Aus dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. S. Schmidt
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH Standort Marburg

# Bewertung quantitativer sonografischer Gewebetypisierung und Längenbestimmung der Cervix uteri als neuer Prädiktor für Cervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

**Annette Römer**

aus Gießen

**Marburg 2006**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 29.03.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. med. S. Schmidt
1. Korreferent: Prof. Dr. med. P. Czekelius

# Inhaltsverzeichnis


**1. Einleitung**

| | | |
|---|---|---|
| 1.1 | Schwangerschaft | 1 |
| 1.1.1 | Embryogenese und Fetalentwicklung | 1 |
| 1.1.2 | Feto-plazento-maternale Einheit | 1 |
| 1.1.3 | Fruchtwasser | 2 |
| 1.1.4 | Schwangerschaftsrelevante Erkrankungen der Mutter | 3 |
| 1.2 | Frühgeburtlichkeit | 6 |
| 1.2.1 | Entstehungsmechanismen einer Frühgeburt | 8 |
| 1.2.2 | Frühgeburt und aszendierende Infektionen | 12 |
| 1.3 | Zervix | 14 |
| 1.3.1 | Zervixlänge | 14 |
| 1.3.2 | Zervixreifung | 16 |
| 1.4 | Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft | 17 |
| 1.5 | Geburtshilfliche Operationen | 19 |
| 1.6 | Ultraschall | 25 |
| 1.6.1 | Definition der Sonographie und ihre physikalischen Grundlagen | 25 |
| 1.6.2 | Schalleffekte im Gewebe | 26 |
| 1.6.3 | Erzeugung und Empfang von Ultraschallwellen | 27 |
| 1.7 | Graustufenanalyse | 28 |
| 1.7.1 | Prinzip der Graustufenanalyse | 28 |
| 1.7.2 | Fehlerquellen der Graustufenanalyse | 29 |
| 1.7.3 | Entwicklung und Stand der Graustufenanalyse | 29 |
| 1.7.4 | Graustufenanalyse in der Gynäkologie | 31 |
| 1.7.5 | Graustufenanalyse in der Kardiologie | 31 |
| 1.7.6 | Graustufenanalyse der Leber, Milz, Lymphknoten, Schilddrüse | 32 |
| 1.8 | Fragestellung | 35 |

**2. Material und Methoden**

2.1 Vaginale Untersuchungen 36

2.2 Sonographische Zervixlängenbestimmung und Grauwertanalyse 37

2.3 Studiendesign 41

2.4 Datenerfassung 42

2.5 Labormaterial und Geräte 43

2.6 Datenauswertung

2.7 Statistische Auswertung 44

**3. Ergebnisse** 45

**4. Diskussion** 52

**5. Zusammenfassung** 56

**6. Literaturverzeichnis** 58

**7. Formulare**

Patientinnenaufklärungsbogen 67

Anforderungsformular für die Ultraschalluntersuchung 69

Anforderungsformular für das Labor 70

Auszug aus dem Mutterpass 71

**8. Anhang**

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer 73

8.2 Lebenslauf 74

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung 75

8.4 Danksagung 76

**Abkürzungen**

| | |
|---|---|
| **ALAT** | Alaninaminotransferase |
| **ASAT** | Aspartataminotransferase |
| **ß-HCG** | Beta-human chorionic gonadotropine |
| **BMI** | Body Mass Index |
| **CT** | Computertomographie |
| **CRH** | Corticotropin-releasing Hormon |
| **CTG** | Cardiotokographie |
| **DHEA-S** | Dehydroepiandrosteronsulfat |
| **EPH-Gestose** | Edema-proteinuria-hypertension-Gestose |
| **GWE** | Grauwerteinheit |
| **HELLP-Syndrom** | Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets-Syndrom |
| **HES** | Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen |
| **IL** | Interleukin |
| **I-Linie** | Interspinalebene |
| **i.v.** | intravenös |
| **KI** | Konfidenzintervall |
| **LDH** | Laktatdehydrogenase |
| **mean** | mittlere |
| **mRNA** | messenger ribonucleid acid |
| **MHz** | Megahertz |
| **MRT** | Magnetresonanztomogramm |
| **PG-E 2** | Prostaglandin E2 |
| **PG-F2α** | Prostaglandin F2α |
| **p.c.** | post conceptionem |
| **p.m.** | post menstruationem |
| **ROI** | region of interest |
| **SP** | Standardabweichung |
| **SSW** | Schwangerschaftswoche |
| **sup.** | Suppositorium |
| **TNF-α** | Tumornekrosefaktor-α |

# 1. Einleitung

## 1.1 Schwangerschaft

### 1.1.1 Embryogenese und Fetalentwicklung

Die Embryogenese beginnt mit dem Zeitpunkt der Befruchtung und umfasst die verschiedenen Entwicklungsstadien von der Zygote bis zum Abschluss der Organogenese am Ende der 12. Schwangerschaftswoche post conceptionem. In der anschließenden Fetalperiode findet bis zur Geburt die zunehmende Differenzierung und Ausreifung der angelegten Organsysteme statt. Ab der 6./7. SSW lassen sich per Ultraschall erste Herzaktionen des Embryos nachweisen. Embryonale Bewegungen sieht man ab der 8./9. SSW post menstruationem, wobei man zu diesem Zeitpunkt eine Körperlänge (Scheitel-Steiß-Länge) von 20-30 mm misst. Bis zum Geburtstermin in der 40. SSW erreichen die Kinder eine durchschnittliche Scheitel-Fersen-Länge von 48-54 cm und ein Gewicht zwischen 2800-4100g [Diedrich K. et al, 2000].

### 1.1.2 Feto-plazento-maternale Einheit

Ab dem 10. Entwicklungstag erfolgt die Ausbildung der Plazenta. Sie besteht aus der Placenta materna, der Basalplatte, die aus dem Endometrium hervorgeht und der Placenta fetalis, der Chorionplatte, die vom kindlichen Trophoblasten gebildet wird. Die fetalen Zotten wachsen trabekelartig in das Endometrium hinein, wobei der mütterliche und kindliche Blutkreislauf jedoch durch die Plazentaschranke getrennt sind. Es entsteht dadurch im Laufe der Schwangerschaft eine Austauschoberfläche von 15 m². Die Plazentaschranke besteht aus zwei verschiedenen Zellformen, dem Gefäßendothel und dem Trophoblasten. Dieser wird unterteilt in den inneren Zytotrophoblasten und den äußeren Synzytiotrophoblasten, der den Abschluß zum intervillösen Raum bildet. Der Austausch erfolgt dort zum einen passiv per Diffusion, sowie als aktiver Transport, z.B.: für Lipide, Proteine oder Hormone enzymatisch oder per Pinozytose. Die hochdifferenzierten Synzytiotrophoblastenzellen produzieren weiterhin ß-HCG und Humanes-Plazenta-Laktogen, Gonadotropin-releasing Hormon und Proteohormone, sowie aus mütterlichen und kindlichen Vorstufen Steroidhormone.

Die plazentar gebildeten Hormone werden sowohl in den mütterlichen als auch in den kindlichen Kreislauf ausgeschüttet und beeinflussen jeweils den hormonellen Regelkreislauf.
Die Plazenta ist das zentrale Ernährungs-, Ausscheidungs- und Stoffwechselorgan des Feten und stellt sich mit parallel wachsender Größe, Gewicht und Funktionskapazität, sowie zunehmender Ausreifung auf die kindlichen Bedürfnisse ein. Zur Überprüfung ihrer Leistungsfähigkeit kann man die Hormonsyntheserate bestimmen, z.B.: Humanes-Plazenta-Laktogen [Diedrich K. et al, 2000].

### 1.1.3 Fruchtwasser

Das Fruchtwasser ist eine klare, bei Übertragung oder Infektion trübe Flüssigkeit mit einem normalen pH-Wert von 7,0 und einem durchschnittlichen Proteingehalt von 500 mg/dl. Es schützt den Feten vor möglichen Verletzungen, ermöglicht ihm eine freie Beweglichkeit, dient dem Austausch von Nährstoffen, sowie dem Abtransport von Stoffwechselprodukten.
Man nimmt an, dass das Fruchtwasser zu Beginn der Schwangerschaft vom Amnionepithel aus mütterlichem Plasma filtriert wird. Ab der 12. SSW p. m. werden zusätzlich pro Tag ca. 40 ml von den kindlichen Nieren gebildet, sowie gegen Ende der Schwangerschaft Flüssigkeit über die kindliche Lunge sezerniert. Die Lehrmeinungen bezüglich der Produktionsorte differieren jedoch. Die Fruchtwassermenge ist abhängig vom Gestationsalter, vom Fetalgewicht sowie dem Gewicht der Plazenta. Bis zur 36. SSW nimmt sie kontinuierlich auf ca. 1000 ml zu und reduziert sich dann zum Geburtstermin wieder leicht auf ca. 800 ml. Innerhalb von 24 Stunden wird die gesamte Fruchtwassermenge einmal komplett ausgetauscht. Durch Produktions- oder Resorptionsstörungen kann es zu Volumenabweichungen kommen. Dies kann ein Hinweis für mütterliche oder kindliche Erkrankungen sein. Ein Oligohydramnion (<100 ml) entsteht häufig bei Missbildungen des fetalen Urogenitaltraktes mit verminderter Urinproduktion, sowie bei stark ausgeprägter Plazentainsuffizienz. Ein vorzeitiger Blasensprung sollte differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ursächlich für ein Polyhydramnion (>2000 ml) können zum Beispiel fetale Missbildungen wie Neuralrohrdefekte (Anenzephalus, Spina bifida), Herzvitien, gastrointestinale Atresien, und Störungen des fetalen Schluckaktes sein, sowie mütterliche Erkrankungen wie

Diabetes, Infektionen, oder Blutgruppenunverträglichkeit. Ein Polyhydramnion ist ein Risikofaktor für die Entstehung vorzeitiger Wehen, vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtlichkeit.

**Amniozentese**

Die Amniozentese ist eine meist ambulant unter sonographischer Sicht durchgeführte transabdominale Punktion des Fruchtwassers. Es wird dabei ca. 16 ml Fruchtwasser entnommen. Die zwischen der 14.-18. SSW durchgeführte Amniozentese dient hauptsächlich der Überprüfung des Karyotyps und der Genetik, sowie der Diagnostik von α-Fetoprotein. Dieses kann bei Erhöhung ein Hinweis für Neuralrohrdefekte, wie Spina bifida oder Anencephalie sein. Erniedrigte Werte können auf ein Down-Syndrom hindeuten.

In der Spätschwangerschaft kann man die Amniozentese bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom zum Keimnachweis, oder zur Zytokinbestimmung nutzen.

### 1.1.4 Schwangerschaftsrelevante Erkrankungen der Mutter

**Diabetes mellitus**

Der Diabetes mellitus ist eine chronische endokrine Erkrankung, des Kohlenhydratstoffwechsels. Sie beruht auf einem relativen oder absoluten Insulinmangel. Während der Schwangerschaft sollten orale Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffpräparate aufgrund der teratogenen Wirkung auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Im ersten Trimester der Schwangerschaft führen die ansteigenden Östrogen und Progesteronwerte zu einer Stimulation der endogenen Insulinsekretion, bei gesteigertem peripherem Glukosebedarf, was häufig Hypoglykämien zur Folge hat. Daher reduziert sich der Insulinbedarf der Schwangeren im 1. Trimenon. Mit dem weiteren Plazentawachstum und zunehmender Produktion von Cortisol sowie Humanem-Plazenta-Laktogen als Gegenspieler des Insulins erhöht sich im 2. Trimenon der Insulinbedarf um ca. 30 %. Da die mütterliche Glukose durch Carrier-vermittelte Diffusion zum Feten gelangt, sollte durch intensivierte Insulintherapie und Diabetesdiät ein ausgeglichener Glukosehaushalt angestrebt werden, da mütterliche Hyperglykämien in Folge zu fetalen Hyperglykämien führen. Dies stimuliert die kindlichen B-Zellen des

Pankreas, wodurch es im Verlauf zu einer B-Zell-Hyperplasie mit fetaler Hyperinsulinämie kommen kann. Fetale Hyperinsulinämien bedingen ein erhöhtes fetales Risiko für Makrosomie durch Insulinmast, kongenitale Fehlbildungen, fetale Hypoxie, Frühgeburtlichkeit und (ab der 40. SSW) intrauterinen Fruchttod, Atemnotsyndrom, postpartale Hypoglykämie, etc..

Schwangere Diabetikerinnen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Blasen- und Harnwegsinfektionen, sowie einer Pyelonephritis. Ca. 25 % aller schwangeren Diabetikerinnen entwickeln im 3. Trimenon eine Hypertonie [Diedrich K. et al, 2000].

**Gestationsdiabetes**

Der Gestationsdiabetes ist eine Kohlenhydratstoffwechselstörung mit pathologischem Glukosetoleranztest. Sie tritt in der Schwangerschaft erstmalig auf und normalisiert sich postpartal meist wieder. 50 % der Patientinnen mit pathologischem Glukosetoleranztest entwickeln jedoch innerhalb von 15 Jahren einen manifesten Diabetes mellitus.

Beim Gestationsdiabetes handelt es sich um eine periphere Insulinresistenz, da bei postprandialer Hyperglykämie auch die Insulinwerte erhöht sind. Die Pathophysiologie, fetalen Risiken und Therapie unterscheiden sich nicht von denen eines manifesten Diabetes mellitus, jedoch besteht kein erhöhtes Risiko für kindliche Fehlbildungen.

**Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES)**

Ab wiederholt und zu verschiedenen Tageszeiten gemessenen Blutdruckwerten von >140/90 mmHg geht man von einer Hypertonie aus. In 5–20 % aller Schwangerschaften treten hypertensive Erkrankungen auf. Die drei häufigsten Formen sind:

- Akute schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (5 %)
- Chronische essentielle Hypertonie (25 %)
- Präeklampsie (70 %)

Die chronische Hypertonie besteht bereits vor der Schwangerschaft oder entwickelt sich vor der 20. SSW. Es gibt verschiedene Ursachen der Hypertonie. Sie kann renal, endokrin oder essentiell bedingt sein und ist die Folge eines erhöhten peripheren Widerstands, und/oder eines erhöhten Herzzeitvolumens. Entwickeln die Patientinnen zur Hypertonie eine Proteinurie bezeichnet man dies als Pfropf-präeklampsie.

Die Präeklampsie (veraltete Begriffe: EPH-Gestose, Spätgestose, Toxämie) ist ein komplexes klinisches Syndrom dessen Pathogenese bis jetzt noch nicht gänzlich geklärt wurde. Man geht davon aus, dass sie durch einen generellen Vasospasmus und bei erhöhter Sensibilität für vasoaktive Substanzen wie Thromboxan und Angiotensin-II in Gefäßen entsteht. Daher können alle Organe betroffen sein. Die Kardinalsymptome sind:

| Schweregrad | **Hypertonie** | **Proteinurie** |
|---|---|---|
| Leicht | > 140/90 mm Hg | < 3 g/l 24-h-Urin |
| Mittelschwer | > 160/100 mm Hg | 3-5 g/l 24-h-Urin |
| Schwer | > 180/110 mm Hg | > 5 g/l 24-h-Urin |

**Tabelle 1:** Blutdruckwerte und Proteinurie im 24-h Urin bei unterschiedlichen Schweregraden der Präeklampsie

Plazentar führt der Vasospasmus zu einer Minderperfusion mit der Gefahr für Permeabilitätsstörungen, die eine intrauterine Wachstumsretardierung oder eine vorzeitige Plazentalösung bedingen können. Renal kann der Vasospasmus eine glomeruläre Endotheliose auslösen mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate bis hin zum akuten Nierenversagen. Es besteht das Risiko für die Entwicklung eines HELLP-Syndroms.

Das HELLP-Syndrom ("**H**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelets") ist eine schwer verlaufende Variante der Präeklampsie. Es entwickelt sich bei 0,5 % aller hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, meist in der 34. SSW [Herold, G et al 2004]. Klinisches Leitsymptom ist der durch eine Leberkapselspannung ausgelöste rechtsseitige Oberbauchschmerz. Laborchemisch findet man eine Erhöhung der Transaminasen: ALAT, ASAT, und seltener auch eine Bilirubinämie, Thrombozytopenien (< 100.000/mm³) und Hämolysezeichen wie LDH-erhöhung und Haptoglobinabfall. Dies erhöht die mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität. Daher sollte die Patientin stabilisiert werden und dann per Sectio caesarea entbunden werden.

**Vaginale Infektionen**

Eine bakterielle Kolpitis ist die häufigste Ursache für Fluor vaginalis. Sie wird definiert als das Vorhandensein von drei der folgenden Symptome:

- vermehrter, kerniger, oder gräulicher Fluor
- unangenehmer, fischartiger, sich nach Zugabe von KOH verstärkender Geruch
- pH-Wert > 4,7
- „Clue cells“ im Nativpräparat

Die Patientinnen bemerken zusätzlich Pruritus und brennende Schmerzen im Vaginalbereich.

Ausgelöst wird diese Infektion häufig durch Gardnarella vaginalis (62 %), sowie Chlamydia Trachomatis (12 %), Enterokokken und ß-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B, wobei letztere in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergehen. Häufig treten auch Mischinfektionen mit begleitender Soorkolpitis auf. Fluor vaginalis ist zu 21 % durch Candidaarten bedingt. Im Gegensatz zur bakteriellen Kolpitis hat er eine eher weißlich-krümelige Konsistenz. Eine Candidose entwickelt sich jedoch nur bei ausreichender Keimzahl und weiteren Prädispositionen wie: Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Immunsuppression und insbesondere nach Antibiotikatherapie [Diedrich K. et al, 2000].

## 1.2 Frühgeburtlichkeit

Eine Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor der 36+6. Schwangerschaftswoche und wird unterteilt in eine Untergruppe mit sehr kurzer Tragzeit, d.h. < 32+0. SSW und eine Untergruppe mit extrem kurzer Tragzeit, < 28+0. SSW. Zu diesem Zeitpunkt haben die Kinder meist nur ein Geburtsgewicht von < 1500g bzw. < 1000g. Potentiell überlebensfähig sind Frühgeborene meist ab einem Geburtsgewicht von > 500g, was etwa der 24+0. SSW entspricht. In einigen Zentren werden mittlerweile auch Frühgeborene ab der 22+0. SSW intensivmedizinisch betreut [Diedrich K. et al, 2000].

Frühgeburtlichkeit ist die häufigste Ursache perinataler Mortalität; 60 % aller neonatologischen Todesfälle betreffen Frühgeborene vor der 30. SSW und 50 % aller Fälle mit Zerebralparese sind Frühgeborene vor der 32. SSW [Goffinet et al. 1997].
Die drohende Frühgeburt ist in den meisten Fällen ein dramatisches unvorhergesehenes Ereignis, bei dem der Geburtshelfer nur noch reagieren statt prophylaktisch agieren kann. In den letzten 10 Jahren ist die Inzidenz in den meisten europäischen Ländern und den USA mit 6-10 % trotz aller Bemühungen konstant geblieben [Berger u. Garnier 1999, Caroll et al. 1996, Keirse 1995]. In Deutschland liegt der Anteil Neugeborener mit einem Geburtsgewicht unter 2500g bei 5-6 %. Insgesamt sind ca. zwei Drittel der Frühgeburten spontane Geburten [Creasy 1993]. Das übrige Drittel entfällt auf iatrogen induzierte Geburten, d.h. die Schwangerschaft wird aus fetaler oder mütterlicher Indikation beendet (z.B.: bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom, HELLP-Syndrom).
Die traditionellen Methoden, eine drohende Frühgeburt frühzeitig zu erkennen, beziehen sich auf:

- die geburtshilfliche Anamnese (Zustand nach Spätabort oder Frühgeburt)
- soziodemographische Faktoren (sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit, höheres Alter, erhöhter Body-mass-Index, Nikotinabusus)
- klinische Faktoren wie der vaginale Untersuchungsbefund (Bishop score, Mikrobiologie), Blutungen
- vorzeitige Wehentätigkeit im CTG
- Risikoscores, bei denen Anamnese und klinische Symptomatik zusammengefasst werden.

Auch wenn diese Signale im Einzelfall rechtzeitig erkannt werden und dazu verhelfen, eine Frühgeburt zu verhindern, so ist die Sensitivität und Spezifität dieser genannten Parameter jedoch sehr gering [Mercer et al.1996]. Bei einem High-risk-Kollektiv haben z.B. 15-20 % eine Frühgeburt, gegenüber 4 % in einem Low-risk-Kollektiv [Mortensen et al. 1987].
In den letzten Jahren hat man daher neue Marker hinsichtlich eines Frühgeburtsrisikos untersucht, die sich auf die von Lockwood (1998) beschriebene pathophysiologische Kaskade beziehen: biochemische Parameter und die Zervixsonographie.

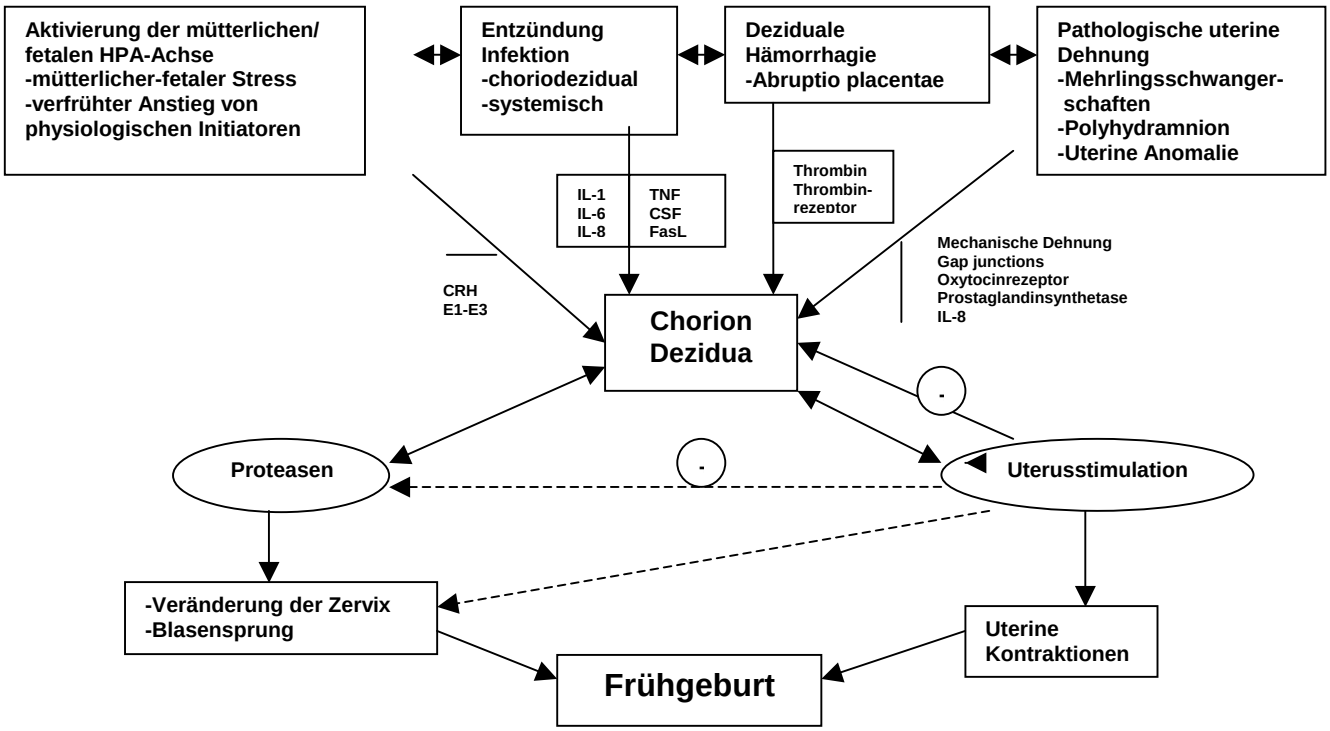



**Abbildung 1:** Pathophysiologie der Frühgeburt [Lockwood und Kuczynski 1998]

Nach diesem Schema ist die Verkürzung der Zervix nur das Endglied einer Kette von verschiedenen Mechanismen wie:

- mechanische Überdehnung bei Hydramnion oder Uterusfehlbildungen
- infektiöse Achse aufgrund bakterieller Besiedlung von Chorion, Amnion, Fruchtwasser oder Embryo
- deziduale Blutungen
- Aktivierung der hormonalen mütterlichen oder fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch „Stresssituationen".

