

Diplomarbeit

**Fetales Outcome nach Standard- vs. Erhaltungstokolyse
zwischen 24. und 34. Schwangerschaftswoche mit Atosiban vs.
Hexoprenalin bei Einlingsschwangerschaften mit vorzeitigem
Blasensprung**

eingereicht von

Christian Schmied

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Daniela Ulrich

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Pichler, Gerhard

OA Dr. Bence Csapo

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 05.05.2016

Christian Schmied eh

Danksagung

Zu aller erst möchte ich meinen Eltern, Robert und Eva Schmied, sowie meinem Bruder, Georg Schmied, für ihre jahrelange liebevollen Ermutigungen, ihre zahlreichen Motivationseinheiten und ihre grenzenlose Unterstützung (sowohl geistiger, als auch finanzieller Natur) danken.

Natürlich möchte ich mich auch bei Frau Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniela Ulrich für die Vergabe, ihr überaus großes Engagement bei der Koordinierung und ihre Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Univ.Prof. DI Dr. Josef Haas. Er stand mir in statistischen Fragen stets zur Seite und hat mich diesbezüglich viel für mein zukünftiges Leben gelehrt.

Den Herren Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerhard Pichler und Dr. Bence Csapo möchte ich für die Co-Betreuung meiner Arbeit danken. Herrn Dr. Csapo insbesondere auch für die Vermittlung dieser.

Dr. Krismer, Dr. Schinagl, Dr. Bergenz, Dr. Marschall und Dr. Ohnewein gilt mein Dank für die Hilfe bei der Überbrückung lern- und arbeitsarmer Intervalle.

Zu guter Letzt gilt meiner Partnerin und Freundin, Maike Joksch, besonderer Dank. Ich bewundere wie sie es in den letzten Jahren stets schaffte, mich mit ihrem herzlichen Wesen aufzumuntern, zu motivieren und zu begeistern.

Zusammenfassung

Einleitung: 2015 wurden in Österreich 7,9 % aller Kinder zu früh geboren. Etwa ein Drittel davon nach vorzeitigem Blasensprung (VBS). Diese verhältnismäßig kleine Zahl, stellt einen Großteil jener Gruppe von Neonaten dar, die Morbidität und Mortalität zum Opfer fällt. Mangels kausaler Therapieansätze ist die Tokolyse seit Jahrzehnten das Vorgehen der Wahl. In Österreich werden bevorzugt Atosiban (A) und Hexoprenalin (H) eingesetzt. Es entwickelten sich zwei Ansätze zur Verabreichungsdauer. Während die leitlinienkonforme Kurzzeittokolyse (KZT) das primäre Ziel hat, eine Lungenreifung über 48 Stunden zu ermöglichen, versucht man mit dem Off-Label-Use von Langzeittokolyse (LZT) ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht zu erreichen. Effektivität und Nebenwirkungen der LZT gelten seit langem als umstritten, vor allem in Zusammenhang mit einem VBS.

Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von 143 Schwangerschaften, welche an der geburtshilflichen Abteilung der Medizinischen Universität Graz eine Tokolyse in Folge eines VBS zwischen 24. und 34. Schwangerschaftswoche (SSW) erhalten hatten, erhoben. Daten zu intrauteriner Entwicklung, zu fetalen Komplikationen und Schwangerschaftsverlängerung wurden bezüglich Verabreichungsdauer (KZT vs. LZT) und verabreichtem Medikament (A vs. H) verglichen.

Ergebnisse: Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich intrauteriner Wachstumszunahme oder Blutversorgung zwischen den verschiedenen Therapieschemata und Medikamentengruppen. Das Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms war gehäuft in der Hexoprenalingruppe, sofern eine LZT durchgeführt wurde. Pathologische Dopplerwerte und intrauterine Wachstumsrestriktion waren vermehrt in der LZT Gruppe unabhängig vom verabreichten Medikament zu finden.

Atosiban verzögerte die Geburt nach VBS im Vergleich zu Hexoprenalin im Zuge einer KZT um 2 Tage ($p=0,020$). LZT hat diesbezüglich ein arzneimittelunabhängig höheres Potenzial als KZT ($p=0,000$).

Conclusio: LZT verzögert die Geburt signifikant länger als KZT, scheint aber keinen Vorteil in Bezug auf die intrauterine fetale Gewichtszunahme, fetale Durchblutung und IUGR mit sich zu bringen. Bei KZT scheinen die beiden Tokolytika ebenbürtig, bei LZT dürfte Atosiban bezüglich Nebenwirkungen und Schwangerschaftsverlängerung präferabel sein.

Abstract

Objectives: 7,9% of Austria's children are born too early, whereof a third is caused by preterm premature rupture of membranes (PPROM). This small group represents the majority of neonatal deaths and morbidities. Due to a lack of causal therapies, tocolysis is the gold standard treatment for centuries to prevent preterm labor. Atosiban (A) and Hexoprenaline (H) are the two preferred drugs in Austria. There are two approaches regarding the period of administration: Short-term tocolysis (STT), which is accordant to current guidelines and tries to prolong gestation just long enough to guarantee the application of corticosteroids, and the off-label-use of maintenance-tocolysis (MT), which tries to gain a higher gestational age as well as a higher birth weight by delaying labor. Effectiveness and side effects of MT are a widely discussed topic, especially in women with PPRM.

Study Design: 143 pregnancies with PPRM and tocolytic therapy at the Medical University Graz, Austria, between 24 and 34 weeks of gestation between 2004-2013 were included. Data regarding intrauterine fetal growth, circulation and complications as well as prolongation of pregnancy were compared both for STT vs. MT and the tocolytic agent given (A vs. H).

Results: No differences were seen for intrauterine growth percentiles or umbilical artery pulsatility index (UA PI) in any of the treatment groups. Intra-amniotic infections (IAI) occurred more often in the Hexoprenalin group in the case of MT. Pathological measurements of the UA PI or intrauterine growth restrictions (IUGR) occurred more often in the MT group independent of the medication administered.

Atosiban prolonged the pregnancy longer than Hexoprenaline (2 days, $p=0,020$) in case of STT. MT leads to a drug independent, longer delay of delivery ($p=0,000$).

Conclusion: MT seems to delay labor longer than STT, but there is no differences in regard to fetal weight gain, fetal perfusion or IUGR. No differences were seen between Atosiban and Hexoprenalin in the STT group. Atosiban might be favourable in the MT group.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....	II
DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	12
1.1 DEFINITIONEN DER FRÜHGEBURT	12
1.1.1 Einteilung nach Geburtszeitpunkt.....	12
1.1.2 Fehlgeburt.....	12
1.2 ÄTIOLOGIE DER FRÜHGEBURT	13
1.2.1 Einteilung nach Ätiologie	13
1.2.2 Risikofaktoren	14
1.3 PHYSIOLOGIE DER GEBURT	15
1.3.1 Physiologie der Wehen	15
1.3.2 Biochemie des Geburtsvorganges.....	16
1.3.3 Wirkmechanismus von Oxytocin auf das Myometrium	17
1.4 PATHOPHYSIOLOGIE DER SPONTANEN FRÜHGEBURT.....	18
1.4.1 Hypothalamus-Hypophysen-Adrenal-Achse, Stress und Stresshormone	18
1.4.2 Infektion und Inflammation	18
1.4.3 Dehnung von Uterus und Eihäuten	20
1.4.4 Dezidualhämorrhagie	20
1.4.5 Zervixinsuffizienz.....	20
1.5 EPIDEMIOLOGIE DER FRÜHGEBURT	22
1.5.1 Entwicklung und wirtschaftliche Aspekte	23
1.6 DIAGNOSTIK DER FRÜHGEBURT	24
1.6.1 Allgemeines	24
1.6.2 Sonographie.....	24
1.6.2.1 Sonographie der Zervix	24
1.6.2.2 Sonographische Gewichtsschätzung des Fetus	25
1.6.2.3 Differenzierung IUGR von SGA	26
1.6.2.4 Fetaler Doppler der Arteria Umbilicalis.....	26
1.6.2.5 Fetaler Doppler der Arteria Cerebri Media (ACM)	27
1.7 KOMPLIKATIONEN UND THERAPIE DES FRÜHGEBORENEN KINDES	28
1.7.1 Komplikationen.....	28
1.7.2 Postnatale Therapie.....	28
1.8 THERAPIE DER FRÜHGEBURTlichkeit	29
1.8.1 Primär	29
1.8.2 Sekundär.....	30
1.8.2.1 Antibiose	30
1.8.2.2 Progesteron.....	31
1.8.2.3 Prophylaktische Zerklage der Zervix Uteri.....	31
1.8.3 Tertiär	32
1.8.3.1 Kortikosteroide.....	32
1.8.3.2 Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion.....	33
1.8.3.3 Notfallszerklage.....	33
1.9 TOKOLYSE.....	34
1.9.1 Generelle Wirkweise	34

1.9.2	<i>Indikationen und Kontraindikationen</i>	34
1.9.3	<i>Langzeittokolyse (LZT)</i>	36
1.10	BETA-SYMPATHO-MIMETIKA (B-MIMETIKA)	37
1.10.1	<i>Wirkweise</i>	37
1.10.2	<i>Nebenwirkungen</i>	37
1.10.3	<i>Kontraindikationen</i>	38
1.10.4	<i>Langzeittokolyse</i>	38
1.10.5	<i>Hexoprenalin/Gynipral</i>	38
1.11	OXYTOCIN-ANTAGONISTEN (ATOSIBAN, TRACTOCILE)	39
1.11.1	<i>Wirkweise</i>	39
1.11.2	<i>Kontraindikationen</i>	39
1.11.3	<i>Anwendung bei VBS</i>	39
1.11.4	<i>Langzeittokolyse</i>	39
1.12	ANDERE TOKOLYTIKA	40
1.12.1	<i>Nifedipin</i>	40
1.12.2	<i>Magnesium</i>	40
1.12.3	<i>Prostaglandinsynthesehemmer</i>	40
1.12.4	<i>NO-Donatoren</i>	41
1.13	VORZEITIGER BLASENSPRUNG	42
1.13.1	<i>Definition und Epidemiologie</i>	42
1.13.2	<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	42
1.13.3	<i>Klinik</i>	42
1.13.4	<i>Folgen und Komplikationen</i>	43
1.13.5	<i>Amnioninfektionssyndrom (AIS)</i>	44
1.13.6	<i>Therapie des vorzeitigen Blasensprungs</i>	44
1.14	NEUHEITSWERT UND ARBEITSHYPOTHESEN.....	46
1.14.1	<i>Allgemeines</i>	46
1.14.2	<i>Kurzzeit- vs. Langzeittokolyse</i>	47
1.14.3	<i>Atosiban (Tractocile) vs. Hexoprenalin (Gynipral)</i>	47
1.14.4	<i>Arbeitshypothesen</i>	48
1.14.4.1	Langzeit- vs. Kurzeittokolyse.....	48
1.14.4.2	Gynipral vs. Atosiban.....	48
2	MATERIAL UND METHODEN	49
2.1	DATENERHEBUNG	49
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV.....	49
2.3	AUSWERTUNG.....	50
3	ERGEBNISSE - RESULTATE	51
3.1	ALLGEMEINES.....	51
3.2	MATERNALE DATEN.....	52
3.2.1	<i>Anamnestische Daten</i>	52
3.2.2	<i>Erkrankungen der Mütter</i>	52
3.2.3	<i>Laborwerte der Mütter</i>	53
3.2.4	<i>Geburtsverlauf</i>	54
3.2.5	<i>Fibronektin</i>	54
3.3	FETALE DATEN.....	55
3.3.1	<i>Allgemeines</i>	55
3.3.2	<i>Fruchtwasserveränderung</i>	56
3.3.3	<i>Ultraschallgewichte</i>	56
3.3.4	<i>Fetale Dopplerwerte</i>	57
3.4	KINDLICHE DATEN	58
3.5	KURZZEIT- VS. LANGZEITTOKOLYSE.....	60
3.5.1	<i>Maternale Daten</i>	60
3.5.1.1	Laborwerte.....	60
3.5.1.2	Geburtsverlauf	61
3.5.2	<i>Fetale Daten</i>	62
3.5.2.1	Fruchtwasserveränderung	62

3.5.2.2	Amnioninfektionssyndrom	62
3.5.2.3	Gewichtsveränderungen im Ultraschall	63
3.5.2.4	Dopplerwerte der A. Umbilicalis und A. Cerebri Media	65
3.5.2.5	Arteria Umbilicalis PI - Perzentilenwerte	66
3.5.2.6	Arteria Cerebri Media PI - Perzentilenwerte	67
3.5.2.7	IUGR	67
3.5.3	<i>Kindliche Daten</i>	68
3.5.3.1	Infektionserkrankungen	68
3.5.4	<i>Tokolyse</i>	68
3.5.4.1	Allgemeines	68
3.5.4.2	Schwangerschaftsverlängerung	69
3.6	ATOSIBAN VS. HEXOPRENALIN	71
3.6.1	<i>Allgemeines</i>	71
3.6.2	<i>Wechsel des Tokolytikums</i>	72
3.6.3	<i>Fetale Daten</i>	73
3.6.3.1	Fruchtwasseränderungen	73
3.6.3.2	Amnioninfektionssyndrom	74
3.6.3.3	Gewichtsveränderungen im Ultraschall	75
3.6.3.4	Dopplerwerte der A. Umbilicalis und A. Cerebri Media	76
3.6.3.5	A. Umbilicalis PI - Perzentilenwerte	77
3.6.3.6	Arteria Cerebri Media PI - Perzentilenwerte	78
3.6.3.7	IUGR	78
3.6.4	<i>Tokolyse</i>	79
3.6.4.1	Allgemeines	79
3.6.4.2	Schwangerschaftsverlängerung	80
4	DISKUSSION	82
4.1	KURZZEIT- VERSUS LANGZEITOKOLYSE	83
4.1.1	<i>Fruchtwasser</i>	83
4.1.2	<i>Fetale Gewichtsveränderung</i>	83
4.1.3	<i>Dopplerwerte der A. Umbilicalis und der A. Cerebri Media</i>	84
4.1.4	<i>IUGR</i>	85
4.1.5	<i>Schwangerschaftsverlängerung</i>	85
4.2	HEXOPRENALIN VS. ATOSIBAN	86
4.2.1	<i>Amnioninfektionssyndrom</i>	87
4.2.2	<i>Gewichtsveränderung im US</i>	87
4.2.3	<i>Perfusion der A. Umbilicalis und der A. Cerebri Media</i>	87
4.2.4	<i>IUGR</i>	88
4.2.5	<i>Schwangerschaftsverlängerung</i>	88
4.3	LIMITATIONEN UND FORSCHUNGSVORSCHLÄGE	89
4.3.1	<i>Mögliche Verfälschung der Daten</i>	89
4.3.2	<i>Offene Fragen</i>	90
5	CONCLUSIO	91
	LITERATURVERZEICHNIS	93

Glossar und Abkürzungen

A	
ACM: Arteria Cerebri Media.....	27, 57
ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists.....	36
AIS: Amnioninfektionssyndrom.....	45
ANS: Atemnotsyndrom	43
AU: Arteria Umbilicalis	57

B	
Beta-hCG: zervikovaginale Beta-Human-Chorion-Gonadotropin	24
BJOG: British Journal of Obstetrics and Gynecology ..	37
BMI: Body Mass Index.....	14

C	
cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat.....	34
cm: Zentimeter.....	15
CRH: Corticotropin-releasing Hormone	16

D	
DHEA: Dehydroepiandrosteron.....	16

E	
etc.: et cetera	18

F	
fVBS: früher vorzeitiger Blasensprung	42
FW: Fruchtwasser	45

G	
g: Gramm	12

H	
HH-NNR: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	16

I	
ICAM-1: zervikovaginale intrazelluläre Adhäsions-Molekül-1.....	24
IL: Interleukin	19
IUGR: Intrauterine Wachstumsretardierung.....	26

K	
KZT: Kurzzeittokolyse	84

L	
LZT: Langzeittokolyse	84

M	
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule	15
MMPs: Matrix Metalloproteasen.....	21
MS-AFP: maternales Serum-Alpha-Foetoprotein	24

N	
NO: Stickstoffmonoxid	41
NOD: nucleotide-binding oligomerization domain	19
NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika.....	40

O	
o.B.: ohne pathologischen Befund.....	56

P	
phIGFBP-1: phosphoysierte Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein-1	24
PI: Pulsatility Index.....	27

R	
RDS: Respiratory Distress Syndrome	83

S	
SSW: Schwangerschaftswoche.....	15

T	
TLR: Toll-like receptors	19
TNF α : Tumornekrosefaktor Alpha	19

U	
US: Ultraschall.....	89

V	
VBS: Vorzeitiger Blasensprung.....	13
vs.: versus	47

W	
WHO: World Health Organization.....	12

Z	
z.B.: zum Beispiel	19
ZPR: Zerebroplazentare Ratio	26

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: EINTEILUNG DER FRÜHGEBURTEN (MODIFIZIERT NACH GOLDENBERG, R.L., ET AL. [3])	13
ABBILDUNG 2: INZIDENZ DER CHORIOAMNIONITIS IN FVBS-SCHWANGERSCHAFTEN BEZOGEN AUF DAS GESTATIONSALTER (MODIFIZIERT NACH RAMSEY, P.S., ET AL.) ([88])	43
ABBILDUNG 3: STUDIENPOPULATION	51
ABBILDUNG 4: GESTATIONS DIABETES	53
ABBILDUNG 5: HWI ZU BEGINN DER TOKOLYSE	53
ABBILDUNG 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG	55
ABBILDUNG 7: SSW VBS	55
ABBILDUNG 8: FRUCHTWASSERMENGE BEI ERSTGABE UND KURZ VOR GEBURT	56
ABBILDUNG 9: US-GEWICHT KURZ VOR GEBURT NACH SSW	56
ABBILDUNG 10: GEBURTSGEWICHT NACH SSW BEI GEBURT	59
ABBILDUNG 11: GEBURTSMODUS (KURZ VS. LANG)	61
ABBILDUNG 12: US-GEWICHT KURZ VOR GEBURT (GRAMM) NACH SSW (KURZ VS. LANG)	63
ABBILDUNG 13: DAUER DER TOKOLYSE NACH SSW (KURZ VS. LANG)	68
ABBILDUNG 14: PROZENTUELLE VERTEILUNG DER TOKOLYTISCHEN SUBSTANZEN	71
ABBILDUNG 15: WECHSEL DES TOKOLYTIKUMS UNTER GYNIPRAL ODER TRACTOCILE	72
ABBILDUNG 16: DAUER DER GESAMTEN TOKOLYSE (INSGESAMT, VERGLEICH TOKOLYTISCHER SUBSTANZEN)	79
ABBILDUNG 17: VBS BIS GEBURT (VERGLEICH TOKOLYTISCHER SUBSTANZEN)	81
ABBILDUNG 18: ENDE TOKOLYSE BIS GEBURT (VERGLEICH TOKOLYTISCHER SUBSTANZEN)	81

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN NACH DGGG 2006 [61].....	35
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER MÜTTER.....	52
TABELLE 3: VAGINALE INFESTIONEN.....	53
TABELLE 4: ENTZÜNDUNGSPARAMETER DER MÜTTER.....	53
TABELLE 5: GEBURTSVERLAUF.....	54
TABELLE 6: FIBRONEKTIN	54
TABELLE 7: FETALE DOPPLERWERTE	57
TABELLE 8: FETALE DOPPLERPERZENTILEN.....	57
TABELLE 9: GEBURTSDATEN DER NEUGEBORENEN	58
TABELLE 10: APGAR UND UMBILICALE BLUTWERTE	59
TABELLE 11: ENTZÜNDUNGSPARAMETER DER MÜTTER (KURZ VS. LANG).....	60
TABELLE 12: FRUCHTWASSERMENGE QUALITATIV (KURZ VS. LANG).....	62
TABELLE 13: AIS (KURZ VS. LANG).....	63
TABELLE 14: GEWICHTSVERLAUF IM US (KURZ VS. LANG).....	64
TABELLE 15: FETALE DOPPLERWERTE QUALITATIV (KURZ VS. LANG).....	65
TABELLE 16: A. UMBILICALIS (KURZ VS. LANG).....	66
TABELLE 17: A. CEREBRI MEDIA (KURZ VS. LANG).....	67
TABELLE 18: IUGR (KURZ VS. LANG).....	67
TABELLE 19: MANIFESTE BAKTERIELLE INFESTIONEN (KURZ VS. LANG).....	68
TABELLE 20: SSW BEGINN TOKOLYSE, ANZAHL DER ZYKLEN UND TOKOLYSEDAUER(KURZ VS. LANG)	69
TABELLE 21: SCHWANGERSCHAFTSVERLÄNGERUNG (KURZ VS. LANG).....	70
TABELLE 22: DAUER ENDE TOKOLYSE BIS GEBURT WENN MINDESTENS EIN TAG (KURZ VS. LANG).....	70
TABELLE 23: WECHSEL DES TOKOLYTIKUMS (EXAKT)).....	72
TABELLE 24: FRUCHTWASSERMENGE QUALITATIV (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN)	73
TABELLE 25: AIS (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN).....	74
TABELLE 26: US-GEWICHTSPERZENTILEN (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN).....	75
TABELLE 27: FETALE DOPPLERWERTE QUALITATIV (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN)	76
TABELLE 28: PERZENTILENDIFFERENZEN ARTERIA UMBILICALIS (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN).....	77
TABELLE 29: A. CEREBRI MEDIA PERZENTILENDIFFERENZ (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN)	78
TABELLE 30: IUGR (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN).....	78
TABELLE 31: DAUER DER TOKOLYSE (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN)	79
TABELLE 32: SCHWANGERSCHAFTSVERLÄNGERUNG (VERGLEICH TOKOLYTISSHER SUBSTANZEN).....	80

1 Einleitung

1.1 Definitionen der Frühgeburt

Laut WHO handelt es sich im physiologischen Fall einer Geburt um eine komplette Ausstoßung oder Extraktion von Feten mit über 500 Gramm oder über 25 cm. Wenn weder Gewicht noch Länge vorliegen, gilt ein Gestationsalter über der 22. SSW als gleichwertig mit 500g [1].

Um ein frühgeborenes Kind hingegen handelt es sich, wenn das Kind in weniger oder genau 259 Tagen (vor 37+0 SSW) nach dem 1. Tag der letzten Menstruation zur Welt kommt [1].

Hierunter fällt ebenfalls jedes totgeborene Kind ab einem Geburtsgewicht von 500g , sowie jedes lebend geborene Kind mit einem Geburtsgewicht unter 500g, sofern "nach Scheidung vom Mutterleib entweder das Herz geschlagen, die Nabelschnur pulsiert oder die natürliche Lungenatmung eingesetzt hat" [2].

1.1.1 Einteilung nach Geburtszeitpunkt

Nun kann man frühgeborene Kinder, je nach SSW, in zwei Gruppen teilen.

- **Partus praematurus:** Geburt zwischen 28+0 bis 36+6 SSW
- **Partus immaturus** (sehr kleine Frühgeburt): Geburt zwischen 22+0 bis 27+6 SSW, Gewicht unter 1.000 g [1]

1.1.2 Fehlgeburt

Darunter fallen totgeborene Kinder bis 499 Gramm [2].

1.2 Ätiologie der Frühgeburt

1.2.1 Einteilung nach Ätiologie

Zu einer Frühgeburt können

1. entweder mütterliche oder fetale Indikationen mit folgender eingeleiteter Geburt oder operativer Entbindung,
2. spontane Frühgeburten mit intakter Fruchtblase,
3. oder vorzeitiger Blasensprung (VBS) führen.

Punkt 2 und Punkt 3 werden oft auch unter dem Begriff der "Spontanen Frühgeburt" zusammengefasst, während Punkt 1 als induzierte Frühgeburt gehandelt wird.

Nach dieser Unterteilung sind ungefähr 30-35 Prozent der Frühgeburten "indiziert", 40-45 Prozent sind Folge einer spontanen Frühgeburt und 25-30 Prozent ergeben sich nach VBS. (siehe Abbildung 1) [3].

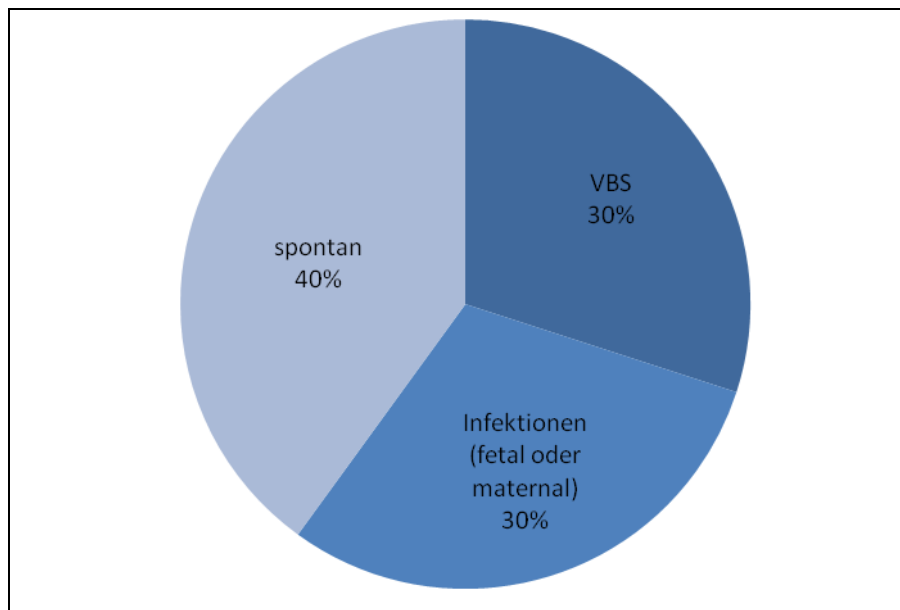


Abbildung 1: Einteilung der Frühgeburten (modifiziert nach Goldenberg, R.L., et al. [3])

Frühgeburlichkeit ist ein multifaktorielles Geschehen. Dabei variieren die auslösenden Risikofaktoren je nach Gestationsalter, Ethnizität und populationspezifischen Charakteristika [4].

1.2.2 Risikofaktoren

Zu den **Risikofaktoren** der Frühgeburtlichkeit zählen:

- sozioökonomische Ursachen (geringe Schul- und Ausbildung, etc.)[2, 5]
- sowohl ascendierende als auch systemische Infektionen, wie auch Formen der Plazentapathologie gelten als hauptverursachende Faktoren, die zu Frühgeburtlichkeit im Rahmen eines VBS führen[1]
- maternale Risikofaktoren:
 - allgemeine mütterliche Erkrankungen[2]
 - besonders junges oder fortgeschrittenes Alter (Frauen unter dem 17. oder über dem 40. Lebensjahr haben ein 15-prozentiges Risiko, während bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren lediglich 11-12 % Frühgeburten erleiden) [6]
 - kurze Intervalle zwischen Schwangerschaften[6]
 - mütterlicher BMI (Body Mass Index): Zu niedrig, zu hoch oder andere Formen der Fehlernährung [5-7],
 - multiple Schwangerschaften[6]
 - Infektionen[6]
 - Uteruserkrankungen (Myome, Zervixinsuffizienz, Fehlbildungen)[1, 2]
 - schwangerschaftsbedingte Erkrankungen wie die hypertensive Schwangerschaftserkrankung[6]
 - Tabakkonsum und Missbrauch anderer Substanzen [5, 8]
- Mehrlingsschwangerschaften (häufig durch Reproduktionsmedizin) sind für einen wachsenden Anteil der sehr kleinen Frühgeborenen verantwortlich und machen ungefähr 10 Prozent aller Frühgeburten aus [1, 2, 5].
- Risikofaktoren die durch das Kind verursacht werden umfassen:
 - Wachstumsretardierung [2],
 - "notwendige Frühgeburt" bei drohender intrauterinen Asphyxie"[2],
 - chromosomale Defekte[2],
 - Fehlbildungen (Darunter leiden 16% aller Frühgeborenen in schwerem Maße. Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm zur Welt kommen, sind in ca. 31 Prozent betroffen) [2]
 - männliches Geschlecht des Feten [9]
- individuelle oder familiäre Frühgeburten- bzw. Spätabortanamnese [5, 6]

1.3 Physiologie der Geburt

Die Geburt ist charakterisiert durch erhöhte myometriale Kontraktilität (Wehen), Dilatation der Cervix Uteri und Zerreißen der Eihäute (Blasensprung) [10].

