

Aus dem gynäkologischen Fachzentrum  
Premium Medizin  
Leiter: Prof. Dr. habil. Prof. h. c. Erich Rainer Weissenbacher

# **Änderungen der Körpertemperatur und des Progesterons um den Entbindungstermin und ihr Zusammenhang mit einem spontanen Geburtsbeginn**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Vita Gramiak, geb. Dmytruk  
aus Pidlistzi, Ternopiler Gebiet, Ukraine

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. Erich Reiner Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhold Knitza

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Oliver Pressmar

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	5
Tabellenverzeichnis .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	10
1. Einleitung .....	11
1.1 Die normale Körpertemperatur .....	12
1.2 Der zirkadiane Rhythmus der Körpertemperatur .....	13
1.3 Die Besonderheiten von zirkadianen Rhythmen bei Frauen .....	14
1.4 Thermoregulation und ihre Unterschiede bei Männern und Frauen .....	15
1.5 Der ovulatorische Zyklus und sein Einfluss auf die Körpertemperatur .....	17
1.5.1 Normaler menstrueller Zyklus .....	17
1.5.2 Die Änderungen der KT innerhalb des ovulatorischen Zyklus .....	18
1.6 Die Auswirkungen von Hormonen auf die KT .....	19
1.6.1 Östrogen .....	19
1.6.2 Progesteron .....	21
1.7 Die Besonderheiten der Körpertemperatur bei Schwangeren .....	22
1.7.1 Die Thermoregulation des Fetus .....	23
1.7.2 Studienübersicht zur KT-Messung in der Schwangerschaft .....	24
1.8 Messmethoden der Körpertemperatur .....	25
1.9 Trommelfelltemperatur .....	27
1.10 Endokrinologie der Schwangerschaft .....	28
1.10.1 Implantation und hCG .....	29
1.10.2 Östrogene während der Schwangerschaft .....	29
1.10.3 Progesteron während der Schwangerschaft .....	31
1.11 Die Geburt .....	32
1.11.1 Endokrinologie der Geburt .....	33
1.12 Progesteron-Block als Ursache für den Geburtsbeginn .....	35
1.13 Progesteron-Block und Inflammation als Ursachen für den Geburtsbeginn .....	38
2. Methoden und Material .....	40
2.1 Studiendesign .....	40
2.2 Das Untersuchungskollektiv .....	40
2.3 Untersuchungstechniken und Material .....	41
2.3.1 Anamnese .....	41
2.3.2 Temperaturmessung .....	42
2.3.3 Laborparameter .....	43
2.4 Statistische Methoden .....	46

3. Zielsetzung und Fragestellung.....	47
4. Ergebnisse.....	48
4.1 Beschreibung des Datenmaterials .....	48
4.2 Individuelle Veränderungen der Körpertemperatur im Vergleich mit den eigenen Vorwerten 5 Tage vor dem Geburtsbeginn .....	49
4.3 Individuelle Veränderungen des Progesteron-Gehalts im Speichel im Vergleich mit den eigenen Vorwerten 7 Tage vor dem Geburtsbeginn .....	53
4.4 Überprüfung der Hypothesen und Beantwortung der Fragestellungen.....	54
4.4.1 Veränderungen der Körpertemperatur in der Nähe des Entbindungstermins im Vergleich mit dem Mittelwert der Grundgesamtheit .....	55
4.4.2 Statistische Signifikanz von individuellen Veränderungen beim Vergleich mit den eigenen Vorwerten .....	59
4.4.3 Unterschied der Temperaturwerte bei den Erst- und Mehrfachgebärenden.....	60
4.4.4 Korrelation zwischen dem im Blut und im Speichel gemessenen Progesteron.....	62
4.4.5 Unterschiede zwischen den im Speichel gemessenen Progesteron-Werten innerhalb von 7 Tagen vor der Geburt .....	65
5. Diskussion .....	67
5.1 Diskussion der Methoden .....	67
5.1.1 Messung der Körpertemperatur .....	67
5.1.2 Die Messung der Progesteron-Werte im Speichel .....	69
5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	70
5.3 Diskussion der Ergebnisse .....	71
6. Literaturverzeichnis.....	75
Anlage 1: Dokumentationsbogen Körpertemperatur-Aufzeichnung um den Geburtstermin..	83
Anlage 2: Dokumentationsbogen Progesteron-Aufzeichnung um den Geburtstermin .....	84
Danksagung.....	85
Eidesstattliche Versicherung .....	86

## Zusammenfassung

Bisher gibt es in der Humanmedizin keine Studien zum Zusammenhang zwischen Änderungen der Körpertemperatur und der Progesteron-Werte und einem spontanen Geburtsbeginn. In Tierexperimenten konnten allerdings eine sinkende Körpertemperatur und ein systemischer Progesteron-Abfall als Anzeichen einer bevorstehenden Geburt nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde die Frage untersucht, ob sich die Progesteron-Werte in der Nähe des Entbindungstermins ändern und daraus Auswirkungen auf die Körpertemperatur ergeben. Dabei wurde angenommen, dass es innerhalb einer Woche vor dem Geburtsbeginn zu einem Abfall der Progesteron-Werte und in Verbindung damit auch zu einer Absenkung der Körpertemperatur kommt.

Dafür wurde eine klinische Studie mit 30 Patientinnen durchgeführt, wobei das Studienprotokoll die folgenden Messungen umfasste:

- Messung der Körpertemperatur mit einem auf infrarotem Licht basierendem Ohrthermometer innerhalb von 10 Tagen vor dem errechneten Geburtstermin und bis zum Geburtsbeginn 5-mal täglich (n = 27, für die Studie relevant n = 23)
- Messung des Progesteron-Werts im Blut und im Speichel 2-mal in der 34.-38. SSW (n = 4), um eine Korrelation zwischen den Werten im Blut und im Speichel zu ermitteln
- Eine weitere Messung des Progesteron-Werts nur im Speichel jeden Tag 7 Tage vor der Geburt (n = 6)

Im Vergleich zur Grundgesamtheit zeigte sich eine Absenkung der Körpertemperatur vom Tag 5 bis zum Tag 1 vor dem Geburtsbeginn. Diese Absenkung war allerdings nur gering und lag durchschnittlich bei 0,06 °C. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen p-Wert von  $p = 0,758$  und zeigte damit, dass der gefundene Temperaturabfall in den 5 Tagen vor der Geburt statistisch nicht signifikant war.

Die individuellen Analysen zeigten aber bei 39 % der Gesamtstichprobe eine Absenkung der Körpertemperatur  $> 0,1$  °C von Tag 4 zu Tag 3 und bei 30 % von Tag 3 zu Tag 2 vor dem Geburtsbeginn.

Es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Temperatur zwischen Erst- und Mehrfachgebärenden.

Als interessantes Nebenergebnis zeigte sich, dass bei 43,47 % der Teilnehmerinnen eine durchschnittliche KT > 37 °C auftrat. Nach den bisher durchgeführten Studien erreicht die KT nach einem Anstieg im ersten Trimester den präovulatorischen Wert ca. bis zum 5. Schwangerschaftsmonat (17-20 SSW) und bleibt dann stabil bis zur Geburt.

Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen den Progesteron-Werten im Blut und im Speichel. Die Progesteron-Werte können daher bei qualitativen Messungen von Veränderungen innerhalb eines individuellen Profils auch im Speichel bestimmt werden.

An den Mittelwerten der Progesteron-Werte im Speichel 7 Tage vor der Geburt konnte keine Tendenz zu einem eindeutigen Anstieg oder einem eindeutigen Abfall festgestellt werden. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen p-Wert von  $p = 0,670$ , sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tagen hinsichtlich der Progesteron-Werte besteht. Deshalb konnte nicht bestätigt werden, dass die Progesteron-Werte einer Veränderung im Zeitraum vor der Geburt unterliegen. Bei der individuellen Betrachtung zeigte sich ein Abfall im Übergang zum sechsten Tag, dem ein direkter Wiederanstieg im Übergang zum fünften Tag und ein finaler Abfall im Übergang von Tag 2 zu Tag 1 vor der Geburt folgte. Die Anzahl der Proben war aber niedrig, weil nur 6 Patientinnen untersucht wurden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten im Vergleich mit der Grundgesamtheit keine signifikante Absenkung der Körpertemperatur und auch keine signifikanten systemischen Änderungen der Progesteron-Werte nachgewiesen werden, die auf einen Geburtsbeginn hinweisen könnten. Wenn man aber die individuellen Vorwerte jeder Patientin zu einem Vergleich heranzieht, dann zeigte sich ein Progesteron-Abfall von Tag 6 zu Tag 5, dem eine Absenkung der Körpertemperatur von Tag 4 zu Tag 3 und von Tag 3 zu Tag 2 folgte. Um diese Daten statistisch bestätigen oder widerlegen zu können, ist eine größere Studie erforderlich. Die festgestellte leichte Subfebrilität kann die Annahme eines inflammatorisch bedingten Progesteron-Blocks unterstützen und ein Ausgangspunkt für weitere Studien sein.

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die normale Körpertemperatur bei Männern und Frauen mit verschiedenen Messmethoden gemessen.

Tabelle 2: Physiologische Antworten auf die Aktivierung von Thermorezeptoren.

Tabelle 3: Die Wirkungen von Progesteron und Östrogen auf die Neuronen des präoptischen Bereichs des Hypothalamus.

Tabelle 4: Mittelwerte der KT über 5 Tage vor der Geburt und die Veränderungen der Temperatur vom Tag 2 zum Tag 1, vom Tag 3 zum Tag 2, vom Tag 4 zum Tag 3 und vom Tag 5 zum Tag 4.

Tabelle 5: Werte des Progesterons 7 Tage vor dem Geburtsbeginn. Bei der Patientin 3 war der Geburtsbeginn 6 Tage nach dem Studienbeginn.

Tabelle 6: Mittelwerte von allen Messungen der Temperatur bei den 23 Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der KT 5 Tage vor der Geburt.

Tabelle 8: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Temperaturen bei den Erst- und Mehrfachgebärenden.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des im Speichel gemessenen Progesterons bei 4 Patientinnen mit 2 Proben pro Patientin.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Progesteron-Werte im Speichel 7 Tage vor der Geburt.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Änderungen von LH, FSH, Östrogen und Progesteron, der rektalen KT und des REM-Schlafs im normalen menstruellen Zyklus innerhalb von 28 Tagen.

Abbildung 2: Biphasischer Rhythmus der rektalen Temperatur.

Abbildung 3: Die Effekte von Östrogenen und Progestinen auf die Thermoregulation des Menschen.

Abbildung 4: Temperaturkurven von 3 Patientinnen vom Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft.

Abbildung 5: Die rektale KT vor dem Training vor und während der SS.

Abbildung 6: Die Variationen der Körpertemperatur bei verschiedenen Messmethoden.

Abbildung 7: Steroidhormonsynthese durch die fetoplazentare Einheit.

Abbildung 8. Die Geburtsphasen anhand der Aktivität des Myometriums.

Abbildung 9: Gegenseitige Wirkung von Hormonen auf Uterus und Zervix.

Abbildung 10: Schematische Darstellung der maternalen Progesteron- und Östrogen-Werte während der Schwangerschaft und bei nicht schwangeren Frauen.

Abbildung 11: Der Zusammenhang zwischen Inflammation, Progesteron, Progesteron-Rezeptoren und dem Geburtsbeginn.

Abbildung 12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.

Abbildung 13: Flussdiagramm zur Auswahl der Probandinnen.

Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn und einer Einleitung.

Abbildung 15: Temperaturdifferenzen von Tag 5 zu Tag 4 vor dem Geburtsbeginn.

Abbildung 16: Temperaturdifferenzen von Tag 4 zu Tag 3 vor dem Geburtsbeginn.

Abbildung 17: Temperaturdifferenzen von Tag 3 zu Tag 2 vor dem Geburtsbeginn.

Abbildung 18: Temperaturdifferenzen von Tag 2 zu Tag 1 vor dem Geburtsbeginn.

Abbildung 19: Grafische Darstellung der Progesteron-Werte (pg/ml) 7 Tage vor dem Geburtsbeginn.

Abbildung 20: Graphische Darstellung des Mittelwerts von allen Messungen der Temperatur bei 23 Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn.

Abbildung 21: Grafische Darstellung der KT bei den Messungen beim Aufwachen und vor dem Schlafengehen.



Abbildung 22: Grafische Darstellung der durchschnittlicher KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt.

Abbildung 23: Grafische Darstellung der durchschnittlicher KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt bei Erst- und Mehrfachgebärenden.

Abbildung 24: Darstellung der Korrelation der Progesteron-Werte im Blut und im Speichel.

Abbildung 25: Grafische Darstellung des Anstiegs von Progesteron im Speichel bezüglich der Messpunkte 1 und 2.

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
KT	Körpertemperatur
LP	Lutealphase
FP	Follikelphase
LH	luteinisierendes Hormon
TSH	thyroideastimulierendes Hormon, Thyreotropin
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HVL	Hypophysenvorderlappen
POA	preoptischer Area (von Hypothalamus)
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
NO	Stickoxid
SSW	Schwangerschaftswoche
TNZ	thermoneutrale Zone
hPL	humanes Plazentalaktogen
LDL	Low Density Lipoprotein
DHEA	Dehydroepiandrosteron
PR-A	Progesteronrezeptoren A
PR-B	Progesteronrezeptoren B
CRH	Cortikotropin Releasing Hormon
PG	Prostaglandine
PTGS1/2	Cyclooxygenase 1/2
PGDH	Prostaglandin-Dehydrogenase
HPA-Axe	Hypothalamic-pituitary- adrenal axis
ET	Entbindungstermin
PGE2/PGF2a	Prostaglandine E2/F2a

# 1. Einleitung

Als Gynäkologin und zweifache Mutter bin ich mir in der vorliegenden Dissertation darüber bewusst, wie schwer manchen Frauen die letzten Wochen und Tagen vor der Geburt fallen. Die Ungewissheit und das Warten auf das Kind können das Ende der Schwangerschaft zu einer psychischen Belastung machen, und zwar vor allem dann, wenn der errechnete Geburtstermin bereits überschritten wurde. Außerdem kommen nicht bei allen Schwangeren derartige Anzeichen einer bevorstehenden Geburt vor, wie Senkwehen, Schleimpfropfabgang oder ein vorzeitiger Blasensprung. Auch in der Geburtshilfe gibt es täglich fragwürdige Situationen, in denen auch heute die Entscheidung über den richtigen Zeitpunkt einer Geburtseinleitung durchaus schwerfällt.

Eine einfache Methode, mit der man einen voraussichtlichen Geburtsbeginn prognostizieren könnte, wäre eine große Hilfe für die Geburtsmedizin und auch für viele Frauen. Aktuell gibt es jedoch keine wissenschaftlich begründeten Verfahren, die den Zeitpunkt des Einsetzens der Geburt genau voraussagen könnten.

Aus Tierstudien ist bereits lange bekannt, dass z. B. bei Schafen und Killerwallen die Körpertemperatur 2-3 Tage vor der Geburt signifikant absinkt (Nabenishi & Yamazaki, 2017; Katsumata et al., 2006), was ein wichtiger prognostischer Parameter für den Geburtsbeginn ist. Außerdem konnte man nachweisen, dass Progesteron die Uterusmuskulatur in Ruhe hält und deshalb ein systemischer Progesteron-Abfall bei vielen Tierarten für das Einsetzen der Wehen zuständig ist (Liggins et al., 1973; Flint et al., 1975; Young, 2001; Zakar & Hertelendy, 2007).

Wenn man diese Ergebnisse verallgemeinert, dann müsste es auch möglich sein, den Zeitpunkt der menschlichen Geburt über Messungen der Körpertemperatur und des Progesteron-Werts bestimmen können.

Die Messung der Körpertemperatur ist eine der ältesten und einfachsten Überwachungsmethoden, die es in der Medizin gibt. Heutzutage haben die meisten Menschen ein Thermometer zu Hause und können ohne Schwierigkeiten die Körpertemperatur messen. Auch der in der vorliegenden Arbeit verwendete Progesteron-Speicheltest ist sehr einfach, sodass ihn jede Frau einsetzen könnte.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob man mit einer Temperaturmessung und einer Messung des Progesteron-Gehalts auch beim Menschen genau den Geburtsbeginn prognostizieren kann.

Auf die eigene Studie und die ermittelten Ergebnisse wird im Folgenden näher eingegangen.

## 1.1 Die normale Körpertemperatur

Der Mensch ist ein homoiothermer Organismus. Deshalb hat seine Körpertemperatur unabhängig von der Umgebungstemperatur einen Sollwert. Wirklich konstant ist dabei aber nur die Körperkerntemperatur (ca. 37 °C). Die Temperatur der Körperschale ist niedriger und schwankt kontinuierlich (26-36 °C) (Brandes et al., 2019).

Nach einer großen US-amerikanischen Studie im Zeitraum 2009-2014, in der bei ca. 36000 Menschen ohne fieberhafte Erkrankungen individuelle Unterschiede bei der Körpertemperatur untersucht wurden, liegt die normale Körpertemperatur im Bereich von 35,3-37,7 °C, woraus sich ein Mittelwert von 36,6 °C ergibt. Bei älteren Menschen sinkt die Temperatur um ca. 0,021 °C innerhalb von 10 Jahren. Bei afro-amerikanischen Frauen war die normale Temperatur um 0,052 °C höher (Obermeyer et al., 2017).

In einer anderen großen systemischen und retrospektiven Studie im Zeitraum von 1935-1999 aus den USA wurde die normale Temperatur mit verschiedenen Messmethoden bei Männern und Frauen untersucht. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 1 dargestellt (Sund-Levander et al., 2002).

Tabelle 1: Die normale Körpertemperatur bei Männern und Frauen mit verschiedenen Messmethoden gemessen.

Messmethode	Männer	Frauen
Oral	35,7-37,7 °C	33,2-38,1 °C
Rektal	36,7-37,5 °C	36,8-37,1 °C
Tympanisch	35,5-37,5 °C	35,7-37,5 °C

Es ist sehr wichtig für den Homöostase, dass diese Werte konstant in diesen Grenzen gehalten werden.

Die extreme Hyper- und Hypothermie haben für den Menschen fatale Auswirkungen. Denn ein normales Wachstum von Körperzellen ist nur bei einer Temperatur unter 41,8 °C möglich. Bei einer Körpertemperatur über 42 °C werden die Zellen beschädigt. Dabei kommt es zu chromosomalen Aberrationen und mitotischen Dysfunktionen, also irreversiblen Veränderungen der DNA. Auch die Zellmembranen und der Ionentransport werden dabei stark beeinträchtigt. Bei weiterer Steigerung der Temperatur kommt es zur Denaturierung von Proteinen und zum Zerfall von Zellen (Lepock, 2003).

Wenn die Körperkerntemperatur unter 35 °C fällt, dann kommt es zu einer Hypothermie. Eine extreme Hypothermie (> 27 °C) ist mit schweren kardiovaskulären, hämatologischen, neuromuskulären, respiratorischen, metabolischen und renalen Folgen verbunden (Mallet, 2002).

Die normale Körpertemperatur (KT) unterliegt physiologischen Schwankungen im Laufe des Tages (zirkadianer Rhythmus), im Laufe des Monats (ovulatorischer Zyklus bei Frauen) und im Laufe des Lebens durch den Alterungsprozess.

## **1.2 Der zirkadiane Rhythmus der Körpertemperatur**

Zirkadiane Rhythmen sind Änderungen von biologischen Prozessen, die es Organismen ermöglichen, ihr Verhalten innerhalb einer Zeitspanne von etwa 24 h zu verändern und sich dabei an die Umgebung und den Tag-Nacht-Zyklus anzupassen (Huang, 2018). Diese sogenannte „innere Uhr“ des Menschen reguliert den Schlaf, den Metabolismus, die Körpertemperatur und das neuroendokrine System (Brandes et al., 2019).

Auch die KT unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, was bereits im Jahr 1841 von Gierse dokumentiert wurde. Dabei stellte er bei oralen KT-Messungen fest, dass die Körpertemperatur einem biologischen Rhythmus unterliegt, wobei die niedrigsten Werte frühmorgens und die höchsten spätabends beobachtet wurden, mit einem maximalen Unterschied von 0,9 °C (Kräuchi, 2002.; Gierse, 1841).

Die Änderungen der KT hängen von der Bildung und Abgabe von Wärme ab, wobei beide Prozesse einem zirkadianen Rhythmus unterliegen. Abhängig von ihrem Stoffwechsel produzieren die inneren Organe (Körperkern) unterschiedliche Menge von Wärme. So produziert das Gehirn ca. 16 %, die Organe von Brust und Bauchhöhle

produzieren ca. 56 % und die Haut und die Skelettmuskulatur ca. 18 % der Körperwärme. Die Wärmeenergie wird vom Körperkern durch das Blut zur Haut (Körperschale) transportiert und dort an die Umwelt abgegeben, was durch Strahlung, Leitung, Konvektion und Verdunstung erfolgt (Aschoff, 1958).

Die Größe der Körperschale kann durch Vasokonstriktion und Vasodilatation reguliert werden, wobei die Vasodilatation vor allem durch die abendliche Ausschüttung von Melatonin einem zirkadianen Rhythmus unterworfen ist. Dies führt aber nicht zu einem sofortigen und effizienten Wärmeverlust, weil zugleich auch das Herzzeitvolumen verringert wird. Dadurch sinkt auch die KT, allerdings nur sehr langsam, wobei das Minimum in den frühen Morgenstunden erreicht wird (Kräuchi, 2002).

Im Jahr 1970 wurde von Seymour Benzer und seinem Schüler Ronald Konopka ein Perioden-Gen entdeckt, das den zirkadianen Rhythmus der KT steuert. Die US-amerikanischen Wissenschaftler Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young haben dann das durch das Perioden-Gen kodierte PER-Protein entdeckt. Dieses Protein sammelt sich in der Nacht im Zellkern und wird dann durch das Tageslicht am Tag abgebaut. Dadurch schwingt der PER-Proteinspiegel über einen 24-Stunden-Zyklus synchron mit dem zirkadianen Rhythmus. Im weiteren Verlauf der Forschung wurde festgestellt, dass das PER-Protein seine eigene Synthese reguliert, indem es durch einen hemmenden Rückkopplungsmechanismus das Perioden-Gen blockiert. Durch die Entdeckung des TIM-Proteins, das dem PER-Protein beim Eindringen in den Zellkern hilft, konnte die Schleife geschlossen werden. Für diese Entdeckung erhielten im Jahr 2017 Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young den Nobelpreis für Medizin (Young, 2017).

Die zirkadiane Biologie ist ein noch neues und umfangreiches Forschungsgebiet. Die zirkadianen Rhythmen haben nicht nur einen großen Einfluss auf die KT, sondern auf alle wichtigen Prozesse in unserem Körper. Sie sind deshalb entscheidend für eine gute Adaptation und insofern für das menschliche Wohlbefinden unter verschiedenen Umweltbedingungen.

### **1.3 Die Besonderheiten von zirkadianen Rhythmen bei Frauen**

Schwankungen von Hormonen, etwa während des menstruellen Zyklus oder durch eine Oralkontrazeption, können zu Änderungen der zirkadianen Rhythmen führen (Baker & Driver, 2007). Im Vergleich mit der Follikelphase vermindern sich in der

Lutealphase die Amplitude der KT und die Sekretion von Melatonin, Cortisol sowie TSH. In der Lutealphase werden also die zirkadianen Oszillationen der endogenen Schrittmacher gedämpft (Shibui et al., 2000).

Auch das Östrogen beeinflusst den zirkadianen Rhythmus, indem es die Expression der darauf bezogenen Gene verändert. So hat etwa eine lange Behandlung mit 17-beta-Östradiol bei Ratten zu einer Erhöhung der PER 2-Expression in SCN geführt. Es sollte aber weiter untersucht werden, welche Auswirkungen solche Veränderungen haben (Nakamura et al., 2005).

## **1.4 Thermoregulation und ihre Unterschiede bei Männern und Frauen**

Als Thermoregulation bezeichnet man die Kontrolle der Produktion und Abgabe von Wärme, wodurch die Körperkerntemperatur unter wechselnden Umweltbedingungen stabil gehalten werden kann. Entscheidend für die Thermoregulation ist der Hypothalamus. Die Informationen interner und externer Wärme- und Kälterezeptoren werden über den *Tractus spinothalamicus* und die Projektionsbahnen des kaudalen Trigeminuskerns in die präoptische Region des vorderen Hypothalamus (POA) und in die Kerne des hinteren Hypothalamus übertragen (Brandes et al., 2019). Die wärmeempfindlichen Neuronen werden bei erhöhter KT aktiviert und erhöhen dann ihre Signalrate (Charkoudian & Stachenfeld, 2016). Dadurch kommt es zu einem starken Anstieg der Hautdurchblutung und zum Schwitzen. Durch die Vasodilatation der Haut wird die Wärme über Konvektion vom Körperkern auf die Hautoberfläche übertragen und das Schwitzen führt durch die Verdunstung zu einer Kühlung (Wong & Hollowed, 2017). Diese Prozesse wurden durch ein sympathisches und cholinerges Nervensystem kontrolliert (Wong & Hollowed, 2017). Auf Hypothermie reagieren die kälteempfindlichen und die gegenüber Temperatur sensitiven Neuronen (Charkoudian & Stachenfeld, 2016). Dabei kommt es durch die über ein sympathisches, vegetatives und adrenerges System gesteuerte kutane Vasokonstriktion zum Zittern (Wong & Hollowed, 2017).

Tabelle 2: Physiologische Antworten auf die Aktivierung von Thermorezeptoren (Physiologie Edukation, August 2021).