### 1.2.1 Entstehungsmechanismen einer Frühgeburt

Das kontraktionsfreie Myometrium bildet zusammen mit intakten Eihäuten und einer unreifen Zervix die schützende Umgebung. Dies ist Voraussetzung für eine ungestörte Entwicklung und ein normales Wachstum von Embryo und Fetus. Die Symptome einer drohenden Frühgeburt wie Reifung der Zervix, vorzeitige Wehen oder ein Blasensprung

sind ähnlich wie die entsprechenden Abläufe im Zusammenhang mit dem termingerechten Geburtsbeginn Ausdruck von Störungen eines empfindlichen Gleichgewichts verschiedener komplexer Regelkreisläufe, die der Aufrechterhaltung des Status quo während der Schwangerschaft dienen. Eine Aktivierung der Vorgänge, die direkt im Zusammenhang mit der drohenden Frühgeburt wie auch mit dem spontanen Geburtsbeginn am Termin stehen, lässt sich an drei Endpunkten ablesen [Romero et al. 1994]:

- Zunahme der Kontraktilität des Myometriums
- Lokalisierte Ab- und Umbauvorgänge der Eihäute mit Verlust der Reißfestigkeit
- Strukturveränderungen der Zervix, die als Folge einer gesteigerten Proteolyse der extrazellulären Matrix zusammen mit einer vermehrten Wassereinlagerung eine Aufweichung des Gewebes erfährt

Diesen in der Regel klinisch nachweisbaren Veränderungen sind komplexe parakrine Interaktionen verschiedener zellulärer Funktionseinheiten an der feto-maternalen Grenzfläche, bestehend aus einerseits Eihäuten und Plazenta, sowie andererseits Dezidua, Myometrium und Zervix, vorgeschaltet. Zwischen den lokal in diesen Geweben stattfindenden Veränderungen und dem mütterlichen sowie auch dem fetalen hormonellen System, insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, besteht eine gegenseitige endokrin vermittelte Beeinflussung.
Verschiedene Faktoren wie aszendierende Infektionen, hypoxisch-ischämische Gewebeveränderungen, chronischer Stress u. a. können entweder direkt auf die Plazenta und Eihäute einwirken oder Signale des mütterlichen oder fetalen endokrinen Systems setzen die Kaskade der Reaktion in der feto-maternalen Grenzzone in Gang.

**Endokrine Interaktionen zwischen CRH und Cortisol**

Die Erkennung der zentralen Bedeutung der CRH-Produktion in der Plazenta für die Initialisierung des Geburtsgeschehens ist das Ergebnis der letzten Jahre [Majzoub et al. 1999, Majzoub u. Karalis 1999]. In den letzten Wochen der Schwangerschaft steigt die überwiegend im Synzytiotrophoblasten lokalisierte Synthese von CRH stark an [Frim et al. 1988, Warren u. Silverman 1995].
Parallel zu einer erhöhten Expression der mRNA im Plazentagewebe steigt auch die CRH-konzentration im mütterlichen Plasma [Goland et al. 1988, Emanuel et al. 1994] und bewirkt den Hypercortisolismus in der Schwangerschaft [Goland et al. 1994].

Ein Teil des CRH gelangt auch in den fetalen Kreislauf und wirkt dort stimulierend auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse.

Die Kombination der Freisetzung von CRH in der Plazenta, des Anstiegs von Cortisol im fetalen Plasma und der verstärkten Synthese von Östriol wenige Wochen vor Geburtsbeginn verdeutlicht die zentrale Bedeutung des Zusammenspiels zwischen Plazenta und endokrinem System für die Geburtsauslösung [McGregor et al. 1995, Fencl et al. 1980, Tulchinsky et al. 1972]. Die Regulierung der CRH-Produktion im Trophoblasten unterscheidet sich deutlich von den Abläufen im Hypothalamus. Dort wirkt Cortisol nicht hemmend, sondern stimuliert die CRH-Produktion, so dass eine positive Rückkoppelung zwischen der fetalen Nebenniere und der plazentaren CRH-produktion besteht [Robinson et al. 1988, Jones et al. 1989].

Progesteron hat im Gegensatz zu Cortisol einen hemmenden Einfluss. Die antagonistische Wirkung zwischen Cortisol und Progesteron scheint ein Schlüsselmechanismus für die Regulation der CRH-Produktion zu sein [Karalis et al. 1996]. Beide Steroidhormone greifen an demselben Glukocortikoidrezeptor des Synzytiotrophoblasten an [Korebrits et al. 1998, Majzoub u. Karalis 1999].

Da die im 1. Trimenon gemessenen Plasma-CRH-Spiegel mit dem Geburtszeitpunkt korrelieren ermöglichen sie so eine Prognose von Frühgeburten, Termingeburten oder Übertragung [McLean et al. 1995]. Durch unterschiedliche Einflüsse kann die programmierte Schwangerschaftsdauer im weiteren Verlauf jedoch verändert werden. Aszendierende Infektionen, aber auch schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, intrauterine Wachstumsretardierungen und chronischer Stress können eine vorzeitigen Anstieg des mütterlichen CRH-Spiegels im frühen 3. Trimenon auslösen [Wolfe et al. 1988, Korebrits et al. 1998, Warren et al. 1995].

Hypoxisch-ischämische Veränderungen, oder Infektionen können sowohl durch lokale Wirkung auf die feto-maternale Grenzfläche als auch durch eine Reizung im Bereich des fetalen Hypothalamus eine Zunahme der plazentaren CRH-Produktion bewirken. Ein spezifisches Bindungsprotein neutralisiert zum Teil das im Plasma zirkulierende CRH. Daher ist das Verhältnis von CRH zu diesem für die Prognose einer Frühgeburt entscheidend [Korebris et al. 1998, Berkowitz et al. 1996].

**DHEA-S**

Durch Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse wird zum einen die Cortisolsynthese stimuliert, zum andern aber auch die DHEA-S Produktion in der fetalen Nebenniere angeregt. DHEA-S wird dann in der fetalen Zone der Nebenniere hydroxyliert und in der Plazenta zu Östriol umgewandelt. Dieser plötzliche Anstieg der plazentaren Östrogensynthese bewirkt im Myometrium die Produktion von so genannten Kontraktionsproteinen, wie Oxytocinrezeptoren, Ionenkanälen und „gap junctions".

Östrogene wirken jedoch auch direkt stimulierend auf die Synthese von kontraktionsfördernden Substanzen wie Prostaglandine oder Oxytocin. Sie bewirken so den Übergang von der Ruhe- in die Geburtsvorbereitungsphase. Das Myometrium wird damit zunehmend für uterotone Substanzen wie Oxytocin und Prostaglandine ansprechbar, und es schließt sich die Wehenphase der Geburt an [Challis et al. 1998].

**CRH-parakrine Interaktionen in der feto-maternalen Grenzzone**

Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1, aber auch Prostaglandine und Katecholamine bewirken im Hypothalamus sowie in der Plazenta eine gesteigerte Sekretion von CRH [Petraglia et al. 1996]. Eine lokale Hypoxämie oder einwandernde pathogene Keime induzieren die Freisetzung von Zytokinen (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8) aus aktivierten Makrophagen. Zytokine greifen in die Arachidonsäurekaskade ein und verstärken dadurch die Produktion von Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin E2 und F2α, die durch direkte Wirkung am Myometrium das Auftreten von Wehen unterstützen. Interleukin-6 ist vor allem bei muttermundswirksamer Wehentätigkeit erhöht [Putz et al.1998].

Die zum Teil widersprüchlichen Befunde zur Interaktion zwischen Zytokinen und CRH in der feto-maternalen Grenzzone wurden ausführlich dargestellt [Dudley 1999]. Über diese Schnittstelle zwischen den immunologischen und hormonalen Systemen könnte auch die Rolle von chronischem Stress bei der Entstehung von vorzeitiger Wehentätigkeit erklärt werden [Copper et al. 1996]. Chronischer Stress im Zusammenhang mit einer dauerhaften CRH-erhöhung könnte zu einer Sensibilisierung des lokalen Immunsystems führen.

### 1.2.2 Frühgeburt und aszendierende Infektionen

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Diagnostik bei der Prävention von Frühgeburtlichkeit verstärkt auf Infektionen, da diese wesentlich zur Auslösung von vorzeitiger Wehentätigkeit und vor allem dem vorzeitigem Blasensprung beitragen. Schwierig ist weiterhin die Differenzierung zwischen tatsächlich zervixwirksamen und damit frühgeburtsauslösenden vorzeitigen Wehen und harmlosen evtl. gehäuft auftretenden Schwangerschafskontraktionen. Auch lassen sich intrauterine Infektionen in frühen subklinischen Stadien schwer diagnostizieren. Die üblichen klassischen Infektzeichen wie Fieber der Mutter, Tachykardie des Kindes, sowie Erhöhung der Laborparameter wie Leukozytose, Linksverschiebung des Blutbildes sind mit Ausnahme der CRP-Erhöhung nur Spätparameter einer Entzündung.
Da Arachidonsäure als Ausgangssubstanz von Zyklooxygenasen zur Synthese von kontraktionsfördernden Prostaglandinen PGE2 und PGEF2α dient, richten neuere Untersuchungen ihr Augenmerk auf diese Mediatoren. Die Synthese von Arachidonsäure wird von folgenden Infektionsfaktoren stimuliert:

- durch Bakterienbestandteile wie Phospholipasen oder Lipopolysaccharide
- durch Endotoxine, die nach Auflösung gramnegativer Bakterien entstehen

Zytokine wie Interleukine oder MIP-1α verstärken zum einen die lokale Prostaglandinproduktion, können aber auch über ihre chemotaktische Aktivität polymorph-nukleäre Leukozyten anlocken, die aus ihren Granula verschiedene proteolytische Enzyme wie Kollagenasen, Elastasen oder Gelatinasen freisetzen. Dies kann zu einer Aufweichung und Reifung der Zervix, sowie zu einer Abnahme der Belastbarkeit der fetalen Membranen führen. So erhöht sich das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung und Beginn einer Frühgeburt.
Die Arbeitsgruppe um Romero [Romero et al. 1987] konnte in ihren initialen Untersuchungen Ende der 80er Jahre zeigen, dass es bei einer durch Infektion ausgelösten vorzeitigen Wehentätigkeit zu einem signifikanten Anstieg von bestimmten Zytokinen (IL-1, TNF, IL-6) im Fruchtwasser kommt. Diese Untersuchungen wurden durch etliche weitere Studien bestätigt und erweitert.

IL-6 scheint von den Zytokinen im Fruchtwasser die besten Werte in Bezug auf Spezifität, Sensitivität sowie positiven und negativen prädiktiven Wert aufzuweisen, vor allem gegenüber der CRP-Erhöhung [Greci et al 1998]. Ein Grenzwert von 7500 pg/ml wies eine 100 %ige Spezifität für die Vorhersage einer Geburt innerhalb von 48h bzw. eine 98 %ige Spezifität für eine Geburt innerhalb der nächsten 7 Tage. Ein Problem besteht in der Bestimmung der Zytokinspiegel. Bei einer rein intrauterinen Infektion sind die im mütterlichen Serum gemessenen Werte aufgrund der hohen Plazentaschranke nicht richtungsweisend. Daher sollte er per Amniozentese im Fruchtwasser bestimmt werden [Reisenberger et al. 1996].

Bei vorzeitigen Wehen mit vorzeitigem Blasensprung zeigen Studien, dass IL-6 auch im maternalen Serum oberhalb eines gewissen „Cut-off-Spiegels“ liegt [Murtha et al. 1998]. Dies kommt vermutlich dadurch zustande, dass hier die Infektion meist in der Dezidua und im myometrianen Bereich lokalisiert scheint und somit eine systemische Erhöhung der Zytokinspiegel im maternalen Serum erfolgen kann.

## 1.3 Zervix

### 1.3.1 Zervixlänge

Die Zervix ist der in die Scheide hereinragende kaudale Anteil des Uterus. Den Zervikalkanaleingang bezeichnet man als Portio, die vom Labium anterius et posterius (vordere und hintere Muttermundslippen) begrenzt wird. Die Zervixlänge wird zwischen dem inneren und äußeren Muttermund bestimmt. Der Zervixindex errechnet sich aus:

(Trichterweite + 1) : Zervixlänge

Es wurden verschiedene Normkurven für die Zervixlänge bei Einlingsschwangerschaften aufgestellt [Zorzoh et al. 1994; Kushnir et al. 1990]. Sie zeigten alle eine physiologische Zervixverkürzung im 3. Trimenon. Die meisten Analysen der letzten Jahre beziehen sich allerdings auf die Arbeit von Iams et al. (1996), die eine Variation der Zervixlänge in der 24. SSW und in der 28. SSW im Sinn einer Gauss-Normalverteilung darstellen konnte. In dieser großen prospektiven Studie von Iams konnte gezeigt werden, dass die Zervixlänge in der 24. und 28. SSW eine Normalverteilung aufweist und das Risiko für eine Frühgeburt entsprechend den niedrigeren Perzentilenkurven ansteigt. Als Mittelwert gilt in der 24. SSW eine Länge von 35-40 mm, in der 28. SSW von 30-35 mm. Frauen mit einer Zervixlängenabweichung unterhalb der 10. Perzentile haben ein 6-fach höheres Risiko vor der 35. SSW zu gebären. Kommt es im Schwangerschaftsverlauf zu einer Verkürzung der Zervix, einem so genannten Perzentilensprung, so steigt das Risiko für eine Frühgeburt ebenfalls signifikant an, unabhängig von der absoluten Zervixlänge. Eine nahezu gleiche Zervixlängenverteilung fanden Heath et al. (1998) in der 23. SSW mit einer mittleren Zervixlänge von 28 mm. In 1,6 % aller Messungen lag dabei die Länge unter 15 mm. Bei diesem Cut-off-Wert lag die Sensitivität für eine Frühgeburt vor der 28. SSW bei 86 %, für eine Geburt vor der 32. SSW bei 56 %. Die Tabelle 2 gibt eine Literaturübersicht über transvaginale Zervixmessungen bei asymptomatischen Schwangeren.

| Autoren | N | Gestationsalter [SSW] | Zervixlänge Cut-off-Wert [mm] | Frühgeburt [SSW] | Sensitivität [%] | Spezifität [%] | PPW | NPW |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Iams et al. 96 | 2915 | 24 | ≤30 | <35 | 54 | 76 | 9 | 97 |
| Iams et al. 96 | 2531 | 28 | ≤30 | <35 | 70 | 69 | 7 | 99 |
| Anderson et al. 96 | 113 | <30 | <39 | <37 | 76 | 59 | 75 | 93 |
| Tongsong et al. 95 | 730 | 28-30 | ≤28 | <37 | 33,3 | 85,5 | 7 | 97 |
| Taipale et al. 98 | 3694 | 18-22 | <29 | <37 | 16 | 97 | 13 | |
| Guzman et al. 89 | 89 | 15-24 | mit Fundusdruck <26 | <37 | 83 | 97 | 88 | 96 |

PPW: postiver prädiktiver Wert, NPW: Negativer prädiktiver Wert

**Tabelle 2:** Literaturübersicht über Zervixmessung bei asymptomatischen Frauen

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich wird, ergaben sich bei allen Studien sehr hohe negative prädiktive Werte. Die positiven prädiktiven Werte sind inhomogen und deutlich niedriger. Es bietet sich daher die Kombination mit anderen biochemischen Markern an, um den positiv prädiktiven Wert zu erhöhen [Rizzo et al. 1996, 1998].

Die Längenmessung eignet sich besonders für die Fragestellung, ob zervixwirksame oder zervixunwirksame Wehen vorliegen. Sowohl die Aufzeichnung von Kontraktionen im CTG als auch die digitale Palpation haben eine Sensitivität und Spezifität von nur 20-50 % im Hinblick auf eine drohende Frühgeburt. Bei einer Zervixlänge von 30 mm oder mehr ist der negativ prädiktive Wert hinsichtlich einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 3 Wochen aber 100 %. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass sich hiermit die Hospitalisationsrate senken lässt, ohne das Geburtsrisiko zu erhöhen [Rageth et al. 1997].

Bei einer Zervixverkürzung liegt die Sensitivität je nach Cut-off bei 68-100 % und ist damit ebenfalls der digitalen Palpation und dem Tokogramm überlegen.

Die Spezifität schwankt zwischen 44 % bei einer Länge von 30 mm in der 31. SSW (24.-35.) und 78 % bei einer Länge von 20 mm in der 30. SSW (24.-36.). Es liegt nahe, wie bereits bei asymptomatischen Schwangeren dargestellt, weitere biochemische Parameter miteinzubeziehen, um die Spezifität und den positiven prädiktiven Wert zu erhöhen.

Die Tabelle 3 gibt einen Literaturüberblick bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt oder Zustand nach Frühgeburt und transvaginalem Ultraschall. Ausgenommen sind Mehrlingsschwangerschaften. In mehreren dieser Arbeiten wurde die Überlegenheit des transvaginalen Ultraschalls im Vergleich zur digitalen Untersuchung im Hinblick auf die Vorhersage einer Frühgeburt bestätigt [Berghella et al. 1997; Gomez et al. 1994; Iams et al. 1994; Solomon u. Carlson 1995].

| Autoren | *N* | Gestationsalter [SSW] | Zervixlänge Cut-off-Wert [mm] | Frühgeburt [SSW] | Sensivität | Spezifität [%] | PPW | NPW |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Solomon u. Carlson 95 | 23 | 20-34 | 30 | <37 | 88 | 87 | 78 | 92 |
| Murakawa et al. 93 | 32 | 18-37 | 30 | <37 | 100 | 71,4 | 65 | 100 |
| Iams et al. 94 | 60 | 24-35 | ≤30 | <36 | 73 | 78 | 67 | 83 |
| Gomez et al. 94 | 59 | 20-35 | <19 | <36 | 73 | 78 | 67 | 83 |
| Tritsch et al. 96 | 70 | 20-35 | Trichter | <37 | 100 | 74,5 | 59 | 100 |
| Berghella et al. 97 | 96 | 14-30 | <25 | <35 | 59 | 85 | 45 | 91 |
| Rizzo 96 | 108 | 24-36 | ≤20 | <37 | 68,1 | 78,7 | 71 | 76,2 |
| Rozenberg et al. 97 | 76 | 24-34 | ≤26 | <37 | 79 | 67 | 40 | 92 |
| Crane et al. 97 | 136 | 23-33 | <30 | <37 | 81 | 65 | 46 | 90 |

**PPW**: postiver prädiktiver Wert, **NPW**: Negativer prädiktiver Wert

**Tabelle 3:** Literaturübersicht über Zervixmessungen bei symptomatischen Schwangeren

### 1.3.2 Zervixreifung

Bei der Zervixreifung unterscheidet man die zeitgerechte, physiologische von der vorzeitigen Reifung. Sie werden durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst. In der Frühschwangerschaft steht die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen im Vordergrund. Gegen Ende der Schwangerschaft sind es verstärkt Um- und Abbauvorgänge der extrazellulären Matrix, sowie apoptotische Zellveränderungen. Die extrazelluläre Matrix der Zervix enthält neben Proteinen spezielle Polysaccharide, sog. Glykosaminoglykane, wie Dermatansulfat, Heparansulfat, Hyaloronsäure, Chondroitin und Chondroitinsulfat. Die extrazelluläre Matrix wird zum einen durch eine proteolytische Aktivität mit Proteinzersetzung durch Kollagenasen zum anderen durch eine Änderung der Polysaccharidzusammensetzung umgebaut.

Zum Geburtstermin reduziert sich der Dermatansulfatanteil, während der Hyaloronsäuregehalt deutlich ansteigt. Hyaloronsäure bindet Wasser im Gewebe, so dass es in Folge zu einer Quellung und Auflockerung der Zervixgewebes kommt.
Die physiologische Zervixreifung ist vor allem durch zunehmende Apoptose gekennzeichnet, während die vorzeitige Zervixreifung mit drohender Frühgeburt meist durch Infektionen bedingt ist und inflammatorische Vorgänge, wie Einwandern von Leukozyten, Monozyten und Makrophagen induziert. Bei der Zersetzung von Bakterien werden unter anderem Lipopolysaccharide freigesetzt, die über die Stimulation der Nitritoxidsynthese das Einwandern von oben genannten Entzündungszellen induzieren. Diese setzen aus ihren Granula Zytokine wie IL-1, IL-8 und TNF-α frei, die die Prostaglandinsynthese, vor allem von PGE2 steigern und so zur Zervixreifung beitragen.

## 1.4 Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft

### Tokolyse

Bei einer drohenden Frühgeburt durch vorzeitige Wehentätigkeit, insbesondere in Kombination mit einer Zervixlängenreduktion auf unter 25 mm und einem reduzierten mittleren Grauwert ist eine Tokolyse indiziert. Kontraindikationen wie eine manifeste Infektion, ein pathologisches CTG, intrauterine Mangelversorgung, schwere mütterliche Erkrankungen sollten vor Beginn der Wehenhemmung ausgeschlossen werden. Dies geschieht meist durch die Anwendung von Beta-Sympathomimetika, die über eine nicht-selektive Stimulation der Beta-2-Rezeptoren unter anderem eine Relaxation des Myometriums bewirken. Es reduziert bei intravenöser Gabe signifikant die Häufigkeit von Geburten innerhalb von 48 h nach Therapiebeginn, so dass eine fetale Lungenreife mit Cortikoiden durchgeführt werden kann. Fenoterol (Partusisten®) ist das am häufigsten applizierte Beta-Sympathomimetikum. Es hat jedoch nur eine Halbwertszeit von ca. 3h. Daher wird es als Bolustokolyse i.v. über spezielle Perfusorpumpen verabreicht. Ob durch eine längerfristige intravenöse Gabe, oder die im Anschluss durchgeführte orale Verabreichung eine Verlängerung der Tragzeit zu erreichen ist, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert, auch wenn es häufig mit Erfolg in der Klinik durchgeführt wird. [Kolben, M., Martius 2000]

Eine äquivalente tokolytische Wirkung wird durch die intravenöse Gabe von Magnesium erreicht. Daher wird es häufig in Kombination mit Beta-Sympathikomimetika verwendet, unter anderem zur Dosisreduktion und Verringerung der Betamimetika Nebenwirkungen.

Als weiteres Medikament kann der Kalziumantagonist Nifedipin (60-160 mg/die) verabreicht werden. Bei begleitenden Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie ist er eine Alternative zur Beta-Sympathikomimetika Therapie.
Alkohol, der in der Vor-Betamimetika-Ära zur Tokolyse i.v. appliziert wurde wird aufgrund der Nebenwirkungen nur noch in Ausnahmefällen verwendet.

**Lungenreifeinduktion**

Ab der 22.-24. SSW kommt es zu einer zunehmenden Ausbildung von Alveolen, sowie zu einer Differenzierung der Pneumozyten in Typ I und Typ II. Die Typ II Pneumozyten produzieren eine überwiegend aus Phospholipiden und Lipoprotein bestehende oberflächenaktive Substanz, den Surfactant. Er kleidet die Alveolarinnenwand aus und reduziert die Oberflächenspannung. Dies verhindert einen alveolaren Kollaps mit Atelektasenbildung bei Expiration. Erst ab der 34.-36. SSW produziert die fetale Lunge ausreichend Surfactant. Zur Vermeidung eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen ist daher die Lungenreife mittels Glukocortikoidgabe indiziert. In der Universitäts-Frauenklinik Marburg erfolgt daher bei drohender Frühgeburt zwischen der 28+0 und 34+0 SSW die Induktion der Lungenreife durch zweimalige i.m. Applikation von 12 mg Betamethason-phosphat (Celestan®) im Abstand von 24 Stunden mit Wiederholung dieser Maßnahme nach 7 Tagen.

**Antibiotikatherapie**

Bei bakteriellen Vaginosen therapierten wir die Patientinnen zur Vermeidung eines Amnioninfektionssyndroms und einer Frühgeburt antibiotisch mit Amoxicillin per os oder Ampicillin intravenös.. Unterstützend erhielten Sie zur Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora für 6 Tage Vagiflor-Suppositorien® (Döderlein-Bakterien).

## 1.5 Geburtshilfliche Operationen

### Cerclage

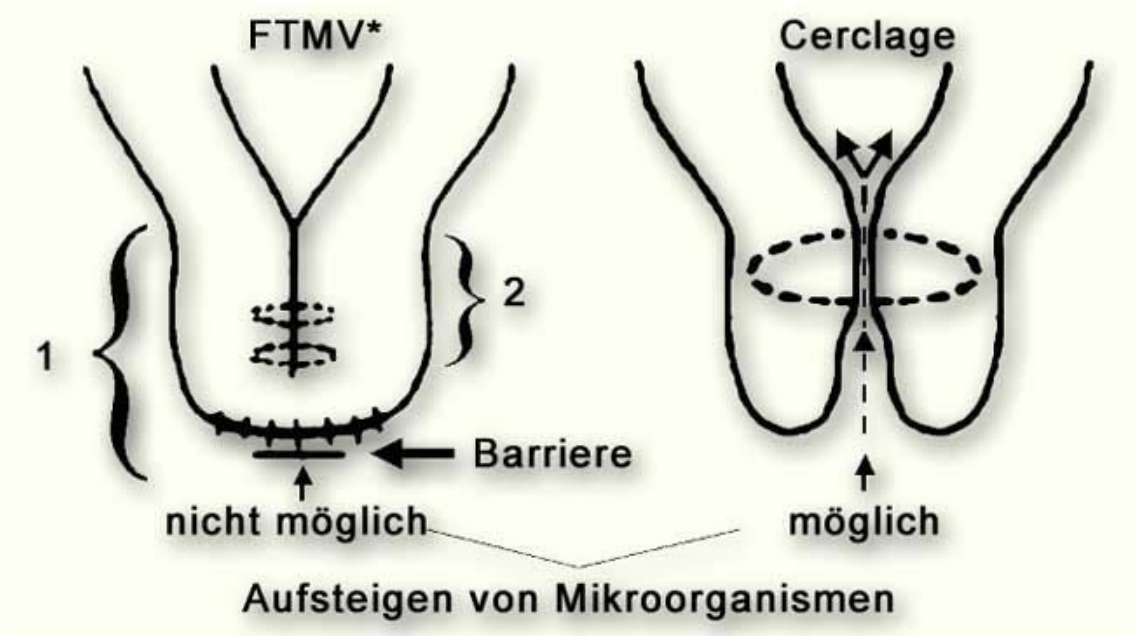
Bei erhaltener Schwangerschaft mit Zervixinsuffizienz ist die Cerclage oder der Totale Muttermund Verschluss (TMV) eine therapeutische Option zur Vermeidung einer Frühgeburt. Auch bei schon teilweise eröffnetem Muttermund kann dies noch zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führen.

Vorzeitige Wehen sind jedoch eine Kontraindikation, da sie zu einem Ausreißen der Cerclage und Muttermundsverletzungen führen können.

In Fällen von wiederholten Spätaborten und Frühgeburten stellt der Frühe Totale Muttermund Verschluss (FTMV) die effektivste Maßnahme in Form einer Prävention dar. Er bildet eine vollständige Barriere gegen aufsteigende Infektionen innerhalb des Zervikal-Kanals. Saling führte diese Maßnahme 1981 ein. Der Verschluss wurde damals fast ausschließlich bei drohendem Abort, vor allem in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt. Er stellte eine Notfallmaßnahme dar, vor allem wenn es zu einem Vorfall der Fruchtblase gekommen war.

Beim Totalen Muttermund Verschluß wird die Öffnung der Gebärmutter mit einer Naht verschlossen. Dies wird zur Verhinderung eines Aborts durchgeführt. Mittlerweile gilt er als Maßnahme der Frühprävention, z. B. bei zwei oder mehreren späten Aborten ($\geq$ 12+0 SSW) oder frühen Frühgeburten ($<$ 32+0 SSW) in der Anamnese, die entweder auf eine Infektion zurückzuführen waren oder für die sich keine andere spezifische Ursache finden ließ.

Zwischen dem Totalem Muttermund Verschluss und der Cerclage und im Prinzip auch zum gelegentlich verwendeten Pessar besteht ein essentieller Unterschied. Während der Muttermund Verschluss den Zervikalkanal tatsächlich verschließt und so in Form einer Barriere die Aszension von Mikroorganismen verhindert, wird der Zervikalkanal durch die Cerclage oder durch ein Pessar nur verengt.




© 2003 Erich Saling-Institut für Perinatale Medizin e.V.

*** FTMV = Früher Totaler Muttermund Verschluss**

**1 Grosser Muttermund Verschluss**

**2 Kleiner Muttermund Verschluss**

**Abbildung 2:** Vergleich zwischen Muttermund Verschluss und Cerclage

Beim Totalen Muttermund Verschluss (TMV) unterscheiden wir zwischen einem "frühen" und einem "späten" TMV. Dies zeigt Tabelle 4. Wegen der erheblich besseren Ergebnisse bei der Vermeidung von Spätaborten und Frühgeburten empfiehlt es sich, den Muttermund Verschluss möglichst "früh" (FTMV) statt "spät" durchzuführen.

Bezüglich der Operationstechnik kann man zwischen einem großen Totalen Muttermund Verschluss (TMV) und einem kleinen TMV unterscheiden:

| Bezeichnung | Abkürzung | Definition bzw. Durchführung |
|---|---|---|
| **Früher TMV** | FTMV | < 16 SSW und bei weitgehend normalem Portiobefund:<br>- sonographische* Zervixlänge ≥30 mm oder<br>- modifzierter** Bishop score ≤ 4 |
| **Später TMV** | STMV | ≥16+0 SSW oder bei kritischem Portiobefund:<br>- sonographische Zervixlänge < 30 mm oder<br>- modifizierter* Bishop score > 4 |
| **Großer TMV** | | 2-3 zirkuläre intrazervikale Nähte und 2 äußere Knopfnahtreihen nach Entfernung des Epithels im unteren Zervikalkanal und an der Portio |
| **Kleiner TMV** | | lediglich 2-3 zirkuläre intrazervikale Nähte nach Entfernung des glandulären Epithels im unteren Zervikalkanal |

**Tabelle 4**: Definitionen zum Totalen Muttermund Verschluss (TMV)
* Die sonographische Zervix-Längenbestimmung ist genauer als die Beurteilung der Zervix mit dem Bishop score, weshalb ihr der Vorrang gegeben werden sollte.
** modifiziert nach Saling

Entwickelt sich unter der Geburt eine Gefährdung des Kindes oder der Mutter, kann dies eine Geburtsbeschleunigung oder eine rasche Geburtsbeendigung erforderlich machen. Je nach Geburtsphase stehen den operativen Geburtshelfern unterschiedliche Methoden zur Verfügung, die vaginaloperativen Verfahren, wie Vakuumextraktion und Forzepsentbindung oder die abdominelle Entbindung, die Sectio caesarea.

**Vaginaloperative Entbindung**

Man unterscheidet bei den vaginaloperativen Entbindungen zwei Methoden: die Vakuumextraktion (Saugglockenentbindung) und die Forzepsentbindung (Zangenentbindung). Generell sind beides gleichwertige Verfahren, so dass es von der geburtshilflichen Situation und der methodischen, sowie operativen Erfahrung des jeweiligen Geburtshelfers abhängt, welches angewandt wird.

Die Vorraussetzungen für beide vaginaloperative Entbindungsmethoden sind:

- Aufklärung der Mutter
- ausreichende Analgesie
- vollständig eröffneter Muttermund, sowie eine eröffnete Fruchtblase
- ausgeschlossenes Missverhältnis zwischen kindlichem Kopf und mütterlichem Beckenausgang
- der vorangehende Teil sollte mit dem größten Durchmesser auf Interspinalebene, besser Beckenbodenebene stehen
- Episiotomie

**Forzepsentbindung**

Eine Zangenextraktion empfiehlt sich bei Notfallsituationen die eine schnelle Geburtsbeendigung notwendig machen, z.B.: fetale Bradykardien, drohende kindliche Asphyxie oder Azidose. Indiziert ist sie auch bei Geburtsstillstand, Erschöpfung der Gebärenden, Fieber, oder schweren Allgemeinerkrankungen der Mutter, die das Mitpressen nicht erlauben. Komplikationen können durch einen zu kleinen kindlichen Kopf entstehen, wie bei Frühgeburten oder Anenzephalus, da die Zange dabei leicht abgleiten kann. Andererseits führt eine zu starke Kompression des kindlichen Kopfes ebenso zu erheblichen Weichteilverletzungen mit nachfolgenden Zangenmarken, bis hin zu Nervenläsionen (N. facialis), Schädelfrakuren und intrakraniellen Blutungen. Zur Reduktion von mütterlichen Weichteilschäden wird eine Episiotomie empfohlen.

**Vakuumextraktion**

Die Vakuumextraktion eignet sich vor allem zur wehensynchronen Geburtsbeschleunigung in der Austreibungsphase, solange noch keine akute Notfallsituation eingetreten ist. Zum Plazieren der Saugglocke und Anlegen des Vakuums benötigt man mehrere Minuten. Die Indikationen entsprechen weitgehend denen der Forzepsentbindung. Bei einer Frühgeburt ist sie jedoch aufgrund des erhöhten Risikos für intrakranielle Blutungen kontraindiziert. Die Vakuumextraktion führt im Vergleich seltener zu mütterlichen Weichteilverletzungen. Sie erleichtert die Rotation des kindlichen Kopfes und ähnelt am ehesten dem natürlichen Geburtsablauf.

**Abdominaloperative Entbindung**

Die Sectio caesarea ist weltweit das häufigste operative Entbindungsverfahren. In Deutschland werden 15-17 % aller Schwangeren per Kaiserschnitt entbunden. In den letzten Jahrzehnten nimmt die Sectiofrequenz kontinuierlich zu. Dies liegt unter anderem an den besseren geburtshilflichen Überwachungsmöglichkeiten, durch die fetale Minderversorgungen schneller erkannt werden können. Ein weiterer Grund ist wahrscheinlich die sinkende Geburtenrate, die dazu führte, dass fast die Hälfte aller Schwangeren Erstgebärende sind, mit einem in den letzten Jahren deutlich höheren durchschnittlichen Gebäralter. Entsprechend dem Zeitpunkt der Operationsindikationsstellung unterscheidet man zwischen der primären, bzw. elektiven Sectio caesarea, der sekundären und der Notfall-Sectio caesarea.

Eine primäre Sectio caesarea wird definitionsgemäß vor oder unmittelbar nach Einsetzen der noch zervixunwirksamen Wehentätigkeit durchgeführt. Indiziert ist sie unter anderem bei:

- einer Frühgeburt vor der 32. SSW
- ein voraussichtliches Geburtsgewicht < 1500-2000 g
- kindliche Fehlbildungen
- geburtsunmögliche Lagen, Missverhältnis zwischen kindlichem Kopf und Becken
- Mehrlingsentbindung
- Placenta praevia totalis
- HELLP-Syndrom, drohende Eklampsie

Eine sekundäre Sectio caesarea ist bei folgenden fetalen und mütterlichen sub partalen Gefährdungen indiziert:

- „fetaler distress“ (pathologische Mikroblutuntersuchung, pathologisches CTG)
- vaginale Blutung, vorzeitige Plazentalösung, Insertio-velamentosa-Blutung
- drohende Uterusruptur
- Geburtsstillstand in der Eröffnungs- oder Austreibungsphase
- Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom

## 1.6 Ultraschall

### 1.6.1 Definition der Sonographie und ihre physikalischen Grundlagen

Als Ultraschall bezeichnet man Schallfrequenzen von über 20.000 Schwingungen pro Sekunde (20 kHz bis 100 MHz). Sie liegen oberhalb der menschlichen Hörschwelle [Giese 1997]. Akustische Wellen sind mechanische Dichtewellen und daher an Materie gebunden. Die Teilchen eines Stoffes schwingen mit einer bestimmten Anregungsfrequenz um ihre Ruhelage [Gladisch 1992]. Im menschlichen Gewebe, sowie in Luft oder Wasser breiten sich die Ultraschallwellen aufgrund von Verdichtungs- und Verdünnungszonen des Mediums fast ausschließlich in Form von Longitudinalwellen aus. Die Periode T bezeichnet einen vollständigen Verdichtungs- und Verdünnungszyklus. ($T = \lambda / c$)

Die Wellenlänge $\gamma$ ist definiert als der Abstand zwischen zwei Zonen gleicher Schwingungsphasen und ist abhängig von der Schallgeschwindigkeit $c$ und der Schwingungsfrequenz $f$. ($\gamma = c / f$)

Die Frequenz $f$ bestimmt sich aus der Anzahl der Perioden pro Zeiteinheit und ist als Kehrwert der vollständigen Periode T einer Schwingung definiert. ($f = 1 / T$)

Die Frequenz wird in der Einheit Hertz (Hz) angegeben, wobei ein Hertz einer vollständigen Periode pro Sekunde entspricht.

Die Schallgeschwindigkeit $c$ ist definiert als: $c = \gamma \times f$

Sie hängt von der Dichte $\xi$ und der Elastizität (Elastizitätsmodul E) des Mediums ab in dem sich die Schallwellen ausbreiten. Je höher die Dichte ist, desto schneller breitet sich der Schall aus. ($c = E / \xi$)

Beispiele für Schallgeschwindigkeit [Zink 1996; Poulsen Nautrup 2001]:

| | | |
|---|---|---|
| - anorganisches Material: | Luft | 343 m/s |
| | Wasser | 1485 m/s |
| - menschliches Gewebe: | Fett | 1450 m/s |
| | Muskel | 1585 m/s |
| | Knochen | 3300 m/s |

### 1.6.2 Schalleffekte im Gewebe

An den Grenzflächen von Medien werden Schallwellen zum Teil oder ganz reflektiert. Die Impedanz $Z$ ist definiert als das Verhältnis von auftreffender Schallintensität zum transmittierten Schallanteil. Sie wird vom spezifischen Schallwellenwiderstand des Mediums bestimmt und ist daher ein Produkt aus Dichte und Schallgeschwindigkeit.

($Z = \xi \times c$)

Treten in einem Medium Impedanzunterschiede auf, bezeichnet man dies als akustische Grenzfläche. Dort kommt es laut physikalischen Gesetzen der Strahlen- und Wellenoptik zu einer Reflexion, Streuung, Brechung, Dämpfung oder Absorption der Schallwellen, die in der Sonographie zu Artefakten führen.

Impedanzunterschiede an Grenzflächen führen zu einer Reflexion von Schallwellen, wobei ein Teil reflektiert wird und der andere Teil transmittiert, d.h. sich im Gewebe ausbreitet. Das Schallecho ist von den Dichteunterschieden der angrenzenden Medien abhängig. Erhöhen sich die Dichte- und Impedanzunterschiede, wie z.B. beim Übergang von Weichteilgewebe zu Knochen, so erhöht sich der reflektierte Anteil des Schalls direkt proportional zur Differenz der Impedanz der angrenzenden Medien. Bei der Reflexion entspricht der Einfall- dem Ausfallwinkel, wobei bei der Transmission der Schall in Abhängigkeit der Dichte des zweiten Mediums zum Lot der Grenzfläche hin oder von dieser weg gebrochen wird.

Die Brechung der Schallwellen entsteht bei einem Durchtritt der Wellen durch eine schräg zur Ausbreitungsfläche liegenden glatten Grenzfläche.

Unter Streuung versteht man die ungerichtete Reflexion, die meist beim Auftreffen auf rauhe Grenzoberflächen entsteht, wobei die Streuungsstärke von der Frequenz der Schallwellen abhängt. Bei höherer Frequenz steigt auch der Streuungsanteil.

Reflexion, Streuung und Brechung führen zu einer Dämpfung der Schallintensität. Transmittierende Schallwellen werden je nach Eindringtiefe vom jeweiligen Medium absorbiert, wobei ihre Bewegungsenergie in Wärmeenergie überführt wird.

Um die durch Dämpfung und Absorption entstehenden Schallintensitätsverluste auszugleichen benötigt man daher eine tiefenabhängige Schallechoverstärkung, z.B. mittels Tiefenausgleichsregler (depth-/time-gain-compensation, DCG oder TCG).

Aufgrund der Proportionalität zwischen Schallfrequenz und Absorptionsgrad sinkt die Eindringtiefe im Medium mit steigender Frequenz des ausgesandten Schalls [Kuttruff 1988; Ginther 1995].

### 1.6.3 Erzeugung und Empfang von Ultraschallwellen

Ultraschallwellen entstehen beim so genannten Piezoeffekt. Dieser entsteht beim Anlegen eines Wechselstroms an piezoelektrische Kristalle oder Keramiken. Sie verformen sich dabei und wandeln elektrische in mechanische Schwingungen um, die dann als periodische Druckwellen an das umgebende Gewebe weitergegeben werden. Legt man eine hochfrequente Wechselspannung an, schwingt der Kristall mit einer Frequenz und erzeugt so an seiner Oberfläche Ultraschallwellen [Poulsen Nautrup 2001b]. Wird der Kristall in Intervallen angeregt, arbeitet er anschließend als Empfänger. Er wird seinerseits ebenso in Schwingungen versetzt und wandelt dann die reflektierten Schalldruckwellen wieder in elektrische Spannung um. Diese werden dann zu einem elektronischen Bild verarbeitet. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Darstellung. In dieser Arbeit nutzten wir das B-Mode-Verfahren (B = brightness = Helligkeit), bei dem ein zweidimensionales Schnittbild des Gewebes erzeugt wird. Die verschiedenen Echointensitäten werden als Bildpunkte in unterschiedlichen Helligkeits- bzw. „Grauwertstufen“ dargestellt [Stein u. Martin 1996]. So entsteht ein Ultraschallbild, welches die Binnenstruktur und Umrisse des Objektes abbildet.
Das Schallfeld, d.h. die Ausdehnung in die Tiefe unterteilt man in ein Nahfeld, das zwischen Schallkopf und Fokus liegt, und ein Fernfeld. Letzteres wählt man zur Diagnostik, da dort die Druckverhältnisse gleichmäßig verteilt sind [Kuttruff 1988; Kaplan 1991; Ginther 1995]. Zur Graustufenanalyse sucht man jedoch einen direkten Kontakt zum Untersuchungsobjekt, um mögliche Artefakte durch eine Schallablenkung oder Verwacklung zu minimieren [Gebel et al. 1984; Zielke et al. 1985].

## 1.7 Graustufenanalyse

Bildverarbeitungssysteme wie die Graustufenanalyse kommen in vielen Bereichen der Humanmedizin, Veterinärmedizin, Biologie und anderen Fachgebieten zum Einsatz. Ein Grund für die Anwendung quantitativer Verfahren in der Ultraschalldiagnostik, ist der hohe Informationsgehalt dieser Ultraschallbilder, der bei rein visueller Beurteilung teilweise verloren gehen. Basis des Verfahrens ist die Hypothese, dass im Gewebe eine homogene Verteilung von Inhomogenitäten vorliegt, die zu gewebsspezifischen und messbaren akustischen Eigenschaften führen [Gärtner et al 1998].
Im B-Mode-Verfahren werden die Echosignale proportional zur Intensität in Grauwerten dargestellt, wobei ein fehlendes Echo schwarz und hohe Intensität weiß abgebildet wird. Heutige Ultraschallgeräte zeigen Bilder mit bis zu 256 Graustufen. Mit dem menschlichen Auge können wir nur ca. 20 bis 30 Graustufen unterscheiden [Wozner et al. 1984; Claussen u. Lochner 1985; Zink 1996]. Dies erklärt den erheblichen Informationsverlust bei der rein visuellen Beurteilung von Ultraschallbildern.
Mit Hilfe der Grauwertanalyse möchte man durch die Bestimmung quantitativer Parameter und damit vermehrten Detailinformationen die Aussagekraft des Ultraschalls stärken [Gärtner et al. 1998]. Durch eine Umwandlung der Bildinformation in numerische Daten ist es möglich quantitative statistische Auswertungsverfahren zur Objektivierung der Ergebnisse einzusetzen [Ginther 1995]. Die Graustufenanalyse erlaubt daher eine Quantifizierung der Diagnose, eine Verlaufskontrolle und einen Vergleich mit anderen Diagnoseverfahren [Zielke et al. 1985].

### 1.7.1 Prinzip der Graustufenanalyse

Um analoge Ultraschallbilder zu analysieren werden sie erst digitalisiert, d.h. sie werden in Bildpunkte (Pixel = Picture Element) gerastert und jedem Pixel eines schwarzweißen Ultraschallbildes ein entsprechender Grauwert zugeordnet. Der Wert 0 bezeichnet eine fehlende Schallreflexion und wird auf dem Bildschirm schwarz abgebildet. Demgegenüber stellt der Grauwert 60 die maximal reflektierte Schallenergie dar. Die Messungen müssen bei standardisiertem Verfahren und Geräteparametern reproduzierbar sein.

Daher legt man vorher eine spezielle Bildregion, die „region of interest“ (= ROI) fest. Diese hat eine konstante festgelegte Größe [Bader et al. 1994]. Die in diesem Bereich gemessenen Grauwerte werden zur Auswertung und Berechnung der Grauwertverteilung verwendet und in Statistiken erster Ordnung dargestellt. Da diese eindimensional ist und keine räumliche Verteilung abbilden kann, stellt man dies auch per mehrdimensionaler Analyse dar. Daraus kann man Rückschlüsse auf die Gewebetextur und Quantität der pathologischen Veränderungen treffen. Dieses Verfahren wird auch zu anderen medizinischen Diagnostiken angewendet [Pinamonti et al. 1989; Lieback et al. 1991]. Die Anwendung morphometrischer Bildanalysetechniken erlaubt die quantitative Beurteilung sonographischer Strukturen im direkten Vergleich mit morphologischen Phänomenen. Vor allem kleine strukturelle Veränderungen können so objektiv und untersucherunabhängig diagnostiziert werden [Bartels et al. 1988].

### 1.7.2 Fehlerquellen der Graustufenanalyse

Lieback-Zimmermann (1993) und auch Wiesner et al. (1984) wiesen nach, dass sogar kleine Veränderungen einer Variablen bei der Bildentstehung die Ergebnisse der computergestützten Bildanalyse so veränderte, dass bei einer versuchten Objektivierung der Daten differierende Ergebnisse für denselben Befund entstanden. Eine Minderung der Bildqualität, z. B. durch Verwacklung wurde von Gebel et al. (1984) als eine weitere Fehlerquelle beschrieben. Wichtig für eine gute Bildqualität ist auch der Druck mit dem die Ultraschallsonde platziert wird, da eine Gewebekompression zu Streuungen der Grauwerte führen kann.

### 1.7.3 Entwicklung und Stand der Graustufenanalyse

Schon zu Beginn der Sonographie wurde versucht die Ultraschallbilder zu quantifizieren [Schentke u. Renger 1962; Wells et al. 1969; Mountford u. Wells 1972]. Diese werteten A-Mode-Scans aus, indem sie die Bilder vom Oszilloskop abfotografierten und per Hand vermaßen.

Im Verlauf wurden die parametrischen Ultraschallmessungen mit der Einführung der Compound-Scanner weiterentwickelt [Lerski et al. 1979, 1981; Lorenz et al. 1984; Zuna et al. 1984]. Aufgrund der technischen Voraussetzungen sind die Messungen jedoch schlecht reproduzierbar und haben eine große Variabilität. Mit Einführung der Real-time Ultraschallscanner ist nun eine weitgehend artefaktfreie Abbildung und optimale Platzierung der ROI möglich [Gebel u. Kubale 1982].

Computerunterstützt konnte man dann eindimensional die Häufigkeitsverteilung der Graustufen eines B-Bildes darstellen [Geissler et al. 1975]. Haralick (1979) wandte die zweidimensionale Graustufenanalyse anfangs zur Berechnung der Bildmuster von Satellitenaufnahmen an. Sie ist seitdem gültiger Standart der medizinischen Ultraschallbildanalyse. Erste computergestützte Grauwertanalysen wurden von Räth et al. (1984) angewandt, indem sie im eingegefrorenen Compoundbild die ROI markierten und jedem Bildpunkt dann einen Grauwert je nach Schallreflexion auf einer Skala von 256 (8 bit) zuordneten. Diese Graustufenverteilung wurde dann per Histogramm abgebildet. In weiteren Messungen zeigten die Autoren, dass eine Graustufenskala mit 64 Graustufen (6 bit) zu gleichen Ergebnissen führte.

Mittlerweile werden nicht invasive quantitative Methoden in der Kardiologie [McPherson et al. 1986, Skorton u. Collins 1988, Lieback et al. 1994], in der Andrologie [Nauth et al. 1984; Hamm u. Fobbe 1995; Ferdeghini et al. 1995], Plazentadiagnostik [Morris 1988], Mammabeurteilung [Bader et al. 1996; Krestan et al. 2002] bei Milzerkrankungen [Bleck et al. 1997a], Nierenerkrankungen [Bleck et al. 1997b; Basilico et al. 2002], der Pankreasdiagnostik [Bleck et al. 1998], Schilddrüsendiagnostik [Held u. Nickel 1980], in der Sentinel Node Detektion von Lymphknoten [Wisner et al. 2002] und zur Differenzierung von Leberläsionen [Lencioni et al. 2002] eingesetzt. Dabei wurden unterschiedliche Analysemethoden von eindimensionaler Grauwertanalyse bis zu aufwendigen und rechenintensiven Verfahren angewandt. Im Anschluss wird eine Auswahl der in der Medizin angewandten Graustufenanalysen näher erläutert.

### 1.7.4 Grauwertanalyse in der Gynäkologie

In der Schwangerschaft wurde die Graustufenanalyse zur Plazentabeurteilung, insbesondere bei Nikotinabusus und altersabhängigen Strukturveränderungen angewendet. Weitere Untersuchungen führte Morris (1988) zu schwangerschaftsassoziierten Bluthochdruckauswirkungen und deren Behandlung durch, um fetale Schäden zu vermeiden.
Die Beurteilung der Grauwertanalyse wird auch zur Beurteilung der fetalen Lungenreife eingesetzt. Sohn et al. (1992) verglichen die fetale Struktur des Lebergewebes mit der, der Lunge. Im Gegensatz zur Grauwertverteilung der Leber, die sich während der Entwicklung nur wenig ändert, verändert sie sich in der Lunge im Schangerschaftsverlauf erheblich. Durch rechnergestützte Grauwertanalyse der Ultraschallbilder fand er eine neue Methode zur Früherkennung von evtl. postpartalen Risiken, wie das kindliche Atemnotsyndrom bei fehlender Lungenreife.
Auch in der Mammadiagnostik wird die Grauwertanalyse zur Beurteilung der Dignität angewendet. Man kann so nicht invasiv Karzinome von Fibromen abgrenzen. Auch die Differenzierung zwischen proliferativen Brusterkrankungen und Fettgewebsnekrosen ist mit Hilfe der Grauwertanalyse mit hoher Sensitivität durchführbar [Garra et al. 1993; Bader et al. 1994]. Dadurch wurde die Anzahl der Gewebebiopsien relevant verringert. In Untersuchungen von Zielke et al. (1985) zeigte sich, dass sich je nach Patientinnenalter die Mammographie und Mammasonographie als diagnostische Methoden gut ergänzen.

### 1.7.5 Grauwertanalyse in der Kardiologie

Die Echokardiographie hat in der nicht invasiven Diagnostik kardialer Erkrankungen einen hohen Stellenwert. McPherson et al. (1986) untersuchte speziell Gewebeareale die durch einen Myokardinfarkt geschädigt wurden. Durch die Grauwertanalyse konnte unter anderem auch die Klassifikation der Kardiomyopathien erweitert werden [Skorton u. Collins 1988; Lieback et al. 1989]. Zur besseren Beurteilung der Gewebestruktur wurde die eindimensionale Grauwertanalyse durch die Untersuchung der räumlichen Anordnung der Grauwerte erweitert.

Dadurch konnten Entzündungen, Proteinablagerungen an Gefäßwänden, sowie bindegewebige Umbauprozesse quantitativ diagnostiziert werden [Pinamonti et al. 1989; Lieback-Zimmermann 1993; Lieback et al. 1996]. So ist es möglich beginnende Abstoßungsreaktionen in der Transplantationsmedizin früher zu erkennen [Lieback et al. 1989, 1991, 1994; Hardouin et al. 1994; Stempfle et al. 1994].

### 1.7.6 Grauwertanalyse der Leber, Milz, Lymphknoten und Schilddrüse

Am Beispiel der Leber wiesen Räth et al. (1985) nach, dass die computergestütze Ultraschall-B-Bildanalyse überlegen ist. Sie weist bezüglich der Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur rein subjektiven Bildbeurteilung eine höhere diagnostische Genauigkeit auf. Es wurden aus drei repräsentativen Leberlängsschnitten je drei ROI ausgewertet. Die Analyse hatte dadurch eine Spezifität von 95 % bei einer Sensitivität von 98 %, wobei die vorherige rein visuelle Ultraschalldiagnostik nur bei 70-90 % lag. In einer ähnlichen Studie von Nauth et al (1983) zeigte sich bei der computergestützten Bildanalyse eine 90 % Befundübereinstimmung im Gegensatz zu 77 % bei rein visueller Beurteilung.
Lorenz et al. (1984) ermittelten mit Hilfe einer in das Ultraschallgerät integrierten Grauwerthistogrammanalyse sonographische Referenzwerte der Leber von Normalpersonen. Diese wurden als Grundlage für Intertestvariationen, d.h. die Vergleichbarkeit der Meßsysteme, herangezogen. Zuvor wurde jedoch durch mehrfache Messungen derselben Person die Intratestvariation als Nachweis der Datenreproduzierbarkeit bestimmt. Es zeigte sich, dass bei einer standardisierten Geräteeinstellung mit einer möglichst groß definierten ROI die Ergebnisse reproduzierbar sind. Bei einer Änderung der Ultraschallsysteme entstehen dagegen unterschiedliche Ergebnisse.
Lerski et al. (1981) untersuchten gesundes und verfettetes Lebergewebe mit Hilfe der eindimensionalen Grauwertanalyse. Die mittlere Helligkeit, der maximale und minimale Grauwert, und auch die Grauwertverteilung unterschieden sich signifikant.
Gebel et al. (1984) untersuchten gesundes Lebergewebe mittels eindimensionaler Grauwertanalyse und erhielt stabile Grauwerte. Diese werden als Grundlage zur Differenzierung von diffusen Leberparenchymerkrankungen herangezogen, insbesondere wenn diese visuell noch nicht zu diagnostizieren sind.

Herdförmige Leberläsionen werden jedoch besser per zweidimensionaler Grauwertanalyse nachgewiesen [Layer et al. 1991]. Zendel et al. (1989) untersuchten die Unterschiede der Diagnostik von Leberverfettungen durch Leberdichtebestimmung per CT und quantitativer Ultraschallbeurteilung. Sie zeigten, dass die Grauwerte im Ultraschall mit zunehmendem Leberfettanteil erhöht sind und somit eine Bewertung der Leberverfettung per Grauwertanalyse möglich ist. Damit beurteilten sie diese Methode als gute Ergänzung zu morphologischen Verfahren.

Lencioni et al. (2002) untersuchten die Unterschiede der Darstellung fokaler Leberläsionen mittels Spiral-CT, MRT und Ultraschalluntersuchung ohne und mit Grauwertanalyse nach Kontrastmittelgabe (Sulphur Bexafluoride). Es zeigte sich, dass die im MRT und CT sichtbaren Läsionen nur zu 37 % im rein visuellen Ultraschall dargestellt wurden. Durch Grauwertanalyse waren sie nach Kontrastmittelgabe mit einer Sensitivität von 85 % nachweisbar.

Zusammenfassend ist die sonographische Grauwertanalyse der Leber somit als sinnvolle Ergänzung der visuellen Ultraschalldiagnostik und morphologischen Verfahren wie CT und MRT zu sehen.

**Grauwertanalyse der Milz**

Bleck et al. (1979a) untersuchte Milzgewebe mittels ein- und mehrdimensionaler Graustufenanalyse und konnte dabei physiologisches, von durch Megalie verändertem Milzgewebe differenzieren. Dadurch wurde die Gewebebeurteilung der Milz ohne Gewebebiopsie möglich, die bei einem solch stark durchbluteten Organ immer ein Risiko darstellte.

**Grauwertanalyse der Lymphknoten**

Glaser et al. (1990) verwendeten die Endosonographie zum einen als präoperatives Staging zur Messung der Tumorinvasionstiefe von Rectumkarzinomen und zur Diagnostik pararectaler Lymphknoten. Diese Ergebnisse wurden postoperativ mit 27 histologischen Befunden der Resektate verglichen, um die Aussagekraft der Ultraschallbefunde bezüglich der Dignität der Lymphknotenveränderungen zu überprüfen. Dazu wurde bei maximaler ROI der mittlere Grauwert, der mittlere Gradient und die Grauwertbetonung statistisch ausgewertet. Dabei stellten sich Lymphknoten mit umgebendem entzündlichen und von Tumoren infiltriertem Gewebe unabhängig von umgebendem Fettgewebe oder ihrer Größe signifikant unterschiedlich

bezüglich des mittleren Grauwertes und mittleren Gradienten dar. Tumorbefallene Gewebe waren eher echoarm und mit niedrigerem mittlerem Grauwert abgebildet, im Gegensatz zu entzündlichem Gewebe, das höhere Grauwertbereiche aufwies. Da es im mittleren Grauwertbereich deutliche Überschneidungen gab erschwerte dies die Differenzierung von Lymphknotenveränderungen. Trotzdem ist die Grauwertanalyse nach Glaser et al. (1990) ein großer Fortschritt zur Klassifizierung entzündlicher oder tumorinfiltrierter Lymphknoten.

In der Veterinärmedizin untersuchten Wisner et al. (2002) unter anderem bei Hunden mit Brustkrebs oder Melanomen die Sentinel-Node-Stationen mittels Ultraschallgrauwertanalyse ohne und nach vorheriger Infiltration mit lipophilen Nitrogengasbläschen. Die Ergebnisse wurden mit denen der herkömmlichen radioaktiven Sentinel-node-Markierungsmethode verglichen und zeigten signifikante, reproduzierbare Ergebnisse. Dadurch kann man die „high-risk" oder bereits durch Metastasen befallenen Lymphknoten sicherer identifizieren und so die operative Morbidität minimieren.

**Grauwertanalyse der Schilddrüse**

Becker et al. (1989) setzten die Grauwertanalyse zur quantitativen Erfassung und Diagnostik diffuser Schilddrüsenerkrankungen ein. Sie verglichen dabei die qualitativen visuellen Beurteilungen der Untersucher mit den Ergebnissen der quantitativen Grauwertanalyse. Dazu verwendeten sie eine möglichst große ROI, bei konstanter Geräteeinstellung. In 18 % der Fälle diagnostizierten die durchaus geschulten Untersucher fehlerhaft. Deshalb empfiehlt sich die quantitative Grauwerterfassung mit Hilfe konstanter physikalischer Geräteparameter zur besseren Objektivierung der Echogenität.

Zielke et al. (1985) gelang es die Diagnostik eines Morbus Basedow mit Hilfe der Bildverarbeitung, Merkmalsextraktion und Klassifikation die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu 80 % bei rein visueller Bildbeurteilung, auf über 90 % zu verbessern.

Hirning et al. (1989) verwendeten die mehrdimensionale Grauwertanalyse zur Dignitätsbeurteilung tumorös entarteter Schilddrüsen. Es zeigte sich, dass sich dieses noninvasive Verfahren gut als Ergänzung zur Feinnadelbiopsie eignet.

## 1.8 Fragestellung

Die Frühgeburt mit ihren gravierenden Folgen ist nach wie vor eines der größten ungelösten Probleme in der Geburtshilfe. Trotz intensiver Anstrengungen ist die Rate frühgeborener Kinder seit Jahren konstant, nach HEPE (1998) sogar ansteigend. Die Kosten einer intensivmedizinischen Betreuung, insbesondere für Frühgeborene mit einem Gewicht unter 1000 g, sind erheblich. Sie belaufen sich hochgerechnet auf etwa 130 Mio. Euro pro Jahr [Stockhausen 1989]. Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die dringend notwendigen Fortschritte bei prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen ist es essentiell, mehr über die Pathogenese der vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit zu erfahren. Bisher ist eine kausale Therapie nicht möglich, da die pathophysiologischen Zusammenhänge noch unzureichend geklärt sind. Symptomatische Behandlungen der vorzeitigen Wehentätigkeit, die sich auf den Einsatz von Tokolytika beschränken, haben keine entscheidende Verbesserung gebracht. Die Individuelle Prognose der Frühgeburtlichkeit ist noch unzureichend geklärt. Es besteht der Konsens, dass ein multifaktorielles Geschehen vorliegt.
Die als prospektive Pilotstudie angelegte Untersuchung soll die Wertigkeit von inflammatorischen Faktoren (entzündlich und nicht-entzündlich), Ergebnissen der digitalen vaginalen Untersuchung, dem Bishop score und Ultraschall-Parametern zur Vorhersage der Frühgeburtlichkeit überprüfen. Es soll geklärt werden:

- die Grauwertverteilung der Zervix uteri im Schwangerschaftsverlauf
- Ermittlung eines Cut-off-Grauwertes als Risikofaktor einer Frühgeburt
- Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Bishop score und Grauwert-veränderungen der Zervix
- ob die Zervixgrauwertanalyse in Korrelation mit Zervixlängenbestimmung evtl. ein objektives Maß zur Risikobeurteilung hinsichtlich einer Frühgeburt ist.

# 2. Material und Methoden

## 2.1 Vaginale Untersuchungen

**Vaginalabstriche**

Bei allen teilnehmenden Patientinnen werden im Rahmen der sterilen Spekulumuntersuchung verschiedene Abstriche entnommen.

Das Nativpräparat wird mit einem Wattetupfer aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen und auf einen Objektträger dünn aufgetragen. Nach Zugabe eines Tropfens 0,9-prozentiger Kochsalzlösung wird das Präparat zum Sofortnachweis einer evtl. pathologischen Vaginalflora unter einem Phasenkontrastmikroskop befundet.

Der mikrobiologische Abstrich erfolgt mit einem sterilen trockenen Wattetupfer aus dem mittleren oder inneren Drittel der Vagina, welcher dann in einem Transportmedium (port-á-cul) platziert und anschließend im Mikrobiologischen Institut analysiert wird.

Die pH-Messung aus dem Vaginalsekret erfolgt mittels eines Spezial-Indikatorpapiers, das anhand seines Verfärbungsgrades im Vergleich mit einer genormten Farbskala eine relativ genaue Angabe des pH-Wertes erlaubt. Der physiologische vaginale pH-Wert liegt bei 4,4.

**Digitale vaginale Untersuchung**

Die bimanuelle vaginale Tastuntersuchung wird mit sterilen Handschuhen durchgeführt. Dabei wird die Länge, Konsistenz und Stellung der Portio sowie die Leitstellen und eine etwaige Muttermund Dilatation beurteilt und der so genannte Bishop score (Zervix-Score) errechnet.

| | 0 Punkte | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|---|---|---|---|---|
| **Portiolänge** | 2 cm | 1 cm | ½ cm | verstrichen |
| **Portiokonsistenz** | derb | mittel | weich | |
| **Portiostellung** | sacral | medio-sacral | zentriert | |
| **Muttermund Dilatation** | geschlossen | 1 cm geöffnet | 2 cm geöffnet | 3 cm geöffnet |
| **Leitstellen (Interspinalebene)** | 2 cm über I-Linie | 1 cm über oder I-Linie | 1-2 cm unter I-Linie | |

**Tabelle 5:** Berechnung des Bishop score

Zur Berechnung des Bishop score addiert man die erreichte Punktzahl aller 5 Beurteilungskriterien. Erreicht man einen Wert ≥ 6 geht dies mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einher.

## 2.2 Sonografische Zervixlängenbestimmung und Grauwertanalyse

Die Patientin wird in liegender Position nach vorheriger Blasenentleerung untersucht. Dabei wird der C 8-4v Breitbandschallkopf des HDI 3000 Ultraschallgerätes der Firma ATL™ vorsichtig in die Fornix anterior der Vagina eingeführt. Im Longitudinalschnitt werden das Os externum, das Os internum, der Zervikalkanal und die Zervixmukosa dargestellt. Man zieht zunächst die Sonde etwas zurück bis die Zervix unscharf wird. Anschließend wird die Sonde erneut mit sanftem Druck vorgeschoben, bis die Darstellung der Zervix scharf ist. Das Verhältnis zwischen vorderer und hinterer Muttermundslippe beträgt dabei 1:1. Vor der Distanzmessung wird die Zervix auf ca. 75 % des Bildausschnittes vergrößert.

Die Messung der Zervixlänge erfolgt nach Anderson et al. (1990) zwischen äußerem und innerem Muttermund und wird drei Mal wiederholt. Bei gleicher und optimaler Bildqualität wird die kürzeste Messung gewertet.

Bei einer Trichterbildung kann die Abgrenzung zwischen Zervix und unterem Uterinsegment schwierig werden. Das Ende der Zervixmukosa entspricht dabei dem Os

internum. In der Beurteilung wird die maximale Dilatation des inneren Muttermundes bewertet.

Neben der einfachen Distanzmessung gibt es auch Formeln, wie z.B. den Zervixindex [Gomez et al. 1994], bei dem neben den bereits genannten Größen Zervixlänge und Dilatation des inneren Muttermundes zur Berechnung auch die Länge des Trichters miteinbezogen wird.

Zervixindex = (Trichterlänge + 1) : Zervixlänge

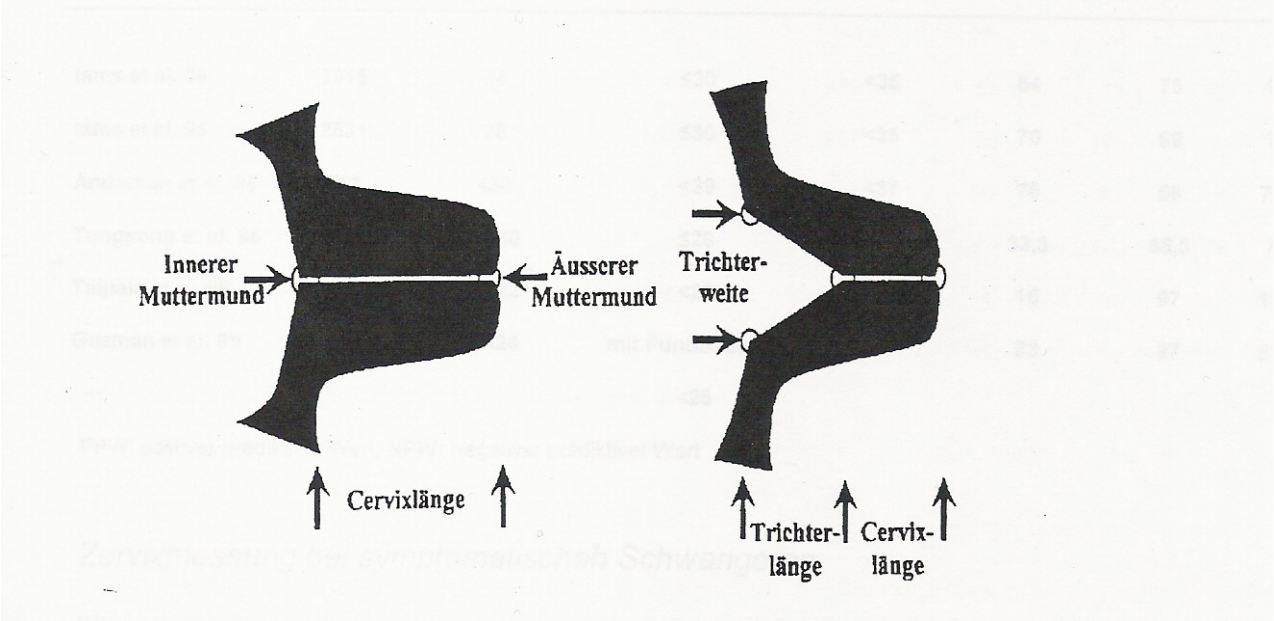



**Abbildung 3:** Schema der Zervixlängenmessung und des Zervixindex [Gomez et al. 1994]

Da sowohl das Ausmaß der Trichterweite als auch die Trichtertiefe ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bedeutet, sollte auch diese Information aus der Ultraschalluntersuchung in die Beurteilung miteinbezogen werden. Umgekehrt liegt bei einer ausgeprägten Trichterbildung immer auch eine massive Zervixverkürzung vor, weshalb wir uns in unserer Untersuchung auf diese Messung beschränken.

Die Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessung zwischen zwei Untersuchungen bzw. zwei verschiedenen Untersuchern liegt bei 3 bzw. 4 mm Differenz bzw. 10 % [Iams et al. 1995; Rizzo et al. 1998]. Daher wurden sämtliche Untersuchungen und Auswertungen durch den gleichen Untersucher (mit DEGUM II-Weiterbildung) durchgeführt um konstante Ergebnisse zu erhalten.

**Grauwertanalyse**

Im Anschluss an die Distanzmessung wird mit dem gleichen Schallkopf (C 8-4v MHz) die Densitometrie der Zervix durchgeführt. Zur computerunterstützten Grauwertanalyse wurden die Daten in eine externe Workstation übertragen und mit einer speziellen Software ausgewertet [HDILab, ATL™ Ultrasound, Bothell, USA]. Hierfür wurde jeweils an der hinteren Muttermundslippe eine spezielle Bildregion (ROI = region of interest) von konstanter Größe (ϕ 1 cm) definiert, und die quantitative Grauwertverteilung analysiert. Die gemessenen Grauwerte wurden in so genannte Grauwerteinheiten (GWE) von 0 - 60 untergliedert und auf der Abszisse dargestellt. Der Grauwert 0 wird auf dem Bildschirm aufgrund der fehlenden Schallreflexion schwarz dargestellt. Der Grauwert 60 stellt das Maximum der reflektierten Schallenergie dar und wird auf dem Bildschirm weiß abgebildet.

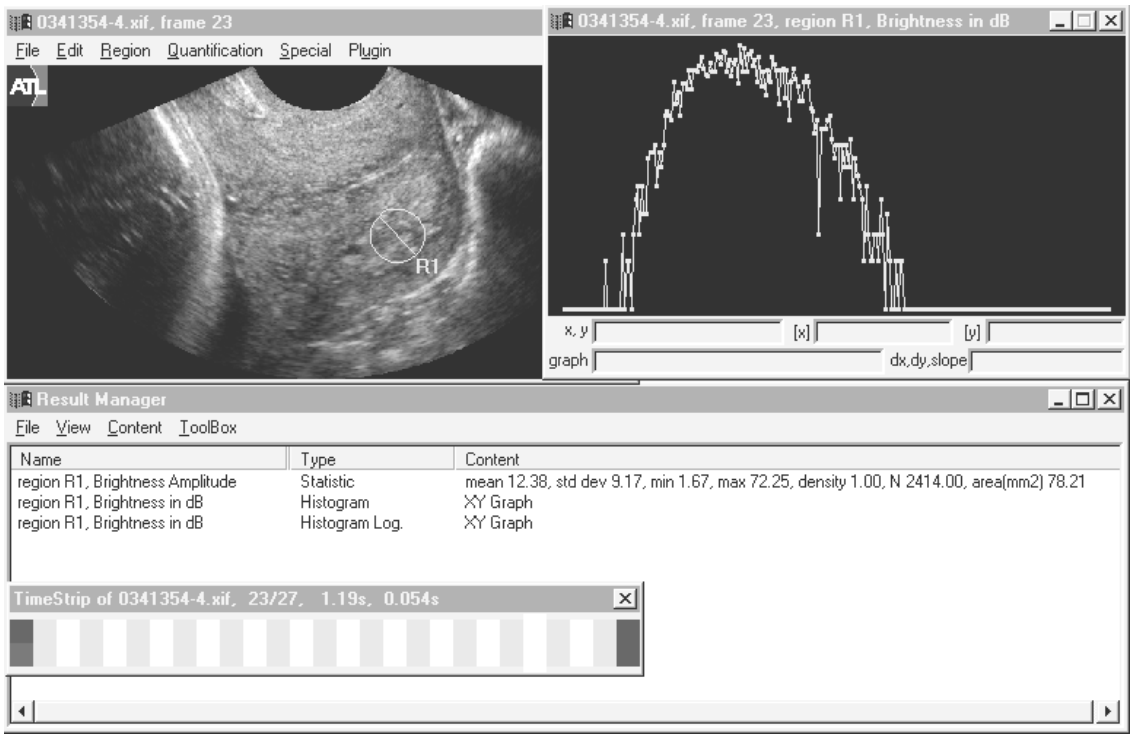



**Abbildung 4:** Grauwertanalyse (Beschreibung im Text)

Alle gemessenen Grauwerte wurden in Histogrammform dargestellt und als Häufigkeitsverteilung der Bildelemente mit gleichem Grauwert gegen die Ordinate aufgezeichnet (siehe Abbildung 4). Neben der mittleren Grauwertstufe (mean) wurde zusätzlich die Standardabweichung (std dev), der maximale (max) und minimale (min) Grauwert und die Anzahl der insgesamt untersuchten Bildelemente (N) ermittelt.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden neben den Gruppenmittelwerten der erhobenen Parameter die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle berechnet. Zur Untersuchung der Gruppenunterschiede wurde der Student T-Test benutzt. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der quantitativen Gewebetypisierung (Grauwertanalyse) und der Zervixlängenmessung in einem Streudiagramm untersucht.

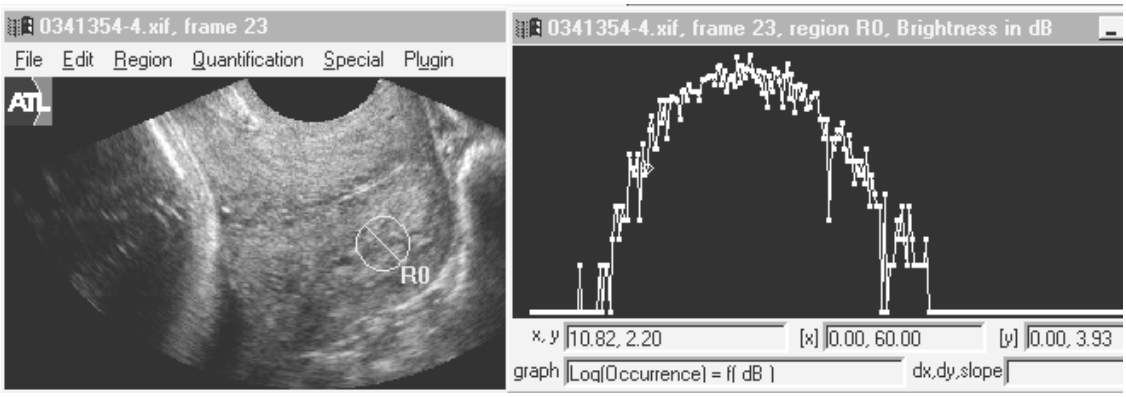



**Abbildung 5:** Sagittaler Longitunalschnitt einer Zervix uteri mit normaler Zervixlänge und normaler Echogenität aus der 30+0. SSW und Histogramm mit Meßparametern des Grauwertspektrums der Hinterwand der abgebildeten Zervix uteri. Ihr Grauwertmittel beträgt 12,97 GWE. Die Häufigkeitsverteilung ist symmetrisch.

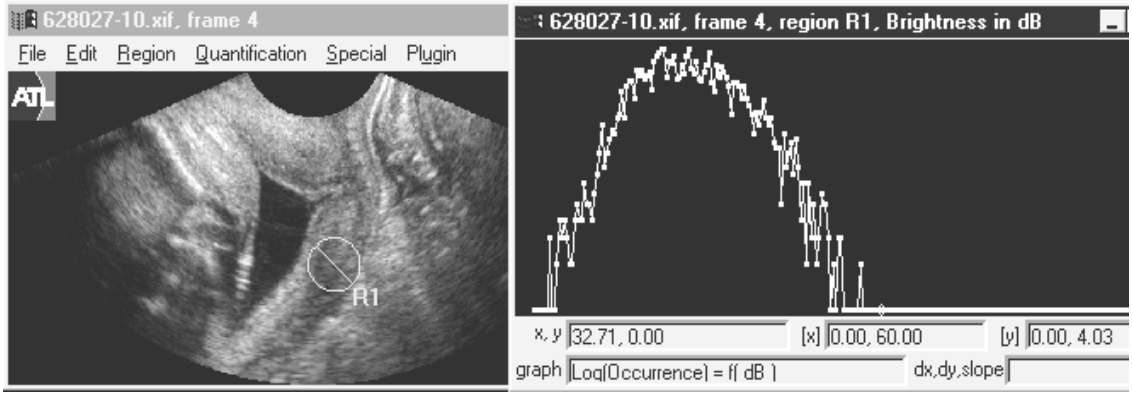



**Abbildung 6:** Sagitaler Longitudinalschnitt einer Zervix uteri mit verkürzter Zervixlänge und Trichterbildung mit verminderter Echogenität aus der 31+2. SSW und Histogramm der Messparameter des Grauwertspektrums der Hinterwand der abgebildeten Zervix uteri. Ihr mittlerer Grauwert beträgt 6,55 GWE. Die Grauwerte der interessierten Region sind asymmetrisch angeordnet.

## 2.3 Studiendesign

In die Studie wurden unselektiv 68 Patientinnen mit drohender Frühgeburt zwischen der 20. und 35. SSW in die Studie aufgenommen. Alle Schwangeren die in der Marburger Univeristäts-Frauenklinik ambulant oder stationär therapiert wurden hatten die Möglichkeit an dieser Studie teilzunehmen. Sie wurden in einem persönlichen Gespräch und mittels Informationsmaterial über die Durchführung und Zielsetzung dieser Arbeit informiert. Mit der Unterschrift des Aufklärungsbogens willigten Sie in die Studienteilnahme ein.
Die Schwangerschaftswoche definierten wir als SSW post menstruationem, oder korrigierten diese per Ultraschall, wenn sie ≥ 2 Wochen zur sonographisch ermittelten SSW differierten. Unter Frühgeburtsbestrebungen verstanden wir:

- regelmäßige Wehentätigkeit, d.h. 4 Wehen in 20 min. oder 8 Wehen in 1 h
- Zervixinsuffizienz mit Zervixverkürzung, oder Trichterbildung

Es wurde bei allen Patientinnen sonographisch die Zervixlänge bestimmt, sowie die quantitative Gewebetypisierung der Zervix uteri durchgeführt. Bei der vaginalen Untersuchung wurde der pH-Wert ermittelt, Abstriche zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen, sowie der Bishop score ermittelt und dokumentiert. Alle Patientinnen wurden wenn nötig tokolytisch mit Fenoterol behandelt und eine Lungenreife mit Betamethason durchgeführt.
Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren:

- Schwangerschaften < 20. SSW oder > 36. SSW
- Uterine Gründe: Uterusfehlbildungen, Uterus myomatosus, Blutungen, vorzeitiger Blasensprung, Cerclageanlage
- Fetale Gründe: Mehrlingsschwangerschaft, Anämie, Hämolyse, chromosomale Störungen, kindliche Fehlbildungen, Wachstumsretardierung
- Induzierte Schwangerschaftsbeendigung

## 2.4 Datenerfassung

Zum Aufnahmezeitpunkt und post partum wurden folgende klinische Daten der Patientinnen erhoben und registriert:

- Alter (Jahre), Körpergröße (cm), Körpergewicht vor der Schwangerschaft (kg), aus Körpergröße und Körpergewicht berechneter BMI (kg/m²)
- Schwangerschaftswoche und –tag bei Aufnahme in die Studie, berechneter Geburtstermin (Datum), Gravida (Anzahl der Schwangerschaften), Para (Anzahl der Geburten), Aborte (Anzahl), Frühgeburten (Anzahl), Sterilitätsbehandlung vor der Schwangerschaft
- Vaginale Sonographie: Cervixlänge (normal, oder pathologisch: < 25 mm), Cervixtrichterlänge und –Weite (mm), Grauwertanalyse (mean/std. dev., maximaler und minimaler Grauwert)
- Mütterliche Erkrankungen: Diabetes mellitus (Diabetes mellitus Typ I, schwangerschaftsinduzierter Diabetes), präexistente Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
- Laborwerte: Leukozyten (mg/dl), Hämoglobinkonzentration (mg/dl), C-reaktives Protein (< 5 = negativ, absoluter Wert), Thrombozytenkonzentration (pro µl)
- Nikotinabusus (keine, < 10, oder > 10 Zigaretten/Tag)
  Drogenabusus (keiner, Methadon, Alkohol)
- Wehentätigkeit bei Aufnahme (keine, unregelmäßige oder regelmäßige Wehentätigkeit, d.h. 4 Wehen in 20 min., oder 8 Wehen in einer Stunde), Tokolysedauer (Anzahl der Tage), Tokolyseart (Magnesium i.v., Partusisten® i.v., oder beides in Kombination)
- Lungenreifebehandlung (erste und letzte Gabe, SSW und –tag)
- Antibiotikatherapie (stattgefunden ja/nein)
- Vaginale Untersuchung: bakterielle Vaginose (positiv/negativ), pH-Wert (0: Normalwert < 4,4; 1: 4,4 - 4,7; 2: > 4,7 = bakterielle Infektion), Mikrobiologie (Enterokokken, oder andere Darmkeime, Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonnorhoeae, Treponema Pallidum, ß-hämolysierende Streptokokken Gruppe B, oder Kombination dieser Erreger, oder anderer Keime), Bishop score (Wert)

- Geburt: SSW/Tag, Frühgeburtlichkeit (< 36 + 6. SSW), Entbindungsmodus (spontane Geburt, vaginal-operative Geburt, Sektio caesarea), Geburtseinleitung (nein/ja, Gründe: maternal, fetal, plazentar), Plazentahistologie (unauffällig, leichte, mäßige, oder schwere Chorionamnionitis)
- Kind: Geburtsgewicht (g), Geschlecht, APGAR nach 1, 5 und 10 min., pH-Wert des Blutes der Nabelschnurarterie und -vene

Alle registrierten mütterlichen und kindlichen Daten wurden anonymisiert auf einem Passwort geschützten Rechner, der nicht an das Internet angeschlossen ist, gespeichert.

## 2.5 Labormaterial und Geräte

| | |
|---|---|
| CTG Gerät: | Hewlett Packard™ 8040A, Hewlett Packard ™50 IX |
| Ultraschall Gerät: | HDI 300 der Firma ATL ™ |
| Ultraschallkopf: | C 8-4v Breitbandschallkopf |
| Ultraschallgel: | Ultraschall-Kontakt-Gel Caesar & Lorenz™ |
| Vaginalsondenüberzug: | Eklipse® Size 2.5/1,75 „w × 9,5“ L |
| Ultraschallpapier: | Parker Laboratories™ |

| | |
|---|---|
| Port-á-cul: | BD BBL™ Prepared Culture Media |
| Steriler Wattetupfer: | Wattestäbchen International Medical ISO 9000 ® |
| 0,9 % NaCl-Lösung: | 0,9 % isotonische Natriumchlorid-Lösung Delta Select® |
| Objektträger: | 76 × 26 mm von Menzel-Glaser |
| pH-Papier: | Spezialindikator pH 4,0 - 7,0 der Firma Merck® |

## 2.6 Datenauswertung

Die mittels zweidimensionalem Ultraschall-B-Bild erzeugten digitalen Daten wurden direkt weiterbearbeitet, indem die Zervixbilder als WIF-file an einen externen Computer gesandt wurden. Mit Hilfe des interaktiven Computerprogrammes HDILab wurde die ROI (mit konstantem ϕ von 1 cm) an der hinteren Muttermundslippe positioniert. Die Daten werden zur weiteren Bearbeitung digitalisiert.

Die Graustufen wurden als dynamisches Bild mit 60 dB mit 1.000.000 Graustufen, anstatt der 256 Graustufen der Videodensitometrie, ausgewertet. Mit HDILab wurde automatisch eine Hintergrund-Subtraktion zur Bildbearbeitung durchgeführt. Bei allen Messungen verwendeten wir die akustische Densitometrie. Im Histogramm wurde der Grauwert jeder ROI auf der Abszisse und ihre Häufigkeitsverteilung auf der Ordinate abgebildet.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des SPSS™ Inc, Chicago, III Statistikprogramm Version 10.0 für Windows™. Zielvariable war die Geburt < 37. SSW.

Die quantitative Gewebetextur stellten wir durch ROC-kurven (Receiver-operating characteristic) dar. Als Marker der Frühgeburtsbestrebungen untersuchten wir die Zervixlänge. Wir führten aufeinander aufbauende ein- und mehrdimensionale Analysen durch, um den Zusammenhang zwischen der Grauwertanalyse in Korrelation zur Zervixlänge, sowie Zervixreifung, Wehentätigkeit, und Bishop score zu untersuchen. Die Ergebnisse werden in Form des Mittelwertes ± Standardabweichung (95 % Konfidenzintervall) abgebildet. Weiterhin verwendeten wir mehrfaktorielle Regressionsanalysen und wendeten bei signifikanten Unterschieden den $\chi^2$ test oder den Mann-Whitney-U-test ($P < .005$).

# 3. Ergebnisse

Insgesamt nahmen 68 Patientinnen an dieser Studie teil. Sie wurden im Durchschnitt in der 30+2. SSW (±3,6) in die Studie aufgenommen und entbanden im Mittel in der 36+6. SSW (±3,2), bei einer niedrigsten Tragdauer von 25+6. SSW und einer Höchsttragzeit von 41+6. SSW.

Die Fühgeburtsrate betrug 42,2 %, sodass 28 von 68 Patientinnen vor der 37. SSW entbanden.

Wie in Tabelle 7 ersichtlich gab es keine signifikanten Unterschiede des Patientinnenalters, des Schwangerschaftsalters bei Studieneintritt, Parität, oder Wehentätigkeit zwischen den Patientinnen die am Termin entbanden und Patientinnen die eine Frühgeburt erlitten. Die Inzidenz von Frühgeburten war bei Mehrgebärenden (57,5 %, 16/38 Patientinnen), im Gegensatz zu Nullipara (42,9 %, 12/38) etwas höher, jedoch nicht signifikant.

| **Demographie** | **Untersuchungsergebnisse** |
|---|---|
| **Mütterliches Alter in Jahren** * | 28,72 ± 5,1 |
| < 20 | 1 (1 %) |
| 20 - 30 | 44 (64,7 %) |
| 31 - 35 | 14 (20,6 %) |
| > 35 | 9 (13,2 %) |
| **Parität** * | 1,63 ± 0,73 |
| Nullipara ( Anzahl) | 35 (51,5 %) |
| Multipara (Anzahl) | 33 (48,5 %) |
| **Gravidität** * | 2,16 ± 1,18 |
| **Bishop score** * | 3,2 ± 1,72 |
| **Zervixlänge (cm)** * | 2,64 ± 1,27 |
| **Mittlerer Grauwert** * | 7,72 ± 4,08 |
| **Wehentätigkeit bei Studieneintritt (Anzahl)** * | 54 (79,4 %) |
| **Gestationsalter bei Studieneintritt (SSW)** * | 30,2 ± 3,6 |
| **Gestationsalter bei Geburt (SSW)** * | 36,97 ± 3,2 |

* Datenangabe ± Standardabweichung

**Tabelle 6:** Demographische und klinische Verteilung bei Studieneintritt

| Demographie | Geburt < 37 Woche (n = 28) | Geburt ≥ 37 Woche (n= 40) | p-Wert |
|---|---|---|---|
| **Nullipara (Anzahl)** | 12 (42,9 %) | 23 (57,5 %) | .234 * |
| **Multipara (Anzahl)** | 16 (57,1 %) | 17 (42,5 %) | |
| **Wehentätigkeit bei Studieneintritt** | 22 (40,7 %) | 32 (59,3 %) | .889 * |
| **Gravidität** | 2,43 ± 1,19 | 1,98 ± 1,19 | .059† |
| **Parität** | 1,75 ± 0,75 | 1,55 ± 0,71 | .245† |
| **Zervixlänge** | 2,0 ± 1,09 | 3,09 ± 1,21 | < .001† |
| **Mittlerer Grauwert** | 5,47 ± 2,17 | 9,31 ± 4,37 | < .001† |
| **Bishop score** | 3,79 ± 2,04 | 2,78 ± 1,33 | < .007† |
| **Mütterliches Alter** | 29,8 ± 4,59 | 28 ± 5,33 | .126† |
| **Gestationsalter bei Studieneintritt (SSW)** | 30 ± 3,95 | 30,3 ± 3,41 | .693† |
| **Gestationsalter bei Geburt (SSW)** | 34 ± 2,84 | 39 ± 1,35 | < .001† |

* $\chi^2$- Test.
† Mann-Whitney U-Test.

**Tabelle 7:** Demographische und klinische Verteilung bei Patientinnen mit einer Frühgeburt (< 37. SSW)

| | Odds ratio | 95 % Konfidenzintervall | p-Wert |
|---|---|---|---|
| **Mittlerer Grauwert (1)** | 12,13 | 3,69 – 39,88 | < .001 |
| **Zervixlänge (2)** | 7,67 | 2,40 – 24,45 | < .001 |
| **Bishop score (3)** | 4,07 | 1,56 – 11,39 | .006 |
| **Parität (4)** | 1,8 | 0,68 – 4,79 | .236 |
| **Wehentätigkeit (5)** | 0,92 | 0,28 – 3,01 | .886 |

**Tabelle 8:** Odds ratio der Frühgeburtlichkeit

Der durchschnittliche Grauwert (≤ 6,54 vs. > 6,54 [1]) wurde mit verschiedenen logistischen Regressionsanalysen ausgewertet, Zervixlänge (≤ 25 mm vs. >25 mm [2]), Bishop score (≥ 4 vs. < 4 [3]), Parität (Multipara vs. Nullipara [4]) und Wehentätigkeit (ja, nein [5]).

Es wurden verschiedene Regressionsanalysen unter Anwendung des mittleren Grauwert (≤ 6,54 vs > 6,54 [1]), der Zervixlänge (≤ 25 mm vs > 25 mm [2]), des Bishop score (≥ 4 vs < 4 [3]) und der Wehentätigkeit (vorhanden, nicht vorhanden [5]) durchgeführt. Die quantitative sonographische Gewebetypisierung und Grauwertanalyse der Zervix war bei allen 68 Patientinnen zu jedem Schwangerschaftsalter möglich. Es zeigte sich, dass Patientinnen die im Verlauf eine Frühgeburt hatten in den Untersuchungen eine signifikant kürzere Zervixlänge, sowie einen niedrigeren mittleren Grauwert hatten. Auch der Bishop score war im Durchschnitt 1 Punkt höher als bei Patientinnen die am Termin entbanden (Tabelle 7).

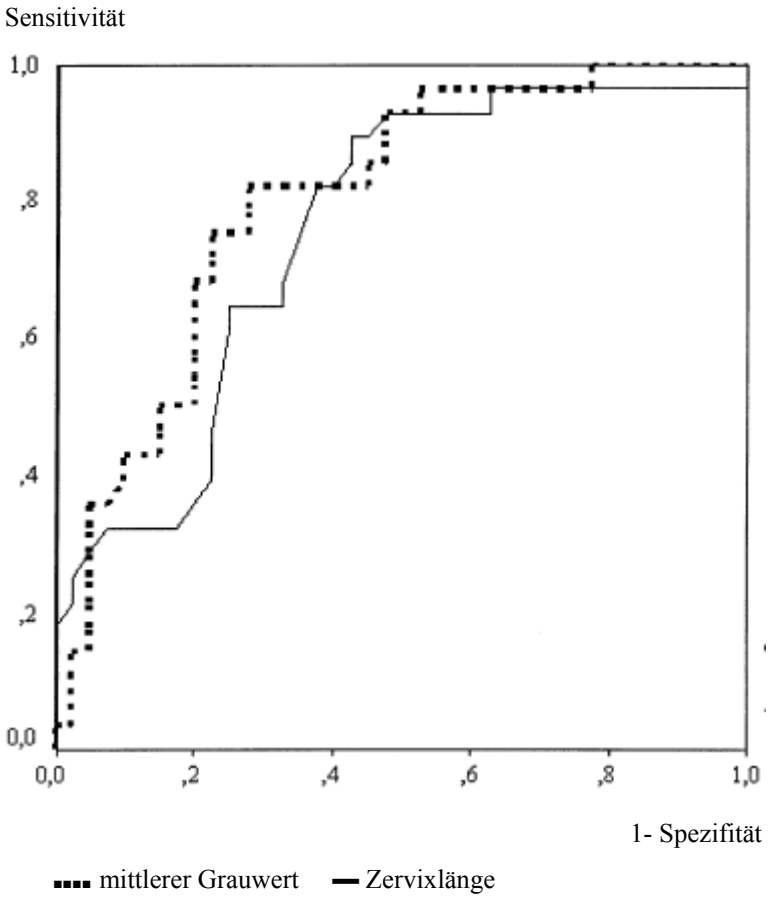



**Abbildung 7:** Vergleich der ROC-Kurve für den mittleren Grauwert (gestrichelte Linie) und die Zervixlänge (durchgezogene Linie) als Prädiktor der Frühgeburtlichkeit

Die ROC-Rurve der Abbildung stellt Frühgeburtsmarker unter Verwendung der Zervixlänge und des mittleren Grauwertes dar (Endpunkt: Frühgeburt, d.h. < 37. SSW). Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve zeigt, dass beide Variablen zur Früherkennung einer drohenden Frühgeburt dienen können. Zwischen beiden Untersuchungen gibt es dahingehend keine signifikanten Unterschiede. Die ROC-Kurve wurde weiterhin verwendet, um einen optimalen cut-off Wert der Grauwertanalyse zu finden. Mit Hilfe dieser Daten gehen wir von einem mittleren Grauwert von 6,54 als Prädiktor der Frühgeburtlichkeit aus.

In Tabelle 8 werden die Ergebnisse der Odds ratio für den mittleren Grauwert, die Zervixlänge, Bishop score, Parität und Wehentätigkeit als Prädiktor für Frühgeburtlichkeit dargestellt. Man sieht, dass das Risiko für eine Frühgeburt signifikant steigt, bei Patientinnen mit Zervixverkürzung (odds ratio [OR]: 7,67; 95 % KI: 2,4-24,45), bei einem erhöhten Bishop score (OR: 3,44; 95 % KI: 1,21–9,75) und

bei Patientinnen mit einem verminderten Grauwert der Zervix (OR: 12,13; 95 % KI: 3,69-39,88). Wehentätigkeit und Parität hatten keinen signifikanten Einfluss als Prädiktor für Frühgeburtlichkeit, auch wenn das Risiko dafür bei Multipara (OR: 1,8; 95 % KI: 0,68-4,79), ähnlich wie bei Wehentätigkeit (OR: 0,92; 95 % KI: 0,28-3,01) leicht ansteigt.

Dies zeigt sich auch im positiven und negativen prädiktiven Wert, der für die Zervixlänge, Bishop score und Wehentätigkeit der Patientinnen, die eine Frühgeburt erlitten in Tabelle 9 dargestellt wird.

| **Parameter** | **Bereich unterhalb der ROC-Kurve (SE)** | **Sensitivität (%)** | **Spezifität (%)** | **Positiver prädiktiver Wert (%)** | **Negativer prädiktiver Wert (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Mittlerer Grauwert ≤ 6,54** | 0,80 (0,05) | 82,1 | 72,5 | 67,6 | 85,3 |
| **Zervixlänge ≤ 25 mm** | 0,76 (0,06) | 82,1 | 62,5 | 62,5 | 83,3 |
| **Bishop score ≥ 4** | 0,67 (0,07) | 60,7 | 72,5 | 60,7 | 72,5 |
| **Wehentätigkeit** | 0,49 (0,07) | 20 | 20 | 40,7 | 57,1 |

**Tabelle 9:** Effektivität von Ultraschallparametern zur Vorhersage einer Frühgeburt (< 37. SSW, n = 68)

Die positiven und negativen prädiktiven Werte, sowie die Sensitivität und Spezifität bei einer Zervixverkürzung und Grauwertminderung sind vergleichbar. Wie in der ROC-Kurve (Abbildung 7) zu sehen ist führt die Kombination beider Parameter zu keiner besseren Vorhersage einer Frühgeburt (Fläche unterhalb der Kurve 0,77; Sensitivität 71,4 %; Spezifität 82,5 %; positiv prädiktiver Wert 74,1 %; und negativ prädiktiver Wert 80,5 %).

Wir untersuchten das relative Risiko zum Erleiden einer Frühgeburt unter Verwendung verschiedener Kombinationen dieser Ultraschallparameter (Tabelle 10). Im Vergleich zur Patientinnengruppe mit normaler Zervixlänge und normalem mittleren Grauwert, hatte die Gruppe mit Zervixverkürzung (≤ 2,5 cm) und reduziertem mittleren Grauwert (≤ 6,54) ein 8,5-fach (95 % KI: 2,2-32,6) höheres relatives Risiko eine Frühgeburt zu erleiden.

Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer normaler Zervixlänge, bei einem vermindertem Grauwert ebenso ein 4,9-fach (95 % KI: 1-23,8) höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit aufweisen. Hatten sie in den sonographischen Untersuchungen einen normalen zervikalen Grauwert von ≥ 6,54 war bei einer Zervixverkürzung das relative Risiko für eine Frühgeburt nur 3,1-fach (95 % KI: 0,6-16,1) erhöht.

| **Zervixlänge** | **Mittlerer Grauwert** | **Anzahl** | **Geburt < 37. SSW** | **Relatives Risiko 95 %-KI** |
|---|---|---|---|---|
| ↔ * | ↔ * | 23 | 2 (8,7 %) | Referenz |
| ↔ * | ↓† | 7 | 3 (42,9 %) | 4,9 (1,0 – 23,8) |
| ↓† | ↔ * | 11 | 3 (27,3 %) | 3,1 (0,6 – 16,1) |
| ↓† | ↓† | 27 | 20 (74,1 %) | 8,5 (2,2 – 32,6) |

* Zervixlänge > 25 mm, mittlerer Grauwert > 6,54.
† Zervixlänge ≤ 25 mm, mittlerer Grauwert ≤ 6,54.

**Tabelle 10:** Kombination der Ultraschallparameter zur Vorhersage einer Frühgeburt

Ferner führten wir eine Spearman-Korrelation durch um den Zusammenhang zwischen der digitalen Untersuchung und den sonographisch ermittelten Parametern zu untersuchen. Dies ergab, dass die Messungen der Zervixlänge mit dem Bishop score korrelieren (r = -0,349; P = 0.05), im Gegensatz zum mittleren Grauwert und Bishop score (r = -0,046; P = 0,72), die nicht miteinander korrelieren. Tabelle 11 stellt eine Analyse einer Kombination der Ultraschallparameter und des Bishop score ≥ 4 dar.

| **Zervixlänge** | **Mittlerer Grauwert** | **Anzahl** | **Bishop score ≥ 4** | **Relatives Risiko 95 % KI** |
|---|---|---|---|---|
| ↔ * | ↔ * | 23 | 7 (30,4 %) | Referenz |
| ↔ * | ↓† | 7 | 1 (14,3 %) | 0,5 (0,1 - 3,2) |
| ↓† | ↔ * | 11 | 11 (45,5 %) | 1,5 ( 0,6 - 3,7) |
| ↓† | ↓† | 27 | 15 (55,6 %) | 1,8 (0,9 - 3,7) |

* Zervixlänge > 25 mm, mittlerer Grauwert > 6,54.
† Zervixlänge ≤ 25 mm, mittlerer Grauwert ≤ 6,54.

**Tabelle 11:** Kombination der Ultraschallparameter und Ergebnisse des Bishop score

Patientinnen mit einer Zervixverkürzung und vermindertem mittleren Grauwert hatten im Vergleich zu Frauen mit normwertigen Ultraschallparametern ein 1,8-fach (95 % KI: 0,9-3,7) höheres Risiko einen Bishop score ≥ 4 zu haben. Aber auch Patientinnen mit einem normalen Grauwert hatten bei einer Zervixverkürzung von ≤ 2,5 cm ein 1,5-fach erhöhtes relatives Risiko (95 % KI: 0,6 - 3,7) einen erhöhten Bishop score von ≥ 4 zu haben, im Gegensatz zu Frauen mit vermindertem Grauwert und normaler Zervixlänge (relatives Risiko: 0,5; 95 % KI: 0,1-3,2).

Es wurden multifaktorielle, aufeinander aufbauende Regressionsanalysen durchgeführt, um eine unabhängige Aussage über den mittleren Grauwert, die Zervixlänge, Wehentätigkeit, Parität und den Bishop score zur Vorhersage einer Frühgeburt zu erhalten. Untersucht man alle 5 Variablen in einem gemeinsamen Modell, korreliert der erniedrigte mittlere Grauwert allein mit dem Endpunkt Frühgeburtlichkeit. Im Regressionsmodel zeigt sich, dass auch wenn andere Parameter miteinbezogen werden, der mittlere Grauwert für sich alleine der bessere Prädiktor einer Frühgeburt ist.

# 4. Diskussion

Die Zervixlängenbestimmung ist bei Frauen mit drohender Frühgeburt mittlerweile als Prädiktor für Frühgeburtlichkeit etabliert [Iams 1994, 1996, 1998]. Seit Einführung der transvaginalen Sonographie wurden verschiedene Studien bezüglich der Zervixlängenbestimmung und Trichterbildung durchgeführt. Die Untersuchungen ergaben hohe prädiktive Werte bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, aber auch bei asymptomatischen Patientinnen. [Berghella V., et al, 1997; Guzman ER, et al, 2001; Iams JD, et al, 1996; Rizzo G., et al, 1996]. Im Vergleich mit der digitalen Palpation der Zervixlänge und ihrer Gewebekonsistenz ist die vaginalsonographische Diagnostik überlegen [Gomez R., et al, 1994] Außerdem sind, im Gegenteil zur digitalen Untersuchung, die Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Untersuchern bei der Sonographie geringer und können durch weitere Standardisierung der Untersuchungstechnik weiter verbessert werden.

Die sonographische Zervixlängenbestimmung eignet sich besonders für die Fragestellung, ob eine zervixwirksame Wehentätigkeit vorliegt. Bei einer Zervixlänge von ≥ 30 mm ist der negative prädiktive Wert hinsichtlich einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 3 Wochen 100 %. In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass sich durch regelmäßige sonographische Zervixlängenmessung die Hospitalisationsrate senken ließ, ohne dabei das Frühgeburtsrisiko zu erhöhen [Rageth J.C., et al, 1997].

Die Spezifität schwankt dagegen zwischen 44 % bei einer Residuallänge von ≤ 30 mm und 78 % bei einer Residuallänge von ≤ 20 mm [Gomez R., et al 1994; Iams J.D., et al 1994; Berghella V., et al 1997; Rizzo G., et al 1996; Rozenberg P., et al 1997; Crane J.M., et al 1997]. Mit Hilfe der exakten sonographischen Zervixlängenmessung ist es nun auch möglich die Patientinnen zu identifizieren, die ggf. von einer Cerclage profitieren würden.

Im Schwangerschaftsverlauf werden in der Zervix uteri zunehmend apoptotische Zellveränderungen mit Um- und Abbauvorgängen der extrazellulären Matrix beobachtet [Romero R., et al 1987]. Diese Umbauvorgänge sind einmal durch eine hohe proteolytische Aktivität mit Zersetzung der Proteine, insbesondere Kollagen, zum anderen durch eine Verschiebung der Zusammensetzung der Polysaccharide charakterisiert [Romero R., et al 1987].

Während die Apoptose vermehrt bei der physiologischen Zervixreifung zum Tragen kommt, stehen bei der vorzeitigen Zervixreifung inflammatorische Vorgänge mit Einwandern von Leukozyten, Monozyten und Makrophagen im Vordergrund [Romero R., et al 1987; Dudley D.J., et al 1996; Simpson K.L., et al 1998; Trautmann M.S., et al 1997]. Unabhängig von der Genese der Zervixreifung und ihren morphologischen Veränderungen, zeigt sich hierbei insbesondere eine durch die Bindung von Wasser verursachte Gewebequellung. Diese zeichnet sich palpatorisch als Auflockerung der Gewebekonsistenz aus. Ultrasonographisch imponiert sie als verminderte Echogenität und vermindertem mittleren Grauwert.

Eine Objektivierung des Ultraschalleindruckes ist die Vorraussetzung für den Versuch der sonographischen Gewebecharakterisierung. Die zahlreichen akustischen Grenzflächen führen bei normaler Zervix uteri zu einer ausgeprägten Schallreflexion. Bei der konventionellen Video-Densitometrie-Technologie wird die Signalqualität, obwohl die Rohdaten dem geräteinternen Beamformer in unkomprimierter Form zur Verfügung stehen, im Rahmen der weiteren Datennachverarbeitung auf Videolevel komprimiert. Diese Komprimierung erfolgt dabei logarhythmisch über einen so genannten Scan Converter und Post-Processing-Verfahren und führt so zu einer unnötigen Reduktion des Reflexions- und Datengehaltes. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen haben wir erstmalig eine computergestützte kompressionsfreie Nachverarbeitung der sonographischen Zervix-Ultraschallreflexionsdaten durchgeführt (Research Link, HDILab; ATL™ Ultrasound, Bothell, USA).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde somit erstmalig der Zusammenhang zwischen einem verminderten Grauwertspektrum und verkürzter Zervixlänge reproduzierbar nachgewiesen. Patientinnen mit Anzeichen einer drohenden Frühgeburt, wie Wehentätigkeit, Zervixverkürzung $\leq$ 25 mm, oder palpatorischer Gewebekonsistenzauflockerung mit erhöhtem Bishop score $\geq$ 4, hatten signifikant erniedrigte Densitometrie-Werte. Dies scheint das morphologische Korrelat einer vorzeitigen Zervixreifung mit den typischen Veränderungen der extrazellulären Matrix zu sein. Bei einer unreifen Zervix war die Echogenität stets höher als bei einer reifen Zervix. Ein Zusammenhang zwischen Gestationsalter und diesen Parametern konnte nicht festgestellt werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Grauwertanalyse eine gute diagnostische Wertigkeit im Hinblick auf eine Zervixverkürzung aufzuweisen scheint. Mittels ROC-Analyse konnte zudem auch unabhängig für den cut-off von 6,54 GWE eine gute diagnostische Wertigkeit nachgewiesen werden. Somit kann man die Umbauprozesse der Zervix uteri quantitativ erfassen, bevor sich eine Zervixinsuffizienz anzeigt.

Obwohl ein optimaler cut-off der Grauwertanalyse mit dem vorliegenden Datenmaterial aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht mit ausreichender Sicherheit ermittelt werden konnte, belegen die vorliegenden Ergebnisse, dass mit dieser Methode ein möglicher neuer Parameter zur Einschätzung des Frühgeburtsrisikos existiert.

Eine diagnostische Untersuchung bei Erkrankungen mit so weitreichenden Folgen wie bei einer Frühgeburt, sollte eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert haben. Beides wird bei der Grauwertanalyse erzielt. Der negative prädiktive Wert von 85,3 % erleichtert dem betreuenden Arzt die Entscheidung ob er weitere Therapiemaßnahmen ergreifen muss. Die Sensitivität der Grauwertanalyse (82,1 %) ist dem Bishop score oder vorzeitiger Wehentätigkeit überlegen. Nur die Zervixlängenmessung erreicht eine ähnlich hohe Sensitivität (Tabelle 9). Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Grauwertanalyse im Vergleich mit anderen diagnostischen Möglichkeiten den besten prädiktiven Wert zur Voraussage einer drohenden Frühgeburt ergab.

In dieser Studie untersuchten wir unter anderem auch die Korrelation zwischen den Ergebnissen der digitalen, vaginalen Untersuchung und den sonographische ermittelten Zervixparametern. Im Gegensatz zu anderen Studien [Wischnik et al., 1999] fanden wir einen Zusammenhang zwischen der digitalen Untersuchung und der Grauwertanalyse als Prädiktor einer Frühgeburt.

Es gibt verschiedene Berichte, die darauf hindeuten, dass verschiedene Enzymen in der Lage sind das Kollagen der Zervix uteri im Schwangerschaftsverlauf abzubauen [Yu SY, et al 1995; Leppert PC, et al 1994]. Man nimmt an, dass diese gesteigerte Enzymaktivität zu Beginn der Zervixreifung und -erweichung essentiell ist. Jedenfalls kommt es durch Interaktion von Decorin und Kollagen zu einer Umverteilung der Kollagenfibrillen, sowie durch enzymatische Aktivität zu einer Abschwächung der Zug- und Reißfestigkeit. Die palpatorisch ermittelte Gewebeaufweichung hat anscheinend nicht immer eine Minderung der Zug- und Reißfestigkeit zur Folge.

Es ist die Ausrichtung der Kollagenfibrillen, z.B. in parallelen Bündeln, oder loser Anordnung, die die Gewebekonsistenz bei der Palpation ausmachen. Auch wenn sich Gewebe bei der digitalen Untersuchung weich anfühlt korreliert dies nicht unbedingt mit einer Minderung der physiologischen Gewebespannung.

Aspden (1988) nimmt an, dass sich im Schwangerschaftsverlauf zum einen die Kollagenfaserlänge verkürzt, und zum anderen sich die Ausrichtung der Fasern ändert. Kollagenfasern benötigen zum Erhalt ihrer Zugkraft eine Mindestlänge von 20 µm. Sie zeigten, dass sich die zervicalen Kollagenfasern zum Geburtstermin auf < 20 µm verkürzen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Ratten sah man, dass sie sich sowohl gegen Ende der Schwangerschaft verkürzen, als auch ihre parallele Anordnung verlieren. Wie bereits oben erwähnt ist Decorin an dieser Umverteilung der Kollagenfasern beteiligt. Kokenyesi und Woessner (1991) wiesen am Rattenmodel nach, dass ca. 19 Tage vor der Geburt der Decorinanteil zunimmt. Sie zeigten damit, dass der steigende Decorinanteil mit der sinkenden Zug- und Reißfestigkeit der Fasern korreliert. Der Kollagenanteil der Zervix uteri bleibt jedoch unverändert.

Diamant et al (1972) vertreten ein Modell der Kollagenfaserumverteilung, in dem aneinander angrenzende Fasern die in Interaktion mit Decorin stehen durch Decorin-Decorinwechselwirkung die Ausrichtung, die sie bei Nichtschwangeren und in der Frühschwangerschaft haben, verlieren. Ihr Modell postuliert, dass zum Geburtstermin die Produktion von Decorin in den Zervixzellen zunimmt und dann die Verbindung zwischen den Kollagenfibrillen auflöst, wodurch sich diese voneinander lösen und ihre parallele Anordnung verlieren. Dies bedingt die Aufweichung des Gewebes.

Die quantitative Bewertung der Zervixstruktur mittels Grauwertanalyse ermöglicht die Vorhersage der morphologischen Gewebeveränderungen der Zervix uteri. Dieser Parameter erlaubt die Stratifizierung von Schwangeren, die ein Risiko für Frühgeburtlichkeit haben. Somit können diese dann gegebenenfalls einer weiteren prophylaktischen Therapie zugeführt werden.

Trotz der niedrigen Fallzahl dieser Studie lassen die Ergebnisse eine Aussage zu. Zur weiteren Verifizierung empfiehlt es sich jedoch weitere Studien mit höherer Fallzahl durchzuführen.

# 5. Zusammenfassung

Ziel dieser vorliegenden Studie war es, die Anwendbarkeit und Aussagekraft der sonographischen Grauwertanalyse zur Diagnose der Zervixinsuffizienz zu überprüfen und den cut-off-Wert der Graustufenanalyse zu ermitteln. Die Studie sollte zum einen klären, ob ein Zusammenhang zwischen einer Zervixverkürzung und Grauwertveränderungen der Zervix bestehen, zum anderen, ob die Grauwertanalyse mit den Ergebnissen der digitalen vaginalen Untersuchung, dem Bishop score korreliert.

Zu diesem Zweck wurden 68 Patientinnen untersucht, die aufgrund einer drohenden Frühgeburt in der Universitäts-Frauenklinik Marburg therapiert wurden. Die Frauen wurden im Mittel in der 30+2. SSW in die Studie aufgenommen.

Nach entsprechender Anamnese wurden die Frauen vaginal untersucht. Dabei wurden mikrobiologische Abstriche entnommen, der pH-Wert bestimmt, sowie durch digitale Untersuchung der Bishop score ermittelt. Die Ultraschalluntersuchungen führten wir mit dem Breitbandschallkopf (C 8-4v MHz) des HDI 3000 Ultraschallgerätes der Firma ATL™ durch. Wir bestimmten die Zervixlänge, und ggf. die Trichterlänge im Ultraschall-B-Bild. Daraufhin führten wir die Densitometrie durch, indem in der hinteren Muttermundslippe die Grauwertverteilung in der ROI (region of interest) mit konstanter Größe von $\phi = 1$ cm untersucht wurde. Die Daten wurden in einer externen Workstation mit Hilfe der Software des HDILab von ATL™ Ultrasound, Bothell, USA ausgewertet.

Die Zervixlängenmessung, sowie die quantitative sonographische Gewebetypisierung der Zervix uteri waren bei allen teilnehmenden Frauen möglich.

Den cut-off Grauwert für eine drohende Frühgeburt definierten wir mit $\leq 6{,}54$. Patientinnen, die eine signifikant verkürzte Zervixlänge (< 2,5 cm) aufwiesen, sowie einen erniedrigten mittleren Grauwert hatten, hatten im Verlauf häufiger eine Frühgeburt. 28 von 68 Patientinnen entbanden vor der 37. SSW. Das entspricht einer Frühgeburtsrate von 42,2 %. Die Zervixlängenmessung sowie die Grauwertanalyse erzielten vergleichbare positive und negative prädiktive Werte. Patientinnen mit Zervixverkürzung haben infolge eines reduzierten mittleren Grauwerts ein 8,5-fach erhöhtes relatives Risiko eine Frühgeburt zu erleiden. Frauen mit normaler Zervixlänge haben bei gleichem erniedrigtem mittlerem Grauwert dagegen nur ein 4,9-fach höheres Risiko vorzeitig zu entbinden.

Die Studie zeigte weiterhin, dass der Bishop score zwar mit der Zervixlängenmessung korreliert, nicht jedoch mit dem mittleren Grauwert.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Grauwertanalyse eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen und somit einen guten Prädiktor für eine Frühgeburt darstellt. Da die Grauwertanalyse ermöglicht sonographische Bilder zu quantifizieren und zu einer Objektivierung der visuellen Befunde führt, ist sie eine sinnvolle Ergänzung der B-Bild-Sonographie.

Die in dieser Arbeit dargestellten Grauwertanalysen können als Diskussionsgrundlage für die quantitative Beurteilung von Ultraschallbildern in der Schwangerschaftsbetreuung dienen. Die Aussagekraft und Sicherheit der Bildbeurteilung kann dadurch erhöht werden. Insbesondere können durch das frühere Erkennen einer Risikopatientin Therapien zur Vermeidung einer drohenden Frühgeburt eingeleitet werden.

# 6. Literaturverzeichnis


Anderson AB, Turnbull AC. Relationship between length of gestation and cervical dilatation, uterine contractility, and other factors during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1969 Dec 15;105(8):1207-14.

Aspden RM. Collagen organization in the cervix and its relation to mechanical function. Collagen Rel Res 1988;8:103-12.

Bader, W., S. Böhmer, W.-R. Otto, F. Degenhardt, T u. J. Schneider (1994): Texturanalyse: Ein neues Verfahren zur Beurteilung sonographisch darstellbarer Herdbefunde der Mamma. Bildgebung 61, 284-290

Bader, W., J. Hackmann, S. Böhmer u. W. Hatzmann (1997): Texturanalyse, eine objektive Methode zur Überprüfung der Tumorcharakteristik in der Präparate-Mammasonographie. Ultraschall Med. 18, 7

Bartels, P.H., J. Graham, J. Layton u. S. Paplanus (1988): Bildgewinnung und Bildverarbeitung. in: G. Burger, M. Oberholzer, W. Gässner (Hrsg.): Morphometrie in der Zyto- und Histopathologie. Springer Verlag, Berlin

Becker, W., R. Frank u. W. Börner (1989): Bedeutung der quantitativen Grauwertanalyse des Sonogramms bei „diffusen" Erkrankungen der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. 150, 66-71

Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 1997 Oct;177(4):723-30.

Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, Florio P, Blackmore-Prince C, Petraglia F. Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1477-83.

Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964; 24:266-8.

Bleck, J.S., C. Bunck, M. Gebel, B. Boozari, J. Ockenga, P.N. Meier, S. Wagner, C. Strassburg, M. Westhoff-Bleck u. M. Manns (1998): Parametrischer Ultraschall der Bauchspeicheldrüse. Z. Gastroenterol. 36, 700

Bleck, J.S., R. Friedrich, J. Rademacher, M. Gegel, R. Brunckhorst, U. Helmchen, S. Wagner, M. Caselitz, P.N. Meier u. M. Manns (1997b): Parametrischer Ultraschall bei Glomerulonephritiden. Ultraschall Med. Suppl. 1, 64

Bleck, J.S., C. Klindtword, M. Gebel, P. Wübbelt, H. Hecker, M. Westhoff- Bleck, C. Strassburg, J. Rademacher, S. Wagner, M. Caselitz, J. Atzpodien u. M. Manns (1997a): Parametric ultrasound in several forms of splenomegaly relevant for gastroenterology. Gastroenterology 112, 228-126 - Literatur

Bleck, J.S., U. Ranft, M. Gebel, H. Hecker, M. Westhoff-Bleck, C. Thiesemann, S. Wagner u. M. Manns (1996): Random field models in the textural analysis of ultrasonic images of the liver. IEEE Trans. Med. Imaging 15, 796-801

Carroll S, Sebire N, Nicolaides K. Pre-term pre-labour amniorrhexis. Curr Opin Obstet Gynecol. 1996 Dec;8(6):441-8.

Challis J, Petraglia F, Chwalisz K. Regulation of term and preterm labour, Castellina, Italy, 28 October-1 November 1997. Placenta. 1998 Sep;19(7):551-5.

Claussen, C. und B. Lochner (1985): Dynamic computed tomography. Springer Verlag, Berlin, S. 3, 4, 11

Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, Ramsey R, Cotroneo P, Collins BA, Johnson F, Jones P, Meier AM. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 1996 Nov;175(5):1286-92.

Creasy RK. Preventing preterm birth. New Engl J Med 1991;325:727

Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? Am J Obstet Gynecol. 1993 Apr;168(4):1223-30.

Delmore, S., G. Weisser, I. Zuna, M. Fein, A. Lorenz u. G. van Kaick (1995): Quantitative characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy, and limitations. J. Clin. Ultrasound 23, 537-50

DELORME, S. u. I. ZUNA (1995): Quantitative Auswertverfahren in der B-Bild- und Farbdopplersonographie. Ultraschall Klin. Praxis, 50-61

Diedrich K., Holzgreve W., Jonat W., Schneider K-T. M., Weiss J.M., (2000): Gynäkologie und Geburtshilfe Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York

Diamant J, Keller R, Baer E, Litt M, Arride RGC. Collagen ultrastructure and its relationship to mechanical properties as a function of aging. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1972;180:293-315.

Dudley DJ. Immunoendocrinology of preterm labor: the link between corticotropin-releasing hormone and inflammation. Am J Obstet Gynecol. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S251-6.

Emanuel RL, Robinson BG, Seely EW, Graves SW, Kohane I, Saltzman D, Barbieri R, Majzoub JA. Corticotrophin releasing hormone levels in human plasma and amniotic fluid during gestation. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Feb;40(2):257-62.

Ferdeghini, E.M., G. Morelli, A. Distante, P.Giannotti u. A. Benassi (1995): Assessment of normal testis growth by quantitative texture analysis of 2-D echo images. Med. Eng. Phys. 17, 523-528

Fencl MD, Stillman RJ, Cohen J, Tulchinsky D. Direct evidence of sudden rise in fetal corticoids late in human gestation. Nature. 1980 Sep 18;287(5779):225-6.

Fritsch, R. u. M. Gerwing (1993): Physikalische und technische Grundlagen der Sonographie. in: R. Fritsch u. M. Gerwing (Hrsg.): Sonographie bei Hund und Katze Verlag Enke, Stuttgart, S. 3-27

Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, Smas CM, Adler GK, Majzoub JA. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. J Clin Invest. 1988 Jul;82(1):287-92.

Garra, B.S., B.H. Krasner, S.C. Horii, S. Ascher, S.K. Mun u. R.K. Zeman (1993): Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: the value of sonographic texture analysis. Ultrasonic Imag. 15, 267-285-133 - Literatur

Gebel, M., J. Bleck, K. Sshmidt u. U. Ranft (1984): Digitale Verarbeitung von Ultraschall-Parallel-Scan Bildern. Ultraschalldiagnostik 84, 384-385

Gebel, M. u. R. Kubale (1982): Neue Möglichkeiten zur Klassifikation diffuser Lebererkrankungen. Ultraschalldiagnostik 81, 119-120

Geissler, M., J. Doll u. R. Guillaume (1975): Digitale Erfassung und Analyse der Echosignale des A- und B-Scans bei Ultraschalluntersuchungen. Biomed. Tech., 2, 235-236

Giese, W. (1997): Wellen. in: W. Giese (Hrsg.): Kompendium der Physik für Veterinärmediziner. Verlag Enke, Berlin, S. 81-94

Ginther, O.J. (1995): Ultrasonic imaging and animal reproduction: Fundamentals, Book 1 Verlag Equiservices Publishing, Cross Plains, Wisconsin, USA

Gladisch R. [Introduction to ultrasonographic diagnosis] Tierarztl Prax Suppl. 1993;:3-19.

Gladisch, R. (1992): Einführung in die sonographische Diagnostik. in: R. Gladisch (Hrsg.): Praxis der abdominellen Ultraschalldiagnostik. 2. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 3-21

Goerke K., Valet A. (2000): Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, 4. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, Jena

Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes.
Am J Obstet Gynecol. 1994 Oct;171(4):956-64.

Goland RS, Wardlaw SL, Blum M, Tropper PJ, Stark RI. Biologically active corticotropin-releasing hormone in maternal and fetal plasma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1988 Oct;159(4):884-90.

Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, Copper R, Johnson F; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about the predictors of preterm birth. Semin Perinatol. 2003 Jun;27(3):185-93.

Goland RS, Jozak S, Conwell I. Placental corticotropin-releasing hormone and the hypercortisolism of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1994 Nov;171(5):1287-91.

Goffinet F, Rozenberg P, Kayem G, Perdu M, Philippe HJ, Nisand I. [The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1997;26(6):623-9.

Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes.
Am J Obstet Gynecol. 1994 Oct;171(4):956-64.

Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery.
Am J Obstet Gynecol. 1998 Jul;179(1):172-8.

Guzman ER, Walters C, Ananth CV, OReilly-Green C, Benito CW, Palermo A, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:204-10.

Hamm, B. (1994). Sonography of the testis and epididymis. Andrologia 26, 193-210

Hamm, B. u. F. Fobbe (1995): Maturation of the testis: Ultrasound evaluation.
Ultrasound Med. Biol. 21, 143-147

Haroudin, I., E. Lieback, u. R. Hetzer (1994): Klassifikationsverfahren zur Abstossungsdiagostik in echokardiographischen Bildern. Biomed. Tech. 39, 32-35

Haralick, R.M. (1979): Statistical and structural approaches to texture. Proc. IEEE 67, 786-804

Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis.
N Engl J Med. 1995 Dec 28;333(26):1732-6.

Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix.Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Nov;12(5):318-22.

Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Nov;12(5):312-7.

Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history.
Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Nov;12(5):304-11.

Held, P. u. O. Nickel (1980): Rechnerunterstützte Auswertung von Ultraschallbildern der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. 141, 185-191.

Hellmeyer L, Sierra F, Heller G, Tekesin I, Kuhnert M, Schmidt S. Evaluation of the reproducibility of Doppler ultrasonographic measurements in obstetrics Z Geburtshilfe Neonatol. 2003 Jul-Aug;207(4):127-31.

Herold, G et al (2004): Innere Medizin, Eine Vorlesungsorientierte Darstellung. Hrsg. G. Herold, Köln 2004

Hirning, T., I. Zuna, D, Schlaps, D. Lorenz, H. Meybier, C. Tschahargane u. G. van Kaick (1989): Quantification and classification of echographic findings in the thyroid gland by computerized B-mode texture analysis. Europ. J. Radiol. 9, 244-247

Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol. 1994 Jul;84(1):40-6.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. 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 Feb 29;334(9):567-72.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. 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 Feb 29;334(9):567-72

Iams J. Prevention of preterm birth. New Engl J Med 1998;338:54-5.

Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 1998 May;178(5):1035-40.

Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999 Jun;84(2):155-72.

Jones SA, Brooks AN, Challis JR. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. J Clin Endocrinol Metab. 1989 Apr;68(4):825-30.

Kaga N, Katsuki Y, Kakinuma C, Obata M, Shibutani Y, Omata S. Usefulness of a new tactile sensor for measurement of uterine cervical ripening in mice in a quantitative and noninvasive manner. Am J Obstet Gynecol 1996;175:713-8.

Kaplan, P.M. (1991): Instrumentation, principles, and pitfalls of ultrasonography. Problems in Vet. Med. 3, 457-478

Karalis K, Majzoub JA. Regulation of placental corticotropin-releasing hormone by steroids. Possible implications in labor initiation. Ann N Y Acad Sci. 1995 Dec 29;771:551-5.

Keirse MJ. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1995 Aug;173(2):618-28.

Kokenyesi R, Woessner JF Jr. Effects of hormonal perturbations on the small dermatan sulfate proteoglycan and mechanical properties of the uterine cervix of late pregnant rat. Connect Tissue Res 1991;26:199-205.

Kolben, M., Martius. Prävention und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit. Geburtsh Frauenheilk 2000;60:206-211

Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. J Clin Endocrinol Metab. 1998 May;83(5):1585-91.

Korebrits C, Yu DH, Ramirez MM, Marinoni E, Bocking AD, Challis JR. Antenatal glucocorticoid administration increases corticotrophin-releasing hormone in maternal plasma.
Br J Obstet Gynaecol. 1998 May;105(5):556-61.

Koster K, Poulsen Nautrup C, Gunzel-Apel AR. A Doppler ultrasonographic study of cyclic changes of ovarian perfusion in the Beagle bitch. Reproduction. 2001 Sep;122(3):453-61.

Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990 Apr;162(4):991-3.

Kuttruff, H. (1988): Physik und Technik des Ultraschalls. Verlag Hirzel, Stuttgart, S. 81-215-144 - Literatur

Layer, G., I. Zuna, A. Lorenz, H. Zerban, U. Haberkorn, P. Bannasch, G. van Kaick u. U. Räth (1991): Computerized ultrasound B-scan texture analysis of diffuse parenchymal liver disease: correlation with histopathology and tissue composition. J. Clin. Ultrasound 19, 193-201

Leppert PC, Yu SY. Apoptosis in the cervix of pregnant rats in association with cervical softening. Gynecol Obstet Invest 1994;37:150-4.

Lerski, R.A., M.J. Smith, P. Morley, E. Barnett, P.R. Mills u. G. Watkinson (1981): Discriminant analysis of ultrasonic liver texture data in diffuse alcoholic liver disease. Ultrasonic Imaging 3, 164-172-146 - Literatur

Lerski, R.A., E. Barnett, P. Morley , P.R. Mills, G. Watkinson u. R.N.M. MacSween (1979): Computer analysis of ultrasonic signals in diffuse liver disease. Ultrasound Med. Biol. 5, 341-350

Lieback, E., R. Meyer, M. Nawrocki J. Bellach u. R. Hetzer (1994): Noninvasiv diagnosis of cardiac rejection through echocardiographic tissue characterization. Ann. Thorac. Surg. 57, 1164-1170 -147 - Literatur

Lieback, E., M. Nawrocki, R. Meyer , J. Vilser, J. Bellach u. R. Hetzer (1991): Erkennung einer Abstossungsreaktion nach Herztransplantation durch echokardiographische Gewebecharakterisierung. Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir. 5, 207-214

Lieback-Zimmermann, E. (1993): Computergestützte sonographische Gewebedifferenzierung des Myokards. In: R. Hetzer (Hrsg.) Fortschritte der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 135-147

Lieback, E., R. Meyer , P. Romanuik, J. Vilser, W. Geissler, A. Förster, M. Nawrocki u. G. Linss (1989): Ultrasonographische Diagnostik der Myokarditis mittels quantitativer Texturanalyse von zweidimensionalen Echokardiographiebildern. Z. gesamt Inn. Med. 18, 484-487

Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med. 1999;27(1):5-20.

Lorenz, A., H.-J. Zabel, D. Schlaps, I. Zuna, U. Räth, J. Volk, G. van Kaick u. W.J. Lorenz (1984): Gewebsanalyse mit Ultraschall-real-time-Geräten – Voraussetzungen eines sinnvollen Einsatzes. Ultraschalldiagnostik 84, 398-399

Maeda K, Utsu M, Yamamoto N, Serizawa M. Echogenicity of fetal lung and liver quantified by the grey-level histogramm width. Ultrasound Med Biol 1999;25(2):201-8.

Maeda K, Utsu M, Kihaile PE. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: A clinical tissue characterization. Ultrasound Med Biol 1998;24:225-34.

Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotropin-releasing hormone: function and regulation.
Am J Obstet Gynecol. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S242-6.

Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, Smith R, Taggart MS, Schulkin J. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone.
Am J Obstet Gynecol. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S232-41.

Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotropin-releasing hormone: function and regulation.
Am J Obstet Gynecol. 1999 Jan;180(1 Pt 3):S242-6.

McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. Nat Med. 1995 May;1(5):460-3.

McPherson, D.D., P.E. Aylward, B.M. Knosp, J.A. Bean, R.E. Kerber, S.M. Collins u. D.J. Skorton (1986): Ultrasound characterisation of acute myocardial ischemia by quantitative texture analysis. Ultrasonic Imaging 8, 227-240-150 - Literatur

Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system.
Am J Obstet Gynecol. 1996 Jun;174(6):1885-93; discussion 1893-5.

Merz E. (2002) Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und Atlas in 2 Bänden Bd. 2. Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

Mortensen OA, Franklin J, Lofstrand T, Svanberg B. Prediction of preterm birth.
Acta Obstet Gynecol Scand. 1987;66(6):507-12.

Morris, D.T. (1988): An evaluation of the use of texture measurements for the tissue characterization of ultrasonic images of in vivo human placentae. Ultrasound Med. Biol. 14, 387-395

Mountford, R.A u. P.N.T. Wells (1972): Ultrasonic liver scanning: The quantitative analysis of the normal A-scan. Phys. Med. Biol. 17, 14-25

Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Herbert WN. Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery. Obstet Gynecol. 1998 Feb;91(2):161-4.

Nauth, P., E.-G. Loch, A. Gaca, N. Stein, H. Feiber u. W.von-Seelen (1983): Methoden der Gewebsdifferenzierung. Ultraschalldiagnostik 83, 541-543

Nauth, P., E.G. Loch u. W. von-Seelen (1984): Computergestützte Auswertung von Ultraschallbildern der Prostata. Ultraschall Med. 5, 6-10

Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. JAMA. 2001 Sep 19;286(11):1340-8.

Petraglia F, Florio P, Gallo R, Salvestroni C, Lombardo M, Genazzani AD, Di Carlo C, Stomati M, D'Ambrogio G, Artini PG. Corticotropin-releasing factor-binding protein: origins and possible functions. Horm Res. 1996;45(3-5):187-91.

Pinamonti, B., E. Picano, E.M. Ferdeghini, F. Lattanzi, G. Slavich, L. Landini, F. Camerini, A. Benassi, A. Distante u. A. Labbate (1989): Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardigraphy: Application to the diagnosis of myocardial amyloidosis. JACC 14, 666-667

Poulsen Nautrup, C. (2001a): Physikalische Grundlagen in: C. Poulsen Nautrup u. R. Tobias (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 21-30

Poulsen Nautrup, C. (2001b): Technische Grundlagen. in: C. Poulsen Nautrup, u. R. Tobias (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. 3. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 31-59-154 - Literatur

Putz I, Lohbreyer M, Winkler M, Rath W. Appearance of inflammatory cytokines interleukin-1 beta and interleukin-6 in amniotic fluid during labor and in intrauterine pathogen colonization.
Z Geburtshilfe Neonatol. 1998 Jan-Feb;202(1):14-8.

Rageth J.C., Kernen B., Saurenmann E., Unger C. Premature contractions. Possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:183-87

Räth, U., D. Schlaps, B. Limberg, I. Zuna, A. Lorenz, G. Van Kaick, W.J. Lorenz u. B. Kommerell (1985): Diagnostic accurancy of computerized B-scan texture analysis and conventional ultrasonography in diffuse parenchymal and malignant liver disease. J. Clin. Ultrasound 13, 87-99-155 – Literatur

Räth, U., I. Zuna, B. Limberg, D. Schlaps, A. Lorenz u. G. van Kaick (1984): Der Beitrag der Grauwerthistogramm-Analyse zur sonographischen Diagnostik des diffusen Leberparenchymschadens. Ultraschall 5, 94-97

Reisenberger K, Egarter C, Vogl S, Sternberger B, Kiss H, Husslein P. The transfer of interleukin-8 across the human placenta perfused in vitro. Obstet Gynecol. 1996 Apr;87(4):613-6.

Reisenberger K, Egarter C, Sternberger B, Eckenberger P, Eberle E, Weissenbacher ER. Placental passage of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1450-5.

Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini C. Ultrasonographic and Biochemical Markers of Preterm Labor. J Matern Fetal Investig. 1998 Dec;8(4):150-155.

Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lorido C, Romanini C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes.
Am J Obstet Gynecol. 1996 Nov;175(5):1146-51.

Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:86-92.

Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul;85(14):5244-8.

Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes.
Am J Obstet Gynecol. 1988 Sep;159(3):661-6.

Romero R, Emamian M, Wan M, Quintero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor.
Am J Obstet Gynecol. 1987 Dec;157(6):1461-7.

Romero R, Quintero R, Emamian M, Wan M, Grzyboski C, Hobbins JC, Mitchell MD. Arachidonate lipoxygenase metabolites in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1987 Dec;157(6):1454-60.

Romero R, Kadar N, Hobbins JC, Duff GW. Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 1987 Oct;157(4 Pt 1):815-9.

Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6 and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1993;169:805-16.

Romero R, Gomez R, Sepulveda W. The uterine cervix, ultrasound and prematurity.
Ultrasound Obstet Gynecol. 1992 Nov 1;2(6):385-8.

Romero R, Emamian M, Wan M, Quintero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor.
Am J Obstet Gynecol. 1987 Dec;157(6):1461-7.

Saling E (1981): Der frühe totale Muttermundverschluß zur Vermeidung habitueller Aborte und Frühgeburten. Z Geburtshilfe Perinat 185: 259-261

Saling, E. (1984): Der frühe totale operative Muttermundverschluß bei anamnestischem Abort- und Frühgeburtrisiko. Gynäkologe 17: 225-227

Saling E (1990): Der totale operative Muttermundverschluß zur Vermeidung habitueller Spätaborte und sich wiederholender Frühgeburten - Fortentwicklung der Technik, weitere Erfahrungen und Ergebnisse. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg): Perinatale Medizin, Bd. XIII. (14. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin, 1989). Thieme: Stuttgart, New York, S. 65-67

Simpson KL., Keelan JA, Mitchell MD. Labor-associated changes in IL-10 production and ist regulation by immunomodulators in human choriodecidua. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4332-7

Skorton, D.J. u. S.M. Collins (1988): Clinical potential of ultrasound tissue characterisation in cardiomyopathies. J. Am. Soc. Echocardiogr. 1, 69-77-157 - Literatur

Smith CV, Anderson JC, Matamoros A, Rayburn WF. Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy. J Ultrasound Med. 1992 Sep;11(9):465-7.

Sohn, C., W. Stolz u. G. Bastert (1992): Erste Ergebnisse einer neuen Methode zur sonographischen Lungenreifediagnostik. Ultraschall Med. 13, 37-40

Sohn Ch., Krapfl-Gast A. S., Schiesser M. (1998): Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Stein, J. u. C. Martin (1996): Physikalisch-technische Grundlagen. in: G. SCHMIDT (Hrsg.): Ultraschall-Kursbuch 2. Aufl. Verlag Thieme, Stuttgart, S. 12-17

Stockhausen J. [Public health service and the medical profession] Offentl Gesundheitswes. 1971 Jul;33:Suppl 3:88-95. German.

Stempfle, H.U., P. Kraml, A. Schütz, R. Drewell, B.M. Kemkes, K. Theisen u. C.E. Angermann (1994): Echokardiographische Texturanalyse zur Erkennung akuter kardialer Abstossungen. Z. Kardiol. 83, 562-570

Schentke, K.U. u. F. Renger (1962): Über die diagnostische Verwendbarkeit des Utraschallhepatogrammes.
Z. Ges. Inn. Med. 2, 239-240

Schmailzl K. J. G., Hackelöer B.-J., (2002): Schwangerschaft und Krankheit: Wechselwirkung, Therapie, Prognose, Blackwell Verlag, Berlin, Wien

Schotten A, Giese C. The "female echo": prenatal determination of the female fetus by ultrasound. Am J Obstet Gynecol. 1980 Oct 15;138(4):463-4.

Tekesin I, Meyer-Wittkopf M, Sierra F, Schmidt S. Quantitative ultrasonic tissue characterization of the cervix - A new predictor for prematurity? Z Geburtshilfe Neonatol. 2002 May-Jun;206(3):88-93.

Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, Romer A, Kuhnert M, Schmidt S. Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in the prediction of premature delivery for patients with spontaneous preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2003 Aug;189(2):532-9.

Tekesin I, Eberhart LH, Schaefer V, Wallwiener D, Schmidt S. Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Dec;26(7):699-706.

Trautman MS, Collmer D., Edwin SS, White W, Mitchell MD, Dudley DJ, Expression of IL-10 in human gestational tissues. J Soc Gynecol Invest 1997;4:247-53

Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy.
Am J Obstet Gynecol. 1972 Apr 15;112(8):1095-100.

Warren WB, Silverman AJ. Cellular localization of corticotrophin releasing hormone in the human placenta, fetal membranes and decidua. Placenta. 1995 Mar;16(2):147-56.

Warren WB, Goland RS. Effects of parturition on corticotropin releasing hormone and products of the pituitary and adrenal in term fetuses at delivery. J Perinat Med. 1995;23(6):453-8.

Wells, P.N.T., C.P. McCarthy, F.G.M. Ross u. A.E.A. Read (1969): Comparison of A-Scan and Compound B-Scan ultrasonography in the diagnosis of liver disease. Br. J. Radiol. 42, 818-823

Wiesner, P., J.A. Bönhof, P. Nauth, P. Linhart u. E.G. Loch (1984): Was ist bei der rechnerunterstützten Bildauswertung zu beachten ? Ultraschalldiagnostik 84, 388-389

Wildgrube, H.J. u. H. Dehwald (1990): Zur Wertigkeit von Grauwert-Analysen für die Beurteilung sonographisch erfassbarer Strukturen im Abdominalbereich. Bildgebung 57, 11-16

Wischnik A, Stöcklein R, Werner T. Zur Beurteilung der graviden Cervix uteri im Sonogramm mittels computergestützter Texturanalyse. Z Geburts Perinatol 1999;203:115-119.

Wolfe HM, Zador IE, Bottoms SF, Treadwell MC, Sokol RJ. Trends in sonographic fetal organ visualization. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993 Mar 1;3(2):97-9.

Wolfe CD, Patel SP, Campbell EA, Linton EA, Anderson J, Lowry PJ, Jones MT. Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1988 Oct;95(10):997-1002.

Wolfe CD, Patel SP, Linton EA, Campbell EA, Anderson J, Dornhorst A, Lowry PJ, Jones MT. Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy.
Br J Obstet Gynaecol. 1988 Oct;95(10):1003-6.

Wozner, P., D. Jacobsen u. M. Zimmermann (1984): A systems approach to computed tomography image quality. in: Donovan, M.J. (Hrsg.): Computed tomography of the spine.
Williams and Wilkins, Baltimore, S. 119-134

Yu SY, Tozzi CA, Babiarz J, Leppert PC. Collagen changes in rat cervix in pregnancy: polarized light microscopic and electron microscopic studies. Proc Soc Exp Biol Med 1995;209:360-8.

Zendel, W., P. Wakat, G. Fischer, J. Treisch u. R. Langer (1989): Vergleich der quantifizierten Echogenitätsbestimmung der Leber im Ultraschall und der Leberdichte im CT. Röntgenbl. 42, 114-118

Zielke, T., P. Nauth, N. Stein, W. von Seelen, E.-G. Loch, A. Gaca u. P. Pfannenstiel (1985): Quantitative Verfahren bei der Ultraschalldiagnostik. Radiologe 25, 468-473

Zink, C. (1996): Ultraschalllexikon. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin

Zuna, I. (1991): Aktueller Stand der sonographischen Gewebeklassifizierung. Jahrbuch der Radiologie Biermann Verlag FRG, S. 135-144 -163 – Literatur

Zuna, I., D., Schlapps, A. Lorenz, U. Räth, M. Geissler, H.J. Zabel, W.J. Lorenz u. G. van Kaick (1984): Computerechographische Grundlagen: diagnostische Aussagekraft der Ultraschall-Bildparameter. Ultraschalldiagnostik 83, 535-537

# 7. Formulare

**Informationsblatt und Einverständniserklärung**

## Informationsblatt zur Untersuchung:

**Vorrausage der Gefährdung durch Cervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit mittels kombinierter Erfassung von Risikoparametern**

Sehr geehrte Patientin,

wir bitten Sie im Rahmen der Behandlung der Cervixinsuffizienz an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen. Mit diesen Zeilen möchten wir Ihnen darüber wichtige Informationen geben und bitten Sie, das Folgende sorgfältig zu lesen. Bei Unklarheiten oder zusätzlichen Fragen können Sie sich gerne an uns wenden.

## Allgemeine Information

Um eine sich ankündigende drohende Frühgeburt früher erkennen zu können, möchten wir bei Ihnen engmaschig Untersuchungen durchführen. Dabei möchten wir bei Ihnen eine vaginale Ultraschalluntersuchung vornehmen, bei der die Muttermundslänge, Muttermundsöffnung und seine Gewebedichte beurteilt wird.

In entsprechenden Vorstudien hat sich gezeigt, daß bei einer Muttermundsverkürzung und Gewebsauflockerung das Risiko einer drohenden Frühgeburt erhöht ist. Durch diese Erkenntnis können gefährdete Patientinnen früher einer entsprechenden Therapie zugeführt werden, um eine drohende Frühgeburt zu vermeiden.

Im Rahmen der Untersuchung möchten wir ebenfalls die Ergebnisse der routinemäßigen klinischen Untersuchung, sowie der Laboruntersuchungen mit in die Studie aufnehmen. Ihre Daten werden auf EDV-Datenträgern in einer abgeschlossenen Forschungsdatenbank anonym auf einem Passwort geschützten Rechner, der nicht an das Internet angeschlossen ist, gespeichert.

Um einen Zusammenhang zwischen Muttermundsverkürzung und Gewebeauflockerung im Rahmen einer drohenden Frühgeburt beweisen zu können, möchten wir unterschiedliche Gruppen von schwangeren Patientinnen untersuchen, die wegen Frühgeburtlichkeit in stationärer Behandlung sind.

Wir können Ihnen versichern, daß zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Gefährdung für Sie oder das Kind bestehen wird.

## Ihr geburtshilfliches Ultraschall-Team

# Einverständniserklärung zum Informationsblatt/ Einverständniserklärung zum Ultraschallscreening zur Vorrausage einer drohenden Frühgeburt

Im Rahmen meines stationären Aufenthaltes in der Universitäts-Frauenklinik Marburg wurde ich um die Teilnahme an der o. gen. klinischen Untersuchung gebeten.

Ich kann die Zustimmung zu dieser Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne daß mir daraus irgendwelche Nachteile für meine weitere Behandlung erwachsen.

**Ich bestätige hiermit, daß ich über diese Ultraschalluntersuchung verständlich informiert worden bin, meine Fragen beantwortet sind und daß ich mit der Teilnahme einverstanden bin.**
**Ich stimme der Speicherung meiner Daten in anonymisierter Form zu.**
**Außerdem bestätige ich, daß ich eine Ausfertigung des Informationsblattes erhalten habe.**

Marburg, den_____ _____
Unterschrift

**Anforderungsformular für die Ultraschalluntersuchung**

ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

ZENTRUM FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE

GESCHÄFTSF. DIREKTOR PROF. DR. S. SCHMIDT

KLINIKUM der Philipps-Universität Marburg

KLINIK FÜR GEBURTSHILFE UND PERINATALMEDIZIN
DIREKTOR PROF. DR. S. SCHMIDT
Postanschrift: Pilgrimstein 3, 35037 Marburg
Telefon: 06421/2866213
Fax: 06421/2866413
E-Mail: schmidts@post.med.uni-marburg.de
Universitäts-Vermittlung: 2860

**ULTRASCHALLDIAGNOSTIK**
**Fetometrie**

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!
Wir berichten über Ihre oben genannte Patientin.

US-Nr.: _____
Datum: _____
SSW: _____

Weiterführende Diagnostik ○ Verlaufskontrolle ○ Schwangerenvorsorge ○

Rechnerisch _____ SSW nach Ultraschallverlauf _____ SSW

Lage: _____ Fruchtwassermenge: _____

Bewegungen: _____ SSL: _____

Placenta: _____ Wirbelsäule: _____

Herz: _____ BIP: _____ cm

Abdomen: _____ FRO: _____ cm

Urogenitaltrakt: _____ KU: _____ cm

Geschlecht: _____ AU: _____ cm

Fe-Diaphyse: _____ cm

Geschätztes fetales Gewicht: _____ g

**Beurteilung:** _____

Kontrolle hier empfehlenswert: nein ○ ja ○ , in _____ Wochen auf Anforderung ○

Marburg, den _____ Mit freundlichen Grüßen

**Anforderungsformular für das Labor**



*Tekesin - Studie (Laborzettel)*

KLINIKUM DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT - MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR FRAUENHEILKUNDE U. GEBURTSHILFE
Pilgrimstein 3, 35033 Marburg, Tel.: 28-64400 - 64404

LABOR

Laborleiter: Prof.Dr.G.Sturm, Tel.: 06421/ 28-66417
Th. Bauer, Tel.: 06421/ 28-64462 - 64438

Name : _____

Vorname : _____

Geburts-Datum : _____

Pid-Nummer : _____

lfd.-Nummer : ___ !

Patientenetikett

❑ **Gruppe 1 -** Kontrollgruppe

❑ **Gruppe 2 -** Wehentätigkeit ohne CK-Insuffizienz

❑ **Gruppe 3 -** CK-Insuffizienz ohne Wehentätigkeit

❑ **Gruppe 4 -** CK-Insuffizienz mit Wehentätigkeit

***Zutreffendes bitte unbedingt ankreuzen !!!***

***Blutabnahme***

**SWW :** _____

**Datum :** _____

**Zeit :** _____

***FFN-Abnahme***

**SWW :** _____

**Datum :** _____

**Zeit :** _____

**Nur vom Labor auszufüllen !**

Eingangsdatum: _____

Eingangszeit: _____

## A. Anamnese und allgemeine Befunde/Erste Vorsorge-Untersuchung

| | ja | | nein |
|---|---|---|---|
| 1. Familiäre Belastung (z.B. Diabetes, Hypertonie, Fehlbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten _____) | ❑ | 1. | ❑ |
| 2. Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche) ggf. welche _____ | ❑ | 2. | ❑ |
| 3. Blutungs-/Thromboseneigung | ❑ | 3. | ❑ |
| 4. Allergie, z.B. gegen Medikamente _____ | ❑ | 4. | ❑ |
| 5. Frühere Bluttransfusionen | ❑ | 5. | ❑ |
| 6. Besondere psychische Belastung (z.B. familiäre oder berufliche) | ❑ | 6. | ❑ |
| 7. Besondere soziale Belastung (Integrationsprobleme, wirtsch. Probleme) | ❑ | 7. | ❑ |
| 8. Rhesus-Inkompatibilität (bei vorangegangenen Schwangerschaften) | ❑ | 8. | ❑ |
| 9. Diabetes mellitus | ❑ | 9. | ❑ |
| 10. Adipositas | ❑ | 10. | ❑ |
| 11. Kleinwuchs | ❑ | 11. | ❑ |
| 12. Skelettanomalien | ❑ | 12. | ❑ |
| 13. Schwangere unter 18 Jahren | ❑ | 13. | ❑ |
| 14. Schwangere über 35 Jahren | ❑ | 14. | ❑ |
| 15. Vielgebärende (mehr als 4 Kinder) | ❑ | 15. | ❑ |
| 16. Zustand nach Sterilitätsbehandlung | ❑ | 16. | ❑ |
| 17. Zustand nach Frühgeburt (vor Ende der 37. SSW) | ❑ | 17. | ❑ |
| 18. Zustand nach Mangelgeburt | ❑ | 18. | ❑ |
| 19. Zustand nach 2 oder mehr Fehlgeburten/Abbrüchen | ❑ | 19. | ❑ |
| 20. Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese | ❑ | 20. | ❑ |
| 21. Komplikationen bei vorausgegangenen Entbindungen ggf. welche _____ | ❑ | 21. | ❑ |
| 22. Komplikationen post partum ggf. welche _____ | ❑ | 22. | ❑ |
| 23. Zustand nach Sectio | ❑ | 23. | ❑ |
| 24. Zustand nach anderen Uterusoperationen ggf. welche _____ | ❑ | 24. | ❑ |
| 25. Rasche Schwangerschaftsfolge (weniger als 1 Jahr) | ❑ | 25. | ❑ |
| 26. Andere Besonderheiten ggf. welche _____ | ❑ | 26. | ❑ |

Nach ärztlicher Bewertung des Kataloges A liegt bei der Erstuntersuchung ein Schwangerschaftsrisiko vor ❑

**Beratung der Schwangeren**

a) Ernährung, Medikamente, Genußmittel ❑
b) Tätigkeit/Beruf, Sport, Reisen ❑
c) Risikoberatung ❑
d) Geburtsvorbereitung/Schwangerschaftsgymnastik ❑
e) Krebsfrüherkennungsuntersuchung ❑



## B. Besondere Befunde im Schwangerschaftsverlauf

27. Behandlungsbedürftige Allgemeinerkrankungen, ggf. welche _____

28. Dauermedikation
29. Abusus
30. Besondere psychische Belastung
31. Besondere soziale Belastung
32. Blutungen vor der 28. SSW
33. Blutungen nach der 28. SSW
34. Placenta praevia
35. Mehrlingsschwangerschaft
36. Hydramnion
37. Oligohydramnie
38. Terminunklarheit
39. Placenta-Insuffizienz
40. Isthmozervikale Insuffizienz
41. Vorzeitige Wehentätigkeit
42. Anämie
43. Harnwegsinfektion
44. Indirekter Coombstest positiv
45. Risiko aus anderen serologischen Befunden
46. Hypertonie (Blutdruck über 140/90)
47. Eiweißausscheidung 1% (entsprechend 1000 mg/l) oder mehr
48. Mittelgradige - schwere Ödeme
49. Hypotonie
50. Gestationsdiabetes
51. Einstellungsanomalie
52. Andere Besonderheiten ggf. welche _____

## Terminbestimmung

Zyklus _____/ _____ Letzte Periode _____

Konzeptionstermin (soweit sicher): _____

Schwangerschaft festgestellt am: _____ in der _____ SSW

Berechneter Entbindungstermin: _____

Entbindungstermin (ggf. nach Verlauf korrigiert): _____ _____

## Kommentar _____

# ULTRASCHALL- UNTERSUCHUNGEN

Bemerkungen:

(z.B. Ergebnisse aus vorausgegangener Ultraschalluntersuchung)

| Datum | SSW (LR) | SSW korrigiert |
|---|---|---|
| | | |
| | | |

**I. Screening 9. -12. SSW**

Intrauteriner Sitz: ❍ ja ❍ nein
Embryo darstellbar: ❍ ja ❍ nein
Herzaktion: ❍ ja ❍ nein
V.a. Mehrlinge: ❍ nein ❍ ja

Auffälligkeiten: ❍ nein ❍ ja
(z.B. dorsonuchales Ödem)

Zeitgerechte Entwicklung: ❍ ja ❍ nein ❍ Kontrolle

Konsiliaruntersuchung veranlaßt: ❍ nein ❍ ja

| FS | SSL | BPD |
|---|---|---|
| | | |
| | | |

Biometrie I (ein Maß)

Bemerkungen:

| Datum | SSW (LR) | SSW korrigiert |
|---|---|---|
| | | |
| | | |

**II. Screening 19.-22. SSW**

Einling: ❍ ja ❍ nein
Lebenszeichen: ❍ ja ❍ nein
Plazentalok./-struktur: ❍ normal ❍ Kontrolle
Kommentar:

Zeitgerechte Entwicklung: ❍ ja ❍ nein ❍ Kontrolle

**Kontrollbedürftige Befunde hinsichtlich**

Fruchtwassermenge: ❍ nein ❍ ja
körperl. Entwicklung: ❍ nein ❍ ja
Körperumriß: ❍ nein ❍ ja
fetaler Strukturen: ❍ nein ❍ ja
Herztätigkeit: ❍ nein ❍ ja
Bewegung: ❍ nein ❍ ja

Konsiliaruntersuchung veranlaßt: ❍ nein ❍ ja

| BPD | FOD/KU | ATD | APD/AU | FL/HL |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |

Bemerkungen: Biometrie II (4 Maße)

| Datum | SSW (LR) |
|---|---|
| | |
| | |

**III. Screening 29.-32. SSW**

Einling: ❍ ja ❍ nein
Kindslage:
Lebenszeichen: ❍ ja ❍ nein
Plazentalok./-struktur: ❍ normal ❍ Kontrolle
Kommentar:

Zeitgerechte Entwicklung ❍ ja ❍ nein ❍ Kontrolle

**Kontrollbedürftige Befunde hinsichtlich**

Fruchtwassermenge: ❍ nein ❍ ja
körperl. Entwicklung: ❍ nein ❍ ja
Körperumriß: ❍ nein ❍ ja
fetaler Strukturen: ❍ nein ❍ ja
Herztätigkeit: ❍ nein ❍ ja
Bewegung: ❍ nein ❍ ja

Konsiliaruntersuchung veranlaßt: ❍ nein ❍ ja

| BPD | FOD/KU | ATD | APD/AU | FL/HL |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |

Bemerkungen: Biometrie III (4 Maße)

# 8. Anhang

## 8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren:

Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Basler, Baum, Becker, Christiansen, Daut, Eilers, Geus, Gotzen, Griss, Happle, Hellinger, Hesse, Hoffmann, Jungclas, Kern, Klenk, Koolmann, Krause, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Lange, Lemke, Lennartz, Löffler, Moll, Mutters, Oertel, Pohlen, Remschmidt, Renz, Rothmund, Seitz, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schüffel, Schulz, Seybert, Strempel, Sturm, Vohland, v. Wichert, Weihe, Werner, Wulf

## 8.2 Lebenslauf

**der Annette Römer, geb. 09.10.1975 in Gießen**

| | |
|---|---|
| 1981-1985 | Grundschule Gemünden |
| 1985-1994 | Stiftsschule St. Johann Amöneburg, Abitur |
| 1994-1997 | Ausbildung zur examinierten Krankenschwester im KKH Gießen in Lich |
| 1997-2004 | Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg |
| 2000 | Ärztliche Vorprüfung |
| 2001 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 2003 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 2004 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 2003 – 2004 | Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres in Marburg<br>Klinik für Chirurgie, Prof. Dr. M. Rothmund/ Prof. Dr. L. Gotzen<br>Klinik für Dermatologie, Prof. Dr. R. Happle<br>Klinik für Gastroenterologie, Prof. Dr. R. Arnold |
| 2004 – 2006 | Ärztin im Praktikum, Assistenzärztin<br>Innere Medizin, KKH des Vogelsbergkreises in Alsfeld |
| 2006 | Assistenzärztin,<br>Hautklinik Universitätsklinik Heidelberg |
| Veröffentlichung | Evaluation of quantitative ultrasound tissue characterization of the cervix and cervical length in prediction of premature delivery with spontaneous preterm labor. Am J Obstet Gynecol. August 2003 Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, Romer A, Kühnert M, Schmidt S. |
| Fortbildung | Grundkurs im Strahlenschutz, Spezialkurs im Strahlenschutz, Sonographie-Grundkurs: Abdomen, Retroperitoneum einschließlich Nieren, Schilddrüse, 2004<br>Fortbildungsseminar in Notfallmedizin zur Erlangung des Fachkundenachweises „Rettungsdienst“, 2005 |

## 8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Bewertung quantitativer sonografischer Gewebetypisierung und Längenbestimmung der Cervix uteri als neuer Prädiktor für Cervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit**

im Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. S. Schmidt und mit Unterstützung von Herrn Dr. med. I. Tekesin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.
Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:
Am J Obstet Gynecol. 2003 Aug;189(2):532-9.

Marburg, den 04.11.2006

Annette Römer

## 8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Schmidt für die Überlassung des interessanten Themas und seiner stets freundlichen Unterstützung.

Herrn Dr. med. I. Tekesin danke ich für die Betreuung, Einarbeitung, Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenfalls danke ich allen Mitarbeitern des Ultraschall- und Kreissaalteams der Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin Marburg für deren freundliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft, insbesondere Dr. med. L. Hellmeyer, PD. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf, PD. Dr. med. M. Kühnert und Steffi Wetterau**.**

Herrn Zöfel vom Hochschulrechenzentrum, sowie Herrn Dr. med. Günther Heller und PD. Dr. med. Prinz vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich für die Beratung und nützlichen Hinweise bei der statistischen Auswertung.

Zum Schluss, dafür aber umso mehr, möchte ich meinen Eltern Ilse und Dr. med. Gotthard Römer danken, dass sie mir dieses Studium ermöglichten, Hedda für Ihre Begleitung und meinen Paten Maria und Hermann Bazlen für Ihren Glauben an mich.
Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Carlos Frieder Schwarzinger für seine geduldige Unterstützung und Hilfestellung, die unablässige Motivation und die schöne Zeit des Schreibens auf seinem Balkon.