1.3.1 Physiologie der Wehen

Für alle Uteruszellen gilt, dass sie spontan aktiv sein können. Dabei haben jene Zellen mit der geringsten Erregungsschwelle eine Schrittmacherfunktion, sodass es wie am Herzen zu einer koordinierten Kontraktion des Uterus kommen kann. In der Regel sitzen die Schrittmacherzellen im Bereich des Fundus und lösen eine Kontraktionswelle aus, welche sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 cm pro Sekunde über die gesamte Gebärmutter ausbreitet.

Zu Beginn der Schwangerschaft sind die Erregungen noch auf kleine Areale begrenzt, welche jedoch um die 35. SSW größer werden und sich bis zum Geburtstermin auf den gesamten Uterus ausweiten. Während der sogenannten Vor- und Senkwehen finden sich noch relativ schwache und kurze Kontraktionen, die nur alle 10-20 Minuten auftreten. In der darauf folgenden Eröffnungsperiode nehmen Frequenz und Intensität zu. Abschließend kommt es zu der Austreibungsperiode, in welcher der Muttermund vollständig eröffnet ist. Hierbei kommt es durch die starke Zervixdehnung zu einer vermehrten Oxytocinausschüttung, welche die Wehen weiter verstärkt. Efferente Bahnen der Zervix werden gleichzeitig auf motorische Bahnen des Zwerchfells und der Bauchmuskulatur umgeschaltet. Es resultieren abschließende "Presswehen", welche Druckwerte von mehreren 100 mmHg aufbringen und in einer Frequenz von vier bis fünf Wehen pro zehn Minuten auftreten [11].

1.3.2 Biochemie des Geburtsvorganges

Die genauen Mechanismen, die eine Geburt initiieren verbleiben weiterhin unklar. Seit längerem ist jedoch bekannt, dass Progesteron eine Hauptrolle in der Unterdrückung der myometralen Aktivität spielt. Dabei wirkt es über Progesteronrezeptoren an den glatten Muskelzellen des Myometriums. Sowohl die Aktivität der Rezeptoren, als auch die zirkulierende Menge an Progesteron sind während der gesamten Schwangerschaft erhöht, was bereits eine entscheidende Rolle der Progesteron-Rezeptor-Inaktivierung für den Geburtsbeginn nahe legt [12]. Mittlerweile weiß man auch, dass Progesteron die Expression proinflammatorischer Zytokine und kontraktions-assoziiertes Proteine (unter anderem Oxytocin-Rezeptoren und Connexin-43) unterdrückt [8].

Weiter stehen sowohl die Frühgeburt, als auch die zeitgerechte Geburt in Verbindung mit einer Immunreaktion. Der genaue Stimulus für die Aktivierung dieser Immunreaktion bei der physiologischen Geburt blieb bis dato ungeklärt. Es kann aber zunehmend davon ausgegangen werden, dass sowohl physikalische und hormonelle Signale des Fetus, als auch die Dehnung des Myometriums eine entscheidende Rolle spielen [12].

In den Wochen der Schwangerschaft vor Beginn der Wehentätigkeit kommt es dabei zu entzündlichen Veränderungen in Dezidua, Myometrium, Zervix und peripherem Blut mit einer Anreicherung von Leukozyten und erhöhten Werten proinflammatorischer Zytokine wie IL-1b, IL-6 und IL-8 [1, 13].

Die Folge der gesteigerten Immunaktivität ist eine vermehrte Uteruskontraktilität, was zum einen durch die direkte Aktivierung kontraktiler Gene (COX-2, Oxytocin-Rezeptor und Connexin 43) und zum anderen durch die Hemmung der Progesteron-Rezeptoren geschieht. Gleichzeitig wird Progesteron zum Geburtszeitpunkt vermehrt im Myometrium metabolisiert [12].

Über den Zeitraum der Schwangerschaft spielt die endokrine Verbindung der mütterlichen und der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HH-NNR) eine entscheidende Rolle in der Ruhigstellung des Myometriums und der strukturellen Integrität von sowohl Zervix, als auch der Eihäute. [1]

Maternales CRH induziert hierbei eine vermehrte Kortisol- und Dehydroepiandrosteronproduktion (DHEA) in der kindlichen Nebennierenrinde. Diese

Hormone wirken sich in Folge auf Plazenta und Dezidua aus. DHEA ist außerdem eine wichtige Vorstufe für die Produktion von Östrogenen in der Plazenta, welche die Synthese von Kontraktionsproteinen im Myometrium fördern (Gap Junctions, Oxytocin- und Prostaglandinrezeptoren). Kortisol selbst hat einen positiven Rückkopplungseffekt auf die CRH-Produktion im fetomaternalen Grenzbereich, wodurch der CRH-Spiegel weiter steigt [1].

CRH induziert zudem auch die Bildung von Prostaglandinen in den Eihäuten und der Dezidua, sowie die Reifung der Zervix und die myometriale Sensibilisierung gegenüber Oxytocin.

Die Menge und Wirkung von Progesteron, welches Wehen hemmende Eigenschaften besitzt, sinkt zu Ende der Schwangerschaft ab [1].

1.3.3 Wirkmechanismus von Oxytocin auf das Myometrium

Das aus dem Hypophysenhinterlappen stammende Hormon findet aufgrund seiner kontraktilitätsfördernden Wirkung auch häufige Anwendung in der Geburtseinleitung, sowie zur Stimulation der Wehentätigkeit während der Geburt. Es entstammt jedoch keineswegs nur der mütterlichen Hirnanhangsdrüse, sondern im physiologischen Falle auch der des Fetus.

Der Grund für den hohen Wirkungsgrad von Oxytocin auf das Myometrium ist unter anderem die gewaltige Dichte an Rezeptoren, welche im Verlauf einer Schwangerschaft um den Faktor 100-200 ansteigt [1].

Oxytocin selbst ist ein Nonapeptidhormon, welches eine zentrale Rolle in der Regulation der Geburt und der Laktation spielt. Der Oxytocin-Rezeptor gehört zu den Rhodopsyn-Typ-Rezeptoren, welche wiederum zu der Familie G-Protein bindenden Rezeptoren zählt. Die Aktivierung des Rezeptors triggert eine Vielzahl an Signalwegen um eine Kontraktion zu stimulieren. Primär funktioniert dies über eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Die Hemmung von Oxytocinrezeptoren bewirkt somit eine Reduktion der Wehen, was man sich therapeutisch seit langem zu Nutzen macht [14].

1.4 Pathophysiologie der spontanen Frühgeburt

Eine wichtige Prämisse für das Verständnis der spontanen Frühgeburt ist, dass sie als Resultat eines komplexen Geschehens zu sehen ist, welche von unterschiedlichen molekularen Prozessen initiiert werden kann. Zu erwähnen ist, dass auch genetische Faktoren, sowohl von Mutter, als auch von Kind, wesentlichen Einfluss auf den Verlauf von Geburt und Frühgeburt haben [8]. Die Mechanismen welche zu einer Frühgeburt führen können, werden in Folge beschrieben.

Dem vorzeitigen Blasensprung (VBS), als einer jener auslösenden Mechanismen, ist dabei ein eigenes Kapitel (Kapitel 1.13) gewidmet, da ich in dieser Arbeit einen besonderen Schwerpunkt darauf setzen möchte.

1.4.1 Hypothalamus-Hypophysen-Adrenal-Achse, Stress und Stresshormone

Es gibt unterschiedlichste psychische (Armut, Depression, emotionaler Stress, etc.) und physische Stressoren (Hypoglykämie, Hypotonus, etc.), welche zu einer endokrinen Antwort durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenal-Achse führen können. Dadurch werden vermehrt CRH aus dem Hypothalamus und Cortison aus den Nebennieren freigesetzt. Die Wirkmechanismen auf das Geburtsgeschehen wurden bereits unter "Biochemie des Geburtsvorganges" (Kapitel 1.3.2) abgehandelt und wird hier nicht erneut besprochen.

1.4.2 Infektion und Inflammation

Inflammation, gleich ob infektiöser Genese oder nicht, ist einer der besterforschten Auslöser für spontane Frühgeburten. Die Konsequenzen intrauteriner Infektionen beinhalten uterine Kontraktionen, Zervixreifung und Auflockerung der Eihäute. Infektionen steigen in aller Regel von der Vagina und der Zervix auf und stören so das Gleichgewicht von Myometrium, Fruchtblase und Fruchtwasser. In seltenen Fällen kommt es auch nach intrauterinen Prozeduren (Amniozentese, etc.) oder über den hämatogenen Weg zu Infektionen [8]. Diese können ihren Ursprung im gesamten Körper haben (Appendizitis, Cholezystitis, Pneumonien, Pyelonephritiden, etc.) [1, 15-17]. Dass hierbei

sogar minimale Infektionen, wie eine Periodontitis, entscheidenden Einfluss haben könne, zeigte ein Studie aus dem Jahr 2006 [18].

Die initiierende Infektion kann dabei sowohl klinisch, als auch subklinisch verlaufen. Die häufigsten Erreger sind Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Streptokokkus agalactiae, E. Coli, Fusobacterium species und Gardnerella vaginalis. Jene Bakterien setzen unterschiedlichste Substanzen frei, welche eine Immunantwort und somit auch eine Frühgeburt auslösen können. Die bakteriellen Produkte interagieren dabei mit verschiedensten Rezeptoren, wie Toll-like receptors (meist TLR-2 und -4) und NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)- like receptors, welche über die Freisetzung von Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α) zu einer weiteren Kaskade führen, in der unterschiedlichste Zytokine (wie z.B. IL-1, IL-6) Inflammation und Apoptose auslösen. Die Kontraktionen entstehen durch die vermehrte Produktion von Prostaglandinen, welche durch die genannten Zytokine aktiviert wird. Dieser Anstieg von Prostaglandinen in den Geweben des Uterus kann sowohl dem zeitgerechten als auch dem vorzeitigen Geburtsbeginn vorausgehen. Gleichzeitig werden vermehrt neutrophile Granulozyten, sowohl von der Mutter, als auch vom Fetus aktiviert.

Ähnliche Mechanismen dürften auch durch nicht-infektiöse Entzündungen ausgelöst werden [1, 8].

Weiter werden bei der Anreicherung von bestimmten Bakterien um das Ostium uteri internum verschiedene Proteasen, Kollagenasen und Elastasen freigesetzt, wodurch es zu einer Zersetzung des Bindegewebes der Zervix und im Chorion kommt. Folgen hiervon sind die VBS und eine Auflockerung der Zervix. Das von einigen Bakterien produzierte Endotoxin, kann seinerseits kontraktionsauslösend wirken [1].

Viren hingegen führen nicht direkt zu dem genannten Pathomechanismus, können jedoch die mütterliche Abwehr gegen Bakterien und andere pathogene Keime senken.

Im Rahmen systemischer mütterlicher Entzündungsreaktionen (wie z.B. bei Sepsis) dürften uterinen Kontraktionen primär durch Aktivierung von Granulozyten und Monozyten ausgelöst werden [8].

1.4.3 Dehnung von Uterus und Eihäuten

Dehnung der genannten Strukturen, sei es durch Geminischwangerschaften, oder durch Polyhydramnion, steht in Zusammenhang mit einer veränderten myometralen Aktivität, zervikaler Erweiterung und einer höheren Rate an vorzeitigen Blasensprüngen [1, 8].

1.4.4 Dezidualhämorrhagie

Uterine Kontraktionen und die resultierende vorzeitige Geburt können ebenso durch eine Blutung zwischen Chorion und Dezidua im Plazentabett entstehen. Dabei löst sich die Plazenta aus ihrem Implantationsbett an der Uteruswand und es kommt zu Hämatomen unterhalb des Chorions und/oder vaginalen Blutungen. Beide Symptome sind mit einer erhöhten Inzidenz von spontanen Frühgeburten assoziiert [8]. Dass freigesetztes Thrombin hierbei eine entscheidende Rolle spielt, wird seit längerem vermutet. Nachdem dies am Tiermodell mit Ratten bereits 2001 nachgewiesen wurde [19], konnte derselbe Effekt 2004 auch an menschlichen Uteruszellen in vitro bewiesen werden [20]. Mackenzie, A.P., et al. konnten sogar nachweisen, dass Thrombin über die Aktivierung der Matrix Metalloprotease 3 eine Frühgeburt fördern kann, während Progesteron diesen Effekt dämpft [21].

1.4.5 Zervixinsuffizienz

Aktive biochemische und biomechanische Prozesse gestalten die uterine Zervix während der Schwangerschaft und machen sie weicher und weiter. Diese eigentlich physiologischen und für eine Geburt notwendigen Prozesse können mitunter auch schon vor dem gewünschten Zeitpunkt stattfinden und so einen VBS, sowie eine Frühgeburt auslösen [8]. Schon in einem Artikel des New England Journal of Medicine aus dem Jahr 1996 wurde nachgewiesen, dass eine Verkürzung der Zervix ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt darstellt. Dabei gilt: Je kürzer die Zervix, desto höher sei das Risiko [22]. Das Risiko einer Geburt vor der 35. Schwangerschaftswoche sei dabei für Frauen mit einer Zervixlänge von unter 25mm bis zu sechsmal höher, als das bei Frauen mit einer Zervixlänge von über 40mm der Fall ist [23].

Die Zervix besteht nur zu zehn Prozent aus glatter Muskulatur, was bedeutet, dass der Rest aus Bindegewebszellen und Extrazellulärmatrix besteht. Die Extrazellulärmatrix selbst

besteht wiederum aus Kollagen (meist Typ I und III), Elastin, Decorin und viskösen Makromolekülen. Inflammatorische Mediatoren triggern das Verstreichen der Zervix, welches durch den Abbau kollagener Fasern durch MMPs (hauptsächlich Typ 2 und 9) und Veränderungen der kollagenen Strukturen bewirkt wird. Weiter führen auch einige hormonelle Veränderungen zu einem Verstreichen der Zervix. Die genauen Prozesse und auslösenden Faktoren für ein frühzeitiges Geschehen hierfür sind jedoch nur mäßig erforscht und verstanden [8].

1.5 Epidemiologie der Frühgeburt

In industriellen Ländern kommen 5-11 Prozent (in Deutschland 9%) der Kinder zu früh auf die Welt (<37.SSW), ein Wert der seit den 1980er-Jahren steigt. Dieser verhältnismäßige kleine Prozentsatz ist allerdings für 70 Prozent der Säuglingssterblichkeit und bis zu 75 Prozent der neonatalen Morbidität verantwortlich [24, 25].

Im weltweiten Vergleich bleibt die Frühgeburtlichkeit der wichtigste direkte Grund für Neugeborenensterblichkeit. Sie ist verantwortlich für 35% der 3,1 Millionen verstorbenen Neugeborenen pro Jahr und der zweithäufigste Grund (nach Lungenentzündungen) bei der Sterblichkeit der Unter-Fünf-Jährigen [26].

Ist bei weißen Frauen die spontane Frühgeburt am häufigsten, so kann man bei schwarzen Frauen wesentlich häufiger eine Frühgeburt in Folge eines VBS beobachten. Interessant ist, dass in den USA und Großbritannien Frauen, die als schwarz, Afro-Amerikanisch oder Afro-Karibisch klassifiziert werden, ganz allgemein ein wesentlich höheres Risiko für Frühgeburten haben (16-18%). Daraus resultierend ist auch das Risiko eine sehr frühe Frühgeburt zu haben, auf das bis zu vierfache erhöht. Mitglieder spanischer oder ostasiatischer Bevölkerungsgruppen dagegen besitzen ein vermindertes Frühgeburtswisiko [3]. Die gerade genannten Werte erklären die geographischen Unterschiede, in welchen europäische Staaten Frühgeburtsraten von 5%, Afrika von 18 % und amerikanische Staaten, aufgrund ihrer stark gemischten Bevölkerung und trotz hoher medizinischer Standards, noch satte 12 % aufweisen [6, 27].

Sieht man sich die Verteilung der Frühgeburten bezogen auf die SSW an, so ergeben sich fünf Prozent Kinder, die unter der 28 SSW geboren wurden. 15-28 Prozent kommen zwischen der 28. und 31. SSW, 20 Prozent zwischen 32. und 33. SSW und 60-70 Prozent in den Wochen 34 bis 36 zur Welt. Positiv zu ergänzen bleibt hier nur, dass der Hauptanteil der Frühgeborenen, der aus den beiden letztgenannten Gruppen entstammt, auch ohne Intensivbetreuung überleben kann [3, 27].

1.5.1 Entwicklung und wirtschaftliche Aspekte

Der generelle medizinische Progress bezogen auf Prävention und Therapie hat zwar zu einer deutlichen Besserung der neonatalen Überlebenschancen in den letzten Jahren geführt, hatte aber in den meisten Staaten keine Reduktion der Frühgeburtenszahl zur Folge. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich vor allem die Chancen der sehr kleinen Frühgeborenen durch die Weiterentwicklung der neonatalen Intensivmedizin verbessert haben [1, 5].

Betrachtet man die aktuellsten Zahlen der Statistik Austria, so kann Österreich hierbei als kleine Ausnahme gewertet werden, da bei uns immerhin eine geringfügige prozentuelle Verringerung an Frühgeburten verzeichnet werden konnte. Waren es 1984 noch insgesamt 8,5 Prozent der Geburten, so reduzierten sie sich bis 2015 auf nur noch 7,9 Prozent. Leider galt dies nicht für den Anteil extremen Frühgeburten zwischen 22+0ter und 27+6ter SSW. Der Anteil dieser Gruppe stieg von 3,65 Prozent auf 4,9 Prozent an [28].

In den USA versuchte man diesen Trend in Geldbeträgen zu beschreiben, um finanzielle Tragweite besser erkenntlich zu machen. Man gehe davon aus, dass Frühgeborene nur etwa 12 Prozent der Lebendgeburten, jedoch 60 Prozent (etwa 6 Milliarden Dollar) der initialen Kosten für Neugeborene in Anspruch nähmen [27]. Gesamt schätzte man die jährlichen Kosten, welche durch Frühgeburtlichkeit verursacht werden, auf etwa 26,2 Milliarden US-Dollar pro Jahr. Diese beziehen sich jedoch nur auf die Behandlung und Unterstützung Frühgeborener bis in das Kindesalter. Weiterführende Kosten seien dabei gar nicht mit eingerechnet worden [29].

In Deutschland errechnete eine Studiengruppe erst 2008 die potenzielle "Kostendifferenz zwischen Früh- und Nichtfrühgeborenen". Kirschner et al. beschrieben dabei 10.550 Euro pro Fall. Sie folgerten daraus, dass jährlich über Präventionsprogramme allein in Deutschland etwa 129 Millionen Euro eingespart werden könnten. Dies beziehe sich jedoch nur auf die ersten beiden Lebensstage Neugeborener, womit der eigentliche Betrag deutlich höher angesiedelt sein dürfte [30].

Frühgeburtlichkeit bleibt also sowohl physisch, psychisch, als auch ökonomisch ein globales Thema, dessen Relevanz keinesfalls unterschätzt werden sollte.

1.6 Diagnostik der Frühgeburt

1.6.1 Allgemeines

Um die Zahl der vorzeitigen Blasensprünge, der Frühgeburten und ihrer Komplikationen zu reduzieren bedarf es neben einer adäquaten Therapie und potenten Präventionsmaßnahmen zu aller erst einer effizienten Diagnostik. Im Bereich der Geburtshilfe gibt es zahllose diagnostische Verfahren um den Zustand von Mutter und Kind zu evaluieren. Hierzu zählen unter anderem Biomarker wie das Fetale Fibronectin (*eine Art biologischer Klebstoff, welcher Plazenta und Fruchtblase an der Dezidua haften lässt*), maternales Serum-Alpha-Fetoprotein (MS-AFP), das zervikovaginale intrazelluläre Adhäsions-Molekül-1 (ICAM-1), das phosphorylierte Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein-1 (phIGFBP-1), das zervikovaginale Beta-Human-Chorion-Gonadotropin (Beta-hCG), sowie die zervikale Morphologie und Biometrie [23].

Ich beschränke mich auf die vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchungen, da diese für das in dieser Arbeit betrachtete Thema die größte Relevanz haben.

1.6.2 Sonographie

1.6.2.1 Sonographie der Zervix

Der Muttermund ist von vielen Seiten schallbar (transabdominell, translabial, transvaginal) und jede dieser Vorgehensweisen hat seine Vor- und Nachteile. Allgemein gilt jedoch die transvaginale Variante als genaueste. In verschiedenen Studien konnte bewiesen werden, dass eine verkürzte Zervix in den unterschiedlichen Trimestern ein eindeutiger Indikator für eine erhöhte Frühgeburtswahrscheinlichkeit ist. Gleichzeitig gilt: Je kürzer die Zervix, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt [22, 23, 31-34].

Von klinischem Interesse ist, dass eine einzelne Messung in der 24. SSW. dieselbe Aussagekraft wie eine kontinuierliche Beobachtung hat [31].

1.6.2.2 Sonographische Gewichtsschätzung des Fetus

Die Erfassung der fetalen Größe repräsentiert einen fundamentalen Schritt in Richtung der Identifikation pathologischer Wachstumsretardierungen (IUGR, Intrauterine Growth Restriction), welche mit perinataler Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Bei Feten mit IUGR besteht ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit. Außerdem kommen jene Kinder nicht nur kleiner zur Welt, sondern gedeihen, verglichen mit Kindern, welche mit demselben Gestationsalter in-utero verbleiben, auch langsamer [35].

Um die regelrechte fetale Größe zu überprüfen, werden primär der biparietale Kopfdurchmesser, sowie Thorax- oder Abdominaldurchmesser bestimmt. Laut einer Studie von Hadlock et al. sind die idealen Parameter vor der 36. SSW der biparietale Kopfdurchmesser, der Bauchumfang und die Femurlänge. Ab der 36. SSW sollte der biparietale Kopfdurchmesser durch den Kopfumfang ersetzt werden [36].

Anhand eines Nomogrammes kann man schließlich das Gewicht des Feten schätzen, um es so in einem Perzentilenschema mit den Normwerten der jeweiligen Schwangerschaftswoche zu vergleichen.

Befindet sich ein Kind unter der 10. Perzentile, ist es also zu klein, nennt man es hypotroph. Befindet es sich über der 90. Perzentile, also zu groß, nennt man es hypertroph. Besteht ein Hinweis auf eine Wachstumsanomalie, kann man ergänzend die Längen einzelner Knochen (Humerus) oder verschiedene Organgrößen (Hirnventrikel, Herzkammern, Lungenquerdurchmesser) bestimmen, um sich so ein genaueres Bild zu verschaffen [2, 37]. Die genannten Perzentilenschemata können trotz populationsspezifischer Größenunterschiede im Erwachsenenalter weltweit angewandt werden. Eine groß angelegte Studie konnte beweisen, dass sowohl fetales Wachstum, als auch die durchschnittliche Größe des Neugeborenen unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit und Region sind [38].

1.6.2.3 Differenzierung IUGR von SGA

Um physiologisch kleine Kinder (bezogen auf das Reifealter), welche auch als "Small for gestational Age" (SGA) bezeichnet werden, von pathologischen Formen (IUGR) unterscheiden zu können, bedarf es weiterer Abklärung [35].

Seit 20 Jahren war die alleinige Messung des A. Umbilicalis PI als Standard hierfür anerkannt. Sie gilt immer noch als die einzige Messung, die sowohl diagnostische, als auch prognostische Informationen bezüglich des Managements einer IUGR liefern kann. [39]

Heutzutage sollte zur exakten Differenzierung von diesem Prinzip jedoch Abstand genommen werden, da der A. Umbilicalis PI alleine hauptsächlich schwere Formen nachweisen kann. Vielmehr sollten alle Faktoren, welche mit einem schlechteren perinatales Outcome assoziiert sind, eingeschlossen werden. Darunter fallen die Zerebroplazentare Ratio (ZPR), eine zu geringe Wachstumsperzentile sowie Doppleruntersuchungen der Arteria Uterina. [39]

Die ZPR ist ein diagnostischer Index, der die Sensitivität von ACM PI und A. Umbilicalis PI bezüglich der Detektion einer IUGR signifikant steigern kann. Sie errechnet sich indem der ACM PI durch den A. Umbilicalis PI geteilt wird. [39]

Nachdem es sich bei der Berechnung der ZPR um ein neuartigeres Verfahren handelt und sich die Daten dieser Arbeit bis in das Jahr 2004 zurückerstrecken, beschränkte man sich dennoch auf die Erhebung der Pulsatilitätsindices der Arteria Umbilicalis und der Arteria Cerebri Media. Zwei Werte auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

1.6.2.4 Fetaler Doppler der Arteria Umbilicalis

Wie erwähnt, stellt die fetale Doppler-Ultraschall-Untersuchung der Arteria Umbilicalis ein moderates Testverfahren zur Vorhersage der Gefährdung und der Mortalität des Kindes in Hochrisikogruppen dar [40, 41]. Die zwei meist genutzten Werte um den arteriellen Blutfluss der Arteria Umbilicalis und somit die Versorgung des Fetus abschätzen zu können, sind der PI (Pulsatility Index) und die S/D-Ratio (Systolic to Diastolic Ratio). An der Universitätsklinik Graz wird primär der PI angewandt wird, weshalb wir uns auf die Auswertung dieser Ergebnisse beschränken. Pathologische PI-Werte sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit verbunden, eine schwere IUGR und/oder Oligohydramnion aufzuweisen [37].

1.6.2.5 Fetaler Doppler der Arteria Cerebri Media (ACM)

Die Arteria Cerebri Media kann in einem schädelbasisnahen Transversalschnitt mit farbkodiertem Doppler-Ultraschall-Gerät dargestellt werden. Auch hier kann ein Pulsatility Index (PI) errechnet werden um die Qualität der fetalen Perfusion zu eruieren. Im Falle einer fetalen Hypoxämie kommt es durch Zentralisierungsvorgänge im Fetus zu einer gesteigerten zerebralen Durchblutung. Dies spiegelt sich in einem reduzierten PI der ACM wider [37].

Eine groß angelegte Metaanalyse aus dem Jahr 2012 ergab hingegen, dass die genannte Untersuchung alleine kaum bis keine Aussagekraft bezüglich des Wohlbefinden oder der Gefährdung des Feten hat [42]. Sie besitzt zwar eine hohe Spezifität, jedoch eine geringe Sensitivität und findet aus diesem Grund vor allem bei der Identifikation und Vorhersage eines schlechten Outcomes bei spät entstandenen intrauterinen Wachstumsretardierungen Anwendung. [39]

1.7 Komplikationen und Therapie des frühgeborenen Kindes

1.7.1 Komplikationen

Frühgeburtlichkeit kann die unterschiedlichsten Folgen auf Mutter und Kind haben. Für das Neugeborene besteht ein erhöhtes Risiko für verschiedenste Krankheitsbilder, wie z.B. intraventrikuläre Hämorrhagie, intrakranielle Blutungen, Retinaschäden, nekrotisierende Enterokolitis und Respiratory Distress Syndrome. Ein Mangel an Immunkompetenz erhöht zudem das Risiko für Pneumonien, Meningitiden und Sepsis beim Frühgeborenen. Eine Unreife des Atemzentrums und Alveolenkollaps können zu Apnoe bis zum hyalinen Membransyndrom führen. Als Langzeitfolgen sind unter anderem Störungen der neuronalen Entwicklung und chronische Lungenerkrankungen bekannt. Weiter haben Frühgeborene im Erwachsenenalter vermehrt mit Erkrankungen wie Diabetes, Hypertonie und Fettsucht zu kämpfen [2, 8].

Etwa 75 Prozent der perinatalen Sterblichkeit werden durch Frühgeburtlichkeit verursacht. Grob zwei Drittel hiervon entfallen auf Kinder, die vor der 32. SSW. geboren werden. Mit zunehmendem Gestationsalter steigt die Überlebensrate deutlich an wie aus einer Veröffentlichung aus dem Lancet hervorgeht.[3] Wichtig zu erwähnen ist, dass die Schwangerschaftsdauer primär aufgrund des höheren Geburtsgewichtes Relevanz auf das Outcome hat. Je höher das Geburtsgewicht, desto höher sind auch die Überlebensraten und umso geringer die Rate an Behinderungen [2].

1.7.2 Postnatale Therapie

Aufgrund des geburtshilflichen Schwerpunktes dieser Arbeit, möchte ich nicht genauer auf die postnatalen Therapieformen der einzelnen Krankheitsbilder eingehen, doch sollten einem die bereits aufgeführten Krankheitsbilder klar machen, dass sich hier aktuell der in allen Belangen größte Aufwand niederschlägt, was sich natürlich auch in einer ökonomischen Belastung unseres Gesundheitssystems widerspiegelt. Umso mehr sollten unsere Bemühungen der Optimierung der Schwangerschaft und des generellen Lebensstils gelten, um gar nicht erst unter den Langzeitfolgen von vorzeitigen Blasensprüngen und Frühgeburtlichkeit leiden zu müssen.

