

Aus der Klinik für Gynäkologie und Hochschulambulanz
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Schwangerschaftsverlauf und neonatologisches Outcome von
Kindern bei Patientinnen mit Zustand nach Zervixkarzinom und
radikaler vaginaler Trachelektomie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bich Doan Nguyen

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. A. Schneider
 2. Prof. Dr. H. Lübbert
 3. Prof. Dr. H. Hopp

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
<hr/>	
1 EINLEITUNG	1
<hr/>	
1.1 DAS ZERVIXFRÜHKARZINOM.....	1
1.2 RADIKALE TRACHELEKTOMIE	1
1.2.1 RADIKALE VAGINALE TRACHELEKTOMIE	3
1.2.2 RADIKALE ABDOMINALE TRACHELEKTOMIE	4
1.3 SCHWANGERSCHAFT NACH TRACHELEKTOMIE.....	5
1.4 FRÜHGEBURT	7
1.4.1 DAS NEONATOLOGISCHE OUTCOME VON FRÜHGEBORENEN	8
1.5 ZIELE UND HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	11
2 PATIENTINNEN UND METHODEN	13
<hr/>	
2.1 STUDIENDESIGN	13
2.2 OPERATIONSMETHODE RADIKALE VAGINALE TRACHELEKTOMIE.....	13
2.3 AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMER.....	15
2.3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	16
2.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
2.3.3 ABBRUCHKRITERIEN	17
2.4 DATENSAMMLUNG UND -AUSWERTUNG	17
2.5 ENDPUNKTE.....	18
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNGSVERFAHREN	18
3 ERGEBNISSE	21
<hr/>	
3.1 BESCHREIBUNG DER STUDIENTEILNEHMER	21
3.1.1 SCHWANGERE.....	21
3.1.2 KINDER	22
3.2 KOMPLIKATIONEN DER FRÜHGEBURT LICHEIT	28
3.2.1 MATERNALE MORBIDITÄT UND MORTALITÄT.....	28
3.2.2 PERINATALE MORBIDITÄT	31
3.2.3 INFEKTIONEN UND SEPSIS	37

Inhaltsverzeichnis

3.2.4	STOFFWECHSEL UND KREISLAUF	40
3.2.5	ERNÄHRUNG	42
3.2.6	ATEMWEGE UND BEATMUNG	42
3.2.7	NEUROLOGISCHE MORBIDITÄT	48
3.3	BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT	49
4	<u>DISKUSSION</u>	51
4.1	SCHWANGERSCHAFTS- UND FRÜHGEBURTSRATEN	51
4.2	KOMPLIKATIONEN DER FRÜHGEBURTlichkeit	51
4.2.1	MATERNALE MORBIDITÄT UND MORTALITÄT	51
4.2.2	PERINATALE MORBIDITÄT	52
4.2.3	INFEKTIONEN DES NEUGEBORENEN	57
4.2.4	STOFFWECHSEL UND KREISLAUF	58
4.2.5	ERNÄHRUNG	58
4.2.6	ATEMWEGE UND BEATMUNG	58
4.2.7	NEUROLOGISCHE MORBIDITÄT	59
4.3	BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT	59
4.4	MANAGEMENT DER FRÜHGEBURT NACH RVT	60
4.5	KONKLUSION.....	64
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	66
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	69
	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	VII
	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	VIII

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
AT	Antithrombin
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CP	Zerebralparese (engl. cerebral palsy)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-Reaktives-Protein
EBS	Early Bacterial Sepsis
EGF	Epidermal-Growth-Factor
ELBW	Extreme-Low-Birth-Weight (< 1000 g)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrom
FTMV	Früher totaler Muttermundverschluss
G-CSF	granulocytes-colony stimulating factor
HPV	Humaner Papillomvirus
IL	Interleukin
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
K-ABC	Kaufmann-Assessment Battery for Children
KI	Konfidenzintervall
KOH	Kaliumhydroxid
LBS	Late Bacterial Sepsis
LOS	Length of Stay
MAX	Maximum
MDI	Mental Developmental Index
ME	Median
MIN	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	(steht für) Stichprobengröße

Abkürzungsverzeichnis

NAPH	Nabelschnurarterien-pH-Wert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
OAT	Oligo-Astheno-Teratozoospermie
PASW	Predictive Analytics Software
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PDGF	Platelet-Derived-Growth-Factor
PDI	Psychomotor Developmental Index
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RAT	Radikale abdominale Trachelektomie
RH	Radikale Hysterektomie
ROP	Retinopathia prämaturoorum (engl. retinopathy of prematurity)
RVT	Radikale vaginale Trachelektomie
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte (in der Datenverarbeitung)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SIRS	systematic inflammatory response syndrome
SPSS	Superior Performing Software System
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
VBLS	vorzeitiger Blasensprung
VLBW	Very-Low-Birth-Weight (< 1500 g)

1 Einleitung

1.1 Das Zervixfrühkarzinom

Das Zervixkarzinom stellt das zweithäufigste Malignom bei Frauen weltweit dar und ist der dritthäufigste Grund für Krebsmortalität [77]. Während in Industrieländern die Inzidenz durch optimierte Screening-Verfahren deutlich gesenkt werden kann, ist die Inzidenz in Entwicklungsländern fünfmal höher und die Mortalität zehnmal höher als in Industrieländern [77]. 500.000 Fälle, davon 80 % in Entwicklungsländern, sind weltweit jährlich zu verzeichnen, die meisten von ihnen in einem fortgeschrittenen Stadium und nicht mehr kurativ behandelbar [95]. Pro Jahr erkranken ca. 7000 Frauen in Deutschland am Zervixkarzinom, 1700 Frauen sterben daran. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52,2 Jahren. Mindestens 70% der Zervixkarzinome sind durch eine Impfung gegen High-Risk-HPV-Typen 16 und 18 (humane Papillomviren) verhinderbar [5]. Die Therapie des Zervixkarzinoms richtet sich hauptsächlich nach der Tumorgröße. Der Therapieansatz bei Karzinomen bis FIGO IIB (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, 1994) ist primär operativ. Ab einem FIGO Stadium > IA1 ist die leitliniengerechte Therapie der Wahl bei invasiven Zervixkarzinomen die radikale Hysterektomie und systematische pelvine Lymphadenektomie. Dabei wird der Uterus radikal, das heißt mit dem umliegenden parametranen Gewebe reseziert [5]. Zervixfrühkarzinome sind Zervixkarzinome Stadium IA1 L1, IA2 sowie IB1 bis 2 cm und erfordern eine weniger radikale Herangehensweise [44, 5]. Neben der Tumorgröße spielen bei dieser Einteilung auch andere Faktoren wie Lymphknoten- und Lymphgefäßinvasion sowie die histopathologische Tumordifferenzierung eine Rolle. Kleine Karzinome mit Beteiligung der Beckenlymphknoten gelten als fortgeschrittene Tumore [13]. Patientinnen mit Karzinom des Stadiums IB1 haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 98 % [16].

1.2 Radikale Trachelektomie

Näherungsweise 15 % aller Frauen mit Zervixkarzinom und 45 % aller chirurgisch behandelten Patientinnen bis zum FIGO Stadium IB sind unter 40 Jahre alt und damit potentiell noch im gebärfähigen Alter [14]. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 25 Jahren um 14 Jahre verringert [5]. Eine radikale Hysterektomie (RH) bedeutet einen kompletten Verlust der Gebärfähigkeit für die Patientinnen. Die verlorene Fertilität ist für die Patientinnen von hoher Relevanz, da viele Patientinnen keinen aktuellen Kinderwunsch haben, ihre Fertilität jedoch erhalten möchten. 1994 beschrieb Daniel Dargent erstmals die

Einleitung

Methode der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) bei 28 Patientinnen. Damit eröffnete sich erstmalig eine fertilitätserhaltende operative Therapie für das frühe Zervixkarzinom. Größere Studien zur RVT bei Fertilitätserhalt folgten [23, 24, 56, 44, 94]. Es konnte in diesen Studien bewiesen werden, dass bei den FIGO Stadien IA2 bis IB1 < 2 cm die RVT eine onkologisch sichere Operationsmethode darstellt [24]. Das onkologische Outcome entspricht dem der radikalen Hysterektomie [23, 24, 82, 97]. Lanowska et al. zeigten bei einer Kohorte von 225 Patienten nach RVT die onkologischen Ergebnisse. Acht Patientinnen entwickelten Rezidive, vier Patientinnen verstarben. Die Rezidiv- und Mortalitätsraten nach RVT entsprechen bei tumorfreien Lymphknoten und einem Tumordurchmesser < 2 cm denen nach radikaler Hysterektomie [56]. Im Rahmen des Stagings wird ein Magnetresonanztomographie (MRT)-Screening zur Ermittlung von Tumorgröße und -volumen, Grad der endozervikalen Ausbreitung und Involvierung des Parametriums durchgeführt und damit die Indikationsstellung gesichert [79]. Zwingend erforderlich ist eine chirurgische Evaluation der Lymphknoten im Rahmen eines laparoskopischen Stagings. Bei tumorfreien Lymphknoten erfolgt die Entfernung von zwei Dritteln der Zervix mit einem umliegenden Teil des Parametriums, der Corpus uteri und die Ovarien bleiben erhalten und eine Restzervix von ca. 0,5-1 cm wird mit der Vagina vernäht [84]. Zeigen sich im fixierten Präparat tumorbefallene Resektionsränder, ein endozervikaler Resektionsrand < 5 mm oder ein Tumordurchmesser > 2 cm, wird eine radikale Hysterektomie oder eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt [44]. Eine neoadjuvante Chemotherapie ergänzt durch eine fertilitätserhaltende Operation kann im Rahmen von Studien bei einer Tumorgröße > 2 cm angeboten werden [81, 88, 40]. Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie muss jedoch noch weiter geklärt werden und die Behandlung muss noch durch weitere Daten etabliert werden.

Um den Erfolg der RVT sicherzustellen und keine unnötigen Risiken einzugehen, müssen im Interesse der Patientinnen strenge Patientenselektionskriterien angewandt werden, die unverändert seit Januar 1997 gelten [90, 44]:

1. Wunsch nach fertilitätserhaltender Operation;
2. Keine Fertilitätsminderung anderer Genese und keine präexistente Schwangerschaft;
3. Histopathologisch gesichertes Platten- und/oder Adenokarzinom FIGO IA1 mit lymphovaskulärer Beteiligung (L1), IA2 L0 oder L1V0 bis IB1 L0 oder L1V0 < 2,0 cm;
4. Limitierte endozervikale Ausbreitung (endozervikaler Resektionsrand \geq 0,5 cm);
5. Restzervixlänge \geq 1 cm;

6. Keine Lymphknotenbeteiligung (N0), kein vaskulärer Befall (VO) und/oder keine Fernmetastasen (M0).

1.2.1 Radikale vaginale Trachelektomie

Die operative Behandlung des Zervixkarzinoms geht weit zurück. Während im antiken Griechenland bei Patientinnen mit Zervixkarzinom die Schmerzbehandlung mit pflanzlichen Extrakten im Vordergrund stand, beschrieb schon Ambroise Paré 1652 die zervikale Amputation zur Behandlung eines Zervixkarzinoms. Es war Ernst Wertheim, der 1898 in Wien die unter dem Namen abdominale Wertheim-Hysterektomie bekannte Goldstandard-Therapie des Zervixkarzinoms beschrieb. Sein Lehrer Fredrick Schauta befürwortete den radikalen vaginalen Zugang und legte den Meilenstein für die heute als radikale vaginale Schauta-Hysterektomie bekannte Therapie des Zervixkarzinoms. Über Jahrzehnte wurden Patientinnen in Frühstadien des Zervixkarzinoms radikal hysterektomiert. Nachdem zunächst Novak in Ljubljana 1948 mit seiner Beschreibung eines radikalen vaginalen Zugangs zur alleinigen Zervixdissektion mit Erhalt des restlichen Uterus in Verruf geriet und sich Aburel 1956 in Bukarest erfolglos an einer abdominalen Zervixdissektion versuchte, erkannte schließlich Erich Burghardt 1977 in Graz, dass es nicht nötig ist, in allen Fällen des Zervixfrühkarzinoms den kompletten Corpus uteri zu entfernen und legte damit den Grundstein für die radikale Trachelektomie. Die RVT wurde sodann 17 Jahre später von Daniel Dargent in Lyon beschrieben: dieser führte bei 28 Patientinnen eine radikale vaginale Dissektion der Zervix durch, konservierte den Uterus und führte zur gleichen Zeit eine pelvine Lymphknotendissektion durch [95, 24]. Die operative Methode der RVT wurde von Dargent beschrieben [24]. Im Rahmen der RVT bleibt die Blutversorgung des Uterus durch uterine Gefäße erhalten [54, 107]. Klemm et al. zeigten in prä- und postoperativen Doppleruntersuchungen bei 14 Patientinnen nach RVT, dass keine signifikanten Unterschiede der uterinen Perfusion zur Kontrollkohorte bestehen [54]. Umemura et al. zeigten ebenfalls, dass die uterine Blutversorgung nach RVT nicht gestört ist. 3D-Computertomographie (CT)-gestützt wurde eine veränderte Blutversorgung des Uterus insofern beschrieben, als dass neue ascendierende Gefäßäste der A. uterina die Neozervix nach der RVT versorgen, der Uterus also sogar von einer Neovaskularisation profitiert [107]. Dennoch wird die Blutversorgung der Zervix durch zurückfließende Gefäße intraoperativ unterbrochen. Bedingt durch die Operation werden zwei Drittel der Zervix und ein parametraner Gewebsanteil reseziert. Darin enthalten sind Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenbahnen des autonomen Nervensystems. Die biologische Wirkung dieser veränderten uterinen Blutversorgung und

veränderten Anatomie auf das fetale Wachstum und die plazentare Funktion wurden noch nie untersucht.

Viele Studien haben sich mit der operativen Morbidität der RVT im Vergleich zur RH beschäftigt [15, 9]. Die RVT ist mit einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer und einem niedrigeren Blutverlust sowie weniger Bluttransfusionen assoziiert als die RH. Dennoch ist sie durch lange Operationszeiten und intraoperative Komplikationen gekennzeichnet, die auch durch das noch junge Operationsverfahren und die wenigen Erfahrungen zu erklären sind [23]. Dabei stehen intraoperative Komplikationen wie Ureter-/ oder Blasenschädigungen und Uterusperforationen sowie als postoperative Komplikationen Isthmusstenosen an erster Stelle [95]. Es gibt keine Unterschiede in den Rezidivraten. Diese liegen sowohl bei der Trachelektomie als auch bei der Hysterektomie bei ca. 5 % [80, 15, 23, 56]. Risikofaktoren für Rezidive sind bekanntlich die Tumorgröße, eine lymphovaskuläre Beteiligung und das Vorhandensein eines Adenokarzinoms [90, 96]. Covens et al. postulierten, dass noch andere Kofaktoren wie zum Beispiel tiefe Stromainvasion oder exophytisches Tumorwachstum vorhanden sein müssen, damit eine schlechtere Prognose vorliegt und damit eine Rechtfertigung, Patientinnen die RVT vorzuenthalten, gegeben ist [23]. In einer Studie, in der annähernd die Hälfte aller Patientinnen präoperativ lymphovaskuläre Beteiligung zeigte, hatten laut Beiner et al. nur 5 % der Patientinnen positive Lymphknoten [14]. Lanowska et al. zeigten, dass das parametran Gewebe nur wenige Lymphknoten beherbergt und, dass die Dicke des Parametriums signifikant mit der Anzahl der Lymphknoten in diesem korreliert. Theoretisch könnte eine präoperative Abschätzung des Volumens und der Größe des Parametriums eine reduzierte Radikalität ermöglichen [57].

1.2.2 Radikale abdominale Trachelektomie

Die radikale abdominale Trachelektomie (RAT) ist der radikalen Hysterektomie sehr ähnlich und stellt eine zweite alternative Operationsmethode als Therapie der frühen Zervixkarzinome dar. Insbesondere Chirurgen, die in Beckenchirurgie, jedoch nicht im vaginalen Zugangsweg trainiert sind, können so Patientinnen mit frühen Zervixkarzinomen ebenfalls fertilitätserhaltend operieren. Desweiteren können Einschlusskriterien für eine Trachelektomie mit dieser Operationsmethode ausgeweitet werden. Patientinnen mit deformierter vaginaler Anatomie, Zervixkarzinome bei pädiatrischen Patientinnen, Zervixstümpfe nach subtotaler Hysterektomie, massig exophytische Tumoren mit außergewöhnlichem Tumorausmaß sowie eine ungünstige Lokalisation des Tumors, die eine erhöhte Radikalität und eine offenere Ausräumung erfordern, stellen spezielle Indikationsstellungen für eine RAT dar. Eine limitierte Anzahl von Fallserien

wurde zur radikalen abdominalen Trachelektomie veröffentlicht [6, 108, 74]. Abu-Rustum et al. berichteten von einer RAT bei einer Patientin in der 15. Gestationswoche. Die Patientin wurde in der 39. Schwangerschaftswoche ohne aufsteigende Infektionen oder andere Komplikationen von einem gesunden Kind entbunden [7]. Einstein et al. haben operative und pathologische Outcomes bei 28 Patientinnen mit RVT und 15 Patientinnen mit RAT verglichen. Patientinnen der RAT-Gruppe haben einen größeren Blutverlust, die Operationszeiten sind jedoch kürzer. Die Komplikationsraten in beiden Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich. Die Länge des resezierten Parametriums ist in der RAT Gruppe mehr als doppelt so groß, wobei unklar bleibt, ob der Chirurg entscheidet, eine radikalere Resektion des Parametriums durchzuführen oder eine RAT an sich eine ausgedehntere parametrane Gewebsresektion ermöglicht [25].

1.3 Schwangerschaft nach Trachelektomie

Nicht alle Patientinnen, die sich einer Trachelektomie unterziehen, versuchen auch schwanger zu werden. Laut einem Review von Boss et al., in dem 16 Studien mit 355 Fällen zusammengefasst wurden, tritt nur bei 43 % der Wunsch nach Schwangerschaft auf [18]. Die Ursachen sind vielfältig. Zu nennen sind eine steigende Angst vor Rezidiven sowie die psychologische Belastung der Patientinnen durch die onkologische Diagnose [20, 98]. Außerdem haben viele Frauen keinen Lebenspartner, möchten ihre Gebärfähigkeit jedoch trotzdem erhalten. Es treten sexuelle Funktionsstörungen, zum Beispiel Lubrikationsstörungen und Dyspareunie, auf [75, 98, 111].

Speiser et al. zeigten, dass die Schwangerschaftsraten nach RVT im Gegensatz zu nichtoperierten Patientinnen nicht wesentlich vermindert sind. In früheren Studien, die niedrigere Schwangerschaftsraten aufzeigten, wurden auch Patientinnen ohne aktuellen Kinderwunsch eingeschlossen. Im Kollektiv von Speiser et al. wurden 50 von 76 Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch (65,8 %) schwanger. 136 Patientinnen hatten keinen aktuellen Kinderwunsch, darunter 44 mit prospektivem und 64 mit unsicherem Kinderwunsch. Konzeptionsstörungen treten hauptsächlich bei Patientinnen mit präexistenten Fertilitätsproblemen bzw. bei Patientinnen, die fertilitätsmindernde Kofaktoren wie zum Beispiel Partner mit Oligo-Asthenoteratozoospermie-Syndrom (OAT-Syndrom) aufweisen, auf [99].

Bernardini et al. berichteten von 16 Infertilitätsfällen bei 39 Patientinnen, die versuchten, schwanger zu werden; davon führte er zwölf auf eine RVT zurück [17]. Bei Mathevet et al.

Einleitung

wurden bei neun von zwölf, bei Plante et al. bei drei von sieben infertilen Patientinnen zervikale Faktoren als Ursache angenommen [66, 83]. Mögliche Erklärung für diese beschriebenen erhöhten Infertilitätsraten unter Trachelektomie sind zervikale Faktoren. Die Isthmusstenose, die in bis zu 15 % der Fälle postoperativ diagnostiziert wird, spielt dabei sicherlich eine Rolle. Sie führt zu Menstrualbeschwerden und Hämatometra und bedarf einer operativen Dilatation [90, 92, 89]. Weitaus bedeutender ist jedoch der Verlust der Zervix, der Zervikaldrüsen und damit einhergehend einer ausreichenden Zervixschleimproduktion. Eine reduzierte Schleimproduktion gefährdet eine ausreichende Spermienwanderung und ist somit fertilitätsmindernd [18, 111].

Nach einer radikalen vaginalen Trachelektomie beobachtet man insgesamt sehr gute Schwangerschaftsraten. Es werden Schwangerschaftsraten von 40 bis 80 % erreicht. Mehr als 250 Schwangerschaften wurden nach RVT beschrieben, darunter gelangten 65 % ins dritte Trimenon [15]. Der Schwangerschaftsverlauf ist durch eine vorangegangene Trachelektomie jedoch verkompliziert. Eine reduzierte antibakterielle Mukusproduktion der Zervix bedeutet ebenfalls eine verminderte Schutzbarriere für den Vaginaltrakt. Bakterien können nun leichter in den Genitaltrakt aufsteigen und eine ascendierende genitale Infektion auslösen. Dabei sind insbesondere diejenigen Bakterien gehäuft, die durch Proteasen-, Endo- und Exotoxinbildung die fetalen Membranen zur Produktion von Interleukinen und Phospholipase A2 und C anregen. Diese Mediatoren führen zur Auslösung der Prostaglandinkaskade und Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen, welche schließlich für die Struktur- und Gewebeveränderungen der Amnionmembran verantwortlich gemacht werden und zu einem vorzeitigen Blasensprung (VBLS) führen [35]. Der vorzeitige Blasensprung kann ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) von Mutter und Fetus auslösen und in einer Frühgeburt münden [83, 92]. Shepherd et al. und Pareja et al. postulierten die Cerclage als Infektionsherd für ein AIS, da sich am Cerclagefaden Bakterien gut einlagern und vermehren können [96, 28]. Während die Fehlgeburtenrate im ersten Trimenon der Rate in der Normalpopulation entspricht, sind sowohl die Rate der Fehlgeburten im zweiten Trimenon (8-10 %, Normalpopulation 3-5 %) als auch die Frühgeburtenrate nach RVT (28 %, Normalpopulation 9-12 %) verdoppelt [14, 80, 49]. Die Größe des zurückbleibenden Zervixstumpfes scheint entscheidend für das Auftreten eines VBLS zu sein [92, 47].

Viele Studien zu Schwangerschaften nach RVT sind durchgeführt worden. Nie zuvor wurde jedoch die perinatale Morbidität und Mortalität sowie das neonatologische Outcome bei Patientinnen nach RVT untersucht. Die biologischen Auswirkungen einer veränderten Anatomie

und veränderten uterinen Blutversorgung auf das fetale Wachstum wurden noch nie untersucht. Außerdem bleibt die Frage nach der maternalen Morbidität und Mortalität sowie die Klärung, ob die geborenen Kinder das Risiko der Frühgeburtlichkeit alleine tragen oder ob ein weiteres Risiko bedingt durch die Operationsmethode hinzukommt.

1.4 Frühgeburt

Eine Frühgeburt bezeichnet eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. In Europa wird die Frühgeburtsrate auf 5-9 %, in den USA auf 12-13 % geschätzt [33]. Die Zahl der Frühgeburten ist gemäß Daten aus den USA in den letzten 20 Jahren um 30 % gestiegen (von 9,5 % auf 12,5 %) [4]. Im Jahre 2001 kamen in Deutschland ca. 730.000 Kinder auf die Welt, davon ca. 9.500 vor der 32. Schwangerschaftswoche. Das entspricht einem Anteil an allen Lebendgeborenen von 1,3 %. Ca. 1.200 Kinder wurden vor der 26. Schwangerschaftswoche geboren (Anteil 0,19 % der Lebendgeborenen) [86]. Frühgeburten sind für 75 % der perinatalen Mortalität verantwortlich. Obwohl die meisten Neugeborenen durch ein verbessertes perinatales Management überleben, ist das Risiko für Spätfolgen wie neurologische, respiratorische oder gastrointestinale Komplikationen immer noch unverändert [68, 62, 41]. Dabei sind vor allem die sehr kleinen Frühgeborenen (Very-Low-Birth-Weight infants, VLBW, d.h. mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g) und die extrem kleinen Frühgeborenen (Extreme-Low-Birth-Weight infants, ELBW, d.h. mit einem Geburtsgewicht unter 1000g) im Hinblick auf neurologische Spätfolgen und das neurologische Outcome stark gefährdet. Unter den Neugeborenen mit einem Gestationsalter vor der 28. SSW hatten im Jahr 2001 17,4 % eine höhergradige Hirnblutung Grad 3 oder 4 (IVH, Intraventrikuläre Hämorrhagie) und 6,2 % eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL). 15,8 % aller Lebendgeborenen unterhalb der 28. SSW hatten eine Retinopathia prämaturoorum Grad 3+ (ROP) [86]. Trotz des Wissens um die Risikofaktoren für eine Frühgeburt steigt die Rate immer weiter - um 30 % in den letzten 25 Jahren [68]. Die Frühgeburt ist ein komplexer Vorgang, der multifaktoriell bedingt und ätiologisch heterogen ist und daher eine Therapie oder Prävention verkompliziert. Es lassen sich grundsätzlich drei Gruppen unterscheiden: erstens die durch medizinische (fetale oder maternale) Indikationen eingeleitete iatrogene Entbindung, zweitens die durch spontane vorzeitige Wehen ausgelöste Frühgeburt mit intakter Blase und drittens die Frühgeburt durch vorzeitige Ruptur der Fruchtblase. In den beiden zuletzt genannten Fällen spricht man von einer spontanen Frühgeburt. Sie kann durch maternalen oder fetalen Stress entlang der hypothalamisch-hypophysären Achse, aufsteigende genitale Infektionen gefolgt von einer preterm premature rupture of membranes

Einleitung

(pPROM), uteroplazentäre Ischämie oder Hämorrhagie ausgelöst werden. Auch Mehrlingsgravidität (uterine overdistension), Nikotinabusus, schlechter Ernährungsstatus der Mutter, Autoimmunreaktionen mit der Bildung von Antikörpern und Cytokinen sowie zervikale Insuffizienz können zu einer frühzeitigen Entbindung führen. Ethnische, sozioökonomische und genetische Ursachen spielen ebenfalls eine Rolle bei der Auslösung einer Frühgeburt. Diese sind momentan jedoch noch Grundlage der Forschung [33]. Alle diese Faktoren führen schließlich zu einer systemischen Inflammation, d.h. einer Aktivierung von Mediatoren wie z.B. Prostaglandin, Epidermal-Growth-Factor (EGF) und Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF), die ihrerseits zu einer Aktivierung des Myometriums sowie von Matrixmetalloproteinasen führen, durch die es schließlich zur Degradation des Extrazellularraumes kommt. Biomarker wie zum Beispiel fetales Fibronectin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), C-Reaktives-Protein (CRP), Thrombin-Antithrombin (AT) -Komplex, Relaxin, Interleukin 6, Interleukin 1B und Interleukin 8 wurden bereits identifiziert. Ihre Rolle in der Prävention und Intervention ist jedoch auch in Bezug auf Rassendisparität noch unklar [68, 106, 35].

