

Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. M.B. Kiechle)

Verschlußoperationen am Muttermund  
- Maßnahmen zur Schwangerschaftsverlängerung  
bei hohem Frühgeburtsrisiko -

Andrea Graß

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors  
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. B. Kuschel
2. Univ.-Prof. Dr. K.-Th.M. Schneider

Die Dissertation wurde am 25.05.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

Diese Arbeit widme ich meinen lieben Eltern, die mit dieser Anfertigung wohl nicht mehr rechneten, mit besonderem Dank für die Ermöglichung meines Studiums und die liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>Kapitel 1</b> .....	6
<b>Einleitung</b> .....	6
<b>1.1 Frühgeburtlichkeit</b> .....	6
<b>1.2 Cervixinsuffizienz</b> .....	8
<b>1.3 Operative Maßnahmen</b> .....	12
1.3.1 Cerclage.....	12
1.3.2 Totaler Muttermundsverschluß .....	14
1.3.3 Kombination von Cerclage und TMV .....	15
<b>1.4 Indikationsstellung</b> .....	16
<b>1.5 Fragestellung</b> .....	18
<b>Kapitel 2</b> .....	20
<b>Material und Methoden</b> .....	20
<b>2.1 Patientengut</b> .....	20
<b>2.2 Datenauswertung und Statistik</b> .....	21
<b>2.3 Operationstechniken</b> .....	23
2.3.1 Totaler Muttermundsverschluß .....	23
2.3.2 Cerclage.....	24
2.3.3 Kombination von TMV und Cerclage.....	25
<b>2.4 Stationäre Versorgung</b> .....	25
<b>Kapitel 3</b> .....	27
<b>Ergebnisse</b> .....	27
<b>3.1 Vergleich der OP-Methoden im untersuchten Zeitraum</b> .....	27
<b>3.2 Charakterisierung der Indikationsgruppen</b> .....	29
<b>3.3 Tragzeitverlängerung</b> .....	32
3.3.1 Indikationsgruppe Anamnese .....	33
3.3.2 Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz .....	36
3.3.3 Indikationsgruppe Prolabierende Fruchtblase .....	39
3.3.4 Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz und Prolabierende Fruchtblase .....	42
<b>3.4 Häufigkeit von Abort- und Frühgeburten im Kollektiv</b> .....	45
3.4.1 Abort- und Frühgeburten in den Untergruppen.....	46

3.4.2 Vergleich der Abort- und Frühgeburtenrate ohne und mit TMV .....	48
3.4.3 Abort- Frühgeburtenrate nach den Operationsmethoden .....	49
<b>3.5 Cervixbeschaffenheit.....</b>	<b>52</b>
3.5.1 Definition und Befunderhebung.....	52
3.5.2 Cervixbeschaffenheit in der CI-und PB-Gruppe (n=96).....	53
3.5.3 Cervixbeschaffenheit nach OP-Methode .....	54
<b>3.6 Perioperative mikrobiologische Befunde .....</b>	<b>55</b>
3.6.1 Keimspektrum aller Pat. mit Frühgeburt oder Spätabort (n=69) .....	56
3.6.2 Keimspektrum der Frühgeburten und Spätaborte mit TMV (n=12) .....	57
3.6.3 Pat. mit positivem präoperativem Abstrich und TMV (n=26).....	57
3.6.4 Aborte und Frühgeburten in Bezug auf den intraoperativen Abstrich .....	58
3.6.5 Perioperative prophylaktische Antibiose .....	59
<b>3.7 Prophylaktische Tokolyse.....</b>	<b>60</b>
3.7.1 Gesamtkollektiv mit und ohne Tokolyse .....	60
3.7.2 Anamnesegruppe mit und ohne Tokolyse.....	61
<b>3.8 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....</b>	<b>62</b>
<b>Kapitel 4 .....</b>	<b>63</b>
<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
<b>4.1 Angewandte OP-Methoden im Untersuchungszeitraum.....</b>	<b>63</b>
<b>4.2 Charakterisierung der Indikationsgruppen .....</b>	<b>64</b>
<b>4.3 Prophylaktische Verschlusoperationen .....</b>	<b>66</b>
<b>4.4 Therapeutische Verschlusoperationen .....</b>	<b>69</b>
<b>4.5 Mehrlingsschwangerschaften.....</b>	<b>72</b>
<b>4.6 Mikrobiologische Befunde.....</b>	<b>73</b>
<b>4.7 Prophylaktische Tokolyse.....</b>	<b>75</b>
<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>76</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>86</b>
<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>87</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>89</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	Anamnese
<b>ACOG</b>	American College of Obstreticians and Gynecologists
<b>AIS</b>	Amnioninfektionssyndrom
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BQS</b>	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CI</b>	Cervixinsuffizienz
<b>CTG</b>	Cardiotokographie
<b>d</b>	Tage
<b>Δd</b>	Tagesdifferenz
<b>DGGG</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>E. coli</b>	Escherichia coli
<b>ET</b>	Errechner Termin
<b>GEE</b>	General Estimation Equation
<b>h</b>	Stunden
<b>ICSI</b>	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
<b>ISPE</b>	Interspinallebene
<b>IUFT</b>	Intrauteriner Fruchttod
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>IVF</b>	In vitro Fertilisation
<b>Mg</b>	Magnesium
<b>n</b>	Anzahl
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>OP</b>	Operation
<b>PB</b>	Prolabierende Fruchtblase
<b>SS</b>	Schwangerschaft
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>Staph. aur.</b>	Staphylococcus aureus
<b>Staph. epid.</b>	Staphylococcus epidermidis

<b>TMV</b>	Totaler Muttermundverschluß
<b>WHO</b>	World Health Organisation

# Kapitel 1

## Einleitung

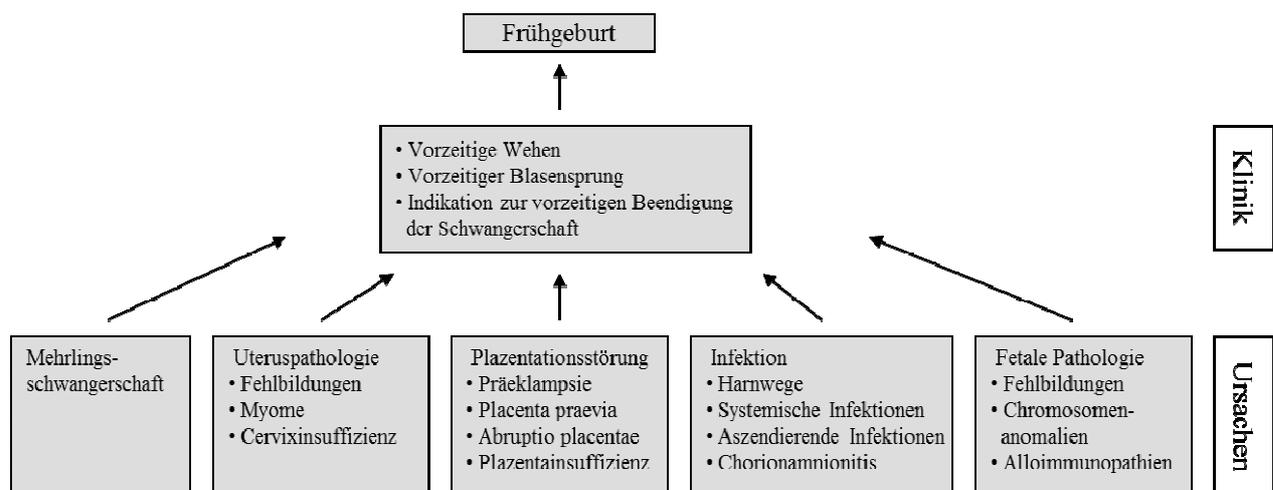
### 1.1 Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburtlichkeit stellt in der modernen Geburtsmedizin immer noch ein großes Problem dar. Sie ist verbunden mit einer hohen perinatalen Morbidität und Mortalität und verursacht dadurch hohe Kosten im Gesundheitswesen. Nicht zu vernachlässigen sind auch die psychischen Probleme der Frauen, die durch den Verlust einer Schwangerschaft oder die Geburt eines schwer kranken Kindes entstehen können. Studien zeigen, daß die Frühgeburtenrate in den industrialisierten Ländern stetig leicht ansteigt (Goldenberg 2002). Ein Grund hierfür ist die assistierte Reproduktionsmedizin mit der Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften (Schneider 2011). Nach der WHO ist eine Frühgeburt definiert als eine Geburt vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche. Diese werden nach dem Gestationsalter unterteilt in extrem frühe < 24 SSW, sehr frühe 24+0 – 27+6 SSW, frühe 28+0 – 33+6 SSW und späte 34+0 – 36+6 SSW Frühgeburten (Schneider 2011). Gemäß den Angaben der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS 2008) beträgt die Rate der Frühgeburten in Deutschland 9% bezogen auf alle Lebendgeburten. 75 % der neonatal verstorbenen Kinder sind den Frühgeburten zuzurechnen. Die Perinatalsterblichkeit fällt mit zunehmendem Gestationsalter steil ab. In Deutschland beträgt sie bei Geburten vor der 28+0 SSW 316 pro 1000 Lebendgeburten, für Geburten zwischen 28+0 und 31+6 SSW 76, zwischen 32+0 und 36+6 12,5 und zwischen 37+0 und 41+6 1,23 (BQS 2008). Überlebende Frühgeburten sind für > 50 % der Langzeitmorbidität verantwortlich (Goldenberg 2002). Besondere Probleme bereiten Hirnschäden mit psychomotorischen Störungen, geistiger Behinderung, Epilepsie und kognitiven Beeinträchtigungen. Auch Folgeschäden wie chronisch pulmonale Erkrankungen, Retinopathien, nekrotisierende Enterokolitiden und eine neonatale Sepsis sind nicht zu vernachlässigen.

Multiple Faktoren können die Entstehung einer Frühgeburt begünstigen und nicht immer können die Gründe mit Sicherheit nachgewiesen werden. Ein besonders hohes Risiko haben

Mehrgebärende mit Frühgeburten in der Anamnese. Wiederholte Frühgeburten und familiäre Häufung gaben Hinweise auf eine genetische Komponente (Esplin 2006). Von Nachteil ist auch ein niedriger sozioökonomischer Status der Mutter, wie eine Analyse der deutschen Perinatalerhebung für Geburten zwischen 1995 und 2000 zeigt (Schneider 2011). Zu allgemeinen Risikofaktoren zählen das mütterliche Alter, chronischer Streß, Nikotinabusus mit konsekutiver, uteroplazentarer Pathologie, niedriger BMI zu Beginn der Schwangerschaft, Adipositas mit einem BMI >30, niedriger sozioökonomischer Status und lediger Familienstatus (Wen 2004). Auch fetale Fehlbildungen und Mehrlingsschwangerschaften können eine Frühgeburt begünstigen (Purisch et al. 2008), (Wen et al. 2004). Harnwegsinfektionen, systemische Infektionen und besonders genitale, ascendierende Infektionen können vorzeitige Wehen, eine vorzeitige Cervixreifung oder einen vorzeitigen Blasensprung bedingen. Infektionen, sowie die Pathologie der Plazentation haben die größte Bedeutung als Entstehungsursache für eine Frühgeburt. (Schneider 2011). In der Literatur werden folgende Keime erwähnt, die häufig mit Frühgeburten in Zusammenhang gebracht werden: Gardnerellen, Gonokokken, Chlamydien, Ureaplasmen und Trichomonaden (Klein, 2004). Zuletzt sollen noch Uterusanomalien und die Cervixinsuffizienz, die im folgenden Kapitel gesondert betrachtet werden, als Ursache für Frühgeburtlichkeit aufgelistet werden.

Abbildung 1 gibt eine Übersicht, durch welche Ursachen eine Frühgeburt hervorgerufen werden kann:



**Abbildung 1:** Pathogenese der Frühgeburt (modifiziert nach Schneider „Die Geburtshilfe“2011)

## 1.2 Cervixinsuffizienz

### Ätiologie und Physiologie

Der Begriff Cervixinsuffizienz bedeutet allgemein eine strukturelle Schwäche des Bindegewebes der Cervix, die zum vorzeitigen Verlust einer ansonsten gesunden Schwangerschaft führt. Klinisch gesehen erweitert sich die Cervix im 2. Trimenon schmerzlos und kann somit zu Spätaborten oder Frühgeburten führen (Johnson, Iams 2010). 1948 wurde die Cervixinsuffizienz erstmalig von Lash als Ursache von habituellen Aborten erwähnt (Lash et. Al. 1950). Die bindegeweblichen Strukturen des Gebärmutterhalses bestehend aus Kollagen, Elastin und Proteoglykanen, die etwa 90 % der Cervix ausmachen, verändern sich im Laufe der Schwangerschaft von einer geschlossenen und rigiden Struktur vor der Schwangerschaft in ein weiches, dehnbares Gewebe zum Zeitpunkt der Geburt (Schneider 2004). Die physiologische Veränderung der Cervix durchläuft vier sich überschneidende Phasen. Klinisch findet zuerst die Erweichung des Bindegewebes statt, dann die Reifung der Cervix mit Verkürzung, Erweiterung und Lagewechsel des Gebärmutterhalses, zuletzt wird sie unter den Wehen mechanisch erweitert und nach der Geburt entwickelt sie sich wieder zurück in den Ausgangszustand (Word et al. 2007).

Abbildung 2 zeigt den Ablauf der physiologischen Cervixreifung:



Schematische Darstellung der Cervixreifung vom geschlossenen zum geöffneten Status (T – U).

Modifiziert nach Ziliani M., Azuaga A., Calderon F., 1995.

**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Cervixreifung

Dieser physiologische, biochemische Prozeß ist bedingt durch humorale Mediatoren, wie Prostaglandine, Östrogen und Stickstoffoxyd. Diese führen zur Aktivierung von Matrixmetalloproteasen, die die cervikale Kollagenmatrix spalten und über eine vermehrte Wassereinlagerung in die Cervix zu einer Reorganisation der Kollagenfibrillen führen und damit eine Erweichung der Cervix bedingen. Außerdem schädigen die Matrixmetalloproteasen die Eihäute und veranlassen deren Ruptur. Dieser Prozeß wird unterhalten durch eine abakterielle Entzündungsreaktion mit Einwanderung von Entzündungszellen, die Zytokine, Stickstoffoxyd und Matrixmetalloproteasen freisetzen und damit die Kollagenstruktur der Cervix auflockern. Erst dann kommt es durch Wehen zu einer mechanischen Dilatation der Cervix. Dieses multifaktorielle Geschehen ermöglicht unter Wehentätigkeit eine schnelle und reversible Dilatation der Cervix bis auf einen Durchmesser von 10 cm (Schneider 2004).

## **Ursachen und Pathophysiologie**

Es gibt vielfältige Gründe für eine Cervixinsuffizienz, über die bis heute noch keine Einigkeit besteht. Für eine pathologische Cervixinsuffizienz gibt es entweder angeborene Gründe, wie eine kongenital kurze Cervix, Bindegewebsschwächen (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom), Uterusanomalien oder erworbene Gründe, wie Verletzungen der Cervix bei vorangehenden Geburten, mechanische Dilatation (Curettag, Abruptio) oder gynäkologische Eingriffe (Konisation) (Johnson, Iams 2010). Auch eine Überdehnung des Uterus, wie bei Mehrlingsschwangerschaften oder Polyhydramnion (z.B. fetale Fehlbildungen, Diabetes), erhöht ebenfalls das Risiko einer Cervixinsuffizienz (Goldenberg et al. 1996), (Schneider 2011). Eine primär mechanische Cervixinsuffizienz begünstigt wiederum das Aufsteigen einer vaginalen Infektion zum unteren Eipol. Eine besondere Rolle spielt hierbei der cervikale Schleimpfropf, der physiologisch die Cervix durch seine antibakteriellen Eigenschaften für pathogene Keime unpassierbar macht. Dieser Barrieremechanismus kann durch eine vorzeitige Cervixreifung gestört sein und damit ascendierende Infektionen begünstigen (Hein et al. 2001). Diese können die oben beschriebene Kaskade im Rahmen einer bakteriellen Entzündung vorzeitig auslösen. Zusätzlich werden durch Endo- und Exotoxine im mütterlichen Organismus Zytokine freigesetzt, die wiederum die Prostaglandinsynthese stimulieren und dadurch Kontraktionen verursachen. Auf der fetalen Seite bewirken die Toxine über die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrindenachse eine Erhöhung der Cortisolproduktion und damit auch

eine Stimulierung der Prostaglandinproduktion. Die Prostaglandine bewirken wiederum Kontraktionen des Myometriums, die zu einer Dilatation der Cervix führen. Diese Wehen können teilweise auch unbemerkt ablaufen (Schneider 2011). Auf diese Weise können Infektionen zu einer Cervixinsuffizienz, vorzeitigen Wehen, oder vorzeitigem Blasensprung führen und damit eine Frühgeburt auslösen. Aus diesen Gründen ist es so wichtig, verschiedene operative Möglichkeiten miteinander zu vergleichen, die einerseits die Cervix stabilisieren und andererseits eine ascendierende Infektion verhindern können.

## Diagnostik

In Bezug auf die Diagnose der Cervixinsuffizienz herrscht noch keine Einigkeit. Die genaue Diagnosestellung kann sich als sehr schwierige Aufgabe erweisen. Häufig fehlen pathognomonische Symptome wie zum Beispiel Wehen. Unklare Beschwerden wie Druckgefühl oder Ziehen im Unterbauch sollten als Hinweis auf eine mögliche Cervixinsuffizienz wahrgenommen werden. Sehr wichtig für die Diagnose der Cervixinsuffizienz ist eine exakte gynäkologische und geburtshilfliche Anamnese. Spätaborte, Frühgeburten, vorzeitige Blasensprünge oder Blutungen können Anhalt für einen nicht intakten Verschlussmechanismus sein (Schneider 2011). Patientinnen mit einer solchen Anamnese bedürfen einer intensivierten Schwangerschaftsbetreuung.

Klinisch fällt bei der Palpation unter Umständen eine Verkürzung des Gebärmutterhalses und eine Auflockerung des Gewebes auf. Dies ist nicht zwingend notwendig, da die Eröffnung der Cervix am inneren Muttermund beginnt, wie es in Abbildung 2 dargestellt ist. Zur besseren Dokumentation und Vergleichbarkeit der Untersuchungsbefunde und zur Vorhersage einer Frühgeburt hat sich der Cervix-Score nach Bishop bewährt (siehe Tabelle 23). „Ein hoher Score ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt assoziiert.“ (Newman et al. 2008). Wie in einem Übersichtsartikel zur Cervixinsuffizienz von Johnson und Iams beschrieben wurde, sollte zusätzlich eine Speculumuntersuchung erfolgen, da sich auch erfahrene Untersucher täuschen können. Wird die Fruchtblase im Cervikalkanal oder der Vagina getastet oder gesehen, beweist dies eine Cervixinsuffizienz. Eine Ultraschalluntersuchung sollte unter diesen Umständen vermieden werden. Suprapubischer Druck oder Druck auf den Fundus kann das Hervortreten der Fruchtblase provozieren. Ist die Fruchtblase nicht zu sehen, wird eine transvaginale Sonographie empfohlen, um die Cervixlänge, die Weite des Cervixkanals, eine

Trichterbildung, die Fruchtblase und das Fruchtwasser zu beurteilen. Da die Cervixreifung wie bereits dargestellt vom inneren Muttermund nach außen fortschreitet, kann nur mit Ultraschall eine Trichterbildung des inneren Muttermundes festgestellt werden und die geschlossene Restcervix ausgemessen werden. Außerdem gibt es sonographische Hinweiszeichen für eine Infektion. Diese sind ödematöse, von der Decidua abgelöste Eihäute oder Detritusmaterial im Fruchtwasser vor dem inneren Muttermund („sludge“) (Johnson, Iams. 2010). Die Cervixlänge korreliert direkt mit der Schwangerschaftsdauer: je kürzer die Cervix, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt (Iams, Goldenberg et al. 1996). Bezüglich der Cervixlänge differieren die Meinungen. Owen definierte in einer Studie 2001 eine Cervixlänge  $<25$  mm bis  $23+6$  SSW als diagnostischen Schwellenwert für ein deutlich erhöhtes Frühgeburtsrisiko (Owen et al. 2001). Kagan et al. stellen die Diagnose einer Cervixinsuffizienz erst ab einer Cervixlänge von  $<15$  mm bei Einlingsschwangerschaften und ab  $25$  mm bei Mehrlingen (Kagan 2006). Durch eine geburtshilfliche Risikoanamnese zusätzlich zu einer Cervixverkürzung erhöht sich das Risiko für eine tatsächlich bevorstehende Frühgeburt nochmals (Celik et al. 2008). In dem Kollektiv dieser Studie wurde die Cervixinsuffizienz definiert mit einer Cervixlänge  $<25$  mm oder einem nach Bishop modifizierten Score  $>4$ .

Ein generelles, sonographisches Screening zur Früherfassung der Cervixinsuffizienz hat einen geringen prädiktiven Wert. Vorteile bringt die Sonographie bei den Patientinnen, die anamnestiche oder aktuelle Risikofaktoren für eine Frühgeburt haben (Iams, Goldenberg et al. 1996). Ein positiver Fibronektintest-auch bei asymptomatischen Frauen- korreliert mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (Iams, Goldenberg 2008). K.T.M. Schneider empfiehlt spätestens ab potentieller Lebensfähigkeit bei einer Cervixlänge von  $20-30$  mm eine engmaschige ambulante oder stationäre Betreuung und zur weiteren Risikoabschätzung die Bestimmung des fetalen Fibronektins im Cervixsekret. Bei einer stark verkürzten Cervix  $<20$  mm und einem Gestationsalter  $<34$  SSW sind entsprechende medizinische Maßnahmen wie die stationäre Aufnahme, körperliche Schonung, die Gabe von Glucokorticoiden zur RDS-Prophylaxe und eine gezielte Antibiotikagabe je nach Vaginalflora oder Bakteriennachweis in der Urinkultur angezeigt (Schneider 2011). Als Grenzwert für eine operative Intervention wird für ein Hochrisikokollektiv mit anamnesticher Belastung eine Verkürzung der Cervix  $<25$  mm und für Schwangere ohne Vorbelastung auf  $<15$  mm empfohlen (Schneider 2004). Operative Eingriffe sollten bis zu  $24+0$  SSW erfolgen, in Ausnahmefällen bis maximal zu  $28+0$  SSW.

## 1.3 Operative Maßnahmen

Hohe perinatale Mortalität und Morbidität stellen ein großes Problem der Frühgeburten dar (Hentschel et al. 2001), (Goldenberg 2002). Aus diesem Grund werden unaufhaltsam verschiedene Therapieoptionen erforscht, die es ermöglichen, Risikoschwangerschaften mit vorzeitigen Geburtsbestrebungen oder anamnestischen Gründen bis in die Nähe des errechneten Termins zu bringen. Die Therapie der Wahl bei Cervixinsuffizienz ist in vielen Kliniken Bettruhe und, bei vorzeitigen Wehen, Bettruhe kombiniert mit Tokolyse. Der Nutzen von Bettruhe und einer längerdauernden, tokolytischen Therapie ist umstritten. Goldenberg et al. wiesen nach, daß die Wehen nur für kurze Zeit aufgehalten werden können und fanden keinen Rückgang der Frühgeburtenrate und perinatalen Morbidität und Mortalität (Goldenberg et al. 2002). Die Tokolyse sollte nur zur Lungenreifeinduktion und zur Verlegung der Patientin in ein Perinatalzentrum genutzt werden. Eine weitere Option zur Behandlung, aber auch Prophylaxe einer Cervixinsuffizienz stellen operative Maßnahmen dar. Das Ziel ist entweder eine Stabilisierung der Cervix oder die Verhinderung von aufsteigenden Infektionen durch kompletten Muttermundverschluss.

### 1.3.1 Cerclage

Die vaginale Cerclage ist die häufigste und bekannteste operative Möglichkeit zur Stabilisierung der Cervix. 1955 wendete Shirodkar diese Methode zum ersten Mal an (Shirodkar 1955). Bei dieser Form des Cervixverschlusses wird ein nicht resorbierbares Band unter dem Vaginalepithel um die Cervix gelegt und bei 12 Uhr verknotet. Die dazu notwendige vordere und hintere Kolpotomie kann mit resorbierbaren Fäden verschlossen werden. Bei der Cerclage nach Shirodkar muß die Harnblase abpräpariert werden, was wiederum eine relativ hohe Platzierung des Bandes ermöglicht, das präapertal entfernt werden muß. 1957 folgte Mc Donald, der die Methode nach Shirodkar modifizierte (Mc Donald 1957). Hierbei wird ein nicht resorbierbares Band unter Mitfassen der Vaginalschleimhaut und des Cervixgewebes durch Ein- und Ausstechen bei 12, 3, 6, 9 und wieder 12 Uhr um die Cervix gelegt und bei 12 Uhr verknotet. Es wird ein zusätzlicher Steg geknotet, um das Band circa 2 Wochen vor dem Geburtstermin leichter auffinden und entfernen zu können. Diese Operationsmethode ist deutlich atraumatischer und in kürzerer Zeit durchzuführen (Schneider 2011).

Die Cerclagen der Patientinnen unserer Studie wurden nach diesem Prinzip gelegt. Über den therapeutischen Nutzen der zwei beschriebenen Methoden herrscht Uneinigkeit. Es gibt Untersuchungen, die keinen Vorteil für durchgeführte Cerclagen nachweisen, wie eine Studie von To et al., die bei 253 Patientinnen mit einer Cervixlänge <15mm keine signifikante Reduktion der Frühgeburten vor der 33. Woche in der Cerclagegruppe finden konnten (To et al. 2004). Zu dem gleichen negativen Ergebnis für die prophylaktische und therapeutische Cerclage kamen auch andere Autoren (Drakeley et al. 2003), (Belej-Rak et al 2003), (Pelham 2008).

Im Gegensatz hierzu beschrieb Althuisius in einer 2001 durchgeführten randomisierten Studie für Frauen mit Risikoanamnese und einer Cervixlänge <25mm bis zur 27. SSW den klaren Vorteil von einer Cerclage mit Bettruhe im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv mit nur Bettruhe. Die operierten Patientinnen hatten signifikant weniger Frühgeburten < 34. SSW, als die Frauen ohne Operation (Althuisius et al. 2001). In einer Metaanalyse von Berghella et al. wurde für Frauen mit Einlingsschwangerschaften und einer Cervixlänge <25mm bis zur 24. SSW eine signifikant erniedrigte Frühgeburtenrate vor der 35. SSW in dem mit Cerclage behandelten Kollektiv gefunden, besonderen Vorteil brachte dies bei Patientinnen mit einer Frühgeburt oder einem Spätabort in der Anamnese (Berghella 2005).

Nach den beiden bereits genannten Operationsmethoden folgten noch die abdominale Cerclage nach Lash (Benson et al. 1965) und 1987 eine Doppelcerclage nach Hochuli (Hochuli et al. 1987), die sich aber in der operativen Praxis nicht durchsetzen konnten.

Als Kontraindikationen zur Durchführung einer Cerclage sind lokale und generelle Infektionen zu nennen, die auf alle Fälle präoperativ mittels Vaginalabstrich und Blutbild ausgeschlossen werden müssen. Außerdem sollte eine Cerclage nicht bei einem vorzeitigen Blasensprung, vorzeitigen Kontraktionen, Blutungen oder fetalen Fehlbildungen durchgeführt werden (Schneider 2011).