1.8 Therapie der Frühgeburtlichkeit

Interventionen zur Reduktion von Morbidität und Mortalität durch Frühgeburtlichkeit können zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen, weshalb Goldenberg et al. in einem Artikel von 2008 die unterschiedlichen Formen in primär, sekundär oder tertiär eingeteilt haben [43].

1.8.1 Primär

Primäre Interventionen bzw. Präventionen richten sich an alle Frauen und versuchen Risikofaktoren entweder vor oder während einer Schwangerschaft zu minimieren. Präkonzeptionelle Präventivmaßnahmen sind insbesondere deshalb interessant, weil viele Risikofaktoren während der Schwangerschaft kaum bis nicht mehr vermeidbar sind. Zu Primärinterventionen zählen unter anderem öffentliche Informationskampagnen, in denen die Gesellschaft über die Gefahren von Frühgeburtlichkeit und darüber wie man sie vermeiden kann, aufgeklärt wird. Genauso zählen auch öffentliche und medizinische Gesetze dazu (beispielsweise gesetzlich geregelte Arbeitszeiten für werdende Mütter, bezahlter Mutterschaftsurlaub, freie Tage für pränatale Untersuchungen, Schutz vor Risikofaktoren am Arbeitsplatz, etc.) [43].

Dass sich Rauchen schädlich auf Mutter und Kind auswirken kann, ist seit langem bekannt. Dass ein verminderter Zigarettenkonsum der Mutter jedoch auch die Zahl der vor allem sehr frühen Frühgeburten senken kann, wurde in einer anderen Studie von 2004 veröffentlicht [44].

Ob präventiver Nahrungsergänzungsmittelgebrauch während der Schwangerschaft bezogen auf die Frühgeburtlichkeit einen positiven Effekt hat, ist umstritten [43]. Klar hingegen ist, dass eine Periodontitis Auslöser für Frühgeburtlichkeit sein kann. Die frühzeitige Prävention oder Behandlung (sekundär) bereits vor Schwangerschaftsbeginn stellt somit eine überaus sinnvolle präventive Maßnahme dar, während die Therapie innerhalb der Schwangerschaft laut neuer Studien von weniger großem Nutzen sein dürfte [45-47].

1.8.2 Sekundär

Laut dem österreichischen Bundesministerium für Gesundheit soll Sekundärprävention "das Fortschreiten eines Krankheitsfrühstadiums durch Frühdiagnostik und -behandlung verhindern. Sie greift also in bestehende Risikosituationen ein und versucht, diese abzuwenden [48]." Dass eine Risikosituation besteht, ergibt sich dabei entweder aus der geburtshilflichen Geschichte der jeweiligen Schwangeren (z.B. vorangegangene Frühgeburten, etc.) oder aktuellen Risikofaktoren (z.B. Blutung, Mehrlingsschwangerschaft, etc.) [43]. Es ist möglich sekundär präventiv vor oder während einer Schwangerschaft einzugreifen.

Die präkonzeptionellen Hauptangriffspunkte zur Gesundheitsförderung wurden in einer 2006 erschienen Arbeit unter dem Begriff "F.I.N.D.S." (Familiäre Gewalt, Infektionen, Nahrung, Depression und Stress) zusammengefasst. Je früher diese behandelt würden, desto höher wären die Erfolgchancen. Optimal wäre z.B. eine dauerhafte Therapie chronischer Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes Mellitus oder Gewichtstörungen [47].

Postkonzeptionell können Substanzen wie Antibiotika oder Progesteron verabreicht werden. Auch eine Zerklinge der Zervix oder ein Bewegungsverbot zählen hierzu.

1.8.2.1 Antibiose

Thinkhamrop, J., et al. schreiben, dass eine generelle antibiotische Prophylaxe während des zweiten und dritten Trimenons unter normalen Bedingungen keinerlei Risikoreduktion bezogen auf Frühgeburtslichkeit und PROM hatte (Ausnahme: Frauen mit Status nach einer Frühgeburt aufgrund einer bakteriellen Vaginose). Antibiotika während dieses Zeitintervalls verminderten jedoch das Risiko postpartaler Endometritiden, vorzeitiger Blasensprünge bei zeitgerechten Geburten und von Infektionen durch Gonokokken. Da nicht ausreichend Daten bezüglich der negativen Auswirkungen auf das Baby existieren, raten die Autoren von einem routinemäßigen Gebrauch von Antibiotika in diesem Zusammenhang ab [49]. Simcox et al. kamen zu demselben Ergebnis [50].

B. Seelbach-Goebel erklärt in einem Artikel aus dem Jahr 2013, dass in etwa 25 Prozent der Frühgeburten durch aufsteigende Infektionen aus der Vagina bedingt sind. Besonders

treffe dies auf Schwangerschaften mit niedrigem Gestationsalter zu. Wenn neben der Gebärmutter Schleimhaut auch noch Fruchtwasser, Nabelschnur und Eihäute betroffen sind, würden nicht nur Wehen oder ein vorzeitiger Blasensprung ausgelöst, sondern auch Entzündungsprozesse welche sich negativ auf das Neugeborene auswirken können. Ein Benefit durch Antibiotika im Sinne einer Schwangerschaftsverlängerung und einer Verminderung neonataler Probleme habe sich zwar bei vorzeitigem Blasensprung, nicht aber bei vorzeitiger Wehentätigkeit nachweisen lassen. Seelbach-Goebel äußerte weiter die Annahme, dass es zwar Untergruppen mit subklinischen Infektionen und Inflammationen gäbe, für welche Antibiotika bei vorzeitigen Wehen durchaus Sinn machen könnten. Diese müssten jedoch erst definiert werden [25].

Laut Lehrbuchmeinung hat eine antibiotische Therapie während einer Schwangerschaft schon bei asymptomatischer Bakteriurie eingeleitet werden. Bei positiver Frühgeburtsanamnese ist auch bei einer bakteriellen Vaginose eine Antibiose indiziert. Sexuell übertragbare Erkrankungen sind dagegen in jedem Fall schon während der Schwangerschaft therapiebedürftig [51].

1.8.2.2 Progesteron

Laut der aktuellen Lehrbuchmeinung verringert die prophylaktische Gabe von Gestagenen bei Schwangeren mit anamnestisch nachgewiesenem Risiko die Frühgeburtslichkeit. Vor allem zwischen 20. und 25. SSW bei einer Zervixlänge unter 16mm sinkt nach Gestagengabe das Risiko einer Geburt vor der 34. SSW signifikant. Diesbezüglich wird empfohlen bei positiver Anamnese oder Zervixverkürzung die prophylaktische Anwendung in Erwägung zu ziehen [51].

1.8.2.3 Prophylaktische Zerklage der Zervix Uteri

Dieser Eingriff ist nur bei Hochrisikoschwangerschaften indiziert. Als solche gelten jene von Frauen, welche bereits mehr als drei Frühgeburten in Folge einer Zervixinsuffizienz erlitten haben. In allen anderen Fällen würden etwa 50 Prozent der Frauen auch ohne Zerklage am Termin gebären und sie würde nur ein unnötiges Eingriffsrisiko mit sich bringen. Deshalb sind bei jenen Schwangeren eine vaginale Gestagenverabreichung oder die Beobachtung durch transvaginalen Ultraschall mit symptomorientierter Therapie zu bevorzugen [51, 52].

1.8.3 Tertiär

Tertiäre Präventionen zielen auf ein Eingreifen nach einem Krankheitsereignis (also nach dem Eintreten von vorzeitigem Wehen und/ oder VBS) ab. Verbesserte diagnostische Maßnahmen, wie die transvaginale sonographische Zervixlängenbestimmung und der Nachweis von fetalem Fibronektin ermöglichen dies noch rascher und effektiver (siehe Kapitel 1.1.8).

Zu tertiären Eingriffen zählen hauptsächlich die Verabreichung von Kortikosteroiden, Magnesiumsulfat, Notfallszerklagen und die Tokolyse [43]. Im Folgenden möchte ich nur auf erstere eingehen, um der Tokolyse später ein eigenes Kapitel zu widmen.

1.8.3.1 Kortikosteroide

Die Gabe von Kortikosteroiden bewirkt zwar keine Verzögerung der Geburt oder verhindert einen vorzeitigen Blasensprung, soll hier aber dennoch kurz erwähnt werden, da ihre Verabreichung den größten Benefit aller bekannter Medikationen bezogen auf das neonatale Outcome mit sich bringt [53].

Der gewaltige Nutzen von Kortikosteroiden bei Frühgeburten durch Lungenreifung und die damit verbundene Risikominderung eines Respiratory Distress Syndromen des Neugeborenen wurde bereits vor vielen Jahren nachgewiesen und konnte durch verschiedene Studien belegt werden [54, 55]. Auch eine Reduktion intrakranieller Hämorrhagien, nekrotisierender Enterokolitiden und der Neugeborenensterblichkeit wurde beschrieben. Die generell verminderte neonatale Sterberate ohne relevante negative Einflüsse auf die Mutter sind bei keinem anderen Medikament in diesem Ausmaß nachweisbar [55].

Dementsprechend haben Wirkstoffe wie Dexamethason und Betamethason seit langem Einzug in den geburtshilflichen Alltag gefunden. Bei den zwei genannten handelt es sich um ihre häufigsten Vertreter. Sie können je nach Institution auf unterschiedliche Art und in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht werden. Trotz größtenteils gleicher Resultate beider Medikamente, zeigten einige Studien, dass unter Dexamethason weniger Gehirnblutungen auftraten, als dies unter Betamethason der Fall war [56].

Während der Nutzen eines Zyklus der Cortisontherapie als bewiesen gilt, scheint mittlerweile auch klar zu werden, dass zumindest ein weiterer Zyklus später als sieben

Tagen nach der Initialgabe einen Nutzen bezogen auf das das Kurzzeitoutcome mit sich bringt. Weniger RDS-Fälle und weniger schwere Gesundheitsprobleme in den ersten Wochen nach der Geburt konnten bestätigt werden [57].

1.8.3.2 Magnesiumsulfat zur fetalen Neuroprotektion

Die pränatale Verabreichung von Magnesiumsulfat konnte wiederholt mit einer verminderten Frequenz von neurologischen Morbiditäten beim Neugeborenen in Verbindung gebracht werden. Deshalb wird seine Gabe vor der 32. SSW zur Neuroprotektion bei drohender Frühgeburt empfohlen. Einheitliche Richtlinien, welche Einschlusskriterien, Behandlungsregime, gleichzeitige Tokolyse und Monitoring beinhalten, müssen jedoch erst entwickelt und sollten dann durch größere Studien belegt werden [53].

1.8.3.3 Notfallszerklage

Im Falle eines stark erweiterten Muttermundes und sichtbarer Fruchtblase ist ein hohes Risiko für einen VBS gegeben. Nach einer initialen Tokolyse ist hier eine Zerklage mit Tabaksbeutelnaht unter vorsichtigem Zurückdrängen der Fruchtblase indiziert [58].

1.9 Tokolyse

1.9.1 Generelle Wirkweise

Wie bereits beschrieben, vermindert sich gegen Ende der Schwangerschaft die Zahl wehenhemmender Faktoren, wodurch es zu einer starken Senkung der Erregungsschwelle kommt. Folglich reichen schon geringe Dosen an Prostaglandinen oder Oxytocin um Uteruskontraktionen auszulösen. Um dem entgegen zu wirken, versuchen verschiedene Tokolytika durch eine Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP oder eine Senkung des intrazellulären Kalziumspiegels die Erregungsschwelle wieder zu erhöhen. Unter den vertretenen Stoffklassen greifen vor allem Beta-Mimetika an der intrazellulären cAMP-Konzentration an. Kalziumantagonisten, Prostaglandinsynthesehemmer und Oxytocinrezeptorblocker wirken primär über die Veränderung der Kalziumkonzentrationen [1].

Durch die Anhebung der Erregungsschwelle können Tokolytika eine kurzzeitige Verlängerung der Schwangerschaft bewirken. Dabei soll nicht die vollständige Kontraktionsfreiheit der Gebärmutter das erklärte Ziel sein, da dies weder physiologisch, noch therapeutisch anzustreben wäre [1]. Die Tokolyse ermöglicht primär die antenatale Verabreichung von Kortikosteroiden und Magnesiumsulfat, sowie, falls indiziert, den Transport zu einem geeigneten Zentrum. Es existiert jedoch bis heute kein statistisch signifikanter Nachweis, dass eine Wehen hemmende Therapie oder jegliche Verlängerung der Schwangerschaft durch eine solche zu einem neonatalen Benefit führen [59].

1.9.2 Indikationen und Kontraindikationen

In der nachfolgender Tabelle 1 werden die Indikationen und Kontraindikationen aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe aus dem Jahr 2006 aufgelistet. Hierbei handelt es sich um die im deutschsprachigen Raum aktuellsten Richtlinien, welche jedoch bereits abgelaufen sind. Österreichische Leitlinien gab es zuletzt 2005 unter dem Titel "Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft." [60]

Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> – Eine "spontane vorzeitige Wehentätigkeit" , welche durch "schmerzhaft[e], palpable und länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten" definiert ist. – Eine transvaginal gemessene "Verkürzung der funktionelle Zervixlänge". – Eine "Muttermunderweiterung".
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> – "intrauterine Infektion wegen Fehlbildung nicht überlebensfähiger Fetus oder intrauteriner Fruchttod – mütterliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung – kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung – > 34+ 0 Schwangerschaftswochen"
Empfehlungen zur Tokolyse	<p>Nach Berücksichtigung von Indikationen und Kontraindikationen ist die Tokolyse laut der deutschen Leitlinien zwischen der 24 + 0ten und 34 + 0ten SSW empfohlen.</p>

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen nach DGGG 2006 [61]

Aktueller sind die amerikanischen Leitlinien des "American College of Obstetrics and Gynecologists" (ACOG) von 2016. Hier werden als Kontraindikationen der intrauterine Fruchttod, letal-fetale Anomalien, ein beunruhigender fetaler Status, schwere Präeklampsie oder Eklampsie, mütterliche Blutung mit hämodynamischer Instabilität, Chorioamnionitis und mütterliche Kontraindikationen gegen Tokolytika (Arzneimittel-spezifisch) aufgeführt. Weiter zählt die Gesellschaft auch den frühen vorzeitigen Blasensprung dazu, jedoch kann eine Tokolyse angedacht werden, solange keine mütterliche Infektion besteht. Ziel ist auch hier der mütterliche Transport und/oder die Applikation von Steroiden [53].

Weitaus komplizierter als die Frage, für wen eine Tokolyse nicht in Erwägung kommt, ist die Überlegung in welchen Fällen sie Sinn macht. W. Rath schrieb bereits 2007, dass das sporadische therapieunabhängige Sistieren vorzeitiger Wehen ein unkalkulierbarer Faktor sei, der die Bewertung der Effizienz von Kurz- und Langzeittokolyse in Placebo-

kontrollierten Studien erschwert. Er bezieht sich hierbei auf eine ältere Publikation, in welcher ein Sistieren vorzeitiger Wehen nach Placebo-Gabe in 50-70 Prozent der Fälle beschrieben wurde [62, 63]. Allein 50 Prozent der Frauen, welche wegen Frühgeburtlichkeit hospitalisiert werden, gebären im Endeffekt dennoch zum regulären Geburtszeitpunkt. Sie bräuchten also gar keine Tokolyse [53].

Immer zu bedenken bleibt, dass sich Nutzen und Risiken von Mutter und Kind die Waage halten müssen. Aus diesem Grund muss das Kind zum Zeitpunkt der Tokolyse zumindest lebensfähig sein, da die Risiken der Wehenhemmung bezogen auf die Mutter, den kindlichen Nutzen zu einem früheren Zeitpunkt übersteigen würden. Als mögliche Ausnahme beschreibt das ACOG Operationen in frühen Schwangerschaftsstadien, welche Frühgeburtlichkeit auslösen könnten [53].

1.9.3 Langzeittokolyse (LZT)

Langzeittokolyse beschreibt die Gabe von tokolytischen Substanzen über 48 Stunden hinaus. Laut Salas, A. A. et al. sind Gestationsalter und Gewicht bei Geburt die zwei wichtigsten Parameter für eine physiologische Entwicklung des Neugeborenen. Neurologische Entwicklungsstörungen und Neugeborenensterblichkeit würden dabei quantitativ in indirekter Proportionalität zum Gestationsalter bei Geburt stehen [64]. LZT dient daher dem Zweck die Geburt so weit als möglich hinauszuzögern, um dem Fetus eine längere intrauterine Entwicklung zu ermöglichen. Schwangerschaften in denen bereits eine KZT durchgeführt wurde, haben in Folge zwar weiterhin ein stark erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehen [65], ob eine LZT als sinnvoll zu erachten ist, bleibt aber dennoch eine weit umstrittene Angelegenheit.

Betrachtet man den aktuellen amerikanischen Konsens dieses Thema betreffend, geht man davon aus, dass eine Tokolyse über zwei Tage hinaus keine positiven Effekte auf das Neugeborene hat. Sie ist zu diesem Zweck nicht empfohlen. Beta-Agonisten sollen bei Langzeitgabe sogar überhaupt keine Schwangerschaftsverlängerung bewirken, wobei orales Terbutalin aufgrund seiner maternalen Nebenwirkungen nicht empfohlen wird [53]. Man muss sich jedoch vor Augen führen, dass in diesen Guidelines weder Atosiban (in den USA nicht zugelassen) noch Gynipral (Hexoprenalin, β_2 -Mimetikum) mit eingeschlossen werden. Hexoprenalin wird u.a. in Österreich aufgrund seiner hohen Rezeptor-Spezifität und seines dadurch sehr positiven Nebenwirkungsprofils eingesetzt [1]. Von Atosiban ist sogar erwiesen, dass durch Dauertokolyse (nach einer Akutgabe von Atosiban) über einen

längeren Zeitraum Wehen gehemmt werden können und dies von Mutter und Kind gut toleriert wird [66].

Thornton, J.G. zieht in seiner 2005 im BJOG veröffentlichten Arbeit das Resümee, dass Langzeittokolyse routinemäßig aufgrund der geringen Evidenz nicht zu rechtfertigen sei. Sehr wohl jedoch sei sie in ausgewählten Fällen plausibel. Vor allem sehr frühe Frühgeburten ohne den Nachweis einer Infektion und ohne fetale Beeinträchtigung würden hierunter fallen [67]. Takagi, K. et al. sprechen dagegen generell von einer dauerhafteren Schwangerschaftsverlängerung, als unter KZT und gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Studie wurde jedoch nur mit dem Wirkstoff Ritodrin durchgeführt [68]. Auf die aktuellen Studienlagen der einzelnen tokolytischen Substanzen wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

1.10 Beta-Sympatho-Mimetika (β -Mimetika)

1.10.1 Wirkweise

In der Geburtshilfe haben β -Mimetika das Ziel β_2 -Rezeptoren zu aktivieren um somit eine Erschlaffung glatter Uterusmuskulatur zu bewirken. Die Aktivierung des Rezeptors führt durch eine erhöhte Adenylatzyklaseaktivität zu einem Anstieg intrazellulären zyklischen AMPs (cAMP). Dieses wiederum hemmt das Enzym "Myosin-light-chain-Kinase", was die Phosphorylierung von Myosin verhindert. Das Ergebnis ist die erwähnte Kontraktionshemmung aller glatter Muskelzellen des Körpers. So auch im Uterus [1, 69].

1.10.2 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von betamimetisch wirksamen Wehenhemmern ergeben sich aus den Kreuzreaktionen mit anderen adrenergen Rezeptoren. Neben der β_2 -bedingten Vasodilatation, können β_1 -Rezeptoren aktiviert und so Herzfrequenz und Schlagvolumen in die Höhe getrieben werden. Folgen sind Tachykardien, Palpitationen, Anstieg des systolischen und Abfall des diastolischen Blutdruckes. Selten kommt es auch zu Lungenödemen. Durch die ungehinderte Plazentagängigkeit können β -Mimetika zu fetaler Tachykardie führen, sodass bei Langzeitgabe sogar myokardiale Ischämien beobachtet wurden [1, 70].

1.10.3 Kontraindikationen

Aus den mütterlichen Nebenwirkungen ergeben sich zum Teil auch die Kontraindikationen wie Herzrhythmusstörungen und vorausgegangene Herzchirurgie. Durch die Effekte auf den Stoffwechsel gelten auch eine Hyperthyreose oder ein schlecht kontrollierter Diabetes Mellitus als Kontraindikationen [1].

1.10.4 Langzeittokolyse

Bei Langzeittokolyse rät die DGGG von β -sympathomimetischen Substanzen ab, da kein Effektivitätsnachweis besteht [61]. Eine Studie von 2005 konnte dies pharmakologisch bestätigen, da unter der Wirkstoffklasse das Problem der Tachyphylaxie (Wirkungsverlust durch Desensibilisierung) besteht [71].

1.10.5 Hexoprenalin/Gynipral

Während in Deutschland vorwiegend Fenoterol angewandt wird, hat sich unter der Vielzahl an möglichen betamimetisch wirksamen Arzneimitteln in Österreich und auch in der Schweiz vor allem Hexoprenalin durchgesetzt. Durch seine starke Rezeptorselektivität gilt sein Nebenwirkungsprofil als gering, trotz gleichbleibender Wirkung verglichen mit den anderen Vertretern seiner Substanzklasse [1, 72-75]. Studien, die dies be- oder widerlegen, sind jedoch rar, häufig veraltet und/oder haben kleine Fallzahlen. Durchsucht man das PubMed zum aktuellen Zeitpunkt (14. Jänner 2016) auf die Begriffe "Hexoprenaline" oder "Gynipral", so finden sich innerhalb der letzten 20 Jahre, keinerlei Publikationen, die bezüglich Kurz- oder Langzeittokolyse mit Hexoprenalin Aussagekraft hätten. Umso mehr besteht hier großer Nachholbedarf und wir können nur hoffen mit unserem dazu laufenden Projekt einen nicht unbeträchtlichen Beitrag zu leisten.

1.11 Oxytocin-Antagonisten (Atosiban, Tractocile)

1.11.1 Wirkweise

Atosiban bindet selektiv an Oxytocin-Vasopressin-Rezeptoren und wirkt an diesen antagonistisch. Der durch Oxytocin verursachte und kontraktionsauslösende Kalziumeinstrom in die Zellen des Myometriums bleibt somit aus.

In einer Studie aus dem Jahr 2000 konnte sich Atosiban deutlich gegen Placebos durchsetzen. Das Tokolytikum konnte nicht nur durch eine deutliche Verlängerung der Schwangerschaft überzeugen, sondern auch bei Langzeitgaben durch eine minimale Anzahl an Nebenwirkungen hervorstechen [66]. Den größten Gewinn, den die Entwicklung des Arzneistoffes Atosiban mit sich brachte, ist sein überlegenes maternal-fetales Nebenwirkungsprofil. Lokale und generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen sind die einzigen beschriebenen Nebenwirkungen bezogen auf die Schwangere [76]. Auch bezogen auf den Fetus gab es in der Studie von Romero et al. kaum Nebenwirkungen [76]. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2007 beschreibt deutlich geringere Komplikationen als bei älteren Wehenhemmern [77].

1.11.2 Kontraindikationen

Abgesehen von bekannten Unverträglichkeiten gibt es dank des geringen Nebenwirkungsprofils keine spezifischen Kontraindikationen.

1.11.3 Anwendung bei VBS

Im Falle eines vorzeitigen Blasensprunges sollte die Gabe vor allem mit dem Risiko einer Chorioamnionitis abgewogen werden, ist jedoch möglich [78].

1.11.4 Langzeittokolyse

Eine Langzeittokolyse mit Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban) nach einer erfolgreichen Akutgabe von Atosiban kann das wehenfreie Intervall verlängern. Laut Valenzuela et al. wird ein solches Behandlungsregime, wie bereits erwähnt, von Müttern und Kindern gut toleriert [66].

1.12 Andere Tokolytika

1.12.1 Nifedipin

Nifedipin ist ein Kalziumkanalblocker aus der Gruppe der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Sein Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil scheint im Vergleich mit anderen Wehenhemmern durchaus überlegen. Die Substanz wird dabei von den in der Leber produzierten CYP3A-Enzymen metabolisiert, wobei bewiesen ist, dass Frauen mit einem CYP3A5-Genotyp Nifedipin schneller verstoffwechseln, als andere. Der Effekt ist ein schnellerer Abbau der Arznei und eine dadurch minimierte Wehenhemmung [79]. Dennoch scheint Nifedipin effektiver als beispielsweise Beta-Agonisten Wehen zu hemmen und ist zudem einfacher, da oral, verabreichbar. Aus diesen Gründen sollte laut Tsatsaris et al. ein Einsatz als First-Line Tokolytikum in Erwägung gezogen werden [80].

1.12.2 Magnesium

In der Theorie dient Magnesium als Kalziumantagonist und reduziert so die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Folglich hemmt es den Kontraktionsprozess in der glatten, myometralen Muskulatur [69]. In der Realität scheint sich diese Hoffnung nicht zu erfüllen. Wie in einer groß angelegten Metaanalyse von Crowther et al. aus dem Jahr 2014 ersichtlich wird, hat Magnesium keine tokolytische Wirksamkeit und ist nicht in der Lage Geburten hinauszuzögern. Für diese Indikation sei sogar eine erhöhte fetale, neonatale und kindliche Mortalität beschrieben. Dies trifft natürlich nur für Magnesium als Tokolytikum zu, nicht jedoch für seine hochwirksame Anwendung zur Neuroprotektion von Mutter, Fetus und Neugeborenem [81].

1.12.3 Prostaglandinsynthesehemmer

Indomethacin ist ein unspezifischer Zykllooxygenasehemmer und ein Vertreter der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Während es Studien gibt, die dem Wirkstoff die höchste Potenz an wehenhemmender Wirksamkeit zusprechen [82] gibt es in neueren Publikationen Hinweise darauf, dass sein Nebenwirkungsprofil nicht seinen optimistischen Erwartungen entspricht. So zeigte eine Metaanalyse von 2012 ein erhöhtes neonatales Risiko für intraventrikuläre Hämorrhagien, Nekrotische Enterokolitiden und periventrikuläre Leukomalazien [83].

1.12.4 NO-Donatoren

Nitroglyzerin als Hauptvertreter der NO-Donatoren wirkt über eine Aktivierung des zyklischen Guanosinmonophosphat auf die cAMP-Konzentration myometrialer Zellen und führt so zu deren Relaxierung [1]. Neben der potenziellen Schwangerschaftsverlängerung konnten Smith et al. 2010 nachweisen, dass eine Nitroglyceringabe in tokolytischer Absicht auch die neonatale Morbidität und Mortalität senken kann [84]. Die Nebenwirkungen des Medikaments ergeben sich aus den bekannten Effekten von NO. Durch den vasodilatorischen Effekt kann es zu Blutdruckabfall und Schwindel kommen. Weiters sind auch Herzklopfen und Rötung der Haut möglich [1].

1.13 Vorzeitiger Blasensprung

1.13.1 Definition und Epidemiologie

Der vorzeitige Blasensprung (VBS) ist definiert durch ein Reißen der Eihäute vor dem Eintreten regelmäßiger Wehen. Er erfolgt in etwa drei Prozent der Schwangerschaften und ist etwa für ein Drittel (25-40 Prozent) der Frühgeburten in höher entwickelten Ländern verantwortlich. Tritt der vorzeitige Blasensprung vor der 37. SSW auf, nennt man ihn frühen vorzeitigen Blasensprung (fVBS) [8, 85, 86].

1.13.2 Ätiologie und Pathogenese

Der frühe vorzeitige Blasensprung ist sehr häufig als finale Endstrecke auf dem Weg zur Frühgeburt zu sehen, welche mit Risikofaktoren wie Infektion/Inflammation, Zigarettenkonsum, uteriner Überdehnung, Dezidua-Blutungen und genetischer Prädisposition assoziiert ist. Die Risikofaktoren decken sich größten Teils mit denen der Frühgeburtlichkeit, weshalb ich hier auf diese verweisen möchte (Kapitel 1.2.2) [8, 86].

In den meisten Fällen ist die Ursache des vorzeitigen Zerreißen der Fruchtblase unklar, doch handelt es sich oftmals um ein multifaktorielles Geschehen, das noch nicht vollständig erklärbar ist. Choriodeziduale Infektion und Inflammation scheinen hierbei eine ebenso entscheidende Rolle in früheren Schwangerschaftsstadien zu spielen, wie es ein reduzierter Kollagengehalt der Eihäute in späten tut. Grundlegend für die Kollagenverminderung dürften Apoptose, oxidativer Stress, ein Anstieg der MMPs und proinflammatorischer Zytokine, sowie ein Abfall ihrer Inhibitoren sein [8, 85-87].