	Sensoren	Kontrollzentrum	Effektoren	Antwort
Hyperthermie	Externe und interne Temperaturrezeptoren	Hypothalamus	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hautgefäße</li> <li>2. Schweißdrüsen</li> <li>3. Endokrine Gewebe</li> <li>4. Verhalten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vasodilatation</li> <li>2. Schwitzen</li> <li>3. ↓ Sekretion der Nebennieren und der Schilddrüse</li> <li>4. ↓ Aktivität, gedehnte Körperposition, kein Appetit</li> </ol>
Hypothermie	Externe und interne Temperaturrezeptoren	Hypothalamus	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hautgefäße</li> <li>2. <i>Musculi arrectores pilorum</i></li> <li>3. Skelettmuskeln</li> <li>4. Endokrine Gewebe</li> <li>5. Verhalten</li> <li>6. Braune Fettgewebe</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vasokonstriktion</li> <li>2. Piloerektion</li> <li>3. Zitternde Thermogenese</li> <li>4. ↑ Sekretion der Nebennieren und der Schilddrüse, braune Fettgewebe</li> <li>5. ↑ Aktivität und Appetit</li> <li>6. Nicht zitternde Thermogenese</li> </ol>

Es gibt auch Unterschiede der Thermoregulation bei Männern und Frauen und zwar in der Sudomotorik (von lat. *sudor* – „Schweiß“ und *motus* – „Bewegung“: Tätigkeit der Schweißdrüsen) (Gagnon & Kenny, 2012).

Bei Frauen gibt es im Vergleich mit den Männern eine geringere sudomotorische Aktivität und eine geringere Thermosensitivität beim Training. Bei einer Hitzebelastung kommt es also bei Frauen zu einer geringeren Schweißbildung. Unter normalen Bedingungen und bei normaler Aktivität gibt es aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Gagnon & Kenny, 2012).

Auf die Wirkung von Geschlechtshormonen auf die Thermoregulation und die Körpertemperatur bei Frauen wird im Folgenden näher eingegangen.



## 1.5 Der ovulatorische Zyklus und sein Einfluss auf die Körpertemperatur

### 1.5.1 Normaler menstrueller Zyklus

Der normale Zyklus dauert 26-35 Tage mit 5 Tagen Blutung und der fertilen Phase 5 Tage vor und 1 Tag nach der Ovulation. Das reproduktive Alter dauert ca. 36 Jahre und reicht vom Beginn der Menarche mit ca. 13 Jahren bis zur Menopause mit ca. 51 Jahren. Nach dem 35. Lebensjahr verkürzt sich der Zyklus. In den ersten 5 Jahren nach dem Zyklusbeginn und den letzten 5 Jahren vor der Menopause kommt es zu einer hohen Variabilität, längeren Zyklen und Blutungsunregelmäßigkeiten (Mihm et al., 2011).

Der normale menstruelle Zyklus wird vom luteinisierenden Hormon (LH), vom follikelstimulierenden Hormon (FSH), von Östrogen und Progesteron gesteuert, deren Konzentrationen wie auch die Körpertemperatur zyklischen Veränderungen unterliegen (Baker & Driver, 2007). Der Verlauf wird in Abbildung 1 dargestellt.

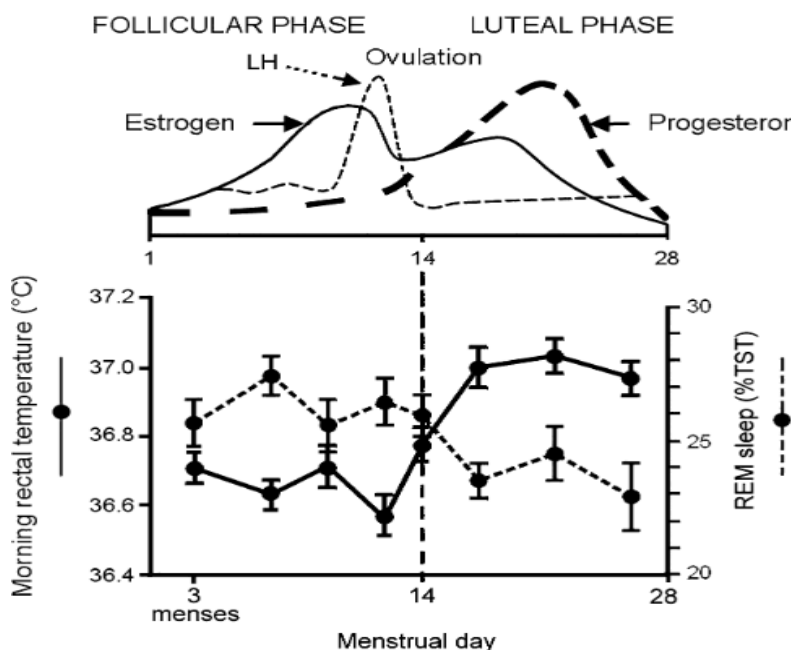


Abbildung 1: Die Änderungen von LH, FSH, Östrogen und Progesteron, der rektalen KT und des REM-Schlafs im normalen menstruellen Zyklus innerhalb von 28 Tagen (Baker & Driver, 2007; Driver & Baker, 1998; Driver et al., 1996. Sleep Medicine, 8, 2007, S. 614).

In Abhängigkeit vom vorherrschenden Hormon kann man den Zyklus in die Follikelphase (FP) und die Lutealphase (LP) einteilen. Die FP oder Proliferationsphase beginnt mit dem ersten Tag des Zyklus, dauert 14 Tage bis maximal 21 Tage und endet mit der Ovulation. Dabei dominiert Estradiol (Östrogen). In dieser Phase erfolgen die Follikelreifung und die Proliferation des Endometriums. Nach der Ovulation beginnt die LP, die auch als Sekretionsphase bezeichnet wird. Sie dauert regulär immer 14 Tage. Dabei wird an der Follikelstelle ein *Corpus luteum* (Gelbkörper) gebildet, der damit beginnt, Progesteron zu sekretieren, wodurch das Endometrium sekretorisch umgebaut wird (Fillenberg, 2017).

Der Zyklus wird durch den Hypothalamus und GnRH gesteuert, wobei das GnRH zur Sekretion von LH und FSH aus den Vorderlappen der Hypophyse führt. Unter dem Einfluss dieser beiden Hormone werden im reifenden Follikel Androgene und Östrogen produziert. Kurz vor der Ovulation erreicht die Konzentration des Östrogens ihr Maximum, wodurch die Abgabe von LH und FSH aus dem HVL inhibiert wird. Durch die Wirkung des Östrogens wird dabei auch die Gebärmutter Schleimhaut aufgebaut. In der zweiten Zyklushälfte werden vom *Corpus luteum* nur sehr wenig Östrogen und vor allem Progesteron sezerniert. Das Progesteron hemmt die Proliferation des Endometriums und bewirkt dessen sekretorische Umwandlung. Darüber hinaus inhibiert das Progesteron durch eine negative Rückkopplung auch die Sekretion von GnRH im Hypothalamus (Fillenberg, 2017).

### **1.5.2 Die Änderungen der KT innerhalb des ovulatorischen Zyklus**

Bei Frauen unterliegt die KT nicht nur zirkadianen Veränderungen mit einem Unterschied von 0,8-1 °C in 24 Stunden, sondern auch monatlichen Veränderungen durch den ovulatorischen Zyklus, weshalb sie einen biphasischen Charakter hat. In der Follikelphase ist die Temperatur stabil und entspricht fast der männlichen KT. Östrogen führt zu einer Absenkung der KT. Dabei erhöht sie sich in der Lutealphase ca. 24 Stunden nach der Ovulation unter dem Einfluss von Progesteron um ca. 0,4 °C (Baker & Driver, 2007).

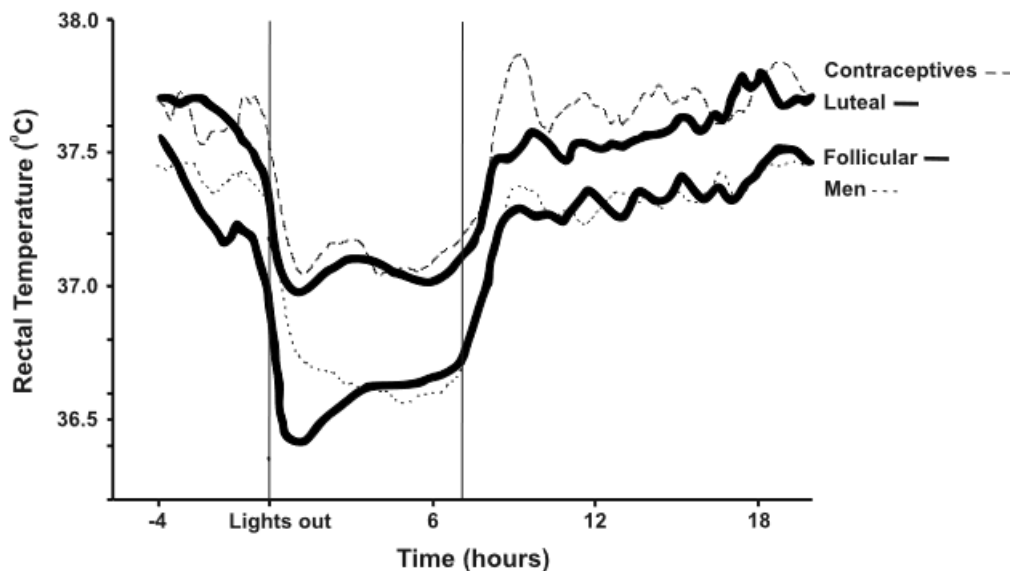


Abbildung 2: Biphasischer Rhythmus der rektalen Temperatur. Gemessen in 24 Stunden bei 8 Männern und 15 Frauen in FP und LP und 8 Frauen unter monophasischer hormoneller Kontrazeption (Baker & Driver, 2007; Baker et al., 2001. *Sleep Medicine* 8, 2007, S. 614).

## 1.6 Die Auswirkungen von Hormonen auf die KT

### 1.6.1 Östrogen

Wie bereits oben erwähnt wurde, führt Östrogen nicht nur wegen seiner vasodilatatorischen, sondern auch wegen seiner thermoregulatorischen Wirkung zu einer Absenkung der KT. Denn die Östrogen- und Progesteronrezeptoren befinden sich im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus und sind daher auch an der Thermoregulation beteiligt (Charkoudian & Stachenfeld, 2016; Rance et al., 2013).

In der Tabelle 3 kann man erkennen, dass durch Progesteron und Estradiol die Thermoneuronen im POA des Hypothalamus aktiviert oder inhibiert werden (Baker et al., 2020).

Tabelle 3: Die Wirkungen von Progesteron und Östrogen auf die Neuronen des präoptischen Bereichs des Hypothalamus (Baker, F. C., Siboz, F., & Fuller, A., 2020. Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle, Temperature, S. 24).

Reference	Progesterone		Estradiol		Progesterone 72 h after estradiol	
	154		16		155	
Effect	Excited	Inhibited	Excited	Inhibited	Excited	Inhibited
Warm-sensitive neurons	5/31 (16%)	19/31 (61%)*	7/27 (26%)	1/27 (4%)	16/42 (38%)	4/42 (10%)
Temperature-insensitive neurons	3/26 (12%)	4/26 (15%)	2/22 (9%)	1/22 (5%)	1/21 (5%)	5/21 (24%)
Cold-sensitive neurons	1/4 (25%)	3/4 (75%)	0/3 (0%)	0/3 [0%]	-	-

Mittelman-Smith et al. haben hinsichtlich der zentralen thermoregulatorischen Wirkung von Östrogen die hypothalamischen (KNDy)-Neuronen für Kisspeptin, Neurokinin und B/Dynorphin untersucht, die sich im *Nucleus infundibularis* befinden. Der Entzug von Östrogenen (Ovarektomie bei Ratten) hat im Experiment zu Änderungen der Morphologie von KNDy-Neuronen geführt, wodurch auch ihre Verbindungen mit anderen thermoregulatorischen Strukturen des Hypothalamus gestört wurden. Die Menopause ist vermutlich mit Änderungen dieser Neuronen assoziiert, weil sie zur Erzeugung von Hitzewallungen beitragen können (Mittelman-Smith et al., 2012).

Neben ihrer zentralen Wirkung haben Östrogene auch eine peripherische Wirkung. Durch die Erhöhung der Östrogen-Konzentration im Blut werden Wärmeableitungsreaktionen wie Schwitzen und Vasodilatation verstärkt (Stephenson & Kolka, 1999). Die Rezeptoren von Geschlechtshormonen, wie Östrogen, Progesteron und Testosteron, wurden in den endothelialen Gefäßzellen nachgewiesen. Die Interaktion von Östrogen mit diesen Rezeptoren führt zu einer Aktivierung von eNOS und einer erhöhten Produktion von Stickstoffmonoxid, das die endothelabhängige Gefäßrelaxation stimuliert. Darüber hinaus wird durch die Wirkung auf die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration und die Proteinkinase-C auch die durch die glatte Muskulatur verursachte Vasokonstriktion gehemmt. Als langfristige Effekte fördern die Östrogene das Endothelzellwachstum und reduzieren zugleich die Proliferation der glatten Muskulatur (Orshal & Khalil, 2004). Dies führt nicht nur zu einem thermoregulatorischen Einfluss, sondern darüber hinaus auch zu einer gefäßprotektiven Wirkung, einer Senkung des Bluthochdruckrisikos und einer Verringerung von Komplikationen bei *Diabetes mellitus* (Charkoudian & Stachenfeld, 2016).

## 1.6.2 Progesteron

Das Progesteron erhöht die KT in der Lutealphase um 0,5 °C (Charkoudian & Stachenfeld, 2016). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Progesteron auf das thermoregulatorische Zentrum einwirkt und den Sollwert der KT erhöht. Interessanterweise ähnelt der thermoregulatorische Mechanismus dem Ablauf eines infektionsinduzierten Fiebers. Die Steigerung des Sollwerts hängt dabei aber nicht vom Prostaglandin ab (Charkoudian & Johnson, 1997).

Auf die Gefäße wirkt Progesteron vasokonstriktorisch. Während der LP ist die Schwelle für Vasodilatation und Schwitzen im Vergleich zur früheren FP erhöht (Charkoudian & Stachenfeld, 2016).

Die Östrogene und Progesteron wirken sich also gegensätzlich auf die Temperaturregulation und die KT aus (Abbildung 6.).

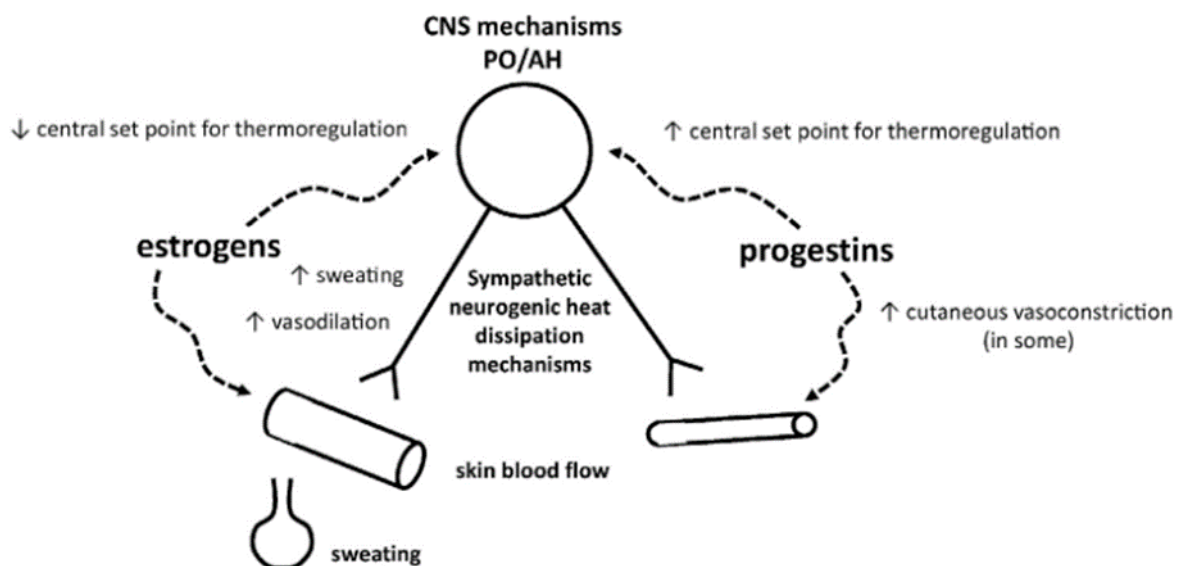


Abbildung 3: Die Effekte von Östrogenen und Progesterinen auf die Thermoregulation des Menschen. CNS: Central nervous system, PO/AH: Preoptic/anterior hypothalamus (Charkoudian & Stachenfeld, 2015. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2015, S. 3).

Wenn die Konzentrationen beider Hormone gleichzeitig erhöht werden, dann scheint die Wirkung von Progesteron zu überwiegen (Charkoudian & Stachenfeld, 2014). Dies ist aber nur eine vereinfachte Vorstellung, weil eine Östrogen-Exposition während der LP die Thermoefekte von Progesteron modulieren kann. In einer Studie haben die Probandinnen 4 Wochen lang Kontrazeptiva mit Östradiol und Progesterin und reine Gestagen-Kontrazeptiva eingenommen. Dabei hat sich die KT bei ösophagealen

Messungen in der Gruppe mit Östradiol-Progestin-Kontrazeptiva in der LP nicht erhöht (Stachenfeld et al., 2000). In der gleichen Studie konnte auch nachgewiesen werden, dass die Hormonrezeptoren wegen struktureller Differenzen unterschiedlich auf exogene Gestagene und eigenes Progesteron reagieren (Charkoudian & Stachenfeld, 2014; Stachenfeld et al., 2000).

Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass für die Aktivierung von Progesteron-Rezeptoren Östradiol benötigt wird (Charkoudian & Stachenfeld, 2014)

Nicht nur Östrogene, sondern auch die Progestine haben eine Wirkung auf die endothelialen Gefäßzellen. Bei Experimenten zur Aorta-Reendothelialisierung bei Mäusen zeigte sich, dass sich Progesteron negativ auf die Proliferation des Endotheliums auswirkt. Denn bei den mit Progesteron behandelten Mäusen war die Regeneration des Endotheliums gegenüber der Kontrollgruppe signifikanter verringert. Mit einer FACS-Analyse (Fluorescence-activated cell sorting) konnte nachgewiesen werden, dass die Progestine den Endothelzellzyklus in der G1-Phase stoppen (Vázquez et al., 1999). In dieser Phase nimmt die Zelle an Volumen zu und bereitet sich auf die Mitose vor.

## **1.7 Die Besonderheiten der Körpertemperatur bei Schwangeren**

Die Schwangerschaft ist für den Körper mit besonderen Herausforderungen verbunden. Denn während der gesamten Schwangerschaft verändern sich ständig fast alle biologischen Systeme, damit sich der Fetus und die Plazenta normal entwickeln können. Dabei adaptieren sich auch die Thermoregulation und die Körpertemperatur an den neuen Zustand.

Entscheidend für diese Adaptation sind Veränderungen des Blutvolumens, des Blutflusses und des hormonellen Haushalts der schwangeren Frau (Soultanakis-Aligianni, 2003).

In der Schwangerschaft nimmt das Blutvolumen um ca. 40 % zu, was auf eine Erhöhung des mütterlichen Plasmavolumens (50 %) und der roten Blutkörperchen (30 %) zurückzuführen ist (Descamps et al., 2000). Dadurch wird der Wärmetransport vom Fötus und auch vom Körperkern der Mutter zur Peripherie verbessert (Jones et al., 1985). Durch die zusätzliche Verringerung des Venentonus und die Zunahme des Venenvolumens wird die KT gesenkt, wobei eine größere Menge kälteren Bluts aus

der Peripherie in den Körperkern transportiert wird. Der Volumenverlust von etwa 1 % der Körpermaße führt dagegen zu einem deutlichen Anstieg der Körperkerntemperatur (Soultanakis-Aligianni, 2003).

Die Blutspiegel der Steroidhormone Östrogen und Progesteron sind in der Schwangerschaft erhöht (Descamps et al., 2000). Beide Hormone führen zusammen zu einem Temperaturanstieg im ersten Trimester (Charkoudian & Stachenfeld, 2016). Ab dem zweiten Trimester steigt der Spiegel von Östrogen an, während der Progesteron-Spiegel niedrig ist, was zu einer erhöhten peripheren Durchblutung und einer Absenkung der Temperatur führt (Stephenson & Kolka, 1999).

Während der Schwangerschaft ist auch die gesamte Wärmeproduktion erhöht, was man auf den verstärkten Metabolismus der Mutter, die Energieproduktion des Fötus und die uteroplazentare Einheit zurückführen kann (Hartgill et al., 2011). Nach den US-amerikanischen Richtlinien sollte aber die KT bei Schwangeren nicht mehr als 1,5 °C über der Ruhetemperatur liegen oder allgemein den Wert von 38,9 °C nicht übersteigen (Soultanakis-Aligianni, 2003). Denn Hyperthermie ist schädlich für den Fötus in allen Stadien der intrauterinen Entwicklung (Hartgill et al., 2011) und vor allem in der Frühschwangerschaft (Asakura, 2004).

### **1.7.1 Die Thermoregulation des Fetus**

Die Temperatur des Fötus hängt von der maternalen KT ab, ist aber wegen der von der Plazenta und dem Uterus übertragenen Wärme um 0,3-0,5 °C höher. Dieser Temperaturunterschied wird als maternal-fetaler Gradient bezeichnet. Durch die Nabelschnurgefäße werden ca. 85 % der vom Fötus produzierten Wärme auf den mütterlichen Kreislauf übertragen. Die restlichen 15 % werden durch die fetale Haut zum Amnion abgeführt und dann durch die Uteruswand zum mütterlichen Abdomen weitergeleitet. Die Okklusion von umbilikalen Gefäßen kann dabei zu einer gefährlichen Hyperthermie und einer Schädigung des Gehirns führen. Auch die Durchblutung in den uterinen und plazentaren Gefäßen spielt eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation des Fötus (Asakura, 2004). Bei einer Hyperthermie von 2 °C bis 2,5 °C nimmt der Blutfluss in diesen Gefäßen um ca. 20 % ab, was zu einer fetalen Hypoxie führen kann (McMurray & Katz, 1990).

Paradoxerweise ist die Kernkörpertemperatur der Mutter im ersten und teilweise auch im zweiten Trimenon erhöht, obwohl der Fötus in dieser Zeit am sensibelsten ist (Hartgill et al., 2011).

### 1.7.2 Studienübersicht zur KT-Messung in der Schwangerschaft

Es gibt bisher nur wenige Studien, in denen die KT der Mutter während der gesamten Schwangerschaft und vor allem am Ende der Schwangerschaft untersucht wurde. Auf einige dieser Studien wird im Folgenden näher eingegangen.

In einer Studie von Buxton und Atkinson aus den 1950er Jahren wurde gezeigt, dass die KT, trotz der allmählich ansteigenden Progesteron-Werte, die durch die Ausscheidung von Pregnanndiol bestimmt wurden, ab dem 4. Schwangerschaftsmonat sinkt und bis zum 5. Schwangerschaftsmonat die präovulatorischen Werte erreicht (Buxton & Atkinson, 1948). Mit den Tierversuchen in dieser Studie konnte nachgewiesen werden (Buxton, 1948), dass die physiologische Aktivität von Progesteron in den letzten Monaten der Schwangerschaft vermindert ist, was zu einer Senkung der KT der Mutter führt (McMurray & Katz, 1990).

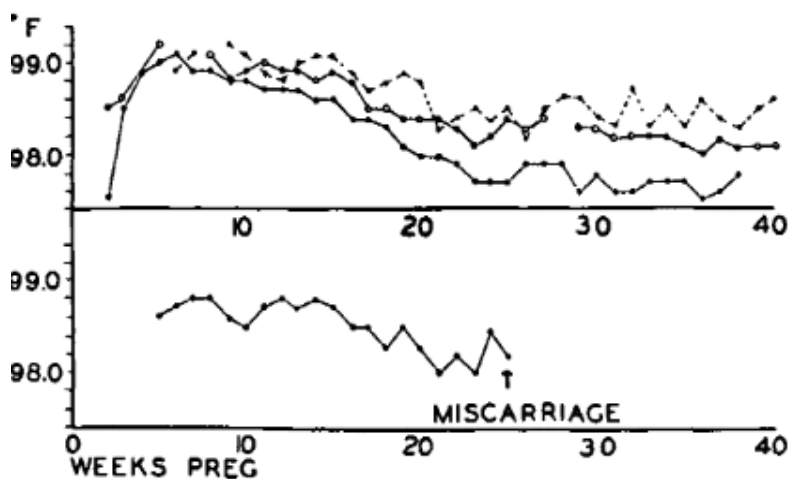


Abbildung 4: Temperaturkurven von 3 Patientinnen vom Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft. Die untere Kurve zeigt eine nicht erfolgreiche Schwangerschaft (Fehlgeburt in der 25. SSW) (Buxton & Atkinson, 1948. The Endocrine Society , 2015, S. 546).

In einer anderen Studie wurde die rektale Temperatur vor und während des Trainings von Schwangeren untersucht. Dabei ist die KT ab der 7. SSW um 0,8 °C und dann um weitere 0,1 °C pro Monat bis zur 37. SSW gesunken, wobei auch die Schwelle des



Schwitzens herabgesetzt wurde (Clapp, 1991). Diese Veränderungen sollen den sich entwickelnden Fötus bei einer körperlichen Belastung der Mutter vor einer Hyperthermie schützen (Charkoudian & Stachenfeld, 2016).

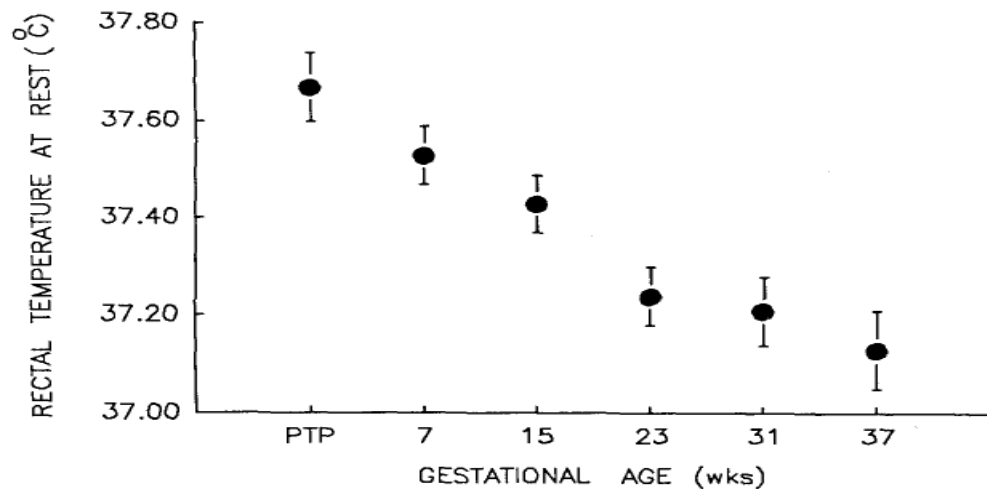


Abbildung 5: Die rektale KT vor dem Training vor und während der SS. (Clapp, J. F. ,1991. The changing thermal response to endurance exercise during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 165 (6), S. 1685).

