

Aus dem Institut für Gesundheitswissenschaften

Abteilung Hebammenwissenschaft

**Retrospektive Datenanalyse der Geburtseinleitungen  
mittels Wehencocktail an der Universitäts-Frauenklinik  
Tübingen:  
Fördert der Einsatz des Wehencocktails als erste  
Einleitungsmaßnahme die spontane Geburt?**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Hoffmann, Dorothee Marie-Christine**

**2021**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Abele
2. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation:	28.05.2021
----------------------	------------

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Theorie des Geburtsbeginns .....	3
1.2 Ziel und Indikationen der Geburtseinleitung .....	6
1.3 Methoden der Geburtseinleitung .....	9
1.3.1 Prostaglandinderivate.....	11
1.3.1.1 Prostaglandin E <sub>1</sub> .....	12
1.3.1.2 Prostaglandin E <sub>2</sub> .....	13
1.3.2 Oxytocin .....	14
1.3.3 Mechanische Verfahren.....	15
1.3.4 Wehencocktail .....	17
1.4 Methoden der Geburtsüberwachung .....	19
1.5 Einleitungsschema der Universitätsklinik Tübingen.....	21
1.6 Fragestellung der Dissertation.....	22
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Patientenkollektiv .....	24
2.1.1 Anamnestische Daten der Mütter .....	24
2.1.2 Einleitungsspezifische Daten.....	25
2.1.3 Geburtsspezifische Daten .....	25
2.1.4 Kindliche Daten .....	25
2.2 Statistische Methoden .....	25
3 Ergebnisse .....	29

3.1	Anwendung der Einleitungsmethoden .....	29
3.2	Charakterisierung des Untersuchungskollektivs .....	30
3.2.1	Alter der Patientinnen bei Einleitung .....	30
3.2.2	BMI der Patientinnen .....	31
3.2.3	Gravidität und Parität.....	31
3.2.4	Anzahl der Einleitungsversuche .....	33
3.2.5	Gestationsalter bei Einleitung.....	34
3.2.6	Einleitungsindikationen.....	34
3.2.7	Bishop-Score.....	37
3.2.8	Anzahl der Wehen im CTG vor Einleitungsversuch.....	37
3.3	Univariate Analyse des mütterlichen und kindlichen Outcomes nach Anwendung des Wehencocktails.....	38
3.3.1	Zeit zwischen Einleitung und Entbindung .....	38
3.3.2	Dauer des Klinikaufenthalts.....	39
3.3.3	Geburtsmodus.....	39
3.3.3.1	Entbindungsmodus nach einem Einleitungsversuch .....	40
3.3.3.2	Geburtsmodus im Zustand nach Sectio.....	41
3.3.4	APGAR Wert (5 Minuten) .....	42
3.3.5	Arterieller pH-Wert.....	42
3.3.6	Komplikationen.....	43
3.4	Multivariate Analyse des Effekts des Wehencocktails.....	44
3.4.1	Multivariates Modell - Erstparität .....	47
3.4.2	Multivariates Modell - Multiparität .....	51
4	Diskussion .....	55
4.1	Ziel der Dissertation.....	55
4.2	Ergebnisse im Kontext der Literatur .....	58

4.3	Grenzen, Probleme und Bias der Methodik und der statistischen Auswertung .....	64
4.4	Schlussfolgerung und Fazit für die Praxis .....	65
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	67
6	Anhang.....	69
6.1	Ergänzende multivariate Modelle - Erstparität.....	69
6.1.1	Anzahl der Einleitungsversuche .....	69
6.1.2	Zeit zwischen Einleitung und Entbindung.....	69
6.1.3	Klinikaufenthalt .....	70
6.1.4	APGAR Wert (5 Minuten) .....	70
6.1.5	Arterieller pH-Wert.....	71
6.1.6	Komplikationen.....	71
6.2	Ergänzende multivariate Modelle - Multiparität.....	72
6.2.1	Anzahl der Einleitungsversuche .....	72
6.2.2	Zeit zwischen Einleitung und Geburt.....	73
6.2.3	Klinikaufenthalt .....	73
6.2.4	APGAR Wert (5 Minuten) .....	74
6.2.5	Arterieller pH Wert.....	74
6.2.6	Komplikationen.....	75
	Literaturverzeichnis .....	77
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	85

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bishop-Score zur Objektivierung der Zervixreife .....	10
Tabelle 2: Gesamtkollektiv .....	29
Tabelle 3: Anwendung der Einleitungsmethoden .....	30
Tabelle 4: Alter der Patientinnen bei Einleitung.....	31
Tabelle 5: BMI vor Schwangerschaft in kg/m <sup>2</sup> .....	31
Tabelle 6: Gravität und Parität .....	32
Tabelle 7: Einleitungsmethode bei Erst- oder Multiparität .....	32
Tabelle 8: Geburtsmodi vorheriger Geburten .....	33
Tabelle 9: Anzahl der Einleitungsversuche .....	34
Tabelle 10: Gestationsalter bei Einleitung in Tagen .....	34
Tabelle 11: Einleitungsindikation beim ersten Einleitungsversuch .....	35
Tabelle 12: Bishop Score .....	37
Tabelle 13: Anzahl der Wehen vor Einleitungsversuch .....	38
Tabelle 14: Zeit zwischen Einleitung und Entbindung in Stunden - univariat ...	39
Tabelle 15: Dauer des Klinikaufenthalts in Stunden - univariat .....	39
Tabelle 16: Geburtsmodus - univariat .....	40
Tabelle 17: Entbindungsmodus nach einem Einleitungsversuch - univariat.....	40
Tabelle 18: Geburtsmodus im Zustand nach Sectio - univariat .....	41
Tabelle 19: APGAR Wert (5 Minuten) - univariat.....	42
Tabelle 20: Azidose - univariat .....	43
Tabelle 21: Arterieller pH-Wert - univariat .....	43
Tabelle 22: Komplikationen - univariat .....	44
Tabelle 23: Übersicht der univariaten Auswertung .....	44
Tabelle 24: Übersicht der Charakterisierung .....	45
Tabelle 25: Multivariates Modell - Erstparität.....	48
Tabelle 26: Spontanpartus - Erstparität - multivariat .....	51
Tabelle 27: Multivariates Modell - Multiparität .....	52
Tabelle 28: Spontanpartus - Multigravidae - multivariat .....	54
Tabelle 29: Anzahl Einleitungsversuche – Erstparität - multivariat.....	69
Tabelle 30: Zeit zw. Einleitung und Entbindung – Erstparität - multivariat.....	70
Tabelle 31: Klinikaufenthalt – Erstparität - multivariat.....	70

Tabelle 32: APGAR Wert (5 Minuten) – Erstparität - multivariat.....	71
Tabelle 33: Arterieller-pH Wert – Erstparität - multivariat .....	71
Tabelle 34: Komplikationen – Erstparität - multivariat .....	72
Tabelle 35: Anzahl Einleitungsversuche – Multiparität - multivariat.....	73
Tabelle 36: Zeit zwischen Einleitung und Geburt – Multigravidae - multivariat.	73
Tabelle 37: Klinikaufenthalt – Multiparität - multivariat .....	74
Tabelle 38: APGAR – Multiparität - multivariat .....	74
Tabelle 39: Arterieller pH-Wert – Multiparität - multivariat .....	75
Tabelle 40: Komplikationen – Multiparität - multivariat .....	76

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Regulation der uterinen Aktivität.....	3
---	---

## Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CTG	Cardiotocography
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
HH-NNR-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HSE	Hypertensive Schwangerschafts Erkrankungen
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IUGR	Intrauterine growth retardation
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
UFK	Universitäts-Frauenklinik

## 1 Einleitung

Die Geburtseinleitung ist weltweit eine der häufigsten Interventionen in der Geburtshilfe (Wing, 2000). Laut Bundesauswertung des Erfassungsjahrs 2017 werden 21,7% aller Geburten medizinisch eingeleitet (IQTIG, 2018). In Kliniken, in denen Schwangere mit hohem Risikoprofil entbinden, das betrifft vor allem Universitätskliniken und Kliniken mit Perinatalzentrum Level I, kann die Rate sogar bis zu 25% betragen (Rath und Zahradnik, 2004). Mit der Geburtseinleitung wird das Ziel verfolgt, im Gegensatz zum abwartenden Vorgehen, ein besseres mütterliches und/oder kindliches »Outcome« zu erzielen (Egarter und Schatten, 2003). Die Indikation zur Geburtseinleitung ist jedoch aufgrund der vielzähligen Einflussfaktoren (Dauer der Schwangerschaft, Zervixreife, zugrunde liegende maternale oder fetale Pathologie etc.), den individuellen Voraussetzungen von Mutter und Ungeborenem und der schlechten Vorhersagbarkeit des individuellen Verlaufes, unter Einbeziehung möglicher Nebenwirkungen, stets eine große Herausforderung (Schaefer und Zahradnik, 2003). Weltweit sind die Empfehlungen zum Vorgehen und insbesondere bei der Wahl der individuell geeigneten Geburtseinleitungsmethode heterogen, was erheblichen Raum für Verunsicherungen in diesem Prozess erlaubt. Dokumentiert wird dies durch eine breite Datenlage in der Literatur.

Im Februar 2020 wurde von den öffentlichen Medien erneut die Diskussion um den strittigen Einsatz des Medikaments Misoprostol (Cytotec®) zur Geburtseinleitung aufgenommen. Im Vordergrund standen die fehlende Zulassung und die mit dem Medikament verbundenen Komplikationen (BfArM, 2020). Diese Diskussion zeigt deutlich, dass die Geburtseinleitung stets ein sensibles Thema ist, welches unsere Gesellschaft beschäftigt. Dabei dürfen auch die Interessen der Pharmakonzerne nicht unberücksichtigt bleiben, die im Hinblick auf die Entwicklungskosten der für die Geburtshilfe konzipierten Präparate eine optimale Rendite erzielen und diese nicht den Präparaten ohne Zulassung im „Off-Label Use“ überlassen wollen. Die fehlende Zulassung für Einleitungsmethoden und Medikamente, die in der klinischen Routine seit vielen

Jahren Anwendung finden, stellen für Ärzte und Hebammen eine besondere Herausforderung von öffentlichem und forensischem Interesse dar. Der Wehencocktail (Wirkstoff: Rizinusöl) als wehenförderndes Mittel mit fehlender Zulassung ist ebenfalls von einer kontroversen Diskussion betroffen, wenngleich er ungleich länger in der Geburtshilfe Verwendung findet, als die dafür zugelassenen Präparate (Holmes, 1934).

Die ersten Literaturhinweise zur Einleitung mit Rizinusöl sind 400 Jahre alt, jedoch liegen trotz der langen Geschichte des Wehencocktails keine eindeutigen Forschungsergebnisse vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Rizinuscocktails belegen (Surbek et al., 2002). Somit existiert keine offizielle Empfehlung zur Verwendung des Wehencocktails (Kelly et al., 2013, NICE, 2008). Einige Studien bestätigen die geburtsfördernde Wirkung des Wehencocktails (Gilad et al., 2017, Wüthrich und Pfund, 2018, DeMaria et al., 2018). Jedoch weisen die meisten Studien geringe Fallzahlen auf, beziehen sich hauptsächlich auf ein Niedrigrisiko-Kollektiv und sind von niedriger Signifikanz. Für eine offizielle Empfehlung reicht der aktuelle Kenntnisstand nicht (DeMaria et al., 2018). Dies führt zu dem Schluss, dass weitere Studien benötigt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu evaluieren.

In der Universitäts-Frauenklinik (UFK) Tübingen erhalten seit Jahren ca. 2/3 aller einzuleitenden Patientinnen einen Wehencocktail. Mit ca. 500 Gaben pro Jahr, verfügt die UFK über einen erheblichen Datensatz bezüglich der Geburtseinleitung mittels Wehencocktail. Dieser wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits ab einem Gestationsalter von 38+0 SSW eingesetzt, unabhängig von der Parität und im Zustand nach Sectio caesarea. Der Grund für den Einsatz des Wehencocktails ist unter anderem, dass diese Form der Einleitungsmethode dem Wunsch vieler Patientinnen nach möglichst „natürlichen“ und „schonenden“ Verfahren entspricht (Hall et al., 2012). Die Schwangeren erleben den Beginn der Wehentätigkeit nach Wehencocktail überwiegend als annähernd natürlich. Aus diesem Grund wird er von den Schwangeren und der Hebammenschaft gegenüber schulmedizinischen Geburtseinleitungsmethoden präferiert (Kartmann, 2001).

In dieser Dissertation soll an einem großen Kollektiv eines Perinatalzentrums Level I evaluiert werden, ob der Einsatz des Wehencocktails tatsächlich einen „sanften“ Einfluss auf den Geburtsverlauf hat. Geht sein Einsatz tatsächlich mit einer höheren Rate an Spontangeburt und weniger Komplikationen einher oder sollten eine höhere Sectio- und Komplikationsrate Anlass zu einem gesellschaftlichen Aufschrei sein?

## 1.1 Theorie des Geburtsbeginns

Die Voraussetzung für die Anwendung klinischer Methoden zur Geburtseinleitung ist das Verständnis der physiologischen Abläufe des Geburtsbeginns (Schaefer und Zahradnik, 2003). Der Geburtsbeginn unterliegt einer komplexen hormonellen Steuerung, die durch maternale und fetale Faktoren beeinflusst wird. Er ist das Ergebnis einer koordinierten Wechselwirkung von Cervixreifung, Muttermundseröffnung und Wehentätigkeit, sowie zahlreicher molekularer Vorgänge (Wenzlaff, 2017, Eichner, 2011). Die multifaktoriell bedingten Abläufe der uterinen Aktivität während Schwangerschaft und Geburt lassen sich im zeitlichen Verlauf in vier Phasen unterteilen (Norwitz et al., 1999), siehe Abbildung 1.

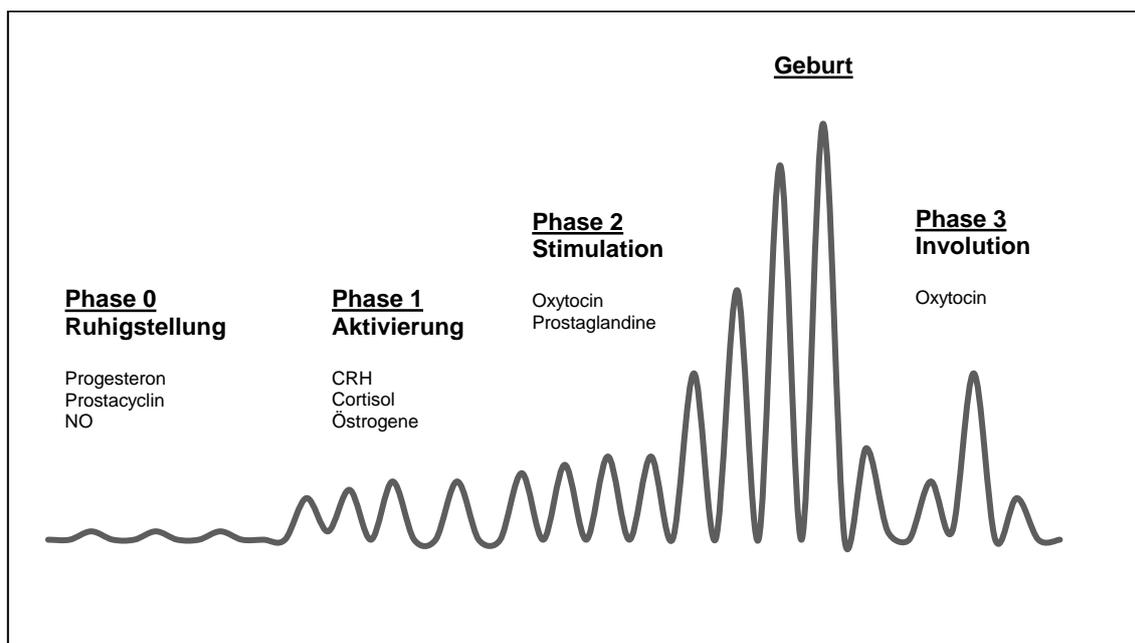


Abbildung 1: Regulation der uterinen Aktivität  
Abbildung nach (Schaefer und Zahradnik, 2003)

Phase 0: Zum Schutz des wachsenden Fetus in der Schwangerschaft ist die Ruhigstellung des Myometriums, sowie der Erhalt der strukturellen Integrität der Zervix und der Eihäute erforderlich (Schaefer und Zahradnik, 2003). Dieser „Steady State“ wird durch ein Zusammenspiel endokriner Rückkopplungsmechanismen der maternalen und fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse erzielt (Schneider et al., 2006). Zum Beispiel hat das maternale Kortisol in diesem Stadium eine hemmende Wirkung auf die fetale Nebennierenrinde (Jones et al., 1989). Das schwangerschaftserhaltende Steroidhormon Progesteron, dessen Synthese bis zum Ende des ersten Trimenons im Corpus luteum und dann in der Plazenta stattfindet, hat in dieser Phase ebenfalls einen wesentlichen Einfluss (Challis et al., 2000). Eine Wirkung des Progesterons ist die Suppression der Corticotropin-Releasing-Hormon Produktion (Schaefer und Zahradnik, 2003). Dieser supprimierende Effekt geht am Ende der Schwangerschaft verloren und die Konzentration des CRH steigt an (Karalis et al., 1996). Diese Konzentrationszunahme des CRH hat eine geburtsfördernde Wirkung. (Shynlova et al., 2009). Des Weiteren sorgt Progesteron für eine gesteigerte Kollagen-, Proteoglykan- und Glukosaminoglycansynthese in der Zervix, was zu einer Volumenzunahme und Stabilisierung dieses Verschlussorgans führt, während es gleichzeitig die Bildung von inflammatorischen Zytokinen supprimiert (Rath et al., 1993). Eine zusätzliche Relaxierung des Myometriums wird durch die in allen uterinen Geweben gebildeten Eicosanoiden, wie Prostacyclin erreicht (Kelly, 1996).

Phase 1: Unter physiologischen Bedingungen kippt dieses empfindliche Gleichgewicht am Ende der Schwangerschaft (Schaefer und Zahradnik, 2003). Am Ende der Schwangerschaft steigt parallel zum Östrogenspiegel auch die Konzentration der Glukokortikoide im mütterlichen und fetalen Kreislauf, sowie im Fruchtwasser an (Carr et al., 1981, Murphy, 1982). Durch den Anstieg des Kortisolspiegels wird Progesteron aus der Bindung an Trophoblastenrezeptoren in der fetomaternalen Kontaktzone (Dezidua und Plazenta) verdrängt (Majzoub und Karalis, 1999). Progesteron und Kortisol aktivieren den gleichen Rezeptor am Trophoblasten, wohingegen Progesteron hemmend und Kortisol stimulierend

auf die CRH Synthese wirkt (Karalis et al., 1996). Die gesteigerte CRH Produktion im Gewebe gelangt über den Umbilikalkreislauf zum Fetus und es resultiert eine Aktivierung der HH-NNR-Achse (Jones et al., 1989). Die zunehmende fetale Cortisolbildung induziert die fetale Lungenreife. Das durch die Alveolarzellen produzierte Surfactantprotein aktiviert Makrophagen, sowie die Produktion von proinflammatorischen Prostaglandinen, wodurch es zur Auslösung von Kontraktionen kommt (Condon et al., 2004). Gleichzeitig stimuliert CRH die fetale Dihydroepiandrosteron-Biosynthese, welches ein Substrat der plazentaren Östrogenbiosynthese ist (Smith et al., 1998, Eichner, 2011). Östrogene erhöhen intrauterin die Produktion von Oxytocin und Prostaglandinen, sowie deren Rezeptordichte als Voraussetzung für Zervixreifung und Aktivierung des Myometriums (Schaefer und Zahradnik, 2003). Im Rahmen der Zervixreifung wird der anfangs rigide Verschlussapparat durch Prozesse der Gewebeumbildung weich und dehnbar (Lengyel und Pildner von Steinburg, 2001). Dies geschieht als Folge einer CRH-induzierten Vasodilatation und unter dem Einfluss chemotaktischer Substanzen (Zytokine: IL-6, IL-8, IL- $\beta$ ), die das Einströmen von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und somit die Freisetzung von Proteasen und Prostaglandinen bewirken (Sennstrom et al., 1997). Das Resultat ist eine physiologische irreversible Entzündungsreaktion, die zur Spaltung der zervikalen Kollagenmatrix und zum Abbau des Bindegewebes führt (Hendricks et al., 1970, Osmers et al., 1992). Eine Schlüsselrolle spielen hierbei die Prostaglandine. Sie initiieren und erhalten die Entzündungsreaktion durch Beeinflussung der Transkription matrixabbauender Metalloproteinasen (Kelly, 2002, Sennstrom et al., 2003). Am Ende der Phase 1 sind wesentliche Vorbereitungen für die Geburt getroffen.

Phase 2: Essenziell für die Dilatation der Zervix und Austreibung des Kindes ist die Entstehung rhythmischer Wehen als Folge synchronisierter Kontraktionen der glatten Uterusmuskulatur (Rath und Bartz, 2003). Durch die zunehmende Reifung der Zervix kommt es zu einer Freilegung der Dezidua (Lengyel und Pildner von Steinburg, 2001). Die Dezidua ist unter anderem ein Syntheseort von Prostaglandin und Oxytocin, die auch Uterotonine genannt werden (Word et al., 2007). Deren Synthese wird ebenfalls durch den Anstieg der

Östrogenkonzentration stimuliert (Schneider, 2000, Smith, 2007). Parallel werden im Myometrium unter dem wachsenden Östrogeneinfluss kontraktionsassoziierte Proteine, wie Prostaglandin- und Östrogenrezeptoren, sowie Connexine für den Aufbau von Ionen- und Verbindungskanälen, Gap junctions, exprimiert (MacKenzie und Garfield, 1985). Gap junctions sind Zellbrücken zwischen Myometriumzellen und somit die Voraussetzung für eine Erregungsübertragung, die eine Kontraktion der Gebärmutter ermöglichen. Notwendig für die Auslösung von Kontraktionen ist ebenfalls ein intrazellulärer Anstieg von Calcium, der sowohl von Prostaglandinen als auch von Oxytocin induziert wird. All diese Vorgänge, die die regelmäßige Kontraktion in Verbindung der Muttermundseröffnung fördern, führen zur Geburt des Kindes (Wenzlaff, 2017, Schaefer und Zahradnik, 2003, Schneider et al., 2006, Fuchs et al., 1984).

Phase 3: Nach Austreibung des Kindes, erfolgt die Uterusrückbildung, welche hauptsächlich durch Oxytocin vermittelt ist.

## **1.2 Ziel und Indikationen der Geburtseinleitung**

Die Geburtseinleitung bezeichnet das Herbeiführen geburtswirksamer Uteruskontraktionen vor dem spontanen Einsetzen der Geburt (Wing, 2000, Wenzlaff, 2017). Es wird das Ziel verfolgt, im Gegensatz zum abwartenden Vorgehen, durch die Geburtseinleitung ein besseres mütterliches und/oder kindliches perinatales Outcome zu erzielen (Egarter und Schatten, 2003). Vereinfacht liegt immer dann eine Indikation zur Geburtseinleitung vor, wenn das Risiko für Mutter oder Kind unter Fortführung der Schwangerschaft höher ist, als das Risiko beim Erwirken der (vorzeitigen) Geburt (Kehl et al., 2016). *„Jede Geburtseinleitung erfordert also eine kritische Nutzen-Risiko-Analyse, die die zugrundeliegende Schwangerschaftspathologie, einleitungsspezifische Risikofaktoren und die individuelle Einstellung der Schwangeren berücksichtigt und die gegebenen Voraussetzungen sowie die Maßnahmen zur Durchführung der Geburtseinleitung überprüft.“* (Egarter und Schatten, 2003).

Als Entscheidungs- und Handlungsleitfaden veröffentlicht die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) den aktuellen Standard

in den AWMF Leitlinien zu den Themen Terminüberschreitung (AWMF, 2014), Gestationsdiabetes (AWMF, 2018), hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (AWMF, 2019) und intrauteriner Wachstumsrestriktion (AWMF, 2016). Im Dezember 2020 wurde die erste AWMF S2k-Leitlinie eigens zum Thema der Geburtseinleitung veröffentlicht (AWMF, 2020).

Die Terminüberschreitung ist in der klinischen Routine die häufigste Indikation zur Geburtseinleitung (Winkler und Rath, 1999). Laut Leitlinie wird ab SSW 40+1 (281 Tagen) von einer Terminüberschreitung gesprochen. Ab diesem Zeitpunkt steigt das statistische Risiko für die perinatale Mortalität an und ist in der 42. SSW doppelt so hoch wie am Entbindungstermin (Wang und Fontaine, 2014). Im Herbst 2019 wurde eine schwedische Studie im British Journal of Medicine veröffentlicht, die in einem Niedrigrisiko-Kollektiv die aktive Geburtseinleitung in der 41. SSW mit dem abwartenden Management bis zur 42. SSW verglich. Die Studie musste aufgrund einer erhöhten Rate an Totgeburten in der abwartenden Gruppe abgebrochen werden (Wennerholm et al., 2019). Viele Studien beschrieben den Anstieg von Azidosen, Asphyxien, Plazentainsuffizienzen, Makrosomien, Schulterdystokien und ebenso die steigende Inzidenz der vaginal-operativen Entbindungs- und Sectioraten (Caughey et al., 2005, Berle et al., 2003, Weiss et al., 2014, Middleton et al., 2018). Aus diesem Grund empfiehlt die deutsche Leitlinie ab SSW 41+0 eine Geburtseinleitung anzubieten und sie der Schwangeren ab SSW 41+3 zu empfehlen. Ab SSW 42+0 ist die Geburtseinleitung dringend zu empfehlen (AWMF, 2020). Als besondere Risikofaktoren gelten ein mütterlicher BMI von  $>30 \text{ kg/m}^2$ , ein mütterliches Alter  $>35$  Jahren, Nikotinabusus und Primiparität (Flenady et al., 2011).

Die zweithäufigste Indikation zur Geburtseinleitung ist der vorzeitige Blasensprung (IQTIG, 2017, Winkler und Rath, 1999). Kommt es nach der Ruptur der Fruchtblase nicht zeitnah zu regelmäßigen Kontraktionen, steigt mit zunehmender Dauer das Risiko für maternale und fetale Infektionen an (Dare et al., 2006). Aus diesem Grund empfiehlt die S1-Leitlinie ab der 34. SSW die Beendigung der Schwangerschaft mittels Geburtseinleitung 12 bis 24 Stunden

nach Blasensprung, wenn bis dahin keine spontane Wehentätigkeit eingetreten ist (AWMF, 2014). Aktuelle Analysen stellen dieses Vorgehen jedoch in Frage. Sie zeigen bei einem exspektativen Vorgehen nach Blasensprung vor der 34. SSW keine Nachteile, wenn sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion geachtet wird (Bublak und Möller, 2016, Morris et al., 2016). Die Leitlinie zum Vorgehen nach vorzeitigem Blasensprung befindet sich aktuell in der Überarbeitung. Gängige Praxis in der UFK Tübingen ist – entsprechend der aktuellen Literatur – ein abwartendes Vorgehen bis 37+0 SSW, sofern keine Infektionszeichen vorliegen.

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen stellen eine weitere wichtige Indikation zur Einleitung dar, weil sie mit einer erheblichen maternalen und fetalen Mortalität assoziiert sind (Kehl et al., 2016, Abalos et al., 2014). Bei schweren Verlaufsformen der Eklampsie oder bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms ist die Entbindung die kausale Therapie und somit auch bei Frühgeburt (<37+0 SSW) indiziert (AWMF, 2019). Bei leichteren Verlaufsformen (beginnende Präeklampsie, Gestationshypertonie) ist die Geburtseinleitung ab SSW 37+0 mit einer Verringerung der maternalen Mortalität ohne Verschlechterung des fetalen Outcomes verbunden (Koopmans et al., 2009).

Gestationsdiabetes und Diabetes mellitus sind aufgrund des Risikos für einen intrauterinen Fruchttod und/oder eine fetale Makrosomie bei Insulinpflichtigkeit ab SSW 40+0 und bei diätetischer Einstellung ab SSW 41+0 Indikationen zur Geburtseinleitung (AWMF, 2018). Eine fetale Wachstumsrestriktion (IUGR/SGA) ist ebenfalls mit einer erhöhten fetalen Mortalität assoziiert und dementsprechend je nach Ausprägung ab SSW 37+0 eine Entbindungsindikation (Boers et al., 2010). Als weitere maternale Indikationen sind die Schwangerschaftscholestase, Autoimmunerkrankungen oder Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen zu nennen (AWMF, 2020). Das Vorliegen eines Oligohydramnions, eines suspekten CTGs oder einer auffälligen Dopplersonographie sind als klinische Zeichen einer beginnenden Plazentainsuffizienz ebenfalls Gründe, um über eine Geburtseinleitung nachzudenken (AWMF, 2020). Ältere Studien besagen, dass ein Oligohydramnion nachweislich die fetale Mortalität und das Auftreten einer intrauterinen Hypoxie erhöht, da die Fruchtwasserabnahme mit einer Zunahme

des Risikos für Nabelschnurkompressionen einhergeht (Bar-Hava et al., 1995). Die neue S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung rät von einer routinemäßigen Einleitung bei isoliertem Oligohydramnion vor 39+0 SSW ab, da sich das Risiko für neonatale Komplikationen nicht vom Risiko bei normaler Fruchtwassermenge unterscheidet (Zhang et al., 2004). Liegen zusätzliche Risikofaktoren vor oder beträgt das Gestationsalter >39+0 SSW, sollte die Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft jedoch weiterhin großzügig gestellt werden (AWMF, 2020).

In einigen Fällen ohne aktuell vorliegendes Risiko führen auch Faktoren in der Anamnese/Vorgeschichte der Patientin im Gesamtkontext zu der Entscheidung, eine Geburtseinleitung zu beginnen.

### **1.3 Methoden der Geburtseinleitung**

Zur Geburtseinleitung haben sich pharmakologische/schulmedizinische und nicht pharmakologische/alternative Verfahren bewährt (Lim et al., 2013). Pharmakologisch kommen hauptsächlich Prostaglandinderivate (E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub>) in unterschiedlicher Applikationsform (Tablette, Gel, Insert, intravaginal, intrazervikal oder oral) und unterschiedlicher Dosierung sowie synthetisches Oxytocin zum Einsatz.

Als nicht-pharmakologische Methoden sind die Gabe eines Wehencocktails (Hauptwirkstoff: Rizinusöl), sowie die mechanische Reifung mittels Ballonkatheter und Dilapan-Stäbchen (Quellstifte) zu nennen. Abgesehen von Dilapan-Stäbchen werden alle Methoden in unterschiedlicher Häufigkeit in der UFK Tübingen angewendet.

*„Zahlreiche Faktoren beeinflussen den Erfolg einer Geburtseinleitung günstig oder ungünstig. Diese Faktoren sollen unter anderem bei der Wahl der Einleitungsmethode berücksichtigt werden“ (AWMF, 2020).* Die Wirksamkeit der Geburtseinleitung hängt vom Gestationsalter und dem Reifezustand der Zervix ab (Gordon und Calder, 1983). Beide Faktoren korrelieren mit der Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber Uterotonika und spielen für die Wahl der richtigen Einleitungsmethode eine maßgebliche Rolle (Egarter und Schatten, 2003). Der

Reifegrad der Cervix gilt dabei als wichtigster Prädiktor für eine erfolgreiche Geburtseinleitung (Hatfield et al., 2007, Crane, 2006). Die Beurteilung/Objektivierung des Reifegrads der Cervix kann mittels Bishop Score vorgenommen werden. Diesem liegt ein Punktesystem bestehend aus 5 Kriterien zugrunde, siehe Tabelle 1 (Rath, 2010). Der Bishop-Score ist die Summe aller Punktwerte der Einzelkriterien und liegt zwischen 0 und 15.

	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Lage der Portio	sakral	mediosakral	zentral	-
Konsistenz der Portio	derb	mittel	weich	-
Portiolänge [cm]	>4	2-4	1-2	<1
Muttermundweite [cm]	geschlossen	1-2	3-4	≥5
Höhe vorangehender Kindsteils im Bezug zur Interspinal-ebene [cm]	-3	-2	-1/0	+1

Tabelle 1: Bishop-Score zur Objektivierung der Zervixreife

Die Definition einer „reifen“ oder „unreifen“ Zervix“ wird in der Literatur uneinheitlich dargestellt. Nach Empfehlung verschiedener deutscher und österreichischer Arbeitsgruppen liegt die Grenze zwischen „reif“ und „unreif“ bei 5, wobei ein Score  $\leq 5$  als „unreif“ gilt (Egarter and Schatten, 2003). Generell gilt: je höher der Score, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Geburtseinleitung (Wormer et al., 2020). Niedrige Score-Werte korrelieren hingegen mit einer höheren Rate frustraner Geburtseinleitungen, protrazierter Geburten und einer höheren Rate von Kaiserschnitt-Entbindungen (Teixeira et al., 2012, Egarter und Schatten, 2003). In der UFK Tübingen wird der vaginale Untersuchungsbefund vor jedem Einleitungsversuch nach oben genannten Kriterien beurteilt und in der Akte vermerkt. Weitere Faktoren, die neben einem hohen Bishop-Score die Geburtseinleitung günstig beeinflussen, sind eine vaginale Geburt in der Anamnese und ein vorzeitiger Blasensprung (Crane, 2006). Zu den Faktoren, die neben dem niedrigen Bishop-Score einen ungünstigen Einfluss auf die Geburtseinleitung haben, gehören die Nulliparität, ein hoher BMI, ein vorangegangener Kaiserschnitt und ein niedriges Gestationsalter (AWMF, 2020). All diese Faktoren müssen bei der Wahl der

richtigen Einleitungsmethode berücksichtigt werden (Radan und Surbek, 2019).

In der klinischen Routine wird rasch erkennbar, dass die einmalige Durchführung einer Einleitungsmethode häufig nicht ausreicht, um eine geburtswirksame Wehentätigkeit auszulösen. In vielen Fällen ist die mehrfache Anwendung eines Medikaments oder eine Serie aus verschiedenen Einleitungsmethoden notwendig. Den höchsten Stellenwert in der UFK haben Prostaglandinpräparate, Oxytocin und der Wehencocktail.

Im Folgenden sollen die Wirkungsweisen der für diese Arbeit relevanten Einleitungsmethoden erläutert werden, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung hauptsächlich in der UFK Tübingen verwendet wurden.

### 1.3.1 Prostaglandinderivate

Prostaglandine spielen beim Geburtsmechanismus eine zentrale Rolle (Schaefer und Zahradnik, 2003). Sie werden auf mechanische oder bakterielle Reize hin in allen Organen und Gewebeflüssigkeiten aus der ubiquitär vorkommenden Arachidonsäure synthetisiert. Besonders Amnion, Chorion und Dezidua zählen zu den Synthesorten natürlicher Prostaglandine, deren Konzentration in Fruchtwasser und mütterlichem Blut während der Schwangerschaft ansteigt (Egarter und Schatten, 2003). Sie haben eine regulatorische Bedeutung für die Gestationsdauer und den Geburtsbeginn, indem sie maßgeblich an der Cervixreifung durch Erhöhung der Kollagenaseaktivität, Vermehrung von Oxytocinrezeptoren im Myometrium, der Induktion von Gap junctions und somit der Auslösung von Uteruskontraktionen beteiligt sind (O'Brien, 1995). Aufgrund der Wirkung auf die glatte Muskulatur sind als Nebenwirkungen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, kardiovaskuläre Reaktionen wie Hyper- oder Hypotonie, Tachy- oder Bradykardie, Bronchokonstriktionen zu nennen (Lippert, 1981). Um diese unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren, ist allgemein die lokale Applikation der systemischen Gabe vorzuziehen (Egarter und Schatten, 2003). Die Wirkungszeit der Prostaglandine ist durch die schnelle Metabolisierung kurz, ihre Steuerbarkeit ist durch eine

längere Halbwertszeit der Hauptmetabolite jedoch schlecht kalkulierbar (Haller et al., 1988). Deshalb besteht auch bei lokaler Anwendung die Gefahr der Uterusruptur durch Überstimulation, besonders bei der oft notwendigen mehrfachen Gabe (Elder, 1985). Ein negativer Effekt auf das Neugeborene konnte in vielen Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (Egarter und Schatten, 2003).

Aufgrund ihres pharmakologischen Synergismus von Zervixreifung und Weheninduktion ermöglichen Prostaglandine eine erfolgreiche Geburtseinleitung auch bei unreifer Zervix (Zahradnik et al., 1987). Sie werden seit Jahrzehnten verwendet und wurden in zahlreichen Studien untersucht. Für die Geburtseinleitung relevant sind die Prostaglandinderivate E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> (Egarter und Husslein, 1992).

#### 1.3.1.1 Prostaglandin E<sub>1</sub>

Misoprostol (Angusta<sup>®</sup> oder Cytotec<sup>®</sup>) ist ein synthetisches Prostaglandin E<sub>1</sub> Derivat. Obwohl es in Deutschland von der Pharmaindustrie offiziell nicht zur Geburtseinleitung zugelassen ist, wird es seit 1992 in vielen geburtshilflichen Abteilungen zu diesem Zweck verwendet. Die Voraussetzung ist die schriftliche Aufklärung der Schwangeren über den „Off-Label Use“ (Kehl et al., 2016, Voigt et al., 2015). *„Misoprostol kann bei reifer und unreifer Zervix oral oder vaginal gegeben werden und ist aufgrund der Thermostabilität einfach lagerbar und kostengünstig.“* (Kehl et al., 2016). Aufgrund seiner Wirksamkeit in der Geburtshilfe wurde es von der WHO als wertvolles Medikament eingestuft (World Health Organization, 2020). Gegenüber anderen Prostaglandinen zeigen Metaanalysen eine potentere Wirkung bei der Geburtseinleitung gegenüber anderen Prostaglandinen mit einer häufigeren Geburt innerhalb von 24 h nach Applikation (Hofmeyr et al., 2010). Laut S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung ist Misoprostol das wirksamste Medikament zur Geburtseinleitung bei unreifem Cervixbefund (AWMF, 2020). Eine weitere Metaanalyse beschrieb die vaginale Tablettenanwendung (50 µg) am effektivsten für die vaginale Geburt innerhalb von 24 h (Alfirevic et al., 2014). Diesem Effekt steht jedoch eine höhere Rate an Überstimulationen und vaginal-operativen Entbindungen gegenüber (Hofmeyr et

al., 2010). Diese unerwünschten Effekte scheinen häufiger bei der vaginalen als bei der oralen Applikation aufzutreten (Shetty et al., 2001). Andere Quellen hingegen sprechen von einer verminderten Rate an Sectiones oder vaginal-operativen Entbindungen nach Einleitung mittels Misoprostol (Surbek et al., 2002). Einen negativen Einfluss auf das kindliche Outcome im Sinne einer Verlegung in die Kinderklinik, haben die unterschiedlichen Applikationswege des Misoprostols im Vergleich untereinander sowie im Vergleich zu einem Placebo nicht (Alfirevic et al., 2016).

Misoprostol wurde in Tübingen zum Zeitpunkt der Datenerhebung von allen Medikamenten am häufigsten verwendet. Die Dosierung betrug 50 µg und wurde im Abstand von 4-6 h vaginal verabreicht. Die Maximale Anzahl der Induktionen betrug 4 pro Tag (maximale kumulative Dosis 200 µg/24 h).

Als strikte Kontraindikation für die Einleitung mit Misoprostol gilt eine vorangegangene Uterusoperation (z.B. Sectio Caesarea oder Myomenukleation) in der Anamnese der Patientin (Wing et al., 1998).

Das Misoprostol-Vaginalinsert Misodel<sup>®</sup>, das zur Geburtseinleitung ab der 37. SSW zugelassen ist und nach einer einmaligen Applikation eine kontinuierliche Freisetzung von Misoprostol bewirkt, wurde aufgrund der hohen Kosten und der häufig beschriebenen Überstimulationen selten eingesetzt (Tang et al., 2007). Vornehmlich dann, wenn sich andere Einleitungsmethoden als frustan erwiesen. Aktuell ist Misodel<sup>®</sup> nicht mehr auf dem Markt verfügbar (Misoprostol.org, 2020).

#### 1.3.1.2 Prostaglandin E<sub>2</sub>

Dinoproston (Minprostin<sup>®</sup> E<sub>2</sub> Vaginalgel) ist seit 1996 offiziell zur Geburtseinleitung in Deutschland ab einem Bishop-Score ≥4 zugelassen (Kehl et al., 2016). Der Anstieg der Prostaglandin-Metabolite im Plasma ist bei Anwendung des Vaginalgels signifikant größer als bei Applikation einer Vaginaltablette, woraus sich schließen lässt, dass das Vaginalgel eine höhere Bioverfügbarkeit besitzt (Pfizer, 2016, Egarter und Schatten, 2003). Daraus resultiert, aufgrund der schlechten Steuerbarkeit, ein höheres Risiko für eine

Überstimulation (Kehl et al., 2016). In der UFK Tübingen wird Dinoproston in der Darreichungsform eines Vaginalgels in der Dosierung 1 und 2 mg verwendet, das mittels Fertigspritze in das hintere Scheidengewölbe appliziert wird. Der Vorgang kann im Abstand von 6-8 h wiederholt werden, wobei die Maximaldosierung 3-4 mg innerhalb 24 Stunden (2 Gaben á 2 mg) beträgt. Um das Ausfließen aus der Scheide zu verhindern, sollte eine kurzzeitige Bettruhe nach der Applikation verordnet werden (Egarter und Schatten, 2003).

Eine Zulassung zur Anwendung im Zustand nach Uterusoperation besteht auch bei Minprostin® nicht, jedoch wird es bei guten klinischen Erfahrungen und fehlender zugelassener Alternativen vornehmlich bei Patientinnen im Zustand nach Uterusoperation angewendet (AWMF, 2020). Unter Einhaltung optimaler Überwachungsmodalitäten liegt die Uterusrupturnrate nach PGE<sub>2</sub> Einleitung nicht wesentlich höher als ohne Geburtseinleitung (Rath und Zahradnik, 2004). Eine ausführliche Risikoaufklärung und schriftliche Zustimmung der Schwangeren über die „Off-Label“-Anwendung im Zustand nach Voroperationen an der Gebärmutter sind selbstverständlich die Voraussetzung.

### 1.3.2 Oxytocin

Das natürlich vorkommende Peptidhormon, das im Hypophysenhinterlappen synthetisiert und pulsativ abgegeben wird, hat hauptsächlich eine stimulierende Wirkung auf das Myometrium (Rath und Zahradnik, 2004). Verschiedene Stimuli wie die Uterusdehnung, Mamillenreizung oder emotionale Reize können die Freisetzung des Hormons bewirken (Kartmann, 2001). Aus dem Verständnis des Geburtsmechanismus ergibt sich die Konsequenz, dass intravenös verabreichtes Oxytocin bei bestehender Zervixreife ein effektives Mittel zur Beschleunigung des Geburtsvorgangs ist. Zu diesem Zeitpunkt ist anzunehmen, dass ausreichend Oxytocinrezeptoren im Myometrium vorhanden sind (Egarter und Schatten, 2003). Über die Freisetzung von intrazellulärem Calcium hat Oxytocin einerseits eine direkte Wirkung auf die Kontraktionsfähigkeit des Myometriums und andererseits eine indirekte Wirkung, durch die Stimulation der Prostaglandinsynthese (Fuchs et al., 1984). Der Effekt an der glatten Muskulatur besteht in einer Senkung des Ruhepotentials durch Erhöhung der Leitfähigkeit

der Zellmembran. Die am Ende der Schwangerschaft steigende Östrogenkonzentration und der Prostaglandine sensibilisieren den Uterus für die Oxytocinwirkung (Rath und Bartz, 2003). In einer unreifen Situation ist die Anwendung von Oxytocin zwar effektiver als ein abwartendes Management, jedoch ist es den Prostaglandinen deutlich unterlegen und geht mit einer höheren Rate an Kaiserschnitten einher (Kehl et al., 2016). Den Prostaglandinen überlegen zeigt sich Oxytocin durch eine bessere Steuerbarkeit, die durch die kurze Halbwertszeit von 2-6 Minuten bedingt ist (Winkler und Rath, 1999). Bei zu hoher Dosierung und/oder zu hoher Infusionsgeschwindigkeit besteht jedoch ebenfalls die Gefahr der Überstimulation - bis hin zur Dauerkontraktion mit drohender kindlicher Hypoxie (Egarter und Schatten, 2003). Trotz langjähriger Anwendung gibt es keine klaren Empfehlungen zur Dosisfindung, aufgrund der individuell unterschiedlichen Plasma-Clearance-Raten der Patientinnen und deren individueller Sensitivität (Rath und Zahradnik, 2004). Hinsichtlich der Gefahr einer Hypotonie sollte Oxytocin nicht im Bolus, sondern nur als verdünnte Infusion über ein Infusionspumpensystem verabreicht werden (Winkler und Rath, 1999). Hierbei ist zu beachten, dass hohe Konzentrationen des Oxytocins, aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Vasopressin, Nebenwirkungen wie Hybernatriämie, Krämpfe, Herzversagen und Verwirrheitszustände hervorrufen können. Besonders ist dies bei gleichzeitiger Gabe von Kochsalzlösung zu erwarten (Winkler und Rath, 1999). In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen werden 6 I.E. auf 500 ml mit einer initialen Laufrate von 12 ml/h als Infusion verabreicht. Je nach Ansprechen der Patientin wird die Laufrate alle 15-20 Minuten gesteigert, bis eine regelmäßige muttermundwirksame Uteruskontraktion vorliegt. Die maximale Laufrate der Standardinfusion liegt bei 84 ml/h.

### 1.3.3 Mechanische Verfahren

Zu den mechanischen Maßnahmen der Geburtseinleitung gehören die untere Eipollösung, die Amniotomie, die Zervixdehnung mittels Quellstifte und der Cervical-Ripening-Ballon (Cookmedical®). Alle diese Verfahren wirken über die Stimulation der körpereigenen Prostaglandinsynthese (Surbek et al., 2002). Im

Kontext aller Einleitungsverfahren spielen die mechanischen Verfahren im Klinikalltag der UFK Tübingen aus unterschiedlichen Gründen eine untergeordnete Rolle. Die frühzeitige Amniotomie kann hinsichtlich des Infektionsrisikos einen Zeitdruck auf den weiteren Ablauf der Geburt ausüben (Dare et al., 2006). In Fällen einer Muttermunderöffnung auf mehr als 3-4 cm ohne vorliegender Wehentätigkeit, kann sie jedoch ohne großes Risiko vorgenommen werden (Boulvain et al., 1998, Radan und Surbek, 2019). Meist wird sie additiv zur weiteren Einleitungsmaßen im Verlauf der Geburt angewendet.

Der Cervical-Ripening-Doppelballonkatheter ist eine lizenzierte Methode zur mechanischen Aufdehnung der unreifen Cervix und besteht aus einem Vaginal- und einem Uterusballon (Kehl et al., 2016). Dieser wird unter hygienischen Bedingungen in den Cervikalkanal eingeführt und kommt nach Auffüllen mit Kochsalzlösung am inneren Muttermund zum Liegen. Gleichzeitig wird der cerviko-vaginale Ballon am äußeren Muttermund entfaltet (Rath und Kehl, 2015). Die Verweildauer beträgt laut Hersteller 12 Stunden (AWMF, 2020). Studien belegen eine vergleichbare Erfolgsrate im Hinblick auf die vaginale Geburt innerhalb von 24 Stunden, ähnlich der Erfolgsrate nach Prostaglandinanwendung (Rath und Kehl, 2015, Ten Eikelder et al., 2016). Es wird sogar von einer geringeren Rate an uterinen Überstimulationen oder pathologischen CTG Mustern berichtet, so dass der Ballonkatheter bevorzugt im Zustand nach Sectio zum Einsatz kommt (Jozwiak et al., 2012, Liu et al., 2019). Er hat jedoch hier keine Zulassung, so dass über einen „Off-Label Use“ aufgeklärt werden muss (Radan et al., 2017). Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos entfällt der Ballonkatheter im Zustand nach Blasensprung als Methode zur Geburtseinleitung (Radan und Surbek, 2019). In Tübingen wurde der Ballonkatheter im Zeitraum der Datenerhebung nur sehr selten verwendet. Grund war meist die geringe Toleranz der Patientinnen gegenüber des Doppelballons. Er ist jedoch ein Verfahren, dass mehr und mehr – auch in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen - in der Geburtshilfe Verwendung findet (Iannaccone et al., 2015).

#### 1.3.4 Wehencocktail

Für den Wehencocktail gibt es keine einheitliche Rezeptur (Stadelmann, 2019). Der Hauptwirkstoff, auf den die wehenauslösenden Effekte zurückzuführen sind, ist Rizinusöl. In der Literatur ist er aus diesem Grund meistens als Rizinus-Cocktail zu finden. Rizinusöl wird aus dem Samen des Wunderbaums *Ricinus communis* gewonnen (Frohne, 2006). Um die giftige Wirkung des im Samen erhaltenden Ricins und Ricinins am Übertritt in das Öl zu verhindern, wird bei der Herstellung ein Kaltpressverfahren angewendet (Forman A., 1999). Durch anschließende starke Erhitzung wird zusätzlich sichergestellt, dass toxische Stoffe denaturieren (Wagner, 1995). Durch die orale Zufuhr des Öls kommt es durch Gallensäuren und Pankreaslipasen zur Emulgierung und aus den Triacylglycerinen entsteht Rizinolsäure (Kartmann, 2001). Rizinolsäure hat durch eine Blockade der Natrium-Kaliumabhängigen ATPase eine antiresorptive und hydragoge Wirkung auf die Darmmucosa und regt somit die Peristaltik des Dün- und Dickdarms an (Eichner, 2011). Die Stimulation des Darms hat direkt eine abführende und geburtsschmerzlindernde sowie indirekt auch eine weheninduzierende Wirkung (Eichner, 2011, Gao et al., 1999). Zusätzlich führt Rizinolsäure über die Bindung an Prostaglandinrezeptoren der glatten Muskulatur zu einer intestinalen Prostaglandin-Synthese und erhöht damit die Freisetzung von körpereigenem Prostaglandin E<sub>2</sub> (Luderer et al., 1980). Das Resultat ist eine direkte Steigerung der Uteruskontraktilität und die Auslösung von Wehentätigkeit (Tunaru et al., 2012, Mathie und Dawson, 1959). Kartmann beschrieb, dass eine psychische Komponente bei der Einnahme des Wehencocktails einen positiven Effekt auf die Wirkung hat. Sie skizzierte die Förderung der endogenen Prostaglandinsynthese als einen aktiven Part seitens der Schwangeren, entgegen der passiven Einleitung der iatrogenen Prostaglandinapplikation (Kartmann, 2001). Schon in der Antike wurde der pharmakologische Einsatz des Rizinusöls schriftlich erwähnt (Hancock, 1927). Der erste Gebrauch zur Geburtseinleitung wurde durch Holmes im Jahr 1934 beschrieben und seither wird der Wehencocktail als natürliches Mittel zur Anregung der Wehentätigkeit verwendet. Zwar bestätigen einige Studien seine Wirksamkeit, seine Verwendung wird in der Fachwelt jedoch unterschiedlich

bewertet. Wenngleich er breite Anwendung findet, gibt es für ihn keine offizielle Empfehlung zur Geburtseinleitung (NICE, 2008). Neutrale Stimmen sagen, dass der Wehencocktail zwar als wenig wirksam, aber auch nicht als bedenklich gilt (Boel et al., 2009). Andere Studien beschreiben durch das Rizinusöl hervorgerufene fetale Beeinträchtigungen und andere Komplikationen wie die uterine Überstimulation und Uterusruptur (Kehl, 2018, Sicuranza und Figueroa, 2003). Diese treten jedoch gegenüber anderen Einleitungsverfahren nicht häufiger auf (Kartmann, 2001). Weitere negative Stimmen warnen vor fetalen Beeinträchtigungen und einem häufigeren Auftreten von mekoniumhaltigem Fruchtwasser oder einer Überstimulation des Uterus (Kehl, 2018). Die Entdeckung von synthetischen Oxytocin- und Prostaglandin-Präparaten, durch die eine schnellere und vermeintlich besser kontrollierte Wehentätigkeit hervorgerufen werden kann, verdrängte in den letzten Jahrzehnten den Wehencocktail (Fendesack, 2013). Wissenschaftliche Arbeiten zeigten jedoch, dass die Geburtseinleitung mittels den heutigen konventionellen Medikamenten ebenfalls mit Komplikationen und Risiken verbunden ist (Wüthrich und Pfund, 2018). In der S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung findet Rizinusöl zwar Erwähnung, die konsensbasierte Empfehlung lautet jedoch, dass Rizinusöl nur im Rahmen von Studien zur Geburtseinleitung verwendet werden sollte (AWMF, 2020).

Die langjährige klinische Erfahrung mit allen gebräuchlichen Einleitungsverfahren vermittelt sowohl aufgeklärten Patientinnen als auch der Hebammen- und Ärzteschaft der Universitätsfrauenklinik Tübingen ein Vertrauen in die Anwendung des Wehencocktails. Er war im Zeitraum der Datenerhebung die häufigste Einleitungsmethode im ersten Einleitungsversuch.

Folgende Rezeptur wird in Tübingen für den Wehencocktail verwendet:

- 20 ml Rizinusöl
- 1 gestrichener Esslöffel Mandelmus
- 150 ml Aprikosensaft
- 1 Prise Zimt
- 0,2 l Sekt oder Mineralwasser

Der Cocktail sollte innerhalb von 20-30 Minuten getrunken werden. Die Rezeptur und die Menge des verwendeten Rizinusöls variiert je nach Klinik zwischen 20-60 ml. In einer Stuttgarter Studie wurden 30 ml Rizinusöl verwendet (Vonau et al., 2004). In einer Studie des Züricher Stadtsitals Triemli wurden 40 ml Rizinusöl genutzt (Wüthrich und Pfund, 2018). Einige publizierte Studien dokumentieren Rezepturen mit 60 ml Rizinusöl (Abd El-Gawad, 2014, Saberi et al., 2008, Boel et al., 2009). Die uneinheitlichen Rezepturen, sind neben den Unterschieden der Kollektive eine Herausforderung für die wissenschaftliche Vergleichbarkeit.

#### **1.4 Methoden der Geburtsüberwachung**

Für die sichere Durchführung einer medikamentösen Geburtseinleitung, sollten eine „*apparative und personelle Überwachung von Mutter und Kind*“, die unmittelbare Verfügbarkeit von Tokolytika und die Möglichkeit zur Durchführung einer Notsectio, gewährleistet sein (Egarter und Schatten, 2003). Wichtig ist die sorgfältige Evaluierung und Dokumentation der geburtshilflichen Ausgangssituation (AWMF, 2020), zu der die vaginale Untersuchung zur Erhebung des Bishop-Scores, eine Fetometrie und ein CTG gehören. Aus der Dokumentation sollte ebenfalls eine klar formulierte Indikation zur Geburtseinleitung, inklusive der Aufklärung über mögliche Komplikationen und Risiken hervorgehen (Kehl et al., 2016). Die Kombination aus Ruhe-CTG und sonographischer Doppler- und Furchtwasserbeurteilung gilt als klassischer Standard bei der Schwangerschafts- und Geburtsüberwachung (AWMF, 2014). Die Sonographie ist nicht nur das wichtigste Instrument zur Überprüfung der Kindslage vor Geburtseinleitung, sondern auch maßgeblich für die Diagnostik einer Plazentainsuffizienz, welche den Prozess der Geburtseinleitung erheblich beeinflussen kann (Dudley, 2005). Gerade bei Überschreitung des Entbindungstermins ist die Erkennung eines Oligohydramnions relevant (AWMF, 2020). Die Diskussion um die Wertigkeit der Dopplerindices bei Terminüberschreitung bei risikoarmen Schwangerschaften ist kontrovers, doch gilt ein erhöhter Widerstand in der A. umbilicalis und ein erniedrigter Widerstand in der A. cerebri media als Nachweis für eine beginnende fetale Zentralisation

und ist somit eine Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft (Lam et al., 2005).

Die Kardiotokographie ist neben der Dopplersonographie eine weitere biophysikalische, nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Überwachung der kindlichen Herzfrequenz unter Geburt und zur Detektion von drohender intrauteriner Hypoxien (Evertson et al., 1979). Durch das subpartuale CTG-Monitoring lässt sich signifikant die hypoxiebedingte perinatale und neonatale Morbidität reduzieren. Jedoch ist die Falsch-positiv Rate des CTGs sehr hoch. Durch den ergänzenden Einsatz von fetalen Mikroblutanalysen bei suspektem CTG, lässt sich eine erhöhte operative Entbindungsrate reduzieren (AWMF, 2012, Evertson et al., 1979).

Es gibt keine evidenzbasierte Empfehlung, die vorgibt wie eine Geburtseinleitung überwacht werden muss (AWMF, 2020). Von einer ambulanten Führung der Patientin unter Geburtseinleitung ist aus medizinischen Sicherheitsgründen, als auch unter forensischen Aspekten abzuraten (Kehl et al., 2016). Generell gilt, dass vor Beginn der Einleitung mindestens über einen Zeitraum von 30 Minuten ein CTG geschrieben werden sollte, ebenso bei Auftreten von Wehentätigkeit (AWMF, 2020).

In der UFK Tübingen wird folgender Standard eingehalten: Vor Geburtseinleitung erfolgt eine CTG Kontrolle über mindestens 30 Minuten. Ist diese Kontrolle unauffällig, kann mit der Medikamentenapplikation begonnen werden. Jeder Applikation von Misoprostol, schließt sich direkt eine 60-minütige CTG Überwachung an. Vor der nächsten Applikation von Misoprostol, die in der Regel nur bei weiterhin fehlender Wehentätigkeit indiziert ist, genügen 10 Minuten CTG.

Vor und nach jeder Gabe von Minprostringel sind nach internem Klinikstandard 30 Minuten CTG-Überwachung vorgeschrieben.

Im Rahmen der Geburtseinleitung mittels Wehencocktail entfallen die unmittelbaren CTG Kontrollen nach der Applikation. Es genügt die Aufzeichnung eines 30-minütigen CTGs bei Aufnahme und bei Auftreten von Wehentätigkeit.

Unabhängig der Einleitungsmethode gilt, dass bei Auftreten von Wehentätigkeit in dreiminütigem Rhythmus die sofortige Anlage eines CTGs erfolgt.

### **1.5 Einleitungsschema der Universitätsklinik Tübingen**

Die Indikationsstellung zur Geburtseinleitung, sowie die Festlegung der Einleitungsmethode erfolgt durch einen Fach- oder Oberarzt und in Abstimmung mit den Wünschen der Patientin nach vorheriger Aufklärung über alle möglichen Einleitungsmethoden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde allen Patientinnen mit einem Gestationsalter  $\geq 38+0$  SSW die Einleitung mittels Wehencocktail als erste Einleitungsmethode angeboten. Kam es nach Gabe des Wehencocktails nicht zu einer muttermundwirksamen Wehentätigkeit, erhielten die Patientinnen am Folgetag ein Prostaglandinpräparat. Vorzugsweise wurde Misoprostol (Prostaglandinderivat E<sub>1</sub>, vaginal) verwendet. Voraussetzung war, dass die Patientin in der Eigenanamnese keine Uterusoperation (Z.n. Sectio caesarea, Z.n. Myomenukleation) angegeben hatte. Lag in der Anamnese eine Uterusoperation vor oder war die Patientin aufgrund der Verwendung des Prostaglandinderivats E<sub>1</sub> im „Off-Label Use“ nicht mit der Gabe von Misoprostol einverstanden, wurde Minprostin® (Prostaglandinderivat E<sub>2</sub>, vaginal) verwendet. Es erfolgte keine Wiederholung des Wehencocktails.

Patientinnen  $<38+0$  SSW wurden hingegen direkt mit einem Prostaglandinpräparat eingeleitet. Hier wurde ebenfalls bevorzugt Misoprostol nach Ausschluss von Kontraindikationen angeboten.

Generell galt, dass das Einleitungsregime maximal für 2 Tage beibehalten wurde. Trat innerhalb von 48 Stunden unter Einleitung mit Misoprostol keine Wehentätigkeit auf, wurde spätestens am 3. Einleitungstag auf Minprostringel umgeschwenkt. Gleiches Vorgehen galt, wenn mit Minprostringel begonnen wurde und die Einleitung mit Misoprostol fortgeführt wurde.

Bei frustranem Einleitungsversuch mittels Wehencocktail, Misoprostol und Minprostringel, kamen weiterhin second-line Medikamente wie der Ballonkatheter, das Vaginalinsert Propess oder Misodel zum Einsatz.

Alle oben genannten Maßnahmen wurden besonders bei Patientinnen mit unreifer Cervix (Bishopscore  $\leq 5$ ) angewendet.

Bei reifer Cervix (Bishopscore  $>5$ ) erfolgte die Geburtseinleitung mit Oxytocin.

Von den oben genannten Regimen wurde individuell in Abhängigkeit der Befunde, Wünsche der Patientin und Bewertung des Fach-/Oberarztes abgewichen.

Vor jeder Einleitung erfolgt eine schriftliche Aufklärung der Patientin. Die Aufklärung beinhaltet je nach Medikament bzw. Geburtseinleitungsmethode besonders den „Off-Label Use“. Zur schriftlichen Aufklärung wird in der UFK der standardisierte Aufklärungsbogen der Thieme Compliance GmbH (Geburtseinleitung, Diomed, Geb7) verwendet.

Unabhängig von der Einleitungsmethode werden alle Patientinnen nach Beginn einer geburtseinleitenden Intervention stationär überwacht.

## **1.6 Fragestellung der Dissertation**

Ziel der Datenanalyse dieser Dissertation ist es, die Wirksamkeit des Wehencocktails im ersten Einleitungsversuch deskriptiv univariat im Vergleich zu anderen konventionellen Einleitungsmethoden darzustellen und seinen Effekt multivariat zu analysieren. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob der Wehencocktail, unabhängig von den typischen Einflussfaktoren Gestationsalter, Parität, Einleitungsindikation und Bishop-Score, die spontane Geburt fördert. Gemessen wird das Outcome nicht nur allein am Geburtsmodus, sondern es wird gleichzeitig die Sicherheit des Wehencocktails evaluiert, indem das Auftreten von maternalen und fetalen Komplikationen nach Einleitung mittels Wehencocktails (im ersten Einleitungsversuch) und nach Einleitung ohne Wehencocktail verglichen wird. Weiterhin wird die Gesamtanzahl der benötigten

Einleitungsversuche, die Zeit des Einleitungs-Geburtsintervalls, die Länge des Klinikaufenthaltes, das kindliche Outcome (APGAR, Nabelschnur-pH) und perinatale maternale Komplikationen (Uterusatonie, Uterusruptur, Nachkürettage) betrachtet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektivs der vorliegenden Studie umfasst alle Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 30.06.2018 in der UFK Tübingen nach vorangegangener Geburtseinleitung entbunden haben. Die letzte in die Studie eingeschlossene Patientin konnte am 04.07.2018 entlassen werden. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen einer vitalen Einlingsgravidität. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Geminigravidität oder Einleitungen nach intrauterinem Fruchttod oder Fetozid. Von allen 4466 gesichteten Geburtsberichten im oben genannten Zeitraum, erfüllten insgesamt 1015 die Einschlusskriterien dieser retrospektiven, monozentrischen Studie. Zu jedem Datensatz wurden anamnestische Daten der Mutter, spezifische Daten zur Geburtseinleitung und Geburt, sowie Daten des geborenen Kindes erfasst.

Die Erfassung der einleitungs- und geburtsspezifischen Indikationen und Komplikationen erfolgte strikt nach den in der Patientenakte und im Geburtsbericht dokumentierten Diagnosen und Interventionen.

Ein Ethkivotum zur Durchführung der Datenanalyse lag vor (Aktenzeichen: 651/2019BO2).

#### 2.1.1 Anamnestische Daten der Mütter

Zu jeder eingeschlossenen Geburtseinleitung wurden folgende Daten der Mutter erfasst:

- Alter, BMI der Patientin
- Gravidität, Parität inkl. vorausgehende Geburtsmodi
- Gestationsalter
- Bishop-Score
- Maternale Vorerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes und andere)

### 2.1.2 Einleitungsspezifische Daten

Zu den einleitungsspezifischen Daten, die erfasst wurden, zählten:

- Einleitungsindikationen
- Zeitpunkt der ersten Einleitung
- Anzahl der Wehen im letzten CTG, 30 Minuten vor dem ersten Einleitungsversuch
- Anzahl der Einleitungsversuche
- Einleitungsmethode bei jedem Einleitungsversuch

### 2.1.3 Geburtsspezifische Daten

Zu den- und postpartalen Daten, die aus den Akten entnommen wurden, zählen:

- Zeitpunkt der Geburt zur Ermittlung der Zeit zwischen erster Einleitung und Geburt
- Geburtsmodus
- Komplikationen (Uterusruptur, Uterusatonie oder Nachkürettage)

### 2.1.4 Kindliche Daten

Zu den kindlichen Daten, die erfasst wurden, zählen:

- APGAR Wert (nach 5 Minuten)
- arterieller Nabelschnur-pH-Wert

## 2.2 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des IQGeb-Moduls des Patientenverwaltungsprogramms „i.s.h.med“ erhoben, das in der UFK Tübingen regulär zur Speicherung von Patientendaten, Aufnahmebefunden, Mutterpassdaten und Geburtsberichten verwendet wird. Die Daten wurden anhand der digitalisierten handschriftlichen Patientenakten und Geburtsprotokollen/Partogrammen komplettiert. Die Zuordnung der Daten erfolgte über das Geburtsdatum und den Namen der Mutter, mit dem die

kindlichen Daten automatisch verknüpft sind. Jede Patientin wurde pseudonymisiert und mit einem numerischen Code versehen. Alle Daten werden nummeriert und in einer für die Studie angelegten RedCap-Datenbank gespeichert. Zur Prüfung der Plausibilität, wurden Data Quality Rules erstellt, die nach Eingabe aller Daten fehlerhafte Eingaben erkannten, so dass un plausible Zahlen und Daten korrigiert werden konnten. Zur weiteren Datenverarbeitung wurde MS Excel und die Open Source Software R in der Version 3.5.1 verwendet.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die Unterteilung erfolgte in die Wehencocktailgruppe, zu der alle Patientinnen zählten, die im ersten Einleitungsversuch einen Wehencocktail erhalten hatten, und in eine Referenzgruppe, zu der alle Patientinnen zählten, die eine andere Einleitungsmethode im ersten Einleitungsversuch erhalten hatten.

Die Gegenüberstellung der beiden Gruppen erfolgte im Hinblick auf die der Geburtseinleitung vorausgehenden Merkmale (Einflussvariablen bzw. Einflussfaktoren) und im Hinblick auf die Zielvariablen, die das Outcome definierten. Als Einflussvariablen definiert wurden:

- Alter, BMI der Patientin
- Parität inkl. vorausgehender Geburtsmodi
- Gestationsalter
- Blasensprung
- Einleitungsindikationen
- Bishop-Score
- Anzahl der Wehen im CTG vor Geburtseinleitung
- Wehencocktail

Als Outcome wurden folgende Zielvariablen definiert:

- Anzahl der Einleitungsversuche
- Zeit zwischen Einleitung und Entbindung
- Dauer des Klinikaufenthalts
- Geburtsmodus

- Art der Komplikationen (Uterusatonie, Nachkürettagen, Uterusruptur)
- APGAR Wert nach 5 Minuten, arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Zur Darstellung der Unterschiede der Einflussvariablen und Zielvariablen der beiden Gruppen erfolgte eine deskriptive univariate Statistik. Für die Signifikanzprüfung aller quantitativen Merkmale (Alter, BMI, Gestationsalter, Bishop-Score und Anzahl der Wehen vor Einleitung, Anzahl der Einleitungsversuche, Zeit zwischen Einleitung und Entbindung, Dauer des Klinikaufenthalts, APGAR Wert, pH-Wert) wurde entweder der t-Test (Mean/Standardabweichung) und/oder der Wilcoxon Test (Median/Range) verwendet. Für die Signifikanzberechnung der qualitativen Merkmale (Parität/vorherige Geburtsmodi, Einleitungsindikationen, Geburtsmodus dieser Entbindung, Komplikationen) kam der exakte Fisher Test (Anzahl/Anteil) zum Einsatz. Als signifikant galten alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 (Schäfer und Schöttker-Königer, 2015).

Weiterhin wurden zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren und den Zielvariablen eine multivariate Analyse durchgeführt. Die multivariate Analyse dient der Berechnung des Einflusses einer einzelnen Variablen auf eine Zielgröße, unabhängig anderer nebenstehenden Einflussfaktoren, die als zufällige Bias oder Störfaktoren eine Verzerrung der Interpretation der Ergebnisse hervorrufen können (Bender et al., 2007).

Zur Vereinfachung wurden die Zielvariablen „Anzahl der Einleitungsversuche“ in „mehrere Einleitungsversuche“ und „Geburtsmodus bei dieser Entbindung“ in „Spontanpartus“ dichotomisiert. Dichotomisieren bedeutet, dass es zwei Möglichkeiten gibt, entweder liegen mehrere Einleitungsversuche, ein Spontanpartus oder Komplikationen vor oder nicht (ja/nein). In der multivariaten Analyse wurden für die dichotomen Zielvariablen (mehrere Einleitungsversuche ja/nein, Spontanpartus ja/nein, Komplikationen ja/nein) multiple logistische Regressionsmodell verwendet. Für die stetigen Zielvariablen (Einleitungs-Entbindungs-Intervall, Dauer des Klinikaufenthalts, APGAR, arterieller Nabelschnur-pH-Wert) wurden multiple lineare Regressionsmodelle verwendet.

In den multiplen linearen Regressionsmodellen werden Koeffizienten errechnet, um die mathematische Abhängigkeit von Einflussvariable und Zielgröße anzuzeigen. Positive Koeffizienten zeigen wachsende Zielgrößen mit dem Koeffizienten als Faktor. Bei negativen Koeffizienten verringert sich der Wert der Zielgröße mit dem Koeffizienten als Faktor (Bender et al., 2007).

Bei den multiplen logistischen Regressionsmodellen werden ebenfalls Koeffizienten errechnet. Hier wird auch von einem mathematischen Schätzwert, dem Estimate gesprochen. Um den Zusammenhang von Einflussgröße und Zielvariable anzuzeigen, muss jedoch zur richtigen Interpretation zunächst die Odds Ratio der Koeffizienten ermittelt werden. Dies erfolgt, indem man den Exponentialwert der Koeffizienten errechnet. Die Odds Ratio ist ein Maß zur Quantifizierung der Stärke des Zusammenhangs zweier unabhängiger Variablen. Negative Koeffizienten ergeben eine Odds Ratio  $<1$ , positive Koeffizienten eine Odds Ratio  $>1$ . Eine Odds Ratio  $>1$  bedeutet, dass das Vorhandensein der Einflussvariable die relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Zielvariable erhöht. Eine Odds Ratio  $<1$  bedeutet, dass das Vorhandensein der Einflussvariable die relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Zielvariable verringert. In der statistischen Darstellung wird beim Odds Ratio standardmäßig ein Konfidenzintervall angegeben, in diesem sich der wahre Wert mit einer 95%igen-Wahrscheinlichkeit befindet (Brell et al., 2014, Bender et al., 2007).

Die Modellgüte (Goodness-Of-Fit) zur Bewertung der Aussagekraft des Ergebnisses erfolgte bei den multiple logistischen Regressionsmodellen mittels McFadden's Pseudo-R und den multiplen linearen Regressionsmodellen mittels Bestimmtheitsmaß  $R^2$ . Das McFadden's Pseudo-R/ $R^2$  kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher der Wert sich 1 annähert, desto aussagekräftiger sind die Aussagen des logistischen Modells. Je kleiner der Wert, desto geringer die Aussagekraft (Groß, 2015, Best und Wolf, 2010).

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse präsentiert. Zu Beginn erfolgt die deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs im Hinblick auf die Verteilung der Einflussvariablen innerhalb der Wehencocktail- und der Referenzgruppe. Die anschließende univariate Analyse vergleicht das Outcome, den jeweiligen Effekt der Einleitungsmethode der beiden verglichenen Gruppen auf die Zielvariablen. Abschließend erfolgt mittels multivariater Regressionsanalyse die Prüfung des Effekts des Wehencocktails unabhängig der Einflussvariablen auf die Zielvariablen.

Untersucht wurden die Daten von insgesamt 1015 Patientinnen. Von diesen erhielten 824 (81,2%) beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail, 191 (18,8%) erhielten eine andere Einleitungsmethode, siehe Tabelle 2.

	<b>Anzahl Patientinnen</b>
Gesamtkollektiv	1015
Wehencocktail im ersten Einleitungsversuch	824 (81,2%)
Andere Methode im ersten Einleitungsversuch	191 (18,8%)

Tabelle 2: Gesamtkollektiv

#### 3.1 Anwendung der Einleitungsmethoden

Tabelle 3 zeigt in genauerer Darstellung in welcher Häufigkeit und in welcher Reihenfolge die Methoden bei den einzelnen Einleitungsversuchen verwendet wurden. Die Spaltenköpfe zeigen um welchen Einleitungsversuch es sich handelt.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Wehencocktail	824	1	-	-	-	-	-	-	-
PG 1 mg	27	59	9	6	5	1	4	1	-
PG 2 mg	11	35	74	29	26	12	6	1	1
Oxytocin	28	4	2	-	-	-	-	2	-
Misoprostol (vaginal)	123	388	216	45	23	6	4	1	1
Misodel	1	-	1	-	-	3	-	-	-
Ballonkatheter	1	-	-	-	-	-	-	-	-

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Summe	1015	487	302	80	54	22	14	5	2

Tabelle 3: Anwendung der Einleitungsmethoden

Der Wehencocktail wurde, bis auf eine Ausnahme, nur im ersten Einleitungsversuch gegeben. Insgesamt erhielten 824 Patientinnen im ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail. Aus der Tabelle geht hervor, dass Misoprostol (vaginal) mit 123 Gaben das zweithäufigste und Minprostringel mit 38 Gaben die dritthäufigste Einleitungsmethode im ersten Einleitungsversuch darstellten. 528 (52,0 %) der Patientinnen konnten nach lediglich einem Einleitungsversuch entbunden werden. 487 Patientinnen benötigten weitere Einleitungsversuche. Misoprostol war mit 388 Applikationen (79,7%) das häufigste Medikament im zweiten Einleitungsversuch, gefolgt von Minprostringel mit 94 Gaben (19,3%). Ein ähnliches Verteilungsmuster zeigte sich auch im dritten Einleitungsversuch.

Die für die Analyse verwendete Einteilung in zwei Gruppen, in „Wehencocktail im ersten Einleitungsversuch“ (Wehencocktailgruppe) und „Anderes Medikament im ersten Einleitungsversuch“ (Referenzgruppe) ist folglich aus statistischer Sicht sinnvoll.

### 3.2 Charakterisierung des Untersuchungskollektivs

Es folgt zunächst die Charakterisierung des Untersuchungskollektivs. Dies dient der Überprüfung, ob sich die Patientinnen der Wehencocktailgruppe in der Einleitung vorausgehenden Merkmalen/Einflussfaktoren, signifikant von der Referenzgruppe unterscheiden. Lagen signifikante Unterschiede im Alter, BMI, Gravität und Parität, Gestationsalter, Einleitungsindikationen, dem Bishop-Score und Anzahl der Wehen im letzten CTG vor Einleitung vor, so muss dies in der Beurteilung berücksichtigt werden.

#### 3.2.1 Alter der Patientinnen bei Einleitung

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Einleitung betrug in der Wehencocktailgruppe 32,0 Jahre. In der Referenzgruppe waren die Patientinnen durchschnittlich 31,6 Jahre alt, siehe Tabelle 4.

	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>n</b>
Alle Patientinnen	31,9	5,0	32,0	16,4	46,8	1015
Wehencocktailgruppe	32,0	5,1	32,0	16,6	46,8	824
Referenzgruppe	31,6	4,9	31,9	16,4	41,6	191

*Tabelle 4: Alter der Patientinnen bei Einleitung*

Das Alter der Patientinnen in der Wehencocktailgruppe und der Referenzgruppe unterschied sich nicht signifikant (t-Test  $p = 0,303$ , Wilcoxon Test  $p = 0,417$ ).

### 3.2.2 BMI der Patientinnen

Der durchschnittliche BMI der Patientinnen vor Schwangerschaft, die im ersten Einleitungsversuch einen Wehencocktail erhielten, betrug 25,5. Die Referenzgruppe hatte einen Durchschnitts-BMI von 25,8, siehe Tabelle 5.

	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>n</b>
Alle Patientinnen	25,6	5,9	24,2	16,8	63,5	1015
Wehencocktailgruppe	25,5	5,7	24,1	16,8	63,5	824
Referenzgruppe	25,8	6,4	24,3	16,8	51,4	191

*Tabelle 5: BMI vor Schwangerschaft in  $kg/m^2$*

Der BMI der Patientinnen vor Schwangerschaft unterschied sich nicht signifikant (Wilcoxon Test  $p = 0,799$ ).

### 3.2.3 Gravität und Parität

Von den 1015 Patientinnen handelte es sich bei 487 (48,0%) Patientinnen um die erste Schwangerschaft. Der Anteil von Zweitgravidae lag mit 280 bei 27,6% und der von Drittgravidae war mit 150 Patientinnen nur noch bei 14,8%. Unter den 528 Zweit- oder Multigravidae waren 95 funktionelle Erstgebärende, siehe Tabelle 6.

Gravidität	Parität						Summe
	0	1	2	3	4	5	
1	487	0	0	0	0	0	487
2	66	214	0	0	0	0	280
3	23	51	76	0	0	0	150
4	5	20	21	20	0	0	66
5	0	4	7	3	5	0	19
6	1	2	0	0	2	0	5
7	0	0	1	3	1	1	6
8	0	0	1	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0
10	0	1	0	0	0	0	1
Summe	582	292	106	26	8	1	1015

Tabelle 6: Gravidität und Parität

In der Betrachtung der Gravidität und Parität muss nicht nur unterschieden werden, ob es sich um eine Erstgebärende oder Mehrgebärende handelt. Bei Mehrgebärenden muss ebenfalls der Geburtsmodus vorangegangener Geburten und stattgefundenen Aborte in der Anamnese Erwähnung finden. Tabelle 7 stellt die Einleitungsmethode von Erst- und Multiparae gegenüber, Tabelle 8 schlüsselt anschließend den Anteil der Mehrgebärenden im untersuchten Kollektiv genauer auf. Zu beachten ist, dass Mehrfachnennungen möglich waren und Aborte funktioneller Erstgebärender in der Betrachtung inkludiert sind.

	Wehenscocktail	anderes Medikament	Gesamt
Erstparität	494 (84,9%)	88	582
Multiparität	330 (76,2%)	103	433

Tabelle 7: Einleitungsmethode bei Erst- oder Multiparität

Von 582 Erstgebärenden erhielten 84,9% im ersten Einleitungsversuch einen Wehenscocktail. Das sind signifikant mehr als die 76,2% mittels Wehenscocktail eingeleiteten Patientinnen mit vorherigen Geburten (Fisher Test  $p < 0,001$ ).

	Wehenscocktail	anderes Medikament	Gesamt
Spontanpartus	229 (73,6%)	82	311
Sectio gesamt	86 (81,9%)	19	105

	<b>Wehenscocktail</b>	<b>anderes Medikament</b>	<b>Gesamt</b>
Vakuumextraktion	40 (72,7%)	15	55
Abort	174 (84,1%)	33	207

*Tabelle 8: Geburtsmodi vorheriger Geburten*

Unter den Mehrgebärenden fanden sich 311 Patientinnen, die bereits eine Spontangeburt erlebten. Von ihnen erhielten 73,6% den Wehenscocktail beim ersten Einleitungsversuch, das ist signifikant seltener als Patientinnen ohne vorangegangener Spontangeburt mit 82,8% der Fälle (Fisher Test  $p = 0,046$ ).

105 Patientinnen des Gesamtkollektivs hatten bei vorherigen Geburten mindestens eine Sectio caesarea in der Anamnese. Davon erhielten 81,9% der Fälle den Wehenscocktail beim ersten Einleitungsversuch, Patientinnen ohne Sectio dagegen in 74,5% der Fälle. Der Unterschied ist nicht signifikant (Fisher Test  $p = 0,147$ ).

55 Patientinnen hatten in vorangegangenen Geburten mit einer Vakuumextraktion entbunden. 72,7% von ihnen erhielten nun einen Wehenscocktail. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zu den Patientinnen, die mit Wehenscocktail eingeleitet wurden und keine Vakuumextraktion in der Anamnese hatten (76,7%, Fisher Test  $p = 0,502$ ).

Unter den Patientinnen mit vorherigem/n Abort/en in der Anamnese erhielten 84,1 % der Patientinnen den Wehenscocktail beim ersten Einleitungsversuch, Patientinnen ohne Abort dagegen in 80,4 % der Fälle. Der Unterschied ist nicht signifikant (Fisher Test  $p = 0,273$ ).

### 3.2.4 Anzahl der Einleitungsversuche

Von den 1015 Patientinnen konnten 528 (52,0%) nach einem einzigen Einleitungsversuch entbunden werden, siehe Tabelle 9. 408 der Patientinnen, die nur einen Einleitungsversuch benötigten, erhielten den Wehenscocktail. Das bedeutet, dass von allen Patientinnen die einen Wehenscocktail bekamen ( $n=824$ ) immerhin 49,5% keinen weiteren Einleitungsmaßnahmen benötigten. Von den 191 Patientinnen der Referenzgruppe entbanden 120 Patientinnen (62,8%) nach nur einem Einleitungsversuch.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alle Patientinnen	528	185	222	26	32	8	9	3	2
Wehencocktailgruppe	408	147	204	23	24	6	9	1	2
Referenzgruppe	120	38	18	3	8	2	0	2	0

*Tabelle 9: Anzahl der Einleitungsversuche*

Der Median der Anzahl der Einleitungsversuche der Wehencocktailgruppe beträgt zwei, in der Referenzgruppe eins. Zusammenfassend bedeutet das, dass Patientinnen, die beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, signifikant mehr Einleitungsversuche benötigten als Patientinnen nach Einleitung mit einer anderen Methode (Wilcoxon Test  $p < 0,001$ ).

### 3.2.5 Gestationsalter bei Einleitung

Laut Tabelle 10 beträgt das durchschnittliche Gestationsalter aller Patientinnen beim ersten Einleitungsversuch 277,5 Tage. In der Wehencocktailgruppe betrug das Gestationsalter 279,7 Tage und in der Referenzgruppe 267,7 Tage. Patientinnen, die beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, befanden sich somit signifikant in einem höherem Gestationsalter als Patientinnen der Referenzgruppe (Wilcoxon Test  $p < 0,001$ ).

	mean	SD	median	min	max	n
Alle Patientinnen	277,5	10,0	280	238	294	1015
Wehencocktailgruppe	279,7	7,6	280	259	294	824
Referenzgruppe	267,7	12,9	265	238	293	191

*Tabelle 10: Gestationsalter bei Einleitung in Tagen*

### 3.2.6 Einleitungsindikationen

In der folgenden Tabelle 11 wird aufgezeigt aus welchem Grund die Entscheidung zu einer Geburtseinleitung getroffen wurde und welche Einleitungsmethode verwendet wurde. Zu beachten ist, dass nicht immer nur eine einzelne Indikation vorlag, sondern dass Mehrfachnennungen möglich waren. Somit ist die Gesamtsumme der genannten Einleitungsindikationen ( $n=1393$ ) nicht deckungsgleich mit der Anzahl der eingeleiteten Patientinnen ( $n=1015$ ).

<b>Einleitungsindikation</b>	<b>Wehen- cocktail</b>	<b>anderes Medikament</b>	<b>Gesamt</b>
Terminüberschreitung	195 (92,0%)	17	212
Vorzeitiger Blasensprung	189 (71,3%)	76	265
Suspektes CTG	82 (82,8%)	17	99
Oligohydramnion	220 (90,5%)	23	243
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	71 (69,6%)	31	102
SGA/IUGR	80 (88,9%)	10	90
Pathologischer Doppler	27 (75,0%)	9	36
Abnehmende Kindsbewegungen	52 (88,1%)	7	59
Fetale Fehlbildung	37 (84,1%)	7	44
Maternale Erkrankung	21 (65,6%)	11	32
Diabetes mellitus	116 (85,9%)	19	135
Sonstige	38 (50,0%)	38	76

*Tabelle 11: Einleitungsindikation beim ersten Einleitungsversuch*

Insgesamt wurde in 212 Fällen (20,9 %) die Terminüberschreitung als Indikation angegeben. Davon erhielten 92,0% der Patientinnen beim ersten Einleitungsversuch einen Wehencocktail und somit signifikant häufiger als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p < 0,001$ ).

In 265 Fällen (26,1%) wurde der vorzeitige Blasensprung als Indikation angegeben. Von Ihnen erhielten 71,3% beim ersten Einleitungsversuch einen Wehencocktail und somit signifikant häufiger als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p < 0,001$ ).

In 99 Fällen (9,8%) wurde ein suspektes CTG als Indikation angegeben. Der Anteil der Patientinnen, die mit dieser Indikation einen Wehencocktail erhielten, ist mit 82,8 % nicht signifikant größer als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,787$ ).

Die Indikation Oligohydramnion wurde 243-fach genannt (23,9%). 90,5% der Patientinnen mit dieser Indikation erhielten beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail und somit signifikant häufiger als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p < 0,001$ ).

Die Indikation hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wurde 102-fach (10,0%) angegeben. 69,6% der Patientinnen dieser Gruppe erhielten den

Wehenscocktail beim ersten Einleitungsversuch und somit signifikant häufiger als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,003$ ).

In 90 Fällen (8,9%) wurde die Indikation Wachstumsretardierung (SGA/IUGR) angegeben. Davon erhielten 88,9% beim ersten Einleitungsversuch den Wehenscocktail und somit signifikant häufiger als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,049$ ).

In 36 Fällen (3,5%) wurde die Indikation pathologischer Doppler angegeben. Der Anteil der Patientinnen, die einen Wehenscocktail erhielten, lag bei 75,0% und unterschied sich nicht signifikant von den Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,383$ ).

In 59 Fällen (5,8%) wurde die Indikation abnehmende Kindsbewegungen angegeben. 88,1% erhielten den Wehenscocktail. Dieser Anteil unterscheidet sich nicht signifikant von den Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,228$ ).

In 44 Fällen (4,3%) wurde eine fetale Fehlbildung als Indikation angegeben. 84,1% erhielten den Wehenscocktail. Dieser Anteil unterscheidet sich nicht signifikant von den Patientinnen ohne eine fetale Fehlbildung als Indikation (Fisher Test  $p = 0,698$ ).

In 135 Fällen (13,3%) wurde die Indikation Gestationsdiabetes/Diabetes mellitus angegeben. 85,9% erhielten den Wehenscocktail. Dieser Anteil unterscheidet sich nicht signifikant von Patientinnen ohne einen Gestationsdiabetes/Diabetes mellitus (Fisher Test  $p = 0,155$ ).

In 32 Fällen (3,2%) wurde eine maternale Erkrankung als Einleitungsindikation angegeben. Von diesen erhielten 65,6% einen Wehenscocktail im ersten Einleitungsversuch. Damit wurden diesen Patientinnen signifikant seltener der Wehenscocktail gegeben als Patientinnen ohne diese Indikation (Fisher Test  $p = 0,035$ ).

Von 76 (7,5%) Patientinnen mit sonstigen Indikationen erhielten 38 beim ersten Einleitungsversuch den Wehenscocktail (50,0%). Das ist signifikant seltener als in der Vergleichsgruppe (Fisher Test  $p < 0,001$ ).

### 3.2.7 Bishop-Score

Die folgende Tabelle 12 zeigt den Bishop Score der Patientinnen vor dem ersten Einleitungsversuch, der in der Patientenakte vermerkt wurde. Patientinnen mit unbekanntem Score sind in der letzten Spalte „?“ dargestellt. 744 (73,3%) Patientinnen hatten einen Bishop-Score von 0. Insgesamt lag bei 988 (99,4%) aller Patientinnen ein unreifer Muttermundsbefund mit einem Score-Wert  $\leq 5$  vor.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	?
Alle Patientinnen	744	58	64	65	39	18	5	7	7	4	0	1	3
Wehencocktail- gruppe	650	39	51	45	28	6	0	2	0	0	0	0	3
Referenz- gruppe	94	19	13	20	11	12	5	5	7	4	0	1	0

Tabelle 12: Bishop Score

Bei Patientinnen mit Wehencocktail beim ersten Einleitungsversuch ist der Median des Bishop Scores 0, bei Patientinnen mit anderen Medikamenten ist der Median des Bishop Scores 1. Patientinnen, die bei der ersten Einleitung den Wehencocktail bekamen, haben einen signifikant niedrigeren Bishop Score als Patientinnen, die mit einer anderen Methode eingeleitet wurden (Wilcoxon Test  $p < 0,001$ ).

### 3.2.8 Anzahl der Wehen im CTG vor Einleitungsversuch

Im Folgenden werden die Anzahl der Wehen im CTG in 30 Minuten vor dem ersten Einleitungsversuch dargestellt. In der Wehencocktailgruppe ist der Median der Anzahl der Wehen im letzten CTG vor Einleitung 0, bei Patientinnen mit anderen Medikamenten ebenso. Von den Patientinnen mit Wehencocktail beim ersten Einleitungsversuch haben 16,6% mindestens eine Wehe in letztem CTG vor Einleitung von den Patientinnen mit anderen Medikamenten sind es 24,6%, siehe Tabelle 13.

	0	1	2	3	4	5	6
Alle Patientinnen	831	86	59	27	6	4	2
Wehencocktailgruppe	687	71	42	17	4	3	0
Referenzgruppe	144	15	17	10	2	1	2

*Tabelle 13: Anzahl der Wehen vor Einleitungsversuch*

Patientinnen, die bei der ersten Einleitung den Wehencocktail bekamen, haben signifikant weniger Wehen im letztem CTG vor Einleitung als Patientinnen der Referenzgruppe (Wilcoxon Test  $p < 0,001$ ).

### **3.3 Univariate Analyse des mütterlichen und kindlichen Outcomes nach Anwendung des Wehencocktails**

Nach der deskriptiven Auswertung des Kollektivs wurde in einer univariaten Analyse das Outcome nach der Gabe eines Wehencocktails mit dem Outcome der Patientinnen verglichen, die mit einer anderen Methode eingeleitet wurden. Im Mittelpunkt stand die Frage, ob der Wehencocktail ein effektives Mittel zur Geburtseinleitung ist und schonendere Geburtsverläufe fördert. Dies wäre gegeben, wenn die Patientinnen nach Wehencocktail weniger Einleitungsversuche, eine kürzere Einleitungs-Entbindungszeit, eine kürzere Aufenthaltsdauer, einen Spontanpartus als Geburtsmodus, einen guten APGAR- und pH-Wert sowie weniger Komplikationen aufweisen.

Da sich die Wehencocktailgruppe und die Referenzgruppe bereits in einigen Merkmalen, die der Einleitung vorausgingen, signifikant unterschieden, muss das in der Beurteilung der Effektivität und der Outcome-Ergebnisse berücksichtigt werden. Das erfordert im Anschluss eine multivariate Betrachtung.

#### **3.3.1 Zeit zwischen Einleitung und Entbindung**

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Einleitung und Entbindung (E-E-Zeit) betrug im gesamten Kollektiv 25,4 Stunden. In der Wehencocktailgruppe betrug die E-E-Zeit mit 26,9 Stunden im Durchschnitt 7,9 Stunden länger als in der Referenzgruppe, siehe Tabelle 14.

	mean	SD	median	min	max	n
Alle Patientinnen	25,4	21,7	21,2	0,9	204,7	1015

	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>n</b>
Wehencocktailgruppe	26,9	21,7	24,1	0,9	204,7	824
Referenzgruppe	19,0	20,5	11,6	1,2	127,7	191

*Tabelle 14: Zeit zwischen Einleitung und Entbindung in Stunden - univariat*

Die Zeit zwischen Beginn der Einleitung und der Geburt ist bei Patientinnen, die beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, signifikant länger als bei Patientinnen aus der Referenzgruppe (Wilcoxon Test  $p < 0,001$ ).

### 3.3.2 Dauer des Klinikaufenthalts

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik nach Geburtseinleitung betrug im Gesamtkollektiv 106 Stunden. In der Wehencocktailgruppe betrug die Aufenthaltsdauer 105 Stunden und in der Referenzgruppe 113 Stunden, siehe Tabelle 15.

	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>n</b>
Alle Patientinnen	106	43	99	10	396	1015
Wehencocktailgruppe	105	37	99	20	355	824
Referenzgruppe	113	61	101	10	396	191

*Tabelle 15: Dauer des Klinikaufenthalts in Stunden - univariat*

Die Dauer des Klinikaufenthaltes unterscheidet sich bei Patientinnen, die bei der ersten Einleitung den Wehencocktail bekommen haben, nicht signifikant von der Dauer bei Patientinnen der Referenzgruppe (Wilcoxon Test  $p = 0,778$ ).

### 3.3.3 Geburtsmodus

Von den 1015 eingeleiteten Patientinnen hatten 653 Patientinnen (64,3%) eine Spontangeburt, 232 (22,9%) erhielten eine sekundäre Sectio caesarea, 121 Patientinnen (11,9%) wurden vaginal operativ entbunden und 9 Patientinnen (0,9%) mussten per Notkaiserschnitt entbunden werden, siehe Tabelle 16. Nach Wehencocktail hatten 522 Patientinnen eine Spontangeburt, das sind 63,3% aller Patientinnen, 188 Patientinnen (22,8%) erhielten eine sekundäre Sectio, 8 Patientinnen (1,0%) eine Notsectio und 106 Patientinnen (12,9%) wurden vaginal operativ entbunden. In der Referenzgruppe erlebten 131 Patientinnen eine Spontangeburt (68,6%). Der Anteil der sekundären Sectiones betrug in der Referenzgruppe mit 44 Patientinnen 23,0%. Es wurden nur eine Notsectio (0,5%)

und 15 (7,9%) vaginal operative Entbindungen in der Referenzgruppe durchgeführt.

	<b>SPP</b>	<b>Sectio</b>	<b>Notsectio</b>	<b>vaginal operativ</b>
Alle Patientinnen	653	232	9	121
Wehencocktailgruppe	522	188	8	106
Referenzgruppe	131	44	1	15

*Tabelle 16: Geburtsmodus - univariat*

Bei Patientinnen, die beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, ist der Anteil an Spontangeburt nicht signifikant höher oder niedriger als bei Patientinnen aus der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,181$ ).

Die Patientinnen der Wehencocktailgruppe erhielten nicht signifikant häufiger oder seltener eine Sectio (Fisher Test  $p = 0,924$ ) oder Notsectio (Fisher Test  $p = 1$ ), als die der Referenzgruppe.

Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von vaginal operativen Entbindungen zwischen Wehencocktail- und Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,062$ ).

### 3.3.3.1 Entbindungsmodus nach einem Einleitungsversuch

Von allen 1015 eingeschlossenen Patientinnen konnten 528 (52,0%) nach einem Einleitungsversuch entbunden werden, siehe Tabelle 17. Von den 824 Patientinnen der Wehencocktailgruppe benötigten 408 (49,5%) nur einen Einleitungsversuch. In der Referenzgruppe konnten von 191 Patientinnen (62,8%) nach nur einem Einleitungsversuch entbunden werden. Patientinnen mit Wehencocktail entbinden signifikant seltener nach einem Einleitungsversuch als Patientinnen der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,001$ ).

	<b>SPP</b>	<b>Sectio</b>	<b>Not-sectio</b>	<b>vaginal operativ</b>	<b>n</b>
Alle Patientinnen	357	102	6	63	528
Wehencocktailgruppe	272	77	6	53	408
Referenzgruppe	85	25	0	10	120

*Tabelle 17: Entbindungsmodus nach einem Einleitungsversuch - univariat*

Bei Patientinnen, die beim ersten und einzigen Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, ist der Anteil an Spontangeburt nicht signifikant höher oder niedriger als bei Patientinnen aus der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,438$ ).

Nach nur einem Einleitungsversuch erhielten die Patientinnen der Wehencocktailgruppe nicht signifikant häufiger oder seltener eine Sectio (Fisher Test  $p = 0,693$ ) oder Notsectio (Fisher Test  $p = 0,345$ ), als die der Referenzgruppe.

Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von vaginal operativen Entbindungen zwischen der Wehencocktail- und der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,201$ ).

### 3.3.3.2 Geburtsmodus im Zustand nach Sectio

Von den 105 Patientinnen, die im Zustand nach Sectio eingeleitet wurden, erhielten 86 Patientinnen einen Wehencocktail, 19 wurden mit Prostaglandinen eingeleitet. Von den 86 Patientinnen der Wehencocktailgruppe wurden 35 (40,7%) spontan entbunden, in der Referenzgruppe waren es 10 (52,6%), die einen spontane Geburt erlebten, siehe Tabelle 18.

	<b>SPP</b>	<b>Sectio</b>	<b>Not- sectio</b>	<b>vaginal operativ</b>	<b>n</b>
Alle Patientinnen	45	46	2	12	105
Wehencocktail	35	39	2	10	86
Referenzgruppe	10	7	0	2	19

*Tabelle 18: Geburtsmodus im Zustand nach Sectio - univariat*

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Spontanpartus zwischen den beiden Gruppen (Fisher Test  $p = 0,444$ ). Der Anteil der Patientinnen aus der Wehencocktailgruppe, die eine Re-Sectio erhielten, lag bei 45,3%, der Re-Sectio Anteil der Referenzgruppe war 36,8%, auch hier zeigt sich im Fisher Test kein signifikanter Unterschied (Fisher Test  $p = 0,612$ ). Das Auftreten von Notsectiones ist mit 2,3 % in der Wehencocktailgruppe nicht signifikant häufiger als in der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 1$ ). Im Auftreten einer vaginaloperativen Entbindung zeigt sich ebenfalls kein signifikanter

Unterschied in den beiden Gruppen (Fisher Test  $p = 1$ ). Aufgrund des kleinen Kollektivs der Geburtsmodi „Not-Sectio“ und „Vaginal-Operativ“ ist die Aussagekraft der statistischen Auswertung diesbezüglich beschränkt.

### 3.3.4 APGAR Wert (5 Minuten)

Der durchschnittliche APGAR Wert aller geborener Kinder nach 5 Minuten betrug 9,3. In der Wehencocktailgruppe betrug er im Durchschnitt 9,3 und in der Referenzgruppe 9,2, siehe Tabelle 19.

	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>median</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>n</b>
Alle Kinder	9,3	0,9	9,0	3	10	1015
Wehencocktailgruppe	9,3	0,8	9,0	3	10	824
Referenzgruppe	9,2	1,0	9,0	5	10	191

*Tabelle 19: APGAR Wert (5 Minuten) - univariat*

Der APGAR Wert nach 5 min ist bei Kindern, deren Mütter beim ersten Einleitungsversuch den Wehencocktail bekamen, nicht signifikant höher oder niedriger als bei den Kindern der Referenzgruppe (Wilcoxon Test  $p = 0,167$ ).

### 3.3.5 Arterieller pH-Wert

Zur Bestimmung des Stresslevels des Kindes unter Geburt, wird der Nabelschnur Blut entnommen und dessen pH-Wert bestimmt, um eine eventuelle Azidose zu erkennen. Entsprechend der Definition nach Saling wird zwischen keiner ( $\text{pH-Wert} \geq 7,25$ ), leichter ( $7,15 \leq \text{pH-Wert} < 7,25$ ), mittel-schwerer ( $7,0 < \text{pH-Wert} < 7,15$ ) und schwerer Azidose ( $\text{pH-Wert} \leq 7,0$ ) unterschieden.

Von den 1015 Kindern, die nach Einleitungsversuch geboren wurden, zeigte sich bei 649 (63,9%) ein normaler Nabelschnur-pH-Wert von  $\geq 7,25$ . 300 Kinder (29,6%) wiesen eine leichte Azidose, 60 (5,9%) eine mittelschwere Azidose auf und 6 Kinder (0,6%) hatten eine schwere Azidose mit einem pH-Wert  $\leq 7,0$ , siehe Tabelle 20.

	Schwer	mittel-schwer	leicht	Anteil mit schwerer Azidose
Alle Kinder	6	60	300	0,6%
Wehencocktailgruppe	5	50	254	0,6%
Referenzgruppe	1	10	46	0,5%

Tabelle 20: Azidose - univariat

Der Anteil der Kinder, die eine leichte, mittelschwere oder schwere Azidose aufwiesen, unterschied sich nach Einleitungsversuch mittels Wehencocktail nicht signifikant vom Anteil der aufgetretenen Azidosen der Referenzgruppe (Fisher Test  $p = 0,054$ ). Der Anteil »schwerer Azidose« oder »nicht-schwerer Azidose« (inkl. keine Azidose) unterscheidet sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant (Fisher Test  $p = 1$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahl ist jedoch die statistische Aussagekraft beschränkt.

Betrachtet man die absoluten pH-Werte, zeigt sich ein durchschnittlicher pH-Wert aller Kinder von 7,23. In der Wehencocktailgruppe ist der Durchschnitts-pH ebenfalls 7,23 und in der Referenzgruppe mit 7,24 etwas höher, siehe Tabelle 21. Signifikant ist dieser Unterschied nicht (Wilcoxon Test  $p = 0,064$ ).

	mean	SD	median	min	max	n
Alle Kinder	7,23	0,08	7,23	6,93	7,43	1015
Wehencocktailgruppe	7,23	0,08	7,23	6,93	7,43	824
Referenzgruppe	7,24	0,07	7,25	6,99	7,37	191

Tabelle 21: Arterieller pH-Wert - univariat

### 3.3.6 Komplikationen

Zur Bewertung der intra- und postpartalen maternalen Komplikationen wurde aus den Akten der eingeschlossenen Patientinnen ermittelt, in wie vielen Fällen eine Uterusatonie, eine Uterusruptur und eine Nachkürettage dokumentiert wurden. Unter allen Patientinnen nach Geburtseinleitung fanden sich in 54 Fällen eine/oder mehrere der oben genannten Komplikationen (Mehrfachnennungen waren möglich). Insgesamt trat in 15 Fällen eine Uterusatonie auf. Von den 824 Patientinnen der Wehencocktailgruppe erlitten 12 Patientinnen (1,5%) eine Uterusatonie, der Anteil der Referenzgruppe betrug mit 3 Atonien bei 191 Patientinnen 1,6%. Von den 36 Nachkürettagen, die nach Geburtseinleitung

durchgeführt werden mussten, entfielen 29 Fälle (3,5%) auf die Wehencocktailgruppe und 7 Fälle (3,7%) auf die Referenzgruppe, siehe Tabelle 22. Alle 3 Fälle von Uterusrupturen entfielen auf die Wehencocktailgruppe. Zwischen der Wehencocktail- und Referenzgruppe besteht kein signifikanter Unterschied (Fisher-Test  $p = 1$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahl ist jedoch die statistische Aussagekraft beschränkt.

	<b>Uterus- atonie</b>	<b>Nach- kürettage</b>	<b>Uterus- ruptur</b>	<b>Anteil mit mind. einer Komplikation</b>
Alle Patientinnen	15	36	3	5,3%
Wehencocktailgruppe	12	29	3	5,3%
Referenzgruppe	3	7	0	5,2%

Tabelle 22: Komplikationen - univariat

### 3.4 Multivariate Analyse des Effekts des Wehencocktails

Die Univariate Auswertung ergab einige signifikante Unterschiede im Outcome nach Einleitung mit Wehencocktail im Vergleich zur Einleitung mit anderen Methoden. Die Patientinnen der Wehencocktailgruppe erhielten im Gegensatz zur Referenzgruppe signifikant mehr Einleitungsversuche und hatten ein längeres Einleitungs-Entbindungs-Intervall. Kein Unterschied der beiden Gruppen zeigte sich in der Dauer des Klinikaufenthaltes, beim Geburtsmodus (Spontanpartus), dem APGAR Wert, dem arteriellen pH-Wert oder beim Auftreten von Komplikationen oder einer schweren Azidose. In Tabelle 23 ist das Outcome der univariaten Analyse zusammengefasst.

<b>Zielvariable</b>	<b>Effekt</b>
Anzahl Einleitungsversuche	mit Wehencocktail höher
Zeit zwischen Einleitung und Geburt	mit Wehencocktail länger
Dauer des Klinikaufenthalts	kein Unterschied
Geburtsmodus SPP	kein Unterschied
APGAR (5 Minuten)	kein Unterschied
Arterieller pH-Wert	kein Unterschied
Komplikationen (Uterusatonie, Nachkürettage oder Uterusruptur)	kein Unterschied

Tabelle 23: Übersicht der univariaten Auswertung

Entsprechend der univariaten Analyse, förderte der Wehencocktail weder einen effektiveren noch einen schonenderen Geburtsverlauf im Vergleich zu den anderen Einleitungsmaßnahmen. Es zeigte sich kein nennenswerter positiver Effekt des Wehencocktails. Im Gegenteil, der Wehencocktail scheint tendenziell hinsichtlich des Geburtsfortschritts weniger effektiv als die in der Referenzgruppe zusammengefassten Maßnahmen. Ein eindeutig negativer Effekt ließ sich jedoch ebenfalls nicht beschreiben. Es traten nicht seltener Spontangeburt, nicht häufiger Sectiones, nicht häufiger maternale Komplikationen (Uterusatonien, -rupturen, -kürettagen), nicht häufiger fetale Komplikationen (Azidose) und auch kein schlechterer 5-Minuten APGAR- oder niedrigerer pH-Wert nach Gabe des Wehencocktails auf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sich die verglichenen Kollektive (Wehencocktail- und Referenzgruppe) in einigen Einflussfaktoren signifikant unterschieden. In Tabelle 24 sind die signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Einleitungsversuchs zusammengefasst.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Signifikanter Unterschied</b>
Erstparität	häufiger Wehencocktail
Z.n. Spontanpartus	seltener Wehencocktail
mit steigendem Gestationsalter	häufiger Wehencocktail
Indikation Terminüberschreitung	häufiger Wehencocktail
Indikation vorzeitiger Blasensprung	häufiger Wehencocktail
Indikation Oligohydramnion	häufiger Wehencocktail
Indikation Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	häufiger Wehencocktail
Indikation Wachstumsretardierung	häufiger Wehencocktail
Indikation maternale Erkrankungen	seltener Wehencocktail
Indikation Sonstige	seltener Wehencocktail
Bishop Score hoch	seltener Wehencocktail
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	seltener Wehencocktail

*Tabelle 24: Übersicht der Charakterisierung*

Die signifikanten Unterschiede der Vergleichsgruppen hinsichtlich der Einflussfaktoren stellen Bias (zufällige Fehler der Datenerhebung) dar, die zu einer Verzerrung der Interpretation der Ergebnisse führen. Um die tatsächliche

Wirkung bzw. der bereinigte Effekt des Wehencocktails auf die oben genannten Zielvariablen (Outcome) unabhängig von Einflussvariablen zu ermitteln, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

Hierzu wurden für die quantitativen Zielvariablen (Zeit zwischen Einleitung und Geburt, die Dauer des Klinikaufenthalts, den AGPAR nach 5 min und arterieller pH-Wert) lineare multiple Regressionsmodelle erstellt. Für die dichotomen Zielvariablen (mehr als ein Einleitungsversuch, Spontanpartus, Komplikationen: ja/nein?) waren es multiple logistische Regressionsmodelle.

Hinsichtlich der Einflussvariablen, die in der multivariaten Analyse berücksichtigt wurden, musste eine Auswahl getroffen werden. Einerseits konnten zur Erhaltung der Übersichtlichkeit nur eine begrenzte Anzahl an Faktoren miteinbezogen werden und zusätzlich musste beachtet werden, dass die Einflussvariablen nicht miteinander korrelierten, beziehungsweise nicht unmittelbar abhängig voneinander sein durften. Es wurden diejenigen Einflussvariablen gewählt, von denen ein relevanter Einfluss zu erwarten war. Die Einflussfaktoren „Indikation: Oligohydramnion, Hypertensive Schwangerschaftserkrankung und Wachstumsrestriktion“ wurden zusammengefasst. Dies diente der Übersichtlichkeit und war, da Patientinnen mit einer der zusammengefassten Indikationen signifikant häufiger einen Wehencocktail im ersten Einleitungsversuch erhalten hatten als Patientinnen der Referenzgruppe, aus statistischer Sicht problemlos möglich.

Die betrachteten Einflussfaktoren sind die Folgenden:

- Alter
- BMI
- Parität (Erst-/Multiparität)
- Gestationsalter
- Z.n. Blasensprung
- Oligohydramnion, Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, SGA/IUGR
- Bishop-Score vor Einleitung

- Anzahl der Wehen vor Einleitungsversuch
- Einleitung mittels Wehencocktail

Aufgrund der bereits erwähnten Tatsache, dass die einzelnen Einflussvariablen nicht in direkter Abhängigkeit stehen durften, mussten zwei Varianten des multivariaten Modells berechnet werden. Ein Modell, in dem der Einfluss des Vorliegens einer Erstparität analysiert wurde und eines, in dem der Einfluss des Vorliegens einer Multiparität analysiert wurde. In dem Modell der Multiparae wurde nochmals unterschieden, ob es sich um Multiparae im Z.n. Sectio caesarea oder um Multiparae im Z.n. nach vaginaler/n Entbindung/en handelte.

### 3.4.1 Multivariates Modell - Erstparität

Die untenstehenden Tabelle 25 ist eine Übersichtstabelle aller Regressionsmodelle für die Variante des multivariaten Modells, in dem das Vorliegen einer Erstparität Berücksichtigung fand. In der ersten Zeile finden sich die Zielvariablen. In der ersten Spalte der Tabelle sind die Einflussfaktoren aufgeführt, die in der multivariaten Analyse berücksichtigt wurden.

Die Tabelle zeigt die signifikanten Koeffizienten der Regressionsmodelle, nicht signifikante Koeffizienten sind mit x gekennzeichnet:

	Mehrere Einleitungsversuche	Einleitungs-Geburtsintervall [h]	Dauer des Klinikaufenthalts [h]	Spontanpartus	Uterusatonie, Nachkürrettage, Uterusruptur	AGPAR nach 5 min	Arterieller pH-Wert
Regression	logistisch	linear	linear	logistisch	logistisch	linear	linear
Alter [Jahre]	x	x	0,85	-0,06	x	x	x
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,05	0,48	x	x	x	-0,01	x
Erstparität	x	3,28	15,91	-0,99	x	-0,16	x
Gestationsalter	-0,04	-0,34	-0,94	-0,03	x	0,01	-7*10 <sup>-4</sup>
Blasensprung	-1,59	-12,03	x	x	x	0,25	x

	Mehrere Einleitungsversuche	Einleitungs-Geburtsintervall [h]	Dauer des Klinikaufenthalts [h]	Spontanpartus	Uterusatonie, Nachkürrettage, Uterusruptur	AGPAR nach 5 min	Arterieller pH-Wert
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	x	-3,13	x	x	x	x	x
Bishop Score	-0,27	-1,38	-3,99	0,17	x	x	x
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	x	x	x	x	x	x	x
Wehencocktail	0,51	8,08	x	0,44	x	x	x

Tabelle 25: Multivariates Modell - Erstparität

Anhand der Interpretation der Koeffizienten des multivariaten Modells in Tabelle 25 lässt sich der Einfluss der in der ersten Spalte der Tabelle genannten Einflussvariablen auf die in der ersten Zeile genannten Parameter des zielvariablen Outcomes ableiten. Dieser ist jeweils als unabhängig von den anderen Einflussfaktoren zu betrachten.

Aus Tabelle 25 ergibt sich ein unabhängiger signifikanter Einfluss des Alters der Patientin auf die Dauer des Klinikaufenthaltes und das Stattfinden eines Spontanpartus. Das Alter ist ein kontinuierlicher Faktor und wird in Jahren angegeben. Der Koeffizient im linearen Regressionsmodell ist 0,85, also positiv, d.h. mit steigendem Alter wurde der Klinikaufenthalt länger - exemplarisch verlängerte sich der Klinikaufenthalt pro Lebensjahr um 0,85 Stunden. Eine um 10 Jahre ältere Patientin hatte also im Schnitt einen um 8,5 Stunden längeren Klinikaufenthalt.

Im logistische Regressionsmodell für Spontanpartus (ja/nein) steht bei kontinuierlichen Faktoren die Odds Ratio für eine Einheit, in diesem Fall ein Jahr. Bei einer um ein Jahr älteren Patientin ist die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Spontanpartus 0,94-fach niedriger (Odds Ratio  $\exp(-0,06) = 0,94$ ).

Der BMI der Patientin hatte bei Einleitung einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die Tatsache, ob > 1 Einleitungsversuch benötigt wurde, auf die Zeit zwischen Einleitung und Geburt und auf den 5min-APGAR. Je höher der BMI, desto mehr Einleitungsversuche wurden benötigt, desto länger war die Zeit zwischen Einleitungsversuch und Geburt und desto geringer war der APGAR Wert nach 5 Minuten.

Aus Tabelle 25 geht hervor, dass bei Erstparität die Zeit zwischen Einleitungsversuch und Geburt signifikant länger war als bei Multiparität. Nämlich im Durchschnitt 3,28 h länger. Ebenso war die Dauer des Klinikaufenthaltes bei Vorliegen einer Erstparität im Schnitt 15,9 Stunden länger als bei Patientinnen, die bereits geboren hatten. Der negative Koeffizient von -0,99 im logistischen Regressionsmodell für Erstparität und Spontanpartus und die zugehörige Odds Ratio mit  $\exp(-0,99) = 0,37$ , ist kleiner als 1. Dies bedeutet, dass für eine Erstgebärende die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanpartus kleiner war als für Patientinnen, bei der keine Erstparität vorlag. Weiterhin war der APGAR Wert bei Erstgebärenden geringer als bei Mehrgebärenden.

Aus Tabelle 25 gehen ebenfalls folgende Aussagen hervor: Je höher das Gestationsalter, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, mehr als einen Einleitungsversuch zu benötigen. Je höher das Gestationsalter, desto kürzer die Zeit zwischen Einleitung und Geburt und desto kürzer der Klinikaufenthalt. Mit steigendem Gestationsalter sank die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanpartus. Ebenfalls sank mit steigendem Gestationsalter der arterielle pH-Wert. Hier muss jedoch erwähnt werden, dass der Koeffizient von -0,0007 sehr klein ist. Demgegenüber stand ein positiver signifikanter Koeffizient des 5-min-APGAR Wertes bei steigendem Gestationsalter.

Die Wahrscheinlichkeit mehr als einen Einleitungsversuch zu benötigen war bei Frauen im Z.n. Blasensprung niedrigerer als bei Frauen mit intakter Fruchtblase zum Zeitpunkt der Einleitung. Frauen mit Blasensprung hatten im Schnitt eine kürzere Zeit zwischen Einleitung und Geburt als Frauen ohne Blasensprung. Der APGAR Wert nach 5 Minuten war höher.

Das Vorliegen eines Oligohydramnions, einer hypertensiven Schwangerschafts-erkrankung und einer Wachstumsrestriktion hatte lediglich einen signifikanten Einfluss auf das Einleitungs-Geburts-Intervall. Der negative Koeffizient von -3,13 bedeutet, dass mit Vorliegen einer dieser Indikationen im Durchschnitt das Einleitungs-Geburts-Intervall um 3,13 Stunden kürzer war, als wenn diese Indikationen nicht genannt wurden.

Je höher der Bishop-Score, desto geringer die Wahrscheinlichkeit mehrere Einleitungsversuche zu benötigen, desto kürzer war das Einleitungs-Entbindungs-Intervall, desto kürzer ist die Klinikaufenthaltsdauer und desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanpartus.

Die Interpretationen der Tabelle 25 entsprechen größtenteils den aus der univariaten Analyse hervorgehenden Erwartungen. Für die Fragestellung der Dissertation am interessantesten ist der unabhängige Einfluss des Wehencocktails auf die Outcome-Parameter. Der positive Koeffizient von 0,51 mit einem Odds Ratio von  $\exp(0,51) = 1,67$  bestätigt auch im multivariaten Modell, dass die initiale Gabe eines Wehencocktails die Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Einleitungsversuch um das 1,67-fache erhöhte. Ebenso wurde das längere Einleitungs-Geburts-Intervall nach Gabe eines Wehencocktails bestätigt. Nach Gabe eines Wehencocktails, war die Zeit zwischen Einleitung und Geburt im Schnitt 8,08 Stunden länger als das Einleitungs-Entbindungs-Intervall der Patientinnen, die keinen Wehencocktail erhalten hatten. Die Gabe eines Wehencocktails hatte keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Dauer des Klinikaufenthaltes, den APGAR-Wert, das Auftreten von maternalen Komplikationen und den arteriellen pH-Wert. Unerwartet ist der signifikante Zusammenhang zwischen Gabe des Wehencocktails und des Auftretens einer Spontangeburt. Der positive Koeffizient 0,44 (Odds Ratio  $\exp(0,44) = 1,55$ ) im logistischen Regressionsmodell bedeutet, dass die Gabe des Wehencocktails im multivariaten Modell der Erstgebärenden die relative Wahrscheinlichkeit einer spontanen Geburt um das 1,55-fache erhöhte.

In der folgenden Tabelle 26 ist das logistische multivariate Regressionsmodell für das Auftreten eines Spontanpartus und der Einfluss der einzelnen Merkmale mit

den entsprechenden Koeffizienten, Odds Ratio und dem p-Wert dargestellt. Weitere Regressionsmodelle sind im Anhang in Kapitel 6 aufgeführt.

	<b>Estimate</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall Odds Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	10,22	-	-	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,06	0,94	[0,93; 0,98]	0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,01	0,99	[0,97; 1,01]	0,323
Erstparität	-0,99	0,37	[0,28; 0,50]	< 0,001
Gestationsalter [Tage]	-0,03	0,97	[0,96; 0,99]	< 0,001
Blasensprung	0,24	1,27	[0,88; 1,84]	0,197
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	0,00	1,00	[0,73; 1,36]	0,992
Bishop Score	0,17	1,18	[1,06; 1,32]	< 0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,00	1,00	[0,84; 1,21]	0,992
Wehenscocktail	0,44	1,56	[1,02; 2,39]	0,041

Tabelle 26: Spontanpartus - Erstparität - multivariat

McFadden's Pseudo - R<sup>2</sup> beträgt 0,06.

Zur Bewertung der Aussagekraft des Ergebnisses und zur Überprüfung der Modellgüte (Goodness-Of-Fit), wurde bei diesem multiplen logistischen Regressionsmodell McFadden's Pseudo-R<sup>2</sup> verwendet. Das McFadden's Pseudo-R<sup>2</sup> ist mit einem Wert von 0,06 sehr klein. Dies spricht für eine schlechte Modellgüte. Das verwendete multivariate Modell zur Klärung der Frage, ob der Wehenscocktail den Spontanpartus fördert, gibt folglich lediglich einen Hinweis darauf, dass der Wehenscocktail einen Spontanpartus fördern könnte. Der kleine Wert von 0,06 spricht dafür, dass es weitere relevante Einflussfaktoren geben muss, die einen größeren Einfluss auf das Auftreten eines Spontanpartus haben als die in Tabelle 26 aufgeführten.

#### 3.4.2 Multivariates Modell - Multiparität

Wie zuvor bereits erläutert, konnten der Einflussfaktor „Multiparität - Z.n. Spontanpartus, Sectio, VE oder Abort“ nicht im gleichen Modell betrachtet werden, solange der Einflussfaktor ‚Erstparität‘ enthalten war. Der Einfluss einer stattgefundenen Sectio in der Anamnese der Patientin könnte somit ein

Störfaktor darstellen, der das Outcome nach Geburtseinleitung mittels Wehencocktail beeinflusst.

Tabelle 27 zeigt das äquivalente multivariate Modell zur Analyse des unabhängigen signifikanten Einflusses des Wehencocktails auf die Outcome Zielvariablen. Es wurde die Einflussvariable „Erstparität“ durch „Multiparität“ ersetzt. Des Weiteren wurde unterschieden, ob es sich bei den Mehrgebärenden um Patientinnen handelte, die bisher bereits eine Sectio caesarea bei vorausgehenden Geburten erhalten hatten oder ob es sich um Mehrgebärende handelte, die bisher nur vaginale Geburten erlebt hatten.

	Mehrere Einleitungsversuche	Einleitungs-Geburtsintervall [h]	Dauer des Klinikaufenthalts [h]	Spontanpartus	Uterusatonie, Nachkürrettage oder Uterusruptur	AGPAR nach 5 min	Arterieller pH-Wert
Regression	logistisch	linear	linear	logistisch	logistisch	linear	linear
Alter [Jahre]	x	x	0,78	-0,04	x	x	x
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,05	0,48	x	x	x	-0,01	x
Multiparität und Z.n. Sectio	x	x	x	x	0,85	x	x
Multiparität ohne Z.n. Sectio	-0,33	-4,38	-18,90	1,39	x	0,16	x
Gestationsalter [Tage]	-0,04	-0,35	-0,97	-0,03	x	0,01	-7*10 <sup>-4</sup>
Blasensprung	-1,61	-	x	x	x	0,25	x
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	x	-3,08	x	x	x	x	x
Bishop Score	-0,26	-1,23	-3,58	0,12	x	x	x
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	x	x	x	x	x	x	x
Wehencocktail	0,53	8,24	x	x	x	x	x

Tabelle 27: Multivariates Modell - Multiparität

Die aus Tabelle 27 ableitbaren Aussagen bezüglich des Einflusses der Variablen Alter, BMI, Oligohydramnion / Schwangerschaftserkrankungen / Wachstums-

retardierung, Gestationsalter, Bishop Score, Blasensprung und Anzahl der Wehen vor Einleitungsversuch änderten sich nicht im Vergleich zu den Aussagen aus Tabelle 25. In den Fällen, in denen eine Veränderung der Koeffizienten vorlag, handelte es sich lediglich um eine sehr geringe Veränderung ohne relevanten Einfluss auf die Interpretation.

Betrachtet man den Einfluss des Vorliegens einer Multiparität im Zustand nach Sectio caesarea, zeigt sich als einziger signifikanter Einfluss, dass der Z.n. Sectio das Auftreten von Komplikationen erhöhte. Dies zeigt der positive Koeffizient 0,85 und dem sich daraus ergebenden Odds Ratio von  $\exp(0,85) = 2,33$  im logistischen Regressionsmodell für den Zusammenhang zwischen dem Z.n. Sectio und dem Auftreten einer Komplikation bei weiteren Entbindungen.

Weiterhin ließen sich folgende Aussagen ableiten: Mehrgebärende, die sich im Z.n. vaginalen Entbindungen befanden, benötigten weniger Einleitungsversuche, die Zeit zwischen Einleitung und Geburt, sowie die Dauer des Klinikaufenthaltes war signifikant kürzer als bei Patientinnen ohne vaginale Geburt in der Anamnese. Gleichzeitig erhöhte sich die Chance auf einen Spontanpartus und einen besseren APGAR Wert mit Vorliegen einer Multiparität mit vorausgegangenen vaginalen Geburten.

Ähnlich wie bei den Erstgebärenden, hatte die Anwendung eines Wehencocktails zur Geburtseinleitung bei Mehrgebärenden den Effekt, dass mehr Einleitungsversuche benötigt wurden, und sich die Zeit zwischen Einleitung und Geburt verlängerte. Ein signifikanter Einfluss des Wehencocktails auf den Spontanpartus war im multivariaten Modell der Mehrgebärenden nicht vorhanden.

Dies verdeutlicht das untenstehende logistische Regressionsmodell in Tabelle 28 zum Vorliegen eines Spontanpartus (ja/nein):

	<b>Estimate</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall Odds Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	8,63	-	-	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,04	0,96	[0,93; 0,98]	0,001

	<b>Estimate</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall Odds Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,01	0,99	[0,97; 1,01]	0,347
Multiparae und Z.n. Sectio	-0,25	0,78	[0,50; 1,22]	0,279
Multiparae ohne Z.n. Sectio	1,39	4,02	[2,93; 5,58]	<0,001
Gestationsalter [Tage]	-0,03	0,97	[0,96; 0,99]	0,002
Blasensprung	0,30	1,35	[0,93; 1,97]	0,116
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	-0,02	0,98	[0,72; 1,35]	0,924
Bishop Score	0,12	1,13	[1,02; 1,27]	0,026
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,04	1,04	[0,86; 1,25]	0,702
Wehenscocktail	0,41	1,50	[0,97; 2,33]	0,067

*Tabelle 28: Spontanpartus - Multigravidae - multivariat*

Die Aussagekraft des multivariaten Modells ist mit einem McFadden's Pseudo - R<sup>2</sup> von 0,10 ebenfalls sehr klein. Alle abgeleiteten Aussagen sind folglich auch in diesem multivariaten Modell lediglich als Hinweise zu deuten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Ziel der Dissertation

Das Ziel dieser Dissertation ist es, den Wehencocktail hinsichtlich seiner geburtsfördernden Wirksamkeit bei gleichzeitiger Sicherheit im Vergleich zu einer anderen konventionellen Einleitungsmethode im ersten Einleitungsversuch an einem großen Kollektiv (n=1015) eines Perinatalzentrums Level I zu analysieren und die Frage zu beantworten, ob der Wehencocktail die spontane Geburt fördert.

Entsprechend der Ergebnisse der univariaten Analyse dieser Dissertation scheint der Wehencocktail hinsichtlich des geburtsfördernden Effektes den konventionellen Methoden gegenüber im ersten Einleitungsversuch unterlegen zu sein. Im Gegensatz zu der Referenzgruppe (n=191) benötigt die Wehencocktailgruppe (n=824) signifikant mehr Einleitungsversuche (Tabelle 9) und weist eine um durchschnittlich 7,9 h signifikant längere Einleitungs-Entbindungs-Zeit auf. Ebenfalls geht kein schonenderer Geburtsverlauf mit häufigeren Spontangeburt und weniger Komplikationen nach der Einleitung mittels Wehencocktail aus den Ergebnissen hervor (Tabelle 16 und Tabelle 22). Abgesehen von der geringeren geburtsfördernden Wirksamkeit, lässt sich jedoch auch kein eindeutig negativer Effekt des Wehencocktails beschreiben. So muss dem Wehencocktail zugutegehalten werden, dass sich trotz des längeren Einleitungs-Entbindungs-Intervalls die Dauer des Gesamtaufenthalts in den beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet (Tabelle 15). Daraus ergibt sich die Frage, ob Patientinnen nach Einleitung mittels Wehencocktail postpartal schneller für eine Entlassung in das häusliche Umfeld mobilisiert werden können. Ebenso treten auch nicht signifikant häufiger Kaiserschnittentbindungen, vaginal operative Entbindungen (Tabelle 16) oder häufiger maternale Komplikationen wie Uteruskürettagen, -atonien oder -rupturen auf (Tabelle 22). Hinsichtlich des kindlichen Outcomes zeigt sich weder ein geringerer 5-min-APGAR (Tabelle 19), noch ein signifikant geringerer pH-Wert oder häufiger eine Azidose (Tabelle 20 und Tabelle 21). Somit gehen zusammenfassend aus der univariaten Analyse

zwar keine herausragenden Vorteile mit der Gabe eines Wehencocktails einher, jedoch zeigen die Ergebnisse auch, dass der Wehencocktail den Prostaglandinen hinsichtlich der Sicherheit und des postpartalen Outcomes nicht unterlegen ist.

Zu beachten ist, dass der univariaten Analyse in dem heterogenen Kollektiv signifikante Unterschiede hinsichtlich der Einflussfaktoren zugrunde liegen, aus denen sich für die Wehencocktailgruppe ungünstigere Ausgangsbedingungen für eine erfolgreiche Einleitung und Spontangeburt ergeben (siehe Kapitel 1.2). So finden sich in der Wehencocktailgruppe signifikant häufiger Erstgebärende und signifikant weniger Mehrgebärende mit vorangegangener Spontangeburt als in der Referenzgruppe (Tabelle 6), eine Gegebenheit, die die erfolgreiche Geburtseinleitung gemäß der Literatur erschwert (Knauß et al., 2009, Kehl et al., 2016). Der Bishopscore vor Einleitung ist signifikant kleiner und somit die Zervix unreifer als die der Referenzgruppe (Tabelle 12), was in der Literatur als ein Hindernis für eine erfolgreiche Geburtseinleitung beschrieben wird (Teixeira et al., 2012, Kehl et al., 2016). Es zeigen sich weniger Wehen im letzten CTG vor Einleitung (Tabelle 13) und die Indikation zur Geburtseinleitung war signifikant häufiger ein Oligohydramnion, eine SIH oder eine Wachstumsretardierung (Tabelle 11), welche alle per se ein Risiko für Komplikationen unter der Geburt darstellen (AWMF, 2019, AWMF, 2014). Günstigere Ausgangsbedingungen sind lediglich das signifikant höhere Gestationsalter der Wehencocktailgruppe zum Zeitpunkt der Einleitung, die Indikation des Blasensprungs und seltener die Diagnose einer maternalen Grunderkrankung (Kehl et al., 2016).

Zweifelsohne führen die oben genannten Unterschiede der Vergleichsgruppen hinsichtlich der Einflussvariablen zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Um folglich die tatsächliche, bereinigte Wirkung des Wehencocktails auf den Geburtsprozess und seine Sicherheit unabhängig der genannten Störfaktoren zu eruieren, wird eine multivariate Regressionsanalyse benötigt. Hier werden die Erstgebärenden und die Multigegebärenden getrennt betrachtet.

Entsprechend der Ergebnisse in Tabelle 25 und Tabelle 27 bestätigen die multivariaten Modelle, unabhängig davon, ob es sich bei der zu einleitenden

Patientin um eine Erstgebärende oder um eine Mehrgebärende handelt, dass der Wehencocktail die Wahrscheinlichkeit für ein längeres Einleitungs-Entbindungsintervall und mehr Einleitungsversuche erhöht.

Auf die Dauer des Klinikaufenthalts, den APGAR Wert nach 5 Minuten, das Auftreten von maternale Komplikationen (Uterusatonie, Nachkürettage und Uterusruptur), sowie den arteriellen Nabelschnur pH-Wert scheint der Wehencocktail in beiden Modellen keinen signifikanten Einfluss zu haben, weder im positiven noch im negativen Sinne (siehe Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34 und Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 40 im Anhang, Kapitel 6).

Unerwartet positiv ist die aus dem multivariaten Modell ableitbare Aussage über den unabhängigen Zusammenhang zwischen dem Einsatz des Wehencocktails bei Vorliegen einer Erstparität und dem Auftreten eines Spontanpartus (Tabelle 26). Der initiale Einsatz des Wehencocktails, bei Vorliegen einer Erstparität, erhöht die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanpartus – auch wenn weitere Einleitungsversuche danach notwendig werden. Der Einsatz des Wehencocktails als erste Einleitungsmaßnahme fördert die spontane Geburt. Die Aussage kann mit dem Argument gestärkt werden, dass der Wehencocktail durch das Anregen der körpereigenen Geburtsprozesse interventionsfreier und somit förderlicher für einen physiologischen Prozess ist. Trotz des Risikokollektivs mit signifikant niedrigeren Bishopscore-Werten und bei Vorliegen einer Erstparität. Diese Aussage gilt jedoch nicht uneingeschränkt, denn der positive Effekt des Wehencocktails bei Vorliegen einer Erstparität geht bei Vorliegen einer Multiparität (unabhängig ob im Z.n. Sectio oder nicht) verloren Tabelle 27. Obwohl Mehrgebärende in der Literatur eine per se höhere Chance für eine erfolgreiche spontane Geburt nach Geburtseinleitung aufweisen (Knauß et al., 2009), hat der Wehencocktail entsprechend des vorliegenden Analyseergebnisses keinen positiven Einfluss auf das Eintreten eines Spontanpartus bei Vorliegen einer Multiparität. Er behindert den Spontanpartus aber auch nicht. Der Annahme, dass der Wehencocktail „interventionsfreier“ ist, steht die Feststellung gegenüber, dass der Wehencocktail die Wahrscheinlichkeit erhöht, weitere Einleitungsmaßnahmen zu benötigen, um geburtsfördernde

Wehen zu erwirken. Nicht untersucht wurde dabei, ob die Gebärenden nach dem ersten Einleitungsversuch mit einem Wehencocktail offener für eine schulmedizinische Fortsetzung der Geburtseinleitung waren. Festzuhalten ist jedoch, dass von den immerhin 408 Gebärenden, bei denen die alleinige Gabe eines Wehencocktails ohne weitere Einleitungsmaßnahmen zur Geburt führte, bei 272 (66,7%) ein Spontanpartus dokumentiert wurde (Tabelle 17). Wenn auch nicht uneingeschränkt behauptet werden kann, dass der Wehencocktail die spontane Geburt fördert, so kann man ihm das Anschieben der körpereigenen Geburtsprozesse nicht absprechen. Darüber hinaus kann man festhalten, dass der Wehencocktail ab 38+0 SSW unabhängig der Einleitungsindikation und des Risikoprofils der Schwangeren (z.B. im Zustand nach Sectio, maternaler Erkrankungen) keine erhöhten Raten an Komplikationen provoziert.

#### **4.2 Ergebnisse im Kontext der Literatur**

Die Ergebnisse dieser Dissertation sind größtenteils mit den Schlussfolgerungen bisher veröffentlichter Studien vereinbar, die die Wirksamkeit des Wehencocktails untersuchten. Auch wenn die Studien aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und verwendeter Rezepturen des Wehencocktails nicht direkt miteinander verglichen werden können, so ist den Kernaussagen der meisten Studien zu entnehmen, dass der Wehencocktail eine geburtsfördernde Wirkung aufweist, ohne dabei vermehrt Komplikationen zu verursachen. Dieser Aussage schließt sich das Ergebnis dieser Dissertation mit einer vergleichbar großen Fallzahl von 824 Patientinnen in der Wehencocktailgruppe an. Dabei muss immer im Blick gehalten werden, dass sich der Prozess der Geburt nicht allein auf die Prozessbetrachtung der Geburtseinleitung reduzieren lässt, sondern zahlreiche Confounder wirksam werden.

Studien, die negative Wirkungen des Wehencocktails hervorheben sind in der Unterzahl und müssen in ihren Aussagen genau betrachtet werden. Kehl beschreibt, dass die genaue Wirkweise des Rizinusöl unklar sei und die Nutzen bislang in prospektiven Studien nicht belegt werden konnten (Kehl et al., 2016). 2018 fügte Kehl in seinem Artikel „Methoden der Geburtseinleitung“ hinzu, dass

der Wehencocktail fetale Beeinträchtigungen, Uteruskontraktionen und Überstimulationen verursachen kann (Kehl, 2018). Dabei bezog er sich auf die Empfehlungen der Clinical Guidelines des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (NICE, 2008). Auf konkrete Studien, die diese unerwünschten Nebenwirkungen beschreiben, ging Kehl nicht ein. Konkreter wurde Abd El-Gawad, der 2014 eine kontrollierte Studie mit 100 Schwangeren durchführte, von denen 50 Schwangere einen Wehencocktail und 50 Schwangere keinen Wehencocktail vor Geburt einnahmen. Sie belegten einen Anstieg der geburtswirksamen Wehentätigkeit innerhalb von 24 h in der Wehencocktailgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch mit einer ebenfalls erhöhten Rate an Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, uteriner Überstimulation, mekoniumhaltigem Fruchtwasser und einem geringeren 1-Minuten-APGAR im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die recht schnell eintretende Wehentätigkeit und die beschriebenen uterinen Überstimulationen sowie die Nebenwirkungen könnten auf die hohe Dosierung des Rizinusöls von 2-4 ounces (umgerechnet ca. 60-120 ml) zurückzuführen sein. Bei einer 3-6fach höheren Dosierung des Rizinusöls ist eine stärkere wehenfördernde Wirkung mit mehr Nebenwirkungen nicht unerwartet. Bemerkenswert ist, dass selbst bei dieser hohen Dosierung des Rizinusöls keine deutlich schwerwiegenderen Komplikationen wie das Auftreten von Uterusatonien oder -rupturen erwähnt wurden. Aus der Studie geht jedoch nicht hervor, ob diese Komplikationen nicht aufgetreten sind oder ob diese schlicht und einfach nur nicht berücksichtigt wurden. Ebenfalls unberücksichtigt blieb der Geburtsmodus in dieser Studie (Abd El-Gawad, 2014).

Sicuranza und Figueroa berichteten in einem Casereport über eine Uterusruptur bereits nach Einnahme einer geringen Menge, nämlich 5 ml, Rizinusöl. Die Patientin befand sich im Zustand nach vorausgegangener Sectio (Sicuranza und Figueroa, 2003). Aus der Literatur geht hervor, dass nach vorangegangener Sectio caesarea die Erfolgsrate der vaginalen Geburt mit ca. 75% per se geringer ist und das kindliche und mütterliche perinatale Risiko hingegen erhöht sind (Lydon-Rochelle et al., 2001, Smith et al., 2002). Eine Geburtseinleitung ist in diesem Fall eine besondere Herausforderung. Eine zugelassene Methode gibt es bisher nicht (Rath und Surbek, 2006). Dennoch haben viele Schwangere trotz

vorausgegangener Sectio den Wunsch, eine spontane Geburt zu erleben. In vielen Studien, die die Wirksamkeit des Wehencocktails untersuchten, wurden Patientinnen im Z.n. Sectio von vornherein ausgeschlossen. Von den 1015 Schwangeren, die in dieser Dissertation eingeschlossen wurden, befanden sich insgesamt 107 Schwangere im Zustand nach Sectio. 86 von ihnen wurden mittels Wehencocktail eingeleitet, siehe Tabelle 18. Insgesamt trat in 3 von 1015 Fällen eine Uterusruptur auf, siehe Tabelle 22. Alle diese drei Fälle hatten eine Uterusoperation in der Anamnese. Es zeigte sich keine Signifikanz im Auftreten einer Uterusruptur im Zustand nach Sectio und Geburtseinleitung mittels Wehencocktail im Vergleich zu der Referenzgruppe, weder univariat (Tabelle 18) noch multivariat (Tabelle 27). Aufgrund der geringen Fallzahl ist die statistische Aussagekraft jedoch eingeschränkt. In unserem Kollektiv zeigte sich eine geringere Rate an Uterusrupturen, als die in der Literatur nach Geburtseinleitung beschriebene von 27 pro 1000 Einleitungen (Lydon-Rochelle et al., 2001). Dennoch muss das potenzielle Risiko für eine Uterusruptur im Informed Consent mit der Patientin besprochen werden, bevor eine Einleitung durchgeführt wird. Dies gilt nicht nur für den Wehencocktail, sondern auch für alle konventionellen Einleitungsmethoden und ebenfalls für Schwangere, die sich unabhängig von einer Geburtseinleitung für einen Spontanpartus im Zustand nach Sectio entscheiden, denn die Häufigkeit von Uterusrupturen bei geplanter elektiver Sectio beträgt immerhin 1 von 1000 (Rath und Surbek, 2006). Positiv ist, dass im für diese Analyse untersuchten Kollektiv 35 (40,7%) von den 86 Schwangeren im Zustand nach Sectio und Geburtseinleitung mittels Wehencocktail einen Spontanpartus erlebten (Tabelle 18).

Boel et al. kamen in einer Kohortenstudie zu dem Ergebnis, dass Rizinusöl zur Geburtseinleitung weder „*useful*“ noch „*harmful*“ ist. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geburtsdauer in der Gruppe der 205 Schwangeren, die 60 ml Rizinusöl erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 407 Schwangeren ohne Intervention (Boel et al., 2009). Alle Schwangeren befanden sich in der 41. SSW. Trotz der hohen Dosierung des Rizinusöls wurden in dieser Studie keine negativen oder schädlichen Auswirkungen festgestellt. Der Geburtsmodus wurde in dieser Studie nicht erfasst.

Wang et al. publizierten eine randomisierte Studie, in der die Wirkung von Rizinusöl mit der Wirkung vaginal applizierten Misoprostols (30 Schwangere pro Gruppe) verglichen wurde. Ähnlich der Ergebnisse dieser Studie, zeigte sich ein deutlich schnelleres Einleitungs-Entbindungs-Intervall in der Misoprostolgruppe, jedoch auch eine höhere Rate an Überstimulationen im Vergleich zu der Wehenscocktailgruppe. Die Dosierung des Rizinusöls wurde nicht quantifiziert. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer erfolgreichen Einleitung und des Geburtsmodus (Wang et al., 1997).

Knauß et al. publizierten in einer prospektiv randomisierten Studie, dass der Wehenscocktail (20 ml Rizinusöl, n = 61) zwar für Mehrgebärende eine geeignete alternative Einleitungsmethode darstelle, sie jedoch bei Erstgebärenden und besonders Erstgebärenden mit unreifer Zervix zu mehr vaginaloperativen Entbindungen und Kaiserschnitten führe (Knauß et al., 2009). Zwar wurde in der univariaten Analyse nicht zwischen Erstgebärenden und Mehrgebärenden unterschieden, jedoch zeigt sich keine signifikante Zunahme der operativen Entbindungen bei Einsatz des Wehenscocktails, obwohl der durchschnittliche Bishopscore der Wehenscocktailgruppe signifikant niedriger war als der Bishopscore der Prostaglandin-Gruppe. Ein weiterer Unterschied ist, dass Knauß et al. die Wehenscocktailgruppe mit einer Referenzgruppe verglichen, die ohne jegliche Intervention spontane Wehentätigkeit entwickelte. Hier kann im Gegensatz zur Geburtseinleitungsgruppe, von einem physiologischen Entbindungsprozess ausgegangen werden. Die multivariate Analyse unterscheidet zwischen Erstgebärenden und Mehrgebärenden. Das Modell der Erstgebärenden und Wehenscocktail gibt entgegen der Aussage von Knauß et al. den Hinweis, dass der Wehenscocktail den Spontanpartus fördere. Hier muss jedoch hinzugefügt werden, dass in der multivariaten Analyse nicht explizit der unabhängige Zusammenhang zwischen Wehenscocktail und operativer Entbindung dargestellt wurde. Sie lässt höchstens den indirekten Rückschluss zu, dass bei einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit, einen Spontanpartus zu erleben, die Wahrscheinlichkeit für eine operative Entbindung abnimmt. Der Hinweis auf eine zunehmende Wahrscheinlichkeit der spontanen Geburt nach Wehenscocktail für Mehrgebärende ließ sich jedoch in der vorliegenden Studie

nicht abbilden. Ein weiterer Unterschied der Studien ist, dass der Z.n. Uterusoperation bei Knauß et al. ein Ausschlusskriterium war.

Garry et al. beschrieben in einer prospektiv kontrollierten Studie mit 103 Schwangeren zwischen der 40. und 42. SSW, dass die Rizinusgruppe (n = 52, 60 ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 48) signifikant häufiger innerhalb 24 h geburtswirksame Wehen entwickelten (Garry et al., 2000). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Azhari et al. (Azhari et al., 2006).

Zwei Studien zeigten den signifikanten geburtsfördernden Effekt von Rizinusöl im Zustand nach Blasensprung und nach Überschreitung des Entbindungstermins im Vergleich zu einer interventionslosen Kontrollgruppe (Davis, 1984, Neri et al., 2018). Aus dem multivariaten Modell dieser Dissertation kann abgelesen werden, dass der Z.n. Blasensprung als unabhängige Einflussvariable zwar das Einleitungs-Entbindungs-Intervall signifikant verkürzt, einen Einfluss auf den Geburtsmodus hat der Blasensprung jedoch nicht.

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie (n = 47) von Gilad et al. aus dem Jahr 2017 zeigte eine signifikante Wirksamkeit von Rizinusöl im Vergleich zu Sonnenblumenöl, jedoch befanden sich die im Kollektiv untersuchten Frauen alle in  $\geq 41$ +SSW, waren Mehrgebärende und als Ausschlusskriterium zählte die Sectio caesarea in der Anamnese. Eine signifikante geburtsfördernde Wirkung konnte bei Primiparen nicht festgestellt werden. Hinsichtlich des mütterlichen und fetalen Outcomes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden (Gilad et al., 2017).

Saberi et al. bestätigten in einer randomisierten Studie mit insgesamt 200 Patientinnen > 40 SSW die signifikante geburtsfördernde Wirksamkeit von 60 ml Rizinusöl im Vergleich zu einer interventionslosen Kontrollgruppe ohne Anstieg von Komplikationen, ohne erhöhte Kaiserschnitttrate und ohne verminderten APGAR-Wertes des Kindes (Saberi et al., 2008).

Okoro et al. beschrieben ebenfalls in einer randomisiert kontrollierten Studie, dass mittels Rizinusöl die Inzidens von „*post-term pregnancy*“ ohne Erhöhung

von maternalen und fetalen Komplikationen signifikant verringert werden konnte. In anderen Worten: Rizinusöl fördert den Geburtsprozess vor Erreichen des errechneten Geburtstermins (Okoro et al., 2019).

Eine Studie, die im Vergleich zu unserer Auswertung deutlich positivere Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit des Wehencocktail beschreibt, publizierten DeMaria et al. (DeMaria et al., 2018). In der retrospektiv deskriptiven Studie beschrieben sie in einem Kollektiv von 323 Frauen, welche den Rizinuscocktail zur Geburtseinleitung in einem Geburtshaus in den USA tranken, dass 90,7% der Probandinnen vaginal entbanden. Mehrgebärende hatten in diesem Kollektiv eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit vaginal zu entbinden als Erstgebärende. Maternale Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen wurden in dieser Studie kaum beschrieben. Die herausragenden Ergebnisse müssen jedoch kritisch betrachtet werden, da es sich um ein Niedrig-Risiko-Kollektiv eines Geburtshauses handelt. Die erstaunlich guten Outcomeraten sind dementsprechend nicht auf für ein universitäres Perinatalzentrum (Hoch-Risiko-Kollektiv) zu erwartenden Raten übertragbar. Ähnlich sind die Ergebnisse von Kartmann zu bewerten (Kartmann, 2001). Kartmann beschrieb in einer prospektiven Studie eines Niedrig-Risiko-Kollektivs, dass in der Wehencocktailgruppe (n=132) im Gegensatz zur Prostaglandin-Gruppe (n=137) einen deutlich schnelleren Geburtsbeginn, weniger Analgesieverbrauch und seltener die Hinzunahme von Oxytocin zu verzeichnen war. Hinsichtlich der Dauer der Geburt, des Blutverlustes, der Sectio-Rate und des Nebenwirkungsprofils zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wehencocktail- und der Prostaglandin-Gruppe.

Ebenfalls ein Niedrig-Risiko-Kollektiv (Ausschlusskriterien: Frühgeburtlichkeit, Status nach Sectio, Intrauterine Wachstumsretardierung, chronische Darmerkrankungen oder insulinpflichtiger Gestationsdiabetes) untersuchten Wüthrich und Pfund. In ihrer prospektiv, nicht kontrollierten Beobachtungsstudie mit 96 Schwangeren verglichen sie eine Rizinusgruppe mit einer Gruppe die ergänzend zum Rizinusöl noch Uterotonika benötigten. Die Rizinusgruppe zeigte

eine signifikant kürzere Geburtsdauer und vermehrt Spontangeburt als die, welche zusätzlich Uterotonika benötigten (Wüthrich und Pfund, 2018).

Vonau et al. fassten wie folgt zusammen: *„Berücksichtigt man die bessere Verträglichkeit, die leichte Handhabung und den Kostenfaktor [gegenüber Prostaglandinen und Oxytocin], dann spricht vieles für die Anwendung des Rizinus-Wehen-Cocktails im professionellen Umfeld“* (Vonau et al., 2004). Diese Aussage wird durch die vorliegende Dissertation bestätigt.

#### **4.3 Grenzen, Probleme und Bias der Methodik und der statistischen Auswertung**

Die Aussagekraft des Ergebnisses dieser Studie ist durch die Tatsache begrenzt, dass es sich um eine retrospektive nicht randomisierte Studie handelt. Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die in dem Zeitraum 01.01.2017 und 30.06.2018 nach Geburtseinleitung in der UFK Tübingen entbunden hatten. Ausgeschlossen wurden lediglich Mehrlingsschwangerschaften und Patientinnen mit intrauterinem Fruchttod. Daraus ergibt sich ein ungefiltertes heterogenes Kollektiv, welches durch die unterschiedlichen Voraussetzungen vor Geburtseinleitung eine Vielzahl an Variablen und Bias birgt, die nicht alle in der multivariaten Analyse als Störfaktoren berücksichtigt werden konnten. Die Vergleichbarkeit der individuellen Voraussetzungen einer Patientin vor der Geburtseinleitung ist nicht nur durch messbare Faktoren wie zum Beispiel das Gestationsalter, Gravidität/Parität, Risiken, Einleitungsindikationen etc. limitiert. Ein weiteres Problem der Studie ist, dass die subjektive Einschätzung der Ärzte- und Hebammenschaft, welche Einleitungsmethode für die Patientin am geeignetsten ist, ein unkontrollierbares Bias darstellt. Auch die individuelle Entscheidung der aufgeklärten Patientin, die zuletzt bestimmt, welche Einleitungsmethode verwendet wird, ist subjektiv und unkontrollierbar. Diese Einschränkungen der Aussagekraft des Ergebnisses des multivariaten Modells spiegeln den kleinen Wert des McFadden's Pseudo-R<sup>2</sup> wider, der besagt, dass es sich um eine schlechte Modellgüte handelt. Somit sind die Ergebnisse der Analyse lediglich als Hinweise und nicht als wissenschaftlich bewiesene Tatsache zu werten. Die statistische Aussagekraft der univariaten Analyse ist

besonders im Hinblick auf die geringen Fallzahlen der aufgetretenen maternalen oder fetalen Komplikationen eingeschränkt. Kritisch betrachten muss man auch die Tatsache, dass sich bei 416 (50,1%) der 824 Patientinnen der Wehencocktailgruppe eine weitere Einleitungsmethode nach Gabe des Wehencocktails anschloss. Der Effekt auf den Geburtsprozess kann bei diesen Patientinnen folglich nicht allein auf den Wehencocktail zurückgeführt werden. Diese Tatsache scheint zwar auf der einen Seite eine Schwäche der Studie zu sein, jedoch entspricht die zeitlich gestaffelte Anwendung verschiedener Einleitungsmethoden der gängigen Realität in den geburtshilflichen Abteilungen. Vor Beginn der Geburtseinleitung ist nicht abzusehen, welche Patientin nur einen und welche mehrere Einleitungsversuche benötigt. Diese Analyse zeigt folglich, dass auch bei der Kombination des Wehencocktails mit weiteren konventionellen Einleitungsinterventionen keine negativen Effekte zu befürchten sind.

#### **4.4 Schlussfolgerung und Fazit für die Praxis**

Die Schlussfolgerung dieser Analyse ist, dass der Wehencocktail im ersten Einleitungsversuch in einem großen Kollektiv eines universitären Perinatalzentrums Level I ab 38+0 SSW eine für Mutter und Kind sichere Methode der Geburtseinleitung im Vergleich zu konventionellen Einleitungsmethoden darstellt. Es besteht unabhängig von Alter und des BMI der Mutter, unabhängig der Parität, unabhängig von Risikofaktoren wie einer durchgemachten Sectio caesarea oder maternalen Erkrankungen, unabhängig der Einleitungsindikation (Oligohydramnion, SIH, SGA/IUGR, Blasensprung) und unabhängig vom Bishop-Scores sowie der Anzahl der Wehen im letzten CTG vor Einleitung kein Unterschied im Auftreten von fetalen und maternalen Komplikationen (schlechterer 5-min-APGAR-Werts, Uterusrupturen, Atonien, Nachkürettagen oder Nabelschnurblutazidosen). Dies wird sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bestätigt. Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass nach Einleitung mittels Wehencocktail signifikant häufiger weitere Einleitungsmaßnahmen benötigt werden als nach Beginn der Einleitung mit schulmedizinischen Methoden. Ebenso muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass das Einleitungs-Geburts-Intervall nach

Wehencocktail signifikant länger ist als nach konventioneller Einleitung. Die multivariate Analyse gibt jedoch den ermutigenden Hinweis, dass der Wehencocktail bei Erstgebärenden die Chance auf eine spontane Geburt erhöht. Eine generelle Aussage darüber, dass der Wehencocktail die spontane Geburt fördert, kann nicht getroffen werden. Die Analyse der Daten dieser Arbeit unterstreicht jedoch die Aussage, dass der Wehencocktail nach ausführlicher Aufklärung der Patientin (Risiken und Alternativen) im stationären und überwachten Setting angewendet werden kann und seinen Stellenwert im Kontext der Methoden zur Geburtseinleitung besitzt.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Der Geburtseinleitung ist weltweit die häufigste geburtshilfliche Intervention und der Wehencocktail (Rizinusöl) ist eine der ältesten Methoden zur Einleitung der Geburt (Wing, 2000, Surbek et al., 2002). Dennoch reicht der wissenschaftliche Kenntnisstand nicht für eine offizielle Verwendungsempfehlung des Wehencocktails zur Geburtseinleitung aus (NICE, 2008, Kelly et al., 2013, DeMaria et al., 2018). Ziel dieser Analyse war es, die geburtsfördernde Effektivität des Wehencocktails bei gleichzeitiger Sicherheit im Vergleich zu anderen konventionellen und zugelassenen Einleitungsmethoden im ersten Einleitungsversuch an einem großen Kollektiv eines Perinatalzentrums Level I zu evaluieren. Konkret sollte die Frage beantwortet werden, ob der Einsatz des Wehencocktails, der als natürliche und schonende Methode gilt, tatsächlich mit einer höheren Rate an Spontangeburt und weniger Sectiones sowie fetalen und maternalen Komplikationsraten einhergeht. Dazu wurden retrospektiv 1015 Datensätze von Patientinnen ausgewertet, die nach Geburtseinleitung an der UFK Tübingen im Zeitraum von Januar 2017 bis einschließlich Juni 2018 entbunden hatten. Voraussetzung war das Vorliegen einer intakten Einlingsgravidität. In diesem Kollektiv fanden sich 824 Patientinnen, die im ersten Einleitungsversuch einen Wehencocktail und 191 Patientinnen, die eine konventionelle Einleitung erhielten. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihrer vorausgehenden Merkmale (Einflussvariablen: Alter und BMI der Patientin, Parität/vorausgehende Geburtsmodi, Gestationsalter, Einleitungsindikationen, Bishop-Score und Anzahl der Wehen im CTG vor Geburtseinleitung) und Zielvariablen (Outcome: Anzahl der Einleitungsversuche, Zeit zwischen Einleitung und Entbindung, Dauer des Klinikaufenthalts, Geburtsmodus, APGAR Wert nach 5 Minuten, arterielle Nabelschnur-pH-Wert, maternale Komplikationen) verglichen. Es erfolgte eine deskriptive univariate Analyse, sowie im Anschluss eine multivariate Analyse mittels multipler logistischer und linearer Regressionsmodelle.

Die Ergebnisse, sowohl der univariaten als auch der multivariaten Analyse, zeigen, dass zwischen der Wehencocktail- und der Referenzgruppe kein

signifikanter Unterschied im Auftreten von fetalen und maternalen Komplikationen im Sinne eines schlechteren 5-min-APGAR-Werts, Uterusrupturen, Atonien, Nachkürettagen, des kindlichen Nabelschnur-pH-Werts oder der Dauer des Klinikaufenthalts besteht. Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass nach Einleitung mittels Wehencocktail signifikant häufiger weitere Einleitungsmaßnahmen benötigt werden und das Einleitungs-Geburts-Intervall nach Wehencocktail signifikant länger ist als nach konventioneller Einleitung. Die multivariate Analyse gibt den Hinweis, dass der Wehencocktail bei Erstgebärenden die Chance auf eine spontane Geburt erhöht. Eine generelle Aussage darüber, dass der Wehencocktail die spontane und schonendere Geburt im Gegensatz zu konventionellen Methoden fördert, kann aufgrund der eingeschränkten statistischen Aussagekraft nicht getroffen werden. Festzuhalten ist, dass der Wehencocktail ab der 38+0 SSW unabhängig von der Einleitungsindikation und des Risikoprofils der Schwangeren (z.B. Zustand nach Sectio, maternale Erkrankungen) keine erhöhten Raten an Komplikationen oder Sectiones im Vergleich zu konventionell zugelassenen Einleitungsmethoden provoziert. Nach ausführlicher Aufklärung der Patientin über die Risiken und Alternativen kann der Wehencocktail im stationären und überwachten Setting zur Geburtseinleitung verwendet werden.

Welche Voraussetzungen eine Schwangere für eine erfolgreiche Einleitung mittels Wehencocktail prädisponieren, wird in dieser Studie nicht beantwortet. Ebenso ist die ideale Dosierung des Rizinusöls nicht geklärt. Eine Randomisierung ist in der geburtshilflichen Medizin aus ethischen Gründen oft schwierig durchsetzbar, besonders wenn die Sicherheit (medikamentöser) Interventionen fraglich ist. Diese Studie zeigt, dass unter den regulären Methoden zur Geburtsüberwachung die Anwendung des Wehencocktails mit einer Dosis von 20 ml Rizinusöl, gegenüber anderen Einleitungsverfahren für Mutter und Kind keine erhöhten Risiken birgt. Unter diesem Gesichtspunkt erleichtert diese Studie den Weg für weitere prospektive Studien zur Geburtseinleitung mittels Wehencocktail.

## 6 Anhang

### 6.1 Ergänzende multivariate Modelle - Erstparität

#### 6.1.1 Anzahl der Einleitungsversuche

Es wird unterschieden, ob mehr als ein Einleitungsversuch stattfand (ja/nein). Dazu wird ein logistisches Regressionsmodell erstellt:

	Estimate	Odds Ratio	Konfidenzintervall Odds Ratio	p-Wert
Intercept	9,84	-	-	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,02	0,98	[0,96; 1,01]	0,198
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,05	1,05	[1,03; 1,08]	< 0,001
Erstparität	0,22	1,25	[0,94; 1,66]	0,121
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	-0,13	0,88	[0,65; 1,20]	0,423
Gestationsalter [Tage]	-0,04	0,96	[0,95; 0,98]	< 0,001
Bishop Score	-0,27	0,76	[0,68; 0,85]	< 0,001
Blasensprung	-1,59	0,20	[0,14; 0,30]	< 0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,06	1,07	[0,88; 1,29]	0,505
Wehencocktail	0,51	1,67	[1,08; 2,61]	0,022

Tabelle 29: Anzahl Einleitungsversuche – Erstparität - multivariat

McFadden's Pseudo - R<sup>2</sup> ist 0,12.

#### 6.1.2 Zeit zwischen Einleitung und Entbindung

Mit einer linearen Regression wird die Zeit zwischen Einleitung und Geburt modelliert:

	Estimate	p-Wert
Intercept	108,53	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,10	0,434
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,48	< 0,001
Erstparität	3,28	0,016
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	-3,13	0,037

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Gestationsalter [Tage]	-0,34	< 0,001
Bishop Score	-1,38	0,003
Blasensprung	-12,03	< 0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,67	0,424
Wehencocktail	8,08	< 0,001

Tabelle 30: Zeit zw. Einleitung und Entbindung – Erstparität - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  beträgt 0,12.

### 6.1.3 Klinikaufenthalt

Mit einer linearen Regression wird die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus modelliert:

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	329,08	< 0,001
Alter [Jahre]	0,85	0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,34	0,124
Erstparität	15,91	< 0,001
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	4,53	0,128
Gestationsalter [Tage]	-0,94	< 0,001
Bishop Score	-3,99	< 0,001
Blasensprung	-0,58	0,865
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,21	0,990
Wehencocktail	-4,09	0,309

Tabelle 31: Klinikaufenthalt – Erstparität - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,12.

### 6.1.4 APGAR Wert (5 Minuten)

Mit einer linearen Regression wird der APGAR Wert nach 5 min modelliert:

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	7,51	< 0,001
Alter [Jahre]	0,00	0,973
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,01	0,028
Erstparität	-0,16	0,007

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	0,09	0,147
Gestationsalter [Tage]	0,01	0,036
Bishop Score	0,01	0,530
Blasensprung	0,25	0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,00	0,972
Wehencocktail	0,09	0,280

*Tabelle 32: APGAR Wert (5 Minuten) – Erstparität - multivariat*

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,03.

### 6.1.5 Arterieller pH-Wert

Mit einer linearen Regression wird der arterielle pH-Wert modelliert:

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	7,42	< 0,001
Alter [Jahre]	0,00	0,570
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,00	0,710
Erstparität	0,00	0,495
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	-0,01	0,231
Gestationsalter [Tage]	0,00	0,011
Bishop Score	0,00	0,391
Blasensprung	0,00	0,639
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,00	0,432
Wehencocktail	0,00	0,749

*Tabelle 33: Arterieller-pH Wert – Erstparität - multivariat*

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,02.

### 6.1.6 Komplikationen

Es wird unterschieden, ob eine der Komplikationen Uterusatonie, Nachkürretage oder Uterusruptur eintrat (ja/nein). Dazu wird ein logistisches Regressionsmodell erstellt:

	Estimate	Odds Ratio	Konfidenzintervall Odds Ratio	p-Wert
Intercept	-0,48	-	-	0,926
Alter [Jahre]	0,05	1,05	[0,99; 1,12]	0,124
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,03	0,97	[0,91; 1,03]	0,329
Erstparität	0,00	1,00	[0,53; 1,90]	0,988
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	0,09	1,09	[0,52; 2,27]	0,810
Gestationsalter [Tage]	-0,01	0,99	[0,95; 1,02]	0,425
Bishop Score	0,12	1,13	[0,92; 1,36]	0,227
Blasensprung	0,29	1,34	[0,61; 2,89]	0,464
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,05	0,96	[0,62; 1,36]	0,815
Wehencocktail	0,45	1,57	[0,61; 4,48]	0,373

Tabelle 34: Komplikationen – Erstparität - multivariat

McFadden's Pseudo - R<sup>2</sup> ist 0,03.

## 6.2 Ergänzende multivariate Modelle - Multiparität

### 6.2.1 Anzahl der Einleitungsversuche

Es wird unterschieden ob mehr als ein Einleitungsversuch stattfand (ja/nein). Dazu wird ein logistisches Regressionsmodell erstellt:

	Estimate	Odds Ratio	Konfidenzintervall Odds Ratio	p-Wert
Intercept	10,51	-	-	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,02	0,98	[0,95; 1,01]	0,145
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,05	1,05	[1,03; 1,08]	< 0,001
Multiparität und Z.n. Sectio	0,23	1,25	[0,78; 2,03]	0,350
Multiparität ohne Z.n. Sectio	-0,33	0,72	[0,53; 0,97]	0,029
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	-0,12	0,89	[0,65; 1,20]	0,436
Gestationsalter [Tage]	-0,04	0,96	[0,94; 0,98]	< 0,001
Bishop Score	-0,26	0,77	[0,68; 0,86]	< 0,001
Blasensprung	-1,62	0,20	[0,13; 0,29]	< 0,001

	Estimate	Odds Ratio	Konfidenzintervall Odds Ratio	p-Wert
Anzahl Wehen vor	0,05	1,05	[0,87; 1,27]	0,600
Wehencocktail	0,53	1,71	[1,10; 2,67]	0,018

Tabelle 35: Anzahl Einleitungsversuche – Multiparität - multivariat

McFadden's Pseudo -  $R^2$  ist 0,13.

### 6.2.2 Zeit zwischen Einleitung und Geburt

Mit einer linearen Regression wird die Zeit zwischen Einleitung und Geburt modelliert:

	Estimate	p-Wert
Intercept	115,05	< 0,001
Alter [Jahre]	-0,13	0,332
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,48	< 0,001
Multiparität und Z.n. Sectio	1,38	0,542
Multiparität ohne Z.n. Sectio	-4,38	0,002
Oligohydramnion,	-3,08	0,039
Gestationsalter [Tage]	-0,35	< 0,001
Bishop Score	-1,23	0,008
Blasensprung	-12,18	< 0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,79	0,345
Wehencocktail	8,24	< 0,001

Tabelle 36: Zeit zwischen Einleitung und Geburt – Multigravidae - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,13.

### 6.2.3 Klinikaufenthalt

Mit einer linearen Regression wird die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus modelliert:

	Estimate	p-Wert
Intercept	353,81	< 0,001
Alter [Jahre]	0,78	0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,34	0,128

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Multiparität und Z.n. Sectio	-3,26	0,472
Multiparität ohne Z.n. Sectio	-18,90	<0,001
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	4,67	0,115
Gestationsalter [Tage]	-0,97	< 0,001
Bishop Score	-3,58	< 0,001
Blasensprung	0,18	0,958
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,12	0,942
Wehenscocktail	-3,66	0,360

Tabelle 37: Klinikaufenthalt – Multiparität - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,13.

#### 6.2.4 APGAR Wert (5 Minuten)

Mit einer linearen Regression wird der APGAR Wert nach 5 min modelliert:

	<b>Estimate</b>	<b>p-Wert</b>
Intercept	7,33	< 0,001
Alter [Jahre]	0,00	0,957
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,01	0,028
Multiparität und Z.n. Sectio	0,13	0,161
Multiparität ohne Z.n. Sectio	0,16	0,007
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	0,09	0,148
Gestationsalter [Tage]	0,01	0,035
Bishop Score	0,01	0,558
Blasensprung	0,25	0,001
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,00	0,960
Wehenscocktail	0,09	0,284

Tabelle 38: APGAR – Multiparität - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,03.

#### 6.2.5 Arterieller pH Wert

Mit einer linearen Regression wird der arterielle pH-Wert modelliert:

	Estimate	p-Wert
Intercept	7,42	< 0,001
Alter [Jahre]	0,00	0,566
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,00	0,710
Multiparität und Z.n. Sectio	0,00	0,743
Multiparität ohne Z.n. Sectio	0,00	0,496
Oligohydramnion,	-0,01	0,231
Gestationsalter [Tage]	0,00	0,012
Bishop Score	0,00	0,403
Blasensprung	0,00	0,637
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	0,00	0,436
Wehencocktail	0,00	0,751

Tabelle 39: Arterieller pH-Wert – Multiparität - multivariat

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist 0,02.

### 6.2.6 Komplikationen

Es wird unterschieden, ob eine der Komplikationen Uterusatonie, Nachkürettage oder Uterusruptur eintrat (ja/nein). Dazu wird ein logistisches Regressionsmodell erstellt:

	Estimate	Odds Ratio	Konfidenzintervall Odds Ratio	p-Wert
Intercept	0,17	-	-	0,973
Alter [Jahre]	0,04	1,05	[0,98; 1,12]	0,177
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,03	0,97	[0,91; 1,03]	0,325
Multiparität und Z.n. Sectio	0,34	0,71	[0,34; 1,46]	0,361
Multiparität ohne Z.n. Sectio	0,85	2,33	[0,98; 5,31]	0,048
Oligohydramnion, HSE, SGA/IUGR	0,10	1,10	[0,52; 2,29]	0,794
Gestationsalter [Tage]	-0,02	0,98	[0,95; 1,02]	0,371
Bishop Score	0,16	1,17	[0,95; 1,42]	0,112
Blasensprung	0,29	1,29	[0,59; 2,80]	0,512
Anzahl Wehen vor Einleitungsversuch	-0,09	0,91	[0,60; 1,30]	0,642

	<b>Estimate</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall Odds Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
Wehencocktail	0,47	1,60	[0,63; 4,53]	0,351

*Tabelle 40: Komplikationen – Multiparität - multivariat*

McFadden's Pseudo - R2 ist 0,04.

## Literaturverzeichnis

- ABALOS, E., CUESTA, C., CARROLI, G., QURESHI, Z., WIDMER, M., VOGEL, J. P. & SOUZA, J. P. 2014. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Bjog*, 121 Suppl 1, 14-24.
- ABD EL-GAWAD, S. 2014. Castor Oil Safety and Effectiveness on Labour Induction and Neonatal Outcome. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 4, 1-10.
- ALFIREVIC, Z., AFLAIFEL, N. & WEEKS, A. 2014. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001338.
- ALFIREVIC, Z., KEENEY, E., DOWSWELL, T., WELTON, N. J., MEDLEY, N., DIAS, S., JONES, L. V., GYTE, G. & CALDWELL, D. M. 2016. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 20, 1-584.
- AWMF. 2012. *Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/leitlinie/anwendung-von-ctg-waehrend-schwangerschaft-und-geburt-321/> [abgerufen am 10.01.2021].
- AWMF. 2014. *Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-065l\\_S1\\_Termin%C3%BCberschreitung\\_%C3%9Cbertragung\\_02-2014-verlaengert\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-065l_S1_Termin%C3%BCberschreitung_%C3%9Cbertragung_02-2014-verlaengert_01.pdf) [abgerufen am 10.01.2021].
- AWMF. 2016. *Intrauterine Wachstumsrestriktion* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-080l\\_S2k\\_Intrauterine\\_Wachstumsrestriktion\\_2017\\_06-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-080l_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf) [abgerufen am 08.01.2021].
- AWMF. 2018. *Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008l\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf) [abgerufen am 10.01.2021].
- AWMF. 2019. *Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html> [abgerufen am 01.03.2019].
- AWMF. 2020. *Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html> [abgerufen am 01.12.2020].
- AZHARI, S., PIRDADEH, S., LOTFALIZADEH, M. & SHAKERI, M. T. 2006. Evaluation of the effect of castor oil on initiating labor in term pregnancy. *Saudi Medical Journal*, 27, 1011-4.
- BAR-HAVA, I., DIVON, M. Y., SARDO, M. & BARNHARD, Y. 1995. Is oligohydramnios in postterm pregnancy associated with redistribution of fetal blood flow? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173, 519-22.
- BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. 2007. Multiple Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, e30-e32.
- BERLE, P., MISSELWITZ, B. & SCHARLAU, J. 2003. Mütterliche Risiken für eine Makrosomie, Inzidenz von Schulterdystokie und Plexus-brachialis-Parese. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 207, 148-152.
- BEST, H. & WOLF, C. 2010. *Logistische Regression*.
- BFARM. 2020. *Cytotec (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung*

- zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“) [Online]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2020/rhb-cytotec.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2020/rhb-cytotec.pdf?__blob=publicationFile&v=2) [abgerufen am 02.12.2020].
- BOEL, M. E., LEE, S. J., RIJKEN, M. J., PAW, M. K., PIMANPANARAK, M., TAN, S. O., SINGHASIVANON, P., NOSTEN, F. & MCGREADY, R. 2009. Castor oil for induction of labour: not harmful, not helpful. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49, 499-503.
- BOERS, K. E., VIJGEN, S. M., BIJLENGA, D., VAN DER POST, J. A., BEKEDAM, D. J., KWEE, A., VAN DER SALM, P. C., VAN PAMPUS, M. G., SPAANDERMAN, M. E., DE BOER, K., DUVEKOT, J. J., BREMER, H. A., HASAART, T. H., DELEMARRE, F. M., BLOEMENKAMP, K. W., VAN MEIR, C. A., WILLEKES, C., WIJNEN, E. J., RIJKEN, M., LE CESSIE, S., ROUMEN, F. J., THORNTON, J. G., VAN LITH, J. M., MOL, B. W. & SCHERJON, S. A. 2010. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *Bmj*, 341, c7087.
- BOULVAIN, M., FRASER, W. D., MARCOUX, S., FONTAINE, J. Y., BAZIN, S., PINAULT, J. J. & BLOUIN, D. 1998. Does sweeping of the membranes reduce the need for formal induction of labour? A randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 105, 34-40.
- BRELL, C., BRELL, J. & KIRSCH, S. 2014. Konfidenzintervalle. In: BRELL, C., BRELL, J. & KIRSCH, S. (eds.) *Statistik von Null auf Hundert: Mit Kochrezepten schnell zum Statistik-Grundwissen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BUBLAK, R. & MÖLLER, J. 2016. Vorzeitiger Blasensprung: Abwarten lohnt sich. *gynäkologie + geburtshilfe*, 21, 10-10.
- CARR, B. R., PARKER, C. R., JR., MADDEN, J. D., MACDONALD, P. C. & PORTER, J. C. 1981. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 139, 416-22.
- CAUGHEY, A. B., WASHINGTON, A. E. & LAROS, R. K., JR. 2005. Neonatal complications of term pregnancy: rates by gestational age increase in a continuous, not threshold, fashion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 185-90.
- CHALLIS, J. R. G., MATTHEWS, S. G., GIBB, W. & LYE, S. J. 2000. Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm\*. *Endocrine Reviews*, 21, 514-550.
- CONDON, J. C., JEYASURIA, P., FAUST, J. M. & MENDELSON, C. R. 2004. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 4978-4983.
- CRANE, J. M. 2006. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 49, 573-84.
- DARE, M. R., MIDDLETON, P., CROWTHER, C. A., FLENADY, V. J. & VARATHARAJU, B. 2006. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005302.
- DAVIS, L. 1984. THE USE OF CASTOR OIL TO STIMULATE LABOR IN PATIENTS WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES. *Journal of Nurse-Midwifery*, 29, 366-370.
- DEMARIA, A. L., SUNDSTROM, B., MOXLEY, G. E., BANKS, K., BISHOP, A. & RATHBUN, L. 2018. Castor oil as a natural alternative to labor induction: A retrospective descriptive study. *Women Birth*, 31, e99-e104.

- DUDLEY, N. J. 2005. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 25, 80-9.
- EGARTER, C. & HUSSLEIN, P. 1992. Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 6, 755-69.
- EGARTER, C. & SCHATTEN, C. 2003. Medizinische Methoden der Geburtseinleitung. *Der Gynäkologe*, 37, 321-329.
- EICHNER, C. M. 2011. *Das Einleitungsschema der UFK Tübingen: Indikationen, Methoden und Effizienz der Geburtseinleitung unter Berücksichtigung der subjektiven Bewertung durch die Patientinnen.*
- ELDER, M. G. 1985. Uterine rupture with the use of vaginal prostaglandin E2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 153, 342.
- EVERTSON, L. R., GAUTHIER, R. J., SCHIFRIN, B. S. & PAUL, R. H. 1979. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 133, 29-33.
- FENDESACK, I. 2013. Rizinusöl – eine kontrovers diskutierte Methode zur Geburtseinleitung. *Die Hebamme*, 26, 228-232.
- FLENADY, V., KOOPMANS, L., MIDDLETON, P., FRØEN, J. F., SMITH, G. C., GIBBONS, K., COORY, M., GORDON, A., ELLWOOD, D., MCINTYRE, H. D., FRETTS, R. & EZZATI, M. 2011. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377, 1331-40.
- FORMAN A., N. S. 1999. *Die Wunderpflanze Rizinus.*
- FROHNE, D. 2006. *Heilpflanzenlexikon.*
- FUCHS, A. R., FUCHS, F., HUSSLEIN, P. & SOLOFF, M. S. 1984. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 150, 734-41.
- GAO, J., SUN, N. & WANG, F. 1999. [Effects of castor oil-diet on the synthesis of prostaglandin E2 in pregnant rats]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 34, 147-9.
- GARRY, D., FIGUEROA, R., GUILLAUME, J. & CUCCO, V. 2000. Use of castor oil in pregnancies at term. *Alternative Therapies, Health and Medicine*, 6, 77-9.
- GILAD, R., HOCHNER, H., SAVITSKY, B., PORAT, S. & HOCHNER-CELNIKI, D. 2017. Castor oil for induction of labor in post-date pregnancies: A randomized controlled trial. *Women Birth*, 31, e26-e31.
- GORDON, A. J. & CALDER, A. A. 1983. Cervical ripening. *British Journal of Hospital Medicine* 30, 52, 54-6, 58.
- GROß, M. 2015. *Logistische Regression - Modell und Grundlagen* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Logistische\\_Regression.html](https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Logistische_Regression.html) [abgerufen am 10.01.2021].
- HALL, H. G., MCKENNA, L. G. & GRIFFITHS, D. L. 2012. Complementary and alternative medicine for induction of labour. *Women Birth*, 25, 142-8.
- HALLER, U., KUBLI, F. & HUSSLEIN, P. 1988. *Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- HANCOCK, J. E. 1927. Four thousand years of pharmacy. An outline history of Pharmacy and the Allied Sciences, by Charles H. LaWall. *Journal of the American Pharmaceutical Association*.
- HATFIELD, A. S., SANCHEZ-RAMOS, L. & KAUNITZ, A. M. 2007. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197, 186-92.
- HENDRICKS, C. H., BRENNER, W. E. & KRAUS, G. 1970. Normal cervical dilatation pattern in late pregnancy and labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 106, 1065-82.
- HOFMEYR, G. J., GULMEZOGLU, A. M. & PILEGGI, C. 2010. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*,

- Cd000941.
- HOLMES, O. M. 1934. Induction of Labor: Using Quinin, Castor Oil, Rupture of Membranes, and Nasal Pituitrin. *California and western medicine*, 41, 241-4.
- IANNACCONE, A., ENEKWE, A., WINTER, A., KIMMIG, R. & KÖNINGER, A. 2015. Induction of labor – anything new? *Der Gynäkologe*, 48, 753-757.
- IQTIG, I. F. Q. U. T. I. G.-. 2017. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren* [Online]. Verfügbar unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2016\\_BUAW\\_V02\\_2017-07-12.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf) [abgerufen am 15.06.2020].
- IQTIG, I. F. Q. U. T. I. G.-. 2018. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe* [Online]. Verfügbar unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2017\\_BUAW\\_V02\\_2018-08-01.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf) [abgerufen am 24.05.2020].
- JONES, S. A., BROOKS, A. N. & CHALLIS, J. R. 1989. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68, 825-30.
- JOZWIAK, M., BLOEMENKAMP, K. W., KELLY, A. J., MOL, B. W., IRION, O. & BOULVAIN, M. 2012. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001233.
- KARALIS, K., GOODWIN, G. & MAJZOUB, J. A. 1996. Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor. *Nat Med*, 2, 556-60.
- KARTMANN, E. M. 2001. *Methoden der Geburtseinleitung: Vergleich "Wehencocktail" und Prostaglandine*.
- KEHL, S. 2018. Methoden der Geburtseinleitung. *gynäkologie + geburtshilfe*, 23, 16-20.
- KEHL, S., FASCHINGBAUER, F., BECKMANN, M. W. & DAMMER, U. 2016. Methoden zur Geburtseinleitung: Vorteile und Risiken individuell abwägen. *Hebamme*, 29, 177-180.
- KELLY, A. J., KAVANAGH, J. & THOMAS, J. 2013. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003099.
- KELLY, R. W. 1996. Inflammatory mediators and parturition. *Reviews of Reproduction*, 1, 89-96.
- KELLY, R. W. 2002. Inflammatory mediators and cervical ripening. *Journal of Reproductive Immunology* 57, 217-24.
- KNAUß, A., STRUNZ, K., WÖCKEL, A. & REISTER, F. 2009. Geburtseinleitung mit Rizinusöl – Ergebnisse der Ulmer Rizinus-Studie. *Die Hebamme*, 22, 216-218.
- KOOPMANS, C. M., BIJLENGA, D., GROEN, H., VIJGEN, S. M., AARNOUDSE, J. G., BEKEDAM, D. J., VAN DEN BERG, P. P., DE BOER, K., BURGGRAAFF, J. M., BLOEMENKAMP, K. W., DROGTROP, A. P., FRANX, A., DE GROOT, C. J., HUISJES, A. J., KWEE, A., VAN LOON, A. J., LUB, A., PAPATSONIS, D. N., VAN DER POST, J. A., ROUMEN, F. J., SCHEEPERS, H. C., WILLEKES, C., MOL, B. W. & VAN PAMPUS, M. G. 2009. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 374, 979-988.
- LAM, H., LEUNG, W. C., LEE, C. P. & LAO, T. T. 2005. The use of fetal Doppler cerebroplacental blood flow and amniotic fluid volume measurement in the surveillance of postdated pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 84, 844-8.
- LENGYEL, E. & PILDNER VON STEINBURG, S. 2001. Die Physiologie der Zervixreifung. *Der Gynäkologe*, 34, 708-714.

- LIM, C. E., NG, R. W. & XU, K. 2013. Non-hormonal methods for induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25, 441-7.
- LIPPERT, T. 1981. *Nebenwirkungen und Komplikationen der Prostaglandinanwendung*, Springer, Berlin, Heidelberg.
- LIU, Y. R., PU, C. X., WANG, X. Y. & WANG, X. Y. 2019. Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299, 7-12.
- LUDERER, J. R., DEMERS, L. M., NOMIDES, C. T. & HAYES, A. H., JR. 1980. Mechanism of action of castor oil: a biochemical link to the prostaglandins. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research* 8, 1633-5.
- LYDON-ROCHELLE, M., HOLT, V. L., EASTERLING, T. R. & MARTIN, D. P. 2001. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*, 345, 3-8.
- MACKENZIE, L. & GARFIELD, R. 1985. Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *The American journal of physiology*, 248, C296-308.
- MAJZOUB, J. A. & KARALIS, K. P. 1999. Placental corticotropin-releasing hormone: function and regulation. *Am J Obstet Gynecol*, 180, S242-6.
- MATHIE, J. G. & DAWSON, B. H. 1959. Effect of castor oil, soap enema, and hot bath on the pregnant human uterus near term; a tocographic study. *Br Med J*, 1, 1162-5.
- MIDDLETON, P., SHEPHERD, E. & CROWTHER, C. A. 2018. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd004945.
- MISOPROSTOL.ORG. 2020. *Safe usage guide for Obstetrics and Gynaecology* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.misoprostol.org/misoprostol\\_deutsch/](http://www.misoprostol.org/misoprostol_deutsch/) [abgerufen am 23.12.2020].
- MORRIS, J. M., ROBERTS, C. L., BOWEN, J. R., PATTERSON, J. A., BOND, D. M., ALGERT, C. S., THORNTON, J. G. & CROWTHER, C. A. 2016. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387, 444-52.
- MURPHY, B. E. P. 1982. Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: Evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 144, 276-282.
- NERI, I., DANTE, G., PIGNATTI, L., SALVIOLI, C. & FACCHINETTI, F. 2018. Castor oil for induction of labour: a retrospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31, 2105-2108.
- NICE, R. C. O. O. A. G. N. I. O. H. A. C. E. 2008. *Induction of labour. Clinical guidelines*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/induction-of-labour/> [abgerufen am 08.06.2020].
- NORWITZ, E. R., ROBINSON, J. N. & CHALLIS, J. R. G. 1999. The Control of Labor. *New England Journal of Medicine*, 341, 660-666.
- O'BRIEN, W. F. 1995. The role of prostaglandins in labor and delivery. *Clin Perinatol*, 22, 973-84.
- OKORO, O., UGWU, E. O. V., DIM, C. C., OZUMBA, B., NKWO, P., LEONARD, A. & OKEKE, T. 2019. Effectiveness of Castor Oil in Preventing Post-term Pregnancy in Low Resource Setting: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 7, 37-43.
- OSMERS, R., RATH, W., ADELMANN-GRILL, B. C., FITTKOW, C., KULOCZIK, M., SZEVERENYI, M., TSCHESCHE, H. & KUHN, W. 1992. Origin of cervical collagenase during parturition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,

- 166, 1455-60.
- PFIZER. 2016. *Fachinformation Minprostin®E2-Vaginalgel* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/000286\\_freigabe.pdf](https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/000286_freigabe.pdf) [abgerufen am 28.09.2020].
- RADAN, A. P., AMYLIDI-MOHR, S., MOSIMANN, B., SIMILLION, C., RAIO, L., MUELLER, M. & SURBEK, D. 2017. Safety and effectiveness of labour induction after caesarean section using balloon catheter or oxytocin. *Swiss Medical Weekly*, 147, w14532.
- RADAN, A. P. & SURBEK, D. 2019. Geburtseinleitung bei Status nach Sectio. *Schwerpunkt-GYNÄKOLOGIE*, 14-17.
- RATH, W. & BARTZ, C. 2003. Biochemie der Zervixreifung und Muttermundseröffnung. *Der Gynäkologe* Ausgabe 4/2003
- RATH, W. & KEHL, S. 2015. The Renaissance of Transcervical Balloon Catheters for Cervical Ripening and Labour Induction. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 75, 1130-1139.
- RATH, W., OSMERS, R., ADELMANN-GRILL, B. C., STUHLSATZ, H. W., SZEVERENY, M. & KUHN, W. 1993. Biochemical changes in human cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2. *Prostaglandins*, 45, 375-84.
- RATH, W. & SURBEK, D. 2006. Geburtseinleitung bei Zustand nach Sectio. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 66, 1143-1149.
- RATH, W. & ZAHRADNIK, H. P. 2004. Die medikamentöse Geburtseinleitung: Spiegelbild der aktuellen Geburtshilfe zwischen Evidence-based Medicine, klinischen Empfehlungen und Wunsch der Schwangeren. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 64, 245-249.
- RATH, W. E. A. 2010. 12 Pathologie der Spätschwangerschaft (Pathologie des Schwangerschaftsverlaufes) (VII). In: RATH, W., GEMBRUCH, U., SCHMIDT, S., MARTIUS, G., BALTZER, J., BARTZ, C., BECKER, M., BEINDER, E., BERG, C., BREZINKA, C., BUNG, P., DIMPFL, T., DORN, A., DREUW, B., FEIGE, A., FISCHER, T., FREERKSEN, N., FRIEBE-HOFFMANN, U., FRIESE, K., FUCHS, R., GÄRTNER, R., GEIPEL, A., GEISSBÜHLER, V., GEMBRUCH, U., GERMER, U., GOECKE, T. W., HELD, K. R., HENRICH, W., HOHMANN, M., HUPPERTZ, B., JUNDT, K., KAINER, F., KEMP, B., KLEINWECHTER, H., LAMMERT, F., LASSNER, F., LEENERS, B., LERSCH, C., LERSCH, M. A., MAUL, H., MERZ, W. M., MISSELWITZ, B., MYLONAS, I., PAULUS, W. E., PETERS, F., RATH, W., REHDER, H., REIMER, T., ROHDE, A., SCHÄFERGRAF, U., SCHEIBNER, K., SCHILD, R. L., SCHMIDT, M., SCHMIDT, S., SCHONER, K., SCHWENZER, T., SEELBACH-GÖBEL, B., SPEER, C. P., STAMER, U., STEPAN, H., STRAUSS, A., SURBEK, D., TECHNAU, K., TUTSCHEK, B., VAN DE VONDEL, P., VAN DER VEN, K., VONDERHAGEN, K., WERTENBRUCH, J., WIRBELAUER, J. & ZIMMERMANN, B. U. (eds.) *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- SABERI, F., ABEDZADEH, M., SADAT, Z. & ESLAMI, A. 2008. Effect of castor oil on induction of labor. 11.
- SCHAEFER, N. R. & ZAHRADNIK, H. P. 2003. (Patho-)Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns. *Der Gynäkologe*, 37, 305-313.
- SCHÄFER, A. & SCHÖTTKER-KÖNIGER, T. 2015. Deskriptive Statistik: Beschreiben, Ordnen, Zusammenfassen – so verschaffe ich mir einen Überblick meiner Daten. *Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SCHNEIDER, H. 2000. Development of preterm labor, cervical maturation, and membrane rupture – Implications of endocrine and immunological processes.

- Der Gynäkologe*, 33, 336-343.
- SCHNEIDER, H., HELMER, H., HUSSLEIN, P., EGARTER, C., PILDNER VON STEINBURG, S. & LENGYEL, E. 2006. Physiologie und Pathologie des Geburtsbeginns. In: SCHNEIDER, H., HUSSLEIN, P. & SCHNEIDER, K.-T. M. (eds.) *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SENNSTROM, M. B., BRAUNER, A., BYSTROM, B., MALMSTROM, A. & EKMAN, G. 2003. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82, 904-11.
- SENNSTROM, M. K., BRAUNER, A., LU, Y., GRANSTROM, L. M., MALMSTROM, A. L. & EKMAN, G. E. 1997. Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 74, 89-92.
- SHETTY, A., DANIELIAN, P. & TEMPLETON, A. 2001. A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. *Bjog*, 108, 238-43.
- SHYNLOVA, O., TSUI, P., JAFFER, S. & LYE, S. J. 2009. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 144 Suppl 1, S2-10.
- SICURANZA, G. B. & FIGUEROA, R. 2003. Uterine rupture associated with castor oil ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 13, 133-4.
- SMITH, G. C., PELL, J. P., CAMERON, A. D. & DOBBIE, R. 2002. Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *JAMA*, 287, 2684-90.
- SMITH, R. 2007. Parturition. *New England Journal of Medicine*, 356, 271-83.
- SMITH, R., MESIANO, S., CHAN, E.-C., BROWN, S. & JAFFE, R. B. 1998. Corticotropin-Releasing Hormone Directly and Preferentially Stimulates Dehydroepiandrosterone Sulfate Secretion by Human Fetal Adrenal Cortical Cells\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, 2916-2920.
- STADELMANN, I. 2019. *Die Hebammen-Sprechstunde*.
- SURBEK, D., HOESLI, I. & HOLZGREVE, W. 2002. Aktuelle Aspekte der Geburtseinleitung. *Therapeutische Umschau* 059, 0650-0654.
- TANG, O. S., GEMZELL-DANIELSSON, K. & HO, P. C. 2007. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99 Suppl 2, S160-7.
- TEIXEIRA, C., LUNET, N., RODRIGUES, T. & BARROS, H. 2012. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286, 739-53.
- TEN EIKELDER, M. L., MAST, K., VAN DER VELDEN, A., BLOEMENKAMP, K. W. & MOL, B. W. 2016. Induction of Labor Using a Foley Catheter or Misoprostol: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 71, 620-630.
- TUNARU, S., ALTHOFF, T. F., NÜSING, R. M., DIENER, M. & OFFERMANN, S. 2012. Castor oil induces laxation and uterus contraction via ricinoleic acid activating prostaglandin EP<sub>3</sub> receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 9179-9184.
- VOIGT, F., GOECKE, T. W., NAJJARI, L., PECKS, U., MAASS, N. & RATH, W. 2015. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 187, 85-9.
- VONAU, M., MOTZET, K. & STENZEL, S. 2004. Wehencocktail mit Rizinusöl - eine schnelle und sichere Alternative? *Hebamme*, 17, 220-224.
- WAGNER, H., WIESENAUER M. 1995. *Phytotherapeutika, Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika*.

- WANG, L., SHI, C. & YANG, G. 1997. [Comparison of misoprostol and ricinus oil meal for cervical ripening and labor induction]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 32, 666-8.
- WANG, M. & FONTAINE, P. 2014. Common questions about late-term and postterm pregnancy. *American Family Physician*, 90, 160-5.
- WEISS, E., KROMBHOLZ, K. & EICHNER, M. 2014. Fetal mortality at and beyond term in singleton pregnancies in Baden-Wuerttemberg/Germany 2004-2009. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289, 79-84.
- WENNERHOLM, U.-B., SALTVEDT, S., WESSBERG, A., ALKMARK, M., BERGH, C., WENDEL, S. B., FADL, H., JONSSON, M., LADFORS, L., SENGPIEL, V., WESSTRÖM, J., WENNERGREN, G., WIKSTRÖM, A.-K., ELDEN, H., STEPHANSSON, O. & HAGBERG, H. 2019. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEDish Post-term Induction Study, SWEPIs): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*, 367, l6131.
- WENZLAFF, A. 2017. *Die Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2010 und 2011 - eine Qualitätsanalyse* [Online]. Verfügbar unter: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-224362> [abgerufen am 18.11.2020].
- WING, D. A. 2000. Elective induction of labor in the USA. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 12, 457-62.
- WING, D. A., LOVETT, K. & PAUL, R. H. 1998. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 91, 828-30.
- WINKLER, M. & RATH, W. 1999. Medikamentöse Geburtseinleitung. *Der Gynäkologe*, 32, 562-575.
- WORD, A., LI, X.-H., HNAT, M. & CARRICK, K. 2007. Dynamics of Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition: Mechanisms and Current Concepts. *Seminars in reproductive medicine*, 25, 69-79.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. *Essential medicines list includes Misoprostol tablets for use during pregnancy, childbirth and postpartum care* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/essential-medicines-list-includes-misoprostol-tablets-for-use-during-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care> [abgerufen am 10.03.2020].
- WORMER, K. C., BAUER, A. & WILLIFORD, A. E. 2020. Bishop Score. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- WÜTHRICH, K. & PFUND, A. 2018. *Rizinuscocktail: die Ermittlung bester Vorhersagewerte für eine erfolgreiche Geburtseinleitung : Praxisprojekt in Zusammenarbeit mit dem Zürcher Stadtspital Triemli* [Online]. Verfügbar unter: <https://digitalcollection.zhaw.ch/handle/11475/8193> [abgerufen am 05.12.2020].
- ZAHRADNIK, H., QUAAS, L., KRÖNER-FEHMEL, E., KIEBACK, D. & LIPPERT, T. 1987. Medikamentöse Zervix-reifung vor Oxytocin-Geburtseinleitung. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 47, 190-192.
- ZHANG, J., TROENDLE, J., MEIKLE, S., KLEBANOFF, M. A. & RAYBURN, W. F. 2004. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *Bjog*, 111, 220-5.

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Harald Abele und Oberarzt Dr. Jürgen Andress durchgeführt.

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Schönfisch durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.01.2021

Dorotheé Marie-Christine Hoffmann