1.13.3 Klinik

Vaginaler Abgang von Flüssigkeit und/oder Blut, sowie Ausfluss gelten ebenso als Zeichen eines VBS, wie ein Druckgefühl des Unterleibs ohne das Auftreten von Wehen.

1.13.4 Folgen und Komplikationen

VBS ist ein häufiger Grund für Perinatalsterblichkeit, mitunter deshalb, weil er nicht selten mit einer sehr kurzen Latenzperiode zur Geburt, perinatalen Infektionen und Nabelschnurkompression durch Oligohydramnion assoziiert ist. Auch Plazentalösungen und Amnionitis sind mit (f)VBS verknüpft, wobei vor allem die Chorioamnionitis zu einer deutlichen Häufung neonataler Morbiditäten führt. Es gilt auch hier: Je früher der vorzeitige Blasensprung, desto höher das Risiko einer Komplikation. Über der 32. SSW treten diese Komplikationen kaum noch auf (Abbildung 2) [85, 88].

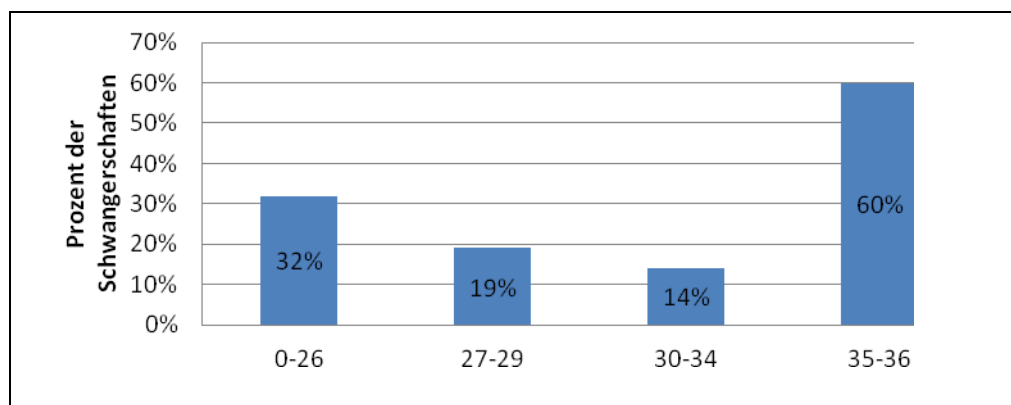


Abbildung 2: Inzidenz der Chorioamnionitis in fVBS-Schwangerschaften bezogen auf das Gestationsalter (modifiziert nach Ramsey, P.S., et al.) ([88])

Die häufigste Komplikation ist das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (ANS). Neben den bereits erwähnten Komplikationen, zählen auch jene der allgemeinen Frühgeburtlichkeit, wie nekrotisierende Enterokolitis und intraventrikuläre Hämorrhagie dazu. Eine Sepsis tritt in etwa doppelt so häufig auf, wie dies ohne vorzeitigem Blasensprung bei Frühgeborenen der Fall ist [85].

1.13.5 Amnioninfektionssyndrom (AIS)

Da diese Komplikation eine besondere Relevanz für diese Arbeit, im besonderen für das Thema Langzeittokolyse hat, möchte ich hier noch einmal gesondert darauf eingehen. Eine Chorioamnionitis ist "eine bakterielle Infektion des Fruchtwassers, der Eihäute, der Plazenta und des Kindes." Sie entsteht meist durch ascendierende Infektionen aus dem Zervikalkanal und ist häufig, wie erwähnt, die Komplikation eines VBS. Je länger dieser besteht, desto höher ist auch das Risiko einer Infektion des Fruchtwassers und der schützenden Hüllen. Die häufigsten Erreger sind β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, Staphylokokken, Enterokokken, E. Coli und Anaerobier. Während für die Mutter vor allem die Allgemeininfektion bis hin zum septischen Schock zur Gefahr werden kann, bedingt das AIS beim Fetus placentare Versorgungsstörungen und Frühgeburt. Das Neugeborene kann in Folge septisch und in unmittelbarer Lebensgefahr zur Welt kommen [2, 89].

Die Diagnose eines AIS wird klinisch und im Labor gestellt. Ausschlaggebend sind Körpertemperatur ($>38^{\circ}\text{C}$ axillär), mütterliche Tachykardie ($>100/\text{min}$), fetale Tachykardie ($>150/\text{min}$), druckschmerzhafter Uterus, zunehmende Wehentätigkeit, Leukozytose ($>150.000/\mu\text{l}$), eine CRP-Erhöhung (serieller Anstieg). Durch den Nachweis zweier Befunde gilt die Chorioamnionitis als gesichert und neben einer Antibiose hat die Schwangerschaft umgehend beendet zu werden [2, 89, 90].

1.13.6 Therapie des vorzeitigen Blasensprungs

Eine Metaanalyse der Cochrane Database von 2014 beschreibt unzureichende Evidenz für den Nutzen tokolytischer Therapie bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung. Es wird auf das erhöhte Risiko einer maternalen Chorioamnionitis, ohne eine signifikante Besserung des kindlichen Outcomes verwiesen. In den beinhalteten Arbeiten wurden jedoch weder Antibiotika noch Steroide als therapeutischer Standard angeführt, was die Aussagekraft einschränkt [91].

Auch die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung wurden zum letzten Mal im Jahr 2010 erneuert und sind bereits 2015 "abgelaufen". Dennoch handelt es sich dabei um die

aktuellsten deutschsprachigen Richtlinien, welche sich auch noch in den gegenwärtigen Lehrbüchern widerfinden [58, 92].

Entgegen der oben angeführten Metaanalyse empfahl die DGGG 2010 noch die Anwendung von tokolytischen Substanzen nach VBS. Sie unterscheidet dabei in ihrem Vorgehen nach SSW und unterteilt die Patientinnen in vier Gruppen. Gruppe 1 sind alle Frauen unter der 20. SSW. Gruppe 2 ist zwischen der 20. und 24. SSW, Gruppe 3 zwischen Woche 24 und 34 und Gruppe 4 nach Woche 34 angesiedelt [92].

In Gruppe 1 empfiehlt die DGGG zu aller erst den Ausschluss eines AIS.

Im Falle eines AIS ist ein Abort indiziert. Ist ein AIS ausgeschlossen werden "*CRP-Kontrollen alle 6 bis 24 h*" und "*regelmäßige Kontrolle der FW-Menge [Fruchtwasser-Menge] und Vitalität des Kindes*" empfohlen. "*Bei persistierendem Oligo-/Anhydramnion*" wird eine "*Aufklärung über schlechte Prognose des Kindes (Lungenhypoplasie etc.) und ggf. Beendigung der Schwangerschaft*" empfohlen. Sollte dies nicht der Fall sein, raten die Autoren zu einer abwartenden Haltung ohne Tokolyse, Antibiose oder Lungenreifeinduktion [92].

In Gruppe 2 wird nach Ausschluss eines AIS ein beobachtendes Verhalten und erst nach Abschluss der 24. SSW ein Vorgehen wie in Gruppe 3 empfohlen. Im Falle eines AIS wird nach Woche 23 (wie in allen weiteren Gruppen) eine Entbindung angestrebt, davor ist ein Abort indiziert [92].

In Gruppe 3 wird nach Ausschluss des AIS eine Kombination aus Tokolyse, Antibiose und Lungenreifung empfohlen, wobei ab Ende der 30. SSW eine aktive Schwangerschaftsbeendigung anzustreben ist. Die Tokolyse sollte hierbei maximal 48 Stunden dauern, da sie nur den Abschluss der Lungenreifeinduktion zum Ziel hat [92].

In Gruppe 4 wird bei manifestem AIS die Sectio unter Antibiose empfohlen, sollte keine spontane Geburt zu erwarten sein. Ohne AIS und bei ausbleibenden spontanen Wehen ist ebenfalls eine aktive Beendigung innerhalb von 12-24 Stunden indiziert. Antibiotische Therapie ist nur bis zur 37. SSW generell empfohlen, während auf Lungenreifung und Tokolyse ganz verzichtet werden sollte [92].

1.14 Neuheitswert und Arbeitshypothesen

1.14.1 Allgemeines

Wie beschrieben sind Frühgeburtlichkeit und vorzeitiger Blasensprung aktuelle Probleme mit großer gesundheitlicher und ökonomischer Tragweite. Die Entwicklung einer möglichst effektiven Prävention und frühzeitigen Therapie sind daher ebenso lebensnotwendig, wie auch dringend.

Der richtige Einsatz tokolytischer Substanzen, sowie die Frage nach deren Sinnhaftigkeit ist hierbei ein seit langem diskutiertes Thema. Betrachtet man aktuelle wissenschaftliche Literatur oder versucht klare Leitlinien zu finden, scheint ein allgemeiner Konsens darüber nach wie vor in weiter Ferne zu liegen.

Angesichts der Komplexität und der vielen zu bedenkenden Faktoren fällt es schwer, eine universell gültige Vorgehensweise zu erarbeiten. Thornton, et al. beschrieben diese Problematik schon 2005 und unterteilen sie in zwei Hauptthemen.

Zu allererst muss geklärt sein, welches Arzneimittel in der Lage ist eine Geburt hinauszuzögern. Die durch das Gestationsalter bedingete Effektvarianz erschwert die Auswahl eines einzelnen Medikamentes [67].

Als zweiten Punkt sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis beachtet werden. Denn selbst wenn ein Tokolytikum eine Verzögerung bewirken kann, sollte auch gesichert sein, dass es das kindliche Outcome wirklich verbessert. Gleichzeitig darf es weder Mutter noch Fetus beeinträchtigen oder gefährden. Und auch hier muss unterschieden werden in welcher SSW sich der Fetus befindet und was der Auslöser der vorzeitigen Wehen und/oder des VBS war. So ist eine Langzeittokolyse mit großer Wahrscheinlichkeit bei einem unauffälligen, 24 SSW alten Fetus erfolgsversprechender, als sie es bei einem Fetus in der 34. SSW mit subklinischer Chorioamnionitis wäre [67].

In dieser Arbeit konzentriere ich mich primär auf fetale Werte. Mütterliches und kindliches Outcome sind Inhalt zweier anderer Arbeiten und werden daher nur in geringerem Ausmaß behandelt.

1.14.2 Kurzzeit- vs. Langzeittokolyse

Der Vergleich von Kurzzeit und Langzeittokolyse stellt den ersten Kernbereich dieser Arbeit dar. Hierbei ist interessant, dass in den meisten Arbeiten nur die potenzielle Verzögerung der Geburt, nicht jedoch auf fetale Veränderungen eingegangen wird. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit vordergründig versucht herauszufinden, ob LZT einen Benefit auf die fetale Entwicklung mit sich bringt, oder dieser sogar entgegen wirkt. Zweitrangig wird erforscht, ob LZT die Geburt bei VBS weiter hinauszögern kann, als KZT dies tut.

Obwohl in verschiedenen Publikationen darauf verwiesen wird, dass Langzeittokolyse keinen erwiesenen Vorteil für das neonatale Outcome erzeugt, findet sich sehr oft ein Nebensatz, dass sie in speziellen Fällen dennoch anzudenken und noch weitere Forschung notwendig sei [67, 93]. Einzig das ACOG spricht sich deutlich gegen eine Erhaltungstherapie nach der ersten akuten Tokolyse aus, wobei auch hier lediglich auf Studien mit Magnesium und anderen betamimetischen Substanzen als Hexoprenalin verwiesen werden konnte. Atosiban hingegen sei das einzige Medikament, welches bei Langzeittherapie einem Placebo in Bezug auf die Verlängerung überlegen sei. In Amerika sei es aber derzeit noch nicht zugelassen [53]. Doch sogar in Bezug auf die Wirksamkeit von Atosiban scheint der Datenbestand nicht besonders groß zu sein. In allen Fällen wird nahezu ausschließlich auf die Arbeit von Valenzuela et al. "Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban" verwiesen. Auch hier erhoffe ich mir neuen Wissensgewinn durch meine Arbeit.

1.14.3 Atosiban (Tractocile) vs. Hexoprenalin (Gynipral)

Das zweite zentrale Thema meiner Arbeit ist die schwangerschaftsverlängernde Wirkung durch Atosiban (Tractocile) im Vergleich mit dem Betamimetikum Hexoprenalin (Gynipral). Wie bereits in Kapitel 1.12.4 erläutert, gibt es zu Gynipral kaum wissenschaftliche Daten, da es nur in Österreich und der Schweiz zur Tokolyse eingesetzt wird. In allen auffindbaren wissenschaftlichen Arbeiten des PubMed werden ausschließlich Vergleiche zwischen Atosiban und anderen betamimetisch wirksamen Substanzen beschrieben. Gynipral selbst wird jedoch als wesentlich effektiver und nebenwirkungsärmer präsentiert, weshalb hier dringender Nachholbedarf besteht. Eine Lücke, die ich mit meinen Ergebnissen zu füllen versuche.

1.14.4 Arbeitshypothesen

1.14.4.1 Langzeit- vs. Kurzeittokolyse

Dieses Thema betreffend besagt meine H₀-Hypothese, dass sich bezüglich Fruchtwasserveränderungen, geschätzter Ultraschallgewichte und Dopplerwerte (A. Umbilicalis und Arteria Cerebri Media) keine Unterschiede in den fetalen Ergebnissen zeigen.

1.14.4.2 Gynipral vs. Atosiban

Die hier vorherrschende H₀-Hypothese beschränkt sich nur auf die Ultraschallgewichte und die Dopplerwerte, bezieht sich jedoch auf die beiden unterschiedlichen Arzneiformen. Auch hier sagt sie voraus, dass kein Unterschied bestünde.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Bei der hier durchgeführten Studie, handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, welche ausschließlich an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Graz durchgeführt wurde. Alle Daten entstammen eben dieser Einrichtung.

Zu Anfang wurden aus der geburtshilflichen Datenbank "PIA" alle relevanten Patientendaten tokolysierter Schwangerschaften aus den Jahren 2004 bis 2013 geladen. Alle extrahierten Daten wurden unbearbeitet in eine Excel-Tabelle importiert um den Grundstock der zukünftigen Datenbank zu bilden. Nach einem manuellen Kürzungsvorgang und der Extraktion sämtlicher Zwillingschwangerschaften blieb eine Tabelle von insgesamt 955 Patientinnen übrig.

Da diese Tabelle nur ein grobes Grundgerüst für die Auswertung liefern konnte, musste man die übrigen Daten aus anderen Quellen beziehen. Es war notwendig mütterliche und fetale Daten aus den gedruckten und handschriftlichen Krankengeschichten des Archives auszuheben und zu jedem Feten fehlende Ultraschalldaten manuell aus dem "PIA" nachzutragen. Die kindlichen Daten wurden aus dem KAGES-internen "openMEDOCS"-System gewonnen.

2.2 Patientenkollektiv

Wie in Abbildung 3 ersichtlich ergaben sich mir von den ursprünglich 943 Schwangerschaften nur 143 Fälle mit VBS zwischen der 24. und der 34 SSW, bei denen die Tokolyse auch frühestens ab der 24. SSW durchgeführt worden war. Die Fälle wurden bewusst aufgrund der aktuellen Therapierichtlinien ausgewählt. Darin steht vermerkt, dass Tokolyse nur in diesem definierten Zeitraum indiziert ist (vergleiche Kapitel 1.9.2). In allen Fällen erfolgte die Tokolyse am selben Tag des VBS oder danach, womit wir davon ausgingen, dass die Tokolyse nach VBS geschah.

800 Patientinnen hatten demnach keine vorzeitigen Blasensprung mit darauf folgender Tokolyse und werden in anderen, mit meiner Arbeit zusammenhängenden Publikationen und Diplomarbeiten behandelt. Die genauere Verteilung der Kurz- und Langzeittokolysen, sowie die Unterteilung nach Gynipral und Tractocile werden in Kapitel 3.1 besprochen.

2.3 Auswertung

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden die zwei Programme Excel und IBM SPSS Statistics 23.Ink. verwendet.

Bei metrischen Daten wurden zur Feststellung ob eine Normalverteilung gegeben war, Kolmogoroff-Smirnov-Anpassungstests durchgeführt. Da keine eindeutigen Normalverteilungen bestanden und die Daten nicht symmetrisch waren, wurden zur Beschreibung vorrangig der Median mit Minimum und Maximum beschrieben. Zur exakteren Darstellung sind dennoch immer Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zur Bestimmung eines signifikanten Unterschiedes wurden im Fall von zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Bei drei unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Bei nominalen Daten wurden Chi²-Tests zur Bestimmung eines signifikanten Unterschiedes durchgeführt. Waren die Voraussetzungen (Fallzahl in über 20% unter 5) für den genannten Test nicht gegeben, wurde auf den exakten Test nach Fischer ausgewichen. Beim Vergleich von Gynipral und Tractocile, wurden nur diese beiden Gruppen unter Aussparung der Kombinationsgruppe verglichen.

Als Signifikanzniveau wurde stets $p=0,05$ angenommen.

Im Vergleich von Kurzzeit- und Langzeittokolyse wurde die allgemein gültige Grenze von 48 Stunden Therapiedauer verwendet. Dauerte eine Tokolyse bis zu 48 Stunden, wurde sie als Kurzzeittokolyse gewertet. Alles was darüber lag, floss als Langzeittokolyse in die Berechnungen mit ein.

Im Vergleich von Gynipral mit Tractocile, wurden nur Fälle ausgewählt, in denen alleine ein Tokolytikum für die Dauer der gesamten Wehenhemmung verabreicht wurde. Kam es zu einem Wechsel des Substanzgruppe, wurde der Fall der Kombinationsgruppe zugeteilt.

Die in der Diplomarbeit zitierten Quellen wurden mithilfe der Suchmaschinen "pubmed" und "Google Scholar", sowie "Google" gefunden. Als Zitierprogramm diente "EndNote X7".

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Allgemeines

Für den Vergleich zwischen Kurz- und Langzeittokolyse verblieben mir 113 Fälle des Gesamtkollektives, welche zwischen 24. und 34. SSW tokolysiert wurden. Davon erhielten 113 eine Kurzzeit- und 30 eine Langzeittokolyse. (Abbildung 3)

In Summe ergaben sich 70 Therapien, bei denen als Erstgabe Hexoprenalin (Gynipral) verabreicht worden war. Diese wiederum teilen sich in 59 Kurzzeit- und 11 Langzeitfälle.

Für Atosiban sind es in Summe 49 Patientinnen. Von ihnen erhielten 40 eine Kurzzeit- und 9 eine Langzeittokolyse.

24 Schwangere erhielten eine sequenzielle Kombination aus den genannten Substanzen. 14 davon fielen in die KZT-, 10 in die LZT-Gruppe

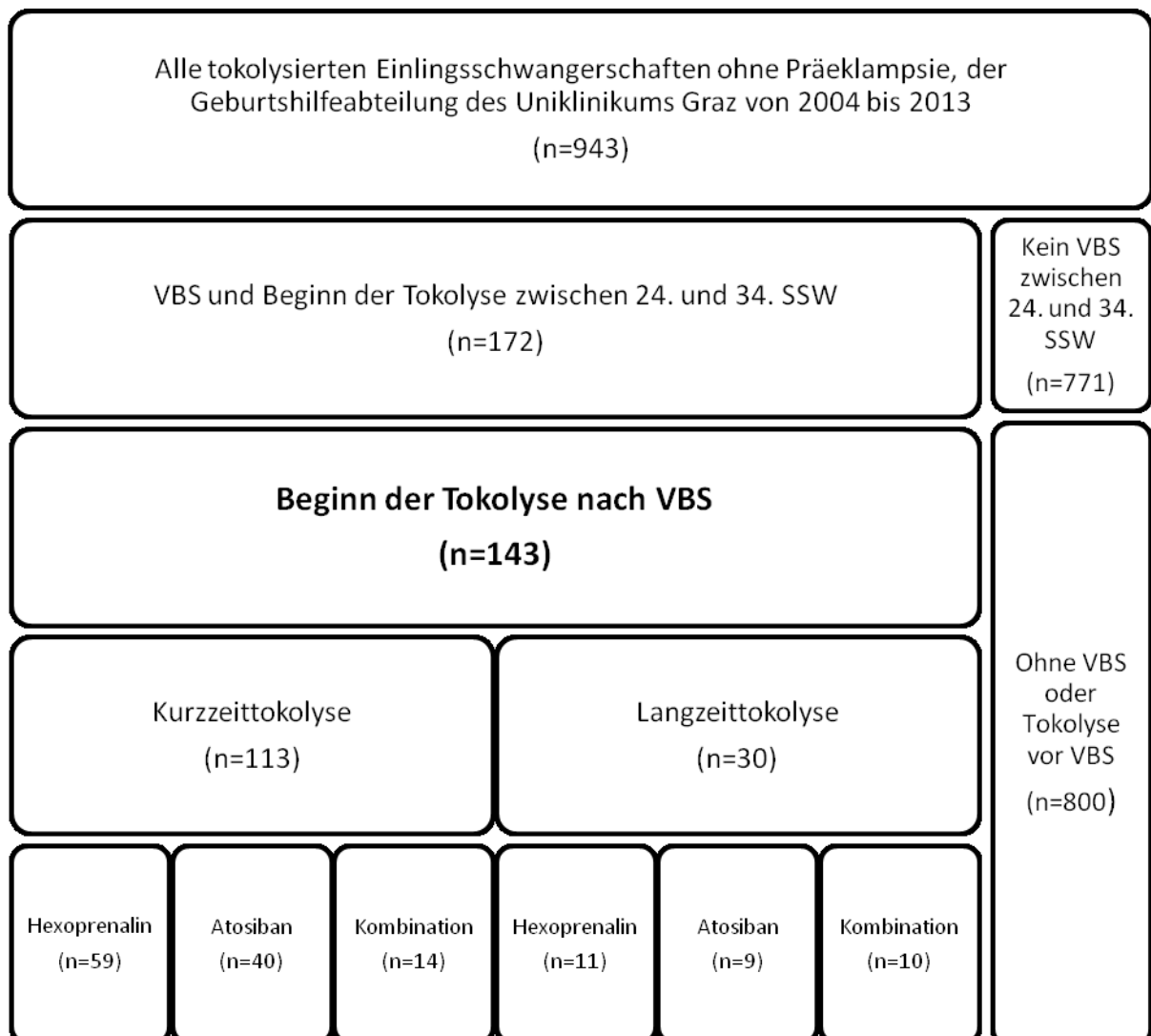


Abbildung 3: Studienpopulation

3.2 Maternale Daten

3.2.1 Anamnestische Daten

	N		Mittelwert (Standardabw.)	Median (Min. - Max.)
	Gültig	Fehlend		
Alter bei Geburt (Jahre)	143	0	31,2 ($\pm 4,9$)	31,4 (17 - 45)
BMI bei Erstuntersuchung	121	22	23,8 ($\pm 4,3$)	23,4 (18 - 44)
Gravida	143	0	2,1 ($\pm 1,5$)	2,0 (1 - 9)
Parität	143	0	1,6 ($\pm 1,0$)	1,0 (1 - 6)
Fehlgeburten	143	0	0,5 ($\pm 0,9$)	0,0 (0 - 4)

Tabelle 2: Demographische Daten der Mütter

Tabelle 2 beschreibt die demographischen Daten der Mütter. Ihr durchschnittliches Alter lag im Mittel bei 31 Jahren ($\pm 4,9$). Die jüngste Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 17 Jahre, die älteste 45 Jahre alt.

Aus den Daten für Gewicht und Größe zu Beginn der Schwangerschaft errechneten wir den BMI, der im Mittel bei $23,8 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,3$) lag. Die leichteste Schwangere hatte Untergewicht mit einem BMI von 18 kg/m^2 , während unsere schwerste Schwangere unter Adipositas permagna litt (44 kg/m^2).

Die beschriebene Schwangerschaft mit eingerechnet war es im Mittel die 2. Gravida für alle Frauen, während eine Patientin bereits zum 9. Mal schwanger war. Mit denen in dieser Arbeit beschriebenen Kindern eingerechnet, hat jede Frau zum jeweiligen Geburtszeitpunkt im Median 1 Kind zur Welt gebracht und noch kein Kind verloren. Die meisten lebend zur Welt gebrachten Kinder hatte eine Frau mit sechs Kindern, die meisten Aborte waren vier vor der aktuellen Schwangerschaft.

3.2.2 Erkrankungen der Mütter

14 Prozent der untersuchten Patientinnen entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes, wie es in Abbildung 4 zu sehen ist.

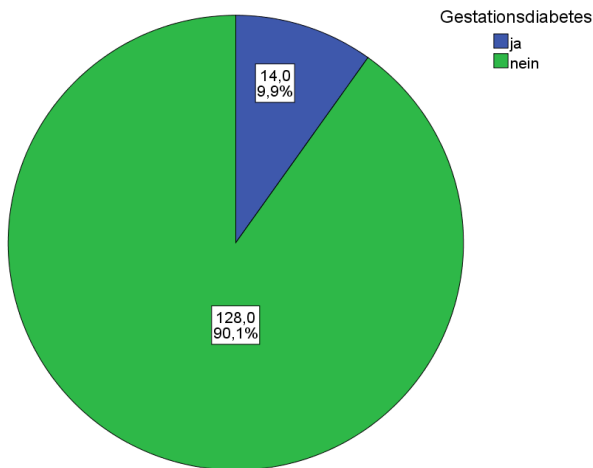


Abbildung 4: Gestationsdiabetes

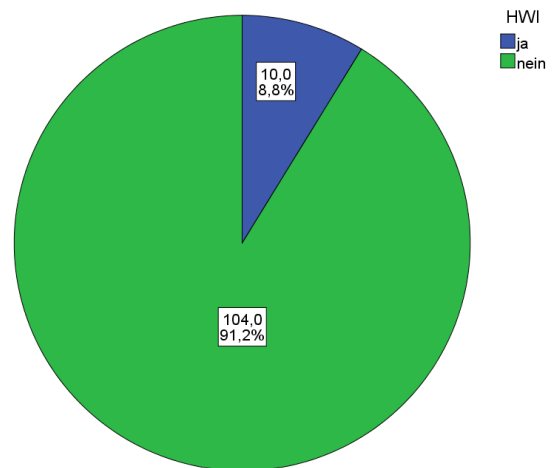


Abbildung 5: HWI zu Beginn der Tokolyse

An einem HWI litten 10 Prozent der werdenden Mütter zu Beginn der Tokolyse. (Abbildung 5) Wir werteten weiter vier verschiedene Erreger vaginaler Infektionserkrankungen aus, wie sie in Tabelle 3 aufgelistet sind. 0,7 Prozent wurden demnach positiv auf Trichomonas, 14,7 Prozent positiv auf Gardnerella, 5,6 Prozent auf Soor und 1,4 Prozent positiv auf Chlamydien getestet.

	Trichomonas		Gardnerella		Soor		Chlamydien	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
ja	1	0,7	21	14,7	8	5,6	2	1,4
nein	142	99,3	122	85,3	135	94,4	141	98,6
Gesamt	143	100,0	143	100,0	143	100,0	143	100,0

Tabelle 3: Vaginale Infektionen

3.2.3 Laborwerte der Mütter

	N		Median (Min. - Max.)
	Gültig	Fehlend	
Leukozyten (bei Erstgabe)	141	2	11,5 (6 - 25)
Leukozyten (kurz vor Geburt)	137	6	14,4 (7 - 53)
Leukozytendifferenz	136	7	3,0 (-6 - 35)
CRP (bei Erstgabe)	142	1	4,7 (0 - 56)
CRP (kurz vor Geburt)	134	9	8,0 (0 - 88)
CRP-Differenz	134	9	0,6 (-41 - 85)

Tabelle 4: Entzündungsparameter der Mütter

Tabelle 4 beschreibt die Laborwerte der Mütter zu Beginn der Tokolyse und kurz vor Geburt, sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten im Mittelwert und Median. Ob Unterschiede durch Langzeit- und Kurzzeittokolyse entstanden, wird in Kapitel 3.5.1 behandelt.