Hartgill et al. haben die KT und die thermoneutrale Zone (TNZ) 21 Monate lang bei 15 Schwangeren während der Schwangerschaft und postpartal untersucht. Dabei stellten sie fest, dass die KT vom höchsten Punkt mit 37,1 °C in der 8. Schwangerschaftswoche bis zum Geburtstermin sinkt. Der tiefste Punkt wurde mit 36,4 °C 12 Wochen *post partum* erreicht. Um den TNZ zu erreichen, wurde im dritten Trimester (36. SSW) die Raumtemperatur um knapp 4 °C niedriger eingestellt. Bei einer niedrigen TNZ bleiben die arterio-venösen Anastomosen länger dilatiert und können dadurch mehr Wärme ableiten (Hartgill et al., 2011), wodurch der Fötus zusätzlich vor Hyperthermie geschützt wird.

## 1.8 Messmethoden der Körpertemperatur

In Abhängigkeit davon, ob man die Körperkern- oder die Hauttemperatur messen will, kann man verschiedene Methoden verwenden. Die Validität von allen Messmethoden hängt dabei von den jeweiligen Forschungszielen ab (Taylor et al., 2014).

Die Körperkerntemperatur kann man am besten durch die technisch schwer zugängliche zentralarterielle oder gemischtvenöse Bluttemperatur ermitteln. Möglich sind auch Messungen der Temperatur des Ösophagus, des Rektums oder der Vagina,

wobei die Messung der Temperatur des Ösophagus am genauesten ist (Childs, 2018). Die nasopharyngeale Sonde muss dabei allerdings sehr tief im unteren Drittel der Speiseröhre und in der Nähe des Herzens und der Aorta positioniert werden. Denn wenn die Sonde zu hoch liegt, dann werden die Messwerte durch die Luft in der Trachea und das Atmen beeinflusst (Robinson et al., 1998). Diese Messmethode ist aber mit einer großen Belastung für die Patienten, hohen Kosten und einem großen zeitlichen Aufwand verbunden und kann daher nicht als Routine-Methode verwendet werden (Yeoh et al., 2017).

Die Messung der Temperatur im Rektum ist danach die beste Messmethode. Dabei sorgt die große Gewebemasse, die das Rektum umgibt, für eine stabile Temperatur, wobei die Sonde aber auch hier richtig eingeführt werden muss. Ein Nachteil besteht dabei darin, dass die rektale KT verzögert auf Änderungen der KT reagiert (Taylor et al., 2014). Wenn es also darum geht, schnelle Änderungen der KT zu erfassen, dann ist diese Methode nicht geeignet (Yeoh et al., 2017).

Auch die Messung der vaginalen KT ist sehr genau. Bei einer korrekten Einführung der Messsonde gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Messung der basalen vaginalen und der rektalen Temperatur (Abrams & Royston, 1981). Bei einer Schwangeren ist dies aber nicht die beste Methode, weil zum einen bei häufiger durchgeführten Messungen eine Infektionsgefahr besteht und zum anderen die vaginale Temperatur von der Wärme des Uterus beeinflusst wird (Hartgill et al., 2011).

Andere sehr häufig verwendete Methoden sind die Messung der oralen, der axillären und der tympanischen Temperatur (Taylor et al., 2014), die allerdings oft durch die Umgebungstemperatur beeinflusst werden (Baker et al., 2020).

Eine sehr gut zugängliche und ohne Schwierigkeiten durchzuführende Methode ist die Messung der Temperatur der Haut, mit der man aber nicht die Körperkerntemperatur messen kann (Taylor et al., 2014). Denn die Hauttemperatur hängt vor allem vom Ausmaß der Erweiterung des peripheren Gefäßsystems ab. Bei einer maximalen Erweiterung der Gefäße nähert sie sich zwar der Körperkerntemperatur an, aber bei einer maximalen Gefäßverengung entspricht sie weitgehend der Umgebungstemperatur (Baker et al., 2020).

Die Abbildung 6 zeigt einen Vergleich der Körpertemperaturwerte in Ruhe mit verschiedenen Messmethoden. Die Daten wurden aus unterschiedlichen Studien entnommen (Taylor et al., 2014).

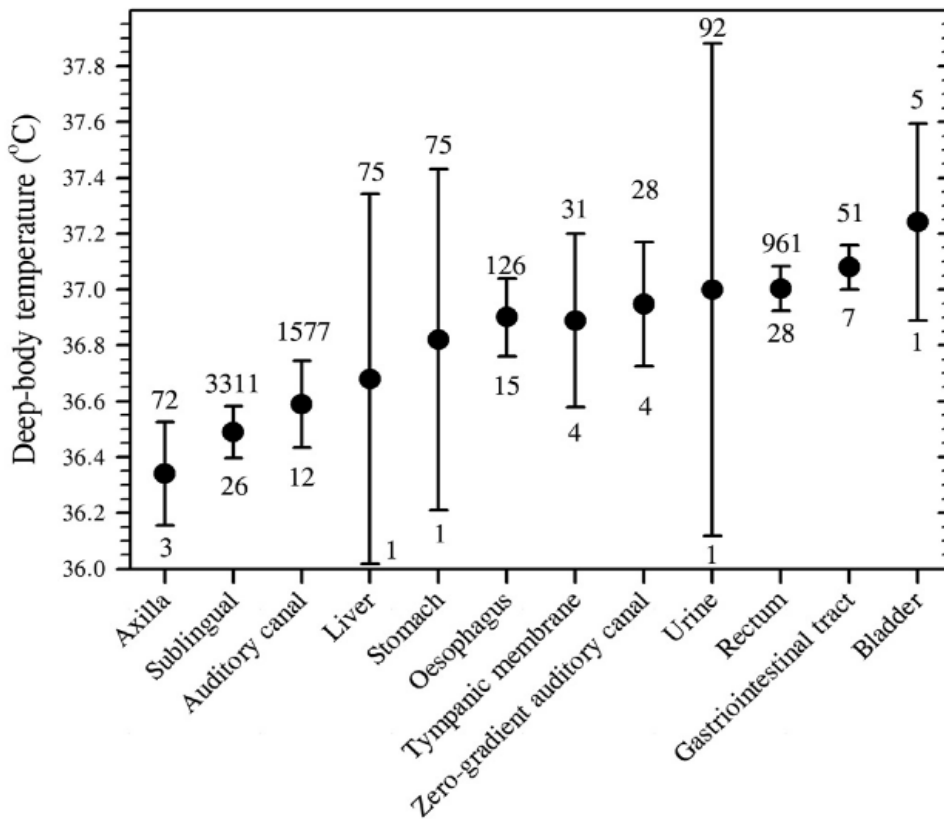


Abbildung 6: Die Variationen der Körpertemperatur bei verschiedenen Messmethoden. Die Zahlen über den Konfidenzintervallen entsprechen der Gesamtzahl der Probanden, die Zahlen darunter der Gesamtzahl der Studien (Taylor et al., 2014. Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. Journal of Thermal Biology, 46, S. 80).

In der vorliegenden Studie wurde die Temperatur des Trommelfells gemessen, worauf im nächsten Abschnitt genauer eingegangen wird.

## 1.9 Trommelfelltemperatur

Da die Messung der tympanischen Temperatur ganz einfach und nicht invasiv ist, scheint diese Methode im Vergleich mit den anderen Methoden sehr attraktiv zu sein, und zwar vor allem dann, wenn man die KT kontinuierlich überwachen möchte.

Die erste Messung der Trommelfelltemperatur wurde 1959 von Benzinger durchgeführt (Taylor et al., 2014). Er ging davon aus, dass sich das Trommelfell in der Nähe des Hypothalamus befindet und auch von der *A. carotis interna* durchblutet wird (Yeoh et al., 2017). Deshalb sollte die Temperatur des Trommelfells der Temperatur des Gehirns und des Hypothalamus ähneln. Diese Hypothese wurde allerdings durch zwei spätere Studien in Frage gestellt. Dabei wurde die Vermutung

aufgestellt, dass die tympanische Temperatur durch die Kopf- und vor allem die Gesichtskühlung verringert werden könnte (Nielsen,1988; McCaffrey et al., 1975). Brinnel und Cabanac haben bei 6 gesunden Probanden parallel die KT des Trommelfells und der Speiseröhre während einer Kälteexposition von 30 Minuten gemessen: „Bei einer niedrigen Umgebungstemperatur verliefen die Veränderungen der Trommelfelltemperatur auffallend parallel zu denen der Speiseröhrentemperatur, während sich die Hauttemperatur im Allgemeinen in die entgegengesetzte Richtung entwickelte“ (Brinnel & Cabanac, 1989, S.47, eigene Übers.). Eine wichtige Voraussetzung war allerdings eine Positionierung des Thermoelements im unteren und vorderen Viertel des Trommelfells. Eine genaue Messung der Trommelfelltemperatur kann daher ein guter Indikator für die Werte der Kerntemperatur und der Gehirntemperatur sein (Brinnel & Cabanac, 1989).

Ein Kontakt mit dem Trommelfell ist bei der Messung häufig nicht möglich und bei einem direkten Kontakt zwischen Messsonde und Tympanum besteht auch Verletzungsgefahr. Die modernen Thermometer auf der Basis von infrarotem Licht haben zwar keinen direkten Kontakt, sollten aber dennoch die Trommelfelltemperatur messen. Wegen einer Krümmung des Gehörgangs und des Vorhandenseins von Cerumen (Ohrenschmalz) wird dabei aber manchmal nicht die Temperatur des Trommelfells, sondern die des Gehörgangs gemessen(Taylor et al., 2014).

## **1.10 Endokrinologie der Schwangerschaft**

Die Endokrinologie der Schwangerschaft bezieht sich auf die endokrinen und metabolischen Veränderungen, die sich aus den Interaktionen zwischen Mutter und Fötus ergeben. Die beiden bilden eine sogenannte fetoplazentare Einheit, die auch ein wichtiger Ort für die Produktion und Sekretion von Proteinen und Steroidhormonen ist (Tal & Taylor, 2000). Bei den hormonellen Adaptationen geht es um die Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation, die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, eine Modifikation des mütterlichen Systems zugunsten des Fötus und eine Vorbereitung auf die Geburt und Laktation (Tal & Taylor, 2000).

### 1.10.1 Implantation und hCG

Eine gut aufgebaute und sekretorisch transformierte Gebärmutter Schleimhaut ist eine wichtige Voraussetzung für die Einnistung der Blastozyste. Die Vorbereitung des Endometriums erfolgt in der Lutealphase des Menstruationszyklus unter dem Einfluss des vom Gelbkörper produzierten Progesterons (Mesiano, 2019). Ein Anzeichen dafür, dass das Endometrium bereit für den Empfang der Blastozyste ist, sind die sogenannten Pinopoden. Sie bilden sich ca. 1 Woche nach der Ovulation und bestimmen die Nidationsstelle, indem sie die den Embryo anziehenden Chemokine produzieren (Nikas, 2000; Mesiano, 2019). Interessanterweise produzieren Bereiche zwischen den Pinopoden ein abweisendes Molekül, MUC-1, das die Adhäsion des Embryos verhindert (Mesiano, 2019; Gipson et al., 2008).

Nach der Implantation produziert die Blastozyste das wichtigste Hormon für die Interaktion zwischen der Mutter und dem Embryo, nämlich das humane Choriongonadotropin (hCG). Das hCG bindet sich an die LH-Rezeptoren des *Corpus luteum*, das dadurch in ein *Corpus luteum graviditatis* umwandelt wird. Durch das vom *C. luteum* produzierte Progesteron kann die Schwangerschaft aufrechterhalten werden. Der hCG-Wert steigt exponentiell bis zur 12. SSW und der Wert bleibt dann nach dem Abfall bis zur Geburt stabil (Wildt & Grubinger, 2012). Danach wird die Synthese von hCG von den Synzytiotrophoblasten der Plazenta übernommen (luteoplazentärer Stiff) (Urđl, 2012).

### 1.10.2 Östrogene während der Schwangerschaft

Die Plazenta produziert eine große Menge von Neuropeptiden, hypophysen-ähnlichen Hormonen, Wachstumsfaktoren, Steroiden (Mesiano, 2019) und anderen Hormonen und Faktoren, deren Funktionen bis heute noch nicht geklärt werden konnten. Die wichtigsten dieser Hormone und Faktoren sind: hCG, E2, Östradiol (E3), Östron, Progesteron und das humane Plazentalaktogen (hPL) (Wildt & Grubinger, 2012).

Die Hauptaufgaben der Östrogene in der Schwangerschaft sind das Uteruswachstum und die Erhöhung des Blutflusses in den uterinen Gefäßen. Darüber hinaus spielen die Östrogene auch eine wichtige Rolle beim Geburtsbeginn, weil sie die Uteruskontraktilität erhöhen und zur Erweichung der Cervix beitragen (Mesiano, 2019). Östrogene erhöhen auch die Sensibilität des Myometriums gegenüber Oxytocin und stimulieren die Laktation (Wildt & Grubinger, 2012). Auch die Biosynthese von

Progesteron wird durch Östrogen beeinflusst, indem es die rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL und die P-450sc $\alpha$ -Aktivität in den Synzytiotrophoblasten stimuliert (Pepe & Albrecht, 1995).

Die Gesamtproduktion von Östrogenen ist während der Schwangerschaft außerordentlich hoch. Verringerte Östrogenwerte etwa auf dem Niveau der LP des Menstrualzyklus führen allerdings zu keinen Auffälligkeiten bei der Schwangerschaft (Mesiano, 2019). Die Östrogene werden hauptsächlich aus Dehydroepiandrosteron (DHEA) gebildet und sind eine gemeinsame Leistung von Mutter, Fötus und Plazenta. DHEA ist das wichtigste Hormon des Fetus, das von den mütterlichen und den fetalen Nebennieren produziert wird. Es wird in der Plazenta durch die Plazenta-Sulfatase und die Plazenta-Aromatase in Östron und E<sub>2</sub> umgewandelt (Wildt & Grubinger, 2012). Sulfatase und Aromatase sind die beiden Hauptenzyme der Östrogen-Biosynthese. Ein Mangel an diesen Enzymen kann zu einer Übertragung und einer nicht erfolgenden Eröffnung der Zervix führen, wodurch dann die Geburt nicht beginnen kann (Rabe et al., 1983). Eine schematische Darstellung der Synthese der Steroidhormone in der Plazenta findet sich in der Abbildung 7.

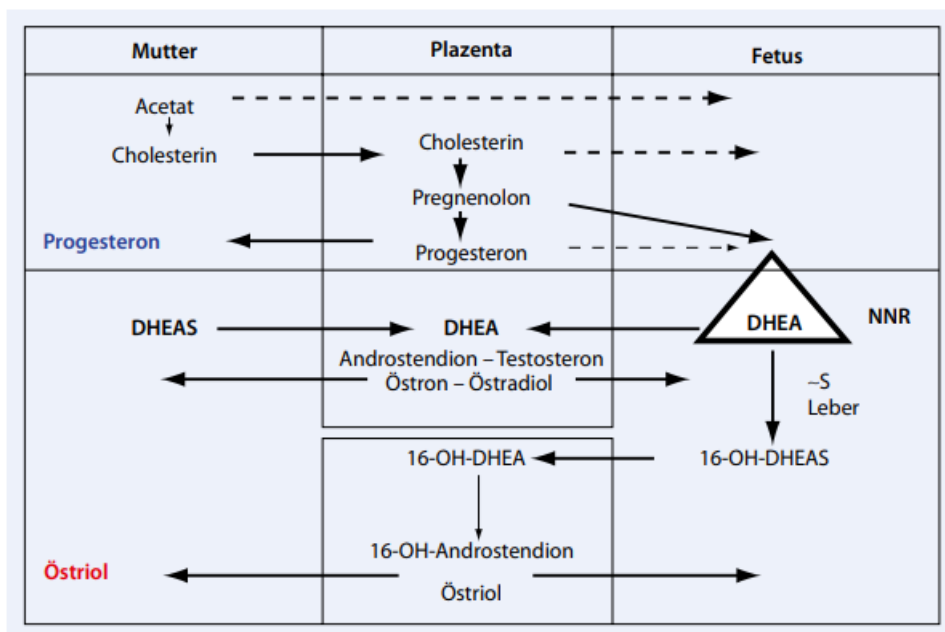


Abbildung 7: Steroidhormonsynthese durch die fetoplazentare Einheit. DHEA: Dehydroepiandrosteron, DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat, NNR: Nebennierenrinde (L. Wildt, E. Grubinger. Gynäkologische Endokrinologie 3, 2012, S. 156).

### 1.10.3 Progesteron während der Schwangerschaft

Progesteron, das auch als „Schwangerschaftshormon“ bezeichnet wird, ist unerlässlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft. In allen Tierstudien führte die Unterbrechung der Synthese oder der Wirkung von Progesteron zu einem Abort oder einem Beginn der Wehen (Mesiano, 2019)

In der Frühschwangerschaft wird Progesteron vom *Corpus luteum graviditatis* produziert. Etwa ab der 10.-12. SSW übernimmt die Plazenta die Progesteron-Produktion (Wildt & Grubinger, 2012). Dabei wird das LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein) aus dem mütterlichen Kreislauf in den Mitochondrien von Trophoblastzellen und mit dem Cytochrom-P450<sub>scc</sub>-Enzym in Pregnenolon und dann mit anderen Enzymen in Progesteron umgewandelt (Abb. 7) (Pion et al., 1965). Der durchschnittliche Plasmaspiegel von Progesteron liegt am Anfang einer Schwangerschaft bei ca. 24,8 ng/ml ± 7,3 ng/ml. Zwischen der 5. und der 9. Schwangerschaftswoche nimmt die Plasmakonzentration signifikant ab. Von der 9. und bis zur 32. Schwangerschaftswoche steigt der Wert dann von 16,7 ng/ml ± 7,4 ng/ml auf 125,2 ng/ml ± 37,9 ng/ml an. In den letzten 8 Schwangerschaftswochen kommt es dann zu keinen signifikanten Veränderungen der Progesteron-Konzentration mehr (Johansson, 1969). Beim Geburtstermin liegt die Progesteron-Konzentration im Plasma bei ca. 100-300 ng/ml (Tulchinsky & Hobel, 1973), wobei der größte Teil des in der Plazenta produzierten Progesterons in den mütterlichen Kreislauf gelangt (Tal & Taylor, 2000).

Bereits für die Vorbereitung des Endometriums und die Implantation ist das Progesteron sehr wichtig. In der Gebärmutter Schleimhaut gibt es zwei Progesteronrezeptoren, nämlich PR-A und PR-B. PR-B fördert die Hyperplasie des Endometriums, während PR-A u. a. eine entscheidende Rolle bei der Nidation des Embryos spielt (Mulac-Jericevic et al., 2003; Tal & Taylor, 2000). Die Gabe von Progesteron-Antagonisten (z. B. Mefipreston) in der Frühschwangerschaft führt zu einem Abort (Chwalisz, 1994). Durch die Wirkung der Katecholamine und Prostaglandine führt Progesteron zu einer Entspannung der Gebärmutter- und Eileitermuskulatur, was entscheidend für den Eileiter-Uterus Transport des Embryos ist (Tal & Taylor, 2000). Durch seine immunsuppressive Wirkung unterdrückt Progesteron auch die Proliferation und die Aktivität der Lymphozyten und verhindert dadurch die Abstoßung von Fötus und Plazenta (Pepe & Albrecht, 1995).

In der Spätschwangerschaft kontrolliert das Progesteron die Uterusruhe, indem es durch das Herunterregulieren von Gap Junctions (interzellulären Verbindungen) des Myometriums und eine Hemmung der Zervixreifung die Reaktionsfähigkeit des Myometriums reduziert (Chwalisz, 1994).

Darüber hinaus dient Progesteron auch als Substrat für die Produktion von fetalen Glukokortikoiden (Cortisol) und Mineralokortikoiden (Aldosteron) in der fetalen Nebenniere (Partsch et al., 1991).

## **1.11 Die Geburt**

In Abhängigkeit von der Bereitschaft des Myometriums kann man bei der Geburt die folgenden Phasen unterscheiden (Mesiano, 2019, Casey et al., 1992):

Phase 0 (Uterusruhe): In der Schwangerschaft ist das Myometrium entspannt und nicht empfindlich gegenüber Uterotoninen wie Prostaglandinen und Oxytocin. Die Zervix bleibt geschlossen und rigid. Dieser Zustand wird von verschiedenen Hormonen unterstützt, wie Relaxin, CRH, mit dem Parathormon verwandte Peptide, Stickstoffmonoxid und vor allem Progesteron (Mesiano, 2019).

Phase 1 (Transformation): In dieser Phase wird das Myometrium sensibel für die Wirkung von Uterotoninen und seine Kontraktilität wird mehrfach verstärkt. Der Entzug von Progesteron führt zu einer durch Östrogen vermittelten Expression einer großen Gruppe von Genen, wodurch die sogenannten kontraktions-assoziierten Proteine (CAPs) gebildet werden. Diese Proteine bilden zwischen den Zellen des Myometriums sogenannte Gap Junctions, was zu einer schnelleren Signalübertragung und koordinierten Kontraktionen führt. Dadurch werden die Anzahl der Calciumkanäle in den Zellenmembranen und die Anzahl der Uterotoninrezeptoren erhöht, wodurch dann verstärkt Prostaglandine synthetisiert werden können (Mesiano, 2019; Challis et al., 1994).

Phase 2 (Aktivierung): In dieser Phase beginnt eine aktive Wehentätigkeit. Das Myometrium wird dabei zum stärksten Muskel des gesamten Körpers. Die aktiven und sich steigernden Kontraktionen führen zu einer Gebärmutterhalsverswindung und leiten den Fötus durch diese Bewegung zum Geburtskanal (Mesiano, 2019).

Phase 3 (Hämostase und Involution): Diese Phase beginnt mit der Geburt der Plazenta. Die Kontraktilität und Sensibilität des Myometriums für Oxytocin bleiben



hoch, wodurch die Spiralarteriolen geschlossen und eine Blutung verhindert werden kann. Nach der Geburt kommt es zu einer Involution der Zellen des Myometriums und der Uterus kehrt in den prägraviditären Zustand zurück (Mesiano, 2019).

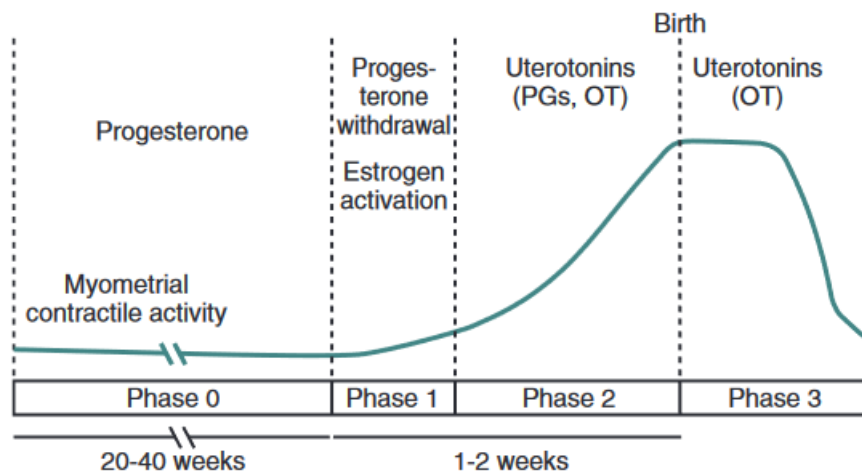


Abbildung 8. Die Geburtsphasen anhand der Aktivität des Myometriums. PGs: Prostaglandine, OT: Oxytocin (Mesiano S., Yen and Jaffe's Endocrinology of Reproduction, Part 1, 2019, Chapter 11: Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development, S. 276).

### 1.11.1 Endokrinologie der Geburt

Die Geburt wird durch mehrere Hormone gesteuert, wobei die wichtigsten Progesteron, Östrogene (hauptsächlich Östradiol), Cortisol, CRH, Oxytocin und Prostaglandine sind.

Progesteron verhindert die Kontraktionen des Myometriums und hält den Gebärmutterhals geschlossen. Der Entzug von Progesteron ermöglicht dann die stimulierende Wirkung von Östrogen. Dadurch werden die Kontraktilität und die Erregbarkeit des Myometriums erhöht und die Zervixreifung gefördert (Mesiano, 2019).

Abbildung 9 liefert eine Übersicht zu den verschiedenen Wirkungen von Östrogen und Progesteron.

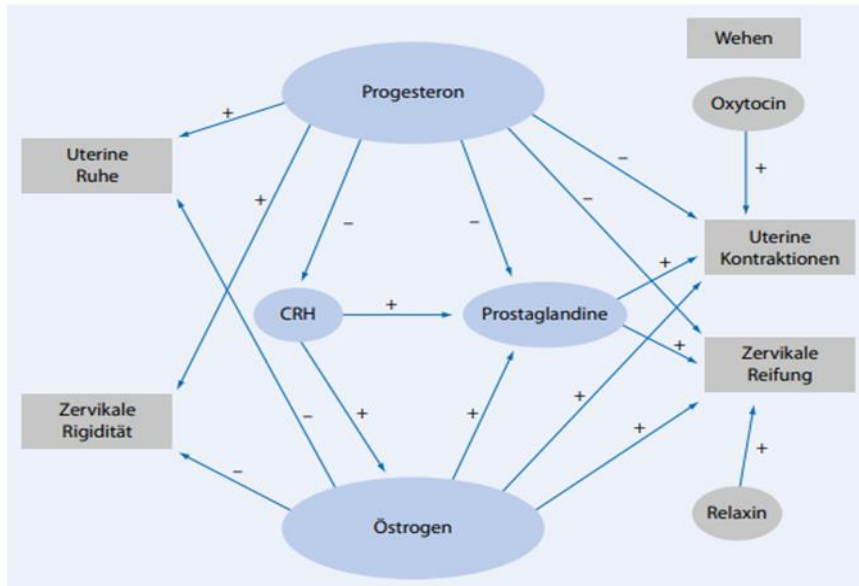


Abbildung 9: Gegenseitige Wirkung von Hormonen auf Uterus und Zervix (L. Wildt, E. Grubinger. Gynäkologische Endokrinologie 3, 2012, S. 159).