1.4.1 Das neonatologische Outcome von Frühgeborenen

Eine Behinderung von Frühgeborenen wird definiert als das Auftreten einer Zerebralparese (cerebral palsy, CP), einer kognitiven Entwicklungsverzögerung und/oder visuellen sowie auditorischen Beeinträchtigungen bis hin zu Blind- und Taubheit [64]. Um solche Beeinträchtigungen zu quantifizieren, sie vergleichbar und objektivierbar zu machen und Vorhersagen über das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einer Risikogruppe machen zu können, wurden Scores entwickelt. Sie quantifizieren die Schwere einer Erkrankung. Die Bestimmung von Scores an definierten Patientenkollektiven im Voraus macht es möglich, Gruppen mit ähnlichen Risikoprofilen zu vergleichen oder individuelle Aussagen über Prognosen von Risikokindern zu treffen. Es ist dabei wichtig, Scores früh genug zu erheben, um mögliche Risikokinder möglichst früh zu erfassen. Während eines Follow-up von 2 Jahren können bereits ernsthafte neurologische Beeinträchtigungen identifiziert werden [64]. Die am häufigsten zu findende Beeinträchtigung bei Frühgeborenen gemessen nach 2 Jahren ist die CP. Sie tritt bei 8-10 % aller VLBW auf - mit steigender Tendenz bei ELBW und sinkendem Gestationsalter. Außerdem werden bei VLBW niedrige Entwicklungsscores, die auf eine schwer verzögerte neurokognitive und mentale Entwicklung hinweisen, vorgefunden, auch wenn teilweise unklar bleibt, inwiefern diese Scores spätere kognitive Funktionen vorhersagen können oder ob eine verlässliche Korrelation zu späteren schulischen oder beruflichen Leistungen besteht. Ernste Beeinträchtigungen des Hörens und Sehens werden selten berichtet und haben eine geringe

Einleitung

Prävalenz bei Frühgeborenen innerhalb der ersten 2 Jahre. Weniger seltene Beeinträchtigungen wie die Retinopathia prätermorum (ROP) existieren, können jedoch durch gezielte Lasertherapie behandelt werden und führen nicht zwingend zu einem späteren Defizit. Außerdem ist bei Frühgeborenen im 2-Jahres-Follow-up gehäuft mit einer Sprachentwicklungsverzögerung zu rechnen [64]. Das Geburtsgewicht, der Apgar-Wert oder das Gestationsalter wurden zur Risikostratifizierung genutzt. Zur Vorhersage der Langzeitmorbidity des Frühgeborenen jedoch sind diese Parameter nicht sensitiv und durch das perinatale Management und die Intensivmedizin nicht mehr aussagekräftig genug. Im Rahmen des Apgar-Wertes werden die Herzfrequenz, die Atemtätigkeit, der Muskeltonus, die Gesichtsfarbe sowie die Reflexerregbarkeit eines Neugeborenen beschrieben und evaluiert. Jede Qualitätsausprägung erhält einen Punktwert zwischen 0 und 2. Je nach postnatalem Zustand erhält das Neugeborene einen Gesamtindex, der mindestens 0 und maximal 10 beträgt [11, 12]. Der Apgar-Wert ist hilfreich für eine unmittelbare Beurteilung der perinatalen Morbidity und Mortality, hat jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich späterer Todesfälle und neurokognitiver Beeinträchtigungen [110, 48, 63]. Hilfreich ist hierfür jedoch der BSID (Bayley Scales of Infant Development). Der BSID wird bei Hochrisikokindern sowie Frühgeborenen zwischen 0 - 42 Monaten erhoben und liegt im Konfidenzintervall (KI) 84-116 (Standardabweichung (SD) 16, Mittelwert (MW) 100). Dabei werden ein mentaler Entwicklungsindex (engl. Mental Developmental Index, MDI), ein psychomotorischer Entwicklungsindex (engl. Psychomotor Developmental Index, PDI) und ein Verhaltensindex unterschieden. Ein Wert unter 85 (einfach verringerte Standardabweichung) wird als leicht verzögerte Entwicklung, ein Wert unter 69 (zweifach verringerte Standardabweichung) als schwer verzögerte Entwicklung bezeichnet [42].

Das neonatologische Outcome wird von vielen Faktoren beeinflusst. Neben dem Auftreten von Faktoren, die die intrauterine Versorgung beeinflussen, sind die perinatale Morbidity, Komplikationen der Frühgeburtlichkeit als auch Nebenwirkungen der nötigen Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel einer Beatmung entscheidende Einflussfaktoren auf das Outcome. Die häufigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind neben der fetalen Lungenunreife und einer daraus resultierenden notwendigen Beatmung Infektionen und Hirnblutungen. Außerdem verschlechtern gesundheitliche Faktoren der Mutter wie ein Hypertonus, Gestationsdiabetes, Nikotinabusus oder spätes Alter bei Schwangerschaft das neonatologische Outcome [19]. Das Amnioninfektionssyndrom und die Chorioamnionitis sind Risikofaktoren für die perinatale Morbidity und eine CP [112]. Neugeboreneninfektionen und

Einleitung

Sepsis führen zu einem häufigeren Auftreten von CP, einem niedrigeren MDI und PDI sowie visuellen Beeinträchtigungen [100]. Bei Jungen fanden sich nachweislich schlechtere Outcomes und häufiger eine CP [58, 112]. Die antenatal zur Lungenreifung eingesetzten Steroide haben einen positiven Effekt auf das neonatologische Outcome [112]. Eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und eine höhergradige intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) vom Grad 3-4 sind Risikofaktoren für eine hochgradige Entwicklungsverzögerung im Schulalter [73, 112]. Ein hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus (PDA) kann das neonatologische Outcome negativ beeinflussen. Frühe Indomethacin-Gabe kann im short-term benefit die Rate an PDAs und schweren IVHs reduzieren und die Notwendigkeit einer operativen Ligatur des PDA verhindern. Es zeigte sich jedoch keine Verbesserung der Mortalität und des neonatologischen Outcomes nach 18 bis 36 Monaten [30, 31]. Auch die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist ein typischer Risikofaktor für ein schlechtes neurologisches Outcome [73]. Sie verzögert den oralen Nahrungsaufbau und ist damit ein weiterer Risikofaktor für eine nosokomiale Infektion. Ein enteraler Nahrungsaufbau beginnend in der ersten Lebenswoche gilt jedoch als protektiv, ebenfalls die Gabe von Muttermilch [112]. Neubauer et al. zeigten, dass eine parenterale Ernährung, die länger als 6 Wochen andauert, ein Risikofaktor für das Lernen im Schulalter ist [73]. Laut Laptook et al. haben fast 30 % der ELBW trotz eines normalen Schädelultraschalls eine CP oder einen MDI 70. Dabei sind das Vorhandensein eines Pneumothorax, eine lange mechanische Ventilation und der niedrige Bildungsstatus der Mutter Risikofaktoren für dieses gegensätzliche Outcome [58]. Hypoglykämien, das Auftreten von Neugeborenenkrämpfen und eine lange mechanische Ventilationsdauer (länger als 14 Tage) sind wichtige Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen im Schulalter [73]. Das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), nach *Garland* definiert als ein zusätzlicher Sauerstoffbedarf bis zur 36. SSW, gilt als Risikofaktor für einen niedrigen PDI. Dabei werden Assoziationen zwischen dem Gebrauch systemischer Steroide und einem verlängerten Bedarf an Sauerstoff festgestellt. Ein chronischer Sauerstoffbedarf führt zu Hypoxie und erschwert die neuronale Organisation und Myelinisierung [112]. Eine mechanische Beatmung von länger als 14 Tagen ist ein Risikofaktor für eine schlechte neurologische Entwicklung [73]. Die Retinopathia prämaturoorum (ROP), die mit einem langen Sauerstoffbedarf in Zusammenhang steht, ist ein zusätzlicher Risikofaktor für eine Erblindung [58]. Schließlich spielen ebenso sozioökonomische Faktoren, Ethnizität sowie maternale Bildung und Familienstand zum Zeitpunkt der Geburt eine signifikant entscheidende Rolle. Elgen et al. zeigten aber bei einer Kohorte von VLBW, dass keine signifikante Bedeutung zwischen den perinatalen Parametern und dem neurokognitiven Outcome der Kinder im Alter

von elf Jahren besteht [26, 58, 112]. Schließlich ist auch die Aufenthaltsdauer in der Intensivstation und die Gesamtdauer des Aufenthaltes (LOS) auf der Neonatologie ein entscheidender Risikofaktor für ein schlechtes Outcome.

1.5 Ziele und Herleitung der Fragestellung

Die Frühgeburtenrate ist bei Patientinnen mit Zustand nach Trachelektomie erhöht. Der Schwangerschaftsverlauf scheint nach RVT verkompliziert zu sein [49, 111]. Die Bedeutung der peri- und postnatalen Relevanz der RVT für die Kinder ist in Studien jedoch noch nie untersucht worden.

Ziel dieser Studie ist es, das neonatologische Outcome nach Trachelektomie mit dem neonatologischen Outcome eines Kontrollkollektivs an Frühgeborenen ohne vorangegangene Trachelektomie zu vergleichen. Es soll gezeigt werden, dass die motorische und mentale Entwicklung der Frühgeborenen nach RVT im Vergleich zum Kontrollkollektiv unverändert ist. Während bisher nur Daten zum Schwangerschaftsmanagement und zu Schwangerschaftsausgängen nach RVT existieren, ist das Ziel dieser Arbeit, das neonatologische Outcome der geborenen Kinder nach RVT zu beschreiben. Anhand der Wertung von Parametern und typischen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie PDA, NEC, BPD, IVH, PVL, ROP und dem Auftreten von Hypoglykämien, Krampfanfällen, Infektionen, Hirnblutungen, chronischer Lungenkrankheit und Lungenunreife können zum ersten Mal Aussagen zur allgemeinen Krankheitsschwere mit Bezug zu möglichen hirnorganischen Schäden getroffen werden. Somit kann das Risiko für das spätere Outcome der Kinder nach RVT, zum Beispiel im Schulalter, abgeschätzt werden. Anhand der Auswertung der Dauer von Therapiemaßnahmen wie beispielsweise einer langen Beatmung oder Sauerstoffzufuhr können spätere Komplikationen wie ROP oder BPD abgeschätzt werden. Außerdem soll der MDI (KI 84-116) zur Quantifizierung des mentalen Entwicklungszustandes der Risikokinder genutzt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, das neonatologische Outcome von Frühgeborenen der RVT-Gruppe im Vergleich zu Frühgeborenen der Nicht-RVT-Gruppe anhand des MDI, oben genannter Items sowie dem Auftreten von Komplikationen der Frühgeburtlichkeit im Verlauf eines Krankenhausaufenthaltes zu erläutern, um für zukünftig erkrankte Patientinnen eine verbesserte Risikostratifizierung und Eingrenzung des Outcomes vornehmen zu können. Eine Vorhersehbarkeit von möglichen Komplikationen kann das prä- und perinatale Management verbessern, nachhaltig Schwangerschaftsrisiken vermindern und gleichzeitig den Patientinnen

Einleitung

eine verbesserte Risiko- und Nutzenabwägung vor der Therapieentscheidung zum Gebärmuttererhalt ermöglichen.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Studie ist als klinische Fall-Kontrollstudie konzipiert. Die Daten zur Schwangerschaft und zum neonatologischen Outcome werden prospektiv erfasst.

2.2 Operationsmethode Radikale Vaginale Trachelektomie

Präoperativ erfolgt eine histologische Sicherung des Karzinoms per Probebiopsie bzw. per Konisation. Nach genauer Einteilung in das Tumorstadium und bei Erfüllung der Einschlusskriterien zur RVT (siehe Kapitel 1.2 und 2.3) kann die radikale Trachelektomie angeboten werden. Ein Schwangerschaftstest wird präoperativ zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt. Eine radikale vaginale Trachelektomie wird bei Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung über Nutzen und Risiken der Therapie wird die radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie unter Zustimmung der Patientinnen vereinbart und geplant. Eine reine Sentinel-Lymphonodektomie kann im Rahmen von Studien bei kleinen Karzinomen mit den Patientinnen besprochen werden. Die zu operierende Patientin wird in Intubationsnarkose versetzt. Anschließend erfolgen eine Lagerung der Patientin in Rückenlage mit Beinpolsterung sowie die Narkoseuntersuchung. Der Operateur legt zunächst den transurethralen Dauerkatheter. Die Patientin wird steril abgewaschen und das Operationsgebiet wird zur orientierenden Inspektion und zum laparoskopischen Staging steril abgedeckt. Es schließen sich die subumbilikale Hautinzision und ein suffizientes Anlegen des Pneumoperitoneums an. Nach Einbringen des 10 mm-Trokars und der Optik am Nabel folgen ein Rundumblick und die Dokumentation des Bauchsitus mit besonderer Aufmerksamkeit auf Leber und Diaphragma. Nun wird die Patientin zur besseren Sicht des Unterbauchsitus in Kopftieflage gebracht und drei 5mm-Trokare werden in Unterbauchmitte sowie rechts und links im Unterbauch angelegt. Außerdem wird ein 10 mm-Trokar subcostal im linken Oberbauch platziert. Es erfolgt eine Inspektion des kleinen Beckens und des Douglas'schen Raumes auf der Suche nach möglichem Tumordurchbruch. Erweist sich das kleine Becken als unauffällig und besteht kein Verdacht auf eine intraabdominelle Tumoraussaat, kann das laparoskopische Staging begonnen werden. Es wird Douglasflüssigkeit bzw. eine Lavage zur zytologischen Untersuchung entnommen. Auf der rechten Seite unterhalb des Lig. rotundum und lateral des Lig. infundibulopelvicum werden das Peritoneum gespalten, der retroperitoneale Raum eröffnet und die pararektale und paravesikale Grube eröffnet. Nun

Patientinnen und Methoden

werden die iliakalen externen, obturatoren und präneuralen Lymphknoten en bloc geborgen. Es muss eine repräsentative Anzahl Lymphknoten entnommen werden. Diese werden im Schnellschnitt untersucht. Auf der linken Seite wird identisch vorgegangen. Alternativ kann im Rahmen von Studien bei Patientinnen mit kleinen Karzinomen auch eine Entnahme nach Sentinelkonzept durchgeführt werden. Bis zum Eintreffen der Schnellschnittergebnisse wird nun die Harnblase aufgefüllt und von der Uterus- und Zervixvorderwand von suprazervikal bis in das Niveau der vorderen Scheidenwandung und des vesikouterinen Raumes präpariert. Bei Bestätigung von tumorfreien Lymphknoten im Schnellschnitt erfolgt die Umlagerung zum vaginalen Teil der Operation. Erweisen sich die pelvinen Lymphknoten als tumorbefallen, wird von einer RVT abgesehen und es erfolgt eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie mit anschließender primärer Radiochemotherapie.

Von vaginal wird nun eine gerade ausreichend große Scheidenmanschette mit sechs scharfen Kocherklemmen gefasst. Nach Unterspritzung mit Xylocithin-Adrenalin-Lösung wird die Scheidenmukosa im Uhrzeigersinn monopolar inzidiert. Es erfolgt die Dissektion der vesikovaginalen und rektovaginalen Septi für eine ausreichende Scheidenmanschette. Die Scheidenmanschette wird mit einer fortlaufend überwandelnden Naht bei 3 Uhr und 9 Uhr verschlossen und es werden sechs Mäusezahnklemmen angesetzt. Instrumente und Handschuhe werden gewechselt. Es werden der Douglasraum sowie das rektovaginale Septum eröffnet. Nachdem dies geschehen ist, werden die Rektumpfeiler isoliert, das Peritoneum über den Rektovaginalligamenten inzidiert und das Rektum nach dorsal auf beiden Seiten abgeschoben. Anschließend wird das laparoskopisch bereits von suprazervikal vorpräparierte vesikovaginale Septum eröffnet. Die Scheidenhaut wird bei 1 Uhr und 3 Uhr linksseitig gefasst und entlang der Scheidenfaszie präpariert. Der paravesikale Raum wird erreicht und der Ureter wird mithilfe des manuellen Tastens und Anklickens (Click-Manöver) identifiziert. Der infraureterale Blasenpfeiler wird bis zu der nun zunächst festgelegten Resektionsgrenze an der Zervix durchtrennt und ligiert. Der Ureter wird vorsichtig isoliert und nach kranial lateral abgeschoben. Auf der anderen Seite erfolgt ein identisches Vorgehen. Es sollte nun auf beiden Seiten gelingen, in drei Schritten den medialen Anteil des Sakrouterinligamentes und den medialen unteren Anteil der Pars vasculosa des Lig. cardinale abzusetzen. Dabei wird der Ramus descendens der A. uterina auf beiden Seiten durchtrennt. Nachdem das parametranes Gewebe reseziert ist, werden zwei Drittel der Zervix auf Höhe des Isthmus uteri mit einem Skalpell abgesetzt. Es bleibt eine Restzervixlänge von circa 10 mm. Ein kleines, noch sichtbar vorstehendes endozervikales Stück

kann als Nachresektat entnommen werden. Eine endozervikale Kürettage kann erfolgen. Kleinere Blutungen an der Schnittwunde werden bipolar koaguliert, ein Einmalkatheter wird in den Zervikalkanal gelegt und angenäht. Anschließend wird eine permanente Cerclage mit einem Seralene-Faden angelegt. Die Readaptation der Scheide auf den Restzervixstumpf mit Einzelknoten wird durchgeführt. Zum Schluss wird die Naht der Kolpotomie nach beiden Seiten durchgeführt. Der vaginale Teil ist damit beendet, die Scheide wird desinfiziert. Bei der anschließenden rektalen Untersuchung sollte sich ein unauffälliger Befund finden. Beim Wiedereinsetzen des transurethralen Dauerkatheters sollte sich reichlich klarer Urin entleeren. Schließlich wird die Patientin zur Re-Laparoskopie zurückgelagert. Bei der Re-Laparoskopie sollten sich ein blutrockener Situs und das Ausmaß der parametranen Gewebsresektion darstellen. Die Harnblase wird aufgefüllt und ein suprapubischer Katheter wird unter Sicht eingelegt. Kleinere Blutungen sollten koaguliert werden [24, 44].

2.3 Auswahl der Studienteilnehmer

Nach Erstellen eines Ethikantrages und Vorstellen der Studie bei der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte konnte eine Genehmigung zur Durchführung der Studie eingeholt werden. Es erfolgte ein Gespräch mit der statistischen Abteilung der Charité Mitte im Vorfeld. Bei allen Patientinnen, die eine Trachelektomie zwischen 03/95 und 02/08 erhielten (Stand 09.09.2009, n = 154), wurden Daten zur Schwangerschaft erfasst.

Tabelle 1: Tumorstadium und Tumorentität von 154 Patientinnen nach RVT von 1995 – 2008

n	154
Alter, MW (SD, Bereich)	37,4 (4,7; 24 – 52)
Stage, n (%)	
IA1	24 (15,6 %)
IA2	38 (24,7 %)
IB1	92 (59,7 %)
Histologischer Typ, n (%)	
Plattenepithelkarzinom	110 (71,4 %)
Adenokarzinom	41 (26,6 %)
Mischkarzinome	3 (1,9 %)

Die Patientinnen wurden telefonisch sowie schriftlich kontaktiert und über Durchführung, Sinn und Zweck sowie Ziele der Studie informiert. Dazu erhielten die Patientinnen eine schriftliche Patienteninformation, die nochmals persönlich erläutert wurde. Jene Patientinnen, die eine

Teilnahme an der Studie bewilligten, unterschrieben eine Einwilligungserklärung zur Verwendung persönlicher Daten. Daten zu Neugeborenen für die Kontrollgruppe wurden aus dem Charité-eigenen Patientenkollektiv der Klinik für Neonatologie entnommen. Dabei wurden Neugeborene entsprechend der festgelegten Matchkriterien Gestationsalter der Kinder und Alter der Mutter bei Geburt gesucht und paarweise mit den Neugeborenen nach RVT gematcht. Nur Daten von Kindern, die durch eine Sectio geboren wurden, wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Zwillinge wurden mit Zwillingen gematcht. Lagen Grunderkrankungen der Mutter vor oder wurde sie zuvor im Uterus- und/oder Zervixbereich operiert, wurde der Kontrollproband nicht eingeschlossen. Neugeborene aus der Kontrollgruppe, die nicht neonatologisch versorgt wurden, wurden aus der Klinik für Geburtshilfe Charité Campus Mitte rekrutiert.

2.3.1 Einschlusskriterien

Fallgruppe:

- Patientinnen der Charité Frauenklinik Campus Mitte mit Zustand nach Zervixkarzinom FIGO IA1 mit lymphovaskulärer Beteiligung (L1), IA2 L0 oder L1V0 bis IB1 L0 oder L1V0 < 2 cm
- Patientinnen mit Zustand nach RVT
- Patientinnen mit erfolgter Schwangerschaft und/oder Geburt nach RVT und deren durch Sectio geborene Kinder
- Vorhandene Bereitschaft und Wille zur Studienteilnahme
- Ausgefüllte und unterschriebene schriftliche sowie mündliche Einwilligungserklärung

Kontrollgruppe:

- Patientinnen ohne operative Vorbelastung der pelvinen Region in der Anamnese
- Durch Sectio entbundene und nach Schwangerschaftswoche gematchte Früh- und Neugeborene
- Vorhandene Bereitschaft und Wille zur Studienteilnahme

Eingeschlossen wurden Patientinnen der Charité Frauenklinik Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin mit Zustand nach Zervixkarzinom FIGO IA1 mit lymphovaskulärer Beteiligung (L1), IA2 L0 oder L1V0 bis IB1 L0 oder L1V0 < 2 cm und Zustand nach RVT sowie Patientinnen mit Geburt nach Trachelektomie und deren durch Sectio geborene Kinder. Es wurden die Bereitschaft und der Wille zur Studienteilnahme sowie ausgefüllte und

unterschiedene sowie mündliche Einverständniserklärungen vorausgesetzt. Für die Kontrollgruppe wurden durch Sectio geborene Früh- und Neugeborene von Müttern ohne operative Belastung in der Anamnese eingeschlossen.

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme
- Fehlen der Kontaktadressen durch Umzug
- Zustand nach Hysterektomie nach erfolgter RVT in der Vergangenheit ohne vorherige Schwangerschaft
- Tod der Patientin
- Vaginaler Entbindungsmodus der Kontrollgruppe
- Voroperationen der Kontrollprobandinnen in der Anamnese

Ausgeschlossen wurden alle Probandinnen, die ablehnten, an der Studie teilzunehmen oder jene, deren Kontaktadressen durch Umzug nicht mehr zur Verfügung standen und die somit nicht mehr über ihre Teilnahme an der Studie befragt werden konnten. Patientinnen, die sich nach bereits erfolgter RVT im Verlauf für eine Hysterektomie entschieden oder diese durchführen lassen mussten sowie diejenigen, die an einem Zervixkarzinom verstarben, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

2.3.3 Abbruchkriterien

- Wunsch der Patientin
- Rückzug der Einverständniserklärung der Patientin

2.4 Datensammlung und -auswertung

In einem Zeitraum von 14 Monaten wurden vom 15. Oktober 2009 bis zum 21. Dezember 2010 Daten zum Schwangerschaftsverlauf nach RVT und zum neonatologischen Outcome bei Frühgeborenen nach RVT ausgewertet. Hierzu wurden RVT-Patientinnen, zwischen März 1995 und Februar 2008 in Berlin und Jena operiert, sowohl mündlich als auch schriftlich zur Schwangerschaft und perinatalen Morbidität und Mortalität befragt. Es wurden zunächst Kontakte der behandelnden Ärzte (Gynäkologen, Pädiater), der Entbindungsklinik und der neuropädiatrischen Zentren erfragt und gesammelt. Patientinnen wurden nach aktuellem und prospektivem Kinderwunsch befragt. Durch telefonische und schriftliche Befundanforderungen bei behandelnden Ärzten, neuropädiatrischen Zentren sowie Mitarbeitern der Klinikarchive konnten umfangreich Daten zu Schwangerschaft, Geburt, stationären Aufenthalten und

Informationen zu neonatologischer Versorgung gesammelt werden. Die klinischen Befundberichte und Kopien der Geburtsakten wurden gesammelt. Durch intensiven Kontakt mit den Patientinnen und Austausch aktueller Informationen wurde der Datenbestand stetig aktualisiert.

Daten zu den Kontrollkindern wurden aus dem Charité-eigenen Patientenkollektiv der Klinik für Neonatologie und der Klinik für Geburtshilfe Campus Mitte gesammelt. Sie stammen aus dem Charité-internen Business Softwareprogramm SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung) und wurden gesammelt und abgespeichert.

Mithilfe von PASW (Predictive Analytics Software) Statistics 18.0 (ehemals SPSS) von Microsoft für Windows wurden die Daten der Fall- und Kontrollgruppe elektronisch tabellarisiert und aufgearbeitet. Dabei wurden Daten der Fall- und der Kontrollgruppe in zwei getrennten Tabellen gesammelt und bearbeitet.

2.5 Endpunkte

Wir untersuchten die Daten der Neugeborenen im Gesamtkollektiv und im Kontrollkollektiv sowie das neonatologische Outcome bezüglich folgender drei Untergruppen:

- Frühgeborene unter der 32. SSW
- Frühgeborene unter der 37. SSW
- Neugeborene nach der 37. SSW

Herausgestellt werden sollte das neonatologische Outcome im Vergleich zu Früh- und Neugeborenen gleichen Gestationsalters. Außerdem sollte das Risikoprofil von VLBW und ELBW in dieser Risikogruppe dargestellt werden.

Dabei lautete die Haupthypothese, dass kein Unterschied in der Entwicklung von Frühgeborenen nach RVT und Frühgeborenen der Normalpopulation zu erwarten ist. Dazu sollten neben der Auswertung der Häufigkeit, dem Auftreten von Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und deren Bezug zu hirnorganischen Schäden vor allem die Apgar-Werte nach einer, fünf und zehn Minuten sowie der BSID, hierunter insbesondere der MDI, hinzugezogen werden. Die Nebenhypothesen lauteten, dass die maternale Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Müttern Frühgeborener nicht erhöht ist und die fetale Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Frühgeborenen nicht erhöht ist.

2.6 Statistische Auswertungsverfahren

Zur statistischen Analyse der Daten wurde PASW Statistics 18.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Alle Daten der RVT-Patientinnen und die der gematchten

Kontrollpatienten sowie Daten der RVT- und Nicht-RVT-Kinder wurden in einer SPSS-Datei pair-matched gesammelt und ausgewertet.

Es wurden sowohl kategoriale als auch quantitativ stetige Daten deskriptiv ausgewertet. Kategoriale Daten werden mit einer Häufigkeitstabelle und einem einfachen Balkendiagramm dargestellt. Es wurden Histogramme zur Abschätzung der Verteilung von Variablen aus der Stichprobe erstellt. Die Eignung für weitere statistische Verfahren, die eine Normalverteilung voraussetzen, wurde anhand der Verifizierung der Schiefe festgestellt.

Waren die Variablen normalverteilt, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung erhoben. Der Kurvenverlauf einer Normalverteilung ist symmetrisch und ca. 95 % aller Werte liegen im Wertebereich, der vom Mittelwert plus/minus zwei Standardabweichungen definiert wird. Waren die Variablen nicht normalverteilt, wurde der Median erhoben. Graphisch wurde die Verteilung dann mithilfe von Boxplots dargestellt. Mithilfe eines Boxplot-Diagramms kann die Lage und Verteilung von Werten einfach dargestellt werden. Der dicke schwarze Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche kennzeichnet die Lage des Medians. Der Median bezeichnet den Wert, der die Gesamtheit aller Werte in zwei Hälften teilt. Die untere Grenze der ausgefüllten Fläche beschreibt die Lage des 25 %-Perzentils, die obere Grenze die des 75 %-Perzentils. Die Kreise kennzeichnen Werte, die etwas größer oder kleiner als die übrigen Werte sind (Ausreißer) und die Sternchen Werte, die sehr weit von den übrigen Werten abweichen (Extremwerte). Die Querstriche ober- und unterhalb der ausgefüllten Fläche kennzeichnen den größten und den kleinsten Wert, die noch nicht als Ausreißer oder Extremwert angesehen werden.

Durch das Matching der Kinder nach RVT mit den Kontrollkindern nach gleichen Eigenschaften handelt es sich bei den Daten um verbundene Stichproben. Mit dem Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben sollte überprüft werden, ob sich die durchschnittlichen Werte (in Form des Medians) in den beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Der Test prüft Rangunterschiede verbundener Stichproben auf statistische Signifikanz. Die Nullhypothese lautete dabei, dass es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich der Körpergröße, der Körperlänge, dem Kopfumfang, den Apgar-Werten, dem Nabelarterien-pH-Wert, der Dauer des stationären Aufenthalts sowie der Dauer der Atemtherapien gibt. Die Alternativhypothese lautete, dass ein signifikanter Unterschied der Werte in den beiden Gruppen besteht (Signifikanzlevel: $\alpha=0,050$).

Patientinnen und Methoden

Der McNemar Test prüft Häufigkeitsunterschiede verbundener Stichproben auf statistische Signifikanz. Die Nullhypothese besagte, dass die Stichproben bezüglich ihrer Häufigkeitsverteilung übereinstimmen (Signifikanzlevel: $\alpha=0,050$).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienteilnehmer

3.1.1 Schwangere

Von 154 RVT Patientinnen wurden 58 Patientinnen nicht eingeschlossen. 50 Patientinnen konnten nicht befragt werden, darunter 40 Patientinnen wegen Umzug und unbekanntem Kontaktadressen und zehn Patientinnen bei fehlender Einwilligung. Fünf Patientinnen unterzogen sich einer radikalen Hysterektomie und drei Patientinnen erlitten ein Rezidiv und verstarben.