3.2.4 Geburtsverlauf

In 21,7 Prozent der Schwangerschaften war eine Geburtseinleitung notwendig. Wenn man den Geburtsmodus in vaginale Geburten und Sectiones unterteilt, wurden 49,6 Prozent der Kinder vaginal und 50,4 Prozent der Kinder mit Hilfe eines Kaiserschnittes zur Welt gebracht. Bei den vaginalen Geburten wurde einmal die Zange zur Hilfe genommen und in 2 Fällen behalf man sich mit einer Saugglocke. (Tabelle 5)

		N	Prozent
Geburtseinleitung	nein	112	78,3
	ja	31	21,7
	Gesamt	143	100,0
Geburtsmodus	Forceps	1	0,7
	primäre Sectio	10	7,0
	sekundäre Sectio	62	43,4
	spontan	68	47,6
	Vakuum	2	1,4
	Gesamt	143	100,0
Lebendgeburt	ja	143	100,0

Tabelle 5: Geburtsverlauf

3.2.5 Fibronektin

Obwohl all unsere Patientinnen einen vorzeitigen Blasensprung hatten, war nur bei 68,2 Prozent der Fibronektin-Nachweis positiv. Durchgeführt wurde der Test in 30,8 Prozent aller Schwangerschaften mit VBS und folgender Tokolyse. (Tabelle 6)

		N	Prozent
Fibronektin	negativ	14	31,8
	positiv	30	68,2
	Gesamt	44	100,0

Tabelle 6: Fibronektin

3.3 Fetale Daten

3.3.1 Allgemeines

In 61,5 Prozent der Schwangerschaften handelte es sich bei den Ungeborenen um männliche Feten und nur zu 38,5 Prozent um Mädchen (Abbildung 6).

Im Median lag der vorzeitige Blasensprung sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Feten um die 31. SSW. Den frühesten VBS erlebte die Mutter eines Mädchen in der 24ten SSW. (Abbildung 7).

Um den fetalen Zustand zu bestimmen, wurden dopplersonographische Untersuchungen durchgeführt. Ausgewertet wurden von uns nur jene, welche entweder zu Beginn der Tokolyse, also "bei Erstgabe" (1 Tag vor bis 7 Tage danach) oder "kurz vor Geburt" (maximal 1 Tag zuvor) durchgeführt wurden. Der minimale Abstand zwischen beiden Untersuchungen war ein Tag. Maximal waren es 69 Tage.

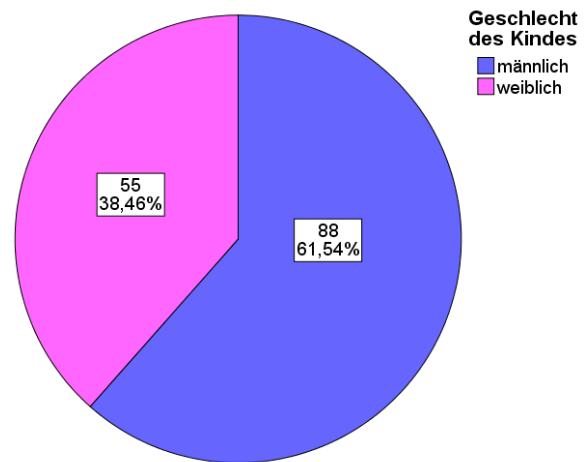


Abbildung 6: Geschlechterverteilung

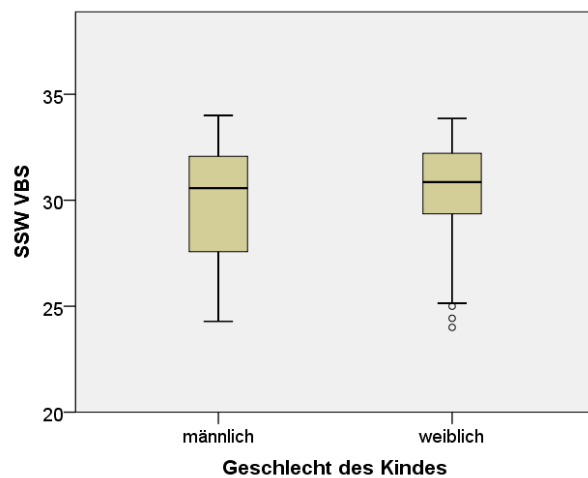


Abbildung 7: SSW VBS

3.3.2 Fruchtwasserveränderung

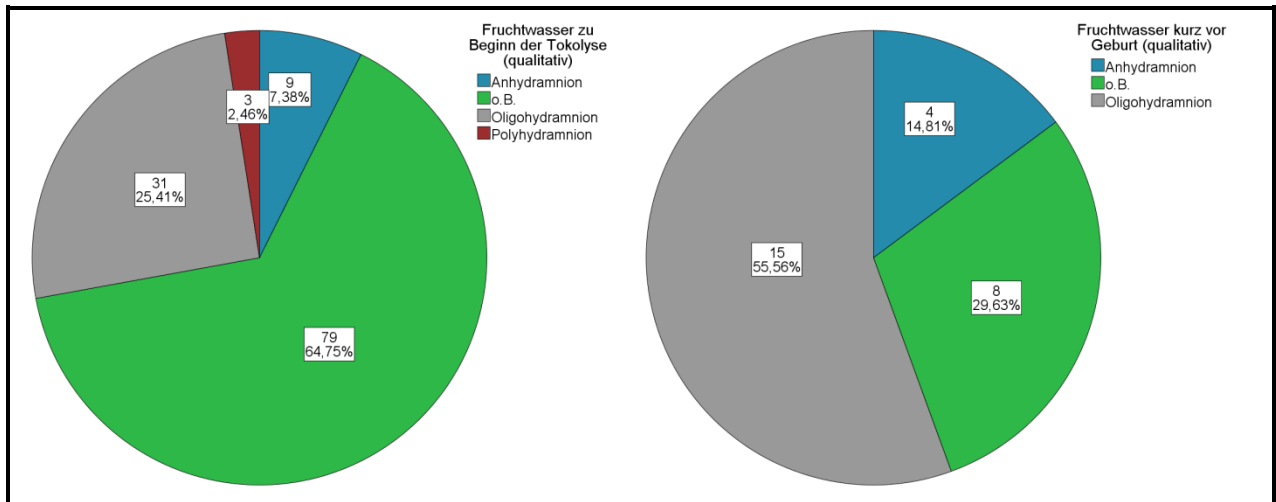


Abbildung 8: Fruchtwassermenge bei Erstgabe und kurz vor Geburt

In Abbildung 8 sind die Fruchtwassermengen bei Erstgabe eines Tokolytikums und kurz vor Geburt qualitativ beschrieben. Es ist eindeutig ersichtlich, dass sich vom Zeitpunkt der Erstgabe die Zahl der "o.B."-Fälle (ohne pathologischen Befund) stark vermindert (von 64,8 Prozent auf 29,6 Prozent) und vor allem die Zahl an Feten mit Oligohydramnion prozentuell vermehrt haben (von 25,4 Prozent auf 55,6 Prozent).

3.3.3 Ultraschallgewichte

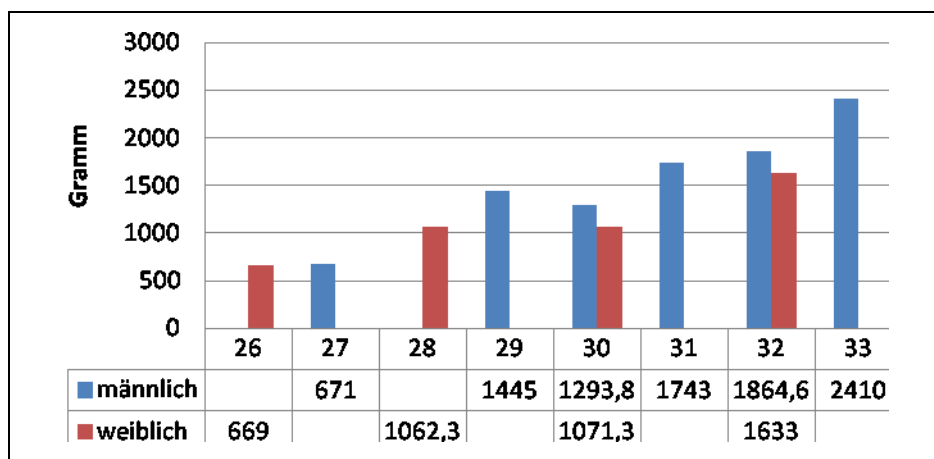


Abbildung 9: US-Gewicht kurz vor Geburt nach SSW

Abbildung 9 zeigt sämtliche im US geschätzten Gewichte kurz vor Geburt im Mittelwert. Im Schnitt waren männliche Feten schwerer, es existieren jedoch in einigen Wochen keine Daten für das eine, oder das andere Geschlecht, womit der Vergleich in diesen ausfällt.

3.3.4 Fetale Dopplerwerte

	Qualität	N	Prozent
A. Umbilicalis (bei Erstgabe)	physiologisch	62	95,4
	pathologisch	3	4,6
	Gesamt	65	100,0
A. Umbilicalis (kurz vor Geburt)	physiologisch	20	87,0
	pathologisch	3	13,0
	Gesamt	23	100,0
A. Cerebri Media (bei Erstgabe)	physiologisch	9	100,0
A. Cerebri Media (kurz vor Geburt)	physiologisch	4	80,0
	Pathologisch	1	20,0
	Gesamt	5	100,0

Tabelle 7: Fetale Dopplerwerte

Tabelle 7 beschreibt die Dopplerwerte zur Eruierung des fetalen Zustandsbildes zum jeweiligen Zeitpunkt. Gemessen wurden der Pulsatility Index (PI) bei Erstgabe eines Tokolytikums und kurz vor Geburt (innerhalb von 24 Stunden davor). Die untersuchten Gefäße waren die Arteria Umbilicalis (AU) und die Arteria Cerebri Media (ACM). Zweitgenannte wurde primär dann gemessen, wenn entweder der Messwert der AU pathologisch war, oder trotz eines physiologischen Wertes Zweifel am Zustand des Feten bestanden.

Insgesamt gab es nur drei Feten (4,6 Prozent) deren AU PI zu Beginn der Tokolyse pathologisch war. Einen pathologischen ACM PI gab es zu diesem Zeitpunkt nicht. Kurz vor Geburt waren es ebenfalls drei pathologische Messungen des AU PI, was aufgrund der niedrigeren Fallzahl jedoch 13 Prozent ausmachte. Hier gab es eine pathologische Messung der ACM (20 Prozent).

	N		Median
	Gültig	Fehlend	(Min. - Max.)
A. Umbilicalis Perzentile (bei Erstgabe)	63	80	35,0 (1 - 97)
A. Umbilicalis Perzentile (kurz vor Geburt)	22	121	22,0 (1 - 65)
A. Umbilicalis Perzentilendifferenz	12	131	5,0 (-36 - 35)
A. Cerebri Media Perzentile (bei Erstgabe)	9	134	50,0 (20 - 80)
A. Cerebri Media Perzentile (kurz vor Geburt)	5	138	35,0 (4 - 55)
A. Cerebri Media Perzentilendifferenz	0	143	0,0 (0 - 0)

Tabelle 8: Fetale Dopplerperzentilen

Tabelle 8 beschreibt bei welcher Perzentile sich die Feten bei den jeweiligen dopplersonographischen Messungen im Schnitt befanden. Insgesamt lagen alle Werte im Median im physiologischen Bereich. Auf die Unterschiede zwischen KZT und LZT, bzw. die Unterschiede zwischen Gynipral und Tractocile wird in den jeweiligen Kapiteln genauer eingegangen.

3.4 Kindliche Daten

		N	Median (Min. - Max.)
Geburtsgewicht (g)	männlich	88	1790,0 (580 - 2840)
	weiblich	54	1630,0 (650 - 2560)
	Insgesamt	142	1720,0 (580 - 2840)
Geburtsgewicht (Perzentile)	männlich	70	53,0 (14 - 96)
	weiblich	37	40,0 (3 - 82)
	Insgesamt	107	47,0 (3 - 96)
Geburtslänge (cm)	männlich	38	43,5 (34 - 50)
	weiblich	28	43,0 (30 - 48)
	Insgesamt	66	43,0 (30 - 50)
Geburtslänge (Perzentile)	männlich	29	47,0 (4 - 95)
	weiblich	16	50,0 (14 - 95)
	Insgesamt	45	49,0 (4 - 95)
Kopfumfang bei Geburt (cm)	männlich	30	30,5 (26 - 34)
	weiblich	20	29,5 (27 - 34)
	Insgesamt	50	30,0 (26 - 34)
Kopfumfang bei Geburt (Perzentile)	männlich	22	37,5 (6 - 88)
	weiblich	10	32,5 (24 - 54)
	Insgesamt	32	37,0 (6 - 88)

Tabelle 9: Geburtsdaten der Neugeborenen

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, gab es weitaus mehr vorzeitige Blasensprünge bei männlichen Kindern, als es dies bei weiblichen der Fall war. Im Schnitt waren die männlichen Sprösslinge mit 1790,0 (580 - 2840) Gramm schwerer, als es weibliche 1630,0 (650 - 2560) Gramm waren. Nachdem das Gewicht (wie auch die anderen Nicht-Perzentilenwerte) von der SSW der Geburt abhängt, seien vertretend noch einmal die Gewichtsdaten in graphischer Form in Abbildung 10 dargestellt. Unabhängig von der SSW, sind hingegen Perzentilenkurven. In diesen bestätigt sich der Unterschied. Jungen nach VBS lagen im Mittel bei der 53. und Mädchen bei der 40. Perzentile. Umgekehrt verhielt es sich mit der Geburtslänge, bei der die Mädchen im Mittel zwar um 0,5 cm kürzer waren, jedoch in der Perzentilenkurve um 3 Perzentilen die Nase vorne hatten.

Bezogen auf den Kopfumfang lagen die männlichen Neugeborenen im Median bei der 37,5. und Mädchen bei der 32,5. Perzentile.

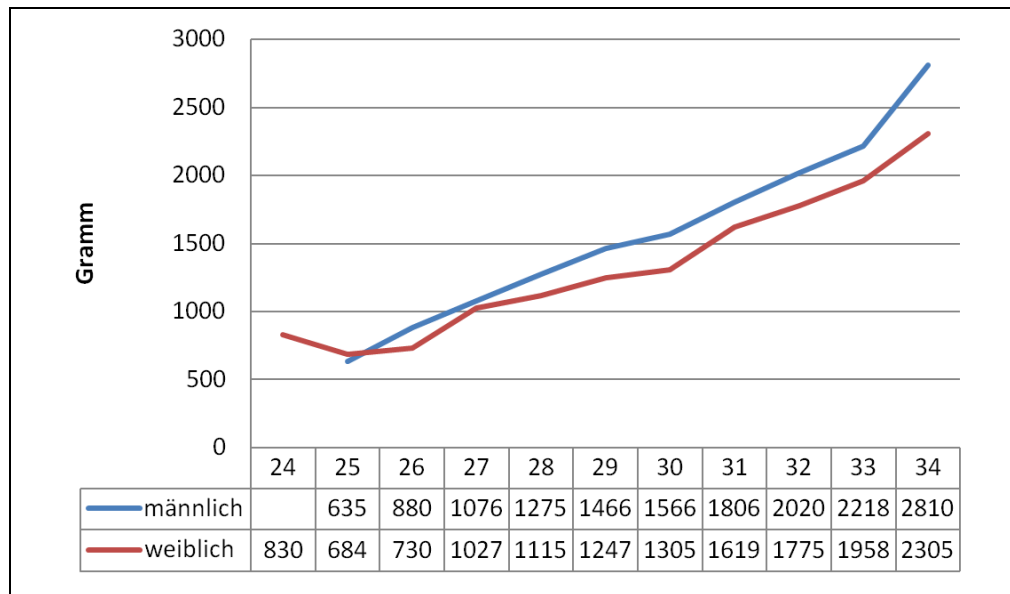


Abbildung 10: Geburtsgewicht nach SSW bei Geburt

In Tabelle 10 sind die Apgar-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten aufgelistet. Neben den durchschnittlich guten Apgar Werten, waren auch Minimalwerte von 2 (bei Apgar nach 1 Minute) und jeweils 4 (bei Apgar nach 5 und 10 Minuten) zu finden.

	N	Median (Min. - Max.)
Apgar 1 min	142	8,0 (2,0 - 9,0)
Apgar 5 min	142	9,0 (4,0 - 10,0)
Apgar 10 min	142	9,0 (4,0 - 10,0)
Nabelarterie pH-Wert	132	7,3 (7,0 - 7,4)
Nabelvene pH-Wert	113	7,4 (7,2 - 7,7)
Base Excess	75	-1,6 (-9,6 - 2,8)

Tabelle 10: Apgar und umbilicale Blutwerte

3.5 Kurzzeit- vs. Langzeittokolyse

3.5.1 Maternale Daten

3.5.1.1 Laborwerte

Als Marker für eine Infektion oder Entzündung während der Schwangerschaft betrachteten und verglichen wir das CRP und die Leukozytenzahl zu Beginn der Tokolyse, sowie kurz vor der Geburt (maximal 24 Stunden vor Geburt). Die exakten Werte sind unterteilt nach Kurz- und Langzeittokolyse in Tabelle 11 nachzulesen. Da wir keine der Verteilungen als normalverteilt annahmen, führten wir Mann-Whitney-U-Tests für alle vier Variablen durch, um festzustellen ob ein signifikanter Unterschied zwischen KZT und LZT bestand. Ein solcher konnte sowohl beim CRP als auch bei der Leukozytenzahl in den berechneten Differenzen gefunden werden. Der mittlere Anstieg der Leukozytenzahl war unter KZT größer, während der CRP-Anstieg unter LZT höher war. Die Werte waren kurz vor Geburt jeweils unter KZT höher.

		N		Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
		Gültig	Fehlend		
Leukozyten (bei Erstgabe)	KZT	111	2	11,5 (6 - 25)	0,468
	LZT	30	0	11,7 (6 - 17)	
Leukozyten (kurz vor Geburt)	KZT	107	6	14,9 (7 - 53)	0,082
	LZT	30	0	13,1 (8 - 23)	
Leukozytendifferenz	KZT	106	7	3,5 (-6 - 35)	0,022
	LZT	30	0	1,5 (-6 - 13)	
CRP (bei Erstgabe)	KZT	112	1	4,9 (0 - 56)	0,245
	LZT	30	0	4,3 (1 - 16)	
CRP (kurz vor Geburt)	KZT	104	9	8,0 (0 - 88)	0,441
	LZT	30	0	7,6 (1 - 48)	
CRP-Differenz	KZT	104	9	0,3 (-41 - 85)	0,019
	LZT	30	0	3,6 (-9 - 42)	

Tabelle 11: Entzündungsparameter der Mütter (kurz vs. lang)

3.5.1.2 Geburtsverlauf

Im Vergleich zwischen Lang- und Kurzzeittokolyse fällt eine kleinere Prozentzahl bezüglich der vaginalen Geburten nach LZT auf. Waren es bei Kurzzeittokolyse 53,98 Prozent, so waren es bei Langzeittokolyse nur 33,33 Prozent wie in Abbildung 11 zu sehen ist.

Unter den vaginalen Geburten fanden sich bei KZT 51,33 Prozent spontane Geburten. Bei LZT waren es alle vaginalen Geburten. Mit sekundären Sectiones verhält es sich beinahe spiegelbildlich. Sind es bei KZT 37,17 Prozent, wurde der Eingriff bei 66,67 Prozent der Frauen unter LZT durchgeführt.

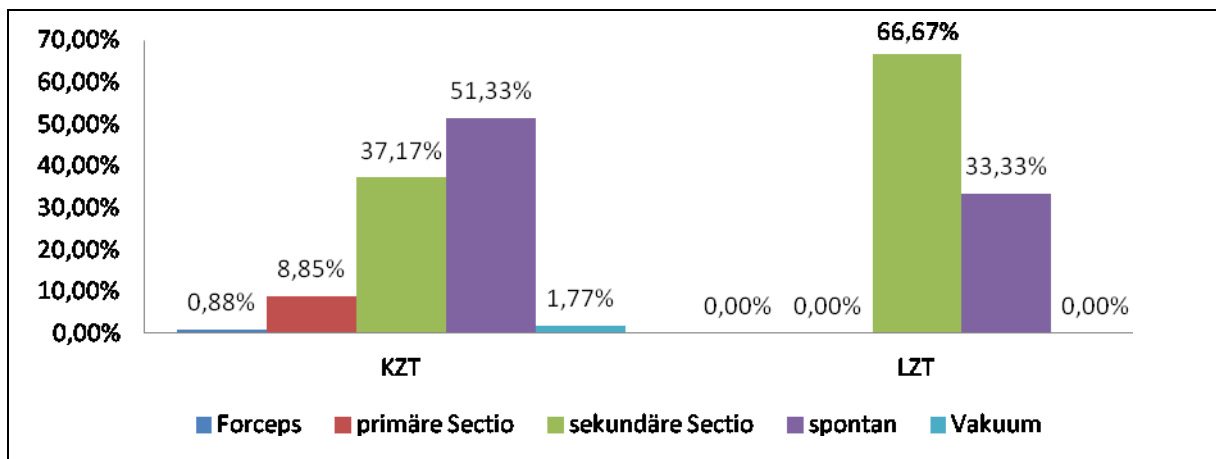


Abbildung 11: Geburtsmodus (kurz vs. lang)

3.5.2 Fetale Daten

3.5.2.1 Fruchtwasserveränderung

Vergleicht man die Fruchtwasserwerte bei Kurzzeit- und Langzeittokolyse zu den beiden beschriebenen Zeitpunkten, so findet man einige Unterschiede. Zu Beginn der Tokolyse waren 64,9 Prozent (61 Fälle) der kurzzeitig tokolysierten Schwangerschaften noch unauffällig. Bei den dauertokolysierten Schwangerschaften waren es 64,3 Prozent (18 Fälle).

Kurz vor Geburt war die Fallzahl der gemessene Werte deutlich geringer. Es wurde ein Test nach Fisher durchgeführt, in welchem sich kein signifikanter Unterschied in der Zahl an pathologischen und physiologischen Fällen zwischen den beiden Gruppen (KZT und LZT) zeigte ($p=0,209$).

Bei KZT erhöhte sich die Zahl pathologischer Fälle deutlich stärker (um 49,5 Prozent), als dies bei LZT der Fall war (um 21,4 Prozent). Die genauen Häufigkeiten sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Fruchtwassermenge (qualitativ)		Bei Erstgabe		Kurz vor Geburt		Differenz
		N	Prozent	N	Prozent	Prozent
Anhydramnion	KZT	7	7,4	3	23,1	15,7
	LZT	2	7,1	1	7,1	0
o.B.	KZT	61	64,9	2	15,4	-49,5
	LZT	18	64,3	6	42,9	-21,4
Oligohydramnion	KZT	25	26,6	8	61,5	34,9
	LZT	6	21,4	7	50	28,6
Polyhydramnion	KZT	1	1,1	0	0	-1,1
	LZT	2	7,1	0	0	-7,1
Gesamt	KZT	94	100	13	100	0
	LZT	28	100	14	100	0

Tabelle 12: Fruchtwassermenge qualitativ (kurz vs. lang)

3.5.2.2 Amnioninfektionssyndrom

In Summe waren 13 Schwangerschaften bei Kurzzeittokolyse und 4 bei Langzeittokolyse von einem AIS betroffen (Tabelle 13). Prozentuell sind das annähernd gleich viele mit jeweils 11,6 Prozent bei KZT und 13,3 Prozent bei LZT. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,808$).

AIS		N	Prozent
KZT	ja	13	11,6
	nein	99	88,4
	Gesamt	112	100,0
LZT	ja	4	13,3
	nein	26	86,7
	Gesamt	30	100,0

Tabelle 13: AIS (kurz vs. lang)

3.5.2.3 Gewichtsveränderungen im Ultraschall

Tabelle 14 behandelt die Gewichtsdaten zu Beginn der Tokolyse, kurz vor der Geburt und die Veränderung zwischen diesen beiden Zeitpunkten. Die Daten sind anhand des Gewichtes in Gramm und auch in Perzentilen der Perzentilenkurven dargestellt. Die Grammangaben sollen nur zur besseren Darstellung davon dienen, in was für frühen und teils sehr unreifen Abschnitten der fetalen Entwicklung sich das tokolytische Eingreifen abspielt. Aufgrund der Gestationsaltersabhängigkeit können sie schließlich nicht als Vergleichswert für unsere Fragestellungen dienen. Vertretend hierfür sei der kleinste Gewichtswert zu Beginn aller Tokolysen genannt, welcher bei 669 Gramm lag. Ein Wert der in der 26. SSW geschätzt wurde. Die 804 Gramm eines anderen Fetus (also nur 135 Gramm mehr), wurde in der 30 SSW per US geschätzt. Obwohl der Gewichtsunterschied nicht gering ist und man bei Fetus Nummer 2 vermuten könnte, dass dieser besser entwickelt sei, so erkennt man anhand den Perzentilen, dass sich beide Feten unter der 5. Perzentile befinden, also jeweils zu klein für ihr Gestationsalter waren. Die Gewichtsschätzungen in Gramm sind nach SSW des US in Abbildung 12 dargestellt.

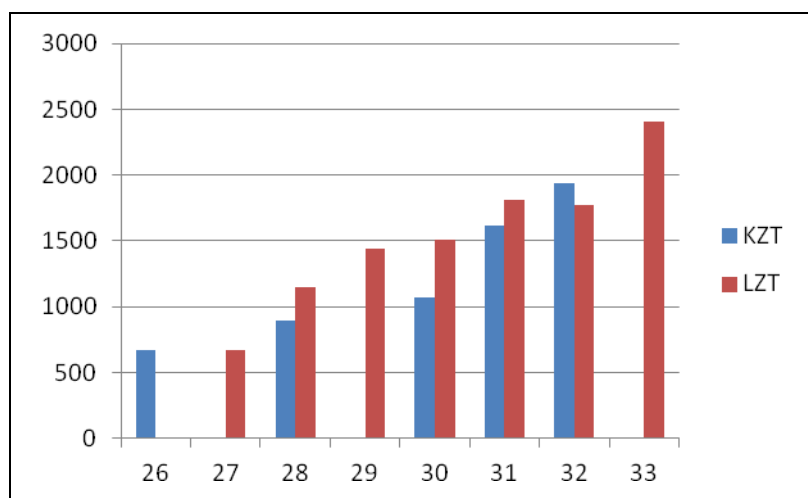


Abbildung 12: US-Gewicht kurz vor Geburt (Gramm) nach SSW (kurz vs. lang)

Betrachtet man die Perzentilenwerte in Tabelle 14, sieht man die wahre Tendenz der Gewichtsveränderungen. Veränderten sich die Perzentilen bei KZT kaum (0,0 Perzentilen), so verringerten sie sich bei LZT um -10,0 Perzentilen. Der Unterschied ist jedoch mit den wenigen gewonnenen Daten nicht signifikant ($p=0,170$).

			N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
US-Gewicht zu Beginn der Tokolyse (g)	Gynipral	KZT	52	1757,0 (700 - 2688)	0,003
		LZT	11	1276,0 (645 - 1748)	
	Kombination	KZT	12	1836,0 (768 - 2151)	0,023
		LZT	9	1138,0 (717 - 1700)	
	Tractocile	KZT	40	1502,0 (592 - 2339)	0,829
		LZT	9	1473,0 (829 - 2257)	
	Insgesamt	KZT	104	1674,0 (592 - 2688)	0,001
		LZT	29	1312,0 (645 - 2257)	
US-Gewicht kurz vor Geburt (g)	Gynipral	KZT	2	1298,5 (669 - 1928)	1,000
		LZT	5	1445,0 (671 - 1912)	
	Kombination	KZT	1	890,0 (890 - 890)	0,333
		LZT	5	1625,0 (1161 - 1787)	
	Tractocile	KZT	10	1251,5 (804 - 1953)	0,019
		LZT	5	1743,0 (1633 - 2410)	
	Insgesamt	KZT	13	1240,0 (669 - 1953)	0,058
		LZT	15	1700,0 (671 - 2410)	
Gewichtsveränderung im Ultraschall (g)	Gynipral	KZT	2	160,5 (-31 - 352)	1,000
		LZT	5	164,0 (-84 - 544)	
	Kombination	KZT	1	122,0 (122 - 122)	0,667
		LZT	5	595,0 (104 - 940)	
	Tractocile	KZT	10	215,5 (-102 - 1140)	0,513
		LZT	5	295,0 (128 - 1165)	
	Insgesamt	KZT	13	203,0 (-102 - 1140)	0,254
		LZT	15	295,0 (-84 - 1165)	
US-Gewicht zu Beginn der Tokolyse (Perzentile)	Gynipral	KZT	52	37,5 (5 - 95)	0,525
		LZT	11	25,0 (5 - 95)	
	Kombination	KZT	12	31,0 (5 - 60)	0,129
		LZT	9	48,0 (15 - 65)	
	Tractocile	KZT	40	37,5 (5 - 86)	0,140
		LZT	9	44,0 (20 - 95)	
	Insgesamt	KZT	104	36,0 (5 - 95)	0,253
		LZT	29	40,0 (5 - 95)	
US-Gewicht kurz vor Geburt (Perzentile)	Gynipral	KZT	2	25,0 (5 - 45)	0,571
		LZT	5	45,0 (5 - 47)	
	Kombination	KZT	1	5,0 (5 - 5)	0,333
		LZT	5	30,0 (25 - 50)	
	Tractocile	KZT	10	5,0 (5 - 60)	0,055
		LZT	5	41,0 (15 - 90)	
	Insgesamt	KZT	13	5,0 (5 - 60)	0,033
		LZT	15	35,0 (5 - 90)	
Perzentilendifferenz der Ultraschallgewichte	Gynipral	KZT	2	-22,5 (-55 - 10)	1,000
		LZT	5	-15,0 (-48 - 5)	
	Kombination	KZT	1	0,0 (0 - 0)	0,667
		LZT	5	-15,0 (-25 - 10)	
	Tractocile	KZT	10	0,0 (-15 - 43)	0,594
		LZT	5	-5,0 (-53 - 50)	
	Insgesamt	KZT	13	0,0 (-55 - 43)	0,170
		LZT	15	-10,0 (-53 - 50)	

Tabelle 14: Gewichtsverlauf im US (kurz vs. lang)

3.5.2.4 Dopplerwerte der A. Umbilicalis und A. Cerebri Media

Um den Zustand des Fetus zu bestimmen, wurde neben Gewichtsmessungen und Fruchtwasserkontrollen vor allem der Pulsatility Index (PI) der Arteria Umbilicalis bestimmt. War dieser pathologisch oder war man sich darüber nicht absolut sicher, wurde ergänzend der PI der Arteria Cerebri Media gemessen. Tabelle 15 vergleicht die PI-Messungen zu Beginn der Tokolyse und kurz vor Geburt bezogen auf Kurz- und Langzeittokolyse. Die beiden Kinder mit pathologischem A. Umbilicalis PI (bei Erstgabe) unter Kurzzeittokolyse wurden innerhalb eines Tages zur Welt gebracht, während sich jenes unter Langzeittokolyse wieder besserte und erst nach Wochen zur Welt kam. Kurz vor der Geburt waren nur ein A. Umbilicalis Doppler PI unter Kurzzeittokolyse und 2 PI-Werte unter Langzeittokolyse pathologisch. Der PI der A. Cerebri Media war zu diesem Zeitpunkt einmal bei Kurzzeittokolyse auffällig. Die Unterschiede zwischen KZT und LZT waren weder bei den Messungen der A. Umbilicalis kurz vor Geburt ($p=0,534$), noch bei jenen der ACM kurz vor Geburt ($p=0,600$) signifikant.

A. Umbilicalis bei Erstgabe		N	Prozent	A. Umbilicalis PI kurz vor Geburt		N	Prozent
KZT	physiologisch	52	96,3	KZT	physiologisch	10	90,9
	pathologisch	2	3,7		pathologisch	1	9,1
	Gesamt	54	100,0		Gesamt	11	100,0
LZT	physiologisch	10	90,9	LZT	physiologisch	10	83,3
	pathologisch	1	9,1		pathologisch	2	16,7
	Gesamt	11	100,0		Gesamt	12	100,0

A. Cerebri Media bei Erstgabe		N	Prozent	A. Cerebri Media kurz vor Geburt		N	Prozent
KZT	physiologisch	9	100,0	KZT	physiologisch	2	66,7
	pathologisch	0	0		pathologisch	1	33,3
	Gesamt	9	100		Gesamt	3	100,0
LZT	physiologisch	0	0	LZT	physiologisch	2	100,0
	pathologisch	0	0		pathologisch	0	0,0
	Gesamt	0	0		Gesamt	2	100,0

Tabelle 15: Fetale Dopplerwerte qualitativ (Kurz vs. Lang)

3.5.2.5 Arteria Umbilicalis PI - Perzentilenwerte

Tabelle 16 zeigt die Perzentilenwerte der doppler-sonographisch gemessenen PI-Werte der Arteria Umbilicalis (Mediane). Nur die Messwerte bei Erstgabe zeigen einen knapp signifikanten Unterschied ($p=0,049$). Ansonsterns gibt keine signifikanten Unterschiede der Werte kurz vor der Geburt oder innerhalb der Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten. Bei Langzeittokolysen steigen die Perzentilen im Median um ungefähr 10 Prozent, bei Kurzzeittokolysen sinken sie um etwa 17,5 Prozent.

			N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
A. Umbilicalis Perzentile (bei Erstgabe)	Gynipral	KZT	21	45,0 (2 - 97)	0,200
		LZT	5	15,0 (1 - 80)	
	Kombination	KZT	7	25,0 (10 - 65)	1,000
		LZT	2	30,0 (15 - 45)	
	Tractocile	KZT	24	40,0 (10 - 90)	0,095
		LZT	4	12,5 (10 - 65)	
	Insgesamt	KZT	52	40,0 (2 - 97)	0,049
		LZT	11	15,0 (1 - 80)	
A. Umbilicalis Perzentile (kurz vor Geburt)	Gynipral	KZT	2	30,0 (15 - 45)	0,800
		LZT	4	27,5 (2 - 40)	
	Kombination	KZT	1	15,0 (15 - 15)	0,800
		LZT	4	12,5 (4 - 20)	
	Tractocile	KZT	7	25,0 (1 - 50)	0,788
		LZT	4	27,5 (20 - 65)	
	Insgesamt	KZT	10	24,5 (1 - 50)	0,539
		LZT	12	20,0 (2 - 65)	
A. Umbilicalis Perzentilendifferenz	Gynipral	LZT	2	22,0 (10 - 34)	BNM
		KZT	1	-20,0 (-20 - -20)	
	Kombination	LZT	1	-30,0 (-30 - -30)	1,000
		KZT	5	-15,0 (-36 - 35)	
	Tractocile	LZT	3	10,0 (0 - 10)	0,571
		KZT	6	-17,5 (-36 - 35)	
	Insgesamt	LZT	6	10,0 (-30 - 34)	0,349
		KZT	6	10,0 (-30 - 34)	

Tabelle 16: A. Umbilicalis (kurz vs. lang)

3.5.2.6 Arteria Cerebri Media PI - Perzentilenwerte

Tabelle 17 beschreibt dieselben Werte wie jene zuvor, bezieht sich dabei aber auf die gemessenen Werte der Arteria Cerebri Media. Die Fallzahl hier ist deutlich geringer, weshalb sich die Aussagekraft der vergleichenden Tests in Grenzen hält.

Generell scheint die Durchblutung der ACM kurz vor Geburt im Median zwar um etwa fünf Perzentilen höher zu liegen als unter KZT, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Es wurden keine Perzentilendifferenzen berechnet, da in keinem der Fälle zwei US-Messungen der ACM vorlagen.

			N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
A. Cerebri Media PI bei Erstgabe (Perzentile)	Gynipral	KZT	2	45,0 (35 - 55)	BNM
	Kombination	KZT	1	80,0 (80 - 80)	BNM
	Tractocile	KZT	6	45,0 (20 - 60)	BNM
	Insgesamt	KZT	9	50,0 (20 - 80)	BNM
A. Cerebri Media PI kurz vor Geburt (Perzentile)	Gynipral	LZT	1	6,0 (6 - 6)	BNM
	Kombination	KZT	1	35,0 (35 - 35)	1,000
		LZT	1	55,0 (55 - 55)	
	Tractocile	KZT	2	29,5 (4 - 55)	BNM
	Insgesamt	KZT	3	35,0 (4 - 55)	1,000
		LZT	2	30,5 (6 - 55)	

Tabelle 17: A. Cerebri Media (kurz vs. lang)

3.5.2.7 IUGR

Wie in Tabelle 18 ersichtlich, litten unter KZT vier Feten (3,5 Prozent), und unter LZT 3 Feten (10 Prozent) an einer intrauterinen Wachstumsretardierung. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,160$).

IUGR		N	Prozent
KZT	ja	4	3,5
	nein	109	96,5
	Gesamt	113	100,0
LZT	ja	3	10,0
	nein	27	90,0
	Gesamt	30	100,0

Tabelle 18: IUGR (kurz vs. Lang)

3.5.3 Kindliche Daten

3.5.3.1 Infektionserkrankungen

Eine manifeste bakterielle Infektion hatten 35 Neugeborene, was in etwa jedes vierte Kind nach VBS bedeutet. Teilt man diese Fälle nach Kurz- und Langzeittokolyse auf, hatten 27,1 Prozent der Kinder nach Kurzzeit- und 20,7 Prozent der Kinder nach Langzeittokolyse eine manifeste bakterielle Infektion (Tabelle 19). Eine Verteilung, die keinen signifikanten Unterschied aufwies ($p=0,633$).

Manifeste bakterielle Infektion		N	Prozent
KZT	nein	78	72,9
	ja	29	27,1
	Gesamt	107	100,0
LZT	nein	23	79,3
	ja	6	20,7
	Gesamt	29	100,0

Tabelle 19: Manifeste bakterielle Infektionen (kurz vs. lang)

3.5.4 Tokolyse

3.5.4.1 Allgemeines

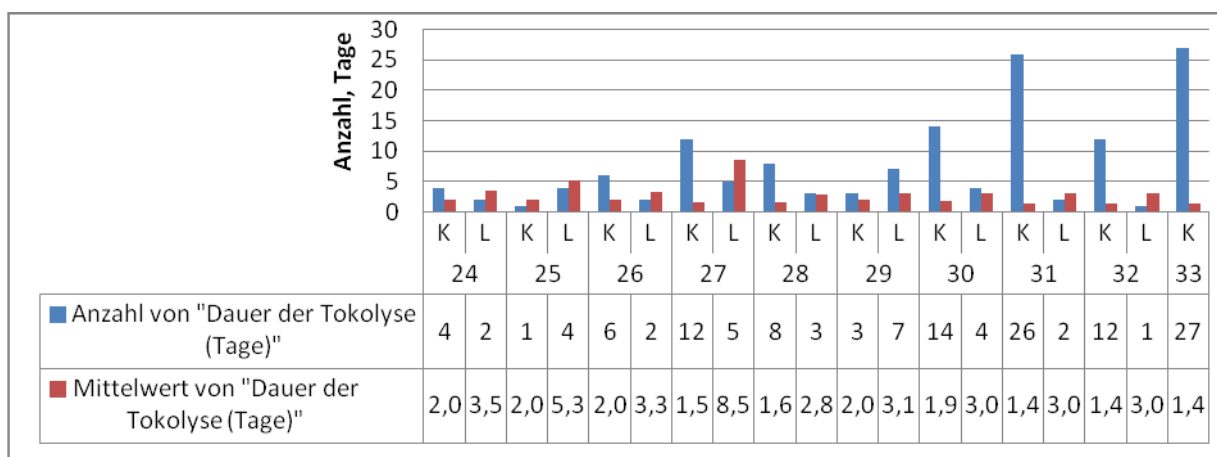


Abbildung 13: Dauer der Tokolyse nach SSW (kurz vs. lang)

Bei KZT liegt der Median bei 2 Tagen. LZT dauerte dagegen im Median 3 Tage.

Abbildung 13 beschreibt die Verteilung der Kurz- und Langzeittokolysen in Bezug auf die SSW. Auffällig ist die gleichzeitige Zunahme der Anzahl von Kurzzeit.- und Abnahme von Langzeittokolysen gegen Ende der Schwangerschaft. Ähnlich verhalten sich die Mittelwerte der Langzeittokolysen, welche in der 27. SSW noch 8,5 Tage und etwa ab der 30 SSW nur noch 3 Tage betragen.

Betrachtet man in Tabelle 20 in welcher Schwangerschaftswoche die Tokolyse begann, so war es bei Kurzzeittokolysen im Median die 31. SSW und bei Langzeittokolysen die 28. SSW ($p=0,000$). Ebenso signifikant ist der Unterschied der Verteilung bezogen auf die Anzahl der Tokolysezyklen ($p=0,000$). KZT ist im Median um einen Tag kürzer als LZT ($p=0,000$).

		N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
SSW Beginn Tokolyse	KZT	113	31,0 (24 - 33)	0,000
	LZT	30	28,0 (24 - 32)	
	Insgesamt	143	30,0 (24 - 33)	
Anzahl der Zyklen	KZT	113	1,0 (1 - 3)	0,000
	LZT	30	1,0 (1 - 6)	
	Insgesamt	143	1,0 (1 - 6)	
Dauer der Tokolyse (Tage)	KZT	113	2,0 (0 - 2)	0,000
	LZT	30	3,0 (3 - 16)	
	Insgesamt	143	2 (0 - 16)	

Tabelle 20: SSW Beginn Tokolyse, Anzahl der Zyklen und Tokolysedauer(kurz vs. lang)

3.5.4.2 Schwangerschaftsverlängerung

Tabelle 21 zeigt die Verlängerung des Zeitintervalles zwischen VBS und Geburt.

Insgesamt zeigt sich hier ein deutlich kleinerer Zeitgewinn bei KZT (2 Tage) als es das bei LZT der Fall ist (7,5 Tage, $p=0,000$). Der Unterschied ist in allen drei Gruppen signifikant. Annähernd identisch verhält es sich mit den Intervallen von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt.

Die Zeit vom Absetzen jeglicher tokolytisch wirksamen Substanz bis zur Geburt wird als dritter Unterpunkt in Tabelle 21 beschrieben. Es zeigt sich ein knapp nicht signifikanter Unterschied zugunsten der LZT im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,090$), der sich vor allem in der Tractocile-Gruppe widerspiegelt ($p=0,077$)

			N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
VBS bis Geburt (Tage)	Gynipral	KZT	59	2,0 (1 - 20)	0,000
		LZT	11	4,0 (2 - 36)	
	Kombination	KZT	14	1,5 (1 - 3)	0,000
		LZT	10	7,5 (3 - 44)	
	Tractocile	KZT	40	4,5 (1 - 52)	0,014
		LZT	9	9,0 (5 - 38)	
	Insgesamt	KZT	113	2,0 (1 - 52)	0,000
		LZT	30	7,5 (2 - 44)	
Beginn Tokolyse bis Geburt (Tage)	Gynipral	KZT	59	1,0 (0 - 12)	0,000
		LZT	11	4,0 (2 - 35)	
	Kombination	KZT	14	1,0 (0 - 3)	0,000
		LZT	10	7,5 (3 - 44)	
	Tractocile	KZT	40	4,0 (0 - 52)	0,010
		LZT	9	9,0 (5 - 36)	
	Insgesamt	KZT	113	2,0 (0 - 52)	0,000
		LZT	30	7,5 (2 - 44)	
Ende Tokolyse bis Geburt (Tage)	Gynipral	KZT	59	0,0 (0 - 12)	0,289
		LZT	11	1,0 (0 - 28)	
	Kombination	KZT	14	0,0 (0 - 2)	0,437
		LZT	10	0,0 (0 - 33)	
	Tractocile	KZT	40	2,0 (0 - 52)	0,077
		LZT	9	7,0 (0 - 35)	
	Insgesamt	KZT	113	0,0 (0 - 52)	0,090
		LZT	30	1,5 (0 - 35)	

Tabelle 21: Schwangerschaftsverlängerung (kurz vs. lang)

Aus der Vermutung heraus, dass unter Kurzzeittherapie einige Fälle vorkamen, welche ihre Tokolyse nur zum Nutzen der kurzfristigen Lungenreifeinduktion erhielten, um in Folge zu entbinden und dies das Verhältnis zwischen Kurz- und Langzeittherapie verfälschen könnte, generierte ich Tabelle 22. Darin sind all jene Fälle ausgeschlossen, in welchen die Kinder in weniger als 24 Stunden nach Ende der Tokolyse zur Welt kamen. Der Unterschied in den Medianen steigt hierbei von 1,5 auf 4 Tage zwischen Kurz- und Langzeittokolyse an und wird signifikant ($p=0,036$).

			N	Median (Min. - Max.)	MWU-Test (Sig.)
Ende Tokolyse bis Geburt - Wenn mindestens ein Tag (Tage)	Gynipral	KZT	27	2,0 (1 - 12)	0,145
		LZT	6	10,0 (1 - 28)	
	Kombination	KZT	2	1,5 (1 - 2)	0,200
		LZT	3	4,0 (2 - 33)	
	Tractocile	KZT	24	4,5 (1 - 52)	0,480
		LZT	8	7,0 (2 - 35)	
	Insgesamt	KZT	53	3,0 (1 - 52)	0,036
		LZT	17	7,0 (1 - 35)	

Tabelle 22: Dauer Ende Tokolyse bis Geburt wenn mindestens ein Tag (kurz vs. lang)

3.6 Atosiban vs. Hexoprenalin

3.6.1 Allgemeines

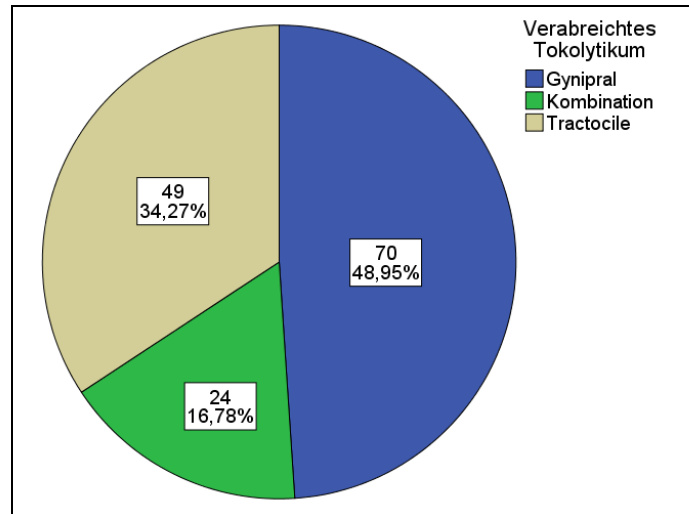


Abbildung 14: Prozentuelle Verteilung der tokolytischen Substanzen

Wir konnten unsere 171 Schwangerschaften mit VBS in folgende drei therapeutische Gruppen unterteilen, wie sie in Abbildung 14 zu sehen sind. Jene Gruppe, die nur Gynipral zur Tokolyse erhielt; jene Gruppe, die nur Tractocile erhielt; und jene Gruppe, die aus unterschiedlichen Gründen beide, also eine sequentiell abwechselnde Therapie mit Gynipral und Tractocile (Kombination) erhielt. Den größten Anteil machte Gynipral mit 48,95 Prozent aus, gefolgt von Tractocile mit 34,27 und der Kombination mit 16,78 Prozent.

Anmerkung: Da "Kombination" keine homogene Gruppe darstellt, werden im Folgenden Tractocile und Gynipral unter Aussparung dieser Gruppe zusätzlich verglichen! Die Mann-Whitney-U-Tests hierfür sind in den Tabellen rechtsseitig, grau hinterlegt angefügt.

3.6.2 Wechsel des Tokolytikums

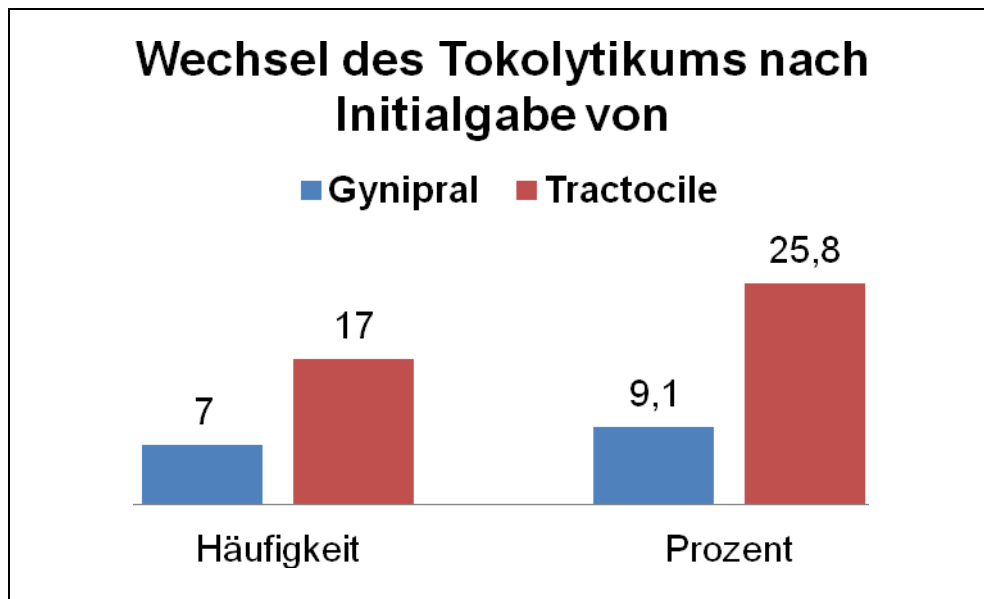


Abbildung 15: Wechsel des Tokolytikums unter Gynipral oder Tractocile

In der Kombinationsgruppe wurde mindestens einmal das Tokolytikum gewechselt. Abbildung 15 zeigt, in wie vielen Fällen ursprünglich welches Medikament verabreicht wurde, bevor es zu einem Wechsel kam. Unter Tractocile kam es dabei deutlich häufiger (25,8 Prozent) zu einem Wechsel des Tokolytikums, als es das bei Gynipral der Fall war (bei 9,1 Prozent). Die exakte Verteilung zwischen KZT und LZT ist in Tabelle 23 nachzulesen.

Wechsel des Tokolytikums		N	Prozent
KZT	Gynipral	3	4,8
	Tractocile	11	21,6
LZT	Gynipral	4	26,7
	Tractocile	6	40,0

Tabelle 23: Wechsel des Tokolytikums (exakt)

3.6.3 Fetale Daten

3.6.3.1 Fruchtwasserveränderungen

Tabelle 24 beschreibt (wie schon in Kapitel 3.5.2) die Veränderung des Fruchtwassers von der Erstgabe bis zur Geburt im Ultraschall. Unter KZT waren unter Gynipral zu Ende der Schwangerschaft um 60 und unter Tractocile um 56,5 Prozent mehr pathologische Fälle zu finden, als sie das zu Beginn der Tokolyse waren. Bei LZT waren es unter Gynipral um 25,5 Prozent und unter Tractocile nur um 12,5 Prozent mehr.

Betrachtet man die Werte kurz vor Geburt bei LZT, so sieht man unter Tractocile keinen der Fälle mit zu wenig Fruchtwasser und 75 Prozent der Fälle mit unauffälligem Befund. Bei Gynipral verhält es sich annähernd umgekehrt (80 % mit Oligo- und Anhydramnion; 20 % o.B.). Die geringe Fallzahl der gemessenen Werte kurz vor Geburt erlaubt diesbezüglich jedoch nur wenig Interpretation.

Fruchtwasser (qualitativ)		Bei Erstgabe		Kurz vor Geburt		Veränderung	
		N	Prozent	N	Prozent	Prozent	
KZT	Gynipral	Anhydramnion	5	11,1	0	0	-11,1
		o.B.	27	60	0	0	-60
		Oligohydramnion	12	26,7	3	100	73,3
		Polyhydramnion	1	2,2	0	0	-2,2
		Gesamt	45	100	3	100	0
	Kombination	o.B.	9	75	1	100	25
		Oligohydramnion	3	25	0	0	-25
		Gesamt	12	100	1	100	0
	Tractocile	Anhydramnion	2	5,4	3	33,3	27,9
		o.B.	25	67,6	1	11,1	-56,5
		Oligohydramnion	10	27	5	55,6	28,6
		Gesamt	37	100	9	100	0
LZT	Gynipral	Anhydramnion	2	18,2	1	20	1,8
		o.B.	5	45,5	1	20	-25,5
		Oligohydramnion	4	36,4	3	60	23,6
		Gesamt	11	100	5	100	0
	Kombination	o.B.	6	66,7	2	40	-26,7
		Oligohydramnion	2	22,2	3	60	37,8
		Polyhydramnion	1	11,1	0	0	-11,1
		Gesamt	9	100	5	100	0
	Tractocile	o.B.	7	87,5	3	75	-12,5
		Polyhydramnion	1	12,5	1	25	12,5
		Gesamt	8	100	4	100	0

Tabelle 24: Fruchtwassermenge qualitativ (Vergleich tokolytischer Substanzen)

Kurz vor Geburt zeigte sich weder nach KZT ($p=1,000$) noch nach LZT ($p=0,206$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen Gynipral und Tractocile in Bezug auf die Inzidenz eines An-oder Oligohydramnions.

3.6.3.2 Amnioninfektionssyndrom

Tabelle 25 beschreibt das Auftreten eines AIS in Abhängigkeit zum verabreichten Tokolytikum. Unter KZT zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Gynipral und Tractocile ($p=0,860$). Bei LZT dagegen, gab es unter Gynipral drei pathologische Fälle (27,8 Prozent), während unter Tractocile kein Fetus ein AIS entwickelte (0 Prozent; $p=0,218$).

		AIS ja/nein	N	Prozent
KZT	Gynipral	ja	7	12,1
		nein	51	87,9
		Gesamt	58	100,0
	Kombination	nein	14	100,0
	Tractocile	ja	6	15,0
		nein	34	85,0
Gesamt		40	100,0	
LZT	Gynipral	ja	3	27,3
		nein	8	72,7
		Gesamt	11	100,0
	Kombination	ja	1	10,0
		nein	9	90,0
		Gesamt	10	100,0
Tractocile	nein	9	100,0	

Tabelle 25: AIS (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.3.3 Gewichtsveränderungen im Ultraschall

Gemessen wurden die Perzentilen und die Differenzen zwischen diesen von Beginn der Tokolyse bis kurz vor Geburt. (Tabelle 26) Es konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den verabreichten Wehenhemmern und/oder der Kombinationsgruppe festgestellt werden.

Bei KZT lag die Gewichtsperzentilendifferenz unter Gynipral im Median bei -22,5 Perzentilen, während sie nach Tractocile bei 0 Perzentilen lag.

Nach LZT fielen die Feten mit Gynipral im Median um 15 Perzentilen, während es mit Tractocile nur 5 waren.

Der größte Gewichtsverlust geschah unter Gynipral bei KZT (-55 Perzentilen), während die größte Gewichtszunahme unter LZT mit Tractocile geschah (50 Perzentilen).

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis-Test (Sig.)	MWU-Test (Sig.)
US-Gewicht zu Beginn der Tokolyse (Perzentile)	KZT	Gynipral	52	37,5 (5 - 95)	0,505	0,512
		Kombination	12	31,0 (5 - 60)		
		Tractocile	40	37,5 (5 - 86)		
	LZT	Gynipral	11	25,0 (5 - 95)	0,202	0,095
		Kombination	9	48,0 (15 - 65)		
		Tractocile	9	44,0 (20 - 95)		
	Insgesamt	Gynipral	63	35,0 (5 - 95)	0,981	0,951
		Kombination	21	40,0 (5 - 65)		
		Tractocile	49	40,0 (5 - 95)		
US-Gewicht kurz vor Geburt (Perzentile)	KZT	Gynipral	2	25,0 (5 - 45)	0,798	0,909
		Kombination	1	5,0 (5 - 5)		
		Tractocile	10	5,0 (5 - 60)		
	LZT	Gynipral	5	45,0 (5 - 47)	0,845	0,548
		Kombination	5	30,0 (25 - 50)		
		Tractocile	5	41,0 (15 - 90)		
	Insgesamt	Gynipral	7	45,0 (5 - 47)	0,927	0,891
		Kombination	6	27,5 (5 - 50)		
		Tractocile	15	15,0 (5 - 90)		
Perzentilendifferenz der Ultraschallgewichte	KZT	Gynipral	2	-22,5 (-55 - 10)	0,898	0,758
		Kombination	1	0,0 (0 - 0)		
		Tractocile	10	0,0 (-15 - 43)		
	LZT	Gynipral	5	-15,0 (-48 - 5)	0,523	0,310
		Kombination	5	-15,0 (-25 - 10)		
		Tractocile	5	-5,0 (-53 - 50)		
	Insgesamt	Gynipral	7	-15,0 (-55 - 10)	0,196	0,091
		Kombination	6	-7,5 (-25 - 10)		
		Tractocile	15	0,0 (-53 - 50)		

Tabelle 26: US-Gewichtsperzentilen (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.3.4 Dopplerwerte der A. Umbilicalis und A. Cerebri Media

Kurzzeittokolyse

Die einzig pathologische Messung der A. Umbilicalis unter KZT kurz vor Geburt, wurde nach der Gabe von Tractocile gefunden. Bei der ACM verhielt es sich identisch. Es handelte sich hierbei um zwei verschiedenen Fälle. Es gab jedoch auch keine Fälle, in denen nach KZT mit Gynipral eine zweite US-Untersuchung existierte. Ein Vergleich der beiden Substanzen ist daher nicht möglich. (Tabelle 27).

Langzeittokolyse

Diesbezüglich wurde das einzig pathologisch gemessene Ergebnis der A. Umbilicalis kurz vor Geburt unter Gynipral gefunden. Dieses bestätigte sich jedoch nicht bei der Ergebnissen der ACM (Tabelle 27).

KZT					LZT							
			N	Prozent			N	Prozent				
A. Umbilicalis PI (bei Erstgabe)	Gynipral	physiologisch	20	90,9	A. Umbilicalis PI (bei Erstgabe)	Gynipral	physiologisch	4	80,0			
		pathologisch	2	9,1			pathologisch	1	20,0			
		Gesamt	22	100,0			Gesamt	5	100,0			
	Kombination	physiologisch	7	100,0	Kombination	physiologisch	2	100,0				
A. Umbilicalis PI (kurz vor Geburt)	Tractocile	physiologisch	25	100,0	Tractocile	physiologisch	4	100,0				
		pathologisch	1	12,5		A. Umbilicalis PI (kurz vor Geburt)	Gynipral	physiologisch	3	75,0		
	Gynipral	physiologisch	2	100,0	pathologisch			1	25,0			
		Kombination	physiologisch	1	100,0	Gesamt	4	100,0				
A. Cerebri Media PI (bei Erstgabe)	Tractocile	physiologisch	7	87,5	A. Cerebri Media PI (kurz vor Geburt)	Kombination	physiologisch	3	75,0			
		pathologisch	1	12,5			pathologisch	1	25,0			
		Gesamt	8	100,0			Gesamt	4	100,0			
A. Cerebri Media PI (kurz vor Geburt)	Gynipral	physiologisch	2	100,0	A. Cerebri Media PI (kurz vor Geburt)	Tractocile	physiologisch	4	100,0			
		Kombination	physiologisch	1			100,0	A. Cerebri Media PI (kurz vor Geburt)	Gynipral	physiologisch	1	100,0
		Tractocile	physiologisch	6			100,0			Kombination	physiologisch	1
A. Cerebri Media PI (kurz vor Geburt)	Kombination	physiologisch	1	100,0								
		physiologisch	1	50,0								
		pathologisch	1	50,0								
		Gesamt	2	100,0								

Tabelle 27: Fetale Dopplerwerte qualitativ (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.3.5 A. Umbilicalis PI - Perzentilenwerte

Wie im vorigen Kapitel, wurden auch in Tabelle 28 die Differenzen der Perzentilen verglichen. Es existiert ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den tokolytischen Substanzen.

Am negativsten war die Perzentilendifferenz der A. Umbilicalis in der "Kombinationsgruppe". Im Median sank ein Fetus sowohl unter KZT um 20, als auch unter LZT um 30 Perzentilen in den Perzentilenkurven. Sowohl unter Gynipral, als auch unter Tractocile verbesserten sich die Werte dagegen. Dies gilt vor allem für die LZT und die Gesamtpopulation, da die Werte nach KZT mit Tractocile um 15 Perzentilen fielen. Der Vergleich mit Gynipral ist nicht möglich, da es keinen Fall mit zwei aufeinander folgenden Messungen gab.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal-Wallis- Test (Sig.)	MWU- Test (Sig.)
A. Umbilicalis PI bei Erstgabe (Perzentile)	KZT	Gynipral	21	45,0 (2 - 97)	0,508	0,784
		Kombination	7	25,0 (10 - 65)		
		Tractocile	24	40,0 (10 - 90)		
	LZT	Gynipral	5	15,0 (1 - 80)	0,764	0,905
		Kombination	2	30,0 (15 - 45)		
		Tractocile	4	12,5 (10 - 65)		
	Insgesamt	Gynipral	26	40,0 (1 - 97)	0,693	0,993
		Kombination	9	25,0 (10 - 65)		
		Tractocile	28	37,5 (10 - 90)		
A. Umbilicalis PI kurz vor Geburt (Perzentile)	KZT	Gynipral	2	30,0 (15 - 45)	0,549	1,000
		Kombination	1	15,0 (15 - 15)		
		Tractocile	7	25,0 (1 - 50)		
	LZT	Gynipral	4	27,5 (2 - 40)	0,134	0,686
		Kombination	4	12,5 (4 - 20)		
		Tractocile	4	27,5 (20 - 65)		
	Insgesamt	Gynipral	6	27,5 (2 - 45)	0,060	0,591
		Kombination	5	15,0 (4 - 20)		
		Tractocile	11	25,0 (1 - 65)		
A. Umbilicalis Perzentilendifferenz	KZT	Kombination	1	-20,0 (-20 - -20)	0,770	BNM
		Tractocile	5	-15,0 (-36 - 35)		
	LZT	Gynipral	2	22,0 (10 - 34)	0,174	0,400
		Kombination	1	-30,0 (-30 - -30)		
		Tractocile	3	10,0 (0 - 10)		
	Insgesamt	Gynipral	2	22,0 (10 - 34)	0,162	0,267
		Kombination	2	-25,0 (-30 - -20)		
		Tractocile	8	5,0 (-36 - 35)		

Tabelle 28: Perzentilendifferenzen Arteria Umbilicalis (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.3.6 Arteria Cerebri Media PI - Perzentilenwerte

Die Interpretation der Perzentilendifferenz dieses Wertes ist nicht möglich, da diesbezüglich kein Ergebnis berechnet werden konnte. (n=0)

Auch der Vergleich der Werte kurz vor Geburt ist nicht möglich, da weder in der KZT-, noch in der LZT-Gruppe sowohl Fälle mit erfolgter Tractocile-, als auch erfolgter Gynipraltherapie bestehen.

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis-Test (Sig.)	MWU-Test (Sig.)
A. Cerebri Media PI bei Erstgabe (Perzentile)	KZT	Gynipral	2	45,0 (35 - 55)	0,295	0,875
		Kombination	1	80,0 (80 - 80)		
		Tractocile	6	45,0 (20 - 60)		
	Insgesamt	Gynipral	2	45,0 (35 - 55)	0,295	0,875
		Kombination	1	80,0 (80 - 80)		
		Tractocile	6	45,0 (20 - 60)		
A. Cerebri Media PI kurz vor Geburt (Perzentile)	KZT	Kombination	1	35,0 (35 - 35)	1,000	BNM
		Tractocile	2	29,5 (4 - 55)		
	LZT	Gynipral	1	6,0 (6 - 6)	0,317	BNM
		Kombination	1	55,0 (55 - 55)		
	Insgesamt	Gynipral	1	6,0 (6 - 6)	0,623	1,000
		Kombination	2	45,0 (35 - 55)		
Tractocile		2	29,5 (4 - 55)			

Tabelle 29: A. Cerebri Media Perzentilendifferenz (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.3.7 IUGR

Von den 7 Wachstumsretardierungen kamen, wie bereits in Kapitel 3.5.2.7 erwähnt, 4 unter KZT und 3 unter LZT vor.

Nach KZT geschah ein Fall unter Gynipral (1,7 Prozent) und 3 unter Tractocile (7,5 Prozent). Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,300).

Nach LZT fanden sich 2 Fälle (18,2 Prozent) nach einer Therapie mit Gynipral und keiner nach Tractocile. Auch dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz im Test nach Fisher (p=0,479). Ein Fall (10 Prozent) ereignete sich in der Kombinationsgruppe. (Tabelle 30)

			N	Prozent	
KZT	Gynipral	ja	1	1,7	
		nein	58	98,3	
		Gesamt	59	100,0	
	Kombination	nein	14	100,0	
		Tractocile	ja	3	7,5
			nein	37	92,5
Gesamt	40		100,0		
LZT	Gynipral	ja	2	18,2	
		nein	9	81,8	
		Gesamt	11	100,0	
	Kombination	ja	1	10,0	
		nein	9	90,0	
		Gesamt	10	100,0	
Tractocile	nein	9	100,0		

Tabelle 30: IUGR (Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.4 Tokolyse

3.6.4.1 Allgemeines

			N	Mittelwert (Standardabw.)	Median (Min. - Max.)	Kruskal- Wallis-Test (Sig.)	MWU-Test (Sig.)
Dauer der gesamten Tokolyse (Tage)	KZT	Gynipral	59	1,5 (±0,6)	1,5 (0 - 2)	0,090	0,040
		Kombination	14	1,4 (±0,5)	1,0 (1 - 2)		
		Tractocile	40	1,8 (±0,4)	2,0 (1 - 2)		
	LZT	Gynipral	11	3,5 (±1,6)	3,0 (3 - 8)	0,047	0,552
		Kombination	10	5,9 (±4,2)	4,0 (3 - 16)		
		Tractocile	9	3,5 (±1,3)	3,0 (3 - 7)		
	Insgesamt	Gynipral	70	1,8 (±1,1)	2,0 (0 - 8)	0,022	0,020
		Kombination	24	3,3 (±3,5)	2,0 (1 - 16)		
		Tractocile	49	2,1 (±0,9)	2,0 (1 - 7)		

Tabelle 31: Dauer der Tokolyse (Vergleich tokolytischer Substanzen)

Vergleicht man die Dauer der gesamten Tokolyse der einzelnen Arzneimittel, so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Gynipral-, Tractocile- und der Kombinationstherapie. Insgesamt wurde die Kombinationstherapie länger verabreicht, als jeweils nur Gynipral oder nur Tractocile. Abbildung 16 zeigt, dass Tractocile im Schnitt länger als Gynipral verabreicht wurde ($p=0,020$), was sich allerdings nur bei KZT bestätigt ($p=0,040$), nicht aber bei LZT ($p=0,552$; Tabelle 31).

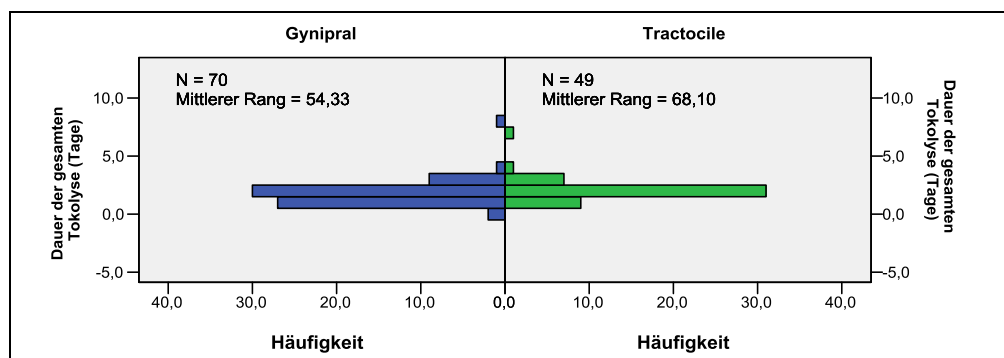


Abbildung 16: Dauer der gesamten Tokolyse (insgesamt, Vergleich tokolytischer Substanzen)

3.6.4.2 Schwangerschaftsverlängerung

Tabelle 32 zeigt die unterschiedlichen zeitlichen Abstände von VBS, Beginn und Ende der Tokolyse bis zur Geburt. Betrachtet man nur die Mittelwerte, kann man bereits die generelle Tendenz erkennen, dass Tractocile eine wesentlich höhere Potenz zur Schwangerschaftsverlängerung aufweist, als Gynipral oder eine Kombinationstherapie diese besitzen.

Das Zeitintervall von VBS bis zur Geburt war bei KZT unter Tractocile (4,5 (1 - 52)) um 2,5 Tage länger, als es das unter Gynipral (2,0 (1 - 20)) war ($p=0,000$). Bei LZT zeigte sich dieser Unterschied zwar nicht ($p=0,175$), insgesamt war er jedoch signifikant. ($p=0,000$; Abbildung 17)

			N	Median (Min. - Max.)	Kruskal-Wallis- Test (Sig.)	MWU-Test (Sig.)
VBS bis Geburt (Tage)	KZT	Gynipral	59	2,0 (1 - 20)	0,000	0,000
		Kombination	14	1,5 (1 - 3)		
		Tractocile	40	4,5 (1 - 52)		
	LZT	Gynipral	11	4,0 (2 - 36)	0,318	0,175
		Kombination	10	7,5 (3 - 44)		
		Tractocile	9	9,0 (5 - 38)		
	Insgesamt	Gynipral	70	2,0 (1 - 36)	0,001	0,000
		Kombination	24	2,5 (1 - 44)		
		Tractocile	49	5,0 (1 - 52)		
Beginn Tokolyse bis Geburt (Tage)	KZT	Gynipral	59	1,0 (0 - 12)	0,000	0,000
		Kombination	14	1,0 (0 - 3)		
		Tractocile	40	4,0 (0 - 52)		
	LZT	Gynipral	11	4,0 (2 - 35)	0,339	0,201
		Kombination	10	7,5 (3 - 44)		
		Tractocile	9	9,0 (5 - 36)		
	Insgesamt	Gynipral	70	2,0 (0 - 35)	0,000	0,000
		Kombination	24	2,0 (0 - 44)		
		Tractocile	49	5,0 (0 - 52)		
Ende Tokolyse bis Geburt (Tage)	KZT	Gynipral	59	0,0 (0 - 12)	0,002	0,020
		Kombination	14	0,0 (0 - 2)		
		Tractocile	40	2,0 (0 - 52)		
	LZT	Gynipral	11	1,0 (0 - 28)	0,046	0,120
		Kombination	10	0,0 (0 - 33)		
		Tractocile	9	7,0 (0 - 35)		
	Insgesamt	Gynipral	70	0,0 (0 - 28)	0,000	0,003
		Kombination	24	0,0 (0 - 33)		
		Tractocile	49	2,0 (0 - 52)		

Tabelle 32: Schwangerschaftsverlängerung (Vergleich tokolytischer Substanzen)

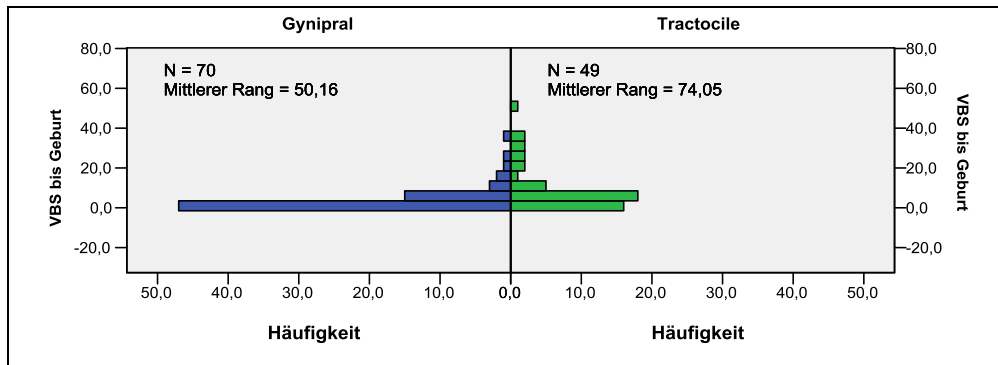


Abbildung 17: VBS bis Geburt (Vergleich tokolytischer Substanzen)

Tractocile hat auch eine deutlich Verlängerung der Zeitspanne von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt in Bezug auf Kurzzeittokolyse ($p=0,000$), Langzeittokolyse ($p=0,201$) und insgesamt ($0,000$) im Vergleich zu Gynipral bewirkt. Die Zeit vom Beginn der Tokolyse bis zur Geburt liegt bei Tractocile im Median unter KZT bei 4,0 (0 - 52) und bei Langzeittokolyse bei 9,0 (5 - 36) Tagen.

Von Ende der Tokolyse bis zur Geburt vergehen bei KZT unter Gynipral im Median 2 Tage weniger, als unter Tractocile. ($p=0,020$). Bei LZT gibt es zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen Gynipral und Tractocile ($p=0,120$), Tractocile ist jedoch signifikant potenter im Vergleich zu Gynipral und der Kombinationstherapie ($p=0,046$). Dass Tractocile ohne Berücksichtigung der Verabreichungsdauer (Insgesamt) eine längere Verzögerung vom Ende der Tokolyse bis zur Geburt bewirkt, wird in Abbildung 18 verdeutlicht.

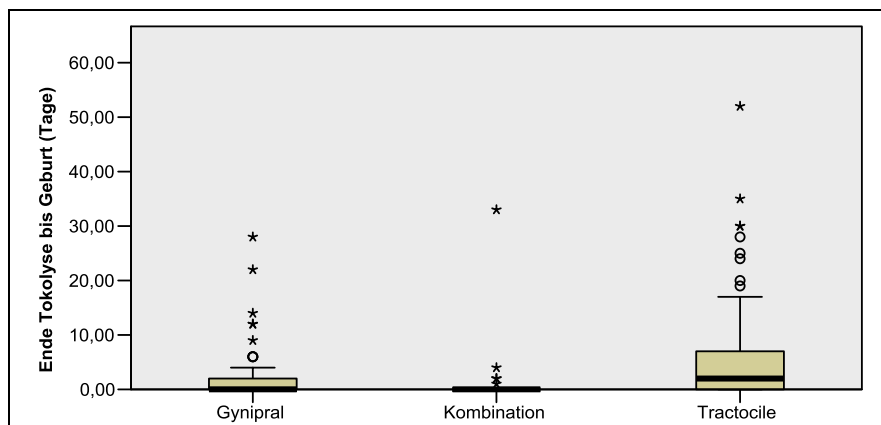


Abbildung 18: Ende Tokolyse bis Geburt (Vergleich tokolytischer Substanzen)

4 Diskussion

2015 kamen in Österreich 7,9 Prozent aller Kinder zu früh zur Welt. [28] Diese verhältnismäßig kleine Gruppe ist für 70 Prozent der Säuglingssterblichkeit und 75 Prozent der neonatalen Morbidität verantwortlich [24, 25]. Etwa ein Drittel der Frühgeburten ergibt sich nach VBS [3]. Während eine kausale Therapie derzeit noch nicht möglich ist, beschränkt man sich therapeutisch seit mehreren Jahrzehnten auf die Gabe tokolytisch wirksamer Substanzen. Im Laufe der Jahre entwickelten sich zwei unterschiedliche Ansätze, in welcher Zeitspanne man die unterschiedlichen Wirkstoffe verabreichen kann. Die verfolgten Ziele differieren hierbei grundlegend.

Auf der einen Seite steht die Kurzzeittokolyse, welche zum Ziel hat, ausreichend Zeit für den Transport der Mutter in das nächste Versorgungszentrum und eine Lungenreifetherapie über 48 Stunden zu gewährleisten. Sie entspricht dem aktuellen, leitlinienkonformen Vorgehen. Auf der anderen Seite steht der "Off-Label-Use" der Langzeittokolyse. Sie versucht die Geburt zusätzlich so lange als möglich hinauszuzögern, um dem Fetus eine längere intrauterine Entwicklung zu ermöglichen. Als Grundlage dieses Bestrebens gilt die Annahme, dass ein höheres Gewicht und ein höheres Gestationsalter bei Geburt die zwei wichtigsten Indikatoren für eine physiologische Entwicklung des Neugeborenen seien und nach alleiniger KZT das Risiko erneuter vorzeitiger Wehen erhöht bestünde (17-21 Prozent) [64, 65]. Der Nutzen, Indikation und Nebenwirkungen der LZT sind dennoch seit langem ein umstrittenes Thema der Geburtshilfe, vor allem in Zusammenhang mit VBS und wird derzeit auch nicht angewandt.

Neben Unterschieden in der Verabreichungsdauer, existiert eine Vielzahl verschiedener, tokolytischer Substanzen. In Österreich und der Schweiz haben sich vor allem Atosiban und Hexoprenalin etabliert. In dieser Diplomarbeit wird versucht einen direkten Vergleich zwischen den beiden Substanzen zu erreichen, da dieser in der gegenwärtigen Fachliteratur noch nicht zu finden ist.

Die Studienpopulation dieser Diplomarbeit setzt sich aus 143 Fällen zusammen, in denen ein VBS nachgewiesen und eine Tokolyse in Folge durchgeführt wurde. 113 Schwangere wurden mit KZT therapiert, wovon 59 Hexoprenalin, 40 Atosiban und 14 eine Kombinationstherapie erhielten. Die übrigen 30 erhielten eine LZT, wovon 11 mit Hexoprenalin, 9 mit Atosiban und 10 mit einer Kombination aus beiden tokolysiert wurden.

4.1 Kurzzeit- versus Langzeittokolyse

Da sowohl Kurzzeit-als auch Langzeittokolyse in Graz angewandt werden, sind diese im Folgenden Gegenstand der Diskussion. Besonderes Augenmerk gilt der Gegenüberstellung der Auswirkungen durch die beiden Therapieformen (KZT und LZT) auf den Fetus.

4.1.1 Fruchtwasser

Die pathologische Reduktion des Fruchtwassers durch VBS führt zu den folgenden Komplikationen: AIS; erhöhtes Risiko für RDS, skelettale Deformitäten und verschiedene andere kindliche Morbiditäten [94-96].

In den Ergebnissen dieser Arbeit zeigten sich, dass die Menge des Fruchtwasserverlustes dabei nicht automatisch mit der Dauer der Schwangerschaftsverzögerung korreliert. Unter KZT erhöhte sich die Zahl der Feten mit An- oder Oligohydramnion vom Zeitpunkt der Erstgabe (34 Prozent) bis zur Geburt (84,6 Prozent) um 50,6 Prozent. Bei LZT stieg ihre Anzahl von 28,5 Prozent auf 57,1 Prozent um nur 18 Prozent an. Der Unterschied zwischen KZT und LZT kurz vor Geburt war nicht signifikant ($p=0,209$).

Nach VBS gilt Tokolyse als zusätzlicher Risikofaktor für ein AIS [91, 95, 97]. Es besteht in den Ergebnissen dieser Arbeit jedoch nur ein minimaler Unterschied in Verbindung mit der Verabreichungsdauer der Tokolytika, da die Inzidenz unter KZT bei 11,6, und unter LZT bei 13,3 Prozent lag ($p=0,808$). Interessant ist, dass sich dies auch bei der Auswertung bakterieller Infektionen der Neugeborenen bestätigte. Hatten nach KZT 27,1 Prozent der Kinder eine manifeste bakterielle Infektion, so waren es nach LZT nur 20,7 Prozent.

4.1.2 Fetale Gewichtsveränderung

Auch wenn die Perzentilenwerte der Langzeitfälle kurz vor Geburt (35,0 (5 - 90)) signifikant höher als bei KZT (5,0 (5 - 60)) lagen, kann der Unterschied nicht als Folge der längeren Therapiedauer gewertet werden. Im Schnitt fielen Feten unter LZT stärker in den Perzentilenkurven ab (um -10 Perzentilen (-53 - 50)) als sie das unter KZT taten (um 0 Perzentilen (-55 - 43)). Ein Ergebnis, das sich zwar unabhängig vom verabreichten Tokolytikum zeigte, jedoch (aufgrund geringer Fallzahl) nicht signifikant war ($p=0,170$). LZT hat also keinen ersichtlichen Benefit auf das Gewicht des Feten. Ein Ergebnis, welches mit der aktuellen Literatur übereinstimmt [62].

4.1.3 Dopplerwerte der A. Umbilicalis und der A. Cerebri Media

Zu Beginn der Tokolyse gab es 2 pathologische Messwerte der A. Umbilicalis (3,7 Prozent; N=54) unter KZT, während es unter LZT nur einen Fall (9,1 Prozent; N=11) gab. Die pathologischen Fälle wurden nach KZT mittels sekundärer Sectio wegen pathologischen CTGs sofort zur Welt gebracht, während sich der Zustand des Fetus unter Langzeittokolyse wieder besserte. LZT scheint diesbezüglich trotz pathologischer fetaler Durchblutung, und auch hier nur in extremen Ausnahmefällen, eine mögliche Alternative zum sofortigen Schwangerschaftsabbruch zu sein.

Kurz vor Geburt hatten 9,1 Prozent (1 Fall; N=14) nach KZT einen pathologischen Pulsatility Index der A. Umbilicalis, während es nach LZT 16,7 Prozent (2 Fälle; N=19) waren. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,432$)

Umgekehrt gab es nur einen Fall mit pathologischem PI der A. Cerebri Media. Dieser fand sich in der Kurzzeitgruppe.

Betrachtet man all diese Fälle, zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Therapieformen. Es kann aufgrund der geringen Fallzahl jedoch keine Aussage getroffen werden, ob die Tokolysedauer einen negativen Einfluss auf die fetale Durchblutung hat.

Sieht man sich die Differenzen der Perzentilenwerte der Arteria Umbilicalis zwischen Beginn der Tokolyse und Geburt an, liegen die Werte nach KZT im Median um 17,5 Perzentilen (-36 - 35) niedriger, als zu Beginn der Tokolyse. Nach LZT scheint es dagegen zu einer Besserung der Durchblutung zu kommen (+10 Perzentilen (-30-55)). Der Unterschied ist jedoch bei kleiner Fallzahl (N=18) nicht signifikant ($p=0,349$) und hat aufgrund der unterschiedlich langen Intervalle von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt, sowie der stark variierenden Therapiedauer in der LZT-Gruppe nur sehr eingeschränkte Aussagekraft. Prospektive Studien mit exakter definierten Studienpopulationen wären hierfür erforderlich.

Bezogen auf die A. Cerebri Media liegen keine Werte für Perzentilendifferenzen vor, womit ein Vergleich von KZT und LZT diesbezüglich nicht möglich ist. Kurz vor Geburt war kein signifikanter Unterschied der ACM-Perfusion nachweisbar ($p=1,000$).

Vergleichbare Studien, die den Effekt von KZT und LZT auf die fetale Perfusion gegenüberstellen, waren nicht zu finden.

4.1.4 IUGR

Das Risiko eines Feten eine IUGR zu entwickeln scheint unter LZT erhöht (10 Prozent vs. 3,5 Prozent unter KZT). Vergleichbare Literatur gab es nicht.

4.1.5 Schwangerschaftsverlängerung

Wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervorgeht, beträgt das Intervall von VBS bis zur Geburt bei KZT im Median 2 Tage. Bei LZT dagegen sind es 7,5, was eine signifikante Differenz von 5,5 Tagen ergibt ($p=0,000$). Im Mittelwert dauerte eine KZT (1,6 Tage) jedoch auch kürzer als LZT (5,4 Tage).

Vom Ende der Tokolyse bis zur Geburt gerechnet waren es bei KZT (0,0 Tage) um 1,5 Tage weniger als bei LZT (1,5 Tage; $p=0,090$). KZT (31. SSW) fand im Schnitt später als LZT (28.SSW) statt. Generell verändert sich das Verhältnis zwischen Kurz- und Langzeittokolyse mit dem Gestationsalter. Prozentuell nimmt die Anzahl kurzer Zyklen im Verlauf zu, während LZT seltener und auch kürzer wird. Daten, die sowohl klinisch nachvollziehbar, als auch identisch mit vergleichbaren Forschungsergebnissen sind [98]. Aktuelle Leitlinien raten von LZT weitestgehend ab, da kein wirklicher Nachweis eines klinischen Nutzens oder einer verringerten Frühgeburtenrate vor der 27. SSW besteht [53, 99, 100]. Der Vergleich mit dieser und anderer Literatur fällt jedoch schwer, da nur selten Fälle mit VBS beschrieben sind. Erschwerend kommt hinzu, dass LZT meist nur gegen Placebo, nicht jedoch gegen KZT getestet wurde und auch die Auswahl der Wehen hemmenden Substanzen beinahe nie identisch mit jenen dieser Arbeit sind.

Die Ergebnisse stimmen jedoch mit einzelnen Studien insofern überein, als dass LZT bei Risikoschwangerschaften die Geburt signifikant verzögern kann [68, 101]. Dass LZT womöglich überhaupt keinen Effekt auf die Schwangerschaftsverlängerung haben könnte, wie andere Publikationen dies beschrieben (Errol R., et al., Combs et. al ,das ACOG) wurde widerlegt [53, 102, 103].

Interessant ist, dass die Dauer der Verabreichung auch Einfluss auf die nachfolgende Wirkung (von Ende der Tokolyse bis Geburt) zu haben scheint. Eindrücklich zeigte sich die zeitliche Differenz zwischen Kurz- (3 Tage (1-52) und Langzeittokolyse (7 Tage (1-35)), wenn der Unterschied größer als ein Tag war ($p=0,036$). Die Ursache dürfte sein, dass Therapieversager und Abbrüche herausfallen. Genauer darauf eingegangen wird im noch folgenden Kapitel 4.2.5.

4.2 Hexoprenalin vs. Atosiban

Durchsucht man die aktuelle Literatur separat nach den beiden Substanzen, so findet man zu Hexoprenalin nur sehr wenig Material (siehe Kapitel **1.10.5**). Von betamimetisch wirksamen Substanzen bei LZT wird in einer Cochrane Analyse aus dem Jahr 2012 aufgrund mangelnder Wirkung deutlich abgeraten. So sollen die verschiedenen Substanzen (Hexoprenalin nicht inkludiert) keinerlei Benefit bezüglich Geburtsgewicht und/oder kindlicher Morbidität bewirken. Auch könne die Verabreichung sehr frühe Frühgeburten (vor der 28. SSW) nicht verhindern. Maternale Tachykardien und hypotone Zustandsbilder seien dagegen signifikant häufiger als unter Placebo aufgetreten. Auf fetale Veränderungen wurde nicht eingegangen [104]. Die mangelhafte Wirkung bei Dauertherapie könnte dabei unter anderem durch Tachyphylaxie bedingt sein [63].

Versucht man hingegen Informationen bezüglich Atosiban zu aggregieren, gelangt man, wie bereits mehrfach in dieser Arbeit, zu den Ergebnissen von Valenzuela et al.. Atosiban wird bei Erhaltungstherapie ein größerer Effekt in der Schwangerschaftsverlängerung als durch Placebo zugesprochen [66].

Laut der "Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group" sind Atosiban und Beta-Mimetika in ihrer Wirksamkeit bezüglich KZT zwar äquivalent, [105] Atosiban sei laut DGGG in seinem Nebenwirkungsprofil jedoch vorzuziehen. Hexoprenalin blieb hierbei ebenfalls unerwähnt, da es in Deutschland nicht zum Einsatz kommt. Wie in Kapitel 1.9.3 beschrieben rät auch die DGGG mangels Effektivitätsnachweis von einer Langzeittokolyse mit betasympathomimetischen Substanzen ab [61]. Zum selben Ergebnis kam eine Metaanalyse bezüglich betamimetischer Substanzen, sowie eine Publikation über Ritodrin (Betamimetikum) [104, 106].

Auch hier wird in keiner der genannten Arbeiten auf den Fetus Bezug genommen, womit der Vergleich schwer fällt.

4.2.1 Amnioninfektionssyndrom

Betrachtet man die Erkrankungshäufigkeit an Amnioninfektionssyndromen, so liegt diese unter Atosiban (15 Prozent) und Hexoprenalin (12 Prozent) bei KZT in etwa gleichauf ($p=0,860$). Nach LZT fand sich unter Hexoprenalin eine höhere Inzidenz pathologischer Fälle (27 Prozent), als unter Atosiban (0 Prozent; $p=0,218$). Erneut lag eine geringe Zahl an LZT-Fällen vor ($N=20$).

4.2.2 Gewichtsveränderung im US

Vergleicht man die Gewichtsveränderungen unter Hexoprenalin-, Atosiban- und Kombinationstherapie, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapieformen. Weder unter KZT noch unter LZT. Die Fallzahl war auch hier gering. Auffällig ist trotz fehlender Signifikanz eine größere Abnahme der Gewichtsperzentilen unter Hexoprenalin nach LZT (-15 Perzentilen) als unter Atosiban (-5 Perzentilen; $p=0,310$).

4.2.3 Perfusion der A. Umbilicalis und der A. Cerebri Media

Vorbestehende Studien konzentrieren sich vorrangig auf KZT. In einer Veröffentlichung von de Heus, et al. zeigte sich kein Unterschied der Gefäßdurchblutung nach Atosiban- oder Nifedipin-Verabreichung [107]. Eine andere Arbeit von 2015 bestätigt das Ergebnis von Nifedipin [108].

Bezüglich betamimetisch wirksamer Substanzen existiert eine Studie von 2013. Sie beschreibt keine Veränderungen der fetalen Durchblutung infolge von KZT mit Fenoterol [109].

Wie im Vergleich von LZT zu KZT wurden zur fetalen Zustandsbestimmung die Dopplermesswerte und -perzentilen verwendet. Insgesamt gab es unter allen KZT-Fällen jeweils nur einen pathologischen Messwert der A. Umbilicalis und der A. Cerebri Media kurz vor Geburt. Beide wurden nach der Verabreichung von Atosiban gemessen, waren jedoch unabhängig voneinander. Dies steht in Einklang mit einer Studie von 2002, welche keine Veränderung der fetalen Durchblutung durch betamimetische Substanzen oder Atosiban beschrieb [63].

Nach LZT wurde die einzig pathologische Messung der A. Umbilicalis in Folge einer Hexoprenalintherapie gefunden. Sie konnte in der Messung der ACM jedoch nicht bestätigt werden, womit keiner der Feten zerebral mangelversorgt war.

Betrachtet man weiter die Veränderung der PI-Perzentilenwerte der A. Umbilicalis und der ACM über die Zeit (von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt), so gab es auch hier nur eine sehr beschränkte Zahl an Fällen. In der KZT-Gruppe gab es keine Fälle mit Hexoprenalintherapie, womit eine Gegenüberstellung mit Atosiban nicht möglich ist. In der LZT Gruppe war sowohl unter Hexoprenalin, als auch unter Atosiban ein Anstieg in den Perzentilenkurven zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen war nicht nachweisbar ($p=0,400$).

Eine Berechnung der Differenz der ACM-Werte in keinem Fall möglich.

Wie schon bei der Gegenüberstellung von KZT und LZT wären auch hier aus oben genannten Gründen prospektive Studien erforderlich.

4.2.4 IUGR

Nach KZT mit Hexoprenalin ereignete sich ein Fall (1,7 Prozent) von IUGR. Mit Atosiban waren es 3 Fälle (7,5 Prozent). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,300$). Nach LZT waren es unter Hexoprenalin 2 Fälle (18,2 Prozent) und unter Atosiban 1 Fall (10 Prozent; $p=0,479$). Vergleichbare Literatur, die dies unterstützen oder widerlegen würde, war nicht zu finden.

4.2.5 Schwangerschaftsverlängerung

Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Dauer der Verabreichung zwischen Atosiban und Hexoprenalin bei KZT ($p=0,040$). Im Normalfall sollte ein Medikament 48 Stunden lang verabreicht werden. Im Median war dies nur unter Atosiban der Fall, während die Therapie unter Hexoprenalin nur 1,5 Tage dauerte. Es kann also davon ausgegangen werden, dass ohne Wechsel unter Hexoprenalin häufiger ein Therapieabbruch geschah. Ein Wechsel des Tokolytikums erfolgte bei KZT häufiger unter Atosiban (21,6 Prozent) als unter Hexoprenalin (4,8 Prozent).

Unter LZT gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verabreichungsdauer. Sowohl Atosiban, als auch Hexoprenalin wurden im Median drei Tage lang verabreicht. Die Interpretation ist jedoch schwierig, da LZT keine definierte Verabreichungsdauer besitzt. Ein Wechsel des Tokolytikums war unter Atosiban mit 40 Prozent häufiger erforderlich, als es das unter Hexoprenalin der Fall war (26,7 Prozent).

Das Potenzial eine Schwangerschaft zu verlängern ist nach KZT bei Atosiban signifikant stärker gegeben, als es dies unter Hexoprenalin der Fall ist ($p=0,000$). Mit Atosiban dauert

das Intervall von VBS bis zur Geburt im Median 4,5 Tage, während es nach Hexoprenalinverabreichung nur 2 Tage waren. Nicht signifikant ($p=0,175$) aber dennoch länger war der zeitliche Unterschied nach LZT: Unter Atosiban waren es 9 und unter Hexoprenalin 4 Tage. Ergebnisse, die mit der Literatur überein stimmen.

Die Zeit von Ende der Tokolyse bis zur Geburt war ebenfalls unter Atosiban länger als unter Hexoprenalin. Signifikant war der Unterschied erneut nur unter KZT ($p=0,020$), nicht jedoch unter LZT ($p=0,120$). Der Grund hierfür könnte die geringe Fallzahl der LZT-Gruppe sein, da der Unterschied von Atosiban zu Hexoprenalin und der Kombinationstherapie signifikant ist ($p=0,046$).

Interessant ist, dass die zusätzlich nach Abschluss der LZT gewonnene Zeit erheblich länger als unter KZT ist. Im Median waren es nach KZT mit Atosiban zwei und mit Hexoprenalin null Tage. Nach LZT waren es 7 (Atosiban) und 1 (Hexoprenalin) Tage. Man könnte daraus schlussfolgern, dass die längere Verabreichung von vor allem Atosiban entweder zu einer molekularen Veränderung im Myometrium führt (Down-Regulation der Oxytocin-Rezeptoren, etc.) oder aber die höhere Anreicherung des Oxytocinantagonisten im Gewebe eine längere Auswaschzeit benötigt.

4.3 Limitationen und Forschungsvorschläge

4.3.1 Mögliche Verfälschung der Daten

- I. Alle beschriebenen Veränderungen im Zeitraum von Beginn der Tokolyse bis kurz vor der Geburt setzen voraus, dass es zum jeweiligen Zeitpunkt mindestens eine US-Untersuchung gab. Da jedoch (v.a. bei KZT) sehr häufig zu kurzfristig für ein zweites Vergleichsultraschall geboren wurde, könnte der Mangel an diesen Daten die Ergebnisse verfälschen. Eine prospektive Studie mit vordefinierten US-Untersuchungen könnte hier genauere Erkenntnisse liefern.

- II. In der Kombinationsgruppe ist fraglich, ob bei absolutem Versagen des ersten Tokolytikums, die additive Auswertung mit einem zweiten Zyklus (mit einer neuen Substanz) als Langzeittokolyse sinnhaft ist. Würde man die ersten wirkungsfreien Tage innerhalb der Kombinationsgruppe abziehen, und die Tokolysedauer erst ab Erstgabe des neuen, wirksamen Tokolytikums gerechnet werden, hätte man bedeutend weniger Langzeitfälle und unter Umständen ein zur Gänze anderes Ergebnis. Dieser Beweis wäre ein spannendes Thema für eine weitere Arbeit.

4.3.2 Offene Fragen

- I. Wie groß der Einfluss von LZT und KZT auf die Veränderung der fetalen Durchblutung des Kindes wirklich ist, kann aufgrund der geringen Fallzahl nur sehr eingeschränkt beurteilt werden. Prospektive Studien zur genaueren Evaluation wären anzustreben.
- II. Ob und wie Tokolyse bei vorzeitigen Wehen und VBS zu erfolgen hat, kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden, da auch auf Mutter und Neugeborenes Rücksicht genommen werden muss. Die Ergebnisse diesbezüglich sind Gegenstand zweier parallel laufender Diplomarbeiten.
- III. Da Atosiban auch nach Beendigung der Tokolyse noch länger auf das Myometrium zu wirken scheint, wäre es interessant, ob dies auch zu einer erhöhten Nachblutungsgefahr für Mütter führen kann. Auch die Frage nach einer myometralen Oxytocinrezeptor-Downregulation durch Atosiban, konnte mit bestehender Literatur nicht geklärt werden, womit dies Thema neuer zellulärer Forschung sein könnte.

5 Conclusio

Zusammenfassend kann über Feten mit Tokolyse nach VBS gesagt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen LZT und KZT bezüglich der Zahl an Amnioninfektionssyndromen oder der Gewichtsperzentilendifferenzen gefunden werden konnte. Prozentuell gab es mehr Fälle von An- und Oligohydramnion nach KZT als nach LZT. Eine höhere Anzahl pathologischer, doppler-sonographischer Messungen der Arteria Umbilicalis, sowie ein gehäuftes Auftreten von Fällen mit IUGR waren nach LZT zu finden. Keiner dieser Unterschiede war signifikant. LZT verzögert die Geburt signifikant länger, als KZT hierzu in der Lage ist.

Demnach scheint das Therapieprinzip der LZT nicht der KZT überlegen, weil das Hauptziel der tokolytisch verlängerten Schwangerschaft die regelrechte Gewichtszunahme des Feten ist. LZT führt zwar zu einer signifikanter Verzögerung der Geburt, sie scheint jedoch zu einer Abflachung der fetalen Wachstumskurve bis hin zu einem erhöhten Risiko einer IUGR zu führen. Dies steht in Einklang mit aktueller wissenschaftlicher Literatur.

Solange KZT dem Zweck dient, die Geburt im Sinne der Kortikosteroidverabreichung um 48 Stunden zu verzögern, sind sich Atosiban und Hexoprenalin ebenbürtig. Mehr Tokolyseabbrüche gab es zwar unter Hexoprenalin, das Tokolytikum musste hingegen häufiger unter Atosiban gewechselt werden. Die H0-Hypothese hat sich diesbezüglich bestätigt.

Der fetale Vorteil von Atosiban liegt in der um 2 Tage signifikant längeren Dauer von Beendigung der Tokolyse an bis zur Geburt .

Obwohl die Fallzahlen sehr gering waren und kein Ergebnis durch signifikante Unterschiede überzeugen konnte, fällt auf, dass Atosiban stets bessere Ergebnisse lieferte als eine Therapie mit Hexoprenalin. Der prozentuelle Anteil an Feten mit An- oder Oligohydramnion, sowie mit Amnioninfektionssyndromen war unter Hexoprenalin höher als unter Atosiban. Auch die fetale Gewichtsentwicklung scheint unter Hexoprenalin bis hin zu einem häufigeren Auftreten von IUGR beeinträchtigt.

Nach der Therapie mit Atosiban bedurfte es seltener eines Wechsels auf Hexoprenalin, als dies umgekehrt der Fall war. Eine größeres Potenzial zur Geburtsverzögerung hat Atosiban. Dies zeigt sich sowohl von VBS, als auch von Ende der Tokolyse bis zur Geburt.

Es bestehen also deutliche Unterschiede zwischen Atosiban und Hexoprenalin bei LZT. Die H0-Hypothese ist daher abzulehnen. Auch wenn die Unterschiede in den Ergebnissen großteils nicht signifikant sind, so scheint die Schwangerschaftsverlängerung mit Atosiban schonender auf den Zustand des Feten zu wirken. Effektiver in seiner geburtsverzögernden Wirkung ist Atosiban in jedem Fall. Beide Folgerungen stehen im Einklang mit aktueller Literatur.

Literaturverzeichnis

1. Schneider, H., P. Husslein, and K.-T.M. Schneider, *Die Geburtshilfe*. 2006: Springer.
2. Pfleiderer, A., M. Kaufmann, and M. Breckwoldt, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5 ed. 2007: Georg Thieme Verlag.
3. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. The Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
4. Simmons, L.E., et al., *Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions*. Seminars in Perinatology, 2010. **34**(6): p. 408-415.
5. Schleussner, E., *The prevention, diagnosis and treatment of premature labor*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(13): p. 227-35; quiz 236.
6. Blencowe, H., et al., *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. The Lancet, 2012. **379**(9832): p. 2162-2172.
7. Papachatzki, E., et al., *Pre-pregnancy obesity: maternal, neonatal and childhood outcomes*. J Neonatal Perinatal Med, 2013. **6**(3): p. 203-16.
8. Rubens, C.E., et al., *Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic*. Science Translational Medicine, 2014. **6**(262): p. 262sr5-262sr5.
9. Zeitlin, J., et al., *Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk?* Hum Reprod, 2002. **17**(10): p. 2762-8.
10. Romero, R., S.K. Dey, and S.J. Fisher, *Preterm labor: one syndrome, many causes*. Science, 2014. **345**(6198): p. 760-5.
11. Klinke, R. and R. Baumann, *Physiologie*. 2010, Stuttgart [u.a.: Thieme.
12. Mendelson, C.R., *Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor*. Mol Endocrinol, 2009. **23**(7): p. 947-54.
13. Norman, J.E., et al., *Inflammatory pathways in the mechanism of parturition*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2007. **7**(Suppl 1): p. S7-S7.
14. Arrowsmith, S. and S. Wray, *Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium*. J Neuroendocrinol, 2014. **26**(6): p. 356-69.
15. Millar, L.K., L. DeBuque, and D.A. Wing, *Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth*. J Perinat Med, 2003. **31**(1): p. 41-6.
16. Barros Fde, C., J.R. Kunzle, and A. Ribeiro Filho Jdo, *[Acute appendicitis in pregnancy]*. Rev Paul Med, 1991. **109**(1): p. 9-13.
17. Maccato, M.L., et al., *Preterm labor and maternal hypoxia in patients with community-acquired pneumonia*. Infect Dis Obstet Gynecol, 1996. **4**(4): p. 221-4.
18. Bobetsis, Y.A., S.P. Barros, and S. Offenbacher, *Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications*. J Am Dent Assoc, 2006. **137** **Suppl**: p. 7s-13s.
19. Phillippe, M., M. Elovitz, and T. Saunders, *Thrombin-stimulated uterine contractions in the pregnant and nonpregnant rat*. J Soc Gynecol Investig, 2001. **8**(5): p. 260-5.
20. O'Sullivan, C.J., et al., *Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **190**(4): p. 1098-1105.
21. Mackenzie, A.P., et al., *Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3*

- (stromelysin-1) expression. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **191**(6): p. 1996-2001.
22. Iams, J.D., et al., *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network.* N Engl J Med, 1996. **334**(9): p. 567-72.
 23. Arisoy, R. and M. Yayla, *Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix.* J Pregnancy, 2012. **2012**: p. 201628.
 24. Wen, S.W., et al., *Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome.* Semin Fetal Neonatal Med, 2004. **9**(6): p. 429-35.
 25. Seelbach-Goebel, B., *Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2013. **73**(12): p. 1218-1227.
 26. Blencowe, H., et al., *Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births.* Reproductive Health, 2013. **10**(Suppl 1): p. S2-S2.
 27. Morken, N.-H., *Preterm birth: new data on a global health priority.* The Lancet, 2012. **379**(9832): p. 2128-2130.
 28. *Frühgeborene - Statistik Austria.* 2015 [24.01.2016]; Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/fruehgeborene/index.html.
 29. Behrman RE, B.A., *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Washington (DC): National Academies Press (US); Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, 2007.
 30. Kirschner, W., H. Halle, and M.-A. Pogonke, *Costs of preterm and term deliveries and the effectiveness and efficiency of prevention programmes as exemplified by the BabyCare Programme.* Prävention und Gesundheitsförderung, 2008. **4**(1): p. 41-50.
 31. Dilek, T.U., et al., *Progressive cervical length changes versus single cervical length measurement by transvaginal ultrasound for prediction of preterm delivery.* Gynecol Obstet Invest, 2007. **64**(4): p. 175-9.
 32. Tongsong, T., et al., *Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery.* Obstet Gynecol, 1995. **86**(2): p. 184-7.
 33. Fukami, T., et al., *Is transvaginal ultrasonography at mid-trimester useful for predicting early spontaneous preterm birth?* J Nippon Med Sch, 2003. **70**(2): p. 135-40.
 34. Barber, M.A., et al., *Preterm delivery and ultrasound measurement of cervical length in Gran Canaria, Spain.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2010. **108**(1): p. 58-60.
 35. Albu, A.R., et al., *Growth assessment in diagnosis of Fetal Growth Restriction. Review.* J Med Life, 2014. **7**(2): p. 150-4.
 36. Hadlock, F.P., et al., *Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters.* J Clin Ultrasound, 1983. **11**(6): p. 313-6.
 37. Berkley, E., S.P. Chauhan, and A. Abuhamad, *Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012. **206**(4): p. 300-308.
 38. Villar, J., et al., *The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(10): p. 781-92.

39. Figueras, F. and E. Gratacós, *Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol*. Fetal Diagnosis and Therapy, 2014. **36**(2): p. 86-98.
40. Morris, R.K., et al., *Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(2): p. 135-42.
41. Alfirevic, Z., T. Stampalija, and G.M. Gyte, *Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **11**: p. Cd007529.
42. Morris, R.K., et al., *Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2012. **165**(2): p. 141-155.
43. Iams, J.D., et al., *Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth*. The Lancet. **371**(9607): p. 164-175.
44. Burguet, A., et al., *The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study*. Bjog, 2004. **111**(3): p. 258-65.
45. Polyzos, N.P., et al., *Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **341**: p. c7017.
46. Horton, A.L. and K.A. Boggess, *Periodontal disease and preterm birth*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012. **39**(1): p. 17-23, vii.
47. Lu, M.C., et al., *Preconception care between pregnancies: the content of internatal care*. Matern Child Health J, 2006. **10**(5 Suppl): p. S107-22.
48. *Gesundheit und Gesundheitsförderung*. [cited 2016 25.01.2016]; Available from: http://www.bmg.gv.at/home/Gesundheit_und_Gesundheitsfoerderung#f5.
49. Thinkhamrop, J., et al., *Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **6**: p. Cd002250.
50. Simcox, R., et al., *Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: A meta-analysis*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007. **47**(5): p. 368-377.
51. Rath, W., U. Gembruch, and S. Schmidt, *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung*. 2010: Thieme.
52. fAlthuisius, S.M. and H.P. van Geijn, *Strategies for prevention—cervical cerclage*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. **112**: p. 51-56.
53. *Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor*. Obstet Gynecol, 2016. **127**(1): p. e29-38.
54. Ballard, P.L. and R.A. Ballard, *Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(1): p. 254-62.
55. Roberts, D. and S. Dalziel, *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. Cd004454.
56. Brownfoot, F.C., C.A. Crowther, and P. Middleton, *Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. Cd006764.
57. Crowther, C.A., et al., *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **7**: p. Cd003935.
58. Baltzer, J., *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: das komplette Praxiswissen in einem Band ; 321 Tabellen*. 2006: Thieme.

59. *ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor.* Obstet Gynecol, 2003. **101**(5 Pt 1): p. 1039-47.
60. Br, C., et al. *Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft.* OEGGG 2005; Available from: <http://www.frauenarzt.de/1/2007PDF/07-01/2007-01-oeggg-leitlinie.pdf>.
61. *Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt.* DGGG 2006; Available from: http://www.agmf.de/_download/unprotected/g_04_03_01_medikamentoese_wehenhemmung.pdf.
62. Rath, W., *Dauertokolyse zwischen klinischer Praxis und evidence-based medicine.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2007. **67**(01): p. 28-32.
63. JEYABALAN, A.M.C., STEVE N. MD, *Pharmacologic Inhibition of Preterm Labor.* Clinical Obstetrics & Gynecology, 2002. **45**(1): p. 99-113.
64. Salas, A.A., et al., *Gestational age and birthweight for risk assessment of neurodevelopmental impairment or death in extremely preterm infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016.
65. Kim, A. and J.Y. Shim, *Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labour: oxytocin antagonists and calcium channel blockers.* Bjog, 2006. **113 Suppl 3**: p. 113-5.
66. Valenzuela, G.J., et al., *Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group.* Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(5): p. 1184-90.
67. Thornton, J.G., *Maintenance tocolysis.* Bjog, 2005. **112 Suppl 1**: p. 118-21.
68. Takagi, K. and T. Satoh, *Is long-term tocolysis effective for threatened premature labour?* J Int Med Res, 2009. **37**(1): p. 227-39.
69. Hubinont, C. and F. Debieve, *Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis.* J Pregnancy, 2011. **2011**: p. 941057.
70. van Iddekinge, B., et al., *Pulmonary oedema after hexoprenaline administration in preterm labour. A report of 4 cases.* S Afr Med J, 1991. **79**(10): p. 620-2.
71. Frambach, T., et al., *Self-limitation of intravenous tocolysis with beta2-adrenergic agonists is mediated through receptor G protein uncoupling.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2882-7.
72. Heilmann, L. and U. Siekmann, *[Hexoprenaline--a new tocolytic for treatment of premature labor].* Arzneimittelforschung, 1985. **35**(5): p. 857-61.
73. Gummerus, M., *[Tocolysis with hexoprenalin and salbutamol in a clinical comparison].* Geburtshilfe Frauenheilkd, 1983. **43**(3): p. 151-5.
74. Heilmann, L., U. Siekmann, and H. Ludwig, *[Hemodynamic changes during tocolysis with hexoprenaline and fenoterol].* Z Geburtshilfe Perinatol, 1983. **187**(1): p. 11-6.
75. Lipshitz, J., P. Baillie, and D.A. Davey, *A comparison of the uterine beta2-adrenoreceptor selectivity of fenoterol, hexoprenaline, ritodrine and salbutamol.* S Afr Med J, 1976. **50**(49): p. 1969-72.
76. Romero, R., et al., *An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000. **182**(5): p. 1173-1183.
77. Husslein, P., et al., *Atosiban versus usual care for the management of preterm labor.* Journal of perinatal medicine, 2007. **35**(4): p. 305-313.

78. *Tractocile : EPAR - Product Information*. [cited 2016 19.01.2016]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000253/WC500040495.pdf.
79. Manuck, T.A., *Pharmacogenomics of preterm birth prevention and treatment: a review*. Bjog, 2015.
80. Tsatsaris, V., et al., *Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis I*. Obstetrics & Gynecology, 2001. **97**(5, Part 2): p. 840-847.
81. Crowther, C.A., et al., *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **8**: p. Cd001060.
82. Haas, D.M., et al., *Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis*. Bmj, 2012. **345**: p. e6226.
83. Hammers, A.L., L. Sanchez-Ramos, and A.M. Kaunitz, *Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(4): p. 505.e1-13.
84. Smith, G.N., et al., *Secondary analysis of the use of transdermal nitroglycerin for preterm labor*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(6): p. 565.e1-6.
85. Mercer, B.M., *Preterm premature rupture of the membranes*. Obstetrics & Gynecology, 2003. **101**(1): p. 178-193.
86. Verma, U., N. Goharkhay, and S. Beydoun, *Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation—Maternal and neonatal outcome*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2006. **128**(1–2): p. 119-124.
87. Lannon, S.M., et al., *Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes*. Reprod Sci, 2014. **21**(10): p. 1215-27.
88. Ramsey, P.S., et al., *Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(4): p. 1162-6.
89. Johnson, C.T., A. Farzin, and I. Burd, *Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2014. **41**(4): p. 649-669.
90. (federführend), P.D.V.R., et al. *Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung*. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2001; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf.
91. Mackeen, A.D., et al., *Tocolytics for preterm premature rupture of membranes*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2**: p. Cd007062.
92. Mylonas, P.D.m.h.K.F.D.A.G.D.I. *Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung*. DGGG 2010; Available from: [http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?tx_damfrontend_pi1=&tx_damfrontend_pi1\[catPlus\]=&tx_damfrontend_pi1\[catEquals\]=68&tx_damfrontend_pi1\[catMinus\]=&tx_damfrontend_pi1\[catPlus_Rec\]=&tx_damfrontend_pi1\[catMinus_Rec\]=&tx_damfrontend_pi1\[treeID\]=3076&tx_damfrontend_pi1\[id\]=573](http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?tx_damfrontend_pi1=&tx_damfrontend_pi1[catPlus]=&tx_damfrontend_pi1[catEquals]=68&tx_damfrontend_pi1[catMinus]=&tx_damfrontend_pi1[catPlus_Rec]=&tx_damfrontend_pi1[catMinus_Rec]=&tx_damfrontend_pi1[treeID]=3076&tx_damfrontend_pi1[id]=573).
93. Navathe, R. and V. Berghella, *Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going?* Am J Perinatol, 2016. **33**(3): p. 229-35.

94. Mercer, B.M., et al., *The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: Impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006. **194**(2): p. 438-445.
95. Xie, A., et al., *Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis*. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 390-5.
96. Marret, H., et al., [*Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1998. **27**(7): p. 665-75.
97. Allen, S.R., *Tocolytic therapy in preterm PROM*. Clin Obstet Gynecol, 1998. **41**(4): p. 842-8.
98. Diguisto, C., et al., *Individual and organisational determinants associated with maintenance tocolysis in the management of preterm labour: a multilevel analysis*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e50788.
99. Gynaecologists, R.C.o.O.a. *tocolysis for women in preterm labour*. 2011; Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg1b26072011.pdf>.
100. D'Ercole, C., et al., [*Tocolysis: indications and contraindications. When to start and when to stop*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2002. **31**(7 Suppl): p. 5s84-95.
101. Plummer, C.P., *Evaluation of maternal and neonatal outcomes after maintenance tocolysis: a retrospective study*. J Obstet Gynaecol Res, 2012. **38**(1): p. 198-202.
102. Norwitz, E.R., M.O. Bahtiyar, and B.M. Sibai, *Defining standards of care in maternal-fetal medicine*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **191**(4): p. 1491-1496.
103. Combs, C.A., et al., *Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **190**(6): p. 1723-1728.
104. Dodd, J.M., C.A. Crowther, and P. Middleton, *Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd003927.
105. *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group*. Bjog, 2001. **108**(2): p. 133-42.
106. Lewis, R., et al., *Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(4 Pt 1): p. 834-7.
107. de Heus, R., et al., *The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(6): p. 485-90.
108. Ulubasoglu, H., et al., *The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries*. J Clin Ultrasound, 2015. **43**(5): p. 322-6.
109. Grzesiak, M., et al., *48-hours administration of fenoterol in spontaneous preterm labor - Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation*. Neuro Endocrinol Lett, 2013. **34**(6): p. 553-8.