

Diplomarbeit

**Evaluierung des geburtshilflichen Managements
abhängig vom angestrebten Geburtsmodus im Rahmen
einer retrospektiven Untersuchung aller
Frühgeburtsfälle < 28 + 0 SSW zwischen 2011 und 2020
an der Universitätsfrauenklinik Graz**

eingereicht von

Anna-Maria Kupfner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

an der

Klinischen Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisa Sieghartsleitner, M.Sc.

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Reif

Graz, am 28.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.06.2024

Anna-Maria Kupfner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Betreuerin Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisa Sieghartsleitner, M.Sc. und meinem Betreuer FA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Reif für die unermüdliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge im Rahmen meiner Diplomarbeit bedanken. Das Engagement und die Geduld, mir bei jeglichen Fragen und Problemen zur Seite zu stehen, haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus möchte ich meiner Mutter aufrichtig danken. Sie hat mich in allen Lebenslagen bedingungslos unterstützt und mir stets ein offenes Ohr geschenkt. Ihre Liebe, Geduld und Ermutigung haben mich durch die Herausforderungen getragen. Ich bin dankbar dafür, dass sie stets an mich geglaubt und mich auf meinem Weg begleitet hat.

Ebenso möchte ich meinem Partner Julian danken. Julian hat mich während meines gesamten Studiums unterstützt und war immer für mich da. Von den Vorbereitungen für den Medizin-Aufnahmetest bis hin zur letzten Prüfung stand er mir zur Seite. Danke, dass ich immer auf Dich zählen kann.

Zusammenfassung

Hintergrund: Als extreme Frühgeburten gelten Geburten zwischen 23 + 0 und 27 + 6 SSW. Ab 28 + 0 bis 36 + 6 SSW spricht man von Frühgeburten. Im Jahr 2022 kamen in Österreich insgesamt 5.647 Frühgeborene zur Welt. Die Planung des Geburtsmodus bei extremen Frühgeburten ist äußerst komplex und stellt sowohl das medizinische Personal als auch die Eltern vor schwierige Entscheidungen. Ziel dieser Arbeit war es, einen umfassenden Informationsrahmen zu schaffen, der es Eltern und medizinischem Personal ermöglicht, gemeinsam fundierte Entscheidungen im Kontext einer drohenden Frühgeburt zu treffen.

Untersucht wurde, welcher Geburtsmodus primär angestrebt wurde, wann es zu Änderungen des Geburtsmodus kam und ob der gewählte Geburtsmodus einen Einfluss auf das Outcome der Frühgeborenen hatte.

Material und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden extreme Frühgeburtsfälle im Zeitraum 2011 bis 2020 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz untersucht. In die Studie wurden sowohl Einlings- als auch Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden externe Frühgeburten und Totgeburten. Hauptzielgröße der Studie war der Vergleich des primär angestrebten Geburtsmodus mit dem tatsächlich durchgeführten Geburtsmodus. Zu den Nebenzielgrößen zählten die Indikationen für die jeweiligen Geburtsmodi und die Indikationen der Geburtsmodusänderungen. Weiters wurde untersucht, ob der jeweilige Geburtsmodus einen Einfluss auf das kindliche Outcome hatte. Die erhobenen Daten wurden mit den Daten aktueller Studien aus der Datenbank Pubmed und den jeweiligen Guidelines der DGGG, OEGGG und SGGG verglichen.

Ergebnisse: In den 304 Frühgeburtenfällen wurde primär in 55,9 % (170/304) eine vaginale Entbindung und in 32,6 % (99/304) eine Entbindung mittels Sectio caesarea geplant. In 11,5 % (35/304) wurde der Geburtsmodus nicht besprochen. Schlussendlich wurden 81,2 % (247/304) der Frühgeborenen mittels Sectio entbunden. Von den 170 primär geplanten vaginalen Entbindungen wurden 12,4 % (21/170) tatsächlich vaginal entbunden. Eine geplante Sectio caesarea und alle nicht besprochenen Frühgeburtenfälle wurden vaginal entbunden. Somit erfolgten 18,8 % (57/304) der Entbindungen vaginal. In 23 Fällen kam es zu einer Notsectio. Gesamt kam es in 57,6 % (155/269) zu einer Änderung des primär angestrebten Geburtsmodus. Zu den häufigsten Indikationen der Geburtsmodusänderung zählten der Verdacht auf ein Triple I in 45 Fällen (29 %), die vorzeitige Wehentätigkeit in 31 Fällen (20 %), ein pathologischer Doppler bzw. CTG in 23 Fällen (14,8 %) und die vorzeitige Plazentalösung in elf Fällen (7,1%). Die häufigste Schwangerschaftskomplikation war die vorzeitige Wehentätigkeit (52,6%). Auf dem zweiten Platz folgte die Zervixinsuffizienz (36,2 %), gefolgt vom PPRM (33,6 %) auf dem dritten Platz. Frühgeborene, die mittels primärer Sectio caesarea entbunden wurden, zeigten signifikant bessere APGAR 1-Werte im Vergleich zu Spontanpartus und sekundärer Sectio caesarea. Nach fünf und zehn Minuten war der Median der APGAR-Werte für alle drei Geburtsmodi identisch. Allerdings variierten die Mindestwerte von APGAR 5 und 10 deutlich je nach Geburtsmodus, insbesondere bei der primären Sectio caesarea (APGAR 5 Minimum = 3 und APGAR 10 Minimum = 4) im Vergleich zum Spontanpartus und zur sekundären Sectio caesarea (jeweils Minimum = 0).

Conclusio: Zusammenfassend zeigt die retrospektive Studie, dass die Planung des Geburtsmodus bei extremen Frühgeburten eine komplexe Herausforderung darstellt. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass trotz der primären Planung eines bestimmten Geburtsmodus in einem beträchtlichen Anteil der Fälle Änderungen vorgenommen werden müssen, oft aufgrund von Komplikationen während der Schwangerschaft oder des Geburtsvorgangs. Die Ergebnisse der Studie betonen auch die Bedeutung einer engmaschigen Überwachung während der Schwangerschaft, um potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und angemessen reagieren zu können.

Abstract

Background: Extreme preterm births are defined as births occurring between 23 + 0 and 27 + 6 weeks of gestation, while preterm births are considered from 28 + 0 to 36 + 6 weeks of gestation. In the year 2022, a total of 5.647 preterm births were recorded in Austria. Planning the mode of delivery for extreme preterm births is highly complex, posing challenging decisions for both medical professionals and parents. The aim of this study was to provide a comprehensive framework of information to enable parents and medical personnel to make well-informed decisions in the context of impending preterm birth.

The study aimed to investigate which mode of delivery is primarily sought, when changes in the mode of delivery occur, and whether the chosen mode of delivery influences the outcome of preterm infants.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on extreme preterm birth cases at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Graz, during the period from 2011 to 2020. The study included both singleton and multiple pregnancies while excluding external preterm births and stillbirths. The primary objective of the study was to compare the initially planned mode of delivery with the actual mode of delivery performed. Secondary objectives included examining the indications for the respective modes of delivery and the indications for changes in the mode of delivery. Furthermore, the study explored whether the chosen mode of delivery had an impact on neonatal outcomes. The collected data were compared with data from current studies retrieved from the PubMed database and the respective guidelines of the German, Austrian, and Swiss societies of Obstetrics and Gynecology.

Results: In the 304 cases of preterm birth, a vaginal delivery was planned in 55.9 % (170/304) and a cesarean section was planned in 32.6 % (99/304). The mode of delivery was not discussed in 11.5 % (35/304) of cases. Ultimately, 81.2 % (247/304) of preterm infants were delivered via cesarean section. Of the 170 cases with initially planned vaginal deliveries, only 12.4 % (21/170) were actually delivered vaginally. Conversely, all cases where the mode of delivery was not discussed resulted in vaginal delivery. Thus, 18.8 %

(57/304) were delivered vaginally. Emergency cesarean sections were performed in 23 cases. Overall, there was a change in the initially planned mode of delivery in 57.6 % (155/269) of cases. The most common indications for changing the mode of delivery included suspicion of triple I in 45 cases (29 %), preterm labor in 31 cases (20 %), abnormal Doppler or CTG findings in 23 cases (14.8 %), and premature placental abruption in 11 cases (7.1 %). The most common pregnancy complication was preterm labor (52.6 %), followed by cervical insufficiency (36.2 %) and preterm premature rupture of membranes (PPROM) (33.6 %). Preterm infants delivered via primary cesarean section showed significantly better APGAR 1 scores compared to those delivered by spontaneous vaginal delivery and secondary cesarean section. After five and ten minutes, the median APGAR scores for all three delivery modes were identical. However, the minimum values of APGAR 5 and 10 varied significantly depending on the delivery mode, particularly for primary cesarean section (APGAR 5 minimum = 3 and APGAR 10 minimum = 4) compared to spontaneous vaginal delivery and secondary cesarean section (both minimum = 0).

Conclusion: In conclusion, the retrospective study highlights that planning the mode of delivery for extreme preterm births is a complex challenge. The results underscore the need for changes in a significant proportion of cases despite the primary planning of a specific mode of delivery, often due to complications during pregnancy or delivery. For expectant parents, it is crucial to understand that the choice of mode of delivery should be carefully considered and individualized, taking into account specific medical conditions and risks. The study's findings also emphasize the importance of close monitoring during pregnancy to detect potential complications early and respond appropriately.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Ausschnitte dieser Arbeit wurden am 17.06.2022 im Rahmen der OEGGG Jahrestagung 2022 in Linz präsentiert.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XIV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie.....	1
1.2 Maternale Risikofaktoren.....	2
1.2.1 Folgeschwangerschaft nach einer Frühgeburt.....	2
1.2.2 Folgeschwangerschaft nach einem Abort	3
1.2.3 Folgeschwangerschaft nach einer Sectio caesarea	3
1.2.4 Schwangerschaft nach einer Konisation	4
1.2.5 Mehrlingsschwangerschaft.....	4
1.3 Indikationen zur Entbindung.....	5
1.3.1 PPROM	5
1.3.2 Vorzeitige Wehentätigkeit	6
1.3.3 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	7
1.3.4 Zervixinsuffizienz	11
1.3.5 SGA und FGR.....	12
1.3.6 Vorzeitige Plazentalösung.....	14
1.3.7 Vaginose	15
1.3.8 Candidosen/Candida-Vulvovaginitis	15
1.3.9 Triple I.....	16
1.3.10 Fetale Lageanomalie	17
1.3.11 Pathologischer Doppler/CTG.....	18
1.4 Geburtsmodus	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienkollektiv	21
2.2 Zielgrößen	21
2.3 Studiendesign und Datendokumentation	21
2.4 Literaturrecherche	23
2.5 Datenverarbeitung und statistische Methoden	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Maternale Daten und Risikofaktoren	24

3.1.1	Mehrlingsschwangerschaften.....	26
3.1.2	Schwangerschaft nach einer Frühgeburt.....	27
3.1.3	Schwangerschaft nach einem Abort.....	28
3.1.4	Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea	29
3.1.5	Schwangerschaft nach einer Konisation	30
3.2	Geburtsmodi.....	32
3.3	Indikationen zur Geburtsmodusänderung.....	33
3.4	Schwangerschaftskomplikationen.....	35
3.4.1	Vorzeitige Wehentätigkeit	36
3.4.2	Zervixinsuffizienz	37
3.4.3	PPROM	38
3.5	Outcome der Frühgeborenen.....	41
3.5.1	APGAR 1-Werte	41
3.5.2	APGAR 5-Werte	43
3.5.3	APGAR 10-Werte	45
3.5.4	NapH-Werte.....	47
4	Diskussion	50
4.1	Limitationen.....	54
4.2	Ausblick	54
	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BEL	Beckenendlage
BMI	Body Mass Index
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CTG	Kardiotokografie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
FGR	Fetal growth restriction
FHR	Fetal heart rate
GDM	Gestationsdiabetes
GM	Geburtsmodus
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IFT	Intrauteriner Fruchttod
IL	Interleukin
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
MW	Mittelwert
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NapH	Arterieller Nabelschnur-pH-Wert
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OR	Odds Ratio
PAMG-1	Placental alpha microglobulin-1
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
PIGF	Placental Growth Factor

pIGFBP-1	Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PS	Primäre Sectio caesarea
QL	Querlage
RR	Relatives Risiko
RR	Blutdruck
SC	Sectio caesarea
SGA	Small for gestational age
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SPP	Primärer Spontanpartus
SP	Spontanpartus
SS	Sekundäre Sectio caesarea
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor
V.a.	Verdacht auf
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
VVC	Vulvovaginale Candidose
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
σ	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einlings-/Mehrlingsgravidität - geplanter Geburtsmodus.....	26
Abbildung 2: Einlings-/Mehrlingsgravidität - tatsächlicher Geburtsmodus	26
Abbildung 3: Schwangerschaft nach einer Frühgeburt - geplanter Geburtsmodus	27
Abbildung 4: Schwangerschaft nach einer Frühgeburt - tatsächlicher Geburtsmodus	27
Abbildung 5: Schwangerschaft nach einem Abort - geplanter Geburtsmodus	28
Abbildung 6: Schwangerschaft nach einem Abort - tatsächlicher Geburtsmodus.....	28
Abbildung 7: Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea - geplanter Geburtsmodus.....	29
Abbildung 8: Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea - tatsächlicher Geburtsmodus.....	29
Abbildung 9: Schwangerschaft nach einer Konisation - geplanter Geburtsmodus.....	30
Abbildung 10: Schwangerschaft nach einer Konisation - tatsächlicher Geburtsmodus	30
Abbildung 11: Änderung des Geburtsmodus	32
Abbildung 12: Indikation zur Änderung des Geburtsmodus	34
Abbildung 13: Vorzeitige Wehentätigkeit - geplanter Geburtsmodus.....	36
Abbildung 14: Vorzeitige Wehentätigkeit - tatsächlicher Geburtsmodus	36
Abbildung 15: Zervixinsuffizienz - geplanter Geburtsmodus	37
Abbildung 16: Zervixinsuffizienz - tatsächlicher Geburtsmodus	37
Abbildung 17: PPRM - geplanter Geburtsmodus	39
Abbildung 18: PPRM - tatsächlicher Geburtsmodus.....	39
Abbildung 19: Boxplot: APGAR 1-Werte	42
Abbildung 20: Boxplot: APGAR 5-Werte	44
Abbildung 21: Boxplot: APGAR 10-Werte	46
Abbildung 22: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei Spontanpartus.....	47
Abbildung 23: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei primärer Sectio caesarea	48
Abbildung 24: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei sekundärer Sectio caesarea.....	48
Abbildung 25: Boxplot: NapH-Werte	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Maternale Daten.....	25
Tabelle 2: Risikofaktoren.....	31
Tabelle 3: Indikationen zur Änderung des Geburtsmodus.....	33
Tabelle 4: Schwangerschaftskomplikationen.....	40
Tabelle 5: APGAR 1-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus	41
Tabelle 6: Paarweise Vergleiche der APGAR 1-Werte	41
Tabelle 7: APGAR 5-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus	43
Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der APGAR 5-Werte	43
Tabelle 9: APGAR 10-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus	45
Tabelle 10: Paarweise Vergleiche der APGAR 10-Werte	45
Tabelle 11: NapH-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus	47
Tabelle 12: Paarweise Vergleiche der NapH-Werte	49

1 Einleitung

Extreme Frühgeburten, geboren vor der 28. SSW, stehen vor erheblichen Herausforderungen, die sowohl das medizinische Personal als auch die Eltern vor schwierige Entscheidungen stellen. Die Planung des Geburtsmodus ist bei extrem frühen Geburten besonders komplex, wobei bestmöglich versucht wird die Geburt zu verzögern, um die Entwicklung des Fetus zu fördern. Dennoch können unvorhergesehene Geschehnisse dazu führen, dass der geplante Geburtsmodus kurzfristig geändert werden muss, um die Sicherheit von Mutter und Kind zu gewährleisten.

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick zur aktuellen Situation bei drohender Frühgeburt zu bieten, Klarheit zu schaffen und eine Perspektive bezüglich des Geburtsmodus zu vermitteln. Insgesamt strebt die Arbeit an, einen umfassenden Informationsrahmen zu schaffen, damit Eltern und medizinisches Personal gemeinsam fundierte Entscheidungen im Kontext der drohenden Frühgeburt treffen können. Dies wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie zu 304 Frühgeburtenfällen in 23 + 0 bis 27 + 6 SSW erhoben.

1.1 Definition und Epidemiologie

Als Frühgeburt werden alle Entbindungen ab Beginn der Lebensfähigkeit, in Österreich ab 23 + 0 SSW bis 36 + 6 SSW definiert. Davon werden die extremen Frühgeborenen (extremely preterm infants) 23 + 0 bis 27 + 6 SSW von den Frühgeborenen (preterm infants) 28 + 0 bis 36 + 6 SSW unterschieden. (1)

Laut Statistik Austria kamen im Jahr 2022 5.647 Frühgeborene in Österreich zur Welt. In dieser Statistik wurde nicht zwischen „extremely preterm infants“ und „preterm infants“ unterschieden. Die Frühgeburtenrate lag 2022 bei 6,9 %, womit sie im Vergleich zum Jahr 2012 um 1,4 % sank. Die Sectio-Rate betrug in Österreich im Jahr 2022 31,7 %, womit sie um 2,3 % im Vergleich zum Jahr 2012 stieg. In der Steiermark gab es 2022 mit 35,8 % die höchste Sectio-Rate Österreichs. Wien hingegen hatte eine Rate von 32,3 %. In diese Statistik wurden sowohl Früh- als auch Reifgeborene inkludiert, wodurch kein Vergleich innerhalb der Sectio-Raten möglich ist. (2)

Extreme Frühgeburten gehen mit einer sehr hohen Mortalität, Morbidität und Belastung für die Familien einher. Es besteht ein sehr hohes Risiko für Entwicklungsstörungen und

zerebrale Läsionen, die sich als infantile Zerebralparese äußern können. In den SSW 22 + 0 bis 25 + 0 beträgt das Risiko rund 10 % für eine infantile Zerebralparese. (1) Ebenso besteht ein hohes Risiko für bronchopulmonale Dysplasien, Frühgeborenenretinopathien sowie Visus- und Hörverluste (3).

Im Management von Frühgeburten gibt es viele Grauzonen, welche entsprechend den Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit, 2020) wie folgt eingestuft werden. Fokussiert wurde auf das Gestationsalter und das Gewicht des Frühgeborenen.

- < 22 + 0 SSW sowie < 23 + 0 SSW mit Gewicht < 400 g: aussichtslos
- 23 + 0 bis 23 + 6 SSW mit Gewicht < 400 g: erhebliche Morbidität
- 24 + 0 SSW mit einem Gewicht \geq 400 g: hohe Überlebenschance mit Gesundheitseinschränkungen (1)

Im Jahr 2020 betrug die perinatale Mortalitätsrate bei extremen Frühgeborenen in Deutschland 35,3 %, somit war sie 300-mal höher als die der Reifgeborenen (3).

1.2 Maternale Risikofaktoren

In Frankreich ist die Hälfte der Frühgeburten auf eine spontane Frühgeburt (durch spontane Wehen oder vorzeitigen Blasensprung) und die andere Hälfte auf eine induzierte Frühgeburt zurückzuführen. Angesichts der mit einer Frühgeburt verbundenen Risiken ist die Vermeidung von Frühgeburten nach wie vor ein wichtiges Ziel, welches aber auf einen Mangel an Wissen über die beteiligten Mechanismen stößt. Frühgeburtslichkeit ist eine komplexe klinische Einheit, die als Syndrom bezeichnet wird. Dabei sind zahlreiche pathophysiologische Mechanismen beteiligt, die verschiedene Schwangerschaftskomplikationen miteinander verknüpfen. (4)

1.2.1 Folgeschwangerschaft nach einer Frühgeburt

Das Wiederholungsrisiko bei Frauen mit einer früheren Frühgeburt liegt zwischen 15 und mehr als 50 %, abhängig von der Anzahl und dem Gestationsalter der vorangegangenen Entbindungen (5). Eine Studie von Mercer et al. kam zum Ergebnis, dass Frauen mit früheren Frühgeburten ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko für ihre nächste Schwangerschaft haben (6). Das Risiko einer spontanen Frühgeburt variiert stark je nach fetalem Fibronectinwert und der Länge der Zervix uteri. Es ist um das Zwei- bis Vierfache höher bei fetalen Fibronectin-positiven als bei Fibronectin-negativen Abstrichen. (7) Mit zunehmender

Anzahl der Frühgeburten steigt das Risiko einer erneuten Frühgeburt, wenn die vorhergehende Frühgeburt zu einem sehr frühen Schwangerschaftszeitpunkt auftrat (8). Zudem ist das Risiko nach einer Einlingsfrühgeburt höher als nach einer Zwillingsfrühgeburt (9).

Um eine potenzielle Frühgeburt vorauszusagen, können, neben dem Marker fetales Fibronektin und der Zervixlänge, das plazentare alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) und die phosphorylierte Form von insulin-like growth factor binding protein-1 (phIGFBP-1) herangezogen werden. Die Biomarker weisen auf eine Trennung der choriodezidualen Grenzfläche bei Wehentätigkeit oder einem Blasensprung hin. (3) Der PAMG-1-Test zeigt eine höhere Genauigkeit bei der Vorhersage einer Geburt innerhalb von 48 Stunden und ≤ 7 Tagen im Vergleich zu einer Zervixlänge von < 25 mm und der Anzahl der Wehen. Außerdem weist der PAMG-1-Test eine höhere Wahrscheinlichkeit für Entbindungen bei ≤ 37 SSW auf. Der positive prädiktive Wert (PPV) für Entbindungen innerhalb von 48 Stunden und ≤ 7 Tagen ist für PAMG-1 größer als bei einer Zervixlänge < 25 mm und bestehenden Wehen. Der negative prädiktive Wert (NPV) zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied. (10)

1.2.2 Folgeschwangerschaft nach einem Abort

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016, die ca. 900.000 Frauen umfasste, war das Risiko einer Frühgeburt im Fall eines chirurgischen Aborts in der Vorgeschichte im Vergleich zu Frauen ohne chirurgischen Abort in der Historie höher mit einer OR von 1,5 (95 % KI 1,1-2,2). (11) Eine Kürettage der Gebärmutter zur Behandlung einer Fehlgeburt oder als Schwangerschaftsabbruch gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Frühgeburt vor der 28. SSW mit einer OR von 1,7 (95 % KI 1,5-1,9). Dies könnte durch ein Trauma der Zervix uteri infolge der Kürettage erklärt werden. (12) Außerdem war das Risiko einer Frühgeburt nach einem Abort durch Kürettage (OR 1,4, 95 % KI 1,1-1,8) höher als durch Vakuumaspiration (OR 1,2, 95 % KI 1,16-1,24) (11).

1.2.3 Folgeschwangerschaft nach einer Sectio caesarea

Folgeschwangerschaften nach einer Sectio caesarea sind mit einem höheren Risiko für eine Frühgeburt assoziiert. Das Risiko steigt mit der Anzahl der vorhergegangenen Sectiones. (13) Eine Metastudie von Oonagh E. Keag et al. zeigte, dass eine Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea mit einem erhöhten Risiko für eine Plazenta praevia (OR 1,74, 95 % KI 1,62-1,87), eine Plazenta accreta (OR 2,95, 95 % KI 1,32-6,60) und einer vorzeitigen

Plazentalösung (OR 1,38, 95 % KI 1,27-1,49) verbunden ist. Folglich müssen die Ungeborenen in der Folgeschwangerschaft erneut durch eine Sectio caesarea entbunden werden. (14)

1.2.4 Schwangerschaft nach einer Konisation

Die große Schlingenexzision der Transformationszone (LLETZ) wird erfolgreich bei der Eradikation der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und zur Verhinderung eines invasiven Zervixkarzinoms eingesetzt. Dennoch erhöhen Operationen an der Zervix, wie Konisationen oder Trachelektomien, das Risiko einer Frühgeburt mit einer OR von 2,0 (95 % KI 1,4-3,0). Dieses Risiko könnte mit dem chirurgischen Eingriff oder einer Infektion zusammenhängen. Der Einfluss einer vorangegangenen großen Schlingenexzision der Transformationszone auf eine spontane Frühgeburt in einer nachfolgenden Schwangerschaft spiegelt sich in der Messung der Zervixlänge in der Mitte der Schwangerschaft wider. (15)

Radikalere Exzisionstechniken wie die Messerkonisation verringern das Risiko eines Behandlungsversagens, erhöhen aber das Risiko einer anschließenden Frühgeburt. Obwohl es Unstimmigkeiten gibt, erhöhen ablativ Behandlungen wahrscheinlich das Risiko einer Frühgeburt nicht, sind aber mit höheren onkologischen Misserfolgsraten verbunden als Exzisionstechniken. Auch wenn festgestellt wurde, dass LLETZ in Wirksamkeit und Reproduktionsmorbidity in einem ausgewogenen Verhältnis steht, sollte die Wahl der Behandlung je nach Alter der Frau, der Größe und Lage der Läsion und der zukünftigen Familienplanung abgewogen werden. (16)

1.2.5 Mehrlingsschwangerschaft

2008 war die Frühgeburtenrate bei Mehrlingsschwangerschaften acht- bis zwölfmal höher als bei Einlingsschwangerschaften. Dies zeigen Ergebnisse von bevölkerungsbezogenen Kohorten in 19 europäischen Ländern. Betroffen war sowohl die spontane (fünf- bis zehnmal höher) als auch induzierte Frühgeburtsrate (acht- bis 20-mal höher). (17)

1.3 Indikationen zur Entbindung

Vorzeitige Wehen sind einer der häufigsten Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Man geht davon aus, dass die vorzeitigen Wehen durch verschiedene Mechanismen wie Entzündungen, uteroplazentare Ischämien oder Blutungen, Überdehnungen der Gebärmutter, Stress und andere immunologisch vermittelte Prozesse ausgelöst werden. (18) In den meisten Fällen lässt sich ein genauer Mechanismus nicht feststellen, weil Faktoren mit der Frühgeburt in Verbindung stehen, die aber nicht offensichtlich in den Kausalverlauf eingebunden und somit zur Erklärung der Frühgeburten herangezogen werden können. Daher wird angenommen, dass multiple Faktoren zusammenwirken, um einen Übergang von der Gebärmutterruhe zu den vorzeitigen Wehen zu bewirken. (5)

1.3.1 PPROM

Als PPROM (premature preterm rupture of membranes) ist eine spontane Ruptur der Fruchtblase vor der 37. SSW und zumindest eine Stunde vor dem Einsetzen der Wehen definiert. (5) Dieser ist mit 30-40 % aller Frühgeburten der häufigste Risikofaktor für eine extreme Frühgeburt. Häufige Ursachen für den verfrühten Blasensprung sind asymptomatische Infektionen, die vorzeitige Zervixreifung, Mehrlingsschwangerschaften oder iatrogene Ursachen wie Amniozentese und Cerclage. In den meisten Fällen ist die Ätiologie unbekannt. (19,20) Die Pathophysiologie des PPROM lässt sich wie folgt erklären: Die Ruptur der fetalen Membran wird durch Dehnungskräfte ausgelöst, welche auf biochemisch vermittelte, vorgeschwächte Bereiche wirken. Im Verlauf der Schwangerschaft bildet sich in der fetalen Membran zunehmend eine parazervikale physiologische Schwächezone, die durch verstärkte Apoptose und Kollagenumbau gekennzeichnet ist. Das Chorion und das Amnion trennen sich dort kurz vor der Geburt. Dadurch kommt es zur weiteren Schwächung der fetalen Membran. In frühen SSW werden diese Prozesse durch Inhibitoren geblockt. Durch Stressoren wie rezidivierende Blutungen werden vermehrt Thrombin und durch Inflammationen $\text{TNF-}\alpha$, welcher an Entzündungsprozessen beteiligt ist, indem er Akute-Phase-Proteine aktiviert, freigesetzt, wodurch ein verfrühter Blasensprung ausgelöst werden kann. $\text{TNF-}\alpha$ und Thrombin sind die beiden Hauptauslöser des PPROM, weil durch ihre Freisetzung die Deziduazellen GM-CSF produzieren, welche über Makrophagenaktivierung und in weiterer Folge eine Proteaseproduktion und damit eine Abschwächung der fetalen Membran bewirken. Progesteron-Analoga bewirken eine Hemmung der durch GM-CSF induzierten Schwächung der fetalen Membran. (3,21)

Zu den potenziellen Folgen eines PPRM zählt in 15-20 % der Fälle die Entwicklung eines Triple I im Schwangerschaftsverlauf. (3) Der Einsatz von Antibiotika nach PPRM ist mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Triple I (relatives Risiko 0,66; 95 % KI 0,46-0,96) und einer Verringerung der Anzahl der innerhalb von 48 Stunden geborenen Frühgeborenen (RR 0,71; 95 % KI 0,58-0,87) verbunden (22). Ein weiteres Risiko des PPRM ist die vorzeitige Plazentalösung in zwei bis fünf Prozent der Fälle (23).

1.3.2 Vorzeitige Wehentätigkeit

Kontraktionen entstehen, indem das Myometrium von einem ruhenden in einen kontraktile Zustand über Verschiebungen der Signalübertragung zwischen entzündungshemmenden und entzündungsfördernden Signalwegen, einschließlich Chemokinen (Interleukin-8), Zytokinen (Interleukin-1 und -6) und kontraktionsassoziierten Proteinen (Oxytocinrezeptor, Connexin 43, Prostaglandinrezeptoren) übergeht. Progesteron hält die Uterusruhe aufrecht, indem es die Expression dieser Gene unterdrückt. Eine erhöhte Expression der miR-200-Familie kann zu einer Derepression der kontraktile Gene führen und den Progesteronkatabolismus fördern. (24) Die Reifung der Zervix als Vorbereitung auf die Dilatation wird durch Veränderungen der extrazellulären Matrixproteine vermittelt, zu denen ein Verlust der Kollagenvernetzung und ein Anstieg der Glykosaminoglykane sowie Veränderungen der Epithelbarriere und der Immunüberwachung gehören (25). Dadurch verringert sich die Zugfestigkeit der Zervix uteri, was für die Dilatation von entscheidender Bedeutung ist. Die Dezidua- bzw. Membranaktivierung bezieht sich auf die anatomischen und biochemischen Ereignisse, die mit dem Entzug der Deziduaunterstützung für eine Schwangerschaft, der Trennung der Chorioamnionmembranen von der Dezidua und schließlich dem Membranbruch einhergehen. Eine erhöhte Expression von entzündlichen Zytokinen (TNF- α und IL-1) und Chemokinen, eine erhöhte Aktivität von Proteasen (MMP-8 und MMP-9), die Auflösung von Zellzementen wie Fibronectin und Apoptose werden mit diesem Prozess in Verbindung gebracht. (26) All diese Prozesse treten physiologisch bei Wehentätigkeit rund um den Termin auf. Vorzeitige Wehentätigkeit mit oder ohne PPRM ist in ca. 66 % der Fälle die Ursache für die Frühgeburt. Multifaktoriell führen verschiedene pathologische Wege in einem Wirkmechanismus vereint zu vorzeitiger Wehentätigkeit. Dabei spielen Faktoren wie Inflammation, deziduale Blutungen und Überdehnung des Myometriums eine große Rolle. (3)

Ein großer Teil der Frühgeburten (zwischen 40 und 80 %) ist mit Infektionen und Entzündungen im Reproduktionstrakt und im Gestationsgewebe, einschließlich Uterus, Zervix, Plazenta, Dezidua, fetale Membranen, sowie im Fruchtwasser verbunden. Eine Entzündung ist ein wesentlicher Bestandteil der Wehentätigkeit, egal ob bei Wehentätigkeit rund um den Termin oder vorzeitiger Wehentätigkeit, weil es zu einem Zustrom von Immunzellen und einer erhöhten Produktion entzündungsfördernder Mediatoren kommt, die den Geburtsprozess einleiten. (27) Immunzellen, vorwiegend Neutrophile, Monozyten und Makrophagen, dringen in das Gewebe ein, wo sie die Kontraktion des Myometriums verstärken und zum Umbau der Zervix beitragen können. Vor allem eine erhöhte Anzahl an Zytokinen, insbesondere IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, sowie ein erhöhter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) können einen pathologischen Einfluss auf die Wehentätigkeit haben. (28,29)

Weitere Ursachen für die vorzeitige Wehentätigkeit sind deziduale Blutungen. Durch die Freisetzung des Thrombins können das Myometrium aktiviert und die fetalen Membranen abgebaut werden. Daraus kann ein PPROM resultieren. Ebenso stellt die vermehrte Produktion von Thrombin durch die Schwangere ein Risiko für vorzeitige Wehen dar. (30) Das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft kann zur Überdehnung des Myometriums und in Folge zu einem erhöhten Frühgeburtenrisiko führen (5).

1.3.3 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Die hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft werden in chronische Hypertonie, Gestationshypertonie, Gestationsproteinurie, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom unterteilt. Da bei Schwangeren mit RR \geq 160/110 mmHg ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie und somit ein höheres Risiko für einen Insult, Nierenversagen und eine Frühgeburt besteht, sollten RR-Werte von \geq 150/100 mmHg medikamentös behandelt werden. Zur Langzeitbehandlung sind orale Antihypertensiva wie Alpha-Methyldopa (Mittel der 1. Wahl), Labetalol und Nifedipin retard geeignet. Selektive β 1-Blocker sind aufgrund des erhöhten Risikos fetaler Wachstumsrestriktion nur eingeschränkt geeignet. Zur akuten antihypertensiven Therapie sind Urapidil, Labetalol, Nifedipin und Dihydralazin zugelassen. (31)

1.3.3.1 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Die chronische Hypertonie unterscheidet sich von der Gestationshypertonie darin, dass sie vor der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

wird als erstmalig in der Schwangerschaft aufgetretene Hypertonie mit RR \geq 140/90 mmHg definiert. Dabei dürfen keine weiteren Faktoren auftreten, die auf eine Präeklampsie deuten. (31)

1.3.3.2 Gestationsproteinurie

Die Gestationsproteinurie wird als neu in der Schwangerschaft aufgetretene Proteinurie $>$ 300 mg/d oder durch den Protein/Kreatinin-Quotient \geq 30 mg/mmol definiert. Es dürfen keine Kriterien einer Präeklampsie erfüllt werden. Eine vorbestehende renale Ursache wird aus dieser Definition ebenfalls ausgeschlossen. (32)

1.3.3.3 Präeklampsie

Unter einer Präeklampsie versteht man eine entweder bereits bestehende oder eine neu aufgetretene Hypertonie in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation innerhalb der Schwangerschaft. Diese Organmanifestation darf nicht einer anderen Ursache zuordenbar sein. Typischerweise betrifft die Organmanifestation die Niere, welche sich durch eine Proteinurie \geq 300 mg/d oder einen Protein/Kreatinin-Quotienten \geq 30 mg/mmol zeigt. Das Vorhandensein einer Präeklampsie ist auch ohne eine Proteinurie möglich. Um es als Präeklampsie zu definieren, müssen andere typische Organsysteme, wie die Leber, der Respirationstrakt, das Blut oder die blutbildenden Organe, die Plazenta oder das ZNS betroffen sein. Sind die Präeklampsiemarker erhöht und zeigt sich keine Organmanifestation, kann aber ebenfalls von einer Präeklampsie ausgegangen werden. (32)

Weltweit sind 5-7 % aller Schwangeren von einer Präeklampsie betroffen, welche für über 70.000 mütterliche und 500.000 fetale Tode jährlich verantwortlich ist. In den USA ist die Präeklampsie eine der Hauptursachen für maternalen Tod, schwere maternale Morbidität, maternale intensivmedizinische Betreuung, Sectio caesarea und Frühgeburtslichkeit. (33)

Zu den Risikofaktoren einer Präeklampsie zählen das Antiphospholipid-Syndrom, eine in einer vorhergehenden Schwangerschaft stattgefundenen Präeklampsie, ein BMI $>$ 30, ein vorbestehender Diabetes mellitus, vorbestehende Nierenerkrankungen, die Erstparität, ein Alter $>$ 40 Jahre, Autoimmunerkrankungen, die Ethnizität (afroamerikanisch) und eine chronische Hypertonie. Das relative Risiko bei bestehender Hypertonie beträgt mit einem weiteren Risikofaktor 1,6, mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren 3 und mit einem RR diastolisch $>$ 110 mmHg ($<$ 20 SSW) 3,2. (32)

Zu den schwangerschaftsassozierten Risikofaktoren zur Entwicklung einer Präeklampsie zählen bilaterales Notching/erhöhter Widerstand der Aa. uterinae (> 90. Perzentile), Mehrlingsschwangerschaften, der Z.n. IVF/Eizellspende, Gestationsdiabetes, Hydrops fetalis und Trisomien. Nach vorhergegangener Präeklampsie beträgt das relative Risiko für eine Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft 8,4 (95 % KI 7,1–9,9) (34). Maternale Komplikationen der Präeklampsie können Gerinnungsstörungen, Leber- und Nierenversagen und Insult sein (35). Weiters kann sie zu einer vorzeitigen Plazentalösung, einem Lungenödem, einer chronischen Hypertension sowie Diabetes mellitus führen. Zu den fetalen/neonatalen Komplikationen zählen FGR, Frühgeburten, Hypoxie/Azidose, chronische Lungenerkrankungen, Retinopathien und infantile Zerebralparese bis zum perinatalen Tod. (36) Zu den präeklampsietypischen Prodromalsymptomen zählen Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, eine verzerrte Sicht, Übelkeit, Erbrechen, thorakale Schmerzen und Dyspnoe (32). Zur Prävention einer fetalen Wachstumsrestriktion sollte in regelmäßigen Abständen das Wachstum des Fetus und die Fruchtwassermenge bei Schwangeren mit Hypertonie untersucht werden (37).

Die Pathophysiologie der Präeklampsie lässt sich wie folgt erklären: In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde bei der Analyse von Neugeborenen aus 4.380 Fällen von Präeklampsie und 310.238 Kontrollpersonen ein genomweiter Suszeptibilitätsort (rs4769613; $P=5,4 \times 10^{-11}$) in der Nähe des *FLT1*-Gens (FMS-like tyrosine kinase 1) gefunden, dessen Proteinprodukt ein gut etablierter pathogenetischer Faktor bei Präeklampsie ist (38).

Die Präeklampsie ist eine Erkrankung der Plazenta in zwei Stadien:

- I. Abnorme Plazentation im ersten Trimester
- II. Maternale Symptome im zweiten oder dritten Trimester charakterisiert durch antiangiogene Faktoren

Für die im Stadium I beobachtete Plazentafunktionsstörung wurde eine Reihe von Theorien vorgeschlagen. Hierzu zählen: oxidativer Stress, natürliche Killerzellen an der Grenzfläche zwischen Mutter und Fetus sowie genetische und umweltbedingte Faktoren. Für keine dieser Theorien gibt es schlüssige Beweise. Es gibt jedoch stichhaltige Beweise für die Annahme, dass die erkrankte Plazenta zur Freisetzung löslicher toxischer Faktoren im mütterlichen Kreislauf führt, die für Entzündungen, endotheliale Dysfunktion und systemische Erkrankungen der Mutter verantwortlich sind. (39)

Das Screening von mütterlichen Risikofaktoren in Kombination mit der Dopplersonografie der Aa. uterinae, dem mittleren arteriellen Druck, dem PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) und PIGF (placental growth factor) im mütterlichen Serum kann etwa in 75 % der Fälle eine vorzeitige Präeklampsie mit einer Falsch-Positiv-Rate von 10 % detektieren. Durch die Identifizierung von Hochrisikopatientinnen kann eine entsprechende maßgeschneiderte vorgeburtliche Überwachung eingeleitet und prophylaktische pharmakologische Interventionen verordnet werden, um die Plazentation und letztendlich das Ergebnis für Mutter und Fetus zu verbessern. (40) Einzelne Screeningtests sind nicht aussagekräftig und sollen – nach derzeitigem Wissensstand – nur in Kombination durchgeführt werden (32). Das Präeklampsie-Screening kann im Zuge des Ersttrimesterscreenings zwischen 11 und 13 + 6 SSW durchgeführt werden. Das Präeklampsiescreening wird allen schwangeren Frauen empfohlen, von den Krankenkassen allerdings nicht übernommen. (41)

Im zweiten Trimenon ist die Dopplersonographie der Aa.uterinae, mit Bestimmung des mittleren Pulsatilitäts-Index (PI), allein oder in Kombination mit der postsystolischen Inzisur (Notch-Phänomen), der beste Marker mit einer Sensitivität von bis zu 93 % (42). Bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko für eine Präeklampsie beträgt die Sensitivität nur 43 % (43).

Zur Prophylaxe der Präeklampsie bei Patientinnen mit anamnestischem Risiko und/oder einem hohen Präeklampsierisiko im Ersttrimesterscreening wird schon in der Frühschwangerschaft eine orale Einnahme niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS 150 mg/d) empfohlen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte möglichst vor der 16 + 0 SSW begonnen werden. (44)

Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Beendigung der Schwangerschaft. Abhängig von der SSW und den mütterlichen und fetalen Risiken ist eine Entbindung spätestens ab 37 + 0 SSW indiziert. (31)

1.3.3.4 Eklampsie

Unter einer Eklampsie versteht man während einer Schwangerschaft auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle, die häufig mit einer Präeklampsie assoziiert sind und keiner anderen neurologischen Ätiologie zugeordnet werden können. Sie tritt in 2-3 % der schweren Präeklampsie-Fälle auf. (32,45) Zu den Prodromalsymptomen der Präeklampsie zählen Hypertonie, Kopfschmerzen und Visusstörungen. 25 % der Patientinnen weisen

keine Prodromalsymptome auf. Zu den Maßnahmen eines eklamptischen Anfalles zählen Traumaprävention, antihypertensive Therapie, Evaluierung der Entbindungsindikation, Prävention erneuter Krampfanfälle und maternaler Hypoxämie. (32)

1.3.3.5 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom präsentiert sich mit einer Hämolyse, erhöhten Transaminasen (GOT, GPT) und einer Thrombozytopenie $< 100 \text{ G/l}$ und ist häufig mit einer Präeklampsie assoziiert. 0,1-0,2 % aller Schwangerschaften und 10-20 % der Patientinnen mit Präeklampsie entwickeln ein HELLP-Syndrom. Durch die Hypertonie kommt es zu einer intravasalen Endothelschädigung mit Vasokonstriktion und Aktivierung der intravasalen Gerinnung, wodurch sich Mikrothromben mit Verbrauch der Thrombozyten bilden. Zu den möglichen Begleitsymptomen eines HELLP-Syndroms gehören die Proteinurie, Hypertonie, rechtsseitiger Oberbauchschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Cephalaea, Visusstörungen und Ikterus. Der Nachweis der Hämolyse sollte durch die Bestimmung des Haptoglobins durchgeführt werden, weil es in der Schwangerschaft den sensitivsten Parameter der Hämolyse darstellt. (32) Die Therapie des HELLP-Syndroms sollte in schweren Fällen nach der Entbindung auf einer Intensivstation mit Dialyse und Beatmungsunterstützung erfolgen und besteht unter anderem aus Plasmaexpandern, Antikoagulantien, Prostacyclin, Immunsuppressiva, Steroiden und gefrorenem Frischplasma. (46)

1.3.4 Zervixinsuffizienz

Die Zervixlänge ist ein Prädiktor der Frühgeburt. Physiologisch sollte die Zervixlänge vor der 22. SSW $> 40 \text{ mm}$, zwischen der 22. und 32. SSW $\geq 40 \text{ mm}$ und danach $\geq 35 \text{ mm}$ betragen. Von einer Zervixverkürzung spricht man ab einer vaginalsonografisch gemessenen Länge $\leq 25 \text{ mm}$ vor der 34 + 0 SSW. (3) Eine vorhergehende Frühgeburt ist – wie unter Punkt 1.2.1. ausführlich beschrieben – einer der größten Risikofaktoren für eine erneute Frühgeburt. Frauen mit einer zusätzlich verkürzten Zervixlänge haben das größte Risiko für eine Entbindung vor dem errechneten Geburtstermin. (47) Je kürzer die Länge der Zervix, desto größer ist das Risiko einer spontanen Frühgeburt. (48) Eine Zervixlänge $\leq 15 \text{ mm}$ im 2. Trimester bei asymptomatischen Schwangeren ist mit einem erhöhten Frühgeburtenrisiko von 34 % assoziiert (49). Bei Frauen mit einer vorhergehenden Frühgeburt ist die Prävalenz einer kurzen Zervixlänge höher, etwa 30 %, mit einer Sensitivität bei der Vorhersage einer spontanen Frühgeburt von etwa 70 %. (50,51)

Als Prophylaxe einer Frühgeburt dient die Einnahme von Progesteron, die Anlage einer Cerclage oder eines Zervixpessars. Das zervikale Pessar ist relativ nicht-invasiv und einfach handzuhaben, weil es keine Anästhesie erfordert. Es kann ambulant eingeführt und bei Bedarf, wie z.B. bei Wehentätigkeit, leicht entfernt werden. (52)

Eine Metaanalyse von Care et al. aus dem Jahr 2022 befasste sich mit 61 Studien zum Thema Zervixinsuffizienz (17.273 schwangere Frauen). Bei Frühgeburten < 34 SSW (40 Studien, 13.310 schwangere Frauen) mit Placebo oder keiner Behandlung als Vergleich war die Applikation von vaginalem Progesteron mit weniger Frühgeburten < 34 SSW assoziiert (OR 0,5; 95 % KI 0,34-0,7). Die Shirodkar-Cerclage zeigte den größten Effekt (OR 0,06; 95 % KI 0,0-0,84). 17-OHPC (17 α -Hydroxyprogesteroncaproat; OR 0,68; 95 % KI 0,43-1,02), Zervixpessar (OR 0,65; 95 % KI 0,39-1,08) Fischöl oder Omega 3 (OR 0,3; 95 % KI 0,06-1,23) reduzieren möglicherweise auch das Frühgeburtenrisiko < 34 SSW. Daher sollte vaginales Progesteron als Präventionsmaßnahme der Wahl für Frauen mit Einlingsschwangerschaften angesehen werden, bei denen aufgrund einer Vorgeschichte spontaner Frühgeburten oder einer verkürzten Zervix ein erhöhtes Risiko einer spontanen Frühgeburt besteht. (53)

Entsprechend der Guideline der DGGG, OEGGG und SGGG (Prävention und Therapie der Frühgeburt, September 2022) wird Schwangeren, die vor der 24 + 0 SSW eine asymptomatische Zervixverkürzung mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm aufweisen, die Applikation einer 200 mg Progesteron-Kapsel intravaginal oder 90 mg Progesterongel vaginal täglich empfohlen. (3)

Dahingegen wurde in einer Metaanalyse von D'Antonio et al., die 26 Studien über Progesteron, Cerclage und Zervixpessar bei Zwillingschwangerschaften umfasste, festgestellt, dass diese Interventionen das Risiko einer Frühgeburt vor 34 SSW bei einer nicht selektierten Population von Zwillingschwangerschaften nicht signifikant reduzierten (alle $p > 0,05$). (54)

1.3.5 SGA und FGR

Entsprechend den Leitlinien der DGGG, OEGGG und SGGG (Intrauterine Wachstumsrestriktion, 2016) werden SGA und FGR wie folgt definiert:

Als „small for gestational age“ (SGA) wird ein fetales Schätzwicht oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile bezeichnet. (3) Dies bedeutet aber nicht unbedingt, dass es mit einem pathologischen Wachstum einhergeht.

Als „fetal growth restriction“ (FGR) bezeichnet man:

- Ein fetales Schätzwicht < 10. Perzentile und/oder
- Nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf und
- Pathologischer Doppler der A. umbilicalis oder
- Pathologischer Doppler der A. uterinae oder
- Oligohydramnion (37)

Neugeborene mit einem Gewicht < 3. Perzentile sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität konfrontiert. (55)

Die Barcelona-Kriterien unterscheiden zwischen „fetal growth restriction“ (FGR) und „small for gestational age“ (SGA). FGR bezieht sich auf Feten, die ihr angestrebtes Wachstumspotenzial nicht erreichen, während SGA-Feten durch ihr Gewicht, welches unter einem bestimmten Schwellenwert liegt, normalerweise unter der 10. Perzentile, definiert werden. Von diesen haben bis zu 70 % ein normales perinatales Outcome. Diese müssen somit von den Feten mit schlechtem Outcome unterschieden werden. (37) Ebenso besteht die Möglichkeit, dass einige Fälle von Wachstumseinschränkungen, die nicht unter die 10. Perzentile fallen, übersehen werden. Trotzdem identifizieren die Kriterien eine Untergruppe von Schwangerschaften mit einem höheren Risiko für ein negatives perinatales Outcome. Es ist wichtig, zwischen "echter" FGR, die mit Anzeichen einer abnormen Funktion der Plazenta und einem schlechteren perinatalen Outcome einhergeht, und konstitutionell kleinem Wachstum, das mit einem nahezu normalen perinatalen Outcome verbunden ist, zu unterscheiden. Die Unterscheidung zwischen FGR und SGA kann eine Herausforderung in der klinischen Praxis sein. Somit werden die meisten SGA-Neugeborenen erst nach der Geburt erkannt, obwohl eine Sonografie im dritten Trimester durchgeführt wurde. (56)

Die Diagnose einer FGR sollte nach den Barcelona-Kriterien nicht allein auf dem Wachstum und dem Nabelarterien-Doppler basieren, weil dieser nur schwere Formen frühzeitig erkennen kann. Stattdessen sollten Faktoren wie die cerebro-plazentare Ratio, der Uterusarterien-Doppler und das Wachstum unter der 3. Perzentile sowie in Zukunft auch mütterliche angiogene Faktoren berücksichtigt werden. Die Detektion von FGR ist klinisch relevant, um ein schlechtes perinatales Outcome zu vermeiden. Dazu gehören intrauteriner Fruchttod, perinatale Gehirnverletzungen und schwerwiegender fetaler Stress während der Geburt. (57) Im Allgemeinen sind mit FGR Dopplerzeichen assoziiert, die auf eine

veränderte Durchblutung hinweisen. Diese Veränderungen können ein Zeichen für eine Anpassung des Fetus an eine Unterernährung, Hypoxie und eine Störung der Plazenta-Funktion sein, und erhöhen das Risiko für eine Präeklampsie. Es wurde der Begriff SGA definiert, um eine Untergruppe von kleinen Feten zu beschreiben, bei denen diese pathologischen Veränderungen nicht vorliegen. Bei ihnen scheint es keine Anpassung an eine abnormale Umgebung zu geben und die Ergebnisse bei der Geburt ähneln denen von normal gewachsenen Feten. Es wird angenommen, dass eine aktive Behandlung oder eine frühzeitige Entbindung keinen Nutzen bietet. (56,57) Bei FGR-Feten besteht allgemeiner Konsens darüber, dass eine frühzeitige Entbindung in Betracht gezogen werden sollte, wenn Anzeichen einer fetalen Verschlechterung vorliegen. (56) Laut Empfehlungen der DGGG, OEGGG und SGGG sollte bei einer Kurzzeitvariabilität (STV) im Oxford-CTG $< 2,6$ ms zwischen $26 + 0$ und $28 + 6$ SSW oder einer STV < 3 ms zwischen $29 + 0$ und $32 + 0$ SSW eine Entbindung angestrebt werden. Weiters sollte bei einer erhöhten Pulsatilität des Ductus venosus (PI $> 95.$ Perzentile) in der Dopplersonografie eine Entbindung unter Berücksichtigung des Gestationsalters in Erwägung gezogen werden. Denn eine Erhöhung der Pulsatilität bis zum Verlust der positiven a-Welle oder ein „reverse flow“ der a-Welle deuten auf eine bevorstehende oder bereits bestehende Azidämie hin. Die Leitlinien empfehlen eine individuelle Berücksichtigung der Situation und des jeweiligen Geburtsmodus. (37)

1.3.6 Vorzeitige Plazentalösung

Peripartale Blutungen (wie z.B. Abruptio placentae und retrochorionische Hämatombildung) tragen wesentlich zur Frühgeburt bei. Eine solche Blutung induziert Thrombin aus dem dezidualen Gewebefaktor, der eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines vorzeitigen Blasensprungs und einer Frühgeburt spielt, indem er über Protease-aktivierende Rezeptoren wirkt und die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und Matrix-abbauenden Metalloproteinasen fördert. Eine vorzeitige, akute Ablösung kann zur Mütter- und Fetussterblichkeit führen. Die derzeitige Behandlung einer peripartalen Blutung erfolgt individuell auf der Grundlage der Schwere der Erkrankung, der zugrunde liegenden Ätiologie und des Gestationsalters. Bei lebensbedrohlichen Blutungen steht die mütterliche hämodynamische Stabilisierung im Vordergrund und somit eine Entbindung mittels Sectio caesarea. (30)

1.3.7 Vaginose

Eines von drei Frühgeborenen wird von einer Mutter mit einer intraamniotischen Infektion geboren, welche weitgehend subklinisch verläuft (58). Die aus dem Fruchtwasser isolierten Mikroorganismen sind denen im unteren Genitaltrakt ähnlich. Daher ist eine ascendierende Infektion der häufigste Infektionsweg. In der Amnionflüssigkeit wurden auch Bakterien gefunden, die an Parodontalerkrankungen beteiligt sind, was darauf hindeutet, dass eine hämatogene Verbreitung mit transplazentarer Passage ebenso vorkommen kann (59). Mikrobiell induzierte vorzeitige Wehen werden durch einen Entzündungsprozess ausgelöst. Mikroorganismen und ihre Produkte werden von Rezeptoren wie den Tolllike-Rezeptoren (TLRs) erkannt, die die Produktion von Chemokinen (z. B. IL-8, IL-1, CCL-2) induzieren, sowie Zytokinen (z. B. IL- β , TNF- α), die die Produktion von Prostaglandinen stimulieren. Zusammen tragen sie zur Aktivierung des gemeinsamen Weges der Geburt bei. (60)

In 30 % der Fälle einer intraamniotischen Infektion werden Bakterien im fetalen Kreislauf nachgewiesen (61), welche zu einer systemischen Entzündungsreaktion des Fetus führen (62). Solche Feten haben eine Multiorganbeteiligung und damit ein Risiko für langfristige Komplikationen wie zerebrale Lähmung und chronische Lungenerkrankung, was unterstreicht, dass die Komplikationen bei Frühgeborenen nicht nur auf die Unreife zurückzuführen sind, sondern auch auf den Entzündungsprozess, der für die Frühgeburt verantwortlich ist. Die bakterielle Vaginose birgt ein Risiko für intraamniotische Infektionen und Frühgeburten. Die Antibiotikabehandlung von asymptomatischen Frauen mit bakterieller Vaginose senkt die Frühgeburtenrate dennoch nicht (63).

1.3.8 Candidosen/Candida-Vulvovaginitis

Die vulvovaginale Candidose (VVC), auch bekannt als Candida-Vulvovaginitis, ist die Infektion der Vulva und der Vagina, die hauptsächlich durch *Candida albicans* verursacht wird (64). Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 75 % aller Frauen im Laufe ihres Lebens mehr als eine VVC-Episode haben, während 40-45 % zwei oder mehr Episoden erleben (65). Diabetes mellitus, der Einsatz von Breitbandantibiotika, erhöhte Östrogenspiegel (orale Kontrazeptiva oder Schwangerschaft), Immunsuppression und schlechte Hygienegewohnheiten sind einige der wichtigen Risikofaktoren für VVC. Da der hohe Östrogenspiegel den Glykogengehalt im Vaginalsekret erhöht, steigt die Inzidenz von VVC während der Schwangerschaft. (66) Eine niedrig dosierte orale Fluconazol-Therapie hat sich im Hinblick auf Totgeburten, den Tod von Neugeborenen und angeborene

Missbildungen bei einer Kurzzeitbehandlung und niedriger Dosierung als sicher erwiesen. Das Vorliegen einer Schwangerschaft ist eines der Kriterien für eine komplizierte VVC, daher werden niedrig dosiertes orales Fluconazol und vaginales Miconazol häufig in Kombination angewendet. Die Immunantwort ist in jeder Schwangerschaft unterschiedlich. Daher sollte VVC in jedem der drei Trimester separat bewertet werden. (67) Entsprechend der Guideline der DGGG, OEGGG und SGGG (Vulvovaginalkandidose, September 2020) wird vor allem im ersten Trimester eine Therapie mit lokalem Clotrimazol für sechs bis sieben Tage empfohlen, um das Fehlbildungsrisiko und den Frühabort zu verhindern. Zur Reduktion von Mundsoor und Windeldermatitis wird eine prophylaktische Therapie der asymptomatischen Candida-Kolonisation in den letzten Wochen der Schwangerschaft empfohlen, wodurch das Risiko von 10 % auf 2 % gesenkt werden kann. (68)

1.3.9 Triple I

Eine weitere häufige Ursache für eine spontane Frühgeburt ist das Vorhandensein einer intraamniotischen Entzündung mit einer Prävalenz von etwa 30 % bei Frauen mit vorzeitigem Wehen und intakten Membranen und bis zu 60 % bei Frauen mit einem vorzeitigem Blasensprung. (69) Mit einer intrauterinen Infektion haben die Patientinnen ein erhöhtes Risiko für eine Sectio caesarea, eine mütterliche Bakteriämie, eine Sepsis, eine Wundinfektion nach einer Sectio caesarea, die Notwendigkeit einer Hysterektomie, postpartale Blutungen, eine Aufnahme auf der Intensivstation und eine erhöhte Müttersterblichkeit. Das Triple I, in der Vergangenheit auch als Chorioamnionitis oder Amnioninfektionssyndrom (AIS) bezeichnet, ist ein heterogenes Krankheitsbild, das durch eine bakterielle Infektion des Amnions, Chorions, der Dezidua, der Amnionflüssigkeit und eventuell des Fetus gekennzeichnet ist. Es ist besonders wichtig zu erkennen, dass ein isoliertes mütterliches Fieber nicht automatisch mit einem Triple I gleichzusetzen ist. (70) Das Triple I kann durch eine mütterliche Entzündungsreaktion eine Frühgeburt auslösen. Dies geschieht aufgrund einer bakteriellen Infektion, bei der die freigesetzten Endotoxine und Exotoxine die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen in der Dezidua und den fetalen Membranen anregen. Dies wiederum führt zu Uteruskontraktionen und/oder einer Ruptur der fetalen Membranen. (71)

Die Infektionen werden in drei Gruppen klassifiziert:

- I. Isoliertes maternales Fieber (kein Triple I),
- II. Verdacht auf Triple I,
- III. Bestätigtes Triple I. (3,70)

Als isoliertes maternales Fieber wird eine Temperatur $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ bezeichnet. Liegt die Temperatur zwischen 38 und $39\text{ }^{\circ}\text{C}$, muss die Temperaturmessung innerhalb von 30 Minuten wiederholt stattfinden. Beträgt der Wert weiterhin $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, liegt ein maternales Fieber vor. (3,72)

Als Verdacht auf Triple I wird maternales Fieber unklarer Genese und mindestens eines der folgenden Merkmale definiert:

- I. Fetale Tachykardie $> 160/\text{min}$ für > 10 min,
- II. Maternale Leukozytose $> 15.000\text{ }\mu\text{L}$ ohne vorhergegangene Kortisontherapie,
- III. Purulenter Fluor aus der Zervix uteri. (3,73)

Um ein Triple I zu bestätigen, müssen folgende Kriterien vorliegen:

- a. Infektion des Fruchtwassers mit positiver Gramfärbung, Glukosekonzentration $< 14\text{ mg/dl}$, Leukozytenzahl $> 30\text{ Zellen/mm}^3$, positive Bakterienkultur

oder

- b. Histopathologischer Nachweis einer Infektion der Plazenta, der fetalen Membranen oder der Nabelschnur (Funisitis). (3,73)

1.3.10 Fetale Lageanomalie

Fast 25–30 % der Feten befinden sich in einer Beckenendlage in der 28. SSW (74). In den meisten Ländern ist eine geplante Sectio caesarea die bevorzugte Entbindungsart für die Geburt aus einer Beckenendlage. Während die Sectio caesarea der sicherere Weg für den Fetus sein soll, sind Argumente gegen die Sectio caesarea die erhöhte mütterliche Morbidität und Risiken für zukünftige Schwangerschaften. (75) Darüber hinaus tritt das neonatale Atemnotsyndrom nach einer Sectio caesarea häufiger als nach einer vaginalen Entbindung auf (76). Ein weiteres Argument ist, dass bei Frauen mit drohender Frühgeburt der genaue Zeitpunkt der Entbindung manchmal schwer vorherzusagen ist, was bedeutet, dass eine Sectio caesarea manchmal zu früh durchgeführt wird, was bei einer vaginalen Entbindung

nicht der Fall ist (77). Entsprechend der Guideline der DGGG, OEGGG und SGGG (Sectio Caesarea, 2020) soll Schwangeren mit Einling und Beckenendlage keine geplante Entbindung vor 36 + 0 SSW angeboten werden (78).

Die Beckenendlage bei drohender Frühgeburt stellt ein bedeutendes Problem bei der Geburt dar, weil die Kapillaren in der Keimschicht, die über dem Nucleus caudatus liegen, besonders anfällig für die Auswirkungen einer Hypoxie sind. Umstände im Zusammenhang mit der Entbindung (z. B. Nabelschnurvorfal, Verzögerung bei der Entbindung des Kopfes) können zu Hypotonie und in der Folge zu Ischämie führen. Dies begünstigt die Entstehung intraventrikulärer Blutungen. Kleinhirnschäden und ataktische Zerebralparese können Folgeerscheinungen eines hypoxischen Insults sein. Die Auswirkungen eines Traumas können von ausgedehnten Prellungen bis hin zu Knochenbrüchen, Nervenlähmungen, Durchtrennungen des Rückenmarks oder Schädigungen der inneren Organe reichen. Daher erhöhen Hypoxie und Trauma zusammen mit einer Frühgeburt das Risiko eines schlechten perinatalen Outcomes. (74)

1.3.11 Pathologischer Doppler/CTG

Die fetale Herzfrequenz (FHR) ist ein indirekter Marker für die Reaktion des Fetus auf Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens, Azidämie und Hypoxämie. Das Hauptziel der Kardiotokographie (CTG) besteht darin, hypoxämische und azidotische Feten zu identifizieren, bei denen ein rechtzeitiges Eingreifen den Tod verhindern kann. Das zweite Ziel besteht darin, neurologische Schäden zu vermeiden. (79) Die CTG-Überwachung ist mit einer höheren Inzidenz für Sectiones und operative vaginale Entbindungen verbunden (80).

1.4 Geburtsmodus

In der Literatur besteht kein Konsens über die optimale Art der Entbindung bei extremen Frühgeburten. Es wurden praktisch keine Fortschritte bei der Suche nach einer eindeutigen Antwort auf diese Fragestellung erzielt, obwohl diese Frage schon seit vielen Jahren behandelt wird. In den vom National Center of Clinical Excellence (NICE) veröffentlichten klinischen Leitlinien zu Sectio caesarea wird darauf hingewiesen, dass „Frühgeburten mit einer höheren Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen verbunden sind“. Die Wirkung einer geplanten Sectio caesarea auf das Outcome bleibt jedoch ungewiss und daher sollte eine Sectio caesarea nicht routinemäßig ohne medizinische Indikation angeboten werden. (81)

Aus einer Studie von Betran et al. aus dem Jahr 2018 geht eine Sectiorate von 21,1% weltweit hervor. Die Durchschnittswerte liegen zwischen 5 % in Subsahara-Afrika und 42,8 % in Lateinamerika und der Karibik. (82) Nach Angaben der WHO wurde 1985 eine ideale Sectiorate auf Bevölkerungsebene von 10–15 % ermittelt, neuere Schätzungen legen Raten von bis zu 19,4 % nahe. In einem WHO-Bericht wurde geschätzt, dass im Jahr 2008 weltweit 6,2 Millionen nicht indizierte Sectiones caesareae durchgeführt wurden. (83)

In Österreich betrug die Sectio-Rate 2022 31,7 %, welche im Vergleich zum Jahr 1995 (12,4 %) um das 2,6-fache gestiegen ist. In 16,9 % der Fälle wurde eine primäre und in 13,7 % der Fälle eine sekundäre Sectio caesarea durchgeführt. Bei Beckenendlage bzw. Querlage erfolgte in 95,4 bzw. 98,5 % und in 80,3 % der Mehrlingsgeburten eine Sectio caesarea. In der Steiermark wurden 35,8 % der Neugeborenen mittels Sectio caesarea entbunden. (84,85) Diese Daten bezogen sich sowohl auf Früh- als auch auf Reifgeborene.

Bei der Frage, ob eine Sectio caesarea bei extremen Frühgeborenen von Nutzen ist, gibt es sowohl Kritiker als auch Befürworter. Zu den Kritikern der Durchführung der Sectio caesarea gehören Mercer et al., die eine Studie mit 343 PPROM-Fällen veröffentlichten und zum Schluss kamen, dass eine Sectio caesarea nicht allgemein empfohlen werden sollte. (86)

In ähnlicher Weise kamen Yu et al. in einer Folgestudie mit 276 Fällen von Frühgeburten zu dem Schluss, dass es keinen Überlebensvorteil gibt, der den Einsatz einer Sectio caesarea bei Frühgeburten in der 23. bis 28. SSW in Schädellage rechtfertigt. (87)

Malloy et al. hingegen veröffentlichten in ihrer Studie Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Überlebenschance im Alter von 22 + 6 bis 24 + 6 SSW unabhängig von PPROM und anderen mütterlichen Risikofaktoren nach Sectio caesarea höher ist. (88) Ebenso zeigten

auch Högberg et al. in einer Studienpopulation von 2.094 PPROM-Fällen einen positiven Effekt der Sectio caesarea auf das Überleben von Frühgeborenen unter 28 SSW (89).

In einer anderen von Högberg et al. veröffentlichten Studie wurde gezeigt, dass die Sectio caesarea bei Beckenendlage in Schwangerschaften von 23 + 0 bis 27 + 6 SSW überlegen ist (90).

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Frühgeburtsfälle zwischen 23 + 0 SSW und 27 + 6 SSW im Zeitraum 2011 bis 2020 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz untersucht. In die Studie wurden sowohl Einlings- als auch Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden externe Frühgeburten und Totgeburten. Nach Einholen des Ethikkommissionsvotums präsentierte sich eine Fallzahl von 304 Frühgeburten, welche aus der geburtshilflichen Datenbank View-Point anhand der definierten SSW extrahiert wurden.

2.2 Zielgrößen

Hauptzielgröße der Studie war der Vergleich des primär angestrebten Geburtsmodus mit dem tatsächlich durchgeführten Geburtsmodus. Es wurde verglichen, ob primär eine vaginale Geburt oder eine Sectio caesarea angestrebt wurde. Da es sich um ein frühes Stadium der Schwangerschaft handelt, wurde auch der ungeplante Geburtsmodus einbezogen. Im Anschluss wurden die Daten mit den tatsächlichen vaginalen Entbindungen sowie den primären oder sekundären Sectiones verglichen.

Zu den Nebenzielgrößen der retrospektiven Studie zählten die Indikationen für die jeweiligen Geburtsmodi sowie die Indikationen der Geburtsmodusänderungen. Weiters wurde untersucht, ob der jeweilige Geburtsmodus einen Einfluss auf das kindliche Outcome hatte.

2.3 Studiendesign und Datendokumentation

Vor Beginn der Studie wurde der Ethikantrag 33-497 eingereicht. Nach Eingang des positiven Ethikkommissionsvotums wurden die Daten des Studienkollektivs sowohl aus Open MEDOCS als auch aus der geburtshilflichen Datenbank (PIA, View Point) gesammelt. Alle Patientinnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden in einer Excel-Tabelle mit einem Code versehen, auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz gespeichert und anschließend ausgewertet.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Maternales Alter, Gravidität, Parität
- Maternale Risiken
 - Nikotinabusus
 - Z.n. Konisation
 - Z.n. Abort
 - Z.n. Frühgeburt
 - Z.n. Sectio caesarea
 - Z.n. IVF
- Mehrlingsschwangerschaft
- Schwangerschaftskomplikationen
 - Zervixinsuffizienz
 - Vorzeitige Wehentätigkeit
 - Vaginose/Candidose
 - GDM
 - Fruchtwassermenge
 - SIH, PE, Eklampsie, HELLP-Syndrom
 - FGR
 - SGA
 - Vorzeitige Plazentalösung
 - V.a. Triple I
 - PPRM
 - Placenta praevia
- Geplanter Geburtsmodus
- Tatsächlicher Geburtsmodus
- Indikationen zur Änderung des Geburtsmodus
- APGAR 1-, 5- und 10-Werte
- NapH-Werte

2.4 Literaturrecherche

Die erhobenen Daten wurden mit den Daten aktueller Studien aus der Datenbank Pubmed und den jeweiligen Guidelines der DGGG, OEGGG und SGGG verglichen.

2.5 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Demografische und klinische Daten wurden unter Verwendung deskriptiver Statistik analysiert. Kategorische Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die APGAR-Scores wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests auf statistische Signifikanz geprüft. Die NapH-Werte wurden zunächst auf Normalverteilung getestet und anschließend ebenfalls mit dem Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede untersucht. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 28.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Maternale Daten und Risikofaktoren

Es wurden 304 Frühgeburtenfälle zwischen 23 + 0 und 27 + 6 SSW im Zeitraum 01.01.2011 bis 31.12.2019 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden Lebendgeburten, Mehrlinge und Einlinge inkludiert. Ausgeschlossen wurden Frühgeburten mit schwerwiegenden pulmonalen, zerebralen oder kardio-zirkulatorischen Fehlbildungen sowie externe Geburten.

In der Tabelle 1 wurden die maternalen Daten aufgeschlüsselt. Dabei wurden die Frauen entsprechend dem geplanten (Spontanpartus, primäre Sectio, Geburtsmodus nicht besprochen) und dem tatsächlichen Geburtsmodus (Spontanpartus, primäre Sectio und sekundäre Sectio) eingeteilt. Das durchschnittliche maternale Alter bei der Geburt betrug 30,75 Jahre. Die jüngste Frau war 15 und die älteste 45 Jahre alt. Die Frauen haben durchschnittlich in der 25. SSW, mit einer Schwankung von ± 1 Woche, entbunden. In 153 Fällen (50,3 %) lag eine Erstgravidität, in 57 Fällen (18,8 %) eine Zweitgravidität, in 32 Fällen (10,5 %) eine Drittgravidität vor und in 62 Fällen (20,4%) war die Frau zumindest zum vierten Mal schwanger. In 193 Fällen (63,5 %) war die Frau eine Primipara, in 65 Fällen (21,4 %) eine Zweitpara, in 21 Fällen (6,9 %) eine Drittpara und in 25 Fällen (8,2 %) hatte die Frau mindestens vier Neugeborene entbunden.

Maternale Daten	Geplant			Tatsächlich			Gesamt N=304
	SPP n=170	PS n=99	GM nicht besprochen n=35	SP n= 57	PS n=93	SS n=154	
Alter (MW, σ)	31 \pm 5	31 \pm 5	30 \pm 6	30 \pm 5	31 \pm 5	31 \pm 5	31 \pm 5
SSW (MW, σ)	25 \pm 1	26 \pm 1	25 \pm 1	25 \pm 1	26 \pm 1	25 \pm 1	25 \pm 1
Gravidität							
1	79 (46,5 %)	55 (55,6 %)	19 (54,3 %)	28 (49,1 %)	51 (54,8 %)	74 (48,1 %)	153 (50,3 %)
2	32 (18,8 %)	17 (17,2 %)	8 (22,9 %)	15 (26,3 %)	15 (16,1 %)	27 (17,5 %)	57 (18,8 %)
3	20 (11,8 %)	7 (7,1 %)	5 (14,3 %)	7 (12,3 %)	7 (7,5 %)	18 (11,7 %)	32 (10,5 %)
\geq4	39 (22,9 %)	20 (20,2 %)	3 (8,6 %)	7 (12,3 %)	20 (21,5 %)	35 (22,7 %)	62 (20,4 %)
Parität							
1	100 (58,8 %)	68 (68,7 %)	25 (71,4 %)	37 (64,9 %)	64 (68,8 %)	92 (59,7 %)	193 (63,5 %)
2	43 (25,3 %)	16 (16,2 %)	6 (17,1 %)	12 (21,1 %)	15 (16,1 %)	38 (24,7 %)	65 (21,4 %)
3	12 (7,1 %)	7 (7,1 %)	2 (5,7 %)	3 (5,3 %)	7 (7,5 %)	11 (7,1 %)	21 (6,9 %)
\geq4	15 (8,8 %)	8 (8,0 %)	2 (5,7 %)	5 (8,8 %)	7 (7,5 %)	13 (8,4 %)	25 (8,2 %)

Tabelle 1: Maternale Daten

SPP = primärer Spontanpartus, SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, GM = Geburtsmodus, SS = sekundäre Sectio caesarea, MW = Mittelwert, σ = Standardabweichung, SSW = Schwangerschaftswoche

3.1.1 Mehrlingsschwangerschaften

In diese retrospektive Studie wurden 84 Mehrlinge (27,6 %) eingeschlossen. Davon waren 72 Zwillinge. In 66,7% der Fälle (48/72) war ursprünglich eine vaginale Geburt geplant, in 27,8 % der Fälle (20/72) war eine primäre Sectio caesarea vorgesehen und in 5,6 % der Fälle (4/72) wurde der Geburtsmodus im Voraus nicht besprochen. Tatsächlich erfolgte die Entbindung in zehn Fällen (13,9 %) vaginal und in 62 Fällen (86,1 %) durch eine Sectio caesarea. Darüber hinaus wurden zwölf Drillings in die Studie aufgenommen. In allen Fällen wurde eine Sectio caesarea geplant und tatsächlich durchgeführt.

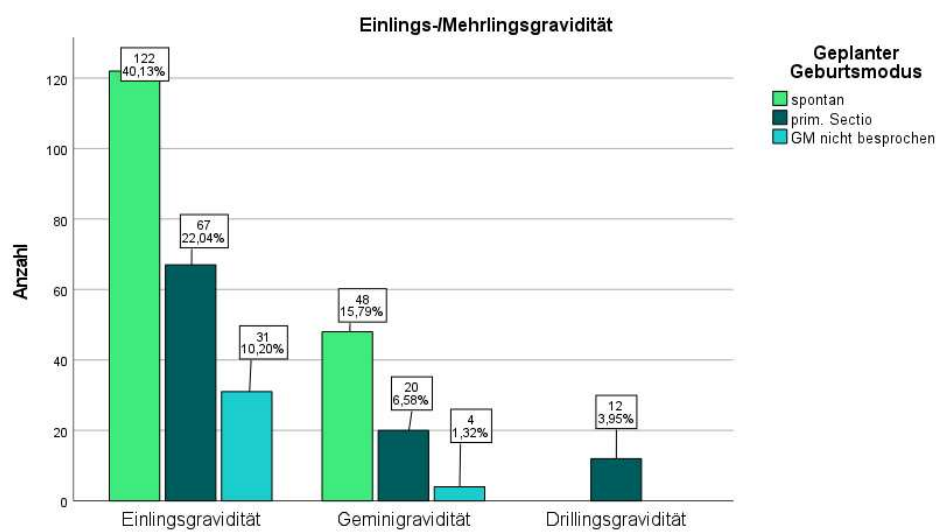


Abbildung 1: Einlings-/Mehrlingsgravidität - geplanter Geburtsmodus

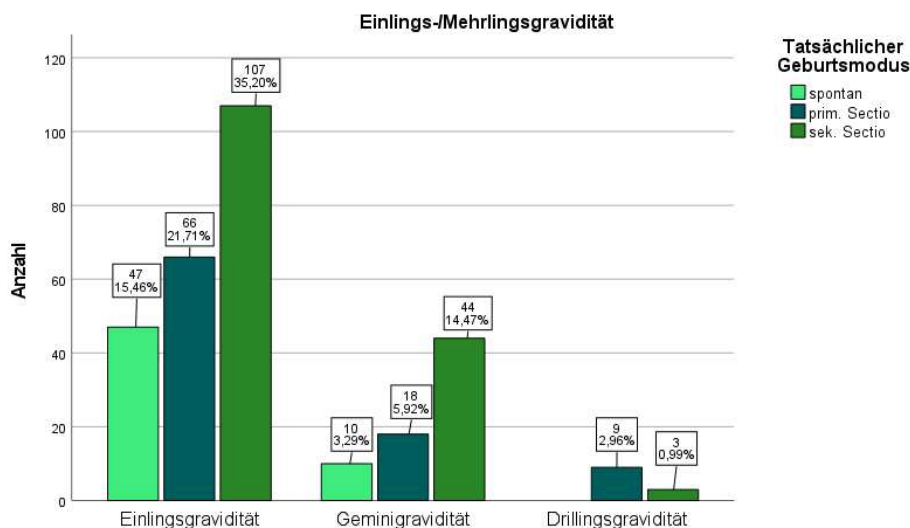


Abbildung 2: Einlings-/Mehrlingsgravidität - tatsächlicher Geburtsmodus

3.1.2 Schwangerschaft nach einer Frühgeburt

In 16 Fällen (5,3 %) hatte die Frau in einer vorherigen Schwangerschaft eine Frühgeburt erlebt. Davon war in 15 Fällen (93,8 %) ursprünglich eine spontane Geburt geplant. Bei einem Frühgeborenen wurde der Geburtsmodus vorher nicht besprochen. Letztendlich wurden zwei (12,5 %) spontan und 14 (87,5 %) per Sectio caesarea entbunden.

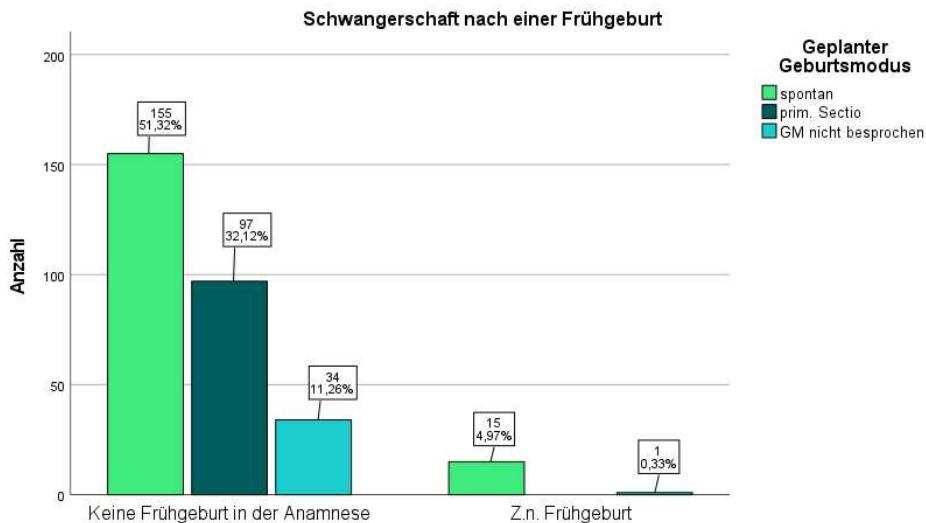


Abbildung 3: Schwangerschaft nach einer Frühgeburt - geplanter Geburtsmodus

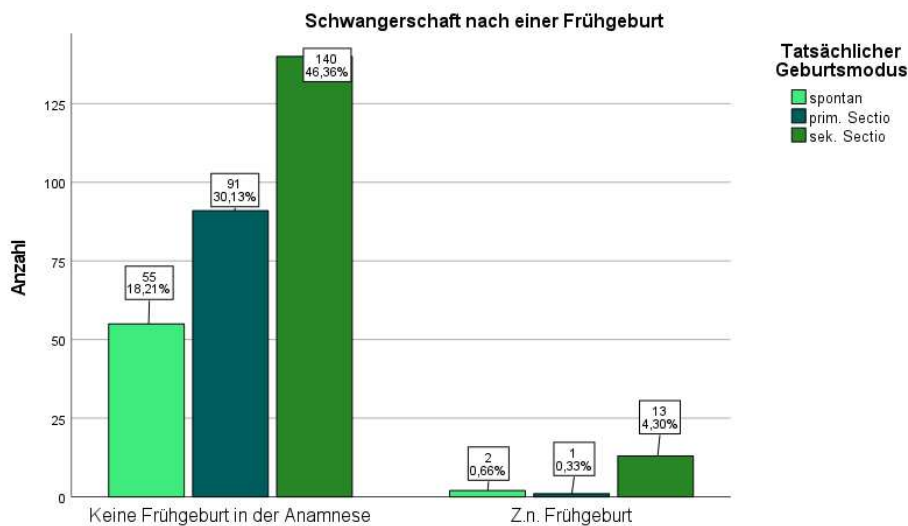


Abbildung 4: Schwangerschaft nach einer Frühgeburt - tatsächlicher Geburtsmodus

3.1.3 Schwangerschaft nach einem Abort

In 97 Fällen (31,9 %) hatte die Frau in der Vorgeschichte einen Abort. Hiervon wurde in 59 Frühgeburtenfällen (60,8 %) eine vaginale, in 30 Fällen (30 %) eine Sectio caesarea geplant und in acht Fällen (8,2 %) kein Geburtsmodus besprochen. Schlussendlich wurden 14 Frühgeborene (14,4 %) spontan und 83 Frühgeborene (85,6 %) per Sectio caesarea entbunden.

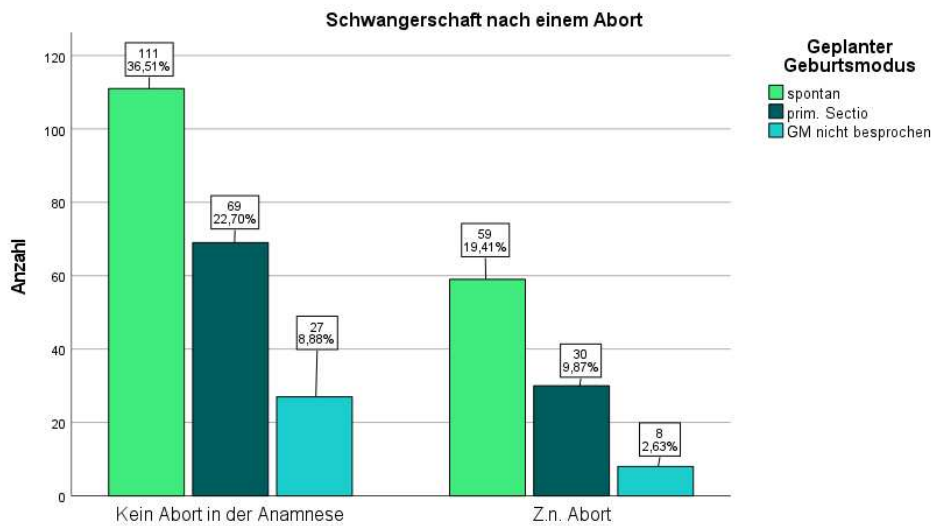


Abbildung 5: Schwangerschaft nach einem Abort - geplanter Geburtsmodus

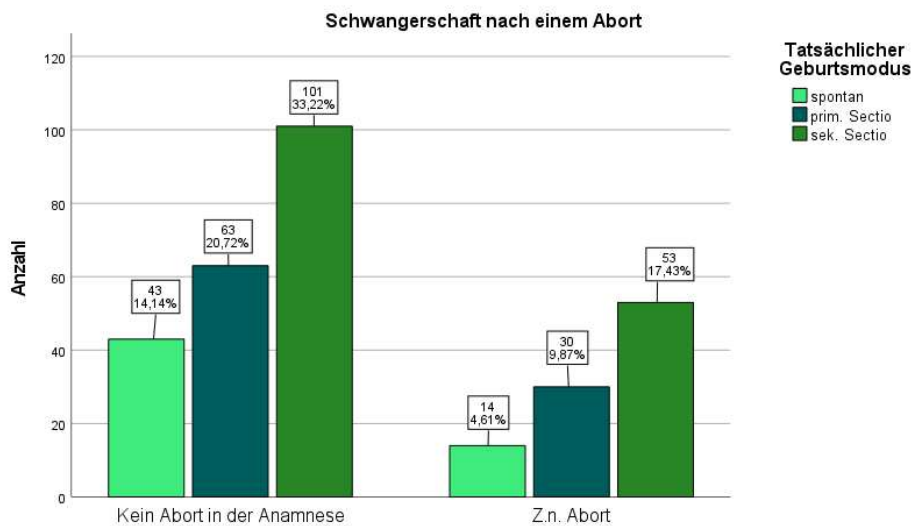


Abbildung 6: Schwangerschaft nach einem Abort - tatsächlicher Geburtsmodus

3.1.4 Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea

In 39 der 304 Fälle (12,9 %) wurde in einer vorherigen Schwangerschaft per Sectio caesarea entbunden. Hiervon war in 21 Fällen (53,8 %) eine vaginale Entbindung und in 16 Fällen (41 %) eine Sectio caesarea geplant. In zwei Fällen (5,1 %) wurde der Geburtsmodus nicht besprochen. Tatsächlich wurden fünf (12,8 %) vaginal und 34 Frühgeborene (87,2 %) per Sectio entbunden.

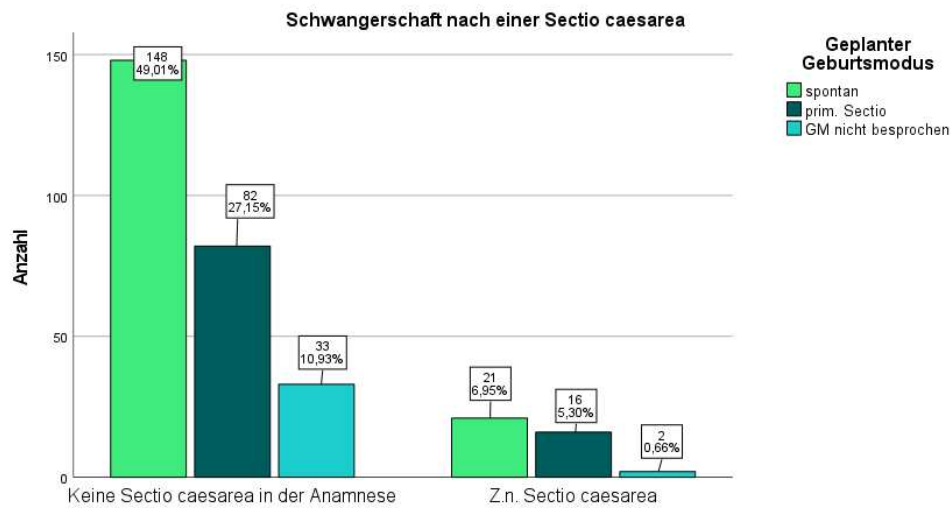


Abbildung 7: Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea - geplanter Geburtsmodus

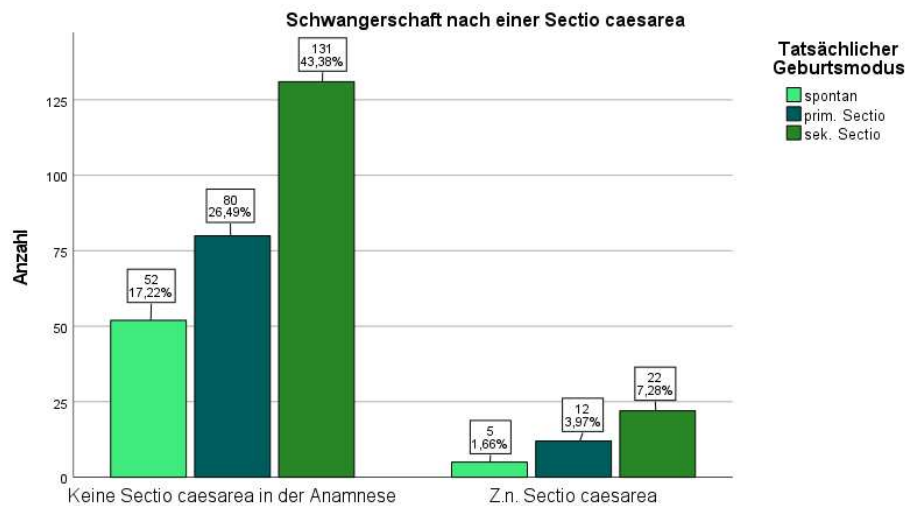


Abbildung 8: Schwangerschaft nach einer Sectio caesarea - tatsächlicher Geburtsmodus

3.1.5 Schwangerschaft nach einer Konisation

In zwölf der 304 Fälle (3,9 %) trat die Schwangerschaft nach einer Konisation ein. Hiervon war in acht Fällen (66,7 %) eine vaginale, in drei Fällen (25 %) eine Sectio caesarea und in einem Fall (8,3 %) kein Geburtsmodus vorab geplant. Vier Frühgeburten wurden (33,3 %) vaginal und acht (66,7 %) per Sectio caesarea entbunden.

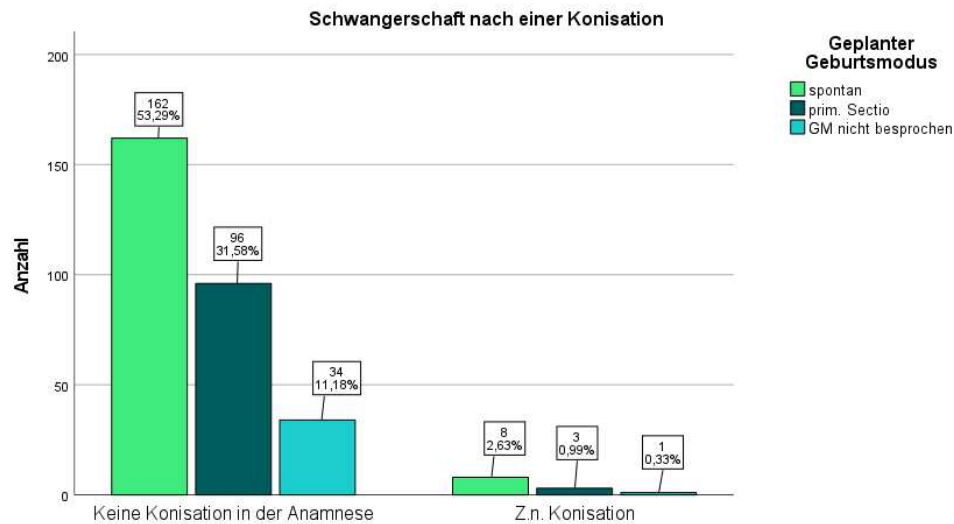


Abbildung 9: Schwangerschaft nach einer Konisation - geplanter Geburtsmodus

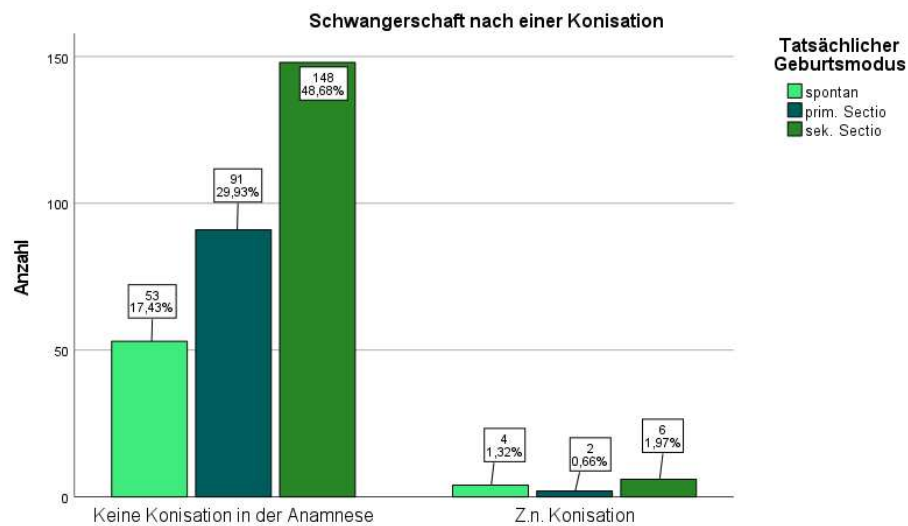


Abbildung 10: Schwangerschaft nach einer Konisation - tatsächlicher Geburtsmodus

Risikofaktoren	Geplant			Tatsächlich			Gesamt N=304
	SPP n=170	PS n=99	GM nicht besprochen n=35	SP n= 57	PS n=93	SS n=154	
Mehrlinge							84 (27,6 %)
Gemini	48 (28,2 %)	20 (20,2 %)	4 (11,4 %)	10 (17,5 %)	18 (19,4 %)	44 (28,6 %)	72 (23,7 %)
Drillinge	0	12 (12,1 %)	0	0	9 (9,7 %)	3 (1,9 %)	12 (3,9 %)
Z.n. Konisation	8 (4,7 %)	3 (3,0 %)	1 (2,9 %)	4 (7,0 %)	2 (2,2 %)	6 (3,9 %)	12 (3,9 %)
Z.n. Abort	59 (34,7 %)	30 (30,3 %)	8 (22,9 %)	14 (24,6 %)	30 (32,3 %)	53 (34,4 %)	97 (31,9 %)
Z.n. Frühgeburt	15 (8,8 %)	0	1 (2,9 %)	2 (3,5 %)	1 (1,1 %)	13 (8,5 %)	16 (5,3 %)
Z.n.Sectio caesarea	21 (12,4 %)	16 (16,3 %)	2 (5,7 %)	5 (8,8 %)	12 (13,0 %)	22 (14,4 %)	39 (12,9 %)

Tabelle 2: Risikofaktoren

SPP = primärer Spontanpartus, SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, GM = Geburtsmodus, SS = sekundäre Sectio caesarea, Z.n. = Zustand nach

3.2 Geburtsmodi

In den 304 Frühgeburtenfällen wurde primär in 55,9 % (170/304) eine vaginale Entbindung und in 32,6 % (99/304) eine Entbindung mittels Sectio caesarea geplant. In 11,5 % (35/304) wurde der Geburtsmodus nicht besprochen. Schlussendlich wurden 81,2 % (247/304) der Frühgeborenen mittels Sectio caesarea entbunden. Von den 170 primär geplanten vaginalen Entbindungen wurden 12,4 % (21/170) tatsächlich vaginal entbunden. Eine geplante Sectio wurde vaginal entbunden. Tatsächlich wurden alle nicht besprochenen Frühgeburtenfälle vaginal entbunden. Somit haben 18,8 % (57/304) vaginal entbunden. In 23 Fällen kam es zu einer Notsectio. Insgesamt kam es in 57,6 % (155/269) zu einer Änderung des primär angestrebten Geburtsmodus.

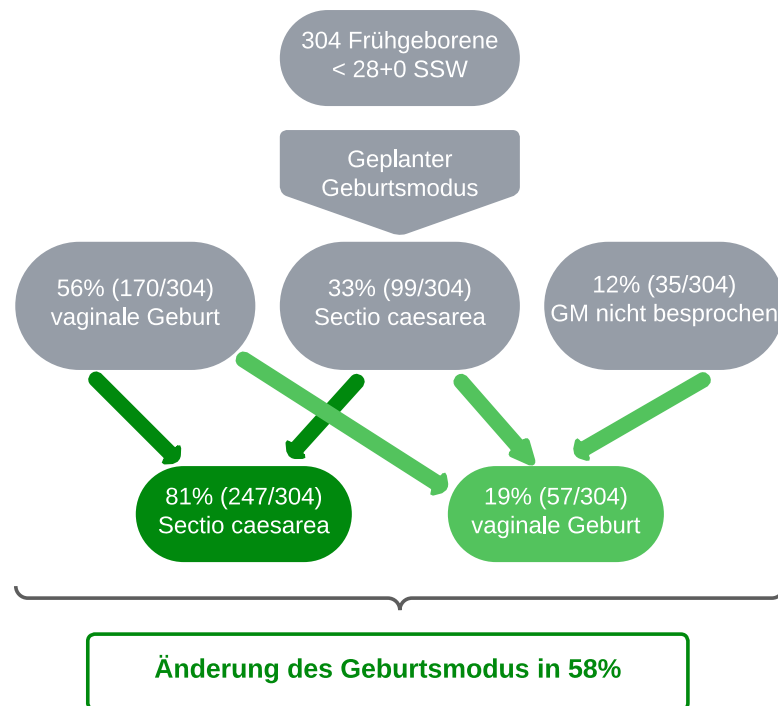


Abbildung 11: Änderung des Geburtsmodus

3.3 Indikationen zur Geburtsmodusänderung

Zu den häufigsten Indikationen der Geburtsmodusänderung zählten der Verdacht auf Triple I in 45 Fällen (29 %), die vorzeitige Wehentätigkeit in 31 Fällen (20 %), der pathologische Doppler bzw. CTG in 23 Fällen (14,8 %) und die vorzeitige Plazentalösung in elf Fällen (7,1 %). Seltener waren BEL, QL oder intrapartale Blutungen der Grund für die Änderung des Geburtsmodus. Einmalige Indikationen zur Geburtsmodusänderung waren das HELLP-Syndrom, eine FGR und eine schwere Präeklampsie.

Indikationen zur Änderung des Geburtsmodus	n=155
V.a. Triple I	45 (29 %)
Vorzeitige Wehentätigkeit	31 (20 %)
Pathologischer Doppler bzw. CTG	23 (14,8 %)
Vorzeitige Plazentalösung	11 (7,1 %)
BEL/ QL und Geburtsfortschritt	9 (5,8 %)
Intrapartale Blutungen	8 (5,2 %)
Geburtsfortschritt	8 (5,2 %)
VBS und Geburtsfortschritt	4 (2,6 %)
Komplikationen durch eine Plazenta praevia	3 (1,9 %)
V.a Uterusruptur	1 (0,6 %)
FGR	1 (0,6 %)
HELLP	1 (0,6 %)
Schwere PE	1 (0,6 %)

Tabelle 3: Indikationen zur Änderung des Geburtsmodus

V.a. = Verdacht auf, BEL = Beckenendlage, QL= Querlage, VBS= Vorzeitiger Blasensprung, FGR= Fetal Growth Restriction, PE= Präeklampsie

Indikationen zur Änderung des Geburtsmodus

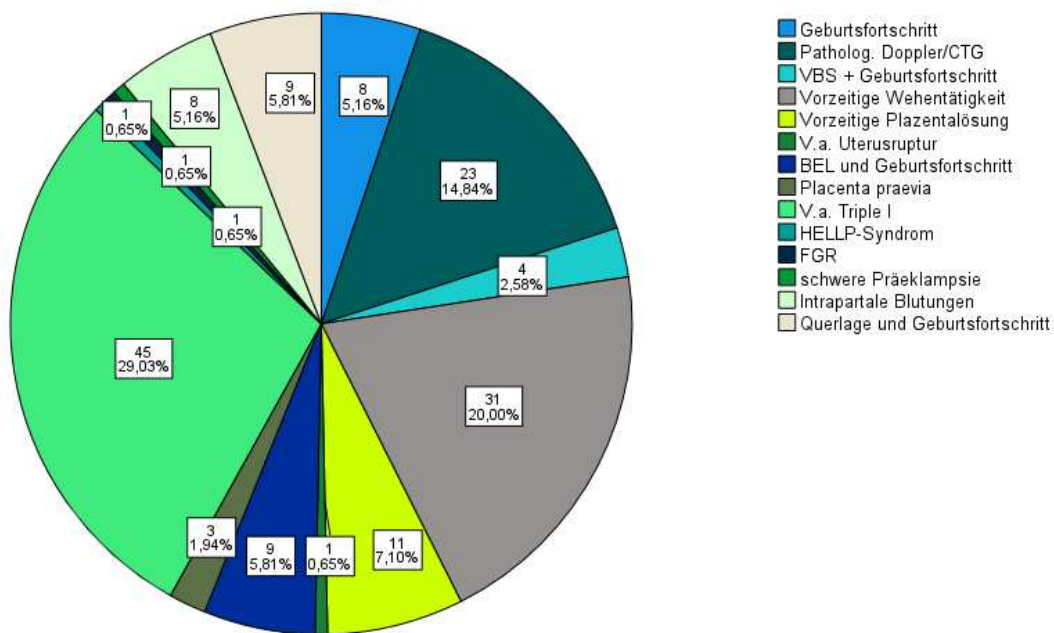


Abbildung 12: Indikation zur Änderung des Geburtsmodus

VBS = Vorzeitiger Blasensprung, BEL = Beckenendlage, FGR= Fetal Growth Restriction

3.4 Schwangerschaftskomplikationen

Die häufigste Schwangerschaftskomplikation war die vorzeitige Wehentätigkeit (52,6 %). Auf dem zweiten Platz lag die Zervixinsuffizienz (36,2 %), gefolgt vom PPRM (33,6 %) auf dem dritten Platz. PPRM trat am häufigsten vor der 23. SSW auf, und zwar in 8,2 % der Fälle. Des Weiteren trat PPRM in der SSW 23 + 0 bis 23 + 6 in 21 Fällen (6,9 %), in der SSW 24 + 0 bis 24 + 6 in 16 Fällen (5,3 %), in der SSW 25 + 0 bis 25 + 6 in elf Fällen (3,6 %), in der SSW 26 + 0 bis 26 + 6 in 20 Fällen (6,6 %) und in der SSW 27 + 0 bis 27 + 6 in neun Fällen (3 %) auf.

Insgesamt war in 79,4 % der Fälle (81/102) mit PPRM primär ein Spontanpartus geplant, tatsächlich wurden allerdings nur 17,6 % (18/102) vaginal und 82,3 % (84/102) per Sectio caesarea entbunden.

In 17,4 % der Fälle (53/304) lag der Verdacht auf ein Triple I vor. In 80 Fällen (26,3 %) lag das geschätzte Geburtsgewicht der Feten unter der 10. Perzentile und in 68 Fällen (22,4 %) unter der 3. Perzentile. Unter der 10. Perzentile wurden 92,3 % (74/80) und unter der 3. Perzentile 95,6 % (65/68) der Feten per Sectio caesarea entbunden.

Bei den hypertonieassoziierten Schwangerschaftskomplikationen änderte sich der Geburtsmodus kaum. Alle 43 primär geplanten Sectiones mit SIH wurden per Sectio caesarea entbunden. Ebenso wurden alle Präeklampsien, deren geplanter Geburtsmodus die Sectio caesarea war, auch per Sectio entbunden. Alle 19 Frauen (6,3 %), die an einem HELLP-Syndrom erkrankten, haben ihr Kind per Sectio entbunden. Nur ein Frühgeburtenfall war als vaginale Geburt geplant und resultierte in einer sekundären Sectio. In allen 24 Fällen (7,9 %) mit vorzeitiger Placentalösung wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. Bei allen Placentae previae marginales wurde entweder im Vorfeld der Geburtsmodus nicht besprochen oder eine primäre Sectio geplant und schlussendlich alle per Sectio caesarea entbunden.

3.4.1 Vorzeitige Wehentätigkeit

In 160 Fällen (52,6 %) kam es in der Schwangerschaft zu vorzeitigen Wehen. In 119 Fällen (74,4 %) war eine vaginale Entbindung, in neun Fällen (5,6 %) eine primäre Sectio und in 32 Fällen (20 %) wurde kein Geburtsmodus geplant. Tatsächlich wurden 54 (33,8 %) vaginal und 106 (66,2 %) per Sectio caesarea entbunden.

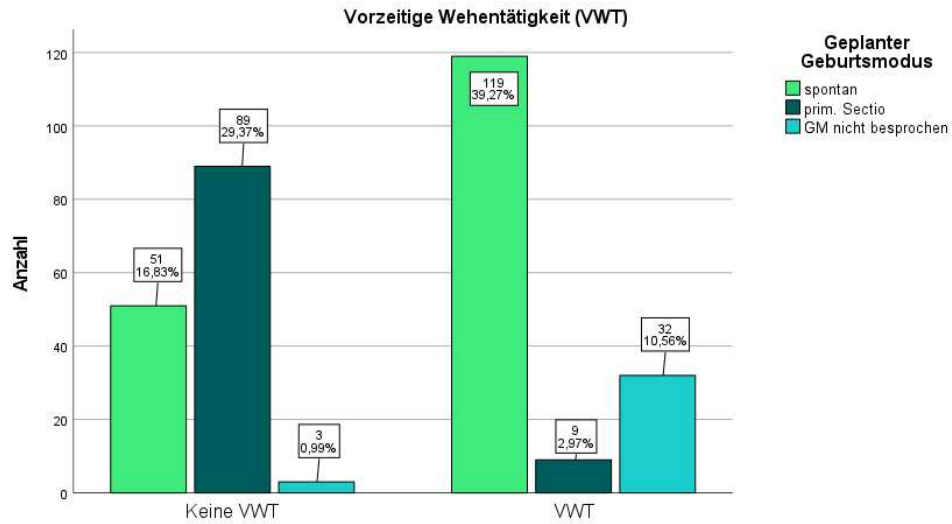


Abbildung 13: Vorzeitige Wehentätigkeit - geplanter Geburtsmodus

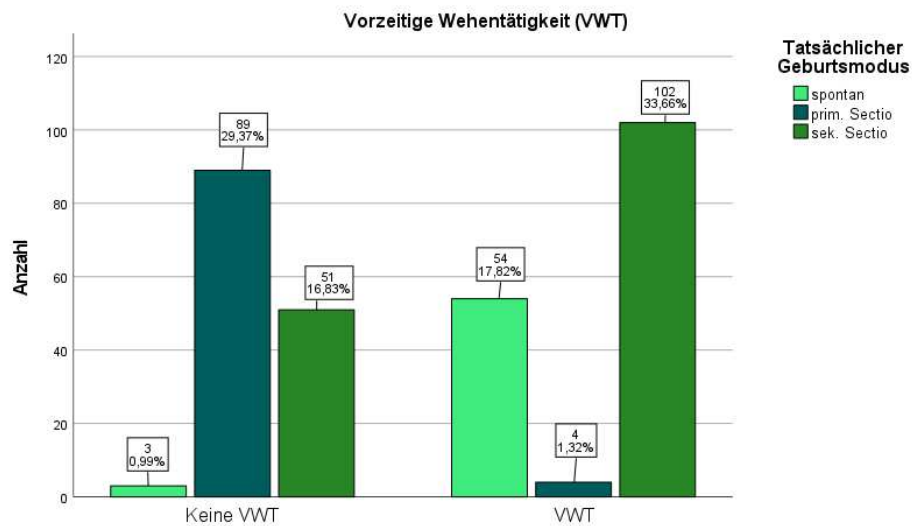


Abbildung 14: Vorzeitige Wehentätigkeit - tatsächlicher Geburtsmodus

3.4.2 Zervixinsuffizienz

In 110 der 304 Fälle (36,2 %) wurde im Verlauf der Schwangerschaft eine Zervixinsuffizienz diagnostiziert. In 80 Fällen (72,7 %) wurde eine vaginale Geburt, in neun Fällen (8,2%) eine Sectio und in 21 Fällen (19,1 %) kein Geburtsmodus geplant. Schlussendlich wurden 28 Frühgeborene (25,5 %) vaginal und 82 (74,5 %) per Sectio caesarea entbunden.

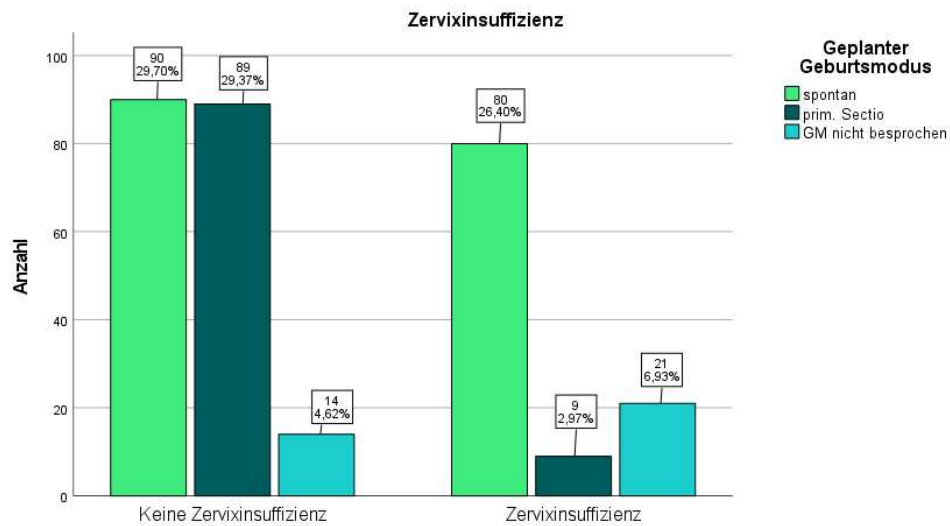


Abbildung 15: Zervixinsuffizienz - geplanter Geburtsmodus

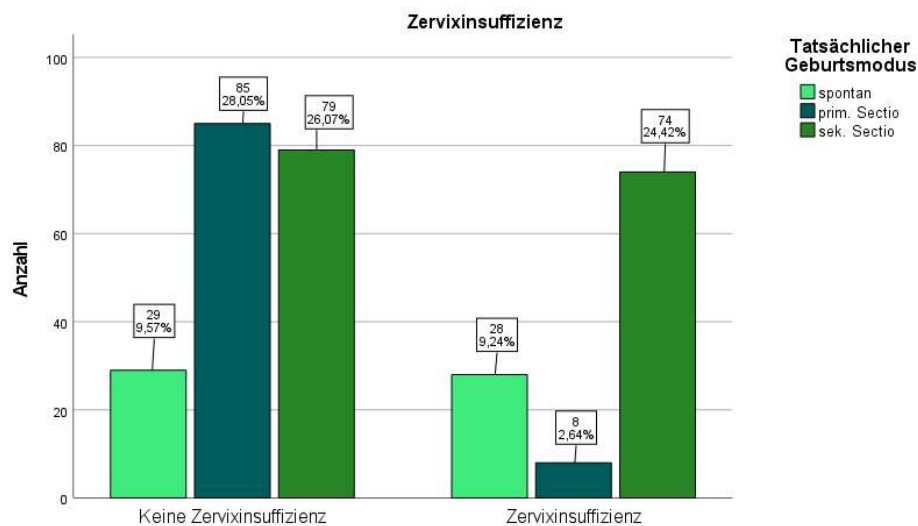


Abbildung 16: Zervixinsuffizienz - tatsächlicher Geburtsmodus

3.4.3 PPROM

< 22 + 6 SSW:

In 25 Fällen trat in der Schwangerschaft vor diesem Zeitpunkt ein PPROM (8,2 %) auf. Davon war in 19 Fällen (76 %) eine vaginale Entbindung, in fünf Fällen (20 %) eine Sectio caesarea und in einem Fall (4 %) kein Geburtsmodus vorab geplant. Tatsächlich wurden drei Frühgeborene (12 %) vaginal und 22 (88 %) per Sectio entbunden.

23 + 0 bis 23 + 6 SSW:

In dieser SSW kam es in 21 Fällen (6,9 %) zu einem PPROM. In 66,7 % (14/21) war eine vaginale Entbindung, in 14,3 % (3/21) eine Sectio und in 19 % (4/21) kein Geburtsmodus im Vorfeld geplant. Schlussendlich wurden 33,3 % (7/21) vaginal und 66,7 % (14/21) per Sectio entbunden.

24 + 0 bis 24 + 6 SSW:

In 5,3 % der Frühgeburtenfälle (16/304) kam es in dieser SSW zu einem PPROM. In 87,5 % (14/16) der Fälle war eine vaginale Entbindung und in 6,3 % (1/16) eine Sectio geplant. Mit einer Frau wurde im Vorfeld der Geburtsmodus nicht besprochen. Daraus resultierten drei vaginale Entbindungen (18,8 %) und 13 Sectiones (81,2 %).

25 + 0 bis 25 + 6 SSW:

In elf Fällen kam es in diesem Zeitraum zu einem PPROM (3,6 %). Eine vaginale Entbindung war in 72,7 % (8/11) und eine operative Entbindung in 18,2 % (2/11) geplant. Ein Geburtsmodus wurde nicht besprochen. Ein Frühgeborenes wurde vaginal und zehn (90,1 %) per Sectio entbunden.

26 + 0 bis 26 + 6 SSW:

In diesem Zeitraum gab es 20 PPROM-Fälle (6,6 %). In 18 (90 %) Fällen war eine vaginale Entbindung geplant und in zwei Fällen (10 %) wurde der Geburtsmodus nicht vorab festgelegt. Tatsächlich wurden drei Frühgeborene (15 %) vaginal und 17 (85 %) per Sectio entbunden.

27 + 0 bis 27 + 6 SSW:

In dieser SSW kam es in neun Fällen zu einem PPROM (3 %). Primär war in acht Fällen (88,9 %) eine vaginale Entbindung geplant und in einem Fall (11,1 %) wurde der Geburtsmodus im Vorfeld nicht besprochen. Ein Frühgeborenes wurde vaginal und acht per Sectio entbunden.

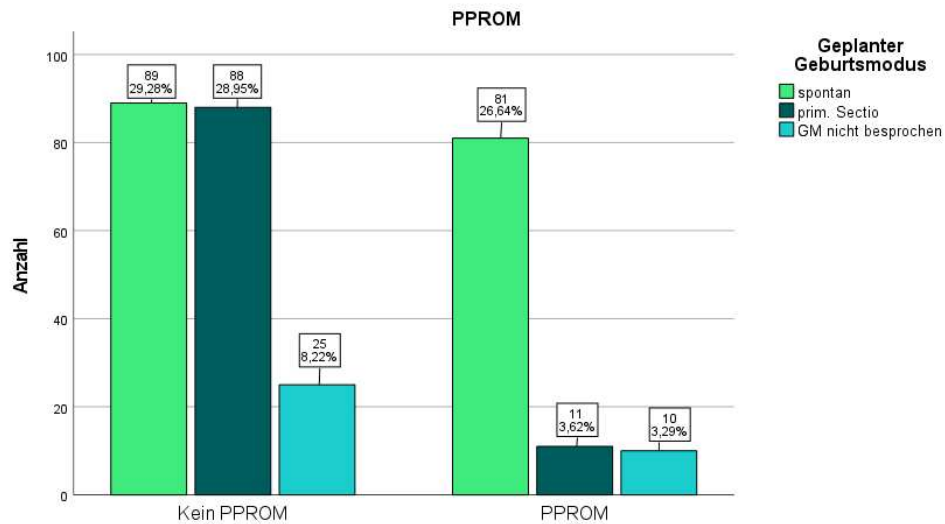


Abbildung 17: PPROM - geplanter Geburtsmodus

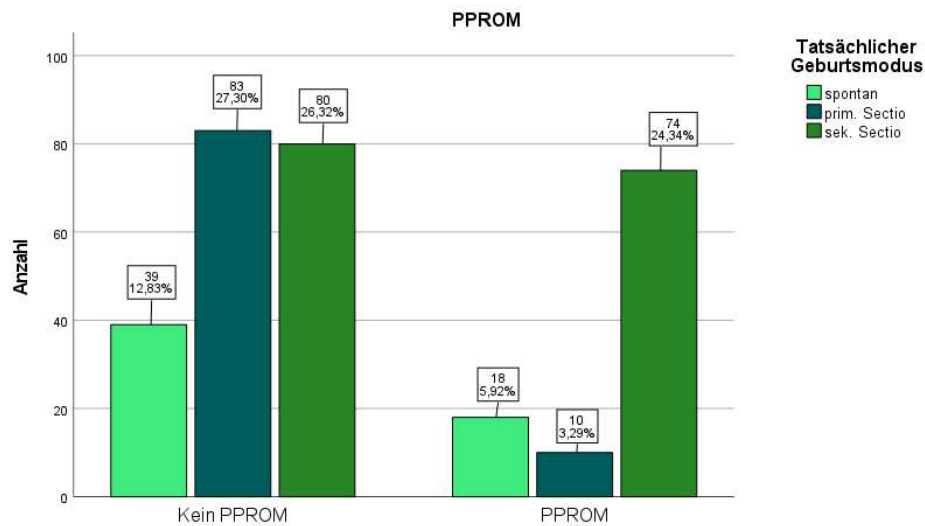


Abbildung 18: PPROM - tatsächlicher Geburtsmodus

Schwangerschaftskomplikationen	Geplant			Tatsächlich			Gesamt N=304
	SPP n=170	PS n=99	GM nicht besprochen n= 35	SP n=57	PS n=93	SS n=154	
Vorzeitige Wehentätigkeit	119 (70,0 %)	9 (9,1 %)	32 (91,4 %)	54 (94,7 %)	4 (4,3 %)	102 (66,2 %)	160 (52,6 %)
Zervixinsuffizienz	80 (47,1 %)	9 (9,1 %)	21 (60,0 %)	28 (49,1 %)	8 (8,6 %)	74 (48,1 %)	110 (36,2 %)
PPROM	81 (47,6%)	11 (11,1 %)	10 (28,6 %)	18 (31,2 %)	10 (10,8 %)	74 (48,1 %)	102 (33,6 %)
1. < 22+6 SSW	19 (11,2%)	5 (5,1 %)	1 (2,9 %)	3 (5,3 %)	4 (4,3 %)	18 (11,7 %)	25 (8,2 %)
2. 23+0 bis 23+6 SSW	14 (8,2 %)	3 (3,0 %)	4 (11,4 %)	7 (12,3 %)	3 (3,2 %)	11 (7,1 %)	21 (6,9 %)
3. 24+0 bis 24+6 SSW	14 (8,2 %)	1 (1,0 %)	1 (2,9 %)	3 (5,3 %)	1 (1,1 %)	12 (7,8 %)	16 (5,3 %)
4. 25+0 bis 25+6 SSW	8 (4,7 %)	2 (2,0 %)	1 (2,9 %)	1 (1,8 %)	1 (1,1 %)	9 (5,8 %)	11 (3,6 %)
5. 26+0 bis 26+6 SSW	18 (10,6 %)	0	2 (5,7 %)	3 (5,3%)	0	17 (11,0 %)	20 (6,6 %)
6. 27+0 bis 27+6 SSW	8 (4,7 %)	0	1 (2,9 %)	1 (1,8 %)	1 (1,1 %)	7 (4,5 %)	9 (3,0 %)
V.a. Triple I	21 (12,4 %)	2 (2,0 %)	30 (85,7 %)	4 (7,0 %)	2 (2,2 %)	47 (30,5 %)	53 (17,4 %)
SGA <10.P	23 (13,5 %)	52 (52,5 %)	5 (14,3 %)	6 (10,5 %)	54 (58,1 %)	20 (13,0 %)	80 (26,3 %)
FGR <3.P	13 (7,6 %)	52 (52,5 %)	3 (8,6 %)	3 (5,3 %)	53 (57,0 %)	12 (7,8 %)	68 (22,4 %)
SIH	1 (0,6 %)	43 (43,4 %)	1 (2,9 %)	1 (1,8 %)	42 (45,2 %)	2 (1,3 %)	45 (14,8 %)
Präeklampsie	1 (0,6 %)	42 (42,4 %)	1 (2,9 %)	1 (1,8 %)	42 (45,2 %)	1 (0,7 %)	44 (14,5 %)
Eklampsie	0	0	0	0	0	0	0
HELLP- Syndrom	1 (0,6 %)	18 (18,2 %)	0	0	18 (19,4 %)	1 (0,7 %)	19 (6,3 %)
Vorzeitige Plazentalösung	14 (8,2 %)	10 (10,1 %)	0	0	11 (11,8 %)	13 (8,4 %)	24 (7,9 %)
Placenta praevia marginalis	0	4 (4,0 %)	3 (8,6 %)	0	3 (3,2 %)	4 (2,6 %)	7 (2,3 %)

Tabelle 4: Schwangerschaftskomplikationen

SPP = primärer Spontanpartus, SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, GM = Geburtsmodus, SS = sekundäre Sectio caesarea, PPROM = Preterm Premature Rupture of Membranes, SSW = Schwangerschaftswochen, FGR = Fetal Growth Restriction, SGA = Small for Gestational Age, SIH = Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

3.5 Outcome der Frühgeborenen

3.5.1 APGAR 1-Werte

Der jeweilige Median der APGAR1-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus zeigte, dass Frühgeborene nach einer primären Sectio caesarea tendenziell bessere APGAR 1-Werte haben (Median = 6) als nach einem Spontanpartus oder einer sekundären Sectio caesarea (Median jeweils = 5). Der Kruskal-Wallis-Test, der für mehr als zwei unabhängige Stichproben verwendet wurde, zeigte, dass es innerhalb dieser Gruppe einen signifikanten Unterschied gab ($p = 0,001$). Die Durchführung paarweiser Vergleiche durch einen Post-hoc-Test der APGAR 1-Werte ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Spontanpartus und sekundärer Sectio caesarea ($p = 0,294$), einen tendenziell signifikanten Unterschied zwischen Spontanpartus und primärer Sectio caesarea ($p = 0,070$) und einen hoch signifikanten Unterschied zwischen primärer und sekundärer Sectio caesarea ($p < 0,001$) gab.

APGAR 1		Median	Min	Max	Q1	Q3	Signifikanz	Anzahl der Beobachtungen
	SP	5	0	9	4	7	0,001	53
	PS	6	1	9	5	8		92
	SS	5	0	8	3	7		149

Tabelle 5: APGAR 1-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea, Min = Minimum, Max = Maximum, Q1 = 1. Quartil, Q3 = 3. Quartil

APGAR 1		Signifikanz
	SP - SS	0,294
	PS - SS	<0,001
	SP - PS	0,070

Tabelle 6: Paarweise Vergleiche der APGAR 1-Werte

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea

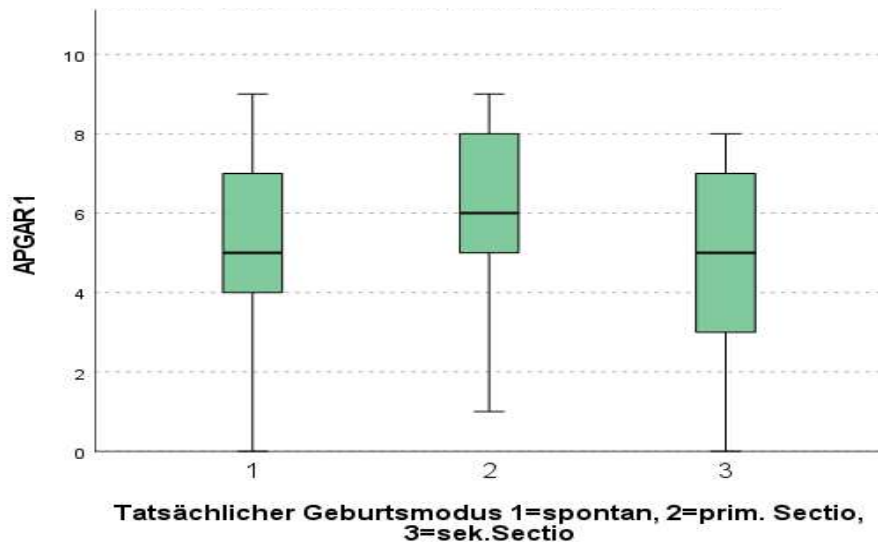


Abbildung 19: Boxplot: APGAR 1-Werte

3.5.2 APGAR 5-Werte

Das Ergebnis der Berechnung des Medians der jeweiligen Geburtsmodi zeigte, dass die APGAR 5-Werte für alle drei Geburtsmodi (SP, PS und SS) gleich sind (Median = 8). Die Mindest- und Maximalwerte zeigten jedoch Unterschiede. Der Kruskal-Wallis-Test ergab, dass es innerhalb dieser Gruppen dennoch einen signifikanten Unterschied gab ($p = 0,007$). Die Durchführung paarweiser Vergleiche der APGAR 5-Werte zeigte, dass der Unterschied zwischen den APGAR 5-Werten bei Spontanpartus und sekundärer Sectio caesarea nicht signifikant war ($p=0,503$). Ein p-Wert größer als 0,05 bedeutet, dass es keine ausreichenden Beweise gibt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu behaupten. Dahingegen zeigten die p-Werte der Gruppen „primäre“ und „sekundäre Sectio caesarea“ und der Gruppen „Spontanpartus“ und „primäre Sectio caesarea“ einen signifikanten Unterschied.

APGAR 5		Median	Min	Max	Q1	Q3	Signifikanz	Anzahl der Beobachtungen
	SP	8	0	9	6	8	0,007	53
	PS	8	3	10	7	9		92
	SS	8	0	10	6	9		149

Tabelle 7: APGAR 5-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea, Min = Minimum, Max = Maximum, Q1 = 1. Quartil, Q3 = 3. Quartil

APGAR 5		Signifikanz
	SP - SS	0,503
	PS - SS	0,007
	SP - PS	0,007

Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der APGAR 5-Werte

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea

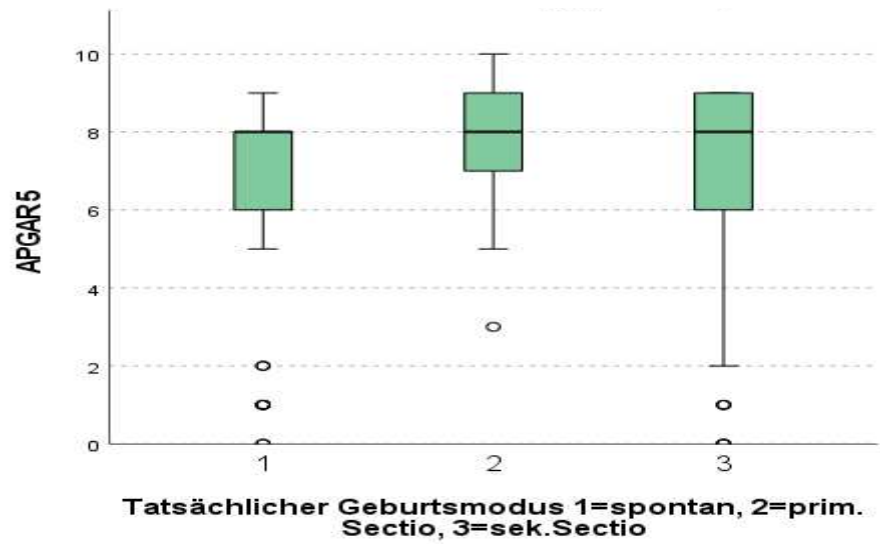


Abbildung 20: Boxplot: APGAR 5-Werte

3.5.3 APGAR 10-Werte

Der Median der APGAR 10-Werte aller drei Geburtsmodi (SP, PS und SS) war ident. (Median = 9). Dies deutet darauf hin, dass im Median die APGAR 10-Werte unabhängig vom Geburtsmodus gleich sind. Der Mindestwert zeigte jedoch Unterschiede, besonders bei der primären Sectio caesarea (Minimum = 4) im Vergleich zum Spontanpartus und zur sekundären Sectio caesarea (Minimum = 0). Der Kruskal-Wallis-Test ergab, dass es innerhalb dieser Gruppen einen signifikanten Unterschied gab ($p = 0,006$). Nach der Durchführung paarweiser Vergleiche der APGAR 10-Werte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Spontanpartus und der sekundären Sectio caesarea. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen primärer und sekundärer Sectio caesarea und Spontanpartus und primärer Sectio.

APGAR 10		Median	Min	Max	Q1	Q3	Signifikanz	Anzahl der Beobachtungen
	SP	9	0	10	7	9	0,006	53
	PS	9	4	10	8	9		92
	SS	9	0	10	8	9		149

Tabelle 9: APGAR 10-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea, Min = Minimum, Max = Maximum, Q1 = 1. Quartil, Q3 = 3. Quartil

APGAR 10		Signifikanz
	SP - SS	0,479
	PS - SS	0,007
	SP - PS	0,006

Tabelle 10: Paarweise Vergleiche der APGAR 10-Werte

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea

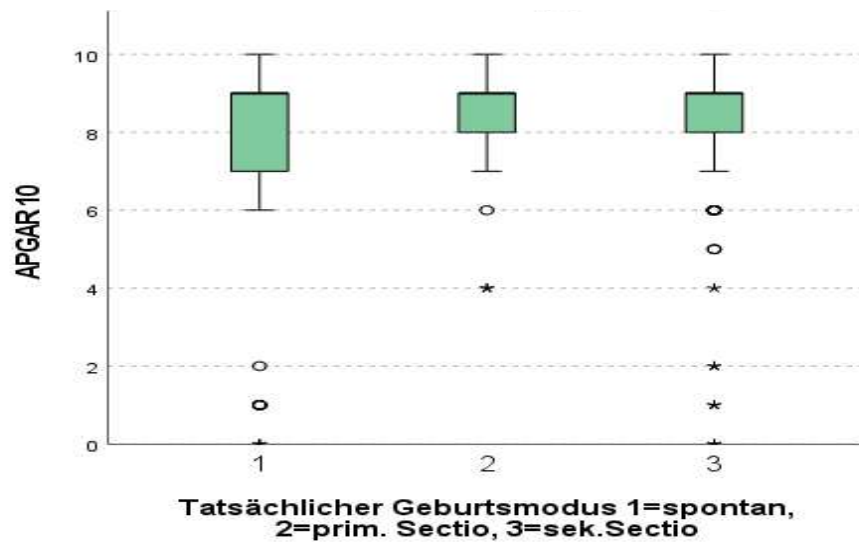


Abbildung 21: Boxplot: APGAR 10-Werte

3.5.4 NapH-Werte

Der Mittelwert und der Median der NapH-Werte sind bei allen drei Geburtsmodi ähnlich. Die Spannweite der NapH-Werte variiert leicht zwischen den Gruppen.

Die NapH-Werte in der Gruppe "Spontanpartus" waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($p > 0,05$). Im Gegensatz dazu waren die NapH-Werte in den Gruppen "primäre" und "sekundäre Sectio caesarea" nicht normalverteilt ($p < 0,05$). In den Q-Q-Plots dieser beiden Gruppen sind deutliche Ausreißer erkennbar.

NapH		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz	Anzahl der Beobachtungen
	SP		7,32	7,35	7,08	7,49	0,059
PS		7,28	7,30	6,94	7,40	<0,001	69
SS		7,28	7,30	7,05	7,44	0,003	106

Tabelle 11: NapH-Werte abhängig vom tatsächlichen Geburtsmodus
 SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea

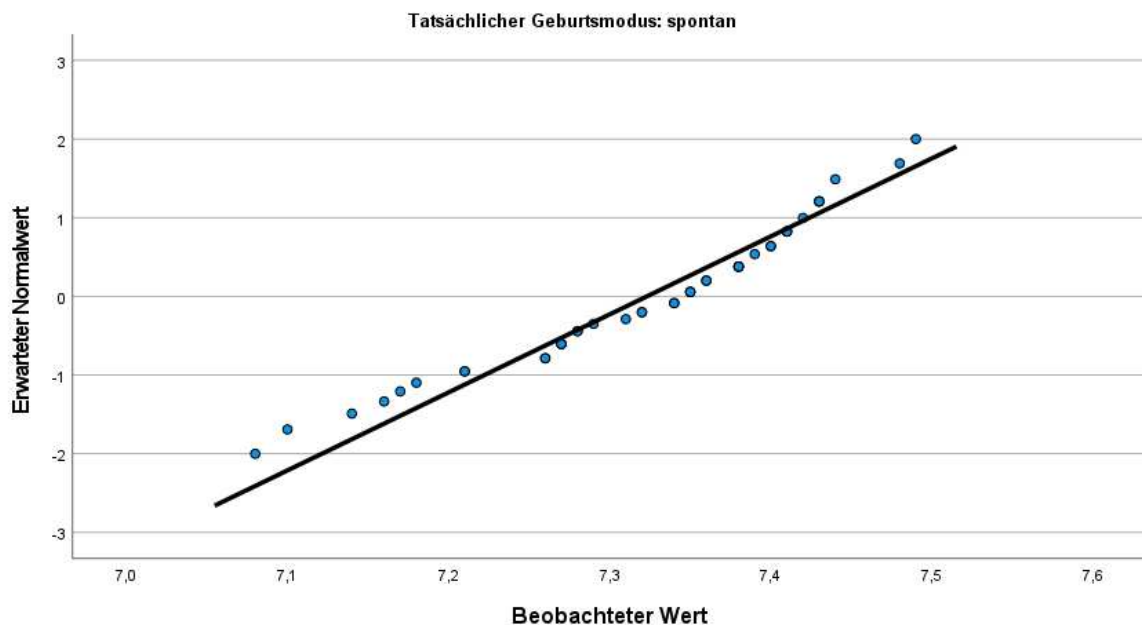


Abbildung 22: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei Spontanpartus

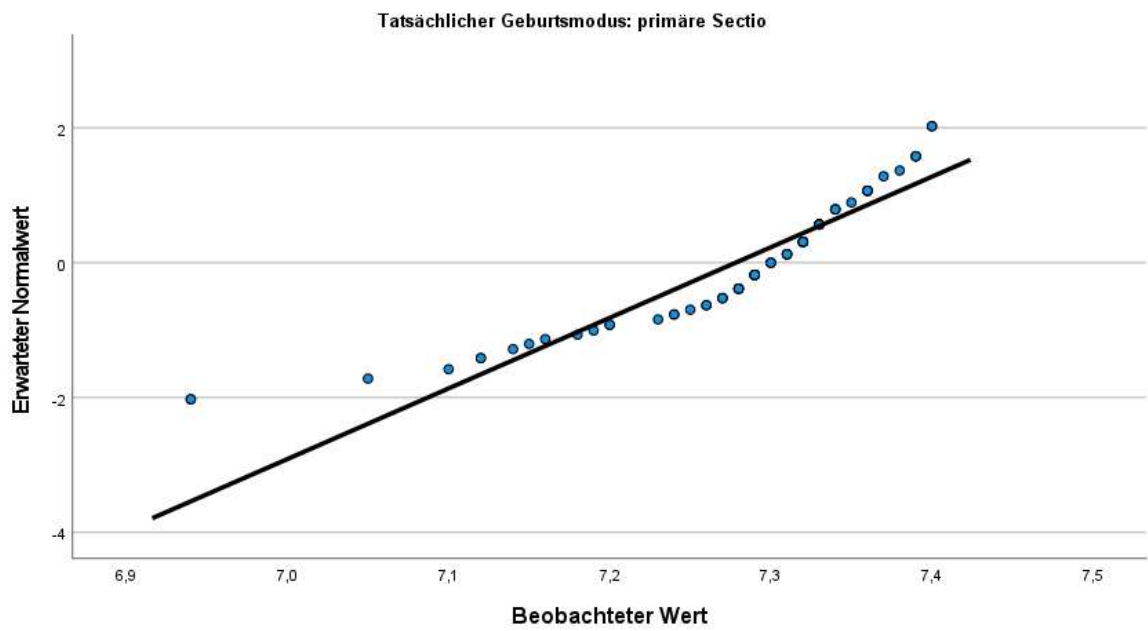


Abbildung 23: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei primärer Sectio caesarea

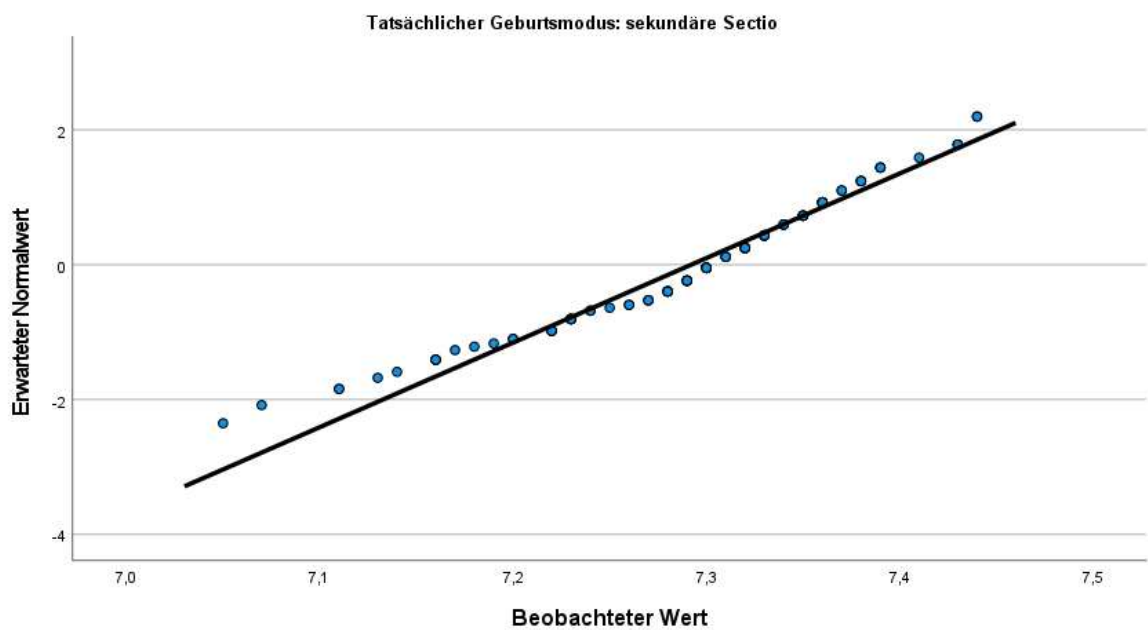


Abbildung 24: Q-Q-Plot: NapH-Wert bei sekundärer Sectio caesarea

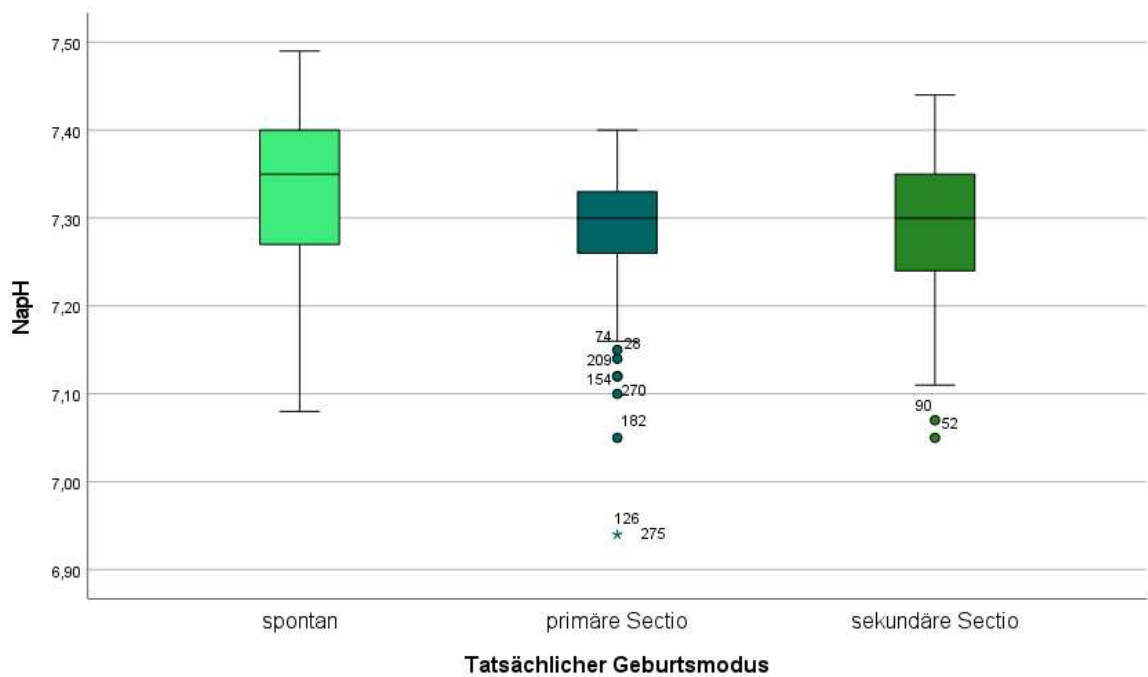


Abbildung 25: Boxplot: NapH-Werte

Die Analyse des Kruskal-Wallis-Tests ergab mit einer Signifikanz von 0,032 einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen des tatsächlichen Geburtsmodus. Der paarweise Vergleich der Geburtsmodi zeigte, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „Spontanpartus“ und „primäre Sectio caesarea“ ($p = 0,036$) sowie zwischen den Gruppen „primäre Sectio caesarea“ und „sekundäre Sectio caesarea“ ($p = 0,007$) gab. Nur die Gruppen „Spontanpartus“ und „sekundäre Sectio caesarea“ unterschieden sich nicht signifikant ($p = 1,000$).

NapH	Paarweiser Vergleich		Kruskal-Wallis Signifikanz
		Signifikanz	
	SP - SS	1,000	0,032
	PS - SS	0,007	
	SP - PS	0,036	

Tabelle 12: Paarweise Vergleiche der NapH-Werte

SP = Spontanpartus, PS = primäre Sectio caesarea, SS = sekundäre Sectio caesarea

4 Diskussion

Schwangerschaftskomplikationen, die zu Frühgeburten vor der 28. SSW führen, stellen eine ernsthafte Herausforderung für die werdenden Eltern und das medizinische Personal dar. Diese extremen Frühgeburten sind mit einer Vielzahl von gesundheitlichen Komplikationen für das Neugeborene und die Mutter verbunden. In Fällen extremer Frühgeburten steht die Wahl des Geburtsmodus vor besonderen Herausforderungen. Oft wird eine sorgfältige Abwägung zwischen einer vaginalen Entbindung und einer Sectio caesarea getroffen. Die Entscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen der Gesundheitszustand des Fetus und der Mutter, die Ursache der Frühgeburt und mögliche Komplikationen.

Der optimale Geburtsweg bei Frühgeborenen wird stetig diskutiert. Einige Studien zeigten bei einer Sectio caesarea niedrigere Sterblichkeitsraten, höhere 1-Minuten-APGAR-Werte und seltenere intraventrikuläre Blutungen. Andere Studien zeigten hingegen keine Verbesserung der Sterblichkeitsraten für Frühgeborene, die per Sectio caesarea geboren wurden. Trotz der Unsicherheit hinsichtlich der Vorteile für Frühgeborene mit Sectio caesarea sind die Sectioraten gestiegen. (91,92) Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die aktuelle Situation von drohenden Frühgeburten $< 28 + 0$ SSW zu bieten, da die Datenlage in den SSW $23 + 0$ bis $27 + 6$ SSW sehr dünn ist.

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit 304 Frühgeburtenfälle ab $23 + 0$ SSW bis $27 + 6$ SSW im Zeitraum 01.01.2011 bis 31.12.2019 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz untersucht. Vorab wurden Frühgeburten mit schwerwiegenden Fehlbildungen und externe Geburten aus der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden nur Lebendgeburten. Verglichen wurde der primär angestrebte Geburtsmodus mit dem tatsächlich durchgeführten Geburtsmodus. Da in einigen Fällen der Geburtsmodus vorab nicht besprochen wurde, wurde die Gruppe „geplanter Geburtsmodus“ in „Spontanpartus“, „primäre Sectio caesarea“ und „Geburtsmodus nicht besprochen“ unterteilt. Die Gruppe „tatsächlicher Geburtsmodus“ teilte sich in „Spontanpartus“, „primäre“ und „sekundäre Sectio caesarea“. Dabei wurde der Fokus auf die Indikation und die Häufigkeit der Änderung des Geburtsmodus gelegt.

In den 304 Frühgeburtenfällen wurde primär in 55,9 % eine vaginale Entbindung und in 32,6 % eine Entbindung mittels Sectio caesarea geplant. In 11,5 % wurde der Geburtsmodus

nicht festgelegt. Letztendlich wurden 81,2 % der Frühgeborenen mittels Sectio caesarea entbunden. Von den 170 primär geplanten vaginalen Entbindungen wurden 12,4 % tatsächlich vaginal entbunden. Eine geplante Sectio wurde vaginal entbunden. Alle nicht besprochenen Frühgeburtenfälle wurden vaginal entbunden. Somit lag die Rate der vaginalen Entbindungen bei insgesamt 18,8 %. In 23 Fällen kam es zu einer Notsectio. Insgesamt änderte sich der primär angestrebte Geburtsmodus in 57,6 % der Fälle.

Die häufigsten Gründe für eine Änderung des Geburtsmodus waren der Verdacht auf Triple I (29 %), vorzeitige Wehentätigkeit (20 %) und ein pathologischer Doppler bzw. ein pathologisches CTG (14,8 %). Weitere Indikationen umfassten vorzeitige Plazentalösung (7,1 %), Beckenendlage oder Querlage (5,8 %) und intrapartale Blutungen (5,2 %). Einige seltene Indikationen waren das HELLP-Syndrom, eine Fetal Growth Restriction (FGR) und eine schwere Präeklampsie.

Weiters wurden die Risikofaktoren für Frühgeburten untersucht. Dabei wurden Mehrlingsschwangerschaften in 27,6 % der Fälle identifiziert, wobei 85,7 % Zwillings- und 14,3 % Drillings-Schwangerschaften ausmachten. Von den Zwillingschwangerschaften wurden 13,9 % vaginal und 86,1 % per Sectio entbunden. Im Vergleich dazu wird in der Literatur ein acht bis zwölfmal höheres Risiko für eine Frühgeburt bei Mehrlingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften beschrieben. (17) Ein weiterer Risikofaktor war eine Folgeschwangerschaft nach einer Frühgeburt in 5,3 % der Fälle, wovon 12,5 % vaginal und 87,5 % per Sectio caesarea entbunden wurden. Im Vergleich dazu berichtet die Literatur von einem Frühgeburtenrisiko nach einer Frühgeburt von 15-50 % (5). Ein weiterer Risikofaktor war die Folgeschwangerschaft nach einem Abort in 31,9 % der Fälle, hiervon haben 14,4 % vaginal und 85,6 % per Sectio caesarea entbunden. Die Folgeschwangerschaft nach einer Sectio caesarea wurde ebenso untersucht. 12,9 % der Frauen hatten in einer vorhergehenden Schwangerschaft eine Sectio caesarea. Von diesen haben wiederum 87,2 % per Sectio caesarea entbunden. In einer retrospektiven Studie von Rottenstreich et al. wurde der Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus bei früheren Frühgeburten und dem Risiko für erneute Frühgeburten untersucht. Die Studie zeigte, dass der Geburtsmodus bei früheren Frühgeburten keinen Einfluss auf das Risiko für weitere Frühgeburten hat. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass in dieser Studie Frühgeburten bis

zur 37. Schwangerschaftswoche einbezogen wurden, was bedeutet, dass keine direkten Schlussfolgerungen auf Frühgeburten unter 28 SSW möglich sind. (93)

In der weiteren Analyse wurden Schwangerschaftskomplikationen betrachtet. Die häufigste Komplikation war die vorzeitige Wehentätigkeit, die in 52,6 % der Fälle auftrat. Davon war in 74,4 % primär eine vaginale Entbindung geplant, in 5,6 % eine primäre Sectio und in 20 % wurde der Geburtsmodus nicht festgelegt. Tatsächlich entbanden 33,8 % vaginal und 66,2 % per Sectio caesarea. Die zweithäufigste Komplikation war die Zervixinsuffizienz, die in 36,2 % der Fälle auftrat. Hier wurden bei 72,7 % primär vaginale Geburten und bei 8,2 % primäre Sectiones geplant. In 19,1 % wurde der Geburtsmodus nicht besprochen. Tatsächlich entbanden 25,5 % vaginal und 74,5 % per Sectio caesarea. Bei den Frauen mit einer Zervixinsuffizienz als Risikofaktor gab es die häufigsten Änderungen des Geburtsmodus. Allerdings war die Zervixinsuffizienz meist nur eine zusätzliche Komplikation und nicht der Grund für die Geburtsmodusänderung wie sich im Punkt 3.3 „Indikationen zur Geburtsmodusänderung“ zeigte. Immerhin haben – wie im Punkt 1.3.9 „Triple I“ erörtert – 30 % der Frauen mit vorzeitigen Wehen und intakten Membranen und bis zu 60 % der Frauen mit einem PPRM ein Triple I entwickelt. (69) An dritter Stelle in der Rangfolge der Schwangerschaftskomplikationen folgte der PPRM, der in 33,6 % der Fälle im Schwangerschaftsverlauf auftrat. Dieser trat am häufigsten vor der 23. SSW (8,2 %) auf. Von den Fällen mit PPRM war in 79,4 % primär ein Spontanpartus geplant. Allerdings entbanden nur 17,6 % tatsächlich vaginal und 82,4 % per Sectio caesarea. Dies entspricht den Studien zum PPRM im Punkt 1.3.1. Unsere Daten decken sich mit denen der Literatur. Denn PPRM, vorzeitige Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz waren die größten Risikofaktoren für eine Frühgeburt. (4)

Bei den hypertonieassoziierten Schwangerschaftskomplikationen änderte sich der Geburtsmodus kaum. Alle 43 primär geplanten Sectiones mit SIH wurden per Sectio caesarea entbunden. Ebenso wurden alle Präeklampsien, deren geplanter Geburtsmodus die Sectio caesarea war, auch per Sectio entbunden. In allen 19 Fällen (6,3 %), in denen ein HELLP-Syndrom vorlag, wurde das Frühgeborene per Sectio entbunden. Nur ein Frühgeburtenfall war als vaginale Geburt geplant und resultierte in einer sekundären Sectio. In der Literatur (siehe Punkt 1.3.3) wird erörtert, dass weltweit 5-7 % aller

Schwangerschaften von einer Präeklampsie betroffen sind. Im Vergleich dazu waren in dieser Studie 14,5 % der Frauen betroffen, was darauf zurückzuführen ist, dass sich die entsprechenden Studien auf alle Schwangerschaften unabhängig vom Gestationsalter bezogen. (33)

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei 57,6 % der extremen Frühgeburten eine Änderung des angestrebten Geburtsmodus erfolgte. Mit 81,2 % liegt die Sectiorate – verglichen mit Raten anderer Studien (zwischen 60 und 70 %) über extreme Frühgeburtslichkeit – deutlich höher. (94,95) Ein möglicher Grund könnte der Einschluss von Mehrlingsgraviditäten sein. Die Ergebnisse spiegeln den oft akuten und meist nicht planbaren Verlauf dieser speziellen Fälle wider.

Frühgeborene, die durch eine primäre Sectio caesarea geboren wurden, hatten tendenziell bessere APGAR 1-Werte als jene, die durch einen Spontanpartus oder eine sekundäre Sectio caesarea entbunden wurden. Dies deutet darauf hin, dass die geplante Sectio eine bessere initiale Anpassung des Frühgeborenen ermöglicht. Der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,001$) bestätigt den Einfluss des Geburtsmodus auf die APGAR 1-Werte. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen Spontanpartus und sekundärer Sectio caesarea sowie der hoch signifikante Unterschied zwischen primärer und sekundärer Sectio caesarea legen nahe, dass die geplante Sectio für die besseren APGAR 1-Werte verantwortlich ist.

Nach fünf und zehn Minuten war der Median der APGAR-Werte für alle drei Geburtsmodi identisch. Die Mindestwerte von APGAR 5 und 10 variierten jedoch deutlich je nach Geburtsmodus, insbesondere bei der primären Sectio caesarea (APGAR 5 Minimum = 3 und APGAR 10 Minimum = 4) im Vergleich zum Spontanpartus und zur sekundären Sectio caesarea (jeweils Minimum = 0). Insgesamt zeigen die Daten, dass die primäre Sectio caesarea zu besseren initialen APGAR-Werten führt, wahrscheinlich aufgrund der kontrollierteren Bedingungen und der geringeren Belastung für das Frühgeborene. Die NapH-Werte unterstützen diese Ergebnisse, zeigen jedoch Ausreißer bei Sectio-Geburten, die auf spezifische Anpassungsprobleme hinweisen könnten. Dies entspricht den

Ergebnissen der Studie von Malloy et al., die ebenfalls bessere APGAR-Werte nach einer Sectio caesarea zeigte. (88)

4.1 Limitationen

Die Limitationen der Studie beinhalten hauptsächlich die unvollständige Erfassung des primären Endpunkts, da die Diskussion über den Geburtsmodus in den frühen Schwangerschaftswochen in der Regel noch nicht stattfindet. Dadurch könnte die Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigt sein, weil die Entscheidung über den Geburtsmodus möglicherweise erst später im Verlauf der Schwangerschaft getroffen wird. Es wäre von Vorteil gewesen, zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft Informationen über den geplanten Geburtsmodus zu sammeln, um eine präzisere Analyse zu ermöglichen.

Die Erfassung von Feten in Beckenendlage in der 28. SSW könnte möglicherweise unvollständig sein, weil etwa 25 bis 30 % der Feten zu diesem Zeitpunkt laut Studien in dieser Lage sein könnten. Daher könnte die tatsächliche Anzahl von Frühgeborenen in Beckenendlage oder Querlage höher sein als die dokumentierten 5,8 %. Ausschlaggebend könnte sein, dass die Entscheidung für eine geplante Sectio caesarea unabhängig von der Lage des Fetus getroffen wurde und möglicherweise nicht immer vollständig dokumentiert wurde. (74)

Insgesamt könnten diese Limitationen zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen und sollten daher bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

4.2 Ausblick

Um ein umfassenderes Verständnis für die untersuchten Phänomene zu ermöglichen, sollten zukünftige Studien auch Totgeburten einschließen. Zudem sollte der postpartale Verlauf der überlebenden Kinder verfolgt und deren Entwicklung im Laufe der Zeit beobachtet werden. Dies könnte helfen, festzustellen, ob es Unterschiede in den langfristigen Gesundheitsergebnissen zwischen den verschiedenen Geburtsmodi gibt. Ein solcher Ansatz ermöglicht einen ganzheitlichen Blick auf die Auswirkungen des Geburtsmodus auf die Gesundheit und Entwicklung der Mutter und des Kindes.

Literaturverzeichnis

1. Genzel-Boroviczény O, Friese K, Strätling M, Noske C, Bartels DB, Poets CF. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Dtsch Arztebl.* 2006;103(51–52):1–19.
2. Statistik Austria. 2023. 'Medizinische und sozialmedizinische Merkmale von Geborenen [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/bevoelkerung/geburten/medizinische-und-sozialmedizinische-merkmale-von-geborenen>
3. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Doubek K, Felderhoff-Müser U, Fluhr H, et al. Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k - Level, AWMF Registry No. 015 / 025, July 2022) . [Internet]. 2022. p. 259. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-025.html>
4. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Dec 1;45(10):1213–30.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Vol. 371, *The Lancet*. 2008. p. 75–84.
6. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome.
7. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth.
8. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):576.e1-576.e7.
9. Varner M. The obstetric history: Personal and family. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1209.
10. Kashanian M, Eshraghi N, Rahimi M, Sheikhsari N. Evaluation of placental alpha microglobulin-1(PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(3):534–40.

11. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: A systematic review and metaanalysis. Vol. 214, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016. p. 572–91.
12. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016 Jan 1;31(1):34–45.
13. Caesarean birth NICE guideline [Internet]. 2021. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng192
14. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 Jan 1;15(1).
15. Poon LCY, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaides KH. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2012 May;119(6):692–8.
16. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Aug 1;23(8):1097–108.
17. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG*. 2013 Oct;120(11):1356–65.
18. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. Vol. 113, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006. p. 17–42.
19. Ji X, Wu C, Chen M, Wu L, Li T, Miao Z, et al. Analysis of risk factors related to extremely and very preterm birth: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec 1;22(1).
20. Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen* [Internet]. Berlin, Boston: De Gruyter; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1515/9783110548266>
21. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the

- determination of physical properties revisited. Vol. 42, Placenta. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 59–73.
22. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
 23. Major CA, De Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Received for publication March 14.
 24. Renthall NE, Williams KC, Mendelson CR. MicroRNAs—mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2013;9(7):391–401. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.96>
 25. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. Vol. 345, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2014. p. 760–5.
 26. Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2007;21(3):467–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693407000235>
 27. Hansen VL, Faber LS, Salehpoor AA, Miller RD. A pronounced uterine pro-inflammatory response at parturition is an ancient feature in mammals. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017 Oct 25;284(1865).
 28. Singh N, Herbert B, Sooranna GR, Orsi NM, Edey L, Dasgupta T, et al. Is myometrial inflammation a cause or a consequence of term human labour? *Journal of Endocrinology*. 2017 Oct 1;235(1):69–83.
 29. Miller FA, Sacco A, David AL, Boyle AK. Interventions for Infection and Inflammation-Induced Preterm Birth: a Preclinical Systematic Review. Vol. 30, *Reproductive Sciences*. Institute for Ionics; 2023. p. 361–79.
 30. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruptio-associated prematurity. Vol. 38, *Clinics in Perinatology*. 2011. p. 407–21.
 31. Schlembach D, Stepan H, Groten T, Maul H, Pecks U, Verlohren S. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen : Diagnostik und Therapie [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0181_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf

32. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapie. Guideline Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry Nr. 2019 [Internet]. [cited 2023 Aug 18]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0181_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf
33. Msc H, Foreman KJ, Naghavi M, Ba A, Ba W, Bs M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *The Lancet* [Internet]. 2010;375:1609–23. Available from: www.thelancet.com
34. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
35. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BWJ, Van Der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2008 Mar 11;178(6):701–11.
36. Barton JR, Sibai BM. Clinical Expert Series Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia [Internet]. Vol. 112, *Obstet Gynecol*. 2008. Available from: www.greenjournal.org
37. Kehl S, Schmitz D, Schlembach D, Hecher K, Stepan H, Dötsch J, et al. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. (S2k, AWMF- Registry-No. 015/080, October 2016) [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0801_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf
38. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017 Aug 1;49(8):1255–60.
39. Jacobsen DP, Fjeldstad HE, Sugulle M, Johnsen GM, Olsen MB, Kanaan SB, et al. Fetal microchimerism and the two-stage model of preeclampsia. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2023;159:104124. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037823003303>
40. O’Gorman N, Nicolaides KH, Poon LCY. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Women’s Health*. 2016 Mar 1;12(2):199–207.

41. Kaisenberg von C, Mundlos C. Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13 +6 Schwangerschaftswochen [Internet]. Available from: www.dggg.de
42. Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, Sheldon J, Ralph E, Papageorghiou AT. Early-Pregnancy Multiple Serum Markers and Second-Trimester Uterine Artery Doppler in Predicting Preeclampsia [Internet]. Vol. 115, *Obstet Gynecol*. 2010. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
43. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jun;119(6):1234–42.
44. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Vol. 218, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2018. p. 287-293.e1.
45. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: A population-based study. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2013. p. 229.e1-229.e7.
46. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. Vol. 33, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013. p. 331–7.
47. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. Vol. 41, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2017. p. 445–51.
48. Grimes-Dennis J, Berghella V, Williams L. Cervical length and prediction of preterm delivery [Internet]. Vol. 19, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2007. Available from: <http://journals.lww.com/co-obgyn>
49. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix [Internet]. Available from: www.nejm.org
50. Mella MT, Berghella V. Prediction of Preterm Birth: Cervical Sonography. Vol. 33, *Seminars in Perinatology*. 2009. p. 317–24.
51. Spong CY. Prediction and Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2007;110(2 Part 1). Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2007/08000/Prediction_and_Prevention_of_Recurrent_Spontaneous.27.aspx

52. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. Vol. 50, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 569–77.
53. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2022 Feb 15;376:e064547. Available from: <http://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-064547.abstract>
54. D’Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. Vol. 261, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2021. p. 166–77.
55. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):290.e1-290.e6.
56. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Vol. 36, *Fetal Diagnosis and Therapy*. S. Karger AG; 2014. p. 86–98.
57. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: Population-based study. *BJOG*. 2008 Apr;115(5):590–4.
58. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(SUPPL. 2):41–56.
59. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol*. 2013 Apr 1;84(4):S170–80.

60. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb;17(1):12–9.
61. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, et al. Preterm prelabour amniorrhexis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan 1;72(1):F43–6.
62. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):194–202.
63. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1504–8.
64. Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Belhaj Salah N, Bada N, et al. Les candidoses vulvovaginales : étiologies, symptômes et facteurs de risque. *J Mycol Med.* 2017 Jun 1;27(2):153–8.
65. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis [Internet]. Vol. 369, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com
66. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. 1998.
67. Medical Association A. Letters Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death [Internet]. 2018. Available from: <https://jamanetwork.com/>
68. Vulvovaginal candidosis. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/072, September 2020). [cited 2023 Aug 25]; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0721_S2k_Vulvovaginalkandidose_2020-10_01.pdf
69. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. Vol. 150, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. John Wiley and Sons Ltd.; 2020. p. 17–23.
70. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. Vol. 59, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2018. p. 231–7.

71. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. Vol. 2013, *Journal of Pregnancy*. 2013.
72. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* [Internet]. 2010;37(2):339–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510810000217>
73. Apuzzio JJ, Williams SF. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2016;128(1). Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/07000/Evaluation_and_Management_of_Women_and_Newborns.32.aspx
74. Mukhopadhyay S, Specialist A, Arulkumaran S. Breech delivery. 2002; Available from: <http://www.idealibrary.com>
75. Su M, McLeod L, Ross S, Willan A, Hannah WJ, Hutton EK, et al. Factors Associated with Maternal Morbidity in the Term Breech Trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2007;29(4):324–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1701216316324422>
76. KRANTZ ME, WENNERGREN M, BENGTSON LGW, HJALMARSON O, KARLSSON K, SELLGREN U. Epidemiological Analysis of the Increased Risk of Disturbed Neonatal Respiratory Adaptation after Caesarean Section. *Acta Paediatr* [Internet]. 1986 Sep 1;75(5):832–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1986.tb10298.x>
77. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJE, Schaaf J, Nijhuis JG, Mol BW, Kok M, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: A systematic review. Vol. 172, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 1–6.
78. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Die Sectio caesarea [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 3]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0841_S3_Sectio-caesarea_2020-06_1_02.pdf
79. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles. *Obstetrics &*

- Gynecology [Internet]. 2009;114(1). Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2009/07000/acog_practice_bulletin_no__106__intrapartum_fetal.51.aspx
80. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 3;2(2):CD006066.
 81. Eriksson AW, Fellman J. Seasonal variation of livebirths, stillbirths, extramarital births and twin maternities in Switzerland. *Twin Res*. 2000 Dec;3(4):189–201.
 82. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2021;6(6). Available from: <https://gh.bmj.com/content/6/6/e005671>
 83. Flatt S, Velez MP. The cost of preterm birth and cesarean section as a result of infertility and its treatment: A review. Vol. 86, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2023.
 84. Statistik Austria 2022, “Pressemitteilung: 12.849-147/22” [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/07/20220707MedMerkmaleGeborene2021.pdf>
 85. Statistik Austria 2023, “Pressemitteilung: 13 119-147/23” [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2023/07/20230720MedMerkmaleGeburten2022.pdf>
 86. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Mar;11(1):177–201.
 87. Yu VY, Loke HL, Szymonowicz W. Outcome of singleton infants delivered vaginally or by caesarean section at 23 to 28 weeks’ gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1987 Aug;27(3):196–200.
 88. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):285–92.
 89. Högberg U, Håkansson S, Serenius F, Holmgren PA. Extremely preterm cesarean delivery: a clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1442–7.

90. Högberg U, Holmgren PA. Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(6):693–700.
91. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B, Network I collaboration with the IN. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG* [Internet]. 2004 Dec 1;111(12):1365–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00268.x>
92. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6).
93. Rottenstreich M, Peled T, Glick I, Rotem R, Grisaru-Granovsky S, Sela HY. Mode of preterm delivery and risk of recurrent preterm delivery, a multicenter retrospective study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 Sep 1;276:120–4.
94. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.
95. Hesselman S, Jonsson M, Råssjö EB, Windling M, Högberg U. Maternal complications in settings where two-thirds of extremely preterm births are delivered by cesarean section. *J Perinat Med*. 2017 Jan 1;45(1):121–7.