Mit Hilfe einer Cerclage soll dem Gebärmutterhals zusätzliche Stabilität verliehen werden, um bei mechanisch bedingter Insuffizienz eine mögliche weitere Verkürzung der Cervix zu verhindern. Aus diesem Grund stellt die Cerclage eine wichtige Therapieoption im Rahmen der Behandlung einer Cervixinsuffizienz dar.

### 1.3.2 Totaler Muttermundsverschluß

Im Gegensatz zur Cerclage, die den Cervikalkanal nur einengt, aber nicht komplett verschließt, entsteht durch den Totalen Muttermundsverschluß (TMV) eine vollständige Barriere, welche die Cervix für pathogene Keime unzugänglich machen soll. 1961 legte Szendi den Grundstein zu dieser operativen Methode mit seinem vollkommenen Muttermundsverschluß auf blutigem Weg (Szendi 1961). Er operierte Frauen zwischen der 26. und 28. SSW, die bereits eine fortgeschrittene Cervixinsuffizienz mit weit geöffnetem Muttermund oder sogar prolabierender Fruchtblase hatten. Bei seiner Methode wurde das Epithel des äußeren Muttermundes mit der Schere entfernt, nachdem die Fruchtblase in den Uterus zurückgedrängt worden war. Dann wurde der Muttermund mit nicht resorbierbaren Fäden, die nach einer Woche entfernt werden mussten, quer vernäht. Szendi berichtete über große Erfolge und die Austragung der Schwangerschaften bis zum Termin. Allerdings betonte er, die Methode nicht in der Initialphase der Cervixinsuffizienz anzuwenden und verbot deren Ausführung in früheren Graviditätsstadien. Er wandte den TMV nur als Notoperation an. 1980 griff Saling diese Operationsmethode auf und modifizierte sie (Saling 1981). Mit seiner invasiveren Operation, die er als Totalen Operativen Muttermundsverschluß bezeichnete, sollte eine Aszension pathogener Keime verhindert und damit Spätaborte und Frühgeburten reduziert werden. Er führte den Muttermundsverschluß als Maßnahme zur Prävention ein; bei Frauen mit belasteter Anamnese, in der frühen Schwangerschaft (etwa 12. SSW) und bei noch weitgehend unbeeinträchtigter Cervix. Für die Operation band er die Cervix mit einem dicken Seidenfaden circular ab um die Blutung zu vermindern. Heute wird dieser durch ein Schlingeninstrument ersetzt. Um den äußeren Muttermund herum wird mit einem Radius von 10 mm eine 1-2 mm tiefe Inzision mit dem Skalpell gelegt. In den Anfängen wurde das Epithel mit dem Skalpell entfernt, mittlerweile mit Hilfe einer hochoberflächigen rotierenden sterilen Drahtbürste. Das Drüsenepithel der Cervix wird hochreichend, möglichst ganz entfernt. Dann folgen zwei bis drei innere circuläre Nähte. Anschließend werden zwei quere Knopfnahmreihen gesetzt, die den äußeren Muttermund total verschließen. Am Ende der Schwangerschaft muß die Narbe in Infiltrations- oder Periduralanästhesie mit der Schere eröffnet werden (Saling und Schreiber 2003). Im Klinikum Rechts der Isar wird eine vereinfachte Form der oben beschriebenen Methode angewendet. Das Abtragen des Epithels findet in wesentlich geringerem Umfang statt und der Verschluß wird nur einfach mit circa 4-10 Einzelknopfstichen durchgeführt. Somit ist der Eingriff sehr viel weniger

traumatisch, der Verschuß trotzdem effektiv und die Narbe muß präpartal zumeist nicht iatrogen eröffnet werden. Insgesamt gibt es nur wenige veröffentlichte Studien zu dem Totalen Muttermundverschuß. Im angelsächsischen Raum hat der TMV kaum Bedeutung. Die Ergebnisse des Saling-Instituts sind positiv. 1990 konnten sie in einer retrospektiven Studie mit 113 Patientinnen nachweisen, daß die Überlebensrate der Kinder von 17% ohne TMV in der Anamnese, bei den gleichen Patientinnen mit TMV auf 71% gesteigert werden konnte. Saling definierte einen Frühen TMV  $\leq 16$ .SSW und sonographischer Cervixlänge  $>30$ mm oder modifiziertem Bishop-Score  $<4$  und einen Späten TMV  $\geq 16$ .SSW oder sonographischer Cervixlänge  $<30$ mm oder modifiziertem Bishop-Score  $\geq 4$ . Die Ergebnisse von Saling sind mit dem frühen TMV zweimal so gut, wie mit dem späten TMV (80 versus 40 %) (Giffel, Saling 1990). 1996 veröffentlichten Saling und Schumacher die Ergebnisse einer Multicenter-Studie, in der der Ausgang von 819 Schwangerschaften mit TMV untersucht wurde. Die Rate der überlebenden Kinder war anamnestisch ohne Operation nur 21 %, im Vergleich zu 74 % mit TMV (Saling, Schumacher 1996). Hormel und Künzel gelangten 1995 zu ähnlich guten Ergebnissen (Hormel, Künzel 1995). Veröffentlichte Studien mit negativen Ergebnissen sind nicht bekannt, allerdings liegen auch keine prospektiv durchgeführten Studien zum Thema TMV vor. Es gelten die gleichen Kontraindikationen, wie sie bereits für die Cerclage beschrieben wurden. Da ascendierende Infektionen als Hauptursache für Spätaborte und Frühgeburten gelten (Saling 1984), liegt der Gedanke nahe, durch den kompletten Verschuß der Cervix ein Aufsteigen pathogener Keime zu verhindern. Der TMV legt, im Gegensatz zur Cerclage besonderen Wert auf die Prävention einer Infektion und somit auf die Verringerung von Spätaborten und Frühgeburten.

### **1.3.3 Kombination von Cerclage und TMV**

Nach genauer Analyse der Ergebnisse von Cerclage und Totalem Muttermundverschuß in Praxis und Literatur mit ihren unterschiedlichen Indikationen und Wirkmechanismen wurden im Klinikum Rechts der Isar beide Operationsmethoden kombiniert. Da aufsteigende Infektionen als Hauptursache für vorzeitige Wehen und vorzeitige Blasensprünge gelten, und diese wiederum Spätaborte und Frühgeburten bedingen, sollte das Augenmerk auf die Verhinderung einer ascendierenden Infektion gelegt werden und nicht erst auf deren symptomatische Therapie. Dieser Ansatz ist unter bestimmten Umständen mit der Kombination der beiden Operationen

optimal gegeben. Einerseits verhindert der Totale Muttermundverschluss mit seiner Barrierefunktion eine transcervikal aufsteigende Infektion, andererseits wird die Cervix bei insuffizientem Verschluss durch die Cerclage stabilisiert und dadurch deren vorzeitige Öffnung verhindert. Noori berichtete 2006 über 53 Frauen mit Risikoanamnese, die eine Cerclage und einen Muttermundverschluss erhielten. In 92,5% konnten die Frauen die Schwangerschaft bis zur 30.SSW austragen und gesunde Kinder mit nach Hause nehmen (Noori 2007). Da diese Studie die Einzige ist, die bisher eine Kombination der beiden Operationsmethoden beschrieb, sollen die Ergebnisse dieses innovativen Therapieansatzes ebenfalls in dieser Studie genauer analysiert werden.

## 1.4 Indikationsstellung

### TMV

Der Totale Muttermundverschluss ohne Cerclage ist entweder als vorbeugende Maßnahme, im Sinne eines frühen TMV indiziert, als therapeutische Option bei Cervixinsuffizienz, oder als Notfallmaßnahme bei prolabierender Fruchtblase. In letzterem Fall steht oft zu wenig Cervixgewebe, so daß die Durchführung einer Cerclage ohne Verletzung der Fruchtblase nicht mehr möglich ist. In diesem Fall stellt der TMV eine gute Alternative dar. Ein therapeutischer oder Später TMV wird angewendet bei bereits eingetretenen Veränderungen an der Cervix, d.h. einer Cervixlänge  $<25\text{mm}$  oder einem modifizierten Bishop-Score  $>4$ .

Bei einem therapeutischen TMV, soll sich durch die Okklusion der cervikale Schleimpfropf regenerieren und durch die Barrierefunktion eine weitere Cervixreifung verhindert werden.

Bei dem prophylaktischen Muttermundverschluss sollte die Patientin in der Vorgeschichte mindestens einen Spätabort oder eine Frühgeburt infektbedingter Natur gehabt haben. Nach Möglichkeit sollte der Eingriff deshalb in der darauffolgenden Schwangerschaft prophylaktisch etwa zwischen der 12. und 16. SSW, bei weitgehend unveränderter Cervix erfolgen. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen steht der von Szendi 1961 geschriebene und heute obsoletere Satz: "Nicht in Frage kommt aber dieser Eingriff – weil seine Voraussetzung nicht gegeben ist – in der Initialphase der Insuffizienzmanifestation, in der die Cervix noch erhalten und der Muttermund eng, höchstens kleinfingerweit ist. Die Methode darf somit in den frühen

Graviditätsstadien und allgemein im größeren ersten Teil des II. Trimesters nicht angewendet werden.“ (Szendi 1961).

Saling beschrieb dann 1981 den Muttermundverschluß erstmals als Maßnahme zur Frühprävention (Saling 1981). Auch Vetter und Kilavuz beschrieben 2001 den Muttermundverschluß als vorbeugende Maßnahme zur Verhinderung transzervikal aufsteigender Infektionen infolge fehlender Abdichtung durch Cervixschleim oder nach Lazerationen (Vetter, Kilavuz 2001). In einer retrospektiven Studie von Schulze wurde die großzügige Indikation zum frühen TMV bei Mehrlingsschwangerschaften im ersten Trimenon zur konsequenten Frühgeburtprävention gestellt (Schulze 2008).

Die genannten Veröffentlichungen stützen die These der Indikationsstellung dieser Arbeit, den TMV möglichst früh, vor einer beginnenden Cervixinsuffizienz durchzuführen.

## **Cerclage**

Die Cerclage dient hauptsächlich der Stärkung und Stabilisierung der Cervix, deshalb besteht eine Indikation zur Cerclage erst bei vorhandener Cervixinsuffizienz, die möglichst durch serielle sonographische Untersuchungen nachgewiesen sein sollte. Eine prophylaktische Cerclage hat sich bei Mehrlingsgraviditäten, Risikoschwangerschaften oder bereits durchgeführter Cerclage in der Anamnese nicht bewährt und ist damit nicht indiziert. Im Gegensatz dazu kann eine Notfallcerclage bei weit fortgeschrittener Cervixreife oder sogar prolabierender Fruchtblase zu einer wertvollen Schwangerschaftsverlängerung führen (Schneider 2011). Die Datenlage ist uneinheitlich und es bestehen verschiedene Meinungen in Bezug auf die Indikation. Norwitz indiziert die Cerclage auch als prophylaktischen Eingriff am Ende des ersten Trimenons bei Zustand nach Frühgeburten (Norwitz 2010).

Drakeley meinte nach Prüfung sechs großer, randomisierter Studien, die weder für die prophylaktische noch für die therapeutische Cerclage eine signifikante Reduktion von Spätaborten und Frühgeburten nachweisen konnten, es gäbe für Frauen mit geringem oder mittlerem Risiko für Spätaborte oder Frühgeburten im zweiten Trimenon, auch bei verkürzter Cervix keine Indikation für die Anwendung einer Cerclage (Drakeley 2003). Auch Iams und Goldenberg beschrieben 2008 keinen Nutzen der Cerclage bei lediglich verkürzter Cervix ohne Frühgeburten in der Vorgeschichte (Iams, Goldenberg 2008). Trotz negativer Ergebnisse einiger Studien kann abschließend gesagt werden, daß die Cerclage eine allgemein anerkannte Therapie

der Cervixinsuffizienz darstellt. Allerdings sollten bei jeder Patientin individuell die Risiken des Eingriffs gegen den wahrscheinlichen Erfolg einer konservativen Therapie abgewogen werden (Norwitz 2010).

## **Kombination von TMV und Cerclage**

Die Cerclage stabilisiert die Cervix und kann sie im Fall einer vorliegenden Insuffizienz nur mechanisch stützen. Sehr wichtig gegen das Eindringen von Bakterien ist aber auch die immunologische und Schleimpfropf bildende Funktion der Cervix. Der schützende Schleimpfropf ist häufig bei einer vorliegenden Cervixinsuffizienz nicht mehr vorhanden (Noori, Steer 2007), (Hein et al 2001). Der TMV schützt die bereits erweichte oder verkürzte Cervix durch den vollkommenen Verschluss vor aufsteigenden Infektionen, die natürlich durch eine Cervixinsuffizienz begünstigt werden. Ohne den zusätzlichen TMV ist die Cervix nur verengt, aber nicht verschlossen und deshalb erneut gefährdet für aufsteigende, vaginale Infektionen. Aus diesem Grund könnte man die Kombinationsoperation bei den meisten Patientinnen mit Cervixinsuffizienz indizieren, die operativ behandelt werden sollen. Vor der Indikation dieser Operation muß, wie auch für die Einzeloperationen notwendig, auf jeden Fall eine vaginale Infektion ausgeschlossen oder therapiert werden. Zur Zeit wird in einer großen randomisierten Multicenter Studie, deren Ergebnisse noch nicht veröffentlicht sind, die Kombination der beiden Operationen gegenüber der Anwendung einer Cerclage alleine erforscht (Secher et al 2007).

## **1.5 Fragestellung**

Mit dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der drei verschiedenen Operationsmethoden, TMV, Cerclage oder Kombination der Beiden, die zwischen 1997 und 2010 an der Frauenklinik Rechts der Isar der TU München durchgeführt wurden, untersucht und miteinander verglichen. Als Maß für den Erfolg einer Methode diente die Tragzeitverlängerung, also die Zeit, die zwischen Operation und Geburt lag, gemessen in Tagen und die Häufigkeiten von Spätaborten und Frühgeburten. Es wurde außerdem untersucht, ob ein prophylaktischer TMV, unter der Annahme einer infektiösen Ursache bei der Mehrzahl der Spätaborte und Frühgeburten in der Anamnese, einer aufsteigenden Infektion mit ihren beschriebenen Folgen

vorbeugen konnte. Die Patientinnen wurden für die Studie nach der Indikation in drei Gruppen, eingeteilt. Diese waren Gruppe: „Anamnese“, Gruppe: „Cervixinsuffizienz“, Gruppe: „Prolabierende Fruchtblase“. Es wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Merkmale und Risikofaktoren auf Unterschiede untersucht. Nebenbei wurden mikrobiologische Ergebnisse ausgewertet und Fragestellungen zur perioperativen antibiotischen und tokolytischen Therapie beleuchtet. In dieser Arbeit sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Unterscheiden sich die Indikationsgruppen hinsichtlich ihrer Merkmale und damit in den Risikofaktoren voneinander?
2. Wie entwickelte sich die Anwendung der verschiedenen Operationsmethoden im Verlauf der Zeit dieser Studie?
3. Welche prophylaktische Operation bringt in der Anamnesegruppe die größte Tragzeitverlängerung und die geringste Abort- und Frühgeburtenrate?
4. Welche therapeutische Operation bringt in der Gruppe Cervixinsuffizienz und prolabierende Fruchtblase die größte Tragzeitverlängerung und die geringste Abort- und Frühgeburtenrate?
5. Kann mit einem prophylaktischen TMV die aktuelle Rate der Spätaborte und Frühgeburten im Vergleich zur anamnestizierten Rate gesenkt werden?
6. Welche pathologischen Keime konnten in den präoperativen und intraoperativen Abstrichen identifiziert werden?
7. Erhöht ein positiver intraoperativer Abstrich die Rate an infektionsbedingten Spätaborten und Frühgeburten?
8. Ist eine prophylaktische, perioperative Antibiotikatherapie notwendig?
9. Ist eine prophylaktische, perioperative Tokolyse notwendig?

# Kapitel 2

## Material und Methoden

### 2.1 Patientengut

Die vorliegende retrospektive Studie umfaßt den Datensatz von 200 Cervixverschlußoperationen, die im Zeitraum zwischen Januar 1997 und Dezember 2010 in der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar in München durchgeführt wurden.

Die Patientinnen, die in dem genannten Untersuchungszeitraum eine Cerclage, einen Totalen Muttermundverschluß (TMV) oder eine Kombination der beiden Operationsmethoden erhielten, rekrutierten wir aus den Operationsbüchern der Frauenklinik. In den 14 Jahren unseres Untersuchungszeitraumes wurden 35 Cerclagen, 98 Totale Muttermundverschlüsse und 67 Kombinationsoperationen vorgenommen. Daraufhin wurden die Krankenakten dieser Patientinnen aus dem Krankenblattarchiv der Frauenklinik herausgesucht und analysiert. Da 23 Frauen in zwei Schwangerschaften und 3 Frauen in drei Schwangerschaften eine Cervixverschlußoperation erhielten, handelte es sich um insgesamt 171 Patientinnen. Folgende Parameter wurden aus den Krankenblättern ermittelt:

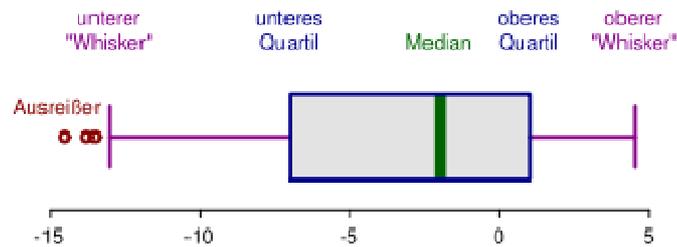
Name, Geburtsdatum, Einlings-/Mehrlingsgravidität, Anamnese der Aborte und Frühgeburten mit SSW und Ursache, Mehrlingsschwangerschaften, OP-Datum und OP-Indikation, Schwangerschaftstage bei OP und bei Entbindung, Entbindungsindikation, Geburtsmodus, Art und Dauer einer präoperativen, perioperativen oder postoperativen Tokolyse, intra- oder postoperative Antibiose, Vaginalabstrich bei Aufnahme und intraoperativ, letzte therapeutische Antibiose vor OP, Lungenreife perioperativ, palpatorischer und sonographischer Cervixbefund, Partustest, Urin-Stix, vaginale Infekte während weiterer Gravidität, erneute Cervixinsuffizienz mit Therapie und SSW, vorzeitiger Blasensprung, Gestationsdiabetes, Schwangerschaftskomplikationen, Zeitintervall nach letzter Geburt, BMI, Nationalität, Beruf, Familienstand, Konzeption, Nikotinabusus und die kindlichen Daten mit Geburtsgewicht, 5 und 10 Minuten Apgar-Wert, pH-Wert und Versterben innerhalb von 7, bzw. 28 Tagen.

In den wenigen Fällen in denen die Krankenakten nicht auffindbar waren, wurden die Parameter nur aus den Operationsberichten und den Arztbriefen erhoben.

Die Patientinnen, die nicht im Klinikum Rechts der Isar entbunden wurden, mußten direkt kontaktiert werden. Dies geschah telefonisch entweder über die Patientin selbst oder über den sie damals betreuenden Gynäkologen, falls die Adressen oder Telefonnummern der Frauen nicht mehr zu ermitteln waren. In 15 Fällen wurde den Frauen ein selbstentworfenen Fragebogen zugesandt. 5 Patientinnen mußten aus der Studie ausgeschlossen werden, da die Daten zum Schwangerschaftsverlauf und zur Geburt nicht mehr ermittelt werden konnten, so daß für die Studie genau 200 Datensätze zur Verfügung standen.

## 2.2 Datenauswertung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in eine mit dem Programm Microsoft-Excel erstellte Tabelle eingegeben. Mit Hilfe dieses Programms konnten die Daten je nach Fragestellung verarbeitet und statistisch ausgewertet werden. Im Zuge deskriptiver Analysen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden Tabellen, Balken- und Kreisdiagramme verwendet, die in Microsoft-Word und Excel erstellt wurden. Zur Veranschaulichung der Tragzeitverlängerungen kamen Boxplots zum Einsatz, die mit dem Software-Programm SPSS für Windows erstellt wurden. Ein Boxplot besteht immer aus einem Rechteck (Box) und zwei Linien, den Antennen (Whisker), die mit einem Strich begrenzt werden. In der Box werden die mittleren 50 % der Daten abgebildet. Der Median wird als durchgehender Strich in der Box eingezeichnet. Er trennt die Box in ein oberes und ein unteres Quartil. 50 % der Daten liegen oberhalb und 50 % unterhalb dieses Striches. Er drückt die den Daten zugrundeliegende Verteilung aus und liegt deshalb nicht unbedingt in der Mitte. Dies erklärt auch, warum in unserer Untersuchung der Strich in der Box nicht mit den in den Tabellen angegebenen Mittelwerten übereinstimmt. Durch die Antennen werden die Werte ausgedrückt, die außerhalb der Box liegen. Die Länge der Antennen ist maximal auf das 1,5-Fache des Interquartilabstands beschränkt. Werte, die außerhalb dieser Antennen liegen, werden als kleiner Kreis eingezeichnet und als Ausreißer bezeichnet. In unserer Studie sollten die Boxplots zeigen, in welchem Bereich die Tragzeitverlängerungen, gemessen in Tagen, lagen und wie sich die Patientinnen in diesem Bereich verteilten. Abbildung 3 stellt einen solchen Boxplot dar:



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung eines Boxplots (Kastengraphik)

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (Direktor Prof. K.A. Kuhn). Da das Gestationsalter zum Operationszeitpunkt in den verschiedenen Indikationsgruppen sehr unterschiedlich war, mußte eine Varianzanalyse mit Adjustierung für Störvariablen durchgeführt werden, um die Tragzeitverlängerungen vergleichbar zu machen. Dies geschah mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (analysis of covariance, genannt ANCOVA). Mittels dieses varianzanalytischen Verfahrens wird geprüft, ob sich zwei Gruppen auch dann noch unterscheiden, wenn der Effekt einer weiteren Variable, der sogenannten Kovariate herausgerechnet wird. In unserem Fall kam zu den verschiedenen Operationsmethoden und den unterschiedlichen Indikationsgruppen als dritte (adjustierte) Variable das Gestationsalter zum Operationszeitpunkt dazu. Für den Vergleich der Ereignisrisiken wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Zur Berücksichtigung multipler Patientenerfassungen kamen verallgemeinerte Schätzgleichungsmodelle (Generalized Estimation Equation, genannt GEE Modelle) zur Anwendung. Dieser Test wurde in unserer Studie beim Vergleich der aktuellen mit der anamnestischen Abortrate der Patientinnen aus der Anamnesegruppe, die einen TMV erhielten, angewendet. Mit dem Chi-Quadrat Test läßt sich überprüfen, ob sich zwei Gruppen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung eines nominal skalierten Merkmals einer feststellbaren Eigenschaft unterscheiden. Die Chi-Quadrat Verteilung mit den entsprechenden Freiheitsgraden entscheidet, ob die beobachtete Heterogenität in der Häufigkeitsverteilung des nominalen Merkmals zwischen den Gruppen noch auf den Zufall zurückzuführen ist oder nicht. Als Ergebnis dieses Testes erhält man den aus der Verteilungsheterogenität resultierenden p-Wert, welcher die Zufälligkeitwahrscheinlichkeit des beobachteten Gruppenunterschiedes abbildet. Das Signifikanzniveau wird definitionsgemäß auf 0,05 festgelegt. Bei  $p < 0,05$  wird die Nullhypothese verworfen und es wird von einem signifikanten Unterschied gesprochen. Bei  $p \geq 0,05$  ist das Ergebnis nicht signifikant. Wenn  $p < 0,01$ , bedeutet dies einen hochsignifikanten Unterschied.

## 2.3 Operationstechniken

### 2.3.1 Totaler Muttermundverschluss

Der Totale Muttermundverschluss (TMV) kam besonders bei den Patientinnen zum Einsatz, die in ihrer Vorgeschichte Spätaborte oder Frühgeburten mit Verdacht auf ein infektiöses Geschehen hatten. Der Eingriff wurde, wenn möglich, bereits in der 12.-16. SSW vorgenommen. Die Annahme bei dieser Operationsmethode lag in der Verhinderung einer Keimaszension durch einen kompletten Verschluss des Muttermundes. Die primäre Stabilisierung der Cervix spielte eine eher untergeordnete Rolle.

Vor der Operation sollte die Vitalität des Kindes sonographisch bestätigt werden. Die Eingriffe wurden in Intubationsnarkose durchgeführt, wären aber auch in Spinalanästhesie möglich. Wenn es vom Operateur gewünscht war, wurde eine intravenöse Antibiotikaphylaxe, z.B. mit Cefuroxim 1,5g oder Unacid 3g verabreicht. Abhängig von der Krankengeschichte und dem Schwangerschaftsalter bekamen die Patientinnen eventuell eine prophylaktische tokolytische Therapie mit Partusisten oder Magnesium i.v.

Nach Lagerung der Patientin in Steinschnittlage mit Beckenhochlagerung und Schulterstützen, wurde das äußere Genitale bis zu den Schenkelbeugen mit Octenisept desinfiziert und der Operationsbereich anschließend mit Tüchern steril abgedeckt. Die Harnblase wurde mit einem Einmalkatheter entleert. Mit Hilfe von Specula stellte der Operateur die Portio ein, entnahm einen Keimabstrich aus dem Cervikalkanal und desinfizierte anschließend Vagina und Cervix. Die vordere und hintere Muttermundlippe wurde mit Försterklemmen gefaßt und zwei Haltenähte bei 9 und 3 Uhr gelegt. Mit einer feinen Schere oder einem Skalpell wurde zunächst das Epithel der hinteren Muttermundlippe, dann das der vorderen Muttermundlippe oberflächlich abgetragen. Es ist sehr wichtig das Epithel komplett zu entfernen, da ein vollständiger Muttermundverschluss angestrebt wird. Epithelreste können zu einer Heilungsverzögerung, einer Rekanalisierung des Muttermundverschlusses oder zu Mukozelen führen. Der Verschluss des Muttermundes wurde mit doppelt armierten Vicryl 2/0 Fäden durchgeführt. Durch die doppelte Armierung konnte die Ausstichrichtung sowohl nach vorne, als auch nach hinten von der Fruchtblase weg geführt werden. Die Portio wurde dann mit vier bis zehn sagittalen Einzelknopfnähten verschlossen. Anschließend kontrollierte der Operateur die Portio auf Bluttrockenheit und entfernte die Instrumente. Postoperativ wurde erneut die

Vitalität des Kindes geprüft. Die Patientinnen wurden zur Überwachung auf die Station verlegt und sollten eingeschränkte Bettruhe einhalten. Unter Umständen wurde die tokolytische und antibiotische Therapie für einige Stunden weitergeführt. Bei Abwesenheit von Komplikationen wurde diese Prophylaxe maximal 3 Tage weitergeführt.

In den allermeisten Fällen mußte die Naht bei Einsetzen der Geburt nicht gelöst werden. Normalerweise öffnete sich der Muttermund unter den Geburtswehen von selbst. Nur in Einzelfällen mußte der Muttermund mit einer Schere vorsichtig gespreizt werden. Dies war ohne Anästhesie möglich.

### **2.3.2 Cerclage**

Die Cerclage (C) wurde besonders häufig in den ersten Jahren dieser Studie angewendet. Dieser Eingriff diente mehr der Formierung und Stabilisierung der Cervix bei Cervixinsuffizienz oder bei prolabierender Fruchtblase, nicht so sehr der Verhinderung einer Keimaszension. Die Patientinnen waren in der Regel weiter fortgeschritten in der Schwangerschaft, als die Klientel bei TMV.

Die Vorbereitungsmaßnahmen wie Lagerung, Desinfektion, Medikamentengabe wurden genauso, wie in Punkt 2.3.1 beschrieben, vorgenommen. Im Falle eines Fruchtblasenprolapses wurde, nachdem die Muttermundslippen bei 12 und 6 Uhr mit Försterklemmen gefaßt waren, ein Blasenkatheter vor die Fruchtblase gelegt und 15 ml NaCl insuffliert um diese in den Uterus zurückzudrängen. Manchmal kam dazu auch ein angefeuchteter Stieltupfer zum Einsatz. In jedem Fall wurde vor Operationsbeginn ein Keimabstrich aus der Cervix entnommen. Die Cerclagen in dieser Studie wurden ausschließlich nach Mc Donald durchgeführt.

Dazu wurde ein nicht resorbierbarer Faden, z.B. Ethibond 2 V37 verwendet. Der Einstich mit der Nadel begann bei 12 Uhr, so kranial wie möglich, in die äußere Schicht der Cervix. Bei 3 Uhr wurde aus- und wieder eingestochen, genauso bei 6 und bei 9 Uhr. Zuletzt wurde bei 12 Uhr wieder ausgestochen und der Faden mit dem anderen Ende verknotet. Die Cervix war nun formiert und mechanisch gestützt. Ein zusätzlich geknoteter Steg half das Band ungefähr zwei Wochen vor dem Geburtstermin, bei unstillbaren Wehen oder vorzeitigem Blasensprung zu entfernen. Die postoperativen Maßnahmen waren analog zu denen bei TMV.

### **2.3.3 Kombination von TMV und Cerclage**

Die dritte Variante war die Kombination eines Totalen Muttermundsverschlusses mit einer Cerclage. Diese Methode kam besonders bei den Patientinnen in Frage, die bereits eine Cervixinsuffizienz oder eine prolabierende Fruchtblase hatten und entweder zusätzlich der Verdacht auf eine infektiöse Komponente des Geschehens bestand, oder anamnestische Frühgeburten oder Spätaborte vorlagen. Die Mehrheit dieses Klientels lag demnach jenseits der 20. SSW.

Die vor- und nachbereitenden Operationsmaßnahmen werden nun, wie unter Punkt 2.3.1 und 2.3.2. beschrieben, als bekannt vorausgesetzt.

Zuerst wurde die Cerclage nach Mc Donald in üblicher Weise gelegt. Dann konnte die so formierte Cervix zusätzlich mit einem TMV komplett verschlossen werden. Durch die Kombination der beiden Methoden erreichte man einerseits die Stabilisierung der Cervix und andererseits die Verhinderung der Keimaszension durch den Cervikalkanal.

## **2.4 Stationäre Versorgung**

Fand der Eingriff geplant statt, wie z.B. bei den prophylaktischen Totalen Muttermundsverschlüssen, wurde die Patientin vor dem geplanten Eingriff ambulant einbestellt. Es wurde eine genaue gynäkologisch/geburtshilfliche Anamnese erhoben, um die Indikation zur Operation zu stellen. Die Patientin gab eine Urinprobe ab, die auf eine asymptomatische Bakteriurie untersucht wurde. Bei der gynäkologischen Untersuchung wurde ein Vaginalabstrich, zur Untersuchung auf pathogene Keime entnommen. Außerdem wurde eine sonographische Untersuchung durchgeführt, um einerseits die Cervix und den inneren Muttermund darzustellen, andererseits mögliche fetale Auffälligkeiten auszuschließen. Konnten im Vaginalabstrich pathogene Keime nachgewiesen werden, wurde die Patientin dem Antibiotogramm gerecht antibiotisch therapiert. Vor der Aufnahme erhielten die Schwangeren zumeist Suppositorien zur Ansäuerung des Scheidenmilieus, wie z.B. Vagiflor. War der Abstrich ohne pathologischen Befund, wurden die Schwangeren, möglichst zeitnah zu der ambulanten Untersuchung, zwischen der 12. und 16. SSW stationär aufgenommen. Der Urin wurde in der Regel nochmals auf Infektionshinweise, wie Leukozyten, Nitrit oder Blut getestet. Es erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung des OP-Labors und zum Ausschluß einer generalisierten

Infektion. Im Fall einer generalisierten Infektion erhielten die Patientinnen eine systemische Breitbandantibiose. War der ambulante Vaginalabstrich nicht frei von pathogenen Keimen, wurde die Patientin antibiotisch behandelt. Bei Aufnahme wurde nochmals ein Abstrich entnommen, um eine persistierende, lokale Infektion sicher auszuschließen. Für den Fall einer noch vorhandenen Infektion wurde die Antibiose mit einem anderen Wirkstoff fortgesetzt, bis keine Infektionszeichen mehr nachweisbar waren. Erst dann konnte die geplante Operation durchgeführt werden.

Die Patientinnen, die wegen Cervixinsuffizienz oder prolabierender Fruchtblase eingewiesen wurden, erhielten zunächst auf Verdacht eine Breitbandantibiose, die dann im weiteren Verlauf bei Bedarf keimgerecht umgestellt wurde. Zur Befunderhebung wurde eine vaginale Untersuchung mit Beschreibung des Cervixstatus und wenn möglich eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Abhängig vom Cervixstatus, vorzeitigen Wehen und dem Schwangerschaftsalter erhielten die Patientinnen eine intravenöse tokolytische Therapie. Diese wurde entweder mit Magnesium, Fenoterol oder in Einzelfällen mit Atosiban durchgeführt.

Intraoperativ bekamen die Frauen abhängig von der Entscheidung des Operateurs eventuell eine prophylaktische Antibiose, die einmalig, dreimalig oder bis zu drei Tagen erfolgte (siehe 3.6.5).

Hatten die Patientinnen präoperativ keine tokolytische Therapie, wurde in Abhängigkeit von dem Cervixbefund und von der Entscheidung des Operateurs eine prophylaktische, perioperative, tokolytische Therapie am OP-Tag bis zu maximal drei Tagen gegeben. Vaginale Spülungen mit Betaisodona oder eine Eipollavage, wie von Saling empfohlen (Saling, Schreiber 2003) wurden in der Frauenklinik Rechts der Isar nicht durchgeführt.

Nach einem elektiven Eingriff blieben die Patientinnen bei Beschwerdefreiheit ein bis drei Nächte stationär und konnten dann in die ambulante Betreuung entlassen werden. Empfohlen wurde ihnen zwei Wochen körperliche Schonung einzuhalten. Nach therapeutischen Eingriffen mußten die Schwangeren in Abhängigkeit von Befund und Beschwerden längere Bettruhe einhalten und längere Zeit stationär bleiben. Manche Frauen blieben von der Operation an bis zur Geburt des Kindes auf der Station und konnten nicht mehr nach Hause entlassen werden. Wurde die 34+0. SSW erreicht, durften die Patientinnen in der Regel nach Hause gehen.

Die entlassenen Patientinnen wurden entweder von ihrem niedergelassenen Gynäkologen betreut oder kamen regelmäßig zur Kontrolle in die Klinik. Empfohlen wurde ein vaginaler Kontrollabstrich ungefähr alle vier Wochen. Das peripartale Vorgehen nach der jeweiligen OP-Methode ist in Punkt 2.3 beschrieben.

## Kapitel 3

### Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der OP-Methoden im untersuchten Zeitraum

Ausgewertet wurden 200 Eingriffe, die im Zeitraum 1997 bis 2010 am Klinikum Rechts der Isar durchgeführt wurden. Es handelte sich um schwangere Frauen mit einem erhöhten Abort-, oder Frühgeburtsrisiko, bei denen eine Cervixverschlußoperation vorgenommen wurde.

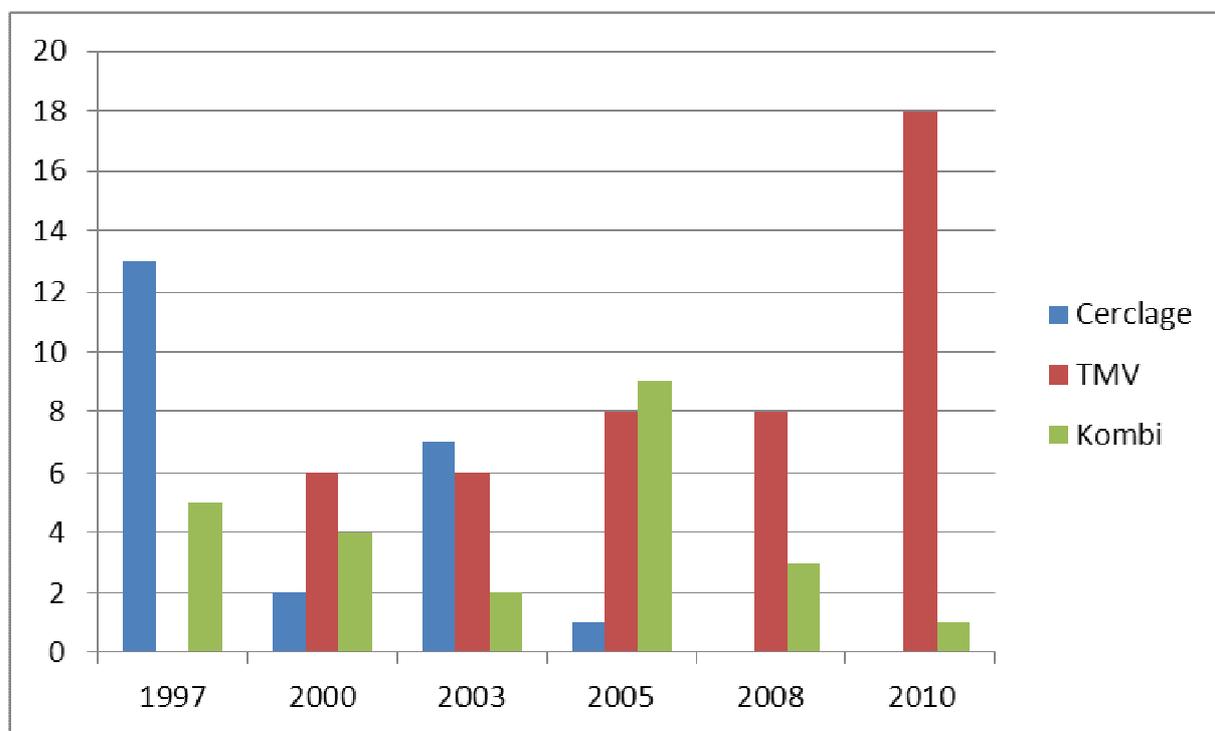
Ziel war die Verlängerung der Gravidität, im optimalen Fall bis zum errechneten Geburtstermin. Die Patientinnen erhielten entweder eine Cerclage nach Mc Donald, einen Totalen Muttermundverschluß in einer modifizierten Form nach Saling oder eine Kombination aus beiden Operationsmethoden.

Tabelle 1 listet die Anzahlen der jeweiligen Operationen auf, die pro Jahr durchgeführt wurden.

<b>Jahr</b>	<b>Cerclage</b>	<b>TMV</b>	<b>Cercalge &amp; TMV</b>
<b>1997</b>	13	0	5
<b>1998</b>	0	2	3
<b>1999</b>	1	0	9
<b>2000</b>	2	6	4
<b>2001</b>	0	3	9
<b>2002</b>	0	8	5
<b>2003</b>	7	6	2
<b>2004</b>	3	4	1
<b>2005</b>	1	8	9
<b>2006</b>	2	7	8
<b>2007</b>	0	19	8
<b>2008</b>	0	8	3
<b>2009</b>	0	9	0
<b>2010</b>	0	18	1

**Tabelle 1:** Anzahlen der verschiedenen Operationen pro Jahr

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Häufigkeiten der verschiedenen Operationsmethoden in dem untersuchten Zeitraum:



**Abbildung 4:** Anzahlen der verschiedenen Operationen pro Jahr

In der Tabelle 1 und in dem Säulendiagramm (Abbildung 4) wird die Entwicklung der verschiedenen Operationsmethoden über die Zeit sehr gut sichtbar. Im Durchschnitt wurden pro Jahr 14 Patientinnen operiert. Zu Beginn der Studie 1997 wurden nur Cerclagen und Kombinationsoperationen durchgeführt, jedoch noch kein TMV ohne Cerclage. In den folgenden Jahren überstieg jeweils die Summe der TMV und der Kombinationsoperationen die Anzahl der Cerclagen. 2006 war das letzte Jahr, in dem noch zwei schwangere Frauen eine reine Cerclage erhielten. Ab 2007 wurden an dieser Klinik keine Cerclagen ohne kombinierten TMV mehr angewendet. Im Jahr 2010 waren von 19 stattgehabten Operationen 18 TMV, eine Kombinationsoperation und keine reine Cerclage.

## 3.2 Charakterisierung der Indikationsgruppen

Insgesamt gelangten 200 Patientinnen in die Auswertung, die in drei verschiedene Gruppen eingeteilt wurden. Diese waren:

- Anamnesegruppe (A)
- Cervixinsuffizienzgruppe (CI)
- Gruppe mit prolabierender Fruchtblase (PB)

### **Anamnesegruppe**

Die Frauen, die der Anamnesegruppe zugeordnet waren, hatten in ihrer Vorgeschichte entweder einen bis mehrere Spätaborte (>14.SSW), eine bis mehrere Frühgeburten (<37+0 SSW), einen IUFT, oder bereits in einer vorhergehenden Schwangerschaft eine Cerclage oder einen TMV erhalten. Von besonderem Interesse für die Studie waren Fälle, bei denen ein infektiöses Geschehen in der Anamnese bekannt war, das als Auslöser für Probleme oder sogar für das vorzeitige Ende der Schwangerschaft verantwortlich gemacht werden konnte.

In dieser Gruppe befanden sich 80 Frauen. Diese Patientinnen wurden mit durchschnittlich 112 Tagen (entspricht 16 SSW) operiert. Der früheste Eingriff fand in der 12. SSW statt, der Späteste in der 28. SSW. Bei den Frauen der Anamnesegruppe wurde somit der Eingriff, im Vergleich zu den Schwangeren der folgenden Gruppen, wesentlich früher durchgeführt.

### **Cervixinsuffizienzgruppe**

In diese Gruppe wurden die Schwangeren eingeteilt, die im Schwangerschaftsverlauf auffielen, entweder durch ihre pathologisch verkürzte Cervix oder durch einen vorzeitig geöffneten Muttermund. Als Referenz diente uns der modifizierte Bishop-Score (siehe Kapitel 3.5), bei dem an Hand von fünf Kriterien Punkte von 0-2 vergeben werden, so daß maximal 10 Punkte erreicht werden können. Die Cervixinsuffizienz war definiert als Bishop-Score  $\geq 4$  vor der 37+0 SSW. Zum Teil mußte dieser retrospektiv errechnet werden, da zwar eine vaginale Untersuchung dokumentiert war, aber nicht der Bishop-Score errechnet wurde. Die Verwendung der sonographischen Cervixlänge war in unserer Studie nicht möglich, da eine große Anzahl der Patientinnen keine vaginale Sonographie erhalten hatten. Es handelte sich besonders um Schwangere mit verstrichener Cervix oder prolabierender Fruchtblase.

In dieser Gruppe befanden sich 86 Patientinnen. Die Schwangeren wurden im Mittel mit 156 Tagen (entspricht 22 SSW) operiert. Der früheste Eingriff fand mit 14 SSW statt, der Späteste mit 28 SSW. In der Cervixinsuffizienzgruppe waren die Frauen im Durchschnitt also 6 Wochen weiter in der Schwangerschaft, als in der Anamnesegruppe.

### **Gruppe mit prolabierender Fruchtblase**

In diese Gruppe wurden die Patientinnen eingeschlossen, bei denen sich in der Speculumuntersuchung eine sich aus dem Muttermund vorwölbende Fruchtblase zeigte.

In diese Kategorie fielen 34 Schwangere. Die Frauen wurden im Durchschnitt mit 160 Tagen (entspricht 23 SSW) operiert. Der früheste Eingriff wurde in der 15. SSW, der Späteste in der 27. SSW vorgenommen.

Da bei der Cervixinsuffizienzgruppe und der Gruppe mit prolabierender Fruchtblase eine ähnliche Genese vorausgesetzt werden konnte und die Patientinnen mit einem fast gleichen Schwangerschaftsalter operiert wurden, faßten wir bei vielen Fragestellungen die beiden Gruppen zusammen, um nicht zu kleine Patientenzahlen zu erhalten.

### **Die Eigenschaften der Gruppen im Vergleich**

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich des Alters wenig voneinander. Das mittlere Alter lag in der Anamnesegruppe bei 33 Jahren, in der CI/PB-Gruppe bei 34 Jahren.

Der überwiegende Anteil der Frauen waren Deutsche. In der A-Gruppe lag der Prozentsatz mit 74% (n=59/80) höher, als in der CI/PB-Gruppe mit 60% (n=73/120). Der Ausländeranteil war dementsprechend in der A-Gruppe niedriger, als in der CI/PB-Gruppe, mit 26% (n=21/80) versus 40% (n=47/120).

Die Anzahl der verheirateten Patientinnen lag in der A-Gruppe mit 90% (n=72/80) etwas höher, als in der CI/PB-Vergleichsgruppe mit 85% (n=102/120). Ledige Frauen waren in der Minderzahl mit 10% (n=8/80) versus 15% (n=18/120).

Die meisten Frauen waren Nichtraucherinnen. Der Prozentsatz lag in der A-Gruppe bei 91% (n=73/80), in der CI/PB-Gruppe bei 92% (n=110/120). In der CI/PB-Gruppe waren die Raucherinnen mit 8% (n=10/120) geringfügig stärker vertreten, als in der A-Gruppe mit 6% (n=5/80). Bei 2 Patientinnen aus der A-Gruppe konnte diese Frage aus den Akten nicht genau ermittelt werden und ist deshalb mit „unklar“ angegeben.

Im Hinblick auf die Konzeption gab es im Gruppenvergleich große Unterschiede. In der A-Gruppe entstanden 91% der Schwangerschaften spontan, nur 6% durch IVF oder ICSI. In der CI/PB-Gruppe lag die Rate der spontanen Schwangerschaften mit 78% deutlich niedriger und die IVF/ICSI-Rate mit 18% deutlich höher.

Der letzte Punkt betrifft die in der Anamnese erhobene Anzahl der stattgehabten Spätaborte und Frühgeburten: In der A-Gruppe gaben 32 Frauen an, einmal einen Spätabort gehabt zu haben, 9 Schwangere hatten bereits zweimal, 6 dreimal und 2 sogar viermal einen Spätabort erlitten. In der CI/PB-Gruppe gab es 22 Patientinnen mit einem, 2 mit zwei und 1 mit drei Spätaborten in der Anamnese. Diese Patientinnen wurden mit einer bereits bestehenden Cervixinsuffizienz oder prolabierenden Fruchtblase aufgenommen, deshalb konnten sie nicht in die Anamnesegruppe mit prophylaktischer Operation eingeschleust werden.

Der Zustand nach Frühgeburt war in der A-Gruppe mit 28 Fällen einmal, 5 zweimal und 2 dreimal angegeben. 24 Schwangere der CI/PB-Gruppe nannten in ihrer Vorgeschichte eine Frühgeburt, 1 Patientin vier Frühgeburten.

Tabelle 2 beschreibt die Eigenschaften der unterschiedlichen Indikationsgruppen.

	Alle (n=200)	Anamnesegruppe (n=80)	CI/PB-Gruppe (n=120)
<b>Mittleres Alter (Jahre)</b>	34	33	34
<b>Spannweite</b>	(16-46)	(22-43)	(16-46)
<b>Nationalität</b>			
Deutsch	132	59	73
EU	13	1	12
Osteuropa	19	6	13
Mittlerer Osten	15	6	9
Vorderasien	4	3	1
Südostasien	1	0	1
Nordamerika	1	1	0
Südamerika	5	1	4
Afrika	9	3	6
<b>Familienstand</b>			
Verheiratet	174	72	102
Ledig	26	8	18

	Alle (n=200)	Anamnesegruppe (n=80)	CI/PB-Gruppe (n=120)
<b>Nikotinabusus</b>			
Ja	15	5	10
Nein	183	73	110
Unklar	2	2	
<b>Konzeption</b>			
Spontan	166	73	93
IVF/ICSI	27	5	22
Insemination/hormonell	5	1	4
Eizellspende	1	0	1
Unklar	1	1	0
<b>Spätaborte</b>	1x:54 2x:11 3x:7 4x:2	1x:32 2x:9 3x:6 4x:2	1x:22 2x:2 3x:1
<b>Frühgeburten</b>	1x:52 2x:5 3x:2 4x:1	1x:28 2x:5 3x:2	1x:24 4x:1

**Tabelle 2:** Charakterisierung der Indikationsgruppen

### 3.3 Tragzeitverlängerung

Das wichtigste bei der Erfolgskontrolle der drei unterschiedlichen Operationsmethoden ist die erreichte Tragzeitverlängerung. Es wurde für jede Patientengruppe (Anamnese, Cervixinsuffizienz, Prolabierende Fruchtblase) die Tragzeitverlängerung nach der jeweiligen Operationsmethode (Cerclage, TMV, Kombination) bestimmt.

Tragzeitverlängerung bedeutet die Zeit zwischen Operationstag und dem tatsächlichen Geburtsdatum des Kindes. Diese wurde in Delta-Tagen ( $\Delta d$ ) angegeben.

Ein Problem stellte sich bei dem Vergleich der Tragzeitverlängerung der unterschiedlichen Gruppen. Die Patientinnen der Anamnesegruppe wurden mit durchschnittlich 112 d operiert, die der CI-Gruppe mit 156 d und die der PB-Gruppe mit 160 d. Die früher operierten Frauen hatten somit eine größere Chance eine längere Tragzeit zu erreichen, deshalb berechnete das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor Prof. K.A. Kuhn) des Klinikums Rechts der Isar einen sogenannten Störfaktor ein (siehe Kapitel 2). Dieser machte es möglich, die Delta-Tage der unterschiedlichen Gruppen miteinander zu vergleichen. Die so berechneten Delta-Tage nannten wir adjustierte Delta-Tage.

**Jede Angabe der Tragzeitverlängerung bezieht sich auf die adjustierten Delta- Tage, außer es wurde speziell darauf hingewiesen, daß die Tage ohne Störfaktor angegeben wurden. Die Bezifferung der Tage war immer eine gemittelte Zahl.**

### 3.3.1 Indikationsgruppe Anamnese

#### Einlinge und Mehrlinge (n=80)

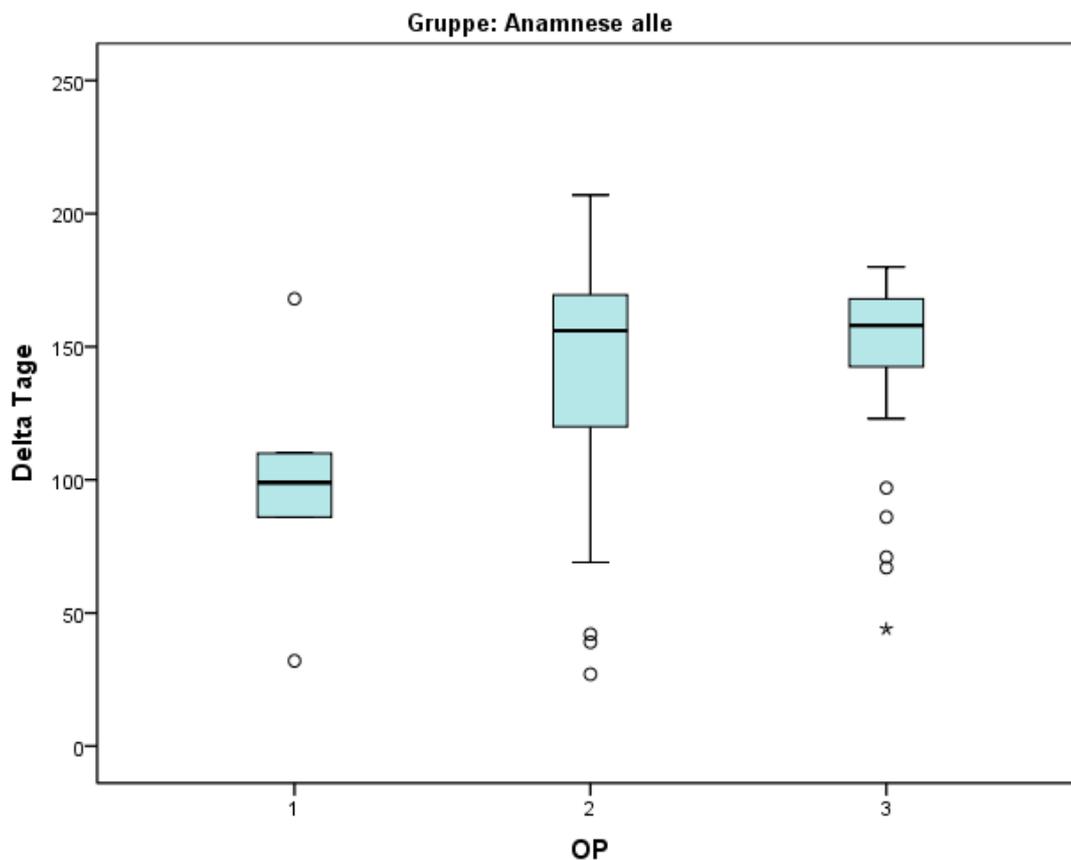
In der Patientengruppe, die aus anamnestischen Gründen eine Operation erhielten, konnte die Schwangerschaft mittels einer Cerclage, die 5 Patientinnen erhielten, um 113 Tage verlängert werden. Der TMV, angewendet bei 48 Schwangeren, brachte einen deutlichen Vorteil mit 138 Delta-Tagen, die Kombination beider Operationsmethoden, durchgeführt in 27 Fällen, steigerte die Tragzeit auf 142 Tage. In Wochen ausgedrückt, kamen die Schwangeren mit TMV oder Kombination im Schnitt um 4 Wochen weiter. Aus diesen Zahlen konnte man schließen, daß der TMV, entweder alleine oder in der Kombination, einen wesentlichen Vorteil im Vergleich zu der Cerclage brachte. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 3 und Abbildung 5 stellen die Tragzeitverlängerungen in Tagen nach den verschiedenen OP-Methoden bei der Anamnese-Gruppe dar. Die Striche in den Boxplots (siehe Kapitel 2) stellen den berechneten Median für die Zeitangabe dar.

<b>Indikationsgruppe Anamnese gesamt (n=80)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>o</sup>
Cerclage (1)	5	132	245	113
TMV (2)	48	112	250	138
Kombi (3)	27	109	251	142

<sup>o</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwertberechnungen basierend auf dem korrespondierenden, allgemeinen, linearen Modell (ANCOVA)

**Tabelle 3:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation Anamnese



**Abbildung 5:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation Anamnese  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

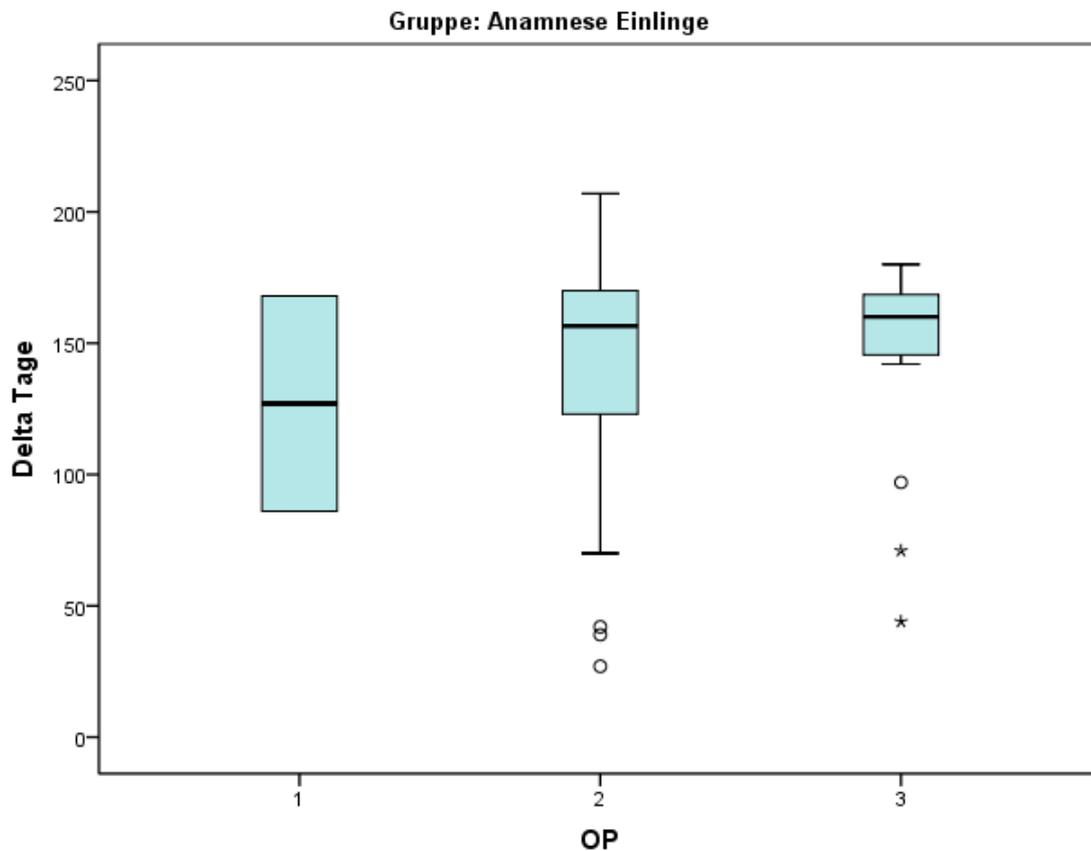
### Einlinge (n=72)

Tabelle 4 und Abbildung 6 zeigen die Tragzeitverlängerungen nach den OP-Methoden für die Einlinge der Anamnesegruppe (A):

<b>Indikationsgruppe Anamnese Einlinge (n=72)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d)
Cerclage (1)	2	147	274	127 <sup>1</sup>
TMV (2)	46	112	253	141 <sup>°</sup>
Kombi (3)	24	108	255	147 <sup>°</sup>

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte <sup>1</sup> nicht adjustierter Mittelwert

**Tabelle 4:** Tragzeitverlängerung (d) nach OP-Methode bei Einlingen der Anamnesegruppe (A)



**Abbildung 6:** Tragzeitverlängerung (d) nach OP-Methode bei Einlingen der A-gruppe  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

### Mehrlinge (n=8)

Tabelle 5 stellt die Tragzeitverlängerungen (d) nach den unterschiedlichen OP-Methoden bei den Mehrlingen dieser Gruppe dar:

Indikationsgruppe Anamnese Mehrlinge (n=8)				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>1</sup>
Cerclage (1)	3	121	208	87
TMV (2)	2	100	208	108
Kombi (3)	3	123	215	92

<sup>1</sup> nicht adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 5:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation Anamnese

Die Anamnesegruppe in Einlinge und Mehrlinge getrennt, brachte folgende Ergebnisse:

Bei den Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften kamen wir zu ähnlichen Verhältnissen der Delta-Tage, wie bei der gesamten Gruppe. Sie hatten einen großen Vorteil durch den TMV mit 141d Tragzeitverlängerung versus 127d bei Cerclage. Da nur 2 Schwangere eine Cerclage erhielten, war die Anzahl zu gering, um den Störfaktor einzuberechnen. Die 127d sind somit kein adjustierter Mittelwert. Die Kombination der beiden Operationsmethoden brachte noch eine Verlängerung um 6d mit 147d (Kombination) versus 141d (TMV). Die Gruppe der Mehrlinge war insgesamt sehr klein mit einer Anzahl von 8 Patientinnen. Es konnte bei allen angegebenen Delta-Tagen kein Störfaktor einberechnet werden. Auch für die Erstellung einer Boxplot-Graphik wäre eine größere Fallzahl nötig gewesen. Betrachtet man trotz allem die Zahlen, wurden die besten Ergebnisse mit TMV erreicht. Die Mehrlings-Schwangeren mit TMV hatten eine Tragzeitverlängerung von 108d, im Vergleich zu den Frauen mit Cerclage von nur 87d. Diejenigen mit Kombinationsoperation kamen im Schnitt 92d weiter in der Schwangerschaft. Allerdings wurden die Patientinnen mit dem TMV durchschnittlich 21d früher in Bezug auf das Schwangerschaftsalter operiert, als die Frauen aus den zwei anderen Gruppen. Sie hatten somit auch eine größere Chance eine längere Tragzeitdifferenz zu erreichen.

### 3.3.2 Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz

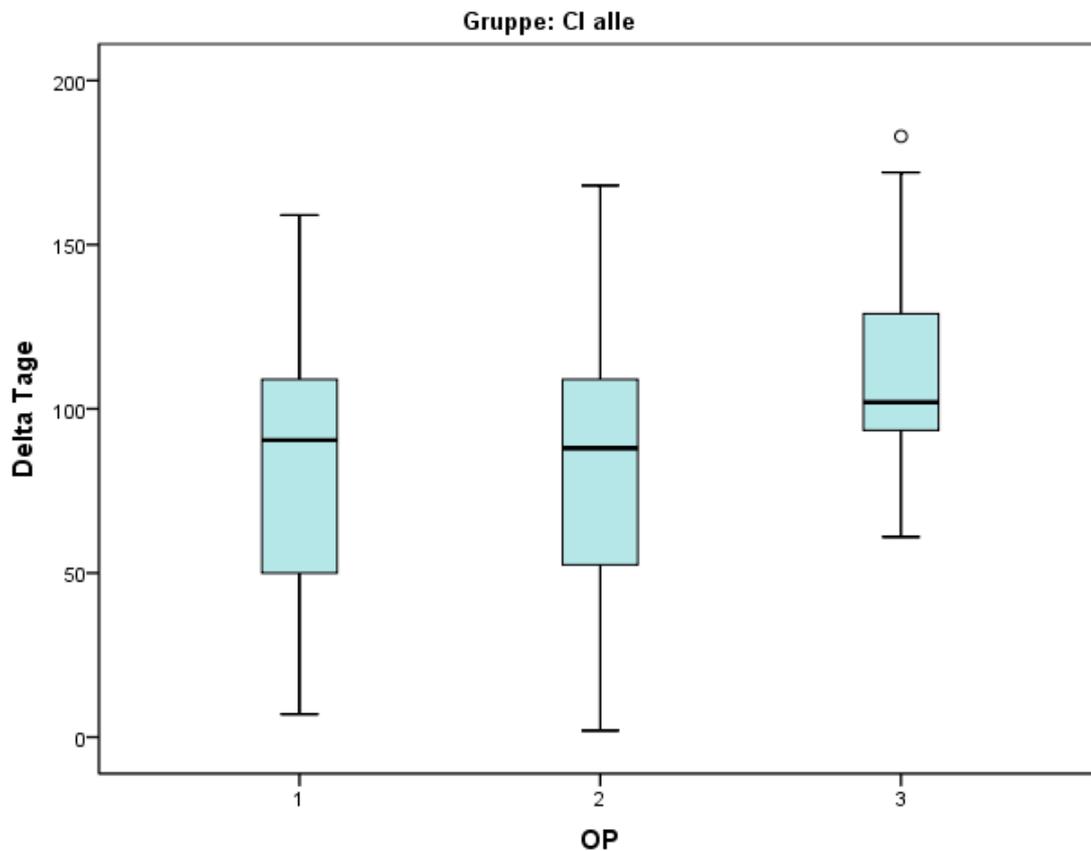
#### Einlinge und Mehrlinge (n=86)

Die Tragzeitverlängerungen nach OP-Methode für die gesamte CI-Gruppe zeigen Tabelle 6 und Abbildung 7:

Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz (CI) gesamt (n=86)				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>°</sup>
Cerclage (1)	24	164	246	82
TMV (2)	35	157	236	79
Kombi (3)	27	147	256	109*

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte \*p < 0,05 Kombi vs. TMV

**Tabelle 6:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI



**Abbildung 7:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI

(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

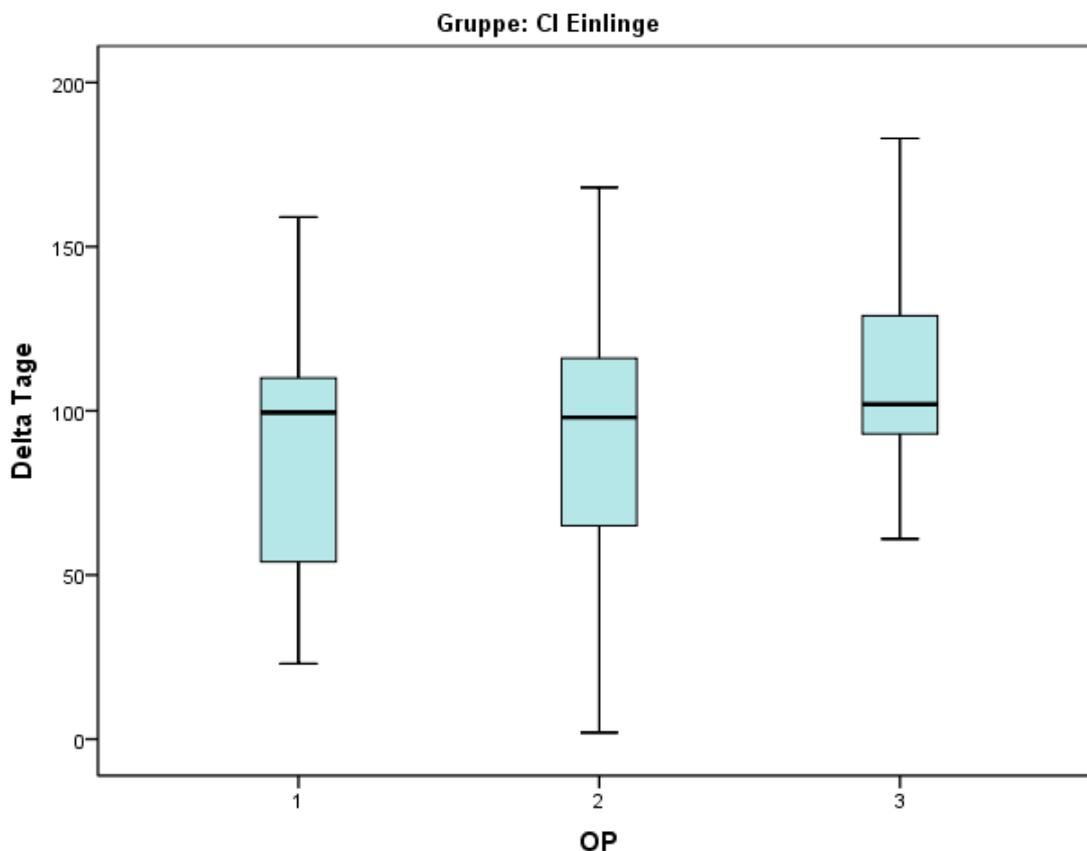
### Einlinge (n=68)

Tabelle 7 und Abbildung 8 zeigen die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode bei den Einlingen mit Cervixinsuffizienz:

<b>Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz (CI) Einlinge (n=68)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>°</sup>
Cerclage (1)	14	166	261	95
TMV (2)	29	161	249	88
Kombi (3)	25	148	251	103

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 7:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Einlingen der CI-Gruppe



**Abbildung 8:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

### Mehrlinge (n=18)

Die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode für die Mehrlinge der CI-Gruppe werden in Tabelle 8 aufgelistet:

<b>Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz (CI) Mehrlinge (n=18)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>1</sup>
Cerclage (1)	10	161	228	67
TMV (2)	6	164	217	53
Kombi (3)	2	140	255	115

<sup>1</sup> nicht adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 8:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI

Bei den Patientinnen, die auf Grund einer Cervixinsuffizienz in der Schwangerschaft operiert wurden, zeigte sich, daß mit der Kombination von TMV und Cerclage die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Faßte man Einlinge und Mehrlinge zusammen (n=86), brachte die Kombinationsoperation, der sich 27 Frauen unterzogen, eine Tragzeitverlängerung von 109d. Im Vergleich dazu, die Cerclage, mit 24 operierten Fällen, 82d und der TMV, mit 35 Eingriffen, 79d. Der Unterschied der Tragzeitverlängerung (30d) von Kombination (109d) und TMV (79d) war mit  $p < 0,05$  statistisch signifikant. Bei den 68 Einlingsschwangerschaften der CI-Gruppe verhielten sich die Zahlen ähnlich. Die Kombination der beiden Methoden brachte eine Schwangerschaftsverlängerung um gemittelte 103d, die Cerclage 95d und der TMV 88d. Die Differenz der Tragzeitverlängerungen bei Kombination und TMV waren 15d. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Von den 18 Mehrlingen der CI-Gruppe wurden nur 2 Patientinnen mit TMV und Cerclage operiert. Bei diesen konnte die Schwangerschaft um gemittelte 115 Tage verlängert werden. Die 10 Schwangeren, die eine Cerclage erhielten, hatten eine Tragzeitverlängerung von durchschnittlich 67d, die 6 Frauen mit TMV eine Verlängerung von 53d. Das bedeutete eine Differenz von 62d zwischen Kombination und TMV, bzw. 48d bei Cerclage. Wie in der Anamnesegruppe waren die Fallzahlen zu gering um die Tage zu adjustieren, deshalb konnte keine Graphik erstellt werden und keine statistische Signifikanzprüfung durchgeführt werden.

### 3.3.3 Indikationsgruppe Prolabierende Fruchtblase

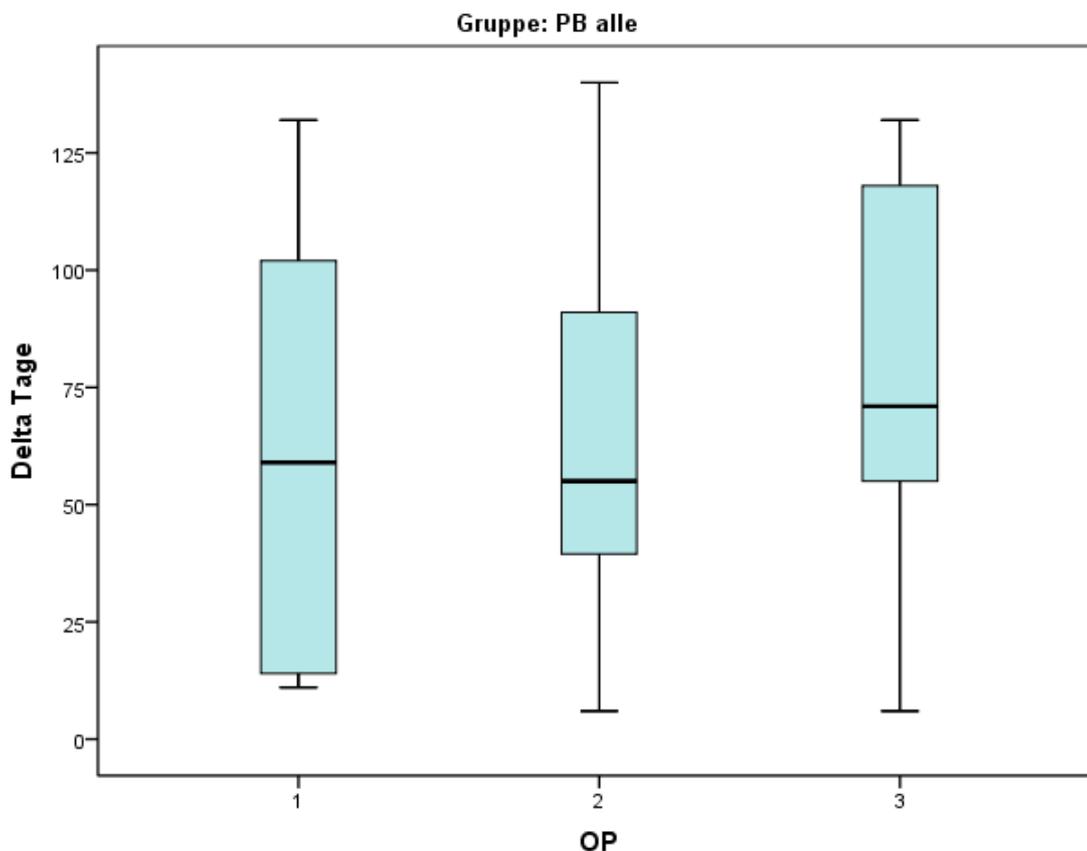
#### Einlinge und Mehrlinge (n=34)

Tabelle 9 und Abbildung 9 zeigen die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode für die gesamte PB-Gruppe:

Indikationsgruppe prolabierende Fruchtblase (PB) gesamt (n=34)				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>o</sup>
Cerclage (1)	6	161	224	63
TMV (2)	15	161	222	61
Kombi (3)	13	157	235	78

<sup>o</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 9:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation PB



**Abbildung 9:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation PB  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

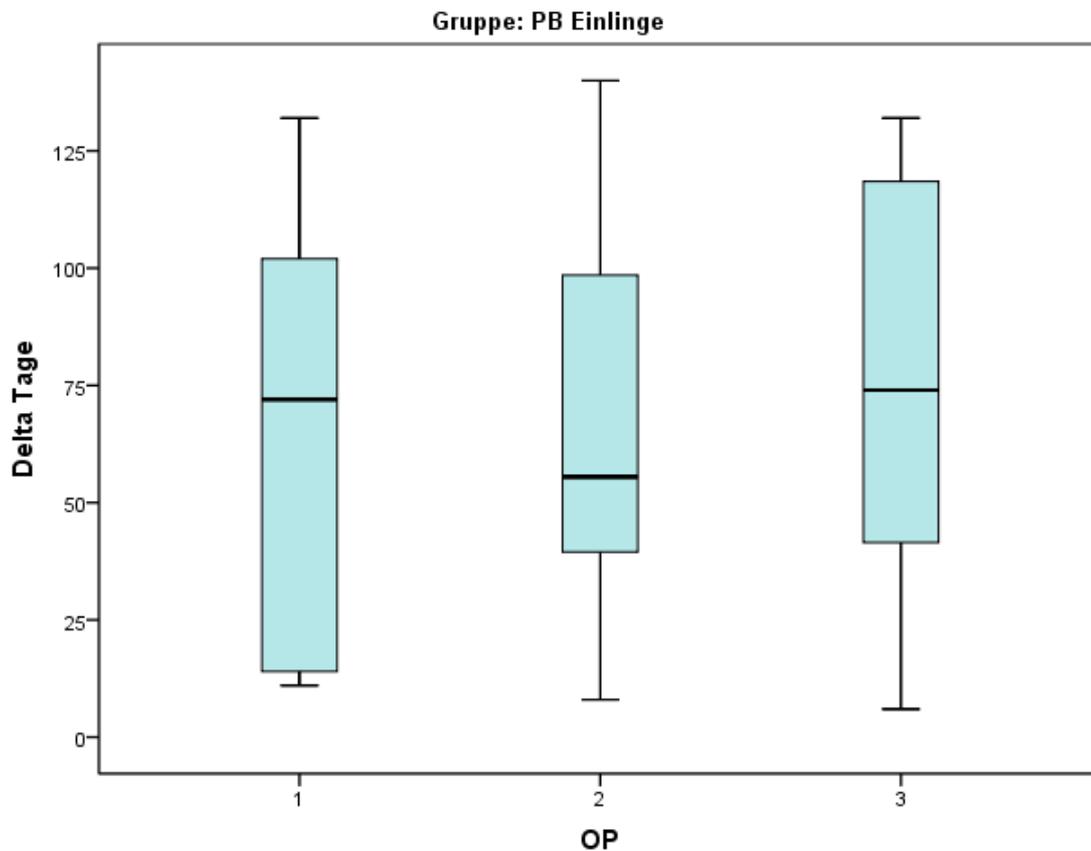
### Einlinge (n=28)

In Tabelle 10 und Abbildung 10 sind die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methoden für die Einlinge der PB-Gruppe aufgelistet:

<b>Indikationsgruppe Prolabierende Fruchtblase (PB) Einlinge (n=28 )</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>°</sup>
Cerclage (1)	5	162	229	67
TMV (2)	12	159	225	66
Kombi (3)	11	155	233	78

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 10:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation PB



**Abbildung 10:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation PB  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

### Mehrlinge (n=6)

In Tabelle 11 sind die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode für die Mehrlinge aus der PB-Gruppe aufgelistet:

<b>Indikationsgruppe Prolabierende Fruchtblase (PB) Mehrlinge (n=6 )</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>1</sup>
Cerclage (1)	1	151	197	46
TMV (2)	3	172	211	39
Kombi (3)	2	168	238	70

<sup>1</sup> nicht adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 11:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation PB

Insgesamt wurden 34 Patientinnen wegen prolabierender Fruchtblase operiert. Diejenigen, die eine Kombination der beiden Operationsmethoden erhielten, hatten einen deutlichen Vorteil gegenüber den Frauen, die entweder nur eine Cerclage oder nur einen TMV bekamen. Die 13 Schwangeren mit Kombination wurden im Schnitt mit 157d operiert, die 6 mit Cerclage und die 15 mit TMV mit 161d. Obwohl die Differenz des Schwangerschaftsalters bei OP nur 4d betrug, hatten die Patientinnen mit der Kombinations-OP eine Tragzeitverlängerung von 78d, im Vergleich zu 61d bei TMV und 63d bei Cerclage. Bei den 28 Einlingsschwangerschaften aus der PB-Gruppe verhielten sich die Zahlen ähnlich. Die Tragzeitverlängerung bei den 11 Schwangeren mit Kombinations-OP blieb mit 78d gleich wie bei dem Gesamtkollektiv dieser Gruppe. Die 12 Frauen mit TMV kamen um 66d weiter in der Schwangerschaft, die 5 mit Cerclage um 67d. Die Kombination der beiden Operationen brachte bei den Mehrlingen einen gravierenden Vorteil mit 70d Tragzeitverlängerung versus 39 Delta-Tagen bei TMV und 46 Delta-Tagen bei Cerclage. Allerdings war diese Patientengruppe sehr klein mit insgesamt 6 Mehrlingsschwangerschaften und der Diagnose prolabierende Fruchtblase. Somit hatten wir für die Vergleiche nur 2 Frauen mit Kombinations-OP, 3 mit TMV und nur 1 Patientin mit Cerclage. Auch diese Gruppe war zu klein um die Delta-Tage zu adjustieren, deshalb konnte keine Signifikanzprüfung durchgeführt und keine Boxplot-Graphik erstellt werden.

### 3.3.4 Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz und Prolabierende Fruchtblase

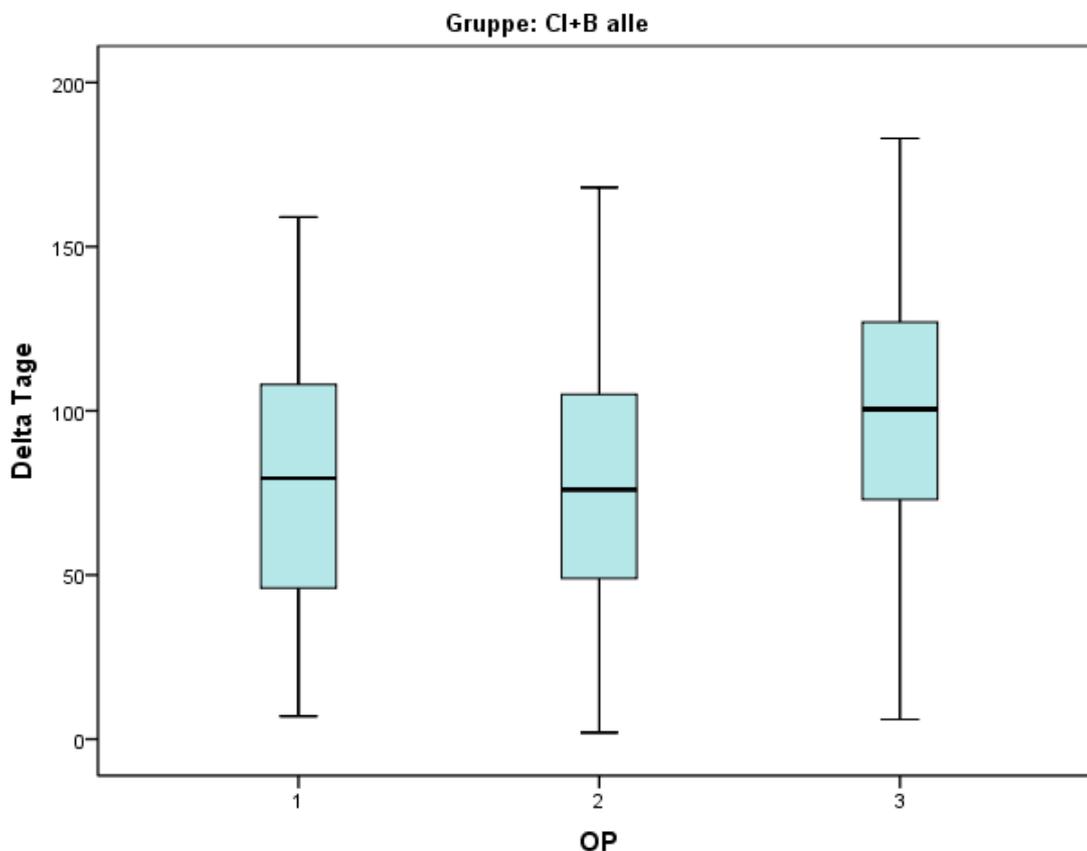
#### Einlinge und Mehrlinge (n=120)

Tabelle 12 und Abbildung 11 zeigen die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode für alle Patientinnen aus der CI & PB-Gruppe:

<b>Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz / Prolabierende Fruchtblase (CI / PB) (n=120)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>°</sup>
Cerclage (1)	30	163	243	80
TMV (2)	50	162	238	76
Kombi (3)	40	151	246	95*

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte \*p < 0,05 Kombi vs. TMV und Cerclage

**Tabelle 12:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI und PB



**Abbildung 11:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI und PB  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

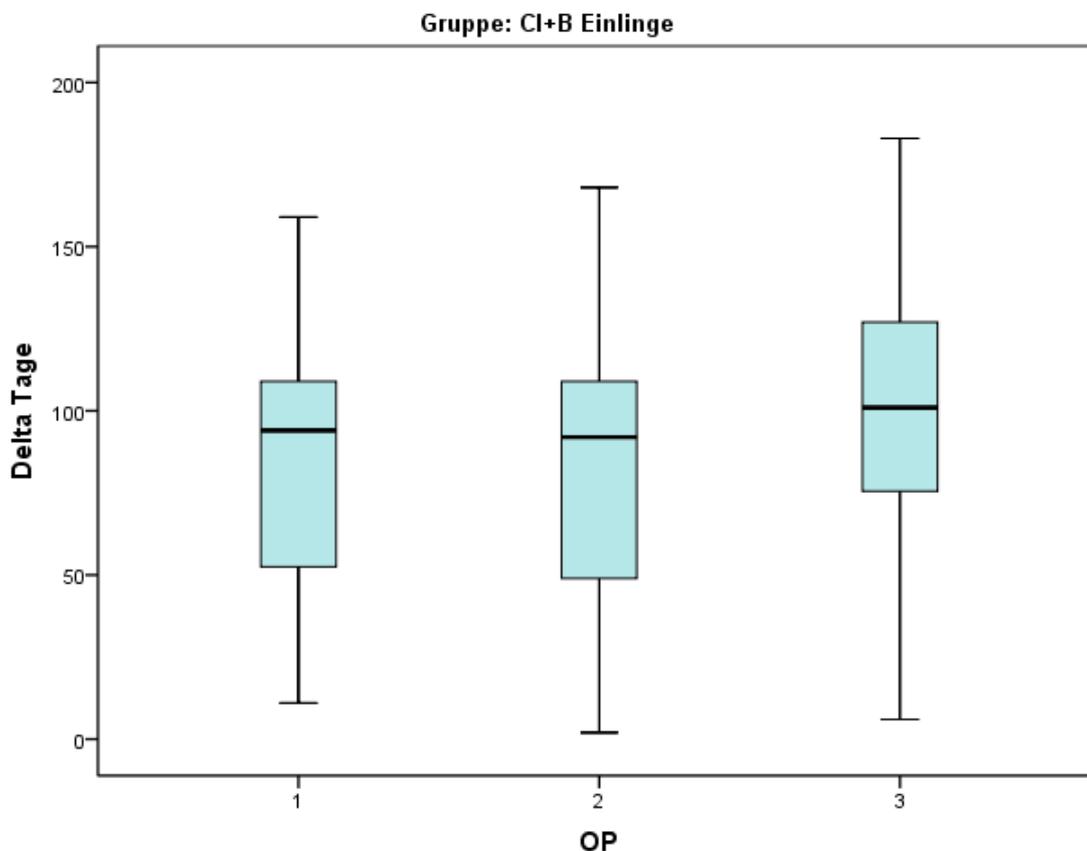
### Einlinge (n=96)

Tabelle 13 und Abbildung 12 stellen die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methode für die Einlinge der CI/PB-Gruppe dar.

<b>Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz / Prolabierende Fruchtblase (CI / PB) Einlinge (n=96)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>°</sup>
Cerclage (1)	19	165	253	88
TMV (2)	41	161	242	81
Kombi (3)	36	150	246	96

<sup>°</sup> Für den Störfaktor OP-SSW adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 13:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI und PB



**Abbildung 12:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI und PB  
(1 = Cerclage, 2 = TMV, 3 = Kombination von TMV und C)

### Mehrlinge (n=24)

Tabelle 14 listet die Tragzeitverlängerungen (d) nach OP-Methoden für die Mehrlinge der CI und PB-Gruppe auf:

<b>Indikationsgruppe Cervixinsuffizienz / Prolabierende Fruchtblase (CI / PB) Mehrlinge (n=24)</b>				
Operationsmethode	n	OP (d)	Entbindung (d)	Tragzeitverlängerung (d) <sup>1</sup>
Cerclage (1)	11	160	226	66
TMV (2)	9	167	215	48
Kombi (3)	4	154	246	92

<sup>1</sup> nicht adjustierte Mittelwerte

**Tabelle 14:** Tragzeitverlängerung in Tagen (d) nach OP-Methode bei Indikation CI und PB

Die beiden Kollektive der CI- und PB-Gruppe wurden zusammengefaßt, da die beiden Diagnosen Cervixinsuffizienz und prolabierende Fruchtblase in der Schwangerschaft ähnlich sind, das heißt eine prolabierende Fruchtblase eine Konsequenz der ausgeprägten Cervixinsuffizienz darstellt. Dies ergab ein größeres Gesamtkollektiv von 120 Patientinnen. Es zeigte sich, wie auch schon in den Gruppen Cervixinsuffizienz und prolabierende Fruchtblase getrennt, daß die Kombinationsoperation einen großen Vorteil erbrachte, gegenüber den jeweiligen Einzeloperationen. Mit beiden angewandten Methoden, die 40 Frauen erhielten, konnte die Schwangerschaft um 95d, d.h. um mehr als 3 Monate verlängert werden. Mit TMV alleine (n=50) kamen wir auf 76 Delta-Tage und mit Cerclage alleine (n=30) auf 80 Delta-Tage. Die Tragzeitverlängerung bei der Kombinationsoperation war gegenüber der Tragzeitverlängerung bei TMV oder Cerclage alleine mit  $p < 0,05$  signifikant erhöht. In den Gruppen CI und PB waren 96 Einlingsschwangerschaften. Davon erhielten 36 Patientinnen die Kombinations-OP. Mit dieser konnte ihre Schwangerschaft um 96 Tage verlängert werden. Bei der Cerclage alleine (n=19) kam man auf 88 Delta-Tage, bei dem TMV alleine (n=41) auf 81 Delta-Tage. Die Anwendung beider Methoden brachte auch hier einen deutlichen Vorteil. Die Unterschiede waren allerdings bei dieser Gruppe nicht mehr signifikant. Von den 120 Patientinnen der CI- und PB-Gruppe hatten 24 eine Mehrlingsgravidität. Auch bei diesen zeigte sich ein klarer Vorteil der Kombinationsoperation mit 92 Delta-Tagen, im Vergleich zur Cerclage mit 66 Delta-Tagen und dem TMV mit 48 Delta-Tagen. Die Gruppe war mit 24 Patientinnen zu klein für die Berechnung des Störfaktors und für eine Signifikanzprüfung.

### **3.4 Häufigkeit von Abort- und Frühgeburten im Kollektiv**

Der errechnete Geburtstermin (ET) liegt genau 280 Tage nach dem ersten Tag der letzten Periodenblutung. Eine Schwangerschaft dauert bis zum ET genau 40 Wochen.

Eine sogenannte Termingeburt liegt vor, wenn das Kind nach der vollendeten 37. SSW, also mit mindestens 259 Tagen geboren wird.

Wird ein Kind vor der abgeschlossenen 37. SSW – also mit weniger als 259 Tagen – geboren, ist es eine Frühgeburt.

Vor dieser Grenze abgegangene Feten werden Aborte genannt. Klinisch werden diese in Früh- und Spätaborte unterteilt. Wichtig für diese Arbeit waren besonders die Spätaborte, welche den

Verlust der Schwangerschaft zwischen der 14. und der 23. Schwangerschaftswoche bedeuten. In dieser Studie wurden auch die Gründe, die zu einem Spätabort, bzw. zu einer Frühgeburt führten in infektionsbedingte (vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, AIS) und andere (z.B. Präeklampsie, Abruption placenta) Ursachen unterschieden.

### 3.4.1 Abort- und Frühgeburten in den Untergruppen

#### Gesamtkollektiv (n=200)

Betrachtet man die Abort- und Frühgeburtenrate nach der Operation im Gesamtkollektiv (n=200), so hatten 112 (56%) Patientinnen eine Termingeburt.

Von allen untersuchten Schwangerschaften kamen 81 (41%) Kinder als Frühgeburt zur Welt. Davon waren 63 (32%) infektbedingte Frühgeburten. In 18 (9%) Fällen lagen andere Ursachen zu Grunde.

Insgesamt gab es 7 (3,5%) Spätaborte, davon hatten 6 (3%) eine infektiöse und 1 (0,5%) eine andere Ursache.

Tabelle 15 listet die Zahl der Spätaborte, Frühgeburten und Termingeburten nach der stattgehabten Operation für das Gesamtkollektiv auf:

	Gesamt	Infektbedingt	Andere Ursachen
Termingeburten	112 (56%)		
Spätaborte	7 (3,5%)	6 (3%)	1 (0,5%)
Frühgeburten	81 (41%)	63 (32%)	18 (9%)

**Tabelle 15:** Spätaborte und Frühgeburten nach der Operation im Gesamtkollektiv

#### Anamnesegruppe (n=80)

Untersuchte man die Häufigkeit der Spätaborte und Frühgeburten aufgeteilt nach der Operationsindikation, kam man zu folgenden Ergebnissen:

Von den 80 Patientinnen, die aus anamnestischen Gründen operiert wurden, kamen 55 (69%) bis zum Termin (54 Einlings- und 1 Mehrlingsgravidität). 16 (20%) Schwangere hatten eine infektbedingte Frühgeburt (11 Einlings- und 5 Mehrlingsgraviditäten) und 5 eine Frühgeburt aus einem anderen Grund (3 Einlings- und 1 Mehrlingsgravidität). Bei 4 (5%) Frauen (3 Einlings- und 1 Mehrlingsgravidität) gab es Spätaborte, die alle eine infektiöse Ursache hatten.

Tabelle 16 stellt die Zahlen der Spätaborte, Frühgeburten und Termingeburten in der Anamnesegruppe dar:

	Gesamt		Infektbedingt		Andere Ursachen	
	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge
E (n=72), M (n=8)						
Termingeburten	54(75%)	1(12,5%)				
Spätaborte	3(4%)	1(12,5%)	3(4%)	1(12,5%)	0	0
Frühgeburten	15(21%)	6(75%)	11(15%)	5(62,5%)	4(5%)	1(12,5%)

**Tabelle 16:** Spätaborte und Frühgeburten und Termingeburten in der Anamnesegruppe

### CI/PB-Gruppe (n=120)

Bei den 120 Patientinnen, die wegen einer Cervixinsuffizienz oder wegen einer prolabierenden Fruchtblase operiert wurden, gab es 57 (47,5%) Termingeburten (53 Einlings-, 4 Mehrlingsgraviditäten).

Die infektbedingten Frühgeburten waren in dieser Gruppe mit 47 (39%) Fällen höher, als in der Anamnesegruppe. Davon waren 33 Einzel- und 14 Mehrlingsgraviditäten. Zu beachten ist, daß, der Anteil an Mehrlingsgraviditäten in der CI/PB-Gruppe bei 20 % und in der Anamnesegruppe nur bei 10% lag. Mehrlinge kommen auch unter „normalen“ Bedingungen häufig vor dem errechneten Termin zur Welt. Schon allein deswegen wäre in der CI/PB-Gruppe eine höhere Frühgeburtenrate zu erwarten.

2 (1,6%) Schwangere, 1 Einzel- und 1 Mehrlingsschwangerschaft, erlitten einen infektbedingten Spätabort.

Tabelle 17 zeigt die Zahlen der Spätaborte, Frühgeburten und Termingeburten für die CI- und PB-Gruppe:

	Gesamt		Infektbedingt		Andere	
	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge	Einlinge	Mehrlinge
E (n=96), M (n=24)						
Termingeburten	53(55%)	4(17%)				
Spätaborte	2(2%)	1(4%)	1(1%)	1(4%)	1(1%)	0
Frühgeburten	41(43%)	19(79%)	33(34%)	14(58%)	6(6%)	5(21%)

**Tabelle 17:** Spätaborte und Frühgeburten und Termingeburten in der CI/PB-Gruppe

### 3.4.2 Vergleich der Abort- und Frühgeburtenrate ohne und mit TMV

Zu Grunde legten wir die 48 Patientinnen der Anamnesegruppe, die einen TMV erhielten. Hierbei verglichen wir bei den gleichen 48 Patientinnen die Zahlen der Spätaborte und Frühgeburten, die anamnestisch ermittelt wurden, mit den Zahlen der Spätaborte und Frühgeburten, die mit der Verschlusoperation auftraten. Es handelte sich hier um die gleichen 48 Patientinnen, einmal vor ihrem Eingriff und das andere Mal nach der stattgehabten Operation. Bei diesen 48 Frauen endeten von den 134 in der Vorgeschichte gewesenen Schwangerschaften 50 mit einem Spätabort. In der nächsten Schwangerschaft, nachdem diese Patientinnen operiert worden waren, hatten nur noch 3 von den 48 Schwangeren einen Spätabort. Von den 134 anamnestisch ermittelten Schwangerschaften endeten 26 als Frühgeburt vor der abgeschlossenen 34. SSW. Mit Operation endeten 8 von 48 Schwangerschaften, vor 34+0 SSW.

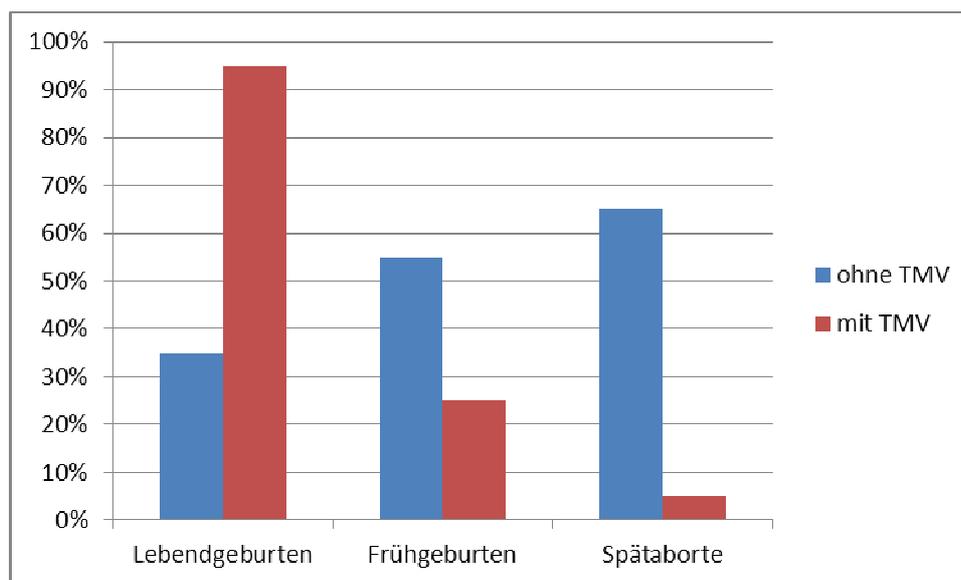
Um die Wahrscheinlichkeiten der anamnestischen und nach OP stattgehabten Spätaborte und Frühgeburten statistisch berechnen und vergleichen zu können, mußten sogenannte Generalized Estimation Equation (GEE) Modelle verwendet werden, die berücksichtigen, daß bei einer gleichen Patientin wiederholte Male Spätaborte oder Frühgeburten gezählt wurden (134 Schwangerschaften bei 48 Patientinnen). Aus diesem Grund unterscheiden sich diese berechneten Wahrscheinlichkeiten (siehe Tabelle 18) von den „rohen“ Spätaborts- und Frühgeburtszahlen, die oben im Text angegeben wurden, da diesen eine andere, adäquatere Gewichtung der Mütter zu Grunde liegt.

Der Vergleich der Häufigkeiten von Spätaborten und Frühgeburten ohne und mit TMV ergab hochsignifikante Ergebnisse.

Tabelle 18 und Abbildung 13 stellen die mit dem GEE Modell berechneten Wahrscheinlichkeiten der Spätaborte und Frühgeburten <34+0 SSW ohne und mit TMV dar.

	ohne TMV	mit TMV	Risikoreduktion durch TMV	p-Wert	95 % KI
Lebendgeburten	35 %	95 %	60 %	< 0,001	43–77 %
Frühgeburten	55 %	25 %	30 %	< 0,001	7–81 %
Spätaborte	65 %	5 %	60 %	< 0,001	43–77 %

**Tabelle 18:** Modellbasierte Inzidenz von Spätaborten und Frühgeburten < 34. SSW vor und nach TMV unter Berücksichtigung der verbundenen Testsituation und multiplen Messungen bei den gleichen Patientinnen (GEE-Modell).



**Abbildung 13:** Inzidenz von Spätaborten und Frühgeburten < 34. SSW vor und nach TMV unter Berücksichtigung der verbundenen Testsituation und multiplen Messungen bei den gleichen Patientinnen (GEE-Modell)

### 3.4.3 Abort- Frühgeburtenrate nach den Operationsmethoden

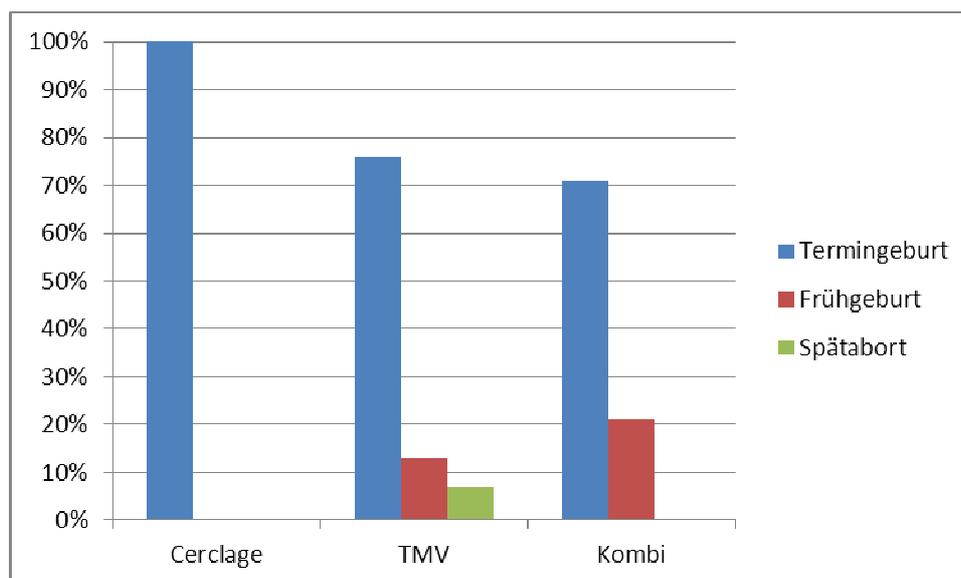
#### Anamnesegruppe Einlinge (n=72)

Unterschied man die Abort- und Frühgeburtenrate nach dem jeweiligen Operationsverfahren, dann zeigte sich, daß in der Anamnesegruppe 76% der Patientinnen mit TMV die Schwangerschaft bis zum Termin brachten. 13% der Frauen hatten eine infektbedingte Frühgeburt und 7% einen infektbedingten Spätabort. Mit der Kombinationsoperation konnten 71% der Patientinnen die Schwangerschaft regulär beenden, während 21% eine infektbedingte Frühgeburt erlitten. Spätabort gab es in dieser Gruppe keinen. Bei den 100% Termingeburten mit Cerclage muß man beachten, daß es sich nur um 2 Patientinnen handelt, die aus anamnestischen Gründen diese Operation erhielten.

Tabelle 19 und Abbildung 14 stellen die Spätaborts- und Frühgeburtsraten nach OP-Methode in der Anamnesegruppe dar:

	Termingeburt	Infektbed. Frühgeburt	Infektbed. Spätabort
Cerclage	100 % (n=2/2)		
TMV	76 % (n=35/46)	13 % (n=6/46)	7 % (n=3/46)
Kombi	71 % (n=17/24)	21 % (n=5/24)	

**Tabelle 19:** Spätaborte und Frühgeburten in der Anamnesegruppe nach OP-Verfahren



**Abbildung 14:** Spätaborte und Frühgeburten in der Anamnesegruppe nach OP-Verfahren

### CI/PB-Gruppe (n=96)

Betrachtet man die CI und PB-Gruppen gemeinsam, dann zeigte sich, daß die Patientinnen mit Cerclage in 58% eine Termingeburt erreichten. Bei 37% der Frauen mit Cerclage endete die Schwangerschaft infektbedingt vor der abgeschlossenen 37. SSW.

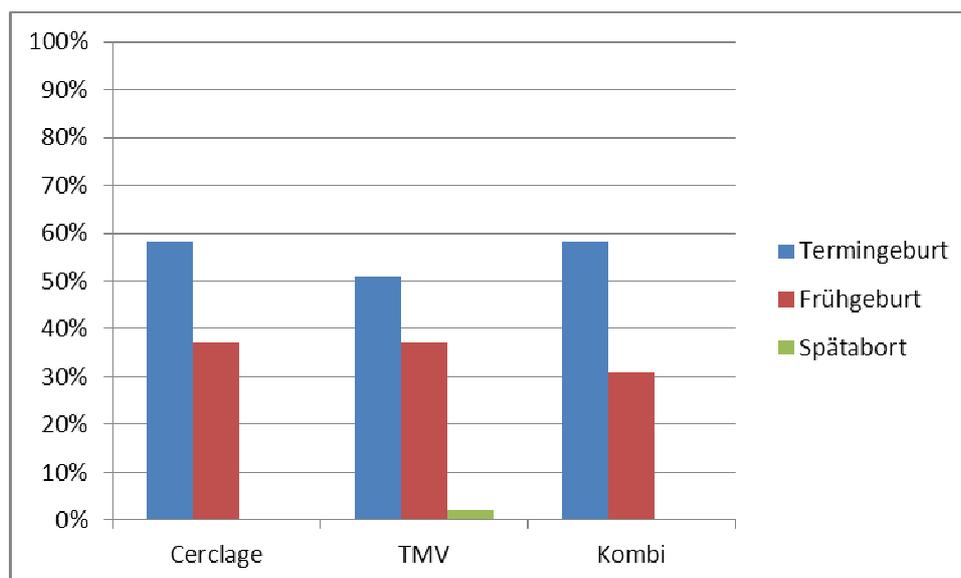
Die Schwangeren, die einen TMV erhielten, hatten in 51% eine Termingeburt. 37% von Ihnen erlitten eine infektbedingte Frühgeburt und 2% einen infektbedingten Spätabort.

Die besten Ergebnisse erzielten wir mit der Kombination beider Operationsmethoden. In 58% der Fälle kamen die Patientinnen bis zum Termin. Bei 31% der Frauen endete die Schwangerschaft durch infektiöse Ursachen zu früh, d.h. die Frühgeburtenrate lag um 6 Prozentpunkte niedriger, als mit Cerclage alleine.

Tabelle 20 und Abbildung 15 veranschaulichen die Raten der Spätaborte und Frühgeburten nach OP-Methode in der CI/PB-Gruppe.

	Termingeburt	Infektbed. Frühgeburt	Infektbed. Spätabort
Cerclage	58% (11 von 19)	37% (7 von 19)	
TMV	51% (21 von 41)	37% (15 von 41)	2% (1 von 41)
Kombi	58% (21 von 36)	31% (11 von 36)	

**Tabelle 20:** Spätaborte und Frühgeburten in der CI/PB-Gruppe nach OP-Verfahren



**Abbildung 15:** Spätaborte und Frühgeburten in der CI/PB-Gruppe nach OP-Verfahren

### Cervixinsuffizienzgruppe (n=68)

Trennte man die CI- und PB-Gruppe in die Untergruppen zeigten sich für die Patientinnen mit Cervixinsuffizienz folgende Ergebnisse:

Mit Cerclage kamen 64 % der Schwangeren bis zum Termin. 28% hatten eine infektbedingte Frühgeburt.

Bei TMV erreichten 55 % der Frauen ein reguläres Schwangerschaftsende, 34% bekamen die Kinder aus infektiöser Ursache vor der abgeschlossenen 37.SSW.

Die Rate der Termingerburten lag mit der Kombination der beiden OP-Methoden bei 64%, die der infektbedingten Frühgeburten bei 24%, also 4 Prozentpunkte niedriger, als mit Cerclage alleine. In der CI-Gruppe gab es keine Spätaborte.

Tabelle 21 listet die Zahlen der Spätaborte und Frühgeburten nach OP-Methode für die CI-Gruppe auf:

	Termingeburt	Infektbed. Frühgeburt	Infektbed. Spätabort
Cerclage	64% (9 von 14)	28% (4 von 14)	
TMV	55% (16 von 29)	34% (10 von 29)	
Kombi	64% (16 von 25)	24% (6 von 25)	

**Tabelle 21:** Spätaborte und Frühgeburten in der CI-Gruppe nach OP-Verfahren

### Gruppe mit prolabierender Fruchtblase (n=28)

Die Patientinnen, die wegen ihrer prolabierenden Fruchtblase operiert wurden, erreichten den ursächlichen Gründen entsprechend, schlechtere Ergebnisse, als die Frauen der CI-Gruppe.

Mit Cerclage kamen 40% der Schwangeren bis zum Termin, in 60% der Fälle endete die Schwangerschaft mit einer infektbedingten Frühgeburt.

Erhielten die Patientinnen einen TMV, erreichten 42% von ihnen den Termin, 42% hatten eine Frühgeburt und 8% einen Spätabort aus infektiösen Gründen.

Die besten Ergebnisse konnten hier mit der Kombinationsoperation erzielt werden. Die Termingeburten konnten auf 45% gesteigert werden und die Frühgeburtenrate von 60% bei Cerclage alleine, auf 45% mit beiden OP-Methoden gesenkt werden.

Tabelle 22 enthält Zahlen der Spätaborte und Frühgeburten nach OP-Methode in der PB-Gruppe:

	Termingeburt	Infektbed. Frühgeburt	Infektbed. Spätabort
Cerclage	40% (n=2/5)	60% (n=3/5)	
TMV	42% (n=5/12)	42% (n=5/12)	8% (n=1/12)
Kombi	45% (n=5/11)	45% (n=5/11)	

**Tabelle 22:** Spätaborte und Frühgeburten in der PB-Gruppe nach OP-Verfahren

## 3.5 Cervixbeschaffenheit

### 3.5.1 Definition und Befunderhebung

Für die Auswertung der Cervixbeschaffenheit der Patientinnen betrachteten wir das Kollektiv der Schwangeren mit Einlingsgraviditäten, die wegen einer verkürzten Cervix oder einer prolabierenden Fruchtblase operiert werden mußten. Diese Gruppe bestand aus 96 Patientinnen.

Bei den Schwangeren der Anamnesegruppe wurde der Zustand der Cervix nicht ausgewertet, da sie aus anderen Gründen eine Muttermundschlußoperation erhielten.

„Unter Cervixinsuffizienz versteht man eine schmerzfreie Erweichung und Verkürzung der Cervix mit Eröffnung und Zentrierung des Cervikalkanals, die ohne Wehentätigkeit und von der Mutter unbemerkt zum Spätabort bzw. zur Frühgeburt führen kann.“ (aus K.T.M. Schneider,

‚Die Geburtshilfe‘, 2004). Die Diagnose der Cervixinsuffizienz kann entweder durch vaginale Sonographie gestellt oder durch vaginale, digitale Untersuchung ermittelt werden. Sonographische Grenzwerte für die Insuffizienz sind  $\leq 25\text{mm}$  für Schwangere mit anamnestischer Belastung und  $\leq 15\text{mm}$  für Schwangere ohne Vorbelastung (aus K.T.M. Schneider, ‚Die Geburtshilfe‘, 2004). Für die Objektivierung und Beschreibung des vaginalen Tastbefundes kann der sogenannte Pelvic Score nach Bishop zu Hilfe genommen werden. Dieser eignete sich für unser Patientengut am besten, da in den Akten immer ein Untersuchungsbefund bei Aufnahme der Patientinnen dokumentiert worden war. Zum großen Teil mußte dieser Score retrospektiv errechnet werden. Dazu wurde ein nach Bishop modifizierter Score verwendet, den Tabelle 23 zeigt. Bei dieser Dokumentationsmethode werden Portiollänge, -konsistenz und -lage, Muttermundsweite und Höhenstand des vorangehenden Teils beurteilt. Es werden Punkte von 0 bis 10 vergeben, wobei 0 für eine unreife Cervix und 10 für eine bereits aufgebrauchte Cervix stehen. Ab 4 Punkten liegt eine beginnende Cervixinsuffizienz vor. Bei den Patientinnen, die in der Cervixinsuffizienzgruppe nur 0-3 Punkte hatten, war die Insuffizienz nur sonographisch nachweisbar, d.h. sie hatten eine Eröffnung des inneren Muttermundes mit Trichterbildung, die digital nicht getastet werden konnte. Die Verwendung der sonographischen Cervixlänge zur Objektivierung der Cervixinsuffizienz war bei unserem Patientengut nicht möglich, da bei 34 Patientinnen kein Ultraschallbefund vorlag. Das waren besonders die Schwangeren mit verstrichener Cervix oder bereits prolabierender Fruchtblase, bei denen eine vaginale Sonographie nicht sinnvoll gewesen wäre.

<b>Befund</b>	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
<b>Portiollänge</b>	>2cm	1cm	Verstrichen
<b>Portiokonsistenz</b>	Derb	Mittel	Weich
<b>Portiolage</b>	Sakral	Mediosakral	Zentriert
<b>Muttermundsweite</b>	Geschlossen	1cm	$\geq 2\text{cm}$
<b>Höhenstand des vorangehenden Teiles</b>	2cm über ISPE	0-1cm über ISPE	Unter ISPE

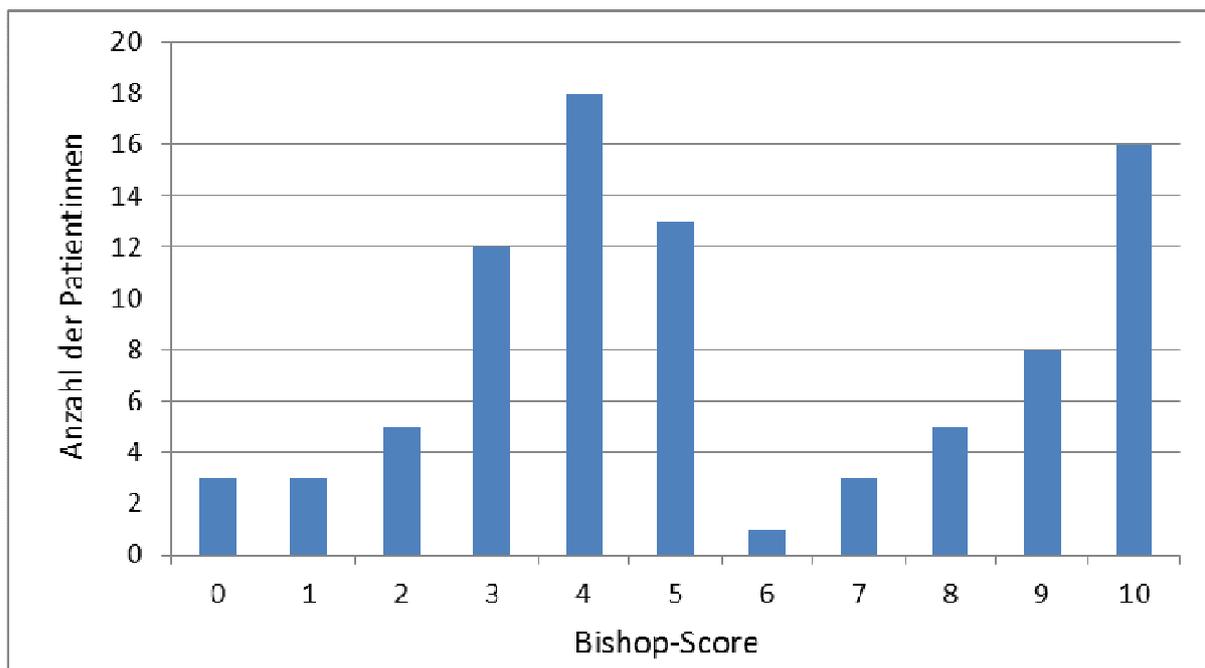
**Tabelle 23:** Modifizierter Cervix-Score nach Bishop

### **3.5.2 Cervixbeschaffenheit in der CI-und PB-Gruppe (n=96)**

Betrachtet man das Kollektiv der Patientinnen mit Einlingsgravidität, die wegen Cervixinsuffizienz oder prolabierender Fruchtblase operiert wurde, zeigte sich eine Häufung der

Schwangeren mit 3-5 Punkten und eine mit 10 Punkten. 23 Frauen mit einer Punktzahl zwischen 0 und 3 hatten keine digital nachweisbare Cervixinsuffizienz, sondern eine Eröffnung des inneren Muttermundes. Bei 35 Patientinnen zwischen 4 und 7 Punkten, lag eine mittelgradige Cervixinsuffizienz vor. Eine weit fortgeschrittene CI oder sogar prolabierende Fruchtblase hatten 35 der Schwangeren.

In Abbildung 16 wird die Cervixbeschaffenheit des Patientengutes dargestellt:



**Abbildung 16:** Cervixbeschaffenheit der Patientinnen in der CI/PB-Gruppe

### 3.5.3 Cervixbeschaffenheit nach OP-Methode

Die CI/PB-Gruppe wurde nach den verschiedenen Operationsmethoden aufgeteilt, um die Cervixbefunde bei den jeweiligen Operationen zu vergleichen. Es wurde untersucht, wie Cervixbefund und OP-Methode im Bezug auf die Tragzeitverlängerung zusammenhängen. Ausgewertet wurde auch noch eine erneute Cervixinsuffizienz nach dem Eingriff, bei den verschiedenen Operationen.

#### **CI/PB-Gruppe mit Cerclage (n=19)**

Die 19 Patientinnen, die eine Cerclage erhielten, hatten einen präoperativen Cervix-Score-

Mittelwert von 6. Ihre Schwangerschaft konnte im Mittel um 81d verlängert werden. 7 (37%) Frauen bekamen erneut eine Cervixinsuffizienz nach der Cerclage und mußten eine i.v.-Tokolyse erhalten.

### **CI/PB-Gruppe mit TMV (n=41)**

Auch bei den 41 Patientinnen mit TMV lag ein mittlerer Cervix-Score von 6 präoperativ vor. Ihre Schwangerschaft konnte im Durchschnitt um 79d verlängert werden. Aus dieser Gruppe hatten 12 (30%) Frauen nach der Operation nochmals eine behandlungsbedürftige Cervixinsuffizienz. Von diesen 12 Schwangeren erhielten 8 eine i.v.-Tokolyse, 4 mußten stationäre Bettruhe einhalten.

### **CI/PB-Gruppe mit TMV und Cerclage (n=36)**

Die Gruppe der Patientinnen, die eine Cerclage und einen TMV erhielten, hatten mit einem Score-Wert von 5 einen vergleichbaren präoperativen Cervixbefund, wie die Gruppen mit den Einzeloperationen. Allerdings erreichte man in der Kombinationsgruppe mit 102d eine deutlich höhere Tragzeitverlängerung, als in der Cerclage- oder TMV-Gruppe.

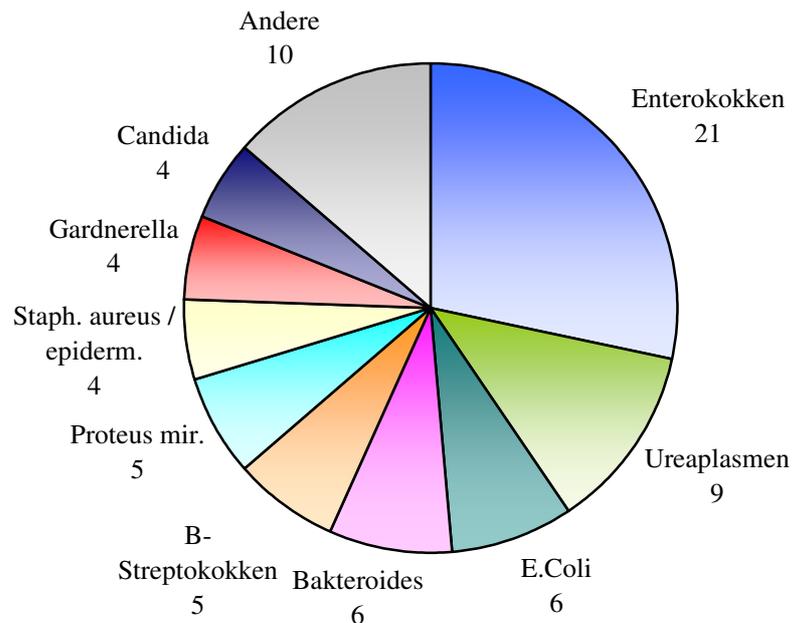
Auch die nach OP wiederholt aufgetretene Cervixinsuffizienz war wesentlich niedriger, als in den Einzelgruppen. Es mußten nur 4 (12%) der Frauen postoperativ wegen CI behandelt werden. 2 Patientinnen bekamen eine i.v.-Tokolyse und 2 Schwangere konnten nur mit stationärer Bettruhe stabilisiert werden. Bei unserem Kollektiv konnte damit gezeigt werden, daß bei zu vergleichenden Cervix-Score- Werten die Kombinationsoperation den größten Vorteil in Bezug auf Tragzeitverlängerung und postoperative erneute CI brachte.

## **3.6 Perioperative mikrobiologische Befunde**

Sowohl TMV, als auch Cerclage sollten nur bei präoperativ nachgewiesener Standortflora im Cervix-Abstrich durchgeführt werden. Typische Keime der vaginalen Standortflora sind Lactobacillen, Streptokokken, Prevotella und andere Anaerobier. Häufig kommt es vor, daß Patientinnen vor dem geplanten operativen Eingriff pathogene Keime haben, die zuerst antibiotisch behandelt werden müssen. Insofern bezogen sich die Untersuchungen dieser Arbeit

immer auf den initialen Cervixabstrich bei Aufnahme der Patientin, also vor einer antibiotischen Behandlung. In unserem Kollektiv hatten 73 Patientinnen einen positiven Cervixabstrich.

### 3.6.1 Keimspektrum aller Pat. mit Frühgeburt oder Spätabort (n=69)



**Abbildung 17:** Keimspektrum aller Pat. mit Frühgeburt oder Spätabort

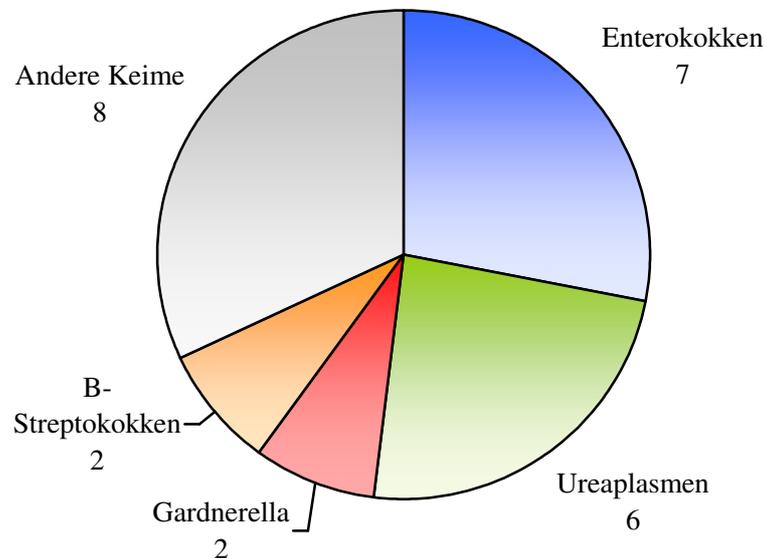
Bei 63 Patientinnen mit infektbedingter Frühgeburt und 6 Patientinnen mit infektbedingtem Spätabort wurden die präoperativen Cervixabstriche ausgewertet. Davon hatten 26 Schwangere Mischinfektionen, d.h. mehrere Keime waren an der Infektion beteiligt und bei 12 Frauen war nur ein einzelner pathologischer Keim nachweisbar. In 29 Fällen lag ein Abstrich mit Standortflora vor und 2 Abstriche waren nicht auswertbar.

Abbildung 17 stellt dar, wie sich die Keime in den pathologischen Abstrichen verteilten.

Es waren Enterokokken 21, Ureaplasmen 9, E.coli 6, Bacteroides 6, B-Streptokokken 5, Proteus mirabilis 5, Staph. aureus/epid. 4, Gardnerella 4, Candida 4, vergrünende Streptokokken 3, Klebsiellen 3, Corynebacterien 2, Citrobacter 1, Enterobacter 1 mal nachweisbar.

Auffallend war die Häufigkeit von Enterokokken und Ureaplasmen. Pilzinfektionen spielten mit 4 Fällen eine eher untergeordnete Rolle.

### 3.6.2 Keimspektrum der Frühgeburten und Spätaborte mit TMV (n=12)



**Abbildung 18:** Keimspektrum der Frühgeburten und Spätaborte mit TMV

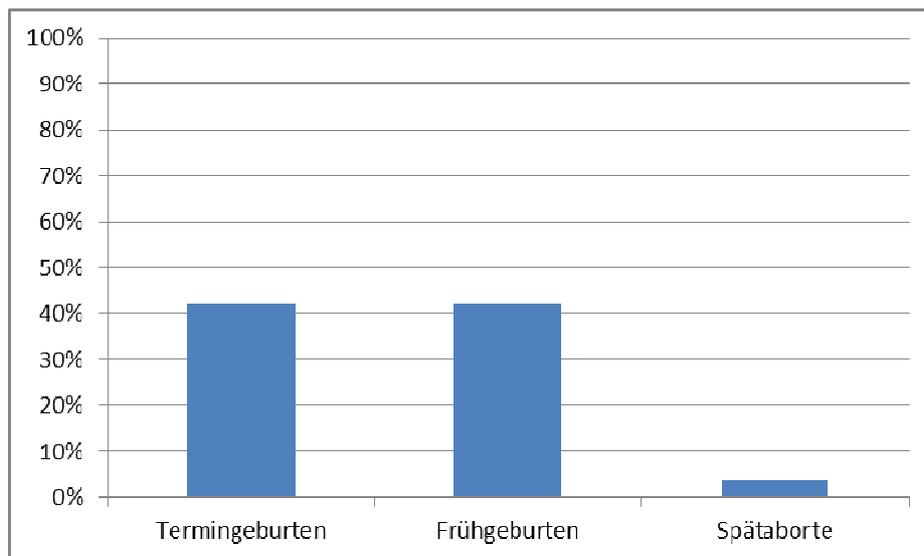
Ausgewertet wurden auch die Cervixabstriche der 12 Patientinnen, die nach einem stattgefundenen TMV einen infektbedingten Spätabort oder eine infektbedingte Frühgeburt hatten. Abbildung 18 zeigt die Verteilung der pathologischen Keime.

Es wurden Enterokokken 7, Ureaplasmen 6, Gardnerella 2, B-Streptokokken 2, E. coli, Enterobacter, Citrobacter, Corynebacterium, Klebsiellen, Staph.aureus, Bacteroides, Candida je 1 mal nachgewiesen. 3 Patientinnen hatten Einzelkeiminfektionen und 9 Frauen eine Mischinfektion. Auch bei diesen Schwangeren waren Enterokokken und Ureaplasmen am häufigsten vertreten.

### 3.6.3 Pat. mit positivem präoperativem Abstrich und TMV (n=26)

Es konnten Daten von 26 Patientinnen ausgewertet werden, die eine Cervixinsuffizienz oder prolabierende Fruchtblase auf Basis einer nachgewiesenen bakteriellen Infektion hatten und einen TMV erhielten.

Wie in Abbildung 19 zu erkennen ist, konnten 11 (42%) Frauen mit Hilfe des TMV eine Termingeburt erreichen. Zu gleichen Teilen hatten sie eine infektbedingte Frühgeburt und 1 (4%) Patientin erlitt einen infektbedingten Spätabort. In 2 Fällen waren Frühgeburten bedingt durch diskordantes Wachstum und pathologisches CTG. Eine Schwangerschaft endete mit intrauterinem Fruchttod.



**Abbildung 19:** Frühgeburten und Spätaborte bei Pat. mit positivem Abstrich und TMV

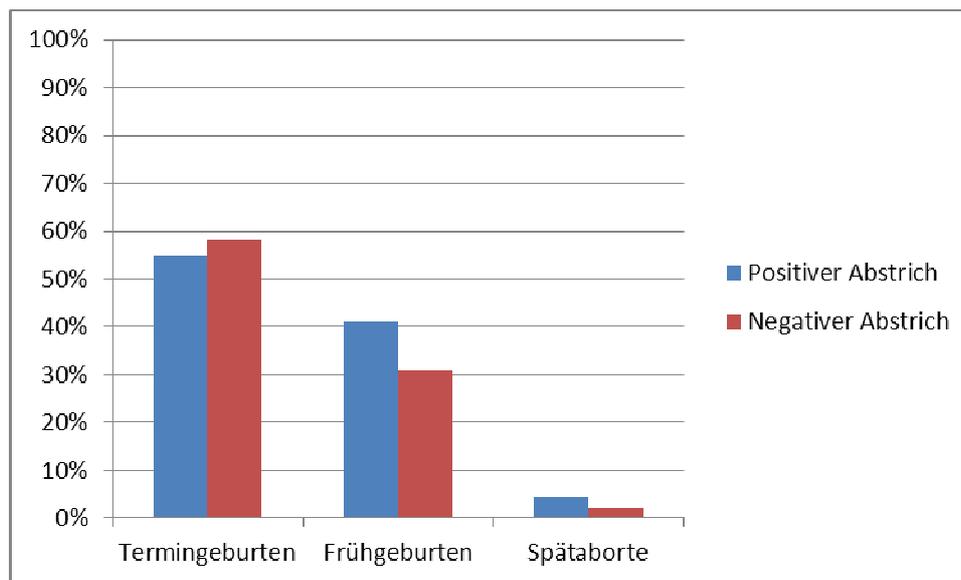
### 3.6.4 Aborte und Frühgeburten in Bezug auf den intraoperativen Abstrich

Nachdem bei negativem präoperativem Abstrich die OP-Indikation bei den 200 Patientinnen aus dieser Studie gestellt wurde, entnahm der Operateur intraoperativ nochmals einen Cervixabstrich.

Untersucht wurden die Spätabort- und Frühgeburtsraten bei 66 Patientinnen mit einem positiven intraoperativen Abstrich im Vergleich zu den Raten der 132 Patientinnen mit einem negativen intraoperativen Abstrich.

Mit positivem Abstrich erreichten 36 (55%) Patientinnen eine Termingeburt, mit negativem 76 (58%). Bei 21 (41%) Frauen mit positivem Abstrich endete die Schwangerschaft zu früh, mit negativem bei 41 (31%). In 2 (4,5%) Fällen hatten die Frauen mit positivem Abstrich einen infektbedingten Spätabort, in 3 (2%) mit negativem Abstrich.

Erwartungsgemäß korrelierte ein positiver intraoperativer Abstrich mit einer höheren Spätabort- und Frühgeburtsrate.



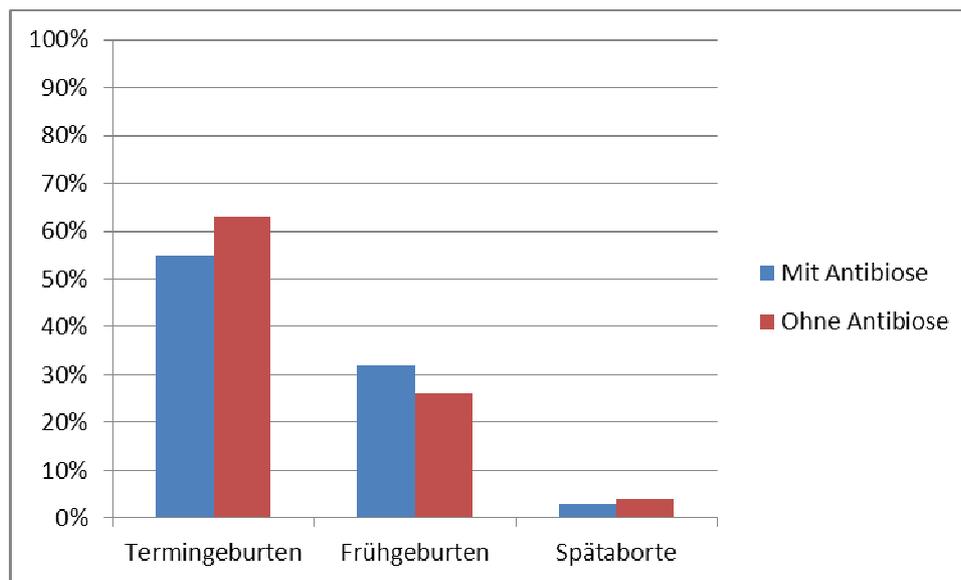
**Abbildung 20:** Frühgeburten und Spätaborte bei positivem / negativem Abstrich

### 3.6.5 Perioperative prophylaktische Antibiose

Die meisten Patientinnen bekamen aus rein prophylaktischen Gründen perioperativ eine intravenöse Antibiose. Besonders in den ersten Jahren des Untersuchungszeitraumes wurde diese jeder Patientin verabreicht. In den letzten Jahren ging man dazu über, abhängig von der Vorgeschichte der Frauen und auch abhängig vom Operateur, nicht allen Schwangeren prophylaktisch Antibiotika zu geben. Es gab kein standardisiertes Schema für die Antibiotikaphylaxe. Da die Patientinnen vor der Operation in jedem Fall frei von pathologischen Keimen waren, zählte jede Antibiotika-Gabe vom OP-Tag an als Prophylaxe. Manchmal wurde nur eine Dosis gegeben, mal drei Dosen und in manchen Fällen bis zu drei Tagen. Häufig verabreichte Präparate waren Augmentan (Amoxicillin + Clavulan), Unacid (Ampicillin + Sulbactam), Cefuroxim, Spizef (Cefotiam) und Erythromycin.

Von 172 Patientinnen mit prophylaktischer Antibiose kamen 95 (55%) bis zum Termin, 55 (32%) hatten eine infektbedingte Frühgeburt und 5 (3%) einen infektbedingten Spätabort.

Nur 27 Patientinnen erhielten keine perioperative Antibiose. Von diesen hatten 17 (63%) eine Termingeburt, 7 (26%) eine infektbedingte Frühgeburt und 1 (4%) einen infektbedingten Spätabort. Wie Abbildung 21 darstellt, brachte in diesem Kollektiv die prophylaktische Antibiotika-Gabe wenig Nutzen. Ohne Antibiose war die Rate der Termingeburten höher und die Rate der Frühgeburten niedriger, als mit Antibiose.



**Abbildung 21:** Frühgeburten und Spätaborte mit Antibiose / ohne Antibiose

## 3.7 Prophylaktische Tokolyse

Prophylaktische Tokolyse bedeutet, daß die Patientinnen zum Operationszeitpunkt absolut wehenfrei waren und aus Sicherheitsgründen perioperativ eine i.v.-Tokolyse bekamen. Es gab kein standardisiertes Schema, die Behandlung war abhängig von der individuellen Entscheidung des Operateurs. Zur Auswertung wurde die Tokolyse vom OP-Tag an bis zu maximal 72 Stunden später genommen. Die Präparate waren entweder Fenoterol i.v. oder Magnesium i.v.

### 3.7.1 Gesamtkollektiv mit und ohne Tokolyse

Aus unserem Gesamtkollektiv von 200 Eingriffen erhielten 103 (51,5%) Frauen eine prophylaktische Tokolyse. Diese wurde bei 75 (73%) Schwangeren mit Partusisten i.v. und bei 28 (27%) mit Mg-Infusionen durchgeführt. Die Dauer lag im Mittel bei 24h. Bei 14 (15%) Patientinnen war die Tokolyse länger als 24h notwendig. Gemittelt betrug die Dauer 264h. 45 (22,5%) Patientinnen erhielten keine prophylaktische Tokolyse. Nur bei einer Patientin war eine postoperative, interventionelle Tokolyse mit Partusisten i.v. notwendig. Diese betrug 5h. Die übrigen 52 (26%) Schwangeren hatten bereits eine präoperative Tokolyse, die während des Eingriffs weitergeführt wurde.

### **3.7.2 Anamnesegruppe mit und ohne Tokolyse**

Von 72 Frauen mit Einlingsschwangerschaften, die aus anamnestischen Gründen operiert wurden, bekamen 40 (55%) eine prophylaktische Tokolyse. Von diesen erhielten 17 (42,5%) Partusisten i.v. bis maximal 29h. Es war keine postoperative Tokolyse notwendig. 23 (57,5%) Patientinnen hatten eine Mg-Infusion bis maximal 72h. Von diesen Schwangeren erhielt eine Patientin nach individuellen Erwägungen noch eine postoperative Tokolyse über 45d. Die Schwangerschaft endete mit einer Notsectio bei vorzeitiger Plazentalösung mit 24+1 SSW. Die Zweite erlitt in der 19+1 SSW einen Spätabort bei prolabierender Fruchtblase. 32 (44%) Patientinnen aus der Anamnesegruppe erhielten keine prophylaktische Tokolyse. Bei diesen war keine postoperative Tokolyse notwendig und keine hatte einen Spätabort. Nach unseren Zahlen ist eine prophylaktische Tokolyse bei Patientinnen aus der Anamnesegruppe nicht unbedingt notwendig.

### 3.8 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Änderung der Operationsmethoden über die Zeit, von Cerclagen (72%) und einigen Kombi-OPs (28%) 1997 zu ausschließlich TMV (95%) mit wenigen Kombi-OPs (5%) 2010.
2. IVF/ICSI-Rate in CI/PB-Gruppe dreimal höher, als in der Anamnesegruppe (18% vs 6%).
3. In Anamnesegruppe (n=80) deutlich größere Tragzeitverlängerung mit TMV oder Kombi als mit Cerclage alleine (138d TMV, 142d Kombi vs 113d C). (siehe 3.3.1)
4. In CI/PB-Gruppe (n=120) signifikant größere Tragzeitverlängerung mit Kombi-OP, als mit TMV oder Cerclage alleine (95d Kombi vs 76d TMV. 80d C). (siehe 3.3.4)
5. In CI-Gruppe (n=86) signifikant größere Tragzeitverlängerung mit Kombi-OP, als mit TMV alleine (109d Kombi vs 79d TMV). (siehe 3.3.2)
6. In Anamnesegruppe mit TMV (n=48) Risikoreduktion der Spätaborte um 60% und der Frühgeburten um 30% gegenüber der anamnestischen Rate ( $p < 0,001$ ). (siehe 3.4.2)
7. Hauptkeime der Patientinnen mit Spätabort oder Frühgeburt waren Enterokokken und Ureaplasmen.
8. Bei Patientinnen mit positivem, intraoperativem Abstrich höhere Spätabort- und Frühgeburtenrate, als bei der Gruppe mit negativem Abstrich.
9. Perioperative, prophylaktische Antibiose nach den Zahlen dieser Studie nicht zwingend notwendig.
10. Perioperative, prophylaktische Tokolyse in der Anamnesegruppe nach den Zahlen dieser Studie nicht zwingend notwendig.

# Kapitel 4

## Diskussion

### 4.1 Angewandte OP-Methoden im Untersuchungszeitraum

In den 14 Jahren des Untersuchungszeitraumes wandelten sich die Zahlen der jeweils durchgeführten Operationen beträchtlich. Die Entwicklung ging von häufigen Cerclagen und einigen Kombinationsoperationen über die Anwendung aller drei Methoden bis hin zu fast ausschließlich TMV und einigen Kombinationsoperationen. Seit 2007 wurde keine Cerclage ohne TMV mehr durchgeführt. Es stellt sich die Frage, warum diese Tendenz im Universitätsklinikum Rechts der Isar so stark polarisierte, obwohl es keine internationalen Daten und Empfehlungen zur Anwendung des TMV oder der Kombinationsoperation gab. Im angloamerikanischen Raum fand diese Operation bisher keine Akzeptanz.

Ein Grund für die zunehmende Umstellung auf den TMV oder die Kombinationsoperation war mit Sicherheit die Veröffentlichung vieler unbefriedigender Ergebnisse nach Cerclage-Operationen. Iams und Goldenberg beschrieben 2008 in einem Übersichtsartikel keinen Vorteil einer Cerclage bei Cervixverkürzung ohne zusätzliche Risikoanamnese (Iams et al. 2008). Pelham konnte in einer Studie mit 56 Schwangeren keinen Nutzen einer prophylaktischen, aus anamnestischen Gründen durchgeführten Cerclage beweisen. Die Frühgeburtenrate in beiden Gruppen, mit und ohne Cerclage, war mit 11% gleich (Pelham 2008). In einer Meta-Analyse von Belej-Rak et al., die 6 große Studien analysierten, wurde kein signifikanter Vorteil der Cerclage gegenüber abwartendem Verhalten bei Patientinnen mit einer Cervixlänge <25mm festgestellt (Belej-Rak 2003). Zu ähnlich negativen Ergebnissen kamen To et al. in einer randomisierten Kontroll-Studie mit 253 Frauen ohne Risikoanamnese, deren Cervixlänge <15mm war (To 2004). Drakeley untersuchte 2003 die Ergebnisse 6 großer Studien mit insgesamt 2175 Schwangeren zum Thema Cerclage. Auch er konnte weder für die prophylaktische, noch für die thearapeutische Cerclage eine Reduktion der Spätabort- und Frühgeburtsraten finden (Drakeley 2003). Im Gegensatz dazu stand eine 1996 von Saling veröffentlichte Multicenter-Studie an der

sich 11 Kliniken Deutschlands beteiligten, die den TMV durchführten. Die Erfolgsquote aller durchgeführten TMV lag insgesamt bei über 80 % und die Rate überlebender Kinder konnte von unter 21% ohne Operation auf über 74% mit TMV gesteigert werden (Saling 1996). Angesichts dieser Datenlage entschloß man sich im Klinikum Rechts der Isar den TMV großzügiger anzuwenden. Die Operationsmethode von Saling wurde modifiziert dahingehend, daß die Schleimhaut nur im distalen Teil der Cervix mit einer Schere oder einem Skalpell angefrischt wurde und nicht mit einem rotierenden Schleifinstrument bis zum inneren Muttermund abpräpariert wurde. Diese Technik ist wesentlich atraumatischer, einfacher anzuwenden und beläßt den bereits beschriebenen, schützenden Schleimpfropf in situ. Außerdem wurde der Muttermund nur distal mit einer queren Nahtreihe verschlossen, was den Vorteil hatte, diese Operation auch bei sehr kurzer Cervix oder sogar bei verstrichenem Muttermund anwenden zu können. Dazu wurden resorbierbare Fäden verwendet, die nicht entfernt werden mussten. Trotzdem bildete dieser Verschluss eine komplette Barriere gegen Keime der Vaginalflora. Ein weiterer Vorteil war die natürliche Eröffnung der Narbe bei Geburtsbeginn. Bei kaum einer Patientin mußte sie iatrogen eröffnet werden. Um der Cervix zusätzliche Stabilität zu verleihen, entschloss man sich bei einer Mehrzahl der therapeutischen Eingriffe, bei denen die Cervix noch gut formierbar war, den TMV mit einer Cerclage zu ergänzen.

Bestätigt wurde die weitere Anwendung des TMV über die Jahre durch die Vielzahl an erfolgreich abgeschlossenen Schwangerschaften. Die Ergebnisse dieser Arbeit beweisen sowohl den Nutzen eines prophylaktischen TMV, als auch den Nutzen einer Kombination von TMV und Cerclage aus therapeutischer Indikation.

## **4.2 Charakterisierung der Indikationsgruppen**

Es werden immer wieder gewisse mütterliche Charakteristika und Gewohnheiten mit einer erhöhten Frühgeburtsrate in Zusammenhang gebracht. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit ein Profil jeder Gruppe erstellt, um diese vergleichen zu können und eventuelle Unterschiede aufdecken zu können. Goldenberg beschrieb 2002 folgende Risikofaktoren für Frühgeburten: Die ethnische Herkunft (dunkelhäutige Frauen haben ein höheres Risiko, als Weiße), das Alter (unter 17 Jahren und über 35 Jahren), geringere Bildung und niedriger sozioökonomischer Status, zu geringe oder exzessive Gewichtszunahme, sehr kleiner Body mass index (<19,8

kg/m<sup>2</sup>), Nikotinabusus, Frühgeburten in der Vorgeschichte und Mehrlingsschwangerschaften (Goldenberg 2002). Die gleichen Angaben der Risikofaktoren sind von Lockwood 2011 aufgelistet. Zusätzlich nennt er noch den Familienstand, also alleinstehende Frauen als erhöhtes Risiko (Lockwood 2012). Die zwei Untergruppen in dieser Studie unterschieden sich hinsichtlich der untersuchten Risikofaktoren nicht signifikant voneinander, obwohl sich eine Tendenz abzeichnete, die für die Patientengruppe mit bestehender Cervixinsuffizienz in der aktuellen Schwangerschaft erhöhte Risikofaktoren aufwies. Das Alter lag im Durchschnitt ähnlich bei 33 Jahren in der Anamnesegruppe und 34 Jahren in der CI/PB-Gruppe, aber die Ausreißer nach oben und unten waren in Letzterer mit 16-46 Jahren größer, als in der A-Gruppe mit 22-43 Jahren. Der Ausländeranteil war mit 40% in der CI/PB-Gruppe gegenüber 26% in der Anamnesegruppe erhöht. Ledige Frauen gab es 15% versus 10% und der Nikotinabusus lag bei 8% gegenüber 6%. Die Frauen, die sich aus anamnestischen Gründen einer Operation unterzogen, hatten naturgemäß mehr Aborte und Frühgeburten in der Vorgeschichte, da diese den Grund für die Operation darstellten.

Auffällig war in dieser Studie eine dreifach erhöhte IVF bzw. ICSI-Rate in der CI/PB-Gruppe im Vergleich zu der Anamnesegruppe. Es entstanden 18% der Schwangerschaften durch ICSI oder IVF, im Gegensatz zu 6% in der Anamnesegruppe. Dieser Unterschied könnte einerseits dadurch bedingt sein, daß bei künstlicher Befruchtung häufiger Mehrlingsschwangerschaften entstehen, als bei spontanen Konzeptionen, die wiederum verstärkt zu einer Cervixinsuffizienz führen. Andererseits sind die Patientinnen, die sich reproduktionsmedizinischen Eingriffen unterziehen im Durchschnitt älter, als die Frauen mit spontan entstandenen Schwangerschaften. Da das Alter einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellt, könnte es mit eine Erklärung für die hohe IVF-Rate in der CI/PB-Gruppe sein. Auch in der Literatur wird eine höhere Rate an Frühgeburten bei IVF-Schwangerschaften beschrieben. Tomic fand bei IVF-Schwangerschaften eine Frühgeburtsrate von 18,7%, im Gegensatz zu 10,3% bei spontanen Konzeptionen (Tomic 2011). Auch Herbert konnte 2012 in einer prospektiven Studie vermehrt Frühgeburten bei IFV-Schwangerschaften nachweisen (Herbert 2012).

Zusammenfassend kann man in der Gruppe mit bestehender Cervixinsuffizienz eine Erhöhung sämtlicher Risikofaktoren, mit Ausnahme der stattgehabten Aborte und Frühgeburten in der Vorgeschichte, feststellen. Charakteristika wie ausländische Herkunft, lediger Familienstand, Nikotinabusus, minderjährige Schwangere etc. können in der Gesamtsicht für einen niedrigeren sozioökonomischen Status sprechen. Dieser könnte wiederum dafür verantwortlich gewesen

sein, daß die Patienten erst zur Aufnahme kamen, als bereits eine Cervixinsuffizienz oder prolabierende Fruchtblase vorlag. Differenziertere Frauen stellten sich eventuell vermehrt nach einem Abort oder einer Frühgeburt vor, um sich präventiven Maßnahmen zu unterziehen, wie das bei Patientinnen der Anamnesegruppe der Fall war. Außerdem waren die Frauen mit einer Risikoanamnese zum größten Teil in einer engmaschigen Schwangerenvorsorge, bei der die betreuenden Frauenärzte sicherlich ein besonderes Augenmerk auf Cervix und Muttermund hatten und einen prophylaktischen Eingriff vorschlagen konnten.

### 4.3 Prophylaktische Verschlusoperationen

Um einer vorzeitigen Cervixreifung mit drohenden Aborten und Frühgeburten entgegenzuwirken, stellt, nach den Ergebnissen dieser Studie zufolge, der präventive, frühe (bevor Veränderungen an der Cervix uteri entstehen) TMV eine sehr geeignete und klinisch einfach anzuwendende Methode dar, die in der internationalen Literatur bisher kaum Beachtung fand.

Betrachtet man die Tragzeitverlängerung bei den Patientinnen, die aus anamnestischen Gründen operiert wurden, so war, unseren Zahlen nach, der TMV der Cerclage deutlich überlegen (138 d vs. 113 d). Auch die Kombination beider Operationsmethoden konnte bei dieser Indikation keinen zusätzlichen Vorteil bringen, wie sich in einer dem TMV ähnlichen Tragzeitverlängerung zeigte (142 d vs. 138 d) (siehe Tabelle 3).

Die Cerclage kann durch die bloße Einengung des Cervikalkanals eine Keimaszension und die damit verbundenen pathogenetischen Vorgänge nicht suffizient verhindern. Sie greift deutlich später in den Prozeß der Cervixreifung ein als der TMV, der durch kompletten Verschuß eine Keimaszension verhindert und dadurch so früh wie möglich der Prävention einer Frühgeburt dient. Somit hat die Cerclage mehr Bedeutung für die Therapie, als für die Prävention drohender Aborte oder Frühgeburten und fand deshalb in dem Hochrisikokollektiv dieser Studie wenig Anwendung. Um eine Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus der Literatur herbeizuführen, muß der Erfolg an Abort- und Frühgeburtsraten gemessen werden, da keine vergleichbare Studie mit Angaben zur Tragzeitverlängerung existiert.

Von 72 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften erhielten nur 2 Schwangere eine prophylaktische Cerclage ohne TMV. Diese konnten die Schwangerschaft bis zum Termin

austragen. Da eine Fallzahl von 2 nicht sehr aussagekräftig ist, muß man sich auf die beschriebenen Ergebnisse in der Literatur berufen. In diversen Studien konnte kein Vorteil einer prophylaktischen Cerclage gegenüber abwartendem Verhalten nachgewiesen werden, solange noch keine Cervixverkürzung vorlag. Drakeley beschrieb 2003 nach der Analyse von vier randomisierten Studien keine Senkung der Frühgeburten- und Spätabortrate bei der Durchführung einer prophylaktischen Cerclage. (Drakeley 2003). Pelham fand in seiner Studie mit 56 Frauen und Risikoanamnese eine gleiche Frühgeburtenrate von 11% in der Gruppe mit prophylaktischer Cerclage und in der Gruppe ohne Cerclage, die nur sonographisch beobachtet wurde (Pelham 2008). Auch Iams und Goldenberg empfahlen 2008 nach einer Auswertung von verschiedenen retrospektiven und randomisierten Studien nur eine Cerclage bei bereits stattgefundener Cervixverkürzung, nicht als prophylaktische Operation (Iams, Goldenberg 2008). Dem gegenüber steht die Auswertung des MRC/RCOG einer großen, randomisierten Multicenter-Studie, in der 1292 schwangere Frauen eingeschlossen waren, die eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate  $<33.55\%$  in der Cerclage-Gruppe nachweisen konnte (13% mit Cerclage vs. 17% ohne Cerclage) (MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage, 1993).

Nach Abwägung der Studienergebnisse in der Literatur, sollte jedoch der Einsatz einer Cerclage aus prophylaktischer Indikation bei nicht verkürzter Cervix zurückhaltend gehandhabt werden. Aus den bereits genannten Gründen favorisierte die Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar den TMV als präventive Operation für Spätaborte und Frühgeburten.

Von 46 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften, die aus Anamnese Gründen und nicht wegen einer verkürzten Cervix einen TMV erhielten, erreichten 76% eine Termingeburt, nur 13% hatten eine infektbedingte Frühgeburt und 7% einen infektbedingten Spätabort (siehe Tabelle 19). Vergleicht man die Raten mit Studien von Saling, der diese Methode als Erster prophylaktisch, als sogenannten Frühen Totalen Muttermundverschluß anwandte, kommt man zu ähnlich positiven Ergebnissen. Saling berichtete 1984 nach der Auswertung von 41 durchgeführten TMV über 68% Termingeburten, 17% Frühgeburten und 12% Spätaborte (Saling 1984). Später wurde von Saling und 11 anderen Kliniken Deutschlands, die den TMV anwendeten, der Erfolg daran gemessen, ob ein Kind lebend geboren wurde und bis vier Wochen post partum nicht verstarb, unabhängig vom erreichten Schwangerschaftsalter. Als Mißerfolg galt eine Totgeburt oder ein Versterben der Kinder bis vier Wochen post partum. Giffel und Saling hatten 1990 bei 117 durchgeführten TMV eine Erfolgsrate von 83% und nur 17% Mißerfolge (Giffel 1990). Saling und Schumacher veröffentlichten 1996 Daten von 11

Kliniken, die den TMV einsetzten und fanden hier bei 419 Eingriffen eine Überlebensrate von 84%, im Gegensatz zu 15% Mißerfolgen und 1% unklarem Ausgang (Saling, Schumacher 1996).

Hochsignifikante Ergebnisse zeigte in unserer Studie der Vergleich der Spätabort- und Frühgeburtsraten und der Lebendgeburtenrate mit und ohne TMV innerhalb derselben Patientengruppe. Die Spätabortrate konnte um 60% reduziert werden (65% ohne TMV vs. 5% mit TMV,  $p < .001$ ) und die Frühgeburtenrate um 30% (55% ohne TMV vs. 25% mit TMV,  $p < .001$ ). Die Lebendgeburtenrate wurde mit der Operation nahezu verdreifacht (35% ohne TMV vs. 95% mit TMV,  $p < .001$ ) (siehe Tabelle 18 und Abbildung 13). Saling und Giffei wiesen in ihrer Arbeit 1990 eine Rate an überlebenden Kindern von 71% mit TMV, im Gegensatz zu 17% ohne TMV nach (Giffei, Saling 1990). In der Untersuchung von Saling und Schumacher von 1996, an der sich 11 deutsche Kliniken beteiligten und den Ausgang von 819 Schwangerschaften mit TMV untersuchten, zeigte sich vor Durchführung des TMV die Rate der überlebenden Kinder bei 21%, im Vergleich zu 74% der Schwangerschaften mit TMV (Saling, Schumacher 1996).

Die Kombination von Cerclage und TMV brachte ähnlich gute Ergebnisse. Von 24 durchgeführten Eingriffen in unserem Kollektiv kamen 71% der Kinder als Termingeburt zur Welt und 21% als Frühgeburten, die einen infektiösen Grund vermuten ließen (siehe Tabelle 19). Da post partum kein Kind verstarb, könnte eine sogenannte Erfolgsrate, wie sie in der Literatur angegeben wird, mit 92% beziffert werden. Von den 11 Kliniken Deutschlands, die einen TMV anwendeten, kombinierten 4 den TMV immer mit einer Cerclage. Das St. Marien Klinikum Amberg hatte bei 5 Eingriffen eine Erfolgsquote von 100%, das St. Gertrauden-Krankenhaus in Berlin bei 53 Operationen eine von 96%, das Krankenhaus Eggenfelden bei 10 operierten Schwangeren eine von 90% und die Universitätsfrauenklinik Göttingen bei 6 Eingriffen eine Erfolgsrate von 83% (Saling, Schumacher 1996). Mit der Kombinationsoperation können eventuell nicht nur die Fälle erfaßt werden, deren Cervixinsuffizienz primär auf einer Infektion beruht, sondern auch diejenigen, bei denen entweder eine primär strukturelle Bindegewebsschwäche, eine Cervixoperation, oder eine Cervixverletzung in der Vorgeschichte vorliegt. Mit dieser Operation kann sowohl eine Keimaszension verhindert werden, als auch die Cervix stabilisiert werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse dieser Studie und der Literatur kann nicht nachvollzogen werden, warum der TMV in anderen Ländern so wenig Akzeptanz findet. Nach gutem Gewissen

sollte diese Operation keiner Schwangeren mit vorbelasteter Anamnese vorenthalten werden, zumal dieser Eingriff unkompliziert und risikoarm erscheint. Der große Nachteil aller Studien zum TMV ist der retrospektive Ansatz und das Fehlen einer Kontrollgruppe. In allen bisherigen Untersuchungen zum TMV wurde der Ausgang der Schwangerschaft nach TMV mit dem Ausgang früherer Schwangerschaften verglichen. Um dieses Problem statistisch zu berücksichtigen, wurden die Ergebnisse unserer Analyse anhand eines Modells für multiple Patientenerfassung berechnet (siehe Kapitel Material und Methode). Doch obwohl nach jedem Abort und jeder Frühgeburt das Wiederholungsrisiko steigt, sind die hier vorgestellten Erfolgsraten nach TMV hochsignifikant.

Den Ergebnissen dieser Studie nach zu urteilen, wäre der Bedarf einer prospektiven, randomisierten Studie dringend von Nöten, um eine Vergleichbarkeit mit der international etablierten Cerclage herstellen zu können.

## 4.4 Therapeutische Verschlusoperationen

Eine andere Situation stellen bereits begonnene Veränderungen der Cervix uteri dar. Definitionsgemäß bedeutete das in dieser Untersuchung einen modifizierten Cervix-Score  $>4$  oder eine sonographische Cervixlänge  $<25\text{mm}$ . In dem Kollektiv dieser Studie zeigten sich bei 120 Patientinnen mit Cervixinsuffizienz oder sogar prolabierender Fruchtblase nach TMV, sowie nach Cerclage ähnliche Tragzeitverlängerungen (76d vs. 80d). Die signifikant größte Tragzeitverlängerung konnte in dieser Gruppe mit der Kombination von TMV und Cerclage erreicht werden (95d,  $p<0.05$ ) (Tabelle 12, Abbildung 8). Die Mittelwerte wurden adjustiert, da der Operationszeitpunkt statistisch einen Einfluß auf die Tragzeitverlängerung hat (siehe Kapitel Material und Methode). Betrachtet man die Subgruppe der 34 Patientinnen mit prolabierender Fruchtblase, konnte auch hier die größte Tragzeitverlängerung mit der Kombination erreicht werden (78d (Kombi) vs. 63d (C) und 61d (TMV)). Diese Schwangeren befanden sich zum Operationszeitpunkt im Mittel in der 23. SSW. Eine Situation, in der ein Spätabort oder eine Frühgeburt unausweichlich zu sein scheint. Durch die kombinierte Operation konnte mit einem mittleren Entbindungszeitpunkt von 32 SSW hinsichtlich perinataler Morbidität eine akzeptable Schwangerschaftswoche erreicht werden. Auch die Frühgeburtenrate war bei Patientinnen mit Cervixinsuffizienz oder prolabierender Fruchtblase, die die Kombinationsoperation erhielten mit

31%, im Vergleich zu je 37% bei Cerclage oder TMV alleine, am niedrigsten (Tabelle 20, Abbildung 15). Betrachtet man die Frühgeburtenrate <34.SSW war die Differenz mit 22% bei Kombination versus 35% (TMV) und 37% (C) noch größer. Diese Daten zeigen eine klare Tendenz zugunsten der kombinierten Operationsmethode. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der Gruppengröße nicht erreicht. Hierzu hätte man die doppelte Eingriffszahl benötigt. Der Gedanke bei der Kombination beider Methoden ist folgender: Bei der Kombination sorgt die Cerclage für mechanische Unterstützung, während der TMV eine weitere Keimaszension verhindert und gleichzeitig den Cervikalschleim stabilisiert. Dieser schützt mit seiner antibakteriellen Aktivität die Frucht vor aufsteigenden Keimen (Hein et al 2001). Sollte sich dieser Schleimpfropf durch cervikale Veränderungen teilweise gelöst haben, könnte der komplette Verschluss des Muttermundes zu dessen Neubildung führen, so daß er wieder seine volle antibakterielle Wirkung entfalten kann. Hiermit schlossen wir uns der These von Noori und Steer an, die aus diesem Grund eine Studie zur Kombination von Cerclage und Muttermundverschluss durchführten. Von 53 Frauen, die mindestens einen Spätabort oder eine frühe Frühgeburt in der Vorgeschichte hatten, erreichten 92,5% mit der Kombinationsoperation die 30. SSW und konnten ein gesundes Kind mit nach Hause nehmen. Zum Vergleich zitieren sie eine Studie von McCormack und Secher (Secher 2007), die bei 21 Patientinnen aus einem Hochrisikokollektiv nach Cerclage über eine Erfolgsrate von nur 19,5% berichteten. Diese Frauen erhielten später eine Cerclage mit Muttermundverschluss, woraufhin die Erfolgsrate auf 83% stieg (Noori, Steer 2007). Saling veröffentlichte 1996 eine Studie mit den Ergebnissen 11 deutscher Kliniken, die den TMV anwendeten. Darunter waren 4 Kliniken, die späte TMV mit Cerclage kombinierten. Das Krankenhaus Eggenfelden kam bei 65 Eingriffen auf eine Erfolgsrate von knapp 70%, die Universitätsfrauenklinik Göttingen bei 24 Fällen auf 75% und die Frauenklinik St. Antonius in Wuppertal bei 12 Patientinnen auf 58% (Saling, Schumacher 1996).

Im Gegensatz zur Kombination beider Methoden ist die therapeutische Cerclage alleine eine gut erforschte und häufig beschriebene Operation. Von 19 Patientinnen in unserem Kollektiv, die eine therapeutische Cerclage erhielten, hatten 58% eine Termingeburt und 37% eine Frühgeburt. In der Literatur findet man einen Vorteil der therapeutischen Cerclage bei Patientinnen mit Risikoanamnese und einer Cervixlänge <25 mm. Berghella beschrieb in einer Meta-Analyse von randomisierten Studien eine signifikante Reduktion der Frühgeburten <35. SSW in der Cerclage-Gruppe, verglichen mit der Gruppe ohne Cerclage (Berghella 2010). Auch Owen fand in einer

randomisierten Multicenter Studie zur therapeutischen Cerclage bei 302 Schwangeren, die mindestens eine Frühgeburt in der Anamnese und eine Cervixlänge <25 mm hatten, einen deutlichen Vorteil in der Cerclage-Gruppe mit 32% Frühgeburten <35. SSW im Gegensatz zu 42% in der Gruppe ohne Cerclage. Auch die Spätabortrate konnte von 14% ohne Cerclage auf 6% mit Cerclage reduziert werden (Owen 2009). Anders ist die Datenlage für die therapeutische Cerclage bei Frauen mit verkürzter Cervix, aber ohne Risikoanamnese. Iams und Goldenberg beschrieben in einem Übersichtsartikel die Ineffektivität der Cerclage im Fall einer Cervixinsuffizienz ohne vorbelastete Anamnese (Iams, Goldenberg 2008). Auch To konnte in einer randomisierten Studie keinen wesentlichen Vorteil der Cerclage gegenüber abwartendem Verhalten bei 253 Frauen mit einer Cervixlänge <15 mm nachweisen. Die Frühgeburtsrate <33. SSW lag mit Cerclage bei 22%, ohne Cerclage bei 26% (To 2004). Diesen Daten nach zu urteilen, kann die Indikation zur Cerclage in einem Hochrisikokollektiv mit bereits begonnener Cervixverkürzung großzügiger gestellt werden, als bei Schwangeren mit Cervixverkürzung aber ohne belastete Vorgeschichte.

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie zum TMV bei Patientinnen mit Cervixinsuffizienz oder prolabierender Fruchtblase sind hinsichtlich der Tragzeitverlängerung und der Abort- bzw. Frühgeburtsraten ähnlich, wie die Ergebnisse zur Cerclage. Naturgemäß konnten mit dem Späten TMV, also bei bereits vorliegender Cervixverkürzung oder sogar prolabierender Fruchtblase nicht so gute Ergebnisse erzielt werden, wie mit dem Frühen TMV. Von 41 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften, die in 71% eine Restcervix und in 29% eine prolabierende Fruchtblase hatten und einen TMV erhielten, hatten 51% eine Termgeburt, 37% eine infektbedingte Frühgeburt und 2% einen Spätabort. Giffei und Saling beschrieben 1990 schlechtere Ergebnisse. Sie hatten in 42 % Erfolg, das heißt überlebende Kinder und in 58% Mißerfolg (Giffei, Saling 1990). Die Zahlen der von Saling und Schumacher 1996 veröffentlichten Multicenter Studie, an der sich 11 deutsche Kliniken beteiligten, sind vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie. Sie beobachteten bei 400 durchgeführten Späten Muttermundverschlüssen in 79% überlebende Kinder (Saling, Schumacher 1996). Würde man die Ergebnisse unserer Studie in Erfolg und Mißerfolg ausdrücken, so ergäbe sich abzüglich einer post partum verstorbenen Frühgeburt, eine Überlebensrate von 85 %. Saling führte den Erfolgsunterschied zwischen seiner Studie von 1990 und der Multicenter Studie von 1996 auf Definitionsschwierigkeiten bei der retrospektiven Datenauswertung zurück. Er vermutete, daß einige frühe Fälle in die Gruppe der Späten TMV mit eingegangen waren. Für das Kollektiv

unserer Studie konnte das nicht bestätigt werden, da hierbei in Anamnese- und Cervixinsuffizienzgruppe geteilt wurde und alle Patientinnen, die einen sogenannten Späten TMV erhielten mindestens einen modifizierten Bishop-Score von 4 hatten, genau wie es von Saling definiert wurde. Er nannte als Indikation  $> 16.$ SSW oder einen modifizierten Bishop-Score von  $> 4$  (Saling, Schumacher 1996). Ein Grund für die besseren Ergebnisse könnte sein, daß der größere Anteil der Patientinnen bei den therapeutischen Eingriffen eine Restcervix hatte (71%) und der geringere Teil eine prolabierende Fruchtblase (29%). Letztere hatten naturgemäß eine schlechtere Prognose. Die Anteile in dem Kollektiv von Saling sind nicht bekannt, da dort keine solche Unterteilung vorgenommen wurde. Außer den genannten Untersuchungen sind in der Literatur keine weiteren Studien zur Anwendung des TMV beschrieben. 2006 brachte Secher eine prospektive, randomisierte Multicenter Studie auf den Weg, die den Vergleich von therapeutischen Cerclagen mit und ohne Muttermundverschluß untersucht. Die Ergebnisse sind bisher noch nicht veröffentlicht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß TMV und Cerclage alleine in der Patientengruppe mit Cervixinsuffizienz oder prolabierender Fruchtblase relativ ähnliche Ergebnisse zeigten. Ein klarer Vorteil konnte mit der Kombination der beiden Methoden erreicht werden, sodaß eine Notwendigkeit bestünde, diese kombinierte Operation an einem größeren Kollektiv in einer prospektiven Studie zu testen. Eine größere Aufmerksamkeit verdiente der TMV in der Gruppe der Patientinnen mit prolabierender Fruchtblase. Bei verstrichener Cervix ist der nach unserer Technik vereinfachte TMV deutlich leichter und mit weniger Manipulation durchzuführen, als eine Cerclage, da nicht immer eine Cervix re-formiert werden kann und die Fruchtblase dabei weit nach oben zurückgedrängt werden muß, was immer die Gefahr eines iatrogen induzierten Blasensprunges birgt. Gerade in solchen Fällen ist es nicht nachvollziehbar, daß der TMV international nicht mehr Anerkennung findet, denn insbesondere an der Grenze der Lebensfähigkeit ist jeder prolongierte Tag ein großer Gewinn (Goldenberg et al. 2002).

## 4.5 Mehrlingsschwangerschaften

Bei den 8 Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften, die aus prophylaktischen Gründen operiert wurden, konnte die Schwangerschaft mit Cerclage oder TMV bis zur 30. SSW (Mittelwert) verlängert werden und mit Kombination beider OP-Methoden bis zur 31. SSW (Mittelwert). Bei den 24 Mehrlingsschwangeren mit Cervixveränderungen erreichten die

Patientinnen mit TMV alleine die 31. SSW, mit Cerclage alleine die 33. SSW und mit der Kombinationsoperation die 35. SSW. Die Gruppen waren insgesamt zu klein, um die Tage der Tragzeitverlängerung zu adjustieren, deshalb sind die Werte nicht direkt mit den Einlingsschwangerschaften zu vergleichen und wurden deshalb in erreichten SSW angegeben. Schulze beschreibt in einer eigenen Studie mit 219 Mehrlingsschwangerschaften zum TMV eine signifikante Senkung der Frühgeburten <32. SSW von 24,4% auf 13,5% mit dem Frühen Totalen Muttermundsverschluß. Die Rate der reifgeborenen Kinder war in der Gruppe ohne TMV 19,8% und in der Gruppe mit TMV 32,8% (Schulze 2008). Im Gegensatz dazu wurde in einer Meta- Analyse von vier großen Studien zur Cerclage ein signifikant schlechteres Ergebnis mit Cerclage im Vergleich zu einer Gruppe ohne Operation nachgewiesen (Berghella 2005). In der Literatur gibt es nicht viele Studien, die Mehrlingsschwangerschaften und Verschlußoperationen untersuchen, da wahrscheinlich die Zahlen jeder Klinik für sich genommen zu klein sind. Daher wäre es dringend von Nöten eine größere Multicenter- Studie für die Auswertung von Verschlußoperationen bei Mehrlingsschwangerschaften ins Leben zu rufen.

## 4.6 Mikrobiologische Befunde

In dem Kollektiv dieser Studie wurde routinemäßig ein präoperativer Abstrich entnommen, wie das auch in der Multicenter- Studie von Saling und Schumacher gefordert wurde (Saling und Schumacher 1996). Eine Eipollavage, wie von Saling 1992 eingeführt zur bakteriologischen Untersuchung, wurde im Klinikum Rechts der Isar nicht durchgeführt. Es wurde auch weitgehend von einer präoperativen Desinfektion der Vagina abgesehen, da die Meinung bestand, die natürliche Vaginalflora durch solche Therapien mehr zu stören, als ihr zu dienen. Saling empfiehlt 2-3 Tage präoperativ Hexidin-Tabletten, Polyvidon-Suppositorien oder Vaginalspülungen mit Octenidin zu verabreichen (Saling 2003).

Betrachtet man die 38 Patientinnen mit einem infektbedingtem Spätabort oder einer infektbedingten Frühgeburt und positiven, initialen Cervixabstrichen, waren die häufigsten nachweisbaren Keime Enterokokken (55%) und Ureaplasmen (24%). In 68% der Fälle lagen Mischinfektionen mit mehreren Keimen vor. Bei den 12 Patientinnen, die nach einem TMV einen infektbedingten Spätabort oder eine infektbedingte Frühgeburt hatten, zeigte der Abstrich das gleiche Ergebnis. In einer Studie von Hormel und Künzel zum TMV hatten von 150

Patientinnen 67 einen positiven Cervixabstrich. Dieser wies als häufigste Keime Enterokokken (21,3%) und Mykoplasmen (12,7%) nach (Hormel und Künzel 1995). Mykoplasmen gehören wie die Ureaplasmen zu der gleichen Bakterienklasse, den sogenannten Mollicutes. Norwitz beschreibt in einem Artikel über die Prävention der Frühgeburt in „up to date“ als häufigste Keime, die mit einer Frühgeburt in Verbindung stehen, Gardnerella, Gonokokken, Chlamydien, Trichomonaden und Ureaplasmen (Norwitz 2010). K.T.M. Schneider nennt als Risikofaktor für Aborte, Frühgeburten und vorzeitige Blasensprünge die Bakterielle Vaginose, aber auch Chlamydien, Mykoplasmen und Ureaplasmen (Schneider aus „Die Geburtshilfe“ 2004). Vergleicht man die Spätabort- und Frühgeburtsraten mit positiven intraoperativen und negativen intraoperativen Abstrichen zeigte sich ein Nachteil für die Patientinnen mit positiven Abstrichen. Diese hatten eine Frühgeburtsrate von 41%, im Vergleich zu einer Rate von 31% bei den Schwangeren mit negativen Abstrichen. Auch die Spätaborte waren mit 4,5 % höher, als mit 2% in der Gruppe mit negativen Abstrichen. Da Infektionen bei Frühgeburten und deren präventiven Operationen eine so übergeordnete Rolle spielen, ist es verständlich, daß sehr oft eine prophylaktische Antibiose gegeben wird. In der von Saling 1996 vorgestellten Studie wurde generell in 9 von 11 Kliniken eine prophylaktische, perioperative Antibiose durchgeführt (Saling 1996). Da durch eine Antibiose auch die physiologische Schleimhautflora zerstört wird, ging man im Klinikum Rechts der Isar in den letzten Jahren dazu über, nicht immer eine perioperative, prophylaktische Antibiose durchzuführen. Somit konnten in der vorliegenden Arbeit die Frühgeburtsraten mit und ohne Antibiose verglichen werden. Allerdings waren die Gruppengrößen sehr unterschiedlich. Von 172 Patientinnen mit Antibiose hatten 32% eine infektbedingte Frühgeburt und von 27 Frauen ohne Antibiose nur 26%. Da in unserem Fall die Gruppe ohne Antibiose sogar besser abschnitt, sollte eine generelle, prophylaktische Antibiotikatherapie eventuell relativiert werden und nicht automatisch jeder Patientin verabreicht werden.

Das American College of Obstreticians and Gynecologists beschreibt in einem Artikel über Anwendung prophylaktischer Antibiotika in der Geburtshilfe eine erhöhte Resistenz und Virulenz der Keime durch zu häufigen und breiten Antibiotikaeinsatz. Die infektionsbedingten Komplikationen bei einer prophylaktischen Cerclage werden mit 1-5% angegeben, bei therapeutischen Cerclagen sogar mit 33%. Trotzdem mangelt es ihnen ihrer Meinung nach an Beweisen für die Empfehlung einer Antibiotikaphylaxe sowohl bei prophylaktischen, als auch bei therapeutischen Cerclage (ACOG 2003).

## 4.7 Prophylaktische Tokolyse

Im Klinikum Rechts der Isar gibt es kein standardisiertes Schema zur Anwendung einer prophylaktischen Tokolyse bei Cerclagen oder Muttermundverschlüssen. Vielmehr blieb es dem Einzelfall und der Entscheidung des Operateurs überlassen, ob eine solche durchgeführt wurde. Auch in der Multicenter-Studie von Owen zur Cerclage war dieser Punkt nicht im Studienprotokoll festgelegt, sondern blieb dem jeweiligen behandelnden Mediziner überlassen (Owen 2009). Im Gegensatz dazu wurde in der Multicenter Studie von Saling zum TMV in 9 Kliniken von 11 generell eine prophylaktische Tokolyse gegeben (Saling 1996).

Von 72 Patientinnen aus der Anamnesegruppe erhielten 32 (44%) keine prophylaktische Tokolyse. Bei diesen Schwangeren war postoperativ kein Tokolyseeinsatz notwendig und keine von ihnen erlitt einen Spätabort, wohingegen in der Gruppe mit Magnesiumsulfat (n=23) eine Patientin postoperativ einen Spätabort erlitt und eine Schwangere nach weiteren 45 Tagen Tokolysegabe eine Früheste Frühgeburt in der 24+1 SSW hatte. Nach den Zahlen dieser Studie kann demnach eine prophylaktische Tokolyse bei Patientinnen mit Risikoanamnese, aber ohne Cervixveränderung nicht generell empfohlen werden. Hinzu kommt der Umstand, daß diese Patientinnen in der Regel zwischen der 12. und 16. SSW operiert werden und in diesem Schwangerschaftsalter noch nicht genügend Oxytocinrezeptoren im Myometrium vorhanden sind, daß eine Tokolyse mit  $\beta$ -Sympathomimetika, wie Fenoterol wirksam wäre. Die DGGG empfiehlt eine solche Tokolyse erst ab einem Schwangerschaftsalter von 24 SSW. Wie von Crowther in zwei großen Meta-Analysen beschrieben und von Cox et al. in einer Studie bewiesen, besteht für Magnesium-Sulfat laut den Leitlinien der DGGG ohnehin keine nachgewiesene Wirkung gegenüber einem Placebo (Crowther et al. 2002), (Crowther et al. 2010), (Cox 1990). Da die Nebenwirkungen von beiden Substanzen beträchtlich sind, mit Tachykardie, Tremor, Blutdruckabfall, Herzrasen, Atemlosigkeit, Hyperglykämie und Lungenödem bei  $\beta$ -Sympathomimetika, mit Flush, Schweißausbrüchen, Übelkeit und Atemdepression bis zum Atem- oder Herzstillstand bei Magnesium-Sulfat (Simhan 2007) sollte ein prophylaktischer Einsatz gut abgewogen werden. Besonders bei Kontraindikationen wie Herzerkrankungen, Hypertonie, Hyperthyreose, Anämie und Diabetes (DGGG, Leitlinien zur medikamentösen Wehenhemmung 2000) sollte vom prophylaktischen Einsatz wehenhemmender Substanzen eher Abstand genommen werden.

## Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der drei verschiedenen Operationsmethoden, Cerclage, TMV und Kombination der Beiden sowohl bei prophylaktischer, als auch bei therapeutischer Indikation miteinander verglichen. Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie mit 200 operativen Eingriffen an 171 Patientinnen, die im Zeitraum von 1997 bis 2010 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Rechts der Isar in München durchgeführt wurden.

Einer der Hauptgründe für Spätaborte und Frühgeburten sind aufsteigende vaginale Infektionen, die durch die Barrierebildung eines kompletten Muttermundverschluss verhindert werden sollen.

Bei 72 Einlingsschwangerschaften mit prophylaktischer Indikation zeigte sich eine deutlich längere Tragzeit nach TMV mit 138d, verglichen mit 113d nach Cerclage. Die Kombinationsoperation ergab mit 142d Tragzeitverlängerung keinen wesentlichen Vorteil. Die Unterschiede in der Tragzeit erreichten das Signifikanzniveau nicht. Hochsignifikante Ergebnisse zeigte der Vergleich von anamnestisch stattgefundenen Aborten und Frühgeburten mit denen nach TMV, bei der gleichen Patientengruppe. Die Spätabortrate konnte von 65% ohne auf 5% mit Operation, die Frühgeburtenrate von 55% ohne auf 25% mit TMV gesenkt und die Lebendgeburtenrate von 35% auf 95% mit TMV gesteigert werden.

Bei den 120 Eingriffen aus therapeutischer Indikation konnte mit der Kombinationsoperation eine signifikant längere Tragzeit von 95d, im Vergleich zu 76d mit TMV und 80d mit Cerclage, erreicht werden. Die Frühgeburtssrate <34.SSW betrug nach Kombination nur 22%, nach TMV 35% und nach Cerclage 37%.

Für Mehrlingsschwangerschaften ergaben sich bei den Ergebnissen keine prinzipiellen Unterschiede. Als mikrobiologische Nebenfunde erwiesen sich Enterokokken und Ureaplasmen als häufigste Keime in den Cervixabstrichen der Patientinnen mit Spätaborten und Frühgeburten. Der Nutzen einer perioperativen, prophylaktischen Antibiose und Tokolyse konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Die Nachteile dieser Studie waren folgende: es handelte sich um eine retrospektive Studie ohne unabhängige Patientenkontrollgruppe. Als Kontrollgruppe diente das gleiche Patientengut und deren geburtshilfliche Anamnese. Außerdem waren die Fallzahlen mit insgesamt 200 Eingriffen relativ gering, so daß in den Untergruppen zum Teil zu wenig Fälle vorlagen um die

Adjustierung der Delta-Tage oder eine Signifikanzprüfung durchzuführen. Aus diesen Gründen wären prospektive, randomisierte Multicenter-Studien mit größeren Fallzahlen notwendig, um den Nutzen des prophylaktischen TMV und der Kombinationsoperation von TMV und Cerclage aus therapeutischer Indikation weiter zu evaluieren. Die vorgelegte Arbeit soll dafür als Basis dienen.

**Klinische Empfehlungen, die sich aus den Ergebnissen dieser Studie ableiten lassen. Die Ergebnisse müssen allerdings durch größere Studienkollektive bestätigt werden, bevor die Empfehlungen allgemeine Gültigkeit erlangen können.**

1. In der **Anamnese**gruppe deutlich größere Tragzeitverlängerung mit **TMV** oder **Kombi**, als mit Cerclage alleine.  
=> aus **prophylaktischer Indikation** bei einem Risikokollektiv Durchführung eines **TMV** oder einer **Kombinationsoperation** empfohlen.
2. In der **CI/PB-** Gruppe **signifikant** größere Tragzeitverlängerung mit **Kombi**, als mit **TMV** alleine.  
=> aus **therapeutischer Indikation** (Cervixinsuffizienz oder Prolabierende Fruchtblase) ist, wenn möglich die **Kombi-OP** dem **TMV** alleine vorzuziehen.
3. In der **CI-Gruppe** **signifikant** größere Tragzeitverlängerung mit **Kombi**, als mit **TMV** oder Cerclage alleine.  
=> aus **therapeutischer Indikation** (Cervixinsuffizienz ohne prolabierende Fruchtblase) ist die **Kombi-OP** sowohl dem **TMV**, als auch der Cerclage alleine vorzuziehen.
4. Perioperative, **prophylaktische Antibiose** nach den Ergebnissen nicht zwingend notwendig.  
=> bei nachgewiesener Keimfreiheit kann auf perioperative, **prophylaktische Antibiose** verzichtet werden.
5. Perioperative, **prophylaktische Tokolyse** nach den Ergebnissen nicht zwingend notwendig.  
=> bei prophylaktischen Eingriffen kann auf eine **perioperative Tokolyse** verzichtet werden, möglicherweise bei späten prophylaktischen Operationen zu erwägen.

# Literaturverzeichnis

- (1) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. “Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2001) Nov; 185(5):1106-12.
- (2) American College of Obstetricians and Gynecologists. “Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery - ACOG practice bulletin number 47, October 2003”, *Obstetrics and gynecology*, (2003) Oct; 102(4):875-82.
- (3) Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, Ross S, Hannah ME. “Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2003) Dec; 189(6):1679-87.
- (4) Benson RC, Durfee RB. “Transabdominal cervicouterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency”, *Obstetrics and gynecology*, (1965) Feb; 25:145-55.
- (5) Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. “Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data”, *Obstetrics and gynecology*, (2005) Jul; 106(1):181-9.
- (6) Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. “Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis”, *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, (2010) Apr; 35(4):468-73.
- (7) Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GGMBH. BQS-Bundesauswertung – Geburtshilfe (2008).
- (8) Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. “Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment”, *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, (2008) May; 31(5):549-54.

- (9) Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. "Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (1990) Sep; 163(3):767-72.
- (10) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. "Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2002) (4):CD001060.
- (11) Crowther CA, Han S, Moore V. "Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2010) (7):CD000940.
- (12) Drakeley AJ, Roberts D, Alfirovic Z. "Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2003) (1):CD003253.
- (13) Esplin MS. "Preterm birth: a review of genetic factors and future directions for genetic study", *Obstetrical & gynecological survey*, (2006) Dec; 61(12):800-6.
- (14) Giffei JM. "Der totale Muttermundverschluss – Ein neues Verfahren zur Vermeidung der wiederholten Spätaborte und Frühgeburten", *Dissertation der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin*; 1990.
- (15) Goldenberg RL. "The management of preterm labor", *Obstetrics & Gynecology*, (2002) Nov; 100(5 Pt 1):1020-37.
- (16) Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Caritis SN, McNellis D. "The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (1996) Oct; 175(4 Pt 1):1047-53.
- (17) Hein M, Helmig RB, Schönheyder HC, Ganz T, Ulbjerg N. "An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2001) Sep; 185(3):586-92.

- (18) Hentschel J, Arlettaz R, Bühner C. “Überlebenschancen und Langzeitprognose bei Geburt in der Grauzone der Lebensfähigkeit”, *Der Gynäkologe*, (2001) Aug; 34(8):697-707.
- (19) Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. “Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study”, *Fertility and sterility*, (2012) Mar; 97(3):630-8. Epub 2012 Jan 21.
- (20) Hochuli E, Vogt HP. “Die Doppelcerclage”, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, (1987) Aug; 47(8):537-538.
- (21) Hormel K, Künzel W. “Der totale Muttermundsverschluß – Prävention von Spätaborten und Frühgeburten”, *Der Gynäkologe*, (1995) Mar; 28(3):181-186.
- (22) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. “The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network”, *New England Journal of Medicine*, (1996) Feb 29; 334(9):567-72.
- (23) Iams JD, Goldenberg RL, Romero R, Culhane JF. “Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth”, *The Lancet*, (2008) Jan 12; 371(9607):164-75.
- (24) Johnson JR, Iams JD (2010). “Cervical Insufficiency”, (<http://www.uptodate.com/contents/cervical-insufficiency>), 04.02.2011.
- (25) Kagan KO, To M, Tsoi E, Nicolaides KH. “Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length”, *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, (2006) Dec; 113 Suppl 3:52-6.
- (26) Klein LL, Gibbs RS. “Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2004) Jun; 190(6):1493-502.
- (27) Lash AF, Lash SR. “Habitual abortion; the incompetent internal os of the cervix”, *American journal of obstetrics and gynecology*, (1950) Jan; 59(1):68-76.

- (28) Lockwood CJ (2012). "Pathogenesis of spontaneous preterm birth", (<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis--of-spontaneous-preterm-birth>), 20.01.2012.
- (29) McDonald IA, "Suture of the cervix for inevitable miscarriage", *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire*, (1957) Jun; 64(3):346-50.
- (30) Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. "The preterm prediction study: a clinical risk assessment system", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (1996) Jun; 174(6):1885-93; discussion 1893-5.
- (31) MRC/RCOG, Macnaughton MC, Chalmers IG, Dubowitz V, Dunn PM, Grant AM, McPherson K, Pearson JF, Peto R, Turnbull AC. "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", *British journal of obstetrics and gynaecology*, (1993) Jun; 100(6):516-23.
- (32) Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, Thom E, Miodovnik M, Caritis SN, Dombrowski M; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). "Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery", *Obstetrics and gynecology*, (2008) Sep; 112(3):508-15.
- (33) Noori M, Helmig RB, Hein M, Steer PJ. "Could a cervical occlusion suture be effective at improving perinatal outcome?", *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, (2007) May; 114(5):532-6.
- (34) Norwitz ER (2010). "Prevention of spontaneous preterm birth", (<http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-spontaneous-preterm-birth>), 04.02.2011.
- (35) Norwitz ER (2010). "Transvaginal cervical cerclage", (<http://www.uptodate.com/contents/transvaginal-cervical-cerclage>), 04.02.2011.
- (36) Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. "Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk

for spontaneous preterm birth”, *JAMA: the journal of the American Medical Association*, (2001) Sep 19; 286(11):1340-8.

(37) Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hauth JC. “Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2009) Oct; 201(4):375.e1-8.

(38) Pelham JJ, Lewis D, Berghella V. “Prior cerclage: to repeat or not to repeat? That is the question”, *American journal of perinatology*, (2008) Aug; 25(7):417-20. Epub 2008 Jun 10.

(39) Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. “Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (2008) Sep; 199(3):287.e1-8.

(40) Saling E. “Early total occlusion of os uteri prevent habitual abortion and premature deliveries”, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie*, (1981) Oct; 185(5):259-61.

(41) Saling E. “Early total operative occlusion of the cervix in anamnestic abortion and premature labor risk”, *Der Gynäkologe*, (1984) Apr; 17(4):225-227.

(42) Saling E, Schumacher E. “Total surgical cervical occlusion. Conclusions from data of several clinica, which use total surgical cervical occlusion”, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, (1996) May-Jun; 200(3):82-7.

(43) Saling E, Schreiber M (2003). “Früher Totaler Muttermund-Verschluss (FTMV)”, (<http://www.saling-institut.de/german/04infoph/04tmv.html>), 04.02.2011.

(44) Schneider KTM, Husslein P, Schneider H. “Die Geburtshilfe”, *Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York*, 2. Auflage (2004).

(45) Schneider KTM, Husslein P, Schneider H. “Die Geburtshilfe”, *Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York*, 4. Auflage (2011).

(46) Schulze G. “Ergebnisse des Frühen Totalen Muttermundverschlusses nach Saling

- (FTMV) bei Mehrlingsschwangerschaften – eine retrospektive Studie der Jahre 1995 - 2005“, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, (2008); 212:13-17.
- (47) Secher NJ, McCormack CD, Weber T, Hein M, Helmig RB. “Cervical occlusion in women with cervical insufficiency: protocol for a randomised, controlled trial with cerclage, with and without cervical occlusion”, *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, (2007) May; 114(5):649, e1-6.
- (48) Shirodkar VN, “A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy”, *The Antiseptic*, (1955) 52(4):299-300.
- (49) Simhan HN, Caritis SN. “Prevention of preterm delivery”, *The New England journal of medicine*, (2007) Aug 2; 357(5):477-87.
- (50) Szendi B. “Vollständiges Zusammennähen des äußeren Muttermundes auf blutigem Wege zur Verhinderung von vorgeschrittenen Abortus und Frühgeburten”, *Zentralblatt für Gynäkologie*, (1961) 83:1083-1087.
- (51) Szendi B. “Verhinderung von fortgeschrittenen Fehl- und Frühgeburten durch vollkommenen Muttermundverschluss auf blutigem Weg”, *Acta Chirurgica II*, (1961) 413-418.
- (52) To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. “Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial”, *The Lancet*, (2004) Jun 5; 363(9424):1849-53.
- (53) Tomic V, Tomic J. “Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over”, *Archives of gynecology and obstetrics*, (2011) Dec; 284(6):1411-6. Epub 2011 Mar 20.
- (54) Vetter K, Kilavuz Ö. “Zervixinsuffizienz: operative Möglichkeiten”, *Der Gynäkologe*, (2001) Aug; 34(8): 726-731.
- (55) Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker. “Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome”, *Seminars in fetal & neonatal medicine*, (2004) Dec; 9(6):429-35.

- (56) Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. “Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts”, *Seminars in reproductive medicine*, (2007) Jan; 25(1):69-79.

# Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, daß ich die der  
Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Verschlusoperationen am Muttermund  
- Maßnahmen zur Schwangerschaftsverlängerung  
bei hohem Frühgeburtsrisiko -**

in der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar  
unter Anleitung und Betreuung durch  
Frau PD Dr. med. Bettina Kuschel  
ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5  
angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe die Dissertation in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in ..... veröffentlicht.  
Die Fakultät für ..... hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- Ich habe bereits am ..... bei der Fakultät für ..... der Hochschule ..... unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema ..... die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: ..... .

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den 25.05.2012

---

Andrea Grass

# Curriculum vitae

**Name:** Grass (geb. Rothe)

**Vorname:** Andrea

**Geburtsdatum:** 09. Januar 1970

**Geburtsort:** München

**Konfession:** Römisch-katholisch

**Familienstand:** Verheiratet mit dem Gynäkologen Dr. med. Marcus Grass

**Kinder:** Marietta Grass, geboren am 23.03.2004  
Victoria Grass, geboren am 19.03.2006  
Constantin Grass, geboren am 05.10.2008

**Eltern:** Dr. med. Rainer Rothe, Facharzt für Radiologie  
Dr. med. Claudia Rothe, Prakt. Ärztin und Logotherapeutin

**Schulbildung:** 1976-1980 Grundschule München-Harlaching  
1980-1985 Gymnasium der Armen Schulschwestern am Anger  
1980-1989 Dante-Gymnasium München mit Abschluß Abitur

**Medizinstudium:** Immatrikulation an der LMU München  
im Fach der Humanmedizin zum Wintersemester 1989

Ärztliche Vorprüfung (Physikum) 1991  
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1993  
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1995

PJ Innere Medizin / I. Med. Klinik – München  
PJ Chirurgie / KH III Orden – München  
PJ Gynäkologie/Geburtshilfe / I. UFK – München

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1996

**Facharztausbildung:** 09/1996 – 02/1998 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für  
Gynäkologie und Geburtshilfe am städt. KH Harlaching –  
München (Prof. Jonatha)

Approbation als Ärztin zum 1. März 1998

05/1998 – 12/1998 Assistenzärztin in der Weiterbildung am KKH Garmisch–Partenkirchen (Prof. Genz)

01/1999 – 03/2000 Ärztin und Tauchlehrerin im Hotel Velidhu Resort, Malediven

05/2000 – 02/2004 Assistenzärztin in der Weiterbildung an der Frauenklinik Dr. Geisenhofer München

Facharztprüfung am 12. Mai 2005  
(Bayerische Landesärztekammer)

**Promotion:**

Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum Rechts der Isar  
(Direktorin: Prof. Dr. med. M. Kiechle / PD Dr. med. B. Kuschel)

Februar 2011 bis Mai 2012

Thema: „Verschlußoperationen am Muttermund – Maßnahmen zur Schwangerschaftsverlängerung bei hohem Frühgeburtsrisiko –“

# Danksagung

Meine vorliegende Dissertation wurde in der Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (Direktorin: Prof. Dr. med. Marion Kiechle) angefertigt.

Ich danke der Direktorin, Frau Prof. Dr. M. Kiechle, und dem Leiter der Abteilung für Pränatalmedizin, Herrn Prof. Dr. K.T.M. Schneider, die mir die Möglichkeit gaben, diese Arbeit an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar in München durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. B. Kuschel, sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die umfassende und geduldige Betreuung, die wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beitrug.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Dr. F. Ohnolz, die mich in das Thema ausführlich einarbeitete und mir stets zahlreiche Anregungen und Hilfestellungen gab.

Gedankt sei auch Herrn Dr. T. Schuster aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (Direktor: Prof. K. A. Kuhn) für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen meiner Arbeit.

Frau Steinhäuser aus dem Archiv der Frauenklinik danke ich für die geduldige Hilfe bei der Beschaffung der Krankenakten.

Herrn Werner, dem Datenschutzbeauftragten der TU München gilt mein Dank für die Prüfung der Datenschutzrechte bei der Erhebung der Patientendaten meiner Arbeit.

Großer Dank gilt meinem Ehemann, der mir viele Hilfestellungen gab und dadurch wesentlich zum Erfolg meiner Arbeit beitrug.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die viel Zeit opferten und bei meinen Kindern, die die Mutter oft entbehrten, um die Fertigstellung meiner Arbeit zu ermöglichen.