In mehreren Studien wurde deutlich, dass CRH eine zentrale, aber bis jetzt wenig geklärte Rolle beim Geburtsbeginn spielt (Goland et al., 1988; Riley & Challis, 1991; Wolfe et al., 1988). CRH wird vom Hypothalamus, den Synzytiotrophoblasten der Plazenta und im Myometrium produziert (Wildt & Grubinger, 2012). Der Plasmaspiegel von CRH bleibt bis zum zweiten Trimester auf dem prägraviditären Niveau (weniger als 41 pg/ml) und steigt danach mehrfach an, sodass in der 38.-40. SSW ein Mittelwert von 2930 pg/ml nachgewiesen werden konnte (Goland et al., 1988). CRH ist ein wichtiger Modulator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse des Fötus (Goland et al., 1988) und die Reifung dieser Achse ist einer der zentralen Faktoren für den Geburtsbeginn (Riley & Challis, 1991). Die später erfolgende verstärkte Freisetzung von DHEA, dem Vorläufer von plazentaren Östrogenen, führt indirekt zu einer Erhöhung der Bereitschaft für Wehen. Auch ein am Ende der Schwangerschaft nachgewiesener Hyperkortisolismus (Whittle et al., 2001) vermindert die Wirkung von Progesteron und unterstützt dadurch ebenfalls die Kontraktionen des Myometriums (Wildt & Grubinger, 2012).

In Tierstudien wird Cortisol als Wehenauslöser eingesetzt (Wildt & Grubinger, 2012). Bei Primaten und Schafen erhöhen die fetalen Glukokortikoide nicht nur die Östrogenproduktion der Plazenta, sondern auch die Ausschüttung von Prostaglandinen (PGs) in den fetalen Membranen. Die gleiche Wirkung wird auch beim Menschen vermutet (Challis et al., 2000).

Die Prostaglandine sind die einzigen gesicherten Uterotonine, die die Wehentätigkeit auslösen (Wildt & Grubinger, 2012), sodass mit einer Verabreichung von PGs in der Schwangerschaft die Wehen und die Zervixreifung ausgelöst werden können (Embrey, 1971). Die Aufnahme von Acetylsalicylsäure, die die Synthese von PGs hemmt, führt zu einer längeren Schwangerschaftsdauer und unterdrückt einen spontanen Wehenbeginn (Lewis & Schulman, 1973). Die intrauterine Synthese von PGs findet im Amnion und in einem geringeren Umfang auch im Chorion statt. Darüber hinaus werden sie auch von der Dezidua und vom Myometrium produziert. Bis zur Geburt steigt die Produktion ständig an (Slater et al., 1999): „Die PG-Biosynthese wird durch zwei Isozyme katalysiert, PTGS1 und PTGS2 (auch bekannt als Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2)“ (Mesiano, 2019, S.282, eigene Übers.) Die Prostaglandin-Dehydrogenase (PGDH) wandelt die PGs (PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2</sub>α) dann in inaktive Formen um. Cortisol, CRH und verschiedene Immunzytokine hemmen PGDH und stimulieren PTGS2. Progesteron wirkt sich demgegenüber stimulierend auf die PGHD-Synthese und hemmend auf die PTGS2-Synthese aus. Der Geburtsbeginn wird daher durch Cortisol und CRH gefördert und durch Progesteron gehemmt (Olson & Ammann, 2007; Mesiano, 2019): „Somit ist das Gleichgewicht der PG-Synthese und der metabolisierenden Aktivitäten in den fetalen Membranen entscheidend für die Kontrolle der Uteruskontraktilität und gilt als wichtiger Bestandteil der endokrinen Kontrolle von Schwangerschaft und Geburt“ (Mesiano, 2019, S.283, eigene Übers).

Ein weiteres Hormon, das in der Geburtshilfe eine sehr wichtige Rolle spielt, ist Oxytocin. Es ist bei einem spontanen Geburtsbeginn kein Wehenauslöser (Fuchs et al., 1991), verstärkt aber danach die Wehen und ist sehr wichtig für die Austreibungsperiode. Oxytocin ist auch das Mittel der ersten Wahl bei postpartalen Blutungen. Im Postpartum fördert Oxytocin auch die Uterusinvolution und die Laktation (Wildt & Grubinger, 2012).

## **1.12 Progesteron-Block als Ursache für den Geburtsbeginn**

Bei vielen Tierarten ist der Progesteron-Abfall mit dem Geburtsbeginn verbunden (Liggins et al., 1973; Young, 2001; Zakar & Hertelendy, 2007). So führen etwa bei Schafen und Rinder die hormonellen Signale des Fötus, wie die Reifung der HPA-Achse und der Anstieg des Cortisols, zu einem Abfall der plazentaren Progesteron-Produktion (Liggins et al., 1973). Durch den Anstieg des Cortisols wird die Expression

des P450c17-Enzyms in der Plazenta, das Progesteron in Androstendion umwandelt, getriggert, wodurch die Progesteron-Konzentration verringert wird. Darüber steigt durch die erhöhte Verfügbarkeit von Androstendion auch die Produktion von Östrogen (Flint et al., 1975), wodurch der Uterus in den Wehenzustand versetzt wird.

„Bei der menschlichen Geburt werden der Progesteronzug und die Östrogenaktivierung nicht durch Veränderungen des Progesteron- und Östrogenspiegels vermittelt“ (Mesiano 2019, S. 277, eigene Übers.). In der Abbildung 10 wird dargestellt, dass die Progesteron- und Östrogenwerte im ersten und zweiten Trimester ansteigen und dann bis zur Geburt hoch bleiben (Mesiano, 2019).

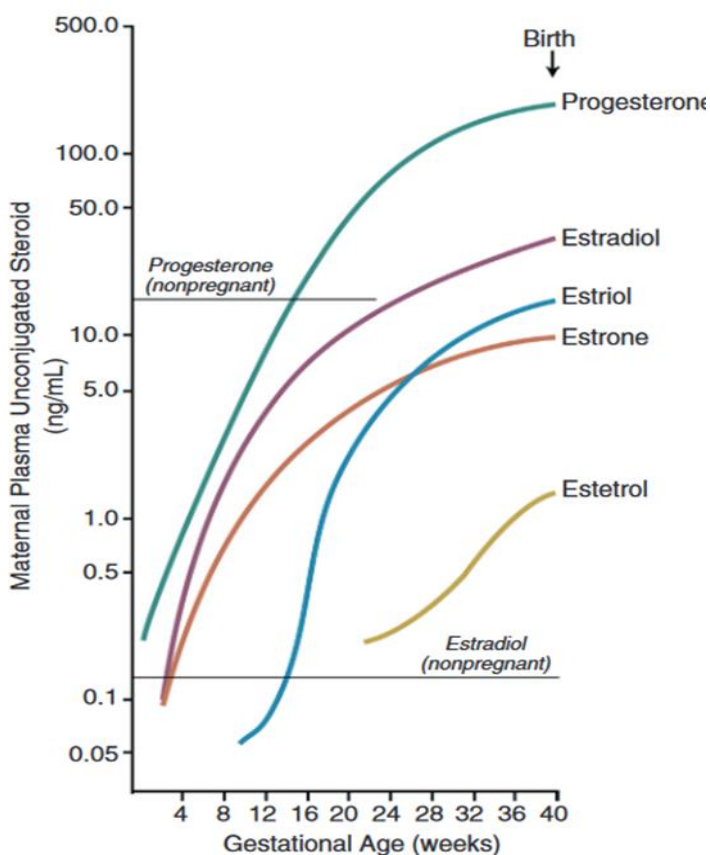


Abbildung 10: Schematische Darstellung der maternalen Progesteron- und Östrogen-Werte während der Schwangerschaft und bei nicht schwangeren Frauen (Mesiano S., Yen and Jaffe's Endocrinology of Reproduction, Part 1, 2019, Chapter 11: Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development, S. 270).

Auch bei der Geburt sinkt der systemische Progesteron-Wert nicht (Mitchell et al., 1982; Romero et al., 1988). So blieb in einer Studie die Konzentration von Progesteron im Fruchtwasser von Frauen unter der Geburt und ohne Wehen gleich (Romero et al.,

1988). In einer anderen Studie produzierten die fetalen Membranen und dabei vor allem das Chorion auch während der Geburt Progesteron, wobei sich der zirkulierende Progesteron-Spiegel aber nicht veränderte (Mitchell et al., 1982). Aber auch die Aufhebung der Wirkung des Progesterons durch die Verabreichung eines Antigestagens, wie z. B. Mifepriston, kann in jeder Phase der Schwangerschaft zu einer Geburtsinduktion führen (Hapangama & Neilson, 2009). Deshalb sollte vor dem Geburtsbeginn ein Progesteron-Block erfolgen, wofür es unterschiedliche Theorien gibt. So könnte sich etwa die Produktionsrate von Progesteron in den fetalen Membranen beim Einsetzen der Wehen nur lokal ändern (Mitchell et al., 1987). Ein anderer Vorschlag besteht darin, dass freies Progesteron von einem Serumalbumin gebunden wird (Westphal et al., 1977). Eine andere Theorie bezieht sich darauf, dass Cortisol ein starkes Antigestagen ist, dessen Anstieg am Ende der Schwangerschaft zu einer Rezeptorenkonkurrenz und dadurch zu einem funktionellen Progesteron-Block und zum Geburtsbeginn führt (Karalis et al., 1996). Bisher konnte sich allerdings keine dieser Hypothesen etablieren (Pieber et al., 2001).

Neuere Untersuchungen konnten die funktionelle und nicht systemische Natur eines Progesteron-Blocks belegen (Mesiano et al., 2002). Dabei geht es um die Reaktionsfähigkeit des Myometriums auf Progesteron und Östrogen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Expression und der Transkriptionsaktivität der nukleären Progesteronrezeptoren (PRs) (Mesiano, 2019; McEwan, 2009), von denen es zwei Isoformen gibt, nämlich PR-B und eine verkürzte Variante von PR-A. Während PR-B gegenüber Progesteron eine starke Transkriptionsaktivität zeigte, war PR-A transkriptionell nicht aktiv und blockierte die steroidalen Hormonrezeptoren (Giangrande et al., 2000), wodurch es die Aktivität von PR-B in den menschlichen Zellen des Myometriums unterdrückte. Die Expression von PR-A und vor allem der Anstieg des Expressionsverhältnisses zwischen PR-A und PR-B führte zu einem funktionellen Block von Progesteron und einer funktionellen Aktivierung von Östrogen und damit zum Geburtsbeginn (Mesiano, 2019; Chai et al., 2014; Chai et al., 2012; Haluska et al., 2002; Ke et al., 2016; Merlino et al., 2007; Mesiano et al., 2002; Pieber et al., 2001).

### 1.13 Progesteron-Block und Inflammation als Ursachen für den Geburtsbeginn

Es ist schon lange in der Geburtshilfe bekannt, dass eine Infektion vorzeitige Wehen auslösen kann. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass entzündliche Prozesse eine der Ursachen für einen Geburtsbeginn sind (Mesiano, 2019). Dabei kann eine Chorioamnionitis sowohl zu einer Frühgeburt als auch zu einer Geburt am Termin führen (Romero et al., 2006). In einer Studie konnte bei 70 % der Frauen am Termin, bei denen ein elektiver Kaiserschnitt durchgeführt wurde, bakterielle DNA in den fetalen Membranen nachgewiesen werden (Romero et al., 2006; Steel et al., 2005). In zwei anderen Studien zeigte sich, dass der Gebärmutterhals und das Myometrium unter der Geburt mit Leukozyten infiltriert waren (Thomson et al., 1999; Young et al., 2002). Auch die proinflammatorischen Zytokine waren im Myometrium während der Geburt signifikant erhöht (Young et al., 2002). Eine erhöhte Sekretion von Prostaglandinen ist eine Reaktion auf die Inflammation (Mesiano, 2019). Wie es bereits beschrieben wurde, sind die PGs die einzigen bekannten Uterotonika, die die Wehentätigkeit auslösen (Wildt & Grubinger, 2012). Auch dabei spielt das Progesteron eine entscheidende Rolle. Denn durch die PR-B-Rezeptoren unterdrückt Progesteron die proinflammatorischen Stimuli in den Zellen des Myometriums und hält dadurch die Uterusmuskulatur in Ruhe (Tan et al., 2012). Allerdings nimmt die inflammatorische Belastung des Uterus mit der fortschreitenden Schwangerschaft zu. Wenn die Produktion der Prostaglandine eine bestimmte Schwelle übersteigt, dann wird die Phosphorylierung von PR-A-Rezeptoren aktiviert. Dabei ändern sich dann die Verhältnisse zwischen PR-B und PR-A-Rezeptoren zugunsten von PR-A, wodurch die entzündungshemmende Wirkung von Progesteron aufgehoben wird (Mesiano, 2019; Amini et al., 2016; Tan et al., 2012). In einer Verbindung mit anderen Faktoren, wie u. a. der funktionellen Östrogenaktivierung, der Uterusdehnung und der Reifung der fetalen Lungen, führt der funktionelle Progesteron-Block zum Geburtsbeginn, was in Abbildung 11 dargestellt wird.

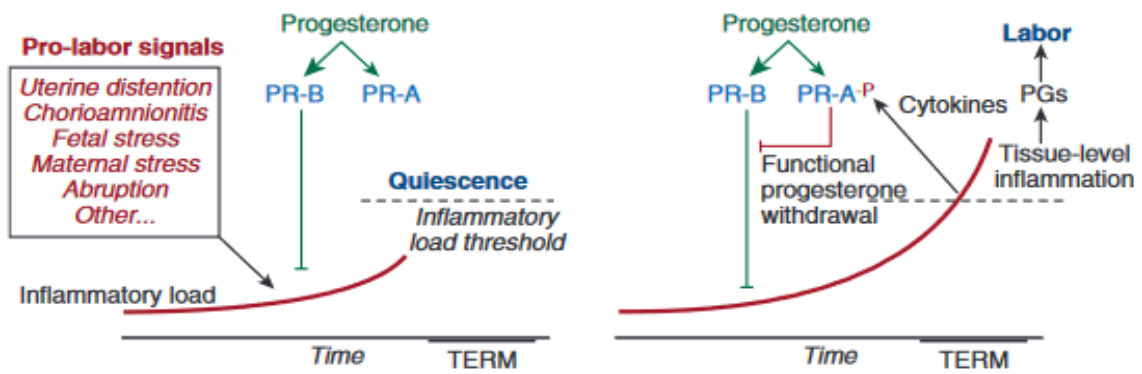


Abbildung 11: Der Zusammenhang zwischen Inflammation, Progesteron, Progesteron-Rezeptoren und dem Geburtsbeginn (Mesiano S., Yen and Jaffe's Endocrinology of Reproduction, Part 1, 2019, Chapter 11: Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development, S. 279).

## **2. Methoden und Material**

### **2.1 Studiendesign**

In der vorliegenden prospektiven und klinischen Studie wurden die Werte der Körpertemperatur 10 Tage vor dem errechneten Geburtstermin bis zum Einsatz der regulären Wehen gemessen und die Progesteron-Werte im Speichel 7 Tage vor dem errechneten Geburtstermin bis zum Beginn der geburtsrelevanten Wehen bestimmt. Parallel wurden die Progesteron-Werte auch im Blut bestimmt, um die Aussagekraft des Speicheltests zu überprüfen.

Die Studie wurde als klinische Beobachtungsstudie mit einer Fallzahl von ca. 40 gesunden und schwangeren Patientinnen geplant.

### **2.2 Das Untersuchungskollektiv**

Im Zeitraum vom Dezember 2019 bis zum August 2021 wurden ca. 40 schwangere Frauen hinsichtlich der Teilnahme an der Studie angesprochen. Alle befanden sich dabei im dritten Trimester der Schwangerschaft. Alle Patientinnen waren gesund und hatten weder chronische noch mit der Schwangerschaft assoziierte Erkrankungen. Bei allen rechnete man mit einer spontanen Geburt. Der Erstkontakt erfolgte in der Praxis bei der regulären Vorstellung zur Schwangerschaftsvorsorge oder privat. Nach der Einwilligung der Probandinnen, der Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien und der Anamnesesammlung wurden die Thermometer und die Datenaufzeichnungsblätter ausgegeben.

34 Frauen waren bereit, an der Studie teilzunehmen. Sechs weitere beherrschten entweder nicht die von mir gesprochenen Sprachen oder wollten nicht an der Studie teilnehmen. Vier andere Frauen haben die Temperatur trotz ihrer Bereitschaft nicht gemessen. Weitere vier Patientinnen waren 7 Tage über dem ET und erhielten eine Einleitung mit vaginalen Misoprostol-Tabletten. Zwei Patientinnen hatten am ersten bzw. zweiten Tag nach dem Beginn der Messungen entbunden und eine Patientin hatte im Laufe der Studie einen fieberhaften Infekt.

Deshalb konnten für die Studie nur Daten von 23 Patientinnen mit einem spontanen Geburtsbeginn und von vier eingeleiteten Patientinnen erhoben werden. Sechs von



ihnen haben sowohl die Temperatur gemessen als auch die Speichelproben abgegeben.

Um die Progesteron-Werte im Blut und im Speichel vergleichen und die Relevanz der Progesteron-Werte im Speichel ermitteln zu können, wurden bei drei Patientinnen in der 34. und der 36. SSW und bei einer Patientin in der 36. und der 37. SSW sowohl Blut als auch Speichel zum gleichen Zeitpunkt abgenommen.

## **2.3 Untersuchungstechniken und Material**

### **2.3.1 Anamnese**

Es wurde eine kurze Anamnese mit den folgenden Fragen durchgeführt:

- Geburtsdatum der Patientin
- Errechneter Geburtstermin
- Gravida und Para: Wie viele erfolgreiche Schwangerschaften?
- Wie verliefen die vorherigen Schwangerschaften? Normale Geburt oder Kaiserschnitt?
- Hatte die Patientin schon eine Einleitung in der vorherigen Schwangerschaft?
- Wann wurde das Kind geboren? Vor der ET, am ET oder nach der ET?
- Vorhandene chronische Erkrankungen und Medikamente
- Besonderheiten bei dieser Schwangerschaft

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 18-45 Jahre</li> <li>• gesunde schwangere Frauen im dritten Trimester</li> <li>• Freiwillige Teilnahme an der Studie</li> <li>• Einwilligung der Probandin</li> <li>• Bereitschaft 5 mal täglich mindestens 10 Tage die Körpertemperatur zu messen und zu notieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein geplanter Keiserschnitt</li> <li>• vorhandene chronische Erkrankungen</li> <li>• Einnahme von Körpertemperatur beeinflussende Medikamente</li> <li>• Risikoschwangerschaft</li> <li>• vorhandene schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (z.B Gestationsdiabetes, Präeklampsie)</li> <li>• akuter fiberhafter Infekt im Zeitraum der Studie</li> </ul>

Abbildung 12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.

### 2.3.2 Temperaturmessung

Die auf infrarotem Licht basierenden Ohrthermometer der Firma Braun „ThermoScan7 Age Precision“ wurden von der Praxis Premium Medizin Prof. Dr. Weissenbacher und Dr. Pressmar zur Verfügung gestellt. Die gleichen Thermometer werden auch in mehreren Kliniken für die Messungen der Alltagstemperatur verwendet. Der angezeigte Temperaturbereich liegt bei 34-42,2 °C mit einem maximalen Laborfehler von  $\pm 0,2$  °C und einer klinischen Wiederholbarkeit von  $\pm 0,14$  °C.

Alle 30 Probandinnen haben 10 Tage vor dem errechneten Entbindungstermin ihre Körpertemperatur 3- bis 5-mal täglich mit dem oben genannten Gerät gemessen. Dabei haben sie immer das gleiche Messgerät verwendet und immer im gleichen Ohr, rechts oder links, die Temperatur gemessen. Die Frauen sollten das Thermometer immer mit dem gleichen Druck und im gleichen Winkel ins Ohr einführen. Die Sensorkappe wurde regelmäßig gewechselt. Die Probandinnen sollten darauf achten, dass sie nicht verschmutzt ist. Wenn sich die Schwangerschaft über den errechneten Geburtstermin hinaus verlängert hatte, dann haben die Patientinnen die Temperatur weiter gemessen, bis die ersten regulären Wehen mit ca. 5 min Abstand einsetzten.

Die erste Messung erfolgte direkt nach dem Aufwachen, danach wurden 3 Messungen im Abstand von 4 Stunden durchgeführt. Die letzte Messung erfolgte dann direkt vor dem Schlafengehen.

Die Temperaturdaten wurden von den Frauen in einer Vor-Geburtstermin- bzw. einer Nach-Geburtstermin-Tabelle festgehalten.

Auch im Laufe der Messungen sollten die Frauen darauf achten, dass sie keinen Infekt hatten.

Sechs Patientinnen, die zusätzlich zur Temperaturmessung auch die Speichelproben gesammelt haben, hielten auch das Vorhandensein von unregelmäßigen Tag- oder Nachtwehen fest.

### **2.3.3 Laborparameter**

Die Speichelanalysen wurden vom Verisana GmbH Fachlabor für die Speichel-, Stuhl- und Haarhormontests in Hamburg durchgeführt. Die Blutuntersuchung übernahmen das Becker und Kollegen MVZ für Labormedizin GbR und das Amedes MVZ für Labormedizin GmbH in München.

#### **Progesteron-Werte im Blut und im Speichel**

Um festzustellen, ob die Progesteron-Werte sowohl im Blut als auch im Speichel im Laufe der Schwangerschaft anstiegen und vor allem miteinander korrelieren, wurden bei vier Patientinnen 2-mal Blut und Speichel am gleichen Tag abgenommen. Drei Probandinnen befanden sich in der 34. und der 36. SSW und bei einer wurden die Proben in der 36. und der 38. SSW entnommen.

Dabei wurde venöses Blut abgenommen und der Progesteron-Wert wurde dann im Serum bestimmt. Parallel dazu wurde mindestens 1 ml Speichel in einem speziellen Gefäß gesammelt. Die Speichelproben wurden danach bei -18 °C tiefgefroren und dann in einer speziellen Verpackung, die vom Labor zur Verfügung gestellt wurde, per Post zum Labor Verisana in Hamburg geschickt. Auch der Speichel wurde auf den Gehalt an Progesteron untersucht. Die Probensammlung erfolgte dabei sowohl vormittags als auch nachmittags, wobei die Patientinnen 15 min vor der Speichelabgabe nichts zu sich nehmen sollten.

#### **Progesteron-Werte im Speichel**

Um einen möglichen Abfall des Progesteron-Werts vor dem Entbindungstermin nachweisen zu können, sammelten sechs Frauen sieben Tage vor dem errechneten

ET und bis zu regelmäßigen Wehen ihren Speichel. Dafür gaben sie pro Tag 1-mal mindestens 1 ml Speichel in ein spezielles Probengefäß. Vor der Probenentnahme sollten die Frauen weder rauchen, ihre Zähne putzen noch Speisen oder Getränke zu sich nehmen, nur Wasser war bei Bedarf erlaubt. Der Speichel wurde auch auf eine rötliche Färbung kontrolliert, weil keine Blutbeimengungen etwa durch Zahnfleischbluten in der Probe sein dürfen. Bei einer rötlichen Färbung sollte deshalb die Probenentnahme wiederholt werden.

Nach der Entnahme sollte das verschlossene und beschriftete Proberöhrchen in die durchsichtige Schutzhülle mit Saugelinlage eingeführt und dann in den Tiefkühler bei -18 °C gelegt werden.

Bei -18 °C konnten die Proben sechs Monate lang gelagert werden.

Es wurden nur die 7 vor dem Wehenbeginn gesammelten Proben auf den Gehalt von Progesteron untersucht.

Diese Patientinnen haben auch 10 Tagen vor der ET und bis zum Geburtsbeginn die Körpertemperatur gemessen und mögliche Vorwehen festgehalten.

Alle Proben wurden danach per Post zum Labor Verisana- in Hamburg geschickt und dort auf den Progesteron-Wert untersucht. Dabei wurde für das Progesteron das folgende Messverfahren verwendet: ELISA Enzymmarkierter Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Progesteron in humanem Speichel.

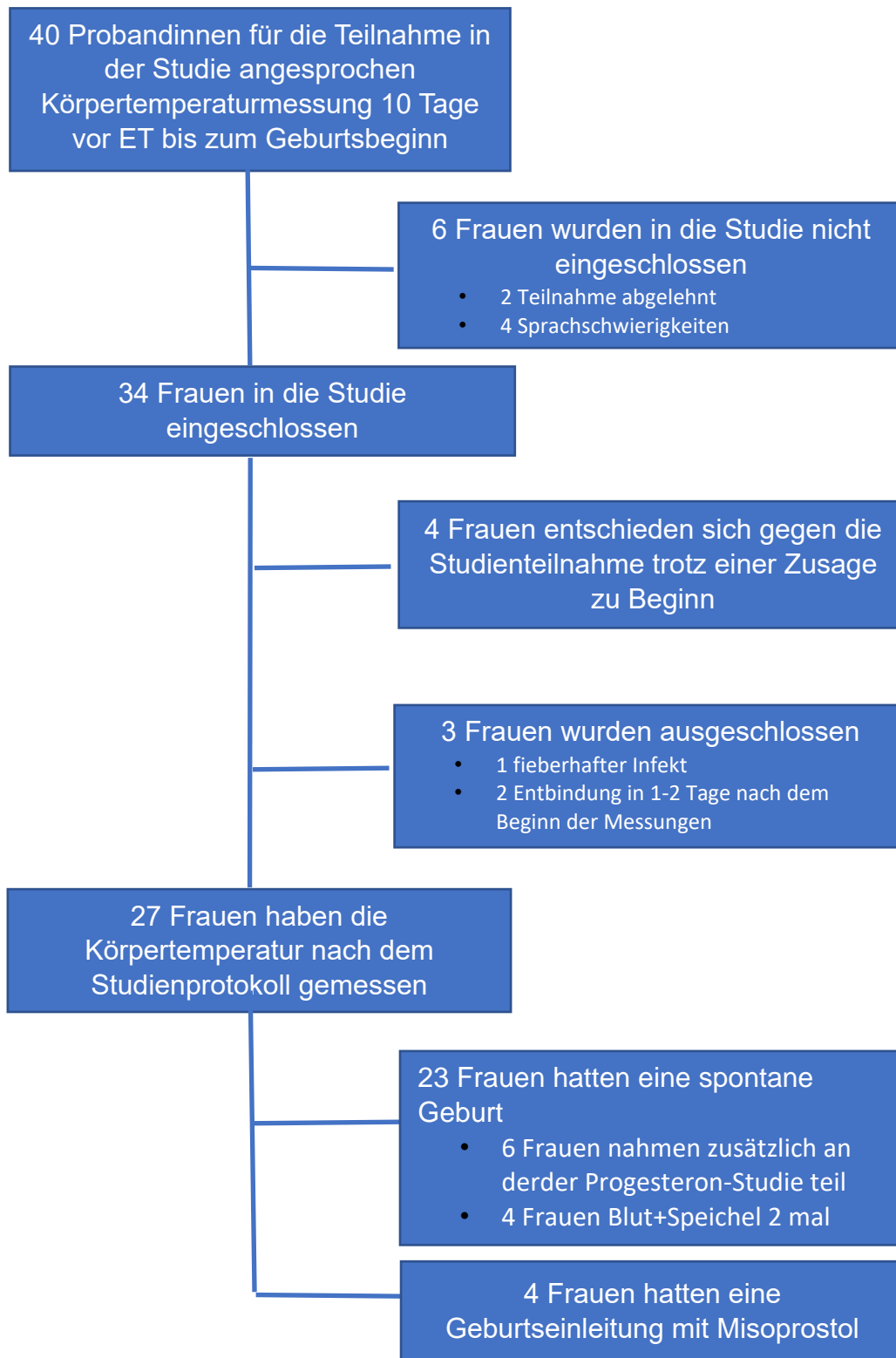


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Auswahl der Probandinnen.

## 2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware R Version 4.1.1 verwendet. Dabei wurde für die Auswertung der Daten eine medizinisch-statistische Beratung durch eine Mitarbeiterin des IBE der LMU in Anspruch genommen.

Für die Visualisierung der Daten wurden Kreisdiagramme und Balkendiagramme verwendet, um die Häufigkeitsverteilung einzelner Variablen darzustellen. Für die Darstellung von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen wurden Streudiagramme eingesetzt. Der zeitliche Verlauf von Variablen wurde mit Liniendiagrammen visualisiert.

Für die Überprüfung der Signifikanz wurden die folgenden Methoden verwendet: Um zu überprüfen, ob bei den untersuchten Variablen eine Normalverteilung vorliegt, wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt. Für eine Analyse des Zusammenhanges zwischen zwei untersuchten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Um zu überprüfen, ob sich mehrere aufeinanderfolgende Tage hinsichtlich einer der untersuchten Variablen unterscheiden, wurde eine die Messung wiederholende Varianzanalyse verwendet. Für die Überprüfung, ob sich zwei aufeinanderfolgende Tage hinsichtlich einer untersuchten Variable unterscheiden, wurde der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Alle Signifikanztests wurden hinsichtlich eines Signifikanzniveaus von 0.05 durchgeführt, sodass ein Effekt dann als signifikant beurteilt wurde, wenn der dazugehörige p-Wert kleiner als 0.05 war.

### 3. Zielsetzung und Fragestellung

Aktuell gibt es keine wissenschaftlich begründeten Methoden, um den Geburtsbeginn möglichst genau prognostizieren zu können.

Da ich selbst als Schwangere eine mehrtägige frustrane Einleitung hatte, erscheint mir eine solche Methode als sehr nützlich. Es wäre eine große Hilfe für viele Frauen, wenn sie mit einfachen Mitteln den Tag des Geburtsbeginns vorhersagen könnten.

Das entscheidende Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Änderungen der Körpertemperatur und des Progesteron-Werts bei Schwangeren zu untersuchen und einen Zusammenhang mit dem natürlichen Geburtsbeginn festzustellen. Die vorliegende prospektive und klinische Studie soll daher einen Hintergrund dafür liefern, anhand einer Messung der Körpertemperatur und einer Bestimmung von Progesteron im Speichel den Geburtsbeginn mit einer Genauigkeit von 1-2 Tagen zu prognostizieren.

In diesem Zusammenhang sollen in der vorliegenden Arbeit die folgenden Fragen beantwortet werden.

1. Wie ändert sich die Körpertemperatur in der Nähe des ET? Kann man mit einem auf infrarotem Licht basierendem Ohrthermometer ein Absinken der Temperatur 1-2 Tage vor der Geburt nachweisen? Gibt es einen Unterschied bei den Temperaturwerten im Vergleich zwischen einer Erst- und Zweit- oder Mehrfach-Gravida?
2. Kann man die Änderungen des Progesteron-Wertes (Anstieg oder Abfall) nicht nur im Blut, sondern auch im Speichel nachweisen? Gibt es hier eine Korrelation?
3. Kann man mit einem Speicheltest einen Progesteron-Abfall einige Tage vor der Geburt nachweisen?

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Datenmaterials

Die Analyse wurde mit einem Datensatz von  $N = 27$  Probandinnen durchgeführt. Bei 23 Frauen (82,6 %) lag eine natürliche Geburt und bei 4 Frauen (17,4 %) wurde eine eingeleitete Geburt durchgeführt. Für die Überprüfung der Hypothesen wurden nur die Daten der 23 Probandinnen mit natürlichem Geburtsbeginn verwendet. Das folgende Kreisdiagramm zeigt die Verteilung der Frauen mit normaler und eingeleiteter Geburt:

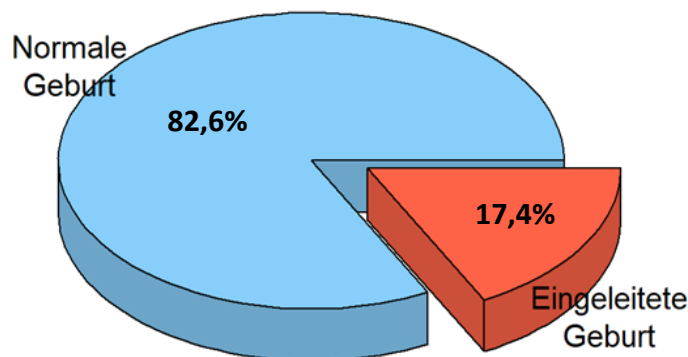


Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn und einer Einleitung.

Bei jeder Patientin wurde in einem Zeitfenster von 21 Tagen in der Nähe des errechneten Geburtstermins die Temperatur gemessen, also 10 Tage vor und bei einem ausbleibenden Geburtsbeginn auch 10 Tage nach dem berechneten Geburtstermin. An jedem Tag wurde die Temperatur an 5 Zeitpunkten gemessen (Aufwachen, 10 Uhr, 14 Uhr, 18 Uhr und vor der Nachtruhe). Die Daten sind allerdings lückenhaft, sodass für einige Zeitpunkte keine Daten vorliegen, weil die Frauen die Messung vergessen oder nicht durchgeführt haben.

Bei jeder Probandin wurde sowohl der berechnete als auch der tatsächliche Geburtstermin angegeben. Dabei erfolgte bei 5 Frauen die Geburt am ersten Tag nach dem errechneten Termin. Die früheste Geburt fand 5 Tage vor dem errechneten Termin statt und die späteste 9 Tage nach dem errechneten Termin. Keine Geburt



erfolgte genau am errechneten Geburtstermin. Außerdem lagen Messwerte des Hormons Progesteron vor. Dabei wurde bei 4 Patientinnen eine Messung im Blut und zugleich eine Messung im Speichel an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaftswochen durchgeführt. Bei 6 weiteren Probandinnen wurde an jeweils 7 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Geburt der Progesteron-Gehalt im Speichel untersucht.

## 4.2 Individuelle Veränderungen der Körpertemperatur im Vergleich mit den eigenen Vorwerten 5 Tage vor dem Geburtsbeginn

In der folgenden Tabelle wird für jede Patientin der Mittelwert an den Tagen 5 bis 1 vor der Geburt dargestellt. Zusätzlich wurden für jede Patientin die Veränderungen der Temperatur vom Tag 2 zum Tag 1, vom Tag 3 zum Tag 2, vom Tag 4 zum Tag 3 und vom Tag 5 zum Tag 4 berechnet. Außerdem wird in der Tabelle angegeben, ob es sich um die erste, zweite oder dritte Geburt handelt.

Tabelle 4: Mittelwerte der KT über 5 Tage vor der Geburt und die Veränderungen der Temperatur vom Tag 2 zum Tag 1, vom Tag 3 zum Tag 2, vom Tag 4 zum Tag 3 und vom Tag 5 zum Tag 4.

ID	Tag 5	Tag 4	Tag 3	Tag 2	Tag 1	diff 21	diff 32	diff 43	diff 54	Geb
1	36.88	36.64	36.88	36.76	36.70	-0.06	-0.12	0.24	-0.24	I
2	36.78	37.00	36.96	36.80	36.88	0.08	-0.16	-0.04	0.22	III
3	37.02	37.00	37.02	36.96	36.96	0.00	-0.06	0.02	-0.02	II
4	37.02	37.00	37.06	37.14	37.00	-0.14	0.08	0.06	-0.02	II
5	36.76	36.70	36.90	36.74	36.70	-0.04	-0.16	0.20	-0.06	II
6	36.72	36.86	36.72	37.28	36.10	-1.18	0.56	-0.14	0.14	I
7	36.98	36.64	36.86	37.18	37.15	-0.03	0.32	0.22	-0.34	II
8	36.96	37.10	36.94	36.94	37.10	0.16	0.00	-0.16	0.14	I
9	37.00	36.94	37.06	37.06	36.70	-0.36	0.00	0.12	-0.06	II
10	37.04	37.04	37.12	37.10	37.15	0.05	-0.02	0.08	0.00	II
11	37.08	36.96	36.70	36.62	36.60	-0.02	-0.08	-0.26	-0.12	I
12	36.82	36.83	36.85	36.76	36.90	0.14	-0.09	0.02	-0.01	III
13	37.12	37.08	36.78	37.25	36.50	-0.75	0.47	-0.30	-0.04	I
14	37.10	37.10	36.92	37.02	37.20	0.18	0.10	-0.18	0.00	I
15	37.07	36.73	37.00	37.03	37.07	0.03	0.03	0.27	-0.34	I

16	37.03	37.10	37.13	37.00	37.50	0.50	-0.13	0.03	0.07	I
17	36.95	37.25	37.03	36.80	37.02	0.22	-0.23	-0.22	0.30	I
18	36.83	36.83	36.67	36.83	37.17	0.33	0.17	-0.16	0.00	II
19	36.98	37.00	37.08	36.94	37.25	0.31	-0.14	0.08	0.02	I
20	36.54	36.46	36.39	36.48	36.30	-0.17	0.09	-0.07	-0.08	I
21		36.88	36.70	36.83	36.80	-0.03	0.12	0.18		I
22		36.87	36.47	36.93	37.10	0.17	0.47	-0.4		I
23	37.13	37.13	37.00	37.17	37.00	0.17	-0.17	-0.13	0.00	I

In der Tabelle kann man erkennen, dass es bei allen Patientinnen von n = 23 über 5 Tage vor der Geburt zu einer Verringerung der Temperatur von minimal -0,01 °C bis maximal -1,18 °C gekommen ist. Als relevant wurde dabei eine Verringerung > 0,10 °C betrachtet, die bei 19 (82,6 %) Patientinnen innerhalb von 5 Tagen vor dem Geburtsbeginn beobachtet werden konnte. Bei 10 (43,47 %) dieser Patientinnen lag der KT-Abfall bei 0,10-0,20 °C, bei 7 (30,43 %) Patientinnen bei 0,20-0,40 °C und bei 2 Patientinnen bei > 0,40 °C.

Auch an den einzelnen Tagen kam es bei einigen Patientinnen zu einer Verringerung der KT > 0,10 °C:

Von Tag 5 zu Tag 4: 4 Patientinnen

Von Tag 4 zu Tag 3: 9 Patientinnen

Von Tag 3 zu Tag 2: 7 Patientinnen

Von Tag 2 zu Tag 1: 5 Patientinnen

Die größte Verringerung der KT ergab sich also bei 9 Patientinnen (39,1 %) von Tag 4 zu Tag 3.

Die folgenden Graphiken geben jeweils in einem Balkendiagramm die Häufigkeit der Patientinnen an, bei denen die Temperatur gestiegen oder gefallen ist, und zwar getrennt für die Differenzen 5 zu 4, 4 zu 3, 3 zu 2 und 2 zu 1. Die Graphik ist dabei etwa bei der Differenz 5 zu 4 wie folgt zu lesen:

- 4 Personen hatten von 5 zu 4 einen Temperaturabfall von -0,1 bis -0,2.
- 3 Personen hatten von 5 zu 4 einen Temperaturabfall von -0,2 bis -0,3.
- 2 Personen hatten von 5 zu 4 einen Temperaturabfall von mehr als -0,3.
- Usw.

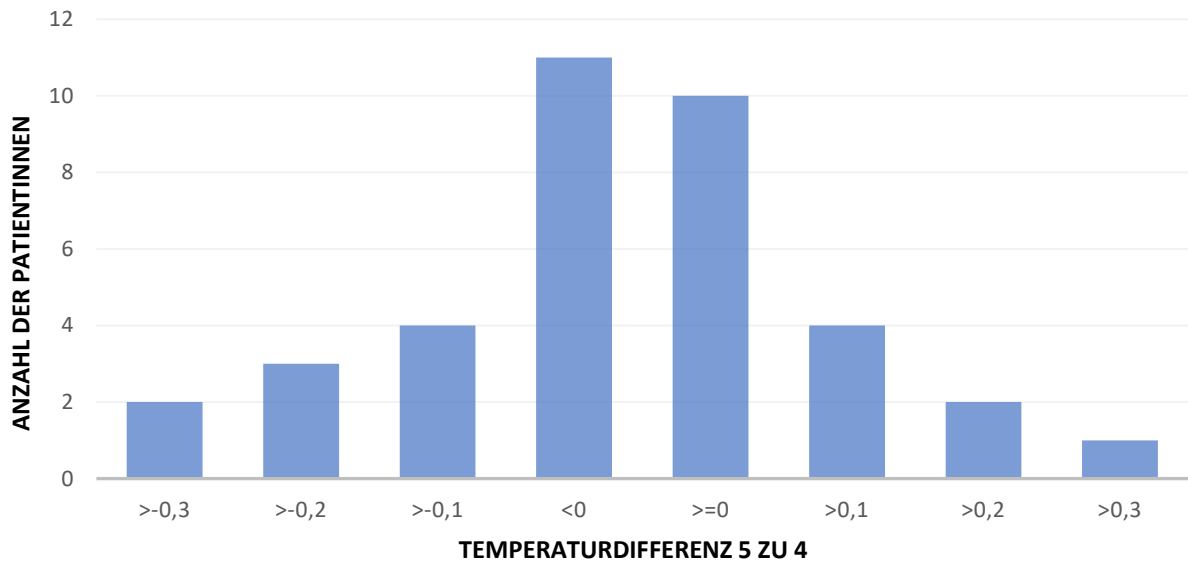


Abbildung 15: Temperaturdifferenzen von Tag 5 zu Tag 4 vor dem Geburtsbeginn.

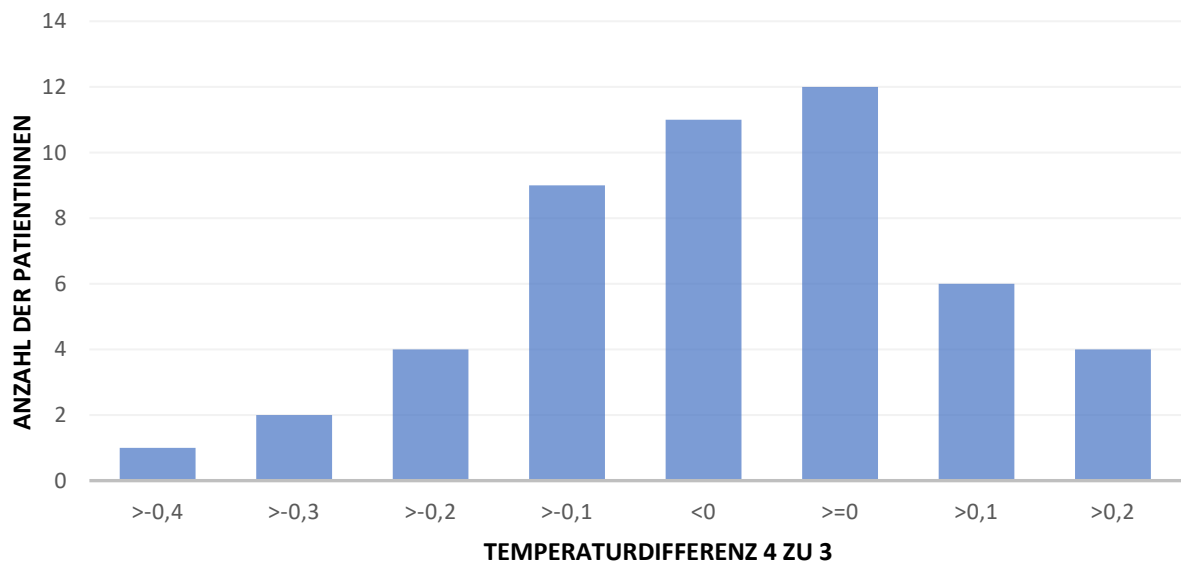


Abbildung 16: Temperaturdifferenzen von Tag 4 zu Tag 3 vor dem Geburtsbeginn.

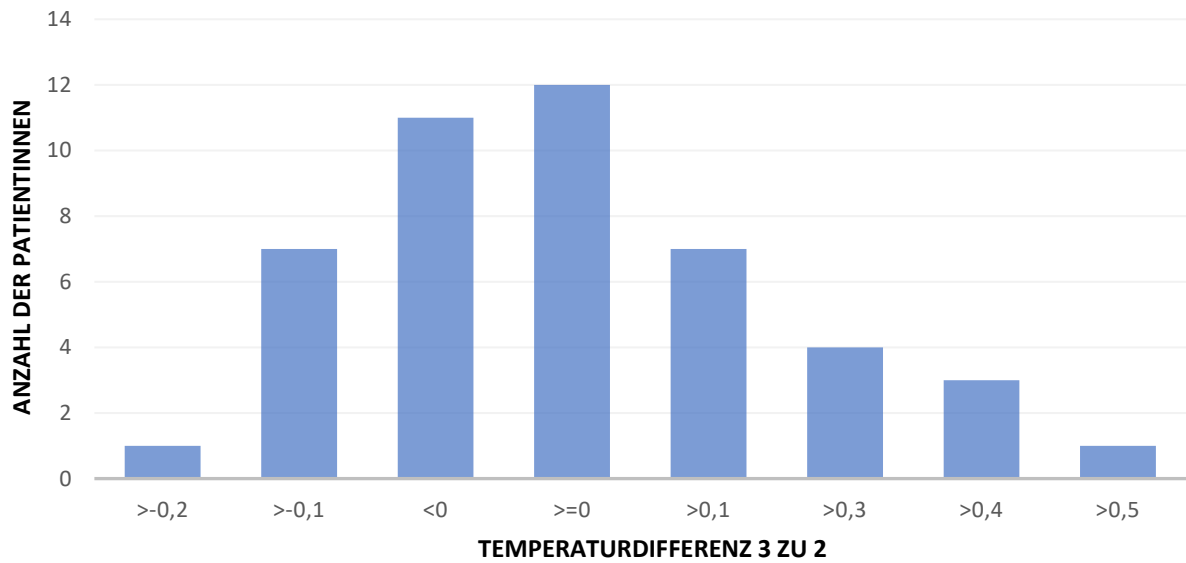


Abbildung 17: Temperaturdifferenzen von Tag 3 zu Tag 2 vor dem Geburtsbeginn.

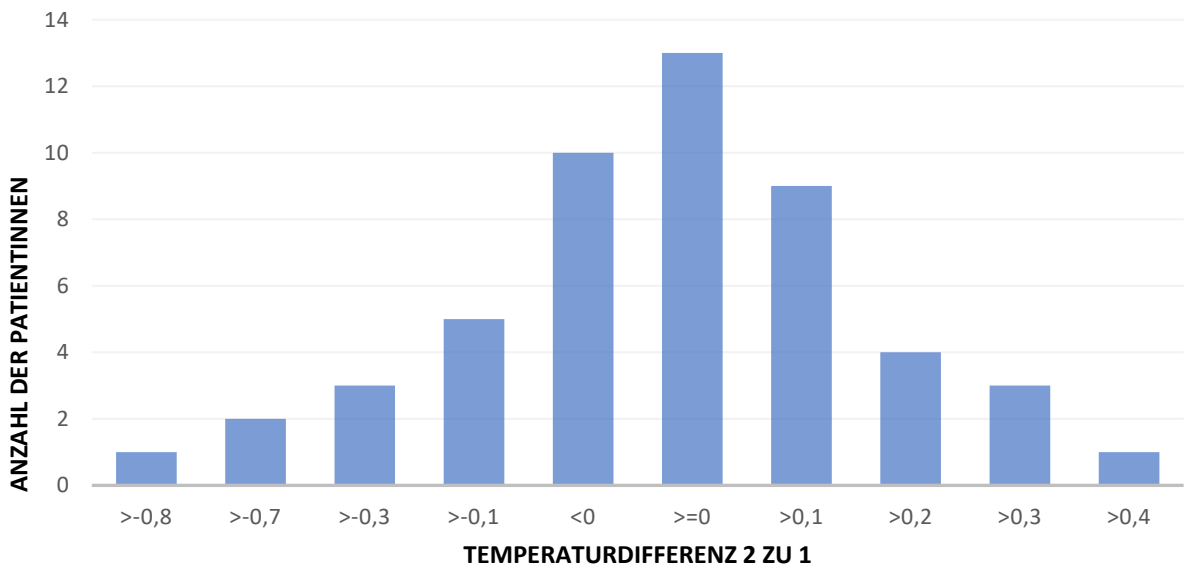


Abbildung 18: Temperaturdifferenzen von Tag 2 zu Tag 1 vor dem Geburtsbeginn.

### 4.3 Individuelle Veränderungen des Progesteron-Gehalts im Speichel im Vergleich mit den eigenen Vorwerten 7 Tage vor dem Geburtsbeginn

In der folgenden Tabelle werden die Werte von Progesteron aus den Speichelproben von 6 Patientinnen dargestellt, die über 7 Tage vor dem Geburtsbeginn gesammelt wurden.

Tabelle 5: Werte des Progesterons 7 Tage vor dem Geburtsbeginn. Bei der Patientin 3 war der Geburtsbeginn 6 Tage nach dem Studienbeginn.

Tag vor dem GB	Pat. 1 pg/ml	Pat. 2 pg/ml	Pat. 3 pg/ml	Pat. 4 pg/ml	Pat. 5 pg/ml	Pat. 6 pg/ml
<b>7</b>	1064	2150	1087	1352,2	1308,9	1646,5
<b>6</b>	1265	1060	639,1	1624,5	1218,7	1568,1
<b>5</b>	2887	1739	751,1	1495,1	1308,9	1581,9
<b>4</b>	1032	1790	967,7	2120,1	1288,1	1324,9
<b>3</b>	1040	1521	1115,9	1676,4	1293,2	1779,5
<b>2</b>	1826	1698	1204,5	1568,1	1282,9	1771,2
<b>1</b>	935	1853		2026,3	1150,2	1451,2

In der folgenden Graphik werden die Ergebnisse aus der Tabelle 5 in der Form eines gestapelten Liniendiagramms dargestellt. In der Graphik kann man erkennen, dass sich der Wert des Progesterons bei den einzelnen Patientinnen im Zeitverlauf etwa parallel entwickelt hat. Vom 7. zum 6. Tag ist ein Abfall des Progesterons zu erkennen, während vom 6. zum 5. Tag wieder eine Zunahme des Progesteron-Werts erfolgte. Vom 5. zum 3. Tag sank der Progesteron-Wert erneut ab. Vom 3. zum 2. Tag ist wiederum ein Anstieg zu erkennen, während vom 2. zum 1. Tag erneut ein Absinken des Progesteron-Wertes festgestellt werden konnte.

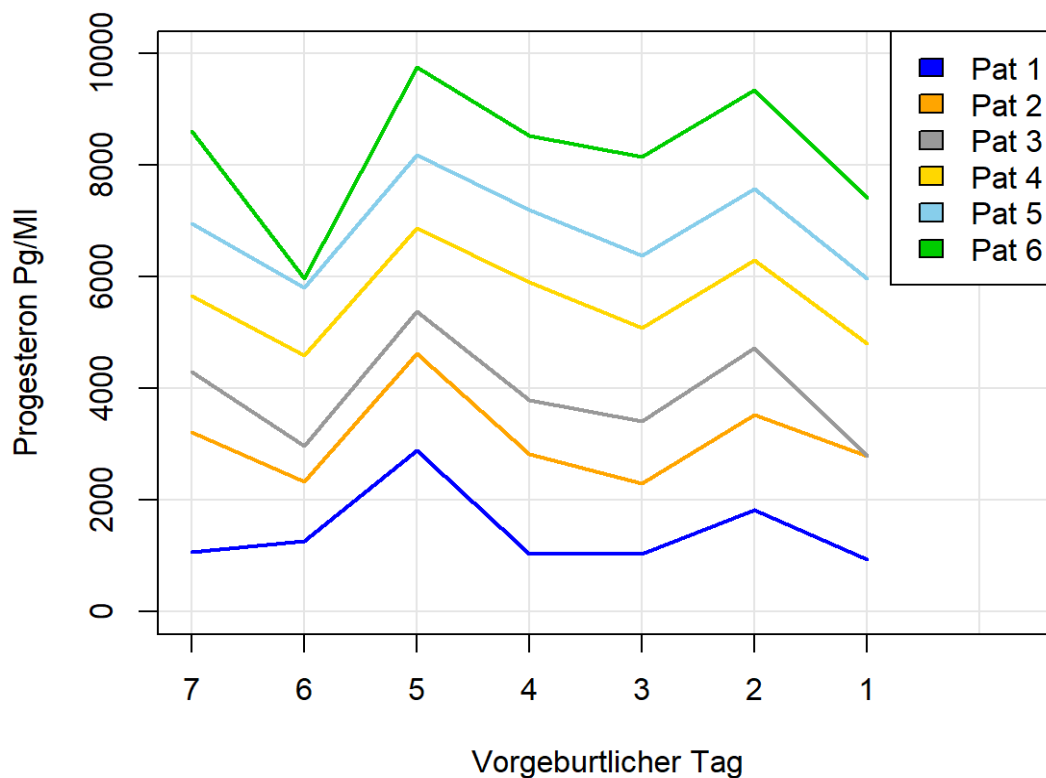


Abbildung 19: Grafische Darstellung der Progesteron-Werte (pg/ml) 7 Tage vor dem Geburtsbeginn.

#### 4.4 Überprüfung der Hypothesen und Beantwortung der Fragestellungen

**Hypothese 1: Die Körpertemperatur sinkt innerhalb von 5 Tagen vor dem Geburtsbeginn.**

**Hypothese 2: Der Progesteron-Wert sinkt innerhalb von 7 Tagen vor dem Geburtsbeginn.**

Für diese beiden Hypothesen wurden die vorhandenen Daten zunächst auf Normalverteilung geprüft, wofür der Shapiro-Wilk-Test verwendet wurde. Der Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass die Daten eine Normalverteilung aufwiesen. Alle verwendeten Signifikanztests wurden anhand des allgemein verwendeten Signifikanzniveaus von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt, sodass ein Ergebnis dann als signifikant beurteilt wurde, wenn der entsprechende p-Wert kleiner als 0,05 war.

#### 4.4.1 Veränderungen der Körpertemperatur in der Nähe des Entbindungstermins im Vergleich mit dem Mittelwert der Grundgesamtheit

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte von allen Messungen der Temperatur bei den 23 Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn dargestellt.

Tabelle 6: Mittelwerte von allen Messungen der Temperatur bei den 23 Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn.

Patient	Temperatur °C	Patient	Temperatur °C	Patient	Temperatur °C
Pat. 1	36,75	Pat. 9	36,86	Pat. 17	37,19
Pat. 2	36,84	Pat. 10	37,01	Pat. 18	36,84
Pat. 3	37,01	Pat. 11	36,89	Pat. 19	37,03
Pat. 4	37,07	Pat. 12	36,8	Pat. 20	36,43
Pat. 5	36,83	Pat. 13	37,01	Pat. 21	36,8
Pat. 6	36,81	Pat. 14	37,08	Pat. 22	36,9
Pat. 7	36,93	Pat. 15	36,93	Pat. 23	37,9
Pat. 8	37,14	Pat. 16	37,13		

In der folgenden Abbildung zeigt sich, dass sich bei 22 Probandinnen ein erhöhter Mittelwert im Vergleich mit dem Normwert 36,6 °C ergeben hat. Bei 10 Patientinnen (43,47 %) war der Mittelwert der KT höher als 37 °C.

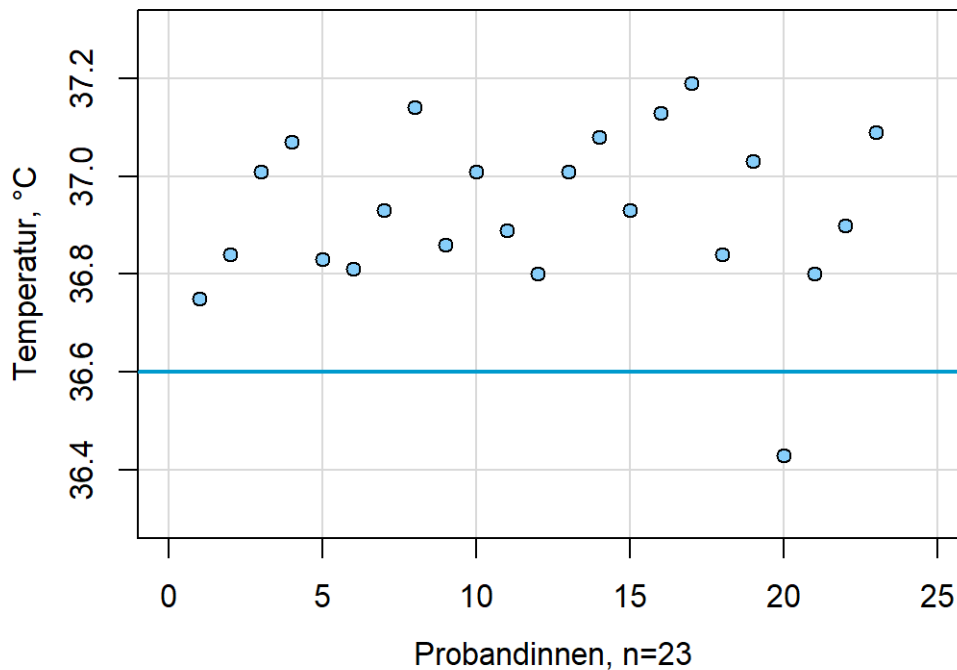


Abbildung 20: Graphische Darstellung des Mittelwerts von allen Messungen der Temperatur bei 23 Patientinnen mit spontanem Geburtsbeginn.

Der allgemeine Mittelwert von allen Patientinnen lag bei 36,93 °C, was einer Abweichung von 0,33 °C vom Normwert 36,6 °C entspricht.

In der folgenden Grafik wird für 10 Tage vor der Geburt die durchschnittliche Temperatur jeweils für die erste Messung des Tages (Aufwachen) und die letzte Messung des Tages (Nachtruhe) dargestellt. Dabei kann man erkennen, dass die Temperatur bei der Messung vor der Nachtruhe in den meisten Fällen etwas geringer ausfiel als beim Aufwachen.

Zusätzlich wurde als gestrichelte Linie der Wert von 36,6 °C eingezeichnet, der der normalen menschlichen Körpertemperatur entspricht. Auch hier kann man erkennen, dass alle gemessenen Temperaturwerte über diesem Wert liegen.



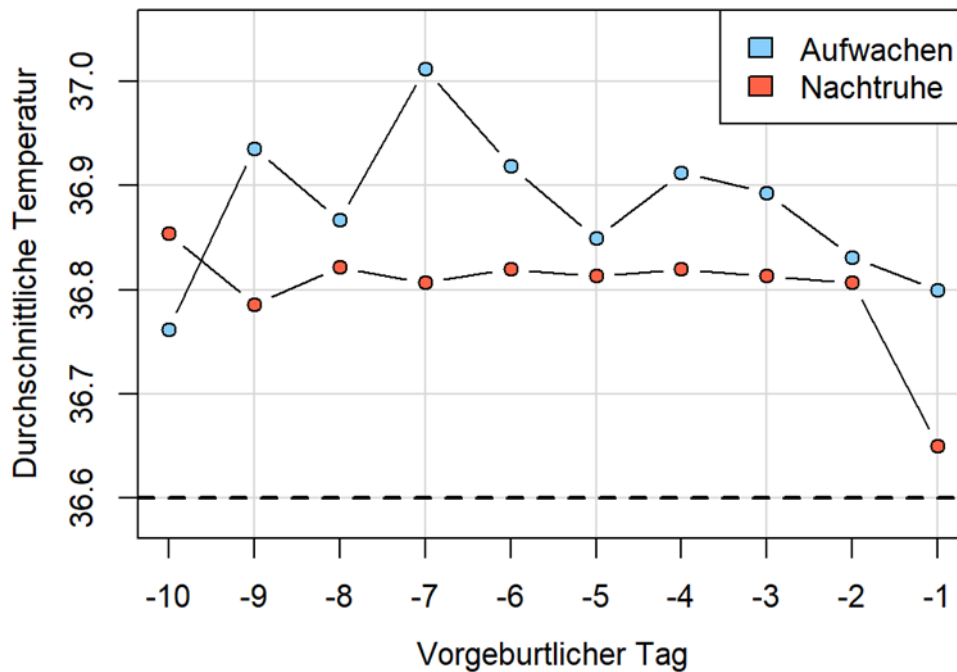


Abbildung 21: Grafische Darstellung der KT bei den Messungen beim Aufwachen und vor dem Schlafengehen.

In der folgenden Tabelle werden der Mittelwert und die Standardabweichung der Körpertemperatur der 23 Probandinnen mit natürlicher Geburt 5 Tage vor dem Tag der Geburt dargestellt.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der KT 5 Tage vor der Geburt.

Tag	M	SD
-5	36.94	0.15
-4	36.92	0.20
-3	36.90	0.22
-2	36.90	0.23
-1	36.88	0.34

An den Mittelwerten in der Tabelle kann man erkennen, dass die gemessene Körpertemperatur tendenziell im Zeitverlauf abnimmt. Bei der Annäherung an den

Geburtstermin zeigt sich also eine tendenzielle Verringerung der Temperatur. Diese Verringerung ist allerdings recht niedrig und lag vom Tag 5 bis zum Tag 1 insgesamt nur bei 0,06 Grad.

Um zu überprüfen, ob die Temperaturunterschiede innerhalb der 5 Tage statistisch signifikant sind, wurde ein Signifikanztest durchgeführt. Dafür muss eine metrisch skalierte und normalverteilte Variable (die Temperatur) zwischen 5 verbundenen Stichproben (den 5 Tagen) verglichen werden. Bei den 5 Tagen handelt es sich um verbundene Stichproben, da der Wert der Temperatur bei jeder Frau an jedem der 5 Tage erhoben wurde. Für diesen Fall ist eine die Messung wiederholende Varianzanalyse die geeignete Analyseverfahren. Eine die Messung wiederholende Varianzanalyse lieferte einen p-Wert von  $p = 0,758$ . Da dieser p-Wert deutlich größer als 0,05 ist, unterscheiden sich die betrachteten Zeitpunkte nicht hinsichtlich der Temperatur. Deshalb ist der gefundene Temperaturabfall in den 5 Tagen vor der Geburt nicht signifikant.

Die folgende Abbildung zeigt die durchschnittliche Temperatur im Verlauf der 5 vorgeburtlichen Tage. In der Graphik kann man zwar erkennen, dass die Temperatur im Zeitverlauf absinkt, quantitativ fällt das Absinken allerdings recht niedrig aus. Insofern kann es statistisch nicht bestätigt werden, dass die Temperatur im Vergleich zur Grundgesamtheit vor der Geburt sinkt.

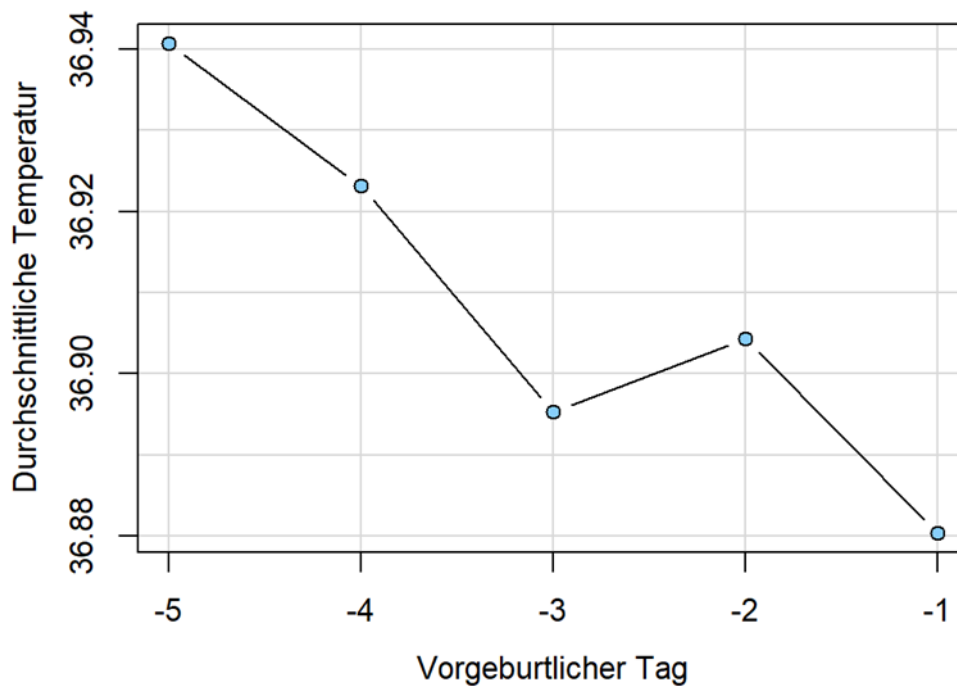


Abbildung 22: Grafische Darstellung der durchschnittlicher KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt.

#### 4.4.2 Statistische Signifikanz von individuellen Veränderungen beim Vergleich mit den eigenen Vorwerten

Um die individuellen Veränderungen an den einzelnen Tagen im Vergleich mit den eigenen Vorwerten (Tabelle 9) überprüfen zu können, wurden für die verbundenen Stichproben t-Tests durchgeführt, und zwar sowohl für den Gesamtdatensatz als auch getrennt für die Erstgebärenden und die Mehrfachgebärenden.

##### ***Vom Tag 5 zum Tag 1:***

- Für den Gesamtdatensatz ergab sich beim t-Test ein p-Wert von  $p = 0,523$ , sodass für den Gesamtdatensatz kein signifikanter Unterschied zwischen dem 5. und dem 1. Tag vor der Geburt hinsichtlich der Temperatur nachgewiesen werden konnte.
- Für die Teilstichprobe der Erstgebärenden ergab sich ein p-Wert von  $p = 0,330$ , sodass auch für diese Gruppe kein signifikanter Unterschied bei der Temperatur ermittelt werden konnte.
- In der Gruppe der Mehrfachgebärenden ergab sich ein p-Wert von  $p = 0,521$ , sodass auch in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen der

Temperatur vom Tag 5 zum Tag 1 vor der Geburt nachgewiesen werden konnte.

**Vom Tag 4 zum Tag 3:** Dabei zeigten sich eine deskriptive KT-Senkung von mehr als 0,1 °C bei 9 (39,01 %) Patientinnen (Tabelle 4) und ein Absinken bei den Mittelwertanalysen (Abb. 24).

- Für den Gesamtdatensatz ergab sich beim t-Test ein p-Wert von  $p = 0,318$ , sodass im Gesamtdatensatz kein signifikanter Unterschied vom Tag 4 zum Tag 3 vor der Geburt hinsichtlich der Temperatur ermittelt werden konnte.
- Bei den Erstgebärenden ergab sich ein p-Wert von  $p = 0,073$ , sodass für die Temperatur zwischen den Zeitpunkten 4 und 3 keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten.
- Bei den Mehrfachgebärenden ergab ein p-Wert von  $p = 0,179$ , sodass auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Tag 4 und Tag 3 aufgetreten ist.

**Vom Tag 3 zum Tag 2:** Dabei zeigte sich eine deskriptive KT-Senkung von mehr als 0,1 °C bei 7 (30,43 %) Patientinnen (Tabelle 4).

- Vom Tag 3 zum Tag 2 bei der Gesamtstichprobe:  $p = 0,198$ , kein signifikanter Unterschied
- Vom Tag 3 zum Tag 2 bei den Erstgebärenden:  $p = 0,181$ , kein signifikanter Unterschied
- Vom Tag 3 zum Tag 2 bei den Mehrfachgebärenden:  $p = 0,886$ , kein signifikanter Unterschied

#### **4.4.3 Unterschied der Temperaturwerte bei den Erst- und Mehrfachgebärenden**

Von den 23 untersuchten Frauen mit normaler Geburt waren 14 Frauen (60,9 %) Erstgebärende, während es sich bei den anderen 9 Frauen (39,1 %) nicht um die erste Geburt handelte. Die folgende Tabelle stellt für die 5 Tage vor der Geburt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Temperaturen getrennt für die Mehrfach- und die Erstgebärenden dar.

Tabelle 8: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Temperaturen bei den Erst- und Mehrfachgebärenden.

Tag	Mehrfachgebärende		Erstgebärende		p
	M	SD	M	SD	
-5	36.92	0.12	36.96	0.17	0.520
-4	36.89	0.14	36.95	0.23	0.444
-3	36.94	0.14	36.86	0.26	0.343
-2	36.95	0.17	36.87	0.26	0.394
-1	36.96	0.18	36.83	0.41	0.331

In der Tabelle kann man anhand der Mittelwerte erkennen, dass es keinen systematischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der gemessenen Temperaturen gibt. Die Mehrfachgebärenden zeigten zu den Zeitpunkten -3, -2 und -1 eine geringfügig höhere Temperatur als die Erstgebärenden. Die Erstgebärenden zeigten hingegen zu den Zeitpunkten -5 und -4 eine geringfügig höhere Temperatur als die Mehrfachgebärenden. Alle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind jedoch gering.

Um zu überprüfen, ob die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant waren, wurde erneut ein Signifikanztest durchgeführt. In diesem Falle musste eine metrisch skalierte und normalverteilte Variable (Temperatur) bei zwei unabhängigen Stichproben (Erstgebärende vs. Mehrfachgebärende) verglichen werden. Bei den beiden Gruppen handelt es sich um unabhängige Stichproben, weil jede Frau nur zu einer der beiden Gruppen gehören kann. Eine dafür geeignete Analyseverfahren ist der t-Test für unabhängige Stichproben. In der oben dargestellten Tabelle wird auch der p-Wert für den t-Test für unabhängige Stichproben für jeden der 5 Tage angegeben. Dabei kann man erkennen, dass der p-Wert für jeden der 5 Tage deutlich über dem Wert 0,05 liegt, sodass an keinem Tag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Insgesamt konnten also keine Unterschiede hinsichtlich der Temperatur zwischen Erst- und Mehrfachgebärenden nachgewiesen werden.

In der folgenden Graphik wird die durchschnittlich gemessene Temperatur im zeitlichen Verlauf der vorgeburtlichen Tage getrennt für die Erst- und Mehrfachgebärenden dargestellt. Dabei kann man erkennen, dass bei den Erstgebärenden die Temperatur im Zeitverlauf tendenziell leicht abnimmt, während sie bei den Mehrfachgebärenden sogar tendenziell leicht zunimmt. Die Veränderungen der Temperatur liegen jedoch in einem sehr kleinen Bereich.

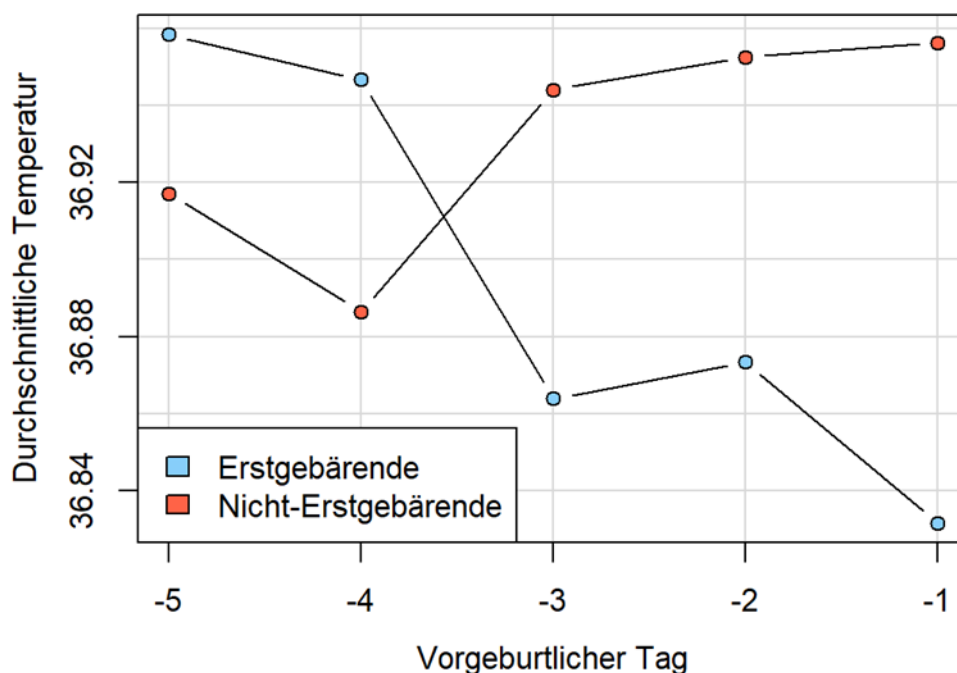


Abbildung 23: Grafische Darstellung der durchschnittlicher KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt bei Erst- und Mehrfachgebärenden.

#### 4.4.4 Korrelation zwischen dem im Blut und im Speichel gemessenen Progesteron

Außerdem wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen mit den im Blut und den im Speichel gemessenen Progesteron-Werten gibt. Dafür wurde eine Stichprobe von 4 Patientinnen verwendet, wobei für jede Patientin 2 Messwerte aus jeweils einer Schwangerschaftswoche vorlagen, sodass insgesamt 8 Datenpunkte für die Korrelationsanalyse verwendet werden konnten. Die folgende Abbildung zeigt ein Streudiagramm der Progesteron-Werte im Speichel auf der x-Achse und der Progesteron-Werte im Blut auf der y-Achse mit einer eingezeichneten Trendgerade.

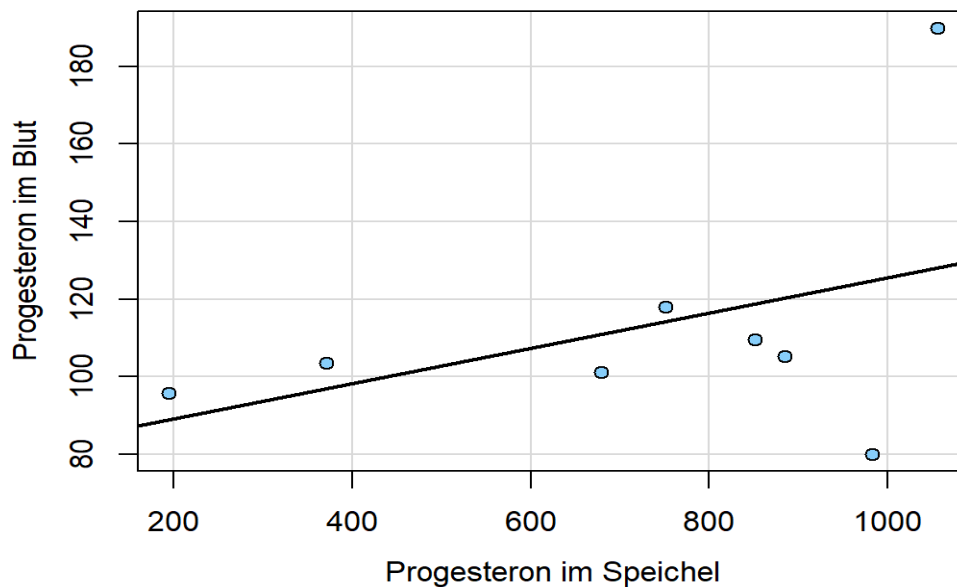


Abbildung 24: Darstellung der Korrelation der Progesteron-Werte im Blut und im Speichel.

In der Abbildung kann man erkennen, dass die Trendgerade eine positive Steigung aufweist, sodass ein Anstieg der im Blut gemessenen Werte tendenziell einem Anstieg der im Speichel gemessenen Werte entspricht. Da mit den beiden Messmethoden dieselbe Variable gemessen wurde, war ein positiver Zusammenhang zwischen den beiden Messwerten zu erwarten. In der graphischen Darstellung erscheint dieser Zusammenhang allerdings nicht besonders stark zu sein, da die Punkte teilweise recht weit von der Trendgeraden entfernt sind, sodass die beiden Messungen teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, was man z. T. aber auch auf die Messeinheiten zurückführen kann. Denn der Wert im Blut wurde in  $\mu\text{g/l}$  gemessen, der Wert im Speichel aber in  $\text{pg/l}$ . Diese Ergebnisse sind hier aber auch nicht so wichtig, weil es vor allem darum ging, herauszufinden, ob die im Speicheltest ermittelten Progesteron-Werte in etwa einer im Blut gemessenen Steigerung des Progesterons entsprechen.

Um zu testen, ob die Korrelation zwischen den beiden Messmethoden statistisch signifikant ist, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese Analyseverfahren war für diese Fragestellung geeignet, da eine Korrelation zwischen zwei metrisch skalierten und nicht normalverteilten Variablen untersucht werden sollte. Der Korrelationskoeffizient ergab sich dabei als  $r = 0,41$ .

Da der Korrelationskoeffizient positiv ist, besteht zwischen den beiden Messungen eine positive Korrelation, wie es anhand des Streudiagramms zu erwarten war. Da der Korrelationskoeffizient maximal den Wert 1 annehmen kann, deutet der hier

errechnete Wert von  $r = 0,41$  auf eine mittelstarke Korrelation zwischen den beiden Messwerten hin. Der p-Wert des Korrelationskoeffizienten liegt bei  $p = 0,10$ . Da der p-Wert deutlich größer als  $0,05$  ist, ist die Korrelation zwischen den beiden Messwerten statistisch nicht signifikant. Es konnte damit also statistisch nicht nachgewiesen werden, dass die beiden Messmethoden eine übereinstimmende Messung des Progesterons ermöglichen.

### **Unterscheiden sich die im Speichel gemessenen Progesteron-Werte zwischen den beiden Messzeitpunkten?**

Für die mit dem Speicheltest gemessenen Werte des Progesterons wurde ebenfalls zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt, wofür der Shapiro-Wilk-Test verwendet wurde. Dabei ergab sich, dass eine Normalverteilung vorliegt.

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte und Standardabweichungen des im Speichel gemessenen Progesterons getrennt nach den Messzeitpunkten dargestellt, wobei jeder Messzeitpunkt für eine Schwangerschaftswoche steht.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des im Speichel gemessenen Progesterons bei 4 Patientinnen mit 2 Proben pro Patientin.

Messzeitpunkt	M	SD
1	607.80	384.44
2	834.15	163.92

In der Tabelle kann man erkennen, dass das Progesteron am zweiten Messzeitpunkt (also näher am Termin der Geburt) im Durchschnitt etwas höher ausfiel als am ersten Messzeitpunkt. Um zu testen, ob sich die Höhe des Progesterons signifikant zwischen den beiden Zeitpunkten unterscheidet, wurde ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser Test eignet sich einen Vergleich einer metrisch skalierten und normalverteilten Variable zwischen zwei Zeitpunkten. Der t-Test ergab einen p-Wert von  $p = 0,194$ , sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten hinsichtlich des im Speichel gemessenen Progesterons vorlag.



Die folgende Abbildung zeigt den durchschnittlichen Wert von Progesteron an den beiden Messzeitpunkten, wobei man erkennen kann, dass der Wert am zweiten Messzeitpunkt höher ist als am ersten.

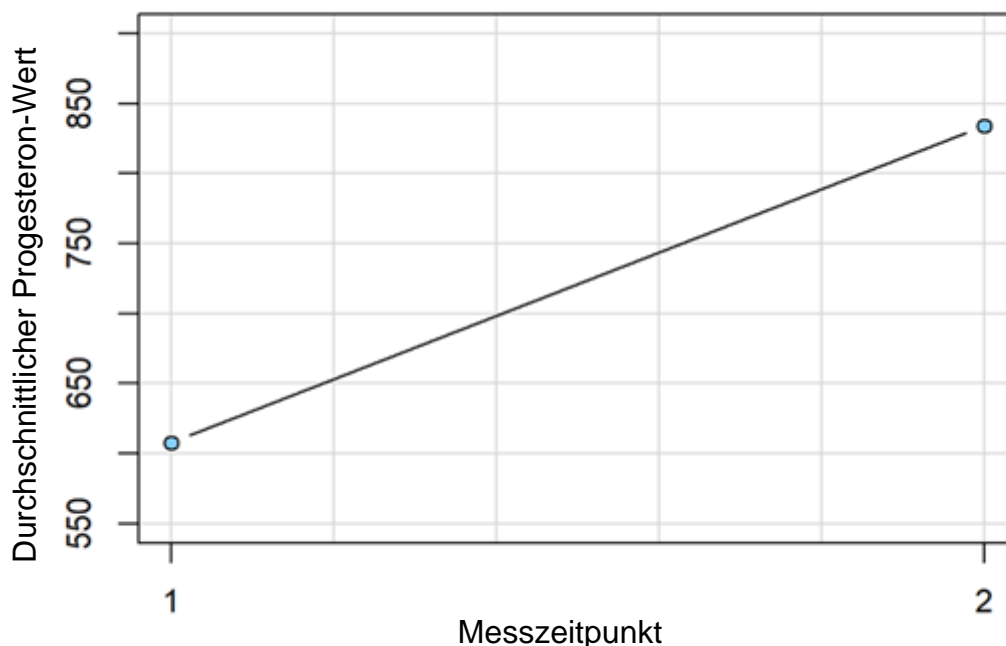


Abbildung 25: Grafische Darstellung des Anstiegs von Progesteron im Speichel bezüglich der Messpunkte 1 und 2.

#### 4.4.5 Unterschiede zwischen den im Speichel gemessenen Progesteron-Werten innerhalb von 7 Tagen vor der Geburt

Progesteron-Werte lagen nur für 6 Patientinnen jeweils für die 7 Tage vor der Geburt vor. Dabei wurde zunächst ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob die erhobenen Progesteron-Werte eine Normalverteilung aufweisen. Der Test ergab, dass eine Normalverteilung der Progesteron-Werte vorlag. In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die Progesteron-Werte für die Tage vor der Geburt dargestellt.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Progesteron-Werte im Speichel 7 Tage vor der Geburt.

Tag	M	SD
-7	1504.32	416.03
-6	1303.88	239.95
-5	1608.50	734.12
-4	1384.37	498.77
-3	1379.63	334.80
-2	1543.68	285.27
-1	1436.70	426.34

In der Tabelle kann man an den Mittelwerten keine Tendenz bei den Progesteron-Werten erkennen, sodass man weder auf einen eindeutigen Anstieg noch auf einen Abfall der Progesteron-Werte schließen kann.

Um zu testen, ob sich die Progesteron-Werte zwischen den 7 Tagen unterscheiden, wurde eine Varianzanalyse mit einer Messwiederholung durchgeführt. Diese Analyseverfahren war für diese Fragestellung geeignet, da es sich um einen Vergleich einer metrisch skalierten und normalverteilten Variable (Progesteron-Werte) zwischen mehreren verbundenen Stichproben (den 7 Tagen) handelte. Die Varianzanalyse ergab einen p-Wert von  $p = 0,670$ , sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tagen hinsichtlich der Progesteron-Werte bestehen. Daher konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, dass die Progesteron-Werte im Zeitraum vor der Geburt einer Veränderung unterliegen.

## 5. Diskussion

Aus vielen Tierstudien ist bereits lange bekannt, dass man den Geburtsbeginn durch eine Verringerung der Körpertemperatur prognostizieren kann (Burfeind et al., 2011; Cross et al., 1992; Katsumata et al., 2006; Nabenishi & Yamazaki, 2017). Auch ein systemisch nachweisbarer Abfall des Progesterons führt bei vielen Tierarten zum Einsetzen der Wehen (Liggins et al., 1973; Flint et al., 1975; Young, 2001; Zakar & Hertelendy, 2007).

Es gibt aber keine Studien, die Änderungen der KT und der Progesteron-Werte beim Menschen in einem Zusammenhang mit dem Geburtsbeginn untersucht haben.

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, festzustellen, ob sich die Werte der Körpertemperatur und des Hormons Progesteron 5 bzw. 7 Tage vor der Geburt auch beim Menschen ändern und ob diese Änderungen mit dem Geburtsbeginn verbunden sind.

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Messung der Körpertemperatur

Die qualitativ besten Messmethoden für die Körperkerntemperatur sind leider technisch sehr schwierig, mit hohen Kosten und einer starken Belastung der Patienten verbunden. Aus ethischen und auch aus technischen Gründen kann man bei einer Schwangeren mehrmals täglich weder die zentralarterielle oder gemischtvenöse Bluttemperatur noch die Temperatur des Ösophagus messen. Vaginale und rektale Messmethoden sind zwar auch sehr genau, haben aber bei Schwangeren bestimmte Nachteile. So sind etwa öfter durchgeführte vaginale Temperaturmessungen mit einem hohen Infektionsrisiko verbunden und die Werte werden auch durch die vom Uterus abgeleitete Wärme beeinflusst (Hartgill et al., 2011). Bei den rektalen Messungen ist es problematisch, dass die rektale KT mit einer Verzögerung auf die Änderungen der Körperkerntemperatur reagiert (Taylor et al., 2014). Wenn man schnellere Änderungen der KT erfassen möchte, dann ist diese Methode insofern nicht geeignet (Yeoh et al., 2017). Ähnlich wie bei der vaginalen Temperatur wird dabei die Temperatur auch durch die vom Fötus und der Schwangeren abgeleitete Wärme beeinflusst (Hartgill et al., 2011). Bei diesen Methoden würde auch die Compliance der Teilnehmerinnen stark

sinken. Sehr gut zugängliche und ohne Schwierigkeiten durchzuführende Methoden sind die axilläre und die Temperaturmessung der Haut, die allerdings häufig von der Umgebungstemperatur beeinflusst werden (Baker et al., 2020) und insofern nicht die Körperkerntemperatur wiedergeben (Taylor et al., 2014).

Deshalb wurde die Temperatur in der vorliegenden Studie mit Ohrthermometern auf der Basis von infrarotem Licht gemessen. Gerade bei mehrmals täglich wiederholten Messungen ist diese Methode einfach und für die Probandinnen ohne Aufwand durchzuführen. Auch wissenschaftlich betrachtet kann die genau gemessene Trommelfelltemperatur ein guter Indikator für die Körperkerntemperatur und die Gehirntemperatur sein (Brinnel & Cabanac, 1989). Ein Nachteil besteht allerdings darin, dass die Sonde immer genau positioniert werden muss und nicht verschmutzt sein sollte. Im idealen Fall sollte die Messsonde einen direkten Kontakt mit dem Trommelfell haben, was aber wegen der Verletzungsgefahr des Tympanums und aus technischen Gründen nicht möglich ist. Die modernen infraroten Thermometer haben zwar keinen direkten Kontakt, können aber dennoch die Trommelfelltemperatur relativ genau messen. Häufig messen sie aber wegen einer Krümmung des Gehörgangs und des Vorhandenseins von Cerumen nicht die Trommelfell-, sondern die Gehörgangtemperatur (Taylor et al., 2014).

Da die Ohrthermometer der Firma Braun sehr häufig im Klinikalltag für die Temperaturmessungen verwendet werden, kann man vermuten, dass diese Thermometer heutzutage zu den besten und zuverlässigsten tympanischen Thermometern gehören, die man auch im freien Handel kaufen kann. Der angezeigte Temperaturbereich liegt bei 34-42.2 °C mit einem maximalen Laborfehler von  $\pm 0,2$  °C und einer klinischen Wiederholbarkeit von  $\pm 0.14$  °C.

Eine 5-malige Messung pro Tag wurde leider nicht von jeder Patientin durchgeführt, sodass manche Ergebnisblätter lückenhaft sind. Manche Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Messung nicht zu Hause oder haben die Messungen vergessen. Auch die Position des Thermometers und die Tiefe sollten immer gleich sein, was im Alltag nur schwer umgesetzt werden kann. Statistisch gesehen war die Studiengruppe von 23 Patientinnen groß genug, aber eine größere Zahl von Teilnehmerinnen wäre auch sehr vorteilhaft gewesen.

Insgesamt halte ich die tympanische Temperaturmessung für valide und für eine für die Forschungsziele geeignete Methode. Eine kontinuierliche Überwachung mit einem System, wie einen alle 5 Minuten messenden Vaginalring, wäre aber viel genauer und

zuverlässiger. Dies ist aber eine Frage der Kosten und der Compliance der Patientinnen.

### **5.1.2 Die Messung der Progesteron-Werte im Speichel**

Vor der Studie wurden Überlegungen dazu angestellt, wie man die Progesteron-Werte 7 Tage vor der Geburt messen könnte. Natürlich kommt dem Blutwert die höchste Validität zu. In der vorliegenden Studie Bluttests durchzuführen, war allerdings technisch und organisatorisch sehr schwierig umzusetzen. Denn dazu hätten die Frauen jeden Tag 7 Tage vor dem errechneten Geburtstermin und evtl. auch bis zum Geburtsbeginn für die Blutentnahme in die Praxis kommen müssen. Für fast alle Probandinnen war es unmöglich, dies zu leisten. Deshalb wurde für die Bestimmung der Progesteron-Werte ein Speicheltest eingesetzt. Um die Aussagekraft des Speicheltests zu prüfen, wurden bei 4 Patientinnen 2-mal mit einem Abstand von 2 Wochen in der 34.-38. SSW parallel Blut und Speichel abgenommen. Bei der Auswertung ergab sich eine positive Korrelation zwischen Blut- und Speichelwerten, wobei die Werte sowohl im Blut als auch im Speichel anstiegen. Trotz einer nicht nachweisbaren statistischen Signifikanz reichte diese positive Korrelation für die Studienzielen aus, um einen Anstieg oder Abfall der Progesteron-Werte auch im Speicheltest zu belegen.

Die Patientinnen selbst empfanden die Methode als sehr bequem und einfach. Nach dem Aufstehen sollten sie mindestens 1 ml Speichel sammeln und in das Gefrierfach legen. Denn der Speichel kann ca. 6 Monate bei -18 °C aufbewahrt werden. Auch die Kosten für diese Tests sind geringer als für einen Bluttest. Ein Nachteil besteht darin, dass nicht alle Patientinnen sofort nach dem Aufstehen den Speichel sammeln konnten. Denn wegen eines trockenen Mundes mussten manche Patientinnen erst etwas trinken und 15 Minuten warten. Insofern haben sich nicht alle Patientinnen an die richtige Sammeltechnik gehalten.

Auch die Zahl der Probandinnen ( $n = 6$ ) war niedrig. Eine große Studie mit einer höheren Teilnehmerzahl könnte viel genauere und aussagekräftigere Ergebnisse liefern. Um die Änderungen der Progesteron-Werte nachweisen zu können, sollte man am besten Bluttests durchführen, und zwar immer zum gleichen Zeitpunkt des Tages. Es ist aber fast unmöglich, dies unter ambulanten Bedingungen umzusetzen. Deshalb sollte eine solche Studie am besten mit stationären Patientinnen durchgeführt werden.

## 5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die vorliegende Studie liegen Daten zur Körpertemperatur von 23 Patientinnen und zu den Progesteron-Werten von 6 Patientinnen vor. Zur Prüfung der Relevanz der Tests für die Bestimmung der Progesteron-Werte im Speichel wurden bei 4 Patientinnen 2-mal in einem Abstand von 2 Wochen sowohl Blut als auch Speichel abgenommen.

Die Analyse von allen in 10 Tagen vor der Geburt durchgeführten Temperaturmessungen ( $n = 23$ ) führte zum Ergebnis, dass der Mittelwert bei 43,47 % der Patientinnen höher als 37 °C war. Der allgemeine Mittelwert für alle Patientinnen ( $n = 23$ ) lag bei 36,93 °C. Außerdem war die durchschnittliche Temperatur jeweils bei der ersten Messung des Tages (Aufwachen) höher als bei der letzten Messung des Tages (Nachtruhe).

Bei der Analyse der Mittelwerte der KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt zeigte sich, dass die gemessene KT tendenziell im Zeitverlauf abnimmt, sodass die Temperatur bei einer Annäherung an den Geburtsbeginn tendenziell abnahm. Dieser Rückgang der Temperatur war allerdings niedrig und lag vom Tag 5 bis zum Tag 1 insgesamt nur bei 0,06 °C. Eine Signifikanzanalyse mit einer Messwiederholung ergab einen p-Wert von  $p = 0,758$ , sodass der gefundene Temperaturabfall im Vergleich mit der Grundgesamtheit nicht signifikant war. Es lag auch kein systematischer Unterschied zwischen den Erstgebärenden ( $n = 14$ ) und den Mehrfachgebärenden ( $n = 9$ ) hinsichtlich der gemessenen Temperatur vor.

Bei den individuellen Analysen der 5 letzten vorgeburtlichen Tage ergab sich bei 19 Patientinnen (82,6 %) ein Temperaturabfall  $> 0,10$  °C. Bei 10 Patientinnen (43,47 %) lag der KT-Abfall bei 0,10-0,20 °C, bei 7 Patientinnen (30,43 %) bei 0,20-0,40 °C und bei 2 Patientinnen bei  $> 0,40$  °C. Bei 9 Patientinnen (39,1 %) war der KT-Abfall vom Tag 4 zum Tag 3 vor dem Geburtsbeginn  $> 0,10$  °C. Bei 7 Patientinnen (30,43 %) ergab sich eine KT-Senkung vom Tag 3 zum Tag 2  $> 0,10$  °C. Bei den durchgeführten t-Tests konnten aber keine statistisch signifikanten KT-Unterschiede zwischen den einzelnen vorgeburtlichen Tagen (Tag 5 zu Tag 1, Tag 4 zu Tag 3 und Tag 3 zu Tag 2) nachgewiesen werden.

Außerdem wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den im Blut und den im Speichel gemessenen Progesteron-Werten besteht. Dabei ergab sich zwar eine positive Korrelation, wobei die Progesteron-Werte im Schwangerschaftsverlauf sowohl

im Blut als auch im Speichel anstiegen. Dieser Anstieg konnte aber mit einem p-Wert von  $p = 0,310$  nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Bei den individuellen Analysen der Progesteron-Werte in Speichel zeigte sich ein Abfall im Übergang zum sechsten Tag, dem im Übergang zum fünften Tag erneut ein Anstieg folgte. Im Übergang vom Tag 2 zum Tag 1 vor der Geburt erfolgte dann ein finaler Abfall.

Bei der statistischen Analyse der Mittelwerte für die einzelnen Tage vor der Geburt konnte aber weder ein eindeutiger Anstieg noch ein eindeutiger Abfall der Progesteron-Werte nachgewiesen werden. Die Varianzanalyse ergab einen p-Wert von  $p = 0,670$ , sodass statistisch nicht bestätigt werden konnte, dass die Progesteron-Werte im Zeitraum vor der Geburt einer gerichteten Veränderung unterliegen.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

Es wurden zwei Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Die Körpertemperatur sinkt innerhalb von 5 Tagen vor dem Geburtsbeginn.

Hypothese 2: Der Progesteron-Wert sinkt innerhalb von 7 Tagen vor dem Geburtsbeginn.

Bei der Hypothese 1 ergab die Analyse der Mittelwerte, dass die KT in den letzten 5 Tagen vor der Geburt leicht sinkt. Der ermittelte Temperaturabfall war aber sehr gering und statistisch nicht signifikant, sodass nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Temperatur vor der Geburt im Vergleich zur Grundgesamtheit sinkt.

Die individuellen Analysen führten aber bei 39 % der Gesamtstichprobe zu einem Temperaturabfall  $> 0,1$  °C von Tag 4 zu Tag 3 und bei 30 % von Tag 3 zu Tag 2 vor dem Geburtsbeginn. Obwohl mit den verwendeten t-tests keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Tagen 3 und 4 und den Tagen 3 und 2 nachgewiesen werden konnten, lag doch der p-Wert in der Teilstichprobe der Erstgebärenden mit  $p = 0,073$  (Tage 3 und 4) sehr nah am signifikanten p-Wert von  $p = 0,05$ .

Obwohl die Hypothese 1 statistisch nicht bestätigt werden konnte, konnte doch eine sichtbare Tendenz zur Temperaturabsenkung festgestellt werden. In einer anderen

großen Studie mit einer höheren Anzahl von Probandinnen und einer präziseren Messmethode, wie z. B. einem Vaginalmessring, konnte der beobachtete Effekt festgestellt und auch als statistisch signifikant bestätigt werden.

Darüber hinaus gibt es bisher keine Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben, weshalb auch kein Vergleich mit anderen Daten möglich ist.

Als interessantes Nebenergebnis zeigte sich, dass die durchschnittliche KT fast bei allen Probandinnen im Vergleich zum Normwert von 36,6 °C um ca. 0,3 °C erhöht war. Bei fast der Hälfte der Teilnehmerinnen trat auch eine leichte Subfebrilität mit  $KT > 37$  °C auf. Dieses Ergebnis widerspricht den bisherigen Erkenntnissen aus Paar-Studien, in denen die KT bei schwangeren und vor allem spätgraviden Frauen untersucht wurde. Nach diesen Studien steigt die KT bei Schwangeren im ersten Trimester, sinkt ab ca. der 7. oder 8. SSW und erreicht dann den präovulatorischen Wert ca. bis zur 5. SSW und bleibt dann stabil bis zur Geburt (Buxton & Atkinson, 1948; McMurray & Katz, 1990; Clapp, 1991; Hartgill et al., 2011).

Diese leichte Subfebrilität unterstützt die Annahme, dass der Geburtsbeginn mit einem Einfluss von pro-inflammatorischen Faktoren verbunden ist (Mesiano, 2019; Romero et al., 2006; Steel et al., 2005; Young et al., 2002; Thomson et al., 1999).

Die gefundene Variabilität der Körpertemperatur im Vergleich mit Nichtschwangeren, wobei die KT vor dem Schlafengehen niedriger war als beim Aufwachen, verweist darauf, dass der circadiane Rhythmus bei den Probandinnen nicht aufrechterhalten wurde. Dies könnte mit dem vor der Geburt erhöhten Cortisol-Wert zusammenhängen. Es gibt bisher aber keine Studien, die die circadiane Rhythmik bei Schwangeren untersucht haben.

Der gefundene Progesteron-Abfall von Tag 7 zu Tag 6 vor dem Geburtsbeginn konnte die Absenkung der Temperatur von Tag 4 zu Tag 3 und von Tag 3 zu Tag 2 unterstützen. Da aber der p-Wert deutlich über 0.05 ( $p = 0,670$ ) lag, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen hinsichtlich der Progesteron-Werte nachgewiesen werden. Deshalb konnte statistisch auch nicht bestätigt werden, dass die Progesteron-Werte im Zeitraum vor der Geburt einer gerichteten Veränderung unterliegen.

Auch dabei gibt es bisher in der Humanmedizin keine Studien, die zu einem Vergleich herangezogen werden könnten. In einer Studie aus den 1970er Jahren wurden die circadianen Schwankungen des Progesteron-Werts in der Spätschwangerschaft



untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Anstieg von 8:00 Uhr bis 16:00 Uhr oder 20:00 Uhr festgestellt mit einem  $p < 0,001$  (Runnebaum et al., 1972). Da in der vorliegenden Studie die Probensammlung sofort nach dem Aufwachen erfolgte, und zwar in einem Zeitraum von 6-9 Uhr morgens und nicht zu einem festgelegten Zeitpunkt, könnte sich dies möglicherweise auch auf die Progesteron-Werte ausgewirkt haben. Auch die Anzahl der Probandinnen ( $n = 6$ ) war sehr gering.

Die Ergebnisse unterstützen aber die Annahme, dass es beim Menschen vor der Geburt nicht zu einem systemischen Abfall der Progesteron-Werte kommt. Der Geburtsbeginn ist zwar ohne einen Progesteron-Block und eine Östrogen-Aktivierung nicht möglich, die systemischen Werte von beiden Hormonen bleiben aber bis zur Geburt stabil im Bereich hoher Konzentrationen (Mesiano et al., 2002; Mesiano, 2019). Auch während der Geburt sinkt der systemische Progesteron-Wert nicht (Mitchell et al., 1982; Romero et al., 1988). Es gibt mehrere Erklärungen für den Progesteron-Block: Eine lokale Absenkung der Produktionsrate durch fetale Membranen (Mitchell et al., 1987), eine Bindung von freiem Progesteron durch ein Serumalbumin (Westphal et al., 1977) und eine Rezeptorkonkurrenz zwischen Cortisol und Progesteron (Karalis et al., 1996) etc.

Nach neueren Erkenntnissen ist der Progesteron-Block nicht systemisch, sondern funktionell (Mesiano et al., 2002). Dabei kommt es zu einer durch bestimmten Gene vermittelten Aktivierung von nukleären Progesteron-Rezeptoren des Myometriums (PR-A) und einer Deaktivierung von anderen Rezeptoren (PR-B) (Mesiano et al., 2002). Die Aktivierung von PR-A hebt die Sensitivität des Myometrium gegenüber der Wirkung von Progesteron auf, wodurch Östrogen wirksam werden kann. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese fanden mehrere Studien, dass der Beginn der Wehen mit einem signifikanten Anstieg der myometrialen PR-A-Expression und einem Anstieg des PR-A/PR-B-Expressionsverhältnisses verbunden ist. (Mesiano, 2019; Chai et al., 2014; Chai et al., 2012; Haluska et al., 2002; Ke et al., 2016; Merlino et al., 2007; Mesiano et al., 2002; Pieber et al., 2001). Dabei spielt auch die Inflammation eine wichtige Rolle, weil im Verlauf der Schwangerschaft die Entzündungslast der Gebärmutter ansteigt. Beim Erreichen einer gewissen Schwelle wird die Proteinkinase in den Zellen des Myometriums aktiviert, wodurch dann auch die Phosphorylierung von PR-A aktiviert wird. Wenn PR-A aktiviert wird, dann wird die durch PR-B und Progesteron geförderte Uterusruhe aufgehoben und die Geburt kann stattfinden (Mesiano, 2019). Auch durch die im Klinikalltag eingesetzte Einleitung der Geburt mit Prostaglandinen wird diese Annahme bestätigt.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass der Geburtsbeginn beim Menschen ein sehr komplizierter und von mehreren Faktoren gesteuerter Prozess ist. Die ermittelte Absenkung der Temperatur sollte in einer größeren Studie genauer untersucht werden. Die beobachtete leichte Subfebrilität kann die Annahme eines funktionellen inflammatorischen Progesteron-Blocks stützen und könnte ebenfalls ein Ausgangspunkt für weitere Studien sein.

## 6. Literaturverzeichnis

Aschoff, J., Wever, R. Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. *Naturwissenschaften* 45, 477–485 (1958). <https://doi.org/10.1007/BF00635546>

Abrams, R. M., & Royston, J. P. (1981). Some properties of rectum and vagina as sites for basal body temperature measurement. *Fertil Steril*, 35(3), 313-316. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45377-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45377-x)

Amini, P., Michniuk, D., Kuo, K., Yi, L., Skomorovska-Prokvolit, Y., Peters, G. A., Tan, H., Wang, J., Malemud, C. J., & Mesiano, S. (2016). Human Parturition Involves Phosphorylation of Progesterone Receptor-A at Serine-345 in Myometrial Cells. *Endocrinology*, 157(11), 4434-4445. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1654>

Asakura, H. (2004). Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*, 71(6), 360-370. <https://doi.org/10.1272/jnms.71.360>

Baker, F. C., & Driver, H. S. (2007). Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*, 8(6), 613-622. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.09.011>

Baker, F. C., Siboz, F., & Fuller, A. (2020). Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle. *Temperature (Austin)*, 7(3), 226-262. <https://doi.org/10.1080/23328940.2020.1735927>

Baker, F. C., Waner, J. I., Vieira, E. F., Taylor, S. R., Driver, H. S., & Mitchell, D. (2001). Sleep and 24-hour body temperatures: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *J Physiol*, 530(Pt 3), 565-574. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0565k.x>

Burfeind, O., Suthar, V. S., Voigtsberger, R., Bonk, S., & Heuwieser, W. (2011). Validity of prepartum changes in vaginal and rectal temperature to predict calving in dairy cows. *J Dairy Sci*, 94(10), 5053-5061. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4484>

Brandes R., Lang F., Schmidt R.F. (2019\_). 32. Auflage, Springer. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 535-551.

Brinell H., Cabanac M., Tympanic temperature is a core temperature in humans, *Journal of Thermal Biology*, Volume 14, Issue 1, 1989, Pages 47-53, ISSN 0306-4565, [https://doi.org/10.1016/0306-4565\(89\)90029-6](https://doi.org/10.1016/0306-4565(89)90029-6).

Casey ML, MacDonald PC, Simpson ER: Endocrinological changes of pregnancy. In Wilson JD, Foster DW, editors: *Williams textbook of endocrinology*, Philadelphia, 1992

Casey ML, Macdonald PC: Endocrine changes of pregnancy. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors: *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p 1259.

CHARLES L. BUXTON, M.D., WILLIAM B. ATKINSON, Ph.D., HORMONAL FACTORS INVOLVED IN THE REGULATION OF BASAL BODY TEMPERATURE DURING THE MENSTRUAL CYCLE AND PREGNANCY, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 8, Issue 7, 1 July 1948, Pages 544–549, <https://doi.org/10.1210/jcem-8-7-544>

Challis JRG, Lye SJ: Parturition. In Knobil E, Neil JD, editors: *The physiology of reproduction*, New York, 1994

Gierse A (1842) *Quaenam sit ratio caloris organici*, M. D. Thesis, Halle

Chai, S. Y., Smith, R., Fitter, J. T., Mitchell, C., Pan, X., Ilicic, M., Maiti, K., Zakar, T., & Madsen, G. (2014). Increased progesterone receptor A expression in labouring human myometrium is associated with

- decreased promoter occupancy by the histone demethylase JARID1A. *Mol Hum Reprod*, 20(5), 442-453. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau005>
- Chai, S. Y., Smith, R., Zakar, T., Mitchell, C., & Madsen, G. (2012). Term myometrium is characterized by increased activating epigenetic modifications at the progesterone receptor-A promoter. *Mol Hum Reprod*, 18(8), 401-409. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas012>
- Challis, J. R. G., Matthews, S. G., Gibb, W., & Lye, S. J. (2000). Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev*, 21(5), 514-550. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.5.0407>
- Charkoudian, N., & Johnson, J. M. (1997). Modification of active cutaneous vasodilation by oral contraceptive hormones. *J Appl Physiol* (1985), 83(6), 2012-2018. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.6.2012>
- Charkoudian, N., & Stachenfeld, N. (2016). Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans. *Auton Neurosci*, 196, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.11.004>
- Charkoudian, N., & Stachenfeld, N. S. (2014). Reproductive hormone influences on thermoregulation in women. *Compr Physiol*, 4(2), 793-804. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130029>
- Childs, C. (2018). Body temperature and clinical thermometry. *Handb Clin Neurol*, 157, 467-482. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64074-1.00029-x>
- Chwalisz, K. (1994). The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod*, 9 Suppl 1, 131-161. [https://doi.org/10.1093/humrep/9.suppl\\_1.131](https://doi.org/10.1093/humrep/9.suppl_1.131)
- Clapp, J. F., 3rd. (1991). The changing thermal response to endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 165(6 Pt 1), 1684-1689. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90015-j](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90015-j)
- Cross, D. T., Threlfall, W. R., & Kline, R. C. (1992). Body temperature fluctuations in the periparturient horse mare. *Theriogenology*, 37(5), 1041-1048. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(92\)90102-w](https://doi.org/10.1016/0093-691x(92)90102-w)
- Descamps, P., Marret, H., Binelli, C., Chaplot, S., & Gillard, P. (2000). [Body changes during pregnancy]. *Neurochirurgie*, 46(2), 68-75. (Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse.)
- Driver, H. S., & Baker, F. C. (1998). Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev*, 2(4), 213-229. [https://doi.org/10.1016/s1087-0792\(98\)90009-0](https://doi.org/10.1016/s1087-0792(98)90009-0)
- Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K., & Borbély, A. A. (1996). Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(2), 728-735. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.2.8636295>
- Embrey, M. (1971). PGE compounds for induction of labour and abortion. *Ann N Y Acad Sci*, 180, 518-523. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb53219.x>
- Fillenberg, S. (2017). Der menstruelle Zyklus. In *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe* (pp. 133-138). [https://doi.org/10.1007/978-3-662-52809-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-662-52809-9_10)
- Flint APP, Anderson ABM, Steele PA, et al: The mechanism by which foetal cortisol controls the onset of parturition in the sheep. *Biochem Soc Trans* 3:1189–1194, 1975.
- Fuchs, A. R., Romero, R., Keefe, D., Parra, M., Oyarzun, E., & Behnke, E. (1991). Oxytocin secretion and human parturition: pulse frequency and duration increase during spontaneous labor in women. *Am J Obstet Gynecol*, 165(5 Pt 1), 1515-1523. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90399-c](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90399-c)

- Gagnon, D., & Kenny, G. P. (2012). Does sex have an independent effect on thermoeffector responses during exercise in the heat? *J Physiol*, 590(23), 5963-5973. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.240739>
- Giangrande, P. H., Kimbrel, E. A., Edwards, D. P., & McDonnell, D. P. (2000). The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol*, 20(9), 3102-3115. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.9.3102-3115.2000>
- Gipson, I. K., Blalock, T., Tisdale, A., Spurr-Michaud, S., Allcorn, S., Stavreus-Evers, A., & Gemzell, K. (2008). MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod*, 78(1), 134-142. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.058347>
- Goland, R. S., Wardlaw, S. L., Blum, M., Tropper, P. J., & Stark, R. I. (1988). Biologically active corticotropin-releasing hormone in maternal and fetal plasma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 159(4), 884-890. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80162-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80162-5)
- Haluska, G. J., Wells, T. R., Hirst, J. J., Brenner, R. M., Sadowsky, D. W., & Novy, M. J. (2002). Progesterone receptor localization and isoforms in myometrium, decidua, and fetal membranes from rhesus macaques: evidence for functional progesterone withdrawal at parturition. *J Soc Gynecol Investig*, 9(3), 125-136.
- Hapangama, D., & Neilson, J. P. (2009). Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3), Cd002865. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2>
- Hartgill, T. W., Bergersen, T. K., & Pirhonen, J. (2011). Core body temperature and the thermoneutral zone: a longitudinal study of normal human pregnancy. *Acta Physiol (Oxf)*, 201(4), 467-474. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02228.x>
- Huang, R. C. (2018). The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J*, 41(1), 5-8. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.003>
- Johansson, E. D. (1969). Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 61(4), 607-617. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0610607>
- Jones, R. L., Botti, J. J., Anderson, W. M., & Bennett, N. L. (1985). Thermoregulation during aerobic exercise in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 65(3), 340-345.
- 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(5), 556-560. <https://doi.org/10.1038/nm0596-556>
- Katsumata, E., Jaroenporn, S., Katsumata, H., Konno, S., Maeda, Y., Watanabe, G., & Taya, K. (2006). Body temperature and circulating progesterone levels before and after parturition in killer whales (*Orcinus orca*). *J Reprod Dev*, 52(1), 65-71. <https://doi.org/10.1262/jrd.17063>
- Ke, W., Chen, C., Luo, H., Tang, J., Zhang, Y., Gao, W., Yang, X., Tian, Z., Chang, Q., & Liang, Z. (2016). Histone Deacetylase 1 Regulates the Expression of Progesterone Receptor A During Human Parturition by Occupying the Progesterone Receptor A Promoter. *Reprod Sci*, 23(7), 955-964. <https://doi.org/10.1177/1933719115625848>
- Kimpinski, K., Iodice, V., Sandroni, P., Fealey, R. D., Vernino, S., & Low, P. A. (2009). Sudomotor dysfunction in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology*, 73(18), 1501-1506. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf995f>

- Kräuchi, K. (2002). How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? *Clin Auton Res*, 12(3), 147-149. <https://doi.org/10.1007/s10286-002-0043-9>
- Kräuchi, K., & Wirz-Justice, A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol*, 267(3 Pt 2), R819-829. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819>
- Lepock, J. R. (2003). Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int J Hyperthermia*, 19(3), 252-266. <https://doi.org/10.1080/0265673031000065042>
- Lewis, R. B., & Schulman, J. D. (1973). Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet*, 2(7839), 1159-1161. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)92934-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92934-6)
- Liggins, G. C., Fairclough, R. J., Grieves, S. A., Kendall, J. Z., & Knox, B. S. (1973). The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res*, 29, 111-159. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571129-6.50007-5>
- Mallet, M. L. (2002). Pathophysiology of accidental hypothermia. *Qjm*, 95(12), 775-785. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.12.775>
- McCaffrey, T. V., McCook, R. D., & Wurster, R. D. (1975). Effect of head skin temperature on tympanic and oral temperature in man. *J Appl Physiol*, 39(1), 114-118. <https://doi.org/10.1152/jappl.1975.39.1.114>
- McEwan, I. J. (2009). Nuclear receptors: one big family. *Methods Mol Biol*, 505, 3-18. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-575-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-575-0_1)
- McMurray, R. G., & Katz, V. L. (1990). Thermoregulation in pregnancy. Implications for exercise. *Sports Med*, 10(3), 146-158. <https://doi.org/10.2165/00007256-199010030-00002>
- Merlino, A. A., Welsh, T. N., Tan, H., Yi, L. J., Cannon, V., Mercer, B. M., & Mesiano, S. (2007). Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5), 1927-1933. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0077>
- Mesiano, S. (2019). *Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development*. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 256-284.e9. doi:10.1016/b978-0-323-47912-7.
- Mesiano, S., Chan, E. C., Fitter, J. T., Kwek, K., Yeo, G., & Smith, R. (2002). Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(6), 2924-2930. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8609>
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*, 124(3-4), 229-236. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>
- Mitchell, B., Cruickshank, B., McLean, D., & Challis, J. (1982). Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(6), 1237-1239. <https://doi.org/10.1210/jcem-55-6-1237>
- Mitchell, B. F., Challis, J. R., & Lukash, L. (1987). Progesterone synthesis by human amnion, chorion, and decidua at term. *Am J Obstet Gynecol*, 157(2), 349-353. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80169-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80169-2)
- Mittelman-Smith, M. A., Williams, H., Krajewski-Hall, S. J., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (2012). Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen

- modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(48), 19846-19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>
- Mulac-Jericevic, B., Lydon, J. P., DeMayo, F. J., & Conneely, O. M. (2003). Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(17), 9744-9749. <https://doi.org/10.1073/pnas.1732707100>
- Nabenishi, H., & Yamazaki, A. (2017). Decrease in body surface temperature before parturition in ewes. *J Reprod Dev*, 63(2), 185-190. <https://doi.org/10.1262/jrd.2016-097>
- Nakamura, T. J., Moriya, T., Inoue, S., Shimazoe, T., Watanabe, S., Ebihara, S., & Shinohara, K. (2005). Estrogen differentially regulates expression of Per1 and Per2 genes between central and peripheral clocks and between reproductive and nonreproductive tissues in female rats. *J Neurosci Res*, 82(5), 622-630. <https://doi.org/10.1002/jnr.20677>
- Nielsen, B. (1988). Natural cooling of the brain during outdoor bicycling? *Pflugers Arch*, 411(4), 456-461. <https://doi.org/10.1007/bf00587727>
- Nikas, G. (2000). Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology. *Semin Reprod Med*, 18(3), 229-235. <https://doi.org/10.1055/s-2000-12561>
- Obermeyer, Z., Samra, J. K., & Mullainathan, S. (2017). Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *Bmj*, 359, j5468. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5468>
- Olson, D. M., & Ammann, C. (2007). Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci*, 12, 1329-1343. <https://doi.org/10.2741/2151>
- Orshal, J. M., & Khalil, R. A. (2004). Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286(2), R233-249. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00338.2003>
- Partsch, C. J., Sippell, W. G., MacKenzie, I. Z., & Aynsley-Green, A. (1991). The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16-20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(5), 969-974. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-969>
- Pepe, G. J., & Albrecht, E. D. (1995). Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev*, 16(5), 608-648. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-5-608>
- Pieber, D., Allport, V. C., Hills, F., Johnson, M., & Bennett, P. R. (2001). Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod*, 7(9), 875-879. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.9.875>
- Pion, R., Jaffe, R., Eriksson, G., Wqvist, N., & Diczfalusy, E. (1965). STUDIES ON THE METABOLISM OF C-21 STEROIDS IN THE HUMAN FOETO-PLACENTAL UNIT. I. FORMATION OF A BETA-UNSATURATED 3-KETONES IN MIDTERM PLACENTAS PERFUSED IN SITU WITH PREGNENOLONE AND 17-ALPHA-HYDROXYPREGNENOLONE. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 48, 234-248.
- Rabe, T., Hösch, R., & Runnebaum, B. (1983). Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings. *Biol Res Pregnancy Perinatol*, 4(3), 95-102.
- Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*, 34(3), 211-227. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.003>



- Riley, S. C., & Challis, J. R. (1991). Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. *Placenta*, 12(2), 105-119. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90015-8](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90015-8)
- Robinson, J. L., Seal, R. F., Spady, D. W., & Joffres, M. R. (1998). Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr*, 133(4), 553-556. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70067-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70067-8)
- Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, L. F., Kusanovic, J. P., Friel, L. A., & Nien, J. K. (2006). Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11(5), 317-326. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.05.001>
- Romero, R., Scoccia, B., Mazor, M., Wu, Y. K., & Benveniste, R. (1988). Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol*, 159(3), 657-660. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80029-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80029-2)
- Runnebaum, B., Rieben, W., Bierwirth-von, M., & Zander, J. (1972). Circadian variations in plasma progesterone in the luteal phase of the menstrual cycle and during pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 69(4), 731-738. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0690731>
- Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kim, K., Liu, X., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K., & Ishibashi, K. (2000). Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry*, 48(11), 1062-1068. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00912-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00912-4)
- Slater, D., Dennes, W., Sawdy, R., Allport, V., & Bennett, P. (1999). Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J Mol Endocrinol*, 22(2), 125-130. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0220125>
- Soultanakis-Aligianni, H. N. (2003). Thermoregulation during exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 46(2), 442-455. <https://doi.org/10.1097/00003081-200306000-00023>
- Stachenfeld, N. S., Silva, C., & Keefe, D. L. (2000). Estrogen modifies the temperature effects of progesterone. *J Appl Physiol* (1985), 88(5), 1643-1649. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.5.1643>
- Steel, J. H., O'Donoghue, K., Kennea, N. L., Sullivan, M. H., & Edwards, A. D. (2005). Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridisation. *Placenta*, 26(8-9), 672-677. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.003>
- Stephenson, L. A., & Kolka, M. A. (1999). Esophageal temperature threshold for sweating decreases before ovulation in premenopausal women. *J Appl Physiol* (1985), 86(1), 22-28. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.1.22>
- Sund-Levander, M., Forsberg, C., & Wahren, L. K. (2002). Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci*, 16(2), 122-128. <https://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x>
- Tal, R., & Taylor, H. S. (2000). Endocrinology of Pregnancy. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, & D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, 2000-2021
- Tan, H., Yi, L., Rote, N. S., Hurd, W. W., & Mesiano, S. (2012). Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(5), E719-730. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3251>



- Taylor, N. A., Tipton, M. J., & Kenny, G. P. (2014). Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J Therm Biol*, 46, 72-101. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2014.10.006>
- Thomson, A. J., Telfer, J. F., Young, A., Campbell, S., Stewart, C. J., Cameron, I. T., Greer, I. A., & Norman, J. E. (1999). Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod*, 14(1), 229-236.
- Tsai, C. L., Kanosue, K., & Matsumura, K. (1992). Effects of estradiol treatment on responses of rat preoptic warm sensitive neurons to progesterone in vitro. *Neurosci Lett*, 136(1), 23-26. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90638-n](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90638-n)
- Tsai, C. L., Matsumura, K., & Nakayama, T. (1988). Effects of progesterone on thermosensitive neurons in preoptic slice preparations. *Neurosci Lett*, 86(1), 56-60. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90182-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90182-6)
- Tulchinsky, D., & Hobel, C. J. (1973). Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. 3. Early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 117(7), 884-893. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90057-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90057-4)
- Urdl, W. (2012). Endokrinologie der Schwangerschaft. *Gynäkologische Endokrinologie*, 10(3), 153-154. <https://doi.org/10.1007/s10304-012-0472-z>
- Vázquez, F., Rodríguez-Manzaneque, J. C., Lydon, J. P., Edwards, D. P., O'Malley, B. W., & Iruela-Arispe, M. L. (1999). Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *J Biol Chem*, 274(4), 2185-2192. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.4.2185>
- Westphal, U., Stroupe, S. D., & Cheng, S. L. (1977). Progesterone binding to serum proteins. *Ann N Y Acad Sci*, 286, 10-28. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb29402.x>
- Whittle, W. L., Patel, F. A., Alfaidy, N., Holloway, A. C., Fraser, M., Gyomerey, S., Lye, S. J., Gibb, W., & Challis, J. R. (2001). Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. *Biol Reprod*, 64(4), 1019-1032. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.4.1019>
- Wildt, L., & Grubinger, E. (2012). Endokrinologie der Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit. *Gynäkologische Endokrinologie*, 10(3), 155-160. <https://doi.org/10.1007/s10304-012-0484-8>
- Wolfe, C. D., Patel, S. P., Campbell, E. A., Linton, E. A., Anderson, J., Lowry, P. J., & Jones, M. T. (1988). Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 95(10), 997-1002. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06503.x>
- Wong, B. J., & Hollowed, C. G. (2017). Current concepts of active vasodilation in human skin. *Temperature (Austin)*, 4(1), 41-59. <https://doi.org/10.1080/23328940.2016.1200203>
- Yeoh, W. K., Lee, J. K. W., Lim, H. Y., Gan, C. W., Liang, W., & Tan, K. K. (2017). Re-visiting the tympanic membrane vicinity as core body temperature measurement site. *PLoS One*, 12(4), e0174120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174120>
- Young, A., Thomson, A. J., Ledingham, M., Jordan, F., Greer, I. A., & Norman, J. E. (2002). Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod*, 66(2), 445-449. <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.2.445>
- Young, I. R. (2001). The comparative physiology of parturition in mammals. *Front Horm Res*, 27, 10-30. <https://doi.org/10.1159/000061036>

Young, J. C. H. M. R. M. W. (2017). *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017*  
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>

Zakar, T., & Hertelendy, F. (2007). Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol*,  
196(4), 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.005>

# Anlage 1: Dokumentationsbogen Körpertemperatur-Aufzeichnung um den Geburtstermin

Prof. Dr. Ernst-Rainer Weissenbacher

**Daten-Aufzeichnung**  
**Körpertemperatur-Aufzeichnung um den Geburtstermin**

<b>Name der Patientin</b>		<b>errechneter Geburtstermin</b>	
<b>Probanden-Nr.</b>		<b>echter Geburtstermin</b>	
		<b>Wieviele erfolgreiche Schwangerschaft Besonderheit (z.B. Zwillinge)</b>	

Vielen Dank für die Bereitschaft bei unserer Aufzeichnung von Körpertemperatur um den Geburtstermin mitzuwirken. Sie können damit einen großen Beitrag zu Erforschung eines wichtigen Umstandes für die Geburtsvorgang leisten und somit werdenden Müttern in Zukunft eine große Hilfe für ihre Geburt sein.

Wir untersuchen die Änderungen der Körpertemperatur um den Geburtstermin. Bitte messen Sie hierzu **ab 10 Tage vor Ihrem errechnetem Geburtstermin (GT) 5x mal am Tag Ihre Körpertemperatur**. Bitte verwenden Sie hierzu immer das gleiche Messgerät und die gleiche Messstelle z.B. Infrarotthermometer im linken Ohr. Wenn Sie es schaffen würden wir uns auch über weitere Messungen bis zum 5ten Tage nach der Geburt freuen.

Falls sich die Schwangerschaft über den errechneten Geburtstermin verlängert. Benutzen Sie bitte die Nach Geburtstermin (Nach-GT)-Tabelle für die weiteren Aufzeichnung und markieren Sie den Geburtstermin. Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe. Natürlich werden wir Ihre Daten nur anonymisiert auswerten.

**Vor-Geburtstermin-Tabelle**

Zeitpunkt	10 Tage vor GT	9 Tage vor GT	8 Tage vor GT	7 Tage vor GT	6 Tage vor GT	5 Tage vor GT	4 Tage vor GT	3 Tage vor GT	2 Tage vor GT	1 Tag vor GT	Geburtstermin
Ihr Datum											
Aufwachen											
10.00 Uhr											
14.00 Uhr											
18.00 Uhr											
Nachtruhe											

**Nach-Geburtstermin-Tabelle**

Zeitpunkt	1 Tag nach GT	2 Tage nach GT	3 Tage nach GT	4 Tage nach GT	5 Tage nach GT	6 Tage nach GT	7 Tage nach GT	8 Tage nach GT	9 Tage nach GT	10 Tage nach GT	Beispiel
Ihr Datum											36,3 °
Aufwachen											36,8 °
10.00 Uhr											36,7 °
14.00 Uhr											36,5 °
18.00 Uhr											37,1 °
Nachtruhe											36,5 °

| Wer am Tag krank.

# Anlage 2: Dokumentationsbogen Progesteron-Aufzeichnung um den Geburtstermin

Prof. Dr. Ernst-Rainer Weissenbacher

**Daten-Aufzeichnung**  
**Progesteron-Aufzeichnung um den Geburtstermin**

<b>Name der Patientin</b>		<b>errechneter Geburtstermin</b>	<b>Wievierte erfolgreiche Schwangerschaft</b>
<b>Probanden-Nr.</b>		<b>echter Geburtstermin</b>	<b>Besonderheit (z.B. Zwillinge)</b>

Vielen Dank für die Bereitschaft bei unserer Bestimmung Ihres Progesteron-Werts um den Geburtstermin mitzuwirken. Sie können damit einen großen Beitrag zu Erforschung eines wichtigen Unstandes für die Geburtsvorgang leisten und somit werdenden Müttern in Zukunft eine große Hilfe für ihre Geburt sein.

Wir untersuchen die Änderungen des Hormons Progesteron um den Geburtstermin. Bitte entnehmen Sie hierzu **ab 7 Tage vor Ihrem errechnetem Geburtstermin (GT) 1x mal am Tag direkt nach dem Aufstehen eine Speichelprobe. Bitte führen Sie diese Messungen bis zum 2. Tag nach der Geburt durch.**

Unmittelbar vor der Probenentnahme sollten Sie **nicht rauchen, Zähne putzen und keine Speisen oder Getränke - außer Wasser - zu sich nehmen.** Entnehmen Sie bitte das beschriftete Probengefäß (z.B. 1.001.01 - 7 Tage vor Geburtstermin) und einen Trinkhalm in den Mund und geben Sie den Speichel durch den Trinkhalm ins Probenbehälter. Füllen Sie das Probengefäß **mindestens bis zur Hälfte (besser zu 3/4)**, dabei messen Sie nicht den Schaum. Schließen Sie den Deckel des Probengefäßes sorgfältig und entsorgen Sie den Trinkhalm im Hausmüll. **Kontrollieren Sie, ob die Probe eine rötliche Färbung aufweist.** Falls ja, so handelt es sich um Blutbeimengungen (z.B. auf Grund von Zahnfleischbluten). Diese Probe kann nicht benutzt werden. Spülen Sie das Probengefäß gründlich mit Leitungswasser aus und entnehmen Sie nach 5min eine neue farblose Probe.

Wenn Sie die Probe entnommen haben, geben Sie das **sorgfältig verschlossene Probenröhrchen in die durchsichtige Schutzhülle mit Saugelinie**. Danach legen Sie die **Schutzhülle samt Probe(n) in den Tiefkühler**. Wenn Sie alle Proben entnommen haben, verpacken Sie die Proben und bringen Sie sie bitte gekühlt in die Praxis: **PREMIUM MEDIZIN, PROF. WEISENBACHER, NEUHAUSER STRASSE 3A, 80331 MÜNCHEN.**

## Schritt 3/4: Anleitung zur Speichelentnahme

1. **1** Einfügen des Probengefäßes in den Mund
2. **2** Füllen des Probengefäßes mit Speichel
3. **3** Verschluss des Probengefäßes
4. **4** Einlegen des Probengefäßes in die Schutzhülle

<b>Zeitpunkt</b>	7 Tage vor GT	6 Tage vor GT	5 Tage vor GT	4 Tage vor GT	3 Tage vor GT	2 Tage vor GT	1 Tage vor GT	GT	1 Tag nach GT	2 Tage nach GT	3 Tage nach GT
<b>Probennummer</b>	z.B. 1.001.01	z.B. 1.001.02	z.B. 1.001.03	z.B. 1.001.04	z.B. 1.001.05	z.B. 1.001.06	z.B. 1.001.07	z.B. 1.001.08	z.B. 1.001.09	z.B. 1.001.10	z.B. 1.001.11

1.001. steht für Ihre individuelle Probanden-Nr.

## Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken bei:

Meinem Doktorvater Univ. Prof. Dr. med. Weissenbacher, der mir als Mutter von zwei Babys die Möglichkeit zu promovieren gegeben und mich in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Meinem Mitbetreuer Dr. Oliver Pressmar für eine engagierte und persönliche Betreuung und kompetenten Rat.

Herrn Nikolas Ahman vom Verisana Labor Hamburg für die nette Kommunikation und dem Labor Verisana GmbH für die schnell und kompetent durgeführten Speicheluntersuchungen.

Frau Christina Nießl von der LMU für die kompetente Statistikberatung.

Meiner Mutter und Schwiegermutter, die trotz großer Entfernung immer nach Deutschland kamen, um uns bei Betreuung der Kinder zu unterstützen.

Meinem Mann Volodymyr Gramiak, der mich während meines Studiums und meiner Promotion stets unterstützte, anspornte und ohne den die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

### Gramiak, Vita

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

"Änderungen der Körpertemperatur und des Progesterons um den Entbindungstermin und ihr Zusammenhang mit einem spontanen Geburtsbeginn"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Gruenwald, 09.08.2022

---

Ort, Datum

Vita Gramiak

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand