

Aus der Frauenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Johannes Dietl

**Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E₂-Vaginalgel
bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score \leq 5)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Thomas Bernar

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Müller
Koreferent: Prof. Dr. med. Johannes Dietl
Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 2004

Der Promovend ist Arzt

für meine Kinder Jonas, Giulia und Tobias

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Physiologie des Geburtsbeginns	1
1.1.1 Zervixreifung	1
1.1.2 Bishop-Score	3
1.2 Geburtseinleitung	3
1.2.1 Indikationen	4
1.2.2 Kontraindikationen	4
1.2.3 Geschichte der Geburtseinleitung.....	5
1.3 Prostaglandine in der Geburtshilfe	7
1.3.1 Wirkung der Prostaglandine	7
1.3.2 Präparate und Applikationswege	8
1.3.3 Nebenwirkungen.....	10
1.3.4 Kontraindikationen	10
1.4 Insulin-like growth factor binding protein 1	10
1.5 Vorzeitiger Blasensprung	11
2 Fragestellungen.....	13
2.1 Effektivität der Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund	13
2.2 Praediktiver Wert des pIGFBP-1 (phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1) bei Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel und unreifem Zervixbefund	13
3 Methodik	14
3.1 Patientenkollektiv	14
3.1.1 Einschlusskriterien	14
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	14
3.2 Vorgehensweise.....	14
3.2.1 Aufklärung.....	14
3.2.2 Blutabnahme.....	14
3.2.3 Vaginale Untersuchung	15
3.2.4 Einleitung mit Prostaglandin-E ₂ -Vaginalgel	15

3.3	Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E ₂ -Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund	15
3.3.1	Vorgehensweise.....	15
3.4	Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E ₂ -Vaginalgel ohne vorzeitigem Blasensprung bei unreifem Zervixbefund	16
3.4.1	actim Partus test.....	16
3.4.2	Vorgehensweise.....	16
3.5	Untersuchungsparameter	17
3.5.1	Ausgangssituation.....	17
3.5.2	Prostaglandin-Gel-Applikationen.....	18
3.5.3	Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf	18
3.5.4	Schmerzbehandlung.....	18
3.5.5	Geburtsmodus.....	18
3.5.6	Zeitintervalle.....	18
3.5.7	Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden.....	18
3.5.8	Uterine Überstimulierung.....	19
3.5.9	Wehenhemmende Medikamente	19
3.5.10	Postpartale Komplikationen	19
3.5.11	Perinatales Ergebnis	19
3.6	Statistik.....	19
4	Ergebnisse	21
4.1	Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund	21
4.1.1	Ausgangssituation.....	21
4.1.2	Bishop-Score bei Einleitungsbeginn	22
4.1.3	Prostaglandingel-Applikationen	22
4.1.4	Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf	23
4.1.5	Schmerzbehandlung.....	24
4.1.6	Geburtsmodus.....	25
4.1.7	Zeitintervalle.....	26
4.1.8	Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden.....	27
4.1.9	Uterine Überstimulierung.....	27

4.1.10	Wehenhemmende Medikamente	28
4.1.11	Postpartale Komplikationen	29
4.1.12	Perinatales Ergebnis	29
4.2	Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel ohne vorzeitigem Blasensprung bei unreifem Zervixbefund	31
4.2.1	Ausgangssituation.....	31
4.2.2	Einleitungsindikation.....	32
4.2.3	Bishop-Score bei Einleitungsbeginn	33
4.2.4	Prostaglandin-Gel-Applikationen.....	34
4.2.5	Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf	35
4.2.6	Schmerzbehandlung.....	35
4.2.7	Geburtsmodus.....	36
4.2.8	Zeitintervalle.....	36
4.2.9	Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden.....	37
4.2.10	Uterine Überstimulierung.....	37
4.2.11	Wehenhemmende Medikamente	38
4.2.12	Postpartale Komplikationen	38
4.2.13	Perinatales Ergebnis	39
5	Diskussion.....	40
6	Zusammenfassung	45
7	Abkürzungen.....	46
8	Tabellen und Abbildungen	47
9	Literatur	49

1 Einleitung

1.1 Physiologie des Geburtsbeginns

Während der Schwangerschaft kommt es an der Gebärmutter zu einer Vielzahl struktureller, humoraler und zellulärer Veränderungen, die letztendlich zur Geburt führen. Voraussetzung für den normalen Geburtsverlauf am Termin ist das koordinierte Zusammenwirken von Zervixreifung, Muttermundseröffnung und Wehentätigkeit. Dieser Mechanismus, der wahrscheinlich maternale, fetale und plazentare Faktoren beinhaltet, ist für den Menschen bisher nicht genau verstanden [1, 2].

1.1.1 Zervixreifung

Während der Schwangerschaft besteht die wesentliche Funktion der Zervix im Verschluss der Gebärmutter. Unter der Geburt weitet sich dieser Teil der Gebärmutter relativ schnell bis auf einen Durchmesser von 10 cm auf und verwandelt sich postpartal innerhalb weniger Wochen wieder in eine feste Zervix zurück. Diese Vorgänge erfolgen nicht nur auf ein passives Nachgeben gegenüber der Wehentätigkeit hin. Vielmehr finden auf molekularer Ebene während der späten Schwangerschaft allmähliche Reifungsprozesse in der Zervix statt, die bei Eintritt der Wehentätigkeit die rasche Dilatation der Zervix innerhalb weniger Stunden ermöglichen [3].

Die menschliche Zervix besteht hauptsächlich aus Bindegewebe und nur zu einem geringen Teil aus glatter Muskulatur (5-10%). Das Bindegewebe bildet ein komplexes Netzwerk aus Typ-I- und Typ-III-Kollagen, Fibronectin, Elastin, Fibroblasten und Proteoglykanen. Der Wasseranteil beträgt bis zu 80%. Während der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg des Gesamtkollagengehalts der Zervix bei gleichzeitiger Verminderung der Kollagenkonzentration durch eine erhöhte Wassereinlagerung in der Zervix, die durch das Glykosaminoglykan Hyaluronsäure und seine hohe Affinität zu Wasser vermittelt wird. Hyaluronsäure wird von Fibroblasten sezerniert. Es ist jedoch unklar, welche Mechanismen die Fibroblasten zur Sekretion stimulieren. Möglicherweise kommt es durch einen Progesteronentzug bzw. durch einen Abfall der Progesteronrezeptoren zu einer Aktivitätssteigerung der Zervixfibroblasten [4]. Auch konnte gezeigt werden, dass Zytokine, vor allem das Chemokin Interleukin-8, die Hyaluronsäureproduktion in Fibroblasten aktiviert [5]. Es folgt ein kataboler

Umbauprozess innerhalb der extrazellulären Matrix mit Konzentrationsabfall sulfatierter Glykosaminoglykane und drastischem Anstieg der Hyaluronsäurekonzentration. In der Folge kommt es zu einer Dissoziation der Kollagenstruktur und zu einer erhöhten Angreifbarkeit für Proteasen und dadurch zu einem Verlust der Verschlussfunktion der Zervix [3]. Eine wesentliche Rolle beim Prozess der Zervixreifung und Dilatation spielen Proteasen, die Proteine der extrazellulären Matrix, wie z.B. Kollagen, degradieren [6].

Die Zervixreifung wird auch durch verschiedene hormonale und humorale Faktoren gesteuert. Progesteron hemmt den zervikalen Reifungsprozess auf verschiedenen Stufen, z. B. durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und durch Hemmung von Proteasen auf Transkriptionsebene. Östrogen scheint einen gegensätzlichen, zervixreifenden Effekt zu haben. Prostaglandine werden in Chorion, Dezidua und Myometrium gebildet. Wahrscheinlich wird ihre Produktion durch Entzündungszellen in Gang gesetzt. Prostaglandine induzieren die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen (z. B. Interleukin-8) und Proteasen und verändern die Proteoglykanzusammensetzung. Darüberhinaus wirken Prostaglandine vasodilatatorisch und fördern die Einwanderung von Entzündungszellen. Sie initiieren und unterhalten so die lokale Entzündungsreaktion [7, 8].

Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten und Makrophagen, wurden bei reifer Zervix und beginnender Wehentätigkeit im zervikalen Stroma nachgewiesen und sind Ausdruck einer lokalen Entzündungsreaktion. Die Degranulierung dieser Zellen führt zur Freisetzung von Zytokinen und Proteasen und damit zu Umbau der zervikalen Extrazellulärmatrix.

Reguliert wird die Aktivität von Entzündungszellen durch Zytokine und Chemokine. Interleukin-8, das chemotaktisch wirkt und neutrophile Granulozyten aktiviert und degranuliert, wird von aktivierten Makrophagen und Fibroblasten freigesetzt. Während der Zervixdilatation steigen auch die Konzentrationen von Interleukin-1 β , Interleukin-6 und TNF- α in zervikalen Stroma an [9, 10]. Das proinflammatorische Interleukin-1 β führt zur Produktion und Freisetzung von Interleukin-8 aus den Zervixfibroblasten. Interleukin-1 β fördert außerdem die Freisetzung von Arachidonsäure aus dem Myometrium und die Synthese von Prostaglandin-E₂ [11].

Zusammengefasst ist die Zervixreifung ein multifaktorielles Geschehen bei dem Bindegewebszellen und Entzündungszellen durch Freisetzung von humoralen Mediatoren und Proteasen einen Umbau der Extrazellulärmatrix der Zervix hervorrufen [12].

1.1.2 Bishop-Score

Der Reifezustand der Zervix lässt sich mit dem Bishop-Score objektivieren. Bei der vaginalen Untersuchung lässt sich der Stand der Portio, die Zervixlänge, die Konsistenz und die Weite des Muttermunds sowie die Höhe des kindlichen Köpfchens in cm zur Interspinalenebene erfassen. Durch das Addieren der Punkte ergibt sich der Bishop-Score [13].

Tabelle 1: Bishop-Score

Befund \ Punkte	0	1	2	3
Stand der Portio	sakral	mediosakral	median	-
Zervixlänge	> 2 cm	1-2 cm	0,5-1 cm	< 0,5 cm
Konsistenz	derb	mittel	weich	-
Muttermundseröffnung	0	1-2 cm	3-4 cm	> 4 cm
Höhe des vorangehenden Teils	-3	-2	-1/0	+1/+2

1.2 Geburtseinleitung

Unter Geburtseinleitung versteht man das Ingangsetzen des Vorgangs der Geburt, im Wesentlichen durch Induktion der Zervixreifung und Auslösen von Wehen.

Neben historischen Verfahren wie z.B. der Eipollösung und der Amniotomie stehen als Möglichkeiten der Geburtseinleitung heute im wesentlichen die lokale Gabe von Prostaglandinen zur Zervixreifung bei unreifer Zervix oder die intravenöse Applikation von Oxytozin zur Weheninduktion bei reifer Zervix zur Verfügung [14, 15].

1.2.1 Indikationen

Das grundsätzliche Ziel der medikamentösen Geburtseinleitung ist, durch die Beendigung der Schwangerschaft ein besseres perinatales Ergebnis für Mutter und Kind zu erreichen als bei einer abwartenden Haltung [14].

1.2.1.1 Fetale Indikationen

Die häufigsten fetalen Indikationen für eine Geburtseinleitung sind ein vorzeitiger Blasensprung mit einem erhöhten Risiko für eine fetale und maternale Infektion (z.B. Amnioninfektionssyndrom) und eine Überschreitung des Geburtstermins welche mit einer erhöhten perinatalen Mortalität einhergeht.

Weitere häufige Ursachen sind der Gestationsdiabetes, mit dem Risiko einer fetalen Makrosomie, sowie die Placentainsuffizienz mit möglichen Folgen einer fetalen Wachstumsrestriktion, Oligohydramnion, Doppler- oder CTG-Pathologie.

Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche weitere Indikationen, wie z.B. fetale Makrosomie ohne Gestationsdiabetes, einen intrauterinen Fruchttod in der Vorgeschichte oder fetale Fehlbildungen (z.B. zystische Nierendysplasien), die eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft indizieren können.

1.2.1.2 Mütterliche Indikationen

Die häufigste mütterliche Indikation ist das Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (HES). Dazu zählen der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH), die Präeklampsie (Hypertonus mit Proteinurie) und das beginnende HELLP-Syndrom (Hypertonie, erhöhte Leberenzyme, verminderte Thrombozyten). Diese stellen zumeist sekundär auch eine fetale Gefährdung dar.

Sonstige mütterliche Erkrankungen und Beschwerden wie z.B. Ödeme, Karpaltunnelsyndrom, Symphysenschmerzen, Atemnot, Übelkeit, Zustand nach tiefer Beinvenentrombose, Mammakarzinom in der Schwangerschaft sowie der ausdrückliche Wunsch der Patientin können eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft indizieren.

1.2.2 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen für eine Geburtseinleitung gelten alle geburtshilflichen Situationen, die keine vaginale Entbindung erlauben. Dies sind z. B. Placenta praevia,

vorzeitige Placentalösung, kindliche Querlage, fetopelvine Disproportion und drohende kindliche Asphyxie. Auch stellen akute mütterliche oder kindliche Gefahrensituationen, die eine sofortige Entbindung erfordern, eine absolute Kontraindikation für eine Geburtseinleitung dar.

Nach vorangegangener Sectio cesarea mit uterinem Querschnitt erscheint eine Geburtseinleitung vertretbar, während der Uteruslängsschnitt aufgrund einer deutlich höheren Rupturgefahr eine absolute Kontraindikation für eine Geburtseinleitung und vielmehr eine Sectioindikation darstellt [16].

Darüber hinaus gibt es substanzspezifische Gegenanzeigen wie Nieren-, Herz- oder Leberschäden, asthmatische Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Infektionen und Glaukom sowie Überempfindlichkeit gegen Prostaglandine.

Multiparität, Mehrlinge und Steißlage stellen keine absoluten Kontraindikationen für eine Geburtseinleitung dar [14, 15]

1.2.3 Geschichte der Geburtseinleitung

Der Einfluss eines Extraktes des Hypophysenhinterlappens (HHL) auf die glatte Muskulatur des Uterus wurde 1906 von Sir Henry Dale zum ersten Mal beschrieben. In der Folgezeit wurden derartige Extrakte zunächst zur Blutstillung in der Nachgeburtsperiode eingesetzt. Zur Therapie der Wehenschwäche wurden HHL-Extrakte 1911 von Hofbauer eingesetzt, bevor Watson 1922 erstmals Geburtseinleitungen mit derartigen Extrakten durchführte. Zunächst wurden ungereinigte HHL-Extrakte eingesetzt, die sowohl ADH als auch Oxytozin enthielten. Kamm gelang es 1928 ADH und Oxytozin zu trennen, aber erst fünfzehn Jahre später gab es erste Berichte von Page aus England über intravenöse Oxytozin-Dauerinfusion. Theobald entwickelte die Methode fort und schuf damit die Basis für die klassische Geburtseinleitung mittels Amniotomie und intravenöser Oxytozin-Zufuhr. 1953 gelang es Tuppy und Duvigneaud gleichzeitig, die chemische Struktur von Oxytozin aufzuklären. Boissonas erhielt 1956 für die technische Synthese des Oktapeptids den Nobelpreis.

Insbesondere bei unreifer Zervix zeigte sich jedoch eine mangelnde Effizienz dieser Art der Geburtseinleitung. Dies führte zur Entwicklung und klinischen Erprobung einer neuen Substanzgruppe, den Prostaglandinen.

Bereits im 17. Jahrhundert verzehrten schwangere Eskimofrauen das Fett aus Eisbärenklauen, das reich an Prostaglandinen ist, um den Geburtsvorgang zu beschleunigen.

1930 entdeckten Kurzrock und Lieb, dass männliche Samenflüssigkeit isolierte Myometriumphasern zur Kontraktion oder Relaxation bringen kann. Dieses Prinzip war bereits den Amazonasindianern bekannt, die den Koitus zum Wehenauslösen benutzten. In der Annahme, dass es sich dabei um Produkte der Prostata handele, bezeichnete v. Euler 1934 diese fettlöslichen Säuren als „Prostaglandine“. 1957 gelang Bergström und Mitarbeitern erstmals die Isolierung von kristallinem PGE₂ und PGF_{2α} aus mehreren Tonnen Samenbläschen von Schafen. Bergström war es auch der 1960 die chemische Struktur der Prostaglandine E und F aufklärte. Die Möglichkeit der Biosynthese (Ånggard 1965) und die Erkenntnis, dass diese Substanzen in allen Organen und Gewebeflüssigkeiten vorkommen und als lokale Hormone zahlreiche physiologische Prozesse regulieren, brachte eine enorme Entwicklung auf dem Gebiet der Prostaglandin-Forschung in Gang. Karim berichtete 1968 als erster über erfolgreiche Geburtseinleitungen mittels intravenöser Tropfinfusion von PGE₂ und PGF_{2α}. Da jedoch die intravenöse Applikation mit einer hohen Rate systemischer Nebenwirkungen belastet ist, wurde bald eine Vielzahl unterschiedlicher Applikationsmodi in der klinischen Praxis erprobt. Aus diesen Untersuchungen ergab sich ein wichtiges Grundprinzip der Prostaglandin-Wirkung, nämlich der Synergismus aus Zervixreifung und Weheninduktion. Inzwischen ist die zervixreifende Wirkung lokal applizierter Prostaglandine eindeutig bewiesen [17]. 1978 wurde durch Kennedy erstmals Prostaglandin-Gel intrazervikal zur Geburtseinleitung eingesetzt. Diese Methode ist auch heute noch die empfohlene Methode bei unreifer Zervix. 1985 wurde in Deutschland die 3 mg PGE₂-Vaginaltablette zur Geburtseinleitung bei ausreichender Zervixreife (Bishop-Score > 5) zugelassen. Erst 1990 folgte die Zulassung eines kommerziell verfügbaren PGE₂-Gels zur intrazervikalen Applikation bei der Geburtseinleitung [18].

1.3 Prostaglandine in der Geburtshilfe

Heutzutage sind Prostaglandine präpartal die Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund, weil sie sowohl das Myometrium stimulieren, als auch eine Zervixreifung induzieren (Abbildung 1). Postpartal werden Prostaglandine zur Behandlung atonischer Uterusblutungen eingesetzt.

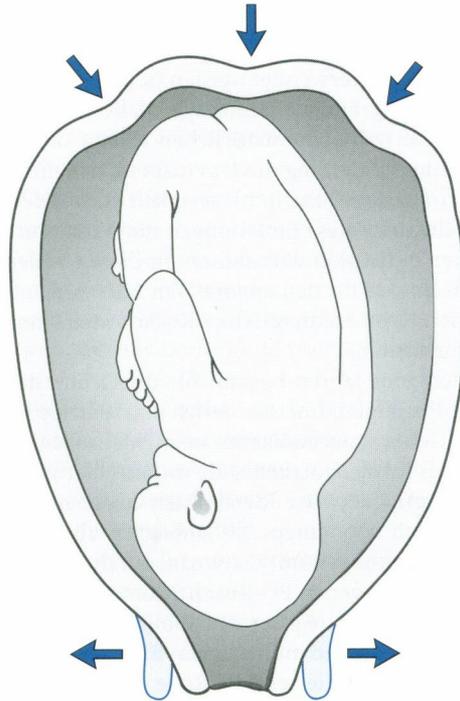


Abbildung 1: Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix [14]

1.3.1 Wirkung der Prostaglandine

Prostaglandine wirken als lokale Hormone, die unmittelbar nach ihrer Wirkung zu inaktiven Metaboliten abgebaut werden. Nach spontanem Wehenbeginn, nach Geburtseinleitung mit Oxytozin, durch Amniotomie und nach exogener PG-Zufuhr kommt es zu einem dramatischen Anstieg der Metaboliten von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ im peripheren mütterlichen Blut [19]. Der Grund für die zentrale Rolle der Prostaglandine für den Geburtsmechanismus beim Menschen stellt ihre mehrfache Wirkung dar. Einerseits lösen sie Kontraktionen im Myometrium aus, andererseits bewirken sie eine Fülle von biophysikalischen und biochemischen Veränderungen im Bereich der Zervix,

die klinisch zu einer Erweichung und einer Reduktion des zervikalen Widerstands führen [20, 17].

Darüber hinaus induzieren Prostaglandine die Bildung von Gap junctions, elektronenmikroskopisch nachweisbaren Zellbrücken zwischen den Myometriumzellen, die für eine koordinierte Erregungsübertragung zwischen den Muskelzellen notwendig sind [21].

Prostaglandine bewirken zudem eine vermehrte Sensibilisierung gegenüber körpereigenem Oxytozin durch Induktion von Oxytozin-Rezeptoren [19].

Diese Wirkungen ergänzen sich in idealer Weise, um eine Geburt zu induzieren [22].

1.3.2 Präparate und Applikationswege

Grundsätzlich können Prostaglandine zur Geburtseinleitung per os, intravenös, extraamniotisch, intrazervikal und intravaginal verabreicht werden.

Bei exogener systemischer Zufuhr wirken Prostaglandine aber nicht nur auf das Myometrium und die Zervix, sondern auch auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Trakts und der Gefäße. Daraus erklärt sich, dass die zunächst eingeführte intravenöse bzw. orale Applikation die in diese Substanzgruppe gesetzten Hoffnungen nicht erfüllen konnte [23]. Einerseits war die Wirkung auf die Zervix ungenügend, andererseits kam es zu einer hohen Rate von vornehmlich gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Inzwischen ergibt sich die Indikation für eine intravenöse Applikation nur noch zur Behandlung der Atonie und zur Abortinduktion.

Erst die Einführung lokaler Applikationsverfahren hat der Anwendung von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung zum Durchbruch verholfen. Dabei sind systemische Nebenwirkungen sehr selten zu beobachten. Der Nachteil der lokalen Applikation besteht allerdings in einer verminderten Steuerbarkeit [24].

Die ersten Erfolge wurden mit der extraamniotischen Instillation einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Lösung oder von PGE_2 -haltigem Gel erzielt. Diese Applikationsform wird jedoch von den Patientinnen als unangenehm empfunden und ist mit einem erhöhten Risiko einer aufsteigenden Infektion verbunden [25]. Heutzutage werden die intrazervikale (lokal) und die intravaginale (loko-systemisch) Darreichungsform favorisiert.

Es haben sich einige klinische Anwendungsrichtlinien herauskristallisiert [26, 27, 28]:

- Da synthetisch hergestellte Prostaglandinderivate eine stark uterotone Wirkung sowie eine längere Halbwertszeit mit dadurch bedingter herabgesetzter Steuerbarkeit besitzen, sollten zur Geburtseinleitung bei lebensfähigem Kind nur natürliche Prostaglandine eingesetzt werden.
- PGE₂ verfügt über eine stärkere Wirkung auf den Bereich der Zervix und sollte daher dem PGF_{2α} zur Geburtseinleitung vorgezogen werden [29].

Die Resorption wird durch mehrere Faktoren beeinflusst.

- Je näher am Uterus das PG-Depot appliziert wird, desto stärker ist die Resorption.
- Auch die Galenik spielt für die Resorption eine große Rolle. Diese ist bei Gelen ausgeprägter als bei Tabletten.

In Deutschland werden verschiedene lokale Applikationsverfahren eingesetzt:

- Die 3 mg PGE₂-Vaginaltablette hat den Vorteil einer einfachen Applikation bei guter Effektivität, jedoch verzögerter Resorption. Sie wird zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix (Bishop-Score > 5) empfohlen.
- Das 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel besitzt die höchste Effektivität bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5), hat jedoch durch die Problematik der umständlichen intrazervikalen Applikationsform eine deutlich niedrigere Akzeptanz. Darüber hinaus kommt es nicht selten zu einem unkontrollierten Abfließen entweder in den retroamnialen Raum mit der Gefahr der Überstimulierung oder in die Scheide mit dem Risiko des Wirkungsverlusts.
- Das 1 mg oder 2 mg PGE₂-Vaginalgel ist seit 1997 zugelassen ab einem Bishop-Score ≥ 4. Begonnen werden soll mit einer initialen Dosis von 1 mg, gefolgt von einer zweiten Gabe von 1 mg oder 2 mg nach 6 Stunden in Abhängigkeit von dem erreichten Geburtsfortschritt. Es verbindet den Vorteil einer einfachen Applikation mit einer gleichmäßigeren Resorption bei ebenso guter Effektivität.

Nicht zugelassen in Deutschland, wohl aber in anderen Ländern, ist bisher die vaginale oder orale Applikation von Misoprostol (PGE₁).

Zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) wird die intrazervikale Gabe von 0,5 mg PGE₂-Gel empfohlen [14]. Bei unreifer Zervix zeigt jedoch das 2 mg

PGE₂-Vaginalgel einen Wirkungsvorteil gegenüber der intrazervikalen PGE₂-Gelapplikation ohne Erhöhung der Rate uteriner Überstimulierungen [30, 31]. Auch kann mit der 2 mg Dosierung ein signifikant besseres Einleitungsergebnis erreicht werden als mit dem 1 mg PGE₂-Vaginalgel [32]. Wir verwenden zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix in jedem Fall das 2 mg PGE₂-Vaginalgel (Minprostin® E₂ Vaginalgel 2 mg, Pharmacia).

1.3.3 Nebenwirkungen

Systemische Nebenwirkungen der Prostaglandine wie gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Fieber sind bei der lokalen Applikation von PGE₂-Vaginalgel nur selten zu beobachten.

Jedoch kann eine Geburtseinleitung mit PGE₂-Vaginalgel zu uteriner Überstimulation, mit erhöhter Frequenz und Intensität der Wehen, führen, die eine Alteration der fetalen Herzfrequenz und deren Oszillationsmuster zur Folge haben kann und eine eventuelle Wehenhemmung mit einem β -Sympatomimetikum (z.B. Fenoterol) erforderlich machen kann. Uterusrupturen nach Geburtseinleitung mit Prostaglandinen wurden beobachtet [33].

1.3.4 Kontraindikationen

Als relative Kontraindikationen gegenüber Prostaglandin E₂ Vaginalgel gelten schwere Nieren-, Herz- oder Leberschäden, asthmatische Erkrankungen, Lungenerkrankungen, akute gynäkologische Infektionen, bestehende fieberhafte Infektionen und Glaukom. Überempfindlichkeit gegen Prostaglandine oder gegen andere Bestandteile des Gels stellen absolute Kontraindikationen dar.

1.4 Insulin-like growth factor binding protein 1

Insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) ist ein Sekretionsprodukt der Deziduazellen. IGFBP-1 kommt in 5 Isoformen vor, davon hat eine einen sehr hohen, drei einen geringeren Phosphorylierungsgrad, eine weitere ist nicht phosphoryliert. Dephosphoryliertes und gering phosphoryliertes IGFBP-1 wird vom dezidualisierten Endometrium sezerniert und liegt im Fruchtwasser in sehr hoher Konzentration vor. Die hochphosphorylierte Isoform wird nicht sezerniert [34]. Bei reifender Zervix und

zunehmenden Wehen beginnen sich Dezidua und Choriongewebe im unteren Teil des Uterus voneinander zu trennen. Im Verlauf dieses Vorgangs werden Zellen der Dezidua beschädigt, wodurch das in diesen Zellen enthaltene phosphorylierte IGFBP-1 frei wird und durch den Zervixkanal nach außen gelangt. Die Konzentration dieser Substanz soll mit der Zervixreifung korrelieren und ein Anzeichen für eine beginnende Geburt sein [35, 36]. Der Nachweis von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervixsekret kann somit ein Indikator der Zervixreifung sein. Mit dem actim Partus test (Medix Biochemica, Kauniainen, Finland) steht ein Schnelltest zur Verfügung, der phosphoryliertes IGFBP-1 ab einer Konzentration von 10 µg/l in Zervixsekret nachweist [37].

1.5 Vorzeitiger Blasensprung

Ein vorzeitiger Blasensprung ist definiert als Ruptur der Fruchtblase vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. Die Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs kann in Einzelfällen äußerst schwierig sein. Ein plötzlicher Abgang von Flüssigkeit weist auf die Diagnose hin, und der Blasensprung lässt sich dann in der Regel mittels Lackmustest verifizieren. Der Lackmustest basiert auf dem Nachweis eines alkalischen pH-Werts im abfließenden Fruchtwasser (pH 7,0-7,5) und lässt den Blasensprung über eine Blauverfärbung nachweisen. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass der pH-Wert des Vaginalsekrets auch durch eine bakterielle Vaginose, Trichomoniasis, Urin, Blut oder bei Verwendung von Untersuchungs-Gel in den alkalischen Bereich verschoben werden kann. Der sonographische Nachweis eines Oligo- oder Ahydramnions kann im Zweifelsfall den Verdacht erhärten. Bei normaler Fruchtwassermenge wird eine sterile Speculumeinstellung mit Provokation des Fruchtwasserabgangs durch Husten oder Druck auf den Uterusfundus durchgeführt [38].

Ziel der Geburtseinleitung bei vorzeitigem Blasensprung ist die Prävention eines Amnioninfektionssyndroms, dessen Auftreten wesentlich vom Intervall zwischen Blasensprung und Geburt abhängt. Die Rate infektionsassoziierter maternaler und fetaler Komplikationen verdoppelt sich bei Weheneintritt 7 bis 12 Stunden nach vorzeitigem Blasensprung im Vergleich zum Einsetzen muttermundswirksamer Wehen

innerhalb von 6 Stunden. Zwölf Stunden nach Blasensprung steigt die Komplikationsrate sogar um das 3- bis 5-fache an [39].

2 Fragestellungen

2.1 Effektivität der Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund

Das Risiko eines Amnioninfektionssyndroms nach vorzeitigem Blasensprung hängt entscheidend von der Länge des Intervalls zwischen Blasensprung und Geburt ab. Wir untersuchten, ob unser Vorgehen der Geburtseinleitung nach 12 Stunden mit 2 mg PGE₂-Gel intravaginal (Minprostin[®] E₂ Vaginalgel 2 mg, Fa. Pharmacia, Heppenheim) bei unreifer Zervix eine effektive und sichere Methode darstellt.

2.2 Praediktiver Wert des phIGFBP-1 (phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1) bei Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel und unreifem Zervixbefund

Eine effektive Geburtseinleitung sollte zur vaginalen Entbindung innerhalb von 24 Stunden führen. Wir untersuchten, ob sich anhand des Nachweises von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret eine Vorhersage über den Erfolg einer Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score \leq 5) mit 2 mg PGE₂-Gel intravaginal treffen lässt.

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Erst- und Mehrgebärende mit Einlingsschwangerschaften in Schädellage aufgenommen, bei welchen aus mütterlicher oder fetaler Indikation die Geburt eingeleitet wurde. Es wurden ausschließlich Schwangere mit einem Bishop-Score ≤ 5 und einem Schwangerschaftsalter von mindestens 34 kompletten Schwangerschaftswochen in die Studie aufgenommen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren neben den bekannten Kontraindikationen für Prostaglandine Kontraindikationen für eine Geburtseinleitung (z.B. Placenta praevia, fetopelvine Disproportion, drohende kindliche Asphyxie, vorzeitige Plazentalösung, Querlage, Zustand nach Uteruslängsschnitt). Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit endogenen Wehen und erhöhten Entzündungszeichen (Leukozyten $> 15000/\mu\text{l}$, CRP $> 1,5 \text{ g/dl}$).

3.2 Vorgehensweise

3.2.1 Aufklärung

Alle Patientinnen wurden über den Ablauf und die Risiken und Nebenwirkungen der Geburtseinleitung aufgeklärt. Gelegentlich kommt es zu Polysystolien oder Dauerkontraktionen die eine eventuelle Wehenhemmung mit einem β -Sympatomimetikum (Fenoterol) erforderlich machen. Auch wurde auf die Möglichkeit einer Uterusruptur [33] oder eines Not-Kaiserschnittes hingewiesen. Die Patientinnen ohne Hinweis auf einen vorzeitigen Blasensprung wurden über den actim Partus test aufgeklärt und die Einwilligung zum Zervixabstrich eingeholt.

3.2.2 Blutabnahme

Allen Patientinnen wurde ein venöser Zugang gelegt. Die Entzündungsparameter Leukozytenzahl und CRP wurden bestimmt.

3.2.3 Vaginale Untersuchung

Unmittelbar vor der ersten Prostaglandin-Gel-Applikation wurde ein Kardiotokogramm (CTG) abgeleitet und der Bishop-Score durch eine vaginale Untersuchung ermittelt.

Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, bei denen der initiale Bishop-Score ≤ 5 war.

3.2.4 Einleitung mit Prostaglandin-E₂-Vaginalgel

Verwendet wurde 2 mg Prostaglandin-E₂-Vaginalgel (Minprostin[®] E₂ Vaginalgel, Pharmacia), welches im hinteren Scheidengewölbe deponiert wurde. Nach der Applikation wurde die Patientin angehalten mindestens 30 Minuten liegen zu bleiben, um ein Auslaufen des Gels zu verhindern.

Anschließend erfolgten engmaschige CTG-Kontrollen. Falls 6-8 Stunden nach der ersten Applikation keine Wehen auftraten und sich der Bishop-Score ≤ 8 darstellte, wurde die Prostaglandin-Gel-Applikation wiederholt. Der zusätzliche Einsatz von Oxytozin und Amniotomie erfolgte nach klinischen Belangen, in allen Fällen aber erst nach Beginn muttermundswirksamer Wehentätigkeit.

3.3 Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E₂-Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund

3.3.1 Vorgehensweise

Nach einem gesicherten vorzeitigem Blasensprung wurde nach 12 Stunden und ausbleibender Wehentätigkeit mit der Geburtseinleitung begonnen [40]. Ausgewertet wurden alle Patientinnen die mit 2 mg Prostaglandin-E₂-Vaginalgel nach dem beschriebenen Schema eingeleitet wurden.

3.4 Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E₂-Vaginalgel ohne vorzeitigem Blasensprung bei unreifem Zervixbefund

3.4.1 actim Partus test

Der actim Partus test ist ein Einschnitt-Membranimmunoassay, der, mit Hilfe zweier monoklonaler Antikörper, nach dem Prinzip der Lateral-Flow-Technik spezifisch phosphoryliertes IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1) aus Zervixabstrichen nachweist.

Nach Herstellerangaben ist ein positives Ergebnis ab einer phosphorylierten IGFBP-1-Konzentration von ca. 10 µg/l erkennbar.

3.4.2 Vorgehensweise

Unmittelbar vor der ersten Prostaglandin-Gel-Applikation wurde bei den Patientinnen eine sterile Speculumuntersuchung durchgeführt. Dabei erfolgten der klinische Ausschluss eines Blasensprunges sowie die Entnahme der Zervikalsekretprobe mittels eines sterilen Dacron-Tupfers der dafür für ca. 10 bis 15 Sekunden in der Zervix belassen wurde. Sofort anschließend wurde der actim Partus test nach Herstellerangaben durchgeführt.

Dabei wird der Tupfer in das Röhrchen mit Puffer getaucht und durch schnelles Auf- und Abbewegen 30 Sekunden durchmischt. Vor dem Herausnehmen wird der Tupfer an der Innenwand des Röhrchens abgerollt, um möglichst viel Flüssigkeit herauszudrücken. Der Teststreifen wird für 20 bis 40 Sekunden mit dem gelben Ende in das Röhrchen mit Puffer getaucht, bis Flüssigkeit im Testfeld sichtbar ist. Anschließend wird der Teststreifen aus dem Röhrchen genommen und auf eine flache, nicht absorbierende Oberfläche gelegt. Nach genau 5 Minuten wird das Testergebnis abgelesen.

Das Testergebnis ist negativ, wenn auf der Membran nur eine farbige Bande (Kontrollbande) erscheint (Abbildung 2).



Abbildung 2: actim Partus Teststreifen mit negativem Testergebnis

Das Testergebnis ist positiv, wenn zwei farbige Banden (Testbande und Kontrollbande) erscheinen (Abbildung 3).



Abbildung 3: actim Partus Teststreifen mit positivem Testergebnis

Der Test ist nicht auswertbar, wenn auf der Membran keine Banden erscheinen.

3.5 Untersuchungsparameter

3.5.1 Ausgangssituation

Zu Beginn der Geburtseinleitung wurden folgende Ausgangsparameter dokumentiert:

- Anamnestische Daten der Patientin (Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg, Gravidität, Parität, Zustand nach Kaiserschnitt und Schwangerschaftsalter in kompletten Schwangerschaftswochen).
- Indikation der Geburtseinleitung (vorzeitiger Blasensprung, Terminüberschreitung, HES, CTG-Pathologie, Placentainsuffizienz oder fetale Retardierung, Diabetes mellitus und sonstige).
- Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP).
- Bishop-Score bei Einleitungsbeginn.

- Messung des phosphorylierten IGFBP-1 mithilfe des actim Partus test im Zervikalsekret falls kein Blasensprung vorlag.

3.5.2 Prostaglandin-Gel-Applikationen

6-8 Stunden nach der ersten Applikation wurde erneut eine vaginale Untersuchung durchgeführt. Falls keine Wehen auftraten und sich der Bishop-Score ≤ 8 darstellte, wurde die Prostaglandin-Gel-Applikation wiederholt.

Dabei wurde der Zeitpunkt, der Bishop-Score sowie die Anzahl der Prostaglandinapplikationen dokumentiert.

3.5.3 Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf

Der Einsatz von unterstützenden Maßnahmen wie Oxytozin und Amniotomie in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode erfolgte nach klinischen Belangen. Die Gabe von Oxytozin in der frühen Eröffnungsperiode bei einer Muttermundweite von unter 3 cm wurde dokumentiert.

3.5.4 Schmerzbehandlung

Zur Schmerzbehandlung unter der Geburt wurde ein Opioid (Meptid), die Periduralanästhesie oder Spasmolytika nach klinischen Belangen eingesetzt.

3.5.5 Geburtsmodus

Neben dem Geburtsmodus (spontan, Vakuumextraktion, Kaiserschnitt) wurde die Indikation bei operativ beendeten Geburten dokumentiert.

3.5.6 Zeitintervalle

Die Zeitabstände von der ersten PG-Applikation bis zum Wehenbeginn, bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes und bis zur Geburt wurden dokumentiert. Ebenso die Dauer der aktiven Pressperiode sowie die Dauer der Plazentaperiode

3.5.7 Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden

Eine Einleitung galt als erfolgreich, wenn die Patientin innerhalb von 24 Stunden vaginal geboren hatte.

3.5.8 Uterine Überstimulierung

Polysystolie (≥ 5 Wehen in 10 Minuten) und Dauerkontraktionen (Wehendauer ≥ 2 Minuten) wurden anhand der CTG-Auswertung ermittelt.

3.5.9 Wehenhemmende Medikamente

β -Sympathomimetika (Fenoterol) wurden zur Wehenhemmung intravenös als Bolusinjektion (Notfalltokolyse) oder Dauerinfusion nach klinischen Belangen eingesetzt, z.B. beim Legen des Periduralkatheters oder bei pathologischem CTG.

3.5.10 Postpartale Komplikationen

Es wurden postpartale Komplikationen wie verstärkte Nachblutung über 1000 ml und die Notwendigkeit einer manuellen Nachtastung oder Kürettage erfasst.

3.5.11 Perinatales Ergebnis

Der kindliche Zustand wurde postpartal nach dem APGAR-Schema beurteilt. Die Azidosehäufigkeit wurde anhand des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes (pHart) und dem Basenüberschuss bestimmt. Eine Azidose liegt vor bei einem arteriellem Nabelschnur-pH-Wert $< 7,20$. Dabei kann die Azidämie des Fetus in verschiedene Schweregrade unterteilt werden [41]:

- pH-Wert 7,19 – 7,15: leichte Azidämie
- pH-Wert 7,14 – 7,10: mittelgradige Azidämie
- pH-Wert 7,09 – 7,00: fortgeschrittene Azidämie
- pH-Wert $< 7,00$: schwere Azidämie

3.6 Statistik

Die Datenerhebung erfolgte über Microsoft Excel 2002. Die Daten wurden mit SPSS 11.0 für Windows analysiert. Eine statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$. Aussagen über statistische Signifikanz erfolgten für nominal und ordinal skalierte Werte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Fischer exact test, für intervall und rational skalierte Werte mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whithney.

Bei normalverteilten Parametern wurde die Streuung um den Mittelwert als einfache Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Median angegeben.

4 Ergebnisse

Zwischen 09/00 und 07/02 wurden an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg 194 Patientinnen rekrutiert. Davon wurden 105 Patientinnen wegen vorzeitigem Blasensprung eingeleitet. Bei 89 Patientinnen bestanden anderen Indikationen. Bei diesen Patientinnen wurde der actim Partus test durchgeführt.

4.1 Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel bei vorzeitigem Blasensprung und unreifem Zervixbefund

4.1.1 Ausgangssituation

83 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien. Das mittlere Alter betrug $30,0 \pm 4,6$ Jahre (MW \pm Standardabweichung), das Gestationsalter $38,5 \pm 1,9$ SSW. Der Anteil der Primiparae betrug 54%. 5 (6%) Patientinnen hatten einen Kaiserschnitt in der Vorgeschichte.

Bis auf das Alter der Patientinnen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei Primiparae oder Multiparae (Tabelle 2). Keine Unterschiede zeigten sich auch in Abhängigkeit vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn (Tabelle 3).

Tabelle 2: Gesamtkollektiv und Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Anzahl der Patientinnen	83	45 (54%)	38 (46%)
Alter [a]	$30,0 \pm 4,6$	$28,8 \pm 4,4^*$	$31,3 \pm 4,5^*$
Größe [cm]	$166 \pm 6,6$	$167 \pm 6,8$	$166 \pm 6,5$
Gewicht [kg]	$80,3 \pm 13,6$	$81,5 \pm 15,6$	$78,9 \pm 10,7$
Zustand nach Sectio	5 (6%)	-	5 (13%)
Schwangerschaftsalter [SSW]	$38,2 \pm 2,0$	$38,8 \pm 1,7$	$38,2 \pm 2,0$

* $p < 0,05$

Tabelle 3: Gesamtkollektiv und Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Anzahl der Patientinnen	83	39 (47%)	44 (53%)
Alter [a]	30,0 ± 4,6	30,9 ± 4,6	29,1 ± 4,4
Größe [cm]	166 ± 6,6	167 ± 7	166 ± 6
Gewicht [kg]	80,3 ± 13,6	79,9 ± 11,2	80,7 ± 15,5
Zustand nach Sectio	5 (6%)	4 (10%)	1 (2%)
Parität	1,65 ± 0,93	1,72 ± 1,03	1,59 ± 0,84
Primiparae	45 (54%)	21 (54%)	24 (55%)
Schwangerschaftsalter [SSW]	38,2 ± 2,0	38,1 ± 2,0	38,9 ± 1,7
Initialer Bishop-Score	3,5 ± 1,3	2,3 ± 0,9	4,5 ± 0,5

4.1.2 Bishop-Score bei Einleitungsbeginn

Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn betrug im Mittel $3,5 \pm 1,3$. Bei 47% der Patientinnen lag der Bishop-Score unter 4. Die Parität zeigte keinen Einfluss auf den Bishop-Score bei Einleitungsbeginn (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Bishop-Score und Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Initialer Bishop-Score	3,5 ± 1,3	3,5 ± 1,4	3,5 ± 1,3
Initialer Bishop-Score < 4	39 (47%)	21 (47%)	18 (47%)

4.1.3 Prostaglandingel-Applikationen

Mehr als eine Prostaglandingel-Applikation wurde bei 29% der Patientinnen benötigt. 5 Patientinnen bekamen 3 Applikationen, 1 Patientin benötigte 4 Applikationen. Die Anzahl der PGE₂-Vaginalgelapplikationen betrug im Mittel $1,4 \pm 0,7$. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parität (Tabelle 5) und des Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn (Tabelle 6).

Tabelle 5: Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Mehrfach PGE ₂ -Gabe	24 (29%)	14 (31%)	10 (26%)
Anzahl PGE ₂ -Gaben	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6

Tabelle 6: Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Mehrfach PG-E2-Gabe	24 (29%)	13 (33%)	11 (25%)
Anzahl PG-E2-Gaben	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,5

4.1.4 Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf

In der frühen Eröffnungsperiode bis zu einer Muttermundsweite von 3 cm wurde von 88% der Patientinnen kein Oxytozin zur Wehenunterstützung benötigt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich Parität und Muttermundsreife (Tabelle 7, Tabelle 8).

Eine Oxytozinunterstützung erhielten 30% der Patientinnen in der Eröffnungsperiode (EP) und 40% der Patientinnen in der Austreibungsperiode (AP). In der Eröffnungsperiode ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Parität oder initialem Bishop-Score. In der Austreibungsperiode benötigten Multiparae mit 24% signifikant weniger Oxytozin als Primiparae mit 53% (Tabelle 7). Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte darauf keinen Einfluss (Tabelle 8).

Tabelle 7: Oxytozingabe im Geburtsverlauf in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Muttermundseröffnung auf 3 cm ohne Oxytozin	73 (88%)	36 (80%)*	37 (97%)*
Oxytozin in der EP	25 (30%)	17 (38%)	8 (21%)
Oxytozin in der AP	33 (40%)	24 (53%)**	9 (24%)**

* p < 0,05, ** p < 0,01

Tabelle 8: Oxytozingabe im Geburtsverlauf in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Muttermundseröffnung auf 3 cm ohne Oxytozin	73 (88%)	31 (79%)*	42 (95%)*
Oxytozin in der EP	25 (30%)	15 (38%)	10 (23%)
Oxytozin in der AP	33 (40%)	15 (38%)	18 (41%)

* p < 0,05

4.1.5 Schmerzbehandlung

Zur Schmerzbehandlung unter der Geburt wurde bei 34% der Patientinnen eine PDA gelegt. Bei Multiparae wurde mit 21% signifikant seltener eine PDA gelegt als bei Primiparae mit 44 % (Tabelle 9).

Meptid oder andere Schmerzmittel wurde bei 23% bzw. 7% der Patientinnen verwendet. Zur Spasmolyse wurden Suppositorien in 29% der Fälle, eine intravenöse Spasmolyse in 17% der Fälle verabreicht.

Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte auf die Schmerzbehandlung keinen Einfluss (Tabelle 10).

Tabelle 9: Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
PDA	28 (34%)	20 (44%)*	8 (21%)*
Meptid	19 (23%)	11 (24%)	8 (21%)
Anderes Schmerzmittel	6 (7%)	3 (7%)	3 (8%)
Spasmolytikum supp.	24 (29%)	15 (33%)	9 (24%)
Spasmolytikum i.v.	14 (17%)	8 (18%)	6 (16%)

* p < 0,05

Tabelle 10: Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
PDA	28 (34%)	17 (44%)	11 (25%)
Meptid	19 (23%)	8 (21%)	11 (25%)
Anderes Schmerzmittel	6 (7%)	1 (3%)	5 (11%)
Spasmolytikum supp.	24 (29%)	14 (36%)	10 (23%)
Spasmolytikum i.v.	14 (17%)	8 (21%)	6 (14%)

4.1.6 Geburtsmodus

Multiparae hatten mit 95% signifikant häufiger eine Spontangeburt als Primiparae mit 76% (Tabelle 11). Eine Vakuumentraktion wurde in 7% der Fälle durchgeführt. Die Sectio-Rate betrug 9%. Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte auf den Geburtsmodus keinen Einfluss (Tabelle 12).

Tabelle 11: Geburtsmodus in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Spontangeburt	70 (84%)	34 (76%)*	36 (95%)*
Vakuumentraktion	6 (7%)	5 (11%)	1 (3%)
Sectio	7 (9%)	6 (13%)	1 (3%)

* $p < 0,05$

Tabelle 12: Geburtsmodus in Abhängigkeit vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Spontangeburt	70 (84%)	31 (79%)	39 (89%)
Vakuumentraktion	6 (7%)	3 (8%)	3 (7%)
Sectio	7 (9%)	5 (13%)	2 (5%)

4.1.7 Zeitintervalle

Die Zeit vom Beginn der PG-Einleitung bis zur Geburt betrug im Median 10,5 Stunden. Multiparae wurden mit 8,0 Stunden signifikant schneller entbunden als Primiparae mit 13,3 Stunden (Tabelle 13). Auch der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte einen Einfluss auf die Zeit bis zur Geburt. Patientinnen mit einem Bishop-Score >3 wurden mit 8,0 Stunden signifikant schneller entbunden als Patientinnen mit einem Bishop-Score < 4 mit 12,6 Stunden (Tabelle 14). Dabei zeigte sich jedoch, dass bei Multiparae nur das Zeitintervall von Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit bis zur Geburt signifikant kürzer als bei Primiparae (Tabelle 13). Im Gegensatz dazu war bei Patientinnen mit einem Bishop-Score > 3 nur das Zeitintervall vom Einleitungsbeginn bis zum Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit signifikant kürzer als bei Patientinnen mit einem Bishop-Score < 4 (Tabelle 14).

Die Austreibungsperiode betrug im Median 45 Minuten, die Pressperiode 17 Minuten. Dabei zeigten sich signifikant kürzere Zeiten für Multiparae im Vergleich zu Primiparae (Tabelle 13). Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte darauf keinen Einfluss (Tabelle 14).

Die Plazentaperiode betrug im Median 12 Minuten ohne signifikante Unterschiede bezüglich der Parität oder des Bishop-Scores.

Tabelle 13: Zeitintervalle in Abhängigkeit von der Parität

Parität	gesamt	Primiparae	Multiparae
Einleitung bis Wehen [h]	4,0 (2,0-8,5)	4,2 (1,8-10,7)	4,0 (2,0-7,5)
Wehen bis Geburt [h]	4,5 (3,0-8,9)	6,5 (4,1-11,2) ***	3,3 (2,0-4,8) ***
Einleitung bis Geburt [h]	10,5 (5,6-16,6)	13,3 (6,6-21,8) **	8,0 (4,9-11,9) **
Austreibungsperiode [min]	45 (20-89)	75,5 (39-156) ***	20 (11,5-52) ***
Pressperiode [min]	17 (10-27)	24 (17-43) ***	10 (7,5-16,5) ***
Plazentaperiode [min]	12 (8,25-20,25)	12 (8-16)	11 (8,5-21,5)

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Tabelle 14: Zeitintervalle in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Einleitung bis Wehen [h]	4,0 (2,0-8,5)	5,8 (2,0-12,3)*	3,0 (1,7-7,3)*
Wehen bis Geburt [h]	4,5 (3,0-8,9)	5,2 (3,1-8,9)	4,4 (2,9-8,7)
Einleitung bis Geburt [h]	10,5 (5,6-16,6)	12,6 (7,1-21,3)*	8,0 (5,4-13,5)*
Austreibungsperiode [min]	45 (20-89)	61 (20,5-93,5)	32,5 (15-92,5)
Pressperiode [min]	17 (10-27)	14,5 (9,5-26,25)	18 (10,75-31)
Plazentaperiode [min]	12 (8,25-20,25)	11,5 (6,75-21)	12 (9,75-19)

* p < 0,05

4.1.8 Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden

88% der Patientinnen wurden innerhalb von 24 Stunden nach PGE₂-Gabe vaginal entbunden. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parität oder des Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn (Tabelle 15, Tabelle 16).

Tabelle 15: Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Erfolgreiche Einleitung (vaginal, innerhalb 24 Stunden)	73 (88%)	38 (84%)	35 (92%)

Tabelle 16: Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Erfolgreiche Einleitung (vaginal, innerhalb 24 Stunden)	73 (88%)	32 (82%)	41 (93%)

4.1.9 Uterine Überstimulierung

Polysytolien wurden bei 11%, Dauerkontraktionen bei 2% der Patientinnen beobachtet ohne signifikante Unterschiede bezüglich der Parität oder des Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn (Tabelle 17, Tabelle 18).

Tabelle 17: Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Polysystolien	9 (11%)	7 (16%)	2 (5%)
Dauerkontraktionen	2 (2%)	2 (4%)	0

Tabelle 18: Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Polysystolien	9 (11%)	5 (13)	4 (9%)
Dauerkontraktionen	2 (2%)	1 (3%)	6 (14%)

4.1.10 Wehenhemmende Medikamente

Ein Akuttokolyse wurde bei 7%, eine Dauertokolyse bei 22% der Patientinnen verabreicht. Multiparae erhielten mit 11% signifikant seltener eine Dauertokolyse als Primiparae mit 31% (Tabelle 19). Allerdings war eine Dauertokolyse häufig Voraussetzung für das Legen einer PDA, die bei Primiparae signifikant häufiger verwendet wurde (siehe 4.1.5 Schmerzbehandlung, Tabelle 9).

Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte auf die Gabe von Wehenhemmenden Medikamenten keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 20).

Tabelle 19: Tokolyse in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Akuttokolyse	6 (7%)	3 (7%)	3 (8%)
Dauertokolyse	18 (22%)	14 (31%)*	4 (11%)*

* $p < 0,05$

Tabelle 20: Tokolyse in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Akuttokolyse	6 (7%)	4 (10%)	2 (5%)
Dauertokolyse	18 (22%)	12 (31%)	6 (14%)

4.1.11 Postpartale Komplikationen

Eine postpartale Blutung über 1000 ml trat in 2 Fällen auf. Eine manuelle Nachtastung oder Kürettage war bei 4 Patientinnen nötig. Diese Komplikationen traten alle nur bei Multiparae auf, wobei sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der manuellen Nachtastung oder Kürettage ergab (Tabelle 21). Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte auf das Auftreten von postpartalen Komplikationen keinen Einfluss (Tabelle 22).

Tabelle 21: Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Nachblutung über 1000 ml	2 (2%)	0	2 (5%)
Nachtastung oder Kürettage	4 (5%)	0*	4 (11%)*

* $p < 0,05$

Tabelle 22: Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Nachblutung über 1000 ml	2 (2%)	0	2 (5%)
Nachtastung oder Kürettage	4 (5%)	1 (3%)	3 (7%)

4.1.12 Perinatales Ergebnis

Der mittlere arterielle pH betrug $7,26 \pm 0,08$. 22% der Kinder hatten einen arteriellen pH unter 7,20. 2 Kinder hatten einen arteriellen pH unter 7,10, wobei kein arterieller pH

unter 7,08 auftrat. Kinder von Multiparae hatten mit $7,28 \pm 0,08$ einen signifikant höheren arteriellen pH als Kinder von Erstgebärenden mit $7,24 \pm 0,07$.

Auch der Basenüberschuss zeigte einen signifikanten Zusammenhang zur Parität.

Die klinische Beurteilung der Kinder ergab einen mittleren 5 Minuten APGAR von $9,6 \pm 0,7$ sowie einen mittleren 10 Minuten APGAR von $9,8 \pm 0,4$ ohne Unterschiede bezüglich der Parität der Mütter (Tabelle 23). Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte keinen Einfluss auf das „fetal outcome“ (Tabelle 24).

Tabelle 23: Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit von der Parität

	gesamt	Primiparae	Multiparae
Geburtsgewicht [g]	3235 ± 482	3244 ± 199	3224 ± 468
pHart	$7,26 \pm 0,08$	$7,24 \pm 0,07^*$	$7,28 \pm 0,08^*$
pHart < 7,20	18 (22%)	13 (29%)	5 (13 %)
pHart < 7,10	2 (2%)	2 (4%)	0
BE [mmol/l]	$-5,7 \pm 2,9$	$-6,5 \pm 3,0^{**}$	$-4,8 \pm 2,6^{**}$
BE < -10 mmol/l	10 (12%)	8 (18%)	2 (5%)
APGAR 5 Min	$9,6 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,7$	$9,7 \pm 0,6$
APGAR 5 Min < 7	0	0	0
APGAR 10 Min	$9,8 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,5$	$9,9 \pm 0,3$
APGAR 10 Min < 7	0	0	0

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabelle 24: Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score

	gesamt	Bishop-Score < 4	Bishop-Score > 3
Geburtsgewicht [g]	3235 ± 482	3204 ± 529	3263 ± 440
pHart	7,26 ± 0,08	7,26 ± 0,07	7,25 ± 0,08
pHart < 7,20	18 (21,7%)	7 (18%)	11 (25%)
pHart < 7,10	2 (2%)	2 (5%)	0
BE [mmol/l]	-5,7 ± 2,9	-5,9 ± 3,3	-5,5 ± 2,7
BE < -10 mmol/l	10 (12%)	6 (15%)	4 (9%)
APGAR 5 Min	9,6 ± 0,7	9,6 ± 0,6	9,6 ± 0,7
APGAR 5 Min < 7	0	0	0
APGAR 10 Min	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4
APGAR 10 Min < 7	0	0	0

4.2 Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel ohne vorzeitigem Blasensprung bei unreifem Zervixbefund

4.2.1 Ausgangssituation

70 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien. Bei 11 (16%) Patientinnen war der actim Partus test positiv (phIGFBP-1 positiv), bei 59 (84%) Patientinnen negativ (phIGFBP-1 negativ). Die Patientinnen in beiden Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, Parität und Schwangerschaftsalter (Tabelle 25).

Tabelle 25: Gesamtkollektiv und phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Anzahl der Patientinnen	70	11 (16%)	59 (84%)
Alter [a]	28,7 ± 4,7	29,8 ± 3,2	28,5 ± 5,0
Größe [cm]	168,2 ± 6,2	165,7 ± 4,9	168,6 ± 6,4
Gewicht [kg]	86,3 ± 14,6	83,6 ± 14,3	86,8 ± 14,7
Zustand nach Sectio	5 (7%)	1 (9%)	4 (7%)
Parität	1,7 ± 0,8	1,8 ± 1,0	1,7 ± 0,8
Primiparae	35 (50%)	5 (45%)	30 (51%)
Schwangerschaftsalter [SSW]	39,8 ± 1,7	39,3 ± 2,1	39,9 ± 1,6

4.2.2 Einleitungsindikation

Die häufigste Indikation zur Geburtseinleitung ohne vorzeitigen Blasensprung war mit 47% die Überschreitung des Geburtstermins. Deutlich seltener (10%) waren hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES) der Grund für eine Geburtseinleitung. Weitere Indikationen waren fetale Retardierung (6%), Gestationsdiabetes (6%) sowie eine CTG-Pathologie (1%). Sonstige Indikationen waren eine verminderte Fruchtwassermenge (Oligohydramnion), fetale Makrosomie ohne Gestationsdiabetes, Zustand nach intrauterinem Fruchttod, fetale Fehlbildungen (z.B. multizystische Nierendegeneration). Sonstige mütterliche Erkrankungen und Beschwerden wie z.B. Ödeme, Karpaltunnelsyndrom, Symphysenschmerzen, Atemnot, Übelkeit, Zustand nach tiefer Beinvenentrombose, Mammakarzinom in der Schwangerschaft sowie der ausdrückliche Wunsch der Patientin induzierten eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft.

Dabei zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des phIGFBP-1 bei Einleitungsbeginn (Tabelle 26).

Tabelle 26: Einleitungsindikationen

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Terminüberschreitung	33 (47%)	4 (36%)	29 (49%)
HES	7 (10%)	1 (9%)	6 (10%)
Fetale Retardierung	4 (6%)	2 (18%)	2 (3%)
Gestationsdiabetes	4 (6%)	1 (9%)	3 (5%)
CTG-Pathologie	1 (1%)	0	1 (2%)
Sonstiges	21 (30%)	3 (27%)	18 (31%)

4.2.3 Bishop-Score bei Einleitungsbeginn

Der mittlere Bishop-Score bei Einleitungsbeginn war $2,9 \pm 1,6$ und zeigte keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen.

Bei positivem phIGFBP-1 hatten jedoch mit 27% signifikant weniger Patientinnen einen Bishop-Score < 4 als bei negativen phIGFBP-1 (66%) ($p = 0,017$) (Tabelle 27, Abbildung 4).

Tabelle 27: Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Initialer Bishop-Score	$2,9 \pm 1,6$	$3,6 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,5$
Initialer Bishop-Score < 4	42 (60%)	3 (27%)*	39 (66%)*

* $p < 0,05$

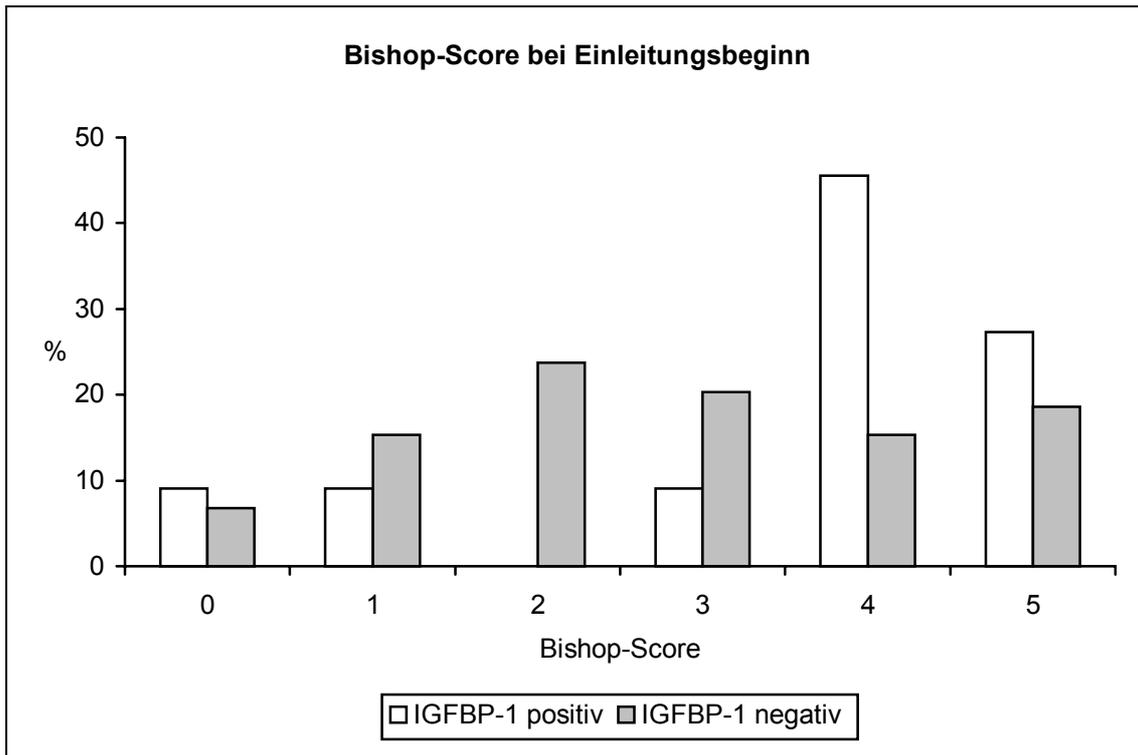


Abbildung 4: Nachweisbarkeit von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret in Abhängigkeit vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn

4.2.4 Prostaglandin-Gel-Applikationen

Mehr als eine Prostaglandingel-Applikation wurde bei 33% der Patientinnen benötigt. Die Anzahl der PGE₂-Vaginalgelapplikationen betrug im Mittel $1,5 \pm 0,9$. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 28).

Tabelle 28: Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Mehrfach PG-E2-Gabe	23 (33%)	4 (36%)	19 (32%)
Anzahl PG-E2-Gaben	$1,5 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,9$

4.2.5 Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf

In der frühen Eröffnungsperiode bis zu einer Muttermundswerte von 3 cm wurde von 81% der Patientinnen kein Oxytozin zur Wehenunterstützung benötigt. Obwohl bei positivem phIGFBP-1-Nachweis alle Patientinnen ohne Oxytozinunterstützung auf 3 cm eröffneten ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Bei der Oxytozinunterstützung und Amniotomie in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 29).

Tabelle 29: Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Muttermundseröffnung auf 3 cm ohne Oxytozin	57 (81%)	11 (100%)	46 (78%)
Oxytozin in der EP	18 (26%)	3 (27%)	15 (25%)
Amniotomie in der EP	4 (6%)	0	4 (7%)
Oxytozin in der AP	20 (29%)	2 (18%)	18 (31%)
Amniotomie in der AP	11 (16%)	3 (27%)	8 (14%)

4.2.6 Schmerzbehandlung

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Schmerzbehandlung zwischen den Gruppen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
PDA	24 (34%)	2 (18%)	22 (37%)
Meptid	13 (19%)	2 (18%)	11 (19%)
Anderes Schmerzmittel	9 (13%)	1 (9%)	8 (14%)
Spasmolytikum supp.	24 (34%)	1 (9%)	23 (39%)
Spasmolytikum i.v.	10 (14%)	1 (9%)	9 (15%)

4.2.7 Geburtsmodus

Alle Patientinnen mit positivem phIGFBP-1 und nur 73% der Patientinnen mit negativem phIGFBP-1 wurden spontan vaginal entbunden. Damit hatten Patientinnen mit positivem phIGFBP-1-Nachweis im Zervikalsekret signifikant häufiger eine Spontangeburt als Patientinnen mit negativem phIGFBP-1-Nachweis.

Bezüglich Sectiorate und Vakuumextraktion lies sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen nachweisen (Tabelle 31).

Tabelle 31: Geburtsmodus in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Spontangeburt	54 (77%)	11 (100%)*	43 (73%)*
Vakuumextraktion	5 (7%)	0	5 (8%)
Sectio	11 (16%)	0	11 (19%)

* $p < 0,05$

4.2.8 Zeitintervalle

Die Zeitintervalle zeigten keine signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Nachweisbarkeit von phIGFBP-1 (Tabelle 32).

Tabelle 32: Zeitintervalle in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Einleitung bis Wehen [h]	6,0 (4,3-9,6)	5,3 (4,5-11,2)	6,1 (4,3-9,6)
Wehen bis Geburt [h]	5,0 (2,6-9,9)	3,4 (1,4-5,9)	5,3 (2,9-11,2)
Einleitung bis Geburt [h]	11,7 (8,2-21,0)	9,1 (6,2-16,0)	12,7 (8,9-21,9)
Austreibungsperiode [min]	36,5 (10-85)	20 (6-31)	39 (10-88)
Pressperiode [min]	12 (6-23)	11 (6-31)	13,5 (5-22)
Plazentaperiode [min]	15 (9-33)	12 (9-23)	16,5 (8-36)

4.2.9 Kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden

Bei positivem phIGFBP-1-Nachweis wurden 91% der Patientinnen, bei negativem phIGFBP-1-Nachweis wurden 68% der Patientinnen innerhalb von 24 Stunden nach PGE₂-Gabe vaginal entbunden. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Tabelle 33).

Tabelle 33: Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Erfolgreiche Einleitung (vaginal, innerhalb 24 Stunden)	50 (71%)	10 (91%)	40 (68%)

4.2.10 Uterine Überstimulierung

Zu Polysystolien kam es bei 21% der Patientinnen. Dauerkontraktionen wurden bei 6% der Patientinnen registriert. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 34).

Tabelle 34: Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Polysystolien	15 (21%)	2 (18%)	13 (22%)
Dauerkontraktionen	4 (6%)	0	4 (7%)

4.2.11 Wehenhemmende Medikamente

Ein Akuttokolyse wurde bei 13%, eine Dauertokolyse bei 46% der Patientinnen verabreicht. Auch wenn keine Patientin mit positivem phIGFBP-1 Nachweis eine Akuttokolyse erhielt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Tokolyse in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Akuttokolyse	9 (13%)	0	9 (15%)
Dauertokolyse	32 (46%)	5 (45%)	27 (46%)

4.2.12 Postpartale Komplikationen

Insgesamt trat nur eine postpartale Blutung über 1000 ml auf. Eine manuelle Nachtastung oder eine Kürettage war in 9% der Fälle nötig. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 36).

Tabelle 36: Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Nachblutung über 1000 ml	1 (1%)	0	1 (2%)
Nachtastung oder Kürettage	6 (9%)	1 (9%)	5 (8%)

4.2.13 Perinatales Ergebnis

Der mittlere arterielle pH betrug $7,23 \pm 0,09$. 35% der Kinder hatten einen arteriellen pH unter 7,20. 6 Kinder hatten einen arteriellen pH unter 7,10, wobei kein arterieller pH unter 7,00 auftrat. Der mittlere Basenüberschuss (BE) im arteriellen Nabelschnurblut betrug $6,5 \pm 3,6$.

Der Nachweis von phosphoryliertem IGFBP-1 in Zervikalsekret bei Einleitungsbeginn hatte keinen Einfluss auf das „fetal outcome“ (Tabelle 37).

Tabelle 37: Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis

	gesamt	phIGFBP-1 positiv	phIGFBP-1 negativ
Geburtsgewicht [g]	3476 ± 574	3577 ± 696	3457 ± 553
pHart	$7,23 \pm 0,09$	$7,27 \pm 0,08$	$7,22 \pm 0,09$
pHart < 7,20	25 (35%)	2 (18%)	23 (39%)
pHart < 7,10	6 (9%)	0	6 (10%)
BE [mmol/l]	$-6,5 \pm 3,6$	$-5,2 \pm 3,2$	$-6,7 \pm 3,6$
BE < -10 mmol/l	14 (20%)	2 (18%)	12 (20%)
APGAR 5 Min	$9,4 \pm 0,9$	$9,6 \pm 0,7$	$9,4 \pm 1,0$
APGAR 5 Min < 7	1 (1%)	0	1 (2%)
APGAR 10 Min	$9,6 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,6$	$9,6 \pm 0,8$
APGAR 10 Min < 7	0	0	0

5 Diskussion

Bedingung für einen physiologischen Geburtsablauf am Termin ist das koordinierte Zusammenwirken von Zervixreifung, Muttermundseröffnung und Wehentätigkeit. Dabei geht die Zervixreifung der Muttermundseröffnung voraus und ist somit eine der Hauptvoraussetzungen für eine erfolgreiche vaginale Entbindung. Dieser Vorgang ist ein multifaktorielles Geschehen bei dem Bindegewebszellen und Entzündungszellen durch Freisetzung von humoralen Mediatoren und Proteasen einen Umbau der Extrazellulärmatrix der Zervix bedingen [12].

Das Ziel einer medikamentösen Geburtseinleitung ist, durch die Beendigung der Schwangerschaft ein besseres perinatales Ergebnis für Mutter und Kind zu erreichen als bei einer abwartenden Haltung [14]. Man kann dabei zwischen fetalen und mütterlichen Indikationen unterscheiden. Die häufigsten fetalen Indikationen sind ein vorzeitiger Blasensprung einhergehend mit einem erhöhten Risiko für eine fetale und maternale Infektion und eine Überschreitung des Geburtstermins die mit einer erhöhten perinatalen Mortalität einhergeht. Die häufigste mütterliche Indikation ist das Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung.

Heutzutage sind Prostaglandine (PGE_2) die Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund, da sie eine Reifung der Zervix induzieren und zusätzlich das Myometrium stimulieren. Derzeitiger Standard bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) ist die intrazervikale Gabe von 0,5 mg PGE_2 -Gel [14].

Das PGE_2 -Vaginalgel ist in Deutschland seit 1997 ab einem Bishop-Score von 4 zugelassen. Hinsichtlich der Pharmakokinetik verhalten sich intrazervikale und vaginale PGE_2 -Gelgabe ähnlich. Der Vorteil der vaginalen Applikation liegt im weniger invasiven und damit für die Patientin akzeptableren Vorgehen.

Kemp et al. konnten in einer prospektiv randomisierten Multizenterstudie bei einem Bishop-Score von 3 und 4 einen Wirkungsvorteil des 2 mg PGE_2 -Vaginalgel gegenüber der intrazervikalen 0,5 mg PGE_2 -Gelapplikation nachweisen, die Rate uteriner Überstimulierungen war dabei nicht erhöht [30]. Corrado et al. konnten in einer Studie mit 233 Patientinnen bei einem Bishop-Score ≤ 5 keinen Unterschied zwischen dem 1 mg PGE_2 -Vaginalgel und der intrazervikalen 0,5 mg PGE_2 -Gelapplikation nachweisen. Auch bei einem Bishop-Score < 4 gab es keine Unterschiede zwischen den

Applikationsformen [42]. Irion et al. wiesen in einer Studie mit 247 Patientinnen eine höhere Effektivität des 2 mg PGE₂-Vaginalgels gegenüber dem 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel bei einem Bishop-Score von ≤ 4 nach [31]. Auch kann mit der 2 mg Dosierung bei unreifem Zervixbefund und Erstgebärenden ein signifikant besseres Einleitungsergebnis erreicht werden als mit dem 1 mg PGE₂-Vaginalgel [43].

Da aufgrund dieser Studien bei unreifem Zervixbefund die Applikation von 2 mg PGE₂-Vaginalgel zur Geburtseinleitung der Applikation von 1 mg PGE₂-Vaginalgel und 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel überlegen erscheint wurde in dieser Studie in jedem Fall das 2 mg PGE₂-Vaginalgel verwendet.

Es gibt nur wenige Studien die die Effektivität des 2 mg PGE₂-Vaginalgels bei einem Bishop-Score ≤ 5 nachweisen. Ein Ziel unserer Studie war zu überprüfen, ob unser Vorgehen der Geburtseinleitung nach 12 Stunden mit 2 mg PGE₂-Gel intravaginal bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) eine effektive und sichere Methode darstellt.

Eine der häufigsten Indikationen zur Geburtseinleitung ist der vorzeitige Blasensprung. Das Risiko eines Amnioninfektionssyndroms nach vorzeitigem Blasensprung hängt entscheidend von der Länge des Intervalls zwischen Blasensprung und Geburt ab. Die Rate infektionsassoziierter maternaler und fetaler Komplikationen verdoppelt sich bei Weheneintritt 7 bis 12 Stunden nach vorzeitigem Blasensprung im Vergleich zum Einsetzen muttermundswirksamer Wehen innerhalb von 6 Stunden. Zwölf Stunden nach Blasensprung steigt die Komplikationsrate sogar um das 3- bis 5-fache an [39].

Daher ist in diesem Fall das Zeitintervall von der Geburtseinleitung bis zur Entbindung entscheidend. In unserer Studie betrug dieses im Median 10,5 Stunden. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der Parität und des initialen Bishop-Scores. Multiparae wurden mit 8,0 Stunden signifikant schneller entbunden als Primiparae mit 13,3 Stunden ($p < 0,01$). Auch der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn hatte einen Einfluss auf die Zeit bis zur Geburt. Patientinnen mit einem Bishop-Score > 3 wurden mit 8,0 Stunden signifikant schneller entbunden als Patientinnen mit einem Bishop-Score < 4 mit 12,6 Stunden ($p < 0,05$). Dabei zeigte sich jedoch, dass bei Multiparae nur das Zeitintervall von Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit bis zur Geburt signifikant kürzer war als bei Primiparae ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu war bei Patientinnen mit einem Bishop-Score > 3 nur das Zeitintervall vom Einleitungsbeginn bis zum Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit signifikant kürzer als bei Patientinnen mit einem Bishop-

Score < 4 ($p < 0,05$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Zeitintervall vom Einleitungsbeginn bis zum Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit vor allem vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn abhängig ist und die Zeit danach bis zur Geburt vor allem durch die Parität beeinflusst wird (Tabelle 13, Tabelle 14).

In unserer Studie führte die Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-Vaginalgel bei Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung trotz unreifem Zervixbefund in einem hohen Prozentsatz (88%) innerhalb von 24 h zu einer vaginalen Entbindung (Tabelle 15, Tabelle 16). Auch ohne vorzeitigen Blasensprung betrug die Rate an erfolgreichen Geburtseinleitungen immerhin noch 71% (Tabelle 33). Dies entspricht den Raten an erfolgreicher Geburtseinleitung mit 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel bei unreifer Zervix in der Literatur mit einer vaginalen Entbindungsrate von 64 – 86% [44, 30]. Dabei zeigten sich jedoch in unserer Studie bei vorzeitigem Blasensprung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parität oder des initialen Bishop-Scores, was sicherlich an der geringen Fallzahl liegt.

In diesem Kollektiv zeigte sich, dass vor allem die Parität einen Einfluss auf den Verlauf der Geburt hat. So benötigten Multiparae seltener Oxytozin in der frühen Eröffnungsperiode und in der Austreibungsperiode. Zur Schmerzbehandlung wurde seltener eine PDA gelegt, womit auch seltener eine Dauertokolyse verabreicht wurde, die häufig Voraussetzung für das Legen einer PDA ist. Auch hatten Multiparae häufiger eine Spontangeburt als Primiparae. Postpartale Komplikationen traten nur bei Multiparae auf, wobei sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der manuellen Nachtastung oder Kürettage ergab. Die Parität hatte beim perinatalen Ergebnis einen Einfluss auf den arteriellen pH und den Basenüberschuss. Diese Werte waren bei Multiparae signifikant höher. Die Azidämierate ($\text{pHart} < 7,20$ bzw. $\text{pHart} < 7,10$) und die klinische Beurteilung der Kinder zeigten jedoch keine Abhängigkeit zur Parität.

Demgegenüber hatte der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn nur einen Einfluss auf den Geburtsbeginn. Bei einem Bishop-Score > 3 wurde in der frühen Eröffnungsperiode bis zu einer Muttermundweite von 3 cm signifikant seltener Oxytozin verabreicht (Tabelle 8). Für die Verwendung von Oxytozin in der Austreibungsperiode, bei der Schmerzbehandlung, der Verwendung von Tokolyse, des Geburtsmodus, der postpartalen Komplikationen und das perinatalen Ergebnisses zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn.

Für die Effektivität einer Geburtseinleitung scheint bei unreifem Zervixbefund der Bishop-Score keine so große Rolle zu spielen wie die Parität [45]. Multiparae haben ein besseres Ansprechen auf PGE₂ als Primiparae [46]. Warum die Parität für die Geburt und die Geburtseinleitung so entscheidend ist, ist nicht abschließend geklärt. Ein Grund könnte die höhere Konzentration der Metaboliten von PGE₂ und PGF_{2α} im Plasma von Multiparae am Ende der Schwangerschaft sein [47].

Die Wirksamkeit einer Geburtseinleitung hängt vor allem von der Dauer der Schwangerschaft und dem Reifezustand der Zervix ab [13, 48], die beide mit der Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber Wehenmitteln korrelieren. Eine Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ist häufig frustan, dementsprechend ist die Rate operativer Geburtsbeendigung hoch [14]. Bei vaginalen Entbindungen kommt es in diesen Fällen aufgrund der fehlenden Geburtsbereitschaft des Uterus nicht selten zu protrahierten Geburtsverläufen. Deshalb ist in diesen Fällen die Indikation besonders streng zu stellen. Um den Erfolg einer Geburtseinleitung klinisch abzuschätzen wird die Zervixreife mit dem Bishop-Score beurteilt [13]. Da aber die Beurteilung der Zervix mittels vaginaler Untersuchung ein subjektives Verfahren darstellt, resultiert hieraus eine starke Untersucherabhängigkeit. Sensitivere und objektivere Selektionskriterien die über das Schwangerschaftsalter und den Bishop-Score hinausgehen wären deshalb wünschenswert. Möglicherweise kann der Nachweis von fetalem Fibronektin ein Entscheidungskriterium zur Geburtseinleitung sein [49, 50]. Fibronektin wird bei vorzeitiger Wehentätigkeit aus den Deziduazellen freigesetzt [51], so dass ein Nachweis im Zervikalsekret einen günstigen prognostischen Parameter zur Geburtseinleitung darzustellen scheint [52, 53]. Ebenso wird phosphoryliertes Insulin-like growth factor binding protein 1 (phIGFBP-1) unter der Geburt aus Deziduazellen freigesetzt [35]. Entsprechend könnte auch der Nachweis von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret einen praediktiven Wert für die Geburtseinleitung besitzen [36].

Nuutilla et al. fanden bei reifer Zervix (Bishop-Score > 5) mit einem Median von 27,0 µg/l eine signifikant höhere zervikale phosphorylierte IGFBP-1 Konzentration als bei Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) mit einem Median von 6,6 µg/l. Der actim Partus test zeigt ein positives Ergebnis erst über einer Konzentration von 10 µg/l phIGFBP-1 an. Dies erklärt möglicherweise die niedrige Rate von 16% positiven Testergebnissen in unserer Studie, da alle Patientinnen einen initialen Bishop-Score von

≤ 5 aufwiesen (Tabelle 25). Schaut man sich die Verteilung des Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn an (Abbildung 4), so zeigt sich, dass bei positivem actim Partus test signifikant mehr Patientinnen einen Bishop-Score von 4 oder 5 aufwiesen. Aufgrund der geringen Fallzahl und der niedrigen Rate an positiven phIGFBP-1 zeigte sich jedoch keine Signifikanz der Mittelwerte des Bishop-Scores zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 27).

Interessante Ergebnisse zeigt der Verlauf der Geburtseinleitung. So benötigte keine Patientin mit positivem phIGFBP-1-Nachweis eine Oxytozinunterstützung zur Muttermundseröffnung auf 3 cm. Bei negativem phIGFBP-1-Nachweis waren dies immerhin 22%. Aufgrund der geringen Fallzahl ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 29).

Ziel der Studie war zu untersuchen, ob sich anhand des Nachweises von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret eine Vorhersage über den Erfolg einer Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score ≤ 5) mit 2 mg PGE₂-Gel intravaginal treffen lässt. Definiert man eine erfolgreiche Geburtseinleitung als solche die zu einer vaginalen Entbindung innerhalb von 24 Stunden führt, so lässt sich ein prädiktiver Wert durch den actim Partus test in diesem Kollektiv nicht nachweisen. Dies resultiert möglicherweise einerseits aus der zu hohen Nachweisgrenze des Tests ($> 10 \mu\text{g/l}$), andererseits aus der geringen Fallzahl. Wenn man die 24 Stunden Grenze außer Acht lässt, zeigt sich eine signifikant höhere Spontangeburt rate (Tabelle 31). Eine Tendenz zu einem schnelleren Geburtsverlauf bei positivem actim Partus test lässt sich aus unserer Studie sicherlich erkennen, auch wenn sich keine statistischen Signifikanzen nachweisen lassen (Tabelle 32).

6 Zusammenfassung

Das Ziel einer medikamentösen Geburtseinleitung ist, durch die Beendigung der Schwangerschaft ein besseres perinatales Ergebnis für Mutter und Kind zu erreichen als bei einer abwartenden Haltung. Da bei unreifem Zervixbefund die Applikation von 2 mg PGE₂-Vaginalgel der Applikation von 1 mg PGE₂-Vaginalgel und 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel überlegen erscheint wurde in dieser Studie überprüft, ob die Geburtseinleitung nach 12 Stunden mit 2 mg PGE₂-Gel intravaginal bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) eine effektive und sichere Methode darstellt. Die Geburtseinleitung mit 2 mg PGE₂-Vaginalgel führte bei Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung trotz unreifem Zervixbefund in einem hohen Prozentsatz (88%) innerhalb von 24 h zu einer vaginalen Entbindung. Dabei zeigte sich vor allem der Einfluss der Parität auf die Wirksamkeit der Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund.

Der Nachweis von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret scheint einen prädiktiven Wert für den Erfolg einer Geburtseinleitung zu besitzen. Es zeigte sich bei positivem actim Partus test eine signifikant höhere Spontangeburtssrate. Auch korreliert der actim Partus test mit dem Bishop-Score bei Einleitungsbeginn. Es ließen sich jedoch keine signifikant höheren vaginalen Entbindungsraten im 24 Stunden-Intervall nachweisen. Dies ist möglicherweise mit der kleinen Fallzahl erklärbar. Somit scheint der actim Partus test mit der hohen Nachweisgrenze von 10 µg/l phosphoryliertem IGFBP-1 zur Abschätzung des Erfolges einer Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund nur bedingt geeignet zu sein. Zukünftige Studien zur Geburtseinleitung mit Prostaglandin-E₂-Vaginalgel bei unreifem Zervixbefund sollten mit einer Quantifizierung des phosphorylierten IGFBP-1 im Zervikalsekret durchgeführt werden um einen optimale Schwellenwert für die Entwicklung eines Schnelltests für die klinische Praxis zu ermitteln.

7 Abkürzungen

AP	Austreibungsperiode
BE	Basenüberschuss (Base excess)
BS	Blasensprung
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokogramm
EP	Eröffnungsperiode
HELLP	H emolysis, E levated L iver enzymes, L ow P latelets
HES	H ypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
IGFBP-1	I nsulin-like G rowth F actor B inding P rotein-1
i.v.	intravenös
MBU	Mikroblutuntersuchung
pHart	arterieller Nabelschnur pH
PDA	Periduralanästhesie
PG	Prostaglandin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
phIGFBP-1	phosphoryliertes IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1)
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswochen, gerechnet nach der letzten Periodenblutung
supp.	Suppositorium
vag.	vaginal

8 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1:	Bishop-Score.....	3
Tabelle 2:	Gesamtkollektiv und Parität.....	21
Tabelle 3:	Gesamtkollektiv und Bishop-Score	22
Tabelle 4:	Zusammenhang zwischen Bishop-Score und Parität.....	22
Tabelle 5:	Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit von der Parität	23
Tabelle 6:	Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score.....	23
Tabelle 7:	Oxytozingabe im Geburtsverlauf in Abhängigkeit von der Parität	23
Tabelle 8:	Oxytozingabe im Geburtsverlauf in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score.....	24
Tabelle 9:	Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit von der Parität ..	24
Tabelle 10:	Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score.....	25
Tabelle 11:	Geburtsmodus in Abhängigkeit von der Parität.....	25
Tabelle 12:	Geburtsmodus in Abhängigkeit vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn	25
Tabelle 13:	Zeitintervalle in Abhängigkeit von der Parität.....	26
Tabelle 14:	Zeitintervalle in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score	27
Tabelle 15:	Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit von der Parität	27
Tabelle 16:	Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score ...	27
Tabelle 17:	Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit von der Parität.....	28
Tabelle 18:	Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score	28
Tabelle 19:	Tokolyse in Abhängigkeit von der Parität	28
Tabelle 20:	Tokolyse in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score.....	29
Tabelle 21:	Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit von der Parität	29
Tabelle 22:	Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score	29
Tabelle 23:	Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit von der Parität	30

Tabelle 24:	Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit vom initialen Bishop-Score.....	31
Tabelle 25:	Gesamtkollektiv und phIGFBP-1-Nachweis	32
Tabelle 26:	Einleitungsindikationen	33
Tabelle 27:	Bishop-Scores bei Einleitungsbeginn in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	33
Tabelle 28:	Mehrfache Prostaglandin-Applikationen in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	34
Tabelle 29:	Oxytozingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	35
Tabelle 30:	Schmerzbehandlung und Spasmolyse in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	36
Tabelle 31:	Geburtsmodus in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis	36
Tabelle 32:	Zeitintervalle in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis	37
Tabelle 33:	Erfolgreiche Einleitung in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis ...	37
Tabelle 34:	Uterine Überstimulierung in Abhängigkeit vom phIGFBP-1- Nachweis.....	38
Tabelle 35:	Tokolyse in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	38
Tabelle 36:	Postpartale Komplikationen in Abhängigkeit vom phIGFBP-1- Nachweis.....	38
Tabelle 37:	Perinatales Ergebnis in Abhängigkeit vom phIGFBP-1-Nachweis.....	39
Abbildung 1:	Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix [14].....	7
Abbildung 2:	actim Partus Teststreifen mit negativem Testergebnis	17
Abbildung 3:	actim Partus Teststreifen mit positivem Testergebnis	17
Abbildung 4:	Nachweisbarkeit von phosphoryliertem IGFBP-1 im Zervikalsekret in Abhängigkeit vom Bishop-Score bei Einleitungsbeginn.....	34

9 Literatur

1. Norwitz, E. R., Robinson, J. N., Challis, J. R. The control of labor. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 660-666
2. Carbillon, L., Uzan, M., Challier, J. C., Merviel, P., Uzan, S. Fetal-placental and decidual-placental units: role of endocrine and paracrine regulations in parturition. *Fetal Diagn. Ther.* 2000; 15: 308-318
3. Winkler, M., Rath, W. Zervixreifung und Muttermunderöffnung - Ein molekularer Vorgang. *Gynäkologe* 2001; 34: 510-520
4. Tanaka, K., Nakamura, T., Takagaki, K., Funahashi, M., Saito, Y., Endo, M. Regulation of hyaluronate metabolism by progesterone in cultured fibroblasts from the human uterine cervix. *FEBS Lett.* 1997; 402: 223-226
5. Ogawa, M., Hiramio, H., Tsubaki, H., Kodama, H., Tanaka, T. The role of cytokines in cervical ripening: Correlations between the concentrations of cytokines and hyaluronic acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 105-110
6. Leppert, P. C. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995; 38: 267-279
7. Kelly, R. W. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J. Reprod. Immunol.* 2002; 57: 217-224
8. Denison, F. C., Calder, A. A., Kelly, R. W. The action of prostaglandin E₂ on the human cervix: Stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 614-619

9. Keelan, J., Blumenstein, M., Helliwell, R., Sato, T., MArvin, K., Mitchell, M. Cytokines, Prostaglandins and Parturition - A Review. *Placenta* 2003; 24, Suppl. A: 33-46
10. Kemp, B., Menon, R., Fortunato, S. J., Winkler, M., Maul, H., Rath, W. Quantitation and localization of inflammatory cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in the lower uterine segment during cervical dilatation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2002; 19: 215-219
11. Winkler, M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 110: 118-123
12. Lengyel, E., Pildner von Steinburg, S. Die Physiologie der Zervixreifung. *Gynäkologe* 2001; 34: 708-714
13. Bishop, E. H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964; 24: 266-268
14. Husslein, P., Egarter, C. Geburtseinleitung. In: Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K. T. M. *Geburtshilfe.* 2000; 665-676
15. Winkler, M., Rath, W. Medikamentöse Geburtseinleitung - Indikationen und Methoden. *Gynäkologe* 1998; 32: 562-575
16. MacKenzie, I. Z., Bradley, S., Embrey, M. P. Vaginal prostaglandins and labour induction for patients previously delivered by caesarean section. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1984; 91: 7-10
17. Rath, W., Osmers, H. W., Stuhlsatz, H. W., Adelman-Grill, B. C. Biochemische Grundlagen der Zervixreifung und Muttermundseröffnung. *Z. Geburtshilfe Perinatol.* 1994; 198: 186-195

18. Rath, W. Medikamentöse Geburtseinleitung mit Oxytocin und Prostaglandinen - ein kurzer historischer Abriß. In: Rath, W. Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung. 1996; 2: 11-14
19. Husslein, P. Die Bedeutung von Oxytocin und Prostaglandinen für den Geburtsmechanismus beim Menschen. klin. Wschr. 1984; 96: 155-172
20. Conrad, J. T., Ueland, K. Reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by prostaglandin E2. Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; 126: 218-223
21. Garfield, R. E., Kannan, M. S., Daniel, E. E. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. Am. J. Physiol. 1980; 238: C81-C89
22. Egarter, C. H., Husslein, P. Biochemistry of myometrial contractility. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1992; 6: 755-769
23. Karim, S., Sharma, S. Oral administration of prostaglandins for induction of labour. Br. Med. J. 1971; 1: 260
24. Schneider, K. T. M., Luftner, D., Rath, W. Geburtseinleitung mit Prostaglandinen - Nutzen und Risiken. In: Rath, W. Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung. 1996; 2: 63-83
25. Keirse, MJ. Therapeutic use of prostaglandins. Baillière's clinical obstetrics and gynecology. Prostaglandins 1992; 6: 787-807
26. Goeschen, K. Wie sollten Prostaglandine zur Geburtseinleitung verwendet werden? Gynäkologe 1994; 2: 29
27. Denmark, D., Dietl, J., Hickl, E., et al. Empfehlungen für die Anwendung von Prostaglandinen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Frauenarzt 1995; 35: 112-113

28. Husslein, P. Prostaglandine zur Geburtseinleitung: Gel oder Tablette? *Gynäkologe* 1996; 29: 194-199
29. Wikland, M., Lindblom, B., Wiqvist, N. Myometrial response to prostaglandins during labor. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1984; 17: 131-138
30. Kemp, B., Winkler, M., Rath, W. Induction of labor by prostaglandin E₂ in relation to the Bishop score. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000; 71: 13-17
31. Irion, O., Pedrazzoli, J., Mermillod, B. A Randomized Trial Comparing Vaginal and Cervical Prostaglandin Gel for Cervical Ripening and Labor Induction. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91: 65-71
32. Rath, W., Kemp, B., Heyl, W. Prostaglandin-E₂-Vaginalgel versus Intrazervikalgel und Vaginaltablette in Abhängigkeit vom Zervixstatus - Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Multizenterstudie zur Geburtseinleitung. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1999; 59: 323-329
33. Selo-Ojeme, D. O., Ayida, G. A. Uterin rupture after a single vaginal 2 mg prostaglandin gel application in a primiparous woman. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 101: 87-88
34. Westwood, M. Role of insulin-like growth factor binding protein 1 in human pregnancy. *Rev. Reprod.* 1999; 4: 160-167
35. Kekki, M., Kurki, T., Kärkkäinen, T., Hiilesmaa, V., Paavonen, J., Rutanen, E.-M. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001; 80: 546-551
36. Nuutila, M., Hiilesmaa, V., Karkkainen, T., Ylikorkala, O., Rutanen, E. M. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94: 243-249

37. Lembed, A., Eroglu, D., Ergin, T., Kuscu, E., Zeyneloglu, S., Bartioglu, S., Haberal, A. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81: 706-712
38. Reisenberger, K., Husslein, P. Vorzeitiger Blasensprung am Termin. In: Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K. T. M. *Geburtshilfe.* 2000; 677-683
39. Wischnik, A., Rath, W. Indikationen zur Geburtseinleitung unter besonderer Berücksichtigung der Prostaglandine. In: Rath, W. *Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung.* 1996; 2: 47-61
40. Ragosch, V., Dudenhausen, W., Grauel, L., Schneider, K. T. M., Vetter, K., Weitzel, H. Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. *Frauenarzt* 2000; 41: 271-272
41. Gnirs, J. Intrapartale Asphyxie. In: Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K. T. M. *Geburtshilfe.* 2000; 653-664
42. Corrado, F., Cannata M.L., Facciola, G., Carlo Stella, N. Intravaginal vs. intracervical PGE₂ gel first application for labor induction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 75: 195-197
43. Walton, S. M., Maresh, M. J., Murray, A., Read, M. D., Walker, J. J. Induction of labour with prostaglandin gel in patients with unfavourable cervixes. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 1992; 19: 5-8
44. Kieback, D. G., Zahradnik, H. P., Quaas, L., Kroner-Fehmel, E. E., Lippert, T. H. Clinical evaluation of endocervical prostaglandin E₂-triacetin-gel for preinduction cervical softening in pregnant women at term. *Prostaglandins* 1986; 32: 81-85

45. Bortolus, R. Determinants of response to intracervical prostaglandin E2 for cervical ripening. Gruppo di Studio sull'Induzione del Travaglio di Parto. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999; 87: 137-141
46. MacKenzie, I. Z., Embrey, M. P. The influence of pre-induction vaginal prostaglandin E2 gel upon subsequent labour. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1978; 85: 657-661
47. Johnston, T. A., Greer, I. A., Kelly, R. W., Calder, A. A. Plasma prostaglandin metabolite concentrations in normal and dysfunctional labour. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1993; 100: 483-488
48. Husslein, P. Geburtseinleitung. In: Martius, G. Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 1. 1992; 137-146
49. Ahner, R., Egarter, C., Kiss, H., Heinzl, K., Zeillinger, R., Schatten, C., Dormeier, A., Husslein, P. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1513-1517
50. Garite, T. J., Casal, D., Garcia-Alonso, A., Kreaden, U., Jimenez, G., Ayala, J., Reibold, T. Fetal fibronectin: A new tool for the prediction of successful induction of labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175: 1516-1521
51. Lockwood, C. J., Senyei, A. E., Dische, M. R., Casal, D., Shah, K. D., Thung, S. N., Jones, L., Deligdisch, L., Garite, T. J. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 669
52. Ojutiku, D., Jones, G., Bewley, S. Quantitative foetal fibronectin as a predictor of successful induction of labour in post-date pregnancies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002; 101: 143-146

53. Kiss, H., Ahner, R., Hohlagschwandtner, M., Leitich, H., Husslein, P. Fetal fibronectin as a predictor of term labor: a literature review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 3-7

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Johannes Dietl danke ich für die Ermöglichung der Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Würzburg.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Müller danke ich für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung.

Meinen Kollegen danke ich für die Unterstützung der Studie, insbesondere für die Durchführung der Tests im Bereitschaftsdienst.

Herrn Dr. med. Lorenz Rieger danke ich für das Korrekturlesen und die vielen Anregungen.

Meiner Frau Dr. Anna Bernar danke ich für die viele Geduld und Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thomas Bernar, geb. Praxl
Anschrift: Hermann-Zürlein-Str. 8
97076 Würzburg
Geburtsdatum: 28.03.1970
Geburtsort: Passau
Familienstand: verheiratet, drei Kinder

Schulausbildung

1976 - 1980 Grundschole Waldkirchen
1980 - 1989 Johannes-Gutenberg-Gymnasium Waldkirchen
1989 Allgemeine Hochschulreife

Ersatzdienst

06/1989 - 10/1990 Individuelle-Schwerbehinderten-Betreuung

Hochschulausbildung

1991 - 1998 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
09/1993 Ärztliche Vorprüfung
03/1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

10/1997 - 02/1998 Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg
02/1997 - 06/1998 Gynäkologie und Geburtshilfe, Missionsärztliche Klinik Würzburg
06/1998 - 09/1998 Chirurgie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Klinische Tätigkeit

11/1998 - 01/1999 Arzt im Praktikum, Rot-Kreuz Klinik, Würzburg
03/1999 - 06/2001 Arzt im Praktikum, Frauenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Seit 06/2001 Assistenzarzt, Frauenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Würzburg, den 02.06.2004

