

Aus dem
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie,
Komm. Leiterin Dr. M. Mangler

Habilitationsschrift

Fertilitätserhaltende laparoskopische Therapiestrategien bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Mandy Mangler

13.12.2013

Dekanin: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. Dominik Denschlag
2. Gutachter: PD Dr. Volkmar Küppers

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Fertilitätserhalt in der Gynäkologie	5
1.2 Operative Therapiestrategien bei benignen gynäkologischen Erkrankungen	7
1.3 Operative Therapiestrategien bei malignen gynäkologischen Erkrankungen	9
2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten	12
2.1 Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen	12
2.1.1 Bildgebung bei rektovaginaler Endometriose	12
2.1.2 Rektovaginale Endometriose - Etablierung einer Operationsmethode	20
2.1.3 Rektovaginale Endometriose- perioperative Ergebnisse	27
2.1.4 Ovarielle Teratome bei Patientinnen mit NMDA-Rezeptor- Enzephalitis und laparoskopischer Ovarerhalt	33
2.2 Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen	40
2.2.1 Radikale vaginale Trachelektomie - Fertilitätsraten, Management in der Schwangerschaft und Langzeitergebnisse	40
2.2.2 Kindliche Ergebnisse nach Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen	50
3. Diskussion	59
3.1 Benigne Erkrankungen	59
3.1.1 Implementierung einer standardisierten nervensparenden und fertilitätserhaltenden Operationsmethode zur rektovaginalen Endometriose	59
3.1.2 Rezidivrate nach operativer Therapie der rektovaginalen Endometriose	61

3.1.3 Lebensqualität, Fertilität und Langzeitergebnisse nach operativer Therapie der rektovaginalen Endometriose	61
3.1.4 Ovarerhalt bei Patientinnen mit benignen Ovarialerkrankungen	62
3.2 Maligne Erkrankungen	63
3.2.1 Kinderwunsch bei Patientinnen mit der Diagnose eines Karzinoms	63
3.2.2 Psychosexualität bei Patientinnen mit der Diagnose eines Karzinoms	64
3.2.3 Radikale vaginale Trachelektomie: Operationstechnik, Komplikations- und Rezidivraten	65
4. Zusammenfassung	66
5. Literaturverzeichnis	68
Danksagung	77
Eidesstattliche Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIS	Amnioninfektionssyndrom
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CP	Zerebralparese (engl. cerebral palsy)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIE	<i>deeply infiltrating endometriosis</i>
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTMV	Früher totaler Muttermundverschluss
GAD	Generalized Anxiety Disorder
HPV	Humaner Papillomvirus
KI	Konfidenzintervall
MAX	Maximum
MDI	Mental Developmental Index
ME	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Stichprobengröße
OS	overall survival
PDI	Psychomotor Developmental Index
PPROM	preterm premature rupture of membranes
RVT	Radikale vaginale Trachelektomie
SSW	Schwangerschaftswoche

1. Einleitung

1.1 Fertilitätserhalt in der Gynäkologie

„Das Grundprinzip bleibt, niemals irgendwelche Organe oder Organteile ohne zwingende Notwendigkeit zu entfernen.“

Vorwort zur 3. Auflage von „Die Gynäkologischen Operationen“ von Heinrich Martius, Oktober 1942

Die sexuelle Identität der Frau ist eng mit der Integrität der Beckenorgane verknüpft. Gynäkologische Erkrankungen sind für Frauen in vielen Fällen mit der Angst vor dem Verlust von Organen assoziiert. Der Erhalt der Beckenorgane bei der Therapie von gynäkologischen Erkrankungen sollte daher im Therapiekonzept eine entscheidende Rolle spielen, um den Patientinnen zusätzliche Probleme zu ersparen (1). Viele Studien konnten zeigen, dass durch Organ erhaltende Ansätze nicht nur die somatische postoperative Morbidität verringert ist, sondern auch die psychische Gesundheit der Patientinnen gefördert wird (2-4).

Ein Verlust der Gebärmutter zieht außerdem den funktionellen Verlust der Fertilität nach sich. Dies führt in vielen Fällen nicht nur zu einschneidenden biographischen Veränderungen, sondern auch zu psychologischen Folgen für die betroffene Patientin (5,6).

Dem Fertilitätserhalt kommt folglich in der operativen Gynäkologie eine große Bedeutung zu. Ein Erhalt der Beckenorgane wird auch unabhängig von der Familienplanung und Fertilität von Patientinnen gewünscht.

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 153 000 Frauen hysterektomiert, und im Jahr 2007 erfolgte der Eingriff bei 138 000 Patientinnen (7,8). Bei 23% aller Hysterektomien wurde zugleich eine beidseitige Ovarektomie durchgeführt. Bis zu 20% der hysterektomierten Frauen waren im fertilen Alter (9,10,11). Mit der Implementierung der Laparoskopie und dem Fortschritt der Operationsmethoden

wurden Therapiekonzepte entwickelt, die den Organverlust der Patientinnen durch eine Minderung der Rate an Hysterektomien und Ovarektomien reduzieren konnten (12). Ein Fertilitätserhalt kann auch in operativ herausfordernden Situationen möglich sein, setzt aber eine spezielle Expertise des Operateurs voraus (13). Das aktuell angemeldete S2k-Leitlinienvorhaben der Fachgesellschaft DGGG zur Hysterektomie wird die Indikationen zum Fertilitätserhalt und zur Hysterektomie konkreter spezifizieren und weiter zur Reduktion von radikalen Operationen beitragen können. Dadurch wird eine verbesserte Beratung der Patientinnen zu unterschiedlichen und individualisierten Therapiekonzepten ermöglicht. Die betroffenen Frauen können aktiv in den Entscheidungsprozess zur Findung des für sie optimalen Operationskonzeptes eingebunden werden. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen, die informiert an ihrer Therapie mitentscheiden, weniger postoperative Komplikationen und ärztliche Konsultationen auftreten (14). Der Wunsch nach einer individualisierten Organ erhaltenden Therapie bildet sich auch in den Operationsstatistiken ab. Die Rate an Hysterektomien ist in einigen Regionen kontinuierlich und bis um 40% gesunken (15).

Die Relevanz Organ erhaltender Operationsmethoden in der Gynäkologie lässt sich an der höheren Lebensqualität und der postoperativen Zufriedenheit der Patientinnen messen (16). Die Patientinnen profitieren organisch und psychologisch von einem Erhalt ihrer Reproduktionsorgane (17).

Um einen Organerhalt bei operativen Operationsmethoden zu rechtfertigen, sind Studien zur Diagnostik, operativen Umsetzung, Relevanz und zum Risiko des Organerhalts notwendig. Ebenso sollten die Fertilitätsraten nach den Eingriffen in einem überzeugenden Bereich liegen und die geborenen Kinder keinen Nachteil durch die Voroperationen der Mütter erleiden.

1.2 Operative Therapiestrategien bei benignen gynäkologischen Erkrankungen

Zu einer der häufigsten benignen Erkrankungen der Frau gehört die Endometriose. In Deutschland leiden ca. 10% aller Frauen an unterschiedlich ausgeprägten Formen der Erkrankung (18). Endometriose äußert sich klinisch vielfältig: Die Hauptsymptome sind Dysmenorrhoe, chronische Unterbauchschmerzen und Infertilität. Viele Frauen nehmen Schmerzmittel ein, um arbeitsfähig zu bleiben. Wenn eine symptomatische Behandlung nicht mehr ausreicht, folgen hormonelle und schließlich operative Therapien. Organentfernungen, wie Hysterektomien oder Adnexektomien, werden regelmäßig zur Therapie dieser benignen Erkrankung eingesetzt (19). Organentfernungen aufgrund benignen Ursachen sind den Patientinnen schwerer zu vermitteln und bedürfen einer validen Indikation. Nicht selten kommt es durch Operationen zu schweren Verläufen (20,21). Es erscheint naheliegend, alternative und Organ erhaltende Therapiekonzepte für diese benigne Erkrankung zu finden.

Leyendecker postulierte 2009 ein neues Konzept zur Pathophysiologie der Endometriose (22). Die zugrunde liegende These der *'tissue injury and repair'* (TIAR) beschreibt den Ursprung der Endometriose im Endometrium. Dennoch führt die operative Entfernung der extrauterinen Endometriose zu einer signifikanten Verbesserung der Fertilität (23,24). Fertilitätserhaltende Konzepte zur Therapie der Endometriose beziehen sich auf den Erhalt von Uterus und Adnexen. Endometriose führt zu einer erschwerten Konzeption und äußert sich durch reduzierte Schwangerschaftsraten. Bei der zur Endometriosis extragenitalis gehörenden rektovaginalen Endometriose wächst die Endometriose infiltrativ im Septum rectovaginale an der hinteren Uterus- und Zervixwand. Die rektovaginale Endometriose gehört zur DIE (*deeply infiltrating endometriosis*). Bei Symptomen wie chronischen Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe oder Darm-assoziierten

Beschwerden und auch bei Infertilität kann eine operative Therapie zu einer Verbesserung der Symptome führen (25). Ein Fertilitätserhalt ist technisch schwierig, da die rektovaginale Endometriose ventral vom Uterus und dorsal von der Darmoberfläche begrenzt wird und häufig infiltrativ in beide Organe wächst. Die in der Literatur beschriebenen Schwangerschaftsraten variieren zwischen 24-65% (26,27). Zur operativen Therapie der rektovaginalen Endometriose fand sich bisher kein einheitlicher Therapieansatz. Weder national noch international existierten zu diesem Krankheitsbild Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen.

Dem Organerhalt bei ovariellen Erkrankungen kommt eine spezielle Bedeutung zu. Eine Entfernung der Ovarien zieht nicht nur Infertilität, psychologische oder operativ bedingte somatische Konsequenzen, sondern auch hormonelle Alterationen mit möglichen Langzeitfolgen für die Patientin nach sich. Durch die Entfernung nur eines Ovars verlängert sich die Konzeptionsdauer, und die Menopause tritt früher ein. Durch die fehlenden Sexualhormone entstehen Auswirkungen für die Herzkreislaufsituation und den Lipid- und Knochenstoffwechsel (28,29). Es treten zum Teil schwerwiegende Herzkreislaufkrankungen auf. Die Knochendichte sinkt und es kann Osteoporose auftreten. Außerdem erhöht sich die Rate an Depressionen und Angststörungen, und das sexuelle Befinden wird beeinträchtigt. Insgesamt lässt sich bei ovariectomierten Patientinnen eine verminderte Lebenserwartung beobachten (28,29). Bei benignen Erkrankungen des Ovars sollte in der fertilen Lebensphase der Patientin daher immer ein Organerhalt angestrebt werden.

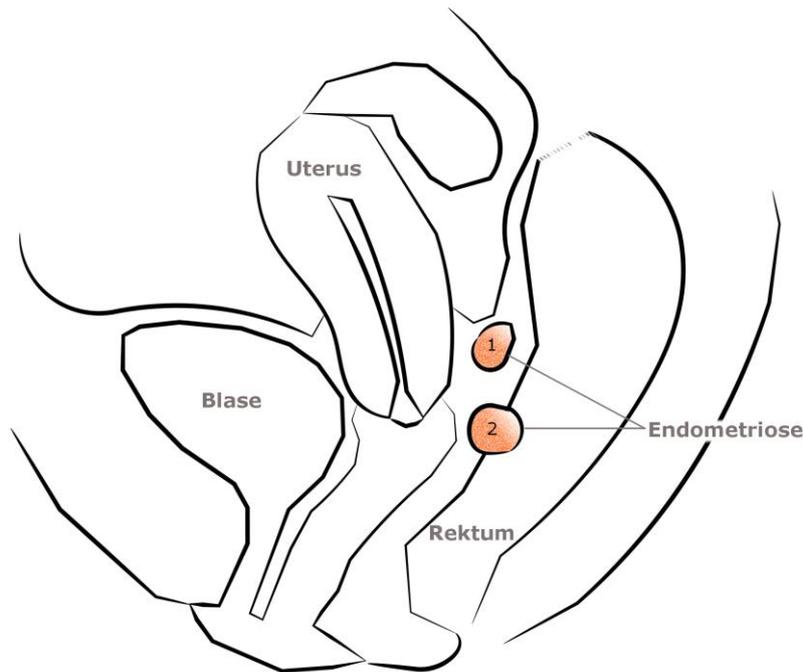


Bild 1: Endometriose des Septum rectovaginale; Quelle: Amaya Encinas

1.3 Operative Therapiestrategien bei malignen gynäkologischen Erkrankungen

Gynäkologische Karzinome im Frühstadium können leitliniengerecht und nach eingehender Beratung der Patientin fertilitätserhaltend therapiert werden. So ist nach den 2013 aktualisierten Leitlinien der AGO zum Ovarialkarzinom „bei unilateralem serösen, muzinösen oder endometroiden Tumor im Stadium FIGO IA Grad 1 (und eventuell Grad 2) unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen möglich“ (30). Bei jungen Frauen mit frühen Ovarialkarzinomen oder Borderlinetumoren ist ein Fertilitätserhalt häufig gewünscht (17,31). Bei einem Karzinombefall des Uterus selber jedoch schien ein Fertilitätserhalt lange Zeit kontraindiziert und unmöglich umsetzbar.

Zur Behandlung von Zervixkarzinomen entwickelten sich Anfang des 20. Jahrhunderts zwei verschiedene operative Schulen. Ernst Wertheim nutzte den

abdominellen Zugangsweg, um Frauen mit Zervixkarzinom zu behandeln, und Friedrich Schauta den vaginalen Weg (32,33). Die Mortalitätsraten lagen bei 11,4% für die vaginale und bei 25,2% für die abdominelle Operationsmethode. Onkologisch sicherer waren jedoch Wertheims Operationen, denn nur mit seiner Technik konnten gleichzeitig die Lymphknoten der Lymphabflusswege des Beckens entfernt werden. Die rezidivfreien Überlebensraten lagen mit 42.4% bei Wertheim trotz der hohen Mortalität vor Beginn der perioperativen Antibiose und standardisierten Narkosen deutlich höher als bei Schauta mit 34.6%. Unter anderem dadurch trat die vaginale Schule in der Folgezeit in den Hintergrund und lebte erst mit der Implementierung der laparoskopischen Therapiestrategien in den 80er Jahren wieder auf. Lieselotte Mettler und Kurt Semm kombinierten den vaginalen mit dem laparoskopischen Zugangsweg und ebneten gegen großen Widerstand der damaligen Fachgesellschaften den Weg zur breiten Anwendung der Laparoskopie bei benignen Erkrankungen in der Gynäkologie (34).

Konsequenterweise begannen Dargent und Querleu 1989 und 1991 (35-40) auch bei Karzinomerkkrankungen minimal-invasiv zu operieren. Weitere Studien folgten, und es konnte bewiesen werden, dass laparoskopische Zugangswege bei malignen Erkrankungen ebenso sicher sind, was das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben betreffen, wie offene Operationen (35,41-46).

So erfuhren auch vaginale Operationsmethoden, wie von Schauta erstmals beschrieben, eine Renaissance, da nun Lymphonodektomien laparoskopisch möglich wurden. Der laparoskopische Zugangsweg fand schließlich seinen Weg in die Leitlinien. Dennoch zeigte sich in einer von unserer Klinik aktuell durchgeführten Befragung, dass in 71% der deutschen Kliniken Patientinnen mit Zervixkarzinom auch heute noch offen operiert werden (47,48). Eine Kombination von

laparoskopischen und vaginalen Operationstechniken erlaubt eine individualisierte, risikoadaptierte Annäherung an das Zervixkarzinom.

Bei der fertilitätserhaltenden Therapie von malignen gynäkologischen Erkrankungen ist die onkologische Sicherheit der Methoden die Grundvoraussetzung für ihren Einsatz. Ein Fertilitätserhalt, aus dem eine erhöhte Rezidivrate resultiert, ist nicht akzeptabel. Karzinome der Reproduktionsorgane, z. B. des Uterus, gingen in der Vergangenheit immer mit einer operativen Entfernung des betroffenen Organes und damit mit einem Verlust der Fertilität der betroffenen Frau einher (49). Bei Frauen mit Zervixkarzinom bedeutete dies eine radikale Gebärmutterentfernung per Laparotomie als Wertheim-Meigs-Operation.

Bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskarzinomen wurden in den 70er Jahren Konzepte erprobt, die nur auf die Entfernung des tumorösen Bereiches ohne den Corpus uteri abzielten (50). Bereits 1995 publizierte Dargent seine ersten Erfahrungen mit der Kombination von laparoskopischen und vaginalen Operationszugängen und beschrieb die vaginale radikale Trachelektomie (51). Weitere Studien zur Praktikabilität der Methode folgten (52,53). Die Operationsmethode wird aufgrund ihrer methodischen Komplexität nur an wenigen Zentren durchgeführt. Veröffentlicht sind derzeit Daten von ca. 1000 Patientinnen weltweit. In eigenen klinischen Studien operierten und betreuen wir zwischen 1997 und 2013 mehr als 300 Patientinnen. Damit überblicken wir die größte Kohorte von Frauen mit Zervixfrühkarzinomen, die radikal vaginal trachelektomiert wurden (54-56). Die ersten Daten zur onkologischen Sicherheit, gemessen am Gesamtüberleben und an der Rezidivrate nach Trachelektomie, lagen dabei im gleichen Bereich wie bei Frauen nach radikaler Gebärmutterentfernung (46,53,57-60). Die operative Methode der radikalen vaginalen Trachelektomie war damit gegen Ende der 90er Jahre etabliert. Es fehlten jedoch Langzeitanalysen zu den Komplikations- und

Rezidivdaten, zu Fertilitätsraten, Schwangerschaften und dem *outcome* der Kinder nach Trachelektomie.

2. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten

2.1 Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen

2.1.1 Bildgebung bei rektovaginaler Endometriose

Der Diagnostik zur Ausdehnung der rektovaginalen Endometriose kommt besondere Bedeutung zu, denn sie entscheidet über die Radikalität des Eingriffes. Eine Darmresektion ist bei einer in die Darmwand infiltrierenden Endometriose notwendig, um eine Linderung der Symptome zu erreichen und um Rezidive zu vermeiden. Durch die anatomische Nähe des Septum rectovaginale zum Uterus und zur vorderen Darmwand lässt sich die Ausbreitung der Erkrankung auch durch Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität, wie MRT und rektale Endosonographie, nicht immer sicher beschreiben (61-64). In unserer Studie zur Diagnostik der rektovaginalen Endometriose fanden sich unter Alltagsbedingungen im klinischen Setting sehr niedrige Verlässlichkeiten der Goldstandarduntersuchungen Endosonographie des Rektums und MRT. Die Sensitivitäten lagen für alle bildgebenden Maßnahmen unter 50%. In unserer Studie war die bimanuelle rektovaginale Untersuchung, durchgeführt von Endometriosespezialisten, die einzige Untersuchung mit überzeugenden Ergebnissen. Bei der rektovaginalen Untersuchung fanden sich eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 32%. Insgesamt ergibt sich durch die bildgebenden Verfahren weder eine verlässliche Aussage über die Ausbreitung der Erkrankung noch über die Notwendigkeit einer Darmresektion und die Möglichkeit eines Uteruserhaltes.

.

Mangler M, Medrano N, Bartley J, Mechsner S, Speiser D, Schneider A, Köhler C.
Value of diagnostic procedures in rectovaginal endometriosis. Aust N Z J Obstet
Gynaecol. 2013 Aug;53(4):389-94.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12108>

2.1.2 Rektovaginale Endometriose - Etablierung einer Operationsmethode

Um dem Dilemma der fehlenden Verlässlichkeit der präoperativen Bildgebung entgegenzuwirken, war es notwendig, eine adäquate Operationsmethode mit der Möglichkeit der intraoperativen Ausbreitungsdiagnostik zu etablieren. Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose wurden zuvor nicht einheitlich standardisiert operiert. Es existierten verschiedenste Operationsmethoden, die per Laparoskopie, Laparotomie, rein vaginal oder als kombinierte Eingriffe durchgeführt wurden. Die Indikationsstellung zum Fertilitätserhalt und zur Notwendigkeit einer Darmresektion basierte dabei auf den präoperativen bildgebenden Befunden. Wir entwickelten eine standardisierte OP-Technik, die es ermöglicht, Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose kombiniert vaginal-abdominell und fertilitätserhaltend zu operieren. Dabei wird der Endometrioseherd im Septum rectovaginale direkt präpariert und mobilisiert. Nur direkt bei der Präparation ist eine Evaluation auf eine Darminfiltration des Herdes möglich. Der Entscheid zur Darmresektion kann nur intraoperativ gestellt werden. Durch die standardisierte Methode ist ein Uteruserhalt möglich, denn die Präparation erfolgt dorsal des Uterus. Waren zuvor Hysterektomien notwendig (19,65), um eine Entfernung im Gesunden anzustreben, ließ sich nun der Uterus technisch leichter erhalten.

Mangler M, Loddenkemper C, Lanowska M, Bartley J, Schneider A, Köhler C.
Histopathology-based combined surgical approach to rectovaginal endometriosis Int
J Gynaecol Obstet. 2008 Oct;103(1):59-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.06.009>

2.1.3 Rektovaginale Endometriose- perioperative Ergebnisse

Zur Etablierung der neu entwickelten Operationsmethode war initial eine Analyse der Ergebnisse notwendig, um eventuelle systemische Fehler zu detektieren. Nach der Therapie von 70 Patientinnen, analysierten wir die ersten perioperativen Daten, wie Operationsdauer, intra- und postoperative Komplikationsraten und histologische Ergebnisse. Die Kohorte umfasste zu 82% voroperierte Patientinnen. Im Mittel fanden sich 2,4 (0-5) Operationen wegen Endometriose pro Patientin. 74% der Frauen wurden auch hormonell vorbehandelt. Es zeigten sich bei Darminfiltration methodenbedingt Operationsdauern von im Mittel 287 (179-456) min. Es konnte intraoperativ eine gute Diskriminierung zwischen darminfiltrativen und nicht-darminfiltrativen Endometrioseknoten getroffen werden. Die histologischen Ergebnisse stützten die Methode. In allen aufgearbeiteten Darmpräparaten (100%) fanden sich Endometriose-Infiltrationen der Serosa und Muscularis propria des Darms. Die Submukosa war in 34% der Fälle infiltriert, die Mukosa in 8%.

Die Möglichkeit eines Erhaltes des Mesorektosigmoids konnte histologisch untermauert werden: Die Endometriose fand sich bei der Aufarbeitung der Präparate nie im mesonahen Abschnitt des Darms, sondern ventral im Bezug auf das Darmlumen. Durch den Mesoerhalt ist eine verbesserte Preservation der autonomen Nerven des Beckens möglich. Dadurch finden sich prozentual weniger Komplikationen, die auf die Alteration der vegetativen Innervation des kleinen Beckens zurückzuführen sind.

Nach der Clavien-Dindo-Klassifikation perioperativer Komplikationen beobachteten wir keine Grad-3-, Grad-4- oder Grad-5-Komplikationen (66). Intraoperativ kam es zu einem Blutverlust von mehr als 500 ml bei einer Patientin mit Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 1. Postoperativ traten bei unterschiedlichen Patientinnen eine enterale Clostridieninfektion (Grad-2-Komplikation), die antibiotisch therapiert wurde,

und zwei weitere Grad-1-Komplikationen auf, zum einen ein Subileus und zum anderen eine oberflächliche Wundinfektion. Bei einer weiteren Patientin wurde eine passagere Blasenentleerungsstörung beobachtet, nach Blasentraining zeigten sich bei Entlassung keine Restharmengen.

Es kam zu keiner Anus-*praeter*-Anlage oder rektovaginalen Fistel. Damit ergibt sich eine postoperative Komplikationsrate von 4,3%.

M. Mangler, C. Loddenkemper, M. Lanowska, J. Bartley, A. Schneider, C. Köhler J
Ein kombinierter Operationsansatz zur Therapie der rektovaginalen Endometriose
auf der Basis histologischer Befunde Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 44–47.
<http://www.kup.at/kup/pdf/71119.pdf>

2.1.4 Ovarielle Teratome bei Patientinnen mit NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und laparoskopischer Ovarerhalt

Erst seit 2007 ist bekannt, dass ein großer Teil der Enzephalitiden bei jungen Frauen durch Autoantikörper gegen den N-methyl-D-aspartate-receptor (NMDA-R) verursacht wird (67). Bei bis zu 60% dieser Patientinnen mit Enzephalitis wurden ovarielle Teratome beobachtet, die bei der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen (68-71).

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine schwere Erkrankung, die in bis zu 25% der Fälle zum Tod führt. Symptomatisch im Vordergrund stehen schwere neurologische Symptome und auch psychiatrische Auffälligkeiten (71-75). In der fulminanten Phase der Erkrankung finden sich Dyskinesien, Krampfanfälle und autonome Dysregulationen, die nicht selten in lebensbedrohliche Zustände münden (75-77).

Bei der Diagnose einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wird eine gynäkologische Tumorsuche durchgeführt. Finden sich ovarielle Teratome, werden diese entfernt. Bei Patientinnen mit therapierefraktärer Situation werden, in der Annahme, dass sich in ihnen kleinste Enzephalitis-induzierende Teratome finden, häufig beide Ovarien prophylaktisch entfernt.

In diesem interdisziplinär gynäkologisch-neurologischen Überschneidungsgebiet fällt die Entscheidung aufgrund der Schwere der Enzephalitis oft gegen einen Ovarerhalt aus. Zudem werden bei diesen jungen Frauen auch häufig Laparotomien durchgeführt. Ein wichtiges Anliegen unserer Arbeit über die Inzidenz von NMDA-Antikörpern bei neurologisch unauffälligen Frauen war es, ein Statement für die laparoskopische Behandlung und den Ovarerhalt bei den betroffenen Patientinnen abzugeben. Eine Suche nach Teratomen ist sinnvoll, um der Autoimmunerkrankung den Trigger zu entziehen und die akute Situation der Patientinnen zu verbessern. Die langfristigen kardiovaskulären Nachteile, die Konsequenzen für Knochen- und

Fettstoffwechsel sowie der Verlust der Fertilität, der sich für die Patientinnen durch eine Adnexektomie ergibt, müssen jedoch gegen den Benefit aufgewogen werden (78,79). Eine Teratomsuche ist laparoskopisch intraoperativ auch bei kleinen Teratomen sinnvoll, eine komplette Adnexektomie sollte aber vermieden werden. Falls dies nicht gelingt, können Methoden der Kryokonservierung zum Einsatz kommen.

Mangler M, Trebesch de Perez I, Teegen B, Stöcker W, Prüss H, Meisel A, Schneider A, Vasiljeva J, Speiser D, Seroprevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma, *Journal of Neurology* . 08/2013; 260(11). DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7074-0>

2.2 Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen

2.2.1 Radikale vaginale Trachelektomie - Fertilitätsraten, Management in der Schwangerschaft und Langzeitergebnisse

Initial nahm man an, dass die Fertilitätsraten nach RVT niedrig seien und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant vermindert (80). Bei näherer Analyse stellte sich jedoch heraus, dass bei den Paaren, die eine Schwangerschaft anstreben, keine signifikant verminderten Fertilitätsraten bestanden. Die Schwangerschaftsraten in unserem Kollektiv liegen über 80% und sind nicht signifikant verändert im Vergleich zu nicht voroperierten Patientinnen (54-56,81,82). Es existieren keine nationalen oder internationalen Leitlinien zum Management der Schwangerschaft nach RVT. Gleichzeitig besteht bei Patientinnen und ihren behandelnden Gynäkologen eine relative Unsicherheit zum onkologischen und fertilitätsbezogenen Prozedere nach RVT. Als Mitglied und in Zusammenarbeit mit der Europäischen Task Force für Fertilitätserhalt bei gynäkologischen Tumoren der ESGO erarbeiteten wir Empfehlungen, um der erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit von 50% mit einem konsequenten Schwangerschaftsmanagement zu begegnen. Eines der Ziele ist dabei die Prävention eines vorzeitigen Blasensprunges (PROM), der die Hauptursache der Frühgeburtlichkeit darstellt. Dazu führten wir Untersuchungen zu den Schwangerschaften bei den von uns operierten Patientinnen durch. Schwangere nach RVT sollten als Risikoschwangere betrachtet werden. Die vaginale pH-Selbstmessung konnte im Nicht-Risikokollektiv die Frühgeburtenrate um eine Zehnerpotenz senken, daher ging diese Untersuchung in unsere Empfehlungen ein. Zeigen sich pathologisch veränderte pH-Werte, sollte eine konsequente antibiotische Therapie erfolgen.

Speiser D, Köhler C, Schneider A, Mangler M. Radikale vaginale Trachelektomie:
Eine fertilitätserhaltende Operation für junge Frauen mit Zervixkarzinom im
Frühstadium Dtsch Arztebl Int 2013; 110(17): 289-95; DOI:
<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0289>

2.2.2 Kindliche Ergebnisse nach Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen

Fertilitätserhaltende Operationen sollten nur angewandt werden, wenn danach realistische Fertilitätsraten erreicht werden können (54-56). Ebenso war es wichtig zu beweisen, dass die Kinder, die nach operativem Fertilitätserhalt geboren werden, keinen Nachteil durch den vorhergehenden Eingriff am Uterus oder den Ovarien ihrer Mütter haben.

Dazu untersuchten wir die neonatologischen Ergebnisse der Kinder, die nach radikaler vaginaler Trachelektomie geboren wurden. Wie an einer klinischen Studie mittels Farbduplexsonographie gezeigt werden konnte, ändert sich die Durchblutung des Uterus nach einer RVT nur unwesentlich (83). Bis zu 50% der Kinder, die von Müttern nach RVT geboren werden, sind Frühgeburten (54,56). Die bakterielle Keimaszension in den Uterus ist durch die zervikale Verkürzung und die fehlende Zervixbarriere nach Trachelektomie erhöht, da die Barriere zum Uterus von den Bakterien einfacher überwunden wird. Der vermehrten Frühgeburtslichkeit liegen in 80% vorzeitige Blasensprünge und Amnioninfektionssyndrome (AIS) zugrunde. Das Risiko der Frühgeburtslichkeit ist nach RVT im Vergleich zur Normalbevölkerung um ca. eine Zehnerpotenz erhöht. In der Zeit vor der vollendeten 28. SSW treten 10% der Frühgeburten auf, und 70% der Kinder werden nach der 32. SSW geboren. Auch diese Kinder tragen das natürliche Risiko der Frühgeburtslichkeit mit den damit einhergehenden Komplikationen, wie Entwicklungsstörungen und spastischen Zerebralparesen. Die Studie zeigte, dass keine zusätzlichen Komplikationen auftreten, die auf eine vorangegangene fertilitätserhaltende Operation zurückzuführen sind.

Verglichen mit den Kindern der Kontrollgruppe, ist die postnatale Gesamtmorbidität der Kinder von Müttern nach RVT sogar tendenziell verbessert. Die Erklärung dafür

mag in der primär geplanten intensivierten Überwachung der Schwangerschaft, Geburt und Postpartalperiode in hochspezialisierten Level-1-Perinatalzentren liegen. Unterschiede in APGAR-Scores, pH-Werten und kindlichem Gewicht oder Größe finden sich nicht.

Die Neonaten der Frauen nach RVT zeigen ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für frühe postnatale Infektionen. Hier bestätigt sich die vertikale Infektionskette durch den Verlust der Zervix mit der daraus resultierenden erhöhten Rate an PROM, AIS und Übertragung der Infektion auf das Kind.

Verglichen wurden außerdem Entwicklungsscores wie der *Bayley Scales of Infant Development* (BSID), darunter der *Psychomotor Developmental Index* (PDI) und der *Mental Developmental Index* (MDI). Hier zeigten sich keine Unterschiede in der kindlichen Entwicklung nach dem ersten Lebensjahr.

In unserer Studie konnten wir erstmalig beweisen, dass, gemessen an den neonatologischen Daten sowie BSID, PDI und MDI, trotz der veränderten Anatomie des Uterus nach RVT keine zusätzlichen Risiken für die geborenen Kinder hinsichtlich der Gesamtmorbidität und der kindlichen Entwicklung auftreten.

Mangler M, Speiser D, Nguyen BD, Cremer M, Koehler C, Schneider A, Lanowska M. Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy J Perinat Med. 2012 Jun 17;0(0):1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2012-0045>

3. Diskussion

Die operative Therapie von benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten einen Wandel erfahren. Während früher Indikationen zur Organentfernung eher großzügig gestellt und Patientinnen wegen unterschiedlichster Diagnosen hysterektomiert und adnexektomiert wurden, ist es heute möglich und gewünscht, ihnen Organ erhaltende Therapiekonzepte anzubieten (15,84). Der Weiterentwicklung von Operationsinstrumenten und -geräten sowie der laparoskopischen Operationstechniken ist die fortschreitende Individualisierung der Therapien zu verdanken.

3.1 Benigne Erkrankungen

3.1.1 Implementierung einer standardisierten nervensparenden und fertilitätserhaltenden Operationsmethode zur rektovaginalen Endometriose

Zur Therapie der rektovaginalen Endometriose existieren verschiedene operative Therapiekonzepte, die zum Teil innerhalb der publizierten Studien nicht einheitlich angewandt wurden (85-87). Mit der Standardisierung der operativen Behandlung der rektovaginalen Endometriose konnten wir eine fertilitätserhaltende Methode etablieren, die eine intraoperative Diskriminierung von oberflächlichen oder infiltrativen Darmprozessen erlaubt. Die intra- und perioperativen Komplikationsraten waren insgesamt niedrig.

Bei der Implementierung einer neuen Operationsstrategie ist die Analyse und Veröffentlichung der Kurzzeit- und Langzeitergebnisse notwendig. Die perioperativen Daten waren vielversprechend, reichten aber nicht aus, um die Methode endgültig zu beurteilen. Außerdem konnte initial keine Aussage zu den Rezidivraten und tatsächlichen Fertilitätsraten getroffen werden.

Einige Autoren empfehlen radikale Operationsmethoden mit Entfernung des Uterus und eine Resektion der A. rectalis sowie die Anlage eines künstlichen Darmausganges bei bis zu 30% der jungen Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose (65,87-90). Diese Therapiekonzepte sind angelehnt an die Radikalität der Karzinomchirurgie trotz der Benignität der Endometriose (88,91). Die Radikalität der Operation resultiert in einer erhöhten Komplikationsrate. Es werden gehäuft Laparokonversion, rektovaginale Fisteln und Anastomoseninsuffizienzen beschrieben (65,86-90). Durch Resektionen von Teilen des Plexus können aber auch operative Denervierungen auftreten, die die Darm- und Blasenfunktion betreffen. Durch die bei unserer Methode verminderte dorsale und laterale Ausdehnung der Resektion ist ein Nerven sparender Ansatz und eine Schonung des N. hypogastricus inferior und des Plexus hypogastricus möglich. Dadurch wiederum reduziert sich die Rate an Störungen der vegetativen Innervation der Organe des kleinen Beckens. Kavallaris legte in einer Übersichtsarbeit zum Nerven sparenden Ansatz dar, dass durch Nervenschonung Langzeitprobleme wie Selbstkatheterisierung bei Blasenentleerungsstörungen, Darmmotilitätsminderungen und Alterationen der sexuellen Funktion signifikant reduziert werden können (26,92).

Die niedrige Komplikationsrate unserer Technik lässt sich durch die Standardisierung und den nervensparenden Ansatz mit Erhalt der vegetativen Nerven des Beckens erklären.

Die beschriebene operative Methode erlaubt einen weniger radikalen und Uterus sowie Meso erhaltenden Zugang, der der Ausbreitung der Erkrankung dennoch gerecht wird, wie die histologischen Ergebnisse und auch die Rezidivraten bewiesen. Die Relevanz der mikroskopisch befallenen Resektionsränder der Darmresektate ist noch nicht ausreichend untersucht.

3.1.2 Rezidivrate nach operativer Therapie der rektovaginalen Endometriose

Im Gegensatz zu malignen Erkrankungen scheint es keine erhöhte Rate an Rezidiven zu geben, wenn eine Endometriose nicht komplett im Gesunden entfernt wird (85,92,93). Die Kohorte der Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose ist bis 12/2012 auf n=110 angewachsen. An diesen Frauen führten wir weitere Beobachtungen zu den klinischen Ergebnissen und zum Wiederauftreten der Endometriose durch. Die Rate an mikroskopisch befallenen Resektionsrändern blieb auch bei den späteren Beobachtungen des Kollektivs relativ konstant bei 13%. In der Langzeitanalyse zeigte sich, dass bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten keine lokalen Rezidive (0%) im Septum rectovaginale auftraten. Daher ergibt sich auch für die Patientinnen mit R1-Resektionen keine erhöhte Rate an einem Wiederauftreten der Erkrankung. Endometriose anderer Lokalisationen fand sich bei 7/110 (6,3%) Patientinnen in der Nachbeobachtungszeit erneut.

3.1.3 Lebensqualität, Fertilität und Langzeitergebnisse nach operativer Therapie der rektovaginalen Endometriose

Bei den weiteren Untersuchungen an dem Kollektiv der 110 Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose führten wir Befragungen zum symptombezogenen klinischen *outcome*, der Lebensqualität und den Fertilitätsraten durch.

Zur Analyse der QOL benutzten wir die PHQ-D-Fragebögen, SF-8 Fragebogen, GAD-7-Fragebogen und einen selbstentwickelten Fragebogen zur Quantifizierung von Angststörungen, Depressivität und Schmerzen sowie zu den Schwangerschaftsraten und zum erneuten Auftreten von Beschwerden.

In den ersten bisher unpublizierten Analysen zeigte sich, dass trotz einer geringen Rezidivrate von Endometriose im Septum rectovaginale bei 50% der Patientinnen weiterhin klinische Symptome bestehen, die die Lebensqualität vermindern.

Erstaunlich ist auch, dass die Schwangerschaftsraten nur bei ca. 25% liegen. Die Rate an Schwangerschaften nach nicht darminfiltrierender Endometriose liegt dagegen mit 33 % höher, ohne dass eine statistische Signifikanz gegeben ist. Diese preliminären Daten unterstreichen die Schwere und Bedeutung der Chronifizierung des Krankheitsbildes sowie die Vermutung, die Endometriose gehe vom Endometrium aus, welches pathologisch verändert ist (22). Die Kohorte der rektovaginalen Endometriosen sollte weiteren Analysen unterzogen werden. Von Interesse sind dabei die klinischen Symptome und die Fertilitätsraten. Die niedrigen Schwangerschaftsraten sollten den betroffenen Patientinnen präoperativ bei einem Abwägen des Für und Wider der Operation dargelegt werden.

3.1.4 Ovarehalt bei Patientinnen mit benignen Ovarialerkrankungen

Eine Adnexektomie im Rahmen benigner Erkrankungen muss in jedem einzelnen Fall diskutiert werden. Ovarektomien bei Patientinnen im fertilen Alter sind besonders kritisch zu sehen. Parker analysierte die 24-Monats-Ergebnisse der *Nurses' Health Study* und konnte ein verringertes Risiko von Mamma- und Ovarialkarzinomen mit verminderter Mortalität zeigen. Diese Zahlen gelten jedoch nicht für die Frauen zwischen 20-30 Jahren, bei denen die Inzidenz der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis am höchsten ist. Denn insgesamt ist die Gesamtsterblichkeit nach Adnexektomie trotz der Risikoreduktion für Karzinome erhöht. Dies liegt vor allen an den Konsequenzen für das Herzkreislaufsystem sowie dem vermehrten Auftreten von Hirninsulten und Bronchialkarzinomen (28). In der interdisziplinären Grauzone zwischen neurologischen und gynäkologischen klinischen Symptomen ist eine Leitlinie oder Empfehlung von Experten aus beiden Fachgebieten dringend notwendig, um die enge Indikationsstellung zur Ovarektomie bei benignen ovariellen Teratomen genau zu definieren.

3.2 Maligne Erkrankungen

3.2.1 Kinderwunsch bei Patientinnen mit der Diagnose eines Karzinoms

Bei Frauen im reproduktiven Alter mit malignen Erkrankungen wird der Kinderwunsch von Ärzten und Patientinnen häufig zugunsten der onkologischen Therapie in den Hintergrund gestellt. Dies zeigt sich statistisch z.B. daran, dass trotz Empfehlung durch die Leitlinien nur bei einer von neun Frauen mit Zervixfrühkarzinom in der fertilen Phase eine RVT durchgeführt wird (47,48,84). Dabei werden 42% aller Diagnosen eines Zervixkarzinoms bei Frauen vor dem 45. Lebensjahr gestellt (94, 95). Befragungen von Patientinnen mit Krebserkrankungen zeigten, dass 76% sich in der Zukunft Kinder wünschten (96,97). In der Phase der Verarbeitung einer malignen Tumorerkrankung kommt es dabei jedoch zum Teil zu widersprüchlichen Entscheidungen:

Weitere, noch nicht publizierte Daten aus dem Kollektiv unserer Trachelektomiepatientinnen führten uns zu der Erkenntnis, dass in der mittleren Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten (0-216) nur 50% der Frauen nach RVT schwanger werden wollten. Es fanden sich auch sechs Patientinnen (2%), die nach eingetretener Schwangerschaft eine Interruptio durchführen ließen. Bei den wegen Karzinomen therapierten Frauen, die letztendlich rezidivfrei blieben, stellte sich jedoch häufig im Verlauf Kinderwunsch ein (98).

In ersten Befragungen zu den Beweggründen, den Kinderwunsch nicht zu realisieren, zeigte sich, dass Unsicherheit bezüglich der Krebserkrankung und auch die Angst vor einem Rezidiv eine Rolle spielen. Auch bei den behandelnden Ärzten bestand Unklarheit über die onkologische Sicherheit einer Schwangerschaft und den optimalen Konzeptionszeitpunkt nach der Krebstherapie. Weitere Fragen der Ärzte betrafen das Management der Schwangerschaften und die Geburten nach radikalen vaginalen Trachelektomien. Aus diesen Gründen scheint eine detaillierte

Informationsverbreitung dringend notwendig. Dazu hat unsere Publikation zum Management nach RVT im Deutschen Ärzteblatt beigetragen. Die Erfahrungen von uns und anderen Arbeitsgruppen sollten im Rahmen von Leitlinien weiter verbreitet werden. Eine internationale Empfehlung über die Europäische Task Force zum Fertilitätserhalt ist in Arbeit.

3.2.2 Psychosexualität bei Patientinnen mit der Diagnose eines Karzinoms

Der auf den Patientinnen lastende psychosoziale Druck ist bei karzinombedingter Infertilität groß. Ein hoher Prozentsatz von ihnen leidet an Depression, Trauer, Stress und auch sexuellen Dysfunktionen (99).

Psychosexualität und Lebensqualität nach radikaler vaginaler Trachelektomie ist Gegenstand aktueller Untersuchungen an unserem Kollektiv. Die Patientinnen klagen in den Nachsorgen bezüglich ihres sexuellen Erlebens hauptsächlich über vaginale Trockenheit und Schmerzen bei tiefer Penetration sowie der Angst vor Rezidiven. In einer aktuellen Studie wurde die Sexualität nach RVT versus radikaler Hysterektomie untersucht. Alterationen nach radikaler vaginaler Trachelektomie fanden sich sechs Monate postoperativ im Vergleich zu den Patientinnen nach radikaler Hysterektomie deutlich weniger, was die Autoren mit dem Erhalt der Fertilität und der damit verbundenen positiven Einstellung gegenüber der eigenen Sexualität erklären (100). Wir untersuchen derzeit die Auswirkung der Krebsdiagnose und Operationsmethode auf die Partnerschaft mit Hilfe anonymisierten Fragebögen für die Partner der behandelten Patientinnen.

3.2.3 Radikale vaginale Trachelektomie: Operationstechnik, Komplikations- und Rezidivraten

Die Technik der RVT und die perioperativen Daten sind in den von uns veröffentlichten Studien eingehend untersucht worden. Bei der RVT wird die Kombination von laparoskopischen und vaginalen Operationsschritten genutzt, um Frauen mit Zervixkarzinom minimal-invasiv und fertilitätserhaltend zu operieren. Die onkologische Sicherheit ist mit der der radikalen Hysterektomie als der früheren Standardtherapie vergleichbar (44,46). Weitere Vorteile des kombiniert laparoskopisch-vaginalen Operationszuganges sind die kürzere Hospitalisation und die kosmetischen Aspekte für die Patientinnen (41,42, 44,101,102).

Bei einer radikalen vaginalen Trachelektomie wird ureter- und blasennah präpariert. Es treten als Hauptkomplikationen bei 3% der Frauen intraoperative Verletzungen von Ureter und Blase auf. Als seltene Langzeitfolgen nach RVT finden sich Lymphödeme der Beine und Empfindungsstörungen in den Oberschenkeln, seltener persistierende Blasenentleerungsstörungen. Die genaue Quantifizierung und Qualifizierung von postoperativen Langzeitfolgen ist notwendig, um die Vorteile (und Risiken) der RVT gegenüber anderen und länger etablierten Operationsmethoden beurteilen zu können.

Besonders wichtig ist die Betrachtung des onkologischen Ergebnisses. Die folgenden Daten werden in Kürze veröffentlicht (103). Die Rezidivrate nach RVT liegt in unserem Kollektiv bei 3,1% (10/320) bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten (0-216). Die Hälfte der Patientinnen mit Rezidiv starb im fernmetastasierten Stadium im Mittel 8,8 Monate (4-15 Monate) nach der Diagnose des Wiederauftretens der Erkrankung und war im Mittel 31,1 Jahre (25 – 37 Jahre) alt. Es ließ sich kein Muster histopathologischer Risikofaktoren bei Patientinnen mit dem Wiederauftreten finden. Weder fand sich ein erhöhter Anteil an G3-Karzinomen,

noch das signifikant vermehrte Auftreten von Adenokarzinomen. Das von uns entwickelte Nachsorgeprotokoll dient als Grundlage, um Rezidive entweder als Präkanzerosen oder zumindest frühzeitig zu entdecken und zu therapieren (84). Unserer Meinung nach kann man damit die Rezidivrate noch weiter senken. Dies gelingt jedoch nur, wenn die Patientinnen alle drei Monate einem Pap- und HPV-Abstrich, einer Kolposkopie und einer gynäkologischen Untersuchung unterzogen werden. Bei suspekten Befunden sollten Probenbiopsien oder Endozervikalkürettagen nicht ausbleiben.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse, die sich aus den publizierten Daten ergeben, fehlen bisher randomisierte Studien, die den Einsatz der verschiedenen operativen Therapien beim Zervixfrühkarzinom untersuchen.

Zukünftig sollten vergleichende Studienprotokolle den Einsatz der RVT weiter verifizieren. Dabei konzipieren wir über die Europäische Task Force zum Fertilitätserhalt ein Studienprotokoll, was den Einsatz der verschiedenen operativen Therapien beim Zervixkarzinom gegeneinander randomisieren soll.

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit untersuchten wir fertilitätserhaltende operative Strategien bei benignen und malignen gynäkologischen Erkrankungen. Operative Organentfernungen ziehen funktionelle, somatische und psychologische Konsequenzen für die betroffenen Patientinnen nach sich.

Bei malignen Erkrankungen des Beckens stand lange Zeit ausschließlich der onkologische Aspekt im Vordergrund. Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom war operativ kein Uteruserhalt möglich. Mitte der 90er Jahre wurde die Methode der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) etabliert. Deren onkologische Sicherheit ist gewährleistet, denn die untersuchten Rezidivraten nach RVT entsprechen denen

der radikalen Organ entfernenden Operationen. Weltweit sind Daten zu ca. 1000 Patientinnen nach RVT publiziert. Mit 320 operierten Patientinnen und deren Langzeitdaten überblicken wir von diesen das größte beschriebene Kollektiv.

Von den Frauen, die nach RVT eine Schwangerschaft anstrebten, wurden 85% schwanger. Die Hälfte der Kinder wurde vor der 37. SSW geboren. Nur 20% der Frühgeborenen kamen vor der 28. SSW zur Welt. Die Hauptursache der Frühgeburtlichkeit war der vorzeitige Blasensprung. Die neonatologischen Ergebnisse der Kinder, die nach operativem Fertilitätserhalt von Zervixkarzinompatientinnen geboren wurden, ist nicht alteriert. Gemessen an ihren Entwicklungsscores ein Jahr nach ihrer Geburt trugen die Kinder kein erhöhtes Risiko durch die Operation ihrer Mütter. Obwohl der Fertilitätserhalt bei Patientinnen mit Zervixkarzinom Einzug in die Leitlinien gefunden hat, werden weit weniger als 10% der Frauen, die mit Zervixkarzinom für einen Erhalt ihrer Fertilität in Frage kommen, nach dieser Methode operiert. Dies liegt an der technischen Komplexität der Methode, aber auch an der Unsicherheit, die gegenüber der RVT sowohl bei den Patientinnen als auch ihren behandelnden Ärzten besteht. Dabei treten vor allem Unklarheiten bezüglich der onkologischen Nachsorge der anatomisch veränderten Situation im Becken und bezüglich des Managements der Schwangerschaften auf. Wir entwickelten aus diesem Grund ein Nachsorgeprotokoll zur onkologischen Diagnostik und Rezidivprophylaxe sowie Empfehlungen zur Prävention von Frühgeburten in der Schwangerschaft nach RVT.

Bei benignen Erkrankungen tritt immer mehr der Wunsch der Patientinnen nach einem Organerhalt in den Vordergrund. Wir etablierten eine nervensparende vaginal-abdominelle Operationsmethode zur Therapie der rektovaginalen Endometriose mit der Möglichkeit des Fertilitätserhaltes. Die Analyse der perioperativen Ergebnisse zeigte, dass die Komplikationsrate durch die Standardisierung der Methode gering ist.

Es kam zu keinen schweren Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienzen oder rektovaginalen Fisteln. Vor allem durch die Präservierung des Mesos und der vegetativen Nerven des Beckens waren auch die längerfristigen Nachwirkungen der Operation gering. In der Langzeitbeobachtung fanden wir keine rektovaginalen Rezidive der Endometriose und nur bei 7% der Patientinnen ein Wiederauftreten von Endometriose anderer Organe.

Weitere Analysen der Kohorten und Untersuchungen zu klinischen Symptomen, Fertilitätsraten, der QOL und zur Sexualität nach Fertilitätserhalt sind derzeit in Arbeit. Um die fertilitätserhaltenden Therapien weiter in den Fokus der Therapieoptionen zu stellen, sollten randomisierende Studien zu den zur Verfügung stehenden fertilitätserhaltenden Konzepten folgen.

5. Literaturverzeichnis

1. Vandyk AD, Brenner I, Tranmer J, Van Den Kerkhof E. Depressive symptoms before and after elective hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2011 Sep-Oct;40(5):566-76. doi: 10.1111/j.1552-6909.2011.01278.x
2. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain.* 2012 Nov;13(11):1045-57. doi: 10.1016/j.jpain.2012.07.014. Epub 2012 Oct 12.
3. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan Med J.* 2012 Jan;59(1):B4374.
4. Tianmin X, Weiqin C, Manhua C, Lihui S, Tianshu W. How to prevent the complications caused by the changes of pelvic anatomical relationship after gynecological surgery? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(1):81-4.
5. Mathlouthi N, Trabelsi H, Zayen S, Amouri H, Dhouib M, Chaabene K, Ayadi M, Kolsi K, Ben Ayed B, Guermazi M. [Emergency peripartum hysterectomy: indications and prognosis]. *Tunis Med.* 2012 Aug-Sep;90(8-9):625-9.
6. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, Thurston RC, Lewis TT, Khalil N, Matthews KA. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):935-41. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824f9c14.

7. Stang A, Merrill RM, Kuss O: Hysterectomy in Germany: a DRG-based nationwide analysis, 2005–2006. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(30): 508–14. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0508
8. Müller, Andreas; Thiel, Falk C.; Renner, Stefan P.; Winkler, Mathias; Häberle, Lothar; Beckmann, Matthias W. Hysterektomie – ein Vergleich verschiedener Operationsverfahren *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(20): 0353–9 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0353
9. Orozco LJ, Salazar A, Clarke J, Tristán M Hysterectomy versus hysterectomy plus oophorectomy for premenopausal women (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005638. doi: 10.1002/14651858.CD005638.pub2.
10. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, van Voorst S, Mol BW, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD003677. doi:10.1002/14651858.CD003677.pub4.
11. Statistisches Bundesamt: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern – Ausführliche Darstellung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2009.
12. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr;121(4):856-68. doi:10.1097/AOG.0b013e3182888478. Review.
13. Del Priore G, Klapper AS, Gurshumov E, Vargas MM, Ungar L, Smith JR. Rescue radical trachelectomy for preservation of fertility in benign disease. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1910.e5-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.019. Epub 2010 Apr 22.
14. Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, Col NF, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Légaré F, Thomson R. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub3.
15. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):233-41. doi: 10.1097/AOG.0b013e318299a6cf.
16. Wiig S, Storm M, Aase K, Gjesten MT, Solheim M, Harthug S, Robert G, Fulop N; QUASER team. Investigating the use of patient involvement and patient experience in quality improvement in Norway: rhetoric or reality? *BMC Health Serv Res*. 2013 Jun 6;13:206. doi: 10.1186/1472-6963-13-206.
17. Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4118-26. doi: 10.1002/cncr.24461.

18. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007 Jul-Aug;13(4):395-404.
19. Tan BK, Maillou K, Mathur RS, Prentice A. A retrospective review of patient-reported outcomes on the impact on quality of life in patients undergoing total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Aug 9. pii: S0301-2115(13)00337-0. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.030. [Epub ahead of print]
20. Slack A, Child T, Lindsey I, Kennedy S, Cunningham C, Mortensen N, Koninckx P, McVeigh E. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. *BJOG*. 2007 Oct;114(10):1278-82.
21. McAchran SE, Paolone DR. The iatrogenic ureterovaginal fistula. *Urology*. 2013 Jun;81(6):e35. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.008. Epub 2013 Mar 16.
22. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):529-38. doi: 10.1007/s00404-009-1191-0. Epub 2009 Jul 31.
23. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98(1):30-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.024. Epub 2012 Mar 3.
24. Falconer H. Pregnancy outcomes in women with endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2013 Mar;31(2):178-82. doi: 10.1055/s-0032-1333484. Epub 2013 Feb 27.
25. Kruse C, Seyer-Hansen M, Forman A. Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jun;91(6):648-57. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01367.x. Epub 2012 Feb 28. Review.
26. Kavallaris A, Chalvatzas N, Hornemann A, Banz C, Diedrich K, Agic A. 94 months follow-up after laparoscopic assisted vaginal resection of septum rectovaginale and rectosigmoid in women with deep infiltrating endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 May;283(5):1059-64. doi: 10.1007/s00404-010-1499-9. Epub 2010 May 11.
27. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):389-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.003. Epub 2012 Jan 24.
28. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS: Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol* 50 (2007), 354-61, PMID 17513923
29. Chen X, Guo T, Li B. Influence of prophylactic oophorectomy on mood and sexual function in women of menopausal transition or postmenopausal period. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Apr 27. [Epub ahead of print]
30. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>

31. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul;21(5):951-63. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bec6b. Review.
32. Schauta F. Die erweiterte vaginale Totalexstirpation des Uterus bei Kollumkarzinom. Josef Safár, Wien, Leipzig. 1908.
33. Wertheim. Die erweiterte abdominale Operation bei Carcinoma colli uteri (auf Grund von 500 Fällen). *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1911;21
34. Mettler L, Ahmed-Ebbiary N, Schollmeyer T. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2005;14(3):145-59. Laparoscopic hysterectomy: challenges and limitations
35. Dargent D, Salvat J. Envahissement ganglionnaire pelvien: place de la pelviscopie retro-peritoneale. Paris: Medsi McGraw-Hill 1989.
36. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Feb;164(2):579-81.
37. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1993 Nov;51(2):248-54.
38. Querleu D, Narducci F, Poulard V, Lacaze S, Occelli B, Leblanc E, et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 2002 Apr;85(1):154-8.
39. Dargent D, Mathevet P. [Radical laparoscopic vaginal hysterectomy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1992;21(6):709-10.
40. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. [Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1990;19(7):921.
41. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997 Aug 23;350(9077):535-40.
42. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):52-61.
43. Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Brink-Spalink V, Hasenbein K, Koehler C. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. *JSLs*. 2011 Oct-Dec;15(4):451-9.

44. Hertel H, Koehler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Sep;90(3):505-11.
45. Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V, Marnitz S, Hasenbein K, Schneider A. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy. *BJOG*. 2012 Jan;119(2):254-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03202.x. Epub 2011 Nov 15.
46. Hertel H, Köhler C, Grund D, et al.: German Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 506–11.
47. Marnitz S, Köhler C, Rauer A, Schneider A, Budach V, Tsunoda A, Mangler M. Patterns of care in patients with cervical cancer 2012 : Results of a survey among German radiotherapy departments and out-patient health care centers. *Strahlenther Onkol*. 2013 Jul 27. [Epub ahead of print]
48. Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S Aspekte der Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland 2012 – Ergebnisse einer Umfrage unter den deutschen Kliniken für Gynäkologie, Geburtsh Frauenheilk 2013;73(3):227-238
49. MEIGS JV. Radical hysterectomy with bilateral dissection of the pelvic lymph nodes for cancer of the cervix (the Wertheim, Reis, Clark, Wertheim-Meigs operation). *Surg Clin North Am*. 1956 Aug;1083-116.
50. Aburel E: Proceedings: Extended abdominal exstirpation of cervix and isthmus in early stages of cervix carcinoma (carcinoma in situ and microcarcinoma). *Arch Gynakol*1973; 214: 106–8.
51. Dargent D, Mathevet P. Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1995 Dec;9(4):691-705.
52. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC: Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 29–34.
53. 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* 2004; 94: 614–23.
54. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Köhler C, Speiser D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1458-64. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182216aa7.
55. Lanowska M, Morawietz L, Sikora A, Räber G, Mangler M, Speiser D, Hasenbein K, Chiantera V, Köhler C, Schneider A. Prevalence of lymph nodes in the

parametrium of radical vaginal trachelectomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):298-302. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.011. Epub 2011 Feb 2.

56. Speiser D, Mangler M, Köhler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, Gottschalk E, Lanowska M. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Dec;21(9):1635-9. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182230294.

57. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P: Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007; 106: 132–41.

58. Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Martins Costa MF, Tavares Branco AP: Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 936534.

59. Plante M: Fertility preservation in the management of gynaecologic cancers. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 497–507.

60. Shepherd JH, Mould T, Oram DH: Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108: 882–5.

61. Onbas O, Kantarci M, Alper F, Kumtepe Y, Durur I, Ingec M, Gursan N, Okur A. Nodular endometriosis: dynamic MR imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32 (4): 451–456.

62. Del Frate C, Girometti R, Pittino M, Del Frate G, Bazzocchi M, Zuiani C. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Radiographics* 2006; 26: 1705–1718.

63. Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, Desjeux A, Boubli L, Grimaud JC. Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum. *Endoscopy* 2005; 37 (4): 357–361.

64. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004; 232 (2): 379–389.

65. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013 Jul 17;2013:242149. doi: 10.1155/2013/242149. eCollection 2013.

66. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.; *Ann Surg*. 2004; 244: 931-937

67. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25-36.

68. Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, Takahashi Y, Tanaka K, Arima K, Yoshida T, Ikeda S. Expression of various glutamate receptors including N-Methyl-D-Aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with Anti-NMDAR encephalitis. *Inter Med* 49: 2167-2173, 2010
69. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol.* 2009 Dec;118(6):737-43. doi: 10.1007/s00401-009-0582-4.
70. Uchino A, Iizuka T, Urano Y, Arai M, Hara A, Hamada J, Hirose R, Dalmau J, Mochizuki H. Pseudo-piano playing motions and nocturnal hypoventilation in anti-NMDA receptor encephalitis: response to prompt tumor removal and immunotherapy. *Intern Med.* 2011;50(6):627-30. Epub 2011 Mar 16.
71. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008 Feb 12;70(7):504-11. Epub 2007 Sep 26.
72. Ryan SA, Costello DJ, Cassidy EM, Brown G, Harrington HJ, Markx S. Anti-NMDA receptor encephalitis: a cause of acute psychosis and catatonia. *J Psychiatr Pract.* 2013 Mar;19(2):157-61. doi: 10.1097/01.pra.0000428562.86705.cd.
73. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. Epub 2008 Oct 11.
74. Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, Mochizuki H. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol.* 2010 Oct;257(10):1686-91. doi: 10.1007/s00415-010-5604-6. Epub 2010 Jun 2.
75. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 May;3(5):291-6.
76. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011 Jan;10(1):63-74. Review.
77. Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger K-P: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Ein interdisziplinäres Krankheitsbild. *Nervenarzt* 2010.81:396-408
78. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol.* 2011 Feb;231(1-2):86-91.
79. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzier MJ, Prüss H, De Souza C, Doja A, Mossman K, Resch L, Xia C, Sakic B, Belbeck L, Foster WG (2012). Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*

80. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1877-82.
81. Roman LD. Pregnancy after radical vaginal trachelectomy: Maybe not such a risky undertaking after all. *Gynecologic Oncology* 98 (2005) 1 –2
82. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):192-200. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70084-X. Epub 2010 Jul 8. Review. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):11.
83. Klemm P, Tozzi R, Köhler C, Hertel H, Schneider A. Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):283-6.
84. Speiser D, Köhler C, Schneider A, Mangler M. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Apr;110(17):289-95. doi: 10.3238/arztebl.2013.0289. Epub 2013 Apr 26.
85. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study. *Human Reprod* 2005;20(8):2317-2320
86. Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Lang-Avérous G, Wattiez A. Long-term urinary retention after laparoscopic surgery for deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):803.e9-12. doi:
87. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG*. 2004 Apr;111(4):353-6.
88. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*. 2012 Jul;26(7):2029-45. doi: 10.1007/s00464-012-2153-3. Epub 2012 Jan 26.
89. Kijvikai K, Srisombut C, Tingthanatikul Y. Laparoscopic nephrectomy, hysterectomy and rectovaginal endometriotic mass removal in a single session. *J Med Assoc Thai*. 2007 Sep;90(9):1934-6.
90. Marpeau O, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Bazot M, Daraï E. [Laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Nov;33(7):600-6.
91. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WF, Bartley J, Kaufmann AM, Schneider A, Köhler C. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod*; 2008 Oct;23(10):2202-9.

92. Kavallaris A, Köhler C, Kühne-Heid R, Schneider A. Histopathologic results justify partial bowel resection for treatment of rectovaginal endometriosis. *Human Reprod* 2003,18(6):1323-1327
93. Koh CE, Juszczuk K, Cooper MJ, Solomon MJ. Management of deeply infiltrating endometriosis involving the rectum. *Dis Colon Rectum*. 2012 Sep;55(9):925-31. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825f3092.
94. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
95. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
96. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):697-709.
97. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Jul;33(1):53-9. Review.
98.
<http://www.fertiprotekt.de/index.php?PHPSESSID=67kg6t6dkka7ipv2ctphjc7fl3&lang=de&id=848>
99. Carter J. Cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S122-3.
100. Brotto LA, Smith KB, Breckon E, Plante M. Pilot study of radical hysterectomy versus radical trachelectomy on sexual distress. *J Sex Marital Ther*. 2013;39(6):510-25. doi: 10.1080/0092623X.2012.667054. Epub 2013 May 8.
101. Park CT, Lim KT, Chung HW, Lee KH, Seong SJ, Shim JU, et al. Clinical evaluation of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy with pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002 Feb;9(1):49-53.
102. Chang WC, Lee LC, Huang SC, Sheu BC. Application of laparoscopic surgery in gynecological oncology. *J Formos Med Assoc*. 2010 Aug;109(8):558-66.
103. Mangler M, Lanowska M, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. accepted *Int Journal of Gyn Cancer*

Danksagung

Herrn Professor Dr. Achim Schneider, ehemaliger Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Charité Mitte und am Benjamin Franklin danke ich herzlich für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten, für seine zahlreichen Anregungen und den Antrieb, immer weiter zu denken.

Herrn Professor Dr. Wolfgang Henrich gilt mein großer Dank für seine stete Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit. Seine konzeptionellen Anregungen zu meinen Studien waren jederzeit wertvoll und förderlich.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, die mir sowohl Freunde und Vorbilder, als auch wissenschaftliche Begleiter und Koautoren waren, gilt mein herzlicher Dank: Dr. Julia Bartley, Dr. Ulrike Grittner, PD Dr. Sylvia Mechsner, Jekaterina Vasiljeva und Dr. Filiberto Vercellino. Große Bereicherung hat meine Forschungstätigkeit durch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Christoph Loddenkemper, Prof. Dr. Andreas Meisel und PD Dr. Harald Prüß erfahren, vielen Dank dafür.

Mit meiner Freundin Dr. Malgorzata Lanowska blicke ich auf lange Jahre unterhaltsamste klinische und wissenschaftliche Arbeit und Freundschaft zurück, für die ich unendlich dankbar bin.

Meiner Freundin Dr. Dorothee Speiser danke ich von ganzem Herzen für ihren inspirierenden Einfluss auf meine klinische und wissenschaftliche Tätigkeit und für die große Bereicherung, die mein Leben durch sie und unsere Freundschaft erfährt.

Professor Dr. Rainer Bollmann danke ich sehr für seine kontinuierliche und unterstützende Anteilnahme an meinem Leben.

Professor Dr. Hartmut Hopp danke ich für seinen stets inspirierenden Einfluss.

Mein besonderer Dank gilt meinen aktuellen und früheren Doktorandinnen und Doktoranden: Sarah Alex, Dr. med. Cornelia Freitag-Höner, Julia Herbstleb, Maxi

Jahn, Astrid Kim, Natalie Medrano, Juliane Mehler, Dr. med. Biggi Doan Nguyen, Christin Plock, Aaron Schindler und meiner Freundin Isabel Trebesch de Perez.

Meiner Mutter, Ursula Mangler, danke ich von ganzem Herzen für ihre unendliche Unterstützung, Energie und Liebe, ohne sie wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Für die kompetente und kritische Durchsicht der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Maximilian Hort, Dr. Wolfgang Staeck und Frau Maren Thurow.

Für die unterstützende Beschleunigung der Endphase der Habilitation danke ich Juliane Kaufmann sehr.

Frau Heike Stein und Frau Ramona Thiele danke ich für die geduldige und kompetente Hilfe bei der Eröffnung und der Umsetzung des Habilitationsverfahrens.

Meinem Partner Dr. Oliver Staeck gilt mein allergrößter Dank für die kontinuierliche Unterstützung und Bereicherung meiner Arbeit und meines Lebens. Unseren Kindern bin ich sehr dankbar für die intensive Ablenkung während der gesamten Phase der Habilitation.

„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.“

Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift