

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Zervixlängenmessung im ersten Trimenon
Vergleich von drei verschiedenen Messmethoden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Lehmann, Juliane

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K.O. Kagan

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. Ismini Staboulidou

Tag der Disputation: 10.04.2017

Meiner Mutter

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
β-HCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
cfDNA	zellfreie Desoxyribonukleinsäure
DC/DA	dichorial/diamniot
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes
HELLP	H aemolysis, E levated L iver enzyme levels, L ow P latelet count
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IQR	interquartile range
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
MC/DA	monochorial/diamniot
PAPP-A	humanes pregnancy associated plasma protein A
PIGF	placenta growth factor
RR	Relatives Risiko
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase 1
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
spp.	species pluralis
SSW	Schwangerschaftswoche
u.a.	unter anderem
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Frühgeburt.....	8
1.1.1	Definition und Problematik der Frühgeburt	8
1.1.2	Ätiologie	9
1.2	Cervix uteri	10
1.2.1	Anatomie.....	10
1.2.2	Aufbau und Funktion der Cervix uteri in der Schwangerschaft	11
1.3	Prädiktive Faktoren der drohenden Frühgeburt.....	11
1.3.1	Asymptomatische Zervixverkürzung	12
1.3.2	Symptomatische Zervixverkürzung	13
1.4	Detektion des Risikokollektivs	14
1.4.1	Vaginale Tastuntersuchung	14
1.4.2	Abdominale Sonographie.....	15
1.4.3	Translabiale und transperineale Sonographie	15
1.4.4	Transvaginalsonographie.....	15
1.4.4.1	Zervixlängenmessung	15
1.4.4.2	Zervixlänge als Prädiktion der Frühgeburt.....	17
1.4.4.3	Fetales Fibronectin als prädiktiver Faktor	19
1.4.4.4	Trichterbildung als prädiktiver Faktor.....	19
1.4.4.5	Sludge als prädiktiver Faktor	20
1.5	Ersttrimesterscreening	21
1.5.1	Screening auf Chromosomenstörungen	21
1.5.2	Screening auf fetale Fehlbildungen	22
1.5.3	Screening auf Präeklampsie und fetale Wachstumsretardierung.....	22
1.5.4	Screening auf Gestationsdiabetes	23
1.5.5	Screening auf Frühgeburt	23
1.6	Zervixlängenmessung im ersten Trimenon.....	24
2	Ziel- und Fragestellung	28

3	Materialien und Methoden	29
3.1	Studiendesign.....	29
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.3	Studienablauf und Dauer.....	30
3.4	Technische Ausstattung	30
3.5	Vorbereitungen.....	30
3.6	Messmethoden.....	32
3.7	Statistische Analyse	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Patientenkollektiv	35
4.2	Verteilung der Mittelwerte der Zervixlängen	36
4.3	Verteilung aller gemessenen Zervixlängen	37
4.4	Verteilung der gemessenen Zervixlängen in Abhängigkeit der Untersucher.....	40
4.5	Mittelwerte der Zervixlängen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche.....	43
4.6	Vergleich der drei Messmethoden.....	46
4.7	Abweichung der drei Messmethoden vom Goldstandard	49
4.8	Darstellung der Abweichungen aller Messmethoden vom Goldstandard.....	50
4.9	Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessungen	52
4.10	Messunterschiede im Verhältnis zur C-D Distanz	56
5	Diskussion	58
5.1	Vergleich der Messmethoden.....	58
5.2	C-D Distanz und Auswählen der geeigneten Messmethode ...	59
5.3	Standardverfahren für die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon	60
5.4	Zervixlänge als prädiktiver Faktor der Frühgeburt.....	61
5.4.1	Beurteilung der Konsistenz der Cervix.....	61
5.4.2	Zervixlängenmessung.....	62
5.5	Prävention der Frühgeburt.....	63
5.5.1	Primärprävention	63

5.5.2	Sekundärprävention.....	63
5.5.2.1	pH Selbstmessung und Antibiotikatherapie	63
5.5.2.2	Progesterontherapie	65
5.5.2.3	Pessartherapie	66
5.5.2.4	Cerclage und totaler Muttermundverschluss	66
5.6	Schlussfolgerung aus der Arbeit.....	68
6	Zusammenfassung.....	70
7	Abbildungsverzeichnis	72
8	Tabellenverzeichnis	74
9	Literaturverzeichnis	75
10	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	86
11	Danksagung.....	88
12	Lebenslauf	89

1 Einleitung

1.1 Frühgeburt

1.1.1 Definition und Problematik der Frühgeburt

Laut Definition der WHO wird die Frühgeburt als Beendigung der Schwangerschaft vor der abgeschlossenen 37. SSW oder 259 Tage post menstruationem bezeichnet und kann in eine extreme Frühgeburt (<28+0 SSW), sehr frühe Frühgeburt (28+0 SSW bis 31+6 SSW) und mäßige Frühgeburt (32+0 SSW bis 37+0 SSW) eingeteilt werden [1, 2].

Die Frühgeburt stellt die häufigste Ursache der neonatalen Morbidität und Mortalität dar [3]. 70-85% der perinatalen Mortalität sind mit einer Frühgeburt vergesellschaftet [4, 5]. In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 9% [4]. In 7-12% aller Entbindungen kommt es zu einer Geburt vor der 37. SSW und in etwa 3% vor der 34. SSW [6]. Die Frühgeburtenrate ist seit den letzten 10 Jahren stabil geblieben, jedoch nahm die Rate an extremen Frühgeburten vor der 28. SSW um ca. 65% zu [4]. Dieser Anstieg lässt sich durch mehrere Faktoren, wie das ansteigende Alter von Erstgebärenden, die steigende Zahl von Kinderwunschbehandlungen mit daraus resultierender Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften und iatrogen bedingte frühe Frühgeburten durch z.B. die zunehmende Morbidität der Schwangeren, erklären [7]. Die Verbesserung der perinatalen Versorgung führt zu einem deutlichen Anstieg der Überlebenschance der sehr früh geborenen Kinder. Während vor 35 Jahren nur 25% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 500-1000 g überlebten [8], ist durch die verbesserte Intensivtherapie das Überleben der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bereits vor 20 Jahren auf über 70% angestiegen [9]. Nach wie vor ist die Morbidität von sehr frühen Frühgeburten ein großes Problem. Trotz der verbesserten medizinischen Versorgung stellen u.a. Hirnblutungen, periventriculäre Leukomalazie, nekrotisierende Enterokolitis und Retinopathien gefürchtete Komplikationen dar [10]. Zudem können kognitive, motorische und sprachliche Entwicklungsdefizite der frühen Frühgeborenen nicht gänzlich vermieden werden [11].

1.1.2 Ätiologie

Die Frühgeburt wird durch eine Reihe verschiedener Prozesse ausgelöst und ist multifaktoriell bedingt. Ursachen können maternal, fetal oder sozioökonomisch bedingt sein. Zu den maternalen Ursachen gehören u.a. Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder endokrine Erkrankungen, belastende geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Frühgeburt oder Spätabort, IUFT), schwangerschaftsbedingte Erkrankungen (SIH, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, GDM), Infektionen (insbesondere ascendierende Infektionen), Alter (<18 oder >35 Jahre) und Anomalien des Uterus (Uterus myomatosus, Fehlbildungen) [5, 12-18]. In der Abbildung 1 sind die maternalen, fetalen und sozioökonomischen Risikofaktoren einer Frühgeburt dargestellt.

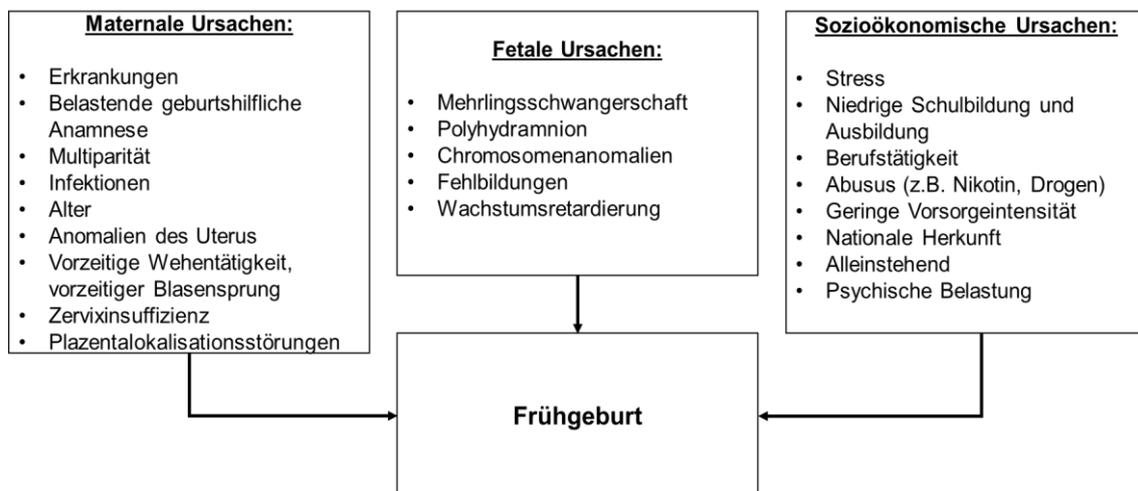


Abbildung 1: Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit [5, 12-18]

Man unterscheidet die indizierten oder iatrogenen von den spontanen Frühgeburten. Zu den iatrogenen Frühgeburten zählen z.B. die frühzeitige Entbindung aufgrund mütterlicher Ursachen wie die Präeklampsie oder Eklampsie, Plazentalösung oder fetaler Ursachen wie IUGR. Ursächlich für die spontan entstandenen Frühgeburten sind der vorzeitige Blasensprung und die vorzeitige Wehentätigkeit [19]. 60-70% aller Frühgeburten sind spontane Frühgeburten, die restlichen 30-40% sind iatrogen verursacht [6]. 40% der spontanen Frühgeburten sind Folge einer vorzeitigen Wehentätigkeit, 30% erfolgen nach einem vorzeitigem

Blasensprung [19]. Das wichtigste Zeichen einer drohenden Frühgeburt ist die Zervixverkürzung.

In der Abbildung 2 sind die Faktoren aufgezeigt, die verantwortlich für eine Zervixverkürzung sein können. Hierbei wird zwischen asymptomatischen und symptomatischen Ursachen unterschieden, auf die im Weiteren noch näher eingegangen wird.

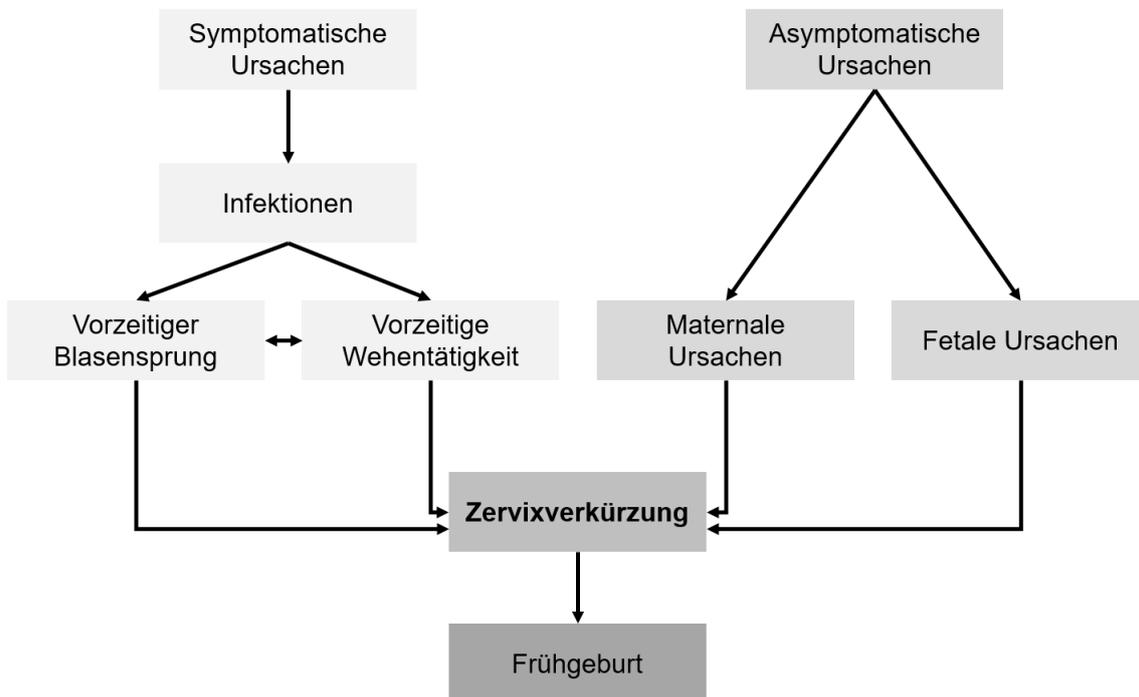


Abbildung 2: Ursachen der Zervixverkürzung

1.2 Cervix uteri

1.2.1 Anatomie

Die Cervix uteri ist der Gebärmutterhals und somit die Verbindung der Gebärmutter zur Scheide. Sie ist ca. 3-4 cm lang und bildet das untere Drittel der Gebärmutter. Die Portio vaginalis cervicis ragt in die Vagina. Die Portio supravaginalis cervicis liegt oberhalb der Vagina [20]. Der Übergang zwischen Uteruscavum und Zervikalkanal (Canalis cervicis uteri) wird als innerer Muttermund (Ostium uteri internum) bezeichnet. Der äußere Muttermund (Ostium uteri

externum) ist das untere Ende der Cervix uteri. Als Isthmus uteri bezeichnet man die Enge am Übergang des Gebärmutterkörpers zum Gebärmutterhals [20].

1.2.2 Aufbau und Funktion der Cervix uteri in der Schwangerschaft

Die Wand der Cervix besteht hauptsächlich aus kollagenem Bindegewebe. Der Anteil der glatten Muskulatur beträgt etwa 8% [21]. Das Bindegewebe besteht hauptsächlich aus Kollagenfasern und Proteoglykanen [22]. Die Konzentration des Kollagens verändert sich im Verlaufe der Schwangerschaft. So beträgt der Kollagenanteil der Cervix in der 10. SSW 70%, in Terminnähe nur noch 30% [23]. Die Cervix uteri hat in der Schwangerschaft zwei Funktionen. Zum einen hat sie eine stützende Funktion, um den Feten möglichst lange in utero zu halten, zum anderen stellt sie eine Barriere dar, um aufsteigende Infektionen zu vermeiden [24].

Während der Geburt kommt es durch die Kontraktionen des Uterus zur Eröffnung der Cervix, um dem Kind den Durchtritt durch den Geburtskanal zu ermöglichen. Durch die physiologische Abnahme des Kollagengehalts während der Schwangerschaft und unter der Geburt ist diese Zervixdilatation möglich [25]. Bei Frühgeburtsbestrebungen kommt es vor allem durch vaginale Infektionen zu einer Zerstörung der Kollagenfasern der Cervix. Der Kollagenabbau führt zu einem Stabilitätsverlust und damit zu einer vorzeitigen Reifung der Cervix, die wiederum mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt einhergeht [26].

1.3 Prädiktive Faktoren der drohenden Frühgeburt

Da die drohende Frühgeburt multifaktoriell bedingt ist [4], gibt es bislang kein einheitliches prädiktives Vorgehen. Allerdings gibt es mehrere Ansätze und Untersuchungen für die Prädiktion einer Frühgeburt. Die meisten Studien zur Prädiktion der Frühgeburt basieren auf einer Zervixlängenmessung zur Feststellung einer Zervixverkürzung [27-31].

In einer großen, prospektiven, multizentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Entbindung vor der 37. SSW abhängig vom mütterlichen Alter, Nikotinabusus, ethnischer Herkunft, Body-Mass-Index, vorangegangenen operativen

Eingriffen an der Zervix (z.B. Konisation) und der Zervixlänge ist. Die Detektionsrate für eine Frühgeburt unter der 32. SSW lag bei 38% für mütterliche Risikofaktoren, 55% für die Zervixlänge und 69% für die Kombination aus mütterlichen Risikofaktoren und Zervixlänge [32]. Durch die Studie von Celik et al. wurde ein Modell zur Einschätzung des Frühgeburtsrisikos aus der Kombination Zervixlänge und mütterliche Faktoren erstellt. Hierfür wurden bei über 58.000 Patientinnen zwischen der 20. und 24. SSW die Zervixlänge gemessen. Zusätzlich wurden mütterliche Faktoren (Alter, Herkunft, Raucherstatus, Größe, Gewicht, Operationen an der Cervix und Schwangerschaftsanamnese) eruiert und ausgewertet. Es wurden Patientinnen verglichen, die in der <28. SSW, 28.-30. SSW, 31.-33.SSW und 34.-36. SSW entbunden haben. Es ergab sich bei einer falsch-positiv-Rate von 10% eine Sensitivität von jeweils 81%, 59%, 53% und 29% [33]. Durch Honest et al. wurden aus mehreren Studien und Untersuchungen Faktoren hervorgehoben, die nützlich für die Prädiktion einer drohenden Frühgeburt sind. Bei asymptomatischen Patientinnen konnten die Zervixlängenmessung und die Bestimmung des fetalen Fibronektin als beste prädiktive Faktoren identifiziert werden. Bei symptomatischen Patientinnen dagegen waren es die Zervixlänge, Trichterbildung, erhöhte Interleukin-6 Konzentration im Fruchtwasser, erhöhte CRP- Serumkonzentration und das Fehlen von fetalen Atembewegungen, welche eine drohende Frühgeburt anzeigten [6].

1.3.1 Asymptomatische Zervixverkürzung

Zu den asymptomatischen Faktoren der Zervixverkürzung zählen vor allem vaginale ascendierende Infektionen. Erreger können Enterokokken, Gardnerella vaginalis, Gonokokken, β -hämolyisierende Streptokokken, Bacteroides spp., Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis und Candida sein [34]. Bereits 1984 konnte durch Eschenbach et al. der Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Vaginose und einer Frühgeburt gezeigt werden. Eine bakterielle Vaginose konnte bei 49% der Patientinnen festgestellt werden, die vor der 37. SSW entbunden haben und bei 24% der Patientinnen die am errechneten Termin entbunden

haben [35]. Infektionen durch HIV, Tuberkulose und Malaria gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt einher [36]. Auch können systemische Infekte, lokale und systemische hormonelle Veränderungen, genetische Prädisposition, periodontale Infektionen, Stress, Traumata, körperliche Belastung, operative Eingriffe an der Cervix (z.B. Konisation), positive Anamnese (Z.n. Zervixverkürzung, Z.n. Frühgeburt), Uterusanomalien und Mehrlingschwangerschaften zu einer Zervixverkürzung führen [36].

1.3.2 Symptomatische Zervixverkürzung

Zu den symptomatischen Faktoren, die zu einer Zervixverkürzung führen können, zählen der vorzeitige Blasensprung und die vorzeitige Wehentätigkeit.

Der vorzeitige Blasensprung wird definiert als Ruptur der fetalen Membranen vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit, unabhängig vom Schwangerschaftsalter [37]. Von einem frühen vorzeitigen Blasensprung spricht man, wenn dieser vor der 37. SSW auftritt [37]. Er ist in ca. 30-40% der Fälle die alleinige Ursache einer Frühgeburt und geht mit einer massiv erhöhten mütterlichen und fetalen Morbidität und Mortalität einher [38].

In einer retrospektiven Studie von Wagner et al. wurden von 101 Patientinnen mit einem sehr frühen vorzeitigen Blasensprung (<24+0 SSW) das neonatale Outcome ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass es bei 60% zu einer Schwangerschaftsprolongation >24+0 SSW kam. Lag der Blasensprung bei stabilen mütterlichen und fetalen Verhältnissen länger als eine Woche zurück, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer Prolongation der Schwangerschaft auf 80%. Ein wichtiger Prädiktionsmarker für eine Prolongation der Schwangerschaft ist das Fehlen von An- oder Oligohydramnion. Etwa 95% der Kinder konnten im Verlauf aus der Neonatologie nach Hause entlassen werden und bei über 50% waren aufgrund der Frühgeburt keine Folgeschäden zu erwarten [39]. Der wichtigste Risikofaktor für einen vorzeitigen Blasensprung sind aus dem unteren Genitaltrakt aufsteigende Infektionen [40]. Aber auch Mehrlingschwangerschaften, Nikotinabusus, Polyhydramnion, digitale vaginale Untersuchungen und Blutungen in der Frühschwangerschaft erhöhen das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung [41].

Die vorzeitige Wehentätigkeit ist definiert als eine Wehentätigkeit vor Ende der 37+0 SSW. Als Hauptursache sind vor allem ascendierende Infektionen zu nennen. Hierbei können die Infektionen zur Mitbeteiligung von Dezidua, Chorion und Amnion führen. Dadurch werden Prostaglandine freigesetzt, welche die Kontraktionsbereitschaft des Uterus erhöhen. Dadurch kann es zum einen zu einer Zervixverkürzung kommen, zum anderen durch das Auftreten von Scherkräften zu einem vorzeitigen Blasensprung. Auch Faktoren wie körperliche Anstrengung, Stress, Z.n. Früh-/ Totgeburt und ein niedriger sozioökonomischer Status erhöhen das Risiko einer vorzeitigen Wehentätigkeit [41, 42].

1.4 Detektion des Risikokollektivs

1.4.1 Vaginale Tastuntersuchung

Die vaginale Tastuntersuchung dient der Beurteilung des Muttermunds. Für den Bishop-Score werden die Portiollänge, -konsistenz und -lage, Muttermundweite und der Höhenstand des Kindes beurteilt und mit Punkten bewertet. Bei einem Score von mehr als 3 Punkten kann von einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt ausgegangen werden (Tabelle 1) [43]. Bei dieser Methode wird der innere Muttermund bei geschlossenem äußeren Muttermund nicht erreicht und somit kann keine Aussage über die gesamte Zervixlänge und einer eventuell vorhandenen Trichterbildung getroffen werden. Die Ergebnisse der vaginalen Tastuntersuchung und Beurteilbarkeit einer möglichen Zervixverkürzung oder Erweichung des Muttermunds ist bei dieser Methode subjektiv, untersucherabhängig und demzufolge nicht standardisierbar und schwer reproduzierbar [44].

Score	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Portiollänge	2 cm	1 cm	0,5 cm	verstrichen
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	weich
Portiolage	sakral	mediosakral	zentriert	zentriert
Muttermundweite	geschlossen	1-2 cm	3-4 cm	>5 cm
Höhenstand des vorangehenden Teils relativ zur Interspinalenebene	-3	-2	-1	≥0

Tabelle 1: Bishop-Score 1964

1.4.2 Abdominale Sonographie

Die abdominale Sonographie zur Bestimmung der Zervixlänge hat sich nicht etabliert, da nur in weniger als 50% eine exakte Darstellung möglich ist. Hierbei sind einige Fehlerquellen denkbar. Beispielsweise zeigt sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen Zervixlängen mittels der abdominalen Sonographie bei unterschiedlich gefüllten Harnblasen. Die Zervixlänge wird bei gefüllter Harnblase länger gemessen als bei leerer. Dadurch kommt es zu falsch-negativen-Ergebnissen und es können relevante Zervixlängen von unter 20 mm in 85% nicht erkannt werden [45]. Die korrekten anatomischen Strukturen zur genauen Zervixlängenmessung wie der innere und äußere Muttermund und insbesondere die endozervikale Mukosa können durch die abdominale Sonographie nicht sicher abgegrenzt werden [45].

1.4.3 Translabiale und transperineale Sonographie

Die translabiale Sonographie zur Beurteilung einer Zervixverkürzung hat sich gegenüber der Transvaginalsonographie nicht durchgesetzt.

Die transperineale und abdominale Sonographie können sinnvoll sein, wenn eine Transvaginalsonographie möglichst vermieden werden sollte, wie z.B. bei einem vorzeitigen Blasensprung oder einer vaginalen Blutung [46, 47].

1.4.4 Transvaginalsonographie

1.4.4.1 Zervixlängenmessung

Der Goldstandard zur Bestimmung und Beurteilung der Zervixlänge ist die transvaginale Sonographie. Für die korrekte Durchführung der Transvaginalsonographie zur Zervixlängenmessung wird die Patientin zuerst gebeten ihre Harnblase zu leeren. Die Messung sollte in Rückenlage durchgeführt werden. Die Transvaginalsonde wird in das vordere Scheidengewölbe eingeführt. Bei der Messung sollte wenig Druck auf die Cervix uteri ausgeübt werden, da durch zu viel Druckauswirkung die Messergebnisse verfälscht werden und die Cervix damit länger gemessen wird. Die Cervix soll im Sagittalschnitt dargestellt werden. Der Zervikalkanal ist in den meisten Fällen als dünne Linie sichtbar. Dieser wird

von der endozervikalen Mukosa umgeben, die sich meistens hypoechogen darstellt. Gelegentlich stellt sich die Mukosa geringfügig hyperechogen dar. Weiter distal wird die Mukosa von dem Stroma umgeben. Eine feine Linie zwischen den beiden Strukturen lässt sich in der Regel sonographisch darstellen. Die endozervikale Mukosa dient als Leitstruktur zur exakten Darstellung des inneren Muttermunds. Der Punkt, an dem die Mukosa medial endet, ist als innerer Muttermund darstellbar. Wird der innere Muttermund nicht adäquat dargestellt, wird schnell das untere Uterinsegment mit in die Messung einbezogen. Die Zervixlänge wird vom äußeren zum inneren Muttermund gemessen. Der äußere Muttermund wird als Punkt identifiziert, an dem sich die vordere und hintere Muttermundslippe der Portio uteri treffen. Jede Untersuchung sollte über drei Minuten andauern, da sich in 1% der Fälle die Dynamik der Cervix z.B. durch eine Uteruskontraktion ändert. Während der Messung kann der Untersucher auf den Fundus uteri drücken oder die Patientin bitten zu pressen, um die Zervixlänge unter Belastung zu beobachten und zu messen. Die Cervix sollte auf dem Ultraschallbildschirm vergrößert werden und 50-75% des Ultraschallbilds einnehmen. Die kürzeste Messung wird dann fotodokumentiert und bewertet [31, 48, 49]. In der Abbildung 3 ist eine Cervix uteri durch die Vaginalsonographie im Sagittalschnitt mit den wesentlichen Leitstrukturen dargestellt.

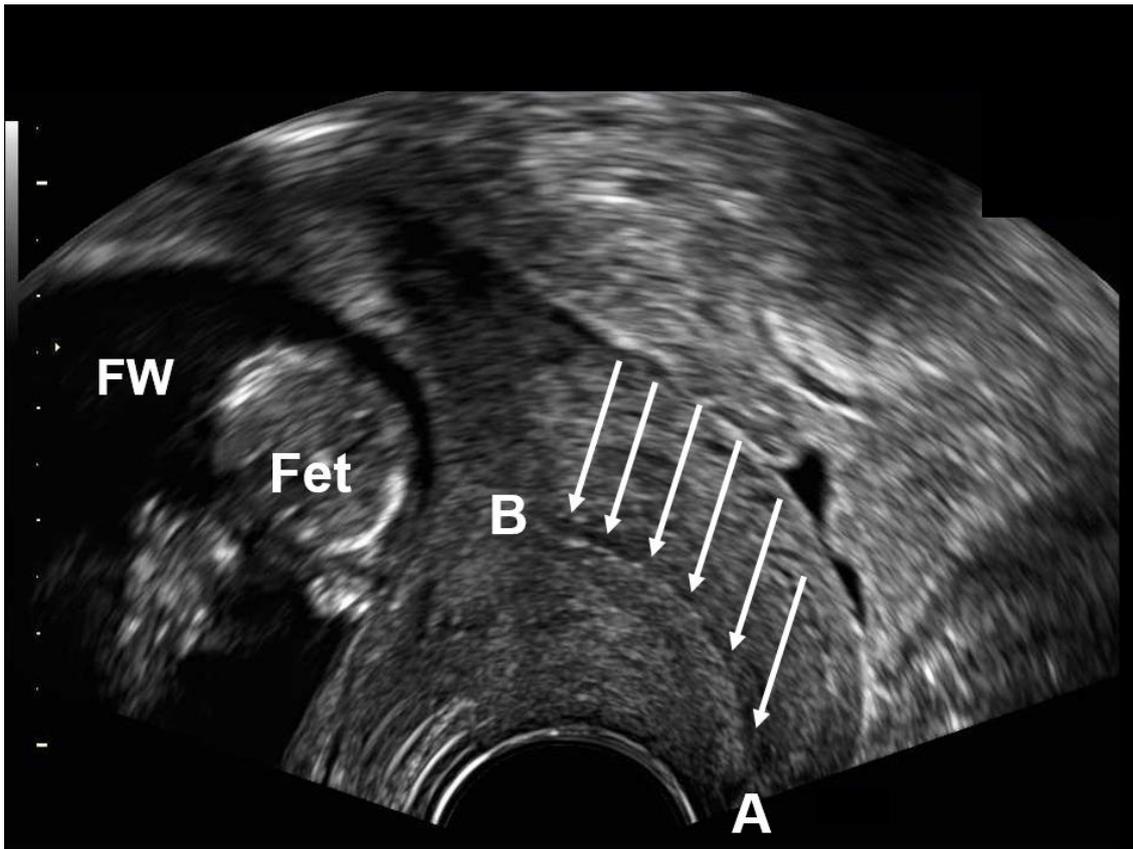


Abbildung 3: Cervix uteri. Pfeile zeigen auf den Zervikalkanal, A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund, FW: Fruchtwasser

1.4.4.2 Zervixlänge als Prädiktion der Frühgeburt

Nach Iams et al. beträgt die durchschnittliche Zervixlänge in der 24. SSW $35,2 \pm 8,3$ mm und in der 28. SSW $33,7 \pm 8,5$ mm [50]. Das Risiko einer Frühgeburt steigt im zweiten Trimenon mit einer Zervixlänge unter 25 mm signifikant an [51]. Moroz et al. konnten zeigen, dass bei einer Zervixlänge unter 25 mm im zweiten Trimenon das Risiko einer Frühgeburt mit jeder weiteren Zervixverkürzung von 1 mm um jeweils 3% ansteigt [52].

In der Studie von To et al. wurden 39.284 Patientinnen zwischen der 22. und 24. SSW eingeschlossen. Der Mittelwert der Zervixlänge lag bei 36 mm. Bei einer Zervixlänge ≤ 15 mm stieg das Risiko einer Frühgeburt exponentiell an [32]. Heath et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die Frühgeburtenrate mit abnehmender Zervixlänge steigt. Das geschätzte Risiko für eine Frühgeburt vor

der 32. SSW lag bei 0,2% bei einer Zervixlänge von 60 mm in der 23. SSW, bei 0,8% von 30 mm, bei 4% von 15 mm und bei 78% von 5 mm. 1,7% der Patientinnen hatten eine Zervixlänge unter 15 mm. Zu einer Frühgeburt <28. SSW, <32. SSW und <36. SSW kam es bei diesen Patientinnen jeweils in 86%, 58% und 20% [53]. In einer Metaanalyse von Sotiriadis et al. lag der cut-off der Zervixlänge bei 15 mm für symptomatische Patientinnen. Die Prädiktionsrate für eine Geburt innerhalb von 48 Stunden, 7 Tagen und <34. SSW lag jeweils bei 71%, 60% und 46%. Die falsch-positiv-Rate betrug jeweils 13%, 10% und 6% [54]. Das Risiko einer intrauterinen Infektion bei einer Zervixlänge unter 15 mm zeigte sich signifikant höher als bei einer Länge über 15 mm (26,3% vs. 3,8 %) [55].

Bei einer Geminigravidität steigt das Risiko einer Frühgeburt, wenn die Zervixlänge zwischen der 15. bis 20. SSW unter 20 mm liegt, bei einer Drillingsgravidität unter 25 mm zwischen der 15.-20. SSW und zwischen der 25.-28. SSW unter 20 mm [56].

Es kann sinnvoll sein, bei symptomatischen Patientinnen mit einer kurzen Zervixlänge unter 15 mm diese im Verlauf zu kontrollieren, um eine Aussage über das Risiko einer Geburt innerhalb von 14 Tagen zu treffen. In einer retrospektiven Studie von Wagner et al. wurden wiederholte Zervixlängenmessungen bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 24+0 und 33+6 SSW ausgewertet. In diesen Fällen wurde die Zervixlänge bei der Erstvorstellung gemessen und im Mittel nach 3,6 ($\pm 1,5$) Tagen wiederholt. Die mittlere Zervixlänge lag bei 19,4 ($\pm 8,6$) mm, das mittlere Schwangerschaftsalter betrug 29+0 SSW. Bei einer falsch-positiv-Rate von 10%, die mit einer Zervixlänge von 10 bzw. 9 mm bei der Erst- bzw. Zweituntersuchung einherging, ergab sich eine Detektionsrate für eine Geburt innerhalb von 14 Tagen von 17,6% für die Erstmessung, 47% für die Zweitmessung und 52,9% für beide Messungen und dem jeweiligen Messunterschied [57].

1.4.4.3 Fetales Fibronectin als prädiktiver Faktor

Fetales Fibronectin ist ein Protein, das von den Trophoblasten sezerniert wird. In der fortgeschrittenen Schwangerschaft ist es nicht mehr nachweisbar. Nachgewiesenes fetales Fibronectin zwischen der 22. und 37. SSW gilt als Marker für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko [58]. Der fetale Fibronectintest dient zur prognostischen Einschätzung, ob eine Geburt <7 Tagen oder <14 Tagen nach Abstrichentnahme wahrscheinlich ist. Ein negativer Vorhersagewert von jeweils 99,5% und 99,2% machen eine Geburt innerhalb von 14 Tagen unwahrscheinlich [59].

Die sonographisch bestimmte Zervixlänge ist der stärkste und aussagekräftigste Prädiktor zur Einschätzung des Frühgeburtsrisikos, insbesondere unter Berücksichtigung der zervikovaginalen fetalen Fibronectinkonzentration [19].

In der Studie von Tsoi et al. wurden 195 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften und Frühgeburtsbestrebungen zwischen der 24. und 36. SSW untersucht. Zu einer Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen kam es bei 51,4% der Patientinnen mit einer Zervixlänge unter 15 mm, in 0,6 % mit einer Zervixlänge über 15 mm, in 21,2% bei denen mit einem positiven Fibronectintest und in 0,9% mit einem negativen Fibronectintest [27]. In einer anderen Studie von Bolt et al. konnte gezeigt werden, dass 53% der asymptomatischen Patientinnen vor der 37+0 SSW entbunden haben, wenn die Zervixlänge unter 25 mm und der Fibronectintest positiv waren. Beide Parameter wurden zwischen der 22+0 und 30+0 SSW gemessen. Bei den Patientinnen mit einer Zervixlänge über 25 mm und einem negativen Fibronectintest lag das Frühgeburtsrisiko bei 10 % [60].

Bei Goldenberg et al. war ein erhöhter fetaler Fibronectinwert zwischen der 13.-20. SSW mit einem signifikanten Risiko einer Frühgeburt assoziiert [61].

1.4.4.4 Trichterbildung als prädiktiver Faktor

Die Trichterbildung entsteht durch Eröffnung des inneren Muttermunds und der Vorwölbung der Fruchtblase in den Zervikalkanal. Mehrere Studien beschreiben die Trichterbildung als weiteren Risikofaktor und prädiktiven Faktor einer Frühgeburt [62-64].

In einer Studie von Rust et al. wurden 82 Patientinnen mit einer Zervixlänge unter 25 mm ohne Trichterbildung und 82 Patientinnen mit Trichterbildung miteinander verglichen. Hierbei kam es bei den Patientinnen mit Trichterbildung im Vergleich zu den Patientinnen ohne Trichterbildung zu einer signifikant höheren Rate an Frühgeburten (67,1% vs. 43,2%), Chorioamnionitis (23,2% vs. 2,4%) und vorzeitigen Blasensprüngen (23,4% vs. 6,1%) [65].

In der Studie von To et al. konnte gezeigt werden, dass eine Trichterbildung fast immer mit einer kurzen Zervixlänge einhergeht, in 100% bei einer Länge von 1-5 mm, 98% bei 6-10 mm, 98% bei 11-15 mm, 51,3% bei 16-20 mm, 12,3% bei 21-25 mm, 2,5% bei 26-30 mm und 0,5% bei >30 mm. Zusätzlich zur Zervixlänge hatte die Trichterbildung keine Bedeutung in Hinblick auf die Prädiktion einer Frühgeburt [66]. Weitere Regressionsanalysen konnten ebenfalls zeigen, dass die Trichterbildung zusätzlich zu einer kurzen Zervixlänge keine weitere prädiktive Aussagekraft bezüglich einer Frühgeburt hat [67, 68].

1.4.4.5 Sludge als prädiktiver Faktor

Ein weiterer möglicher prädiktiver Faktor für eine Frühgeburt ist der Sludge am unteren Eipol und lässt sich, wenn vorhanden, ebenfalls durch die Transvaginalsonographie erkennen. Der Sludge ist ein hyperechogenes Aggregat am inneren Muttermund und ist als intraamniotische Infektion zu interpretieren. Der Nachweis von Sludge geht mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt, vorzeitigen Blasensprung und Chorioamnionitis einher [69]. In einem Fallbericht von Romero et al. wurde nach der Entbindung einer Patientin, bei der in der 27+2 SSW sonographisch Sludge sichtbar war, im Fruchtwasser *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus mutans* und *Aspergillus flavus* nachgewiesen [31, 69].

Das Vorhandensein von Sludge ist assoziiert mit einer Geburt innerhalb von 14 Tagen und einer Frühgeburt unter der 34. SSW [70]. In einer Studie von Kusanovic et al. wurden Patientinnen mit nachweisbarem Sludge und Patientinnen ohne Sludge verglichen. Bei den Patientinnen mit Sludge kam es zu mehr Frühgeburten als bei denen ohne Sludge, in 46,5% vs. 5,8% vor der 28.SSW, in 55,6% vs. 12,3% vor der 32.SSW, in 62,2% vs. 19,9% vor der 35. SSW. Zudem konnte eine höhere Rate an klinischer Chorioamnionitis (15,2% vs.

5,1%) und histologischer Chorioamnionitis (61,5% vs. 28%) nachgewiesen werden. Bei 39,4% vs. 13,5% kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung. Die odds ratio bei einer Zervixlänge unter 25 mm, Sludgenachweis und einer Frühgeburt vor der 28.SSW betrug 14,8 und vor der 32.SSW 9,9 [71].

1.5 Ersttrimesterscreening

Das Ersttrimesterscreening dient vor allem der frühzeitigen Erkennung von fetalen Chromosomendefekten und Entwicklungsstörungen und wird zwischen der 11+0 und 13+6 SSW durchgeführt. Zusätzlich dient es der Erkennung von Mehrlingsschwangerschaften und der Bestimmung der Chorionverhältnisse, der nachweisbaren Herzaktion des Feten, dem intrauterinen Sitz der Schwangerschaft, einer zeitgerechten Entwicklung mit korrekter Datierung der Schwangerschaftswoche sowie dem Ausschluss schwerwiegender Anomalien [72, 73].

1.5.1 Screening auf Chromosomenstörungen

Durch ein kombiniertes Ersttrimesterscreening, bestehend aus mütterlichem Alter, Anamnese, Schwangerschaftsalter, Nackentransparenz und mütterlicher Serumbiochemie (PAPP-A und freies β -HCG), können bei einer falsch-positiv-Rate von 3-5% über 90% der Feten mit Trisomie 21 und 95% der Feten mit Trisomie 18 und 13 detektiert werden [72, 74, 75]. Weitere typische Marker wie das fehlende Nasenbein, Herzfehler und ein langsames Flussmuster im Ductus venosus lassen sich sonographisch darstellen und erhöhen die Testgüte [74-76]. Die Bestimmung der cfDNA hat eine höhere Detektionsrate (>99%) für Trisomie 21 bei einer falsch-positiv-Rate von 0,1%. Die Detektionsrate für Trisomie 18 beträgt 96,4%-99,9%, für Trisomie 13 91,7%-99% und für Monosomie X 92,9%-96,6%. cfDNA kann im maternalen Blut nachgewiesen werden [74, 77, 78]. Zu beachten ist, dass die cfDNA-Konzentration durch maternales Gewicht, Ethnizität, Raucherstatus, Karyotyp, Schädel-Steißlänge und die PAPP-A und β -HCG Konzentration beeinflusst wird [79, 80]. Die Bestimmung der cfDNA ist derzeit keine Screeninguntersuchung. Sie geht mit hohen Kosten einher und

sollte daher nur bei den Patientinnen, die durch das kombinierte Ersttrimester-screening ein erhöhtes Risiko für eine fetale Chromosomenstörung aufweisen, durchgeführt werden [74, 81].

1.5.2 Screening auf fetale Fehlbildungen

Bis zu 50% der fetalen Fehlbildungen können bereits im Ersttrimesterscreening erkannt werden [82]. Die sonographische Darstellung einer erhöhten Nackentransparenz geht mit einem erhöhten Risiko einer Chromosomenstörung einher. Die Nackentransparenz bezeichnet eine Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich des Feten zwischen der Haut und der zervikalen Wirbelsäule. Das Risiko einer Chromosomenstörung steigt signifikant ab einer Nackentransparenz von 3,5 mm an. Eine Dicke von $\geq 6,5$ mm ist mit einem Risiko für eine Chromosomenstörung von 50% assoziiert. Eine erhöhte Nackentransparenz findet sich auch bei anderen Fehlbildungen wie der Zwerchfellhernie, Omphalozele, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten, Lungenhypoplasie, Hydrocephalus, gastrointestinale-, urogenitale und muskuloskelettale Fehlbildungen [74, 83]. 53% der angeborenen Herzfehler können bereits im Ersttrimesterscreening erkannt werden und sind ebenfalls mit einer erhöhten Nackentransparenz assoziiert [82]. Während des Ersttrimesterscreenings kann eine Anencephalie und Spina bifida diagnostiziert werden [84]. Bei den betroffenen Feten mit Spina bifida ist häufig im ersten Trimenon im Sagittalschnitt der vierte Ventrikel nicht darstellbar und es zeigt sich ein vergrößerter anteroposteriorer Durchmesser des Hirnstamms sowie ein verminderter Abstand zwischen Hirnstamm und Occipitalknochen [84].

1.5.3 Screening auf Präeklampsie und fetale Wachstumsretardierung

Die zwei häufigsten zusammenhängenden Komplikationen für eine materno-fetale Morbidität und Mortalität sind die Präeklampsie und IUGR. Beides geht mit einer abnormalen Plazentation einher. Die plazentare Architektur und Funktion sind am Ende des ersten Trimenons ausgebildet. Ein Prädiktionsfaktor für eine im Verlauf der Schwangerschaft entstehende Präeklampsie ist die Dopplersonographie der Aa. uterinae. Durch die Kombination des pulsatility index (PI),

mütterlichen Blutdrucks und mütterlichen Risikofaktoren (Alter, Gewicht, Ethnizität, Z.n. Präeklampsie, IVF, präexistenter Hypertonus, Diabetes mellitus Typ II, systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipidsyndrom) können bei einer falsch-positiv-Rate von 10% insgesamt 90% der Patientinnen detektiert werden, bei denen es zu einer frühen Präeklampsie und einer Entbindung vor der 34. SSW kommt [85, 86]. Mit zusätzlichen mütterlichen Serummarkern (PAPP-A, PIGF) erhöht sich die Detektionsrate auf 96% [85].

Durch ein positives Screening im ersten Trimenon können rechtzeitig Therapie-maßnahmen eingeleitet werden. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine tägliche Aspirineinnahme das Risiko einer Präeklampsie und IUGR reduziert, allerdings sollte die Therapie vor der 16. SSW begonnen werden [74, 87].

1.5.4 Screening auf Gestationsdiabetes

Ein Screening auf einen GDM im ersten Trimenon ist durch eine maternale Serumbiochemie möglich. Ein erhöhtes Risiko für einen GDM geht mit einem erniedrigtem Adiponectin und SHBG (sex-hormone-binding-globulin) und erhöhtem Visfatin einher [74]. Durch die Kombination aus mütterlichen Charakteristika und den biochemischen Markern können 75% der Schwangeren, die im Verlauf einen GDM entwickeln, mit einer falsch-positiv-Rate von 20% detektiert werden [74, 88, 89].

1.5.5 Screening auf Frühgeburt

Bislang konnte sich die Zervixlängenmessung als Prädiktion einer Frühgeburt erst im zweiten Trimenon durchsetzen. In den letzten Jahren konnte allerdings belegt werden, dass es sinnvoll ist, Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine Frühgeburt bereits im ersten Trimenon mithilfe der Transvaginalsonographie zu detektieren [90, 91]. In der Studie von Greco et al. konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen, die vor der 34. SSW entbunden haben, die Zervixlänge bereits zwischen der 11. und 13. SSW kürzer war als bei denen, die am Geburtstermin entbunden haben. Der Unterschied der Zervixlängen zwischen den beiden

Gruppen lag allerdings nur bei 5 mm. In einem Screening zwischen der 11. und 13. SSW bestehend aus der Zervixlänge und unter Berücksichtigung mütterlicher Risiken konnten bereits 55% der Patientinnen detektiert werden, die vor der 34. SSW entbunden haben [92].

Im Folgenden wird deshalb näher auf die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon eingegangen.

1.6 Zervixlängenmessung im ersten Trimenon

Die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon gestaltet sich aufgrund der Anatomie schwieriger als im zweiten Trimenon. In der frühen Schwangerschaft besteht eine deutliche Muskelhypertrophie des Isthmus uteri [93]. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft dünnt der Isthmus schrittweise aus [94]. Dies lässt sich anhand einer großen prospektiven Studie von Greco et al. belegen. Hierbei zeigten sich deutliche Messunterschiede bezüglich der endozervikalen Länge (Mittelwert 32,4 mm) und des isthmozervikalen Komplexes (Mittelwert 45,3 mm) im ersten Trimenon. Der Isthmus uteri hatte einen Mittelwert von 13,8 mm. Im zweiten Trimenon lagen die Mittelwerte der endozervikalen Länge bei 32,2 mm, des isthmozervikalen Komplexes bei 40,4 mm und des Isthmus uteri bei 7,8 mm. Es konnte gezeigt werden, dass die endozervikale Länge im ersten Trimenon bei den Patientinnen kürzer war, bei denen es zu einer Frühgeburt vor der 34. SSW kam als bei denen, die außerhalb der Frühgeburtlichkeit entbunden haben (27,5 mm vs. 32,5 mm). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Länge des isthmozervikalen Komplexes (41,4 mm vs. 45,5 mm) [92]. Diese Ergebnisse wurden durch mehrere Studien hinterfragt, mit dem Resultat, dass die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon kein Prädiktionsmarker für eine Frühgeburtlichkeit darstellt [95-97]. In einer dieser Studien lag der Mittelwert der Zervixlängen im ersten Trimenon bei den Patientinnen, die am Termin entbunden haben bei 40,9 mm und 38,6 mm bei denen es zu einer Frühgeburt kam [95]. In einer anderen Studie lagen die Werte bei 42,7 mm vs. 40,6 mm [96]. Es ist anzunehmen, dass in diesen Studien der gesamte isthmozervikale Bereich in die Messung mit einbezogen wurde.

Im ersten Trimenon sind die Orientierungspunkte (Os interna, Os externa) für die korrekte Messung der Zervixlänge schwieriger zu identifizieren als im zweiten Trimenon. Hinzu kommt, dass der Zervikalkanal im ersten Trimenon stärker gebogen ist. Für eine bildliche Darstellung der unterschiedlichen Krümmungen der Cervix uteri im ersten Trimenon wurden die Abbildungen 4-6 erstellt. In den Abbildungen 4 und 5 ist jeweils die Cervix uteri mit einer stärkeren Krümmung dargestellt. Vergleicht man diese beiden Abbildungen mit der Abbildung 6, in der ein gerader Verlauf des Zervikalkanal abgebildet ist, wird deutlich, wie unterschiedlich stark ausgeprägt die Krümmungen sein können. Hierbei wird erkennbar, dass sich die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon unterschiedlich schwierig gestaltet. Vergleicht man die Abbildungen 5 und 6 mit der Abbildung 4 wird ebenfalls deutlich, dass das untere Uterinsegment nicht bei allen Patientinnen gleich stark ausgeprägt ist. So besteht die Gefahr, dass man in der Abbildung 4 bei einer Zervixlängenmessung das untere Uterinsegment mit einbezieht und somit eine fälschlich längere Messung der Cervix erreichen würde.

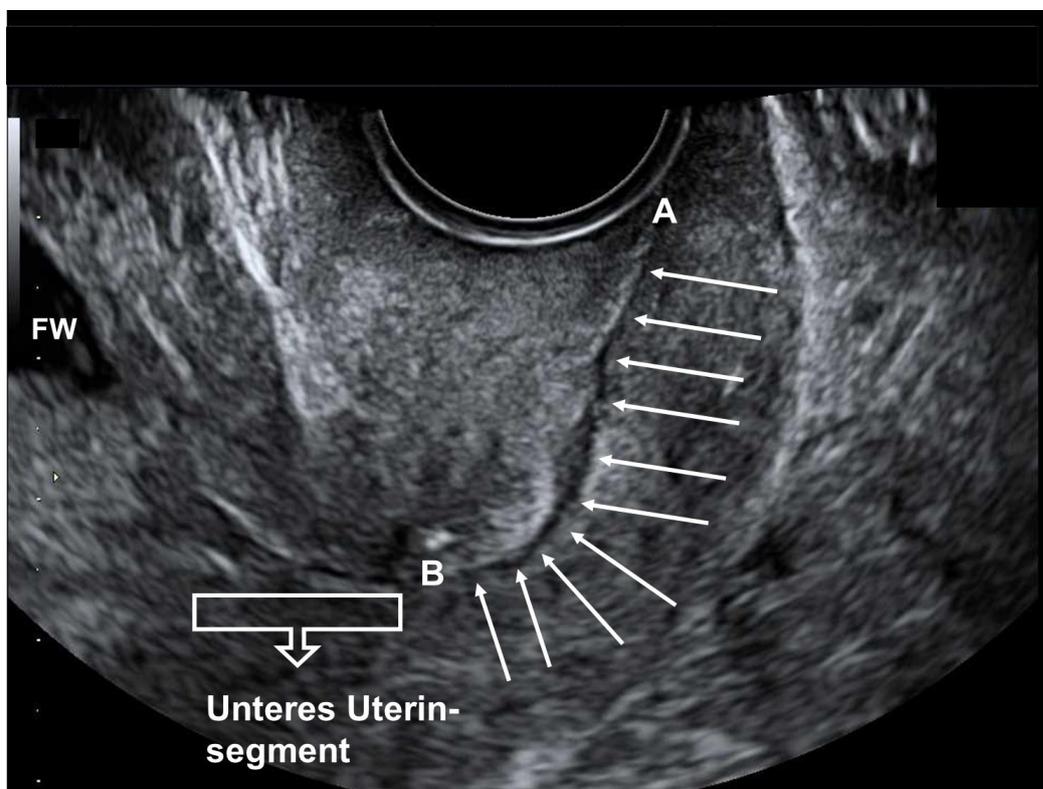


Abbildung 4: Cervix uteri im ersten Trimenon mit starker Krümmung (Pfeilspitzen zeigen auf den Zervikalkanal)

A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund: FW: Fruchtwasser

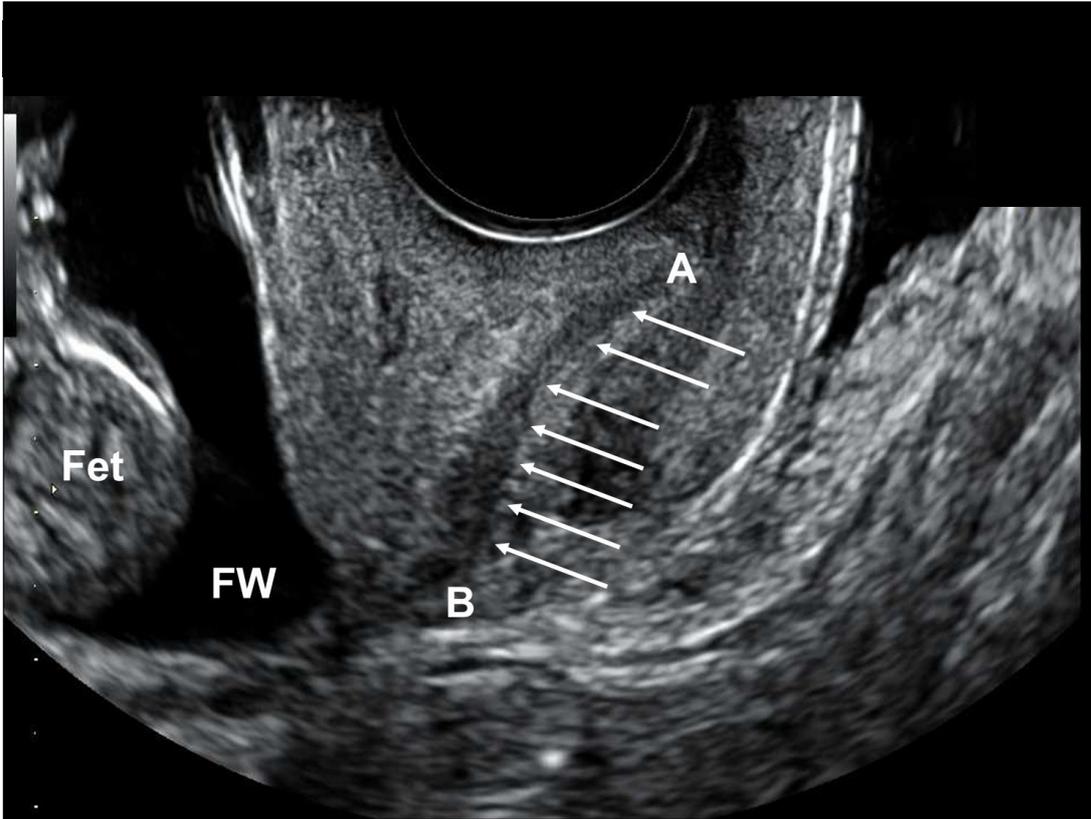


Abbildung 5: Cervix uteri mit Krümmung (Pfeilspitzen zeigen auf den Zervikalkanal).
A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund, FW: Fruchtwasser

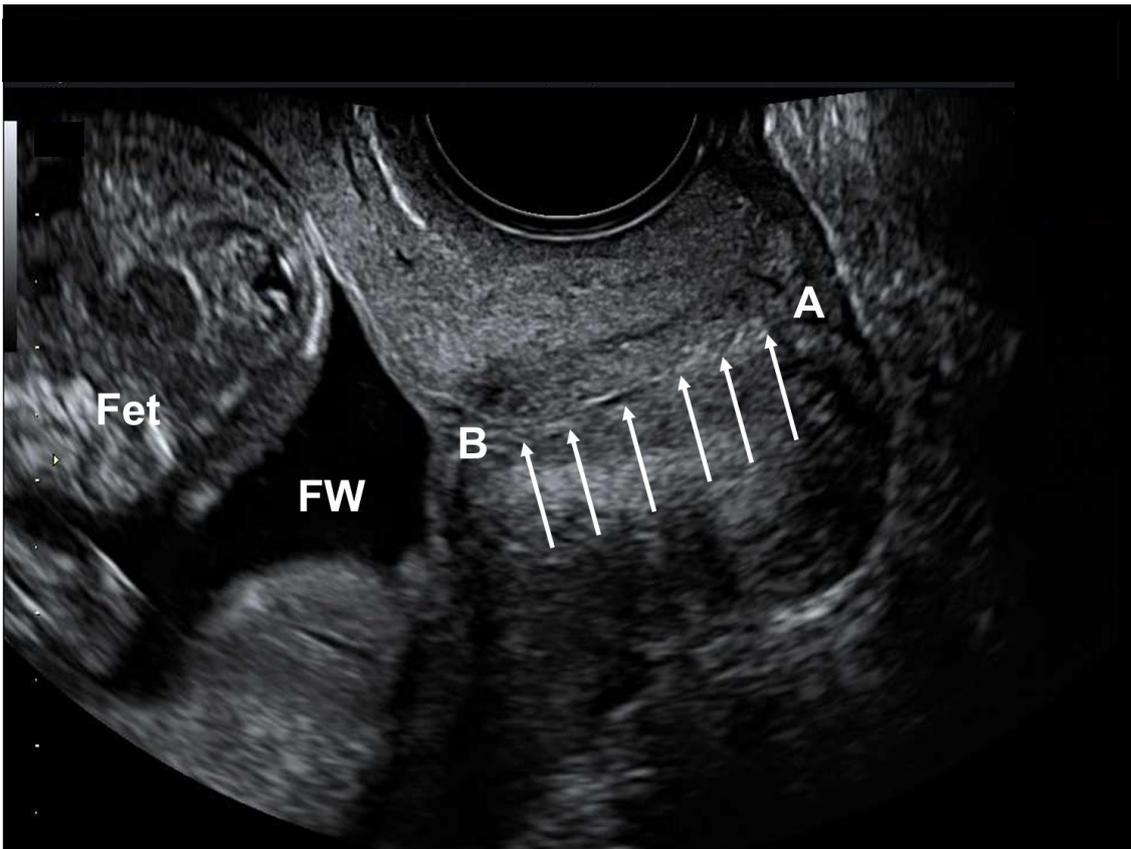


Abbildung 6: Cervix uteri ohne Krümmung (Pfeilspitzen zeigen auf den Zervikalkanal), A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund, FW: Fruchtwasser

Aufgrund der gegebenen Schwierigkeiten, insbesondere der unterschiedlich ausgeprägten Krümmungen der Cervices im ersten Trimenon, gibt es verschiedene Möglichkeiten die Zervixlänge zu messen.

Zudem lag in der Studie von Greco et al. der Messunterschied der Zervixlängen im ersten Trimenon bei Patientinnen mit Frühgeburt und Patientinnen, die am Termin entbunden haben bei lediglich 5 mm [92]. Durch diese geringe Messdifferenz sollte eine genaue Zervixlängenmessung gewährleistet sein.

Für eine optimale Messung der Zervixlänge im ersten Trimenon wurden für diese Arbeit Zervixlängen mit drei verschiedenen Messmethoden gemessen und verglichen.

2 Ziel- und Fragestellung

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, mithilfe verschiedener Messmethoden Zervixlängen im ersten Trimenon zu messen.

Aufgrund der anatomischen Besonderheiten der Cervix uteri im ersten Trimenon, insbesondere der verstärkten Krümmung, sollte ein optimales Verfahren erarbeitet werden, um eine korrekte Zervixlängenmessung zu erzielen. Hierfür wurden Zervixlängen von insgesamt 80 Patientinnen von vier Untersuchern an digital gespeicherten Ultraschallbildern mit drei Messmethoden gemessen. Zuerst wurde die Ein-Linien-Messmethode benutzt, in dem mit einer geraden Linie die Zervixlänge vom äußeren zum inneren Muttermund gemessen wurde. Für die zweite Messung, wurde ein Zwei-Linien-Verfahren angewandt, in dem mit einer Linie vom äußeren Muttermund zur stärksten Krümmung der Cervix und von dort mit einer zweiten geraden Linie zum inneren Muttermund gemessen wurde. Durch die dritte Methode mithilfe des Trace-Verfahrens wurde die Zervixlänge manuell gemessen (Abbildung 7 und 8).

Durch die Untersuchungen sollte ermittelt werden, ob es signifikante Messunterschiede der Zervixlängenmessung durch die drei verschiedenen Messmethoden gab. Zudem wurde geklärt, ob Messunterschiede zwischen den vier Untersuchern nachweisbar waren. Für die Reproduzierbarkeit jeder einzelnen Messmethode wurde durch zwei Untersucher jede Zervixlängenmessung mit den drei Messmethoden wiederholt und die Messunterschiede analysiert.

Im Hinblick auf die verstärkte Krümmung der Cervix im ersten Trimenon wurde mit dieser Arbeit ein standardisierbares Verfahren der Zervixlängenmessung im ersten Trimenon erarbeitet.

3 Materialien und Methoden

3.1 Studiendesign

Seit 2010 wird an der Universitätsfrauenklinik Tübingen die Zervixlänge routinemäßig im Rahmen des Ersttrimesterscreenings gemessen. Für diese Studie wurden durch einen erfahrenen Kollegen der Pränataldiagnostik 80 digital gespeicherte Bilder von Cervices willkürlich ausgewählt. Die Patientinnen hatten alle ein niedriges Risiko einer Frühgeburt und befanden sich zum Zeitpunkt der Messung zwischen der 11+0 und 13+6 SSW.

Die Zervixlängenmessungen wurden von insgesamt vier Untersuchern anhand der digital gespeicherten Bilder mithilfe eines Computerprogramms durchgeführt. Zwei der Untersucher sind an der Frauenklinik Tübingen tätig, die anderen beiden arbeiten am Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio, USA. Die Untersucher beider Kliniken wurden vor Beginn der Studie durch den erfahrenen Kollegen der Pränataldiagnostik in die verschiedenen Messmethoden eingewiesen. Jede Cervix wurde mit drei Messmethoden (Ein-Linien-, Zwei-Linien- und Trace-Messung) gemessen. Jeder Untersucher kannte bis zum Abschluss der Studie die Messergebnisse der anderen nicht.

Für die Bestimmung der Variabilität der verschiedenen Messmethoden wurde die Ein-Linien-Messung als Goldstandard definiert und alle Messunterschiede der drei Messmethoden jedes Untersuchers mit dem Goldstandard verglichen.

Zusätzlich führten zwei der Untersucher alle drei Messungen an jeder Cervix in einem zweiten Messintervall erneut durch, um die Reproduzierbarkeit der Messmethoden zu vergleichen. Zwischen den beiden Messintervallen lag ein Zeitabstand von zwei Wochen. Die Messergebnisse des ersten Messdurchgangs wurden für die Messungen des zweiten Durchgangs nicht berücksichtigt.

Die Krümmung der Cervix wurde gemessen und die Messunterschiede zwischen der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messmethode in Abhängigkeit der gemessenen Krümmung ermittelt.

Jedes Messergebnis wurde dann von jedem Untersucher in einer Excel-Tabelle (Version 14.0, Microsoft™) dokumentiert.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patientinnen dieser Studie gehörten dem Niedrigrisiko-Kollektiv an. Patientinnen, bei denen sich in den digital gespeicherten Bildern eine ausgeprägte Zervixverkürzung, Muttermundseröffnung oder Trichterbildung zeigte, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.3 Studienablauf und Dauer

Seit 2010 ist die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Rahmen des Ersttrimesterscreenings integriert. Für die Studie wurden 80 digital gespeicherte Bilder von Cervices willkürlich ausgewählt und durch die Untersucher mithilfe eines Computerprogramms gemessen.

3.4 Technische Ausstattung

Die Sonographie der Cervices wurde in der Frauenklinik Tübingen mit den Vaginalsonden der Ultraschallgeräte Voluson E8, General Electric Company und Philipps IU22, Koninklijke Philips Electronics N.V. durchgeführt.

Die Messungen der Zervixlängen wurden mithilfe eines Computerprogramms (ONIS™ 2.5, DigitalCore, Co.Ltd, Tokyo) durchgeführt.

3.5 Vorbereitungen

Für die optimale digitale Darstellung der Cervix wurden standardisierte Verfahren verwendet [31, 46, 49]. Hierfür wurden die Patientinnen gebeten vor der Untersuchung ihre Harnblase zu entleeren. Die Vaginalsonographie erfolgte in Rückenlage. Die Ultraschallsonde wurde vorsichtig in das vordere Scheidengewölbe eingeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Portio uteri mit minimalem Druck berührt wurde, um zum einen die anatomischen Strukturen korrekt darzustellen und zum anderen falsche Messergebnisse zu vermeiden. Die Cervix wurde im Sagittalschnitt eingestellt und der Zervikalkanal aufgesucht. Dieser ist als dünne Linie, meist hypoechogen, im Zentrum der Cervix sichtbar. Der Zervikalkanal ist von der endozervikalen Mukosa umgeben, die als hypo- oder hyperechogene Struktur vom zervikalen Stroma abgegrenzt werden kann.

Der äußere und innere Muttermund wurden dargestellt, wobei sich die Darstellung des inneren Muttermunds im ersten Trimenon aufgrund der Hypertrophie des unteren Uterinsegments schwieriger gestaltet. Der äußere Muttermund ist der Punkt, an dem sich die vordere und hintere Muttermundslippe treffen. Zur Darstellung des inneren Muttermunds muss die endozervikale Mukosa komplett dargestellt sein. Das mediale Ende der Mukosa, also das Ende Richtung Gebärmutterhöhle, stellt den inneren Muttermund dar.

Die Bilder mit der optimalen Darstellung des Zervikalkanals und allen Leitstrukturen wurden digital ohne Messergebnisse gespeichert und jedem der vier Untersucher zur Verfügung gestellt. Die Abbildung 7 zeigt eines der digitalen Bilder einer Cervix mit allen wesentlichen anatomischen Leitstrukturen.

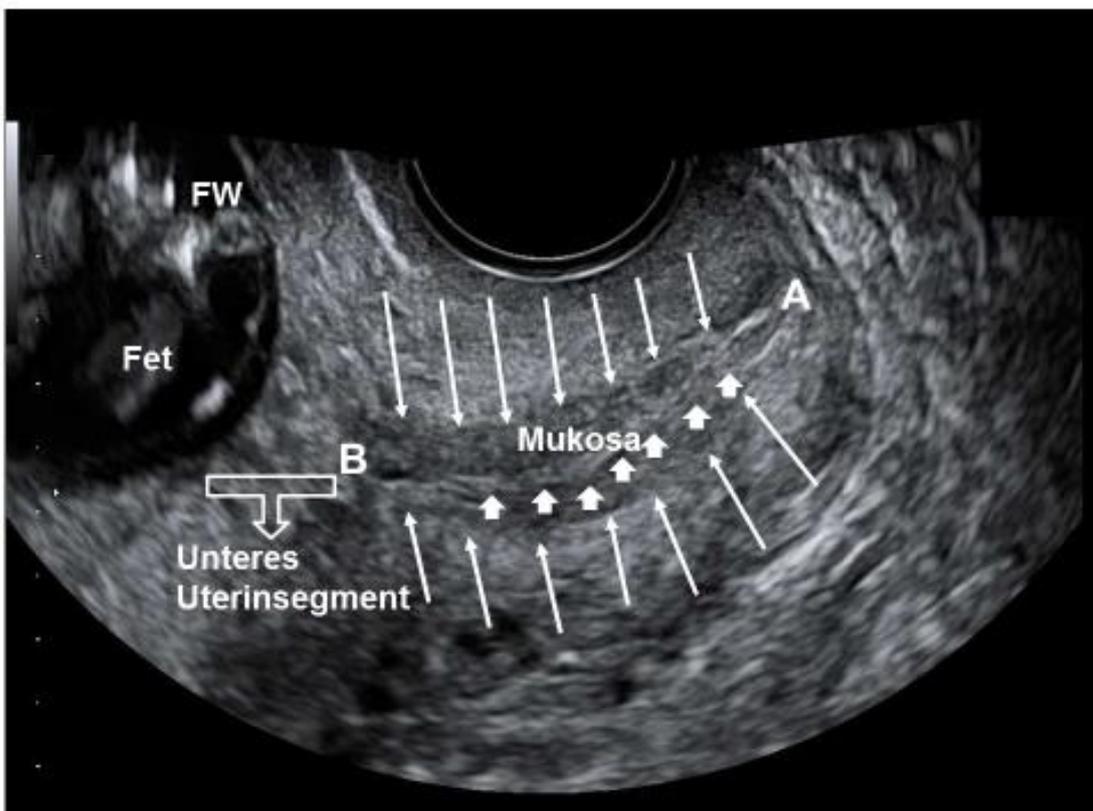


Abbildung 7: Leitstrukturen der Cervix uteri im Sagittalschnitt
endozervikale Mukosa (abgegrenzt durch lange Pfeile), Zervikalkanal (durch kleine Pfeile markiert); A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund, FW: Fruchtwasser

3.6 Messmethoden

Für jede Messung wurden die digitalen Bilder genau betrachtet, die Leitstrukturen (Zervikalkanal, innerer und äußerer Muttermund) aufgesucht und dann die Messungen durchgeführt. Für die erste Messmethode, der Ein-Linien-Messung, wurde die Zervixlänge linear vom äußeren Muttermund (A) zum inneren Muttermund (B) gemessen (Abbildung 8). Bei der Zwei-Linien-Messmethode wurde zunächst linear vom äußeren Muttermund (A) zur stärksten Krümmung des Zervikalkanals (C) und von dort linear zum inneren Muttermund (B) gemessen. Zusätzlich wurde die Krümmung jeder Zervix gemessen (C-D Distanz). Hierfür erfolgte eine Messung von der Stelle der stärksten Krümmung der Zervix (C) senkrecht (D) zu der Ein-Linien-Messung (A-B) (Abbildung 8).

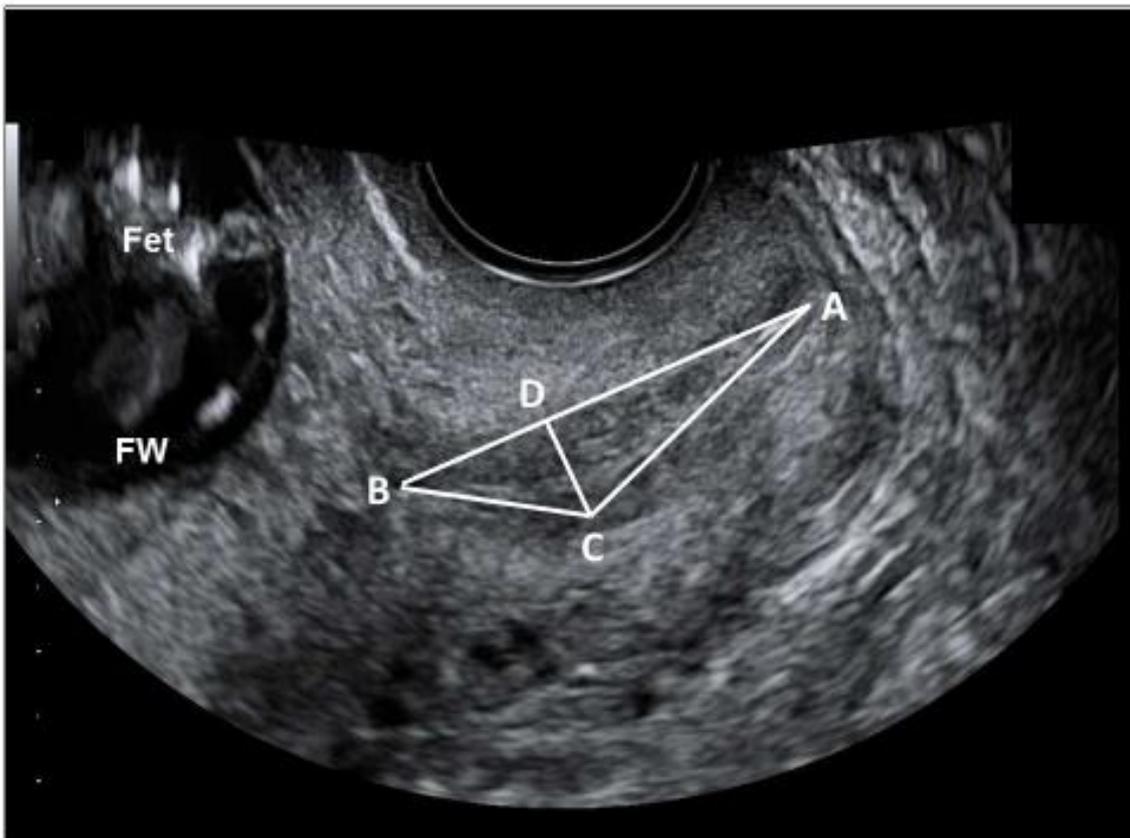


Abbildung 8: Ein-Linien Messung A-B, Zwei-Linien Messung A-C-B, Messung der größten Krümmung C-D, FW: Fruchtwasser

Für die dritte Messmethode, der Trace-Messung, wurde manuell entlang des Zervikalkanals gemessen (Abbildung 9).

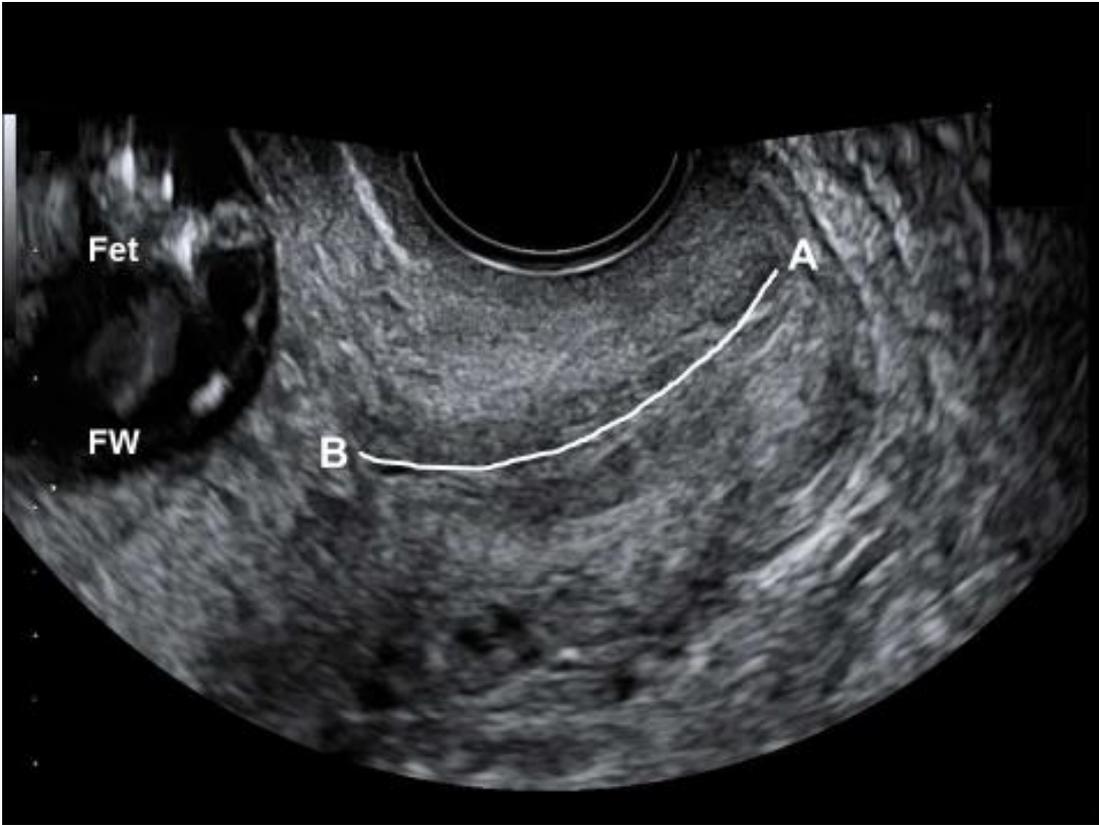


Abbildung 9: Trace-Messung entlang des Zervikalkanals vom äußeren Muttermund (A) zum inneren Muttermund (B), FW: Fruchtwasser

3.7 Statistische Analyse

Für die Bestimmung der Reproduzierbarkeit der jeweiligen Messmethode wurden die wiederholten Messvorgänge der drei verschiedenen Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien und Trace) durch zwei der Untersucher mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und der Standardabweichung, die aus den Differenzen der wiederholten Messungen dividiert durch $\sqrt{2}$ berechnet wurde, ausgewertet.

Zur Bestimmung der Messunterschiede der drei Messmethoden durch die vier Untersucher wurde der Mittelwert der Ein-Linien-Messungen von allen Untersuchern berechnet und als Goldstandard festgelegt. Die Messdifferenzen der drei Messmethoden vom Goldstandard wurden für jeden Untersucher durch das 95%-Konfidenzintervall und 95% der Übereinstimmung mithilfe der Bland-Altman-Methode bestimmt [98].

Die wiederholten Messdurchgänge der drei verschiedenen Messmethoden durch zwei der Untersucher wurden mit dem gepaarten, zweiseitigen t-Test miteinander verglichen.

Die Verteilung und der Vergleich der jeweiligen Messmethode durch die vier Untersucher wurden mithilfe des Box-Whisker-Plots berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of variance) [99].

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In diesem Patientenkollektiv bestehend aus 80 Patientinnen wurden die Zervixlängen im ersten Trimenon anhand der bereits beschriebenen drei verschiedenen Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien und Trace) gemessen. Insgesamt wurden 1440 Zervixlängenmessungen ausgewertet.

Das Durchschnittsalter des Patientinnenkollektivs lag bei 34 Jahren. Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter lag bei 12,7 SSW mit einem Interquartilabstand von 12,4 - 13,2 SSW. Der BMI der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt bei 25 kg/m². Bei 90% der Patientinnen kam es zu einem spontanen Schwangerschaftseintritt. Im Durchschnitt waren die Patientinnen Zweitgravide. 42,5 % der Patientinnen waren Nullipara.

In der Tabelle 2 sind die mütterlichen Charakteristika und deren Verteilungen im Gesamtkollektiv dargestellt.

Mütterliche Charakteristika	Verteilung
Alter in Jahre, Median (IQR)	34 (31-37)
BMI, Median (IQR)	25 (22,1-29,4)
SSW, Median (IQR)	12,7 (12,4-13,2)
Nikotinabusus, n (%)	5 (6,25)
Konzeption, n (%)	
• Spontan	72 (90)
• ICSI	4 (5)
• IVF	3 (3,75)
• Stimulation	1 (1,25)
Geminigravidität, n (%)	
• DC/DA	6 (7,5)
• MC/DA	2 (2,5)
Gravidität, Median (IQR)	2 (1-3)
Parität, n (%)	
• Nullipara	34 (42,5)
• I.Para	30 (37,5)
• Multipara	16 (20)

Tabelle 2: Mütterliche Charakteristika

4.2 Verteilung der Mittelwerte der Zervixlängen

In der Abbildung 10 sind die Mittelwerte der jeweiligen Messmethode von den vier Untersuchern und die daraus berechneten Mittelwerte (insgesamt) dargestellt. Der Mittelwert der Ein-Linien-, Zwei-Linien- und Trace-Messung durch Untersucher 1 lag bei 31,7 mm, 32,3 mm und 32,3 mm. Die Mittelwerte durch Untersucher 2 lagen bei 33,1 mm, 34,4 mm und 33,4 mm, durch Untersucher 3 bei 33,5 mm, 35,8 mm und 36,6 mm und durch Untersucher 4 bei 32,9 mm, 35,1 mm und 36 mm. Die Mittelwerte der jeweiligen Messmethode, berechnet aus den Mittelwerten aller Untersucher, ergaben jeweils für die Ein-Linien-Messung 32,8 mm, für die Zwei-Linien-Messung 34,4 mm und für die Trace-Messung 34,5 mm.

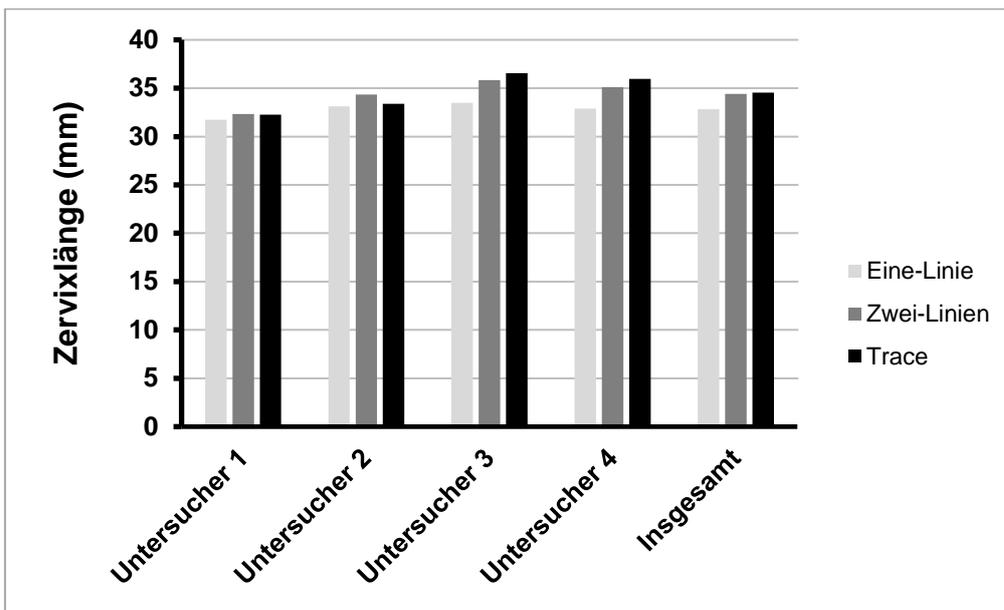


Abbildung 10: Mittelwerte der gemessenen Zervixlängen in mm durch die Ein-Linien-, Zwei-Linien- und Trace-Messmethode der vier Untersucher und insgesamt

4.3 Verteilung aller gemessenen Zervixlängen

In der Abbildung 11 ist in einem Histogramm die Verteilung aller gemessenen Zervixlängen durch alle Untersucher (n=320) mittels der Ein-Linien-Messmethode dargestellt. 3 der 320 gemessenen Zervixlängen lagen in einem Intervall zwischen 22,5-25 mm, 13 zwischen 25-27,5 mm, 34 zwischen 27,5-30 mm, 48 zwischen 30-32,5 mm, 56 zwischen 32,5-35 mm, 56 zwischen 35-37,5 mm, 58 zwischen 37,5-40 mm, 31 zwischen 40-42,5 mm, 12 zwischen 42,5-45 mm und 9 zwischen 45-50 mm.

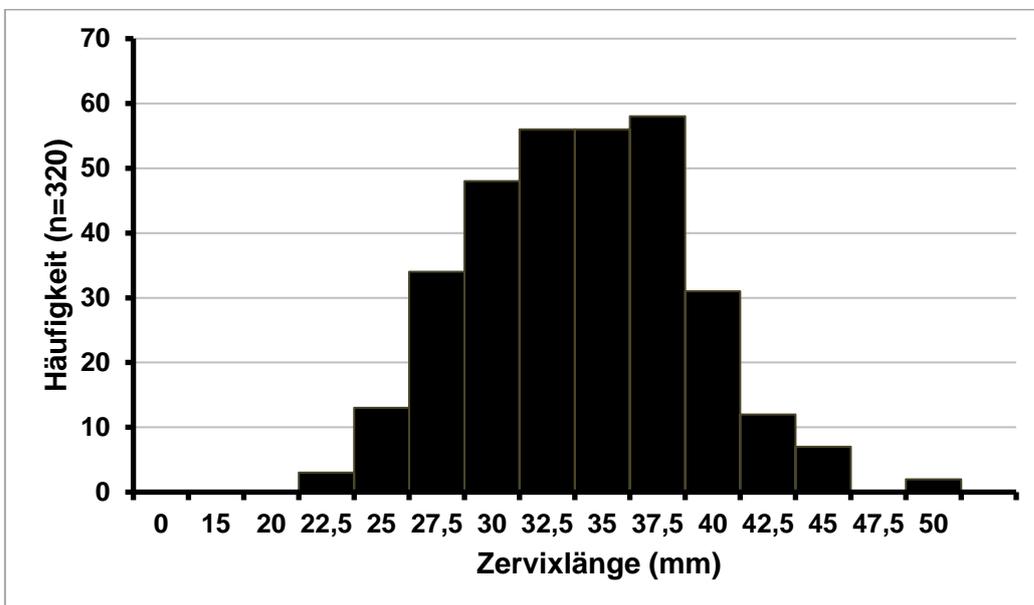


Abbildung 11: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Ein-Linien-Messmethode

In der Abbildung 12 ist die Verteilung aller gemessenen Zervixlängenwerte (n=320) durch die Zwei-Linien-Messmethode dargestellt. 1 der 320 gemessenen Zervixlängen befand sich in dem Intervall zwischen 22,5-25 mm, 9 zwischen 25-27,5 mm, 23 zwischen 27,5-30 mm, 36 zwischen 30-32,5 mm, 61 zwischen 32,5-35 mm, 52 zwischen 35-37,5 mm, 45 zwischen 37,5-40 mm, 45 zwischen 40-42,5 mm, 26 zwischen 42,5-45 mm, 11 zwischen 45-47,5 mm, 6 zwischen 47,5-50 mm, 3 zwischen 50-52,5 mm und 1 zwischen 52,5-55 mm.

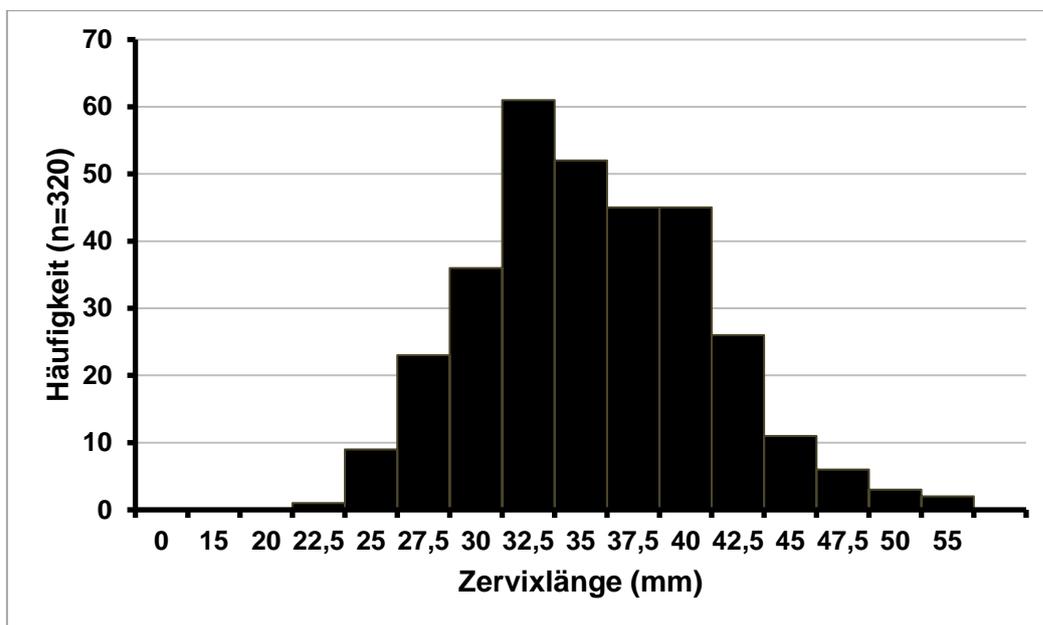


Abbildung 12: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Zwei-Linien-Messmethode

Die Abbildung 13 zeigt die Verteilung aller gemessenen Zervixlängenwerte (n=320) durch die Trace-Messmethode aller vier Untersucher.

1 der 320 gemessenen Zervixlängen lag in dem Intervall zwischen 22,5-25 mm, 10 zwischen 25-27,5 mm, 23 zwischen 27,5-30 mm, 37 zwischen 30-32,5 mm, 55 zwischen 32,5-35 mm, 58 zwischen 35-37,5 mm, 36 zwischen 37,5-40 mm, 49 zwischen 40-42,5 mm, 26 zwischen 42,5-45 mm, 11 zwischen 45-47,5 mm, 6 zwischen 47,5-50 mm und 2 zwischen 50-55 mm.

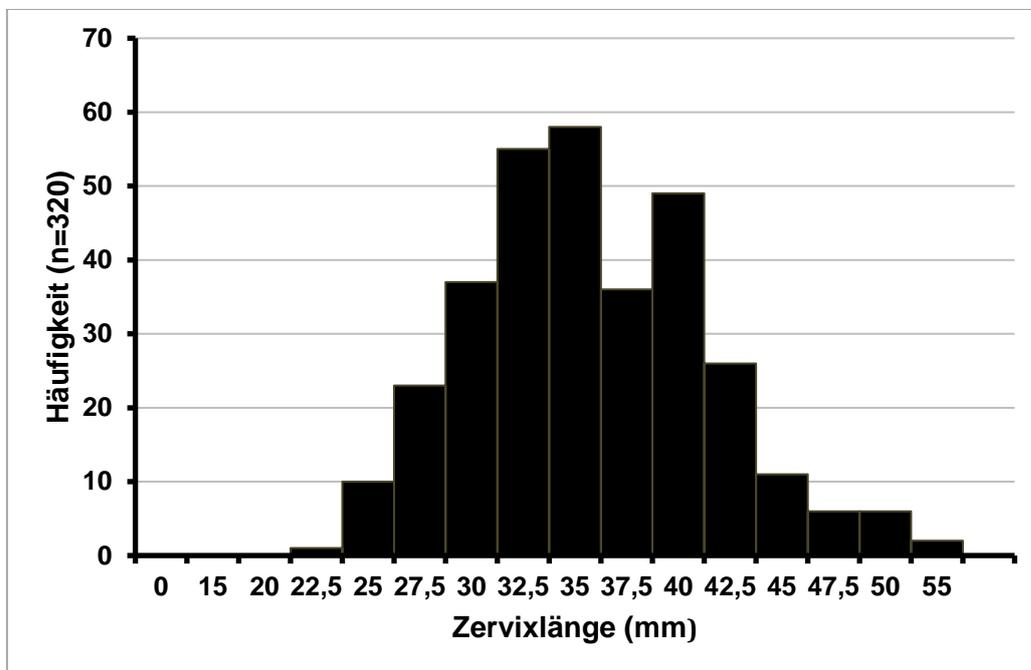


Abbildung 13: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Trace-Messmethode

4.4 Verteilung der gemessenen Zervixlängen in Abhängigkeit der Untersucher

Die Abbildung 14 zeigt die Messergebnisse der Ein-Linien-Messung aller Untersucher anhand des Box-Whisker-Plots. Median, Minimum und Maximum, unteres und oberes Quartil der Ein-Linien-Messung durch Untersucher 1 betragen 33,1 mm, 22 mm, 44,2 mm, 28,8 mm und 37,1 mm. Die Werte durch Untersucher 2 lagen bei 33,5 mm, 22,6 mm, 47,9 mm, 29,7 mm und 36,8 mm. Die Werte durch den Untersucher 3 betragen 33,3 mm, 20,5 mm, 48,4 mm, 29,8 mm und 36,8 mm. Die gemessenen Werte durch Untersucher 4 lagen bei 31,7 mm, 22,8 mm, 44,3 mm, 28,5 mm und 34,5 mm.

Ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Messergebnisse (Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil) zwischen den Untersuchern ließ sich nicht darstellen ($p=0,989$).

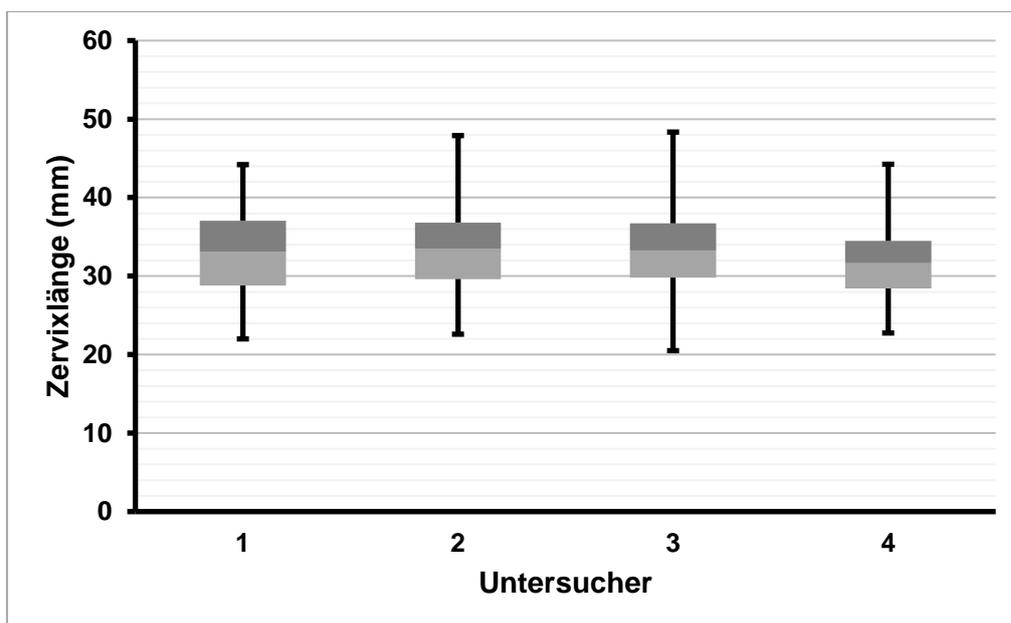


Abbildung 14: Box-Whisker-Plots der Ein-Linien-Messungen der Untersucher 1-4

In der Abbildung 15 sind die gemessenen Zervixlängen durch die Zwei-Linien-Messung der vier Untersucher anhand des Box-Whisker-Plots dargestellt.

Median, Minimum und Maximum, unteres und oberes Quartil der Zwei-Linien-Messung durch Untersucher 1 betragen 34,1 mm, 22,7 mm, 53,5 mm, 30,6 mm und 38,8 mm. Die Werte durch Untersucher 2 betragen 36,1 mm, 24,8 mm, 50,5 mm, 31,8 mm und 39,5 mm. Die Werte durch Untersucher 3 lagen bei 34,6 mm, 21,1 mm, 48,8 mm, 31,4 mm und 38,3 mm. Die Werte durch Untersucher 4 betragen 32 mm, 22,8 mm, 45,1 mm, 29,1 mm und 35 mm.

Ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Messergebnisse (Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil) zwischen den Untersuchern ließ sich nicht darstellen ($p=0,936$).

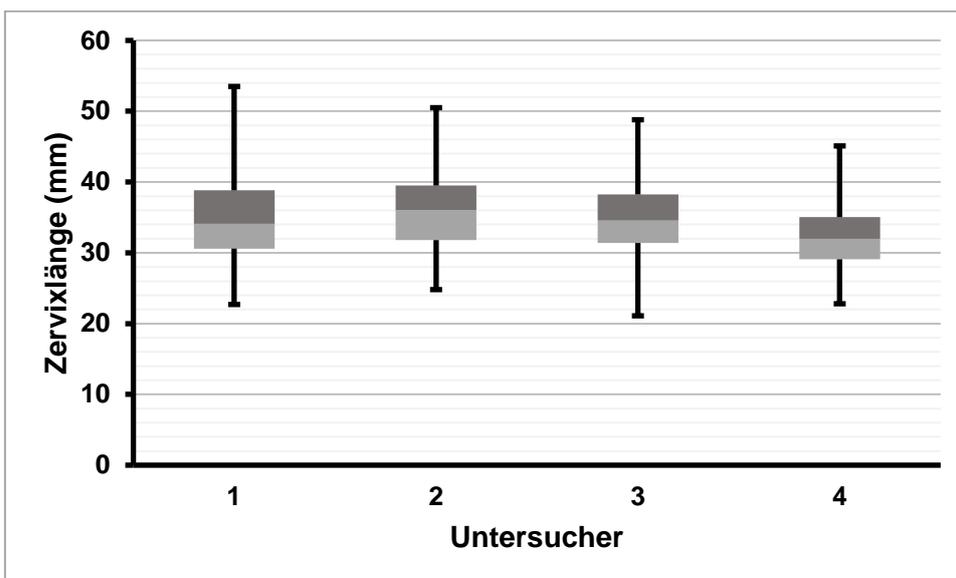


Abbildung 15: Box-Whisker-Plots der Zwei-Linien-Messungen der Untersucher 1-4

In der Abbildung 16 sind die gemessenen Zervixlängen durch die Trace-Messung der vier Untersucher anhand des Box-Whisker-Plots dargestellt. Median, Minimum und Maximum, unteres und oberes Quartil der Trace-Messung durch Untersucher 1 betragen 35,1 mm, 22,6 mm, 54,7 mm, 31,9 mm und 39,7 mm. Die Werte durch Untersucher 2 lagen bei 36,6 mm, 24,9 mm, 50,3 mm, 32 mm und 40,3 mm. Die Werte durch Untersucher 3 betragen 33,4 mm, 20,1 mm, 48,8 mm, 29,3 mm und 37,2 mm. Die Werte durch Untersucher 4 lagen bei 31,7 mm, 22,6 mm, 44,6 mm, 28,9 mm und 34,8 mm. Ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Messergebnisse (Median, Minimum, Maximum, unteres und oberes Quartil) zwischen den Untersuchern ließ sich nicht darstellen ($p=0,872$).

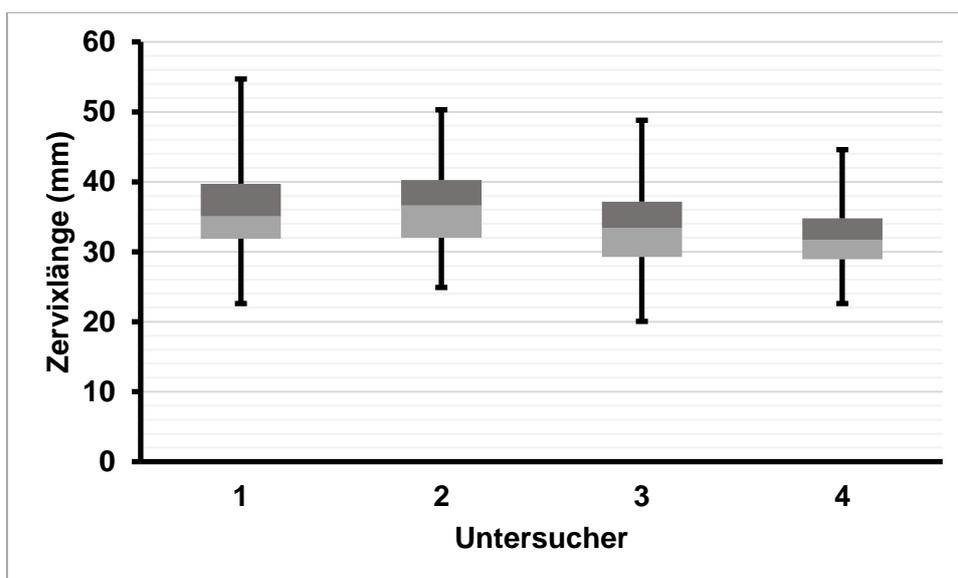


Abbildung 16: Box-Whisker-Plots der Trace-Messungen der Untersucher 1-4

4.5 Mittelwerte der Zervixlängen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche

In den Abbildungen 17-19 sind die Mittelwerte der Zervixlängen der jeweiligen Messmethode in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter dargestellt. Die Mittelwerte wurden aus den gemessenen Zervixlängen aller Untersucher für jede Messmethode (Eine-Linie, Zwei-Linien, Trace) berechnet. Zusätzlich wurden in den Abbildungen die 5%- und 95%-Übereinstimmungsintervalle dargestellt.

Die Abbildung 17 zeigt die Mittelwerte der Zervixlängen durch die Ein-Linien-Messungen in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter. Der Mittelwert lag bei 32,8 mm, das 5%-Übereinstimmungsintervall bei 24,3 mm und das 95%-Übereinstimmungsintervall bei 41,3 mm mit einer Standardabweichung von 4,4.

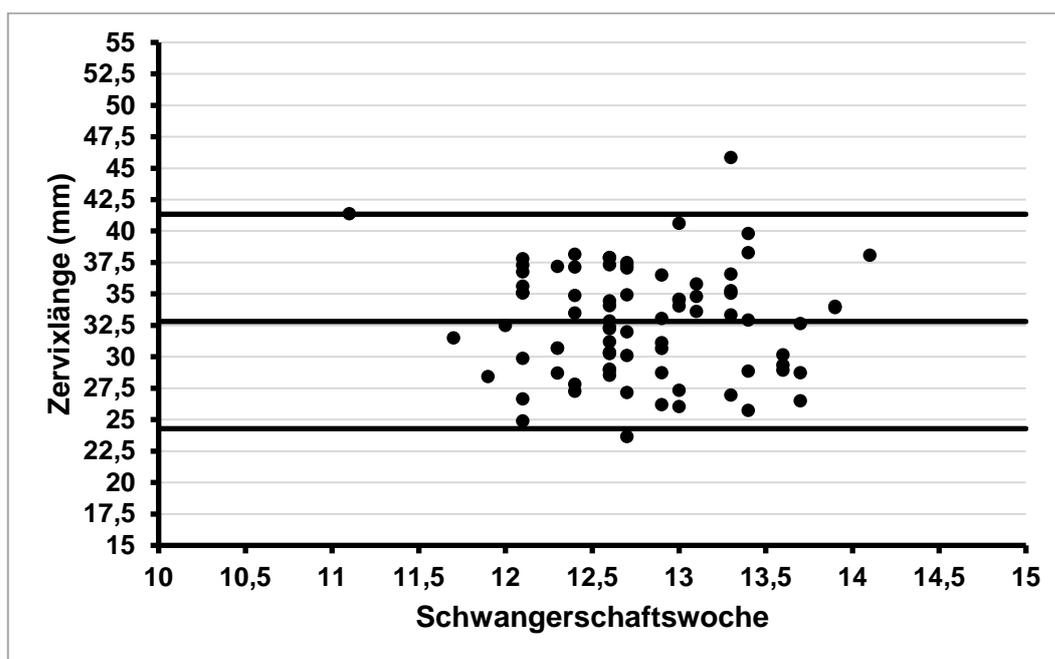


Abbildung 17: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Ein-Linien-Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche

Für die Abbildung 18 wurden die Mittelwerte der gemessenen Zervixlängen durch die Zwei-Linien-Messungen der vier Untersucher berechnet. Der Mittelwert lag bei 34,4 mm, das 5%-Übereinstimmungsintervall bei 25,2 mm und das 95%-Übereinstimmungsintervall bei 43,6 mm mit einer Standardabweichung von 4,7.

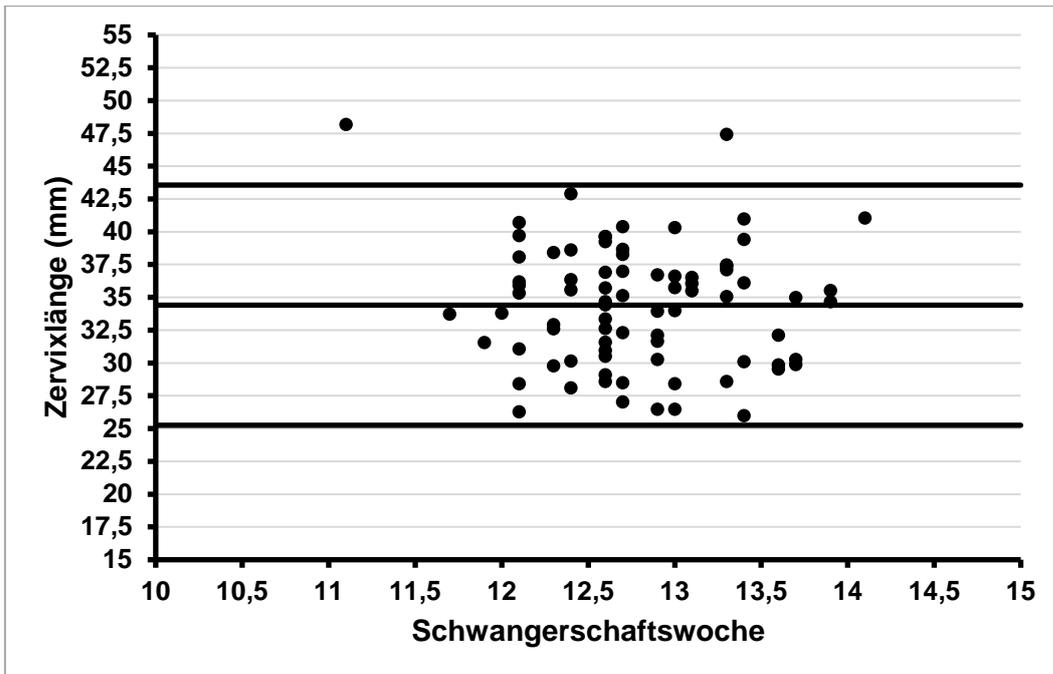


Abbildung 18: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Zwei-Linien-Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche

In der Abbildung 19 sind die Mittelwerte der Trace-Messungen der vier Untersucher in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter dargestellt. Der Mittelwert lag bei 34,5 mm, das 5%-Übereinstimmungsintervall bei 25,2 mm und das 95%-Übereinstimmungsintervall bei 43,9 mm mit einer Standardabweichung von 4,7.

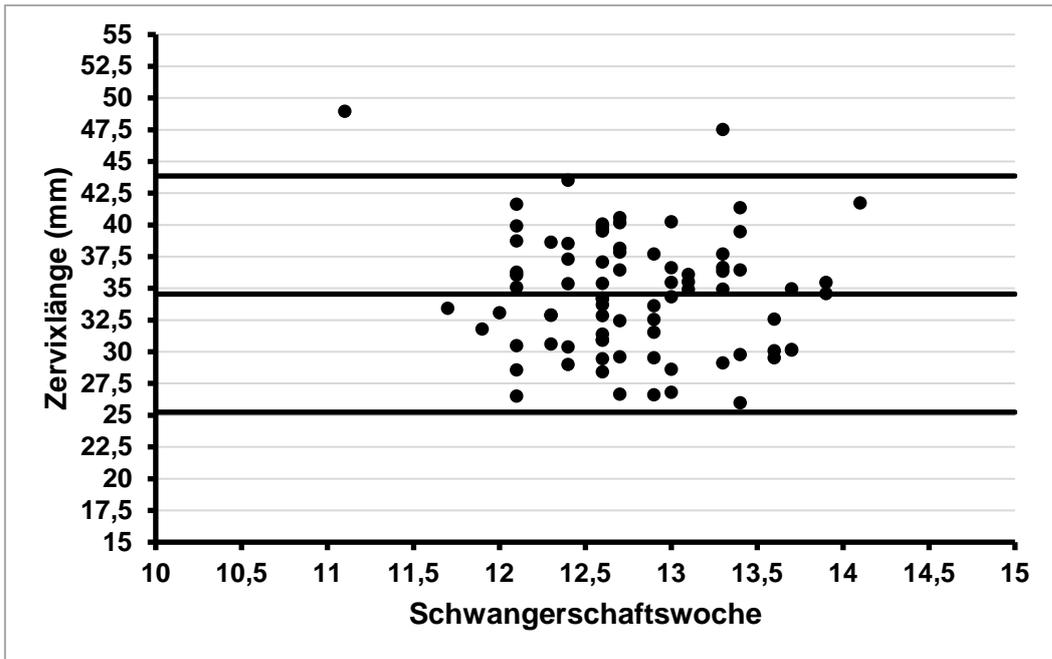


Abbildung 19: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Trace-Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied der gemessenen Zervixlängen durch alle drei Messmethoden und der Schwangerschaftswochen feststellen (Ein-Linien-Messmethode: $p=0,714$, Zwei-Linien-Messmethode: $p=0,410$, manuelle Messung: $p=0,410$).

4.6 Vergleich der drei Messmethoden

In den Abbildungen 21 bis 23 wurden die drei verschiedenen Messmethoden miteinander verglichen. Hierfür wurden jeweils die Mittelwerte aus allen Messergebnissen der vier Untersucher durch die jeweilige Messmethode berechnet.

In der Abbildung 20 sind auf der x-Achse die Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen aller vier Untersucher dargestellt, auf der y-Achse die Mittelwerte der Zwei-Linien-Messungen. Ein linearer Zusammenhang ließ sich hierbei erkennen.



Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen und der Zwei-Linien-Messungen in mm

In der Abbildung 21 wurden die Mittelwerte aller Zwei-Linien Messungen durch die vier Untersucher und die Mittelwerte aller Trace-Messungen verglichen. Auch hier zeigte sich ein linearer Zusammenhang.

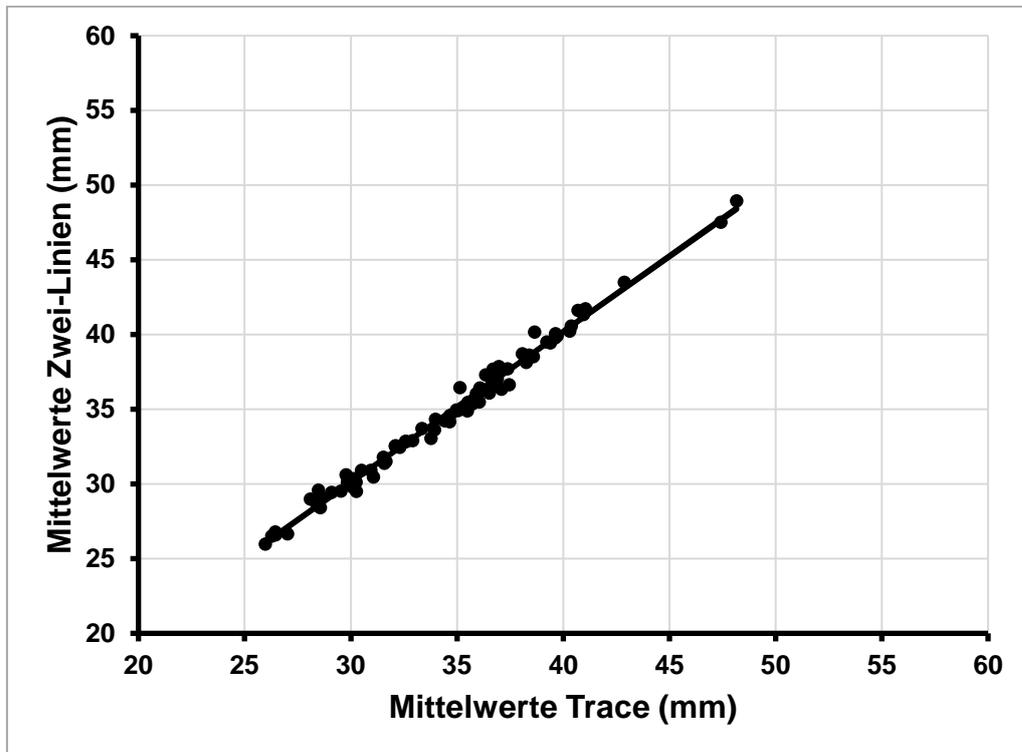


Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte der Zwei-Linien-Messungen und der Trace-Messungen in mm

Für die Abbildung 22 wurden die Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen der vier Untersucher berechnet und mit den Mittelwerten der Trace-Messungen verglichen. Ein linearer Zusammenhang ließ sich ebenfalls aufweisen.

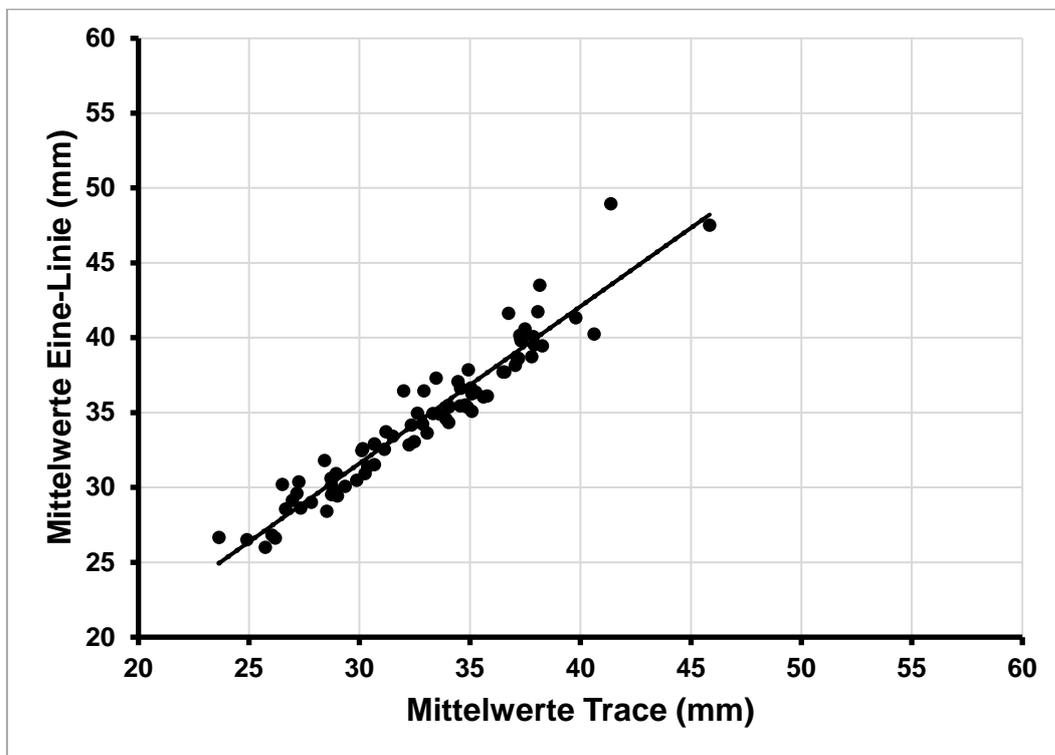


Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen und der Trace-Messungen in mm

4.7 Abweichung der drei Messmethoden vom Goldstandard

Für die Beurteilung der Variabilität wurden die Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen aller Untersucher ermittelt und als Goldstandard festgelegt. Dann wurden die Differenzwerte der drei Messmethoden jedes Untersuchers vom Goldstandard berechnet.

In der Tabelle 3 sind die Mittelwerte der Differenzwerte vom Goldstandard von allen drei Messmethoden der jeweiligen Untersucher dargestellt. Zusätzlich wurden bei allen drei Messmethoden die Übereinstimmungsgrenzen berechnet. Aus allen Differenzen wurde dann die Gesamtdifferenz aller Messmethoden mit den jeweiligen Übereinstimmungsgrenzen bestimmt.

Die Differenz der Ein-Linien-Messungen aller Untersucher verglichen mit dem Goldstandard war in 95% +/- 4,68 mm. Der Mittelwert der Differenz der Zwei-Linien-Messungen aller Untersucher lag bei 1,59 mm (95% der Übereinstimmung war -4,55-7,74 mm) und für die Trace-Messungen bei 1,74 mm (95% der Übereinstimmung betrug -5,14-8,61 mm). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei verschiedenen Messmethoden.

Mittelwert und 95% der Übereinstimmungen			
	Eine-Linie	Zwei-Linien	Trace
Untersucher 1	0,32 (-4,02-4,65)	1,55 (-4,07-7,17)	0,57 (-4,93-6,08)
Untersucher 2	-1,06 (-5,46-3,34)	-0,48 (-5,31-4,35)	-0,54 (-5,59-4,51)
Untersucher 3	0,05 (-4,14-4,25)	2,29 (-3,79-8,36)	3,17 (-3,55-9,88)
Untersucher 4	0,69 (-4,35-5,73)	3,02 (-2,73-8,77)	3,76 (-2,53-10,04)
Gesamt	0,0 (-4,68-4,68)	1,59 (-4,55-7,74)	1,74 (-5,14-8,61)

Tabelle 3: Abweichung der Messergebnisse der 4 Untersucher vom Goldstandard

4.8 Darstellung der Abweichungen aller Messmethoden vom Goldstandard

Die Abbildungen 23-25 zeigen die schematischen Darstellungen der Abweichungen aller drei Messmethoden der vier Untersucher vom Goldstandard. Die Mittelwerte der Ein-Linien-Messmethode aller Messungen von den vier Untersuchern wurden als Goldstandard definiert. Die Differenzwerte der drei verschiedenen Messmethoden vom Goldstandard aller Untersucher wurden berechnet und schematisch dargestellt (n=320). Zusätzlich wurde der Mittelwert der jeweiligen Differenzwerte berechnet, sowie die 5%- und 95%-Übereinstimmungsintervalle.

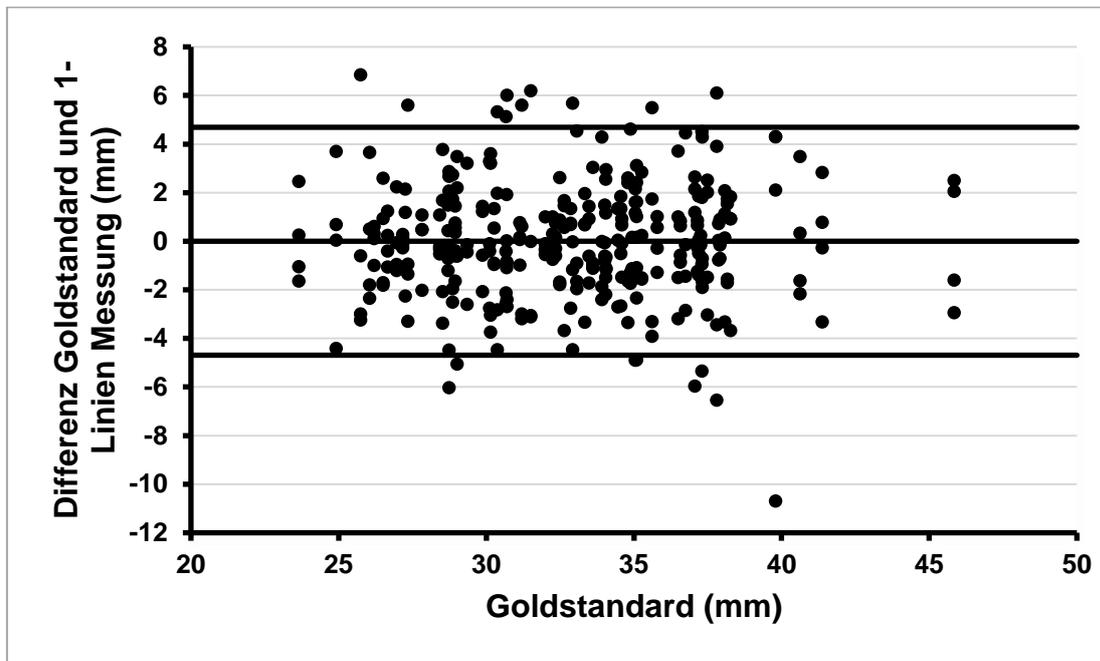


Abbildung 23: Darstellung der Differenzwerte in mm der Ein-Linien-Messungen (n=320) vom Goldstandard

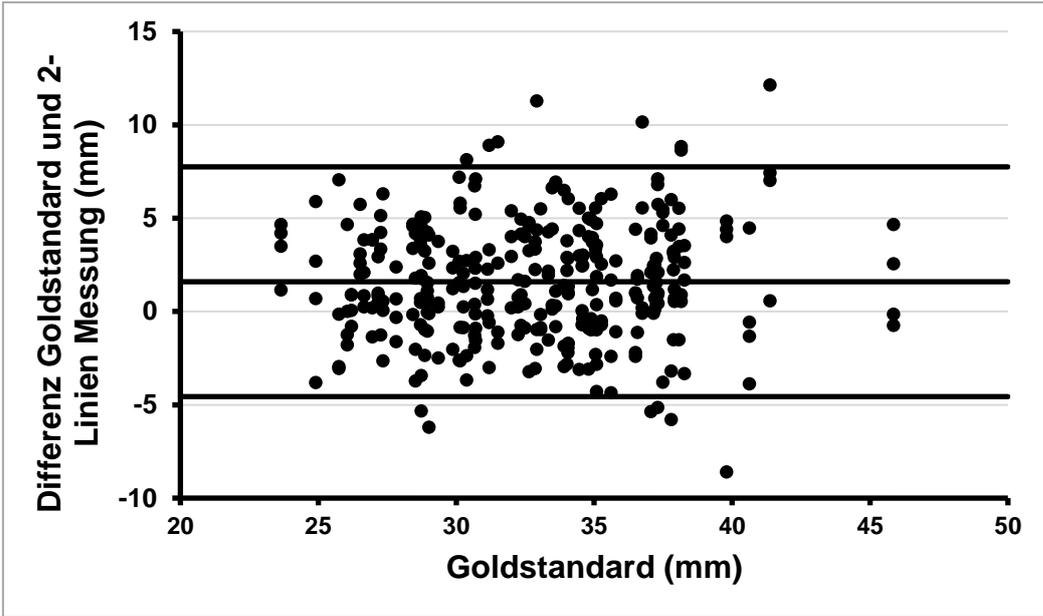


Abbildung 24: Darstellung der Differenzwerte in mm der Zwei-Linien-Messungen (n=320) vom Goldstandard

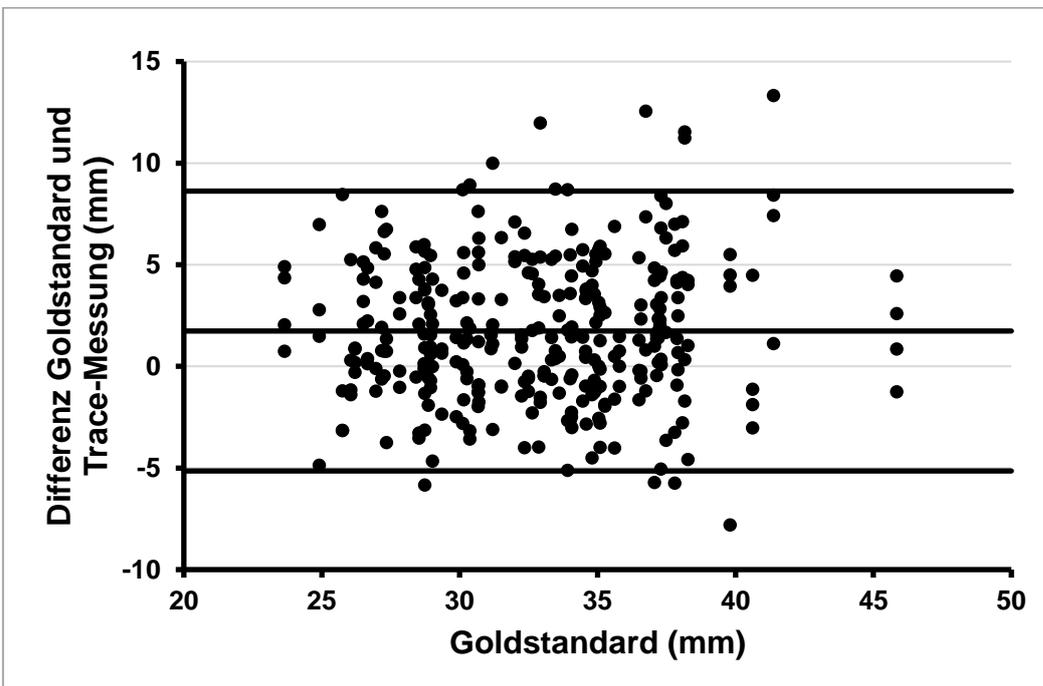


Abbildung 25: Darstellung der Differenzwerte in mm der Trace-Messungen (n=320) vom Goldstandard

4.9 Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessungen

Die Tabelle 4 zeigt die Reproduzierbarkeit der drei verschiedenen Messmethoden untereinander. Hierfür haben zwei der Untersucher jede Messung der Cervices mit den drei Messmethoden wiederholt. Aus den Messdifferenzen der wiederholten Messungen der jeweiligen Messmethode wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient mit dem 95%-Konfidenzintervall (ICC 95% KI) und der Standardabweichung (SD) berechnet. Für die Ein-Linien-Messung, die aus den Mittelwerten beider Untersucher berechnet wurde, ergibt sich ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,982 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,975-0,986 und einer Standardabweichung von 0,65. Im Vergleich zu der Zwei-Linien-Messung (Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,975, 95%-Konfidenzintervall von 0,966-0,981, Standardabweichung 0,78) und der Trace-Messung (Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,980, 95%-Konfidenzintervall von 0,962-0,984, Standardabweichung 0,51) war die Reproduzierbarkeit der Ein-Linien-Messung geringfügig besser. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich allerdings nicht nachweisen.

	Eine-Linie	Zwei-Linien	Trace
	ICC (95% KI) SD	ICC (95% KI) SD	ICC (95% KI) SD
Untersucher 1	0,991 (0,986-0,994) 0,41	0,983 (0,973-0,989) 0,59	0,987 (0,980-0,992) 0,51
Untersucher 2	0,974 (0,960-0,984) 0,82	0,968 (0,951-0,979) 0,94	0,976 (0,962-0,984) 0,84
Insgesamt	0,982 (0,975-0,986) 0,65	0,975 (0,966-0,981) 0,78	0,980 (0,973-0,985) 0,69

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessungen der Ein-Linien-, Zwei-Linien- und Trace-Messmethode

Die Reproduzierbarkeit wurde bemessen mit der Standardabweichung der Untersucher und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) [100]

Aus den Differenzwerten der wiederholten Messungen wurden für jede Messmethode und für jeden Untersucher der Mittelwert der Messdifferenzen, sowie das entsprechende 95%- Konfidenzintervall mithilfe der Standardabweichung und des gepaarten t-Tests berechnet (Tabelle 5).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messdifferenzen den wiederholten Messungen ließ sich nicht aufweisen.

	Eine-Linie	Zwei-Linien	Trace
	Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall		
Untersucher 1	-0,05 (-1,20-1,10)	-0,08 (-1,70-1,55)	-0,13 (-1,55-1,30)
Untersucher 2	-0,13 (-2,40-2,15)	0,08 (-2,52-2,68)	-0,02 (-2,52-2,52)
Total	-0,09 (-1,89-1,71)*	0,0 (-2,17-2,17)**	-0,16 (-2,09-1,77)***

Tabelle 5: Messdifferenzen und 95%-Konfidenzintervall der wiederholten Messungen der drei Messmethoden durch zwei der Untersucher

* p= 0,592, ** p= 0,386, *** p= 0,641

In den Abbildungen 26 und 27 sind die wiederholten Messungen der jeweils verschiedenen Messmethoden der beiden Untersucher schematisch dargestellt. Auf den x-Achsen sind die ersten Messvorgänge der jeweiligen Methode (Eine-Linie, Zwei-Linien und Trace) dargestellt, auf den y-Achsen die zweiten Messvorgänge. Alle drei Diagramme zeigen einen linearen Zusammenhang der beiden Messvorgänge der drei Messmethoden. Somit ergibt sich eine hohe Reproduzierbarkeit der drei Messmethoden jedes einzelnen Untersuchers. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messwiederholungen aller Messmethoden ließ sich nicht nachweisen.

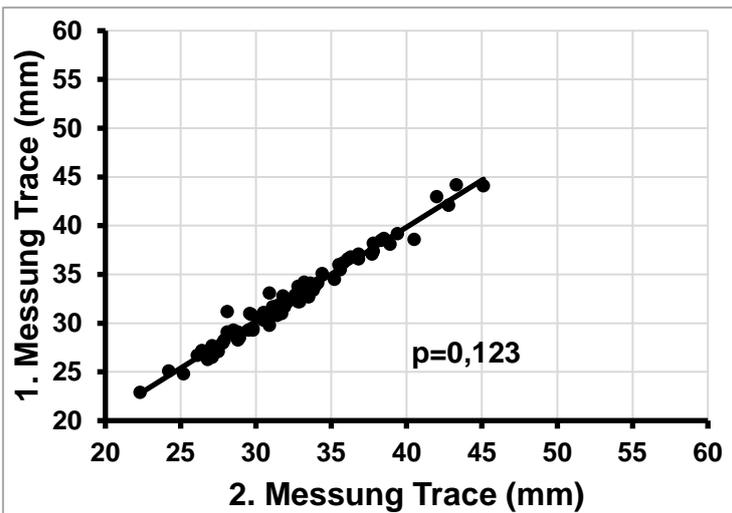
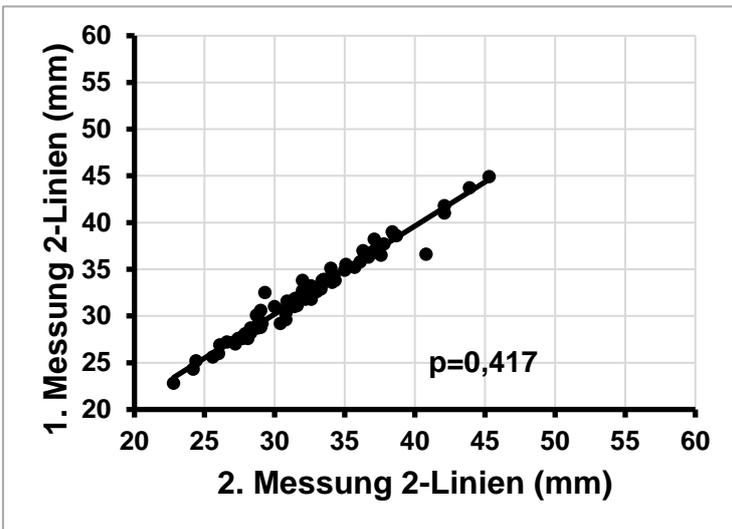
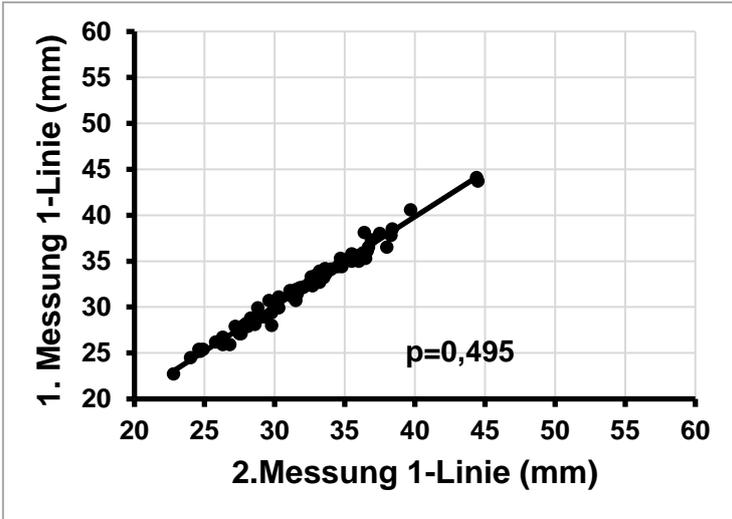


Abbildung 26: Zusammenhang der beiden Messwiederholungen durch die drei Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien, Trace) in mm durch Untersucher 1

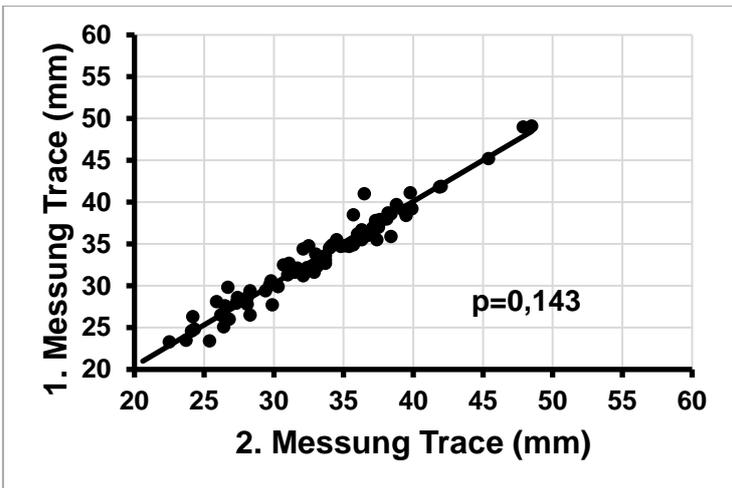
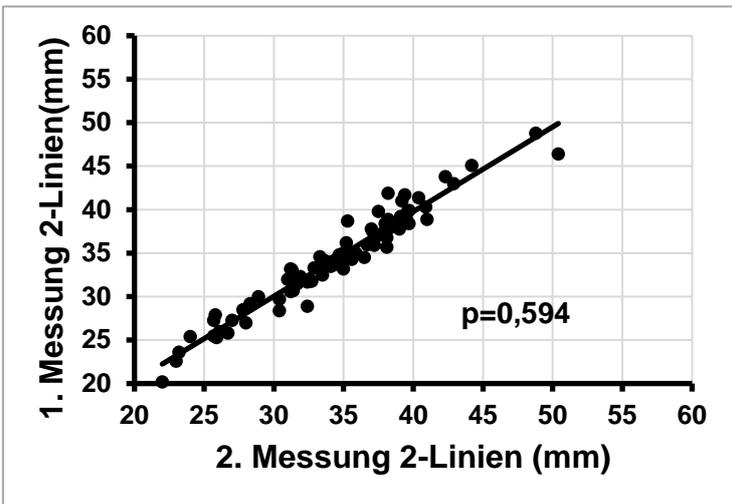
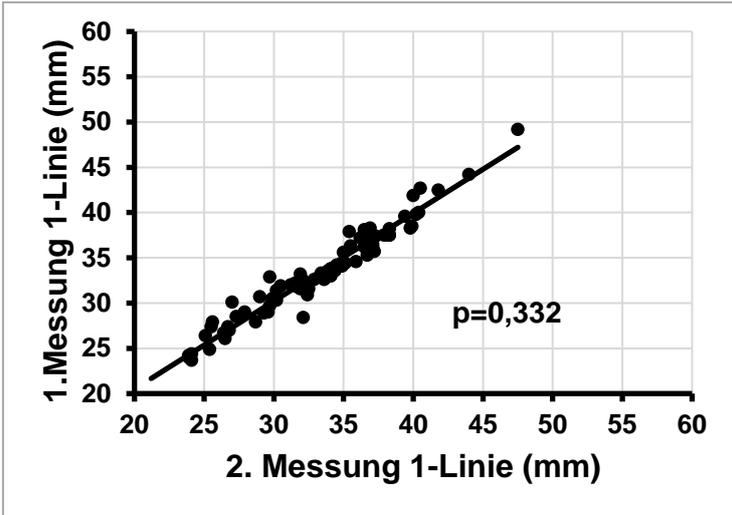


Abbildung 27: Zusammenhang der beiden Messwiederholungen durch die drei Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien, Trace) in mm durch Untersucher 2

4.10 Messunterschiede im Verhältnis zur C-D Distanz

In der Abbildung 28 ist die Verteilung der Messunterschiede zwischen der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messmethode im Verhältnis zur Ausprägung der Krümmung (C-D Distanz) der Cervix gezeigt. Umso größer die Krümmung/ C-D Distanz ist, umso größer ist auch die Messdifferenz. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($r=0,962$, $p<0,0001$) zwischen den Messdifferenzen in Abhängigkeit von den Krümmungen der Cervices.

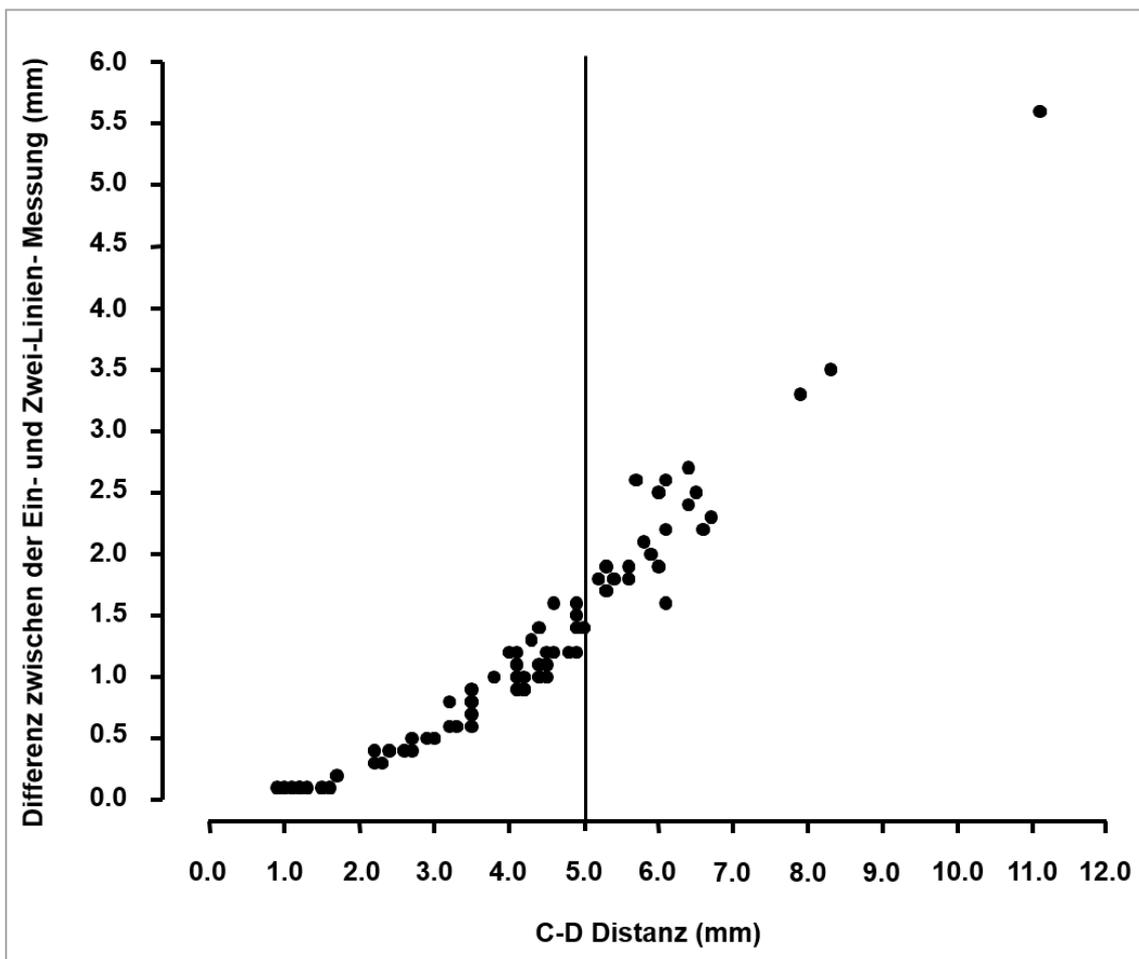


Abbildung 28: Verhältnis der Differenz zwischen der Ein- und Zwei-Linienmessung und der C-D Differenz (in mm) [100]

In der Tabelle 6 ist der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messungen in Abhängigkeit zur C-D Distanz dargestellt.

Bei einer C-D Distanz <5 mm betrug der Mittelwert der Ein-Linien-Messung 32,5 mm, der Zwei-Linien-Messung 33,3 mm. Es ergab sich eine Differenz von 0,78 mm mit einer Standardabweichung von 0,45 und einer Spannweite von 0,1-1,6 mm. Bei einer C-D Distanz von >5 mm betrug der Mittelwert der Ein-Linien-Messung 33,6 mm und der Zwei-Linien-Messung 35,9 mm. Die Differenz der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messung war somit signifikant ($p < 0,0001$) höher, nämlich 2,23 mm mit einer Standardabweichung von 0,81 und einer Spannweite von 1,4-5,6 mm [100].

C-D Distanz	n	Mittelwert Eine-Linie (mm)	Mittelwert Zwei-Linien (mm)	Differenz zw. Ein- und Zwei-Linien-Messung in mm (Standardabweichung)	Korrelation zw. C-D Distanz und Ein- und Zwei-Linien-Differenz
< 5mm	52	32,5	33,3***	0,78 (0,45)*	0,954**
≥ 5mm	28	33,6	35,9***	2,23 (0,81)*	0,951**
Gesamt	80	32,9	34,2	1,30 (0,93)*	0,962**

Tabelle 6: C-D Distanz und Unterschied zwischen der Ein-Linien- und Zwei-Linien- Messmethode

*Abhängiger t-test $p < 0,0001$, **Pearson-Korrelationskoeffizient $p < 0,0001$,

***Unabhängiger t-test $p < 0,05$ [100]

5 Diskussion

5.1 Vergleich der Messmethoden

In der vorliegenden Arbeit wurden Zervixlängen mit drei verschiedenen Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien und Trace) durch vier Untersucher an 80 digital gespeicherten Bildern mit sonographisch dargestellten Cervices im ersten Trimenon anhand eines Computerprogramms gemessen.

Die Durchschnittswerte der jeweiligen Messmethode lagen in dieser Studie bei jeweils 32,8 mm für die Ein-Linien-Messmethode, 34,4 mm für die Zwei-Linien-Messmethode und 34,5 mm für die Trace-Messmethode. Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Messmethoden ließ sich nicht aufzeigen.

Für diese Studie wurde die Ein-Linien-Messung als Goldstandard festgelegt. Hierfür wurden die Mittelwerte aller Ein-Linien-Messergebnisse durch die vier Untersucher bestimmt und die Messdifferenzen aller drei Messmethoden jedes einzelnen Untersuchers mit dem Goldstandard verglichen. Ein signifikanter Unterschied der Messunterschiede jeder Messmethode vom Goldstandard ließ sich nicht aufweisen.

Für die Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessung im ersten Trimenon wurden die gesamten Messungen durch zwei der vier Untersucher nach einem gewissen Zeitabstand wiederholt. Vergleicht man die Messergebnisse der beiden Messungen durch die drei verschiedenen Messmethoden jedes einzelnen Untersuchers, so lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messdifferenzen der wiederholten Messungen aufweisen. Zudem wurden die Messergebnisse beider Messdurchgänge der jeweiligen Messmethode zwischen den Untersuchern verglichen, auch hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Da sich weder eine Signifikanz zwischen den drei Messmethoden noch zwischen den Untersuchern nachweisen ließ, geht die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon mit einer hohen Reproduzierbarkeit einher.

5.2 C-D Distanz und Auswählen der geeigneten Messmethode

Die Cervix uteri ist vor allem im ersten Trimenon unterschiedlich stark gebogen und die Zervixlängenmessung gestaltet sich dadurch unterschiedlich schwierig. Kurze Cervices gehen in der Regel mit einem geraden Verlauf einher. In einer Studie von To et al. wurden bei 301 Patientinnen in der 23. SSW die Zervixlängen mithilfe der Ein-Linien- und der Trace-Messmethode gemessen und die Krümmungen der Cervices beurteilt. Bei 48% der Patientinnen war die Cervix gebogen. 51% der gebogenen Cervices gingen mit einer Zervixlänge von 26-55 mm einher und 25% mit einer Länge von 16-25 mm. Bei einer Zervixlänge von 1-15 mm konnte keine Krümmung nachgewiesen werden. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Messung bei gebogenen Cervices mit der Ein-Linien-Messung kürzer gemessen wurde, als mit der Trace-Methode. Die mittleren Differenzwerte zwischen den beiden Messmethoden lagen bei 1,2 mm bei einer Zervixlänge von 16-25 mm und 2,9 mm bei einer Zervixlänge von 26-55 mm [48].

In dieser vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ausprägungen und Längen der Krümmungen der Cervices im ersten Trimenon signifikant variieren. Ist die C-D Distanz größer als 5 mm, wurde die Zervixlänge durch die Ein-Linien-Messmethode unterschätzt. In diesen Fällen wurden die Zervixlängen mithilfe der Zwei-Linien- und Trace-Methode länger gemessen als mit der Ein-Linien-Messung. Je größer die C-D Differenz ist, desto größer waren auch die Differenzen der Messergebnisse zwischen der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messmethode. Die maximale Messdifferenz zwischen den beiden Messmethode lag in unseren Untersuchungen bei 5,6 mm bei einer C-D Distanz >5 mm. 5 mm können allerdings in der Zervixlängenmessung im ersten Trimenon von erheblicher Bedeutung sein. Greco et al. konnten einen signifikanten Unterschied der Zervixlängen in der 11.-13. SSW zwischen Patientinnen, die vor der 34. SSW entbunden haben und Patientinnen ohne Frühgeburt aufzeigen (27,5 mm vs. 32,5 mm). In der Studie lag der Unterschied der Zervixlängen bei lediglich 5 mm [92].

5.3 Standardverfahren für die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon

Durch diese Arbeit kann die Genauigkeit der Zervixlängenmessung im ersten Trimenon durch ein standardisiertes Verfahren verbessert werden. Zuerst sollte man ein geeignetes Bild mit allen Leitstrukturen für die Zervixlängenmessung erhalten. Zudem sollte sich der Zervikalkanal vom inneren zum äußeren Muttermund erstrecken. Wichtig ist es, die genauen Leitstrukturen zu kennen und zu erkennen. Bei der Messung sollte zwingend darauf geachtet werden, dass man die Cervix vom äußeren zum inneren Muttermund misst und nicht den gesamten isthmozervikalen Bereich mit in die Messung einbezieht [31]. Ist die Cervix nicht gekrümmt, kann durch die Ein-Linien-Messung eine akzeptable Messung entlang des Zervikalkanals erreicht werden. Bei einer gekrümmten Cervix ist zur Entscheidung der optimalen Messmethode die Ausprägung der Krümmung wichtig. Liegt die Krümmung (C-D Distanz) <5 mm, ist die Zervixlängenmessung durch die Ein-Linien-Messmethode aussagekräftig messbar. Bei einer Krümmung >5 mm sollte die Zwei-Linien- oder Trace-Methode angewendet werden. Ist die Cervix ungewöhnlich gewunden oder die C-D Distanz außergewöhnlich groß, ist die Messung mittels der Trace-Methode zu bevorzugen. Die Zervixlängenmessung mithilfe der Ein-Linien-Methode ist dann akzeptabel und ausreichend, wenn die Messung eine Zervixlänge über 26 mm ergibt. Bei einer Messung unter 26 mm sollte bei einer vorliegenden Krümmung der Cervix die Zwei-Linien- oder Trace-Methode angewendet werden [48].

Zur Verdeutlichung der Messunterschiede durch die verschiedenen Messmethoden wurde für die Abbildung 29 eine stark gekrümmte Cervix mithilfe der Ein-Linien-Messmethode (37,8 mm) und der Zwei-Linien-Messmethode (46,6 mm) gemessen. Hierbei zeigt sich ein Messunterschied zwischen den beiden Messmethoden von 8,8 mm bei einer C-D Distanz von 12,7 mm. Dennoch wäre in diesem Fall die Messung mit der Ein-Linien-Messung ausreichend, da durch diese Messmethode die Zervixlänge mit 37,8 mm ausreichend lang ist.

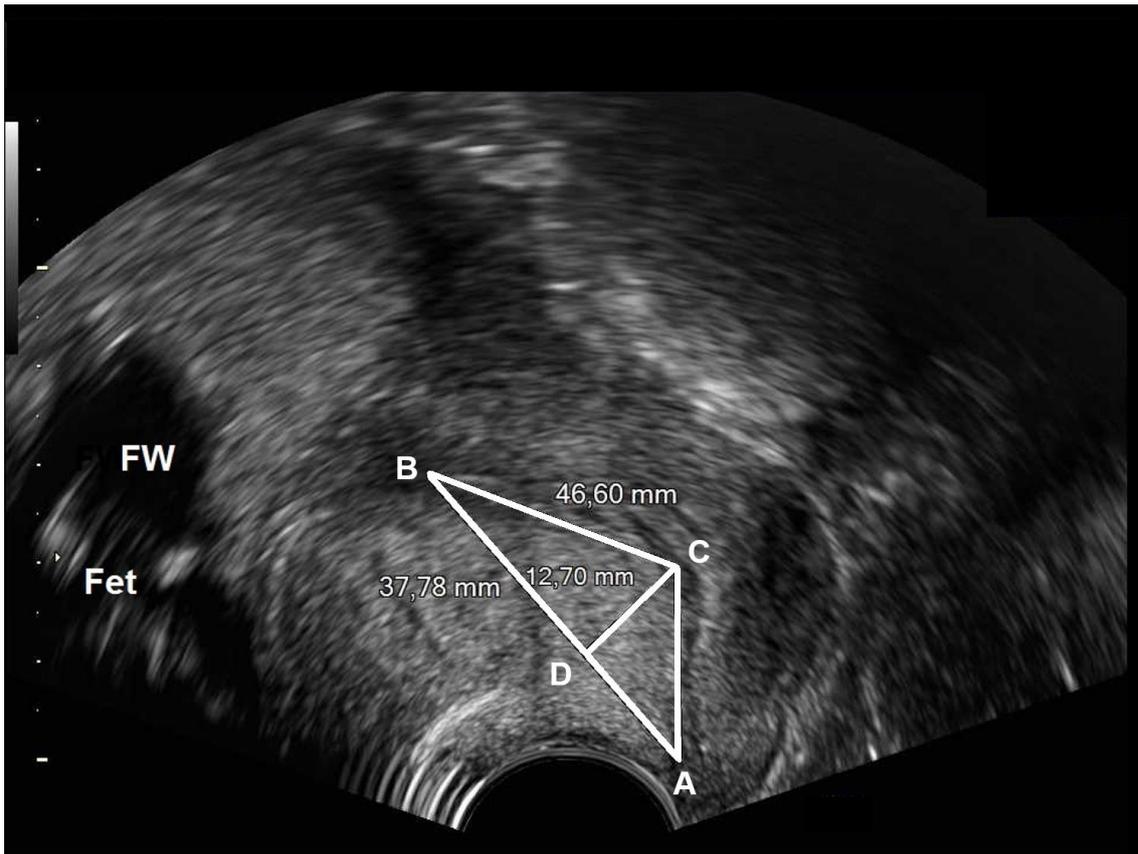


Abbildung 29: Zervixlängenmessung mithilfe der Ein-Linien- (A-B) und Zwei-Linien-Messung (A-C-B), Messung der C-D Distanz
 A: äußerer Muttermund, B: innerer Muttermund, FW: Fruchtwasser

5.4 Zervixlänge als prädiktiver Faktor der Frühgeburt

5.4.1 Beurteilung der Konsistenz der Cervix

Der aussagekräftigste Parameter zur Beurteilung des Risikos einer möglichen Frühgeburt ist die transvaginale Zervixlängenmessung. Zusätzlich können weitere Kriterien zur Beurteilung hilfreich sein. Hierbei sind vor allem die Position der Cervix (sakral, medial, zentriert), die Konsistenz (derb, weich) und die Muttermunderöffnung relevant [43, 46]. Allerdings ist die Konsistenz der Cervix im ersten Trimenon nicht so aussagekräftig wie im zweiten Trimenon. Zum einen ist der Uterus im ersten Trimenon vor allem aufgrund der Größe des Feten deutlich kleiner. Dadurch ergibt sich auch ein verminderter Druck auf die Cervix. Zusätzlich ist im ersten Trimenon der isthmozervikale Bereich deutlich ausgeprägter und es besteht eine Muskelhypertrophie des Isthmus uteri, der im

Verlauf der Schwangerschaft ausdünn [93, 94]. Zusammenfassend ist eine Aussage über die Beschaffenheit der Cervix und der Zervixlänge im ersten Trimenon durch eine Tastuntersuchung nicht sinnvoll.

5.4.2 Zervixlängenmessung

Bislang konnte sich die Zervixlängenmessung als Prädiktion einer drohenden Frühgeburt im zweiten Trimenon durchsetzen. In einigen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Zervixlängenmessung bereits im ersten Trimenon vor allem bei Patientinnen mit einem hohen Risiko einer Frühgeburt sinnvoll sein kann und sich eine Zervixverkürzung bereits im ersten Trimenon diagnostizieren lässt [92].

Die mittlere Zervixlänge durch die Ein-Linien-Messung lag in der vorliegenden Arbeit bei 32,8 mm. Vergleicht man Studien, in denen bei den Zervixlängenmessungen im ersten Trimenon die gleiche Technik angewendet wurde, waren die Werte der Zervixlängen sehr ähnlich, 32,4 mm [92], 33 mm [91], 32 mm [90]. Es gibt allerdings andere Studien die deutliche Messunterschiede aufweisen. Der Mittelwert der Zervixlängen lag in diesen Fällen zwischen 40-44 mm im ersten Trimenon [95, 96, 101]. Da sich die Zervixlängenmessung aufgrund der deutlichen Muskelhypertrophie des Isthmus uteri im ersten Trimenon schwieriger gestaltet, ist davon auszugehen, dass in diesen Studien das untere Uterinsegment mit in die Messung einbezogen wurde und somit der gesamte isthmozervikale Bereich gemessen wurde.

Patientinnen mit einer asymptomatischen Zervixverkürzung oder mit einem hohen Risiko einer Frühgeburt (z.B. Z.n. Frühgeburt oder Spätabort, Z.n. Konisation, Mehrlingsschwangerschaften, Z.n. septischem Abort) und einer daraus resultierenden Frühgeburt sollten frühzeitig detektiert werden. Sinnvoll ist eine rechtzeitige Erkennung einer Zervixverkürzung, bevor im zweiten Trimenon die kritische Grenze von ≤ 15 mm erreicht wird, die mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Frühgeburt einhergeht.

Misst man bei diesen Risikopatientinnen bereits im ersten Trimenon eine Zervixverkürzung, können rechtzeitig präventive Maßnahmen, die im Folgenden diskutiert werden, eingeleitet werden.

5.5 Prävention der Frühgeburt

5.5.1 Primärprävention

Durch eine Primärprävention soll das Risiko einer Frühgeburt aller Patientinnen durch Vermeidung von Risikofaktoren wie Raucherentwöhnung und Verbesserung der Gesundheit durch z.B. gesunde Ernährung vor und während der Schwangerschaft gesenkt werden [102].

Gille et al. beschäftigten sich in einer randomisierten, placebokontrollierten, dreifachblinden Studie mit der Fragestellung einer möglichen Reduktion der bakteriellen Vaginosen durch orale Einnahme von Probiotika über 8 Wochen im ersten Trimenon. Einen signifikanten Unterschied bezüglich einer Verbesserung der Vaginalflora durch Probiotika-Einnahme vs. Placebo-Einnahme konnte nicht gezeigt werden. Allerdings war das Schwangerschaftsalter bei den Patientinnen, bei denen es zu einer Frühgeburt kam in der Probiotika-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (Median 35,1 SSW vs. 31,6 SSW) [103].

5.5.2 Sekundärprävention

Durch die Sekundärprävention sollen Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt haben, erkannt werden, um eine drohende Frühgeburt zu verhindern [102].

5.5.2.1 pH Selbstmessung und Antibiotikatherapie

40% der Frühgeburten sind mit einer vaginalen Infektion assoziiert [104].

Um eine bakterielle Vaginose zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft zu erkennen stehen Screening-Untersuchungen wie die pH-Selbstmessung zur Verfügung. Bei einer pH-Erhöhung könnte dann eine lokale Antibiotikatherapie eingeleitet werden [4, 105]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die pH-Selbstmessung keinen Einfluss auf die Prävention der Frühgeburt hat [106].

Die Antibiotikatherapie bei bakteriellen Vaginosen zur Prävention der Frühgeburt ist umstritten. In einer Studie von Subtil et al. hatte eine Antibiotikatherapie mit Clindamycin keinen Einfluss auf die Rate von Spätaborten oder Frühgeburten. Hierbei wurden asymptomatische Patientinnen mit einer bakteriellen Vaginose

vor der 15. SSW mit Clindamycin über 4 Tage, über dreimal 4 Tage in einmonatigen Intervallen und mit Placebo behandelt. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Frühgeburtenrate [107]. Andere Studien beschreiben eine Reduktion von Spätaborten oder Frühgeburten nach Clindamycintherapie im Vergleich zu Placebo [108-110].

In der ORACLE II-Studie wurden 6.295 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne Blasensprung antibiotisch viermal am Tag über 10 Tage oder unter der Geburt mit Erythromycin, Amoxicillin/Clavulansäure, mit beiden Antibiotika oder mit Placebo behandelt und das Outcome der Kinder bezüglich Versterben, Lungenerkrankungen und cerebrale Auffälligkeiten ausgewertet. Einen signifikanten Unterschied bezüglich des Schwangerschaftsalters bei der Geburt und des Geburtsgewichts in den jeweiligen Gruppen gab es in dieser Studie nicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des neonatalen Outcomes zwischen den Antibiotikatherapien und der Placebogruppe. Lediglich maternale Infektionen waren durch die Antibiotikatherapie geringer [111]. Im 7-Jahres-follow-up wurden Kinder (n=3.196) der ORACLE II-Studie erneut untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass es bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Erythromycin erhalten haben (unabhängig ob Amoxicillin/Clavulansäure zusätzlich gegeben wurde) zu vermehrten funktionellen Beeinträchtigungen kam als bei den Kindern, deren Mütter kein Erythromycin erhalten haben (42,3% vs. 38,3%). Die Kinder, deren Mütter Erythromycin und/oder Amoxicillin/Clavulansäure erhielten, entwickelten mehr Cerebralparesen (Erythromycin 3,3% vs. ohne Therapie mit Erythromycin: 1,7%. Amoxicillin/Clavulansäure: 3,2% vs. ohne Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure: 1,9%) [112].

Aufgrund der Langzeitergebnisse der ORACLE-II Studie sollte eine Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft gut überdacht werden. Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, ohne Blasensprung und ohne Nachweis einer Infektion sollten keine Antibiotikatherapie erhalten [111].

5.5.2.2 Progesterontherapie

Progesteron gehört zu der Gruppe der Steroidhormone. Es wird im Corpus luteum und in der Plazenta gebildet. Es wirkt tonusmindernd auf das Myometrium [113]. Die Frühgeburtenrate durch die Progesterongabe kann verringert werden. In einer randomisierten Studie mit 413 Patientinnen und einer Zervixlänge unter 15 mm zwischen der 20. und 25. SSW erhielten ein Teil 200 mg Progesteron-Vaginalsuppositorium täglich, der andere Teil ein Placebo. Zu einer Frühgeburt vor der 34. SSW kam es bei 19,2 % der Patientinnen mit Progesteroneinnahme und 34,4 % bei denen mit Placeboeinnahme. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der neonatalen Morbidität (8,1% vs. 13,8%) [114].

Eine deutliche Reduktion der Frühgeburtenrate durch Progesterongabe konnte ebenfalls in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie nachgewiesen werden. Es wurden 458 asymptomatische Patientinnen mit einer Zervixlänge von 10-20 mm in der 19. bis <24. SSW eingeschlossen. Die Rate der Frühgeburten vor der 33. SSW konnte mit Progesterongabe um 45 % im Vergleich zur Placebogabe gesenkt werden (8,9 % vs. 16,1%). Es ergab sich eine Reduktion der Frühgeburt vor der 35. SSW um 38 % (14,5% vs. 23,3%) und vor der 28. SSW um 50% (5,1% vs. 10,3%) [115, 116]. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie wurden 142 Hochrisikopatientinnen Progesteron oder Placebo zwischen der 24. und 34. SSW verabreicht. Es zeigte sich, dass 2,7% der Patientinnen unter Progesterongabe vor der 34. SSW entbunden haben, in der Placebogruppe waren es 18,5% [117]. In einer Metaanalyse von Romero et al. konnte gezeigt werden, dass es bei einer Progesterontherapie bei asymptomatischen Patientinnen mit einer Zervixlänge unter 25 mm im zweiten Trimenon zur einer signifikanten Reduktion der Frühgeburt und der neonatalen Mortalität und Morbidität kam [118].

Allerdings ist bei einer Zervixlänge unter 10 mm die Progesteronwirkung nicht so effektiv, wie bei einer Länge von 10-20 mm. Umso wichtiger ist es, Patientinnen frühzeitig zu detektieren, bevor diese kritische Länge erreicht ist [90, 92].

Bezüglich der Progesterongabe im ersten Trimenon konnte in Studien gezeigt werden, dass das Risiko eines Aborts gesenkt werden kann. In einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie wurden Patientinnen rekrutiert,

die mehr als drei Aborte in der Anamnese hatten, ohne dass eine Ursache für die Aborte gefunden werden konnte. Diesen Patientinnen wurden bis zur 12. SSW Progesteron appliziert. Bei 63% der Patientinnen kam es zu einer Geburt, bei 36% zu einem erneuten Abort [119].

Jede Patientin mit belastender Anamnese oder einer Zervixverkürzung sollte eine Progesterontherapie bis zur vollendeten 34. SSW erhalten [120].

5.5.2.3 Pessartherapie

Eine weitere mögliche Maßnahme zur Vermeidung einer Frühgeburt bei einer Zervixverkürzung ist das Anwenden eines Pessars. Hierbei wird je nach Pessarform die Zervix nach sakral verlagert oder komprimiert.

In einer Studie mit 137 Patientinnen und einer Zervixlänge unter 25 mm konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburt vor der 34. SSW bei Patientinnen mit Pessareinlage vs. abwartendes Verhalten aufgezeigt werden [121]. In einer anderen Studie mit 108 Patientinnen ergab sich kein signifikanter Unterschied der Frühgeburtenrate vor der 34. SSW in den beiden Gruppen (Pessareinlage vs. abwartendes Verhalten) [122]. In einer multizentrischen Studie von Nicolaides et al. wurden Patientinnen mit einer Zervixlänge unter 25 mm zwischen der 20+0 bis 24+6 SSW randomisiert. Eine Hälfte der Patientinnen erhielt eine Pessareinlage, die andere Hälfte wurde kontrolliert. Es gab keinen signifikanten Unterschied einer Frühgeburt vor der 34. SSW (12% vs. 10,8%). Vaginaler Ausfluss war signifikant höher in der Gruppe mit Pessareinlage (46,8% vs. 13,8%) [123].

5.5.2.4 Cerclage und totaler Muttermundverschluss

1. Cerclage

Die Cerclage ist ein operatives Verfahren zur Stabilisierung der Cervix uteri bei einer Zervixverkürzung. Sie sollte nicht bei Besiedlung des Zervikalkanals mit pathogenen Keimen, fetalen Fehlbildungen, fetaler drohender Asphyxie, IUFT, vorzeitiger Wehentätigkeit oder Blasensprung, vorzeitiger Plazentalösung oder

Amnioninfektionssyndrom durchgeführt werden. Der Eingriff sollte nicht vor der 14.-16. SSW und nicht nach der 30. SSW erfolgen [124].

Nach dem Verfahren von McDonald wird ähnlich einer Tabaksbeutelnaht mit einem dicken, nicht resorbierbaren Faden in Höhe der vaginalen Umschlagsfalte mehrfach in die äußeren Schichten der Zervix gestochen und an der Zervixvorderwand verknotet [125].

2. Früher totaler Muttermundverschluss

Der totale Muttermundverschluss soll das Aufsteigen von Infektionen in die Gebärmutter verhindern. Dieses operative Vorgehen sollte nach zwei Spätaborten, Z.n. Frühgeburt oder Frühaborten mit Infektionsnachweis durchgeführt werden [125]. Als Kontraindikationen sind die gleichen zu nennen wie die o.g. bei der Cerclage. Der totale Muttermundverschluss sollte zwischen der 11. und 14. SSW durchgeführt werden. Bei dieser Technik wird der proximale Anteil der Cervix, der Muttermund, durch 3-5 Einzelknopfnähte durch die vordere und hintere Muttermundlippe verschlossen. Die Portio wird anschließend distal der Fäden deepithelialisiert. Anschließend wird eine zweite Nahtreihe durch die vordere und hintere Muttermundlippe zur Adaptation und Blutstillung gelegt [124].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Cerclage und der totale Muttermundverschluss das Risiko einer Frühgeburt senken. In einer großen Cochrane Studie konnte eine signifikante Senkung der Frühgeburt bei Patientinnen mit einer Cerclage vs. Patientinnen ohne Cerclage gezeigt werden [126]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden bei 40 Patientinnen mit DC/DA-Geminigravidität und einer Zervixlänge zwischen 1-24 mm zwischen der 16.-24. SSW die Cerclageanlage durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 40 Patientinnen ohne Cerclage. Es gab einen statistischen Unterschied der Frühgeburt vor der 32. SSW (20% vs. 50%) [127]. Eine Metaanalyse belegt, dass das Risiko einer Frühgeburt bei Hochrisikopatientinnen (vorausgehende Frühgeburt, Zervixlänge unter 25 mm vor der 24. SSW) signifikant gesenkt werden kann. Bei 28,4% der Patientinnen mit Cerclage kam es zu einer Frühgeburt vor der 35. SSW, bei den Patientinnen ohne Cerclage waren es

41,3% [128]. In der Studie von Heath et al. wurden bei 2.700 Patientinnen die Zervixlängen in der 23. SSW gemessen. Bei 43 Patientinnen war die Zervixlänge ≤ 15 mm. Diese Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 22 Patientinnen erhielten einen Muttermundverschluss, 21 Patientinnen wurden lediglich beobachtet. In der Gruppe mit den operativen Eingriffen haben 21 Patientinnen nach der 32. SSW und eine Patientin (5%) vor der 32. SSW entbunden. In der Kontrollgruppe haben 11 Patientinnen (52%) vor der 32. SSW entbunden [129]. Alfirevic et al. haben in einer Studie drei Therapieansätze (Cerclage, Progesterongabe und Pessareinlage) bei asymptomatischen Hochrisikopatientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt vor der 34. SSW verglichen. Ausgewertet wurden 142 Patientinnen mit einer Cerclageanlage, 59 Patientinnen mit Progesterontherapie (200 mg vaginale Applikation täglich) und 21 Patientinnen mit Pessareinlage. Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter zu Beginn der jeweiligen Therapien lag bei 19 ± 2 SSW, 21 ± 3 SSW und 21 ± 2 SSW. Die durchschnittlichen Zervixlängen zu Beginn der jeweiligen Therapien lagen bei $18,4 \pm 6,3$ mm, $21,1 \pm 8,1$ mm und $19,3 \pm 5,1$ mm. Es gab keinen signifikanten Unterschied der drei Therapien bezüglich der Frühgeburtenrate vor der 37. SSW. Die Rate der Frühgeburten vor der 28. SSW und vor der 34. SSW war in der Gruppe mit der Pessareinlage etwas geringer. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Frühgeburt vor der 34. SSW zwischen der Gruppe mit der Progesteron- und Pessartherapie nachweisen. Bei dem Vergleich der Patientinnen, deren Zervixlängen unter 25 mm waren (das Schwangerschaftsalter wurde nicht berücksichtigt) gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der drei Therapien bezüglich einer Frühgeburt vor der 34. SSW [130].

5.6 Schlussfolgerung aus der Arbeit

Die Zervixlängenmessung konnte sich bislang nur im zweiten Trimenon als Prädiktion einer Frühgeburt durchsetzen. In letzter Zeit konnten Studien allerdings belegen, dass es sinnvoll ist, die Zervixlänge bereits im ersten Trimenon vor allem bei Hochrisikopatientinnen (Z.n. Frühgeburt/ Spätabort(en), Z.n. operativen Eingriffen der Zervix, Mehrlingsgravidität) zu messen.

Dass sich die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon schwieriger gestaltet, kann durch verschiedene Studien, die mit einer großen Diskrepanz der Messergebnisse einhergehen, gezeigt werden. Allerdings ist eine korrekte Zervixlängenmessung im ersten Trimenon von außerordentlicher Bedeutung. Betrachtet man die Studie von Greco et al., liegt die Messdifferenz der Zervixlänge im ersten Trimenon zwischen Patientinnen mit einer Frühgeburt und Patientinnen mit einer Geburt außerhalb der Frühgeburtlichkeit bei lediglich 5 mm [92]. Somit ist die Trennschärfe zwischen einer auffälligen und unauffälligen Zervixlänge im ersten Trimenon sehr gering. Um Patientinnen mit einer Zervixverkürzung im ersten Trimenon detektieren zu können, ist die Auswahl der richtigen Messmethode zwingend erforderlich. Durch diese Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ein-Linien-Messmethode bei einer langen Zervixlänge ausreichend ist. Bei einer Zervixlänge unter 26 mm oder stark gebogenen Cervices (C-D Distanz >5 mm) sollte die Zwei-Linien- oder Trace-Messmethode benutzt werden, um eine genaue Zervixlängenmessung zu erzielen.

Wünschenswert wäre es, frühzeitig die Patientinnen zu selektieren, bei denen es sehr früh zu einer vor allem asymptomatischen Zervixverkürzung kommt. In diesen Fällen können rechtzeitig präventive Maßnahmen eingeleitet werden, um eine Frühgeburt zu vermeiden.

Da die Transvaginalsonographie eine nicht-invasive und gut reproduzierbare Untersuchung ist, wäre es möglich, die Zervixlängenmessung bereits im Rahmen des Ersttrimesterscreenings zu etablieren. Welche Messmethode dabei angewendet wird, hängt erheblich von der anatomischen Beschaffenheit der jeweiligen Cervix ab.

6 Zusammenfassung

Für diese Arbeit wurden drei verschiedene Messmethoden der Zervixlängenmessung im ersten Trimenon verglichen (Eine-Linie, Zwei-Linien, Trace).

Hierfür wurden bei 80 Patientinnen zwischen der 11+0 und 13+6 SSW durch vier Untersucher anhand von digital gespeicherten Bildern mithilfe eines Computerprogramms die Zervixlängen durch die drei Messmethoden gemessen. Für die Ein-Linien-Messung wurde die Zervixlänge mit einer geraden Linie vom äußeren zum inneren Muttermund gemessen. Für die Zwei-Linien-Messung wurde vom äußeren Muttermund zu dem Punkt der stärksten Krümmung der Cervix mit einer geraden Linie gemessen und von dort mit einer weiteren geraden Linie zum inneren Muttermund. Für die Trace-Methode wurde manuell entlang des Zervixkanals gemessen. Anschließend wurden die Messergebnisse der drei Messmethoden, sowie die Messergebnisse zwischen den vier Untersuchern verglichen. Zudem wurde die Ausprägung der Krümmung jeder Cervix gemessen und die Messunterschiede der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messung in Abhängigkeit von der Ausprägung der Krümmung verglichen.

Die Mittelwerte der Zervixlängenmessungen durch die Ein-Linien-Messmethode lagen bei 32,8 mm mit einer Standardabweichung von 4,4, durch die Zwei-Linien-Messmethode bei 34,4 mm mit einer Standardabweichung von 4,7 und durch die Trace-Methode bei 34,5 mm mit einer Standardabweichung von 4,7.

Die Mittelwerte der Ein-Linien-Messmethode durch alle vier Untersucher wurden in dieser Arbeit als Goldstandard definiert und die Messunterschiede jeder Messmethode aller Untersucher vom Goldstandard berechnet. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei nicht aufgezeigt werden.

Für die Reproduzierbarkeit der Messmethoden im ersten Trimenon wiederholten zwei der Untersucher jede Messung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den wiederholten Messergebnissen der drei Messmethoden sowie zwischen den Untersuchern konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Krümmung der Cervix uteri ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei einer Krümmung der Cervix >5 mm ergab sich ein signifikanter Unterschied in den Messdifferenzen der Ein-Linien- und Zwei-Linien-Messmethode ($p < 0,0001$).

Es konnte eine hohe Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessung durch die drei verschiedenen Messmethoden aufgezeigt werden. Die Zervixlängen wurden durch die Zwei-Linien- und Trace-Messmethode länger gemessen als durch die Ein-Linien-Messung, insbesondere bei stark gekrümmten Cervices. Somit kann in manchen Fällen, vor allem bei sehr stark gebogenen Cervices, die Zervixlängenmessung im ersten Trimenon mithilfe der Zwei-Linien- oder Trace-Messung hilfreich sein, um die genaue Zervixlänge zu ermitteln, bevor sie durch die Ein-Linien-Messung unterschätzt wird.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit	9
Abbildung 2: Ursachen der Zervixverkürzung.....	10
Abbildung 3: Cervix uteri	17
Abbildung 4: Cervix uteri im ersten Trimenon mit starker Krümmung	25
Abbildung 5: Cervix uteri mit Krümmung	26
Abbildung 6: Cervix uteri ohne Krümmung.....	27
Abbildung 7: Leitstrukturen der Cervix uteri im Sagittalschnitt.....	31
Abbildung 8: Ein-Linien Messung A-B, Zwei-Linien Messung A-C-B, Messung der größten Krümmung C-D	32
Abbildung 9: Trace-Messung entlang des Zervikalkanals	33
Abbildung 10: Mittelwerte der gemessenen Zervixlängen in mm	36
Abbildung 11: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Ein-Linien-Messmethode	37
Abbildung 12: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Zwei-Linien-Messmethode.....	38
Abbildung 13: Verteilung aller gemessenen Zervixlängen (n=320) in mm durch die Trace-Messmethode.....	39
Abbildung 14: Box-Whisker-Plots der Ein-Linien-Messungen	40
Abbildung 15: Box-Whisker-Plots der Zwei-Linien-Messungen.....	41
Abbildung 16: Box-Whisker-Plots der Trace-Messungen	42
Abbildung 17: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Ein-Linien Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche	43
Abbildung 18: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Zwei-Linien- Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche	44
Abbildung 19: Mittelwerte der Zervixlängen in mm durch die Trace-Messung abhängig von der Schwangerschaftswoche	45
Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen und der Zwei-Linien-Messungen in mm.....	46
Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen und der Zwei-Linien-Messungen in mm.....	47

Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte der Ein-Linien-Messungen und der Trace-Messungen in mm	48
Abbildung 23: Darstellung der Differenzwerte in mm der Ein-Linien-Messungen (n=320) vom Goldstandard.....	50
Abbildung 24: Darstellung der Differenzwerte in mm der Zwei-Linien-Messungen (n=320) vom Goldstandard	51
Abbildung 25: Darstellung der Differenzwerte in mm der Trace-Messungen (n=320) vom Goldstandard.....	51
Abbildung 26: Zusammenhang der beiden Messwiederholungen durch die drei Messmethoden durch Untersucher 1.....	54
Abbildung 27: Zusammenhang der beiden Messwiederholungen durch die drei Messmethoden durch Untersucher 2.....	55
Abbildung 28: Verhältnis der Differenz zwischen der Ein- und Zwei Linienmessung und der C-D Differenz (in mm) [100].....	56
Abbildung 29: Zervixlängenmessung mithilfe der Ein-Linien- (A-B) und Zwei-Linien-Messung (A-C-B), Messung der C-D Distanz	61

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bishop-Score 1964	14
Tabelle 2: Mütterliche Charakteristika	35
Tabelle 3: Abweichung der Messergebnisse der 4 Untersucher vom Goldstandard	49
Tabelle 4: Reproduzierbarkeit der Zervixlängenmessungen der Ein-Linien-, Zwei-Linien- und Trace-Messmethode	52
Tabelle 5: Messdifferenzen und 95%-Konfidenzintervall der wiederholten Messungen der drei Messmethoden durch zwei der Untersucher..	53
Tabelle 6: C-D Distanz und Unterschied zwischen der Ein-Linien- und Zwei- Linien- Messmethode	57

9 Literaturverzeichnis

1. Keirse, M.J., New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(2): p. 618-28.
2. The prevention of perinatal mortality and morbidity. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1970. 457: p. 1-60.
3. Esplin, M.S., Preterm birth: a review of genetic factors and future directions for genetic study. *Obstet Gynecol Surv*, 2006. 61(12): p. 800-6.
4. Schleussner, E., The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. 110(13): p. 227-35; quiz 236.
5. Kolben, M. and J. Martius, Prävention und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2000. 60(04): p. 206-211.
6. Honest, H., et al., Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*, 2009. 13(43): p. 1-627.
7. Kirschner, W., H. Halle, and M.-A. Pogonke, Costs of preterm and term deliveries and the effectiveness and efficiency of prevention programmes as exemplified by the BabyCare Programme. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 2008. 4(1): p. 41-50.
8. Doyle, L.W. and D. Casalaz, Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: a regional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001. 85(3): p. F159-64.
9. Hack, M., et al., Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. 154(7): p. 725-31.
10. Rettwitz-Volk, W., [Mortality and morbidity of preterm infants--a synopsis of the german neonatal census 2001]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2003. 207(4): p. 143-7.
11. Wolke, D. and R. Meyer, Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol*, 1999. 41(2): p. 94-109.
12. Lettieri, L., et al., Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(5): p. 1480-5.

13. Usta, I.M., et al., Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008. 87(2): p. 178-83.
14. Hendler, I., et al., The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(3): p. 882-6.
15. Chan, B.C. and T.T. Lao, Maternal height and length of gestation: does this impact on preterm labour in Asian women? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009. 49(4): p. 388-92.
16. F, Kainer, *Facharzt Geburtshilfe*. Urban & Fischer, 2010. p. 840-841.
17. Stauber, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme-Verlag, 2007. p. 645-646.
18. Schleußner, E., Drohende Frühgeburt. *Dtsch Arztebl International*, 2013. 110(13): p. 227-36.
19. Goldenberg, R.L., et al., Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008. 371(9606): p. 75-84.
20. Helga Fritsch, W.K., *Taschenatlas der Anatomie*. Thieme-Verlag, 2003.
21. Schwalm, H. and V. Dubrauszky, The structure of the musculature of the human uterus--muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol*, 1966. 94(3): p. 391-404.
22. Romero, R., et al., The preterm labor syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994. 734(1): p. 414-429.
23. Uldbjerg, N., et al., Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 147(6): p. 662-6.
24. Shennan, A. and B. Jones, The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2004. 9(6): p. 471-9.
25. von MAILLOT, K., Biochemische Grundlagen der Muttermunderöffnung: Veränderungen im Bindegewebe der Cervix uteri während Schwangerschaft und Geburt, in *Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1981, Springer. p. 33-40.
26. McGregor, J.A. and J.I. French, Pathogenesis to Treatment: Preventing Preterm Birth Mediated by Infection. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1997. 5(2): p. 106-14.

27. Tsoi, E., et al., Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 27(4): p. 368-72.
28. Wulff, C.B., et al., Can a 15-mm cervical length cutoff discriminate between low and high risk of preterm delivery in women with threatened preterm labor? *Fetal Diagn Ther*, 2011. 29(3): p. 216-23.
29. Palacio, M., et al., The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. 29(4): p. 421-6.
30. Fuchs, I.B., et al., Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 24(5): p. 554-7.
31. Kagan, K.O. and J. Sonek, How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(3): p. 358-62.
32. To, M.S., et al., Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 27(4): p. 362-7.
33. Celik, E., et al., Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(5): p. 549-54.
34. Pararas, M.V., C.L. Skevaki, and D.A. Kafetzis, Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006. 25(9): p. 562-9.
35. Eschenbach, D.A., et al., Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1984. 86: p. 213-22.
36. Steer, P.J., The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *Bjog*, 2006. 113 Suppl 3: p. 1-3.
37. Kainer, F., *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer, 2006. p. 868.
38. Xiao, Z.H., et al., Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000. 90(1): p. 67-71.

39. Wagner, P., et al., Outcome of pregnancies with spontaneous PPROM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 203: p. 121-6.
40. Egarter, C., Premature birth and preterm rupture of the amnion. *Der Gynäkologe*. 34(8): p. 732-738.
41. Kainer, F., *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer, 2006. p. 868-869.
42. Kainer, F., *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer, 2006. p. 840-842.
43. Bishop, E.H., PELVIC SCORING FOR ELECTIVE INDUCTION. *Obstet Gynecol*, 1964. 24: p. 266-8.
44. Machui O, B.U., Dudenhausen JW, Apparative Bestimmung der Zervixkonsistenz. *Perinatalmedizin* 7, 1995.
45. To, M.S., et al., Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 15(4): p. 292-6.
46. Sonek, J. and C. Shellhaas, Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 11(1): p. 71-8.
47. Jeanty, P., et al., Perineal scanning. *Am J Perinatol*, 1986. 3(4): p. 289-95.
48. To, M.S., et al., Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 17(3): p. 217-9.
49. Kagan, K.O., et al., Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *Bjog*, 2006. 113 Suppl 3: p. 52-6.
50. Iams, J.D., et al., The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*, 1996. 334(9): p. 567-72.
51. Tanvir, et al., Measurement of cervical biometry using transvaginal ultrasonography in predicting preterm labor. *J Nat Sci Biol Med*, 2014. 5(2): p. 369-72.
52. Moroz, L.A. and H.N. Simhan, Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(3): p. 234.e1-5.

53. Heath, V.C., et al., Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(5): p. 312-7.
54. Sotiriadis, A., et al., Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 35(1): p. 54-64.
55. Gomez, R., et al., A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(3): p. 678-89.
56. Guzman, E.R., et al., Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(5): p. 1108-13.
57. Wagner, P., et al., Repeat Measurement of Cervical Length in Women with Threatened Preterm Labor. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016. 76(7): p. 779-784.
58. Moore, M.L., Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women? *MCN Am J Matern Child Nurs*, 1999. 24(2): p. 80-6.
59. http://www.ffntest.com/pdfs/rapid_ffn_product_insert_german.pdf
60. Bolt, L.A., et al., The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011. 24(7): p. 928-32.
61. Goldenberg, R.L., et al., Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(2): p. 469-75.
62. Riley, L., F.D. Frigoletto, Jr., and B.R. Benacerraf, The implications of sonographically identified cervical changes in patients not necessarily at risk for preterm birth. *J Ultrasound Med*, 1992. 11(3): p. 75-9.
63. Berghella, V., et al., Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997. 10(3): p. 161-6.
64. Okitsu, O., et al., Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1992. 2(6): p. 402-9.
65. Rust, O.A., et al., Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(4): p. 1060-6.

66. To, M.S., et al., Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(3): p. 200-3.
67. Berghella, V., et al., Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2007. 109(4): p. 863-9.
68. Spiegelman, J., et al., The Independent Association of a Short Cervix, Positive Fetal Fibronectin, Amniotic Fluid Sludge, and Cervical Funneling with Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies. *Am J Perinatol*, 2016. 33(12): p. 1159-64.
69. Romero, R., et al., What is amniotic fluid 'sludge'? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. 30(5): p. 793-8.
70. Bujold, E., et al., Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006. 28(3): p. 198-202.
71. Kusanovic, J.P., et al., Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. 30(5): p. 706-14.
72. Kypros H. Nicolaides, C.S.v.K., *Die Ultraschalluntersuchung von 11-13+6 Schwangerschaftswochen*, in *Fetal Medicine Foundation*, London. 2004.
73. Uhl, B., *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Thieme-Verlag, 2013.
74. Sonek, J.D., K.O. Kagan, and K.H. Nicolaides, Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med*, 2016. 36(2): p. 305-17.
75. Nicolaides, K.H., Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2003. 21(4): p. 313-321.
76. Neiger, R., First Trimester Ultrasound in Prenatal Diagnosis—Part of the Turning Pyramid of Prenatal Care. *J Clin Med*, 2014. 3(3): p. 986-96.
77. Norton, M.E., et al., Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(17): p. 1589-1597.
78. Gil, M.M., et al., Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(3): p. 249-66.
79. Kagan, K.O., B. Eiben, and P. Kozlowski, Combined First Trimester Screening and Cell-Free Fetal DNA – “Next Generation Screening”. *Ultraschall in Med*, 2014. 35(03): p. 229-236.

80. Ashoor, G., et al., Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(1): p. 26-32.
81. Sonek, J.D. and H.S. Cuckle, What will be the role of first-trimester ultrasound if cell-free DNA screening for aneuploidy becomes routine? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014. 44(6): p. 621-30.
82. Rossi, A.C. and F. Prefumo, Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(6): p. 1160-7.
83. Baer, R.J., et al., Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol*, 2014. 211(6): p. 675.e1-19.
84. Chaoui, R. and K.H. Nicolaides, Detecting open spina bifida at the 11-13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 38(6): p. 609-12.
85. Khong, S.L., et al., First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Dis Markers*, 2015. 2015.
86. Akolekar, R., et al., Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*, 2013. 33(1): p. 8-15.
87. Bujold, E., et al., Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010. 116(2 Pt 1): p. 402-14.
88. Nanda, S., et al., Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn*, 2011. 31(5): p. 479-83.
89. Ferreira, A.F., et al., Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*, 2011. 57(4): p. 609-13.
90. Greco, E., et al., First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther*, 2012. 31(3): p. 154-61.
91. Souka, A.P., et al., Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J Ultrasound Med*, 2011. 30(7): p. 997-1002.

92. Greco, E., et al., Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*, 2011. 31(1): p. 84-9.
93. Danforth, D.N., The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Am J Obstet Gynecol*, 1947. 53(4): p. 541-60.
94. Wendell-Smith, C.P., THE LOWER UTERINE SEGMENT. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1954. 61(1): p. 87-93.
95. Ozdemir, I., et al., Ultrasonographic cervical length measurement at 10-14 and 20-24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. 130(2): p. 176-9.
96. Carvalho, M.H., et al., Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 21(2): p. 135-9.
97. Conoscenti, G., et al., Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 21(2): p. 128-34.
98. Bland, J.M. and D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-10.
99. Kim, H.Y., Analysis of variance (ANOVA) comparing means of more than two groups. *Restor Dent Endod*, 2014. 39(1): p. 74-7.
100. Retzke, J.D., et al., Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester: single-line, two-line, and tracing. *Prenat Diagn*, 2013. 33(3): p. 262-8.
101. Zorzoli, A., et al., Cervical changes throughout pregnancy as assessed by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol*, 1994. 84(6): p. 960-4.
102. Flood, K. and F.D. Malone, Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012. 17(1): p. 58-63.
103. Gille, C., et al., Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215(5): p. 608.e1-608.e7.
104. Lamont, R.F., Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Bjog*, 2003. 110 Suppl 20: p. 71-5.

105. Bitzer, E.-M., et al., Vaginale pH-Selbstmessung zur Verhinderung von Frühgeburten. *Dtsch Arztebl International*, 2011. 108(6): p. 81-6.
106. Bitzer, E.M., et al., Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(6): p. 81-6.
107. Subtil, D., et al., 3: Early clindamycin for bacterial vaginosis in low-risk pregnancy: the PREMEVA1 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 210(1): p. S3.
108. Ugwumadu, A., et al., Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 361(9362): p. 983-8.
109. Lamont, R.F., et al., Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol*, 2003. 101(3): p. 516-22.
110. Morales, W.J., S. Schorr, and J. Albritton, Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 171(2): p. 345-7; discussion 348-9.
111. Kenyon, S.L., D.J. Taylor, and W. Tarnow-Mordi, Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *The Lancet*. 357(9261): p. 989-994.
112. Kenyon, S., et al., Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *The Lancet*. 372(9646): p. 1319-1327.
113. Csapo, A.I., et al., Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1971. 110(5): p. 630-2.
114. Fonseca, E.B., et al., Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 2007. 357(5): p. 462-9.
115. Hassan, S.S., et al., Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 38(1): p. 18-31.
116. Khandelwal, M., Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy. *Int J Womens Health*, 2012. 4: p. 481-90.

117. da Fonseca, E.B., et al., Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(2): p. 419-24.
118. Romero, R., et al., Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(2): p. 124.e1-19.
119. Hussain, M., S. El-Hakim, and D.J. Cahill, Progesterone supplementation in women with otherwise unexplained recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*, 2012. 5(3): p. 248-51.
120. Conde-Agudelo, A., et al., Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. 208(1): p. 42.e1-42.e18.
121. Goya, M., et al., Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214(2): p. 145-52.
122. Hui, S.Y., et al., Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*, 2013. 30(4): p. 283-8.
123. Nicolaides, K.H., et al., A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*, 2016. 374(11): p. 1044-52.
124. Kirschbaum, M., Münstedt, K., *Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme-Verlag, 2005. p.605-607.
125. Kainer, F., *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer, 2006. p. 858-866.
126. Alfirevic, Z., et al., Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 4: p. Cd008991.
127. Houlihan, C., et al., Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestations with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016.

128. Berghella, V., et al., Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(3): p. 663-71.
129. Heath, V.C., et al., Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998. 12(5): p. 318-22.
130. Alfirevic, Z., et al., Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(2): p. 146-51.

10 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. K. O. Kagan durchgeführt.

Die 80 digitalen Sonographiebilder der Cervices wurden von ihm für diese Arbeit ausgewählt. Alle vier Untersucher wurden in die Zervixlängenmessungen durch die drei Messmethoden mithilfe eines Computerprogramms durch Prof. Dr. med. Kagan eingewiesen. Zwei der Untersucher sind am Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio (J. D. Retzke, J. D. Sonek) tätig. Die anderen beiden Untersucher arbeiten in der Frauenklinik Tübingen (B. Yazdi, J. Lehmann). Jeder Untersucher führte dann eigenständig die Messungen mit den drei Messmethoden durch.

Die beiden Untersucher aus der Frauenklinik Tübingen (B. Yazdi und J. Lehmann) führten jede Messmethode ein zweites Mal durch.

Die Messergebnisse aller Untersucher wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

Die Auswertungen und Berechnungen der mütterlichen Charakteristika, die Darstellung und Berechnung der Verteilung der gemessenen Zervixlängen durch die drei Messmethoden, die Histogramme mit den Verteilungen aller gemessenen Zervixlängen, die Box-Whisker-Plots mit den Verteilungen der gemessenen Zervixlängen der vier Untersucher und deren statistischen Berechnungen, die Darstellungen und Berechnungen der Mittelwerte der Zervixlängen durch die jeweilige Messmethode und in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, den Vergleich der drei Messmethoden durch die schematischen Darstellungen, die schematische Darstellung der Abweichung aller Messmethoden vom Goldstandard, die Berechnung der Differenzwerten der wiederholten Messungen jeder Messmethode, sowie die schematische Darstellung der beiden Messvorgänge durch zwei der Untersucher erfolgten eigenständig durch mich. Alle dafür benötigten statistischen Berechnungen und Auswertungen erfolgten ebenfalls eigenständig durch mich.

Die Verteilung der gemessenen Zervixlängen in mm durch die jeweiligen Messmethoden (Eine-Linie, Zwei-Linien, Trace) in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, die Abweichung der drei Messmethoden vom Goldstandard, die Reproduzierbarkeit der drei verschiedenen Messmethoden, die Berechnung und Darstellung der Messunterschiede im Verhältnis zur C-D Distanz wurden durch die Kollegen des Miami Valley Hospitals durchgeführt.

Ich versichere die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 02.01.2017

Juliane Lehmann

11 Danksagung

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

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. K. O. Kagan für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, seiner fachkundigen Unterstützung, den vielen konstruktiven Ratschlägen, sowie seiner grenzenlosen Geduld und Ruhe während der Erstellung dieser Dissertation.

Weiterhin möchte ich mich bei Privatdozent Dr. med. M. Hübner für seine hilfreichen Anregungen bedanken. Vielen Dank für die vielen Ratschläge und Hilfestellungen bei computertechnischen Fragen.

Herrn Professor Dr. med. H. Abele danke ich für die hilfreiche und konstruktive Kritik.

Frau Dr. med. J. Grimm danke ich vor allem für die moralische Unterstützung und den unendlich vielen Motivationsschüben.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Mutter bedanken. Ohne ihre bedingungslose Unterstützung wäre diese Arbeit erst gar nicht entstanden.