Es wurden 96 Patientinnen kontaktiert und über vorangegangene Schwangerschaften und einen Kinderwunsch befragt. 68 Patientinnen hatten einen aktuellen Kinderwunsch (68/96; 70,8 %). 55 Patientinnen (55/68; 80,9 %) waren schwanger geworden, davon elf Patientinnen (20 %) zweimal und zwei Patientinnen (3,6 %) dreimal. Damit sind in unserem RVT-Kollektiv 68 Schwangerschaften entstanden. 13 von 68 Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch sind nicht schwanger geworden (13/68; 19,1 %). Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Geburt durchschnittlich 33 Jahre alt (Standardabweichung 4; Bereich von 26 bis 42 Jahre, n = 44). 28 Patientinnen hatten keinen aktuellen Kinderwunsch (28/96; 29,2 %). Von 41 Patientinnen, die nicht schwanger geworden waren, hatten 28 Patientinnen sowieso keinen aktuellen Kinderwunsch (28/41; 68,3 %).

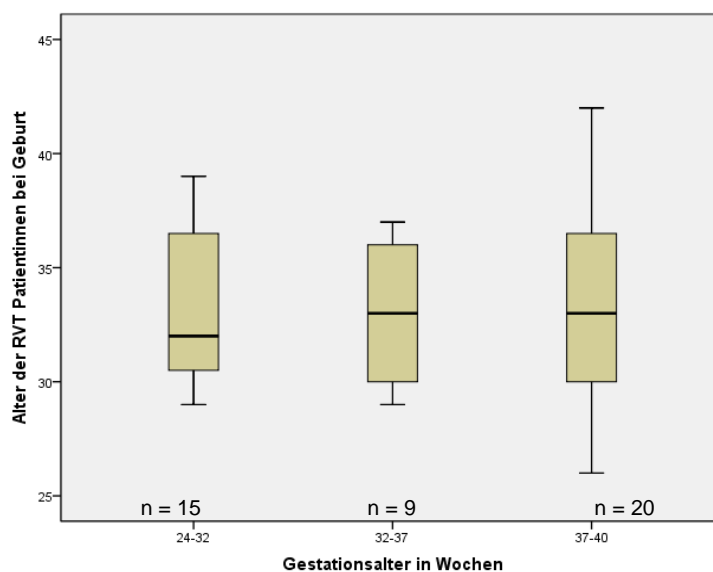


Abb. 1: Alter der RVT Patientinnen bei Geburt (n = 44)

Ergebnisse

Die Geburten fanden im Zeitraum vom 01/97 bis 08/10 statt. Zwei Patientinnen (2/55; 3,6 %) erlitten eine Fehlgeburt, darunter war eine extrauterine Gravidität und ein induzierter Abort. Diese haben im Verlauf keine Kinder mehr geboren. Neun Patientinnen (9/55; 16,4 %) hatten Aborte, zwei Patientinnen (2/55; 3,6 %) erlitten eine extrauterine Gravidität und zwei Patientinnen (2/55; 3,6 %) ließen eine Interruptio graviditatis durchführen. Diese Patientinnen brachten jedoch trotz vorangegangener Fehlgeburten im Verlauf noch lebende Kinder auf die Welt.

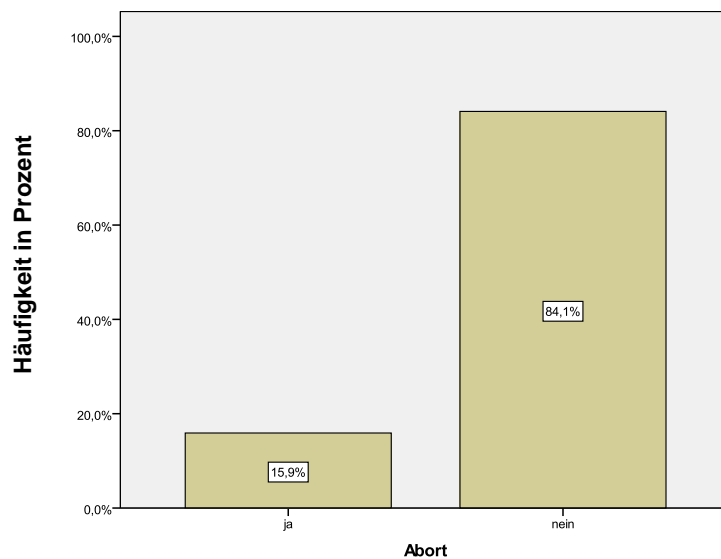


Abb. 2: Häufigkeit der Aborte nach RVT angegeben in Prozent (n = 44)

Sieben von 44 Patientinnen (7/44; 16 %) nach RVT erlitten einen Abort. Bei insgesamt 55 schwangeren Patientinnen konnten nur bei 44 Patientinnen Angaben zu Abortgeschehen und Sterilitätstherapie gemacht werden. Zehn Patientinnen (10/44; 22,7 %) benötigten eine Sterilitätstherapie, vier Patientinnen (4/44; 9,1 %) wurden mit einer assistierten Reproduktionstechnik, hierbei am häufigsten mit der intrauterinen Insemination, behandelt. Vier Patientinnen erhielten Clomiphen (4/44; 9,1 %). Eine Patientin (1/44; 2,3 %) wurde bei Prolaktinom und Kinderwunsch mit einem Dopaminagonisten behandelt. Eine weitere Patientin erhielt bei Hypothyreose Thyroxin zur Sterilitätstherapie (1/44; 2,3 %).

3.1.2 Kinder

Insgesamt wurden 58 Kinder in die Studie eingeschlossen (Abb. 3). Es entstanden drei Zwillingsschwangerschaften. In einer von drei Zwillingsgeburten überlebten beide Gemini der 32. SSW. Bei einer weiteren Geminigravidität einer Patientin ging ein Geminus bereits in der

Ergebnisse

6. SSW ab. Ein Geminus einer dritten Patientin kam in der 24. SSW auf die Welt, verstarb aber nach 20 Tagen neonatologischer Versorgung an einem septischen Multiorganversagen (Geburtsgewicht 650 g). Annähernd die Hälfte der Kinder wurde nach der vollendeten 37. SSW entbunden (28/58; 48,3 %). 30 Frühgeborene wurden zwischen der 24. und unvollendeten 37. SSW geboren (30/58; 51,7 %), davon wurden 17 Frühgeborene (17/58; 29,3 %) unter der vollendeten 31. SSW und sieben Frühgeborene (7/58; 12,1 %) unter der vollendeten 28. SSW geboren (s. Tabelle 2 und Abb. 3).

44 Patientinnen und Kinder, davon 24 Frühgeborene, im Zeitraum von Januar 1997 bis August 2010 geboren, können aufgrund der ausführlichen Datenlage näher beschrieben werden (Abb. 4-6, Tabelle 4). Daten zu den weiteren 14 Kindern, davon 6 Frühgeborenen, können nicht eingeholt werden und werden nur für die Statistik (Abb. 3) mit aufgenommen.

Tabelle 2: Epidemiologie, Schwangerschaft und neonatale Daten bei Patientinnen nach RVT (n=96)

Charakteristika der Patientinnen	n (%) oder Median (Interquartilbereich)
Alter (Jahre)	33 (26-42)
Kinderwunsch	68/96 (71%)
Schwangere	55/68 (81%)
Anzahl der Schwangerschaften	68
Infertilität	13/68 (19%)
Kein Kinderwunsch	28/96 (29%)
Geborene Kinder	58/68 (85%)
Schwangerschaft	44 ¹
Vorzeitige Wehentätigkeit	13/44 (30%)
PPROM	19/44 (43%)
Tokolyse	15/44 (34%)
Sterilitätstherapie	10/44 (23%)
Abort/Interruptio	7/44 (16%)
Zervixlänge 3. Tmn	13mm (1-26mm)
Neugeborene	58
männlich	23/44 (52%)
Termingeborene (>37+0)	28 (48%)
Frühgeborene (<37+0)	30 (52%)
Frühgeborene (<37+0 >32+0)	13 (22%)
Frühgeborene (<32+0 >28+0)	10 (17%)
Frühgeborene (<28+0)	7 (12%)

¹ Ausführliche Datenlage liegt nur zu 44 Patientinnen vor.

Ergebnisse

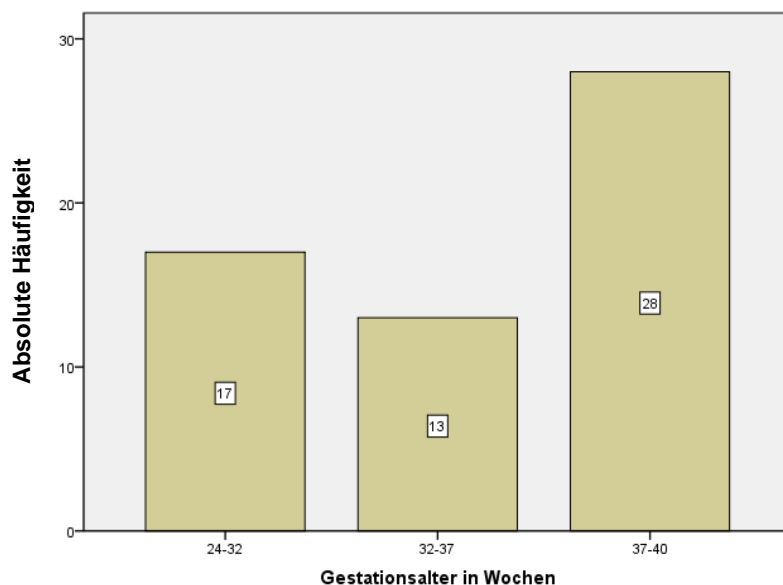


Abb. 3: Absolute Häufigkeit der Gestationsalter in Gruppen (n = 58)

23 Kinder sind männlich (23/44, 52 %), 21 weiblich (21/44, 48 %). 13 Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter 1500 g (13/44; 29,5 % VLBW) und sieben ein Geburtsgewicht unter 1000 g (7/44; 15,9 % ELBW).

Die VLBW (13/44; 29,5 %) waren bei Geburt durchschnittlich 27 Schwangerschaftswochen alt (Standardabweichung 2,48; Minimum 24,00, Maximum 31,29) und wogen durchschnittlich 998 g (Standardabweichung 324; 600-1490 g).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Kenngrößen der Neugeborenen wie Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang in den beiden unterschiedlichen Gruppen der Neugeborenen nach RVT und ohne RVT. Bei dem Körpergewicht zeigt sich eine Tendenz zu höheren Geburtsgewichten in der Gruppe der Kinder von Müttern mit RVT (Abb. 4). Dies zeigt sich insbesondere in der Gruppe der Frühgeborenen (24.-32. SSW: $p=0,090$; 32.-37. SSW: $p=0,051$).

Ergebnisse

Tabelle 3: Kenngrößen der VLBW nach RVT (n = 13)

	MIN	MAX	ME	Interquartilbereich
Körpergewicht in g	600	1490	830	700-1345
Körperlänge in cm	29,0	42,5	35,0	32,6-41,4
Kopfumfang in cm	20,0	29,0	23,8	22,1-27,9
Apgar-Wert nach 1 min.	2	9	5	4-6
Apgar-Wert nach 5 min.	4	9	7	6-8
Apgar-Wert nach 10 min.	5	10	8	7-9
NapH	7,06	7,41	7,28	7,24-7,34

Tabelle 4: Kenngrößen der Frühgeborenen nach RVT (n = 24)

	MIN	MAX	ME	Interquartilbereich
Körpergewicht in g	600	3100	1450	818-2534
Körperlänge in cm	29,0	50,0	42,0	35-48
Kopfumfang in cm	20,0	35,0	28,4	23-33
Apgar-Wert nach 1 min.	2	9	7	5-9
Apgar-Wert nach 5 min.	4	10	9	7-9
Apgar-Wert nach 10 min.	5	10	9	8-10
NapH	7,06	7,41	7,30	7,25-7,33

Ergebnisse

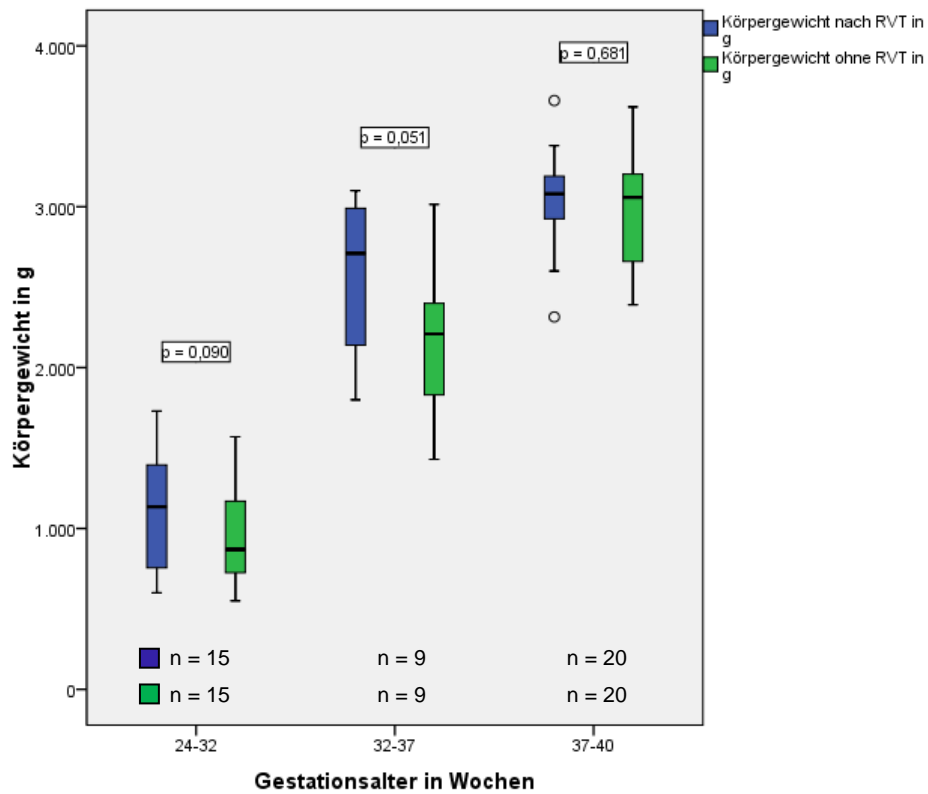


Abb. 4: Vergleich des Körpergewichts in g nach RVT und ohne RVT (n = 44)

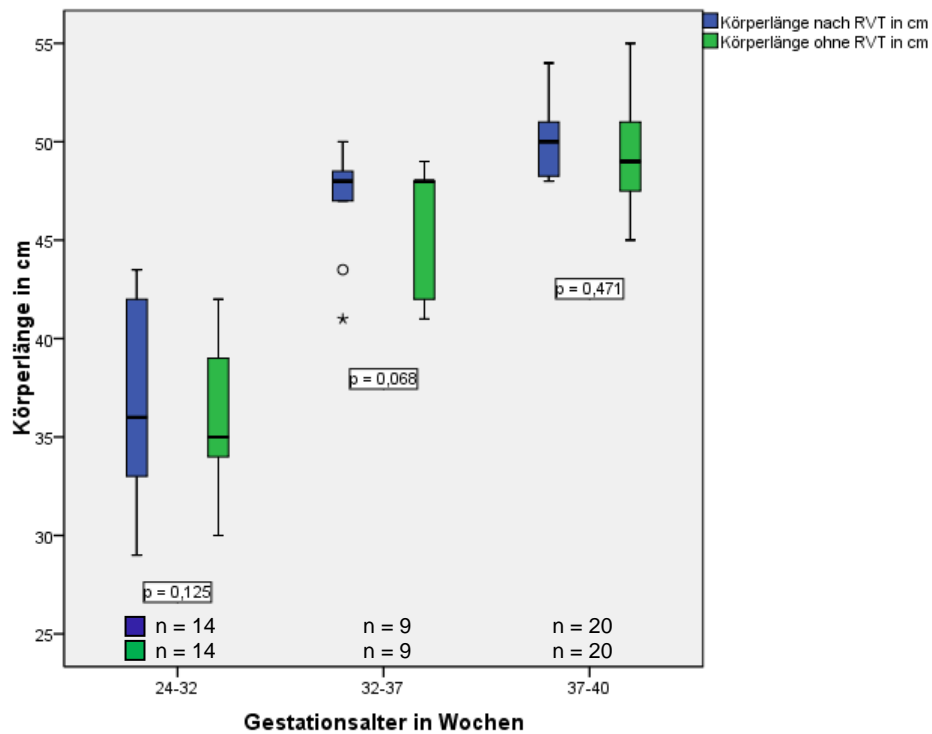


Abb. 5: Vergleich der Körperlänge in cm nach RVT und ohne RVT (n = 43)

Ergebnisse

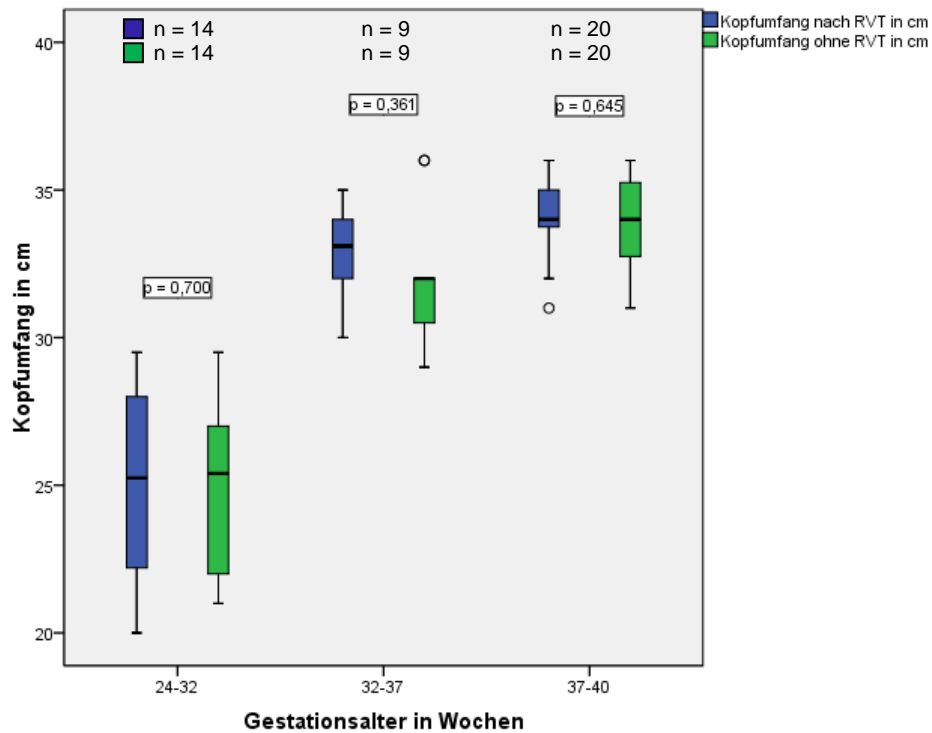


Abb. 6: Vergleich des Kopfumfangs in cm nach RVT und ohne RVT (n = 43)

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Körperlänge und des Kopfumfangs in den drei Gestationsgruppen zwischen den Kindern von Patientinnen nach RVT und den Kindern der Kontrollgruppe (Abb. 5 und Abb. 6).

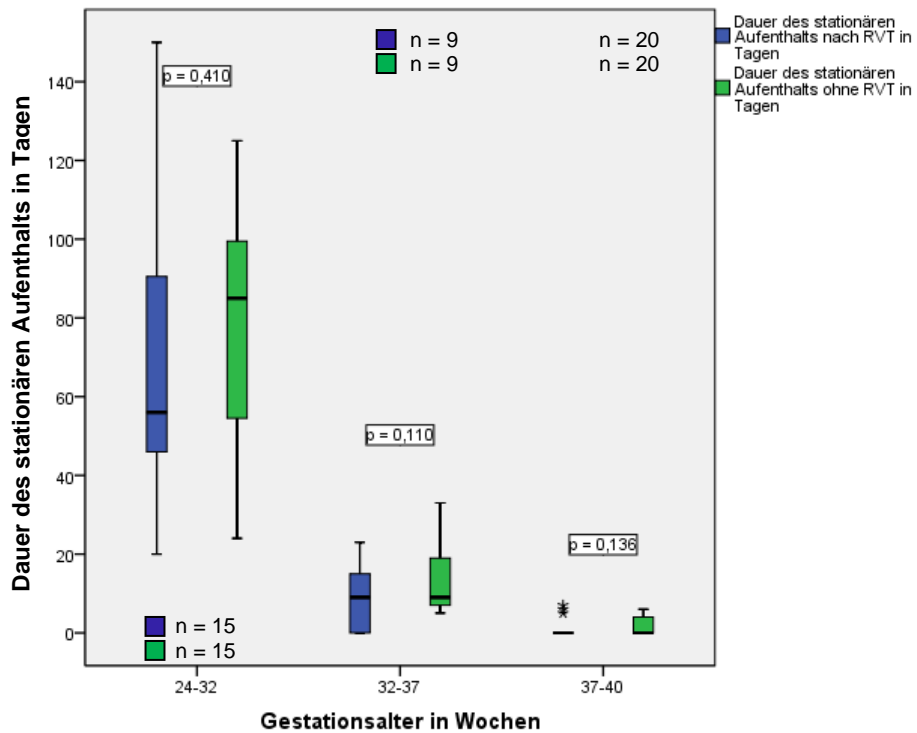


Abb. 7: Vergleich der Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

Über die Hälfte (23/44; 52,3 %) aller geborenen Kinder musste auf einer neonatologischen Station versorgt werden, davon annähernd zwei Drittel auf der NICU (14/23; 60,9 % Neonatal Intensive Care Unit). Dabei blieben die Frühgeborenen vor der vollendeten 28. SSW am längsten (ME: 90) und die Neugeborenen der 37. - 40. SSW am kürzesten. Abgesehen von einigen Ausnahmen wurden die meisten Neugeborenen > 37. SSW nicht neonatologisch versorgt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Länge des stationären postnatalen Aufenthaltes in den beiden untersuchten Gruppen.

3.2 *Komplikationen der Frühgeburtlichkeit*

3.2.1 **Maternale Morbidität und Mortalität**

Fast ein Drittel aller Schwangeren (13/44; 29,5 %) hatte vorzeitige Wehen. 19 Patientinnen (19/44; 43,2 %) hatten einen vorzeitigen Blasensprung. Die Dauer des stationären Aufenthalts der Patientinnen vor der Geburt variierte sehr stark. Durch die große Menge an Ausreißern und Extremwerten ist der Mittelwert nicht genügend repräsentativ, so dass ein Boxplot zur Darstellung verwendet wird.

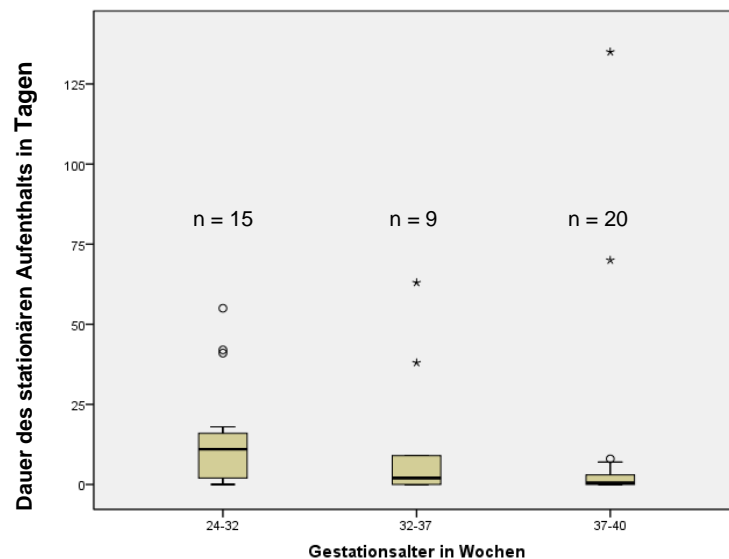


Abb. 8: Dauer des stationären Aufenthalts der RVT-Patientinnen vor der Geburt in Tagen (n = 44)

Mütter von Frühgeborenen der 24. bis 32. SSW waren durchschnittlich ca. 13 Tage vor der Geburt im Krankenhaus. Gründe für den präpartalen Aufenthalt sind vorzeitige Blasensprünge sowie vorzeitige Wehen.

Ergebnisse

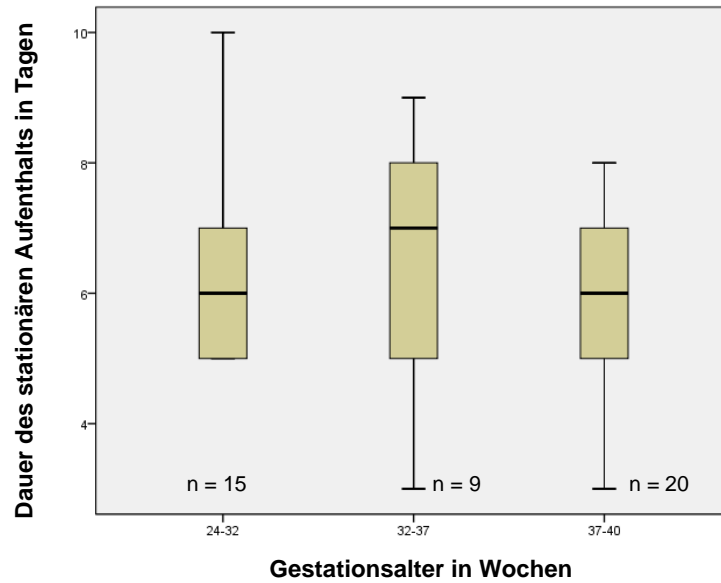


Abb. 9: Dauer des stationären Aufenthalts der RVT Patientinnen nach der Geburt in Tagen (n = 44)

Im Durchschnitt waren die Patientinnen sechs Tage (Standardabweichung 1,5; Bereich von 3 bis 10 Tagen) nach der Geburt stationär (Abb. 9).

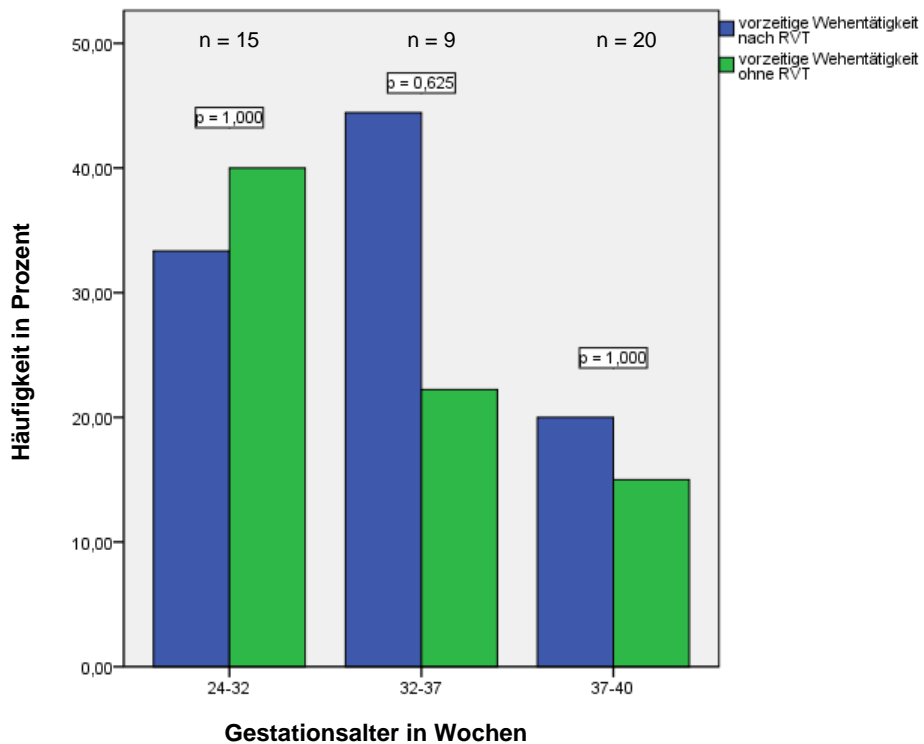


Abb. 10: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der vorzeitigen Wehentätigkeit nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der vorzeitigen Wehentätigkeit zwischen den beiden Gruppen (Abb. 10). In der Gruppe der Kinder nach RVT ist die Häufigkeit der vorzeitigen Wehen zwischen der 32. und 37. SSW am größten.

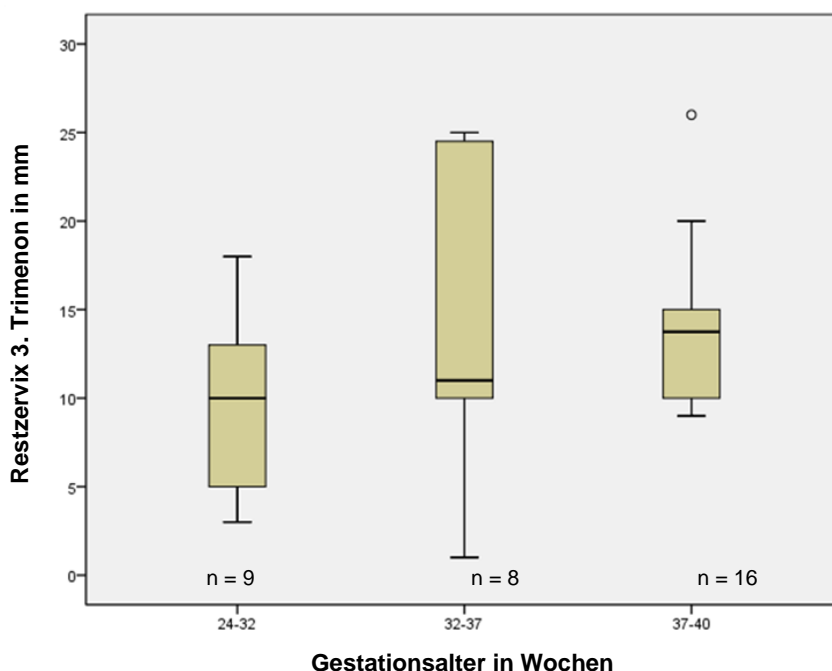


Abb. 11: Länge der Restcervix bei RVT-Patientinnen im dritten Trimenon in mm (n = 33)

Die Restzervix im dritten Trimenon beträgt durchschnittlich 13 mm (Standardabweichung 6; Minimum 1, Maximum 26). Bei zwei Patientinnen konnte die Zervixlänge nicht dargestellt werden. Bei neun Patientinnen konnten keine Daten zur Zervixlänge eingeholt werden.

16 Patientinnen (16/55; 29,1 %) waren zum Zeitpunkt der Geburt ≥ 35 Jahre und stellten damit die Gruppe der Risikogebärenden dar.

Tabelle 5: Geburtskomplikationen nach RVT (n = 44)

	N	PROZENT
keine	34	77,3
Placenta praevia	3	6,8
Fruchtblasenprolaps	1	2,3
Anhydramnion	2	4,5
Cerclageriss	2	4,5
Blutung	1	2,3
Varikosis uteri	1	2,3

Ergebnisse

Komplikationen bei der Geburt entstanden nur in wenigen Fällen, dabei ist eine Placenta praevia am häufigsten vertreten (3/44; 6,8 %), danach ein Anhydramnion (2/44; 4,5 %) und ein Cerclageriss (2/44; 4,5 %) (Tabelle 5). 15 Schwangere (15/44; 34,1 %) erhielten pränatal Tokolytika, in der Gruppe der Frühgeborenen waren es mehr als die Hälfte der Mütter (14/24; 58,3 %). Die Gabe von antenatalen Steroiden zur Lungenreife erhielt 50 % aller Mütter (22/44), bei den Müttern Frühgeborener waren es 75,0 % (18/24). Sechs Frühgeborene (6/24, 25,0 %) erhielten pränatal keine Lungenreifeinduktionsspritze. Vier Frühgeborene gehörten zu der Gruppe der späten Frühgeborenen > 36. SSW. Zwei Frühgeborene wurden in der 24+0. SSW entbunden, wobei eines der Gemini verstarb.

3.2.2 Perinatale Morbidität

Der Apgar-Wert beträgt im gesamten Neugeborenenkollektiv mit fünf und zehn Minuten im Durchschnitt 9 (Standardabweichung 2/1; von 4/5 bis 10/10). Ein Frühgeborenes der 26+4. SSW verfügte postnatal über keinerlei Atemzeichen, sodass es primär intubiert im Inkubator in die Kinderklinik verlegt werden musste. Ein Frühgeborenes der 25+5. SSW musste in der zehnten Minute primär intubiert und verlegt werden. Aus der Datenlage ist nicht zu entnehmen, in welchem Zustand die Neugeborenen sich befanden und um welchen Apgar-Wert es sich handelt. Diese beiden Apgar-Werte wurden aufgrund fehlender Datenlage aus der statistischen Analyse herausgenommen.

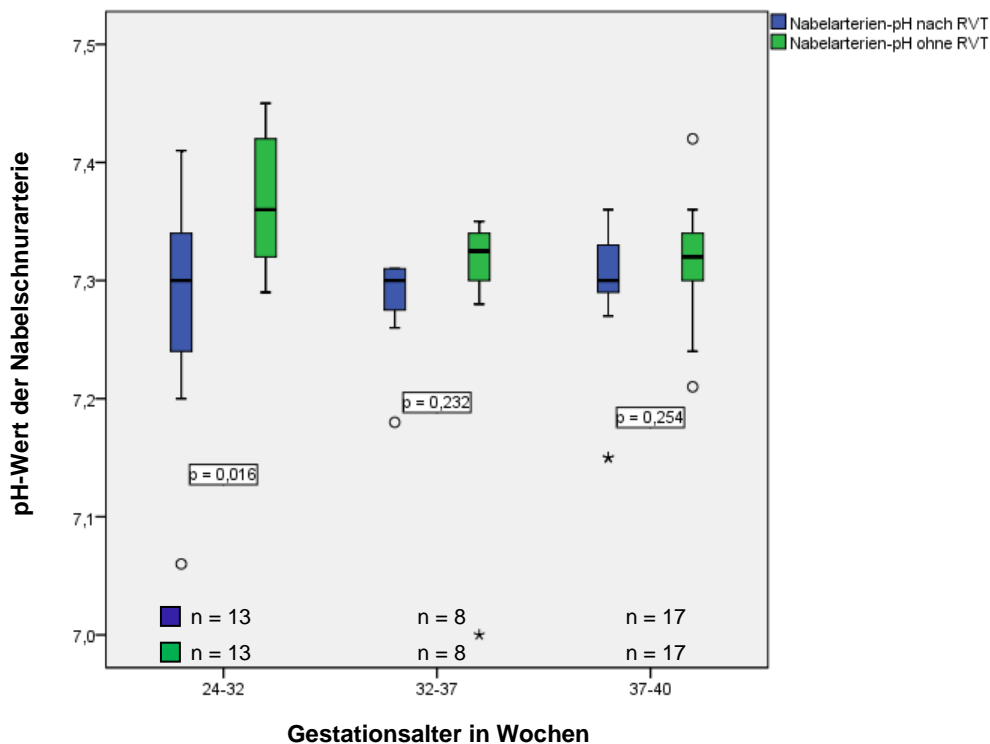


Abb. 12: Vergleich des Nabelschnurarterien-pH-Werts nach RVT und ohne RVT (n = 38)

Ergebnisse

Die Nabelschnurarterien-pH-Werte liegen durchschnittlich bei 7,30 (ME: 7,30; Interquartilbereich: 7,26 bis 7,33; n = 40). Bis auf einige Ausreißer, die mit einem niedrigen Nabelschnurarterien-pH-Wert auf eine Asphyxie hinweisen, liegen alle pH-Werte über einem Wert von 7,20. In der Gruppe der Frühgeborenen in der 24. bis 32. SSW zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Nabelschnurarterien-pH-Wert zwischen den beiden Gruppen im Sinne eines höheren pH-Wertes in der Gruppe der Kinder ohne RVT (Abb.12). Jedoch befindet sich der Nabelschnur-pH-Wert in beiden Gruppen im Normbereich.

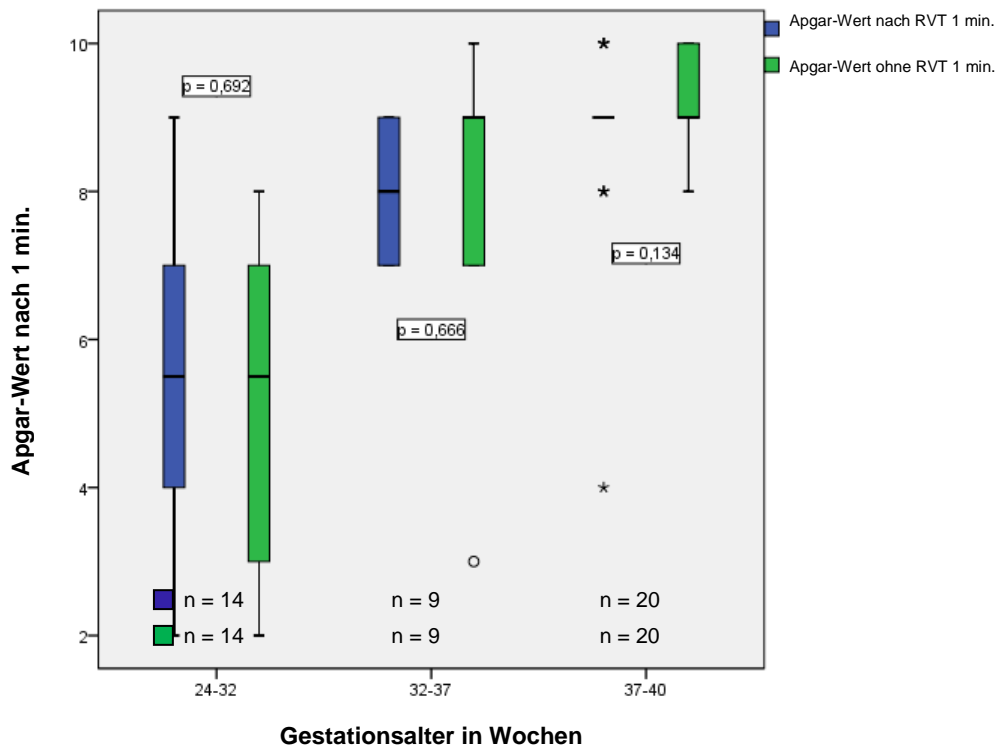


Abb. 13: Vergleich des 1-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 43)

In der Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen ohne RVT unter der vollendeten 32. SSW befindet sich die 25. Perzentile der Apgar-Werte nach 1 min. unter 4. Der Median liegt bei > 5. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des Apgar-Wertes nach 1 min. in den beiden Gruppen (Abb.13).

Ergebnisse

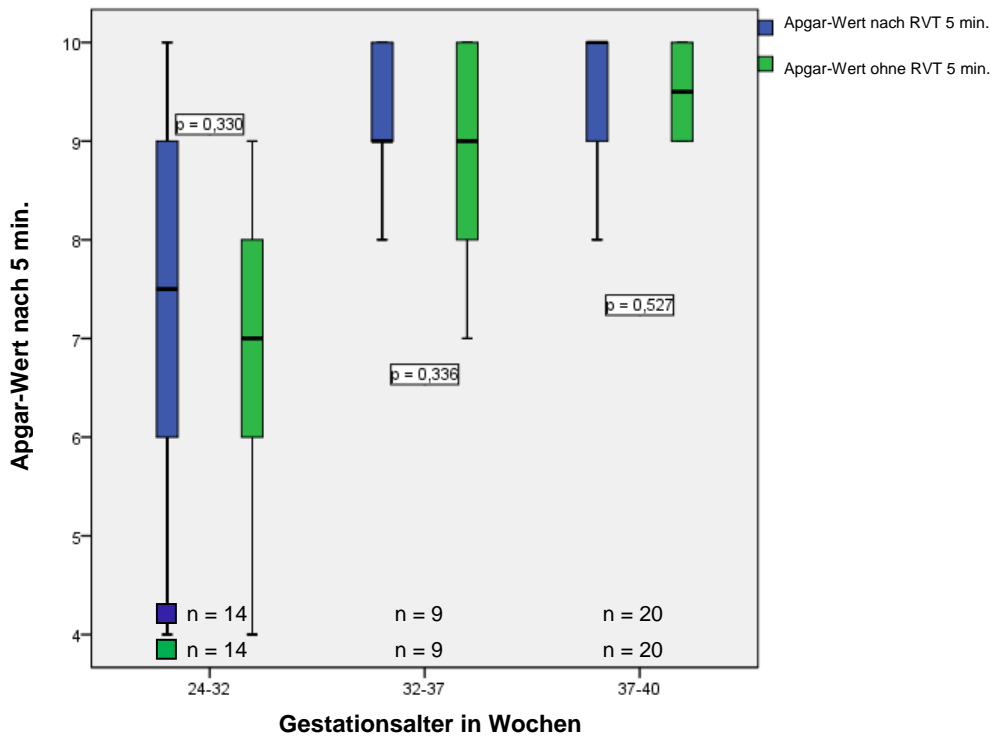


Abb. 14: Vergleich des 5-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 43)

In der Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen nach RVT haben 25 % einen 5-Minuten-Apgar-Wert von ≤ 6 . Der Median liegt bei 7,5. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Apgar-Wert nach 5 min. zwischen den beiden Gruppen (Abb.14).

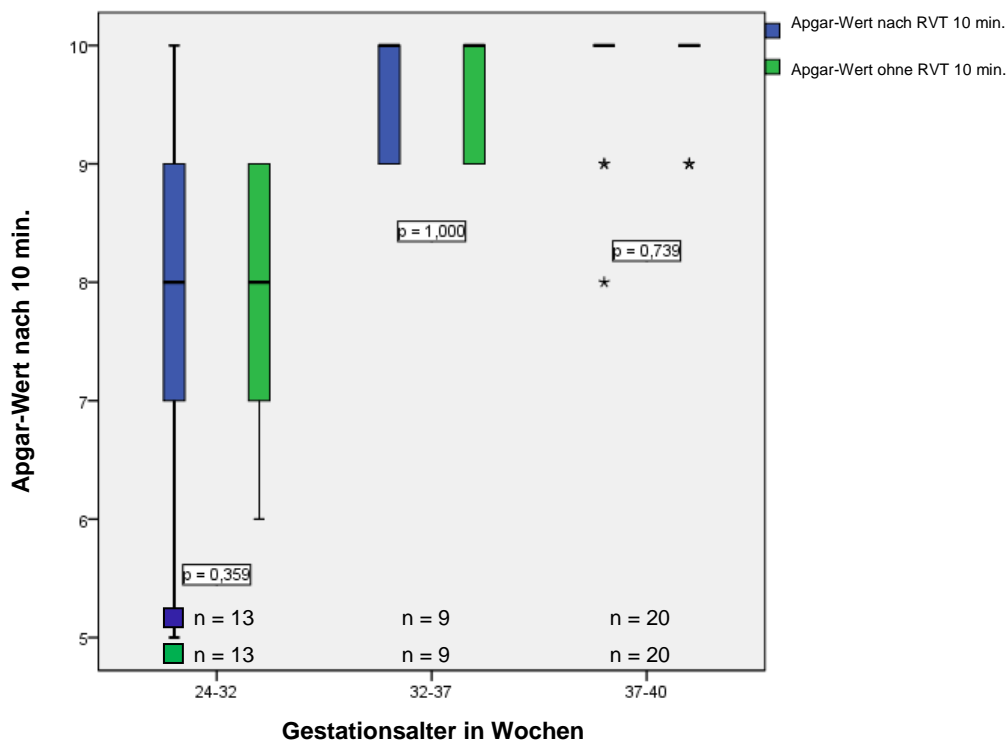


Abb. 15: Vergleich des 10-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 42)

Ergebnisse

Es zeigen sich zu keinem der gemessenen Zeitpunkte nach der Geburt signifikante Unterschiede in den Apgar-Werten zwischen den beiden Gruppen. Die Apgar-Werte der Frühgeborenen betragen durchschnittlich 7 nach 1 min. (Interquartilbereich 5 bis 9, n = 23), 9 nach 5 min. (Interquartilbereich 7 bis 9, n = 23) und 9 nach 10 min. (Interquartilbereich 8 bis 10, n = 22). Je höher das Gestationsalter, desto höhere Apgar-Werte liegen sowohl bei den Kindern von Patientinnen nach RVT als auch bei den Kontrollkindern vor.

Innerhalb der Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen von der 24. bis zur unvollendeten 32. SSW zeigt sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines vorzeitigen Blasensprungs ($p=0,008$). Ein vorzeitiger Blasensprung liegt häufiger bei Müttern nach RVT vor. Die Häufigkeit des VBLS sinkt mit zunehmendem Gestationsalter in beiden Gruppen (Abb. 16).

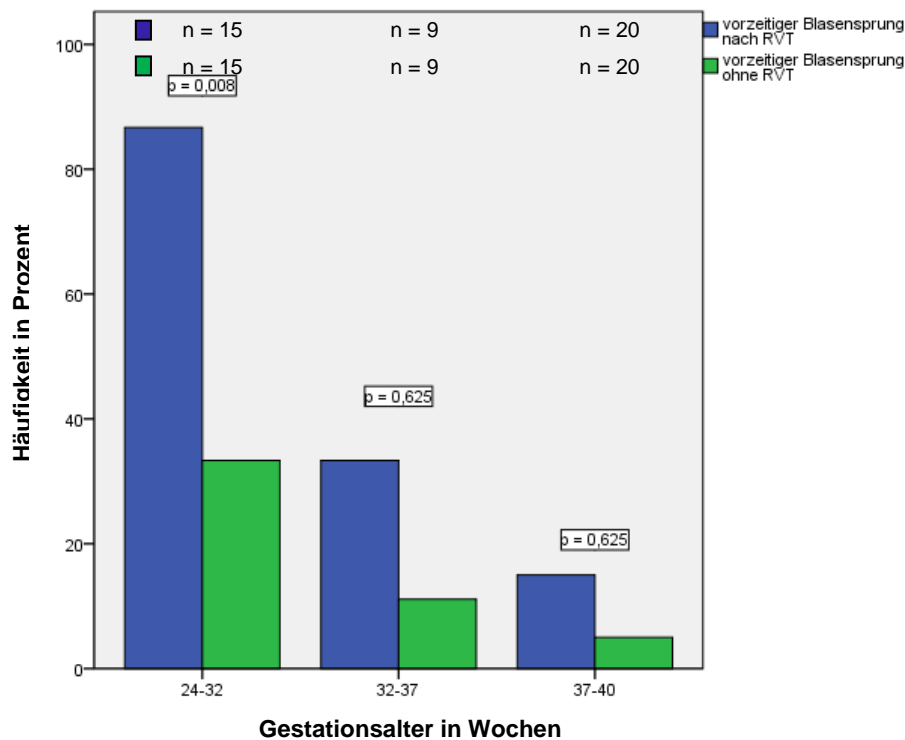


Abb. 16: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

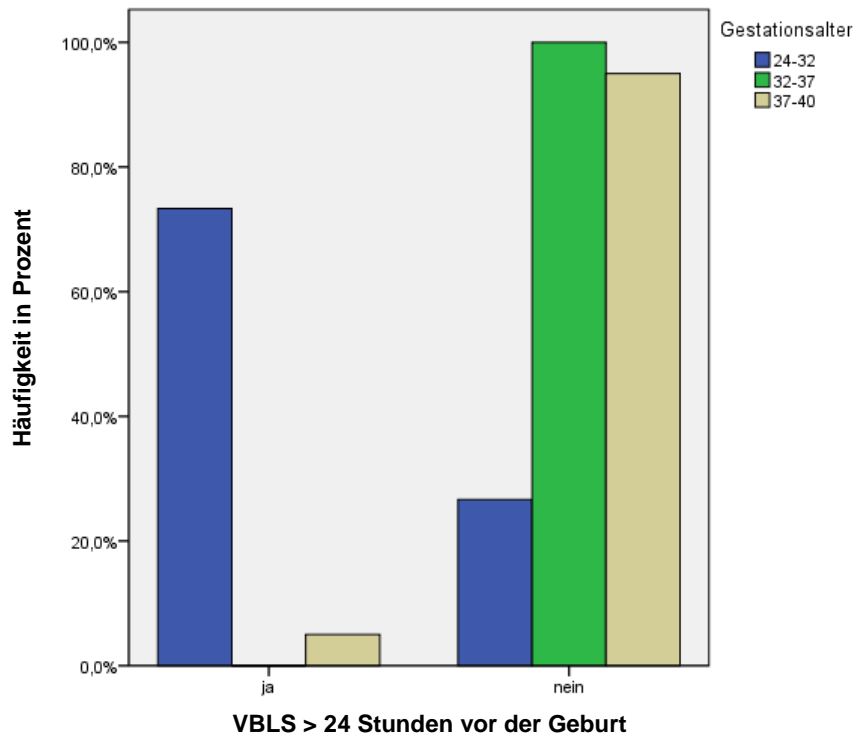


Abb. 17: Prozentuale Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs in einem Abstand von mehr als 24 Stunden vor der Geburt (n = 43)

43,2 % (n = 19/44) aller schwangeren RVT Patientinnen erlitten einen VBL. Fast ein Drittel (12/43; 28 %) hatten den VBL in einem Abstand von mehr als 24 Stunden vor der Geburt. 31 Schwangere (31/43; 72 %) erlitten den VBL kurz vor der Geburt. 13 Frühgeborene (13/17, 76,5 %) aller in der 24. bis zur unvollendeten 32. SSW entbundenen Frühgeborenen sind mit einem VBL in einem Abstand von mehr als 24 Stunden vor der Geburt assoziiert (s. Abb. 17). Nur bei einer Patientin wurde ein Zervixabstrich zum Keimnachweis durchgeführt. Zwölf Patientinnen nach RVT (12/44; 27,3 %) hatten im Rahmen der vorgeburtlichen Überwachung positive Entzündungszeichen (CRP, Leukozytose) und steigende Temperaturen. Bei acht Müttern und Feten (8/44; 18,2 %) wurde ein klinisches Amnioninfektionssyndrom (AIS) diagnostiziert, nur in vier Fällen (4/44; 9,1 %) wurde histopathologisch eine intrauterine Entzündung im Sinne einer Chorioamnionitis nachgewiesen (Tabelle 6).

Ergebnisse

Tabelle 6: Häufigkeit der Chorioamnionitis nach RVT (n = 44)

	N	Prozent
ja	4	9,1
nein	1	2,3
Keine Histologie	39	88,6
Gesamt	44	100,0

19 Kinder (19/44, 43,2 %), davon 18 von 24 Frühgeborenen (18/24, 75,0 %), hatten postnatal respiratorische Anpassungsstörungen und entwickelten in mehr als der Hälfte der Fälle (13/44; 29,5 %) ein Atemnotsyndrom. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit des Atemnotsyndroms (Abb. 18 und Abb. 19).

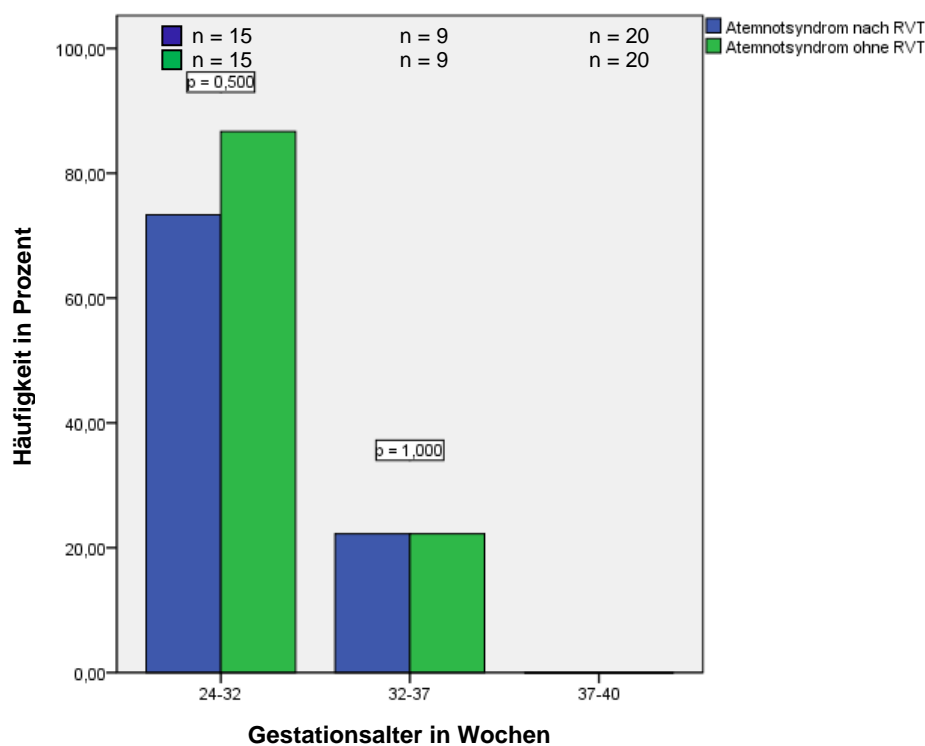


Abb. 18: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des Atemnotsyndroms nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

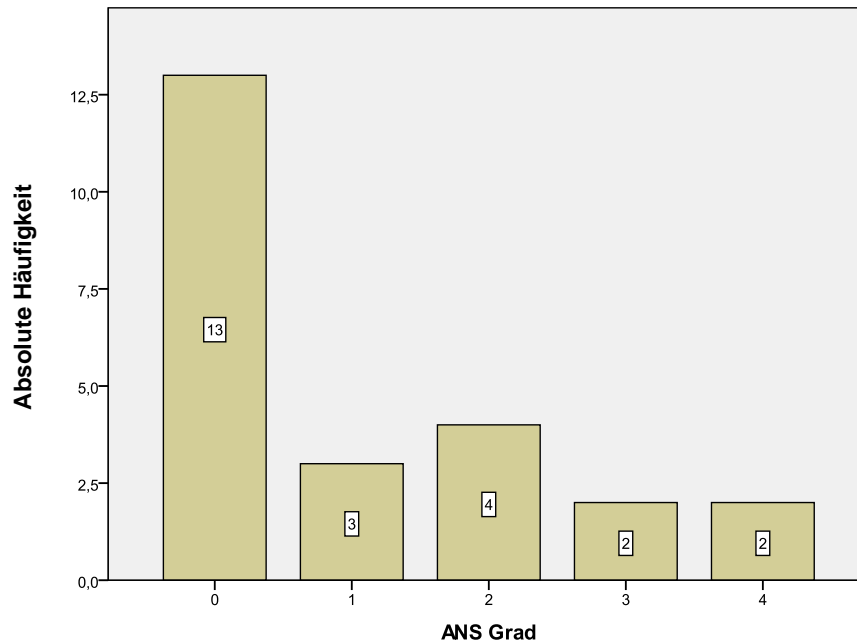


Abb. 19: Absolute Häufigkeit des Atemnotsyndroms nach *Gideon* bei Frühgeborenen nach RVT (n = 24)

Bei neun Neugeborenen (9/44; 20,5 %) wurde eine early onset bacterial sepsis (EBS) diagnostiziert, eine frühe bakterielle Infektion, die vor dem dritten Lebenstag auftritt und auf intrauterine infektiöse Prozesse zurückzuführen ist (Blasensprung, Keimbesiedelung der Mutter). Es wurden mehr Frühgeborene bei Verdacht auf EBS prophylaktisch antibiotisch abgedeckt, ohne dass ein positiver Erregernachweis bestand.

3.2.3 Infektionen und Sepsis

Die Hälfte der Frühgeborenen erlitt eine Neugeboreneninfektion oder Sepsis (15/30). Eine Infektion wurde definiert als Krankheitszustand mit erhöhten Entzündungszeichen, respiratorischen Anpassungsstörungen und antibiotischer Therapie bei positiven Blutkulturen. Ein Verdacht auf eine Infektion, die nur antibiotisch behandelt, sich jedoch nicht durch positive Blutkulturen als bestätigt herausstellte, wurde nicht als Infektion gezählt. Neun Neugeborene (9/44; 20,5 %) erlitten eine early onset Sepsis mit schweren respiratorischen Störungen. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einer EBS, jedoch eine Tendenz zu häufigeren EBS in der Gruppe der Neugeborenen nach RVT ($p = 0,070$).

Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich des Frühgeborenenoutcomes in der RVT-Gruppe und der Nicht-RVT-Gruppe, n (%) oder Median (Interquartilbereich)

	RVT Gruppe	Nicht-RVT-Gruppe	p-Wert*
Anzahl der Kinder	24	24	/
VLBW < 1500 g	13 (54%)	16 (67%)	0,375
ELBW < 1000g	7 (29%)	11 (46%)	0,125
Geburtsgewicht	1450 (818-2534)	1365 (852-2018)	0,016
Lungenreifeinduktion	18 (75%)	20 (83%)	0,500
Klinische Infektionen	12 (50%)	7 (29%)	0,227
EBS	9 (38%)	5 (21%)	0,344
LBS	8 (33%)	7 (29%)	1,000
VBS	16 (67%)	6 (25,0%)	0,006
VBS > 24 h	11 von 23 (48%) ²	0	/

* Wilcoxon-Test, McNemar-Test

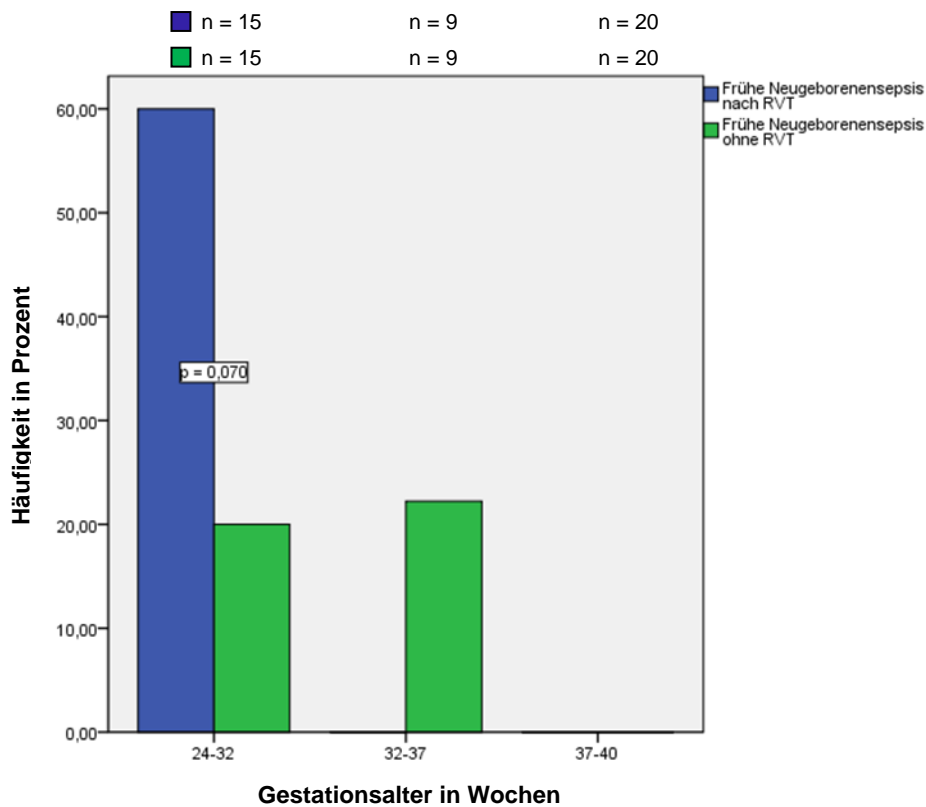


Abb. 20: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der EBS nach RVT und ohne RVT (n = 44)

² Die Gesamtpatientenanzahl beträgt 23, da ein fehlender Wert vorliegt (11/23; 48%).

Ergebnisse

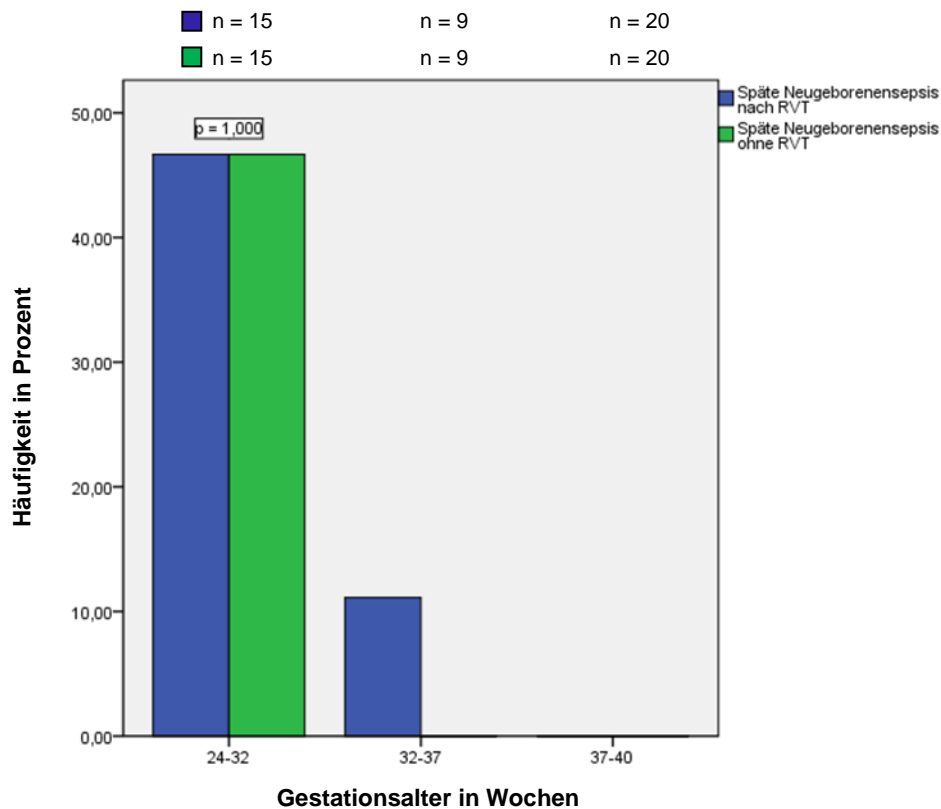


Abb. 21: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der LBS nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Im Zuge der langen neonatologischen Stationsaufenthalte in beiden Gruppen gefährden auch nosokomiale Infektionen die Genesung der Frühgeborenen. Acht Frühgeborene (8/24; 33 %) erlitten eine late onset bacterial sepsis (LBS). Hierbei handelt es sich um eine späte Neugeborenenensepsis nach dem dritten Lebenstag, die nicht durch perinatale Komplikationen sondern infolge des postnatalen Umfeldes (kontaminierte Katheter, Pflege) zustande kommt. Es zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit des LBS in beiden Gruppen. 17 Frühgeborene (17/24, 71 %) wurden antibiotisch versorgt, dabei sind auch prophylaktische Antibiotikagaben inbegriffen.

3.2.4 Stoffwechsel und Kreislauf

13,6 % (6/44) aller Neugeborenen entwickelten im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Hypoglykämie. Es zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit ihres Auftretens.

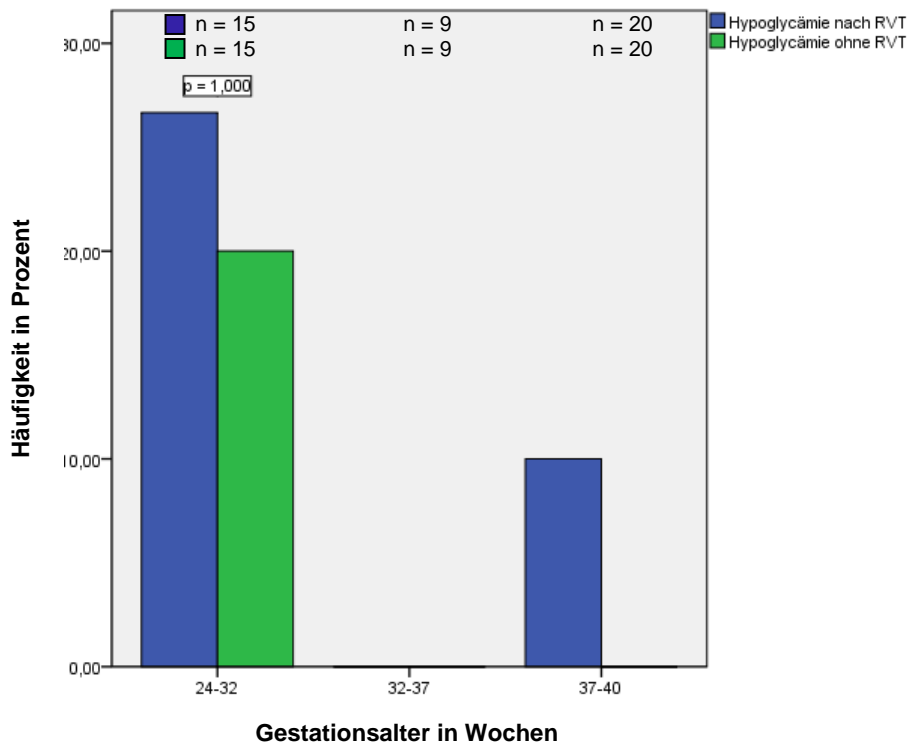


Abb. 22: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Hypoglykämie nach RVT und ohne RVT (n = 44)

17 Neugeborene (17/44; 38,6 %) erhielten aufgrund von Dehydratation und Trinkschwäche eine Glucose-Elektrolyt-Lösung. 36,4 % (16/44; 36,4 %) der Patienten entwickelten eine Hyperbilirubinämie, ca. 81,3 % davon waren phototherapiepflichtig (13/16). Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Hyperbilirubinämie in beiden Gruppen vor.

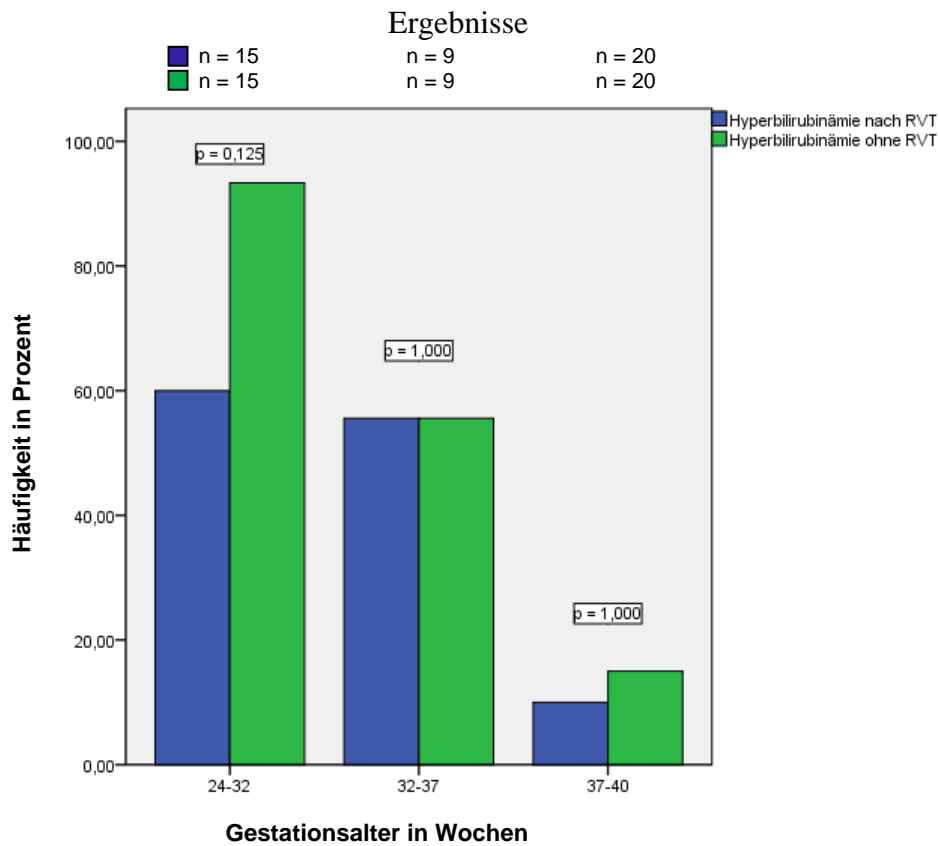


Abb. 23: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Hyperbilirubinämie nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Sieben Frühgeborene (7/24; 29,2 %) hatten einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA). Fünf von ihnen waren hämodynamisch relevant. Dabei wurden vier PDAs mit Indomethacin medikamentös verschlossen (4/24; 16,7 %), drei hämodynamisch relevante PDAs mussten operativ ligiert werden. In der Nicht-RVT-Gruppe hatten 50 % (12/24) einen PDA. Es zeigt sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit des Auftretens von PDAs bei Kindern mit vorangegangener RVT bei den Frühgeborenen der 24. bis 32. SSW ($p = 0,031$).

Ergebnisse

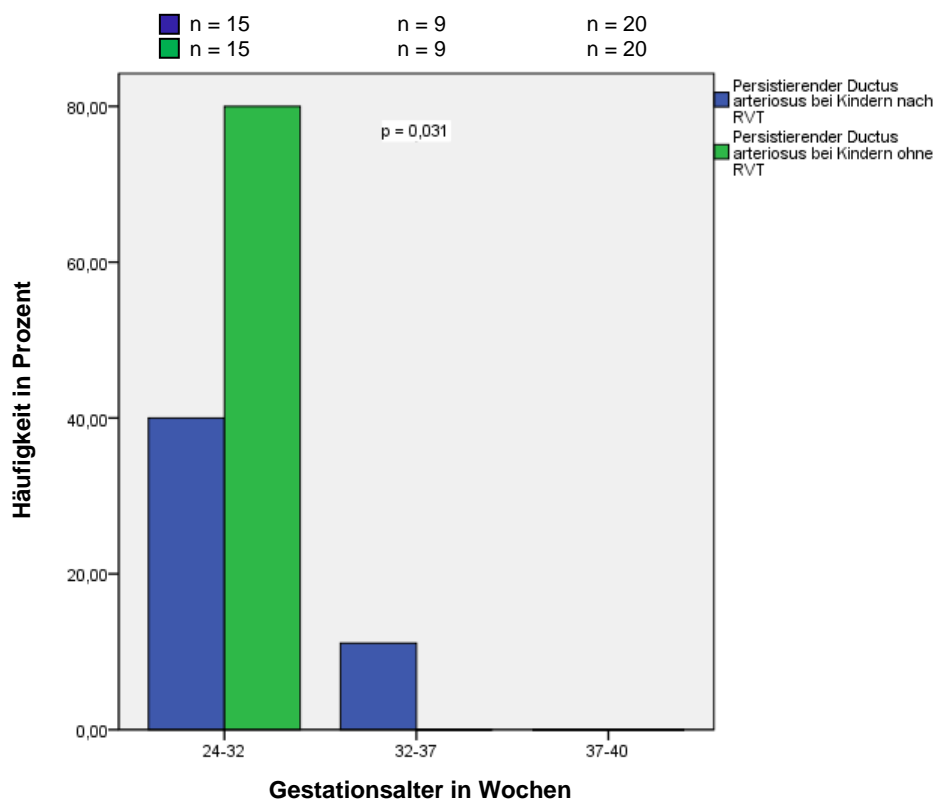


Abb. 24: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des PDA nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Tabelle 8: Der PDA und die Therapieformen (n=44)

		N	PROZENT
PDA	ja	7	15,9
	nein	37	84,1
Hämodynamische Relevanz	ja	5	11,4
	nein	39	88,6
Indomethacin	ja	4	9,1
	nein	40	90,9
PDA Ligatur	ja	3	6,8
	nein	41	93,2

3.2.5 Ernährung

Keines der Neugeborenen hatte eine Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).

3.2.6 Atemwege und Beatmung

Zu den häufigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit gehören Erkrankungen der Atemwege. Durch die Lungenunreife sind die ersten Lebenstage Frühgeborener vor allem durch Dyspnoe und Beatmungs- sowie Sauerstoffbedarf gekennzeichnet. Durch den Surfactantmangel leiden die meisten Frühgeborenen an einem Atemnotsyndrom. Zehn Neugeborene (10/44; 22,7 %) nach

Ergebnisse

RVT erhielten perinatal Surfactant. 13 Kinder (13/44; 29,5 %) von Patientinnen nach RVT wurden maschinell beatmet. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung einer CPAP-Therapie oder einer maschinellen Beatmung in den beiden Gruppen (Abb. 25 und Abb. 26). 15 Neugeborene (15/44; 34,1 %) hatten einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf im Verlauf des postnatalen Aufenthalts (Abb. 27).

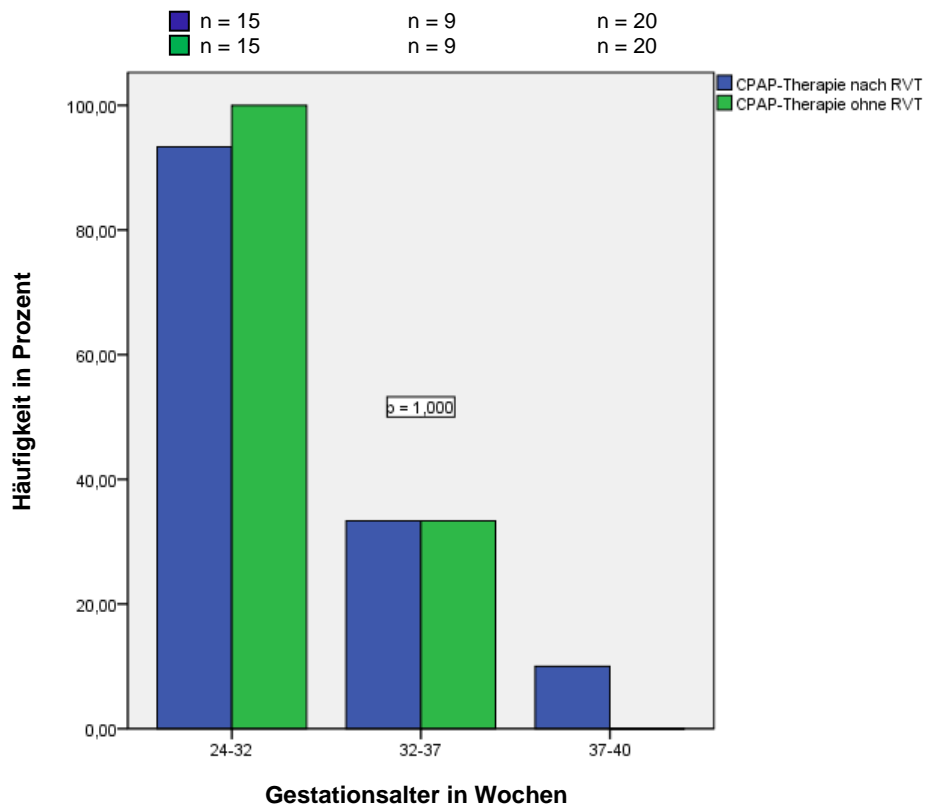


Abb. 25: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der CPAP-Therapie nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

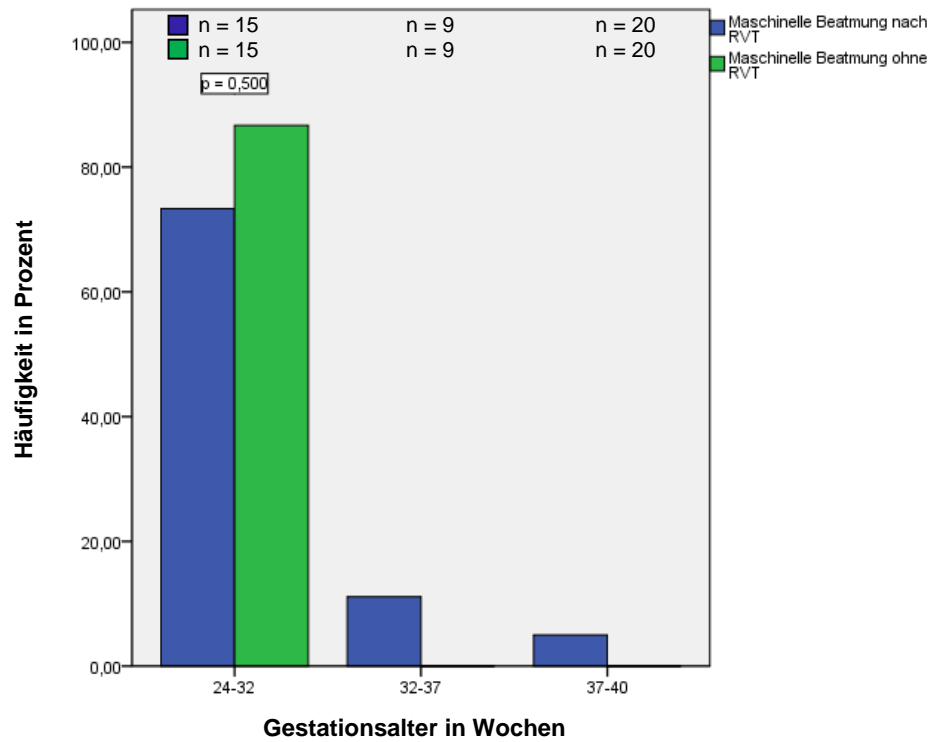


Abb. 26: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Beatmung nach RVT und ohne RVT (n = 44)

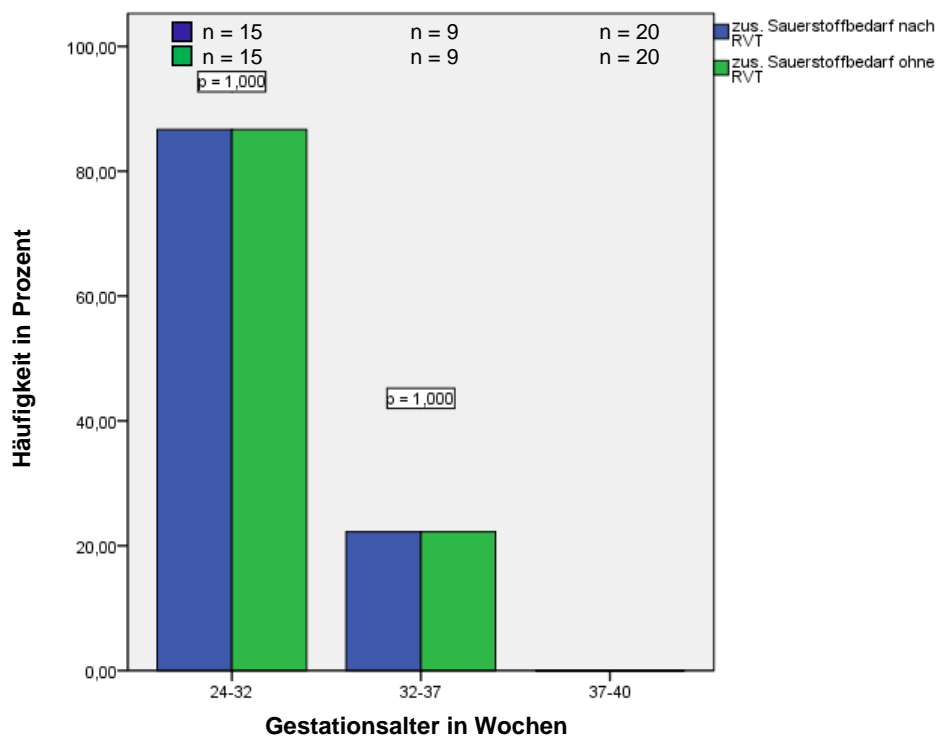


Abb. 27: Vergleich der prozentualen Häufigkeit eines zusätzlichen Sauerstoffbedarfs nach RVT und ohne RVT (n = 44)

Ergebnisse

Zwischen beiden Gruppen besteht kein Unterschied in der Häufigkeit eines zusätzlichen Sauerstoffbedarfes.

Tabelle 9: Häufigkeiten der Atemtherapien bei Kindern nach RVT (n=44)

		N	PROZENT
Maskenbeatmung	ja	13	29,5
	nein	31	70,5
Maschinelle Beatmung	ja	13	29,5
	nein	31	70,5
CPAP Atemhilfe	ja	19	43,2
	nein	25	56,8
O2-Zufuhr	ja	15	34,1
	nein	29	65,9

Tabelle 10: Dauer der Atemtherapien bei Kindern nach RVT in Tagen (n = 44)

	MW	SD	MIN	MAX
Dauer der Atemunterstützung	12	26	0	128
Beatmungsdauer	3	9	0	40
Dauer der CPAP-Atemhilfe	7	15	0	57
Dauer des zus. Sauerstoffbedarfs	8	23	0	128

Der Bedarf an Atemtherapien ist bei den kritischen Frühgeborenen von der 24. bis 32. Schwangerschaftswoche am höchsten. Dabei sind die Dauer der CPAP-Therapie, die Beatmungsdauer und die Dauer eines zusätzlichen Sauerstoffbedarfes in dieser Patientengruppe am längsten. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich der Dauer der CPAP-Therapie, der Beatmungsdauer und der Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs.

Ergebnisse

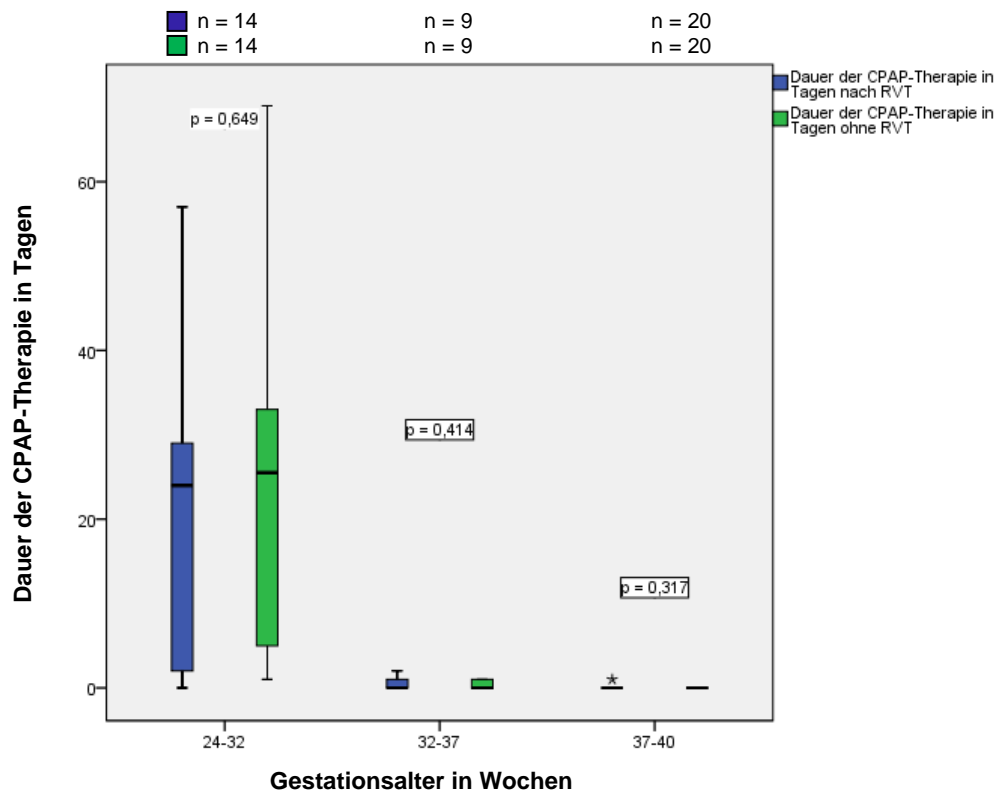


Abb. 28: Vergleich der Dauer der CPAP-Therapie in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 43)

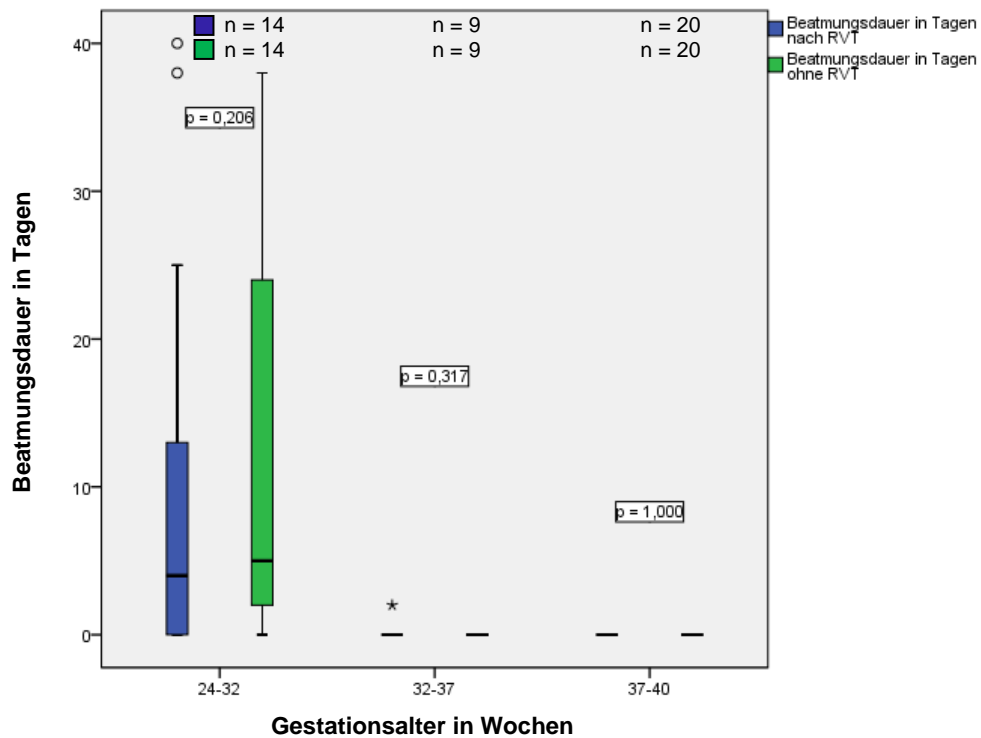


Abb. 29: Vergleich der Beatmungsdauer in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 43)

Ergebnisse

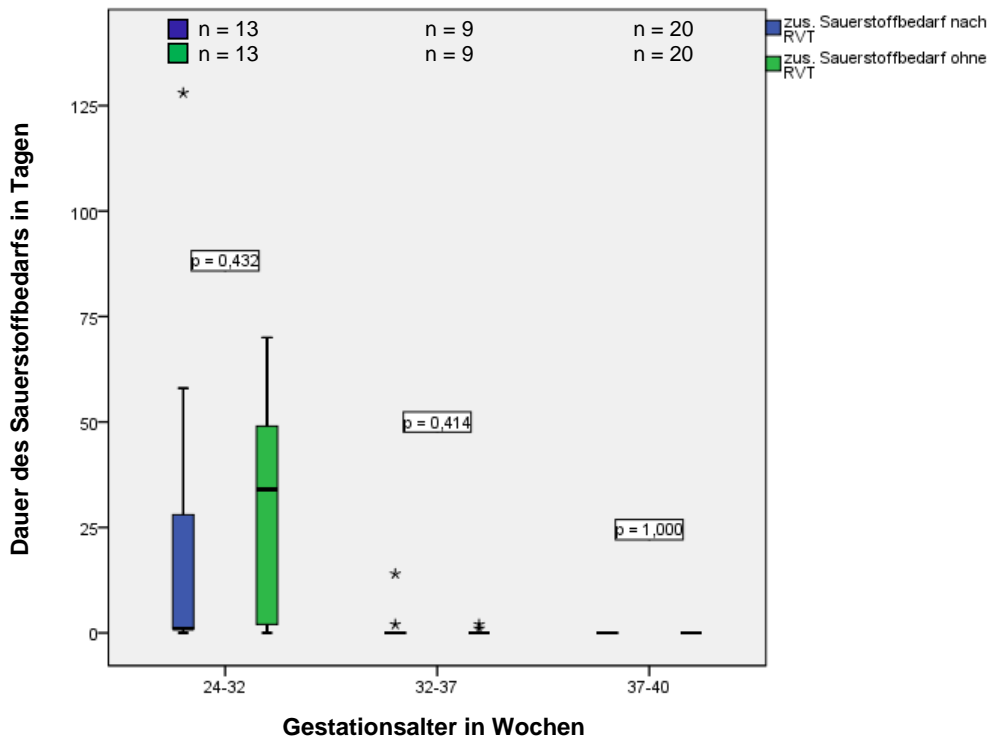


Abb. 30: Vergleich der Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 42)

16 Neugeborene (16/44; 36,4 %) von Patientinnen nach RVT hatten ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom mit anhaltendem Auftreten von Atempausen und Bradykardien. Zwölf Kinder (12/44; 27,3 %) erhielten zur Behandlung der kardiorespiratorischen Instabilität Coffein. Sechs Kindern (6/44; 13,6 %) wurde zur atemanaleptische Therapie Theophyllin verabreicht.

Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Dauer der Coffeinthherapie zwischen Frühgeborenen < 32. SSW von Patientinnen nach RVT und ohne RVT ($p = 0,041$). In der Gruppe der Neugeborenen bei Patientinnen ohne RVT beträgt die Dauer der Coffeinthherapie ca. 60 Tage (Median: ca. 60), während bei Neugeborenen von Patientinnen nach RVT eine Coffeinthherapie ca. 10 Tage andauert. In der Gruppe der Neugeborenen < 32. SSW von Patientinnen nach RVT ist die Dauer der Coffeingabe postnatal signifikant kürzer ($p = 0,041$).

Bei insgesamt drei Kindern von Patientinnen nach RVT wurde eine BPD diagnostiziert (3/44; 6,8 %). Zwei der Patienten (2/44; 4,5 %) hatten einen anhaltenden zusätzlichen Sauerstoffbedarf von vier und elf Wochen. Ein Patient litt an einer schweren BPD und hatte einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf über die 36. SSW hinaus (1/44; 2,3 %). Er war der einzige mit Dexamethason behandelte Patient.

3.2.7 Neurologische Morbidität

Bei 52,3 % (23/44) der Kinder von Patientinnen nach RVT wurde kein schädelsonographischer Befund erhoben, da sie klinisch unauffällig waren und keine neurologische Symptomatik aufwiesen. Diese 23 Kinder hatten keine IVH (Tabelle 11). 13,6 % aller Neugeborenen (6/44) entwickelten eine Hirnblutung, davon fünf eine intraventrikuläre Hirnblutung (5/44; 11,4 %) und ein Neugeborenes eine Subduralblutung (1/44; 2,3 %). Zwei Kinder nach RVT (2/44; 4,5 %) entwickelten eine drittgradige, ein Kind (1/44; 2,3 %) eine viertgradige Hirnblutung. Damit haben drei Neugeborene nach RVT (3/44; 6,8 %) eine schwere Hirnblutung entwickelt, die das neurologische Outcome von Neugeborenen nachweislich verschlechtert (Abb. 31 und Tabelle 11).

Tabelle 11: Schädelsonographische Befunde nach RVT (n = 44)

	N	PROZENT
nicht durchgeführt	23	52,3
Normalbefund	15	34,1
IVH	5	11,4
Subduralblutung	1	2,3
Gesamt	44	100,0

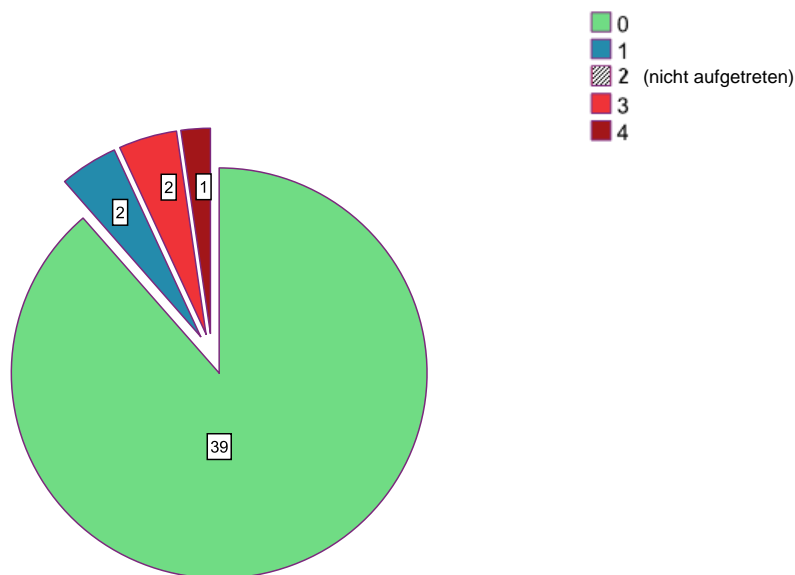


Abb. 31: Absolute Häufigkeit der IVH nach RVT (keine IVH = 0, leichte IVH = 1-2, schwere IVH = 3-4; n = 44)

Ergebnisse

Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Hirnblutungen zwischen der Gruppe der Kinder nach RVT und ohne RVT ($p = 0,687$). Keines der Neugeborenen nach RVT entwickelte eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Krampfanfälle wurden bei einem Neugeborenen beobachtet (1/44; 2,3 %). Vier Neugeborenen wurde bei einem suspekten schädelsonographischen Befund prophylaktisch ein Antikonvulsivum, darunter Phenobarbital, verabreicht (4/44; 9,1 %).

9,1 % (4/44; 9,1 %) aller Neugeborenen hatten eine Frühgeborenenretinopathie (ROP), 27,3 % (12/44; 27,3 %) hatten keinen pathologischen Befund in der ophthalmologischen Untersuchung und bei 63,6 % (28/44; 63,6 %) wurde keine ophthalmologische Befunderhebung durchgeführt. Der maximale Grad einer ROP nach RVT beträgt Grad 3. Diesen erlitt ein Frühgeborenes der 24. SSW und wurde mit einer Laser-Operation therapiert (1/44; 2,3 %). Ein Frühgeborenes hatte eine ROP Grad 2 (1/44; 2,3 %) und zwei weitere Frühgeborene hatten eine ROP Grad 1 (2/44; 4,5 %). Es zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der ROP in den beiden Gruppen ($p=1,000$).

In einem Fall (1/44; 2,3 %) zeigt der otoakustische Emissionstest ein beidseits pathologisches Gehör auf. In den restlichen 97,7 % war der Hörtest beidseits unauffällig.

3.3 Bayley Scales of Infant Development

Mithilfe des BSID sollen Aussagen zum neonatologischen Outcome der Neugeborenen nach RVT getroffen werden. Aufgrund der geringen Anzahl von verfügbaren Messwerten kann kein Hypothesentest angewandt werden, um zu überprüfen, ob ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen existiert.

Der BSID beträgt bei den Kindern nach RVT durchschnittlich 100 (ME:100; MW:102; Interquartilbereich 100 bis 102; $n=08$), bei den Kindern ohne RVT durchschnittlich 92 (ME: 92; MW: 89; Interquartilbereich 80 bis 102; $n=19$). Durch die geringe Fallzahl scheinen die Daten verzerrt, so dass von der Anwendung eines statistischen Tests abgesehen wird. Es fehlen 22 Werte in der Gruppe der Kinder nach RVT und elf Werte in der Gruppe der Kinder ohne RVT, um eine Aussage über signifikante Unterschiede des BSID in beiden Gruppen treffen zu können.

Ergebnisse

Tabelle 12: Vergleich der deskriptiven Größen des Bayley Scales of Infant Development nach RVT und ohne RVT (RVT: n = 8; ohne RVT: n = 19)

	BSID nach RVT	BSID ohne RVT
N	8	19
MIN	100	49
MAX	114	106
MW	102	89
ME	100	92
Interquartilbereich	100-102	80-102

4 Diskussion

4.1 Schwangerschafts- und Frühgeburtsraten

55 Patientinnen wurden von 58 Kindern entbunden. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 80,9 % (55/68) unter 68 Patientinnen mit Kinderwunsch. Studien mit Schwangerschaftsraten nach RVT von 30 % in der vorliegenden Literatur schließen Patientinnen ohne aktuellen Kinderwunsch ein. 28 Patientinnen hatten keinen aktuellen Kinderwunsch (28/96; 29,2 %). 28 der 41 Patientinnen, die nicht schwanger geworden waren (28/41; 68,3 %), hatten keinen aktuellen Kinderwunsch. 48,3 % (28/55) aller Schwangerschaften wurden fristgerecht (37. bis 40. SSW) terminiert. Diese Ergebnisse decken sich mit der vorliegenden Datenlage [14, 80, 49]. Die Frühgeburtenrate in unserem Kollektiv beträgt 51,7 % (n=30), wobei 17 Kinder unter der 32. SSW (29 %) und sieben Kinder unter der vollendeten 28. SSW (12 %) geboren wurden. In der Literatur werden verdoppelte Frühgeburtenraten (28 %, Normalpopulation 9-12 %) und eine Frühgeburtslichkeit von ca. 12 % für sehr kleine Frühgeborene < 32. SSW nach RVT beschrieben [14]. In Europa wird die Frühgeburtsrate der Normalpopulation auf 5-9 %, in den USA auf 12-13 % geschätzt [33]. Insgesamt scheint die Frühgeburtenrate in unserem Kollektiv leicht erhöht zu sein. Es liegt jedoch nahe, dass vor allem Frauen, die früh geboren haben, eine größere Compliance im Follow-up aufwiesen und sensibilisierter für die aufgetretenen Komplikationen waren. Diese würden überrepräsentiert in unserer Studie erscheinen. Insgesamt wurden 58 Kinder eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keine Unterschiede bezüglich der Kenngrößen der Frühgeborenen von Patientinnen nach RVT und ohne RVT (Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang) sowie keine Unterschiede im Hinblick auf die Dauer des stationären Aufenthalts in der Neonatologie.

4.2 Komplikationen der Frühgeburtslichkeit

4.2.1 Maternale Morbidität und Mortalität

Die maternale Morbidität und Mortalität von Müttern mit vorangegangener Trachelektomie im Vergleich zu anderen Müttern Frühgeborener ist nicht erhöht. Trotz Zustand nach bösartiger Erkrankung und Voroperation an der Gebärmutter liegen keine zusätzlichen Risikofaktoren für eine veränderte maternale Morbidität und Mortalität vor. Keine der Patientinnen verstarb an postoperativen Komplikationen einer RVT oder an Geburtskomplikationen nach Sectio. 77,3 % aller Mütter nach RVT verließen die Klinik ohne Geburtskomplikationen (34/44). Keine der

Diskussion

Frauen erlitt postpartale Erkrankungen. Der postpartale Stationsaufenthalt verlief komplikationslos und die Frauen verließen die Frauenklinik nach durchschnittlich sechs Tagen (Standardabweichung 1,5; 3 bis 10 Tage). Eine Schwangerschaft nach RVT beinhaltet demnach kein erhöhtes Risiko für postpartale Erkrankungen. Schwangerschaften nach RVT sind durch eine höhere präpartale Hospitalisierungsrate gekennzeichnet. Präpartal betrug die Dauer des geburtsvorbereitenden Stationsaufenthalts bei Entbindung von Frühgeborenen < 32. SSW durchschnittlich zwölf Tage.

Die Schwangerschaftsverläufe bei Patientinnen mit Zustand nach RVT sind im Vergleich zu den nichtoperierten Patientinnen verändert. Im Hinblick auf die maternalen Komplikationen zeigt sich eine signifikant höhere Rate an Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung in der Gruppe der RVT-Patientinnen (19/44; 43,2 %; $p=0,008$), darunter zwölf Patientinnen in einem Abstand von > 24 Stunden vor der Geburt. Diese Ergebnisse sind besonders deutlich in der Gruppe der Frühgeborenen. Unter den Müttern mit Frühgeburten nach RVT erlitten 66,6 % einen vorzeitigen Blasensprung (16/24), im Kontrollkollektiv waren es 25 % (6/24). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,006$). Laut Literatur sind in der Normalpopulation 25-30 % aller Frühgeburten auf PPRM, 30 % auf maternale oder fetale Indikationen und ca. 45 % auf vorzeitige Wehentätigkeit zurückzuführen [33]. Die Studiendaten unseres Kollektivs zeigen eine erhöhte Rate an PPRM in der Population der RVT-Patientinnen im Vergleich zur Gesamtpopulation auf (66,6 % RVT Patientinnen, 25-30 % Normalpopulation). Gründe für eine solch erhöhte Prävalenz an PPRM nach Trachelektomie wurden bereits einleitend beschrieben und sind in der Fachliteratur vielfach belegt (siehe Kapitel 1.3). Durch die Entfernung der Zervikaldrüsen im Rahmen der radikalen Trachelektomie fehlt die schützende Schleimbarriere des Vaginaltrakts. Bakterielle Organismen können nun leichter in den choriodezidualen Raum eindringen, eine Chorioamnionitis auslösen und die Amnionflüssigkeit und damit den Fetus infizieren. Die PPRM stellt einen Hauptrisikofaktor für eine Chorioamnionitis dar, sie kann jedoch auch eine Konsequenz einer subklinischen Chorioamnionitis darstellen [104, 35].

Unterschiede in der Häufigkeit einer vorzeitigen Wehentätigkeit zeigen sich nicht. 13 Patientinnen nach RVT (13/44; 29,5 %) hatten vorzeitige Wehen.

4.2.2 Perinatale Morbidität

Während es valide Daten zu Schwangerschaften nach RVT gibt, zeigen diese Ergebnisse das erstmalig untersuchte neonatologische Outcome der Kinder von Patientinnen nach RVT. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Apgar-Werten der beiden Gruppen. Insgesamt lässt

sich ein Trend zu guten, teilweise sogar besseren Neugeborenenparametern bei den Neugeborenen des RVT-Kollektivs im Vergleich zu Neugeborenen des Kontrollkollektivs beobachten. Bezüglich des Körpergewichts (s. Abb. 4) zeigt sich eine Tendenz zu höheren Geburtsgewichten in der Gruppe der Kinder von Müttern mit RVT. Dies markiert sich insbesondere in der Gruppe der kleinen Frühgeborenen. Außerdem zeigt sich postnatal bei den Frühgeborenen < 32. SSW eine signifikant niedrigere prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines PDA bei Frühgeborenen von Patientinnen nach RVT (s. Abb. 24). Frühgeborene < 32. SSW von Müttern nach RVT brauchen signifikant kürzer eine Coffeintherapie als Frühgeborene < 32. SSW des Kontrollkollektivs. Es zeigen sich sehr gute kindliche Daten in der RVT-Gruppe. Noch nie konnte gezeigt werden, dass Kinder nach RVT eine sehr gute, teilweise sogar eine tendenziell bessere Prognose als Kinder der Normalpopulation haben. Durch diese Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass zum einen durch eine intensive perinatale Überwachung in einem angebundenen Perinatalzentrum, zum anderen durch die Compliance dieses speziellen Kollektivs die optimierte neonatologische Versorgung gesichert ist. Frühgeborene nach RVT zwischen der 32. und 37. SSW, die an ein Perinatalzentrum angebunden werden, haben eine exzellente Prognose bezüglich Morbidität, Mortalität und Langzeitoutcome. Frühgeborene < 32. SSW tragen das bekannte Risikoprofil der extremen Frühgeburtlichkeit. Dieses unterscheidet sich jedoch nicht vom Risikoprofil der Normalpopulation. Die perinatale Fehlbildungsrate ist nicht erhöht.

Virginia Apgars Unzufriedenheit über die unwissenschaftliche Dokumentation von Neugeborenenparametern brachte sie dazu, im Jahre 1953 mit „A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant“ eine neue Methode zur klinischen Beurteilung von Neugeborenen in den ersten Lebensminuten zu etablieren [11, 12]. Sie erfand ein objektiviertes Scoring System, mithilfe dessen klinische Beobachtungen und Eindrücke nach einem Punktesystem einen Index ergaben. Ziel war es, möglichst schnell abwendbare Erkrankungen zu verhindern. Im Rahmen der Apgar-Werte werden die Qualität der Herzfrequenz, der Atemtätigkeit, des Muskeltonus und der Gesichtsfarbe sowie die Reflexerregbarkeit eines Neugeborenen beschrieben und evaluiert. Obwohl das Scoring-System für fristgerecht geborene Neugeborene etabliert wurde, werden unter denselben Kriterien von vielen Klinikern Apgar-Werte für Frühgeborene und VLBW-Neugeborene uneingeschränkt angewendet [110]. Da der Apgar-Wert stark vom Geburtsgewicht und Gestationsalter abhängt, ist der Apgar-Wert nicht für eine absolute Beurteilung von Frühgeborenen geeignet [103, 21]. Da in dieser Studie der Apgar-Wert jedoch nicht zwischen Frühgeborenen und fristgerecht Neugeborenen, sondern zwischen

Diskussion

zwei Gruppen von Frühgeborenen verglichen werden sollte, wurde er als relatives Messinstrument hinzugezogen. Laut Catlin et al. sind einige Kriterien des Apgar-Wertes (Muskeltonus, Reflexerregbarkeit, Atemtätigkeit) je nach Reifezustand unterschiedlich ausgeprägt, sodass davon auszugehen ist, dass der Apgar-Wert weniger eine fetale Anpassungsstörung wie die Hypoxie als vielmehr einen neuropädiatrischen Entwicklungszustand abbildet [21]. Die Anwendbarkeit eines niedrigen Apgar-Wertes bezüglich einer Vorhersage für spätere Entwicklungsdefizite wie eine Zerebralparese oder eine asphyktische Neuroenzephalopathie wurde bisher kontrovers diskutiert [102, 22]. Gesichert ist, dass der Apgar-Wert im Rahmen einer Kurzzeitprognose und bezüglich der Frage einer notwendigen intensivmedizinischen Intervention in der direkten postnatalen Periode ein unverzichtbares Messinstrument darstellt [110, 93]. Ein niedriger Apgar-Wert ist positiv assoziiert mit einer erhöhten Rate an kardiopulmonalen Reanimationen in den ersten 6 bis 8 Stunden, einer erhöhten Mortalität, einer erhöhten Intubationsrate und CPAP-Therapie, einer Bradykardie, einer Azidose und einem erhöhtem Sauerstoffbedarf in den ersten 6 bis 8 Stunden [110]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Apgar-Wert für eine unmittelbare Beurteilung der neonatalen Morbidität und Mortalität aussagekräftig ist [110, 48, 63]. Nelson und Ellenberg berichteten, dass in ihrer Studie niedrige Apgar-Werte Risikofaktoren für eine Zerebralparese darstellen, aber 55 % der Kinder mit späterer Zerebralparese Apgar-Werte von 7 bis 10 in der ersten Minute und 73 % einen Wert von 7 bis 10 nach 5 min. haben. Außerdem bestätigten sie, dass 80 % aller Kinder, die nach 10 min. einen Apgar-Wert von 0 bis 3 aufweisen, im frühen Schulalter frei von Entwicklungsdefiziten sind. Dennoch muss auch beachtet werden, dass 69 % aller Neugeborenen in diesem Kollektiv mit einem Score von 0 bis 3 nach 10 min. in der frühen Kindheit verstarben und die Wahrscheinlichkeit von Tod oder Zerebralparese in gesamten Kollektiv bei 2,7 % lag [71]. Laut Jerneck et al. sind die Mortalität und das Risiko einer neurologischen Morbidität bei Neugeborenen mit einem niedrigen Apgar-Wert nach 5 min. erhöht [103].

Im Hinblick auf die Apgar-Werte der Neugeborenen nach RVT (Tabelle 4) kann mit großer Sicherheit abgeleitet werden, dass die akute fetale Morbidität und Mortalität nicht erhöht ist und keine zusätzlichen intensivmedizinischen Maßnahmen für das Überleben dieser Kinder angewendet werden müssen.

Keines der Neugeborenen nach RVT litt an einer Asphyxie. Die American Academy of Pediatrics (1996) schlägt folgende Definition einer Asphyxie vor: ein Apgar-Wert von 0 bis 3 nach 10 min., frühe Neugeborenenkrämpfe und verlängerte Hypotonie beim Neugeborenen [2,

3]. Viele Studien untersuchten eine Assoziation zwischen dem Nabelarterien-pH-Wert und einem niedrigen Apgar-Wert als Hinweis auf eine Asphyxie [102, 59, 101]. Lauener et al. zeigten, dass die Sensitivität eines 1-Minuten-Apgar-Wertes kleiner als 4 als Indikator für einen Nabelarterien-pH-Wert kleiner als 7,15 10,7 % beträgt, wohingegen die Spezifität 98,7 % beträgt [59]. Suidan und Young postulierten eine Sensitivität des 1-Minuten-Apgar-Wertes kleiner als 7 für einen pH-Wert kleiner als 7,20 von 26,3 % und eine Spezifität von 93 % [101]. Levene et al. gaben eine Sensitivität von 43 % und eine Spezifität von 95 % eines Apgar-Wertes kleiner als 5 nach 10 min. als Hinweis für ein schlechtes Outcome bekannt [60]. Einem schlechten positiven prädiktiven Wert von ca. 49 % bzw. 37,1 % steht ein exzellenter negativer prädiktiver Wert von 83,2 % bzw. 94,2 % für einen niedrigen 1-Minuten-Apgar-Wert gegenüber [101, 59]. Zusammenfassend bedeutet dies, dass ein niedriger Apgar-Wert ein schlechter Detektor einer Asphyxie ist, ein hoher Apgar-Wert jedoch eine Asphyxie ausschließt und ein guter Indikator zur Identifikation von gesunden Kindern ohne Asphyxie zu sein scheint. Über 80 % aller Neugeborenen mit Apgar-Werten über dem Cutoff-Wert haben einen akzeptablen Nabelarterien-pH-Wert und somit keine Asphyxie [65]. Letztlich stellt ein niedriger pH-Wert $< 7,10$ einen Indikator für eine potentielle Asphyxie dar.

Der niedrige pH-Wert gilt als notwendiges, aber nicht ausreichendes Kriterium für eine Asphyxie [45]. Es müssen zusätzliche Faktoren wie der Apgar-Wert und organbezogene Dysfunktionen wie Neugeborenenkrämpfe oder Enzephalopathie für die definitive Diagnosestellung einer Asphyxie hinzugezogen werden [65]. Eine perinatale Asphyxie stellt einen Risikofaktor für das Entstehen einer Enzephalopathie dar und tritt dann in 1/1000 Lebendgeburten mit einer hohen Mortalität und Morbidität auf [43]. Unklar bleibt, zu welchem Anteil die neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie auf eine perinatale Asphyxie zurückzuführen ist. Dabei wird es eine Herausforderung sein, eine einheitliche Definition der Asphyxie und der neonatalen Enzephalopathie zu identifizieren, um zukünftig eventuelle Therapiemaßnahmen in den ersten Lebensstunden eines Neugeborenen zu initiieren und neurologische Defizite zu verhindern [72].

Da in dieser Studie jedoch keines der Neugeborenen nach RVT einen Apgar-Wert von 0 bis 3 nach 5 oder 10 min. hat (s. Tabelle 4) und keines der Frühgeborenen einen ausgeprägten Neugeborenenkrampf oder eine verlängerte Hypotonie aufweist, kann davon ausgegangen werden, dass keines der Kinder eine Asphyxie aufzeigte. Der pH-Wert beträgt unter den Frühgeborenen nach RVT durchschnittlich 7,30 (Interquartilbereich 7,26 bis 7,33), die Apgar-

Diskussion

Werte liegen bei durchschnittlich 7/9/9. Zusätzlich hat keines der Neugeborenen nach RVT eine organbezogene Dysfunktion. Bei den Frühgeborenen < 32. SSW zeigen sich höhere pH-Werte bei den Kindern von Patientinnen ohne RVT, jedoch liegt der pH-Wert mit durchschnittlich 7,30 im Normbereich ($p=0,016$). Bei den Neugeborenen zwischen der 32. und 37. SSW gibt es keinen Unterschied bezüglich postnataler pH-Werte. Angesichts der sehr guten Nabelschnurarterien-pH- und Apgar-Werte sind die Neugeborenen nach RVT nicht durch eine Enzephalopathie gefährdet.

Trotz des häufigen vorzeitigen Blasensprungs wurden in unserem RVT Kollektiv nur wenige Schwangere (27,3 %) im Rahmen der vorgeburtlichen Überwachung mit positiven Entzündungszeichen (CRP, Leukozytose) und steigenden Temperaturen beobachtet, die auf ein klinisches Amnioninfektionssyndrom (AIS) hinweisen. Die Chorioamnionitis (klinisch und histologisch diagnostiziert) bezeichnet eine akute Inflammation der fetalen Membranen und des Chorions, die typischerweise auf retrograde, ascendierende Infektion mit Mikroben aus dem unteren Genitaltrakt (Cervix, Vagina) im Setting der PPROM zurückzuführen ist [104]. Auch bei intakten Membranen kann eine Chorioamnionitis, bevorzugt durch Bakterien wie *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, auftreten [104, 35]. Weitere Eintrittspforten beinhalten die anterograde Invasion von der Bauchhöhle über die Tuben, die iatrogene Kontamination im Rahmen einer Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie und die hämatogene Ausbreitung über den transplazentaren Austausch [35]. Die klinischen Symptome einer Chorioamnionitis beinhalten maternales Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$), maternale ($> 100/\text{min}$) und fetale ($> 160/\text{min}$) Tachykardie und purulente Amnionflüssigkeit [104]. Die Diagnose einer Chorioamnionitis wird mittels einer Kombination aus klinischen Symptomen und positiver Plazentahistologie oder mikrobiologischer Kultur der Amnionflüssigkeit gestellt [104]. Die histologische Untersuchung der Plazenta stellt hierbei den Goldstandard dar [29].

Bei acht Müttern und Feten (18,2 %) wurde explizit ein klinisches AIS diagnostiziert, nur in vier Fällen wurde eine Plazentahistologie durchgeführt und eine intrauterine Entzündung im Sinne einer Chorioamnionitis nachgewiesen. Laut Tita et al. wird ein Großteil der intrauterinen Inflammationen klinisch nicht erfasst und bleibt somit subklinisch. Per definitionem bedeutet subklinisch, dass die oben genannten Zeichen sich nicht präsentieren, eine Chorioamnionitis jedoch trotzdem vorliegt und durch vorzeitige Wehentätigkeit oder PPROM offenkundig wird [32, 104]. Umso wichtiger wird es, diese Fälle der subklinischen Chorioamnionitis mittels histopathologischer Examination der Plazenta oder mikrobiologischer Kultur der

Amnionflüssigkeit routinemäßig und standardisiert zu erfassen und therapeutisch dagegen vorzugehen. Es wurde bei den RVT-Patientinnen der Studie keine routinemäßige Plazentahistologie durchgeführt, so dass nur gemutmaßt werden kann, wie viele der Patientinnen mit PPROM auch eine Chorioamnionitis aufwiesen. Aufgrund der klinischen Beschwerdesymptomatik ist jedoch mit großer Sicherheit von einer Chorioamnionitis bei den Patientinnen nach RVT auszugehen. Breitet sich die Infektion auf den Fetus aus, kann es zu Komplikationen wie fetaler Tod, neonatale Sepsis und schließlich zu weiteren organbezogenen Dysfunktionen kommen, die im Sinne einer fetalen Antwort auf die maternale Infektion gesehen werden müssen. Diese Antwort wird auch fetal inflammatory response syndrom (FIRS) genannt und entspricht einem adulten systematic inflammatory response syndrom (SIRS) [104, 39]. FIRS wird definiert als eine Erhöhung von Interleukin 6 (IL-6) in der Nabelschnur im Setting einer PPROM oder vorzeitigen Wehentätigkeit [39]. Das histopathologische Korrelat dazu ist die Funisitis (Entzündung der Nabelschnur). Die FIRS wird derzeit als fetale Immunantwort auf eine Infektion definiert, die durch Zytokine wie Interleukine, Tumor necrosis factor alpha (TNF α), CRP und Matrix-Metalloproteinasen übermittelt wird [39]. Es kommt dabei zu schädigenden Effekten auf mehrere fetale Organe, u.a. auf die Lunge (im Sinne eines ANS oder einer BPD) und auf das Gehirn (PVL, Zerebralparese). Außerdem kann eine FIRS eine Involution des fetalen Thymus, eine NEC sowie eine ROP bewirken [39, 32].

4.2.3 Infektionen des Neugeborenen

Die Hälfte aller Neugeborenen (Früh- und Reifgeborenen) unseres Kollektivs erlitt eine Infektion. Neun Neugeborene (9/44; 20,5 %) erlitten eine frühe Neugeborenensepsis (early onset Sepsis), die bis zum dritten Lebenstag auftrat. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer early onset Sepsis zwischen den beiden Gruppen. Es ist ein Fehler zweiter Art, sich aufgrund des Testergebnisses für die Nullhypothese zu entscheiden, obwohl die Annahme der Alternativhypothese, dass ein Unterschied besteht, fachlich sehr wahrscheinlich ist. Die Alternativhypothese, dass Frühgeborene nach RVT häufiger eine frühe Sepsis erleiden, kann angenommen werden, wenn dies im Kontext der oben genannten Komplikationen einer PPROM für den Fetus beurteilt wird. Die Tendenz zu häufigerem Auftreten der frühen Sepsis in der Gruppe der Frühgeborenen nach RVT ist theoretisch nicht auszuschließen ($p=0,070$). Einer vorsichtigen Interpretation zufolge ist es wahrscheinlich, dass ein Unterschied besteht, den man jedoch aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs nichts nachweisen kann. Laut Literatur ist eine neonatale Exposition zu PPROM und intrauteriner Infektion ein Risikofaktor für ein häufigeres Auftreten einer early onset Sepsis des Frühgeborenen [114, 8, 70, 85]. Morales et al.

postulierten, dass höhere Komplikationen nach Chorioamnionitis bei Frühgeborenen vorliegen als bei Termingeborenen, insbesondere bezüglich der perinatalen Todesrate, dem Auftreten der neonatalen Sepsis, der perinatalen Pneumonie, einer IVH Grad 3 oder 4 und dem Auftreten eines Atemnotsyndroms [70]. Die Fachliteratur spricht für das häufigere Auftreten einer early onset Sepsis im Rahmen einer PPRM. Mit einem größeren Stichprobenumfang könnte in einer nachfolgenden Studie der oben erklärte Fehler zweiter Art umgangen werden und die Alternativhypothese auch statistisch nachgewiesen werden. Andererseits ist es möglich, dass durch die häufige prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Frühgeborenen nach RVT eine Sepsis nicht zustande kam.

4.2.4 Stoffwechsel und Kreislauf

Es zeigen sich keine Unterschiede im Auftreten einer Hyperbilirubinämie und einer Hypoglykämie in den Gruppen. Es besteht jedoch ein signifikanter Unterschied im Auftreten eines PDA zwischen den beiden Gruppen ($p=0,031$). Frühgeborene nach RVT haben im Verlauf seltener einen PDA als Frühgeborene der Normalpopulation. Dies lässt sich zum einen durch eine womöglich frühe prophylaktische Indomethacin-Gabe für Frühgeborene nach RVT erklären. Zum anderen könnte dies einen Fehler erster Art darstellen. Dieser statistische Fehler würde bedeuten, dass die Nullhypothese verworfen wurde, obwohl sie wahr ist.

4.2.5 Ernährung

Keines der Neugeborenen erlitt eine NEC. Der postnatale Kostaufbau verlief komplikationslos, nähere Angaben zur Dauer der parenteralen Ernährung können aufgrund der uneinheitlichen Datenlage nicht gemacht werden. Oft fehlen Angaben zum Beginn des oralen Kostaufbaus oder zur Beendigung der parenteralen Ernährung. Eine parenterale Ernährung länger als 6 Wochen gilt als Risikofaktor für Aufmerksamkeitsdefizite im Schulalter [73].

4.2.6 Atemwege und Beatmung

Eine mechanische Beatmung von länger als 14 Tagen stellt einen Risikofaktor für eine gestörte Entwicklung dar [73]. In der Gruppe der Frühgeborenen < 32 . SSW beträgt die Dauer der maschinellen Ventilation durchschnittlich 4 Tage (Abb. 29). Die meisten Frühgeborenen werden mit einer CPAP-Therapie versorgt. Dabei beträgt die durchschnittliche Therapiedauer ca. 25 Tage (Abb. 28). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der Atemtherapien zwischen den Frühgeborenen von Patientinnen nach RVT und ohne RVT.

4.2.7 Neurologische Morbidität

Intrakranielle Hirnblutungen stellen essentielle Risikofaktoren für eine gestörte Entwicklung und erhöhte Mortalität des Frühgeborenen dar. Die Klassifizierung der intrakraniellen Hirnblutungen von Frühgeborenen erfolgt nach Papile et al. in vier Schweregraden [76]:

- Grad I: subependymale Blutung und intraventrikuläre Blutung < 10 % des Ventrikelvolumens
- Grad II: Ventrikelinbruchblutung < 50 % des Ventrikelvolumens
- Grad III Ventrikelinbruchblutung > 50 % des Ventrikelvolumens
- PVH (früher Grad IV): Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms

Prognostisch bedeutend sind dabei die IVH dritten und vierten Grades, da diese Hauptrisikofaktoren für eine gestörte neurokognitive Entwicklung im Schulalter darstellen [73, 112].

In unserem Studienkollektiv haben zwei Frühgeborene eine drittgradige (4,5 %) und ein weiteres Frühgeborenes eine viertgradige Hirnblutung (2,3 %). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Keines der Neugeborenen nach RVT entwickelte eine PVL. Nur eines der Neugeborenen erlitt einen Neugeborenenkrampf.

4.3 Bayley Scales of Infant Development

Aufgrund der wenigen BSID-Werte kann kein Hypothesentest angewandt werden. Der BSID wird bei sehr kleinen Frühgeborenen mit neurokognitiven Auffälligkeiten und erhöhten Risikofaktoren für ein schlechtes Langzeitoutcome erhoben. Aufgrund der bereits ausgeführten guten neonatalen Ausgangsparameter scheint eine Untersuchung und Morbiditätseinschätzung mittels BSID nicht notwendig gewesen zu sein. Es ist eher unwahrscheinlich, dass bei der bereits postulierten niedrigen neurologischen Morbidität ein pathologischer BSID erfasst worden wäre. Aus den erhobenen Daten ist anzunehmen, dass das neonatologische Outcome bei den Kindern von Patientinnen mit Zustand nach RVT im Vergleich zu nichtoperierten Frauen unverändert ist.

Die neuropädiatrische Versorgung von sehr kleinen Frühgeborenen bei Patientinnen nach RVT sollte bei Vorliegen neuropädiatrischer Defizite unbedingt gewährleistet werden. Das Nachsorgekonzept der Charité für Frühgeborene beinhaltet eine routinemäßige Erhebung des Griffith-Scores nach zwölf Monaten und des BSID nach 24 Monaten sowie eine umfassende entwicklungsneurologische Betreuung im sozialpädiatrischen Zentrum, die bei Bedarf bis zum

18. Lebensjahr weitergeführt werden kann. Im Rahmen des Nachsorgekonzeptes werden mit 3,5 Jahren Grob- und Feinmotorik getestet, die Selbstständigkeit und Sprache beobachtet und bei Defiziten gegebenenfalls interveniert. Mit 5,5 Jahren erfolgen eine Einschulungsuntersuchung, kinderneuromotorische Untersuchungen und Beratungen sowie umfassende intellektuelle Leistungsdiagnostik, z.B. in Form des Kaufmann-Assessment Battery for Children (K-ABC) mit sechs Jahren. Dabei ist es stets notwendig, dass ein umfassendes Netzwerk aus Neonatologen, Fachärzten der Kinder- und Jugendmedizin, einem sozialpädiatrischen Zentrum, Fachärzten anderer Disziplinen sowie Förder- und Beratungsstellen von Beginn an besteht, um eine multizentrische Versorgung von Frühgeborenen zu gewährleisten [109].

4.4 Management der Frühgeburt nach RVT

Interventionen zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen haben sich etabliert, um die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zu vermindern. Dabei konnte zwar erreicht werden, dass die perinatale Kindersterblichkeit sinkt, die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit steigt jedoch immer noch an [46]. Frühgeburtsprävention kann primär (Verhinderung der Frühgeburt), sekundär (Behandlung von Frauen mit Frühgeburtsrisiko) oder tertiär (Erreichen eines verbesserten Outcomes für Frühgeborene) durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Primärprävention von Frauen nach RVT bleibt unklar, inwiefern ein pränatales Screening auf intrauterine Infektionen für das Management einer Chorioamnionitis hilfreich sein kann. Wie bereits dargestellt, bleibt eine Infektion meist subklinisch, bis es zu einem vorzeitigen Blasensprung kommt oder die Wehen einsetzen. Diese Tatsache mag der Grund dafür sein, dass die Identifikation von Frauen mit intrauterinen Infektionen auch in der Normalpopulation eine große Herausforderung darstellt [35]. Substanzen, die in der Amnionflüssigkeit in hohen Mengen während der Schwangerschaft gefunden werden, sind mit einer intrauterinen Infektion und der Vorhersage einer daraus resultierenden Frühgeburt assoziiert [35]. Plazentare Proteine werden im Zuge einer aufsteigenden Infektion und der Ruptur der choriodezidualen Membranen in die Zervix und Vagina freigesetzt. Unter ihnen stellt das fetale Fibronectin den Biomarker mit der stärksten Assoziation mit dem Auftreten einer Chorioamnionitis und neonatalen Sepsis dar [37, 61, 38]. Das Fibronectin-Screening wird klinisch angewandt, da dieses als einziges einen hohen negativen prädiktiven Wert aufweist. Bei negativen fetalen Fibronectin-Werten kann mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Patientin in den nächsten 14 Tagen eine Frühgeburt erleiden wird [78]. Die Bedeutung von Fibronectin-Abstrichen für die Frühgeburtsprävention nach RVT muss noch bewiesen werden. Goldenberg und Kollegen differenzieren in ihrer Arbeit

Diskussion

Biomarker, die nur bei Patientinnen mit Wehentätigkeit gebildet werden und solche, die routinemäßig bei asymptomatischen Patientinnen in der pränatalen Vorsorge gefunden werden [35]. Patientinnen mit Wehentätigkeit weisen hohe Konzentrationen von Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) im Zervikalsekret oder in der Amnionflüssigkeit auf, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind. Bei asymptomatischen Patientinnen können im Zuge der Vorsorge hohe zervikale Konzentrationen von IL-6, Fibronectin und Ferritin in der Amnionflüssigkeit sowie hohe Konzentrationen von granulocytes-colony stimulating factor (G-CSF) und Ferritin im Serum gefunden werden [34].

Patientinnen mit einer bakteriellen Vaginose haben ein doppeltes Frühgeburtsrisiko. Die bakterielle Vaginose wird als ein gestörtes Scheidenmilieu definiert, in dem die normalerweise auftretende Anzahl an Laktobazillen abnimmt und die anderer Mikroben wie Gardnerella vaginalis oder Ureaplasma urealyticum kompensatorisch zunimmt [27, 67]. Ein Screening auf bakterielle Vaginose sollte bei allen Schwangeren nach RVT zwischen der 12. und 16. SSW durchgeführt werden. Dabei gelten die Amsel-Kriterien (homogener, dünnflüssiger vaginaler Fluor, pH in der Scheide $> 4,5$, typischer Amingeruch des Fluors nach Alkalisierung mit Kalilauge (KOH), Clue-Cells) zur Diagnosestellung einer bakteriellen Vaginose [10]. Des Weiteren sollte die routinemäßige ultrasonographische Messung der zervikalen Länge regelmäßig durchgeführt werden, um eine Verkürzung der Zervix zu erfassen. Laut Iams et al. korreliert eine Verkürzung der Zervix mit einer Erhöhung von Infektionsmarkern und einer Chorioamnionitis [36]. Nachfolgende Studien sollten die Rate an bakteriellen Vaginosen bei Schwangeren nach RVT nachweisen, um die Ansprechrate auf Antibiotika zu erfassen und die Rate an PPROM zu mindern. Abgesehen von einem Screening auf bakterielle Vaginose und einer Fibronectin-Abstrichuntersuchung werden derzeit keine weiteren Testverfahren auf zervikale oder vaginale Biomarker angewandt. Dies mag zum einen daran liegen, dass alle Markertests derzeit durch geringe Sensitivität, Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert gekennzeichnet sind und damit bezüglich einer negativen Kosten-Nutzen-Relation klinisch nicht anwendbar sind. Zum anderen können aus positiven Testergebnissen keine Strategien zur Reduktion der Frühgeburtsrate oder Schwangerschaftsverlängerung abgeleitet werden. Lediglich die Gabe von Antibiotika bei Hochrisikoschwangeren mit bakterieller Vaginose vor der 20. SSW kann in bestimmten Fällen das Frühgeburtsrisiko senken und damit die Verweildauer auf einer neonatalen Intensivstation reduzieren. Lamont et al. schlugen dabei die Applikation von 2 % Clindamycin Creme vor der 20. SSW vor und

Diskussion

postulierten eine Frühgeburtsreduktion von 60 % in ihrem Kollektiv [55]. Es bleibt die Frage nach spezifischen Biomarkern im Rahmen einer Schwangerschaft nach RVT und ihre Rolle in der Früherkennung und Therapie einer Frühgeburt. Nachdem in zwei Studien eine gelegentliche Erhöhung von Inflammationsmarkern des Genitaltraktes wie Granulozyten-Elastase und onkofetales Fibronectin in Routineuntersuchungen entdeckt worden ist, konnten Patientinnen nach RVT erfolgreich mit Ulinastatin, einem Granulozyten-Elastase-Inhibitor, therapiert werden [47, 83]. Speiser et al. beschrieben an ihrem Kollektiv von 212 Trachelektomiepatientinnen das Management von Schwangerschaften nach RVT [99].

Die Sekundärprävention bei Patientinnen nach RVT ist besonders wichtig. Patientinnen nach RVT, die bereits eine Frühgeburt nach RVT geboren haben oder einen Spätabort in der Anamnese aufweisen, sind hochgefährdet, einen verkomplizierten Schwangerschaftsverlauf zu erleiden. Dabei steigt das Risiko abhängig von einem niedrigen Gestationsalter und von einer höheren Anzahl an vorigen Frühgeburten an [69]. Alle Patientinnen erhalten bei der operativen Durchführung der RVT eine Cerclage und gelten als Hochrisikoschwangere. Aufgrund der Gefahr einer vorzeitigen Zervixreifung ist eine Cerclage bei Patientinnen nach RVT strengstens indiziert. Eine Multicenter Cerclage Studie der Medical Research Council/Royal College of Obstetrics and Gynecologists zeigte eine Reduktion der Entbindungen < 33. SSW von 17 % auf 13 % bei Patientinnen der Normalpopulation mit Cerclage auf. Die Rate an VLBW ist dabei signifikant reduziert worden, jedoch zeigte sich bei den Patientinnen mit Cerclage eine höhere Rate an Notfallsectios und Interventionen sowie eine verdoppelte Rate an Wochenbettfieber [1]. Bei Frauen mit wiederholten sehr frühen Frühgeburten und/oder Aborten in der Anamnese kann individualisiert auch ein früher totaler Muttermundverschluss (FTMV) zwischen der 12. und 16. SSW für Patientinnen nach RVT diskutiert werden. Dabei sollte die Entscheidung so früh wie möglich getroffen werden, da Patientinnen nach RVT bereits eine verkürzte Zervix durch die vorangegangene Operation aufweisen und damit durch eine Verschlussinsuffizienz gefährdet sind. Patientinnen nach RVT, die in der Vergangenheit sehr kleine Frühgeborene geboren haben oder Spätaborte in der Vorgeschichte aufweisen, vorzeitige Wehen spüren oder eine gemessene Zervixlänge < 10 mm haben, sollten über einen frühen totalen Muttermundverschluss informiert werden.

Das Screening von Genitalinfektionen mittels mikrobiologischer Abstrichuntersuchungen sowie die ultrasonographische Messung der Zervixlänge stellen Routinemaßnahmen der präpartalen Frühgeburtsprävention nach RVT dar. Ein vaginales Screening auf Bakterien im Scheidenmilieu und eine Behandlung auch präpathologischer Keimbesiedlungen im Genitaltrakt

Diskussion

könnten die Rate an PPROM weiter mindern. Mikrobiologische Abstrichuntersuchungen und ein Test auf Fibronectin können in der 20., 24. und 32. SSW im Schwangerschaftsverlauf erfolgen. Vaginale pH-Messungen sollten in regelmäßigen Intervallen zweimal wöchentlich durch die Patientinnen selbst durchgeführt werden, um eine pathologische Kolonisation der Vagina möglichst früh zu detektieren [91]. Bei positiven Abstrichen sollte eine frühzeitige Antibiotikatherapie angestrebt werden [99, 97]. Prophylaktische Antibiotika wie Metronidazol und Clindamycin in der 14. bis 16. Schwangerschaftswoche wurden von Shepherd et al. zur Routinebehandlung genitaler Infektionen bei Schwangeren nach RVT empfohlen. In zwei Studien wurde die Zervixlänge im Schwangerschaftsverlauf mittels transvaginaler Ultrasonographie gemessen, um eine Korrelation mit einer drohenden Frühgeburt festzustellen. Ishioka et al. zeigten eine Abhängigkeit der Zervixlänge von der Gefahr einer Frühgeburt bei Patientinnen nach RVT. Bei Beginn der Frühgeburt entsteht eine massive abdominale und uterine Spannung und die Zervix verkürzt sich [47, 83]. Zwischen der 20. und der 28. SSW sollten ein Beschäftigungsverbot sowie eine ausdrückliche körperliche Schonung im häuslichen Umfeld empfohlen werden. Bei Risikopatientinnen mit bereits stattgehabter Frühgeburt und/oder einer vorzeitigen Zervixreifung auf < 15 mm und Wehentätigkeit wird die prophylaktische orale Gabe von Progesteron (2 x 100 mg) zwischen der 16. und der 34. SSW empfohlen [99].

Die Behandlung von Frauen mit akutem Frühgeburtsrisiko beinhaltet auch Methoden, die die Frühgeburt derart verzögern, dass entsprechende Interventionen zur Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität stattfinden können. Diese Tertiärprävention beinhaltet insbesondere die Regionalisierung, d.h. den präpartalen Transfer von Mutter und Fetus in ein Perinatalzentrum, wenn bereits bekannt ist, dass das Frühgeborene zu einem sehr frühen Gestationsalter geboren werden wird (< 32 . SSW) [113, 105]. Die Patientinnen sollten umfassend psychologisch betreut und in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Neonatologie über die kindliche Prognose informiert werden. Die Verwendung präpartaler Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion bei Schwangeren zwischen der 23+5 und 34+0. SSW reduziert nachweislich die neonatale Morbidität und Mortalität < 32 . SSW sowie das Auftreten von ANS, IVH, NEC, BPD und PDA [87]. Alle Frühgeborenen nach RVT sollten zudem prophylaktisch Surfactant erhalten. Steroide zur Lungenreife, Tokolytika bei Wehentätigkeit, wie Ritodrin und 17-Hydroxyprogesteron, sowie körperliche Schonung gehören zum Management von extrem gefährdeten Schwangeren nach radikaler Trachelektomie. Eine primäre Sectio sollte ab der 37. SSW durchgeführt werden.

Das Management der Chorioamnionitis ist sehr wichtig beim Schwangerschaftsmanagement von Patientinnen nach stattgehabter PPROM. Dabei ist die Anwendung von Antibiotika bei PPROM immer noch sehr umstritten. Laut Kenyon et al. ist die Verwendung von Antibiotika bei PPROM mit einem signifikant seltenen Auftreten einer Chorioamnionitis und einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft assoziiert. Hinsichtlich der neonatalen Morbidität können durch Antibiotika eine Reduktion des Auftretens von neonatalen Infektionen und anormalen Befunden der Schädelsonographie bei Entlassung sowie ein reduzierter Gebrauch von Surfactant und zusätzlichem Sauerstoff erreicht werden [52, 50]. Dabei ist noch unklar, welches Antibiotikum das Mittel der Wahl darstellt. Erythromycin ist derzeit mit einer hohen Benefit-Rate hinsichtlich der Kurzzeitprognose assoziiert, während Amoxicillin/Clavulansäure bei Schwangeren mit Frühgeburtsrisiko eher vermieden werden sollte, da dieses mit einem erhöhten Risiko der NEC verbunden ist [53]. Es existieren nur wenige Studien zum Langzeitoutcome von Frühgeborenen nach antibiotischer Behandlung einer PPROM. Die ORACLE Children Study evaluierte die gesundheitliche Situation der Kinder nach Anwendung von Antibiotika bei PPROM im Alter von sieben Jahren und fand heraus, dass Antibiotika nur wenige Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation im Alter von sieben Jahren haben [51]. Nachfolgende Studien sollten die Auswirkungen einer Antibiotika-Therapie auf das Outcome von Frühgeborenen nach RVT erfassen, da dazu zu wenige Daten existieren.

4.5 Konklusion

Mit dieser Studie kann zum ersten Mal gezeigt werden, dass das neonatologische Outcome von Frühgeborenen bei Patientinnen nach RVT unverändert bleibt und keine zusätzlichen Komplikationen durch eine vorangegangene RVT entstehen. Frühgeborene nach RVT tragen dieselben Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken wie andere Frühgeborene der Gesamtpopulation. Insbesondere die intensive peripartale Versorgung der Schwangeren und die neonatale Versorgung der Frühgeborenen in einem Perinatalzentrum bietet hochqualifizierte Zusammenarbeit zwischen Neonatologen, Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin, Fachärzten anderer Disziplinen (z.B. Ophthalmologen, Hals-Nasen-Ohrenärzte) sowie einem sozialpädiatrischen Zentrum zur Früherfassung somatischer und neuropädiatrischer Defizite. Die neonatale Morbidität ist tendenziell sogar geringer als bei Frühgeborenen der Normalpopulation. Das könnte daran liegen, dass die Schwangeren bei Zustand nach radikaler vaginaler Trachelektomie intensiver überwacht werden. Postnatale Vorsorgemaßnahmen wie die Gabe von Indomethacin und Antibiotika werden gewährleistet. Dadurch verbessert sich das Outcome der

Diskussion

Frühgeborenen erheblich. Das Nachsorgekonzept der Charité bietet eine Begleitung der Kinder bis zum 18. Lebensjahr an. Patientinnen nach RVT müssen als Hochrisikoschwangere eingestuft und präpartal in ein Perinatalzentrum eingewiesen werden, wenn absehbar ist, dass eine Frühgeburt droht. Die neonatologische Versorgung der Frühgeborenen sollte in Level-1-Perinatalzentren gewährt werden. Die Anbindung an ein sozialpädiatrisches Zentrum sollte bereits in der präpartalen Beratung angesprochen und realisiert werden. Entsprechend den Präventionsmaßnahmen für Frühgeburten muss sich ein pränatales, perinatales und neonatales Management anschließen. Insbesondere das Management einer PPROM und einer intrauterinen Infektion sowie ihre Frühdiagnose sind von großer Bedeutung. Eine Frühdiagnose muss so schnell wie möglich erfolgen, um die Rate an PPROM nach RVT weiter zu mindern. Schwangerschaftsverläufe nach RVT sind durch eine hohe Rate an Frühgeburten und intrauterinen Infektionen verkompliziert. Die Raten an Frühgeborenen ohne vorangegangene Lungenreifeinduktion sollte weiter reduziert werden. Die postnatale Morbidität kann durch einen leitliniengerechten Einsatz der fetalen Lungenreifeinduktion und durch die Gabe von Surfactant nachweislich verringert werden. Die Messung der Zervixlänge, ein intensiviertes Screening auf Genitalinfektionen, Fibronectin-Abstrichuntersuchungen, die vaginale pH-Messung und eine konsequente Behandlung auch präpathologischer Keimbesiedlung können die Rate an PPROM noch weiter minimieren [91, 38, 35].

Die Studie beweist ein unverändertes neonatologisches Outcome nach RVT. Für die RAT wird dies in weiteren Studien noch nachzuweisen sein. Es stellt sich die Frage der Durchtrennung uteriner Zuflüsse bei der RAT und der daraus womöglich resultierenden Minderdurchblutung des Uterus und der plazentaren Versorgung. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass das neonatologische Outcome der Kinder nach RVT durch die Voroperation, veränderte Anatomie und ggf. veränderte uterine Durchblutung nicht verschlechtert worden ist. Dies muss bei Patientinnen nach RAT in nachfolgenden Studien noch bewiesen werden. Um Aussagen über das spätere Langzeitoutcome und über Entwicklungsdefizite im Schulalter treffen zu können, sollten Frühgeborene nach RVT in einem sozialpädiatrischen Zentrum versorgt werden. Die Ungewissheit über spätere Entwicklungsdefizite, Aufmerksamkeitsstörungen und das Lernen im Schulalter muss im Rahmen nachfolgender Studien mithilfe des K-ABC-Scores oder anderer Scores geklärt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel: Die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) stellt unter definierten Voraussetzungen eine fertilitätserhaltende und onkologisch sichere Operationsmethode für Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und prospektivem Kinderwunsch dar. Die in der Literatur beschriebenen Schwangerschaftsraten nach der Operation liegen zwischen 40 und 80 %. Schwangerschaften nach RVT sind durch eine Frühgeburtsrate von 30 % und eine frühe Frühgeburtsrate von 12% verkompliziert. Damit liegt eine verdoppelte Frühgeburtsrate bei Patientinnen nach RVT im Vergleich zur Gesamtbevölkerung vor. Ziel dieser prospektiven Studie ist es, das neonatologische Outcome der Kinder von Patientinnen nach RVT anhand von Parametern wie kindliche Daten, der Apgar-Wert und der Bayley Scales of Infant Development zu beurteilen. Resultierend hieraus soll eine Aussage über die neonatale und maternale Morbidität und Mortalität sowie über die Auswirkungen einer RVT auf das Langzeitoutcome getroffen werden.

Methodik: 154 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die zwischen 03/95 und 02/08 eine radikale vaginale Trachelektomie erhalten hatten, sowie deren behandelnde Ärzte wurden zu Kinderwunsch, Schwangerschaft und dem neonatalen Outcome befragt. Mutterpässe, Kinderhefte und Arztbriefe zu stationären Aufenthalten sowie Verläufe aus den jeweiligen sozialpädiatrischen Zentren wurden eingesehen und ausgewertet. Es handelt sich um eine Fallkontrollstudie. Daten der Kontrollkinder wurden aus dem Charité-eigenen Patientenkollektiv entsprechend dem Gestationsalter und dem maternalen Entbindungsalter gematcht. Der Wilcoxon-Test und der McNemar-Test überprüfen die Rang- und Häufigkeitsunterschiede in den beiden verbundenen Stichproben auf statistische Signifikanz.

Ergebnis: Daten von 96 Patientinnen konnten ausgewertet werden. 55 Schwangere von 68 Patientinnen mit Kinderwunsch bei Zustand nach RVT wurden von 58 Kindern entbunden (55/68; 80,9 %). 13 von 68 Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch sind nicht schwanger geworden (13/68; 19,1 %). 28 Patientinnen hatten keinen aktuellen Kinderwunsch (28/96; 29,2 %). 43,2 % aller Schwangeren hatten einen vorzeitigen Blasensprung. 30 Frühgeborene wurden geboren (30/58; 51,7 %), davon 17 (17/58; 29,3 %) < 32. SSW und sieben (7/58; 12,1 %) < 28. SSW. Bei Frühgeborenen < 32. SSW fanden sich signifikant häufiger vorzeitige Blasensprünge ($p=0,008$). Bei acht Müttern und Feten (8/44; 18,2 %) wurde ein klinisches Amnioninfektionssyndrom (AIS) diagnostiziert. Ein häufigeres Auftreten einer frühen

Zusammenfassung

Neugeborenenensepsis bei Frühgeborenen nach RVT ist theoretisch nicht auszuschließen ($p=0,070$). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Körpergewichts ($p=0,090$), der Körperlänge ($p=0,125$), des Kopfumfangs ($p=0,700$), der Apgar-Werte nach einer ($p=0,692$), fünf ($p=0,330$) und zehn Minuten ($p=0,359$) bei den Frühgeborenen < 32 . SSW. Es zeigen sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der mechanischen Ventilation ($p=0,206$); diese beträgt durchschnittlich vier Tage. 4,5 % (2/44) entwickelten eine drittgradige, 2,3 % (1/44) eine viertgradige Hirnblutung. Keines der Frühgeborenen erlitt eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL). 9,1 % (4/44) aller Neugeborenen hatten eine Frühgeborenenretinopathie (ROP). Keine der Patientinnen erlitt postpartale Erkrankungen. Es lagen keine postnatalen Fehlbildungen vor. Die maternale Morbidität und Mortalität ist nicht erhöht. Der BSID ist aufgrund der mangelnden Datenlage nicht beurteilbar. Tendenziell lässt sich jedoch eine verringerte Gesamtmorbidität bei Kindern nach RVT beobachten.

Diskussion: Schwangerschafts- und Frühgeburtsraten decken sich mit der vorliegenden Datenlage. Intrauterine Infektionen stellen das Hauptproblem beim Management der Schwangeren nach RVT dar. Ein Screening auf Genitalinfektionen, eine antibiotische Behandlung, die regelmäßige Messung der Zervixlänge und eine Cerclage oder ein früher totaler Muttermundverschluss sollten bei der Behandlung der Schwangeren mit Frühgeburtsrisiko nach RVT bedacht werden. Die Unterbringung von frühgeburtsgefährdeten Schwangeren in ein Perinatalzentrum ist essentiell, um die Morbidität der Kinder zu reduzieren. Extrem gefährdete Schwangere sollten Bettruhe beachten und präpartal Steroide zur Lungenreifeinduktion erhalten. Interessanterweise lässt sich eine tendenziell verminderte Gesamtmorbidität bei Frühgeburten nach RVT finden. Wir führen das unter anderem auf die engmaschige prä- und postpartale Überwachung, den Anschluss an Perinatalzentren sowie das optimierte peri- und postnatale Management zurück.

Schlussfolgerung: Schwangerschaften nach RVT sind durch eine PPROM (preterm premature rupture of membranes) verkompliziert und führen zu Frühgeburten. Sie sind ebenso durch eine verkürzte Tragzeit, erhöhte Hospitalierung und intrauterine Infektionen verkompliziert. Die postnatale Morbidität ist bei den Kindern nach RVT tendenziell geringer, denn die Frauen werden schon während der Schwangerschaft intensiver überwacht und die Versorgung der Kinder in Level-1-Perinatalzentren wird gewährt. Neugeborene von Patientinnen nach RVT zeigen kein zusätzliches Risiko durch den mütterlichen Eingriff, ihr langfristiges neonatologisches Outcome ist nicht beeinträchtigt. Frühgeborene sollten in der neonatalen

Zusammenfassung

Nachsorge durch ein sozialpädiatrisches Zentrum betreut werden. Das unveränderte Outcome muss für die radikale abdominale Trachelektomie (RAT) noch bewiesen werden. Nachfolgende Studien sollten außerdem das unveränderte Langzeitoutcome auch im Schulalter nachweisen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Final report of the medical research council/royal college of obstetricians and gynaecologists: Multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG working party on cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 100, 6 (Jun 1993), 516–523.
- [2] ACOG committee opinion. Use and abuse of the Apgar score. Number 174-july 1996 (replaces no. 49, november 1986). Committee on obstetric practice and american academy of pediatrics: Committee on fetus and newborn. American college of obstetricians and gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 54, 3 (Sep 1996), 303–305.
- [3] Use and abuse of the Apgar score. Committee on fetus and newborn, american academy of pediatrics and committee on obstetric practice, american college of obstetricians and gynecologists. *Pediatrics* 98, 1 (Jul 1996), 141–142.
- [4] Preterm birth: Crisis and opportunity. *Lancet* 368, 9533 (Jul 2006), 339.
- [5] DGGG Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/leitlinien/g_01_02_06_diagnostik_therapie_zervixkarzinoms.pdf, Aug 2008.
- [6] ABU-RUSTUM NR, NEUBAUER N, SONODA Y, ET AL. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage Ib1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 111, 2 (Nov 2008), 261–264.
- [7] ABU-RUSTUM NR, TAL MN, DELAIR D, SHIH K, SONODA Y. Radical abdominal trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol* 116, 1 (Jan 2010), 151–152.
- [8] ALEXANDER JM, MCINTIRE DM, LEVENO KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol* 94, 2 (Aug 1999), 274–278.
- [9] ALEXANDER-SEFRE F, CHEE N, SPENCER C, MENON U, SHEPHERD JH. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 101, 3 (Jun 2006), 450–454.
- [10] AMSEL R, TOTTEN PA, SPIEGEL CA, CHEN KC, ESCHENBACH D, HOLMES KK. Nonspecific vaginitis. diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74, 1 (Jan 1983), 14–22.
- [11] APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32, 4 (1953), 260–267.

Literaturverzeichnis

- [12] APGAR V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice. *Pediatr Clin North Am* 13, 3 (Aug 1966), 645–650.
- [13] BARBERA L, THOMAS G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol* 36, 2 (Apr 2009), 155–169.
- [14] BEINER ME, COVENS A. Surgery insight: Radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 4, 6 (Jun 2007), 353–361.
- [15] BEINER ME, HAUSPY J, ROSEN B, ET AL. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study. *Gynecol Oncol* 110, 2 (Aug 2008), 168–171.
- [16] BENDER HG, DIEDRICH K, KÜNZEL W. *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe: Spezielle gynäkologische Onkologie I*, 4. Ed., Vol. 11. Urban & Fischer Verlag, 2001.
- [17] BERNARDINI M, BARRETT J, SEAWARD G, COVENS A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 189, 5 (Nov 2003), 1378–1382.
- [18] BOSS EA, VAN GOLDE RJT, BEERENDONK CCM, MASSUGER LFAG. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option? *Gynecol Oncol* 99, 3 Suppl 1 (Dec 2005), 152–156.
- [19] BREEZE ACG, LEES CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 12, 5 (Oct 2007), 383–397.
- [20] BURNETT AF, ROMAN LD, O’MEARA AT, MORROW CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 88, 3 (Mar 2003), 419–423.
- [21] CATLIN EA, CARPENTER MW, BRANN BS, ET AL. The Apgar score revisited: Influence of gestational age. *J Pediatr* 109, 5 (Nov 1986), 865–868.
- [22] CHAMBERLAIN G, BANKS J. Assessment of the Apgar score. *Lancet* 2, 7891 (Nov 1974), 1225–1228.
- [23] COVENS A, SHAW P, MURPHY J, ET AL. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage Ia-b carcinoma of the cervix? *Cancer* 86, 11 (Dec 1999), 2273–2279.
- [24] DARGENT D, MARTIN X, SACCHETONI A, MATHEVET P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88, 8 (Apr 2000), 1877–1882.
- [25] EINSTEIN MH, PARK KJ, SONODA Y, ET AL. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer: A comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol* 112, 1 (Jan 2009), 73–77.

Literaturverzeichnis

- [26] ELGEN I, SOMMERFELT K, ELLERTSEN B. Cognitive performance in a low birth weight cohort at 5 and 11 years of age. *Pediatr Neurol* 29, 2 (Aug 2003), 111–116.
- [27] ESCHENBACH DA, GRAVETT MG, CHEN KC, HOYME UB, HOLMES KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 86 (1984), 213–222.
- [28] FRP, RAMIREZ PT, F MB, C GA. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: A case series and literature review. *Gynecol Oncol* 111, 3 (Dec 2008), 555–560.
- [29] FAYE-PETERSEN OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 61, 12 (Dec 2008), 1261–1275.
- [30] FOWLIE PW, DAVIS PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88, 6 (Nov 2003), 464–466.
- [31] FOWLIE PW, DAVIS PG, MCGUIRE W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 7 (2010), CD000174.
- [32] GANTERT M, BEEN JV, GAVILANES AWD, GARNIER Y, ZIMMERMANN LJI, KRAMER BW. Chorioamnionitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 30 Suppl (Oct 2010), 21–30.
- [33] GOLDENBERG RL, CULHANE JF, IAMS JD, ROMERO R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371, 9606 (Jan 2008), 75–84.
- [34] GOLDENBERG RL, GOEFFERT AR, RAMSEY PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 192, 5 Suppl (May 2005), 36–46.
- [35] GOLDENBERG RL, HAUTH JC, ANDREWS WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342, 20 (May 2000), 1500–1507.
- [36] GOLDENBERG RL, IAMS JD, DAS A, ET AL. The preterm prediction study: Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 182, 3 (Mar 2000), 636–643.
- [37] GOLDENBERG RL, MERCER BM, MEIS PJ, COPPER RL, DAS A, MCNELLIS D. The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD maternal fetal medicine units network. *Obstet Gynecol* 87, 5 Pt 1 (May 1996), 643–648.
- [38] GOLDENBERG RL, THOM E, MOAWAD AH, JOHNSON F, ROBERTS J, CARITIS SN. The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. NICHD maternal fetal medicine units network. *Obstet Gynecol* 87, 5 Pt 1 (May 1996), 656–660.

Literaturverzeichnis

- [39] GOTSCH F, ROMERO R, KUSANOVIC JP, ET AL. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 50, 3 (Sep 2007), 652–683.
- [40] GOTTSCHALK E, MANGLER M, SCHNEIDER A, KOEHLER C, LANOWSKA M. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage Ib1 cervical cancer. *Fertil Steril* 95, 7 (Jun 2011), 2431.e5–2431.e7.
- [41] HACK M, FANAROFF AA. Outcomes of extremely immature infants—A perinatal dilemma. *N Engl J Med* 329, 22 (Nov 1993), 1649–1650.
- [42] HACK M, TAYLOR HG, DROTAR D, ET AL. Poor predictive validity of the Bayley scales of infant development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 116, 2 (Aug 2005), 333–341.
- [43] HAGMANN CF, BROTSCHI B, BERNET V, LATAL B, BERGER TM, ROBERTSON NJ. Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Swiss Med Wkly* 141 (2011), w13145.
- [44] HERTEL H, KÖHLER C, GRUND D, ET AL. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103, 2 (Nov 2006), 506–511.
- [45] HÜSEMAN D, METZE B, WALCH E, BÜHRER C. Laboratory markers of perinatal acidosis are poor predictors of neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* (Jun 2011).
- [46] IAMS JD, ROMERO R, CULHANE JF, GOLDENBERG RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 371, 9607 (Jan 2008), 164–175.
- [47] ICHI ISHIOKA S, ENDO T, HAYASHI T, BABA T, UMEMURA K, SAITO T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 12, 5 (Oct 2007), 350–355.
- [48] JEPSON HA, TALASHEK ML, TICHY AM. The Apgar score: Evolution, limitations and scoring guidelines. *Birth* 18, 2 (Jun 1991), 83–92.
- [49] JOLLEY JA, BATTISTA L, WING DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 24, 9 (Oct 2007), 531–539.
- [50] KENYON S, BOULVAIN M, NEILSON JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*, 8 (2010), CD001058.

- [51] KENYON S, PIKE K, JONES DR, ET AL. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the Oracle I trial. *Lancet* 372, 9646 (Oct 2008), 1310–1318.
- [52] KENYON S, TAYLOR DJ, TARNOW-MORDI WO, GROUP ORACLE C. Oracle–antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: Short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr Suppl* 91, 437 (2002), 12–15.
- [53] KENYON SL, TAYLOR DJ, TARNOW-MORDI W, GROUP ORACLE C. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The Oracle I randomised trial. Oracle collaborative group. *Lancet* 357, 9261 (Mar 2001), 979–988.
- [54] KLEMM P, TOZZI R, KÖHLER C, HERTEL H, SCHNEIDER A. Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol* 96, 2 (Feb 2005), 283–286.
- [55] LAMONT RF, DUNCAN SLB, MANDAL D, BASSETT P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 101, 3 (Mar 2003), 516–522.
- [56] LANOWSKA M, MANGLER M, SPEK A, ET AL. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: Prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* (Jun 2011).
- [57] LANOWSKA M, MORAWIETZ L, SIKORA A, ET AL. Prevalence of lymph nodes in the parametrium of radical vaginal trachelectomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol* 121, 2 (May 2011), 298–302.
- [58] LAPTOOK AR, O'SHEA TM, SHANKARAN S, BHASKAR B, NETWORK NICHD N. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: Prevalence and antecedents. *Pediatrics* 115, 3 (Mar 2005), 673–680.
- [59] LAUENER PA, CALAME A, JANECEK P, BOSSART H, MONOD JF. Systematic pH-measurements in the umbilical artery: Causes and predictive value of neonatal acidosis. *J Perinat Med* 11, 6 (1983), 278–285.
- [60] LEVENE MI, SANDS C, GRINDULIS H, MOORE JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1, 8472 (Jan 1986), 67–69.
- [61] LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, ET AL. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 325, 10 (Sep 1991), 669–674.
- [62] LORENZ JM, WOOLIEVER DE, JETTON JR, PANETH N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 5 (May 1998), 425–435.

- [63] MANGANARO R, MAMÌ C, GEMELLI M. The validity of the Apgar scores in the assessment of asphyxia at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 54, 2 (Apr 1994), 99–102.
- [64] MARLOW N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89, 3 (May 2004), 224–228.
- [65] MARRIN M, PAES BA. Birth asphyxia: Does the Apgar score have diagnostic value? *Obstet Gynecol* 72, 1 (Jul 1988), 120–123.
- [66] MATHEVET P, DE KASZON EL, DARGENT D. [fertility preservation in early cervical cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 31, 9 (Sep 2003), 706–712.
- [67] MEIS PJ, GOLDENBERG RL, MERCER B, ET AL. The preterm prediction study: Significance of vaginal infections. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 173, 4 (Oct 1995), 1231–1235.
- [68] MENON R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87, 6 (2008), 590–600.
- [69] MERCER BM, GOLDENBERG RL, MOAWAD AH, ET AL. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 181, 5 Pt 1 (Nov 1999), 1216–1221.
- [70] MORALES WJ, WASHINGTON SR, LAZAR AJ. The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *J Perinatol* 7, 2 (1987), 105–110.
- [71] NELSON KB, ELLENBERG JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 68, 1 (Jul 1981), 36–44.
- [72] NELSON KB, LEVITON A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 145, 11 (Nov 1991), 1325–1331.
- [73] NEUBAUER AP, VOSS W, KATTNER E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: The influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 167, 1 (Jan 2008), 87–95.
- [74] NISHIO H, FUJII T, KAMEYAMA K, ET AL. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 115, 1 (Oct 2009), 51–55.
- [75] OLAWAIYE A, CARMEN MD, TAMBOURET R, GOODMAN A, FULLER A, DUSKA LR. Abdominal radical trachelectomy: Success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol Oncol* 112, 3 (Mar 2009), 506–510.

Literaturverzeichnis

- [76] PAPILE LA, BURSTEIN J, BURSTEIN R, KOFFLER H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 92, 4 (Apr 1978), 529–534.
- [77] PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55, 2 (2005), 74–108.
- [78] PEACEMAN AM, ANDREWS WW, THORP JM, ET AL. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 177, 1 (Jul 1997), 13–18.
- [79] PEPPERCORN PD, JEYARAJAH AR, WOOLAS R, ET AL. Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-preserving surgery: Initial experience. *Radiology* 212, 2 (Aug 1999), 395–399.
- [80] PLANTE M. Vaginal radical trachelectomy: An update. *Gynecol Oncol* 111, 2 Suppl (Nov 2008), 105–110.
- [81] PLANTE M, LAU S, BRYDON L, SWENERTON K, LEBLANC R, ROY M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage Ib1 cervical cancer: Case report. *Gynecol Oncol* 101, 2 (May 2006), 367–370.
- [82] PLANTE M, RENAUD MC, FRANÇOIS H, ROY M. Vaginal radical trachelectomy: An oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 94, 3 (Sep 2004), 614–623.
- [83] PLANTE M, RENAUD MC, HOSKINS IA, ROY M. Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 98, 1 (Jul 2005), 3–10.
- [84] RAMIREZ PT, SCHMELER KM, SOLIMAN PT, FRUMOVITZ M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: Radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 110, 3 Suppl 2 (Sep 2008), 25–28.
- [85] RAMSEY PS, LIEMAN JM, BRUMFIELD CG, CARLO W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 192, 4 (Apr 2005), 1162–1166.
- [86] RETTWITZ-VOLK W. [mortality and morbidity of preterm infants—A synopsis of the german neonatal census 2001]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 207, 4 (2003), 143–147.
- [87] ROBERTS D, DALZIEL S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2006), CD004454.

- [88] ROBOVA H, PLUTA M, HREHORCAK M, SKAPA P, ROB L. High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: Full-term pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 18, 6 (2008), 1367–1371.
- [89] RODRIGUEZ M, GUIMARES O, ROSE PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 185, 2 (Aug 2001), 370–374.
- [90] ROY M, PLANTE M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 179, 6 Pt 1 (Dec 1998), 1491–1496.
- [91] SALING E, SCHREIBER M, AL TAIE T. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. *J Perinat Med* 29, 3 (2001), 199–211.
- [92] SCHLAERTH JB, SPIRTOS NM, SCHLAERTH AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 188, 1 (Jan 2003), 29–34.
- [93] SCHMIDT B, KIRPALANI H, ROSENBAUM P, CADMAN D. Strengths and limitations of the Apgar score: A critical appraisal. *J Clin Epidemiol* 41, 9 (1988), 843–850.
- [94] SCHNEIDER A, KRAUSE N, KÜHNE-HEID R, NÖSCHEL H. [preserving fertility in early cervix carcinoma: Trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy]. *Zentralbl Gynakol* 118, 1 (1996), 6–8.
- [95] SHEPHERD JH. Challenging dogma: Radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 91, 3 (Apr 2009), 181–187.
- [96] SHEPHERD JH, MOULD T, ORAM DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: Outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 108, 8 (Aug 2001), 882–885.
- [97] SHEPHERD JH, SPENCER C, HEROD J, IND TEJ. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-Cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 113, 6 (Jun 2006), 719–724.
- [98] SONODA Y, CHI DS, CARTER J, BARAKAT RR, ABU-RUSTUM NR. Initial experience with Dargent's operation: The radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 108, 1 (Jan 2008), 214–219.
- [99] SPEISER D, MANGLER M, KÖHLER C, ET AL. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: A prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* (Jul 2011).

Literaturverzeichnis

- [100] STOLL BJ, HANSEN NI, ADAMS-CHAPMAN I, ET AL. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 292, 19 (Nov 2004), 2357–2365.
- [101] SUIDAN JS, YOUNG BK. Outcome of fetuses with lactic acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 150, 1 (Sep 1984), 33–37.
- [102] SYKES GS, MOLLOY PM, JOHNSON P, ET AL. Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1, 8270 (Feb 1982), 494–496.
- [103] THORNGREN-JERNECK K, HERBST A. Low 5-minute Apgar score: A population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 98, 1 (Jul 2001), 65–70.
- [104] TITA ATN, ANDREWS WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 37, 2 (Jun 2010), 339–354.
- [105] TOWERS CV, BONEBRAKE R, PADILLA G, RUMNEY P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 95, 2 (Feb 2000), 291–295.
- [106] TRIBE RM. A translational approach to studying preterm labour. *BMC Pregnancy Childbirth* 7 Suppl 1 (2007), 8.
- [107] UMEMURA K, ICHI ISHIOKA S, ENDO T, ET AL. Changes of uterine blood flow after vaginal radical trachelectomy (VRT) in patients with early-stage uterine invasive cervical cancer. *Int J Med Sci* 7, 5 (2010), 260–266.
- [108] UNGÁR L, PÁLFALVI L, HOGG R, ET AL. Abdominal radical trachelectomy: A fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 112, 3 (Mar 2005), 366–369.
- [109] WALCH E (2011). Unveröffentlichte Mitteilung: Nachsorgekonzept für Frühgeborene im Sozialpädiatrischen Zentrum Neonatologie, Charité Campus Virchow Klinikum.
- [110] WEINBERGER B, ANWAR M, HEGYI T, HIATT M, KOONS A, PANETH N. Antecedents and neonatal consequences of low Apgar scores in preterm newborns: A population study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154, 3 (Mar 2000), 294–300.
- [111] WONG I, JUSTIN W, GANGOOLY S, ET AL. Assisted conception following radical trachelectomy. *Hum Reprod* 24, 4 (Apr 2009), 876–879.
- [112] WOOD NS, COSTELOE K, GIBSON AT, ET AL. The Epicure study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90, 2 (Mar 2005), 134–140.

Literaturverzeichnis

- [113] YEAST JD, POSKIN M, STOCKBAUER JW, SHAFFER S. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 178, 1 Pt 1 (Jan 1998), 131–135.
- [114] YODER PR, GIBBS RS, BLANCO JD, CASTANEDA YS, CLAIR PJS. A prospective, controlled study of maternal and perinatal outcome after intra-amniotic infection at term. *Am J Obstet Gynecol* 145, 6 (Mar 1983), 695–701.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadium und Tumorentität von 154 Patientinnen nach RVT von 1995 – 2008.	15
Tabelle 2: Epidemiologie, Schwangerschaft und neonatale Daten bei Patientinnen nach RVT (n=96).....	23
Tabelle 3: Kenngrößen der VLBW nach RVT (n = 13).....	25
Tabelle 4: Kenngrößen der Frühgeborenen nach RVT (n = 24)	25
Tabelle 5: Geburtskomplikationen nach RVT (n = 44).....	30
Tabelle 6: Häufigkeit der Chorioamnionitis nach RVT (n = 44)	36
Tabelle 7: Vergleich des Frühgeborenenoutcomes in der RVT-Gruppe und der Nicht-RVT-Gruppe, n (%) oder Median (Interquartilbereich)	38
Tabelle 8: Der PDA und die Therapieformen (n=44)	42
Tabelle 9: Häufigkeiten der Atemtherapien bei Kindern nach RVT (n=44).....	45
Tabelle 10: Dauer der Atemtherapien bei Kindern nach RVT in Tagen (n = 44).....	45
Tabelle 11: Schädelsonographische Befunde nach RVT (n = 44)	48
Tabelle 12: Vergleich der deskriptiven Größen des Bayley Scales of Infant Development nach RVT und ohne RVT (RVT: n = 8; ohne RVT: n = 19).....	50

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alter der RVT Patientinnen bei Geburt (n = 44).....	21
Abb. 2: Häufigkeit der Aborte nach RVT angegeben in Prozent (n = 44).....	22
Abb. 3: Absolute Häufigkeit der Gestationsalter in Gruppen (n = 58)	24
Abb. 4: Vergleich des Körpergewichts in g nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	26
Abb. 5: Vergleich der Körperlänge in cm nach RVT und ohne RVT (n = 43).....	26
Abb. 6: Vergleich des Kopfumfangs in cm nach RVT und ohne RVT (n = 43).....	27
Abb. 7: Vergleich der Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	27
Abb. 8: Dauer des stationären Aufenthalts der RVT-Patientinnen vor der Geburt in Tagen (n = 44).....	28
Abb. 9: Dauer des stationären Aufenthalts der RVT Patientinnen nach der Geburt in Tagen (n = 44).....	29
Abb. 10: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der vorzeitigen Wehentätigkeit nach RVT und ohne RVT (n = 44)	29
Abb. 11: Länge der Restcervix bei RVT-Patientinnen im dritten Trimenon in mm (n = 33).....	30
Abb. 12: Vergleich des Nabelschnurarterien-pH-Werts nach RVT und ohne RVT (n = 38).....	31
Abb. 13: Vergleich des 1-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 43).....	32
Abb. 14: Vergleich des 5-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 43).....	33
Abb. 15: Vergleich des 10-Minuten-Apgar-Wertes nach RVT und ohne RVT (n = 42).....	33
Abb. 16: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs nach RVT und ohne RVT (n = 44)	34
Abb. 17: Prozentuale Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs in einem Abstand von mehr als 24 Stunden vor der Geburt (n = 43)	35
Abb. 18: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des Atemnotsyndroms nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	36
Abb. 19: Absolute Häufigkeit des Atemnotsyndroms nach <i>Gideon</i> bei Frühgeborenen nach RVT (n = 24).....	37
Abb. 20: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der EBS nach RVT und ohne RVT (n = 44)....	38
Abb. 21: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der LBS nach RVT und ohne RVT (n = 44)....	39
Abb. 22: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Hypoglykämie nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	40

Abbildungsverzeichnis

Abb. 23: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Hyperbilirubinämie nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	41
Abb. 24: Vergleich der prozentualen Häufigkeit des PDA nach RVT und ohne RVT (n = 44)...	42
Abb. 25: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der CPAP-Therapie nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	43
Abb. 26: Vergleich der prozentualen Häufigkeit der Beatmung nach RVT und ohne RVT (n = 44).....	44
Abb. 27: Vergleich der prozentualen Häufigkeit eines zusätzlichen Sauerstoffbedarfs nach RVT und ohne RVT (n = 44)	44
Abb. 28: Vergleich der Dauer der CPAP-Therapie in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 43)	46
Abb. 29: Vergleich der Beatmungsdauer in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 43).....	46
Abb. 30: Vergleich der Dauer des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs in Tagen nach RVT und ohne RVT (n = 42).....	47
Abb. 31: Absolute Häufigkeit der IVH nach RVT (keine IVH = 0, leichte IVH = 1-2, schwere IVH = 3-4; n = 44)	48

ANHANG

1. CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

2. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben:

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider, M. P. H., für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in seinem Arbeitskreis der Klinik für Gynäkologie und Hochschulambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin anfertigen zu dürfen.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Betreuerin und Freundin Frau Dr. med. Mandy Mangler für das Überlassen des interessanten Themas, für die hilfreiche Unterstützung, für anregende Diskussionen und eine stets konstruktive Kritik.

Vielen Dank an meine Familie und an meine Freunde für die vielen fachlichen Anregungen und die moralische Unterstützung. Herzlichen Dank an Annette und Claus W. sowie Pia H. für das Lesen meiner Arbeit, an Benjamin K., Bich-Tien N., Carolin E., Jennifer P., Nico S. und alle anderen, die mir immer zugehört und zur Seite gestanden haben.

Ich danke Matthias W., dass er immer für mich da ist und mich in allem unterstützt, was ich tue.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, die mich jederzeit unterstützen, mich immer begleitet haben und mir das Studium ermöglichen.

3. ERKLÄRUNG

„Ich, Bich Doan Nguyen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schwangerschaftsverlauf und neonatologisches Outcome von Kindern bei Patientinnen mit Zustand nach Zervixkarzinom und radikaler vaginaler Trachelektomie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 23.06.2013