung fand bei einer Zervixlänge von 38 mm in U3 statt.

### 3.3 Bakterielle Vaginose

Unter den 351 untersuchten asymptomatischen Frauen wurde insgesamt 16 mal eine bakterielle Vaginose diagnostiziert (4,5%). In der Gruppe A waren 4,1% ( $n=13$ ) Frauen BV-positiv, in der Gruppe B 8,6% ( $n=3$ ) und in der Untergruppe C 8,5% ( $n=4$ ). Prozentual betrachtet wurde also in der Frühgeburtengruppe und in der Risikogruppe doppelt so häufig eine BV diagnostiziert wie in der Gruppe A (Termingeburten).

**Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C**

	<b>BV positiv Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>BV positiv Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	7	2
Mehrfachnennung	0	0
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	12	4
Mehrfachnennung	4	2
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	4	1
Mehrfachnennung	3	0
<b>Schwangere,</b>	<b>Gesamt: n=16 (4,5%)</b>	<b>Risiko: n=4 (8,5%)</b>

Zwei der sieben Frauen mit einer BV in U1 hatten ein anamnestisches Risiko und wurden somit antibiotisch behandelt. Beide Patientinnen zeigten auch in U2 ein positives Testergebnis. In U3 wurde nur eine der Frauen erneut getestet, auch hier fiel der BV-Test trotz antibiotischer Behandlung positiv aus. Dieser beschriebene Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten zeigte sich statistisch als hoch positive Korre-



lation ( $p \leq 0,001$ ). Dieser Zusammenhang bestand in allen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt der Frauen mit BV lag nur gering unter dem Durchschnitt der Frauen ohne BV-Nachweis (38,5 SSW vs 39,1 SSW).

### **3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen**

Der mediane Estriolwert der Gesamtgruppe lag in U1 bei 0,49 ng/ml, in U2 bei 0,81 ng/ml und in U3 bei 1,40 ng/ml. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW zu einer durchschnittlichen Zunahme des Estriolspiegels von 0,91 ng/ml. Insgesamt zeigte sich ein charakteristischer Anstieg des Speichelestriols mit zunehmender SSW in Form eines nicht linearen Anstieges. Der niedrigste Wert lag bei 0,0 ng/ml (nicht messbare Werte), der maximale Wert bei 3,32 ng/ml. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen A, B und der Untergruppe C konnten nicht festgestellt werden, die Estriolspiegel in der Risikogruppe waren jedoch in allen Untersuchungszeiträumen am höchsten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten konnte im Gegensatz zur Zervixlänge nur zwischen U1 und U2 ( $p=0,541$ ), sowie zwischen U2 und U3 ( $p=0,442$ ) bestimmt werden. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch in den Gruppen A, B und in der Untergruppe C.

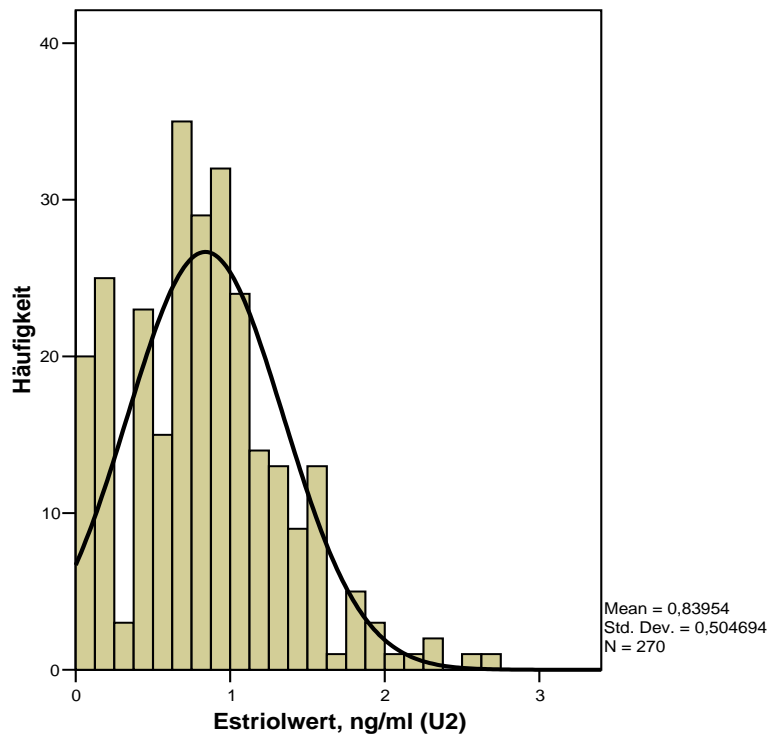
Die nachfolgende Tabelle stellt die medianen Estriolwerte in den verschiedenen Gruppen in den einzelnen Untersuchungsabschnitten dar.

**Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe A (n=316)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe B (n=35)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=98)	(n=14)	(n=18)
Median $\pm$ SD	0,48 $\pm$ 0,3	0,51 $\pm$ 0,3	0,65 $\pm$ 0,4
Range (mm)	(0,0-1,46)	(0,0-1,24)	(0,0-1,27)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=246)	(n=24)	(n=39)
Median $\pm$ SD	0,82 $\pm$ 0,5	0,77 $\pm$ 0,5	0,85 $\pm$ 0,5
Range (mm)	(0,0-2,71)	(0,12-2,06)	(0,75-2,71)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=42)	(n=7)	(n=8)
Median $\pm$ SD	1,51 $\pm$ 0,7	1,07 $\pm$ 0,3	1,59 $\pm$ 0,6
Range (mm)	(0,12-3,32)	(0,59-1,53)	(0,15-1,95)

Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Estriolwerte, der besonders in der Risikogruppe ausprägt war.

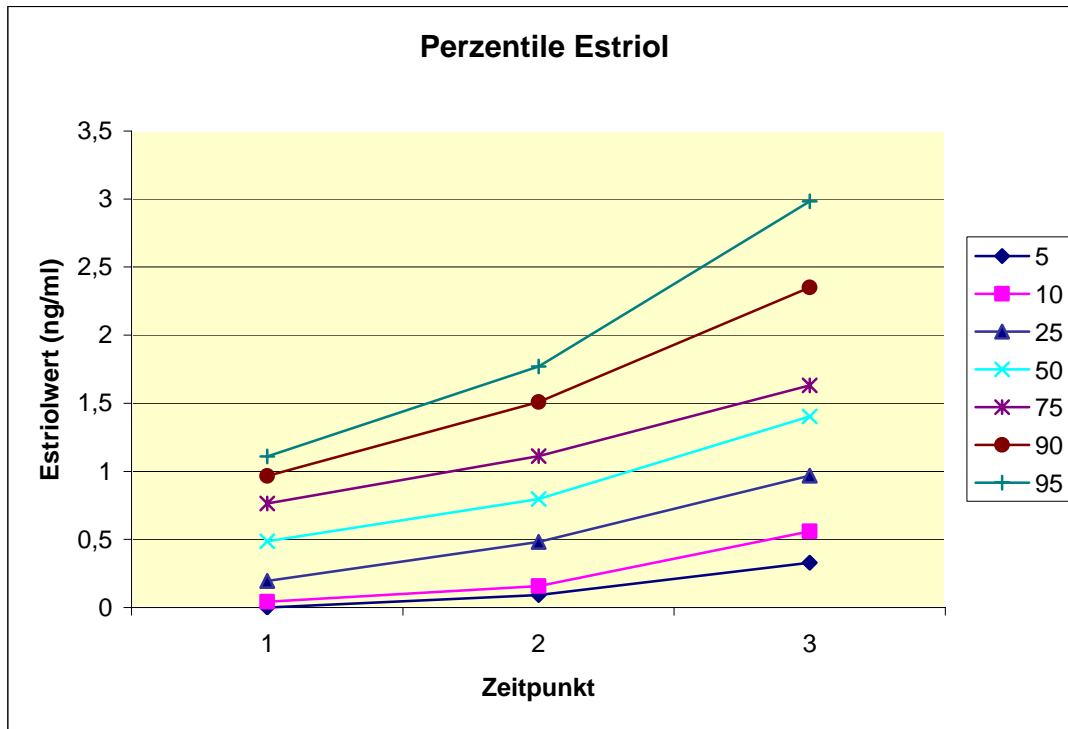
In der nachfolgenden Abbildung wird das Verteilungsmuster der Estriolwerte graphisch dargestellt. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).



**Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2)**

Im Gegensatz zur Zervixlängenverteilung zeigte sich weder ein homogenes Gruppenbild, noch eine Normalverteilungskurve. Es lag bei einer sehr starken individuellen Streuung der Estriolwerte eine große Standardabweichung vor. Ein ähnliches Verteilungsmuster präsentierte sich auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen bei niedrigerer Fallzahl.

Folgend werden die Estriolwerte in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungs-Gruppe betrachtet (Perzentilen, Prozentränge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 0,00 ng/ml, die 50. Perzentile bei 0,49 ng/ml und die 95. bei 1,1 ng/ml.

Zum Zeitpunkt U2 hin ist ein insgesamt deutlicher Anstieg der Estriolwerte bereits optisch in der Graphik erkennbar. Die fünfte Perzentile lag nun bei 0,091 ng/ml. Die 50. Perzentile ist auf 0,79 ng/ml (vs 0,49 in U1) und die 95. auf 1,77 ng/ml angestiegen.

Der Anstieg der Estriolkonzentration zwischen den Untersuchungszeitpunkten zum nächsten ist von U2 zu U3 am ausgeprägtesten. In U3 lag die fünfte Perzentile bei einem Wert von 0,33 ng/ml (vs 0,00 ng/ml in U1). Die 50. Perzentile lag in U3 bei 1,40 ng/ml, es kam im Verlauf fast zu einer Verdreifachung der Werte (vs 0,49 ng/ml in U1). Die 95. Perzentile ist in U3 auf 2,98 ng/ml gestiegen (vs 1,1 ng/ml in U1).

Nachfolgend wird der Zusammenhang zwischen dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt dargestellt.

In der 13.-18. SSW (U1) zeigten über 90% der Gesamtgruppe einen Estriolspiegel < 1 ng/ml. Die höchsten Estriolwerte lagen in diesem Zeitraum bei 1,5 ng/ml. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 38. SSW, ein Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei bestimmten Estriolspiegeln gemessen in der 13.-18. SSW dargestellt. Alle gemessenen Werte liegen sehr dicht nebeneinander.

**Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	13	39,0 ± 1,7	102 (91,1)
>1,0 bis < 1,5	0	1	38,9 ± 2,1	10 (8,9)

Tabelle 16 stellt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 19.-27. SSW in der Gesamtgruppe dar.

**Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	15	39,3 ± 1,9	182 (67,5)
>1,0 bis < 1,5		6	39,4 ± 1,8	60 (22,3)
1,5 bis < 2,0		2	38,9 ± 1,6	22 (8,1)
2,0 bis < 2,5		1	38,8 ± 2,4	4 (1,5)
2,5 bis < 3,0			39,5 ± 1,3	2 (0,7)

In der 19.-27. SSW wurde die größte Gruppe untersucht (n=270). Im Vergleich zu U1 kam es zu einer deutlich größeren Verteilung der einzelnen Estriolwerte. Dennoch zeigten auch hier mit 67,5% die meisten Patientinnen einen Estriolspiegel ≤ 1 ng/ml. Nur zwei Estriolwerte waren größer 2,5 ng/ml.

Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und Entbindungszeitpunkt konnte auch in U2 nicht festgestellt werden. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag zwischen der 38. und 39. SSW. Die meisten Frühgeburten kamen wie in U1 in der größten Gruppe vor (≤ 1 ng/ml).

In Tabelle 17 werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 28.-34. SSW in der Gesamtgruppe dargestellt.

**Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	<37. SSW		
≤ 1		3	38,9 ± 1,9	13 (26,5)
>1,0 bis < 1,5		3	38,8 ± 1,8	13 (26,5)
1,5 bis < 2,0		1	39,1 ± 1,6	16 (32,7)
2,0 bis < 2,5			40,1 ± 0,3	3 (6,3)
2,5 bis < 3,0			39,4 ± 2,2	2 (4,1)
≥ 3			38,8 ± 0,5	2 (4,1)

Es zeigte sich, dass mit zunehmender SSW auch die Streuung der E3-Spiegel zunimmt. Nur noch 26,5% der gemessenen E3-Spiegel (vs 91,1 %) lagen ≤ 1 ng/ml. Es präsentierte sich insgesamt eine inhomogene Verteilung der Estriol-Werte. Die meisten Werte lagen zwischen 1-2 ng/ml, nur wenige wurden über und bis 3 ng/ml gemessen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag insgesamt wie in U2 über der 39. SSW, eine signifikante Korrelation bestand auch hier nicht.

In Gruppe A zeigte sich eine fast identische Verteilung der Estriolspiegel. Unterschiede im Entbindungszeitpunkt konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Auch in der Frühgeburtenengruppe lagen weit über 90% (99,1%) der gemessenen Estriolwerte in U1 ≤ 1 ng/ml. Zu beachten ist der deutlich kleinere Gruppenumfang. In der 19.-27. SSW wurden immer noch 62,5% der E3-Werte ≤ 1 ng/ml gemessen. Die Maximalwerte lagen im Gegensatz zur Gesamtgruppe in allen Untersuchungszeiträumen nur bis < 2,5 ng/ml. Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht eruiert werden.

Bei der Auswertung der Risikogruppe ist der geringe Stichprobenumfang zu berücksichtigen.

sichtigen. In der nachfolgenden Tabelle werden die Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt und Estriolspiegel in der Risikogruppe in U2 dargestellt.

**Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW $\pm$ SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
$\leq 1$	1	5	38,2 $\pm$ 3,4	24 (61,4)
1,0 bis < 1,5	1	2	37,9 $\pm$ 3,0	8 (20,3)
1,5 bis < 2,0			39,1 $\pm$ 1,9	6 (15,7)
2,5 bis < 3,0			40,3	1 (2,7)

Es präsentierte sich insgesamt eine ähnliche Verteilung wie in den anderen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag in allen Untersuchungszeiträumen unter der Gesamtgruppe. In U1 fand eine vorzeitige Entbindung in der 32. SSW bei einem positivem BV-Testergebnis statt. In U2 wurden 25% aller Kinder, deren Mütter einen Speichelestriolwert < 1,5 ng/ml hatten vor der 37. SSW entbunden.

Zusammenfassend lässt sich also für alle Gruppen feststellen, dass der Estriolspiegel im Laufe der Schwangerschaft, mit zunehmender SSW kontinuierlich ansteigt. Dabei zeigte sich eine sehr hohe Streuung der einzelnen Werte. Statistisch betrachtet konnte nur ein Zusammenhang zwischen den Untersuchungszeiträumen U1 und zwischen U2 und U3 festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Entbindungszeitpunkt und dem mütterlichen Estriolspiegel bestand nicht.



### 3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern

In der 13.-18. SSW (U1) konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und der BV, noch zwischen Zervixlänge und Estriolspiegel festgestellt werden. In der 19.-27. SSW (U2) bestand ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Zervixlänge und BV in U1 ( $p=0,280$ ). In der 28.-34. SSW konnten bis auf eine signifikante positive Korrelation zwischen der BV in U3 und dem Estriolspiegel in U1 ( $p=0,186$ ) keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden zwei Gruppen, unterteilt in BV positiv und BV negativ, gegenübergestellt (Gesamtgruppe). Es werden die Parameter Zervixlänge, Estriolspiegel, Entbindungszeitpunkt und Risikoanamnese betrachtet.

**Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe**

	Zervixlänge (mm)	Estriol (ng/ml)	Geburt			Risiko (n)
			Ø Entb. (SSW)	< 37. (n)	< 32. (n)	
<b>BV positiv (n=16)</b>						
U1 (n=9)	45,0 ± 65,7	0,63 ± 0,32	37,7	1	1	2
U2 (n=11)	45,5 ± 7,0	1,00 ± 0,30	38,4	2	1	3
U3 (n=4)	38,0 ± 5,4	1,04 ± 0,80	37,5	2	0	1
<b>BV negativ (n=335)</b>						
U1 (n=110)	45,0 ± 6,7	0,47 ± 0,34	38,9	13	1	17
U2 (n=260)	45,0 ± 7,5	0,78 ± 0,51	39,2	21	1	36
U3 (n=43)	40,0 ± 6,8	1,40 ± 0,66	38,8	7	0	5

Zervixlänge und Estriolspiegel als Median ± SD

Zu beachten ist der große Unterschied in der Gruppengröße und der geringe Stichprobenumfang der BV-positiven-Gruppe. Die medianen Zervixlängen unterscheiden sich

nur in U3. Hier lagen die Werte der BV positiven Gruppe knapp unter den Werten der BV negativen Gruppe. Während in U1 und U2 die medianen Estriolspiegel der BV positiven Gruppe deutlich über denen der BV negativen Gruppe lagen, lagen die Werte in U3 unter den Werten der Patientinnen ohne BV. In allen Untersuchungsabschnitten konnte in der BV positiven Gruppe ein eindeutig niedrigerer durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Entbindungszeitpunktes bei Patientinnen mit BV bei verschiedenen Zervixlängen, konnte ein signifikanter Unterschied zur Gesamtgruppe nicht festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabellen werden die Zusammenhänge zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer BV betrachtet (Gesamtgruppe).

**Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Zervixlänge (mm)	Risiko	Frühgeburt		Geburt	N (%)
		< 32.	< 37. SSW	(Ø SSW ± SD)	
21-30	1	1	1	31,0 ± 1,9	1 (7,7)
31-40				39,9 ± 1,9	1 (7,7)
41-50	3		2	39,0 ± 1,9	9 (69,2)
>50				39,9 ± 0,9	2 (15,4)

Bei 21-30 mm Zervixlänge in U2 erfolgte in der 31. SSW eine Entbindung durch eine Patientin mit Risikoanamnese. Ansonsten konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle wird der Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit BV bei unterschiedlich hohen E3-Spiegeln dargestellt.

Es konnte keine Korrelation in U2 zwischen dem Estriolspiegel bei Patientinnen mit BV und dem Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

**Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
		< 32.	< 37. SSW		
< 1			1	38,8 ± 2,6	4 (40)
1,0 bis < 1,5	1			37,9 ± 3,8	5 (50)
1,5 bis < 2				39,3	1 (10)

Zwei von zwei Patientinnen, die in U3 eine BV und einen Estriolspiegel über 1,5ng/ml hatten, wurden vor der 37. SSW entbunden. Es lag keine Risikoanamnese vor.

**Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW±SD)	N (%)
		< 32.	<37. SSW		
< 1	1			38,5 ± 2,0	2 (50)
1,5 bis < 2			2	36,4 ± 0,1	2 (50)

In der nachstehenden Tabelle wurden noch einmal alle Parameter in der 19.-27. SSW (Gesamtgruppe) in Bezug auf bestimmte cutt-off-Werte untersucht.

Nur 2,5% der Schwangeren hatten in U2 eine Zervixlänge ≤ 30mm. Ein Estriolspiegel ≥

1,5 ng/ml und eine BV konnte nur bei einer dieser Schwangeren bestimmt werden. Ein Risiko für eine Frühgeburt lag bei 57,2% der Schwangeren vor. Eine Entbindung vor der 37. SSW erfolgte in 43% der Fälle. Dabei lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW.

In 10,4% der Fälle wurde in U2 ein Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml gemessen. Dabei hatte nur eine Schwangere eine Zervixlänge  $\leq 30$ mm und eine Schwangere eine BV. Ein Risiko-profil hatten sechs Patientinnen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 37. SSW.

**Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm, Estriolwerten  $\geq 1,5$  ng/ml und BV in U2**

Entbindung	< 32. SSW	< 37. SSW	Ø Entbzpt. (SSW)
<b>Zervixlänge <math>\leq 30</math> mm (n=7)</b>			
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,2
+BV positiv (n=1)	1	1	31,0
+Risikoanamnese (n=4)	1	1	37,4
<b>BV positiv (n=10)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	1	1	31,0
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese(n=3)	1	2	35,2
<b>Estriol <math>\geq 1,5</math> ng/ml (n=28)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	0	0	38,1
+BV positiv (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese (n=6)	0	0	39,5

Bei 4,3% der Schwangeren lag eine bakterielle Vaginose vor. Es fand sich jeweils nur eine Patientin mit einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm und einem Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml. Eine Risikoanamnese lag in 33,3% der Fälle vor. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unterschied sich nicht vom Gesamtkollektiv. Bei 40 Patientinnen lag in U2 eine Risiko-

anamnese vor, 20% der Entbindungen fanden vor der 37. SSW statt, dennoch konnte kein Unterschied im durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt zum Gesamtkollektiv festgestellt werden. Eine Frühgeburt lag in U2 bei 8,7% der Fälle vor, dabei hatten 29,1% der Schwangeren eine Risikoanamnese.

## 4 Diskussion

### 4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt

Die Prävention der Frühgeburtlichkeit gehört heute zu den größten Herausforderungen der modernen perinatalen Medizin.

Die Liste der Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit in den Lehrbüchern für Geburtshilfe reicht von alltäglicher Belastung und niedrigem sozioökonomischen Status, über mütterliches Alter < 28 bzw. > 35 Jahre, Multiparität, Nikotinabusus, bis hin zu Frühgeburten, Totgeburten oder Fehlgeburten in der Anamnese (Künzel et al., 1995).

Erschreckend hoch ist nicht nur die Anzahl der leichten bis schweren Beeinträchtigungen bei vier Jahre alten Kindern, die als sehr kleine Untergewichtige (< 1500 g Geburtsgewicht) geboren wurden (Riegel et al., 1995), sondern auch die immensen Kosten der Intensivbetreuung dieser „Frühchen“ (Künzel et al., 1995). Die Beeinträchtigungen reichen von Einschränkungen des Wortschatzes, über Seh- oder Hörstörungen bis zur Epilepsie oder zum schweren Hirnschaden. Prof. Künzel aus Gießen errechnete eine Kostensumme von 667 Mio. DM im Jahre 1993 allein nur für die klinische Betreuung von Müttern mit drohender Frühgeburt. Neuere Studien aus Großbritannien haben für die ersten 10 Lebensjahre eines Kindes, das zwischen der 28. und der 31. SSW geboren wurde, anfallende Kosten in Höhe von 26.000 Euro errechnet, versus Kosten in Höhe von 2.440 Euro für Kinder mit einem Geburtsalter über der 37. SSW (Bachmayer A, 2005).

Effektiv präventiv wirken kann man aber nur, wenn Risikokollektive genau definiert und anhand von allgemeinen Screeningmodellen erfasst werden können. Des weiteren müssen Methoden einer sekundären Prophylaxe für die erkannten Risikopatienten zur Verfügung stehen und ihr Nutzen nachgewiesen sein.

Obwohl sich die medizinische Forschung in den letzten Jahrzehnten umfassend mit dem Thema der Frühgeburt und einer besseren Prävention befasst hat, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit konstant geblieben. So kommt es, dass sich die Forschung zunehmend mit neuen Frühgeburtsmarkern wie der Messung von mütterlichen Speichel-

Estriol, der vaginalen pH-Messung und Test auf BV, fetales Fibronectin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Entzündungsmarkern, Progesteron u.a. beschäftigt. Die transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix kann bereits zu den etablierten Methoden gezählt werden (Hösli et al., 2000).

Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit trotz erheblicher Anstrengungen weltweit weitgehend konstant geblieben, dies konnte auch in unserer Studie mit einer Frühgeburtenrate von 10% bestätigt werden. Bei unserem Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, da Patientinnen mit einer erhöhten allgemeinen Morbidität, Zwillingsschwangerschaften und symptomatische Frauen aus der Studie ausgeschlossen wurden. So kam es in dieser Studie auch nur bei 0,85% der Frauen zu einer Frühgeburt unter der 32. SSW. Trotz „niedrig-Risiko-Patienten-Kollektiv“ lag die Inzidenz für eine Frühgeburt in der Untergruppe mit anamnestischen Risiko bei 17%. Dies zeigt, wie wichtig das Erfassen von Risikopatientinnen und eine risikoadaptierte Betreuung ist.

In dieser Studie erfolgte die Messung der Zervixlänge, die Messung des Speichelestriols und der Test auf bakterielle Vaginose in drei verschiedenen Untersuchungszeiträumen (U1, U2 und U3), wodurch jeweils drei unterschiedlich große Gruppen entstanden. Eine weitere Aufteilung und damit Abnahme der Gruppengröße kam durch die Unterteilung in die Gruppen Gesamtgruppe, Gruppe A, B und Untergruppe C zustande.

#### **4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix**

Beim Vergleich der mittleren gemessenen Zervixlängen in verschiedenen vorangegangenen Studien, zu bestimmten Untersuchungszeiträumen, fällt eine sehr große Abweichung unter diesen ermittelten Mittelwerten, auch in Vergleich zu unserer Studie auf.

Dies gilt für die Studie von Iams et al. (1996), wo im Vergleich zu unserer Studie die durchschnittlich gemessenen Zervixlängen 10 mm kürzer waren. Iams et al. berichtete

allerdings auch in seiner Studie von einem teilnehmendem Zentrum, in dem signifikant längere Zervixlängen gemessen wurden.

So lag die mediane Zervixlänge in unserer Studie in der 13.-18. SSW bei den Frauen die zum Termin entbanden bei  $45 \text{ mm} \pm 6,4 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt und der Gruppe mit einem anamnestischen Risiko. Dieser fehlende signifikante Unterschied wurde auch in einer Studie von Carvalho et al. (2000) beschrieben. Die mittlerer Zervixlänge lag in dieser Studie in der 11.-14. SSW mit  $42,4 \text{ mm}$  nur geringfügig unter unseren Werten (13.-18. SSW). In anderen Studie wie z. B. von Yost et al. (2004) lag die mittlere Zervixlänge in der 16. SSW beispielsweise nur bei  $38 \text{ mm}$ , hier handelte es sich allerdings um ein Patientenkollektiv mit Frühgeburt-anamnese. Kaum von unserer Arbeit abweichende mittlere Messwerte wurden in der Studie von Conoscenti et al. (2003) mit 2469 Patientinnen ermittelt.

In der 19.-27. SSW lag die mediane Zervixlänge bei den Termingebärenden ebenfalls bei  $45 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt. Hingegen zeigten in einer Studie von Carvalho et al. (2003) die Frauen mit Frühgeburt eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Frauen mit Termingeburten in diesem Untersuchungszeitraum. Ferner beschrieb Carvalho et al. (2003) eine schnellere Zervixverkürzung vom ersten zum zweiten und zum dritten Messabschnitt bei den Patientinnen mit Risiko-anamnese. Diese schnellere Zervixlängenverkürzung konnte auch in unserer Studie bestätigt werden (von  $45 \text{ mm}$  zu  $45 \text{ mm}$ , vs  $46,5 \text{ mm}$  zu  $42,5 \text{ mm}$ ). Eine stärkere Ausprägung dieser Verkürzung war ebenfalls bei den Patientinnen die vorzeitig entbanden zu verzeichnen ( $46 \text{ mm}$  zu  $40 \text{ mm}$ , vs  $54 \text{ mm}$  zu  $38 \text{ mm}$ ). Diese Zusammenhänge setzten sich in unserer Arbeit in U3 fort.

Der festgestellte signifikante Zusammenhang zwischen den Zervixlängenmessungen in U1, U2 und U3 in dieser Arbeit bedeutet, dass bei einer langen Zervix z.B. in U2 auch eine lange Zervix in U3 und umgekehrt zu erwarten ist. Die von Iams et al. (1996) beschriebene Normalverteilung der Zervixlängen im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve konnte in unserer Arbeit bestätigt werden.



Ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt konnte durch unsere Messergebnisse in der 13.-18. SSW (U1) nicht eruiert werden. Eine Messung der Zervixlänge zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt ist demnach zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Die zu einer Frühgeburt führenden Pathomechanismen wirken sich offensichtlich erst später auf die Zervixlänge aus, die Zervixverkürzung kann demnach als „Endbefund“ betrachtet werden. Conoscenti et al. (2003) untersuchte in einer Studie mit 2469 Patientinnen den Zusammenhang zwischen Zervixlängenmessung in der 13.-15. SSW und Entbindungszeitpunkt und kam zu einem ähnlichen Ergebnis: in der 13.-15. SSW sei eine TVS-Messung der Zervixlänge zur Frühgeburtsvorhersage keine geeignete Screening-Methode. Hingegen konnte in einer Arbeit von Yost et al. (2004) bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese und einer Zervixlängen  $< 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt festgestellt werden.

In der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW konnte in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt bestimmt werden. Dieser Zusammenhang bedeutet also, dass eine kurze Zervixlänge mit einem früheren Entbindungszeitpunkt und umgekehrt verbunden ist. Demnach ist eine Aussage über den Entbindungszeitpunkt anhand der gemessenen Zervixlänge möglich. Dieser Zusammenhang zeigte sich in allen untersuchten Gruppen. Bei der cut-off-Bildung zeigte sich, dass bei einer Zervixlänge von  $\leq 30$  mm in allen Gruppen der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW oder knapp darunter lag. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm in der 19.-27. SSW lag bei 5,6 und in der 28.-34. SSW bei 4,5. Demnach eignet sich dieser Wert zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt. Ebenso konnte in verschiedenen vorangegangenen Studien, wie z.B. in einer Arbeit von Taipale and Hiilesmaa (1998) gezeigt werden, dass in der 18.-22. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 29$  mm ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt vorliegt. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW lag in dieser Studie bei einer Zervixlänge von  $\leq 29$  mm mit 6,0 ähnlich hoch wie in unserer Studie. In einer Studie von Heath et al. (1998) mit 2567 Patientinnen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 15$  mm in der 23.

SSW allerdings für Frühgeburten  $\leq 32$ . SSW beschrieben. In dieser Studie wurde ein exponential ansteigendes relatives Risiko mit Verkürzung der Zervixlänge für eine Frühgeburt vor der 32. SSW beschrieben. Das erwartete Risiko lag beispielsweise bei 15 mm Zervixlänge bei 4,0% und bei 5 mm bei 78%.

Yost et al. (2004) konnten in einer Studie mit 183 Patientinnen bei einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt feststellen. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei diesem Patientenkollektiv um Patientinnen mit einer oder mehreren stattgehabten Fehl- oder Frühgeburten in der 16.-32. SSW. Es handelte sich also um Patientinnen mit einem erhöhten anamnestischen Risiko, dieses Kollektiv ist demnach mit der Untergruppe C in unserer Studie zu vergleichen. Bei einer sehr geringen Fallzahl (n=18) konnte in unserer Studie in der Untergruppe C in der 13.-18. SSW keine Zervixlänge unter 30 mm gemessen werden, ebenfalls lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor. Dennoch konnte bei einer Zervixlänge von 31-40 mm ein relatives Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW von 4 errechnet werden. In der Studie von Yost et al. (2004) lag das relative Risiko in diesem Zeitraum für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt in der 16.-22. SSW hatten und eine Zervixlänge  $< 25$  mm, bei 4,5. Hingegen lag das relative Risiko für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt zu einem späteren Zeitraum hatten (23.-31. SSW), deutlich niedrigerer (2,8). Durch unsere Studie konnte gezeigt werden, welche wichtige Rolle das anamnestische Risiko in Kombination mit der Zervixlängenmessung spielt. Insgesamt lag die durchschnittliche Zervixlänge in der Untergruppe C in unserer Studie unter der Durchschnittslänge der Gesamtgruppe und zeigte eine schnellere und ausgeprägtere Zervixlängenverkürzung.

### 4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis

Die Bedeutung der Aminkolpitis in Bezug auf das Frühgeburtsrisiko wurde in den letzten Jahren vielfach diskutiert. In der Literatur wird von einer Prävalenz in der Schwangerschaft von bis zu 20% und einem relativen Frühgeburtsrisiko von etwa 1,6 berichtet (Hoyme et al., 2000). In vielen Studien wurde eine signifikante Assoziation zwischen Frühgeburt und einer abnormalen Vaginalflora belegt (Hoyme et al., 2000; Lamont et al., 2003; Leitich et al., 2003). In einer großen Metaanalyse mit mehr als 20.000 Frauen (Leitich et al., 2003) wurde beispielsweise von einem mehr als doppelt so großem Risiko für eine Frühgeburt berichtet, wenn die Diagnose noch vor der 16.-20. SSW gestellt wird. Das relative Risiko in dieser Studie für eine Frühgeburt bei Diagnosestellung einer BV nach der 16. SSW lag bei 2,2. Ein noch höheres relatives Risiko für eine Frühgeburt konnte bei Diagnosestellung der BV vor der 16. SSW festgestellt werden (7,5). Ferner konnte in dieser Metaanalyse ein signifikanter Anstieg für das Risiko für Spontanaborte und andere mütterliche Infektionen bei BV bestimmt werden.

In unserer Studienpopulation hingegen konnte nur in 4,5% der Fälle eine bakterielle Vaginose (Gesamtgruppe) nachgewiesen werden. Als möglich Ursache der niedrigen Anzahl der diagnostizierten Fällen mit BV könnte auf der Tatsache beruhen, dass unser angewendete BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. In Bezug auf die Frühgeburtengruppe und die Untergruppe mit anamnestischen Risiko wurde doppelt so häufig eine BV diagnostiziert (8,6% und 8,5%). Hier scheint sich die vorbeschriebene Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtsrisiko trotz niedriger Fallzahl dennoch abzuzeichnen. Die gleiche Prävalenz in der Risikogruppe wie in der Frühgeburtengruppe unterstreicht erneut die Bedeutsamkeit der Risikoanamnese. Eine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht feststellen. Allerdings lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter dem der Gesamtpopulation. Die signifikante positive Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten weist daraufhin, dass z.B. bei einer diagnostizierten BV in U1 die BV in U2 sehr wahrscheinlich immer noch nachweisbar sein wird. Zwei Patientinnen mit BV und Risikoanamnese wurden in der 13.-18. SSW antibiotisch mit Metronidazol behandelt und in

der 19.-27. SSW erneut auf BV getestet, wo der Test wiederholt positiv ausfiel. In der 28.-34. SSW fiel der Test bei nur einer getesteten Patientin immer noch positiv aus. Hier stellt sich die Frage nach dem Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Diagnosestellung einer BV in der Schwangerschaft. Auch hierzu gibt es verschiedene Meinungen. Die Effektivität einer antibiotischen Therapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risikoprofil (low-risk-population) wird widersprüchlich diskutiert. In einer großen Studie des National Institute of Child Health and Human Development wurde berichtet, dass durch eine orale Therapie mit Metronidazol in einem gemischten Patientenkollektiv (asymptomatische Patientinnen mit BV) eine vorzeitige Wehentätigkeit und die Anzahl der Frühgeburten nicht verringert werden konnte (Carey et al., 2000). Demgegenüber zeigten die Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion, dass sowohl die Frühgeburtsrate, als auch der vorzeitige Blasensprung bei spezifischer antibiotischer Therapie signifikant reduziert werden konnte. In 16 von 29 Erfurter Frauenarztpraxen wurde Schwangeren angeboten, an dieser Aktion teilzunehmen. Die interessierten Patientinnen erhielten Informationsmaterial sowie eine Messausstattung (Testhandschuhe und Dokumentationsbogen) und wurden angeleitet, vaginale pH-Messungen 2 x wöchentlich selbst vorzunehmen. Die Schwangeren waren aufgeklärt, bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) oder anderen Auffälligkeiten ihren betreuenden Arzt umgehend zu konsultieren, damit gegebenenfalls eine entsprechende Therapie eingeleitet werden konnte. Hier wurde der Hauptnutzen darin gesehen, dass infolge aktiver Beteiligung der Schwangeren pH-Wert-Abweichungen frühstmöglich erkannt werden konnten und somit ein beträchtlicher Teil der spätabort- und frühgeburtsrelevanten Störungen binnen kurzer Frist mit einer adäquaten Therapie beantwortet wurden (Hoyme et al., 2000). Bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) wurden die Schwangeren mit Lactobacillus-Präparaten oder bei gesicherter BV mit Clindamycin-Creme intravaginal behandelt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in der Aktionsgruppe ein deutlich niedrigerer Anteil von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung und ein 4,2% geringerer Anteil von Frühgeburten beobachtet werden (8,1% unter pH-Selbstmessung vs 12,3% in der Kontrollgruppe). In einer Studie von Kiss et al. (2004) mit 4429 Teilnehmerrinnen wurden zwei Gruppen von Frauen einer allgemeinen Population mit bakterieller Vaginose ver-

glichen, wovon eine Gruppe antibiotisch behandelt wurde. Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten Frauen darlegt werden (3,0% vs. 5,3%). Eine Reduktion um 50% der Frühgeburtenrate konnte bei einem Geburtsgewicht  $\leq 2500$  g erreicht werden. In dieser Studie wurde nicht nur auf BV, sondern auch auf eine Infektion mit *Candida* und *Trichomonas vaginalis* getestet. Patientinnen mit BV wurden zunächst mit Clindamycin-Creme behandelt, bei ausbleibendem Behandlungserfolg dann p.o.. Patientinnen mit *Trichomonas* wurden mit Metronidazol p.o. und Patientinnen mit *Candida* mit Clotrimazol intravaginal behandelt. In einer Pro- und Kontradebatte von Lamont (2005) wurden verschiedene Studien und Standpunkte in Bezug auf den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei BV diskutiert. Hier wurde gezeigt, dass es bisher keine einheitlichen Meinungen und keine einheitlichen Behandlungsstrategien bei der Therapie einer in der Schwangerschaft diagnostizierten BV gibt. Die Cochrane Database (Mc Donald et al., 2003) listete beispielsweise fünf Studien, in der asymptomatische Frauen mit BV einer allgemeinen Population prophylaktisch mit Metronidazol behandelt wurden und kein Nutzen dieser antibiotischen Therapie festgestellt werden konnte. In drei anderen Studien hingegen konnte in einer Hoch-Risiko-Population (Frauen mit Frühgeburtsanamnese) eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz für eine Frühgeburt festgestellt werden. Die Studie von Carey et al. (2000) wurde von Lamont vor allem aufgrund der Anwendung von Metronidazol zur Therapie der BV kritisiert. Dieser konnte keine Reduktion der Frühgeburtslichkeit durch eine antibiotische Therapie einer BV bei asymptomatischen Frauen feststellen. Viele Anaerobier hingegen und einige andere Organismen, die mit BV assoziiert sind, wie z.B. Mycoplasmen, sind gegen Metronidazol resistent. Auch in unserer Studie wurden Patientinnen mit BV und einem zusätzlichen Risikoprofil antibiotisch mit Metronidazol behandelt. Aufgrund der Tatsache, dass der in unserer Studie angewandte BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasste ist davon auszugehen, dass diese Infektionen gar nicht diagnostiziert wurden. Somit könnte die niedrige Fallzahl für BV-Infektionen in unserer Studie erklärt werden. Das fehlende Ansprechen der antibiotischen Therapie bei einer Patientin in unserer Studie ist also möglicherweise auf diese therapeutische Lücke des Metronidazols zurückzuführen.

#### 4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels

Über den Frühgeburtsmarker „Estriol“ im mütterlichen Speichel, zur besseren Vorhersage der Frühgeburtlichkeit, gibt es bisher im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nur wenig Literatur.

Hedriana et al. (2001) setzten sich in einer kleinen Studie mit 16 Patientinnen als Ziel, den Anstieg des Estriols vor dem Einsetzen der Geburtswehen zu beschreiben. Sie berichteten über einen nicht-linearen Anstieg des Estriolspiegels ab der 30. SSW um bis zu 200%. In der 35. SSW wurde ein steilerer Anstieg des Estriols beobachtet. Fünf Wochen vor der Entbindung konnten sie unterschiedliche Anstiegsarten des Estriols in mehreren Gruppen unterscheiden: Frauen die vor der 38. SSW entbunden zeigten einen schnellen Anstieg des Estriolspiegels, Frauen die in der 38.-40. SSW zeigten einen mittleren Anstieg und Frauen die nach der 40. SSW entbunden wurden einen langsamen Anstieg des E3-Spiegels. Die mittlere Estriolkonzentration lag in der ersten und zweiten Gruppe drei Wochen vor Entbindung bei 1,78 ng/ml und in der dritten Gruppe bei 2,65 ng/ml. Sie konnten eine starke Assoziation zwischen dem Anstieg des Estriolspiegels und dem Entbindungszeitpunkt feststellen, nicht aber zur absoluten Höhe des Estriolspiegels drei Wochen vor der Entbindung. Sie beschrieben die Estriolmessung im Speichel als mögliche Monitoring-Methode der späten Schwangerschaft.

McGregor et al. (1995) berichteten erstmals, dass die Estriolmessung im mütterlichen Speichel zur Identifizierung von Schwangeren mit einem hohen Risiko für eine Frühgeburt aus einem asymptomatischen Patientenkollektiv genutzt werden könnte. Sie bestimmten die Speichelestriolkonzentration von 241 Schwangeren, die wöchentlich eine Speichelprobe nach entsprechenden Vorgaben sammelten, die dann retrospektiv ausgewertet wurden. Es konnte bei allen Schwangeren ein schnellerer Anstieg des Speichelestriols ungefähr drei Wochen vor dem Einsetzen der ersten Wehen festgestellt werden. Patientinnen die eine Frühgeburt hatten, zeigten in der 24.-34. SSW einen höheren mittleren Estriolspiegel, als die Patientinnen mit Termingeburten. Zur Identifizierung von Frauen mit einem Risiko für eine Frühgeburt vor der 32. SSW wurde ein cut-off-

Wert von 2,3 ng/ml festgelegt. Dabei lag die Sensitivität bei 71%, die Spezifität bei 77% und die falsch-positive-Rate bei 23%.

In einer Studie von Heine et al. (2000) wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Estriol-Spiegel und einem Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt beschrieben. Sie analysierten die Speichelproben von 956 Schwangeren, die zwischen der 24. und 36. SSW abgegeben wurden. Sie legten für asymptotische Patientinnen eines allgemeinen Risikokollektives einen cut-off-Wert von  $\geq 2,1$  ng/ml für den Zeitraum 24.-36. SSW fest. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einem Estriolwert von  $\geq 2,1$  ng/ml lag in diesem Untersuchungszeitraum bei 4,0.

Der beschriebene nicht-lineare Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte in unserer Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Die Messungen fanden allerdings nur bis zur 34. SSW statt. In unserer Studie konnte unter den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Höhe der E3-Konzentration und auf den Verlauf beobachtet werden. Der mediane Estriolspiegel der Frühgeburtengruppe lag sogar unter dem Wert der Termingeburtengruppe. Die mediane Estriolspiegel-Konzentration in der Risikogruppe lag leicht über den Werten der anderen Gruppen. Die cut-off-Werte in den zuvor erwähnten Studien konnten somit nicht bestätigt werden, da bis zur 34. SSW nur vereinzelte Werte über 2,0 ng/ml gemessen wurden. Ein Monitoring der Schwangerschaft in Hinblick auf Frühgeburtsbestrebungen durch eine Estriolmessung im mütterlichen Speichel vor der 35. SSW scheint nach unseren Daten nicht geeignet zu sein. Insbesondere in den ersten 18 SSW, wo über 90% der Schwangeren einen E3-Spiegel unter 1 ng/ml hatten, kann dieser Test nicht für die Abschätzung eines Risikos für eine Frühgeburt dienen.

Der Vorteil der Speichelestriolmessung gegenüber anderen Methoden liegt in der einfachen und nicht invasiven Probenentnahme, sowie in der zuverlässigen und reproduzierbaren Bestimmung der Estriolkonzentration im Speichel durch Enzymimmunoassay. Weiterhin können die Proben transportiert und gelagert werden, ohne eine Verfälschung der Werte hervorzurufen (McGregor et al., 1995). Weitere Studien mit größeren

Patientenkollektiven erscheinen nötig, ebenso zur Bestätigung der bisher vorliegenden Daten. Die Studie von Hedriana et al. (2001) wurde beispielsweise nur mit einer sehr geringen Fallzahl durchgeführt (16 Teilnehmerinnen). Bei Bestätigung der Beobachtungen dieser Arbeitsgruppen könnte die Estriolbestimmung gut zur Vorhersage des Entbindungszeitpunktes am Termin und zum Abschätzen einer Übertragung bzw. des Erfolges einer Geburtseinleitung genutzt werden.

#### **4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern**

Es gibt eine Vielzahl an Literatur über die Zervixlängenmessung, nicht aber über die Kombination mit biochemischen Markern zur besseren Vorhersage der Frühgeburtslichkeit. Dass die Messung der Zervixlänge als gute diagnostische Methode zur Prädiktion der Frühgeburtslichkeit geeignet ist, konnten wir auch in unserer Studie darlegen, aber wie verändert sich die Zervixlänge beispielsweise bei gleichzeitig bestehender BV? Wir konnten zeigen, dass eine Infektion mit BV doppelt so häufig bei Frauen mit einem Risikoprofil und bei Frauen mit einer Frühgeburt auftritt. Haben diese Patientinnen bei einer kurzen Zervix ein noch höheres Risiko für eine Frühgeburt? Wir konnten den in der Literatur beschriebene charakteristische Verlauf des Estriol im Verlauf der Schwangerschaft bestätigen, nicht aber eine Assoziation mit dem Entbindungszeitpunkt. Es zeigte sich insgesamt eine sehr hohe Streubreite der gemessenen Estriolwerte. Wir stellten uns die Frage, ob es bei einem erhöhten E3-Spiegel und einer kurzen Zervix oder einer gleichzeitig bestehenden BV zu einem weiteren Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt kommt.

In einer Studie von Heath et al. (1998) fand sich kein Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen Vorkommen einer BV und der Zervixlänge, sowie einer erhöhten Inzidenz für eine Frühgeburt. Hingegen berichteten Hösli et al. (2000) in einer kleinen Studie mit 112 Schwangeren bei bestehender BV von einer signifikanten Zervixlängenver-



kürzung und Trichterbildung. Allerdings war das Risiko für eine Frühgeburt, evtl. aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht signifikant erhöht.

In der 13.-18. SSW konnten wir keine Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und den beiden anderen diagnostischen Parametern festhalten. Ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen BV und der Zervixlänge konnte allerdings zwischen BV in U1 und Zervixlänge in U2 festgestellt werden. Dies könnte bedeuten, dass das Vorliegen einer BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) zu einer kürzeren Zervixlänge in den darauf folgenden SSW führt und damit das Risiko für eine Frühgeburt ansteigt. Diese Patientinnen zeigten in U2 eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Gesamtpopulation (37,5 mm vs 45 mm) bei einem durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW. Hier zeigt sich, dass die Kaskade der Pathophysiologie, die zu einer Frühgeburt führt, bereits in der Frühschwangerschaft eröffnet werden kann und sich dann erst mehrere Wochen später auf die Zervixlänge in Form von Insuffizienzzeichen wie eine Längenverkürzung auswirkt.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht beobachten. Der mediane Estriolspiegel in U1 lag bei den BV positiven Patientinnen deutlich über dem des Gesamtdurchschnittes (0,63 ng/ml vs 0,49) bei einem Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW. Tatsächlich hatten aber nur zwei Patientinnen mit BV in U3 einen E3-Spiegel über 1,5 ng/ml in U3, die beide in der 36. SSW entbunden wurden.

In unserer Arbeit konnte somit kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden, ebenso korrelierte die Höhe des Estriolspiegels nicht mit dem Nachweis einer BV.

Nachweisen konnten wir hingegen, dass bei einer kurzen Zervixlänge und bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Früh-

schwangerschaft mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Andere biochemische Marker, wie z.B. das fetale Fibronektin wurden im Zusammenhang mit der Frühgeburtslichkeit untersucht. Das fetale Fibronektin (FFN) ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix und dient als Marker für choriodeziduale Ablösung. Normalerweise ist dieses Protein zwischen der 20. und 34. SSW im Zervikovaginalsekret nicht nachweisbar. Es wurde 1995 von der FDA als Screeningmethode für Frühgeburtsbestrebungen zugelassen. Bei symptomatischen Patientinnen zeigte sich eine sehr gute Sensitivität des zervikalen FFN-Testes (69-93%), insbesondere der negative prädiktive Wert lag mit 99,7% sehr hoch (Iams et al., 1995). Dies bedeutet also, dass beispielsweise bei einem negativen Test mit einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage nicht zu rechnen ist. Bei asymptomatischen Patientinnen hat sich der Test wegen seines sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert jedoch nicht durchgesetzt (Hösli et al., 2000). In einer Studie von Iams et al. (1998) konnte allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei erhöhten Fibronektinwerten ( $> 50\text{ng/ml}$ ) und einer verkürzten Zervixlänge ( $< 25\text{ mm}$ ) bei asymptomatischen Schwangeren festgestellt werden.

Auf Grund der kleinen Stichprobengröße in dieser Arbeit durch die Bildung von Untergruppen und mehreren Untersuchungszeiträumen, war es bei bestehenden Unterschieden der untersuchten Marker und Gruppen z.T. kaum möglich, Signifikanzen zu berechnen. Die aufgezeigten Unterschiede und Hinweise für Zusammenhänge sind aber z.T. so interessant und plausibel, dass es wünschenswert wäre, diese in weiteren Studien mit einem deutlich größeren Stichprobenumfang nochmals zu untersuchen. Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass wir Patientinnen mit einem generell niedrigen Risiko für eine Frühgeburt untersucht haben. Es wäre interessant die Datenlage in einem Hoch-Risiko-Patienten-Kollektiv oder bei symptomatischen Patientinnen zu untersuchen.

Da die Frühgeburt ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt, gibt es viele weitere Ansätze und Möglichkeiten zur besseren Abschätzung des Frühgeburtsrisikos.

Da die Verkürzung der Zervixlänge eher eine „Endstrecke“ in der pathophysiologischen Kaskade darstellt, wäre es wünschenswert, die Parameter zu identifizieren, die eine solche Zervixlängenverkürzung bedingen. Dabei dürfte die Kombination verschiedener Parameter (Anamnese, Sonographie, Biochemie, Infektionsdiagnostik), der alleinigen Messung der Zervixlänge in der Absenkung des Frühgeburtsrisikos überlegen sein.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass gerade die Erkennung von Patientinnen mit einem erhöhten Risiko eine sehr wichtige Rolle in der Prävention einer Frühgeburt spielt. Eine Frühgeburt in der Vorgeschichte ist das wichtigste anamnestische Risiko unter den vielen bekannten begünstigenden Faktoren (Ancel et al., 2000; Mercer et al., 1999). Viele Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit wie sozioökonomischer Status der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie, Placenta praevia, uterine Blutungen etc., sind letztendlich in ihrer Entstehung und Auswirkung nur schwer zu beeinflussen. Obwohl einige anamnestische und epidemiologische Risikofaktoren identifiziert werden konnten, bleibt deren Sensitivität (40-60%) und Vorhersagewert (15-30%) auch in Kombination niedrig (Creasy et al., 1999). Ein weiterer Ansatzpunkt zur Vermeidung „vermeidbarer“ Risikofaktoren wie z.B. Nikotinabusus und Genussmittelkonsum, das mütterliche Alter, Berufstätigkeit etc. könnte eine bessere Aufklärung besonders der jungen und unerfahrenen Patientinnen sein. Der bakteriellen Vaginose geht meist eine Milieustörung im Vaginalsekret voraus, erkennbar am Anstieg des pH-Wertes. Auch Stressbelastungen in der Schwangerschaft spielen eine Rolle als Ursache von Frühgeburten. Über die Beeinträchtigung des Immunstatus können sie ascendierende Infektionen begünstigen (Saling et al., 1999).

Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt sollten ein optimales perinatales Management erhalten können. Dazu gehört die Überweisung der Risikopatientinnen an Perinatalzentren, wo Mutter und Fetus engmaschig überwacht werden können und ggf. die Gabe von Glukokortikoiden zur pränatalen Reifung der fetalen Lunge erfolgen kann. Ferner ist es wichtig den Entbindungsmodus mit der Patientin ausführlich zu besprechen.

Um eine Reduktion Frühgeburtlichkeit zu erreichen und sie besser vorhersagen zu können, müssen also komplexe Screening- und Behandlungsstrategien entworfen werden. Diese beginnen bei der einfachen Prävention und der Identifikation gefährdeter Patientinnen, die anschließend in ein komplexes Behandlungs- und Diagnostikprogramm integriert werden können. Die Frühgeburtlichkeit stellt nach wie vor die wichtigste Ursache der perinatalen Mortalität und Morbidität dar und damit bleibt das „Entlarven“ der vielen Faktoren, die den Weg der Frühgeburt bahnen, eine enorme Herausforderung für die Wissenschaft.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen kann.

Auch in unserer Studie konnte eine Frühgeburtenrate von 10% bestätigt werden. Bei dem ausgewählten Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, dementsprechend kam es auch nur zu wenigen Frühgeburten vor der 32. SSW (0,85%). Bemerkenswert hoch war die Frühgeburtenrate mit 17% bei den Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko, so dass das anamnestische Risiko als wichtiger Risikofaktor bestätigt werden konnte.

Wie in verschiedenen vorausgehenden Studien konnten wir in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW aufzeigen. In der 13.-18. SSW konnte dieser Zusammenhang nicht eruiert werden, demnach ist die TVS-Messung der Zervix in diesem Schwangerschaftszeitraum zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Im Verlauf kam es zu einer physiologischen Verkürzung der Zervixlänge, die schneller und ausgeprägter bei den Patientinnen mit einer Risikoanamnese verlief. Das Verteilungsmuster der Zervixlängen entsprach dem einer Gauß-Normalverteilungskurve. Bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm konnte der durchschnittlich niedrigste Entbindungszeitpunkt in allen Gruppen bestimmt werden. Wir konnten zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt einen cut-off-Wert in der 19.-34. SSW von  $\leq 30$  mm eruieren. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6 und in U3 bei 4,5.

Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von 10-20% für eine bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft konnten wir hingegen in unserer Arbeit bei einer nur geringen Anzahl diagnostizierter BV (4,5%) nicht bestätigen. Allerdings wurden durch unseren angewandten BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. Ferner wurde in der Frühgeburtengruppe und in der Patientengruppe mit einem anamnestischen Risiko doppelt so häufig wie im Gesamtkollektiv eine BV diagnostiziert (8,5% und 8,5%). Somit

wurde eine Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtlichkeit, trotz niedriger Fallzahl, aufgezeigt.

Ein nicht-linearer Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte wie in vorangehenden Studien beobachtet werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit Frühgeburten, Termingeburten und Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko festgestellt werden. Die Speichelestriolmessung zur Vorhersage einer drohenden Frühgeburt hat sich nach unseren Ergebnissen demnach nicht als geeigneter Marker erwiesen.

In unserer Arbeit konnte kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden. Ein früherer Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer kurzen Zervixlänge und einem hohen E3-Spiegel und umgekehrt konnte nicht eruiert werden. Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis einer BV und erhöhten E3-Werten.

Wir konnten aber zeigen, dass bei einer kurzen Zervixlänge bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Durch diese Arbeit konnte dargestellt werden, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist. Das Vorkommen einer bakteriellen Vaginose zeigte sich doppelt so häufig bei Patientinnen die vor der 37. SSW entbanden und / oder ein anamnestisches Risiko aufwiesen. Ebenfalls konnte durch eine Kombination dieser beiden Frühgeburtmarker eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen. Fehlende Signifikanzen in der Auswertung einzelner Untergruppen sind auf die z.T. sehr kleinen Gruppengrößen zurückzuführen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- 1) Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. Normal values of cervical length in twin pregnancies measured by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 161-172
- 2) Amsel RP, Totten PA, Spiegel CA. Non-specific vaginitis: Diagnostic and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22
- 3) Ancel PY, Brérart G. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologe* 2000; 33: 356-360
- 4) Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-867
- 5) Arabin B, Hübner M, van Eyck J. Zervixinsuffizienz-diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe* 2001; 34: 715-725
- 6) Bachmayer A. Geburtshilfe: Das Risiko Frühgeburt lässt sich senken. *Ärztemagazin* 2005; 40: 520-521
- 7) Buekens P, Alwxander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, *Lancet* 1994; 344: 841-844
- 8) Buster JE. Gestational changes in steroid hormone biosynthesis, secretion, metabolism, and action. *Clin Perinatol* 1983; 10: 527-552
- 9) Canez MS, Lee KJ, Olive DL. Progesterons and estrogens. *Infertil Reproduct Med Clin North Amer* 1992; 3: 59-78
- 10) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342: 534-540
- 11) Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestation age at

- delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 135-139
- 12) Conoscenti G, Meir Y J, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Manduruzzato G. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 128-134
  - 13) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In : Creasy RK, Resnik R (eds) *Maternal-Fetal Medicin*, 4<sup>th</sup> edn. Saunders, Philadelphia, pp 498-531
  - 14) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Salivary oestriol, oestradiol and progesterone levels in pregnancy: Spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol / progesterone ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 227-235
  - 15) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Increased salivary oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: A possible predictor for preterm labor? *BMJ* 1987; 294: 270-272
  - 16) Dudenhausen JW und Korebrits C. Kritische Wertung der Frühgeburtsmarker. *Gynäkologe* 1995; 28: 168-174
  - 17) Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86: 213-218
  - 18) Feige A, Rempen A, Würfel W, Caffier H Jawy J. Endogene Östrogene. In: Feige A, HRSG. *Frauenheilkunde*. München- Wien- Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997: 11-12
  - 19) Fuchs A, Fuchs F. Physiology and endocrinology of parturition. In: Gabbe SG. Niebyl JR. Simpson JL editors. *Obstetrics*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 1996; 111-136
  - 20) Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *Int J Obstet and Gynecol* 2005; 112: 38-47
  - 21) Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Nisand I. The value of intervaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labour. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 623-629



- 22) Goldberg RL, Iams JD, Miodovnik M. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1047-1053
- 23) Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa J, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clinic in Perinatology* 1995; 22: 281-342
- 24) Gomez R, Galasson M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Tresdwell M. Ultrasonographic examination of 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*, 1994; 171: 956-964
- 25) Hack M, Taylor HE, Klein N, Eiben R, Schottenschneider M, Minich. School age outcome in children with birth weight under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 332: 753
- 26) Heath VCF, Southhall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312-317
- 27) Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary Estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 214-218
- 28) Heine RP, McGregor JA, Robertson PA, Varner MW. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 490-497
- 29) Herman L, Hedriana, Coralie J Munro, Elaine M Eby-Wilkens and Bill L Lasely. Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 123-30
- 30) Hösli I, Tercanli S, Holzgreve W. Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden Frühgeburt. *Gynäkologe* 2000; 33: 361-369
- 31) Hoyme UB, A Grosch VM, Saling E. Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor, Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion. *Gynäkologe* 2000; 33: 331-335
- 32) Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450-454
- 33) Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 455-459

- 34) Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The length of cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572
- 35) Iams JD, Mc Gregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal Fibronectin improves the accuracy of diagnostics preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 141-145
- 36) Kimberlin DF, Andrews W. Bacterial vaginosis: Association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998; 22: 242-250
- 37) Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371-375
- 38) Künzel W. Epidemiologie der Frühgeburt, gekürzter und überarbeiteter Auszug aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“, in „Frühgeburt- ein multifaktorielles Krankheitsbild“. *Gynäkologie* 1995; 28: 130-135
- 39) Lachelin GC, McGarrigle HH. A comparison of saliva, plasma unconjugated and plasma total oestriol levels throughout normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1203-1209
- 40) Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery, a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139-147
- 41) Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 110: 71-75
- 42) Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth – the pro and con debate. *Int J Obstet Gynecol* 2005; 112: 67-73
- 43) Lockwood Ch J, Kuczynski E. Markers of preterm delivery risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 181: 1465-1472
- 44) Martius J, Hoyme U, Wiessenbach U. Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF online, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) 2001

- 45) McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GCL, Goodwin TM, Artal R, Hastings C. Salivary Estriol as a risk assessment for preterm labor: A prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 180: 223-225
- 46) McCormic Mc. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82
- 47) Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1261-1266
- 48) Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 402-409
- 49) Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 67: 238-242
- 50) Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 183-187
- 51) Riegel K, Ohrt B, Wolke D, Österlund K. Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Stuttgart, Enke, 1995
- 52) Riduan JM, Hillier SL, Utomo B. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 175-178
- 53) Schwahn H, Dubrausky W. The structure of the musculature of human uterus muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 391-404
- 54) Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical Length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 94: 450-454
- 55) Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. In: Brown Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 4<sup>th</sup> ed, New York: Williams and Wilkins 1994: 251-289
- 56) Stubblefield P. Causes and prevention of premature birth: an overview. In: Fuchs R, Fuchs F, Stubblefield P Preterm birth: causes, prevention, and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill: 1993: 3-40

- 57) Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-907
- 58) To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 288-291
- 59) Uldbjerg N, Ekman G, Malstrom A. Ripening of the human cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 147: 662-666
- 60) Venutra SJ, Martin JA, Curtin SC, Menacker F, Hamilton BE. Birth: Final data for 1999. *Nat Vital Stat Rep* 2001; 49: 1-100
- 61) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson A. Neurologic and development disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J med* 2000; 343: 378-384
- 62) Wolff F. Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 1997; 30: 726-736
- 63) Wood C, Bannerman R, Booth R, Pinkerton J. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 396-402
- 64) Yost NP, Owen J. Number and gestational age of prior preterm birth does not modify the predictive value of short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 141-146

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998).....	9
Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996).....	12
Abbildung 3: Darstellung der „ Clue cells “ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat .....	13
Abbildung 4: Speichelestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung .....	15
Abbildung 5: Steroidgrundgerüst    Abbildung 6: Estriol.....	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung .....	20
Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge .....	20
Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten.....	25
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe .....	30
Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	31
Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2) .....	41
Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	42

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühgeburtsursachen.....	8
Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe .....	24
Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese .....	26
Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten .....	27
Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C .....	29
Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1.....	32
Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2.....	33
Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3.....	34
Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe	35
Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1 .....	36
Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2 .....	37
Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3 .....	37
Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C .....	38
Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C.....	40
Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1 .....	43

Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2 .....	44
Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3 .....	45
Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2.....	46
Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe	47
Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	48
Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge $\leq 30$ mm, Estriolwerten $\geq 1,5$ ng/ml und BV in U2.....	50





## 6.4 Patientenaufklärungsbogen

### Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin,

Sie befinden sich heute zu einer geplanten Ultraschalluntersuchung im Bereich der Pränatalen Medizin der Universitätsfrauenklinik. Wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung zur besseren Vorhersage der Frühgeburtslichkeit teilzunehmen. In den letzten 10 Jahren ist die Frühgeburtsrate mit 6-10% in Europa konstant geblieben. Besonders gefährdet sind Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht  $< 1500\text{g}$  und / oder vor Abschluss der 32. Schwangerschaftswoche. Obwohl immer kleinere Frühgeburten dank moderner medizinischer Behandlung überleben, muss bei einem Teil dieser Kinder mit bleibenden Schäden gerechnet werden (z. B. Hör- und Sehstörungen, Beeinträchtigung des Wortschatzes).

Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt werden mit den herkömmlichen diagnostischen Möglichkeiten nur teilweise rechtzeitig erkannt. Wir möchten Ihnen anbieten, an einer für Sie kostenlosen Untersuchung teilzunehmen, um dieses zukünftig besser einschätzen zu können. Neben der heutigen Untersuchung sind noch 1 bis 2 weitere geplant. Es wird bei jedem Termin per Ultraschall die Gebärmutterhalslänge (Zervixlänge) bestimmt. Gleichzeitig werden wir ähnlich einer normalen Vorsorgeuntersuchung einen Scheidenabstrich vornehmen. Zusätzlich werden Sie gebeten, eine Speichelprobe abzugeben, in der wir das Östriol (ein natürliches Östrogen) bestimmen werden. Falls bei einer dieser Untersuchungen ein pathologischer Befund auftritt, werden wir Ihnen Behandlungsvorschläge anbieten. Das kann je nach Befund die Einnahme eines Antibiotikums oder eines Magnesiumpräparates, das Empfehlen von körperlicher Schonung oder Bettruhe beinhalten. Im Einzelfall ist eine medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse) oder ein Muttermundverschluss (Cerclage) zu erwägen.

Über Ihre Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, wären wir Ihnen sehr dankbar. Wir hoffen damit zukünftig das Risiko der Frühgeburtslichkeit besser einschätzen zu können, betroffene Schwangere intensiver zu überwachen und Schwangeren ohne Risiko unnötige Untersuchungen ersparen zu können. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich in einem persönlichen Gespräch zur Verfügung.

Dr. med. A. Geipel  
Oberärztin, Bereich Pränatale Medizin

Prof. Dr. med. Gembruch  
Leiter des Bereiches Pränatale Medizin

### **Einwilligungserklärung**

Ich habe den Aufklärungsbogen aufmerksam gelesen und das Ziel der Studie verstanden. Ich bin bereit an dieser Studie teilzunehmen und die Untersuchungen (Ultraschall, Scheidenabstrich, Speichelprobe) durchführen zu lassen. Etwaige daraus resultierende Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten werde ich mit dem behandelnden Arzt im Einzelfall absprechen. Meine Fragen wurden in ausreichendem Umfang beantwortet. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und mir bei Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen. Ein Rücktritt von der Studie kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen erfolgen.

-----

Datum

-----

Vor- und Nachname

-----

Unterschrift

-----

Unterschrift des Arztes

## 6.5 Patientenerfassungsbogen

### Studienprotokoll Zervixlängenmessung zur Prädiktion der Frühgeburtslichkeit bei asymptomatischen Patienten

Name..... ID..... Alter.....  
Gravida...../ Para..... ET.....  
Größe..... Gewicht..... BMI.....  
Rauchen Ja / Nein Beruf..... Verheiratet Ja / Nein

---

#### Risikofaktoren (x bzw. Anzahl)

Z.n. Frühabort .....  
Z.n. Spätabort >16. SSW .....  
Z.n. Abruption <15. SSW .....  
Z.n. Abruption >16. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <37. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <32. SSW .....  
Z.n. Konisation .....  
Z.n. EUGR .....  
Mehrlinge .....

---

#### Zervixlängenmessung:

	<b>1. Messung</b> (13.-18. SSW)	<b>2. Messung</b> (19.-27. SSW)	<b>3. Messung</b> (28.-34. SSW)
SSW	.....	.....	.....
Zervixlänge	.....	.....	.....
falls Tunnel dann nur Restzervixlänge	.....	.....	.....

<b>Vaginalabstrich (BV)</b>	.....	.....	.....
Ergebnis (pos. / neg.)	.....	.....	.....
Therapie (ja / nein)	.....	.....	.....

<b>E3 Speichelprobe</b>	.....	.....	.....
-------------------------	-------	-------	-------

---

Weitere Maßnahmen / Kommentar: .....

.....

## 6.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie danke ich Frau PD Dr. med. Annegret Geipel für die Auswahl und Bereitstellung des Themas. Ich möchte Frau PD Dr. med. Geipel besonders für die persönliche Betreuung und die ständige Hilfsbereitschaft und stetige Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Arbeit danken, sowie für die beständige Motivation während der gesamten Arbeitsphase.

Ein weiterer Dank gilt den Hebammen und Krankenschwestern für die gute Mitarbeit im Kreissaal und Betreuung der Patientinnen. Ich möchte allen Patientinnen danken, die an der Studie teilgenommen haben.

Ich danke Herrn Dr. med. Reinsberg und dem Laborteam der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn für die Auswertung der Speichelproben und für die gute Kooperation.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Dr. Christine Buchholz für die wertvollen Anregungen, kontinuierliche Unterstützung und Hilfestellungen v. a. bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie – insbesondere meinem Ehemann, meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern – , wie meinen Freunden, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt und begleitet haben.



- Université Louis Pasteur, Straßburg (Frankreich), WS 01 und SS 02 mit dem europäischen Studienaustauschprogramm ERASMUS
- 2. Staatsexamen (zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung) im September 2003

Praktisches Jahr:   1. Terial: Universitätsklinik Bonn, Gynäkologie  
                          2. Terial: Università Degli Studi di Perugia, Italien, Innere Medizin  
                          3. Terial: Università Degli Studi di Perugia, Italien, Chirurgie

- 3. Staatsexamen (Ärztliche Prüfung) am 23.11.2004, Erwerb der Vollapprobation zur Ausübung des ärztlichen Berufes

### **Facharztausbildung:**

Beginn der Facharztausbildung zur Internistin im März 2005 (Innere Abteilung, Franziskus-Krankenhaus in Linz am Rhein).

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
1 Einleitung	7
1.1 Frühgeburtlichkeit	7
1.2 Zervixlänge	10
1.3 Bakterielle Vaginose (BV)	12
1.4 Estriol	15
1.5 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.2 Methoden	19
2.2.1 Zervixlängenmessung	19
2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose	21
2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel	22
2.3 Angaben zur Statistik	23
2.4 Ethikkommission	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Gesamtübersicht	25
3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen	29
3.3 Bakterielle Vaginose	38
3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen	39
3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern	47
4 Diskussion	52
4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt	52
4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix	53
4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis	57
4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels	60
4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern	62

5	Zusammenfassung	67
6	Anhang	69
6.1	Literaturverzeichnis	69
6.2	Abbildungsverzeichnis	75
6.3	Tabellenverzeichnis	76
6.4	Patientenaufklärungsbogen	78
6.5	Patientenerfassungsbogen	80
6.6	Danksagung	81
6.7	Lebenslauf	82



## Abkürzungen

BV:	Bakterielle Vaginose
CTG:	Kardiotokogramm
CTRH:	Corticotropin releasing hormon
E3:	unkonjugiertes Estriol
DHEA-S:	Dehydroepiandrosteronsulfat
Entb.:	Entbindung, Partus
Ø Entbzpt.:	Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt
EUG:	Extrauterin gravidität
FFN:	Fetales Fibronectin
FG:	Frühgeburt
G-CSF:	(Granylozyten) Colony stimulating factor
IL:	Interleukin
IUFT:	Intrauteriner Fruchttod
IVF:	In Vitro Fertilisation
n:	Zahl der Studienteilnehmerinnen
ng:	Nanogramm
p. m.:	post menstruationem
p.o.:	per os
RR:	relatives Risiko
SIH:	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW:	Schwangerschaftswoche
Sectio caes.:	Sectio caesarea

TAS:	transabdominale Sonographie
TMB:	Tertramethylbenzidin
TNF:	Tumornekrosefaktor
TVS:	Transvaginalsonographie
U:	Untersuchungszeitraum
U1:	Untersuchungszeitraum von der 13. bis zur 18. SSW
U2:	Untersuchungszeitraum von der 19. bis zur 27. SSW
U3:	Untersuchungszeitraum von der 28. bis zur 34. SSW
vs:	versus
Z:	Zervixlänge

## 1 Einleitung

### 1.1 Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburt stellt weltweit die wichtigste Ursache der perinatalen Morbidität und Mortalität dar (Mc Cormic, 1985). Die Mortalität Frühgeborener liegt ca. 120-mal höher als für Termingeborene. Die überlebenden Frühgeborenen sind je nach Gestationsalter mit einer nicht unerheblichen Kurz- und Langzeitmorbidität belastet (Gomes et al., 1995; Hack et al., 1994; Wood et al., 2000). Mit dem Anstieg der Überlebenschancen von sehr kleinen Frühgeborenen (< 28. SSW) hat auch die Zahl der Kinder mit neurologischen und anderen Behinderungen zugenommen (Hack et al., 1994). Sechzig Prozent aller neonatologischen Todesfälle betreffen Frühgeborene vor der 30. SSW und 50% aller Fälle mit Zerebralparese betreffen Frühgeborene vor der 32. SSW (Goffinet et al., 1997).

Trotz erheblicher Anstrengungen in der Prävention der Frühgeburt, ist die Inzidenz in den letzten 10 Jahren in den meisten europäischen Ländern und den USA mit 6-10% konstant geblieben oder hat sogar zugenommen (Hösli et al., 2000; Venutraet et al., 2001). In Deutschland lag im Jahr 2003 der Anteil der Frühgeborenen bei 8,9%. Das Frühgeburtsrisiko ist bei Zwillingen 7- bis 10-mal höher als bei Einlingsschwangerschaften (Goldberg et al., 1995).

Laut Definition der WHO ist eine Frühgeburt definiert als Schwangerschaftsalter < 37+0 SSW. Als Geburten werden Feten mit einem Geburtsgewicht  $\geq 500$  g oder einer Länge von  $\geq 25$  cm definiert. Seit der Veränderung des Personenstandgesetzes im März 1994 liegt das für eine Tot- und Fehlgeburt maßgebende Gewicht der Leibesfrucht bei 500 g (Wolff et al., 1997). Alle Lebendgeburten sind meldepflichtig.

Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien die belegen, dass die Frühgeburt keine einheitliche Ursache hat, sondern ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt (Künzel, 1995). Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit können mütterlich, fetal oder sozioökonomisch begründet sein.

**Tabelle 1: Frühgeburtsursachen**

---

**Soziodemographische Faktoren**

- Sozialschichtverhalten
- Ökologische Gegebenheiten
- Berufstätigkeit
- Familienstand und Partnerbeziehung
- Nationale und rassische Zugehörigkeiten
- Genussmittelkonsum

**Maternale Ursachen**

1. Schwangerschaftsanamnese

- Z.n. Frühgeburt
- Z.n. Fehlgeburt

2. Mütterliche Erkrankungen

- Plazentationsstörungen
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Vorbestehende essentielle Hypertonie, Präeklampsie / SIH
- Infektionen der Harnwege, ascendierend oder systemisch

3. Uterine Ursachen

- Fehlbildungen des Uterus
- Myome
- Zervixinsuffizienz

**Fetale Ursachen**

- Alloimmunopathien
- Mehrlinge
- Chromosomale Störungen
- Fehlbildungen
- Wachstumsretardierung

---

Quelle: adaptiert aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“ (Künzel, 1995)

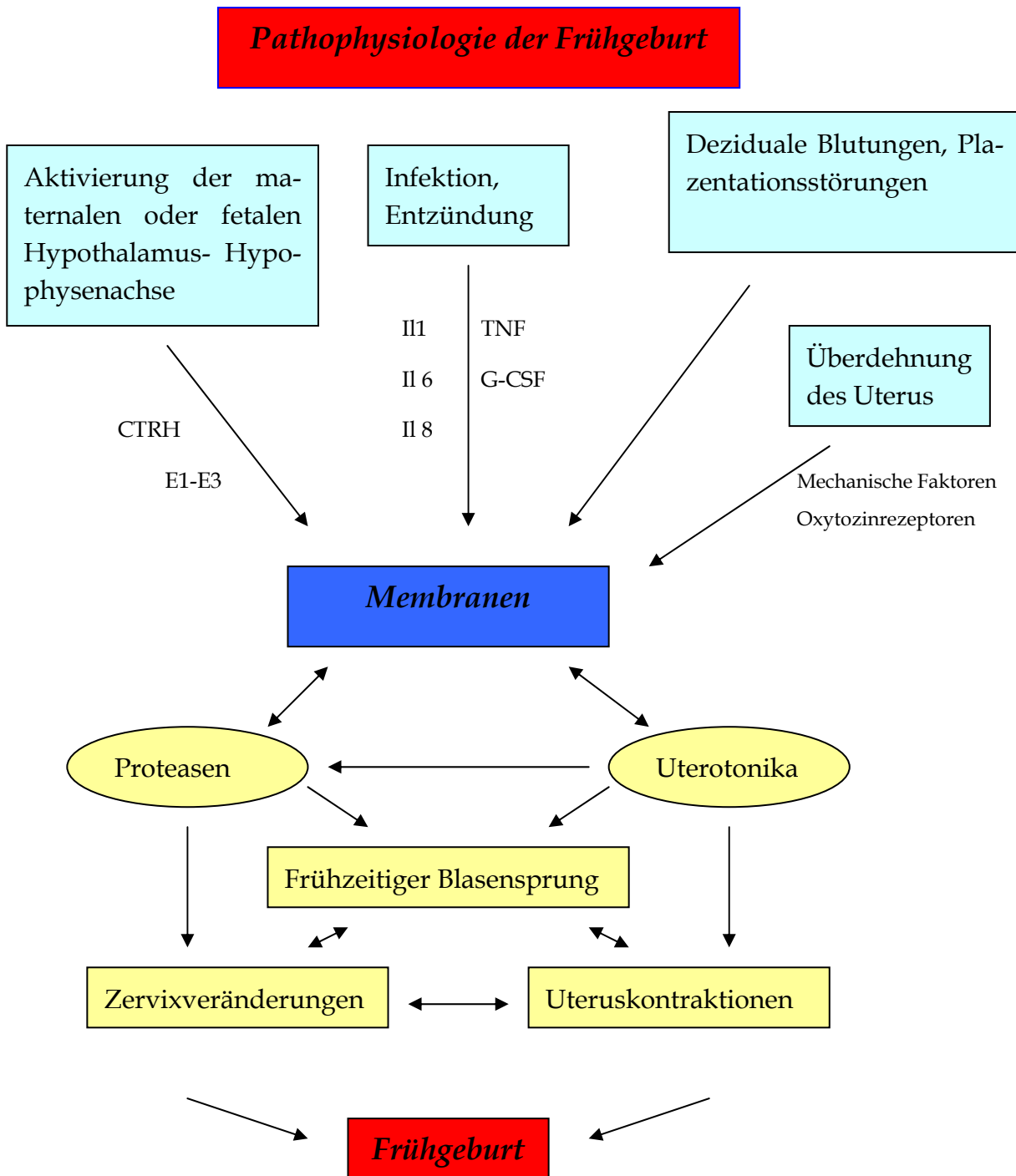


Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998)

Bei Betrachtung der Pathophysiologie der Frühgeburtlichkeit (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), wird das Zusammenspiel mehrerer Faktoren sehr deutlich. So kommt es durch mechanische, biochemische und entzündliche Faktoren zur Membran-

aktivierung. Diese kann wiederum zur Bildung und Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen führen, die eine Zervixinsuffizienz verursachen können. Eine Bildung und Ausschüttung von Adrenalin und Oxytocin kann zu Uteruskontraktionen und zu einem vorzeitigen Blasensprung führen. All diese Faktoren zusammen eröffnen den Weg für eine mögliche Frühgeburt. Lockwood betonte ganz besonders, dass es keinen alleinigen Pathomechanismus als Ursache für die Frühgeburt, für das „Entlarven der magischen Kugel“ gibt, sondern dass die Verwicklung mehrerer Faktoren den Weg der Frühgeburt bahnen (Lockwood et al., 1998).

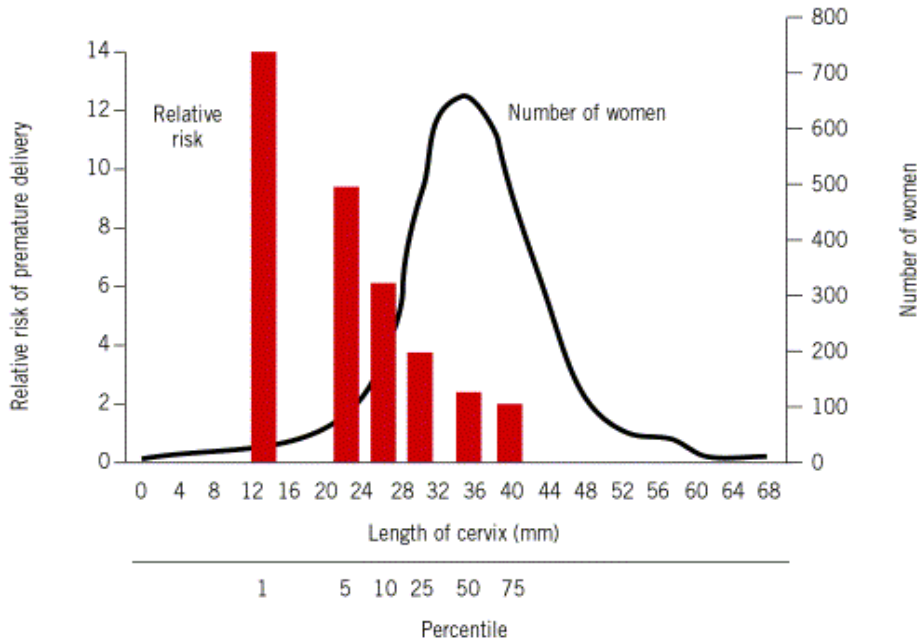
## **1.2 Zervixlänge**

Die Zervix uteri unterliegt während der Schwangerschaft, Geburt und Nachgeburtsperiode intensiven Umbauvorgängen. Sie besteht vorwiegend aus kollagenem Bindegewebe mit einem Anteil glatter Muskulatur von nur 8% (Schwahn et al., 1966). Ihre Funktion ist daher nicht mit einem muskulären Sphinkter vergleichbar, sondern hängt von der Regulation durch das Bindegewebe ab. Dieses besteht aus extrazellulärer Matrix, die sich v.a. aus Kollagenen, Proteoaminoglykanen, Elastin und Glykoproteinen zusammensetzt und einzelne Zellen umgibt. Eine Änderung der Zervixstruktur im Laufe der Schwangerschaft wird einer Änderung des Kollagengehaltes sowie des Kollagenkatabolismus zugeschrieben (Uldbjerg et al., 1982). Bei einer vorzeitigen Zervixreifung beobachtet man eine Zunahme der Löslichkeit des Kollagens, einen Anstieg der Aktivität von Kollagenasen und der Leukozytenelastase und so eine Abnahme des Kollagens. Bereits 1865 vermutete Gream, dass eine weiche Zervix als Ursache einer Frühgeburt zu interpretieren war. Wood et al. (2000) führten als erste systematische Untersuchungen zur Zervixlängenmessung durch und beschrieben den Zusammenhang zwischen kurzer Zervix und Frühgeburt. Die größte Studie, die den Zusammenhang zwischen Zervixverkürzung und erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt nachgewiesen hat, wurde durch Papiernik et al. (1986) in einer Studie von mehr als 8000 Schwangeren durchgeführt. Taipale and Hiilesmaa et al. (1998) beschrieben in einer Studie mit über 3000 Schwange-

ren ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer Zervixlängenverkürzung in der 18.-22. SSW und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko.

Im Laufe der Jahre hat sich als bevorzugte Methode der Beurteilung der Zervix in graviditate weitgehend die Transvaginalsonographie (TVS) als Routineverfahren durchgesetzt. Hierbei ist es möglich, die gesamte Zervixlänge zu beurteilen. Eine innere Trichterbildung wird bei der vaginalen Tastuntersuchung nicht erfasst. Bishop definierte charakteristische klinische Eigenschaften der Zervix, die sich vor Geburtsbeginn verändern. Trotz dieser Kriterien wurde in einer europäischen randomisierten Studie gefunden, dass die klinische vaginale Routineuntersuchung die Erkennung der Frühgeburt nicht verbessert (Buekens et al., 1997). Eine transabdominale Ultraschalluntersuchung (TAS) der Zervix hat sich in der Routine ebenfalls nicht bewährt, da eine exakte Darstellung in nur weniger als 50% gelingt (To et al., 2000). Auch bei der TVS können jedoch anatomische oder technische Probleme auftreten, die zur Verfälschung der Längenmessung führen. Deshalb ist darauf zu achten, dass die Vaginalsonde möglichst so platziert ist, dass die gesamte Zervix zur Darstellung kommt. Gomez et al. (1994) zeigten, dass die TVS die Vorhersage der Frühgeburt im Vergleich zur klinischen Untersuchung verbessert. Auch verschiedene andere Arbeiten konnten darstellen, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist (Anderson et al., 1990; Rageth et al., 1997). Dabei besteht eine negative Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Frühgeburtsrisiko (Heath et al., 1998; Iams et al., 1996). Für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften und Zwillingschwangerschaften wurden verschiedene Normkurven aufgestellt (Althuisius et al., 1999; Okitsu et al., 1992), die alle im dritten Trimenon eine physiologische Verkürzung zeigen. So zeigte Iams et al. eine Variation der Zervixlänge in der 24. SSW und in der 28. SSW im Sinne einer Gauß-Normalverteilung. In dieser Studie lag in der 24. SSW die mittlere Zervixlänge bei 35-40 mm, in der 28. SSW bei 30-35 mm. Mehrgebärende haben statistisch gesehen einen ca. 2 mm kürzeren Mittelwert, der klinisch nicht relevant ist (Iams et al., 1996). Nach Souka et al. (1999) gilt für Zwillingschwangerschaften ein Mittelwert der Zervixlänge in der 23. SSW von 36-38 mm.

Die folgende Abbildung gibt das relative Risiko für eine Frühgeburt in der < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW wieder. Die Zervixlängen sind im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve gestreut.



**Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996)**

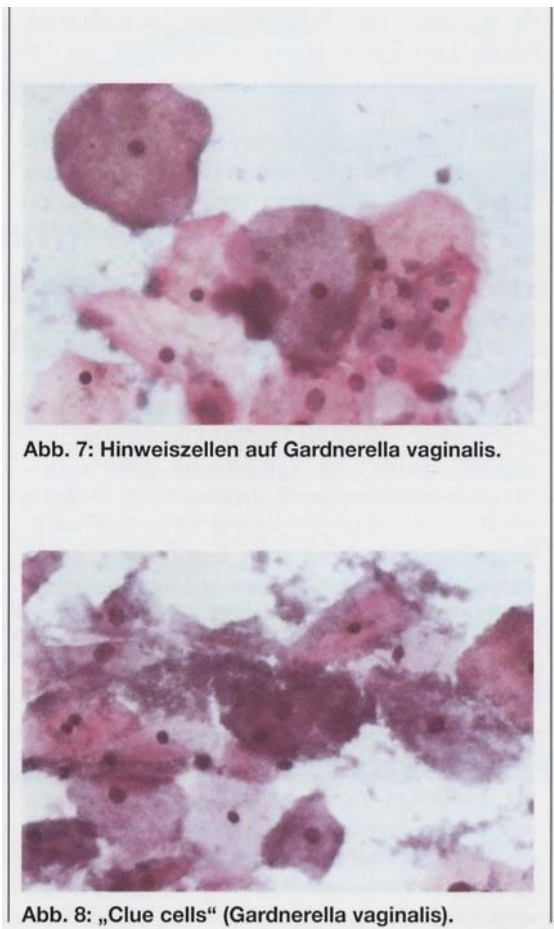
### 1.3 Bakterielle Vaginose (BV)

Bei der bakteriellen Vaginose oder „Aminkolpitis“, der häufigsten Störung der Vaginalflora bei der sexuell aktiven Frau, handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion vor allem mit *Gardnerella vaginalis* und verschiedenen Anaerobiern. Die Prävalenz beträgt ca. 5% bei Frauen, die zur Routinevorsorgeuntersuchungen kommen und über 30% bei Frauen, die in einer Klinik für sexuell übertragene Erkrankungen betreut werden. In der Schwangerschaft liegt die Häufigkeit der BV zwischen 10 und 20 % (Hoyme et al., 2000; Martius et al., 2001). Nur 50% der betroffenen Frauen zeigen charakteristische Symptome. Definitionsgemäß gilt nach den „Amsel Kriterien“ die Diagnose der BV als gesi-



chert, wenn mindestens drei der folgenden vier Befunde erhoben werden können (Am-  
sel et al., 1983):

- 1. Düninflüssiger homogener Fluor
- 2. pH-Wert in der Scheide > 4,5
- 3. Amingeruch des Fluor (insbesondere nach Alkalisierung mit 10% KOH)
- 4. Nachweis von Schlüsselzellen im Nativpräparat.



**Abbildung 3: Darstellung der „Clue cells“ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat**

Quelle: aus „Gynäkologische Zytologie“ von W. Herting und C. Haurath, H.U.F.-Verlag

Typischerweise kommt es bei der BV zu einer Konzentrationsabnahme der fakultativ anaeroben *Lactobacillus* spp. und zu einer 1000-fachen Zunahme von anaeroben Organismen. Die am häufigsten mit BV assoziierten Mikroorganismen sind (Hill, 1993; Hillier, 1993):

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*.

Bei der BV handelt es sich also um eine Dysbiose oder Dysbalance, charakterisiert durch eine Verschiebung zu Gunsten der anaeroben Mikroorganismen und auf Kosten der fakultativ anaeroben Flora, wodurch es zu einer Verschiebung des Scheiden-pH's in den alkalischen Bereich kommt.

Die hohe Azidität im vaginalen Milieu (pH 3,8-4,2) stellt einen natürlichen Schutz gegen aufsteigende Infektionen dar. Diese wird durch Milchsäurebakterien, die so genannte Döderlein-Flora gewahrt. In der Schwangerschaft beobachtet man eine Vermehrung dieser Flora (Minkoff et al., 1984). Eine BV erhöht demnach das Risiko für aufsteigende Infektionen und stellt somit eine mögliche Ursache der Frühgeburt dar (Dudenhausen and Korebrits et al., 1995).

In den letzten Jahren ist die Zahl der Studien, die einen Zusammenhang zwischen BV und Frühgeburt untersucht haben gestiegen (Kimberlin and Andrews, 1998). So konnte in einer Studie von Riduan et al. (1993) ein Zusammenhang zwischen BV in der 16.-20. SSW und einer erhöhten Rate der Frühgeburtslichkeit festgestellt werden, nicht aber in der 28.-32. SSW. Eschenbach et al. (1984) waren eine der ersten Arbeitsgruppen, die einen Zusammenhang zwischen der BV und der Frühgeburt erforschten. Hier zeigte sich ein positiver BV-Befund bei 49% der Frauen, die vor der 37. SSW geboren haben und nur bei 24% der Frauen, die zum Geburtstermin entbunden wurden.

## 1.4 Estriol

Estriol (E3) ist neben Estradiol und Estron eines der drei natürlichen vorhandenen Estrogene. E3 wird fast nur während der Schwangerschaft gebildet und ist von einer intakten fetoplazentaren Einheit abhängig (Buster, 1983; Canez et al., 1992). Die fetoplazentare Estriolbildung führt zu einem progressiven Anstieg des E3-Spiegels im mütterlichen Kreislauf. Ab der 9. SSW kann E3 im mütterlichem Serum nachgewiesen werden und steigt kontinuierlich während des ersten und zweiten Trimenons an (Fuchs et al., 1996; Speroff et al., 1994; Stubblefield et al., 1993). Im dritten Trimenon kommt es zu einem schnelleren Anstieg des E3's und zu einem charakteristischen Peak ca. 3-5 Wochen vor dem Entbindungstermin (Dame et al., 1987; Hedriana et al., 2001).

Volume 184, Number 2  
Am J Obstet Gynecol

Hedriana et al 127

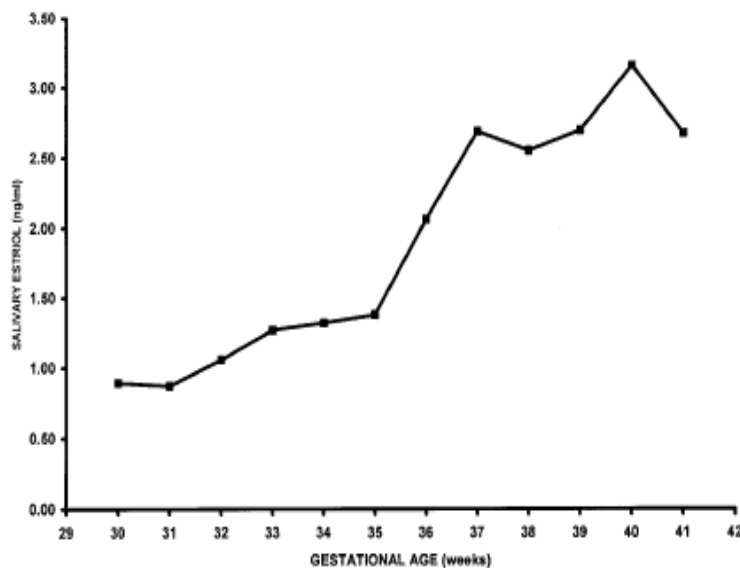
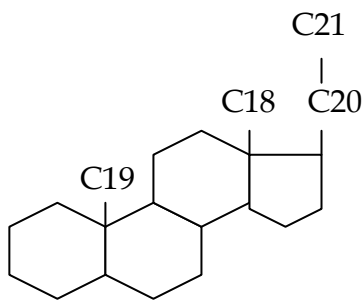


Fig 2. Salivary estriol production across last 10 weeks of pregnancy displayed as median salivary estriol production at each week of gestation. Surge of increased salivary estriol production is apparent at 35 weeks' gestation.

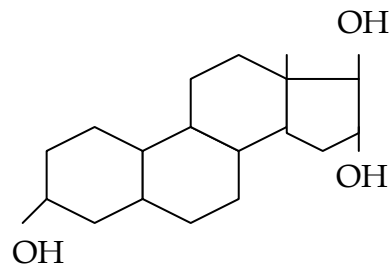
### Abbildung 4: Speichlestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung

Quelle: aus Hedriana et al.: "Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term". Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 123-130

Im mütterlichen Kreislauf wird E3 rasch in der Leber konjugiert und anschließend über die Niere ausgeschieden (Halbwertszeit ca. 20 min.) (Buster, 1983). Aus diesem Grund kann über die Estriolbestimmung im mütterlichen Blut auf die fetale Produktionsrate geschlossen werden. Im Zusammenhang mit dem Einsetzen spontaner Geburtswehen wird ein schneller Anstieg der maternalen Estrogenplasmakonzentration (Estriol und Estradiol) und eine langsame Zunahme der Progesteronkonzentration beschrieben (Lachelin et al., 1984). Die Zunahme der Estrogene bewirkt eine vermehrte Prostaglandinsynthese. Diese wiederum bewirken eine verstärkte Expression von Gap junctions zwischen Myometriummzellen (Connexin-43), von uterinen maternalen Oxytocin-Rezeptoren und die Reifung der Zervix. Durch diese Kaskade erfolgt schließlich das Einsetzen der Geburtswehen und der Geburt.



**Abbildung 5: Steroidgrundgerüst**



**Abbildung 6: Estriol**

Chemische Formel des Estriol: Charakteristisch ist der aromatische A-Ring mit der Hydroxylgruppe (Phenolgruppe). Die spezifische Aktivität der einzelnen Östrogene wird v. a. durch die Liganden am C-17-Atom bestimmt (Feige et al., 1997).

Speichel stellt eine gute Matrix zur Erfassung des E3's dar, da das Speichelestriol mit der Konzentration des freien E3's des mütterlichen Blutes gut korreliert (McGregor et al., 1995). Einige Studien, wie die von Heine et al. (1999) konnten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Speichel-E3 und einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt bei asymptomatischen und symptomatischen Schwangeren darlegen. Ebenso wurde gezeigt, dass die Bestimmung des Speichel-E3's eine Hilfe für die Identifizierung von

Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt (James et al., 1995) oder eine bessere Einschätzung des Geburtstermins sein kann (Hedriana et al., 2001).

## 1.5 Fragestellung

Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit der Frühgeburtlichkeit, ihren Ursachen, Risikofaktoren sowie der Möglichkeit einer besseren Risikoabschätzung. Durch herkömmliche diagnostische Möglichkeiten werden Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt nur teilweise erkannt. Es stellt sich die Frage, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden, wie die Messung der Zervixlänge in Kombination mit biochemischen Markern, der Bestimmung von Speichelestriol und Untersuchung auf bakterielle Vaginose, eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen kann.

Insbesondere sollen folgende Fragen untersucht werden:

- Bestehen einzelne Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge, dem Speichelestriol, der BV und dem Entbindungszeitpunkt? Eignet sich einer oder alle Parameter zur Vorhersage der Frühgeburt in einem Niedrig-Risiko-Kollektiv?
- Gibt es Unterschiede dieser Parameter in der Risiko- und in der Frühgeburten-Gruppe?
- Welche Rolle spielt das anamnestische Risiko?
- Wie Verhalten sich die Parameter untereinander. Sind es unabhängige Variablen oder bestehen Korrelationen unter den Parametern?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie wurde im Rahmen des Fehlbildungsscreenings im Bereich für Pränatale Medizin an der Universität Lübeck im Zeitraum Juli 2001 bis Mai 2002 evaluiert. In die Studie eingeschlossen wurden asymptomatische Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften zwischen der 13. und 34. SSW. Als primäre Ausschlusskriterien wurden definiert: fetale Fehlbildungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, präexistente Hypertonie oder sonstige schwere mütterliche Erkrankungen, die zu einer Frühgeburt prädisponieren. Als sekundäre Ausschlusskriterien wurden Frühgeburten wegen mütterlicher Indikationen wie Präeklampsie, Plazentainsuffizienz oder jeglichen anderen mütterlichen und kindlichen Indikationen wie Wachstumsretardierung oder pathologisches CTG definiert. Die Patientinnen wurden schriftlich und mündlich über die Studie informiert und aufgeklärt, ihr Einverständnis anhand eines Aufklärungsbogens dokumentiert (Aufklärungsbogen siehe Anhang). Bei jeder Patientin wurden folgende Parameter erhoben:

- Zervixlänge
- Speichelestriolbestimmung
- Schnelltest auf BV.

Insgesamt wurden 380 Patientinnen untersucht. Die Erhebungen fanden in drei Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht. Durch den Patientenerfassungsbogen (siehe Anhang) wurde die geburtshilfliche Anamnese erfasst.

Insgesamt wurden 29 Studienfälle ausgeschlossen: fehlende Entbindungsdaten (n=15), Totgeburten / Spätaborte (n=5) und primäre Sectio caesareae < 37. SSW bei Ausschlusskriterien (n=9). Es standen somit 351 Patientinnen zur Auswertung zur Verfügung.

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt wurden definiert: Z.n. Frühgeburt < 37. SSW (< 37+0), Z.n. Konisation, Z.n.  $\geq 3$  Frühaborten < 15. SSW, Z.n.  $\geq 3$  Abruptiones < 15. SSW, Z.n. Spätabort > 16. SSW, Z.n. Abruptio > 16. SSW, Mehrgebärende > 3 Entbindungen, Mehrlingsschwangerschaften.

Als Frühgeburt wurde eine Geburt vor der Vollendung der 37. SSW p.m. entsprechend einer Tragzeit von weniger als 259 Tagen p.m. definiert. Die Bestimmung des Gestationsalters erfolgte auf Grund der Regelanamnese und / oder durch Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (Scheitel-Steißlänge des Embryos).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Zervixlängenmessung**

Die Messung der Zervix fand bei geleerter Blase in Rückenlage durch transvaginale Ultraschalluntersuchung statt: eine 7,5 MHz-Vaginal-Sonde mit Kondom wurde vorsichtig in die Fornix anterior der Vagina eingeführt. Der Longitudinalschnitt zeigte das Os externum, das Os internum, den Zervikalkanal und die Zervixmucosa. Es sollte kein Druck auf die Zervix ausgeübt werden, da dies die Zervixlänge fälschlicherweise erhöht. Das Verhältnis zwischen vorderer und hinterer Muttermundlippe sollte 1:1 betragen. Die Länge der Zervix wurde zwischen äußerem und innerem Muttermund gemessen, die Messung sollte dreimal wiederholt werden. Vereinbarungsgemäß wurde bei gleich optimaler Bildqualität die kürzeste Messung gewertet. Als Normalbefund galt eine Zervixlänge > 30 mm. Fand sich eine trichterförmige Eröffnung des inneren Muttermundes, wurde die Restzervixlänge gemessen. Die Zervixlängenmessung erfolgte durch erfahrene Ärzte der Abteilung für Pränatalmedizin. Die Reproduzierbarkeit zwischen zwei Untersuchungen bzw. Untersuchern ist sehr gut und liegt bei 3 bzw. 4 mm Differenz bzw. < 10% (Hack et al., 1994; Hösli et al., 2000; Künzel et al., 1995; Wood et al., 2000).

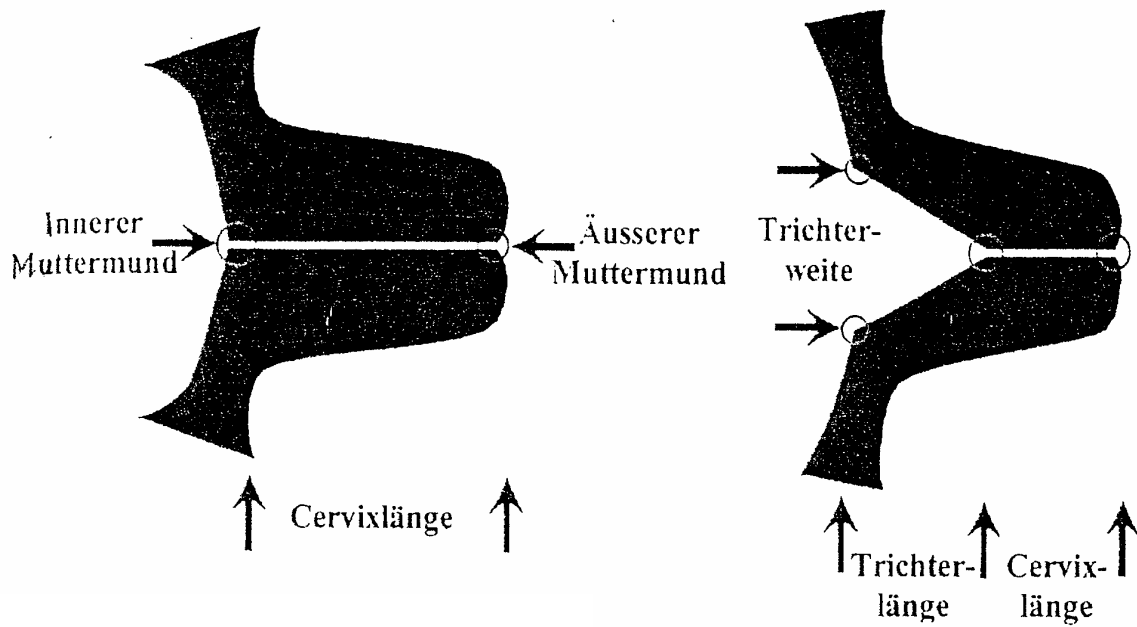
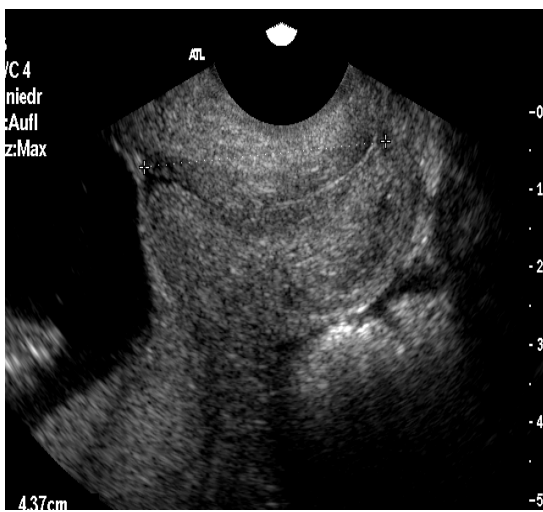


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung



a) Normalbefund



b) Trichterbildung

Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge



Ab einer gemessenen Zervixlänge von  $\leq 25$  mm wurde folgendes Procedere eingeleitet:

Zervixlänge

- $\leq 25$  mm: Kontrolle in einer Woche, körperliche Schonung
- $\leq 20$  mm: Hospitalisierung, körperliche Schonung, ggf. Tokolyse mit Atosiban, ggf. Lungenreifeinduktion
- $\leq 15$  mm Hospitalisierung, Atosiban, Anbieten einer prophylaktischen Cerclage (Mc Donald, max. 23. SSW).

### 2.2.2 Untersuchung auf bakterielle Vaginose

Die Untersuchung auf bakterielle Vaginose erfolgte mit einem BVBlue®-Schnelltest, welcher bei Anwesenheit von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. oder *Mobiluncus* spp. positiv reagiert. In nahezu 100% werden die oben genannten Bakterien beim Vorliegen einer BV gefunden. Der Abstrich erfolgte mit einem sterilen Wattestab aus dem unteren Drittel der Vaginalwand. Dabei sollte die Zervix nicht berührt und möglichst viel Flüssigkeit entnommen werden. Der fertige Abstrich (Wattestab) wurde in die dafür vorgesehene Testflüssigkeit gegeben und in einem Inkubator 10 Minuten bei 37 °C inkubiert. Unter Rühren wurden nun mehrere Tropfen des BVBlue®-Entwicklers zur Testflüssigkeit dazugegeben und durch eine Farbreaktion konnte das Ergebnis abgelesen werden:

- Positiv = blaue oder grüne Verfärbung der Testlösung
- Negativ = gelbe Verfärbung der Testlösung.

Die BVBlue®-Testflüssigkeit enthält ein chromogenetisches Substrat eines bakteriellen Enzyms, Sialidase, IBX-4041. Bei Kontakt mit bestimmten bakteriellen Sialidasen kommt es zu einer chemischen Reaktion, aus der eine sialische Säure und IBX-4050 resultiert. Bei der Zugabe einiger Tropfen des Entwicklers in die Testflüssigkeit, der aus einer Wasser-Natrium-Hydroxide-Flüssigkeit besteht, kommt es zu der oben genannten Farb-

reaktion. In Abwesenheit bakterieller Sialidasen kommt es nicht zu der beschriebenen chemischen Reaktion. Bei einem positiven Test wurde folgendes Procedere eingeleitet:

- alle Patientinnen mit Risikofaktoren oder einer Zervixlänge < 30 mm wurden mit Metronidazol (Clont®) oral 2 x 400 mg für 7 Tage behandelt
- es wurde nur einmal pro Schwangerschaft wegen BV behandelt.

### **2.2.3 Estriolbestimmung im Speichel**

Vor Abgabe des Speichels musste der Mund gründlich mit Wasser ausgespült werden. Nach 10 Minuten wurde eine Speichelprobe von mindestens 2 ml in ein Standardplastikröhrchen gegeben. Die Proben wurden bei minus 20 Grad tief gefroren und retrospektiv ausgewertet. Die Proben wurden im Labor der Universitätsklinik Bonn auf freies unkonjugiertes E3 (Estriol) mit einem Enzymimmunoassay (DSL-10-3700 ACTIVE ultra-sensitiv unkonjugiertes Estriol-EIA) getestet. Das Verfahren beruht auf dem Grundprinzip eines kompetitiven Enzymimmunoassays. Standards, Kontrollen und Proben werden zusammen mit biotin-markierten Estriol und Kaninchen Anti-Estriol in Mikrotiterplatten die mit Ziegen-Anti-Kaninchen  $\gamma$ -Globulin beschichtet sind inkubiert, so dass markierte und nicht-markierte Antigene um eine begrenzte Anzahl an Anti-Estriol-Bindungsstellen konkurrieren. Nach Inkubation und Waschen wird Streptavidin-Meerrettichperoxidase (-HRPO) hinzugegeben, das an das biotinylierte Estriol bindet. Ungebundenes Streptavidin-HRPO wird gewaschen und die Vertiefungen werden nun mit dem Substrat Tertramethylbenzidin (TMB) inkubiert. Durch Zugabe von Schwefelsäure wird die Farbreaktion gestoppt und der Substratumsatz durch Messung bei zweifacher Wellenlänge (450 und 620 nm) bestimmt.

### 2.3 Angaben zur Statistik

Das Entbindungsdatum wurde folgendermaßen erfasst: 36+4 SSW bedeutet einen Entbindungszeitpunkt von 36 Wochen und vier Tagen. Zur Datenanalyse mussten diese Daten transformiert werden, um statistische Berechnungen (u.a. die Berechnung des arithmetischen Mittels) durchführen zu können. Entsprechend wurde ein Entbindungszeitpunkt von 36+4 SSW ins Dezimalsystem transformiert und in der Zahl 36,57 Wochen ausgedrückt (+1 bedeutet daher +0,14 Wochen, +2 dementsprechend 0,29, +3=0,43, +4=0,57, +5=0,71, +6=0,86).

Die Datenanalyse erfolgte mittels von Berechnungen und Vergleichen von Mittelwerten (arithmetisches Mittel), Standardabweichungen, relativen und absoluten Häufigkeiten (Verteilungen), Korrelationen, Kreuztabellierungen, etc.. Korrelationen zwischen den Parametern wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet.

Als statistische Prüfverfahren zur Beurteilung der Signifikanz von Unterschieden wurde hinsichtlich der Mittelwertvergleiche der so genannte t-Test verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße. Bei den Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Ob ein statistischer Test signifikant ausfällt oder nicht, hängt neben dem Signifikanzniveau (der Irrtumswahrscheinlichkeit) vor allem von der Größe der Stichprobe ab. Mit zunehmender Größe der Stichprobe lassen sich auch kleine und unbedeutende Zusammenhänge oder Unterschiede als signifikant absichern. Ein signifikantes Testergebnis kann daher nicht ohne nähere Prüfung mit einem wichtigen Forschungsergebnis gleichgesetzt werden.

In dieser Untersuchung ist die Gesamtstichprobe für eine medizinische Studie zwar nicht klein, jedoch werden gerade bei einer Unterteilung der Stichprobe nach verschiedenen Kriterien die entstehenden Untergruppen mitunter so klein, dass kaum eine Signifikanz bei bestehenden Unterschieden berechnet werden kann. Würden bei einer grö-

ßeren Stichprobe die Ergebnisse bestätigt, so werden Differenzen signifikant, die in kleinen Stichproben keine Signifikanz erreichen.

Sämtliche Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der Datenverarbeitungsprogramme SPSS Version 11.5 Software Package und Excel.

Die folgende Tabelle stellt in der gesamten Gruppe die einzelnen Zusammenhänge unter den Zervixlängen in den unterschiedlichen Untersuchungsabschnitten dar. Das Signifikanzniveau der Korrelationen ist entsprechend der üblichen Darstellungsform mit Sternchen gekennzeichnet.

**Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		SSW der Entb.	Zervix mm (U1)	Zervix mm (U2)	Zervix mm (U3)
SSW der Entbindung	Korrelation nach Pearson	1	-,026	,233(**)	,381(**)
	Signifikanz (2-seitig)		,783	,000	,008
	N	351	114	279	47

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

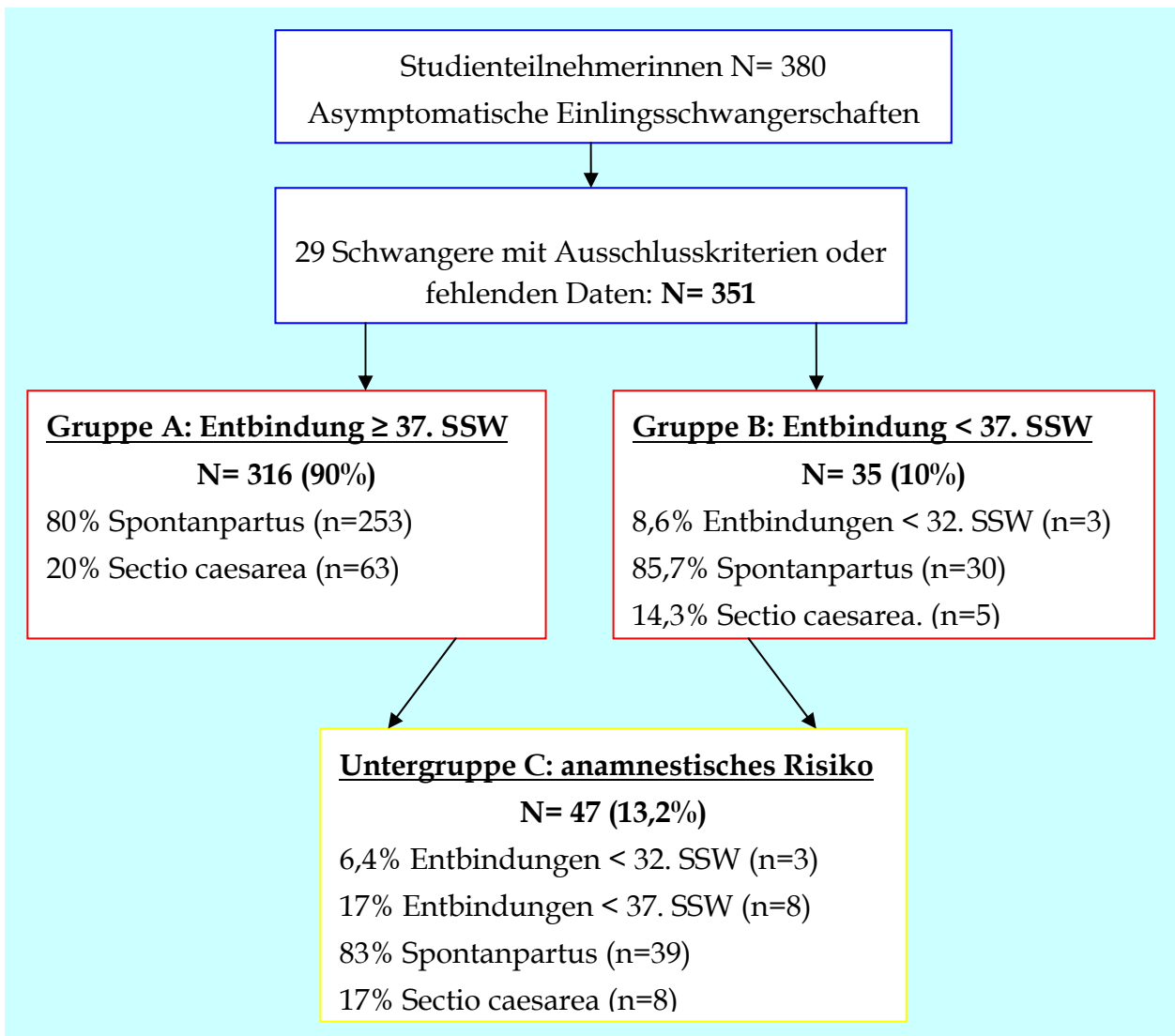
## 2.4 Ethikkommission

Das Studienprotokoll unterlag der Genehmigung der Ethikkommissionen der beteiligten Zentren (Lübeck). Alle Patientinnen hatten schriftlich ihr Einverständnis gegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtübersicht

Insgesamt wurden 380 Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft untersucht. Die Erhebungen fanden in den Untersuchungszeiträumen U1 (13.-18. SSW), U2 (19.-27. SSW) und U3 (28.-34. SSW) statt. Ein Teil der Patientinnen wurde in mehreren Untersuchungszeiträumen untersucht.



### **Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten**

Neben der Betrachtung der Gesamtgruppe wurde die Gruppen A (alle Patientinnen die zum Termin, bzw. über der 37. SSW entbunden wurden) und die Gruppe B (alle Patientinnen mit Frühgeburten, also einem Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW) untersucht. Die Untergruppe C wurde durch die Patientinnen aus Gruppe A und B mit einem anamnestischen Risiko gebildet.

Insgesamt fanden 449 Untersuchungen statt, davon 117 (26,0%) in U1, 282 (62,8%) in U2 und 50 (11,2%) in U3. Es wurden 90 Patientinnen mehrfach untersucht: 47 zweifach in U1+U2, zwei in U1+U3, 34 in U2+U3 und sieben dreifach in U1+U2+U3.

### **Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese**

---

**Gesamte Gruppe (n=351)**

---

Nullipara	(n=163)	46,4%
Multipara	(n=188)	53,6%
Z.n. Frühgeburt < 37. SSW	(n=17)	4,8%
Z.n. ≥ 3 Abort < 15. SSW	(n=6)	1,7%
Z.n. Abort > 16. SSW	(n=11)	3,2%
Z.n. ≥ 3 Abruptio < 15. SSW	(n=3)	0,8%
Z.n. Abruptio > 16. SSW	(n=10)	2,8%
Z.n. EUG	(n=6)	1,7%
Risikoanamnese	(n=47)	13,2%

---

(Mehrfachnennung möglich)

Das mittlere mütterliche Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen lag bei 32,2 (Range, 18-42) Jahren. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A, B und der Untergruppe C. Eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Alter und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer Verringerung des Gestationsalters bei Zunahme des mütterlichen Alters, was auf die höhere Anzahl der Mehrgebärenden zurückzuführen ist. Bei 46,4% der Frauen handelte es sich um Nullipara, 53,6% waren Multipara. Etwa die gleiche Verteilung fand sich bei den Frühgeburten. Eine Spontangeburt erfolgte in 80,6%, per Kaiserschnitt wurden 19,4% der Patientinnen entbunden. Es wurden 50% Jungen und 50 % Mädchen entbunden. Ein Unterschied bezüglich Geburtsgewicht und Entbindungszeitpunkt konnte nicht festgestellt werden.

Das niedrigste Entbindungsalter lag in der 24+5 SSW, das mittlere in der 39+0 SSW und das maximale in der 41+6 SSW. Die Frühgeburtenrate lag bei 10% der Gesamtstichprobe. Drei der Patientinnen entbanden vor der 32. SSW (0,85%). Bei acht von 47 Schwangeren mit einem anamnestischen Risiko kam es zu einer Frühgeburt (17%).

**Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten**

	<b>Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>Untergruppe C (n=47)</b>
Maternales Alter (Jahre)	32,2	34
Risikoanamnese	13,2%	100%
Entbindungszeitpunkt (SSW)	39+0	38+3
Frühgeburten < 37. SSW	10%	17%
Frühgeburten < 32. SSW	0,8%	4,2%
Mittleres Geburtsgewicht (g)	3423	3211

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Risikogruppe und der Gesamtgruppe in Bezug auf das durchschnittliche Entbindungsdatum konnte sich nicht eruiert werden, die Frauen mit einer Risikoanamnese entbanden aber früher als das Gesamtkollektiv. Weiterhin war der deutlich höhere Anteil der Frühgeborenen in der Risikogruppe sehr auffallend: hier fand in 17% der Fälle eine Frühgeburt versus 10% im Gesamtkollektiv statt. Auf Grund der geringen Fallzahl lag keine Signifikanz vor.



### 3.2 Darstellung der Zervixlänge in den einzelnen Gruppen

Die mediane Zervixlänge der Gesamtgruppe lag in U1 bei 45 mm, in U2 bei 45 mm und in U3 bei 40 mm. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW im Durchschnitt zu einer Verkürzung der Zervix von 5 mm. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten, der besonders ausgeprägt zwischen U2 und U3 war (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

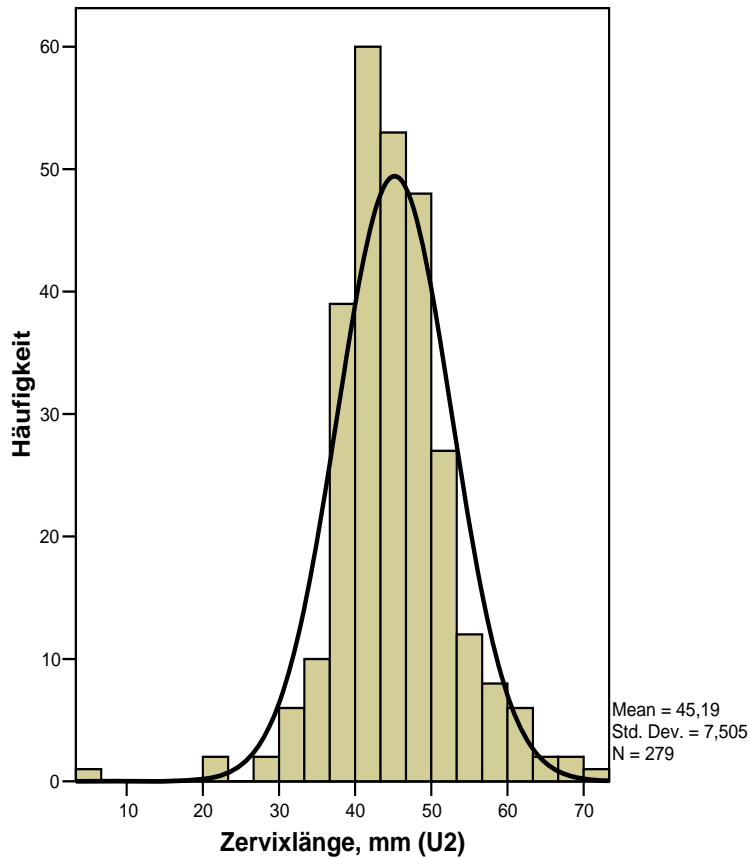
**Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	Zervixlänge (mm) Gruppe A (n=316)	Zervixlänge (mm) Gruppe B (n=35)	Zervixlänge (mm) Untergruppe C (n=47)
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=99)	(n=15)	(n=18)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 6,4	45,0 $\pm$ 8,8	46,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(32-70)	(32-60)	(33-70)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=255)	(n=24)	(n=40)
Median $\pm$ SD	45,0 $\pm$ 7,0	44,0 $\pm$ 11,0	42,5 $\pm$ 8,1
Range (mm)	(21-71)	(5-56)	(21-60)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=40)	(n=7)	(n=7)
Median $\pm$ SD	40,0 $\pm$ 6,4	38,0 $\pm$ 7,2	38,0 $\pm$ 5,3
Range (mm)	(19-52)	(25-46)	(36-49)

In den Gruppen B und C zeigte sich im Verlauf der SSW im Gegensatz zum Gesamtkollektiv eine insgesamt stärkere Verkürzung der Zervix (mediane Verkürzung 8 mm vs 5 mm). Während es in allen Gruppen nur zu einer leichten Abnahme der Zervixlänge von U1 zu U2 kam, fand in der Risikogruppe eine kontinuierliche Zervixlängenverkürzung

von 4 mm statt (vs 0-1 mm). Der beschriebene Zusammenhang in der Gesamtgruppe unter den einzelnen Untersuchungszeiträumen lag auch in den Gruppen B und C vor.

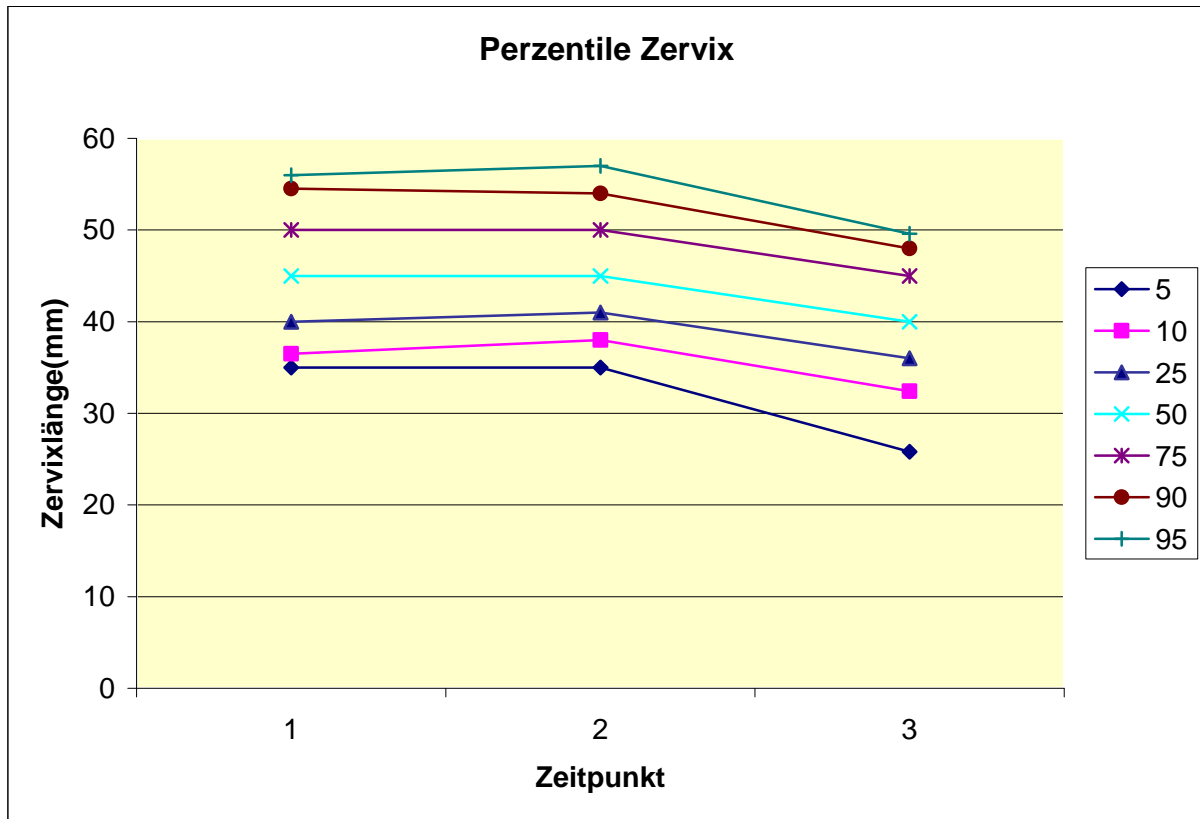
Die folgende Graphik gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen wieder. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).



**Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe**

Diese graphische Abbildung gibt das Verteilungsmuster der Zervixlängen in U2 in Form einer Normalverteilungskurve wieder. Auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen sind die Zervixlängen bei niedrigerer Fallzahl annähernd normal verteilt.

Folgend werden die Zervixlängen in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungsgruppe betrachtet (Perzentilen, Prozentränge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 35 mm, die 50. Perzentile bei 45 mm und die 95. bei 56 mm.

Zum Zeitpunkt U2 waren gegenüber dem Zeitpunkt U1, kaum Veränderungen festzustellen. Die Verteilung der Zervixlängen auf den Prozenträngen stimmte fast mit der Verteilung in U1 überein.

Zum Zeitpunkt U3 traten deutlich sichtbare Veränderungen auf: Insgesamt zeigte sich eine Gesamttendenz von kürzeren Zervixlängen. Die fünfte Perzentile ist nun auf einen

Wert von 25,8 mm gesunken (vs 35 mm in U1 und U2), dementsprechend hatten fünf Prozent der Schwangeren eine Zervixlänge unter 25,8 mm. Die 50. Perzentile lag nur noch bei 40 mm (vs 45 mm in U1 und U2). Die 95. Perzentile ist in U3 bis auf 49,6 mm gefallen (vs 56 mm in U1).

Betrachten wir uns nun nachstehend den Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt. Die folgende Tabelle gibt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte und die Anzahl der Frühgeburten bei verschiedenen Zervixlängen gemessen in der 13.-18. SSW (U1) wieder.

**Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40	0	5	38,0 ± 1,8	32 (28,1)
41-50	1	5	38,0 ± 1,7	57 (50,0)
>50	1	5	38,7 ± 1,8	25 (21,9)

In der Gesamtgruppe lag in U1 in 28,1% der Fälle die Zervixlänge bei 31-40 mm, in 50% bei 41-50 mm und in 21,9% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei allen Zervixlängen über der 38. SSW, es bestand keine Korrelation zur Zervixlänge. Die Anzahl der Frühgeburten war bei allen Zervixlängen gleich.

Die folgende Tabelle gibt die Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW (U2) wieder.

**Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	1	32,6	1 (0,4)
21-30	1	2	37,8 ± 3,6	6 (2,2)
31-40	0	5	39,1 ± 1,5	53 (19,0)
41-50	1	12	39,3 ± 1,8	161 (57,7)
>50	0	4	39,6 ± 1,5	58 (20,8)

Es präsentierte sich in U2 im Gegensatz zu U1 eine deutlich größere Streuung der Zervixlängen. Im Verhältnis zur Gruppengröße kamen die meisten Frühgeburten bei einer Zervixlänge unter 30 mm vor.

In der 19.-27. SSW (U2) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 0,4% der Fälle bei 0-20 mm, in 2,2% bei 21-30 mm, in 19% bei 31-40 mm, in 57,7% bei 41-50 mm und in 20,8% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW und bei den übrigen Zervixlängen über der 39. SSW. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt (Signifikanz  $\leq 0,01$ ). Während drei von sieben Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (43%), waren es nur 22 von 272 Frauen (7,7%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6.

In der 28.-34. SSW (U3) lagen die Zervixlängen in der Gesamtgruppe in 2,1% der Fälle bei 0-20 mm, in 6,4% bei 21-30 mm, in 46,8% bei 31-40 mm, in 42,6% bei 41-50 mm und in 2,1% waren sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 37,14 SSW, bei 21-30 mm in der 37,8 SSW, bei 31-40 mm in der 38,7 SSW, bei 41-50 mm in der 39,47 SSW und bei größer 50 mm in der 40,3 SSW. Eine zunehmenden

de Zervixlänge verbunden mit einem ansteigenden Entbindungszeitpunkt zeigte sich am offensichtlichsten in U3. Statistisch bestand eine positive Korrelation nach Pearson (Signifikanz  $\leq 0,01$ ).

In Tabelle 8 wird der positive Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt in der 28.-34. SSW dargestellt.

**Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW $\pm$ SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
0-20	0	0	37,1	1 (2,1)
21-30	0	2	37,8 $\pm$ 3,0	3 (6,4)
31-40	0	3	38,7 $\pm$ 1,5	22 (46,8)
41-50	0	2	39,5 $\pm$ 1,5	20 (42,6)
>50	0	0	40,3	1 (2,1)

Mit jeder Zervixklasse erfolgte eine kontinuierliche Zunahme der SSW der Entbindung. Ähnlich wie in U2 fanden die meisten Frühgeburten im Verhältnis zur Gruppengröße bei den Zervixlängen bis 30 mm statt. Während zwei von vier Frauen mit einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm eine Frühgeburt hatten (50%), waren es nur 5 von 43 Frauen (11%), die eine Zervixlänge über 30 mm hatten. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag hier bei 4,5.

Der nachfolgenden Tabelle lässt sich der signifikante positive statistische Zusammenhang in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt entnehmen. Bei einer langen Zervix ist ein später Entbindungszeitpunkt zu erwarten und umgekehrt.

**Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe**

		Zervixlänge U1 (n=114)	Zervixlänge U2 (n=279)	Zervixlänge U3 (n=47)
Entbindungszt. (n=351)	Korrelation nach Pearson	0,26	0,233**	0,381**
	Signifikanz (2-seitig)	0,782	0,000	0,008

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

In der Gruppe A zeigten sich im Vergleich zur Gesamtgruppe keine signifikanten Unterschiede.

In der Frühgeburtengruppe wurden die oben beschriebenen Zusammenhänge weniger deutlich wiedergegeben, was an der geringen Größe der Stichprobe (n=35) bedingt sein kann. In jeweils 33,3% der Fälle war in U1 der Gruppe B die Zervixlänge 31-40 mm, 41-50 mm und > 50 mm. Der mittlere Entbindungszeitpunkt lag dabei in allen Zervixklassen über der 35. SSW. In keinem Fall lag die Zervixlänge unter 30 mm.

In U2 zeigte sich wie auch in den Gesamtgruppe eine größere Streubreite der Zervixlängen. In 4,2% der Fälle war die Zervixlänge 0-20 mm, in 8,3% 21-30 mm, in 20,8% 31-40 mm, in 50% 41-50 mm und in 16,7% war sie > 50 mm. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag hier bei 0-20 mm in der 32,6 SSW bei 21-30 mm in der 33,9 SSW, bei 31-40 mm in der 36,2 SSW, bei 41-50 mm in der 35,1 und bei > 50 mm in der 35,8 SSW. In U3 lagen die meisten Zervixlängen wie in der Gesamtgruppe bei 31-40 mm. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt nur in U3 erhoben werden (Signifikanz  $\leq 0,05$ ).

In den nachfolgenden Tabellen wird in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt untersucht. Statistisch signifikante Korrelationen

nen lagen nur in U3 vor, was möglicherweise durch die geringe Größe der Stichprobe bedingt ist (n=47).

**Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	36,9 ± 3,3	2 (11,1)
41-50			39,1 ± 1,2	10 (55,5)
>50	1	2	37,8 ± 7,0	6 (33,3)

Eine Patientin, die in U1 eine Zervixlänge von 33 mm hatte entband vorzeitig. Alle anderen vorzeitigen Entbindungen hatten in U1 eine Zervixlängen über 50 mm. Eine Patientin die unter der 32. SSW entband, war in U1 BV positiv. Die Streuung der Zervixlängen war wieder nur sehr gering und es lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor.

Die nachfolgenden Tabelle betrachtet die Zusammenhänge in der Risikogruppe im Untersuchungszeitraum U2.



**Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
21-30	1	1	37,6 ± 4,5	4 (10,0)
31-40		3	38,4 ± 1,9	11 (27,5)
41-50		3	38,1 ± 3,5	14 (52,5)
>50			39,8 ± 0,9	4 (10,0)

In der 19.-27. SSW lässt sich in der Risikogruppe der Zusammenhang zwischen Zervixlänge und Geburtszeitpunkt erneut ablesen. Die Streuung der Zervixlängen entspricht denen der Gruppe A und B. Die fehlende Signifikanz ist auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Bei 21 mm Zervixlänge wurde eine Patientin vor der 32. SSW entbunden, die restlichen Frühgeburten hatten in U2 eine Zervixlänge bis 50 mm. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge ≤ 30 mm in U2 lag mit 2,4 unter dem relativen Risiko in der Gesamtgruppe.

In Tabelle 12 wird die Risikogruppe im letzten Untersuchungszeitraum dargestellt.

**Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3**

Zervixlänge (mm)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
31-40		1	37,7 ± 1,5	4 (66,6)
41-50			40,3 ± 0,2	2 (33,3)

In der 28.-34. SSW präsentierte sich wie in der Gesamtgruppe trotz kleiner Stichproben-

größe eine positive Korrelation nach Pearson ( $p=0,921$ , Signifikanz  $\leq 0,05$ ), eine frühzeitige Entbindung fand bei einer Zervixlänge von 38 mm in U3 statt.

### 3.3 Bakterielle Vaginose

Unter den 351 untersuchten asymptomatischen Frauen wurde insgesamt 16 mal eine bakterielle Vaginose diagnostiziert (4,5%). In der Gruppe A waren 4,1% ( $n=13$ ) Frauen BV-positiv, in der Gruppe B 8,6% ( $n=3$ ) und in der Untergruppe C 8,5% ( $n=4$ ). Prozentual betrachtet wurde also in der Frühgeburtengruppe und in der Risikogruppe doppelt so häufig eine BV diagnostiziert wie in der Gruppe A (Termingeburten).

**Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C**

	<b>BV positiv Gesamte Gruppe (n=351)</b>	<b>BV positiv Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	7	2
Mehrfachnennung	0	0
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	12	4
Mehrfachnennung	4	2
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	4	1
Mehrfachnennung	3	0
<b>Schwangere,</b>	<b>Gesamt: n=16 (4,5%)</b>	<b>Risiko: n=4 (8,5%)</b>

Zwei der sieben Frauen mit einer BV in U1 hatten ein anamnestisches Risiko und wurden somit antibiotisch behandelt. Beide Patientinnen zeigten auch in U2 ein positives Testergebnis. In U3 wurde nur eine der Frauen erneut getestet, auch hier fiel der BV-Test trotz antibiotischer Behandlung positiv aus. Dieser beschriebene Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten zeigte sich statistisch als hoch positive Korre-

lation ( $p \leq 0,001$ ). Dieser Zusammenhang bestand in allen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt der Frauen mit BV lag nur gering unter dem Durchschnitt der Frauen ohne BV-Nachweis (38,5 SSW vs 39,1 SSW).

### **3.4 Verhalten von Estriol in den einzelnen Gruppen**

Der mediane Estriolwert der Gesamtgruppe lag in U1 bei 0,49 ng/ml, in U2 bei 0,81 ng/ml und in U3 bei 1,40 ng/ml. Es kam im Verlauf von der 13. bis zur 34. SSW zu einer durchschnittlichen Zunahme des Estriolspiegels von 0,91 ng/ml. Insgesamt zeigte sich ein charakteristischer Anstieg des Speichelestriols mit zunehmender SSW in Form eines nicht linearen Anstieges. Der niedrigste Wert lag bei 0,0 ng/ml (nicht messbare Werte), der maximale Wert bei 3,32 ng/ml. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen A, B und der Untergruppe C konnten nicht festgestellt werden, die Estriolspiegel in der Risikogruppe waren jedoch in allen Untersuchungszeiträumen am höchsten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten konnte im Gegensatz zur Zervixlänge nur zwischen U1 und U2 ( $p=0,541$ ), sowie zwischen U2 und U3 ( $p=0,442$ ) bestimmt werden. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch in den Gruppen A, B und in der Untergruppe C.

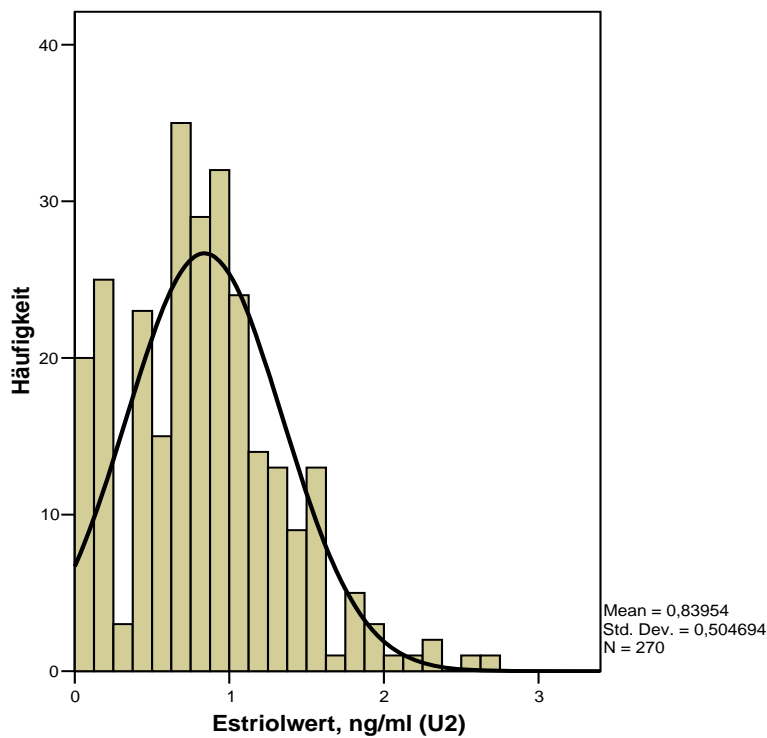
Die nachfolgende Tabelle stellt die medianen Estriolwerte in den verschiedenen Gruppen in den einzelnen Untersuchungsabschnitten dar.

**Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C**

	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe A (n=316)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Gruppe B (n=35)</b>	<b>Estriol (ng/ml) Untergruppe C (n=47)</b>
<b>U1 (13.-18. SSW)</b>	(n=98)	(n=14)	(n=18)
Median $\pm$ SD	0,48 $\pm$ 0,3	0,51 $\pm$ 0,3	0,65 $\pm$ 0,4
Range (mm)	(0,0-1,46)	(0,0-1,24)	(0,0-1,27)
<b>U2 (19.-27. SSW)</b>	(n=246)	(n=24)	(n=39)
Median $\pm$ SD	0,82 $\pm$ 0,5	0,77 $\pm$ 0,5	0,85 $\pm$ 0,5
Range (mm)	(0,0-2,71)	(0,12-2,06)	(0,75-2,71)
<b>U3 (28.-34. SSW)</b>	(n=42)	(n=7)	(n=8)
Median $\pm$ SD	1,51 $\pm$ 0,7	1,07 $\pm$ 0,3	1,59 $\pm$ 0,6
Range (mm)	(0,12-3,32)	(0,59-1,53)	(0,15-1,95)

Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Estriolwerte, der besonders in der Risikogruppe ausprägt war.

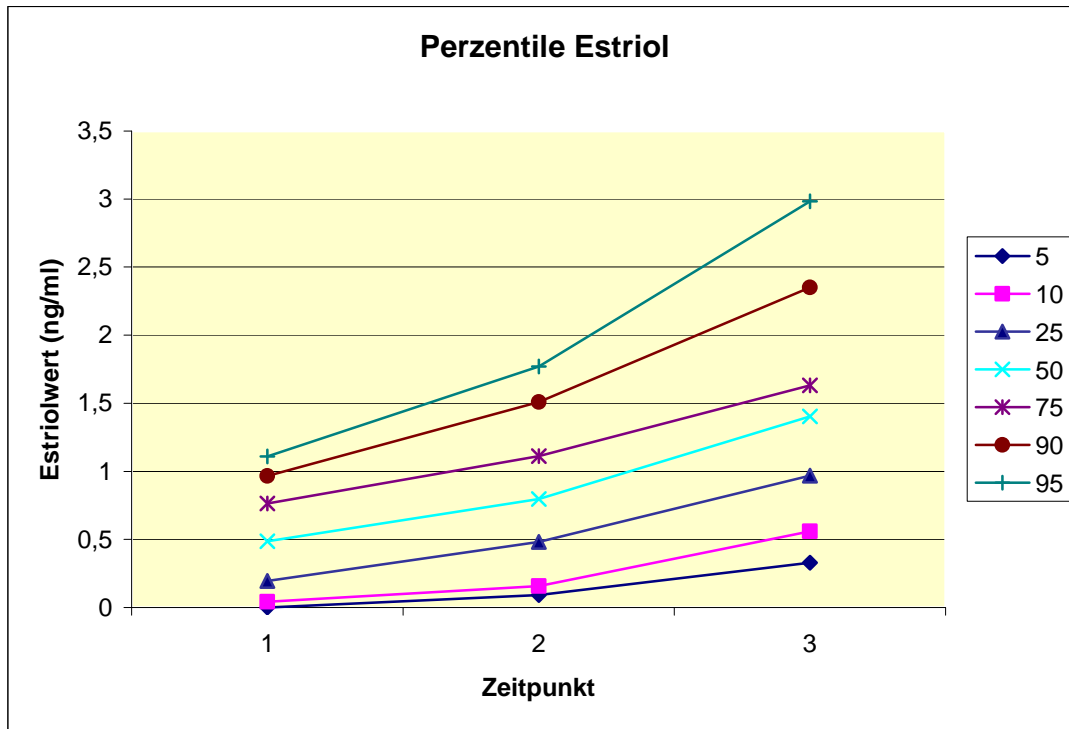
In der nachfolgenden Abbildung wird das Verteilungsmuster der Estriolwerte graphisch dargestellt. Zur Veranschaulichung wurde der Untersuchungszeitraum mit der größten Fallzahl gewählt (U2).



**Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2)**

Im Gegensatz zur Zervixlängenverteilung zeigte sich weder ein homogenes Gruppenbild, noch eine Normalverteilungskurve. Es lag bei einer sehr starken individuellen Streuung der Estriolwerte eine große Standardabweichung vor. Ein ähnliches Verteilungsmuster präsentierte sich auch in den anderen Untersuchungszeiträumen und in den unterschiedlichen Gruppen bei niedrigerer Fallzahl.

Folgend werden die Estriolwerte in Bezug auf ihre Verteilung innerhalb der Untersuchungs-Gruppe betrachtet (Perzentilen, Prozentränge). In der graphischen Darstellung wird der Verlauf in den einzelnen Untersuchungszeiträumen dargestellt.



**Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile)**

Zum Zeitpunkt U1 lag die fünfte Perzentile bei 0,00 ng/ml, die 50. Perzentile bei 0,49 ng/ml und die 95. bei 1,1 ng/ml.

Zum Zeitpunkt U2 hin ist ein insgesamt deutlicher Anstieg der Estriolwerte bereits optisch in der Graphik erkennbar. Die fünfte Perzentile lag nun bei 0,091 ng/ml. Die 50. Perzentile ist auf 0,79 ng/ml (vs 0,49 in U1) und die 95. auf 1,77 ng/ml angestiegen.

Der Anstieg der Estriolkonzentration zwischen den Untersuchungszeitpunkten zum nächsten ist von U2 zu U3 am ausgeprägtesten. In U3 lag die fünfte Perzentile bei einem Wert von 0,33 ng/ml (vs 0,00 ng/ml in U1). Die 50. Perzentile lag in U3 bei 1,40 ng/ml, es kam im Verlauf fast zu einer Verdreifachung der Werte (vs 0,49 ng/ml in U1). Die 95. Perzentile ist in U3 auf 2,98 ng/ml gestiegen (vs 1,1 ng/ml in U1).

Nachfolgend wird der Zusammenhang zwischen dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt dargestellt.

In der 13.-18. SSW (U1) zeigten über 90% der Gesamtgruppe einen Estriolspiegel < 1 ng/ml. Die höchsten Estriolwerte lagen in diesem Zeitraum bei 1,5 ng/ml. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 38. SSW, ein Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei bestimmten Estriolspiegeln gemessen in der 13.-18. SSW dargestellt. Alle gemessenen Werte liegen sehr dicht nebeneinander.

**Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	13	39,0 ± 1,7	102 (91,1)
>1,0 bis < 1,5	0	1	38,9 ± 2,1	10 (8,9)

Tabelle 16 stellt die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 19.-27. SSW in der Gesamtgruppe dar.

**Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (Ø SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	15	39,3 ± 1,9	182 (67,5)
>1,0 bis < 1,5		6	39,4 ± 1,8	60 (22,3)
1,5 bis < 2,0		2	38,9 ± 1,6	22 (8,1)
2,0 bis < 2,5		1	38,8 ± 2,4	4 (1,5)
2,5 bis < 3,0			39,5 ± 1,3	2 (0,7)

In der 19.-27. SSW wurde die größte Gruppe untersucht (n=270). Im Vergleich zu U1 kam es zu einer deutlich größeren Verteilung der einzelnen Estriolwerte. Dennoch zeigten auch hier mit 67,5% die meisten Patientinnen einen Estriolspiegel ≤ 1 ng/ml. Nur zwei Estriolwerte waren größer 2,5 ng/ml.

Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und Entbindungszeitpunkt konnte auch in U2 nicht festgestellt werden. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag zwischen der 38. und 39. SSW. Die meisten Frühgeburten kamen wie in U1 in der größten Gruppe vor (≤ 1 ng/ml).

In Tabelle 17 werden die durchschnittlichen Entbindungszeitpunkte bei verschiedenen Estriolwerten in der 28.-34. SSW in der Gesamtgruppe dargestellt.



**Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	<37. SSW		
≤ 1		3	38,9 ± 1,9	13 (26,5)
>1,0 bis < 1,5		3	38,8 ± 1,8	13 (26,5)
1,5 bis < 2,0		1	39,1 ± 1,6	16 (32,7)
2,0 bis < 2,5			40,1 ± 0,3	3 (6,3)
2,5 bis < 3,0			39,4 ± 2,2	2 (4,1)
≥ 3			38,8 ± 0,5	2 (4,1)

Es zeigte sich, dass mit zunehmender SSW auch die Streuung der E3-Spiegel zunimmt. Nur noch 26,5% der gemessenen E3-Spiegel (vs 91,1 %) lagen ≤ 1 ng/ml. Es präsentierte sich insgesamt eine inhomogene Verteilung der Estriol-Werte. Die meisten Werte lagen zwischen 1-2 ng/ml, nur wenige wurden über und bis 3 ng/ml gemessen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag insgesamt wie in U2 über der 39. SSW, eine signifikante Korrelation bestand auch hier nicht.

In Gruppe A zeigte sich eine fast identische Verteilung der Estriolspiegel. Unterschiede im Entbindungszeitpunkt konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Auch in der Frühgeburtenengruppe lagen weit über 90% (99,1%) der gemessenen Estriolwerte in U1 ≤ 1 ng/ml. Zu beachten ist der deutlich kleinere Gruppenumfang. In der 19.-27. SSW wurden immer noch 62,5% der E3-Werte ≤ 1 ng/ml gemessen. Die Maximalwerte lagen im Gegensatz zur Gesamtgruppe in allen Untersuchungszeiträumen nur bis < 2,5 ng/ml. Ein Zusammenhang zwischen dem E3-Spiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnte nicht eruiert werden.

Bei der Auswertung der Risikogruppe ist der geringe Stichprobenumfang zu berücksichtigen.

sichtigen. In der nachfolgenden Tabelle werden die Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt und Estriolspiegel in der Risikogruppe in U2 dargestellt.

**Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2**

Estriolspiegel (ng/ml)	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
	< 32. SSW	< 37. SSW		
≤ 1	1	5	38,2 ± 3,4	24 (61,4)
1,0 bis < 1,5	1	2	37,9 ± 3,0	8 (20,3)
1,5 bis < 2,0			39,1 ± 1,9	6 (15,7)
2,5 bis < 3,0			40,3	1 (2,7)

Es präsentierte sich insgesamt eine ähnliche Verteilung wie in den anderen Gruppen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag in allen Untersuchungszeiträumen unter der Gesamtgruppe. In U1 fand eine vorzeitige Entbindung in der 32. SSW bei einem positivem BV-Testergebnis statt. In U2 wurden 25% aller Kinder, deren Mütter einen Speichelestriolwert < 1,5 ng/ml hatten vor der 37. SSW entbunden.

Zusammenfassend lässt sich also für alle Gruppen feststellen, dass der Estriolspiegel im Laufe der Schwangerschaft, mit zunehmender SSW kontinuierlich ansteigt. Dabei zeigte sich eine sehr hohe Streuung der einzelnen Werte. Statistisch betrachtet konnte nur ein Zusammenhang zwischen den Untersuchungszeiträumen U1 und zwischen U2 und U3 festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Entbindungszeitpunkt und dem mütterlichen Estriolspiegel bestand nicht.

### 3.5 Darstellung der Zusammenhänge unter den diagnostischen Parametern

In der 13.-18. SSW (U1) konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und der BV, noch zwischen Zervixlänge und Estriolspiegel festgestellt werden. In der 19.-27. SSW (U2) bestand ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Zervixlänge und BV in U1 ( $p=-0,280$ ). In der 28.-34. SSW konnten bis auf eine signifikante positive Korrelation zwischen der BV in U3 und dem Estriolspiegel in U1 ( $p=0,186$ ) keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden zwei Gruppen, unterteilt in BV positiv und BV negativ, gegenübergestellt (Gesamtgruppe). Es werden die Parameter Zervixlänge, Estriolspiegel, Entbindungszeitpunkt und Risikoanamnese betrachtet.

**Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe**

	Zervixlänge (mm)	Estriol (ng/ml)	Geburt			Risiko (n)
			Ø Entb. (SSW)	< 37. (n)	< 32. (n)	
<b>BV positiv (n=16)</b>						
U1 (n=9)	45,0 ± 65,7	0,63 ± 0,32	37,7	1	1	2
U2 (n=11)	45,5 ± 7,0	1,00 ± 0,30	38,4	2	1	3
U3 (n=4)	38,0 ± 5,4	1,04 ± 0,80	37,5	2	0	1
<b>BV negativ (n=335)</b>						
U1 (n=110)	45,0 ± 6,7	0,47 ± 0,34	38,9	13	1	17
U2 (n=260)	45,0 ± 7,5	0,78 ± 0,51	39,2	21	1	36
U3 (n=43)	40,0 ± 6,8	1,40 ± 0,66	38,8	7	0	5

Zervixlänge und Estriolspiegel als Median ± SD

Zu beachten ist der große Unterschied in der Gruppengröße und der geringe Stichprobenumfang der BV-positiven-Gruppe. Die medianen Zervixlängen unterscheiden sich

nur in U3. Hier lagen die Werte der BV positiven Gruppe knapp unter den Werten der BV negativen Gruppe. Während in U1 und U2 die medianen Estriolspiegel der BV positiven Gruppe deutlich über denen der BV negativen Gruppe lagen, lagen die Werte in U3 unter den Werten der Patientinnen ohne BV. In allen Untersuchungsabschnitten konnte in der BV positiven Gruppe ein eindeutig niedrigerer durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Entbindungszeitpunktes bei Patientinnen mit BV bei verschiedenen Zervixlängen, konnte ein signifikanter Unterschied zur Gesamtgruppe nicht festgestellt werden.

In der nachfolgenden Tabellen werden die Zusammenhänge zwischen Zervixlänge und Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer BV betrachtet (Gesamtgruppe).

**Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Zervixlänge (mm)	Risiko	Frühgeburt		Geburt	N (%)
		< 32.	< 37. SSW	(Ø SSW ± SD)	
21-30	1	1	1	31,0 ± 1,9	1 (7,7)
31-40				39,9 ± 1,9	1 (7,7)
41-50	3		2	39,0 ± 1,9	9 (69,2)
>50				39,9 ± 0,9	2 (15,4)

Bei 21-30 mm Zervixlänge in U2 erfolgte in der 31. SSW eine Entbindung durch eine Patientin mit Risikoanamnese. Ansonsten konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle wird der Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit BV bei unterschiedlich hohen E3-Spiegeln dargestellt.

Es konnte keine Korrelation in U2 zwischen dem Estriolspiegel bei Patientinnen mit BV und dem Entbindungszeitpunkt festgestellt werden.

**Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW ± SD)	N (%)
		< 32.	< 37. SSW		
< 1			1	38,8 ± 2,6	4 (40)
1,0 bis < 1,5	1			37,9 ± 3,8	5 (50)
1,5 bis < 2				39,3	1 (10)

Zwei von zwei Patientinnen, die in U3 eine BV und einen Estriolspiegel über 1,5ng/ml hatten, wurden vor der 37. SSW entbunden. Es lag keine Risikoanamnese vor.

**Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen**

Estriolspiegel (ng/ml)	Risiko	Frühgeburt		Geburt (SSW±SD)	N (%)
		< 32.	<37. SSW		
< 1	1			38,5 ± 2,0	2 (50)
1,5 bis < 2			2	36,4 ± 0,1	2 (50)

In der nachstehenden Tabelle wurden noch einmal alle Parameter in der 19.-27. SSW (Gesamtgruppe) in Bezug auf bestimmte cutt-off-Werte untersucht.

Nur 2,5% der Schwangeren hatten in U2 eine Zervixlänge ≤ 30mm. Ein Estriolspiegel ≥

1,5 ng/ml und eine BV konnte nur bei einer dieser Schwangeren bestimmt werden. Ein Risiko für eine Frühgeburt lag bei 57,2% der Schwangeren vor. Eine Entbindung vor der 37. SSW erfolgte in 43% der Fälle. Dabei lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW.

In 10,4% der Fälle wurde in U2 ein Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml gemessen. Dabei hatte nur eine Schwangere eine Zervixlänge  $\leq 30$ mm und eine Schwangere eine BV. Ein Risiko-profil hatten sechs Patientinnen. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt lag über der 37. SSW.

**Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm, Estriolwerten  $\geq 1,5$  ng/ml und BV in U2**

Entbindung	< 32. SSW	< 37. SSW	Ø Entbzpt. (SSW)
<b>Zervixlänge <math>\leq 30</math> mm (n=7)</b>			
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,2
+BV positiv (n=1)	1	1	31,0
+Risikoanamnese (n=4)	1	1	37,4
<b>BV positiv (n=10)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	1	1	31,0
+E3 $\geq 1,5$ ng/ml (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese(n=3)	1	2	35,2
<b>Estriol <math>\geq 1,5</math> ng/ml (n=28)</b>			
+Zervix $\leq 30$ mm (n=1)	0	0	38,1
+BV positiv (n=1)	0	0	39,3
+Risikoanamnese (n=6)	0	0	39,5

Bei 4,3% der Schwangeren lag eine bakterielle Vaginose vor. Es fand sich jeweils nur eine Patientin mit einer Zervixlänge  $\leq 30$ mm und einem Estriolspiegel  $\geq 1,5$  ng/ml. Eine Risikoanamnese lag in 33,3% der Fälle vor. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unterschied sich nicht vom Gesamtkollektiv. Bei 40 Patientinnen lag in U2 eine Risiko-

anamnese vor, 20% der Entbindungen fanden vor der 37. SSW statt, dennoch konnte kein Unterschied im durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt zum Gesamtkollektiv festgestellt werden. Eine Frühgeburt lag in U2 bei 8,7% der Fälle vor, dabei hatten 29,1% der Schwangeren eine Risikoanamnese.

## 4 Diskussion

### 4.1 Handlungsbedarf und Screeningmethoden auf eine drohende Frühgeburt

Die Prävention der Frühgeburtlichkeit gehört heute zu den größten Herausforderungen der modernen perinatalen Medizin.

Die Liste der Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit in den Lehrbüchern für Geburtshilfe reicht von alltäglicher Belastung und niedrigem sozioökonomischen Status, über mütterliches Alter < 28 bzw. > 35 Jahre, Multiparität, Nikotinabusus, bis hin zu Frühgeburten, Totgeburten oder Fehlgeburten in der Anamnese (Künzel et al., 1995).

Erschreckend hoch ist nicht nur die Anzahl der leichten bis schweren Beeinträchtigungen bei vier Jahre alten Kindern, die als sehr kleine Untergewichtige (< 1500 g Geburtsgewicht) geboren wurden (Riegel et al., 1995), sondern auch die immensen Kosten der Intensivbetreuung dieser „Frühchen“ (Künzel et al., 1995). Die Beeinträchtigungen reichen von Einschränkungen des Wortschatzes, über Seh- oder Hörstörungen bis zur Epilepsie oder zum schweren Hirnschaden. Prof. Künzel aus Gießen errechnete eine Kostensumme von 667 Mio. DM im Jahre 1993 allein nur für die klinische Betreuung von Müttern mit drohender Frühgeburt. Neuere Studien aus Großbritannien haben für die ersten 10 Lebensjahre eines Kindes, das zwischen der 28. und der 31. SSW geboren wurde, anfallende Kosten in Höhe von 26.000 Euro errechnet, versus Kosten in Höhe von 2.440 Euro für Kinder mit einem Geburtsalter über der 37. SSW (Bachmayer A, 2005).

Effektiv präventiv wirken kann man aber nur, wenn Risikokollektive genau definiert und anhand von allgemeinen Screeningmodellen erfasst werden können. Des weiteren müssen Methoden einer sekundären Prophylaxe für die erkannten Risikopatienten zur Verfügung stehen und ihr Nutzen nachgewiesen sein.

Obwohl sich die medizinische Forschung in den letzten Jahrzehnten umfassend mit dem Thema der Frühgeburt und einer besseren Prävention befasst hat, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit konstant geblieben. So kommt es, dass sich die Forschung zuneh-



mend mit neuen Frühgeburtsmarkern wie der Messung von mütterlichen Speichel-Estriol, der vaginalen pH-Messung und Test auf BV, fetales Fibronectin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Entzündungsmarkern, Progesteron u.a. beschäftigt. Die transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix kann bereits zu den etablierten Methoden gezählt werden (Hösli et al., 2000).

Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit trotz erheblicher Anstrengungen weltweit weitgehend konstant geblieben, dies konnte auch in unserer Studie mit einer Frühgeburtenrate von 10% bestätigt werden. Bei unserem Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, da Patientinnen mit einer erhöhten allgemeinen Morbidität, Zwillingsschwangerschaften und symptomatische Frauen aus der Studie ausgeschlossen wurden. So kam es in dieser Studie auch nur bei 0,85% der Frauen zu einer Frühgeburt unter der 32. SSW. Trotz „niedrig-Risiko-Patienten-Kollektiv“ lag die Inzidenz für eine Frühgeburt in der Untergruppe mit anamnestischen Risiko bei 17%. Dies zeigt, wie wichtig das Erfassen von Risikopatientinnen und eine risikoadaptierte Betreuung ist.

In dieser Studie erfolgte die Messung der Zervixlänge, die Messung des Speichelestriols und der Test auf bakterielle Vaginose in drei verschiedenen Untersuchungszeiträumen (U1, U2 und U3), wodurch jeweils drei unterschiedlich große Gruppen entstanden. Eine weitere Aufteilung und damit Abnahme der Gruppengröße kam durch die Unterteilung in die Gruppen Gesamtgruppe, Gruppe A, B und Untergruppe C zustande.

#### **4.2 Transvaginale Ultraschalldiagnostik der Zervix**

Beim Vergleich der mittleren gemessenen Zervixlängen in verschiedenen vorangegangenen Studien, zu bestimmten Untersuchungszeiträumen, fällt eine sehr große Abweichung unter diesen ermittelten Mittelwerten, auch in Vergleich zu unserer Studie auf.

Dies gilt für die Studie von Iams et al. (1996), wo im Vergleich zu unserer Studie die durchschnittlich gemessenen Zervixlängen 10 mm kürzer waren. Iams et al. berichtete

allerdings auch in seiner Studie von einem teilnehmendem Zentrum, in dem signifikant längere Zervixlängen gemessen wurden.

So lag die mediane Zervixlänge in unserer Studie in der 13.-18. SSW bei den Frauen die zum Termin entbanden bei  $45 \text{ mm} \pm 6,4 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt und der Gruppe mit einem anamnestischen Risiko. Dieser fehlende signifikante Unterschied wurde auch in einer Studie von Carvalho et al. (2000) beschrieben. Die mittlerer Zervixlänge lag in dieser Studie in der 11.-14. SSW mit  $42,4 \text{ mm}$  nur geringfügig unter unseren Werten (13.-18. SSW). In anderen Studie wie z. B. von Yost et al. (2004) lag die mittlere Zervixlänge in der 16. SSW beispielsweise nur bei  $38 \text{ mm}$ , hier handelte es sich allerdings um ein Patientenkollektiv mit Frühgeburt-anamnese. Kaum von unserer Arbeit abweichende mittlere Messwerte wurden in der Studie von Conoscenti et al. (2003) mit 2469 Patientinnen ermittelt.

In der 19.-27. SSW lag die mediane Zervixlänge bei den Termingebärenden ebenfalls bei  $45 \text{ mm}$  ohne signifikanten Unterschied zu den Frauen mit Frühgeburt. Hingegen zeigten in einer Studie von Carvalho et al. (2003) die Frauen mit Frühgeburt eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Frauen mit Termingeburten in diesem Untersuchungszeitraum. Ferner beschrieb Carvalho et al. (2003) eine schnellere Zervixverkürzung vom ersten zum zweiten und zum dritten Messabschnitt bei den Patientinnen mit Risiko-anamnese. Diese schnellere Zervixlängenverkürzung konnte auch in unserer Studie bestätigt werden (von  $45 \text{ mm}$  zu  $45 \text{ mm}$ , vs  $46,5 \text{ mm}$  zu  $42,5 \text{ mm}$ ). Eine stärkere Ausprägung dieser Verkürzung war ebenfalls bei den Patientinnen die vorzeitig entbanden zu verzeichnen ( $46 \text{ mm}$  zu  $40 \text{ mm}$ , vs  $54 \text{ mm}$  zu  $38 \text{ mm}$ ). Diese Zusammenhänge setzten sich in unserer Arbeit in U3 fort.

Der festgestellte signifikante Zusammenhang zwischen den Zervixlängenmessungen in U1, U2 und U3 in dieser Arbeit bedeutet, dass bei einer langen Zervix z.B. in U2 auch eine lange Zervix in U3 und umgekehrt zu erwarten ist. Die von Iams et al. (1996) beschriebene Normalverteilung der Zervixlängen im Sinne einer Gauß-Normalverteilungskurve konnte in unserer Arbeit bestätigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt konnte durch unsere Messergebnisse in der 13.-18. SSW (U1) nicht eruiert werden. Eine Messung der Zervixlänge zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt ist demnach zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Die zu einer Frühgeburt führenden Pathomechanismen wirken sich offensichtlich erst später auf die Zervixlänge aus, die Zervixverkürzung kann demnach als „Endbefund“ betrachtet werden. Conoscenti et al. (2003) untersuchte in einer Studie mit 2469 Patientinnen den Zusammenhang zwischen Zervixlängenmessung in der 13.-15. SSW und Entbindungszeitpunkt und kam zu einem ähnlichen Ergebnis: in der 13.-15. SSW sei eine TVS-Messung der Zervixlänge zur Frühgeburtsvorhersage keine geeignete Screening-Methode. Hingegen konnte in einer Arbeit von Yost et al. (2004) bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese und einer Zervixlängen  $< 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt festgestellt werden.

In der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW konnte in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt bestimmt werden. Dieser Zusammenhang bedeutet also, dass eine kurze Zervixlänge mit einem früheren Entbindungszeitpunkt und umgekehrt verbunden ist. Demnach ist eine Aussage über den Entbindungszeitpunkt anhand der gemessenen Zervixlänge möglich. Dieser Zusammenhang zeigte sich in allen untersuchten Gruppen. Bei der cut-off-Bildung zeigte sich, dass bei einer Zervixlänge von  $\leq 30$  mm in allen Gruppen der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW oder knapp darunter lag. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm in der 19.-27. SSW lag bei 5,6 und in der 28.-34. SSW bei 4,5. Demnach eignet sich dieser Wert zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt. Ebenso konnte in verschiedenen vorangegangenen Studien, wie z.B. in einer Arbeit von Taipale and Hiilesmaa (1998) gezeigt werden, dass in der 18.-22. SSW bei einer Zervixlänge  $\leq 29$  mm ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt vorliegt. Das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW lag in dieser Studie bei einer Zervixlänge von  $\leq 29$  mm mit 6,0 ähnlich hoch wie in unserer Studie. In einer Studie von Heath et al. (1998) mit 2567 Patientinnen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 15$  mm in der 23.

SSW allerdings für Frühgeburten  $\leq 32$ . SSW beschrieben. In dieser Studie wurde ein exponential ansteigendes relatives Risiko mit Verkürzung der Zervixlänge für eine Frühgeburt vor der 32. SSW beschrieben. Das erwartete Risiko lag beispielsweise bei 15 mm Zervixlänge bei 4,0% und bei 5 mm bei 78%.

Yost et al. (2004) konnten in einer Studie mit 183 Patientinnen bei einer Zervixlänge  $\leq 25$  mm in der 16.-19. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt feststellen. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei diesem Patientenkollektiv um Patientinnen mit einer oder mehreren stattgehabten Fehl- oder Frühgeburten in der 16.-32. SSW. Es handelte sich also um Patientinnen mit einem erhöhten anamnestischen Risiko, dieses Kollektiv ist demnach mit der Untergruppe C in unserer Studie zu vergleichen. Bei einer sehr geringen Fallzahl (n=18) konnte in unserer Studie in der Untergruppe C in der 13.-18. SSW keine Zervixlänge unter 30 mm gemessen werden, ebenfalls lag wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt vor. Dennoch konnte bei einer Zervixlänge von 31-40 mm ein relatives Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW von 4 errechnet werden. In der Studie von Yost et al. (2004) lag das relative Risiko in diesem Zeitraum für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt in der 16.-22. SSW hatten und eine Zervixlänge  $< 25$  mm, bei 4,5. Hingegen lag das relative Risiko für eine Frühgeburt bei Patientinnen die anamnestisch eine Früh- oder Fehlgeburt zu einem späteren Zeitraum hatten (23.-31. SSW), deutlich niedrigerer (2,8). Durch unsere Studie konnte gezeigt werden, welche wichtige Rolle das anamnestische Risiko in Kombination mit der Zervixlängenmessung spielt. Insgesamt lag die durchschnittliche Zervixlänge in der Untergruppe C in unserer Studie unter der Durchschnittslänge der Gesamtgruppe und zeigte eine schnellere und ausgeprägtere Zervixlängenverkürzung.

### 4.3 Vaginale Infektionen, Aminkolpitis

Die Bedeutung der Aminkolpitis in Bezug auf das Frühgeburtsrisiko wurde in den letzten Jahren vielfach diskutiert. In der Literatur wird von einer Prävalenz in der Schwangerschaft von bis zu 20% und einem relativen Frühgeburtsrisiko von etwa 1,6 berichtet (Hoyme et al., 2000). In vielen Studien wurde eine signifikante Assoziation zwischen Frühgeburt und einer abnormalen Vaginalflora belegt (Hoyme et al., 2000; Lamont et al., 2003; Leitich et al., 2003). In einer großen Metaanalyse mit mehr als 20.000 Frauen (Leitich et al., 2003) wurde beispielsweise von einem mehr als doppelt so großem Risiko für eine Frühgeburt berichtet, wenn die Diagnose noch vor der 16.-20. SSW gestellt wird. Das relative Risiko in dieser Studie für eine Frühgeburt bei Diagnosestellung einer BV nach der 16. SSW lag bei 2,2. Ein noch höheres relatives Risiko für eine Frühgeburt konnte bei Diagnosestellung der BV vor der 16. SSW festgestellt werden (7,5). Ferner konnte in dieser Metaanalyse ein signifikanter Anstieg für das Risiko für Spontanaborte und andere mütterliche Infektionen bei BV bestimmt werden.

In unserer Studienpopulation hingegen konnte nur in 4,5% der Fälle eine bakterielle Vaginose (Gesamtgruppe) nachgewiesen werden. Als möglich Ursache der niedrigen Anzahl der diagnostizierten Fällen mit BV könnte auf der Tatsache beruhen, dass unser angewendete BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. In Bezug auf die Frühgeburtengruppe und die Untergruppe mit anamnestischen Risiko wurde doppelt so häufig eine BV diagnostiziert (8,6% und 8,5%). Hier scheint sich die vorbeschriebene Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtsrisiko trotz niedriger Fallzahl dennoch abzuzeichnen. Die gleiche Prävalenz in der Risikogruppe wie in der Frühgeburtengruppe unterstreicht erneut die Bedeutsamkeit der Risikoanamnese. Eine signifikante Korrelation zum Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht feststellen. Allerdings lag der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt unter dem der Gesamtpopulation. Die signifikante positive Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten weist daraufhin, dass z.B. bei einer diagnostizierten BV in U1 die BV in U2 sehr wahrscheinlich immer noch nachweisbar sein wird. Zwei Patientinnen mit BV und Risiko-

anamnese wurden in der 13.-18. SSW antibiotisch mit Metronidazol behandelt und in der 19.-27. SSW erneut auf BV getestet, wo der Test wiederholt positiv ausfiel. In der 28.-34. SSW fiel der Test bei nur einer getesteten Patientin immer noch positiv aus. Hier stellt sich die Frage nach dem Nutzen einer antibiotischen Therapie bei Diagnosestellung einer BV in der Schwangerschaft. Auch hierzu gibt es verschiedene Meinungen. Die Effektivität einer antibiotischen Therapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risikoprofil (low-risk-population) wird widersprüchlich diskutiert. In einer großen Studie des National Institute of Child Health and Human Development wurde berichtet, dass durch eine orale Therapie mit Metronidazol in einem gemischten Patientenkollektiv (asymptomatische Patientinnen mit BV) eine vorzeitige Wehentätigkeit und die Anzahl der Frühgeburten nicht verringert werden konnte (Carey et al., 2000). Demgegenüber zeigten die Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion, dass sowohl die Frühgeburtslichkeit, als auch der vorzeitige Blasensprung bei spezifischer antibiotischer Therapie signifikant reduziert werden konnte. In 16 von 29 Erfurter Frauenarztpraxen wurde Schwangeren angeboten, an dieser Aktion teilzunehmen. Die interessierten Patientinnen erhielten Informationsmaterial sowie eine Messausstattung (Testhandschuhe und Dokumentationsbogen) und wurden angeleitet, vaginale pH-Messungen 2 x wöchentlich selbst vorzunehmen. Die Schwangeren waren aufgeklärt, bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) oder anderen Auffälligkeiten ihren betreuenden Arzt umgehend zu konsultieren, damit gegebenenfalls eine entsprechende Therapie eingeleitet werden konnte. Hier wurde der Hauptnutzen darin gesehen, dass infolge aktiver Beteiligung der Schwangeren pH-Wert-Abweichungen frühstmöglich erkannt werden konnten und somit ein beträchtlicher Teil der spätabort- und frühgeburtsrelevanten Störungen binnen kurzer Frist mit einer adäquaten Therapie beantwortet wurden (Hoyme et al., 2000). Bei erhöht gemessenen pH-Werten ( $\geq 4,7$ ) wurden die Schwangeren mit Lactobacillus-Präparaten oder bei gesicherter BV mit Clindamycin-Creme intravaginal behandelt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in der Aktionsgruppe ein deutlich niedrigerer Anteil von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung und ein 4,2% geringerer Anteil von Frühgeburten beobachtet werden (8,1% unter pH-Selbstmessung vs 12,3% in der Kontrollgruppe). In einer Studie von Kiss et al. (2004) mit 4429 Teilnehmerrinnen wurden

zwei Gruppen von Frauen einer allgemeinen Population mit bakterieller Vaginose verglichen, wovon eine Gruppe antibiotisch behandelt wurde. Auch hier konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate in der Gruppe der mit Antibiotika behandelten Frauen darlegt werden (3,0% vs. 5,3%). Eine Reduktion um 50% der Frühgeburtenrate konnte bei einem Geburtsgewicht  $\leq 2500$  g erreicht werden. In dieser Studie wurde nicht nur auf BV, sondern auch auf eine Infektion mit *Candida* und *Trichomonas vaginalis* getestet. Patientinnen mit BV wurden zunächst mit Clindamycin-Creme behandelt, bei ausbleibendem Behandlungserfolg dann p.o.. Patientinnen mit *Trichomonas* wurden mit Metronidazol p.o. und Patientinnen mit *Candida* mit Clotrimazol intravaginal behandelt. In einer Pro- und Kontradebatte von Lamont (2005) wurden verschiedene Studien und Standpunkte in Bezug auf den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei BV diskutiert. Hier wurde gezeigt, dass es bisher keine einheitlichen Meinungen und keine einheitlichen Behandlungsstrategien bei der Therapie einer in der Schwangerschaft diagnostizierten BV gibt. Die Cochrane Database (Mc Donald et al., 2003) listete beispielsweise fünf Studien, in der asymptotische Frauen mit BV einer allgemeinen Population prophylaktisch mit Metronidazol behandelt wurden und kein Nutzen dieser antibiotischen Therapie festgestellt werden konnte. In drei anderen Studien hingegen konnte in einer Hoch-Risiko-Population (Frauen mit Frühgeburtsanamnese) eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz für eine Frühgeburt festgestellt werden. Die Studie von Carey et al. (2000) wurde von Lamont vor allem aufgrund der Anwendung von Metronidazol zur Therapie der BV kritisiert. Dieser konnte keine Reduktion der Frühgeburtslichkeit durch eine antibiotische Therapie einer BV bei asymptotischen Frauen feststellen. Viele Anaerobier hingegen und einige andere Organismen, die mit BV assoziiert sind, wie z.B. Mycoplasmen, sind gegen Metronidazol resistent. Auch in unserer Studie wurden Patientinnen mit BV und einem zusätzlichen Risikoprofil antibiotisch mit Metronidazol behandelt. Aufgrund der Tatsache, dass der in unserer Studie angewandte BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasste ist davon auszugehen, dass diese Infektionen gar nicht diagnostiziert wurden. Somit könnte die niedrige Fallzahl für BV-Infektionen in unserer Studie erklärt werden. Das fehlende Ansprechen der antibioti-

schen Therapie bei einer Patientin in unserer Studie ist also möglicherweise auf diese therapeutische Lücke des Metronidazols zurückzuführen.

#### **4.4 Biochemische Marker des mütterlichen Speichels**

Über den Frühgeburtsmarker „Estriol“ im mütterlichen Speichel, zur besseren Vorhersage der Frühgeburtlichkeit, gibt es bisher im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden nur wenig Literatur.

Hedriana et al. (2001) setzten sich in einer kleinen Studie mit 16 Patientinnen als Ziel, den Anstieg des Estriols vor dem Einsetzen der Geburtswehen zu beschreiben. Sie berichteten über einen nicht-linearen Anstieg des Estriolspiegels ab der 30. SSW um bis zu 200%. In der 35. SSW wurde ein steilerer Anstieg des Estriols beobachtet. Fünf Wochen vor der Entbindung konnten sie unterschiedliche Anstiegsarten des Estriols in mehreren Gruppen unterscheiden: Frauen die vor der 38. SSW entbunden zeigten einen schnellen Anstieg des Estriolspiegels, Frauen die in der 38.-40. SSW zeigten einen mittleren Anstieg und Frauen die nach der 40. SSW entbunden wurden einen langsamen Anstieg des E3-Spiegels. Die mittlere Estriolkonzentration lag in der ersten und zweiten Gruppe drei Wochen vor Entbindung bei 1,78 ng/ml und in der dritten Gruppe bei 2,65 ng/ml. Sie konnten eine starke Assoziation zwischen dem Anstieg des Estriolspiegels und dem Entbindungszeitpunkt feststellen, nicht aber zur absoluten Höhe des Estriolspiegels drei Wochen vor der Entbindung. Sie beschrieben die Estriolmessung im Speichel als mögliche Monitoring-Methode der späten Schwangerschaft.

McGregor et al. (1995) berichteten erstmals, dass die Estriolmessung im mütterlichen Speichel zur Identifizierung von Schwangeren mit einem hohen Risiko für eine Frühgeburt aus einem asymptomatischen Patientenkollektiv genutzt werden könnte. Sie bestimmten die Speichelestriolkonzentration von 241 Schwangeren, die wöchentlich eine Speichelprobe nach entsprechenden Vorgaben sammelten, die dann retrospektiv ausgewertet wurden. Es konnte bei allen Schwangeren ein schnellerer Anstieg des Speichelestriols ungefähr drei Wochen vor dem Einsetzen der ersten Wehen festgestellt werden. Patientinnen die eine Frühgeburt hatten, zeigten in der 24.-34. SSW einen höheren



mittleren Estriolspiegel, als die Patientinnen mit Termingeburten. Zur Identifizierung von Frauen mit einem Risiko für eine Frühgeburt vor der 32. SSW wurde ein cut-off-Wert von 2,3 ng/ml festgelegt. Dabei lag die Sensitivität bei 71%, die Spezifität bei 77% und die falsch-positive-Rate bei 23%.

In einer Studie von Heine et al. (2000) wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Estriol-Spiegel und einem Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt beschrieben. Sie analysierten die Speichelproben von 956 Schwangeren, die zwischen der 24. und 36. SSW abgegeben wurden. Sie legten für asymptotische Patientinnen eines allgemeinen Risikokollektives einen cut-off-Wert von  $\geq 2,1$  ng/ml für den Zeitraum 24.-36. SSW fest. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einem Estriolwert von  $\geq 2,1$  ng/ml lag in diesem Untersuchungszeitraum bei 4,0.

Der beschriebene nicht-lineare Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte in unserer Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Die Messungen fanden allerdings nur bis zur 34. SSW statt. In unserer Studie konnte unter den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Höhe der E3-Konzentration und auf den Verlauf beobachtet werden. Der mediane Estriolspiegel der Frühgeburtengruppe lag sogar unter dem Wert der Termingeburtengruppe. Die mediane Estriolspiegel-Konzentration in der Risikogruppe lag leicht über den Werten der anderen Gruppen. Die cut-off-Werte in den zuvor erwähnten Studien konnten somit nicht bestätigt werden, da bis zur 34. SSW nur vereinzelt Werte über 2,0 ng/ml gemessen wurden. Ein Monitoring der Schwangerschaft in Hinblick auf Frühgeburtsbestrebungen durch eine Estriolmessung im mütterlichen Speichel vor der 35. SSW scheint nach unseren Daten nicht geeignet zu sein. Insbesondere in den ersten 18 SSW, wo über 90% der Schwangeren einen E3-Spiegel unter 1 ng/ml hatten, kann dieser Test nicht für die Abschätzung eines Risikos für eine Frühgeburt dienen.

Der Vorteil der Speichelestriolmessung gegenüber anderen Methoden liegt in der einfachen und nicht invasiven Probenentnahme, sowie in der zuverlässigen und reproduzierbaren Bestimmung der Estriolkonzentration im Speichel durch Enzymimmunoassay.

Weiterhin können die Proben transportiert und gelagert werden, ohne eine Verfälschung der Werte hervorzurufen (McGregor et al., 1995). Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven erscheinen nötig, ebenso zur Bestätigung der bisher vorliegenden Daten. Die Studie von Hedriana et al. (2001) wurde beispielsweise nur mit einer sehr geringen Fallzahl durchgeführt (16 Teilnehmerinnen). Bei Bestätigung der Beobachtungen dieser Arbeitsgruppen könnte die Estriolbestimmung gut zur Vorhersage des Entbindungszeitpunktes am Termin und zum Abschätzen einer Übertragung bzw. des Erfolges einer Geburtseinleitung genutzt werden.

#### **4.5 Früherkennung einer drohenden Frühgeburt durch Zervixlängenmessung in Kombination mit biochemischen Markern**

Es gibt eine Vielzahl an Literatur über die Zervixlängenmessung, nicht aber über die Kombination mit biochemischen Markern zur besseren Vorhersage der Frühgeburtlichkeit. Dass die Messung der Zervixlänge als gute diagnostische Methode zur Prädiktion der Frühgeburtlichkeit geeignet ist, konnten wir auch in unserer Studie darlegen, aber wie verändert sich die Zervixlänge beispielsweise bei gleichzeitig bestehender BV? Wir konnten zeigen, dass eine Infektion mit BV doppelt so häufig bei Frauen mit einem Risikoprofil und bei Frauen mit einer Frühgeburt auftritt. Haben diese Patientinnen bei einer kurzen Zervix ein noch höheres Risiko für eine Frühgeburt? Wir konnten den in der Literatur beschriebene charakteristische Verlauf des Estriol im Verlauf der Schwangerschaft bestätigen, nicht aber eine Assoziation mit dem Entbindungszeitpunkt. Es zeigte sich insgesamt eine sehr hohe Streubreite der gemessenen Estriolwerte. Wir stellten uns die Frage, ob es bei einem erhöhten E3-Spiegel und einer kurzen Zervix oder einer gleichzeitig bestehenden BV zu einem weiteren Anstieg des Risikos für eine Frühgeburt kommt.

In einer Studie von Heath et al. (1998) fand sich kein Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen Vorkommen einer BV und der Zervixlänge, sowie einer erhöhten Inzidenz für eine Frühgeburt. Hingegen berichteten Hösli et al. (2000) in einer kleinen Stu-

die mit 112 Schwangeren bei bestehender BV von einer signifikanten Zervixlängenverkürzung und Trichterbildung. Allerdings war das Risiko für eine Frühgeburt, evtl. aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht signifikant erhöht.

In der 13.-18. SSW konnten wir keine Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und den beiden anderen diagnostischen Parametern festhalten. Ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen BV und der Zervixlänge konnte allerdings zwischen BV in U1 und Zervixlänge in U2 festgestellt werden. Dies könnte bedeuten, dass das Vorliegen einer BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) zu einer kürzeren Zervixlänge in den darauf folgenden SSW führt und damit das Risiko für eine Frühgeburt ansteigt. Diese Patientinnen zeigten in U2 eine signifikant kürzere Zervixlänge als die Gesamtpopulation (37,5 mm vs 45 mm) bei einem durchschnittlichen Entbindungszeitpunkt unter der 37. SSW. Hier zeigt sich, dass die Kaskade der Pathophysiologie, die zu einer Frühgeburt führt, bereits in der Frühschwangerschaft eröffnet werden kann und sich dann erst mehrere Wochen später auf die Zervixlänge in Form von Insuffizienzzeichen wie eine Längenverkürzung auswirkt.

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Zervixlänge und dem Estriolspiegel und dem Entbindungszeitpunkt konnten wir nicht beobachten. Der mediane Estriolspiegel in U1 lag bei den BV positiven Patientinnen deutlich über dem des Gesamtdurchschnittes (0,63 ng/ml vs 0,49) bei einem Entbindungszeitpunkt in der 37. SSW. Tatsächlich hatten aber nur zwei Patientinnen mit BV in U3 einen E3-Spiegel über 1,5 ng/ml in U3, die beide in der 36. SSW entbunden wurden.

In unserer Arbeit konnte somit kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden, ebenso korrelierte die Höhe des Estriolspiegels nicht mit dem Nachweis einer BV.

Nachweisen konnten wir hingegen, dass bei einer kurzen Zervixlänge und bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Früh-

schwangerschaft mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Andere biochemische Marker, wie z.B. das fetale Fibronektin wurden im Zusammenhang mit der Frühgeburtslichkeit untersucht. Das fetale Fibronektin (FFN) ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix und dient als Marker für choriodeziduale Ablösung. Normalerweise ist dieses Protein zwischen der 20. und 34. SSW im Zervikovaginalsekret nicht nachweisbar. Es wurde 1995 von der FDA als Screeningmethode für Frühgeburtsbestrebungen zugelassen. Bei symptomatischen Patientinnen zeigte sich eine sehr gute Sensitivität des zervikalen FFN-Testes (69-93%), insbesondere der negative prädiktive Wert lag mit 99,7% sehr hoch (Iams et al., 1995). Dies bedeutet also, dass beispielsweise bei einem negativen Test mit einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage nicht zu rechnen ist. Bei asymptomatischen Patientinnen hat sich der Test wegen seines sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert jedoch nicht durchgesetzt (Hösli et al., 2000). In einer Studie von Iams et al. (1998) konnte allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei erhöhten Fibronektinwerten ( $> 50\text{ng/ml}$ ) und einer verkürzten Zervixlänge ( $< 25\text{mm}$ ) bei asymptomatischen Schwangeren festgestellt werden.

Auf Grund der kleinen Stichprobengröße in dieser Arbeit durch die Bildung von Untergruppen und mehreren Untersuchungszeiträumen, war es bei bestehenden Unterschieden der untersuchten Marker und Gruppen z.T. kaum möglich, Signifikanzen zu berechnen. Die aufgezeigten Unterschiede und Hinweise für Zusammenhänge sind aber z.T. so interessant und plausibel, dass es wünschenswert wäre, diese in weiteren Studien mit einem deutlich größeren Stichprobenumfang nochmals zu untersuchen. Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass wir Patientinnen mit einem generell niedrigen Risiko für eine Frühgeburt untersucht haben. Es wäre interessant die Datenlage in einem Hoch-Risiko-Patienten-Kollektiv oder bei symptomatischen Patientinnen zu untersuchen.

Da die Frühgeburt ein multifaktorielles Krankheitsbild darstellt, gibt es viele weitere Ansätze und Möglichkeiten zur besseren Abschätzung des Frühgeburtsrisikos.

Da die Verkürzung der Zervixlänge eher eine „Endstrecke“ in der pathophysiologischen Kaskade darstellt, wäre es wünschenswert, die Parameter zu identifizieren, die eine solche Zervixlängenverkürzung bedingen. Dabei dürfte die Kombination verschiedener Parameter (Anamnese, Sonographie, Biochemie, Infektionsdiagnostik), der alleinigen Messung der Zervixlänge in der Absenkung des Frühgeburtsrisikos überlegen sein.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass gerade die Erkennung von Patientinnen mit einem erhöhten Risiko eine sehr wichtige Rolle in der Prävention einer Frühgeburt spielt. Eine Frühgeburt in der Vorgeschichte ist das wichtigste anamnestische Risiko unter den vielen bekannten begünstigenden Faktoren (Ancel et al., 2000; Mercer et al., 1999). Viele Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit wie sozioökonomischer Status der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie, Placenta praevia, uterine Blutungen etc., sind letztendlich in ihrer Entstehung und Auswirkung nur schwer zu beeinflussen. Obwohl einige anamnestische und epidemiologische Risikofaktoren identifiziert werden konnten, bleibt deren Sensitivität (40-60%) und Vorhersagewert (15-30%) auch in Kombination niedrig (Creasy et al., 1999). Ein weiterer Ansatzpunkt zur Vermeidung „vermeidbarer“ Risikofaktoren wie z.B. Nikotinabusus und Genussmittelkonsum, das mütterliche Alter, Berufstätigkeit etc. könnte eine bessere Aufklärung besonders der jungen und unerfahrenen Patientinnen sein. Der bakteriellen Vaginose geht meist eine Milieustörung im Vaginalsekret voraus, erkennbar am Anstieg des pH-Wertes. Auch Stressbelastungen in der Schwangerschaft spielen eine Rolle als Ursache von Frühgeburten. Über die Beeinträchtigung des Immunstatus können sie ascendierende Infektionen begünstigen (Saling et al., 1999).

Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt sollten ein optimales perinatales Management erhalten können. Dazu gehört die Überweisung der Risikopatientinnen an Perinatalzentren, wo Mutter und Fetus engmaschig überwacht werden können und ggf. die Gabe von Glukokortikoiden zur pränatalen Reifung der fetalen Lunge erfolgen kann. Ferner ist es wichtig den Entbindungsmodus mit der Patientin ausführlich zu besprechen.

Um eine Reduktion Frühgeburtlichkeit zu erreichen und sie besser vorhersagen zu können, müssen also komplexe Screening- und Behandlungsstrategien entworfen werden. Diese beginnen bei der einfachen Prävention und der Identifikation gefährdeter Patientinnen, die anschließend in ein komplexes Behandlungs- und Diagnostikprogramm integriert werden können. Die Frühgeburtlichkeit stellt nach wie vor die wichtigste Ursache der perinatalen Mortalität und Morbidität dar und damit bleibt das „Entlarven“ der vielen Faktoren, die den Weg der Frühgeburt bahnen, eine enorme Herausforderung für die Wissenschaft.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob durch eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen kann.

Auch in unserer Studie konnte eine Frühgeburtenrate von 10% bestätigt werden. Bei dem ausgewählten Patientenkollektiv handelte es sich um ein „niedrig-Risiko-Kollektiv“, dementsprechend kam es auch nur zu wenigen Frühgeburten vor der 32. SSW (0,85%). Bemerkenswert hoch war die Frühgeburtenrate mit 17% bei den Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko, so dass das anamnestische Risiko als wichtiger Risikofaktor bestätigt werden konnte.

Wie in verschiedenen vorausgehenden Studien konnten wir in unserer Arbeit eine signifikante positive Korrelation zwischen der Zervixlänge und dem Entbindungszeitpunkt in der 19.-27. SSW und in der 28.-34. SSW aufzeigen. In der 13.-18. SSW konnte dieser Zusammenhang nicht eruiert werden, demnach ist die TVS-Messung der Zervix in diesem Schwangerschaftszeitraum zur Vorhersage einer möglichen Frühgeburt nicht geeignet. Im Verlauf kam es zu einer physiologischen Verkürzung der Zervixlänge, die schneller und ausgeprägter bei den Patientinnen mit einer Risikoanamnese verlief. Das Verteilungsmuster der Zervixlängen entsprach dem einer Gauß-Normalverteilungskurve. Bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm konnte der durchschnittlich niedrigste Entbindungszeitpunkt in allen Gruppen bestimmt werden. Wir konnten zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Frühgeburt einen cut-off-Wert in der 19.-34. SSW von  $\leq 30$  mm eruieren. Das relative Risiko für eine Frühgeburt bei einer Zervixlänge  $\leq 30$  mm lag in U2 bei 5,6 und in U3 bei 4,5.

Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von 10-20% für eine bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft konnten wir hingegen in unserer Arbeit bei einer nur geringen Anzahl diagnostizierter BV (4,5%) nicht bestätigen. Allerdings wurden durch unseren angewandten BVBlue®-Schnelltest keine Mycoplasmen erfasst. Ferner wurde in der Frühgeburtengruppe und in der Patientengruppe mit einem anamnestischen Risiko

doppelt so häufig wie im Gesamtkollektiv eine BV diagnostiziert (8,5% und 8,5%). Somit wurde eine Assoziation zwischen vaginaler Infektion und Frühgeburtlichkeit, trotz niedriger Fallzahl, aufgezeigt.

Ein nicht-linearer Anstieg der Speichelestriolkonzentration mit einer Zunahme der Konzentration bis auf über 150% konnte wie in vorangehenden Studien beobachtet werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit Frühgeburten, Termingeburten und Patientinnen mit einem anamnestischen Risiko festgestellt werden. Die Speichelestriolmessung zur Vorhersage einer drohenden Frühgeburt hat sich nach unseren Ergebnissen demnach nicht als geeigneter Marker erwiesen.

In unserer Arbeit konnte kein Vorteil einer Kombination der Zervixlängenmessung mit Bestimmung des Estriolspiegels zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit festgestellt werden. Ein früherer Entbindungszeitpunkt bei Patientinnen mit einer kurzen Zervixlänge und einem hohen E3-Spiegel und umgekehrt konnte nicht eruiert werden. Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis einer BV und erhöhten E3-Werten.

Wir konnten aber zeigen, dass bei einer kurzen Zervixlänge bei gleichzeitig bestehender BV das Risiko für eine Frühgeburt steigt, bzw. dass eine BV in der Frühschwangerschaft (13.-18. SSW) mit einer kürzeren Zervixlänge in den späteren Schwangerschaftswochen assoziiert ist.

Durch diese Arbeit konnte dargestellt werden, dass die sonographische Zervixlängenmessung ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist. Das Vorkommen einer bakteriellen Vaginose zeigte sich doppelt so häufig bei Patientinnen die vor der 37. SSW entbanden und / oder ein anamnestisches Risiko aufwiesen. Ebenfalls konnte durch eine Kombination dieser beiden Frühgeburtsmarker eine bessere Prädiktion der Frühgeburtlichkeit gelingen. Fehlende Signifikanzen in der Auswertung einzelner Untergruppen sind auf die z.T. sehr kleinen Gruppengrößen zurückzuführen.



## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- 1) Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P. Normal values of cervical length in twin pregnancies measured by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 161-172
- 2) Amsel RP, Totten PA, Spiegel CA. Non-specific vaginitis: Diagnostic and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22
- 3) Ancel PY, Brérart G. Epidemiologie und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologe* 2000; 33: 356-360
- 4) Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-867
- 5) Arabin B, Hübner M, van Eyck J. Zervixinsuffizienz-diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe* 2001; 34: 715-725
- 6) Bachmayer A. Geburtshilfe: Das Risiko Frühgeburt lässt sich senken. *Ärztemagazin* 2005; 40: 520-521
- 7) Buekens P, Alwxander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, *Lancet* 1994; 344: 841-844
- 8) Buster JE. Gestational changes in steroid hormone biosynthesis, secretion, metabolism, and action. *Clin Perinatol* 1983; 10: 527-552
- 9) Canez MS, Lee KJ, Olive DL. Progesterons and estrogens. *Infertil Reproduct Med Clin North Amer* 1992; 3: 59-78
- 10) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342: 534-540
- 11) Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestation age at de-

- livery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 135-139
- 12) Conoscenti G, Meir Y J, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Manduruzzato G. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 128-134
  - 13) Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In : Creasy RK, Resnik R (eds) *Maternal-Fetal Medicine*, 4<sup>th</sup> edn. Saunders, Philadelphia, pp 498-531
  - 14) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Salivary oestriol, oestradiol and progesterone levels in pregnancy: Spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol / progesterone ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 227-235
  - 15) Dame J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL. Increased salivary oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: A possible predictor for preterm labor? *BMJ* 1987; 294: 270-272
  - 16) Dudenhausen JW und Korebrits C. Kritische Wertung der Frühgeburtmarker. *Gynäkologie* 1995; 28: 168-174
  - 17) Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86: 213-218
  - 18) Feige A, Rempen A, Würfel W, Caffier H, Jawy J. Endogene Östrogene. In: Feige A, HRSG. *Frauenheilkunde*. München- Wien- Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997: 11-12
  - 19) Fuchs A, Fuchs F. Physiology and endocrinology of parturition. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL editors. *Obstetrics*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 1996; 111-136
  - 20) Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *Int J Obstet and Gynecol* 2005; 112: 38-47
  - 21) Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Nisand I. The value of intervaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labour. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26: 623-629
  - 22) Goldberg RL, Iams JD, Miodovnik M. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1047-1053

- 23) Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa J, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clinic in Peratology* 1995; 22: 281-342
- 24) Gomez R, Galasson M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Tresdwell M. Ultrasonographic examination of 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*, 1994; 171: 956-964
- 25) Hack M, Taylor HE, Klein N, Eiben R, Schottenschneider M, Minich. School age outcome in children with birth weight under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 332: 753
- 26) Heath VCF, Southhall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312-317
- 27) Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary Estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 214-218
- 28) Heine RP, McGregor JA, Robertson PA, Varner MW. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 490-497
- 29) Herman L, Hedriana, Coralie J Munro, Elaine M Eby-Wilkens and Bill L Lasely. Changes in rates of salivary Estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 123-30
- 30) Hösli I, Tercanli S, Holzgreve W. Ultraschalldiagnostik der Zervix zur Früherkennung der drohenden Frühgeburt. *Gynäkologe* 2000; 33: 361-369
- 31) Hoyme UB, A Grosch VM, Saling E. Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor, Ergebnisse der Erfurter Frühgeburtenvermeidungsaktion. *Gynäkologe* 2000; 33: 331-335
- 32) Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450-454
- 33) Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 455-459
- 34) Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The length of cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572

- 35) Iams JD, Mc Gregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal Fibronectin improves the accuracy of diagnostics preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 141-145
- 36) Kimberlin DF, Andrews W. Bacterial vaginosis: Association with adverse pregnancy outcome. Semin Perinat 1998; 22: 242-250
- 37) Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. BMJ 2004; 329: 371-375
- 38) Künzel W. Epidemiologie der Frühgeburt, gekürzter und überarbeiteter Auszug aus „Epidemiologie und Pathophysiologie der Frühgeburt“, in „ Frühgeburt- ein multifaktorielles Krankheitsbild“. Gynäkologe 1995; 28: 130-135
- 39) Lachelin GC, McGarrigle HH. A comparison of saliva, plasma unconjugated and plasma total oestriol levels throughout normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 1203-1209
- 40) Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery, a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 139-147
- 41) Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. Int J Obstet Gynecol 2003; 110: 71-75
- 42) Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth – the pro and con debate. Int J Obstet Gynecol 2005; 112: 67-73
- 43) Lockwood Ch J, Kuczynski E. Markers of preterm delivery risk. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 181: 1465-1472
- 44) Martius J, Hoyme U, Wiessenbach U. Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF online, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII) 2001
- 45) McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GCL, Goodwin TM, Artal R, Hastings C. Salivary Estriol as a risk assessment for preterm labor: A prospective trial. Am J Obstet Gynecol 1995; 180: 223-225

- 46) McCormic Mc. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82
- 47) Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1261-1266
- 48) Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 402-409
- 49) Papiernik E, Bouyer J, Collin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 67: 238-242
- 50) Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 183-187
- 51) Riegel K, Ohrt B, Wolke D, Österlund K. Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Stuttgart, Enke, 1995
- 52) Riduan JM, Hillier SL, Utomo B. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 175-178
- 53) Schwahn H, Dubrausky W. The structure of the musculature of human uterus muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 391-404
- 54) Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical Length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 94: 450-454
- 55) Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. In: *Brown Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. 4<sup>th</sup> ed, New York: Williams and Wilkins 1994: 251-289
- 56) Stubblefield P. Causes and prevention of premature birth: an overview. In: Fuchs R, Fuchs F, Stubblefield P *Preterm birth: causes, prevention, and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill: 1993: 3-40
- 57) Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-907

- 58) To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 288-291
- 59) Uldbjerg N, Ekman G, Malstrom A. Ripening of the human cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 147: 662-666
- 60) Venutra SJ, Martin JA, Curtin SC, Menacker F, Hamilton BE. Birth: Final data for 1999. *Nat Vital Stat Rep* 2001; 49: 1-100
- 61) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson A. Neurologic and development disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J med* 2000; 343: 378-384
- 62) Wolff F. Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 1997; 30: 726-736
- 63) Wood C, Bannerman R, Booth R, Pinkerton J. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 396-402
- 64) Yost NP, Owen J. Number and gestational age of prior preterm birth does not modify the predictive value of short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 141-146

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Frühgeburt (Lockwood et al., 1998).....	9
Abbildung 2: Relatives Risiko der Frühgeburt < 35. SSW in Abhängigkeit von der Zervixlänge in der 24. SSW (n= 2915) (Iams et al., 1996).....	12
Abbildung 3: Darstellung der „ Clue cells “ (Schlüsselzellen) im Nativpräparat .....	13
Abbildung 4: Speichelestriolanstieg in den letzten 10 Wochen vor der Entbindung .....	15
Abbildung 5: Steroidgrundgerüst    Abbildung 6: Estriol.....	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zervixlängenmessung .....	20
Abbildung 8: Sonographische Darstellung der Zervixlänge .....	20
Abbildung 9: Übersicht der Gruppeneinteilung mit Entbindungsdaten.....	26
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Verteilung der Zervixlänge in der 19.-17. SSW (U2) in der Gesamtgruppe.....	30
Abbildung 11: Verteilung der Zervixlängen in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	31
Abbildung 12: Verteilung der Estriolwerte in der 19.-27. SSW (U2) .....	41
Abbildung 13: Verteilung der Estriolwerte in U1 (1), U2 (2) und U3 (3) in Form von Perzentilen (5. bis 95. Perzentile) .....	42

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühgeburtsursachen.....	8
Tabelle 2: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe .....	24
Tabelle 3: Demographische Daten und Risikoanamnese .....	26
Tabelle 4: Demographische Charakterisierung und Entbindungsdaten .....	28
Tabelle 5: Zervixlängen in den Gruppen A, B und Untergruppe C .....	29
Tabelle 6: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U1.....	32
Tabelle 7: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U2.....	33
Tabelle 8: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe in U3.....	34
Tabelle 9: Korrelationen zwischen Entbindungszeitpunkt und Zervixlänge in der Gesamtgruppe	35
Tabelle 10: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U1 .....	36
Tabelle 11: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U2.....	37
Tabelle 12: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Zervixlängen und Anzahl der Frühgeburten in Untergruppe C in U3 .....	37
Tabelle 13: Bakterielle Vaginose in der gesamten Gruppe und Untergruppe C .....	38
Tabelle 14: Estriolspiegel in den Gruppen A, B und Untergruppe C.....	40
Tabelle 15: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U1 .....	43
Tabelle 16: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U2 .....	44



Tabelle 17: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Gesamtgruppe U3 .....	45
Tabelle 18: Durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt bei verschiedenen Estriolwerten und Anzahl der Frühgeburten in der Untergruppe C U2.....	46
Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen BV, Zervixlänge und Estriol in der Gesamtgruppe	47
Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Zervixlänge und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	48
Tabelle 21: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U2 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen Entbindungszeitpunkt, Estriolspiegel und Risikoanamnese in U3 bei BV positiven Patientinnen.....	49
Tabelle 23: Zusammenhänge unter den Parametern bei einer Zervixlänge $\leq 30$ mm, Estriolwerten $\geq 1,5$ ng/ml und BV in U2.....	50

## 6.4 Patientenaufklärungsbogen

### Patientenaufklärung

Sehr geehrte Patientin,

Sie befinden sich heute zu einer geplanten Ultraschalluntersuchung im Bereich der Pränatalen Medizin der Universitätsfrauenklinik. Wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung zur besseren Vorhersage der Frühgeburtsrate teilzunehmen. In den letzten 10 Jahren ist die Frühgeburtsrate mit 6-10% in Europa konstant geblieben. Besonders gefährdet sind Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht  $< 1500\text{g}$  und / oder vor Abschluss der 32. Schwangerschaftswoche. Obwohl immer kleinere Frühgeburten dank moderner medizinischer Behandlung überleben, muss bei einem Teil dieser Kinder mit bleibenden Schäden gerechnet werden (z. B. Hör- und Sehstörungen, Beeinträchtigung des Wortschatzes).

Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt werden mit den herkömmlichen diagnostischen Möglichkeiten nur teilweise rechtzeitig erkannt. Wir möchten Ihnen anbieten, an einer für Sie kostenlosen Untersuchung teilzunehmen, um dieses zukünftig besser einschätzen zu können. Neben der heutigen Untersuchung sind noch 1 bis 2 weitere geplant. Es wird bei jedem Termin per Ultraschall die Gebärmutterhalslänge (Zervixlänge) bestimmt. Gleichzeitig werden wir ähnlich einer normalen Vorsorgeuntersuchung einen Scheidenabstrich vornehmen. Zusätzlich werden Sie gebeten, eine Speichelprobe abzugeben, in der wir das Östriol (ein natürliches Östrogen) bestimmen werden. Falls bei einer dieser Untersuchungen ein pathologischer Befund auftritt, werden wir Ihnen Behandlungsvorschläge anbieten. Das kann je nach Befund die Einnahme eines Antibiotikums oder eines Magnesiumpräparates, das Empfehlen von körperlicher Schonung oder Bettruhe beinhalten. Im Einzelfall ist eine medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse) oder ein Muttermundverschluss (Cerclage) zu erwägen.

Über Ihre Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, wären wir Ihnen sehr dankbar. Wir hoffen damit zukünftig das Risiko der Frühgeburtsrate besser einschätzen zu können, betroffene Schwangere intensiver zu überwachen und Schwangeren ohne Risiko unnötige Untersuchungen ersparen zu können. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich in einem persönlichen Gespräch zur Verfügung.

Dr. med. A. Geipel  
Oberärztin, Bereich Pränatale Medizin

Prof. Dr. med. Gembruch  
Leiter des Bereiches Pränatale Medizin

### **Einwilligungserklärung**

Ich habe den Aufklärungsbogen aufmerksam gelesen und das Ziel der Studie verstanden. Ich bin bereit an dieser Studie teilzunehmen und die Untersuchungen (Ultraschall, Scheidenabstrich, Speichelprobe) durchführen zu lassen. Etwaige daraus resultierende Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten werde ich mit dem behandelnden Arzt im Einzelfall absprechen. Meine Fragen wurden in ausreichendem Umfang beantwortet. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und mir bei Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen. Ein Rücktritt von der Studie kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen erfolgen.

-----

Datum	Vor- und Nachname	Unterschrift
-------	-------------------	--------------

-----  
Unterschrift des Arztes

## 6.5 Patientenerfassungsbogen

### Studienprotokoll Zervixlängenmessung zur Prädiktion der Frühgeburtslichkeit bei asymptomatischen Patienten

Name..... ID..... Alter.....  
Gravida...../ Para..... ET.....  
Größe..... Gewicht..... BMI.....  
Rauchen Ja / Nein Beruf..... Verheiratet Ja / Nein

---

#### Risikofaktoren (x bzw. Anzahl)

Z.n. Frühabort .....  
Z.n. Spätabort >16. SSW .....  
Z.n. Abruption <15. SSW .....  
Z.n. Abruption >16. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <37. SSW .....  
Z.n. Frühgeburt <32. SSW .....  
Z.n. Konisation .....  
Z.n. EUGR .....  
Mehrlinge .....

---

#### Zervixlängenmessung:

	<b>1. Messung</b> (13.-18. SSW)	<b>2. Messung</b> (19.-27. SSW)	<b>3. Messung</b> (28.-34. SSW)
SSW	.....	.....	.....
Zervixlänge	.....	.....	.....
falls Tunnel dann nur Restzervixlänge	.....	.....	.....

<b>Vaginalabstrich (BV)</b>	.....	.....	.....
Ergebnis (pos. / neg. )	.....	.....	.....
Therapie (ja / nein)	.....	.....	.....

<b>E3 Speichelprobe</b>	.....	.....	.....
-------------------------	-------	-------	-------

---

Weitere Maßnahmen / Kommentar: .....  
.....

## 6.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie danke ich Frau PD Dr. med. Annegret Geipel für die Auswahl und Bereitstellung des Themas. Ich möchte Frau PD Dr. med. Geipel besonders für die persönliche Betreuung und die ständige Hilfsbereitschaft und stetige Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Arbeit danken, sowie für die beständige Motivation während der gesamten Arbeitsphase.

Ein weiterer Dank gilt den Hebammen und Krankenschwestern für die gute Mitarbeit im Kreissaal und Betreuung der Patientinnen. Ich möchte allen Patientinnen danken, die an der Studie teilgenommen haben.

Ich danke Herrn Dr. med. Reinsberg und dem Laborteam der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn für die Auswertung der Speichelproben und für die gute Kooperation.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Dr. Christine Buchholz für die wertvollen Anregungen, kontinuierliche Unterstützung und Hilfestellungen v. a. bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie – insbesondere meinem Ehemann, meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern – , wie meinen Freunden, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt und begleitet haben.